



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNİN
3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ
UYGULAMALARINDA
ADAPTİF RADYOTERAPİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR

Antalya, 2010



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNİN
3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ
UYGULAMALARINDA
ADAPTİF RADYOTERAPİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. A. Aydın YAVUZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2010

NOT

Bu çalışmanın n sonuçları, 21-25 Nisan 2010 tarihinde Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nin Girne şhrinde düzenlenen Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresinde (UROK) sözel bildiri olarak ve 31 Ekim-4 Kasım 2010 tarihinde Amerika Birleşik Devleti'nin Sen Diego şhrinde düzenlenen Uluslararası American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında asistanlık eğitimimin 2 yılını birlikte geçirdiğim, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, tezimin hazırlık aşamasında büyük bir özveri ile ilgilenen, her zaman yakın ilgi ve desteğini hissettiren değerli hocam Prof.Dr. A. Aydın YAVUZ'a,

Tecrübelerini, bilgilerini paylaşmaktan büyük keyif alan, hoşgörülü, çalışkan, kıymetli hocam bölüm başkanımız Prof.Dr. Melek Nur YAVUZ'a,

Birlikte çalıştığım 5 yıl boyunca iş disiplininin temellerini oluşturan, kendime olan güvenimi arttıran, manevi desteklerini her zaman hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini paylaşan sevgili hocalarım Doç.Dr. Aylin F.KORCUM ve Doç.Dr. Gamze AKSU'ya,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sevgili hocalarım Doç.Dr. Mine GENÇ ve Yrd.Doç.Dr. Berrin PEHLİVAN'a,

Radyasyon fiziği konusunda bilgi ve deneyimlerini paylaşan Yrd.Doç.Dr. Nina TUNCEL'e,

Desteklerini esirgemeyen birlikte çalıştığım ve çalışmakta olduğum asistan arkadaşlarıma,

Tezimin planlama aşamasında büyük özveri ile çalışan, yoğun çalışma koşullarında bile yardımlarını esirgemeyen sevgili fizikçi arkadaşlarım Ertuğrul DüNDAR, Bora SINDİR, İsmail KARAKUŞ ve Özlem TOYKAN'a,

Büyük özveri ile çalışan değerli hemşirelerimiz, teknikerlerimiz, sekreterlerimiz ve çalışkan personelimiz Fatih KILINÇ'a en içten duygularla teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, maddi ve manevi olarak yanımda olan, her zaman beni destekleyen sevgili eşime, hayatıma renk katan, yaşam kaynağım olan güzel kızım Kumru'ya, bugünlere gelmemde büyük payları olan canım annem ve babama desteklerinden dolayı minnettarım.

Değerli hocalarım bana verdiğiniz bilgi, deneyim ve insanlık örneği ile sizlere layık olmaya çalışacağım....

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İstatistikler	3
Sınırlı evre hastalık	3
Yaygın evre hastalık	4
2.2. Prognostik Faktörler	4
2.3. Patolojik Evreleme	5
2.4. Klinik Evreleme	6
2.5. Tedavi	7
2.6. Radyoterapi Teknikleri	10
2.7. Adaptif Radyoterapi Nedir?	17
2.8. Akciğerde Adaptif Radyoterapi Ne Aşamada?	20
3. METOD VE YÖNTEM	25
3.1. Hasta Özellikleri	25
3.2. Radyoterapi	25
3.3. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	35
7. ÖZET	36
8. ABSTRACT	37
9. KAYNAKLAR	38
10. EKLER	46

KISALTMALAR DİZİNİ

3BKRT	Üç boyutlu konformal radyoterapi
ADH	Antidiüretik hormon
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kalsiyum
CTV	Klinik hedef volüm; makroskopik tümör hacmi+ mikroskopik hacim
DVH	Doz volüm limitleri
EBV	Ebstain-Barr Virüs
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Epithelial membrane antigen
EORTC	European Organization for the Treatment of Cancer
FDG-PET	18F-Fluorodeoksiglukose pozitron emission tomography
G-CSF	Granülosit koloni uyarıcı faktör
GGT	Gama-glutamil transferaz
GİS	Gastro-intestinal sistem
GTV	Gros tümör volüm; CT de makroskopik olarak görünen volüm
HPV	Human papilloma virüs
IASLC	The International Association for the Study of Lung Cancer
IGRT	Görüntü klavuzlu radyoterapi
IMRT	Yoğunluk ayarlı radyoterapi
K	Potasyum
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
LDH	Laktat dehidrogenaz
MLD	Ortalama akciğer dozu
Na	Sodyum

NSE	Neuron-spesifik enolase
PCI	Profilaktik kranial RT
PNS	Paraneoplastik sendrom
PS	Performans status
PTV	Planlanan tedavi volümü; ışın tedavi esnasında olabilecek hasta (örn: nefes hareketleri) veya tedavi teknikleri kaynaklı hatalar nedeniyle oluşturulan volüm
RT	Radyoterapi
SSS	Santral sinir sistemi
TBİA	Transbronşiyal iğne aspirasyonu
TNM	Tümör - Lenf Nodu - Metastaz
TTF-1	Thyroid transcription factor 1
VALG	Veterans Administration Lung Cancer Group
VCSS	Vena Kava Superior Sendromu
V20	20 Gy doz alan volüm
v.b	Ve benzeri
WHO	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	ICRU 50 ve 62 tedavi volümleri	11
2.2.	Tedavi volümleri ve marjinler	12
2.3.	Tümör-atelektazi kompleksi	12
2.4.	Hasta hareketlerini kısıtlayan set-up malzemesi: T-bar	13
2.5.	Elektronik portal görüntüleme	18
2.6.	Tedavi öncesi ve tedavi süresince tekrarlanan BT görüntülerindeki değişimler	22
4.1.	Tedavi öncesi, 13. fraksiyon sonrası, 23. fraksiyon sonrası BT	28

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	KHAK'nde prognostik faktörler	4
2.2.	Normal doku doz-volüm limitleri	14
2.3.	Fonksiyonel dağılım olasılığı	21
2.4.	KHDAK çalışmalarında belirtiten günlük regresyon oranları	22
2.5.	Akciğer kanserli hastaların radyoterapi tedavisi süresince belirlenen geometrik belirsizlikleri	24
3.1.	Hasta özellikleri	25
4.1.	Fraksiyonlar arası volüm azalması	27
4.2.	Adaptif ve adaptif olmayan radyoterapide doz-volüm histiogramları	30
5.1.	Çalışmalarda ve çalışmamızda belirtiten günlük regresyon oranları	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Ancak son yıllarda, kadınlarda sigara kullanımındaki artış nedeniyle erkek/kadın oranı eşitlenme eğilimindedir. Sigara içen kadınların erkeklere göre yakalanma riski daha fazladır. Sigara içmek veya dumanına maruz kalmak en önemli risk faktörüdür. Özellikle, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sigaranın rolü kesin olarak kanıtlanmıştır.

KHAK (küçük hücreli akciğer kanseri), akciğer kanserlerinin %15-25'ini oluşturmaktadır ve prognozu en kötü olan akciğer kanseri tipidir. Tanı konulduğunda sıklıkla ileri evrededir. *Oat cell cancer (yulaf hücreli)*, *small cell undifferentiated carcinoma* olarak da isimlendirilir. Biyolojik ve klinik özelliklerinin farklı olması nedeniyle, diğer akciğer kanserlerinden ayrı kategoride değerlendirilir. KHAK'inden ayıran en önemli özellikleri;

Hızlı büyümesi: Lokal yayılımının hızlı olması nedeniyle anaplastik tümör gibi davranır ve ileri evrede bile kemoterapiye (KT) iyi yanıt verir.

Hızlı yayılması: Genellikle, ana bronşların yakınından başlar ve hızla tüm vücuda yayılma eğilimindedir. Lenf nodları ve diğer organlara yayılımı büyük tümörlerden bile daha çabuk olabilir. Erken evrede bile hemotojen mikrometastaz (özellikle beyin, kemik, böbrek üstü bezi, karaciğere) yapabilir (1). Bu nedenle, KHAK tedavisinde cerrahinin yeri hemen hemen hiç yoktur.

Genellikle paraneoplastik sendromlarla birlikte olması: Akciğer kanseri hastalarının %10'undan fazlasında paraneoplastik sendromlar görülür. Tümör hücrelerinin, biyolojik olarak aktif bileşenler salgılaması sonucu meydana gelir. Salgılanan maddelere göre çeşitli belirtilere yol açabilirler. Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar, endokrin (hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, Cushing Sendromu vb.), nörolojik (Lambert-Eaton Sendromu, ensefalomyelit, nöropati vb.), metabolik (hipoürisemi, hiperamilazemi vb.), renal (glomerülonefrit, nefrotik sendrom), hematolojik (trombositoz, lökositoz, eozinofili vb.), iskelet (hipertrofik osteoartropati, çomak parmak), kollajen-vasküler (dermatomyozit, vaskülit, SLE, polimiyozit), cilt (Sweet Sendromu, Bazex Sendromu, hipertrikoz, eritrodermi vb.), koagülopati (DIC, tromboflebit vb.), diğer (ateş, kaşeksi vb.) olarak gruplandırılabilir (2,3).

Kemoterapi (KT) ve Radyoterapi (RT)'ye dramatik cevap vermesi: KT ve RT'ye hızlı ve çok iyi cevap verse bile bir süre sonra nüksü kaçınılmazdır.

RT, KHAK'nde multimodal tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Her geçen gün bilgisayar teknolojisinin gelişmesi ile RT tekniklerinde de önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Özellikle lokal kontrol sonuçlarının daha iyi olması için hedefin çok iyi belirlenmesi ve hedef volüm içerisinde daha homojen bir doz dağılımının sağlanması gerekmektedir. RT'nin temel prensibi olan normal doku dozunu azaltırken tümör dozunu arttırmak olarak özetlenebilecek terapötik indeksin iyileştirilmesi artık konvansiyonel 2 boyutlu RT tekniklerinden ziyade 3BKRT, Yoğunluk Ayarlı RT (IMRT) ve Görüntü Kılavuzluğunda RT (IGRT) gibi modern RT uygulamaları ile mümkün olmaktadır.

Adaptif radyoterapi, tedavi süresince hastaya ve tümöre bağlı değişiklikleri göz önünde bulundurarak tedavi planı ve doz dağılımının yeniden kontrolü için ortaya atılmış bir kavramdır (4). Literatürde, KHDAK'nde adaptif radyoterapi ile ilgili pek çok çalışma yer almaktadır. Jana Fox ve ark.'nin yaptığı bir çalışmada, 30 Gy sonrasında 15 hastanın PTV'ünde %8 azalma olurken, 6 hastada değişiklik gözlenmemiştir ve 1 hastada da artış (%20'den fazla) gelişmiştir. Normal doku dozlarına bakıldığı zaman ise, ortalama akciğer dozlarında ve medulla spinalis dozlarında anlamlı değişiklik kaydedilmemiştir (5,6,7).

Literatürde KHAK'inde adaptif RT'nin rolünü araştıran bir çalışma henüz yayınlanmamış olup çalışmamızda, RT ve KT'ye dramatik cevap beklentisinin KHDAK'ne göre daha fazla olduğu KHAK'nde radyoterapi (RT) süresince elde edilen bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinden hesaplanan tümör volüm değişikliklerine adaptif RT'nin katkısı araştırılmıştır. Eylül 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi edilen KHAK tanılı 10 hastanın 3BKRT planlama dataları prospektif olarak değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İstatistikler

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında 222520 yeni akciğer kanseri vakası bildirilmiş olup, aynı yıl içinde 157300 vaka ölümle sonuçlanmıştır (8). Son 10 yılda akciğer kanserlerinin görülme sıklığı ve mortalite oranlarında azalma tesbit edilmiştir (9). Bronkojenik kanserlerin yaklaşık %15'ini KHAK'ı oluşturmaktadır. KHAK, akciğer kanserlerinin en kötü tipi olup tedavi edilmediği zaman ortalama sağkalım süresi yaklaşık 2-4 aydır. Akciğer kanserinin diğer tipleri ile kıyaslandığı zaman radyoterapi ve kemoterapiye yanıtı çok iyidir. Ancak, tanı anında yaygın hastalık olma ihtimali çok yüksek olup bu tedavilere rağmen kür sağlamak güçtür (5). KHAK'ı paraneoplastik sendromların en sık gözlemlendiği kanser türüdür (özellikle, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı, paraneoplastik serebellar dejenerasyon, ve Lambert-Eaton myastenik sendromları).

Sınırlı Evre Hastalık

KHAK'lı hastaların yaklaşık %30'u tanı anında köken aldıkları hemitoraksta, mediastende veya supraklavikular lenf nodu bölgelerinde sınırlı olup sınırlı evre hastalık olarak tanımlanır. Bu olgularda ortalama sağkalım 16-24 ay olup 5 yıllık sağkalım oranı %14 olarak bildirilmiştir (10-13). Tedavi süresince ve sonrasında sigara kullanımına devam eden hastalarda kür oranlarının azaldığı bildirilmektedir (14). Sınırlı evre hastalıkta cerrahi veya kemoterapi ile de uzun dönem sağkalım oranları bildirilmesine rağmen (15) en iyi sonuçların elde edildiği kombine kemoradyoterapi standart tedavi olarak kabul edilmiştir (16). Metaanalizler göre toraksa RT uygulaması genel sağkalımda yaklaşık %5'den fazla artış sağlamaktadır (16,17). Kombine tedavilerde RT'nin eşzamanlı olarak KT ile birlikte erken dönemde başlanması sonuçları daha olumlu yönde etkilemektedir (11,18). Profilaktik kranial ışınlatma (PCI) santral sinir sistemi tutulumunu belirgin düzeyde engellemekte ve kemoradyoterapiye tam yanıt vermiş hastalarda sağkalımda artış sağlayabilmektedir (19,20).

Yaygın Evre Hastalık

Supraklavikular bölge ötesinde uzak organ yayılımına sahiptir ve sınırlı evre hastalığa kıyasla prognozu çok kötüdür. En uygun tedavilerle bile ortalama sağkalım 6-12 ay olarak bildirilmektedir.

