

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Radyoterapi

Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Dr. Hale Başak ÇAĞLAR

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Küçük hücre dışı akciğer kanseri sıklığını artırarak görülmeye devam etmektedir. Tanı konulan hastaların en az yarısında tedavi süresince radyoterapi gerekliliği olmaktadır. Erken evre hastalık tanısı alan ve medikal nedenlerden inoperabl hastalarda stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) yeni standart tedavi olarak yerini almıştır. Opere edilmiş hastalarda mediastinal tutulum veya cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı durumunda postoperatif radyoterapi uygulanması uygundur. Evre III hastalıkta ise kemoterapi ile eş zamanlı olarak radyoterapi yapılır. Yeni tedavi tekniklerinin, tedavi hesap algoritmalarının, tümörün doğru hedeflenmesinin iyileştirilmesi ile tedavi yanıtının artırılması ve toksisitenin azaltılması mümkün olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, radyoterapi.

SUMMARY

The incidence of non-small cell lung cancer is increasing every year. More than 50% of the patients will be in need of radiotherapy all throughout their treatment. The new standard of care in medically inoperable disease is stereotactic body radiotherapy (SBRT). For operated patients adjuvant radiotherapy is performed for patients whose tumor continues in the surgical margins or has metastases to the mediastinal lymph nodes. In stage III disease the current standard is still concurrent chemoradiation. With the evolution of the new treatment technologies both in treatment planning and image guidance has let superior outcomes with decreased amount of toxicity.

Key Words: Lung cancer, radiotherapy.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Hale Başak ÇAĞLAR
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul
e-posta: halebasakcaglar@gmail.com

GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) birlikte veya ayrı ayrı ama sık kullanılan tedavi yöntemleridir. Kullanım şekilleri hastalığın evresi ve hastanın genel durumu ile belirlenmelidir.

RT, akciğer kanserinin her evresinde uygulanabilmektedir:

1. Erken evre ve medikal inoperabl hastalıkta küratif stereotaktik ablatif RT (SABR),
2. Postoperatif RT,
3. Lokal ileri evre hastalıkta KT ile kombine,
4. Metastatik hastalıkta palyatif RT.

Bu makalede özellikle ilk üç başlıkla ilgili olarak mevcut kanıt eşliğinde bilgiler verilecektir.

ERKEN EVRE HASTALIKTA STEREO-TAKTİK ABLATİF RADYOTERAPİ (SABR)

Erken evre KHDAK geleneksel olarak cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilir ve evre IA hastalıkta beş yıllık sağkalım süreleri %80'in üzerindedir^(1,2). Eşlik eden medikal ko-morbiditeler nedeniyle cerrahiye tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak konvansiyonel radyoterapi uygulanması gündeme gelmiştir. Bu uygulamalarda tedavi sonuçları oldukça kötüdür; %50'nin üzerinde lokal relaps ve %15-30 uzun dönem sağkalım süreleri mevcuttur⁽³⁻⁵⁾. Bu uygulamada konvansiyonel fraksiyonasyonla 70 Gy verilmekte ve 30 aylık lokal progresyonsuz sağkalım süreleri %24 olarak bildirilmiştir⁽⁶⁾. Lokal olarak tümörün kontrol altına alınabilmesi için yüksek radyasyon dozları gerekmektedir^(7,8); bu durum hem tek merkezli çalışmalarda hem de çok merkezli RTOG faz I ve faz II çalışmalarda gösterilmiştir⁽⁹⁻¹²⁾. RTOG çalışmasında radyasyon dozunun 77.4-83.8 arasında verilmesi durumunda iki yıllık lokal kontrolün %50-78 arasında olabildiği kanıtlanmıştır. Bunu sağlamak için en az üç boyutlu konformal RT (3 DCRT) ile geride kalan sağlam akciğer dozlarını belirli seviyelerin altında tutulması gereklidir⁽¹³⁾.