2.2. Prognostik Faktörler

Tedavi öncesi prognostik faktörler sağkalım süresinin tahmin edilmesinde önemlidir. Yüksek performans durumu, kadın cinsiyet, sınırlı evre hastalık olumlu prognostik faktörler olarak değerlendirilirken (21,22), tanı anında karaciğer, beyin gibi metastazlarının olması kötü prognostik faktörlerdir (21,23). Serum sodyum, alkalın fosfataz, laktat dehidrogenaz gibi biyokimyasal faktörler tedavi sonuçlarını bağımsız olarak etkileyen faktörlerdir (22) (Çizelge 2.1.).

Çizelge 2.1. KHAK’de prognostik faktörler.

	Prognoz İyi	Prognoz Kötü
Performans durumu (ECOG)	0-1	2-4
Vücut ağırlığı	Değişmemiş	>%10 azalmış
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Yaş	<70	>70
İrk	Beyaz	Siyah
Evre	Sınırlı	Yaygın
LDH	Normal	Yüksek
Na (sodyum)	Normal	Düşük
Albumin	Normal	Düşük
Metastaz sayısı	1	>1

2.3. Patolojik Evreleme

KHAK özellikle KHDAK gibi diğer tümörlerle karışabildiğinden KHAK tanısı konulan hastalarda patolojik materyalin tedaviye başlamadan önce deneyimli bir patoloğ tarafından tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. KHAK histolojik olarak iki alt tipte incelenir (24);

- Küçük hücreli karsinom
- Kombine küçük hücreli karsinom (neoplastik skuamöz ve/veya glanduler komponentlerle kombine)

KHAK, akciğerin yüksek grade'li nöroendokrin karsinomlarından. Nöroendokrin tümör spektrumu: Düşük-grade'li tipik karsinoid ; orta-grade'li atipik karsinoid; yüksek grade'li nöroendokrin tümörler-büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve KHAK olarak belirtilmektedir. Nöroendokrin karsinomların klinik davranışları, epidemiyolojileri ve tedavileri birbirinden farklıdır ve bu nedenlerden dolayı da WHO tarafından yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Yeni evrelemede KHAK'inin bir alt tipi olan miks küçük hücreli/ büyük hücreli karsinom yer almamaktadır. Onun yerine kombine tip KHAK tanımlaması getirilmiştir. Kombine KHAK, küçük hücreli ve büyük hücreli veya KHDAK'inin diğer komponentlerini içermektedir. KHAK'inin en az %10'unun gözlenmesi kombine tip KHAK tanısını koydurur. Büyük hücreli nöroendokrin karsinomla ilişkili KHAK'leri büyük hücreli nöroendokrin karsinomla kombine KHAK olarak isimlendirilir. Genellikle ışık mikroskobunda hücre morfolojisine bakılarak tanıya gidilebilmektedir. Ancak tanının şüpheli olduğu durumda mutlaka ileri patolojik değerlendirme yapılmalıdır. Elektron mikroskopunda, 100 nm çapında, nörosekratuar granüler dens çekirdek gözlenir (25). Hemen hemen tüm KHAK'lerinde, keratin, TTF-1, EMA immünreaktiftir. Dopa dekarboksilaz, kalsitonin, neuron-spesifik enolaz, kromogranin A gibi nöroendokrin diferensiyasyon gösteren maddeler, KHAK'inin %75'inde gözlenmektedir (25).

KHDAK'inde sıklıkla gözlenen preinvaziv/insitu gibi malign değişiklikler, KHAK de genellikle karşımıza çıkmamaktadır (26).

2.4. Klinik Evreleme

KHAK'de evreleme, sınırlı evre veya metastatik hastalık ayırımını yaparak prognozun değerlendirilmesinde ve de buna göre tedavi planının yapılmasında çok önemlidir. Sınırlı evrede kemoterapiye ilave RT/cerrahi uygulanırken yaygın hastalıkta hastanın şikayetlerine göre bireysel değerlendirilip tedavi planı hazırlanır.

Standart evreleme işlemleri şunlardır: Fizik muayene, rutin kan sayımı ve biyokimya değerleri, toraks ve tüm abdomen BT, tüm vücut kemik sintigrafisi, beyin MRI/BT, bazı hastalarda kemik iliği aspirasyon biyopsisi.

Sınırlı Evre Hastalık

Hastalık köken aldığı hemitoraksa, mediastene veya supraklavikular lenf nodu bölgelerine sınırlıdır. Plevral efüzyon, masif pulmoner tümör, karşı taraf supraklavikular lenf nodu bulunması çeşitli sınıflandırmalarda, sınırlı evre veya yaygın hastalık olarak değerlendirilmiştir. Hematojen metastazı olan pleural efüzyonlu hastalar M1 (metastaz) veya yaygın hastalık olarak sınıflandırılır.

Yaygın Evre Hastalık

Hastalık köken aldığı hemitoraks/mediasten bölgesinden, supraklavikular lenf nodlarının da ötesine geçmiştir. Genellikle uzak metastazı (M1) olan hastalar da bu sınıflandırmaya dahil edilirler (27,28).

Evreleme ve prognoz belirlenmesinde pozitron emisyon tomografi (PET) kullanımı hala değerlendirilmektedir. Gerek primer tümör, gerekse metastatik bölge yüksek düzeylerde fluorodeoksiglukoz (FDG) tutmaktadır. Bu konudaki en büyük çalışma sınırlı evre ve yaygın evre hastalıklı 120 hasta üzerinde yapılmıştır (29). Hastaların %8'i ileri evrede, %2.3'ü erken evrede olup, BT'ye göre PET, beyin metastazı dışı uzak metastazları değerlendirmek için daha özgül ve duyarlı bulunmuştur. Sınırlı evre KHAK olan 24 hasta ile yapılan bir çalışmada, konvansiyonel evreleme tetkikleri kullanılmış ve hastaların % 8.3'ü yaygın hastalık kategorisine yükseltilmiş (30). Hastaların %25'inde beklenmedik nodal metastaz tesbit edilmiş ve tedavi planı RT olarak değiştirilmiştir. PET'in özgünlüğü, duyarlılığı, lenf nodu tutulumu olup olmaması, evrelemeyi daha doğru bir şekilde yapması henüz çok netlik kazanmamış konulardır. Tanı anında, KHAK'li hastaların klinik olarak, yaklaşık 2/3'ü metastatik evrededir,

1/3'ünde de hiler, mediastinal, bazen de supraklavikular lenf nodlarında yaygın tutulum vardır.

KHAK'de TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi sadece cerrahi düşünülen vakalarda kullanılır. Genellikle tercih edilen, hastalığın anatomik genişliğine dayalı yapılan ve basit bir evreleme olan Veterans Administration Lung Study Group (VALG) evreleme sistemidir. VALG sistemine göre iki evre sözkonusudur: Sınırlı hastalık ve yaygın hastalık. Sınırlı hastalık, bir taraf hemitoraksda sınırlı kalan hastalık olarak tanımlanır. Sınırlı hastalıkta genellikle kemoradyoterapi tedavileri uygulanırken, yaygın hastalıkta sadece kemoterapi şeklinde olmaktadır.

The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), VALG evreleme sistemini, TNM'e uygun bir şekilde yeniden düzenlemiştir. IASLC'e göre sınırlı hastalık, TNM evre I-IIIB'yi içermekte iken, yaygın hastalıkta, uzak metastazlı hastalar yer almaktadır. 1989-IASLC'e göre, aynı/karşı taraf supraklavikular lenf nodları, hiler/mediastinal lenf nodları sınırlı hastalık grubunda incelenir. IASLC, TNM evreleme sisteminin 6. baskısına göre yeni bir değerlendirme yapmıştır (31,32). KHAK'nde sağkalım sonuçlarının N2/N3 olan evre III'te evre I-II'ye göre göre çok kötü olması (28), plevral efüzyonu olan hastaların sınırlı evre ile hemotojen metastazlı yaygın hastalık arasında prognostik değere sahip olması nedeniyle bu olgular M1 kategorisine dahil edilmiştir. Klinik çalışmalar sonucunda sınırlı hastalık KHAK'nde evrelemede TNM evrelemesi önerilmektedir (28).

2.5. Tedavi

Kemoterapi (KT) sınırlı evre ve yaygın hastalık KHAK'nde sağkalıma belirgin katkı sağlamaktadır. Ancak sadece KT ile 5 yıllık sağkalım oranları %5 olarak bildirilmiştir (33). Pignon ve arkadaşlarının 2140 hasta ile yaptıkları çalışmada sadece KT ile eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) tedavileri karşılaştırılmıştır ve kombine tedavi ile 3 yılda %5.4 sağkalım avantajı tesbit edilmiştir (34). Cerrahi veya RT gibi lokal tedavilerle de uzak metastaz gelişme riski yüksek, sağkalım süreleri de oldukça kısadır (35). Eş zamanlı KRT tedavi protokolleri arasına girmesi ile sağkalım süreleri daha uzamış, tedavi uygulanmayanlara kıyasla ortalama sağkalımda da en az 4-5 kat artış gözlenmiştir. Platinum ve etoposid kombinasyonu en sık kullanılan standart kemoterapi rejimidir (1,36). Kemoterapi ajanlarının ardışık, eş zamanlı gibi farklı şekillerde kullanılmasının veya yüksek dozlarda uygulanmasının sağkalıma katkısı anlamlı

derecede olmamıştır (37-40), ancak eşzamanlı KRT uygulamaları ile 5 yıllık sağkalım oranları %26 olarak tesbit edilmiştir (41,42) .

KHAK'nin radyoduyarlılığı oldukça yüksektir. RT gerek sınırlı evrede gerekse yaygın hastalıkta sağkalım artışı sağlamaktadır. Field ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada birden fazla kemoterapatik ajanla birlikte radyoterapi uygulanmasında 2 yıllık sağ kalım oranları %10-15'den %25-30'a kadar yükselmiştir (11,16,17,42). Profilaktik kranial ışınlama (PCI) santral sinir sistemi tutulumunu engellemektedir (19). Ayrıca, KRT'ye (43) ve metastatik hastaların palyatif tedavisi sonucunda KT'ye iyi yanıt vermiş hastalarda sağkalım süresini uzatabilmektedir (20).

Tedavi sonrasındaki 2 yıl süresince hastalısız sağkalım oranı sadece %10'larda sınırlı kalmaktadır ve en sık nüksler de bu dönemde olmaktadır. Hatta bu hastalar KHAK dışında, KHDAK ve diğer ikincil kanserlerden de kaybedilebilmektedir (44). 5 yıllık genel sağkalım sürelerine baktığımız zaman yaklaşık %5-10 civarındadır (10,11,36). Tedavilerdeki gelişmelere rağmen, KHAK'i olan hastaların büyük bir kısmı hastalığa bağlı sebeplerden kaybedilmektedir.

Sınırlı Evre Hastalık

Sınırlı evre KHAK'i için kombine KRT standart tedavidir. Prospektif randomize çalışmalarda, sadece kemoterapi ile karşılaştırıldığı zaman 3 yılda %5 sağkalım avantajı sağladığı gözlenmiştir (11,16,17,43). Platinum ve etoposid kombinasyonu radyoterapi ile eş zamanlı olarak kullanılan en sık ilaçlardır. Klinik çalışmalar sonucunda ortalama sağkalım 18-24 ay, 2 yıllık sağkalım oranları %40-50 olarak belirtilmiştir (11,36,45). Çeşitli kemoteropatik ilaçların farklı tedavi modaliteleri ve yüksek dozlarda kullanılmasının sağkalım avantajı gösterilememiştir (46,47). En uygun kemoterapi süresi açıkça tanımlanmamıştır. 6 aydan daha uzun süren KT uygulamasının sağkalıma katkısı gösterilememiştir.

Radyoterapinin doz ve zamanlaması önemlidir. Erken dönemde (1. veya 2. kür KT ile eş zamanlı) uygulanan RT'nin minimal sağkalım avantajı ve belirgin lokal kontrol avantajı belirtilmiştir (45,46). Sınırlı evre KHAK'nde, tedavinin başlangıcından bitişine kadar geçen toplam süre genel sağkalımı etkileyebilmektedir. Ayrıca, prospektif randomize dört çalışmanın analizinde, tedavinin 30 günden daha az bir sürede tamamlanmasının 5 yıllık sağkalımı arttırdığı sonucuna varılmıştır (görece risk= 0.62; 95% CI, 0.49–0.80; P= .0003) (47). Randomize diğer bir çalışmada günde 1 kez

uygulanan konvansiyonel RT ile 2 kez uygulanan hiperfraksiyone RT karşılaştırılmıştır. Toplam doz 45 Gy olarak verilmiştir. Konvansiyonel RT 5 hafta, hiperfraksiyone RT ise 3 haftada tamamlanmıştır. 5 yıllık sağkalım sonuçları hiperfraksiyone RT ile %26 iken, konvansiyonel RT’de %16 olarak bulunmuştur (p:0,04) (12). Hiperfraksiyone RT ile özefajit görülme riski çok yüksek olup genel olarak kabul görmemiştir. Günde 1 fraksiyonluk konvansiyonel şema ile toplam dozun 60 Gy’in üzerinde verilmesinin yararı faz 3 çalışma ile desteklenmiştir (48). Günümüzde sınırlı evre KHAK’nde standart tedavi RT ile eş zamanlı sisplatin-etoposid olarak tercih edilmektedir. Yaşlı hastalarda ise en iyi tedavi yaklaşımı ne olmalıdır sorusunun cevabı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Komorbid hastalıklar ve düşük performans nedeniyle kombine KRT veya yoğun KT tedavilerinin kullanımı genellikle mümkün olamamaktadır (49). Ayrıca yaşlı hastalarda tedaviye yanıt olasılığı daha düşük olup, sağkalım sonuçları da çok iyi değildir. Henüz sınırlı evre KHAK olan yaşlı hastalarda tedavi ile ilgili faz 3 çalışma yapılmamıştır. Alt grup analizlerde 70 yaş üstü hastaların sağkalım sonuçlarının genç hasta grubu ile aynı olduğu gözlenmiştir (50,51). Ancak, yaşlı hastalarda yan etkiler (özellikle de hematolojik toksisite) daha fazla gözlenmiştir. Radyoterapi ile eş zamanlı sisplatin-etoposid alan genç hastalarda tedaviye bağlı mortalite %1 iken, 70 yaş üstü hastalarda %10 civarında bildirilmektedir (p=0,01) (52).

Vena kava süperior sendromu ile gelen sınırlı evre KHAK’de KT veya RT ile eş zamanlı RT uygulanmaktadır (53,54).