Bu kadar yüksek radyasyon dozunu konvansiyonel fraksiyonasyon (günde 1.8-2 Gy) ile uygulama toplam tedavi süresinin 10 haftadan daha fazla olmasına; bu sayede tümör hücrelerinde akselere repoulasyona neden olmaktadır. Erken evre akciğer kanserinde tümör boyutunun küçük olması nedeni ile tedavi alanı da küçüktür. İntrakranial stereotaktik radyocerrahiden elde edilen uzun süreli ve başarılı sonuçlar göz önüne

alınarak bu tür yaklaşımların ekstrakranial tümörlerde de uygulanması araştırılmaya başlanmıştır. Bu teknikte hastanın çok iyi bir şekilde immobilize edilmesi, ileri görüntüleme tekniklerinden faydalanılması ve oldukça yüksek (ablatif) radyasyon dozunun sadece çok iyi belirlenmiş tümör bölgesine çok kısa sürede verilmesi söz konusudur. Kısa süreli tedavi sayesinde tümörün repopülasyonu engellenmektedir. Bu tedaviye stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) veya stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) adı verilmektedir. Hedefin tam kenarında çok keskin bir doz düşüşü ve hedefin çok net bir hassasiyetle tedavi edilmesi sonucunda normal doku hasarı minimum olmaktadır⁽¹⁴⁾. Bu özellikleri nedeniyle SABR medikal nedenlerle opere edilemeyen erken evre akciğer kanseri hastalarında kullanılmaya başlanmış ve klinik çalışmalar sonucunda cerrahi ile benzer sonuçlar bildirilmiştir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Medikal inoperabilite tanımlaması ya objektif kriterlere dayanan kötü pulmoner fonksiyon ile veya göğüs hastalıkları veya toraks cerrahisi tarafından yapılmıştır⁽¹⁸⁾. Cerrahi için kontrendikasyonlar arasında pulmoner hipertansiyon, ciddi organ hasarı ile birlikte olan diyabet, ciddi serebral, kardiyak veya periferik vasküler hastalıklar ve ciddi kalp yetmezliği sayılabilir.

Erken evre hastalıkta SABR ile ilgili yayınlanmış birçok makale bulunmaktadır. Bu çalışmalara genellikle 6 cm'den küçük tümörü olan 60-78 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir. Takip süreleri ise oldukça farklıdır. Tedavi uygulaması sonrasında takip genellikle toraks BT ve PET-CT ile yapılmıştır. Lokal rekürrens tümör çapında %20-25'ten fazla büyüme veya tedavi sonrası biyopside canlı tümör varlığı olarak, rejyonel rekürrens tedavi alanı dışında (çoğunlukla lenf nodu), uzak rekürrens ise torasik kavitenin dışında tümör rekürrensi olarak tanımlanmıştır. Evre I lezyonlarda bir-beş yıllık lokal kontrol %80'in üzerinde ve üç-beş yıllık sağkalım ile hastalığa bağlı sağkalım süreleri %57 ± 15 ve %45 ± 20 ve %72 ± 11 ve %56 ± 16 olarak bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Otuz aydan daha uzun süreli takibi olan çalışmalarda lokal rekürrensler sıklıkla %10'un altında ve uzak başarısızlık ise %11-29 arasındadır⁽²⁰⁻²⁴⁾.

Tedavi başarısını etkileyen etmenler arasında biyolojik efektif dozun 100 Gy üzerinde olması birçok çalışma tarafından gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Bu doz farklı fraksiyon şemaları ile verilebilir, ancak hala en ideal doz ve fraksiyon sayısı hakkında net bir tanımlama bulunmamaktadır^(26,27). Yüksek lokal kontrol oranlarına rağmen uzak metastaz hala çok sık görülen başarısızlık nedenidir ve bu tedavilere sistemik tedavinin eklenmesi araştırma konusu olmalıdır.

Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği (ASTRO), SABR ile ilgili ilk rehberini 2004 yılında yayınlamış ve 2010 yılında güncellenmiş, erken evre akciğer kanserinde SABR ile ilgili ek raporu da 2010 senesinde yayınlamıştır⁽²⁸⁻³⁰⁾. Bu yayına göre SABR beş ya da daha az fraksiyonda uygulanması gereken bir tedavi olup, oldukça sınırlı bir alana çok yüksek doz tedaviler uygulandığı için ileri teknoloji ile birleştirilmesi gereken bir yöntemdir. Cihazların ve tedavilerin kalite kontrollerinin sıklıkla yapılması önerilmektedir. Kalite kontrol programı içinde cihazın kesinliğinin kontrolü ve bunun yanı sıra tedavi uygulayan ekibin eğitimi de kapsamaktadır. Torasik kavite içindeki tümörlerin hareketli olması nedeni ile 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi ve solunum hareketlerini kısıtlayan yardımcı cihazların kullanımı esastır⁽³¹⁻³⁶⁾. Bu cihazlar arasında abdominal kompres, solunum takibi, tümör takibi veya aktif nefes kontrol sistemleri sayılabilir. Tedavi planlama sırasında kompleks algoritmalar kullanılarak dokular arasındaki homojenite farkı göz önüne alınmalıdır⁽³⁷⁾.

Çok Merkezli Çalışmaların Sonuçları

Onishi ve arkadaşları Japonya'daki 14 merkezde tedavi edilen 257 evre I (164 T₁N₀, 93 T₂N₀) akciğer kanseri hastası retrospektif olarak değerlendirildi⁽²⁵⁾. Hastaların medyan yaşı 74, 164 hasta T₁N₀ ve geri kalan 93 hasta ise T₂N₀ hastalık idi. Hastalara üç boyutlu konformal SBRT tedavi planlaması uygulandı. İzomerkeze 1-22 fraksiyonda 18-75 Gy tedavi uygulandı. Medyan biyolojik efektif doz 111 Gy idi. Medyan 38 aylık takip ile %10 lokal progresyon saptanan çalışmada beş yıllık sağkalım süresi 100 Gy üzerinde alan hastalarda %70 olarak bildirildi. Hastaların %5'inde \geq grade 2 pulmoner toksisite görülmüştür. Retrospektif olmasına rağmen akciğer kanserinde SBRT ile ilgili ilk yayın olmuştur.

Avrupa'dan yayınlanan bir başka çok merkezli çalışmada ise Baumann ve arkadaşları medikal inoperabl evre I akciğer kanseri hastalarına uygulanan SABR'nin üç yıllık sonuçları yayınlandı⁽²¹⁾. Toplam yedi merkezden 57 T₁N₀ (%70) ve T₂N₀ (%30) hasta çalışmaya dahil edildi ve 36 boyunca takip edildi. Hastalara üç fraksiyonda 15 Gy tedavi verildi. Üç yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %52, bir, iki ve üç yıllık tüm sağkalım %86, %65 ve %60, hastalığa spesifik sağkalım ise %93, %55 ve %88 olarak bildirildi. Uzak metastaz %16 olarak rapor edilmiştir; bu oranın T₂ tümörlerde daha belirgin olduğu görülmüştür (%41 vs. %18).

Amerika'nın çok merkezli çalışması RTOG 0236 çalışmasında ise medikal inoperabl evre I KHDAK hastalarına 3 fraksiyonda uygulanan 54 Gy SABR araştırılmıştır⁽¹⁸⁾. Çalışmaya toplam 56 hasta dahil edilmiş (44 hasta T₁, 11 hasta T₂) ve medyan 34.4 aylık takiplerde üç yıllık primer lokal kontrol oranı %97.6, medyan sağkalım 48 ay olarak bildirilmiştir.

SABR Yan Etkiler

Tedavi uygulama sırasında ortaya çıkan yan etkiler olarak tanımlanan akut yan etkiler genellikle ya hiç görülmez veya çok azdır; hastalarda belirgin bir sıkıntı görülmeden tedavi tamamlanır⁽²⁰⁻²⁵⁾. En sık görülen yan etkiler arasında radyasyon pnömonisi, özefajit, cilt reaksiyonları, göğüs duvarı ağrısı ve yorgunluktur. Bazı cihazlar için uygulama öncesinde yerleştirilmesi gereken işaretleyicilerin takılması sırasında göğüs tüpü gerektiren pnömotoraks %10-20 oranında belirtilmiştir⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Geç dönemde en sık pulmoner toksisite görülür. Çoğunlukla SABR ile pulmoner fonksiyonlarda bozulma pek görülmez, bilakis bazı hastalarda pulmoner semptomlarda düzelleme görülür⁽⁴⁰⁾. Pulmoner fonksiyonlarda azalma asemptomatik veya geçici olabilir. Tedavi öncesi pulmoner fonksiyonun derecesi tedavi toksisitesi belirleyen en önemli etmenlerden biridir ve bu nedenle çok iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Tedavi uygulanan lezyon sayısı da göz önüne alınmalıdır. Kot kırıkları ise genellikle asemptomattır veya bildirilmemiştir. Bu toksisitenin en önemli nedeni tümörün göğüs duvarına yakınlığı ve bu bölgenin aldığı radyasyon dozudur⁽⁴¹⁾. Brakial pleksopati apikal yerleşimli tümörlerde araştırılmış ve maksimum dozun 3 veya 4 fraksiyonda 26Gy'in altında olması önerilmiştir⁽⁴²⁾.