Sınırlı evre KHAK olan hastaların ancak çok az bir kısmında, özellikle de tümör köken aldığı akciğere sınırlı ise ve solunum fonksiyonları da yeterli ise, cerrahi uygulanabilmektedir (35,55,56). Cerrahi uygulanabilen hasta grubu çok az olduğu için KRT’ye cerrahinin eklenmesinin yararını gösteren yeterli çalışma yoktur. Sadece bir randomize çalışmada “KRT’ye cerrahinin eklenmesi sağkalım avantajı sağlar mı ?” sorusuna cevap aranmıştır. Sınırlı evre 148 KHAK’li hastanın yer aldığı bu çalışmada, pulmoner rezeksiyonun sağkalıma katkısı gösterilememiştir (57).

Tam remisyon sağlanan KHAK’li hastalarda PCI uygulaması standart bir tedavidir. Bu hastalarda tedavi başladıktan sonra 2-3 yıl içinde beyin metastazı riski %60 civarındadır (19,58,59). Bu hastalarda nüks genellikle beyinde olup olguların çoğu beyin metastazından kaybedilirler. PCI ile SSS metastaz riski %50 azalır (58). Bir metaanalizde tam remisyon sonrasında PCI uygulanmasının beyin metastazını, hastalısız sağkalımı, genel sağkalımı arttırdığı, genel sağkalımın %15’den %21’e yükseldiği bildirilmektedir

(58). İki yıldan daha uzun yaşayan hastalarda SSS tutulum riski artmaktadır (44,60,61). PCI sonrasında nörolojik komplikasyonlarda artış olup olmadığı üzerinde de durulmuştur. PCI sonrası 2 yıl içinde nörolojik durumda bozulma olmadığı, ancak, 2 yıl sonrasında nörolojik fonksiyonlarda bozulmanın başladığı bildirilmektedir. Ayrıca, KHAK'li hastalarda, PCI öncesindeki nörofizyolojik fonksiyon bozuklukları da göz önüne alınmalıdır (61).

2.6. Radyoterapi Teknikleri

KHAK'inin tedavisinde RT, KT ile eş zamanlı olarak küratif amaçlı, veya metastatik-performansı düşük hastalarda semptomatik hastalığın tedavisi için palyatif amaçlarla uygulanmaktadır. Küratif tedavilerde amaç hem lokal kontrolü hem de genel sağkalımı arttırmaktır. Tedavi edilecek volüm primer tümörün yerleşimine, lenfatik drenaj alanlarına, histopatolojik tipe, radyoterapi cihazı, enerjisi ve tekniğine göre belirlenir. Günümüzde, RT yöntemlerindeki teknik gelişmeler (üç boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi, stereotaksik vücut radyoterapisi vb), RT'nin daha küçük alanlarla daha az toksisite ile uygulanmasına ve çevre dokulara hasar vermeden daha yüksek dozlara çıkılmasına olanak tanımakta, bu sayede lokal kontrol ve sağkalımın daha da artırılması amaçlanmaktadır.

3 boyutlu konformal radyoterapi

3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), normal doku ve tümörün sınırlarının belirlenmesine, doz hesabının doğru bir şekilde yapılmasına, planlama sürecinde ışın demetlerinin geometrisinin değiştirilebilmesine imkan sağlamaktadır. Ayrıca, 3BKRT planlaması aşamasında hastaların simulasyon görüntüleri ile PET-CT veya MR gibi görüntülerini füzyon yapabilme imkanı sayesinde hedef volümlerin daha yüksek doğrulukta belirlenmesi de söz konusu olabilmektedir. RT planı yapılırken riskli organlar ve hedef volüm, genellikle planlama-BT ile belirlenir. Özellikle akciğer kanserinde büyük belirsizlikler, sadece BT ile yapılan tümör-atelektazi, lenf nodu gibi kontürllemelerde gözlemci farkından kaynaklanan çeşitlilikler olmaktadır. Shandan ve ark.'nın Evre III KHDAK hastalarında GTV ve PTV'nin tanımlanmasında PET-BT kullanımı ile ilgili çalışmada BT ve PET-BT görüntüleri füzyon yöntemi ile karşılaştırılmıştır. GTV ve PTV değerlerinde, hastaların %60'ında azalma, %40'ında ise artış tesbit edilmiştir. Hastaların %56.6'sında tedavi volüm değişikliği %25'den fazla idi.

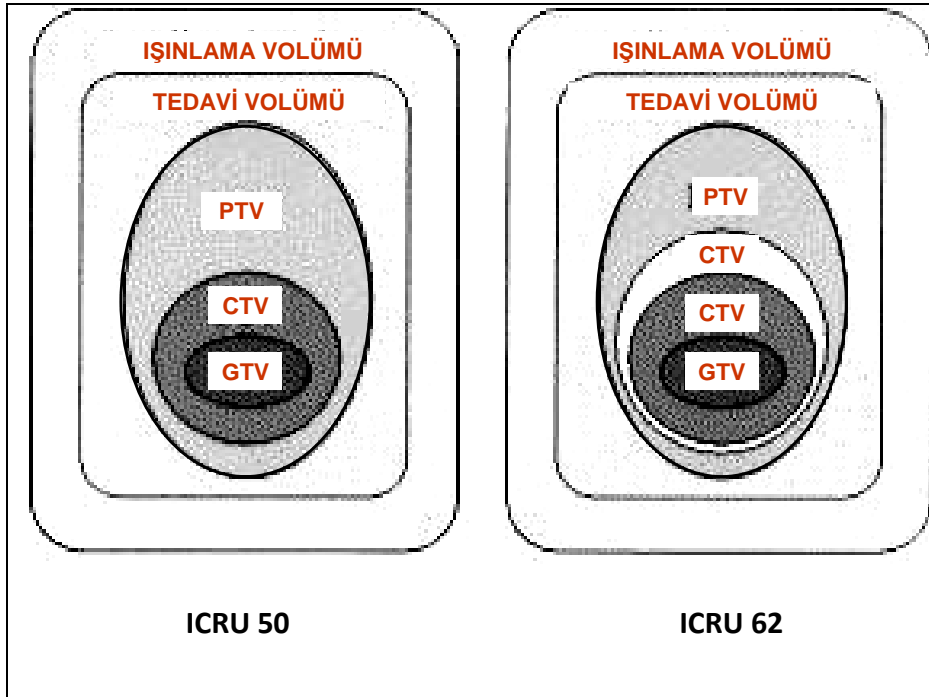
PTV'de azalma tesbit edilen hastaların (%60), tüm doz volüm limitleri (DVH) değerlerinde de azalma saptandığı bildirilmiştir.

Uluslararası Radyasyon Üniteleri Komisyonu'nun 50 no'lu raporunda (ICRU-50) ile daha çok 2 boyutlu RT uygulanan konformal RT öncesi dönemle ilgili olarak tümör ve normal doku hedef volümlerin tanımlamaları yapılmıştır:

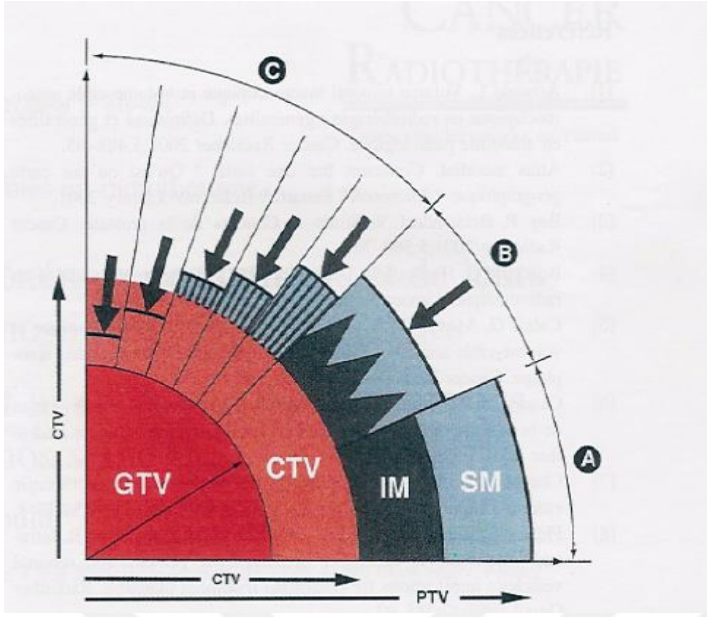
- GTV: primer-gross tümör ve tutulu lenf nodları,
- CTV: mikroskopik düzeyde tümör olabilecek bölgeler,
- PTV: fizyolojik organ hareketleri, tedavilerde olabilecek pozisyonlandırma (setup) hataları göz önünde bulundurularak oluşturulan volüm.

Özellikle 3BKRT döneminde Uluslararası Radyasyon Üniteleri Komisyonu'nun 62 no'lu direktifi (ICRU-62) ile hedef volüm tanımlamalarına önemli ekler tanımlar yapılmıştır;

- IM (Internal Margin): Solunum, yutkunma, kalp atımı, mesane-rektum doluluğu, bağırsak hareketleri gibi fizyolojik hareketlerin oluşturduğu volüm.
- ITV (internal target volüm): RT süresince, CTV'de olabilecek yerleşim yeri, şekil, büyüklük değişikliklerinin ve fizyolojik hareketlerin de gözetildiği bir iç güvenlik sınırıdır [$ITV = CTV + IM$].



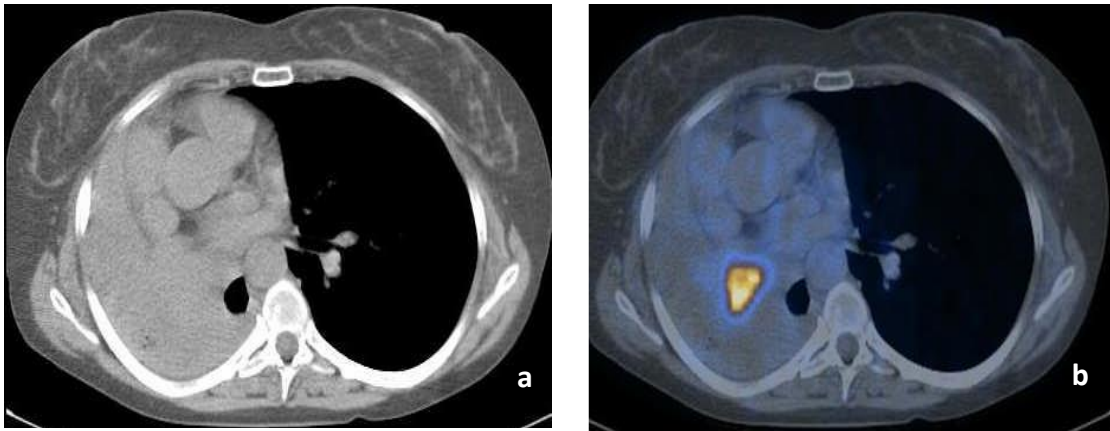
Şekil 2.1. ICRU 50 ve 62 tedavi volümleri.



Şekil 2.2. Tedavi volümleri ve marjinler. (GTV: Gros tümör volümü CTV: Klinik tedavi volümü PTV: Planlanan tedavi volümü , IM: İç marjin SM: Set-up marjini).

GTV

Fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile gözle görülebilen, ölçülebilen tümör olarak tanımlanır. Bilgisayarlı tomografide (BT) akciğer parankimindeki bir tümör için parankim penceresi, tümörün mediastinel uzantısı varsa mediasten penceresinde tümör hacmi belirlenmesi önerilir. BT’de 1 cm’den büyük olan lenf nodlarının %15’den fazla pozitif olma ihtimali vardır. Bu nedenle günümüzde radyoterapi planlamasında PET tutulmuş lenf nodu, tümör-atelektazi (Şekil 2.3) ayrımını kolaylıkla yaptığı için tercih edilen bir görüntüleme yöntemi olmuştur.



Şekil 2.3. Tümör-atelektazi kompleksi; a) Bilgisayarlı tomografi görüntüsü, b) PET-BT görüntüsü.

CTV

Gözle görülen tümöre ilave olarak mikroskopik hastalığı da içerir. CTV'yi belirlerken GTV'ye ilave edilmesi gereken güvenlik marjı her histolojik tip için farklılık gösterebilmektedir. Yapılan patolojik çalışmalarda bu sınır skuamöz hücreli akciğer kanserinde 6 mm, adenokarsinomlar için 8 mm olarak belirlenmiştir. Akciğer kanserinin diğer histolojik tipleri için gerekli marjlar kesinlik kazanmamakla beraber genel kabul 8 mm'dir (62).

PTV

Günlük hasta pozisyonlandırma (setup) hataları, hedef volümün hareketliliği göz önünde bulundurularak CTV'ye ilave edilen ek marjlarla belirlenir. Güvenlik sınırı gerek kullanılan teknik gerekse radyoterapi merkezine göre değişmektedir. M.D. Anderson kanser merkezinde, Vac-Loc vakumlu yatak, abdominal kompresyon, T-bar (Şekil 2.4) gibi hasta hareketlerini belirgin şekilde kısıtlayan set-up malzemeleri kullanılan hastalarda bu ek marj 7 mm olarak belirlenmiştir. İmmobilizasyonun daha az özenle yapıldığı merkezlerde bu marj 1-1.5 cm olarak kabul edilmektedir. Sonuç olarak, bu marjın en doğru şekilde belirlenebilmesi için her bir teknik ve merkez için ayrı ayrı ölçüm yapmak daha doğru bir yaklaşımdır.



Şekil 2.4. Hasta hareketlerini kısıtlayan set-up malzemesi: T-bar.

Toraks RT'sinde, akciğer, kalp, özefagus gibi komşu organların dozları da göz ardı edilmemesi gereken önemli bir konudur. Üç boyutlu RT planlaması aşamasında bu normal dokuların alacağı radyasyon dozu ve ışınlanacakları volümlerine göre çizdirilen doz volüm histogramları (DVH) sayesinde hastada oluşabilecek komplikasyonlar ve komplikasyon oranları önceden tahmin edilmeye çalışılır. Klinik verilerle elde edilmiş DVH parametrelerinin limitleri ile ilgili bilgilerimiz her geçen gün daha da netleşmektedir (Çizelge 2.2). Torasik RT'deki normal doku DVH limitleri ile ilgili en önemli iki uzlaşım metni QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) ve NCCN (National Comprehensive Cancer Network) rehberleridir (63).