Santral Yerleşimli Tümörlerde SABR

Mediastinal yapılara yakın olan lezyonlarda 3 fraksiyonda uygulanan 60 Gy ile ciddi toksisite oranlarında belirgin artış gözlemlenmiştir⁽⁴³⁾. Daha az hasta sayısı ve retrospektif çalışmalarda daha düşük dozların daha uzun fraksiyonlarda verilmesinin daha güvenilir olduğu gösterilmeye başlanmıştır⁽⁴⁴⁾. Hali hazırda santral yerleşimli tümörlerde SABR uygulama şemasının güvenilirliğini araştıran bir RTOG çalışması hasta alınmasına devam etmektedir.

Yanıt Değerlendirme

SABR sonrasında görülen radyolojik ve metabolik değişiklikler konvansiyonel uygulamalardan daha

farklıdır ve akut dönemde hiçbir değişiklik görülmesinde ciddi buzlu cam manzarasına kadar geniş bir yelpazededir. Uzun dönemde ise kitle veya skar benzer görüntüler mevcuttur. Bu durumda lokal rekürrensten ayırt edilmesi imkansız hale gelmektedir. Bu durumda PET etkili olabilmektedir; tedaviden altı ay sonra elde edilen görüntüleme beş ve üzeri SUV düzeylerinin lokal rekürrens ile uyumlu olabileceği bildirilmiştir⁽⁴⁵⁾.

Operabl Hastalarda SABR

Operabl hastalarda SABR'nin etkinliğini faz II ve faz III çalışmalarda araştıran çalışmalar devam etmektedir, devam eden çalışmalardan biri ise yetersiz hasta alımı olması nedeni ile kapatılmıştır.

POSTOPERATİF RADYOTERAPİ (PORT)

PORT ile lokal rekürrenslerin %25-35 oranında azaldığı birçok retrospektif çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan radyoterapi teknikleri genellikle eskidir, bu nedenle dikkatle değerlendirilmiştir. 60'lı yıllardan beri birçok randomize çalışma da cerrahiye radyoterapi eklenmesinin lokal kontrole ve sağkalıma etkisi araştırılmaktadır. Bu çalışmalarda toplam doz 1.8-2.6 Gy'lik fraksiyon dozları kullanılarak 40-60 Gy arasındadır, sonuçlar çok çeşitli olmakla beraber çoğunluğunda etkisiz olarak sonuçlanmıştır. Ancak daha önce de belirtildiği gibi bu çalışmaların çoğunda bilgisayar destekli planlamalar yapılmadan, ön-arka alanlar kullanılmış ve bu nedenle sonuçlar kötü, toksisite ise fazla olmuştur.

1998 yılında yayınlanan PORT meta-analizinde evre I ve II, N₀ veya N₁ hastalıkta PORT uygulamasının sağkalım üzerine zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁶⁾. Bu analiz, 1965 yılından beri yapılan eski çalışmaları dahil etmesi, çoğunluk çalışmada kobalt cihazlarının kullanılmış olması ve geniş tedavi alanlarının uygulanmış olması nedeni ile oldukça yoğun eleştirilmiştir. Son zamanlarda teknolojinin gelişmesi ve daha emniyetli tedavilerin uygulanmaya başlaması nedeni ile bu analiz günümüzdeki durumu yansıtmayabilir. 1997 yılından sonra PORT'ı inceleyen çalışmaların ise hem sayısı az hem de konuyu direk inceleyen çalışmalar olmaması nedeni ile kesin sonuçlar almak mümkün değildir. Bu nedenle özellikle postoperatif kemoterapi varlığında PORT etkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Opere olmuş hastalarda adjuvan kemoterapinin etkinliğini araştıran bir faz III randomize çalışma olan ANITA çalışması kendi hasta grubunda postoperatif radyoterapinin etkinliğini araştırmıştır⁽⁴⁷⁾. Randomize edilen 840 hastanın

232'sine kliniğin uygulamasına bağlı olarak PORT uygulanmış ve N₁ hastalıkta adjuvan kemoterapi varlığında sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (medyan sağkalım 93.6 ay vs. 46.6 ay). N₂ hastalıkta ise sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (medyan sağkalım 23.8 ay vs. 47.4 ay). Ancak RT uygulaması gruplarda eşit dağılmamış ve analiz retrospektif olarak yapılmıştır.

PORT Toksikitesi

PORT çalışmalarında çoğunlukla kardiyak ve pulmoner toksisite ve kanser dışı nedenlerden ölüm gözlenmiştir. Bunların nedeni çoğunlukla eski teknolojidir. Bilgisayar destekli ve 3 boyutlu RT planlamaların kullanılması ise hedefin daha iyi sardırılması ve normal dokuların ışınlanmasının azaltılması mümkündür. Yapılan çalışmalar daha modern teknikler kullanılarak yapılan PORT'un tedavi bağlı toksisitesinin daha eski tekniklerle yapılanlara göre daha az olduğunu göstermiştir⁽⁴⁸⁾.

Radyasyon Dozu

Hiçbir randomize çalışmada bu sorunun cevabı aranmamıştır ve çalışmalarda çok farklı şemalar kullanılmıştır. Daha yakın tarihlerde yapılmış olan üç büyük randomize çalışmada konkomitan KT ile birlikte 50 Gy + rezidü hastalık varlığında 10 Gy eklenmesinin etkin ve emniyetli olduğu gösterilmiştir. Günümüzde N2 hastalık haricinde hiçbir grup hastalıkta PORT yapılmasının kanıtı bulunmamaktadır. N₂ hastalık dışında pozitif cerrahi sınır varlığında da 60-66 Gy tedavi uygulanması önerilir.

LOKAL İLERİ EVRE HASTALIK

Lokal ileri evre hastalık yeni tanı konulan olguların ortalama 1/3-1/4'ünü oluşturur. Son zamanlardaki gelişmelere rağmen hala en karmaşık ve heterojen hastalık gurubunu oluşturmaktadır.

N2 Hastalıkta Multimodalite Tedavi

İpsilateral mediastinal lenf nodu metastazı varlığı anlamına gelen N₂ hastalığı bir takım kriterlere göre daha homojen başlıklar altında gruplandırmak hem evrelendirmeyi geliştirmek hem de en uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi için zemin oluşturmaktadır. Bu kriterler arasında tek istasyon hastalık varlığı, cerrahi rezeksiyon sonrası saptanan mikroskobik hastalık varlığı, beş ve altı numaralı istasyonlarda hastalık varlığı ve küçük hacimli hastalık varlığı sayılabilir. Evre IIIA hastalık birçok klinik çalışmalarda farklı tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmiş-

tir. Bu çalışmaların çoğunluğu randomize olmaması, yetersiz preoperatif evreleme ve heterojen hastalık grubu olması nedeniyle net sonuçlara varmaktan yoksundur. Bu evrede halen standart tedavi eş zamanlı kemoradyoterapidir. Seçilmiş hasta grubunda cerrahi öncesinde indüksiyon kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulaması umut verici sonuçlar vermiş olmasına rağmen hasta sayısının azlığı ve takip süresinin kısa olması nedeniyle standart değildir.

Küratif Konkomitan Kemoradyoterapi

1980'li yıllarda yayımlanan RTOG 73-01 çalışmasına dayanarak minimum 60 Gy tek başına RT bu hastalığın standart tedavisini oluşturmaktadır⁽⁴⁹⁾. Bu çalışma sonucunda, lokal kontrolün yüksek olmasına rağmen uzak metastaz oranlarının çok yüksek olması nedeni ile tedaviye KT eklenmesi gündeme geldi. Erken dönemde KT eklenmesi RT'nin önüne veya arkasına olacak şekilde yani "ardışık" iken, zamanla "konkomitan" uygulamanın daha başarılı sonuçlara neden olduğu belirlendi. Auperin ve arkadaşlarının 2010 senesinde yayımlandığı meta-analizde, 1205 hasta bilgisi değerlendirilmiş ve medyan altı yıllık takipler ile konkomitan KRT uygulamasının ardışık uygulamaya göre belirgin daha fazla sağkalım avantajı olduğu saptanmıştır⁽⁵⁰⁾. Akut özefagus toksisitesi konkomitan uygulama ile daha fazladır.

Hiperfraksiyasyon veya akselere RT uygulaması adı altında farklı fraksiyasyon şemaları uygulamaları da söz konusudur. Hiperfraksiyasyon fraksiyon başına daha düşük dozlar ile günde iki veya daha fazla fraksiyonda tedavi uygulanmasıdır. Bu toplam tedavi dozunda artma ve tedavi süresinde kısaltmaya dolayısı ile daha etkin bir tedavinin daha az yan etki ile uygulanmasına neden olur. Akselere RT ise haftalık fraksiyon sayısının artırılması ve toplam tedavi süresinin kısaltılmasını sağlayan şemadır. Bu durumda akselere repopülasyon sorununu engelleme söz konusudur. Farklı fraksiyon şemalarının etkinliği birçok faz III çalışmada tek başına veya KT ile birlikte araştırılmış; tek başına konvansiyonel fraksiyasyonda uygulanan RT'e göre daha etkin olduğu ispat edilmiş iken konkomitan uygulamalara göre bir avantajı yoktur⁽⁵¹⁾.