Çizelge 2.2. Normal doku doz-volüm limitleri (1.8-2Gy/fx).

ORGAN	NCCN		QUANTEC
	RT	RT+KT	RT
Spinal kord	50Gy	45Gy	50Gy
Akciğer	V20Gy < %40	V20Gy < %35	V20 < %30-35
Kalp	V50Gy < %50	V40Gy < %50	V45 < %67
Özefagus	V60Gy %50	V55Gy < %50	V60 < %33

Toraksa uygulanacak RT için en önemli doz sınırlayıcı toksisite radyasyon pnömonisidir. Martel MK ve arkadaşları, radyasyon pnömonisinin 20 Gy alan normal akciğer volümü (V20) ve ortalama akciğer dozu (MLD) ile korele olduğunu göstermişlerdir (64). Hollanda Kanser Enstitüsü ve New York Memorial Sloan-Kettering Kanser merkezi tarafından yapılan diğer çalışmalarda radyasyon pnömonisi ve V5-V30/MLD arasındaki doz-etki ilişkisi kanıtlanmıştır (64). Toraks ışınlamalarında bir diğer önemli toksisite olan özefajit gelişim riski, Belderbos J ve ark. ile Chapet O ve ark. tarafından yapılan 2 ayrı çalışma ile V35, V40, and V60 arasında korelasyon gözlenmiştir (65,66). Bu nedenle hastaya bağlı nedenler dışında RT dozu, uygulanacak KT'nin dozu ve zamanlaması, normal dokularda gözlenen komplikasyon riskini etkileyen unsurlardır.

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART; IMRT) ve Diğer İleri Teknikler

Akciğer, iyonizan radyasyona en duyarlı organlardan birisidir. Kanser tedavilerinde normal doku toksisiteleri nedeniyle engelleyici olabilmekte ve doz sınırlamasına gidilebilmektedir. Gelişmiş tedavi yöntemleri sayesinde normal doku toksisiteleri minimum düzeyde tutulmaya çalışılmaktadır. RTOG 98-01 çalışmasında, uzun süre sağkalımlarda yaşam kalitesinin en önemli belirleyici faktör olduğu belirtilmiştir (67). Günümüzde normal dokularda yüksek toksik etkiler oluşturmadan tümör dozunu arttırmak amacıyla uygulanan en önemli konformal radyoterapi tekniklerinden biri IMRT'dir. Özellikle, GTV'nin dolayısıyla da tutulu akciğer volümünün büyük olduğu ileri evre hastalıkta 3 boyutlu konformal RT'ye kıyasla daha uygun bulunmuştur. 10 ve 20 Gy ile ışınlanan akciğer volümlerinde IMRT ile sırasıyla, %7 ve %10 azalmalar tesbit edilmiştir (68,69). Böylece ortalama akciğer dozu yaklaşık 2 Gy azalırken, radyasyon pnömonisi riski %10'un altına inebilmektedir. Konvansiyonel radyoterapi planı ile 40-50 Gy doz alan özefagus ve kalp dozları IMRT sayesinde 10-40 Gy'e kadar düşürülebilmektedir. Normal doku toksisitesini azaltmada etkili olmasına rağmen tümör lokalizasyonunda ve doz dağılımında yüksek hassasiyet gerektirmektedir. Ayrıca, IMRT planlamalarında, tümör hareketleri iyi bir şekilde tanımlanmalı ve gözetilmelidir. Görüntü Kılavuzluğunda (IGRT) ve Solunum Gözetim (Respiratuar Gating) uygulanan bir IMRT uygulaması sayesinde -3BKRT den farklı olarak- belli bir zaman diliminde hedef volümün sadece bir kısmı tedavi edilmekte, bu sayede daha fazla normal doku korunması sağlanabilmektedir.

3BKRT'ye göre V5 miktarını biraz daha artırabilen IMRT akciğer kanserli her hasta için uygun bir yaklaşım olarak görülmemelidir. Yayınlanmış verilere göre en uygun hasta grubu bilateral lenf nodu tutulumu olanlar, özefagus ve spinal korda yakın yerleşen ve özellikle de süperior sulkusta yer alan tümörlerdir. Erken evre, hareketli tümörler için ise uygun bir yaklaşım değildir.

Günümüzde akciğer kanserlerinde hedef tanımı için PET-CT'den de yararlanılması önerilmektedir. Çünkü özellikle de IMRT gibi daha küçük alana odaklanan RT planlamalarında, gerek hedeflenen tümör, gerekse kalp, özefagus, spinal kord, ve normal akciğer gibi komşu organların volümü en doğru bir şekilde tanımlanmalıdır. Tedavi süresince olabilecek organ hareketleri için bireysel değerlendirme yapmak daha doğru olacaktır. Bu bakımdan simülasyon aşamasında yavaş çekilen BT, maksimum inspirium

ve ekspiriumda çekilen BT görüntüleri veya solunum gözetin 4 boyutlu BT yazılımları kullanılabilir (70).

IMRT, doz volüm düzenlemelerine yansımaya şekilde beklenmedik lokalizasyonlarda %5-7'lik oranlardan fazla sıcak-soğuk noktalara sebep olabilir. Bu nedenle, izodoz dağılımları her BT kesitinde ayrı ayrı denetlenmeli sıcak soğuk noktalar varsa ileri düzeltmelere geçilmelidir.

Radyoterapi Dozu

KHAK'nde toraks RT dozu çok tartışılan bir konudur. RTOG 97-12 çalışmasında sisplatin ve etoposid ile eş zamanlı uygulamada, maksimum tolere edilebilecek doz 61,2 Gy (günde bir fraksiyonluk konvansiyonel fraksiyonasyonla, 5 haftada) olarak bildirilmiştir (71). Cancer and Leukemia Group B (CALGB) tarafından yapılan bir başka çalışmada da KT ile eş zamanlı 70 Gy (2 Gy/gün) eksternal RT uygulanmış ve 3 yıllık sağkalım sonuçları %36 olarak bildirilmiştir. Halen sınırlı evre-KHAK'de 3 boyutlu konformal RT ile optimal RT dozu ne olmalı sorusu güncelliğini korumaktadır.

Profilaktik Kranial Işınlama (PCI)

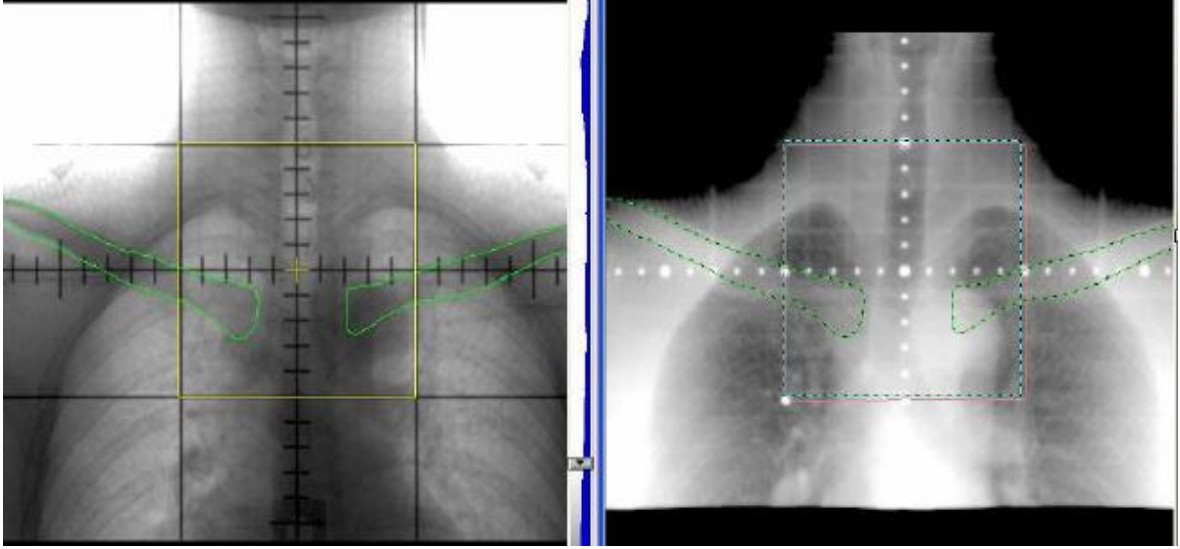
KHAK'de beyin metastazı riski yüksek olup sağkalım süresini etkilemektedir (72). Tedaviyi tamamladıktan 2 yıl sonra ölen hastaların otopsi serileri incelendiğinde % 80 hastada beyin metastazı saptanmıştır (58). Geç dönemdeki nörolojik yan etki riskini azaltmak için günlük fraksiyon dozları 2-2,5 Gy ve toplam doz 24-30 Gy olarak önerilmektedir. PCI tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası kognitif fonksiyonları değerlendirildiği zaman anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir. Auperin ve arkadaşları tarafından yapılan KHAK ile ilgili 7 çalışmanın metaanaliz değerlendirmesinde, 3 yıllık genel sağ kalım oranları PCI uygulanan hastalarda %20.7 iken uygulanmayan hastalarda %15.3 olarak bildirilmiştir. Uzun süren sağkalım sonuçlarına bakıldığı zaman beyin metastazı riski anlamlı şekilde azalmıştır (61,73,74).

2.7. Adaptif Radyoterapi

RT, KHAK tedavisinde, özellikle de sınırlı evrede, önemli bir rol oynamaktadır. Tedavi süresince günlük hasta kaynaklı setup hataları, anatomik, şekil, volüm değişiklikleri gibi nedenlerden dolayı tedavi alanlarında önemli değişiklikler olabilmektedir. İki veya 3 boyutlu RT tekniği ile tüm tedavi boyunca sadece tedavi öncesi çekilen planlama görüntüleri kullanılmakta, tümör veya hastaya bağlı değişiklikler için yeniden düzenlemeler yapmak mümkün olmamaktadır. Geometrik belirsizlikler veya hatalar, standart sapma (SD) terimi ile ifade edilir. Fraksiyonlar arası setup hataları, toraks bölgesinde oldukça fazladır (2-4 mm/1SD). Adaptif radyoterapi, tedavi planlarının yeniden yapılandırılıp geometrik belirsizliklerin tedavi süresince gözden kaçmamasına imkan sağlar.

Adaptif RT kavramı ilk olarak Amerika William Beaumont Hastanesinde Yan ve ark. tarafından 1997 yılında tanımlanmış modern bir radyoterapi tekniğidir (4). Tedavi süresince tümör cevabı ve hastaya bağlı değişkenlikleri de içerecek şekilde tedavi planının ve uygulamasının belli aralıklarla yenilenmesi için yapılan her türlü tedavi iyileştirme çabası olarak tanımlanabilir (4). RT'nin etkinliğini arttırmak için daha yüksek dozlarda, daha doğru bir şekilde tedavi imkanı sağlamaktadır. Adaptif RT'yi uygulamayan kliniklerin çoğunda, sadece hasta pozisyonlandırmasında düzenlemeler yapmakla sınırlı kalmaktadır. Radyoterapide en etkili ve güvenli kontrol mekanizması, hasta-organ pozisyonlarının yerine, radyasyon ışınlarının odaklanma volümü, yön ve yoğunluğunun yeniden düzenlenip radyasyon doz dağılımının değiştirilmesi, yani bilgisayarlı tedavi planlamalarının belli bir sıklıkta yenilenip hastanın tedavisinin kalan kısmına yeniden uyarlanması ile olabilmektedir (75).

Toraks RT'sinde, tedavi planını ve tedavinin doğruluğunu etkileyen geometrik belirsizlikler önemle üzerinde durulan bir konudur. Genellikle güvenlik marjları geometrik belirsizlikler nedeniyle tümörün düşük doz almasını engellemek için kullanılır. Geometrik belirsizliklerin ve dolayısıyla da güvenlik marjlarının azaltılması güvenli bir şekilde doz artışı sağlarken rikli organ dozlarında maruziyetini düşürecektir. Geometrik belirsizlikleri azaltan stratejilerden biri elektronik portal görüntüleme bunlardan birisi olup setup hatalarını azaltmada oldukça etkili olmaktadır (76). Ancak, yumuşak doku kontrast farklılıkları nedeniyle, kemik anatomisine göre değerlendirilen hedef ve organların doğru bir şekilde ayırt edilip portal görüntülerle karşılaştırılması her zaman sağlıklı sonuçlar vermeyebilmektedir.



Şekil 2.5. Elektronik portal görüntüleme.

Kilovoltaj (Kv) cone beam BT (CBCT), mega-voltaj CBCT (MV-CBCT) ve tomotherapy gibi gelişmiş görüntüleme teknikleri ile tedavi öncesinde tümör ve riskli organlar 3 boyutlu olarak görüntülenerek değerlendirilebilir ve portal görüntülemeye göre tedavi süresince RT'nin daha yüksek bir doğrulukla sürdürülmesine olanak sağlanır.

Adaptif RT ile ilgili çalışmalar

Literatüre baktığımız zaman, özellikle prostat, baş-boyun, mesane, serviks ve akciğer kanserlerinde adaptif radyoterapi ile ilgili bir çok çalışma yer almaktadır.

Prostat kanserinde adaptif radyoterapi için cesaret verici çalışmalar yer almaktadır. Özellikle görüntü rehberliğinde yapılan adaptif radyoterapi (IG-Adaptif RT) sonrasında, daha yüksek tümör kontrolü ve düşük toksisite oranları tesbit edilmiştir (77). Hastalara işaretleme amaçlı yapılan geçici cilt döğmeleri (tatuaj) ile belirlenen tedavi alanlarının haftalık port filmleri çekilerek kemik görüntüleri değerlendirilmiş. Rektumu dolu olarak tedavileri yapılmış hastalarda 5 yıllık biyokimyasal kontrolde %30 azalma saptanmıştır. Bu azalma özellikle de orta-yüksek riskli hasta grubunda daha fazla bulunmuştur. Rektumu dolu olan hastalarda grade 2 rektal kanama daha az sıklıkla gözlenmiştir (77). Başka bir çalışmada, rektumu dolu olarak tedavi edilen hastalarda lokal başarı oranlarında %20 azalma olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, güvenlik marjlarının 1 cm'den fazla olması durumunda, riskli organ dozlarının arttığı ve bu hastaların IMRT gibi yüksek dozların uygulandığı tedavi yöntemlerine uygun olmadıkları kanaatine

varılmıştır (78). Sonuç olarak, prostat kanserinin RT'si süresince tek bir planlama-BT görüntüleri kullanılırsa klinik sonuçlar olumsuz etkilenmektedir (78).