Son zamanlarda RT tekniğinde, özellikle tümörün belirlenmesinde, tedavi planlamasında ve tedavinin uygulamasında çok belirgin gelişmeler olmaya başlamıştır. Bu gelişmelerin çoğu günlük pratikte kullanılmaya başlanmış; hasta immobilizasyonu, solunumla oluşan tümör hareketi, tümörün tüm sınırlarının net olarak belirlenmesi ve RT uygulaması sırasında çevredeki normal dokuların maksimum oranda korunmasını sağlamaya çalışmaktadır. Bu gelişmele-

rin patolojik mediastinal evre gerilemesi, patolojik mediasteninin sterilizasyonu ve patolojik tam yanıt oranlarını artırdığı ve bunu toksisiteyi artırmadığı klinik çalışmalarda ispat edilmiştir⁽⁵²⁾. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada bilgisayar destekli RT planlamasının ölüm riskinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Avrupa Kanser Araştırma Cemiyeti (EORTC) 2010 senesinde akciğer kanserine radyoterapi uygulaması sırasında teknolojinin ne şekilde uygulanması gerektiği ile ilgili tavsiyeleri içeren bir rapor yayımlamıştır⁽⁵³⁾. Bu tavsiyeler hastanın immobilizasyonunun tekrarlanabilirliğinin artırılması, solunum ile tümör hareketlerinin saptanması ve tedavi planlamasına bütünleştirilmesi, dört boyutlu görüntüleme sırasında dikkat edilmesi gereken konular ve tümörün sınırlarının belirlenmesi ve tedavi planlamasında PET-CT'nin kullanılması, hedefin belirlenmesi, tedavi planlama ve algoritmalar konularını içermektedir.

Hedefin belirlenmesi sırasında solunum ile tümör hareketi oldukça önemli bir konudur. Solunum ile korele edilen BT görüntüleri tümörün hareketlerini göz önüne alır ve bu teknikle tümör hareketi 3 boyutlu olarak belirlenebilir. EORTC tavsiyelerinde sadece tümörün değil aynı zamanda kritik organ hareketlerinin de değerlendirilmesi gerekliliği bildirilmiştir.

RT planlamasında PET-CT'nin kullanımı birçok çalışmada değerlendirilmiştir. RTOG 0515, PET-CT kullanımının radyoterapi planlamasına etkisi araştırılmış ve elektif nodal alanlardaki tedavi başarısızlıklarını araştırmış prospektif bir faz II çalışmadır. Medyan 12.9 aylık takip ile PET-CT ile belirlenen tümör hedef hacimlerinin daha küçük, normal akciğer dokusunun aldığı dozların daha az olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁴⁾. RT devam etmekte iken alınan PET-CT görüntüleri ile tedavi planlamasının modifiye edildiği adaptif tedavi çalışmaları halen devam etmektedir.

Tedavi öncesi yapılan incelemeler sonucunda hastalık tarafından tutulmayan lenf nodlarının RT alanına dahil edilmesi anlamına gelen elektif nodal ışınlama (ENI) son zamanlarda oldukça tartışmalı bir konudur. Konkomitan KRT uygulaması sırasında ENI yapılmasını haklı kılan bir kanıt bulunmamaktadır. Retrospektif ve prospektif çalışmalara göre tedavi edilmeyen lenf nodlarında izole başarısızlık %6'nın altındadır. Bu konu ile ilgili tek randomize çalışma Çin'den gelmiş ve 2007 senesinde yayımlanmıştır. Toplam 200 hasta elektif veya tutulmuş lenf nodu ışınlanması koluna randomize edilmiş, yanıt oranları ve beş yıllık lokal kontrol oranları sadece tutulmuş

lenf nodları ışınlanan hastalarda daha yüksek olarak bildirilmiştir. Toksikite ise (radyasyon pnömonisi, özefajiti, miyelosüpresyon ve radyasyon perikarditi) ENI kolunda daha fazla görülmüştür⁽⁵⁵⁾.

Radyoterapinin temel kurallarından biri dozun artması ile tümör sterilizasyonunun artmasıdır. Akciğer kanseri birçok kritik organ ile çevrili olması nedeni ile teknolojik dönem öncesinde bu bölgenin RT'si sırasında dozun artırılması mümkün olmamaktaydı. Teknolojik gelişmelerin birçok klinik tarafından uygulanır hale gelmesi ile birlikte düzenlenen birçok faz I ve II çalışmalar sonucunda KT ile kombine uygulanan 74 Gy RT'nin umut verici sonuçlar sergilediği gösterilmeye başlandı. RTOG 0117 çalışmasında haftalık karboplatin/paklitaksel KT'si ile birlikte uygulanan 74 Gy RT'nin maksimum tolere edilen doz olduğu belirlenmiştir⁽⁵⁶⁾. Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın 53'ü değerlendirmeye alınmış ve medyan 19.3 aylık takipler sonucunda medyan sağkalım 25.9 ay olarak hesaplanmış; ciddi toksisite ise 12 hastada gözlemlenmiştir. CALGB 30105 çalışması da 74 Gy tedavinin etkinliğini doğrulamıştır⁽⁵⁷⁾. Bu doğrulama sonucunda RT doz artırımı randomize bir çalışmada 60 Gy standart doz ile karşılaştırılmış (RTOG 0617) ancak etkinliği gösterilememiştir. Dolayısı ile lokal ileri evre hastalıkta standart tedavi hala 60 Gy RT ve eş zamanlı KT uygulamasıdır⁽⁵⁸⁾.

Toksikite ve Belirleyicileri

İyonizan radyasyona en hassas dokulardan biri akciğerdir ve normal akciğer doku hasarı başarıyı etkileyen en önemli olumsuz faktörlerden biridir. RT ile eş zamanlı uygulanan KT'de toksisitenin artmasına neden olmaktadır. Teknolojideki gelişmeler sayesinde pulmoner komplikasyon oranları belirgin olarak azalmıştır. Akut yan etkiler RT uygulamasından bir-üç hafta sonra başlar ve en önemli semptomu dispne'dir. Genellikle geri dönüşümsüz olan kronik akciğer hasarı ise 6-24 ay sonra görülmeye başlar. Radyasyona bağlı pulmoner toksisitenin belirleyicileri olarak birçok dozimetrik parametre araştırılmış ve belli bir dozu alan akciğer hacminin etkili parametre olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾. Yoğunluk ayarlı RT daha hedeflenen dozun sadece hedef volüme verilmesini sağlayan ve bu şekilde de sağlam dokuların daha iyi korunduğu bir tedavi şeklidir. Dozimetrik çalışmalarda akciğer ışınlamalarında da 3DCRT'e göre daha konformal doz dağılımına yol açtığı gösterilmiştir. Bu iyi sonuçlarının klinik sonuçları da araştırılmış ve hem hastalık sonuçlarının daha iyi hem de toksisitenin daha az olduğu ispatlanmıştır, ancak bu konuyu araştırılan randomize bir çalışma halen bulunmamaktadır⁽⁶⁰⁾.

Radyasyon özefajiti özellikle eş zamanlı uygulamalarda tedavinin eksiksiz uygulanmasını en çok engelleyen toksisitelerden biridir. Tedavinin başlamasından iki-üç hafta sonra başlar, giderek şiddetlenir ve tedavi tamamlanmasından iki-üç hafta sonrasına kadar devam eder. Özefajit görülmesine neden olan dozimetrik faktörler araştırılmış ve yayınlanmıştır^(61,62).

ÖZET

Akciğer kanserinin tedavisinde radyoterapi uzun yıllardır tedavinin en önemli parçalarından biri olmuş ve hedef alanını giderek artırmaya başlamıştır. Hızla gelişen teknoloji sayesinde tedavi sonuçları iyileşmekte ve toksisiteler azalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small-cell lung cancer. Lung cancer study group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-22.
2. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120-9.
3. Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable stage I nonsmall cell lung carcinoma smaller volumes and higher doses - a review. *Cancer* 1998;82:433-8.
4. Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:119-30.
5. Ou SH, Zell JA, Ziogas A et al. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer*. 2007 Oct. 1;110(7):1532-41.
6. Fowler JF, Tomé WA, Fenwick JD, Mehta MP. A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1241-56.
7. Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzén F, Lewensohn R. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41:1-11.
8. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Estimation of tumor control probability parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 1999;24:31-7.
9. Bradley JD, Ieumwananonthachai N, Purdy JA, et al. Gross tumor volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:49-57.
10. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:324-33.