Baş-boyun kanserlerinde (BBK) RT önemli bir role sahiptir. Tümörde yüksek dozlara ulaşılırken, riskli organların olabildiğince korunduğu, dolayısıyla terapötik indekste artışın sağlandığı IMRT uygulamaları artık rutin tedavi yöntemleri arasında yer almaya başlamıştır. Tümör hacmindeki küçülmeler, kilo kaybı, kas-yağ doku oranlarındaki değişiklikler BBK'inin RT'si boyunca çok önemli değişiklikler yaratmaktadır. Tedavi süresince olan bu değişiklikler yoğunluk ayarlı tedavi yöntemlerinde daha belirgin olmaktadır. Adaptif radyoterapi, bu sorunların üstesinden gelebilecek bir çözüm yolu olarak düşünülmektedir. Barker ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ; RT süresince GTV'lerde günlük ortalama %1.8 azalma tesbit edilmiştir. Tedavi sonrasındaki azalma ise toplam %69.5 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, tedavi sonrasında tümöral kitlenin merkezinde orta hatta 3,3 mm kayma tesbit edilmiştir. Bu kayma'nın gözetilmesi sayesinde ışınlanan parotis volümünde de günlük % 0,6 azalma sağlanabilmiştir. Geets ve ark.'nın çalışmasında lokal ileri evre yassı epitel hücreli baş-boyun kanserlerinde tedavinin 14, 25, 35, ve 45 Gy sonrasında BT görüntüleri tekrarlanmış ve GTV, CTV, PTV'lerdeki değişiklikleri kaydedilmiştir. 45 Gy sonrasında GTV'deki ortalama azalma %65.5 iken, CTV'de %50.9 ve PTV'de %47.9 olarak bulunmuştur. Hansen ve ark. da parotiste hacimsel değişikliklerin yanında tedavi süresince tekrarlanan BT görüntüler üzerinden yapılan yeni planlamaların etkilerini araştırmışlardır. Yeni planlamalarda D99, D95 ve %V93'de anlamlı gelişmeler tesbit edilmiştir.

Mesane kanserinde adaptif RT: Mesane içi boş, hareketli bir organdır. RT süresince, şeklinde, boyutunda ve konumunda değişiklikler olabilmektedir. CTV, genellikle tüm mesane olarak tanımlanır. PTV ise, organ hareketi ve hedefdeki belirsizlikler nedeniyle CTV + 2-3 cm olarak belirlenmelidir. Büyük PTV demek özellikle de mesaneye komşu ince bağırsak gibi sağlıklı dokuların gereksiz yere yüksek doz RT alması anlamına gelmektedir (79). Bu nedenle adaptif RT uygulaması mesane kanserinde daha sınırlıdır. 20 mesane kanserli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tedavi süresince BT görüntüler 8 kez tekrarlanmıştır. Adaptif RT ile ortalama ince bağırsak volümünde 31+/-23 korunma sağlanmıştır. PTV güvenlik marjlarında da çeşitli yönlerde yaklaşık 10-15 mm'lik azalmalar tesbit edilmiştir (80).

Serviks kanseri ve adaptif RT: Eksternal RT süresince servikal kanserde %60-80 gibi önemli oranda küçülme olabilmektedir. Tümör hacmindeki azalma özellikle ilk 3-4 haftada belirgin düzeyde olmaktadır. Tümörün küçülmesi ile riskli organlar bu bölgeye doğru hareket edip beklenenden daha yüksek radyasyon dozu alabilirler. Ayrıca, mesane ve rektum gibi organların tedavi sırasında dolu veya boş olması da riskli organ dozlarını önemli ölçüde etkileyebilmektedir (81,82). Bazı çalışmalarla, serviks kanserli hastalarda serviks ve organ hareketleri gösterilerek adaptif radyoterapinin önemi vurgulanmaya çalışılmıştır. Chan ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada, uterusun en hareketli bölgesi fundus iken en az hareket eden bölgesi servikal os olarak tesbit edilmiştir. Fundus yaklaşık olarak 4cm, servikal os ise 1.5 cm hareket edebilir olarak tesbit edilmiştir. Böylece, fraksiyonlar arasında hareket nedeniyle çekilen günlük görüntülemeler veya adaptif yeni planlamalar sayesinde tedavilerde düzeltmeler yapılabileceği vurgulanmıştır (83).

2.8. Akciğer Kanserlerinde Adaptif Radyoterapi

KHDAK, kanser ölümlerinin en sık sebebinin oluşturmaktadır. Tanı anında, hastaların, yaklaşık %80'i, local ileri evre, metastatik evre, düşük PS, medikal sebeplerden dolayı opere edilememektedir (84). Bu hastalarda, RT/KT, tedavinin önemli bir kısmını oluşturmakta ve 5 yıllık sağkalım oranları da %5-40'da sınırlı kalmaktadır (5,85). Lokal kontrolü ve sağkalım oranlarını arttırmak için, çeşitli doz eskalasyon çalışmaları yapılmış ve doz artışının, lokal kontrole-sağkalıma avantajı gösterilmiştir (86-88). Bir metaanalizle de bu gelişmeler doğrulanmıştır (89). Auperin ve ark. tarafından yapılan bu metaanalizde 7 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir. Kemoradyoterapi ile genel sağ kalım avantajı 3 yılda %5.7, 5 yılda %4.5 olarak tesbit edilmiştir. Ardışık kemoradyoterapi ile lokal bölgesel kontrol 3 yılda %13.1 iken eş zamanlı kemoradyoterapide %16 olarak belirlenmiştir ve %2.9 yarar sağlanmıştır. 5 Yılda sağlanan yarar ise %2.2 (%9.4, %11.6, sırasıyla) olarak belirlenmiştir (89).

Doz eskalasyon çalışmalarında mikroskopik hastalık, set-up hataları, solunum-organ hareketleri, fraksiyonlar arasında tumor-lenf nodu şiftleri üzerinde önemle durulmaktadır.

Günümüzdeki görüntüleme teknikleri ile mikroskopik hastalığı tesbit etmek imkansızdır. Mikroskopik hastalık mesafesi evre I adenokarsinomlar için 9 mm olarak

belirtmiştir (90). KHAK'inde ise tam netlik kazanmamakla birlikte her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Fraksiyonlar arası setup hataları, tedavi ve plan arası pozisyon farkı olarak tanımlanmaktadır (5). Toraks, setup hatalarının oldukça fazla olduğu bir bölgedir. Simülasyon ve tedavi esnasında set up hatalarını göstermek için yapılan bir çalışmada, setup hatalarının standart sapması lateralde 4mm, longitudinalde 2.8 mm, antero-posteriorda 2,5 mm olarak saptanmıştır. Tedavi esnasında saptanan standart sapmanın en çok longitudinal yönde olmak üzere ortalama 3,6 mm olduğu bildirilmiştir. (91).

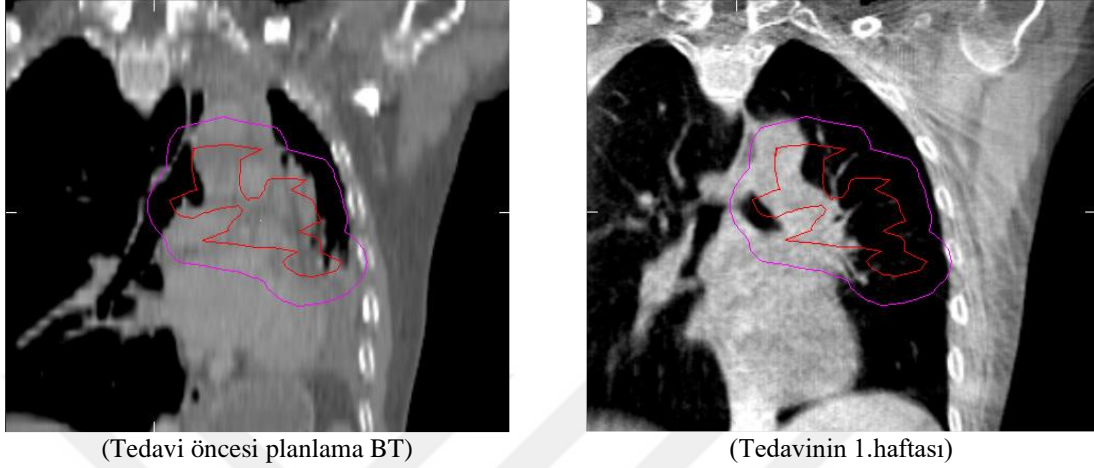
Solunum hareketleri, doz dağılımının net bir şekilde saptanmasını güçleştirmektedir. Bu fizyolojik süreç fonksiyonel dağılım olasılığı (PDF) şeklinde tanımlanmaktadır (Çizelge 2.3) (5). Solunum hareketlerinin, setup hatalarına katkısını araştırmak için yapılan bir çalışmada, 4 Boyutlu Konik Demetli BT (4D-CBCT) kullanılmıştır. Maksimum inhalasyon, maksimum ekshalasyon ve normal solunum esnasında sağ-sol, ön-arka, kraniokaudal yönde ortalama ve SD değerlerine bakılmıştır (Çizelge 2.3). Fraksiyonlar arasında, tümör şekli sabit iken tümör pozisyonu ve kemik anatomisi arasında oldukça değişkenlik olduğu gözlenmiştir (46).

Çizelge 2.3. Fonksiyonel dağılım olasılığı.

	Sol-sağ (mm)	Cranial-caudal (mm)	Ön-arka (mm)
Maksimum ekspirasyon			
ortalama	0.08	0.31	0.73
SD	0.24	0.31	0.47
Maksimum inspirasyon			
ortalama	0.00	0.05	0.82
SD	0.24	0.44	0.36
Normal pozisyon			
ortalama	0.26	0.18	-0.32
SD	0.14	0.14	0.27

AC kanserinde, özellikle tümör ile metastatik lenf nodu arasındaki mesafenin fazla olduğu hastalarda büyük PTV'ler oluşmaktadır. Tekrarlanan görüntüler sonrasında yapılan adaptif plan modifikasyonu ile PTV marjları küçültülebilmekte ve daha az normal akciğer dokusu ışınlanamaktadır (5,92,93). Özellikle ana bronşlara lokalize tümörlerde obstruksiyona bağlı atelektazi, plevral efüzyon oluşabilmektedir. Van Zwiene ve ark.'nın yaptığı çalışmada, hastaların %23'ünde atelektazide azalma,

%6'sında artma tesbit edilirken %13'ünde de plevral efüzyon oluşmuştur (94). Progresif anatomik değişiklikleri önceden tahmin etmek güç olduğu için, tedavi süresince görüntüler sık sık tekrarlanmalıdır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Tedavi öncesi ve tedavi süresince tekrarlanan BT görüntülerindeki değişimler.

KHDAK'inde tedaviye cevap alındıkça bir yandan tümör volümünde küçülme olmakta, bir yandan da komşu normal dokularda anatomik değişiklikler olmaktadır. Yapılan çalışmalarda KHDAK'i için günlük tümör regresyon oranları %0.6 - %2.4 olarak tesbit edilmiştir (5) (Çizelge 2.4). Bu oranlar tümörde doz artışı sağlarken riskli organların korunması bakımından KHDAK'inde adaptif planlamanın katkısını ortaya koymaktadır.

Çizelge 2.4. KHDAK çalışmalarında belirtilen günlük regresyon oranları (5).

	Hasta sayısı	Günlük-regresyon %
Van Zwiene 2008 NKI/AvL	114	-0.6
Britton 2007 M.D. Anderson	8	-1.3
Feng 2009 Michigan	14	-1.4
Siker 2006 Wisconsin	25	-2.4

Akciğer kanserinin RT'sinde tümöre verilebilecek RT dozu normal doku toksisitesi (özellikle akciğer, kalp, medulla spinalis, özefagus) nedeniyle sınırlıdır (95-98). Doz artışını sınırlayan en önemli toksisite akciğer pnömonisidir. Çeşitli dozimetrik parametrelerle akciğer hasarı gelişim riski tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Ortalama akciğer dozu (MLD), belirtilen dozu alan AC volümü (V5, V20 gibi) ve normal doku

komplifikasyon olasılığı en çok kullanılan parametrelerdir. Kwa ve arkadaşlarının toraksa RT alan 540 hastaya yaptıkları çalışmada, MLD, pnömoni gelişim riski ile orantılı bulunmuştur (99). Madani I ve ark. tarafından yapılan çalışmada, akciğer toksisitesi için en önemli belirleyici faktörler V20, MLD, alt lob tümör yerleşimi olarak belirtilmektedir (100). Tüm bu çalışmalarda belirtildiği gibi akciğer toksisitesi başta olmak üzere diğer organ toksisiteleri de yüksek doz tedavilere engelleyici olabilmektedir (101). Diğer bir komplifikasyon olan özefajit gelişiminde de V35, V40, V60 ile korelasyon tesbit edilmiştir (102-103). Özellikle, anatomik belirsizlikler, solunum hareketleri, primer tümör ve tutulmuş lenf nodlarının birbirinden uzakta olması istenilen doz artışının sağlanmasını engellemektedir. Ayrıca tedavi esnasındaki normal biyolojik süreçler nedeniyle hedefin yerleşimi ve komşu dokularla ilişkisi değişkenlik gösterebilmektedir (104). Geometrik belirsizlikler akciğer kanserinin radyoterapisini belirgin şekilde etkilemektedir (5). Bu mantıktan yola çıkarak, adaptif yaklaşımlar uygulanmaya başlanmıştır.

Geometrik belirsizlikler Çizelge 2.5’de özetlenmektedir (5) .

Çizelge 2.5. Akciğer kanserli hastaların radyoterapi tedavisi süresince belirlenen geometrik belirsizlikleri (5).