11. Rosenzweig KE, Fox JL, Yorke E, et al. Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2005;103:2118-27.
12. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:318-28.
13. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2001;19:127-36.
14. Lo SS, Fakiris A, Papiez L, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:87-98.
15. Nagata Y, Matsuo Y, Takayama K, et al. Current status of stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2007;12:3-7.
16. Chang JY, Roth JA. Stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin* 2007;17:251-9.
17. Timmerman RD, Park C, Kavanagh BD. The North American experience with stereotactic body radiation therapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:S101-12.
18. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1070-6.
19. Chi A, Liao Z, Nguyen NP. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: Clinical implications. *Radiother Oncol*. 2010 Jan;94(1):1-11.
20. Baumann P, Nyman J, Lax I, et al. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol* 2006;45:787-95.
21. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-6.
22. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677-82.
23. Koto M, Takai Y, Ogawa Y, et al. A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2007;85:429-34.
24. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcome of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1427-31.
25. Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004; 101:1623-1631.
26. Park C, Papiez L, Zhang S, et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:847-852.
27. Fowler JF. Linear quadratics is alive and well: in regard to Park et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:847-852). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:957.
28. Potters L, Steinberg M, Rose C, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 15;60(4):1026-32.
29. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):326-32.
30. Buyyounouski MK, Balter P, Lewis B, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: report of the ASTRO Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Sep 1;78(1):3-10.
31. Underberg RW, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, et al. Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1283-1290.
32. Murray B, Forster K, Timmerman R. Frame-based immobilization and targeting for stereotactic body radiation therapy. *Med Dosim* 2007;32:86-91.
33. D'Souza WD, Nazareth DP, Zhang B, et al. The use of gated and 4D CT imaging in planning for stereotactic body radiation therapy. *Med Dosim* 2007;32:92-101.
34. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911-919.
35. Nuytens JJ, Prevost JB, Praag J, et al. Lung tumor tracking during stereotactic radiotherapy treatment with the CyberKnife: Marker placement and early results. *Acta Oncol* 2006;45: 961-965.
36. Collins BT, Vahdat S, Erickson K, et al. Radical Cyberknife radiosurgery with tumor tracking: an effective treatment for inoperable small peripheral stage I non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2009;2:1.
37. Lax I, Panettieri V, Wennberg B, et al. Dose distributions in SBRT of lung tumors: Comparison between two different treatment planning algorithms and Monte-Carlo simulation including breathing motions. *Acta Oncol* 2006;45:978-988.
38. Le QT, Loo BW, Ho A, et al. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006;1:802-9.
39. Pennathur A, Luketich JD, Heron DE, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:597-604.
40. Ohashi T, Takeda A, Shigematsu N, et al. Differences in pulmonary function before vs. 1 year after hypofractionated stereotactic radiotherapy for small peripheral lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62:1003-1008.
41. Taremi M, Hope A, Lindsay P. Predictors of Radiotherapy Induced Bone Injury (RIBI) after stereotactic lung radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2012 Sep 17;7:159.

42. Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, et al. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother Oncol*. 2009 Dec;93(3):408-13.
43. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4833-4839.
44. Senan S, Haasbeek NJ, Smit EF, Lagerwaard FJ. Stereotactic radiotherapy for centrally located early-stage lung tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:464.
45. Zhang X, Liu H, Balter P, et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):1558-65.
46. PORT Meta-analysis Trialists Group. Post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998, 352: 257-263.
47. Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 1;72(3):695-701.
48. Decker RH, Langer CJ, Rosenzweig KE, et al. ACR Appropriateness Criteria® postoperative adjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011 Oct;34(5):537-44.
49. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1987 Jun 1;59(11):1874-81.
50. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181-90.
51. Ball D, Bishop J, Smith J, et al. A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: final report of an Australian multi-centre trial. *Radiother Oncol* 1999;52:129-136.
52. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD Jr, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3):775-81.
53. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 20;28(36):5301-10.
54. Bradley J, Bae K, Choi N, et al: A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:435-441, 2012.
55. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:239-244.
56. Bradley JD, Bae K, Graham MV, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2475-80.
57. Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2457-63.
58. Bradley J, Paulus R, Komaki R: A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: Preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617. Presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Miami, FL, October 2-6, 2011.
59. Oetzel D, Schraube P, Hensley F: Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:455-460, 1995.
60. Yom SS, Liao Z, Liu HH, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 May 1;68(1):94-102.
61. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009 Jun;91(3):282-7.
62. Çağlar HB, Othus M, Allen AM. Esophagus in-field: a new predictor for esophagitis. *Radiother Oncol*. 2010 Oct;97(1):48-53.