Hatalar	Sistematik	Random
Hedef tayini	2-7 mm	—
Mikroskopik yayılım	2-3 mm	—
Solunum hareketi	0-7 mm	0-7 mm
Fraksiyonlar arası set-up hataları	4 mm	4 mm
Bazal sapmalar	4 mm	3 mm
Hedefte fraksiyonlar arası ortalama hareket	1-2 mm	1-2 mm

Literatüre baktığımız zaman akciğerde adaptif radyoterapi uygulamaları sadece KHDAK’li hastalarda yapılmıştır. Bu çalışmalarda, tedavi süresince tekrarlanan BT’lerde GTV/PTV’de dolayısıyla da normal dokuların aldığı dozlarda belirgin azalmalar tesbit edilmiş, adaptif radyoterapi ile toksisitenin azaltılabileceği vurgulanmıştır (70-105).

Bugüne kadar KHAK’de adaptif radyoterapinin rolü ile ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu çalışmamızda “adaptif radyoterapi uygulamasının önemi daha fazla olabilir mi ?” sorusuna cevap bulabilmeyi amaçladık.

3. METOD VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Eylül 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında tedavi edilen 10 KHAK tanılı hastanın bilgisayarlı radyoterapi planlama verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

3.1. Hasta Özellikleri

Hastaların ortalama yaşı 52 (35-63 yaş) idi. Tüm hastaların RT öncesi ECOG performans durumları 0-2 arasında idi VALG evreleme sistemine göre 10 hasta da toraksa sınırlı evrede idi (Çizelge 3.1). Tümörlerin %40'ı periferik, %60'ı santral yerleşimli idi. Hastaların tümüne RT süresince eş zamanlı kemoterapi uygulandı.

Çizelge 3.1. Hasta özellikleri.

Özellik	n (%)
Evre	
- Sınırlı	10 (100)
- Yaygın	0
PS=0-2	10 (100)
PS=3-4	0
Tümör lokalizasyonu	
- Hiler/perihiler	6 (%60)
- Parankimal	4 (%40)

3.2. Radyoterapi

Her hastaya tedavi öncesinde, simülasyon aşamasında immobilizasyon için özel vakumlu yatak hazırlandı ve eller baş üstünde olacak şekilde pozisyon verildi. Bilgisayarlı Tomografi Simulatör (GE-Lightspeed 64, GE, ABD) cihazında RT planlama amaçlı BT görüntüleri 2.5 mm aralıklarla apeksten diyaframa kadar tüm akciğeri içerecek şekilde alınıp RT planlama yazılımı ile (Precise, ELECTA, İngiltere) 3 boyutlu konformal RT planlanması yapıldı. Tedavi öncesi volümler 5 hastada sadece BT ile, 5 hastada da hem BT simulatör hem de PET-CT görüntüleri ile belirlendi. İki hastanın tedavi öncesi görüntülerinde atelektazi, iki hastada da plevral efüzyon yer almakta idi. Ayrıca 3 hastanın da mediasten tarafı tümör-lenf nodu kontürlenmesinin doğru bir şekilde yapılabilmesi için BT yetersiz kaldı. Bu nedenle sağlıklı kontürlenme yapabilmek için 5 hastaya PET-CT çekildi. Plevral efüzyon olan hastalara tedavi öncesi torasentez yapıldı.

Tedavi süresince, hiç bir hastada atelektazi, plevral efüzyon gelişmedi. İki hastada VCSS bulguları vardı. Tüm hastalarda günlük fraksiyon dozu 180 cGy idi. Tüm hastalarda tedavi 2 aşamada uygulandı: 9 hastada; ilk aşama 22 fraksiyon (3960 cGy), 2.aşama (medulla spinalis koruma amaçlı) 9 fraksiyon (1620 cGy) (toplam doz 5580 cGy) olarak tedavi planlandı. Bir hastanın tedavisi ise, tümörün periferde lokalize olması nedeniyle, medulla spinalis korumasına gerek kalmadan tek aşamada devam etti. Hiçbir hastada elektif nodal ışınlama yapılmadı. BT-simulatör görüntüleri 13. ve 23. fraksiyonlardan sonra tekrarlandı. Adaptif olmayan planlamada tedavi öncesi çekilen BT-simulatör görüntüler, adaptif planlamada ise 13. ve 23. fraksiyon sonrası tekrarlanan BT-simulatör görüntülere göre belirlenen hacimsel değişiklikler kullanılarak planlama yapıldı. Böylece, fraksiyonlar arasında belirlenen hacimsel değişikliklerin normal doku dozlarına etkisine bakıldı. Tüm görüntülerde aynı doktor tarafından yeniden GTV, CTV, PTV ve normal doku volümleri yani tüm özefagus, kalp, tüm medulla spinalis, her iki akciğer kontürlendi. GTV'ye 1 cm ilave edilerek CTV ve 2 cm ilave edilerek PTV'ler oluşturuldu. Böylece, tümör ve normal doku hacimlerinin aldığı doz önceden belirlenebildi. Tedavi öncesi çekilen BT-simulatör görüntüleri ile, tekrarlanan BT-simulatör görüntüleri arasındaki volüm değişiklikleri TomoCon® (Bratislava, Slovakia) yazılımla füzyon işlemi yapılarak belirlendi. Tüm olgularda 6-18 MV'luk yüksek enerji foton demetleri kullanıldı.. Ayrıca, her hastanın, konvansiyonel (non-adaptif) ve adaptif RT planlamalarına ait doz volüm histiogramları (DVH) ayrı ayrı değerlendirildi. Normal akciğer dokusu için tüm akciğer volümünden PTV'ü çıkartıldı ve kalan volümde V5, V20 ile ortalama akciğer dozu (MLD), medulla spinalis için ortalama ve maksimum doz, kalp için V33, V42, özefagus için V50 değerlerine bakıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tekrarlanan görüntülere göre 3BKRT planlamaları yeniden yapıldı. 13. ve 23. fraksiyonlarda GTV'de fraksiyone hacim azalması (FHA) = $100x (V1-V2/3)/V1$ formülü ile hesaplandı (V1: tedavi öncesi tümör volümü, V2: 13. Fraksiyondaki tümör volümü, V3: 23.fraksiyondaki tümör volümü). Tekrarlanan BT simulasyon görüntülerindeki tümör volüm değişikliklerinin anlamlılığını belirlemek için eşleştirilmiş *t* testi kullanıldı. Adaptif ve adaptif olmayan planlama grupları arasındaki tümör volümleri ve DVH parametreleri farklarının karşılaştırılması için eşleştirilmemiş *t* testi kullanıldı.

4. BULGULAR

0. gün (tedavi öncesi) GTV değerleri ortalama 186.5 cc (22.7 cc - 601.1 cc), 13 fraksiyon sonrası ortalama 71.3 cc (7.4 cc - 383.5 cc) ($p < 0.001$), 23. fraksiyon sonrasında ise 61.6 cc (3.5 cc - 379.2 cc) ($p < 0.001$) olarak saptandı. 0. gün PTV değerleri ortalama 991.1 cc (340.6 cc - 2024.3 cc), 13. fraksiyon sonrasında 561.9 cc (204.5 cc - 1460.1 cc), 23. fraksiyon sonrasında 481.6 cc (151 cc - 1347,4 cc) idi. Tekrarlanan ilk BT sonrasında GTV’de ortalama volüm azalması %58.5 (%13.2-%92.3; $p < 0.001$) iken ikinci tekrarlanan BT’de %70 (%36.9-%84.5; $p < 0.05$) olarak belirlendi. Tümör volümündeki azalma ilk 13 fraksiyonda daha fazla idi. Ortalama PTV’de azalma 13. fraksiyon sonrasında %38 iken, 23. Fraksiyon sonrasında %47.6 idi.

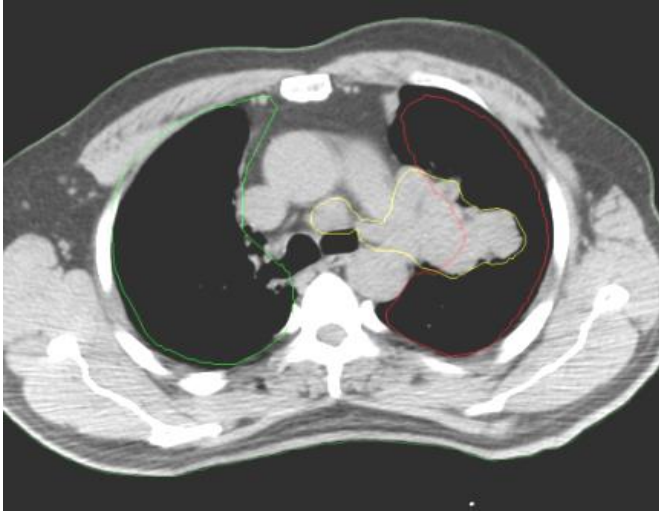
Fraksiyonel hacim azalması (FHA); $100 \times [(GTV1 - GTV2 \text{ veya } GTV3)] / GTV1$ formülü ile hesaplanmıştır (Şekil 4.1, Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Fraksiyonlar arası volüm azalması (FHA).

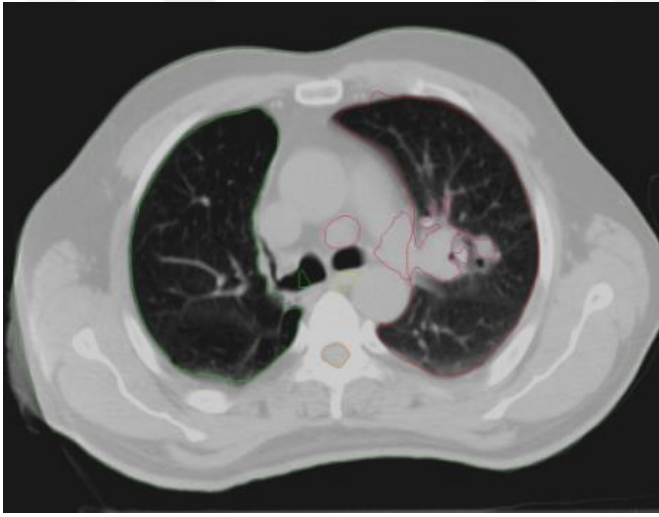
	GTV (%)	PTV (%)
0-13. fraksiyon	61.7	43.3
13-23. fraksiyon	66,9	51.4

13. ve 23. fraksiyonlar arasındaki fraksiyonel hacim azalmasının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

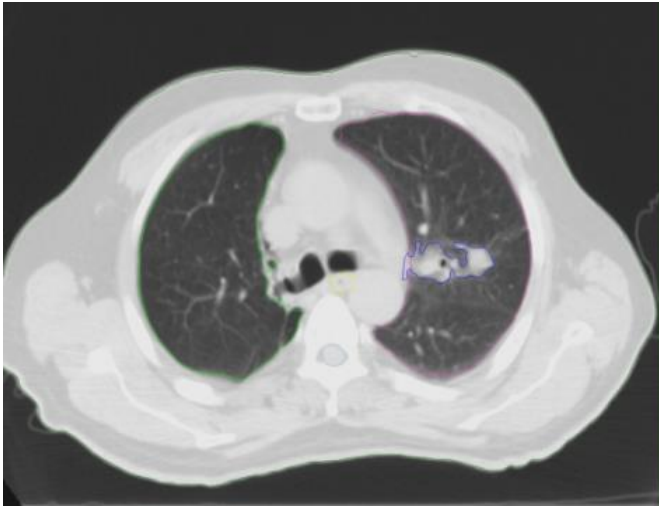
Tedavi süresince hiç bir hastanın tümör volümünde artış (progresyon) saptanmadı.



a)



b)



c)

Şekil 4.1. a) Tedavi öncesi BT, b) 13. fraksiyon sonrası BT, c) 23. fraksiyon sonrası BT

Hastaların doz volüm histogramları ve doz limitlerinin değerlendirilmesi (Çizelge 4.2):

Kalp

Konvansiyonel (adaptif olmayan) RT ile ortalama V33 (33 Gy alan kalp volümü) değerleri 21.7 cc (8.8 cc-57.6 cc) iken, adaptif planlama sonrasında ortalama 17.6 cc (7.5 cc-41.8 cc) olarak saptandı. Buna göre adaptif RT ile kalp için V33 volüm avantajı ortalama 4.1 cc idi. 42 Gy alan kalp volümüne baktığımız zaman, adaptif olmayan planda ortalama 18.7 cc (6.8 cc-50.4 cc) , adaptif planda 15.2 cc (5.9 cc-37.1 cc), ortalama avantaj 3.5 cc avantaj sağlandı.

Akciğer

Ortalama V5 (5 Gy alan normal akciğer volümü) değeri ortalama 36,4 cc (18.7 cc-52.4 cc) iken, adaptif planlama sonrasında ortalama 34.1 (18.7 cc- 49.5 cc) olarak saptandı. Adaptif planlama ile ortalama 2.3 cc volüm avantajı elde edildi. Ayrıca, her bir hasta için adaptif ve adaptif olmayan planlamalarda AC V5 avantajlarının ortalamasına baktığımız zaman 5.8 cc (5.2 cc-14.4 cc) idi. V20 değerlerine baktığımız zaman ise adaptif olmayan planlama ile ortalama 27.9 (13.9 cc-39.1 cc), adaptif planlama ile ortalama 26.4 (13.9 cc-37.2 cc) olarak saptandı ve tüm hasta grubu dikkate alınırsa kazanç ortalama 1.5 cc idi. Her bir hasta için AC V20 avantajlarının ortalamasına bakıldığı zaman ise 4.8 cc (0 cc-10.7 cc) olarak belirlendi. Ortalama akciğer dozlarında (MLD) ise adaptif olmayan planlama ile ortalama 1338.6 cGy (448.4 cGy-2354 cGy), adaptif planlamada 1246,6 cGy, (415,4 cGy-2222,7 cGy) iken, ortalama 92 cGy (0 cGy-9.6 cGy) doz avantajı elde edildi.

Özefagus

Adaptif olmayan planda ortalama V50 değeri 32.3cc (14 cc-78.3 cc) iken, adaptif planlamada ortalama 25.5 cc (7.9 cc-64.8 cc) olarak belirlenmiştir. Genel volümetrik avantaj 6.8 cc iken her hasta ayrı ayrı dikkate alındığı zaman adaptif planlama ile ortalama 19 cc'lik (8.1 cc-43.4 cc) volümetrik kazanç sağlanmıştır.

Medulla Spinalis

Ortalama MS dozları adaptif olmayan planda 689,9 cGy (488.2 cc-1377,4 cc) adaptif planlamada 523.4 cGy (aralık: 427.9-1005,1) olarak belirlenmiş olup, adaptif planlama ile anlamlı bir avantaj saptanmamıştır. Bunun nedeni de, tümör yerleşiminin daha çok periferik olması olarak düşünüldü.

Çizelge 4.2. Adaptif-adaptif olmayan radyoterapide doz-volüm limitleri.

RT	Kalp-V33	Kalp-V42	Özefagus-V50	AC-V5	AC-V20	Medulla Spinalis(MD)
Adaptif olmayan	21.7	18,7	32.3	36.4	27.9	689,9
Adaptif	17.6	15.2	25.5	34.1	26.4	523,4
Avantaj	13.8cc	13.1cc	19cc	5.8cc	4.8cc	21.1

(Avantaj, her bir hastada ayrı ayrı belirlenen avantajların ortalaması şeklinde hesaplanmıştır).

Tüm hastalara eş zamanlı CE kemoterapisi uygulandı. RT eş zamanlı CE kemoterapileri, 6 hastada 1. ve 2. kür ile, 4 hastada ise tümör volümünün çok büyük olması, dolayısıyla V5-V20 değerlerinin yüksek olması nedeniyle 3.-4. kür ile başlanması uygun görüldü. Kullanılan kemoterapik ajanlar sisplatin ve etoposid kombinasyonu şeklinde olup 21 gün aralarla, 3 gün uygulandı. Eş zamanlı sisplatin dozu 3 hastada 75 mg/m², 7 hastada 30 mg/m² şeklinde idi. Etoposid ise tüm hastalara 100 mg/m² dozunda uygulandı. Tedavi süresince nötropenik ateş nedeniyle 1 hastada 10 gün, 1 hastada 6 gün, 1 hastada 3 gün ara verildi. 3 gün uygulanan G-CSF sonrasında nötrofil sayılarının (>1000) yükselmesi ile tedavilere devam edildi.

5. TARTIŞMA

Bilebildiğimiz kadarıyla, bu çalışmamız KHAK'inde adaptif RT'nin rolünü araştıran ilk çalışma konumundadır. Literatürdeki torasik RT ile ilgili Adaptif RT çalışmalarının sadece KHDAK'li olgularda yapılmış olduğu görülmektedir.

2005 yılında Di Yan ve ark. tarafından, fraksiyonlar arası gözlenen değişiklikleri belirlemek üzere yapılan çalışmada tedavi süresince tekrarlanan çok sayıda görüntüleme ile planlanan hedef volüm marjlarının azaltılabileceği düşünülerek bunun en etkili adaptif kontrol metodu olabileceği öngörülmüştür. Bu amaçla, 5 fraksiyon sonrasında yeniden adaptif planlama ile 14 mm olan emniyet marjı 8 mm'ye düşürülmüştür. Adaptif planlama ile sistemik hataların düzeltilip RT'nin doğruluğunun da kontrol edilmiş olacağı belirtilmiştir (106). Çalışmamızda hastalarımızın tedavi süresince 13 ve 23. fraksiyon sonrasında toplam 2 kez BT simulasyon görüntüleri ile yeniden RT planlamaları yapılmıştır. Tedavi süresince hergün elektronik port görüntülerini gözlemleyerek set-up hatalarını en aza indirgenmiştir.

Akciğer kanserlerinde, özellikle büyük ve obstruksiyon oluşturan tümörlerde, atelektazi, plevral efüzyon birlikteliği sık gözlenebilmektedir (107). Akciğerdeki atelektazisinin düzelmesi, plevral efüzyonun yok olması durumunda gerek tümör gerekse lenf nodu yerleşiminde değişiklikler olabilecektir. Van Zwienen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 114 akciğer kanseri hastasına 45-88 Gy tedavi dozunda konvansiyonel radyoterapi uygulanmıştır. Hastaların %40'ında tümörde küçülme tesbit edilirken 1 hastada tümör hacminde tedavi süresince büyüme olmuştur. Hastaların %23'ünde atelektazi düzelirken, %6'sında artma olmuştur ve %13 hastada da plevral efüzyon gelişmiştir (94). Bizim çalışmamızda, tedavi öncesinde 5 hastada tümör-atelektazi birlikteliği mevcuttu, 2 hastada plevral efüzyon vardı. Plevral efüzyon olan hastalara tedavi öncesinde torasentez yapıldı. Tedavi süresince de hiçbir hastada plevral efüzyon gelişmedi.

Akciğerde RT planlamalarında özellikle tümör – atelektazi kompleksi nedeniyle gözlemci farkı olabilmekte ve farklı hedef volüm belirlemelerine sebep olabilmektedir. 2006 yılında Steenbakkers ve ark. tarafından yapılan çalışmada PET-BT kullanımı 2 fazda incelenmiştir. İlk fazda, sadece BT görüntülerine göre 11 radyasyon onkolojisi uzmanı tarafından lenf nodu tutulu olan 22 KHDAK (evre I-IIIB) hastasının GTV'leri belirlenmiştir. İkinci fazda ise bu 22 hastanın (bir yıl sonra), PET-BT görüntüleri

kullanılarak aynı radyasyon onkologları tarafından kayıtlı adaptif görüntüler kullanılarak eşleştirilmiştir. Radyasyon onkologları arasındaki gözlemci farkı standart sapma (SD) şeklinde ifade edilmiştir. Genel 3 boyutlu gözlemci farkı PET-BT ile ilk faz için 1cm (SD), 2. faz için ise 0.4 cm (SD) azalmış olarak tesbit edilmiştir. İlk faz için anlaşmazlık oranı % 45 iken 2. fazda sadece %18 idi. İkinci fazda hem düzeltme sayısında hem de düzeltme zamanında azalma tesbit edilmiştir (sırasıyla; 12 vs 16 dak., 25 vs 39, $p<0.001$). Sonuç olarak, PET-BT kullanımı ile gözlemci farkının daha az olduğu ifade edilmiştir (108). Çalışmamızda, tümör-atelektazi kompleksi ve mediasten bölgesi tümör-lenf nodu ayırımı zor olan 5 hastaya PET-BT çekilerek BT simulasyon görüntüleriyle füzyon yapıldı. Diğer 5 hastanın ise kontürleme işlemi sadece BT simulasyon görüntülerine göre yapıldı. Her hastada kontürleme işlemi sadece 1 radyasyon onkoloğu tarafından yapılarak gözlemci farkı en aza indirgenmeye çalışıldı.

Akciğer kanseri radyoterapisinde en önemli doz sınırlayıcı komplikasyon radyasyon pnömonisidir. Ellen D. Yorke ve ark.'nın 2005 yılında yayınladıkları bir çalışmada, 78 KHDAK'li hasta yer almaktaydı. Hastalara 3 boyutlu konformal radyoterapi uygulanmıştır. Tedavi sonrası 6 ay içinde grade 3 ve üzeri pnömoni gelişen hasta sayısı 10 idi. Pnömoni gelişiminde en önemli faktör aynı taraf akciğer V20 olarak belirlenmiştir. 2009 yılında Wayne State Üniversitesinde 10 hasta ile yapılan bir çalışmada, solunum kontrollü BT görüntüleri alınmıştır. PTV marjı, solunum kontrollü planlamalarda 0.5 cm, normal BT ile yapılan planlamalarda ise 1.5 cm olarak belirlenmiştir. Olgulara toplam 60-70 Gy doz verilmiştir. Ortalama PTV solunum kontrollü olgularda 292,68 cc ve solunum kontrollü olmayan olgularda 575,17 cc olarak bulunmuştur. En az PTV dozu, ortalama ve maksimum doz değerleri sırasıyla; solunum kontrollü planlamada 53.52, 65.17, ve 70.92 Gy, solunum kontrollü olmayan planlamada ise; 48.06, 65.08, ve 71.40 Gy olarak belirlenmiştir. Akciğer V20 ve V10 oranları solunum kontrollü planlamada %26.26 ve %30.96 iken, solunum kontrollü olmayan planlamada; %34.82 ve %40.16 olarak bulunmuştur ($p<0.0001$). Solunum kontrollü planlamada AC, özefagus, kalp dozlarına bakıldığı zaman sırasıyla; 14.27, 17.28 ve 10.86 Gy, solunum kontrollü olmayan planlamada ise 19.5, 21.85, ve 16.45 Gy gibi daha yüksek doz değerleri elde edilmiştir ($p<0.003$). Sonuç olarak da 4 boyutlu BT – solunum kontrollü yapılan planlamalarda tedavi volümleri ve normal doku dozları belirgin şekilde düşürülebilmektedir olarak ifade edilmiştir (109). Biz, 4 boyutlu BT cihazımız olmaması nedeniyle çalışmamızı solunum kontrollü olacak şekilde yapamadık. Ancak, solunum

kontrollü olmayan BT planlama ile yapılan çalışmamızda bile adaptif planlama ile özellikle GTV ve PTV’de önemli azalmalar tesbit edildi. Hastalarımızda tümör yerleşiminin genellikle periferik olması nedeniyle, normal doku dozlarında GTV-PTV’deki kadar belirgin azalmalar tesbit edemedik. Ancak, merkezi yerleşimli tümörlerde normal doku avantajında çok belirgin olacağı kanaatine vardık.

RT’ye bağlı olarak tümördeki küçülme BT, PET-BT veya elektronik portal görüntüleme gibi çeşitli görüntüleme teknikleri ile tesbit edilebilmektedir. KHDAK’li olgular ile yapılan çalışmalarda tümör hacminde gözlenen günlük regresyon oranları bakılmıştır (Çizelge 5.1.). 2008 yılında Van Zwielen ve ark. tarafından yapılan 114 KHDAK’li hastaların sadece %40’ında tümör volümünde azalma tesbit edilmiştir. Hastaların %8’inde, %25’den fazla volüm azalması 3. haftada gözlenirken, %17’sinde 4. haftada gözlenmiştir. Günlük küçülme oranları ise %0.6 olarak bildirilmiştir (94). Günlük volüm azalması üzerine yapılan bir diğer çalışma da Johns Hopkins hastanesinde 2009 yılında yapılmıştır. Jana Fox ve ark.’nın yaptığı bu çalışmada evre I-III KHDAK’li 22 hastada radyoterapi süresince 30 Gy ve 50 Gy sonrasında 2 kez BT görüntüler tekrarlanmıştır. 30 Gy sonrasında ortalama GTV’de azalma %24,7 iken, 50 Gy sonrasında %44,3 olarak belirlenmiştir. Volüm azalması, kemoradyoterapi alan hastalar ile sadece RT alan hastalar arasında belirgin farklılık gözetmiyordu. Günlük tümör volümündeki azalma %1.2 olarak tesbit edilmiştir (110). Woodford ve ark.’nın 17 hasta ile yaptıkları bir başka çalışmada, 20 fraksiyon sonrasında GTV’de %30 azalma tesbit edilmiştir ve günlük tümör küçülme oranı da %0.79 olarak bildirilmiştir (111). Bu çalışmalar sonrasında bizim yaptığımız çalışmaya baktığımız zaman, 10 KHAK olan hasta grubu yer almaktadır. GTV değerlerindeki azalma özellikle ilk 13 fraksiyon (2340cGy doz sonrası) sonrasında %58.5 idi. 23 fraksiyon (4140cGy doz sonrası) sonrasındaki volüm azalması %70 iken, 13-23 fraksiyonlar arası azalma %8.1 idi.

KHDAK’indeki adaptif RT çalışmalarına kıyasla bizim çalışmamızdaki %3.7’lik günlük tümör küçülme oranı oldukça dikkat çekici idi. Diğer çalışmaların KHDAK tanılı hastalar üzerine yapıldığı göz önüne alınırsa bizim çalışmada tesbit edilen volüm azalmalarının daha yüksek olmasının nedeninin KHAK’nin daha kemoradyosensitif bir tümör olması, tedaviye daha hızlı ve dramatik yanıt alınabiliyor olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çizelge 5.1. Adaptif RT uygulanan KHDAK serileri ve çalışmamızdaki KHAK olguları için belirlenen regresyon oranları (5).

Seri	Histoloji	Hasta sayısı	Günlük regresyon (%)
Kupelian 2005, M.D. Anderson	KHDAK	10	-1.2
McDermott 2006, NKI/AvL	KHDAK	1	-1.5
Britton 2007, M.D. Anderson	KHDAK	8	-1.3
Fox 2009, Johns Hopkins	KHDAK	22	-1.2
Feng 2009, Michigan	KHDAK	14	-1.4
Çalışmamız	KHAK	10	-3.7

6. SONUÇLAR

Günümüzdeki teknolojik gelişmeler sayesinde radyoterapi alanında önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Akciğer kanserinde, gerek lokal kontrolü gerekse genel sağkalımı arttırmak amacıyla hedef volümde doz artışı planlanmaktadır. Bu çalışmada, RT süresince tekrarlanan BT görüntülerde GTV ve PTV’de belirgin azalmalar tesbit edilmiştir. Hedef dokuların aldığı dozda güvenli bir şekilde doz artışı sağlanırken, normal doku dozları minimum düzeylerde kalmaktadır. Özellikle, GTV ve PTV’de gözlenen büyük geometrik değişiklikler normal doku DVH parametrelerini olumlu yönde etkilemiştir. Çalışmamızda fraksiyonlar arasında tekrarlanan BT’lerde görüldüğü üzere, KHAK’inde günlük küçülme oranları daha yüksek olup adaptif RT’nin radyoteropatik indekse katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

7. ÖZET

KHAK'li hastalarda konvansiyonel fraksiyone radyoterapi süresince tümör hacminde sıklıkla küçülme gözlenebilmektedir. Tedavi süresince tümör hacminde gözlenen azalma, gros tümör volümüne (GTV) ilave edilecek marjları ve dolayısıyla normal dokuların aldığı dozları büyük oranda etkileyecektir. Bu çalışmanın amacı, KHAK'de, radyoterapi süresince gözlenen GTV değişiklikleri belirlemek ve normal dokular olabildiğince korunarak tümörde doz artışı sağlamaktır.

Kemoradyoterapiye uygun 10 KHAK'li hastanın tedavilerinin 13. (2340cGy doz sonrası) ve 23. fraksiyonları (4140cGy soz sonrası) sonrasında BT görüntüleri tekralandı. Tekrarlanan BT'lerde yeniden kontürleme işlemi yapıp herbir hasta için tedavi süresince olan tümör değişiklikleri adaptif ve adaptif olmayan planlamalar yapılarak değerlendirildi.

GTV'deki azalma açısından 13. fraksiyon sonrasında %58.5 ((range; %13.6 – 92.3), 23. fraksiyon sonrasında %70 (range; 36.9 to 84.5%; p <0.001) oranları saptandı (p<0.001). Normal doku dozlarında adaptif RT planı ile ortalama AC V5 için %6, AC V20 için %5, ortalama AC Dozu için %8.7, ortalama M. Spinalis Dozu için 21 cGy, özefagus V50 için %19, kalp V42 için %13 avantaj saptandı. Tedavi süresince gros tümör volümündeki azalma direk olarak tümör hacmi ile bağlantılı idi ve 30 cm³'den daha büyük tümörlerde adaptif radyoterapinin yararı daha belirgin idi.

KHAK olgularında konvansiyonel radyoterapi süresince tekrarlanan adaptif planlamanın normal doku dozlarında ve tümör hacminde belirgin azalmalar sağlarken tümörde olası doz artışını da uygulamak mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri, adaptif radyoterapi, doz-volüm limitleri.

8. ABSTRACT

Role of adaptive radiotherapy during the application of three dimensional conformal radiation therapy for small cell lung cancer

Tumor shrinkage is frequently observed during conventionally fractionated (chemo-) radiotherapy for small-cell lung cancer (SCLC). As the tumor reduces in size during treatment, the margin added around the gross tumor volume (GTV) effectively becomes larger, which can result in the excessive irradiation of normal lung tissue. The specific goals of this study are to evaluate GTV changes during the course of radiation therapy (RT) and examine its potential use in adaptive radiotherapy for tumor dose escalation or normal tissue sparing in patients with SCLC.

A total of 10 SCLC patients eligible for chemoradiotherapy underwent computed tomography after 13 (at a nominal dose of 2340cGy) and 23 fractions (at a nominal dose of 4140cGy). The GTV was delineated on the repeat CT scans and two treatment plans were generated with or without adaptation to tumor shrinkage during RT for each patient. A dosimetric and volumetric analysis was performed.

Average GTV reduction observed over 13 fractions was 58.5% (range, 13.2 to 92.3%; $p < 0.001$), and 23 fractions was 70% (range, 36.9 to 84.5%; $p < 0.001$). Compared to plan without adaptation, adaptive radiotherapy resulted in mean lung dose relative decreases of 8.7%, mean lung volume receiving ≥ 20 Gy (V20) relative decreases of 5%, mean lung volume receiving ≥ 6 Gy (V5) relative decreases of 10%, mean medulla spinalis dose relative decreases of 21cGy, mean esophagus volume receiving ≥ 50 Gy (V50) relative decreases of 19%, mean heart volume receiving ≥ 42 Gy (V42) relative decreases of 13%. The benefits of adaptive therapy are the greatest for tumor volumes ≥ 30 cm³ and are directly dependent on GTV reduction during treatment.

Adaptation of the treatment plan twice during conventionally fractionated (chemo-) RT of SCLC achieved a significant benefit in terms of normal tissue sparing and significantly decreases tumor volume and dose to normal tissues, allowing for the possibility of-dose-escalation.

Key Words: Small cell lung cancer, adaptive radiotherapy, doz-volüm histogram.

9. KAYNAKLAR

1. Stephard FA, Field R, Payne D. Small cell lung cancer. Shields TW, Locicero III J, Ponn RB, Rusch W. General Thoracic Surgery, 6.baskı, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005.
2. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123: 97-104.
3. Collins GL, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75: 56-63.
4. Yan D, Vicini F, Wong J, Martinez A. Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 1997; 42: 123-32.
5. Adaptive Radiotherapy for Lung Cancer, Jan-Jakob Sonke, PhD, and José Belderbos, MD, PhD.
6. Han-Oh S, Yi BY, Berman BL, Lerma F, Yu C. Usefulness of guided breathing for dose rate-regulated tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 594-600.
7. Borst GR, Sonke JJ, Betgen A, Remeijer P, van Herk M, Lebesque JV. Kilo-voltage cone-beam computed tomography setup measurements for lung cancer patients; first clinical results and comparison with electronic portal-imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 555-61.
8. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2010.
9. Govindan R, Page N, Morgensztern D. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4539-44.
10. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer* 1996; 77(9): 1947-55.
11. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11(2): 336-44.
12. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340(4): 265-71.
13. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson DH, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002; 95(7): 1528-38.
14. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival.

15. Chandra V, Allen MS, Nichols FC 3rd. The role of pulmonary resection in small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(5): 619-24.
16. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1618-24.
17. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10(6): 890-5.
18. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20(14): 3054-60.
19. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 476-84.
20. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(7): 664-72.
21. Wolf M, Holle R, Hans K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991; 63(6): 986-92.
22. Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br J Cancer* 1990; 61(4): 597-604.
23. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9 (9): 1618.
24. Travis WD, Colby TV, Corrin B. *Histological typing of lung and pleural tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1999.
25. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(4): 406-14.
26. Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Inc, 2005.
27. Ihde D, Souhami B, Comis R. Small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17 (1):19-21.
28. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(12): 1067-77.
29. Brink I, Schumacher T, Mix M. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31 (12): 1614-20, 2004
30. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3248-54.

31. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111(6): 1710-7.
32. Bradley JD, Dehdashti F. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3248-54.
33. Arriagada R, Pellae-Cosset B, Ladron de Guevara J. Alternating radiotherapy and chemotherapy schedules in limited small cell lung cancer: analysis of local chest recurrences. *Radiother Oncol* 1991; 2: 91-8.
34. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL et al. Effect of thoracic radiotherapy on mortality in limited small cell lung cancer. A meta-analysis of 13 randomized trials among 2,140 patients.
35. Prasad US, Naylor AR, Walker WS, Lamb D, Cameron EW, Walbaum PR. Long term survival after pulmonary resection for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 1989; 44(10): 784-7.
36. Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, Linnoila RI, Anderson MJ, Cohen MH et al. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol* 1990; 8(3): 396-401.
37. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(10): 2022-34.
38. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP, Rivière A, Monnet I, Chomy P. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993; 329(25): 1848-52.
39. Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9(3): 499-508.
40. Elias AD, Ayash L, Frei E 3rd. Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(7): 559-66.
41. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ. Concurrent KT/RT for limited small cell lung carcinoma: SWOG1990.
42. Field R, Ginsberg R, Payne D. Treatment of a small cell lung cancer. In: Roth J, Irradiation 1991.
43. Turrisi AT 3rd, Glover DJ. Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(6): 1473-9.
44. Johnson BE, Patronas N, Hayes W. Neurologic, computed cranial tomographic, and magnetic resonance imaging abnormalities in patients with small-cell lung cancer: further follow-up of 6- to 13-year survivors. *J Clin Oncol* 1990; 8(1): 48-56.
45. Fried DB, Morris DE, Poole C. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4837-45.

46. Sonke JJ, Lebesque J, van Herk M. Variability of four-dimensional computed tomography patient models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 590-8.
47. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1057-63.
48. Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss APl. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(2): 460-8.
49. Ludbrook JJ, Truong PT, MacNeil MV. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(5): 1321-30.
50. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3201-6.
51. Siu LL, Shepherd FA, Murray N, Feld R, Pater J, Zee B. Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer.
52. Yuen AR, Zou G, Turrisi AT. Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89(9): 1953-60.
53. Urban T, Lebeau B, Chastang C, Leclerc P, Botto MJ, Sauvaget J. Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer. *Arch Intern Med* 1993; 153(3): 384-7.
54. Würschmidt F, Bünemann H, Heilmann HP. Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(1): 77-82.
55. Osterlind K, Hansen M, Hansen HH. Treatment policy of surgery in small cell carcinoma of the lung: retrospective analysis of a series of 874 consecutive patients. *Thorax* 1985; 40(4): 272-7.
56. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Patterson GA. A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. A University of Toronto Lung Oncology Group study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97(2): 177-86.
57. Shields TW, Higgins GA, Matthews MJ, Keehn RJ. Surgical resection in the management of small cell lung cancer of the lung.
58. Nugent JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 1979; 44(5): 1885-93.
59. Laukkanen E, Klonoff H, Allan B, Graeb D, Murray N. The role of prophylactic brain irradiation in limited stage small cell lung cancer: clinical, neuropsychologic, and CT sequelae.
60. Laukkanen E, Klonoff H, Allan B. The role of prophylactic brain irradiation in limited stage small cell lung cancer: clinical, neuropsychologic, and CT sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(6): 1109-17.

61. Cull A, Gregor A, Hopwood P. Neurological and cognitive impairment in long-term survivors of small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A(8): 1067-74.
62. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, Rycke Y. Evaluation of microscopic tumor extension in NSCLC for 3D-CRT.
63. Radiotherapy for early – stage non-small cell carcinoma of the lung. Jason A. Call and O. Kenneth Macdonald, Mayo Clinic Rochester, MN
64. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC: Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 672-82.
65. Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, Pengel K, Rossi M, Lebesque J. Pengel K, et al. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 75:157-64.
66. Chapet O, Fraass BA, Ten Haken RK. Multiple fields may offer beter esophagus sparing without increased probability of lung toxicity in optimized IMRT of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 255-65.
67. Movsas B, Moughan J, Sarna L. Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small cell lung cancer: An analysis of RTOG 9801. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5816-22.
68. Liu H, Wang X, Dong L. Feasibility of sparing lung and other thoracic structures with intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1268–79.
69. Lyman J, Wolbarst A. Optimization of radiation therapy, IV: a dose-volume histogram reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 433–6.
70. Fox J, Ford E, Redmond K, Zhou J, Wong J, Song DY. Quantification of tumor volume changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer. Department of Radiation Oncology and Molecular Radiation Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA.
71. Komaki R, Swann R, Ettinger D. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 342–3.
72. Komaki R, Cox J, Whitson W. Risk of brain metastasis from small cell carcinoma of the lung related to length of survival and prophylactic irradiation. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 811.
73. Shaw E, Su J, Eagan R. Analysis of long-term survival and impact of prophylactic cranial irradiation in complete responders with small cell lung cancer: analysis of the Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group data bases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12 (abstr 328).
74. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12

75. Adaptive Radiotherapy: Merging Principle Into Clinical Practice
76. Erridge SC, Seppenwoolde Y, Muller SH, van Herk M, De Jaeger K, Belderbos JS, et al. Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003; 66: 75-85.
77. Ghilezan M, Yan D, Martinez A. Adaptive Radiation Therapy for Prostate Cancer.
78. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: Results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1418-24.
79. Pos F, Remeijer P. Adaptive Management of Bladder Cancer Radiotherapy.
80. Burrige N, Amer A, Marchant T, Sykes J, Stradford J, Henry A, FRCR, et al. Online adaptive radiotherapy of the bladder: small bowel irradiated-volume reduction.
81. Van de Bunt L, Jurgenliemk-Schulz IM, de Kort GA. Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer: What margins do we need? *Radiother Oncol* 2008; 88: 233-40.
82. Taylor A, Powell ME. An assessment of interfractional uterine and cervical motion: Implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 2008; 88: 250-7.
83. Chan P, Dinniwell R, Haider MA, Cho YB, Jaffray D, Lockwood G, et al. Inter- and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: A cinematic-MRI point-of-interest study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1507-15.
84. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD002139-2000.
85. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
86. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, Sullivan MA, Chen M, Lopez C, Kalemkerian GP, 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.
87. Belderbos JS, Heemsbergen WD, De Jaeger K. Final results of a phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 126-34.
88. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993; 326: 524-30.
89. Auperin A, Rolland E, Curran W. Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs).

90. Grills IS, Fitch DL, Goldstein NS. Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma: Defining clinical target volume for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 334-41.
91. De Boer HC, van Sornsens de Koste JR. Analysis and reduction of 3D systematic and random setup errors during the simulation and treatment of lung cancer patients with CT-based external beam radiotherapy dose planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 857-68.
92. Sonke JJ, Lebesque J, van Herk M. Variability of four-dimensional computed tomography patient models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 590-8.
93. Yan D, Wong J, Vicini F, Michalski J, Pan C, Frazier A, et al. Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 197-206.
94. Van Zwienen M, van Beek S, Belderbos J. Anatomical changes during radiotherapy of lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: S111.
95. Rosenzweig KE, Fox JL, Yorke E, Amols H, Jackson A, Rusch V, 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.
96. Belderbos JS, Heemsbergen WD, De Jaeger K. Final results of a phase I/II dose escalation trial in non–small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 126–34.
97. Bradley J, Graham MV, Winter K, Purdy JA, Komaki R, Roa WH, 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.
98. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, Normolle DP, Todd RF 3rd, Littles JF. 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.
99. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: An analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1-9.
100. Madani I, De Ruyck K, Goeminne H. Predicting risk of radiation-induced lung injury. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 864-74.
101. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB. Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 575-81.
102. Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, Pengel K, Rossi M, Lebesque J. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 75: 157-64.
103. Chapet O, Fraass BA, Ten Haken RK. Multiple fields may offer better esophagus sparing without increased probability of lung toxicity in optimized IMRT of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 255-65.

104. Han-Oh S, Yi BY, Berman BL, Lerma F, Yu C. Usefulness of guided breathing for dose rate-regulated tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 594-600.
105. Engin K, Özyardımcı N. Akciğer Kanserleri-Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. 1. baskı, İstanbul, 2001; 135-83.
106. Yan D, Lockman D, Martinez A, Wong J, Brabbins D, Vicini F, et al. Computed Tomography Guided Management of Interfractional Patient Variation.
107. Cohade C, Wahl RL. Applications of positron emission tomography/computed tomography image fusion in clinical positron emission tomography—clinical use, interpretation methods, diagnostic improvements. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 228-37.
108. Steenbakkers RJ, Duppen JC, Fitton I, Deurloo KE, Zijp LJ, Comans EF, et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: A three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 435-48.
109. Yorke E, Jackson A, Rozenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling C. Correlation of dosimetric factors and radiation pnömonitis for non-small cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study.
110. Fox J, Ford E, Redmond K. Quantification of tumor volume changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(2): 341.
111. Woodford C, Yartsev S, Dar AR, Bauman G, Van Dyk J. Adaptive radiotherapy planning on decreasing gross tumor volumes as seen on megavoltage computed tomography images.

10. EKLER

EK 1: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası.

0	Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm