

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

**ROBOTİK RADYOCERRAHİ UYGULANAN REKÜRREN VEYA  
METASTATİK ABDOMİNOPELVİK TÜMÖRLÜ OLGULARDA  
TEDAVİ SONUÇLARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu SEZEN

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Ankara, 2011



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

**ROBOTİK RADYOCERRAHİ UYGULANAN REKÜRREN VEYA  
METASTATİK ABDOMİNOPELVİK TÜMÖRLÜ OLGULARDA  
TEDAVİ SONUÇLARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu SEZEN

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman Öğretim Üyesi  
Prof. Dr. Murat GÜRKAYNAK

Ankara, 2011

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Murat Gürkaynak'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini esirgemeyen, başta merhume Prof. Dr. İ. Lale Atahan' a olmak üzere, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fadıl Akyol, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Faruk Zorlu, Prof. Dr. Ferah Yıldız, Prof. Dr. Mustafa Cengiz ve Doç. Dr. Gökhan Özyiğit'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarımın her aşamasında yardım ve desteklerini hissettiğim, Öğr. Gör. Dr.Gözde Yazıcı, Uzm. Dr. Melis Gültekin ve Uzm. Dr. Pervin Hürmüz'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalının tüm Araştırma Görevlileri, Medikal Fizik Uzmanları, Teknikerleri, Hemşireleri ve Sekreterlerine en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Araştırmanın istatistiksel değerlendirme aşamasında yardımlarını esirgemeyen Preventif Onkoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Deniz Yüce'ye, R. S. Hıfzıssıha Merkezi'nde görevli Uzm. Dr. Fehminaz Temel ve Uzm. Dr. Figen Sezen'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, hak ve emekleri asla ödenmeyecek, varlıklarıyla bana güç veren aileme teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

## ÖZET

**Sezen, D., Robotik Radyocerrahi Uygulanan Rekürren veya Metastatik Abdominopelvik Tümörlü Olgularda Tedavi Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.** Robotik stereotaktik vücut radyoterapisi (rSVRT) abdominopelvik yerleşimli tümörlerde yüksek etkinliği olan minimal invaziv tedavi yöntemlerinden biridir. Bu çalışmada anabilim dalımızda Mayıs 2008 ile Ocak 2011 tarihleri arasında rSVRT uyguladığımız abdominopelvik nüks veya metastatik hastalığı olan olgularda tedavi sonuçlarımızı değerlendirmek amaçlanmış ve 69 hasta dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların yaşları 24-86 arasında değişmekte olup ortalama yaş 59'dur. Analize dahil edilen 69 hastadan 31'i (%44.9) erkek, 38'i (%55.1) kadındır. Olgularda ortalama 12 aylık izlemde lokal kontrol %65.2, genel sağkalım ise ortalama 23 ay olarak saptanmıştır. Sınırlı olgu sayısı nedeniyle istatistiksel anlama ulaşmamakla beraber, en uzun sağkalım (ortalama 36 ay) sürrenal metastazlı olgularda, en kısa sağkalım (ortalama 11.5 ay) ise jinekolojik tümörlü olgularda gözlenmiştir. En yüksek lokal kontrol düzeyleri sağkalım oranlarıyla benzer olarak sürrenal metastazlı olgularda (%100) saptanmıştır. En düşük lokal kontrol oranlarına sahip tedavi grubu ise periampüller bölge (%55.6) tümörleridir. Sağkalım ve tümör kontrolü üzerine etkisi olabileceği düşünülen; yaş, cinsiyet, toplam doz, primer tanı, tümör yerleşimi, tümör hacmi faktörleri değerlendirildiğinde yalnızca tümör hacmi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna göre hacmi 116 cc ve üzerinde olan tümörlerde sağkalımın (ortalama 11 ay) daha kısa olduğu saptanmıştır. Grad 3-4 akut ve geç toksisite sırasıyla %7.2 ve %14.5 olarak saptanmıştır. Pelvis yerleşimli tümörlerde geç toksisitenin abdomen yerleşimli tümörlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla %25.8 ve %5.3, p= 0.035). Bu sonuçlar rSVRT ile nüks ve metastatik abdominopelvik olgularda daha iyi tedavi sonuçlarına ulaşılabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Robotik stereotaktik vücut radyoterapisi, abdominopelvik tümör, toksisite

## ABSTRACT

**Sezen, D., Therapeutic Results in Patients with Recurrent and Metastatic Abdominopelvic Tumors Treated with Robotic Radiosurgery (RS), Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Radiation Oncology. Ankara, 2011.**

Robotic Stereotactic Body Radiotherapy (rSBRT) is an effective and minimal invasive treatment modality in the management of abdominopelvic tumors. A total of 69 patients with recurrent or metastatic abdominopelvic tumors treated between May 2008 and January 2011 were retrospectively evaluated. There were 31(44.9%) male and 38 (55.1%) female patients with a median age of 59 years (range 24-86 years). After a median follow-up of 12 months, local control was 65.2% and median survival was 23 months. The longest median survival was in the subgroup of patients with adrenal gland metastases and the shortest one in the recurrent gynecological tumors (respectively 36 months and 11.5 months). The one year locoregional control was maximum (100%) in the subgroup of patients with adrenal metastases and minimum (55.6%) in the subgroup of patients with recurrent periampullary region tumors. Among the prognostic factors of age, gender, primary diagnosis, total dose, tumor region and tumor volume the tumor volume emerged as the only significant variable affecting overall survival. Overall survival was lower in the tumors larger than 116 cc. Grade 3-4 acute and late toxicities were 7.2% and 14.5%, respectively. Late toxicity was 25.8% for the tumors located in the pelvic region and 5.3% for abdominal region. This difference was statistically significant. These results support can be achieved better treatment outcomes by rSBRT in abdominopelvic recurrence and metastatic cases.

**Key Words:** Robotic Stereotactic Body Radiotherapy, abdominopelvic tumor, toxicity

## İÇİNDEKİLER

Sayfa	
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER .....	xi
TABLolar .....	xii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tarihçe.....	2
2.2.Stereotaktik Vücut Radyoterapisi Teknikleri.....	3
2.2.1.Proton Radyocerrahisi.....	3
2.2.2. Lineer Akseleratör Tabanlı Radyocerrahi .....	3
2.2.3 Robotik Stereotaktik Radyocerrahi Sistemi (Cyberknife).....	3
2.3. Stereotaktik Vücut Radyoterapisinin Genel Özellikleri.....	4
2.4. Stereotaktik Vücut Radyoterapisinde Planlama ve Tedavi.....	5
2.4.1.Hastaya pozisyon verilmesi ve immobilizasyon.....	5
2.4.2. Tedavi Planlaması.....	6
2.4.3. Solunum İzlemi ve Solunum Senkronizasyonu.....	6
2.4.4. Tedavi.....	7
2.5. Stereotaktik Radyocerrahide Radyobiolojik Temeller.....	7
2.5.1. Terapötik Oran.....	8

2.5.2. Lineer-Kuadratik Model ve Biyolojik Eşdeğer Doz.....	9
2.5.3. Normal Dokuda ve Tümör Dokusunda Hipofraksinasyonun Etkisi.....	9
2.6. SVRT'nin Abdominopelvik Bölgede Nüks ve Metastatik Hastalık için Klinik Uygulama Alanları.....	11
2.6.1 Karaciğer Metastazları.....	11
2.6.2. Sürrenal Bez Metastazları.....	13
2.6.3. Nüks Pankreas Kanseri.....	14
2.6.4. İntraabdominal Metastazlar.....	15
2.6.5. Pelvik Bölgede Nüks.....	16
2.7. Komplikasyon ve Yan Etkiler.....	17
HASTALAR VE YÖNTEM.....	20
3.1. Hasta Özellikleri.....	20
3.2. Önceki Tedavilere Ait Özellikler.....	22
3.3. Robotik SVRT Tedavisine Ait Özellikler.....	24
3.4. Hasta İzlemi.....	24
3.4.1. Robotik SVRT Öncesi ve Tedavi Dönemi.....	24
3.4.2. Robotik SVRT Sonrası Dönem.....	24
3.5. Yanıt Değerlendirmesi.....	25
3.6. Toksikite Değerlendirmesi.....	25
3.7. İstatistik.....	26
BULGULAR.....	27
4.1. Yanıt Oranları.....	27
4.1.1. Tedavi Alt Gruplarında Yanıt Oranı.....	28
4.2. Genel Sağkalım.....	30
4.2.1. Tümör Hacminin Sağkalıma Etkisi.....	32
4.2.2. Tedavi Gruplarına Göre Sağkalım.....	33
4.3. Erken ve Geç Toksikite.....	35



TARTIŞMA.....	39
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR.....	46
EK 1 .....	54
EK 2.....	55

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ATM</b>	Ataksi Telenjektazi Mutant proteini
<b>BED</b>	Biologically Effective Dose - Biyolojik Etkin Doz
<b>bFGF</b>	Basic Fibroblast Growth Factor- Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>cc</b>	santimetre küp
<b>CTV</b>	Clinical Tumor Volume - Klinik Tümör Hacmi
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>GS</b>	Genel Sağlıkım
<b>Gy</b>	gray
<b>HIF-1</b>	Hipoksiyle indüklenen faktör
<b>LK</b>	Lokal Kontrol
<b>LQM</b>	Linear Quadratic Model - Lineer Kuadratik Model
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NTCP</b>	Normal Tissue Complication Probability- Normal Doku Komplikasyon Olasılığı
<b>PET-BT</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PTV</b>	Planlanan Tedavi Hacmi
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
<b>RILD</b>	Radyasyonla İndüklenen Karaciğer Hastalığı
<b>rSVRT</b>	Robotik Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
<b>ERT</b>	Eksternal Radyoterapi
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group

<b>SRC</b>	Stereotaktik Radyocerrahi
<b>SRT</b>	Stereotaktik Radyoterapi
<b>SVRT</b>	Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
<b>TCP</b>	Tumor Control Probability-Tümör Kontrol Olasılığı
<b>TO</b>	Terapötik Oran
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor- Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
<b>YART</b>	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1.</b> Cyberknife robotik radyocerrahi sistemi.....	4
<b>Şekil 4.1.</b> Abdominopelvik bölgeye SVRT uygulanan nüks veya metastatik olgularda genel sağkalım grafiği.....	30
<b>Şekil 4.2.</b> Tümör hacmi ile sağkalım ilişkisini gösteren grafik.....	33
<b>Şekil 4.3.</b> Tedavi gruplarına göre genel sağkalım grafiği.....	35

## TABLOLAR

2.1.SVRT ile ilgili RTOG çalışmalarına ait doz-hacim kısıtlamaları 1.....	18
2.2.SVRT ile ilgili RTOG çalışmalarına ait doz-hacim kısıtlamaları 2.....	19
3.1. Abdominopelvik nüks ve metastatik hastalık nedeniyle rSVRT uygulanan olguların özellikleri.....	21
3.2. Olguların tedavi grubuna göre dağılımı.....	22
3.2.Hastalarda daha önce uygulanan cerrahi girişimler.....	22
3.3.Olguların eksternal radyoterapi lokalizasyonları.....	23
4.1.Tedavi sonrası yeni yakınması ortaya çıkan hastalar ve özellikleri.....	27
4.2. Son kontrolde hastalığın durumu.....	28
4.3. Tedavi gruplarına göre yanıt oranları.....	29
4.4. Olguların tedavi sonrası durumunun cinsiyete göre dağılımı.....	31
4.5. Olguların tedavi grubuna göre son durumu.....	31
4.6. Olguların SVRT tekniğine göre son durumu.....	32
4.7.Tümör hacmi ve sağkalım ilişkisi.....	32
4.8. Tedavi gruplarında ortanca sağkalım değerleri.....	34
4.9. Robotik SVRT uygulanan nüks ve metastatik abdominopelvik tümörlü olgularda akut toksisite bilgileri.....	36
4.10. Robotik SVRT uygulanan nüks ve metastatik abdominopelvik tümörlü olgularda geç toksisite bilgileri.....	36
4.11. Geç toksisite ortaya çıkan hastalara ait özellikler (10 olgu).....	37
4.12. Geç toksisitenin tedavi bölgesine göre ortaya çıkma durumu.....	38

## GİRİŞ VE AMAÇ

Stereotaktik vücut radyoterapisi (SVRT) yüksek doz radyasyon uygulamasının etkili ve minimal invaziv bir şeklidir. Stereotaktik vücut radyoterapisinde; ekstrakranial hedefe yüksek doz radyasyon tedavisini en az emniyet sınırı ile hassas bir şekilde uygulamak amaçlanmaktadır. Her fraksiyonda tam doğrulukla tedavi uygulanabilmesi hem tümör kontrolü, hem de normal doku hasarının önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Hedef hacimde yüksek dozlara ulaşılırken normal dokuların korunabilmesi SVRT'nin en önemli özelliğidir.

Stereotaktik vücut radyoterapisine ait ilk çalışmalar primer akciğer kanseri ve hepatosellüler karsinoma aittir (1-3). Prostat ve pankreas kanserinin primer tedavisine yönelik çalışmalara ait sonuçların yayınlanmasıyla birlikte, abdominopelvik bölgede SVRT'nin uygulama alanları gün geçtikçe genişlemiştir (4-6). Günümüzde SVRT erken evre hastalıkta primer tedavi olarak uygulanabildiği gibi onkolojik prensipler dahilinde seçilmiş metastatik veya rekürren olgularda da önemli bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Stereotaktik vücut radyoterapisi uygulamalarının yaygınlaşması ve tedavi sonrası izlem sürelerinin uzaması ile tedavi sonuçları netleşirken aynı zamanda tedaviye bağlı toksisiteler de açığa çıkmaktadır. Özellikle metastatik ve rekürren olgularda daha önce uygulanmış lokal tedaviler göz önüne alınmalı ve tedavi planı bu çerçevede değerlendirilmelidir.

Bu tez çalışmasında nüks veya metastatik hastalık nedeniyle abdominopelvik bölgeye robotik SVRT uyguladığımız olguların tedavi ve toksisite sonuçları ve bu sonuçlar üzerinde etkili olabilecek faktörler değerlendirilmiştir.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tarihçe

Stereotaktik radyocerrahi (SRC) üç boyutlu olarak belirlenmiş hedef hacime tek fraksiyonda yüksek doz radyasyon uygulanmasıdır. İsveçli bir beyin cerrahı olan Lars Leksell tarafından tanımlanan ilk özgün SRC cihazı tedavi sonuçlarının ve geri dönüşümsüz etkilerinin stereotaktik beyin cerrahisi ile benzerliği nedeniyle bu şekilde isimlendirilmiştir (7). SRC'de farklı açılardan çok sayıda ışın demeti kullanılarak hedef hacimde yüksek dozlara ulaşılırken hedeften uzaklaştıkça dozun hızla düşmesi amaçlanmaktadır (8).

Beyin dokusunun hareketsiz olması ve kritik organların hassasiyeti nedeniyle başlangıçta SRC yalnız intrakranial tedavilerde kullanılmış ve tedavi için gerekli hasta immobilizasyonu ve koordinatlar lokal anestezi altında kafatasına sabitlenen bir çerçeve yardımı ile sağlanmıştır. Yerleştirilen çerçevenin hastaya verdiği rahatsızlıktan dolayı yüksek dozlar tek fraksiyonda uygulanmıştır (9). Tıpta ilk kullanılan SRC cihazı (1967) Gammaknife olup 201 adet küresel yerleşimli kobalt kaynağından oluşmaktadır. Lineer akseleratör tabanlı SRC sistemleri ise 1980'li yıllarda geliştirilmiş ve sonrasında yaygınlık kazanmıştır.

Kranial bölgeye ablatif dozların 1-5 fraksiyonda uygulandığı konformal radyoterapi yöntemi SRC olarak tanımlanmıştır (10). Robotik kollara sahip lineer akseleratör cihazlarının geliştirilmesi ekstrakranial yerleşimli hastalıklarda da bu tedaviye olanak sağlamıştır. Tedaviler sırasında hedef hacmin hareketinin izlenebilmesini ve senkronizasyonunu sağlayan gelişmeler yeni kullanım alanları oluşturmuş ve bu teknik stereotaktik vücut radyoterapisi (SVRT) olarak sınıflandırılmıştır (11). SVRT ekstrakranial radyocerrahi veya ekstrakranial stereotaktik radyoablasyon olarak da isimlendirilebilmektedir.

## **2.2.Stereotaktik Vücut Radyoterapisi Teknikleri**

### **2.2.1.Proton Radyocerrahisi**

Proton demetlerinde elde edilen doz dağılımları fiziksel özellikleri nedeni ile X-ışınları kullanılarak elde edilen doz dağılımlarından daha üstündür. Ancak bu sistemlerin maliyeti ve bakımlarının zorluğu nedeni ile günümüzde az sayıda merkezde bulunmaktadır.

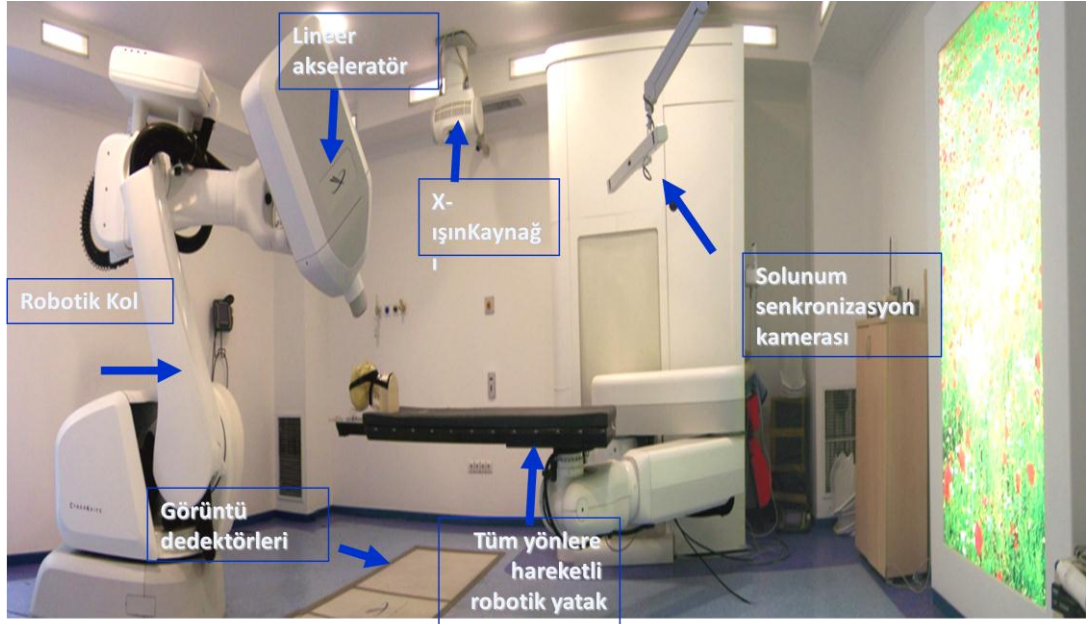
### **2.2.2. Lineer Akseleratör Tabanlı Radyocerrahi**

İlk uygulamalarda sirküler ikincil kolimatörler ve ark tedavi yöntemi kullanılarak küresel doz dağılımları elde edilen linak tabanlı SRC de teknolojik gelişmeler ışın demetlerinin daha konformal olarak şekillendirilmesini sağlamıştır. Günümüzde çeşitli lineer akseleratör tabanlı SRT cihazları mevcuttur. X-knife (Radionics Inc., Burlington MA), Novalis (BrainLAB, Heimstetten, Almanya) ve Cyberknife (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) bu sistemler için verilebilecek örneklerdendir.

### **2.2.3 Robotik Stereotaktik Radyocerrahi Sistemi (Cyberknife)**

Cyberknife robotik radyocerrahi sistemi stereotaktik radyocerrahi uygulamasının teknolojik olarak gelişmiş bir şeklidir. Bu sistem robotik bir kolun ucuna monte edilmiş bir lineer akseleratörden oluşmaktadır. Bu lineer akseleratör X bandında, 9300 MHz frekans ile çalıştığı için S bandında çalışan konvansiyonel linaklardan daha hafiftir. Dairesel çapı 0.5 cm'den 6 cm'ye kadar değişen özel kolimatörleri vardır. Robotik kol küresel bir kabuk etrafında 0.5 mm doğrulukla SSD 60 cm'den 100 cm'ye kadar değişen mesafelerde, 120 noktadan 12 farklı açıda 1440 noktaya gidebilir (2). Böylece hedef hacme en yüksek doz verilirken tümörün hemen yanında ani doz düşmeleri oluşmakta ve çevredeki dokular azami ölçüde korunmaktadır.





**Şekil 2.1.** Cyberknife robotik radyocerrahi sistemi

### 2.3. Stereotaktik Vücut Radyoterapisinin Genel Özellikleri

Stereotaktik vücut radyoterapisinde ekstrakranial hedefe yüksek doz radyasyon tedavisini en az emniyet sınırı ile ve en hassas şekilde uygulamak amaçlanmaktadır. Her fraksiyonda tam doğrulukla tedavi uygulanabilmesi hem tümör kontrolü, hem de normal doku hasarının önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Stereotaktik radyoterapide çoklu demetlerin 'izomerkez' adı verilen tek bir noktada birleştirilmesi temel amaçtır. Lezyonun bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemlerle yerleşiminin belirlenmesi, doğru izomerkez veya izomerkezlerin tanımlanmasına olanak sağlar (10). Çok sayıda ve farklı açılardan yönlendirilen ışın demetleri kullanılarak, hedef hacimde yüksek dozlara ulaşılırken normal dokuların korunabilmesi SRT'nin en önemli özelliğidir.

SVRT uygulamasında tedavinin  $\pm 2$  mm hata payı ile gerçekleştirilebilmesi için öncelikle hasta immobilizasyonunun sağlanması şarttır. Tedavi süresinin uzunluğu nedeniyle en güvenli ve rahat donanımın sağlanması amaçlanmalıdır. Kafa içi SRT uygulamalarında immobilizasyon

termoplastik maske ile sağlanırken, SVRT’de genellikle vakumlu yatak kullanılmaktadır. Hasta immobilizasyonu planlanırken her aşamada hasta pozisyonunun değişiklik olmadan tekrarlanabilir olmasına özen gösterilmelidir.

Stereotaksinin temel özelliklerinden biri de **görüntü kılavuzluğunda radyoterapi** yapılabilmesidir. Bu sistemde, önceden BT görüntüleri ile tedavi sırasında alınan radyografik görüntüler anlık karşılaştırarak, hasta ve tümör pozisyonunu tespit edilebilmektedir. Ayrıca hedef bölge içerisine veya çevresine yerleştirilen özel işaretleyicilerle (fidusiyal) tedavi alanının doğruluğu saptanabilmektedir (10-12).

Bu özelliklerin bir kısmı yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) gibi tedavi yöntemlerinde de mevcuttur ancak toplam dozun 1-5 fraksiyonda uygulanması SRC ve SRT’yi diğer tedavi şekillerinden ayıran temel özelliktir.

## **2.4. Stereotaktik Vücut Radyoterapisinde Planlama ve Tedavi**

Stereotaktik vücut radyoterapisinde hasta planlamalarının ve tedavilerinin en güvenilir şekilde gerçekleştirilebilmesi için aşağıda belirtilen dört aşamanın titizlikle uygulanması önem taşımaktadır.

### **2.4.1. Hastaya Pozisyon Verilmesi ve Immobilizasyon**

Çerçevesiz stereotaksi işaretleyicileri hedefin hareket etmesini engellemek üzere sağlam düzeneklerle hastaya bağlanır. Çerçevesiz stereotaksi uygulamasında ise fidusiyal adı verilen ve genellikle paslanmaz altın veya çelikten yapılmış metalik belirteçler tedavi öncesinde hedef bölgeye yerleştirilir. Fidusiyal uygulamasında işaretleyicilerden biri hedefe yerleştirilirken, diğer işaretleyiciler hedefle ilişkisi iyi tanımlanabilecek yakın bölgelere uygulanır. Üç ve daha çok sayıda fidusiyal uygulanması hedef doğruluğunu anlamlı olarak arttırmaktadır. Bu nedenle ilgili yumuşak doku bölgesine 4-6 adet fidusiyal yerleştirilmelidir. Fidusiyaller arasında en az 20 mm uzaklık ve 15 derece açı bulunmalıdır. Fidusiyallerin hedeften uzaklıkları 50-60 mm’den fazla olmamalıdır. İşlemden bir hafta sonra hastaya planlama

tomografisi çekilir. Fidusiyal migrasyonu riskine karşı planlama tomografisi ve tedavi arasındaki süre olabildiğince kısaltılmalıdır (13).

Tedavi pozisyonunun, hastanın tüm SVRT prosedürü boyunca rahatlıkla sürdürülebileceği şekilde planlanması büyük önem taşır. Bu amaçla immobilizasyon işlemi için akuoplastik vücut kalıpları, termoplastik maskeler, vakumlu yatak veya yastıklar gibi birçok düzenek uygulanabilmektedir.

#### **2.4.2. Tedavi Planlaması**

Planlama için tedavi pozisyonunda olacak şekilde ince kesit aralıkları kullanılarak; BT, MRG, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) ve/veya anjiyografi gibi yöntemlerden bir veya birkaçı ile hedef hacim ve çevresi görüntülenir.

Tedavi planlamasının temel basamağı hedef hacim ve kritik organların belirlenmesidir. En iyi görüntünün sağlanabilmesi için kullanılan farklı görüntüleme yöntemlerinin füzyonu yapılabilir. Hedef hacim ve kritik organların belirlenmesinin ardından tedavi planlama bilgisayarına hedef hacmin alması gereken en düşük çevredeki kritik organlar için ise izin verilen en yüksek dozlar belirlenir. Sistem tüm demetlerin merkezi aksları hedef alan içinde kalacak şekilde ayarlar ve doz dağılımını daha önce belirlenmiş doz sınırlarına uygun hale getirmeye çalışır. En uygun doz dağılımını sağlayan tedavi planı seçildikten sonra tedavi aşamasına geçilir

#### **2.4.3. Solunum İzlemi ve Solunum Senkronizasyonu**

Yüksek fraksiyon dozları ve beraberindeki hızlı doz düşüşleri nedeniyle stereotaktik tedavilerde fraksiyon içi belirsizliklerin önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Özellikle 30 dakikadan daha uzun süren tedavilerde hedeften uzaklaşma olasılığının arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle; planlanan tedavi hacmi (PTV), fraksiyon içi hareketleri de yeterli düzeyde içerecek özellikte olmalıdır (14,15).

SVRT sırasında abdominal kompresyon, solunum izlemi - tümör izlemi veya aktif solunum kontrolü gibi yöntemler solunuma bağlı hedef hareketini kontrol etmek için kullanılmaktadır.

Solunum kontrolü için abdominal kompresyon yöntemi kullanılıyorsa sistem tümörün ve diafragmanın hareketini, hastanın tolere edebileceği en üst düzeyde kısıtlayacak şekilde düzenlenmelidir (10). Nefes tutma manevraları ile solunumun hep aynı aşamasında (ör: derin inspirasyon) tümörün ışınlanması sağlamak da bu alt sınıfa dahil edilmektedir.

Solunum izlemi yapan sistemler ise solunum döngüsüne ait herhangi bir aşamayı başlangıç noktası olarak kabul eder ve solunumun yalnızca tümörün iyi lokalize edilebildiği belirli dönemlerinde tedavinin uygulanmasına olanak sağlar.

Tedavi sırasında solunumu kontrol etmenin en etkin yolu olarak tümörün solunuma bağlı yer değişimine göre radyasyon demetini dinamik olarak hareket ettirebilen sistemler (gerçek zamanlı iz sürme) kullanılmaktadır. Bu sistemin kullanılmasıyla klinik tümör hacmine (CTV) tümör hareketi nedeniyle verilmesi gereken emniyet sınırı da oldukça azalmaktadır (16,19).

#### **2.4.4. Tedavi**

Hastanın immobilizasyonu sağlandıktan sonra hasta pozisyonu ve hareketleri kilovoltaj görüntüleme veya kilovoltaj-megavoltaj cone beam bilgisayarlı tomografi görüntüleme kullanılarak değerlendirilir. Alınan görüntülerde, önceden hazırlanan planlamaya göre gözlenen sapmalar düzeltilir ve tedavi uygulanır. Hasta pozisyonunun ve alan doğruluğunun her fraksiyonda kontrolü ve onayı radyasyon onkoloğunun sorumluluğu altındadır (10).

### **2.5. Stereotaktik Radyocerrahide Radyobiolojik Temeller**

Radyocerrahinin amacı benign veya malign tümörleri yok etmektir. Hücre kültürlerinden elde edilen sağkalım eğrilerinde belirli bir dozun tek fraksiyonda uygulanması ile birkaç fraksiyonda aynı dozun uygulanmasının aynı biyolojik etkiyle sonuçlanmadığı gözlenmiştir. Aynı dozun küçük fraksiyonlarla bölünerek verilmesinin normal dokuların korunmasını

sağlamakla birlikte tümör üzerindeki etkinliği azalttığı gösterilmiştir. Buna rağmen klinikte normal doku komplikasyonlarının önlenmesi amacıyla tedavi genelde küçük fraksiyonlar halinde ancak toplam doz artırılarak uygulanmaktadır (17,18).

Konvansiyonel radyoterapi şemaları için radyasyon duyarlılığı, oksijenizasyon ve doz-hacim ilişkisi gibi konular belirgin ölçüde tanımlanmıştır. Yüksek dozların uygulandığı tek fraksiyonlu veya hipofraksiyone rejimlerdeki etkileri ise bilinen radyobiyojik temellerle tanımlamak güçtür. Çünkü SRC normal dokuyu korumak ve terapötik oranı arttırmak için geniş alanlar, uzamış tedavi şemaları kullanılan geleneksel radyoterapi yaklaşımlarından farklı mekanizmalarla etkinlik göstermektedir. SRS çevre dokunun dozun ancak çok küçük bir miktarını aldığı çok hassas ve odaklanmış bir tedavi yaklaşımıdır. Bu nedenle konvansiyonel RT için kabul edilmiş tanımlamalar hipofraksiyone tedavi açısından tekrar değerlendirilmelidir.

### **2.5.1. Terapötik Oran**

Radyasyon onkolojisinin temel ilkesi tümör hücrelerini yok ederken, radyasyona bağlı normal doku hasarını da en az düzeyde tutmaktır. İdeal olan; canlı tümör hücrelerinin kalmaması ve hiç toksisitenin görülmemesidir. En kötü ve kabul edilemeyecek senaryo ise tümör hücreleri bölünmeye devam ederken ciddi hatta ölümcül geç yan etkilerin gözlenmesidir. Gerçekte sonuçlar; tedavi planındaki düzenlemelere bağlı olarak bu aralık içinde dağılır ve kabul edilebilir bir denge sağlanmaya çalışılır. Tümör kontrol olasılığı (TKP) ve normal doku komplikasyon olasılığı (NDKP) arasındaki bu denge Terapötik oran (TO) olarak adlandırılır. Özellikle kritik yapıların yakınında yer alan lezyonlarda, tümörün radyodirencinin veya çevre dokuların radyoduyarlılığının fazla olduğu durumlarda TKP ve NDKP birbirine yaklaşır (TO~1). SRC'de ise çoklu demetler kullanılarak, yüksek radyasyon dozunun tümörle sınırlandırılması (yüksek TKP) ve normal dokuların en üst düzeyde korunması (düşük NDKP) amaçlanır. Böylece terapötik oran yükseltilebilir (19).

### 2.5.2. Lineer-Kuadratik Model ve Biyolojik Eşdeğer Doz

Klinik deneyimlerden elde edilen sonuçlar ışığında farklı fraksinasyon protokollerinin etkinliğini karşılaştırmak amaçlı çeşitli matematiksel modeller oluşturulmuştur. Bu modellerden en çok kullanılanı Lineer Kuadratik modeldir (LQM) (20). Bu modelden yola çıkılarak oluşturulan biyolojik etkin doz (BED) hesaplamaları pratikte klinisyenlere farklı doz şemalarının birbirleri ile karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır. LQM, SRT-SRC uygulamalarında kullanıldığında ise BED hesabına göre tahmin edilen etkilerin gerçekte gözlenen etkiden daha fazla olduğu saptanmıştır (21,22). Bu sonuç SRT sonucu dokudaki doz dağılımının homojen olmayışına ve dokuların radyasyona cevabının konvansiyonel şemalara göre değişkenliğine bağlanmıştır.

SRC'nin hipofraksiyone tedavi yaklaşımı uzamış fraksiyone şemalardan tamamen farklı etki gösterir. Preklinik çalışmalarda yüksek doz tek fraksiyonlu tedavilerde gözlenen etkilerin destek dokulardaki endotel hücre hasarına bağlı olduğu gözlemlenmiştir Radyobiyojik olarak SRC temel işlevini destek dokulardaki endotel hücrelerinde apoptozisi arttırarak göstermektedir (23).

### 2.5.3. Normal Dokuda ve Tümör Dokusunda Hipofraksinasyonun Etkisi

Dokular temelde fonksiyon gösteren parankimal hücreler ile stromayı oluşturan fibroblast, makrofaj, lenfosit ve endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Karaciğer, kas, kemik, kıkırdak gibi normal dokuların radyasyon hasarına bağlı onarım kapasitesi; bu dokuların parankim hücrelerindeki azalmanın miktarına, parankim hücrelerinin ve mikrovasküler hücrelerin rejenerasyon ve repopulasyon yeteneğine ve radyasyon sonrası ortama salınan sitokinlerin düzenleyici etkisine bağlı olarak değişir. Doku yenilenmesi ortamdaki kök hücrelerin yanı sıra, radyasyona bağlı hasar ve stres sinyalleri ile ortama göç eden kök hücrelerinin de proliferasyonu ve farklılaşması sonucu gerçekleştirilir. Radyasyonun etkisi de normal dokudaki farklı hedef hücrelerin yanıtlarındaki heterojeniteye bağlı olarak belirlenir.

Benzer şekilde tümör dokusu da başlangıçta tek bir klonal topluluktan köken almakla birlikte; progresyon sırasında tümör hücrelerinin genetik

kararsızlığına bağlı olarak radyasyon duyarlılığı farklı düzeyde olan birçok hücre ortaya çıkar. Özellikle tümör öncülü klonojenlerin veya kök hücrelerin, kemoterapi ve radyoterapiye dirençte, bunun sonucu olarak da lokal ve sistemik rekürrens oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Klasik radyobiyojik temellere göre radyoterapinin başarısı tümöre ait kök hücreleri ve öncül klonojenleri yok etme yeteneğine bağlıdır. Bununla beraber tümör ile stroma arasındaki etkileşimin de radyasyonun küratif etkisini değiştirebildiği yönünde bilgiler açıklığa kavuşmaktadır. Bunun en iyi örneği konvansiyonel radyoterapi sırasında oluşan hipoksi ve reoksijenizasyon döngülerinde hipoksik hücrelerin sitozolik stres granüllerinde saklanan HIF-1 (Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1) faktörünün aktif hale dönüşümüdür. HIF-1, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) gibi anjiyogenik faktörlerin oluşumunu neden olmakta bunun sonucunda tümör mikrovasküler yapısını ölümcül etkilerden koruyarak ve anjiyogenezi arttırarak etki göstermektedir (24). HIF-1 tümör endoteline radyodirenç kazandırmakla birlikte diğer yandan da apoptotik potansiyeli ve enerji metabolizmasını arttırarak tümör hücresinin radyoduyarlılığına katkı sağlamaktadır. Ancak HIF-1 baskılandığında; tümörün mikrovasküler yapısında gerileme ve tümör büyümesinde belirgin gecikme saptanmıştır (25).

Tümör hücreleri ve tümör mikrovasküler yapısı arasındaki ilişki radyasyona bağlı hasarın onarımını etkilemekte, dolayısıyla radyoterapi ile ulaşılabilecek tümör kontrol oranını belirlemektedir. Yapılan çalışmalar, tek seferde 15-20 Gy radyasyona maruz kalan tümör dokusunda en erken gözlenen hasar belirtecinin, ilk 1-6 saat içinde ortaya çıkan endotelyal apoptozis olduğunu göstermiştir (17). Buna ek olarak endotelyal hücre apoptozisi ve mikrovasküler disfonksiyon, radyoterapinin tümör yok edici etkilerine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında tek fraksiyonda uygulanan yüksek dozlu radyoterapide konvansiyonel radyoterapi sırasında HIF-1 etkisiyle salınan VEGF 'nin ve onun tümör vaskülaritesi üzerine koruyucu etkisinin ortadan kalktığı düşünülmektedir.

Tek seferde yüksek dozlarda uygulanan radyoterapinin hedef bölgedeki etkinliğinin yanında normal dokularda da belirgin hasar oluşturduğu bilinmektedir. Örneğin radyasyonun letal gastrointestinal sendromu başlatması için Lieberkuhn kriptlerinin içerisindeki kök hücrelerini hedeflediği



varsayılmaktadır. 12-16 Gy arası dozlarda kök hücre disfonksiyonuna yol açan temel lezyonun mikrovasküler endotelyal apoptozis olduğu gösterilmiştir (26). Endotelyal hücre apoptozisinin intravenöz Temel Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF) ile farmakolojik olarak baskılandığı veya asit sfingomyelinaz geninin doğuştan yokluğu ile genetik olarak gerçekleşemediği durumlarda radyasyona bağlı kript hasarının ve gastrointestinal sendromun gözlenmediği saptanmıştır. Normal bağırsak dokusunda ise bir serin-tirozin kinaz olan ATM (Ataksi Telenjiektazi Mutant proteini) radyasyon sonrası aktif hale geçerek intestinal kript hücrelerindeki seramid sentezini önlemektedir (27). ATM radyasyon hasarı ile tetiklenen DNA onarım yolağında temel rol oynamaktadır (28,29). ATM bu etkisini, hücre döngüsünü durdurarak, DNA onarımına ait proteinleri aktive ederek gösterir. Hücre tipine bağlı olarak, ATM eksikliği radyasyona aşırı hassasiyete sebep olmaktadır. Yine intestinal kript hücreleri değerlendirildiğinde; ATM, radyasyon da dahil olmak üzere, birtakim stres faktörleri sonucu apoptotik hücre ölümünü indükleyen seramid adlı maddeyi katalizleyen seramid sentazı inhibe ederek radyokoruyuculukta rol oynar (30,31). 8-10 Gy'in üstündeki dozlarda ise ATM ile başlatılan savunma mekanizması baskılanır ve kript öncül hücrelerinde seramidle indüklenen apoptozis meydana gelir.

## **2.6. SVRT'nin Abdominopelvik Bölgede Nüks ve Metastatik Hastalık için Klinik Uygulama Alanları**

### **2.6.1 Karaciğer Metastazları**

Karaciğer; kolorektal bölge, akciğer, meme, pankreas gibi birçok primer kanserin başlıca metastaz bölgesidir (32). Özellikle kolorektal bölge kanserlerinde kolon ve rektum bölgesinin ana venöz drenaj bölgesi olan portal venin; karaciğerin de temel kanlanma kaynağı olması nedeniyle metastatik yayılımın ilk durağı karaciğerdir. Bu nedenle; kolorektal kanserli hastaların %15-25'inde tanı anında, %50-70'inde ise tedavi sürecinin herhangi bir döneminde karaciğer metastazı ortaya çıkmaktadır (33).



Uygulanabildiği durumlarda cerrahi rezeksiyon karaciğer metastazlarının temel tedavi yaklaşımıdır. Karaciğere sınırlı metastazların tam rezeksiyonu durumunda; 5 yıllık genel sağkalım oranları %34 ile %47 arasında değişmektedir (34-36). Tedavi uygulanmamış karaciğer metastazı olgularında ise 5 yıllık sağkalım oranları %3'ün altındadır. Bu bulgular, özellikle karaciğerde sınırlı metastatik hastalığı olan olgularda agresif lokal tedavinin genel sağkalıma katkısı olabileceğini düşündürmektedir (37). Bununla beraber; hastalık yaygınlığına veya hastaya bağlı nedenlerle ilişkili olarak olguların ancak %25'inde küratif rezeksiyon gerçekleştirilebilmektedir (38).

Cerrahinin uygulanmadığı durumlarda özellikle hedefe yönelik ajanlarla kombine kemoterapiler verilerek %50'ye varan yanıt oranlarına ulaşmanın mümkün olduğu görülmüştür. Kemoterapinin hastaların %12.5'inde de lezyonları geriletirerek cerrahiye uygun hale getirdiği saptanmıştır (39).

Transarterial kemoembolizasyon, kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyon (RFA) gibi lokal ablatif tedaviler de uygulanabilecek yöntemler arasındadır. Fakat her seçeneğin kitlenin yerleşimi veya ekojenite özelliği nedeniyle uygulama kısıtlılıkları ve cerrahiye karşılaştırıldığında yüksek lokal nüks oranları mevcuttur (40).

Radyasyon tedavisi açısından incelendiğinde; karaciğerin paralel fonksiyonel alt ünitelere sahip organlara tipik bir örnek oluşturduğu görülmektedir. Tüm karaciğere radyoterapi uygulamada temel kısıtlılık, ölümcül olabilecek radyasyonla indüklenen karaciğer hastalığının (RILD) görülme riskidir. RILD, anikterik hepatomegali, asit ve alkalen fosfatazın yükselmesiyle karakterize klinik bir sendromdur. Günlük 1.8-2 Gy konvansiyonel fraksiyon dozlarında tedavi uygulandığında, toplam 30-35 Gy üstü dozlarda ortaya çıkabilmektedir (41). Histolojik olarak venöz-oklüziv hastalık ve hepatik santral venlerde platelet gölcükleri, karaciğer lobülünün santral kesiminde venöz konjesyon ile karakterize olan RILD'de ilerlemiş olgularda hepatositlerde atrofi ve perisantral bölgede fibrosis gözlenmektedir. Alta yatan mekanizma tam olarak açıklanamamakla beraber; hepatik

sinuzoidal endotelyal hücrelerin hasarının RILD oluşumunda temel etken olduğu düşünülmektedir. Klinik bulguların ortaya çıkmasında ise sitokin ve TGFβ1 ve β3 gibi faktörler rol oynamaktadır (42-44).

Klinik olarak SRT karaciğer metastazları ele alındığında, yeterli hepatik fonksiyona sahip unrezektabl olgularda uygulanabilmektedir. Primer hastalıkta progresyon ve yaygın metastaz varlığında ise tedavi önerilmemektedir. Lezyonların; sayısı (3 ve daha az), boyutu (6 cm'den küçük), kritik yapılara yakınlığı ve tedavi alanı dışında kalan karaciğer hacmi veya yüzdesi tedavi planı açısından önem taşımaktadır. Karaciğer metastazlarına yönelik SRC uygulanan olgular değerlendirildiğinde; karaciğerin %50'sinin 3 fraksiyonda 15 Gy ( veya tek fraksiyonda 7 Gy)'den; %30'unun ise 3 fraksiyonda 21 Gy (veya tek fraksiyonda 12 Gy)'den yüksek doz almaması durumunda RILD gözlenmediği belirtilmiştir (44). Tüm bu kriterlerin temel amacı, yüksek doz almayan yeterli karaciğer dokusunun kaldığından emin olabilmektir.

Tedavi planı yapılırken BT görüntülerinde görünen tümör hacmi (GTV) tanımlanmasının ardından, mikroskopik uzanımları içerebilmek için 2-3 mm emniyet verilerek klinik tümör hacmi (CTV) oluşturulur (45). Planlanan tümör hacmi (PTV) ise solunum izlemi yapabilen sistemler için 1.5 mm iken, hareket kısıtlayıcı sistemlerde (abdominal kompresyon, nefes tutma) 5-10 mm arasında değişmektedir (46).

### **2.6.2. Sürrenal Bez Metastazları**

Sürrenal bez; zengin kanlanma özelliğinden dolayı metastatik yayılımın sık gözleendiği bir bölge olarak bilinmektedir. Melanomların %50'sinde, meme ve akciğer kanserlerinin %30-40'ında, renal ve gastrointestinal bölge tümörlerinin ise %10-20'sinde sürrenal bölgeye metastaz gözlenmektedir (47). Açık veya laparoskopik adrenalektomi, RFA, transarterial kemoembolizasyon gibi yöntemler sürrenal bölge metastazlarının tedavisinde uygulanabilmektedir. Radyoterapinin kullanımı ise, geçmişte ağırlı adrenal bölge metastazlarında palyasyon ile sınırlı kalmıştır.

Stereotaktik radyoterapi ile sürrenal bölge metastazlarının tedavisinde klinik deneyim ve hasta sayıları henüz yeterli görünmemektedir. Buna bağlı olarak literatürde, farklı lokal kontrol oranları gözlenmektedir. Retrospektif olarak 30 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada 4 fraksiyon halinde 16 Gy'den 10 fraksiyon halinde 50 Gy'e kadar değişen tedavi şemaları uygulanmış, ciddi toksisite gözlenmediği belirtilmiştir. Bununla birlikte lokal kontrol oranlarının düşük olduğu saptanmış, tedavi sonrası erken dönemde sistemik yayılım görüldüğü vurgulanmıştır. Ancak olumsuz tedavi sonuçlarının hasta özelliklerinin heterojenitesine (bulky hastalık, 4-5 farklı bölgede metastaz) bağlı olabileceği de göz önüne alınmalıdır (48). Geriye dönük olarak 48 hastanın değerlendirildiği başka bir seride ise, 3 fraksiyon halinde 36 Gy uygulandığı görülmektedir. Tedavi planlamaları yapılırken aynı taraftaki böbreğin 15 Gy alan hacminin %35'ten az, 27 Gy alan duodenum ve ince bağırsak hacminin %2'den az, 25 Gy alan mide hacminin %5'den az olmasına dikkat edildiği belirtilmiştir. İlgili çalışmada %90'a varan 2 yıllık lokal kontrol oranları rapor edilmiştir (49).

### **2.6.3. Nüks Pankreas Kanseri**

Pankreas kanserinin tedavisi sonrasında; bölgesel ve uzak metastaz sıkça ortaya çıkmaktadır ve ne yazık ki kurtarma tedavilerinde yeterli etkinliğe ulaşılamamaktadır. Bu nedenle konvansiyonel radyoterapi sonrası izole lokal nüks gelişen hastalarda, standart sistemik tedaviye ek olarak lokal tedavinin de katkısı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalar daha çok primer pankreas kanseri üzerinde yoğunlaşmakla beraber, yineleme olgularında da az sayıda veri bulunmaktadır. Daha önce lokal tedavi uygulanmış nüks pankreas kanserli 24 olgunun geriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada; ortanca 22.5 Gy (20 Gy-30 Gy) SVRT ve 5.3 ay (1-27 ay) izlem sonrası; görüntüleme tetkiklerine ulaşılabilen 14 hastanın %43'ünde lokal kontrol sağlandığı, %43'ünde lokal kontrole rağmen uzak metastaz ortaya çıktığı, %14'ünde ise progresyon görüldüğü raporlanmıştır. Biri peripankreatik apse, diğeri intestinal obstrüksiyon olmak üzere iki olguda ciddi gastrointestinal toksisite gözlenen çalışmada toksisitenin kabul edilebilir düzeylerde olduğu ve tedavi sonuçlarının umut verici olduğu belirtilmiştir (50) .

Rwigema ve arkadaşlarının (51) yaptığı bir çalışmada ise SVRT uygulanan primer ve nüks pankreas kanserli hastalar beraber değerlendirilmiş, adjuvan amaçlı uygulanan SVRT olgularında 1 yıllık genel sağkalım %81.8 olarak saptanırken, nüks olgularında % 58.4 olarak raporlanmıştır. Nüks olgularında saptanan bu değer tanı anında unrezektabl olup SVRT uygulanan gruptan (%32.6) daha yüksektir. Bu çalışmada grad 2 üstü toksisite saptanmadığı belirtilmiştir.

#### **2.6.4. İntaabdömal Metastazlar**

Oligometastatik hastalığın klinik önemi ilk kez Hellman ve Weichselbaum (52) tarafından tanımlanmıştır. Bu varsayıma göre; sınırlı sayıda saptanabilen metastazı olan hasta grubunun lokalize ve yaygın sistemik hastalık arasında bir geçiş evresi oluşturduğu ve yaygın hastalığa dönüşme eğilimi gösterdiği kabul edilmiştir. Bu nedenle, oligometastazların tedavisinin sistemik kontrole katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Bir başka varsayıma göre, oligometastazlar gizli yaygın hastalığın başlangıç belirteçleridir ve tek başına lokal tedaviler katkı sağlamayacaktır. Bu iki varsayım da kabul görmektedir ve özellikle oligometastazların belli bir eşik boyuttan sonra gitgide hızlanarak büyüdüğü metastatik ilerleme riskinin arttığı düşünülmektedir (53). Tüm bu bilgiler ışığında mikrometastazların gözlenmediği veya sistemik tedavi ile kontrol altına alınabildiği oligometastatik hastalıkta rezeksiyon ve radyoterapi gibi küratif amaçlı lokal tedavilerin hastalısız sağkalıma katkı sağladığı belirtilmektedir (52-54).

Son dönemde, stereotaktik vücut radyoterapisi oligometastazların tedavisinde önem kazanmıştır. Buna neden olarak tedavi belirsizliklerinin ve tümör hareketine bağlı emniyet sınırlarının konformal radyoterapiye göre belirin ölçüde azaltılabilmesi sebep gösterilmektedir. Böylece, tedavi edici yüksek dozlara ulaşılabilirken, toksisite de kabul edilebilir düzeylerde tutulmaktadır (55).

Primer tanılar açısından olgular değerlendirildiğinde pankreas, karaciğer, safra yollarına ait metastaz olguları ile karşılaştırıldığında; meme kanserine ait metastazlarda lokal kontrolün anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirtilmektedir

Yapılan çalışmalarda 5 ve altındaki metastazlar oligometastaz olarak kabul edilmektedir ve tüm metastaz hacimlerini içeren toplam GTV arttıkça lokal kontrolün kötü yönde etkilendiği gözlenmektedir. Bu nedenle bulky hastalıkta doz arttırımının hastalık kontrolüne katkı sağlayabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır (56).

### **2.6.5. Pelvik Bölgede Nüks**

Jinekolojik kanserli hastalarda; primer tedavi sonrası erken evre hastalıkta %10-20, lenf nodu tutulumu olan olgularda ise %50'ye varan oranlarda lokal nüks ortaya çıkmaktadır(57,58). Yaygın metastaz varlığında sistemik tedaviler ön planda olmakla beraber; lokal nüks gözlenen olgularda cerrahi, daha önce radyoterapi uygulanmamış olgularda ise radyoterapi küratif tedavi seçenekleridir (59-60). Lokal yineleme durumunda uygulanması önerilen cerrahi işlem pelvik ekzentrazyondur ancak bu tedavi ile mortalite oranları %20'ye ulaşmaktadır (61). Daha önce radyoterapi almamış olgularda ise, pelvik ekzentrazyon yerine pelvik veya kitle bölgesine lokalize radyoterapi uygulanabilmektedir. Ancak radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda lokal kontrol için gerekli dozlara konvansiyonel radyoterapi yöntemleri ile ulaşılması güçtür. Bu nedenle SVRT önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Klinik deneyim ve hasta sayıları henüz kısıtlı olmakla beraber; yapılan çalışmalarda özellikle tümör boyutu 10 cm'den küçük ve çevre kritik dokulara %50'den daha az invazyonu bulunan lezyonlarda SVRT ile yüksek lokal kontrol ve düşük toksisite oranlarına ulaşılmıştır (62). SVRT yineleme gözlenen hastalarda tek başına uygulanabildiği gibi, eksternal tedavi sonrası ek doz veya brakiterapiye alternatif olarak da uygulanabilmektedir (63,64).

Santral bölgeye lokalize ve çevreye infiltrasyon göstermeyen nüks tümörlerde tedaviye yanıt oranlarının daha yüksek olduğu gözlenirken, çevre kemik veya yumuşak dokuya infiltrate pelvik duvar nükslerinde tümör kontrolü azalmaktadır.

## 2.7. Komplikasyon ve Yan Etkiler

Abdominal bölgeye yönelik SVRT uygulamalarında özellikle erken dönemde; bulantı, kusma, iştah azalması, ateş gibi hafif yan etkiler gözlemlenmektedir. Karaciğer bölgesine yönelik tedavilerde, asit ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış gibi grad 2 ve astım, cilt toksisitesi, RILD gibi daha ciddi yan etkiler oluşabilmektedir (65-68). Mide ve duodenum gibi çevre kritik yapılar da komplikasyon oluşması açısından risk taşıyan bölgelerdir.

Blomgren ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada abdomen bölgesine tedavi uygulanan hastalardan, toplam mide hacminin 1/3'ünden az bölümü 2 fraksiyonda fraksiyon başına 7 Gy'den yüksek dozlarla maruz kalan bir olguda hemorajik gastrit, distal mide ve proksimal duodenum bölgesi 4 fraksiyonda fraksiyon başına 5 Gy alan bir olguda da duodenal ülser geliştiği belirtilmiştir. Benzer şekilde; ilgili kolon ve duodenum bölgesinin 30 Gy ve üzeri radyasyon dozlarına maruz kaldığı SVRT uygulamalarında ülser gibi komplikasyonlar sık gözlemlendiği saptanmıştır (69). Özellikle duodenum bölgesinde 3 fraksiyon için fraksiyon başına nokta doz olarak 10 Gy'in aşılmasına, hatta duodenum duvarının dairesel olarak önemli kısmının alan içimde bulunduğu durumlarda daha koruyucu davranılarak 3 fraksiyon için fraksiyon başına 8 Gy'i geçilmemesine özen gösterilmelidir. Kitle yerleşimi nedeniyle mide ve bağırsak bölgesinde 10 Gy'in altındaki dozlara ulaşamadığı durumlarda yakın izlem önerilmektedir (67-70). Tablo 2.1 ve 2.2'de SVRT ile ilgili RTOG çalışmalarına ait doz-hacim kısıtlamaları belirtilmiştir

**Tablo 2.1.** SVRT ile ilgili RTOG çalışmalarına ait doz-hacim kısıtlamaları

Kritik Yapı (Seri)	Tedavi Doz/Frk	Hacim	Doz	Maks Doz	Prot	Tdv Böl	Sonlanım(≥ Gr3)
Büyük damarlar	10-12 Gy x 5			%105PTV	813	Akciğer	Anevrizma
Büyük damarlar	16 Gy x 1	10 cc	31 Gy		631	Spinal	Anevrizma
Büyük damarlar	16 Gy x 1			37 Gy	631	Spinal	Anevrizma
Deri	10-12 Gy x 5	10 cc	6 Gy/frk		813	Akciğer	Ülserasyon
Deri	10-12 Gy x 5			6.4 Gy/frk	813	Akciğer	Ülserasyon
Deri	20 Gy x 3			8 Gy/frk	618	Akciğer	Ülserasyon
Deri	16 Gy x 1	10 cc	23 Gy		631	Spinal	Ülserasyon
Deri	16 Gy x 1			26 Gy	631	Spinal	Ülserasyon
Duodenum	16 Gy x 1	10 c	11.2 Gy		631	Spinal	Ülserasyon
Duodenum	16 Gy x 1			16 Gy	631	Spinal	Ülserasyon
İnce bağırsak	4 Gy	100 cc	30 Gy		937	Akciğer	Obst./Perf.
İnce bağırsak	4 Gy	50 cc	35 Gy		937	Akciğer	Obst./Perf.
İnce bağırsak	4 Gy	1 cc	40 Gy		937	Akciğer	Obst./Perf.
Jejenum/İleum	16 Gy x 1	5 cc	11.9 Gy		631	Spinal	Enterit/Obst.
Jejenum/İleum	16 Gy x 1			15.4 Gy	631	Spinal	Enterit/Obst.
Kauda ekuina	16 Gy x 1	5 cc	14 Gy		631	Spinal	Nörit
Kauda ekuina	16 Gy x 1		16 Gy	16 Gy	631	Spinal	Nörit
Kolon	16 Gy x 1	20 cc	14.3 Gy		631	Spinal	Kolit/Fistül
Kolon	16 Gy x 1			18.4 Gy	631	Spinal	Kolit/Fistül
Mide	16 Gy x 1	10 cc	11.2 Gy		631	Spinal	Üls./Fistül
Mide	16 Gy x 1			16 Gy	631	Spinal	Üls./Fistül
Rektum	16 Gy x 1	20 cc	14.3 Gy		631	Spinal	Proktit/Fistül
Rektum	16 Gy x 1			18.4 Gy	631	Spinal	Proktit/Fistül
Renal hilus	16 Gy x 1	02.Mar	10.6 Gy		631	Spinal	Malign HT
Sakral pleksus	16 Gy x 1	5 cc	14.4 Gy		631	Spinal	Nöropati
Sakral pleksus	16 Gy x 1			18 Gy	631	Spinal	Nöropati
Spinal kord	4 Gy			30 Gy	937	Akciğer	Miyelit
Spinal kord	10-12 Gy x 5	0.25 cc	4.5Gy/frk		813	Akciğer	Miyelit
Spinal kord	10-12 Gy x 5	0.5 cc	2.7Gy/frk		813	Akciğer	Miyelit
Spinal kord	10-12 Gy x 5			6 Gy/frk	813	Akciğer	Miyelit
Spinal kord	20 Gy x 3			6 Gy/frk	618	Akciğer	Miyelit
Spinal kord	16 Gy x 1	1.2 cc	7 Gy		631	Spinal	Miyelit
Spinal kord	16 Gy x 1	10%	10 Gy		631	Spinal	Miyelit
Spinal kord	16 Gy x 1	0.35 cc	10 Gy		631	Spinal	Miyelit

Kısaltmalar: frk: fraksiyon, maks: maksimum, prot: protokol, tdv: tedavi, gr:grad, Gy:gray, cc:santimetre küp, PTV:

planlanan tedavi hacmi, obst: obstrüksiyon , perf: perforasyon, üls: ülserasyon, HT:hipertansiyon

**Tablo2.2.**SVRT ile ilgili RTOG çalışmalarına ait doz-hacim kısıtlamaları (paralel organlar)

<b>Kritik Yapı (Paralel)</b>	<b>doz/frk</b>	<b>Hacim</b>	<b>Doz</b>	<b>Maks Doz</b>	<b>Prot</b>	<b>Tdv Böl</b>	<b>Sonlanım(≥Gr3)</b>
Akciğer (sağ ve sol)	10-12 Gy x 5	1500 cc	2.5 Gy/frk		813	Ak	Pnomoni
Akciğer(sağ ve sol)	10-12 Gy x 5	1000 cc	2.7 Gy/frk		813	Akciğer	Pnömoni
Akciğer (sağ ve sol)	20 Gy x 3	V20	10%	8 Gy/frk	618	Akciğer	Pnömoni
Akciğer (sağ ve sol)	16 Gy x 1	1000 cc	7.4 Gy		631	Spinal	Pnömoni
Renal korteks(sağ-sol)	16 Gy x 1	200 cc	8.4 Gy		631	Spinal	Renal fonk.boz.

Kısaltmalar: frk: fraksiyon, maks: maksimum, prot: protokol, tdv: tedavi, gr:grad, Gy:gray, cc:santimetre küp, fonk. boz: fonksiyon bozukluğu



## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Anabilim Dalımızda Mayıs 2008-Ocak 2011 tarihleri arasında nüks veya metastatik hastalık nedeniyle abdominopelvik bölgeye rSVRT uyguladığımız 72 olgu dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. İzlem bilgilerine ulaşılan 69 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

### 3.1. Hasta Özellikleri

Mayıs 2008-Ocak 2011 tarihleri arasında nüks veya metastatik hastalık nedeniyle abdominopelvik bölgeye rSVRT uygulanan 69 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaşları 24-86 arasında değişmekte olup ortanca yaş 59 olarak bulunmuştur. Analize dahil edilen 69 hastadan 31'i (%44.9) erkek, 38'i (%55.1) kadındır. Olguların 47'sinde (%68.3) rSVRT öncesi herhangi bir yakınma gözlenmezken, diğer olguların en sık başvuru nedeni pelvik ağrı (11 olgu, %15.9) olarak saptanmıştır (Tablo 3.1).

Tedavi uygulanan olguların 13'ü (%18.8) kolon kanseri, 13'ü (%18.8) serviks kanseri, 11'i (%15.9) rektum kanseri, 8'i (%11.6) pankreas kanseri primer tanısı ile izlenmiştir. Diğer olguların primer tanıları Tablo 3.1'de belirtilmiştir.

Robotik SVRT 43 hastaya (%62.3) primer bölgede nüks, 11 hastaya (%15.9) sistemik tedavi sonrası rezidü intraabdominal lenfadenopati nedeniyle uygulanmıştır. Karaciğer metastazı saptanan 8 (%11.6), sürrenal metastazı saptanan 7 (%10.1) olguya da rSVRT uygulanmıştır.

**Tablo 3.1** Abdominopelvik nüks ve metastatik hastalık nedeniyle rSVRT uygulanan olguların özellikleri

Özellikler	Sayı	Yüzde
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	31	44.9
Kadın	38	55.1
<b>Başvuru Yakınması</b>		
Yakınma yok, tetkikte kitle saptanmış	47	68.3
Pelvik ağrı	11	16.0
Karın ağrısı	4	5.8
Vajinal kanama	3	4.3
Bacakta ağrı, ödem	2	2.8
Yutma güçlüğü	1	1.4
Kilo kaybı, iştah azalması	1	1.4
<b>Primer Tanı</b>		
Serviks kanseri	13	18,8
Kolon kanseri	13	18,8
Rektum kanseri	11	15,9
Pankreas kanseri	8	11,6
Malign mezenkimal tümör	6	8,7
Akciğer kanseri	6	8,7
Endometrium kanseri	4	5,8
Mide kanseri	2	2,9
Meme kanseri	2	2,9
Safra kesesi kanseri	1	1,4
GIS kaynaklı tümör	1	1,4
Testis kanseri	1	1,4
Over kanseri	1	1,4

Yanıt değerlendirmesi, genel sağkalım ve toksisite değerlendirmesi öncelikle olguların tamamında, ardından analizlerin daha sağlıklı yapılabilmesi için 6 alt grupta değerlendirilmiştir.

Tedavi grupları ve hasta dağılımları Tablo 4.2'de sunulmuştur.

**Tablo 3.2.** Olguların tedavi grubuna göre dağılımı

<b>Tedavi grubu</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Gastrointestinal sistem tümörleri	22	31,9
Jinekolojik tümörler	18	26,1
Periampüller bölge tümörleri	9	13,0
Karaciğer metastazları	8	11,6
Sürrenal metastazları	7	10,1
Malign mezenkimal tümörler	5	7,2
<b>Toplam</b>	<b>69</b>	<b>100,0</b>

### 3.2. Önceki Tedavilere Ait Özellikler

Robotik SVRT uygulaması öncesi 57 olguda (%82.6) operasyon, 60 olguda (%86.6) kemoterapi, 45 olguda (%64.9) radyoterapi öyküsü mevcuttur. Hastalara uygulanan cerrahi girişimler Tablo 3.3'de belirtilmiştir.

**Tablo 3.3.** Olgulara daha önce uygulanan cerrahi girişimler

<b>Cerrahi Şekli</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
TAH+BSO+LND	15	26.3
Hemikolektomi	8	14.3
Rektosigmoid rezeksiyon	7	12.3
Aşağı anterior rezeksiyon	5	8.8
Akciğer lobektomi	4	7.0
Total kitle eksizyonu	4	7.0
Total-subtotal pankreatektomi	4	7.0
Parsiyel rezeksiyon	2	3.5
Gastrektomi+LND	2	3.5
Abdominoperineal rezeksiyon	2	3.5
Orşiektomi	1	1.7
Kolesistektomi	1	1.7
MRM+LND	1	1.7
Karaciğer metastatektomi	1	1.7
<b>Toplam</b>	<b>57</b>	<b>100.0</b>

TAH=total abdominal histerektomi, BSO= bilateral salpingoo oferektomi, LND= lenf nodu diseksiyonu,

MRM= modifiye radikal mastektomi

Robotik SVRT öncesi 30 olgu (%66.6) pelvis bölgesine, 7 olgu (%15.6) pankreas bölgesine, 3 olgu (%6.7) akciğere, 3 olgu (%6.7) abdomendeki kitle bölgesine, bir olgu (%2.2) mide yatağına, bir olgu (%2.2) göğüs duvarına eksternal radyoterapi almıştır (Tablo 3.4). Olguların 71'inde (%94.6) SVRT öncesi kemoterapi öyküsü mevcut olup bunların 25'ine radyoterapi ile eş zamanlı uygulanmıştır.

**Tablo 3.4.** Olguların eksternal radyoterapi lokalizasyonları

İlk Radyoterapi Lokalizasyonu	Sayı	Yüzde
Pelvis	30	66.6
Pankreas	7	15.6
Akciğer	3	6.7
Abdominal Kitle	3	6.7
Mide yatağı	1	2.2
Göğüs duvarı	1	2.2
<b>Toplam</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>

Olguların radyoterapi fraksiyon dozu 1.8 Gy ile 3 Gy (ortanca 1.8 Gy), toplam doz ise 12.6 Gy ile 60 Gy (ortanca 50.4 Gy) arasındadır. Eksternal radyoterapi ile rSVRT tedavisi arasındaki ortanca süre 18 aydır (1-132 ay). Daha önce radyoterapi uygulanan 45 hastadan 38'inde (%84.4) rSVRT bölgesi eksternal radyoterapi alanı içindeyken, 1 hastada (%2.2) alanlar kısmen çakışmaktadır. Altı olguda (%13.3) alan çakışması bulunmamaktadır.

Yedi jinekolojik olguda eksternal radyoterapiye ek olarak brakiterapi öyküsü mevcuttur. Daha önce SVRT uygulanan 3 olgudan 2'sinde (1 karaciğer metastazı, 1 nüks pankreas kanseri) aynı bölgelere rSVRT de uygulanmıştır. Bir olguda ise tedavi alanları arasında çakışma yoktur.

### 3.3. Robotik SVRT Tedavisine Ait Özellikler

Abdominopelvik nüks veya metastatik hastalığa yönelik rSVRT ortalama 3 fraksiyonda (2-5 fraksiyon) uygulanmıştır. Tedavi 61 olguda (%88.4) ardışık, 8 olguda (%11.6) ise gün aşırı şekilde verilmiştir.

Kullanılan rSVRT teknikleri değerlendirildiğinde, en çok uygulanan yöntemin '*fiducial tracking*' tekniği (35 olgu, %50.7) olduğu görülmüştür. Üst abdomen yerleşimli tümörlerde solunum senkronizasyonu tekniği kullanılmıştır (18 olgu, %26.1). Olguların 16'sında (%23.2) ise '*x-sight*' tekniği uygulanmıştır.

Tedavilerde toplam dozlar 15 ile 60 Gy (ortalama 30 Gy) arasındadır. Planlardaki maksimum dozlar 17.8-75 Gy (ortalama 37.5 Gy), normalize izodozlar ise %60-87 (ortalama %79) aralığındadır. Tedavi planları incelendiğinde toplam demet sayılarının 60 ile 320 (ortalama 176 demet), kolimatör çaplarının 10-60 mm (ortalama 30 mm) arasında olduğu saptanmıştır. Olgularımızda ortalama tümör hacmi 66,8 cc'dir (4.4-1094 cc).

### 3.4. Hasta İzlemi

#### 3.4.1. Robotik SVRT Öncesi ve Tedavi Dönemi

Robotik SVRT öncesinde hastalar tedavi sırasında ve sonrasında oluşacak yan etkiler açısından uyarılmış ve bir onam formu imzalatılmıştır. Hastalara her fraksiyon öncesi steroid, antiemetik ve antiasit (H2 reseptör antagonisti) ile intravenöz olarak premedikasyon uygulanmıştır.

#### 3.4.2. Robotik SVRT Sonrası

Robotik SVRT uygulamasının hemen sonrasında steroid dozu azaltılarak kesilmiştir. Hastalar nüks riski, progresyon riski ve tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından ilk iki yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir, 3 ile 5 yıl sonrasında patoloji ve alınan yanıtı bağlı olarak yılda bir düzenli olarak kontrollere çağırılmıştır. Genel durumu bozuk olan ve tedavi sırasında komplikasyon gelişen hastalar tedaviyi takiben birinci ayda,

sonrasında daha sık aralıklarla görülmüştür. Her kontrolde fizik muayene yapılmış ve hastalardan gerekli görüntüleme tetkikleri istenmiştir. Metastaz açısından klinik şüphe varlığında gerekli ek tetkiklere başvurulmuştur.

### **3.5. Yanıt Değerlendirmesi**

Değerlendirmeler lezyon bölgesine göre MRG veya BT ile yapılmıştır. Hastalarda yanıt değerlendirilmesinde RECİST Kriterleri uygulanmıştır (71). Buna göre;

- Tam yanıt (TY): Hedef lezyonun kaybolması
- Kısmi yanıt (KY): Hedef lezyonun boyutunda en az % 30'luk azalma
- Progresif hastalık (PH): Hedef lezyon boyutunda % 20 ve daha fazla artış olması
- Stabil hastalık(SH): Ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma göstermeyen lezyon , olarak kabul edilmiştir.

### **3.6. Toksikite Değerlendirmesi**

Hastaların toksisite değerlendirilmesi RTOG kriterlerine göre yapılmıştır. Buna göre, radyasyon tedavisinin başlangıç tarihinden itibaren 90 gün içerisinde ortaya çıkan toksisiteler akut toksisite, bu dönemden sonra gözlenen toksisiteler ise geç toksisite olarak adlandırılmaktadır. RTOG/EORTC kriterlerine göre akut ve geç toksisite derecelendirmesine ilişkin tablolar Ek 1 ve Ek 2'de verilmiştir.

### 3.7. İstatistik

Tüm verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları test edilerek uygun istatistik yöntemi seçilmiştir. Numerik değişkenler ortanca ve minimum-maksimum değerler olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak tanımlanmıştır. P değeri  $<0.05$  istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

İzlem süresi yaşayan hastalar için rSVRT tedavisinin başlangıcı ile son kontrol tarihi, ölen hastalar için ise rSVRT tedavisinin başlangıcı ile ölüm tarihi arasındaki süre olarak tanımlanmıştır. Genel sağkalım tedavi başlangıcı ile hastanın bu hastalık nedeniyle ölüm tarihi arasındaki süre olarak hesaplanarak elde edilmiştir.

Sağkalım analizleri yaşam tablosu yöntemi ve Kaplan Meier testi ile değerlendirilmiştir. Sağkalıma etkisi olabileceği düşünülen bazı faktörler Cox Regresyon yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Verilerin analizi ve istatistiksel yöntemlerin uygulanması için SPSS-18.0 paket programı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) kullanılmıştır.

## BULGULAR

Olgularda ortalama izlem süresi 12 aydır (2-44 ay). Yanıt değerlendirilmesi, genel sağkalım ve toksisite değerlendirilmesi öncelikle olguların tamamında, ardından analizlerin daha sağlıklı yapılabilmesi için 6 alt grupta değerlendirilmiştir.

### 4.1.Yanıt Oranları

Tedavi sonrası ilk kontrollerde ortalama 2 aylık (0-6 ay) izlem sonrası 8 olguda (%11.2) tam, 29 olguda (%43) parsiyel yanıt gözlenmiştir. Olguların 24'ünde (%34.6) hastalığın stabil olduğu görülmüştür. Sekiz olguda (%11.2) ise progresyon saptanmıştır.

Hastalar ilk kontrollerinde kitle bölgesine ait yakınmaları yönünden incelendiğinde tedavi öncesi yakınması olmayan ve tetkiklerde kitle saptanan hastalardan 42'sinde (%60.9) tedavi sonrasında da herhangi bir yakınma saptanmamıştır. Semptomlar 8 olguda (11.6) stabil, 6 olguda (%8.7) ise azalmış olarak gözlenirken 2 olguda (%2.9) tamamen kaybolmuştur. Yakınmalarında artış gözlenen 4 olgudan (%5.8) üçünde görüntüleme tetkiklerinde de progresyon, birinde %50'den az yanıt olduğu görülmüştür. Ayrıca 7 olguda da (%10.1) yeni semptomlar ortaya çıktığı görülmektedir. Bu olguların primer tanısı, tedavi bölgeleri, tedaviye yanıtları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Tedavi sonrası yeni yakınması ortaya çıkan hastalar ve özellikleri (7 olgu)

Primer Tanı	Tedavi Bölgesi	Yeni yakınma	Yanıt %
Serviks Ca	Servikte nüks kitle	İdrar inkontinansı	≤ 50
Serviks Ca	Vajen kaff	İdrar inkontinansı	> 50
Serviks Ca	Servikte nüks kitle	İdrarda yanma	100
Endometriun Ca	Parailiak LAP	Karın ağrısı	100
Pankreas Ca	Pankreasta nüks kitle	Karın ağrısı	Progresyon
MMT	Üst paraaortik LAP	Ödem,proteinüri	≤ 50
Kolon Ca	Cerrahi bölgede nüks kitle	Vajinal akıntı(fistüle bağlı)	≤ 50

\* 62 hastada ek yakınma gözlenmemiştir.

MMT: malign mezenkimal tümör, Ca: kanser, LAP: lenfadenopati



Ortanca 12 aylık izlem sonrası yapılan radyolojik değerlendirmelerde; olguların 14'ünde (%20.3) tam, 18'inde (%26.2) parsiyel yanıt gözlenmiştir. On üç olguda (%18.8) stabil hastalık mevcuttur. Progresyon saptanan olgu sayısı ise 24'tür (%34.7). Tablo 4.2'de olguların son kontrollerinde hastalığın durumu belirtilmiştir.

**Tablo 4.2.** Son kontrolde hastalık yanıtı

Hedef kitle	Sayı	Yüzde	Diğer vücut bölgelerinde progresyon		
			Sayı	Yüzde	
Tam yanıt	14	20.3	Yok	10	14.5
			Var	4	5.8
Parsiyel yanıt	18	26.2	Yok	12	17.4
			Var	6	8.7
Stabil	13	18.8	Yok	7	10.1
			Var	6	8.7
Progresyon	24	34.7	Yok	13	18.8
			Var	11	15.9
<b>Toplam</b>	<b>69</b>	<b>100.0</b>		<b>69</b>	<b>100.0</b>

Lokal kontrol açısından primer radyoterapi olguları ve re-irradiasyon olguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $\chi^2=1.80$ ,  $p=0.179$ ). Benzer şekilde radyasyon dozu ve tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (Spearman Bağlantı Testi  $p=0.769$ ,  $r=0.036$ ).

#### 4.1.1. Tedavi Alt Gruplarında Yanıt Oranı

Tam yanıt oranının en yüksek olduğu grup % 42.9 ile sürrenal metastazı olgularıdır. Tedaviye hiçbir olguda tam yanıt gözlenmeyen grup ise periampüller bölge tümörleridir.

En fazla progresyon izlenen hasta grubunu yine 9 olguda 4 olgu (%44.4) ile periampüller bölge tümörleri oluşturmaktadır. Sürrenal metastazı nedeniyle rSVRT uygulanan 7 olgudan hiçbirinde progresyon ortaya çıkmamıştır.

Tedavi grupları ve yanıt oranları ile ilgili ayrıntılar Tablo 4.3'de belirtilmiştir.

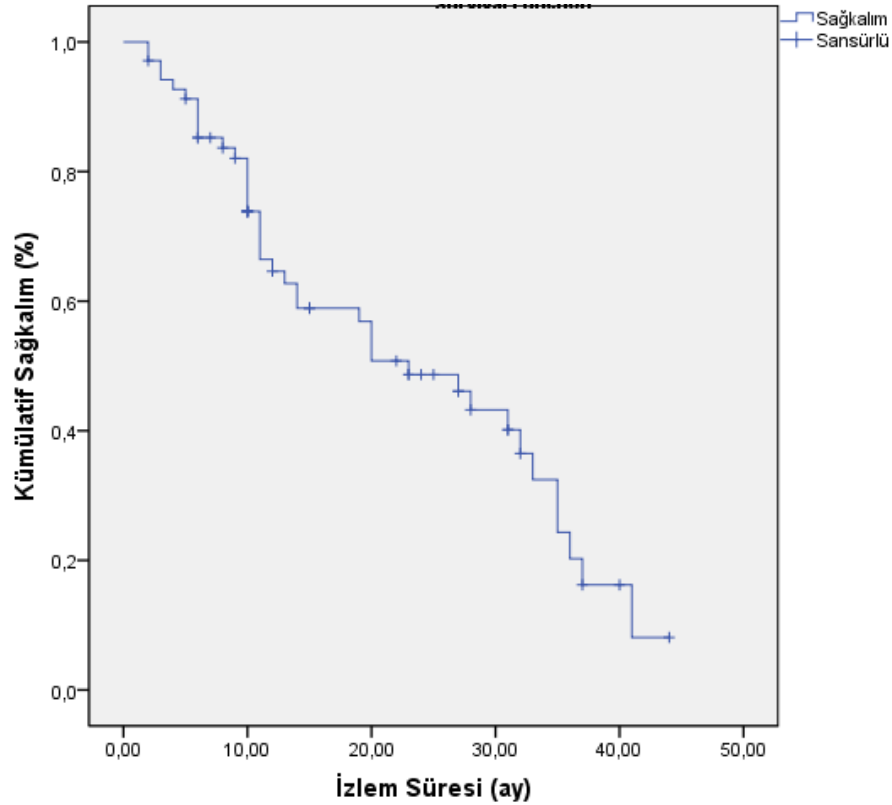
**Tablo 4.3.**Abdominopelvik bölgeye rSVRT uygulanan nüks veya metastatik olgularda tedavi grubuna göre kitle yanıt oranları

Tedavi grubu	Tedaviye Yanıt Oranları				Toplam	
	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt	Stabil Hastalık	Progresyon		
Gastrointestinal bölge tümörleri	Sayı	3	6	4	9	22
	Yüzde	13.6	27.3	18.2	40.9	100.0
Jinekolojik tümörler	Sayı	5	4	2	7	18
	Yüzde	27.8	22.2	11.1	38.9	100.0
Periampüller bölge tümörleri	Sayı	0	3	2	4	9
	Yüzde	0	33.3	22.2	44.4	100.0
Karaciğer metastazı	Sayı	2	2	1	3	8
	Yüzde	25.0	25.0	12.5	37.5	100.0
Sürrrenal metastazı	Sayı	3	2	2	0	7
	Yüzde	42.9	28.6	28.6	0	100.0
Malign mezenkimal Tümörler	Sayı	1	1	2	1	5
	Yüzde	20.0	20.0	40.0	20.0	100.0
<b>Toplam</b>	Sayı	14	18	13	24	69
	Yüzde	20.3	26.1	18.8	34.8	100.0

## 4.2. Genel Sağkalım

Tüm olgular değerlendirildiğinde ortanca sağkalım 23 ay olarak saptanmıştır (% 95 GA; 14.3-31.7).

Bir, iki ve üç yıllık sağkalım sırasıyla % 64, % 48 ve % 24 olarak bulunmuştur (şekil 4.1)



**Şekil 4.1.** Abdominopelvik bölgeye rSVRT uygulanan nüks veya metastatik olgularda genel sağkalım

Sağkalım üzerine etkisi olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, primer tanı, kitle yerleşimi, rSVRT tekniği, fraksiyon sayısı ve tümör hacmi faktörleri Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde sadece tümör hacmi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 4.4, 4.5 ve 4.6).

**Tablo 4.4.** Olguların tedavi sonrası durumunun cinsiyete göre dağılımı

		Son Durum			
		Hayatta	Eksitus	Toplam	
Cinsiyet	Erkek	Sayı	13	18	31
		Yüzde	42	58	100
	Kadın	Sayı	16	22	38
		Yüzde	42	58	100
Toplam	Sayı	29	40	69	
	Yüzde	42	58	100	

$X^2 = 0.001$        $p = 0.989$

**Tablo 4.5.** Olguların tedavi grubuna göre son durumu

Tedavi Grubu		Son Durum		
		Hayatta	Eksitus	Toplam
Karaciğer Metastazı	Sayı	3.0	5.0	8
	Yüzde	37.5	62.5	100
Sürenal Metastazı	Sayı	5.0	2.0	7
	Yüzde	71.4	28.6	100
Periampüller Bölge Tümörü	Sayı	4.0	5.0	9
	Yüzde	44.4	55.6	100
Gastrointestinal Sistem Tümörü	Sayı	6.0	16.0	22
	Yüzde	27.3	72.7	100
Malign Mezenkimal Tümör	Sayı	3.0	2.0	5
	Yüzde	60.0	40.0	100
Jinekolojik Tümörler	Sayı	8.0	10.0	18
	Yüzde	44.4	55.6	100
Toplam	Sayı	29.0	40.0	69
	Yüzde	42.0	58.0	100

Gözlem sayısı  $X^2$  Testi için uygun değildir

**Tablo 4.6.** Olguların rSVRT tekniğine göre son durumu

SVRT Tekniği		Son Durum		Toplam
		Hayatta	Eksitus	
Fidusial Tekniği	Sayı	15	20	35
	Yüzde	42.9	57.1	100.0
X-Sight	Sayı	5	11	16
	Yüzde	31.3	68.8	100.0
Solunum Senkronizasyonu	Sayı	9	9	18
	Yüzde	50.0	50.0	100.0
<b>Toplam</b>	Sayı	29	40	69
	Yüzde	42.0	58.0	100.0

$X^2 = 1.242$        $p = 0.537$

Sağkalım açısından re-irradiasyon olguları ve primer radyoterapi olguları arasında fark saptanmamıştır (Mann Whitney –U Testi,  $p=0.712$ ). Benzer şekilde radyasyon dozu ve sağkalım arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (Pearson Bağintı Testi,  $p=0.477$   $r=-0.087$ ).

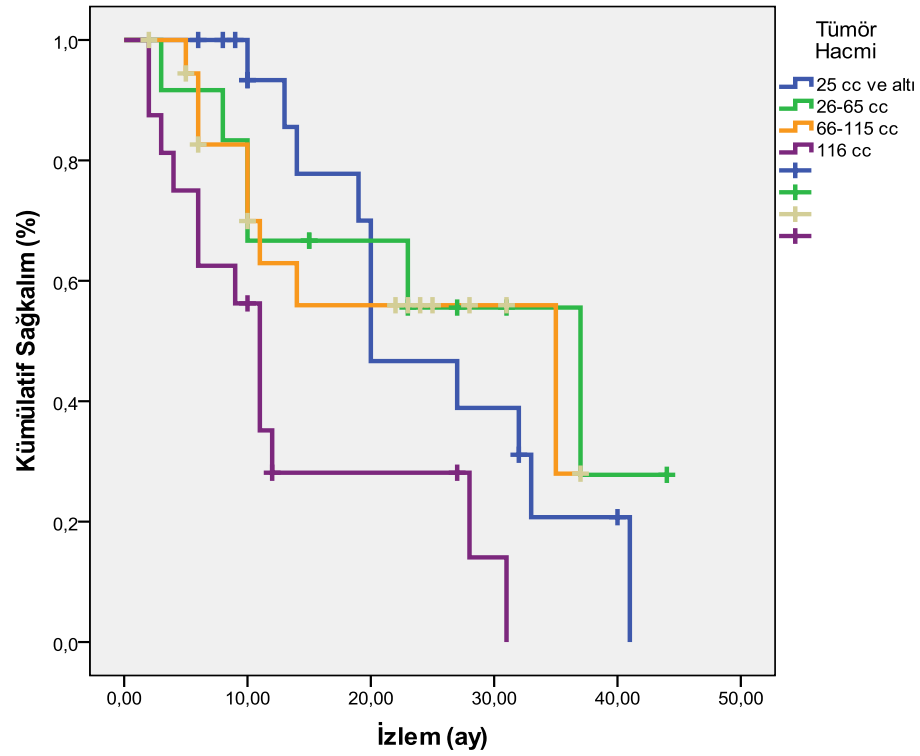
#### 4.2.1. Tümör Hacminin Sağkalıma Etkisi

Sağkalım tümör hacmi 25 cc ve daha az olan hasta grubu ile 116 cc ve üzerinde olan hasta grubunda daha kısa olarak saptanmıştır. Ancak tümör hacmi ile lokal kontrol arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum Tablo 4.7 ve Şekil 4.2' de daha ayrıntılı gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Tümör hacmi ve sağkalım ilişkisi

Tümör Hacmi	Sayı	Ortanca Sağkalım (ay)
25 cc ve altı	18	20,0
26-65 cc	12	37,0
66-115 cc	19	35,0
116 cc ve üzeri	16	11,0

Log Rank (Mantel-Cox)       $X^2 = 11,505$        $p = 0.009$



Şekil 4.2. Tümör hacmi ile sağkalım ilişkisi

#### 4.2.2. Tedavi Gruplarına Göre Sağkalım

##### 4.2.2.1. Gastrointestinal Sistem Tümörlerinde Sağkalım

Bu grupta yer alan 22 olgunun ortanca sağkalımı 23.4 ay olarak saptanmıştır. Bir yıllık sağkalım %67, iki yıllık sağkalım ise %47'dir.

##### 4.2.2.2. Jinekolojik Tümörlerde Sağkalım

On sekiz jinekolojik hastanın bulunduğu bu grupta ortanca sağkalım 11.5 ay olarak bulunmuştur. Bir yıllık sağkalım %32'dir. Tüm tedavi grupları içinde en düşük sağkalım süresi jinekolojik tümörlü olgulara aittir.

##### 4.2.2.3. Periampüller Bölge Tümörlerinde Sağkalım

Dokuz olgu içeren grupta ortanca sağkalım 14.3 ay, bir yıllık sağkalım ise % 56 olarak bulunmuştur.

#### 4.2.2.4. Karaciğer Metastazlarında Sağkalım

Karaciğer metastazı nedeniyle tedavi uygulanan 8 olgunun ortanca sağkalımı 35.6 aydır. Bir yıllık sağkalım %100, iki yıllık sağkalım %86 olarak saptanmıştır.

#### 4.2.2.5. Sürrenal Metastazlarında Sağkalım

Yedi olguyu içeren bu tedavi grubu en uzun sağkalım süresine (ortanca 36 ay) sahiptir. Bir yıllık sağkalım %100, iki yıllık sağkalım %80'dir.

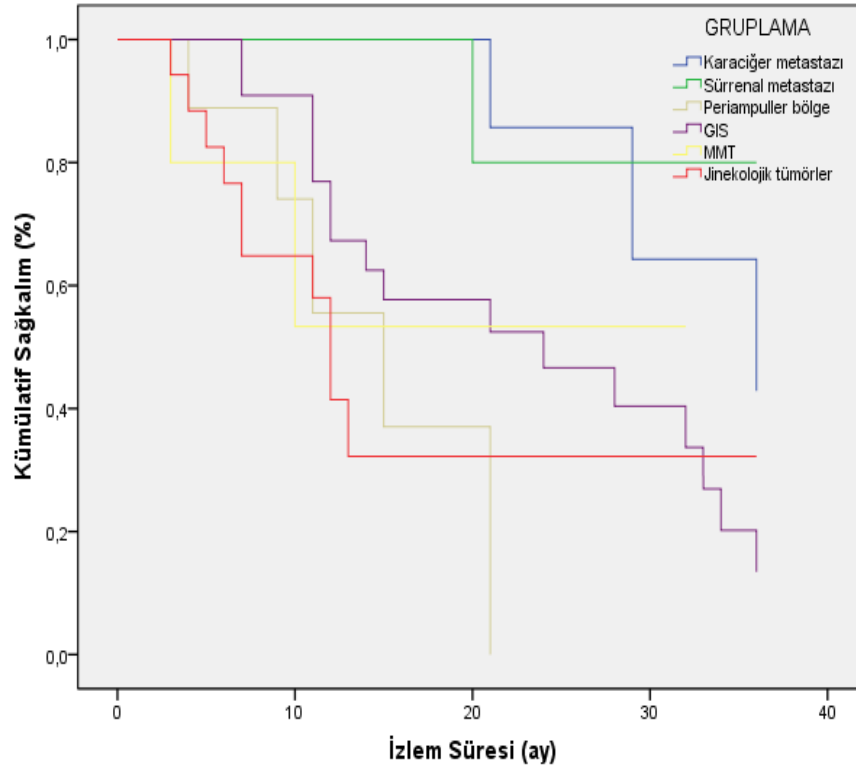
#### 4.2.2.6. Malign Mezenkimal Tümörlerde Sağkalım

Beş olgunun sağkalımı incelendiğinde ortanca 31 ay, bir yıllık sağkalım %53 olarak saptanmıştır.

Tedavi gruplarına ait sağkalım değerleri Tablo 4.8 ve Şekil 4.3'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.8.** Tedavi gruplarında ortanca sağkalım değerleri

<b>Tedavi grubu</b>	<b>Ortanca sağkalım (ay)</b>
Sürrenal metastazları	36,0
Karaciğer metastazları	35,6
Malign mezenkimal tümörler	31,0
Gastrointestinal tümörler	23,5
Periampüller bölge tümörleri	14,3
Jinekolojik tümörler	11,5



**Şekil 4.3.** Abdominopelvik bölgeye SVRT uygulanan nüks veya metastatik olgularda tedavi grubuna göre genel sağkalım

### 4.3. Erken ve Geç Toksikite

Tüm olgular değerlendirildiğinde 5'i (%7.2) grad 3 ve 4 olmak üzere toplam 8 olguda (%11.6) akut toksisite gözlenmiştir. On olguda (%14.5) ise geç toksisite ortaya çıkmıştır. En sık görülen geç toksisite ileustur (4 olgu, %5.8). Bunun dışında 2 olguda (%2.9) rektovajinal fistül, 1 olguda (%1.4) tedaviye bağlı cilt fistülizasyonu, birer olguda ise intestinal perforasyon, kolostomi ihtiyacı ve grad 4 böbrek toksisitesi ortaya çıkmıştır. Akut ve geç toksisiteler ile ilgili detaylar Tablo 4.9, 4.10 ve 4.11'de belirtilmiştir.



**Tablo 4.9.** Robotik SVRT uygulanan nüks ve metastatik abdominopelvik tümörlü olgularda akut toksisite bilgileri

<b>Akut toksisite</b>	<b>Derece</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Disüri	2-3	2	2.9
Genital bölgede ödem	3	1	1.4
Hematüri	4	1	1.4
Karın ağrısı	2	1	1.4
Rektovajinal fistül	4	1	1.4
Grade 3 proktit	3	1	1.4
Bulantı kusma	2	1	1.4
Akut toksisite yok	-	61	88.4
<b>Toplam</b>		<b>69</b>	<b>100.0</b>

**Tablo 4.10.** Robotik SVRT uygulanan nüks ve metastatik abdominopelvik tümörlü olgularda geç toksisite bilgileri

<b>Geç toksisite</b>	<b>Derece</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
İleus	3	4	5.8
Rektovajinal fistül	4	2	2.9
İntestinal perforasyon	4	2	2.8
Cilt fistülizasyonu	4	1	1.4
Proteinüri	3	1	1.4
Geç toksisite yok	-	59	85.5
<b>Toplam</b>		<b>69</b>	<b>100.0</b>

**Tablo 4.11.** Geç toksisite ortaya çıkan hastalara ait özellikler (10 olgu)

Geç toksisite	C/ Y	Primer Tanı	Tedavi Bölgesi	ERT (Gy)	BRT (Gy)	SVRT (Gy)	Toplam BED 2	Tedavi
İleus	K /66	Kolon Ca	Parailiak LAP	yok	yok	8-24	120.0 Gy	Adezyon cerrahisi
İleus	K/ 62	Endometrium Ca	Parailiak LAP	2.0-50.0	yok	5-20	170.0 Gy	Konservatif tedavi
İleus	K/ 64	Serviks Ca	Servikste nüks	2.0-60.0	yok	5-25	207.5 Gy	Konservatif tedavi
İleus	K/ 52	Serviks Ca	Parailiak LAP	1.8-50.4	7-21	6-30	215.7 Gy	Adezyon cerrahisi
İntestinal perforasyon	K/53	Serviks Ca	Vajen kaff	2.0-50.0	yok	7-28	226.0Gy	Kolostomi
İntestinal perforasyon	K/43	Serviks Ca	Servikste nüks	1.8-50,4	yok	7-28	221.7 Gy	Kolostomi
Rektovajinal fistül	K/45	Kolon Ca	Operasyon lojunda nüks	yok	yok	5-25	87.5 Gy	Fistül onarımı
Rektovajinal fistül	K/78	Serviks Ca	Servikste nüks	1.8-50,4	7-28	6-30	215.7 Gy	Fistül onarımı
Cilt fistülizasyonu	K/ 53	Rektum Ca	Presakral kitle	1.8-50.4	yok	7-28	221.7 Gy	Fistül onarımı
Proteinüri	E/ 33	MMT	Üst paraaortik	2.0-50.0	yok	8-24	220.0 Gy	Medikal tedavi

ERT, BRT ve SVRT sütunlarında bulunan ilk değer fraksiyon dozunu, ikinci değer ise toplam dozu ifade etmektedir.

ERT: eksternal radyoterapiBED: biyolojik eşdeğer doz Gy: gray, Y:yaş

BRT: brakiterapiMMT: malign mezenkimal tümör Ca: kanser,

SVRT: stereotaktik vücut radyoterapisLAP: lenfadenopati, C:cinsiyet,

Robotik SVRT uygulanan nüks ve metastatik abdominopelvik tümürlü olgularda tümör hacmi, radyoterapi dozu, ve kitle yerleşimine göre akut ve geç toksisite değerlendirilmiştir. Erken ( $r=-0.102$ ,  $p=0.403$ ) ve geç toksisitenin ( $r=-0.194$ ,  $p=0.110$ ) tümör hacmi ile ilişkili olmadığı Spearman Brown Sıra Farkları Korelasyon analizinde saptanmıştır.

Toksisitenin erken ve geç etkisinin radyasyon dozu ile ilişkisini değerlendirmek için BED formülasyonu (72) kullanılarak  $BED_{10}$  ve  $BED_2$  değerleri hesaplanmıştır.

$$BED = n \cdot d \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

BED: biyolojik etkin doz,

n:fraksiyon sayısı,

d:fraksiyon dozu

Daha önce eksternal radyoterapiveya SVRT uygulanan olgularda eski tedavilere ait BED hesaplamaları da yapılarak rSVRT hesaplarına eklenmiştir. Buna göre  $BED_{10}$  ortanca değeri 100.8 Gy (37.5 Gy-194.8 Gy),  $BED_2$  ortanca değeri 240 Gy (87.5 Gy- 683.9 Gy) olarak bulunmuştur.

Erken toksisitenin BED<sub>10</sub> dozu ile ilişkisini değerlendirmek üzere uygulanan Spearman Brown Sıra Farkları Korelasyon testinde önemli ilişki saptanmamıştır (r=-0.116, p=0.343). Buna ek olarak erken toksisite gözlenen ve gözlenmeyen grupların ortanca radyasyon dozları arasında Mann Whitney U testinde istatistiksel fark saptanmamıştır (p= 0.339).

Geç toksisite ile BED<sub>2</sub> dozları arasında Spearman Brown Sıra Farkları Korelasyon testinde (r=0.010, p=0.933) ilişki, Mann Whitney U testinde ise (p=0.932) gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Re-irradiasyon olguları ve primer radyoterapi uygulanan olgular arasında erken ve geç yan etki ortaya çıkma durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $X^2=1.087$ , p=0.297 ve  $X^2=0.544$ , p=0.461)

Olgulardaki erken ve geç toksisite, tümörün yerleşim yerine göre Fisher Kesin Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş, buna göre abdomen yerleşimli ve pelvis yerleşimli tümörlerde erken toksisite görülme oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.127). Ancak geç toksisite açısından değerlendirme yapıldığında, pelvis yerleşimli tümörlerde geç toksisite oranının abdomen yerleşimli tümörlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.035). Pelvis yerleşimli tümörlerde geç toksisite oranı %25.8, abdomen yerleşimli tümörlerde ise %5.3 olarak bulunmuştur. (Tablo 4.12)

**Tablo 4. 12.**Tedavi bölgesine göre geç toksisite görülme oranı

		Geç toksisite		Toplam	
		Var	Yok		
<b>Tedavi Bölgesi</b>	Abdomen	Sayı	2	36	38
		Yüzde	% 5,3	% 94,7	% 100,0
	Pelvis	Sayı	8	23	31
		Yüzde	% 25,8	% 74,2	% 100,0
<b>Toplam</b>	Sayı	10	59	69	
	Yüzde	% 14,5	% 85,5	% 100,0	

P= 0.035 ( Fisher Kesin  $X^2$ )

## TARTIŞMA

Stereotaktik vücut radyoterapisi erken evre hastalıkta primer tedavi olarak uygulanabildiği gibi seçilmiş metastatik veya rekürren olgularda önemli bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle daha önce ilgili bölgeye cerrahi, operasyon gibi lokal tedaviler uygulanmış rekürren olgularda ve primer hastalık bölgesi kontrol altında olan abdominopelvik metastatik olgularda uygulama sıklığı artmaktadır.

Perkins ve arkadaşlarının (73) rekürren ve metastatik inoperabl abdominal ve pelvik kanserli 24 olgu üzerinde yaptığı çalışmada tek fraksiyonda ortalama 18 Gy uygulanmıştır. On dört olgunun da daha önce eksternal radyoterapi öyküsü olan çalışmada izlem süresi kısa (ortalama 4.2 ay) olmakla birlikte lokal kontrol oranı %82.1 (%32.1 stabil hastalık, %35.7 parsiyel yanıt, %14.3 tam yanıt) olarak bildirilmiştir. Birinci ayda grad 1- 2 toksisite oranlarının %66.6 olduğu ve bir olguda grad 3 gastrointestinal toksisite gözleendiği belirtilmiştir. Bizim serimizde ise lokal kontrol oranı %65.3 (%18.8 stabil hastalık, %26.2 parsiyel yanıt, %20.3 tam yanıt) olarak saptanmıştır. Perkins ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında, lokal kontrol oranları daha düşük görünmekle beraber, serimizde izlem süresinin (ortalama 12 ay) daha uzun olması nedeniyle sonuçların kabul edilebilir düzeyde olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda ilk kontrolde (ortalama 2. ay) gözlenen % 88 düzeyindeki lokal kontrol oranı (%34.6 stabil hastalık, %43 parsiyel yanıt, %11.2 tam yanıt) da literatürle uyumludur. Toksisite açısından karşılaştırıldığında grad 1-2 akut toksisite oranı Perkins ve arkadaşlarının çalışmasında bizim serimize göre belirgin olarak daha yüksektir (sırasıyla %66.6 ve %4.4). Bu sonuç ilgili çalışmada tedavilerin tek fraksiyon şeklinde uygulanmasına bağlanabilir.

Ekstrakranial metastazlara yönelik SVRT tedavisi uygulanan 1363 metastatik odaklı 993 olgunun değerlendirildiği Fastaia ve arkadaşlarına (74) ait daha geniş bir seride ortalama 7.7 aylık izlemde lokal kontrol oranının %82 olduğu belirtilmiştir. Karaciğer metastazlarına ait tedavi sonuçları incelendiğinde bu gruptaki 530 olguda lokal kontrol oranının %76 olduğu

görülmüştür. Bizim serimizde bu oran %62.5 olarak saptanmıştır. Lokal kontrol oranı çalışmamızda daha düşük gözükmeyle birlikte karaciğer metastazı nedeniyle tedavi uygulanan hasta sayımızın düşüklüğü ve izlem süreleri arasındaki farklar değerlendirmede göz önüne alınmalıdır.

Karaciğer metastazlarında 5 yıllık sağkalım cerrahi sonrası %25-47, radyofrekans ablasyon sonrası ise %17-55 olarak belirtilmektedir (74-80). SVRT ile uzun süreli izlem henüz olmamakla beraber 2 yıllık sağkalım oranları %60-80 arasında değişmektedir (65,81). Bizim serimizde 2 yıllık sağkalım oranı %86 olarak saptanmıştır. Katz ve arkadaşlarının (66) yaptığı çalışmada 69 hastada 174 karaciğer metastazına SVRT uygulanmıştır. Bu çalışmada 10 aylık ve 20 aylık sağkalım oranları sırasıyla %78 ve %37, lokal kontrol oranları ise %76 ve %57'dir. Hastaların %28'inde grad 1-2 toksisite gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda karaciğer metastazlarında daha yüksek sağkalım (bir yıllık sağkalım %100, iki yıllık sağkalım %86) oranına ulaşılmıştır, akut veya geç toksisite gözlenmemiştir. Bu çalışmayla karşılaştırıldığında sağkalım ve toksisite sonuçlarımızın daha iyi olduğu görülmekle birlikte tam olarak bu sonuçların doğrulanması için daha yüksek hasta sayısına ihtiyaç vardır.

Sürrenal metastazları bizim serimizde en yüksek lokal kontrol (%100) ve sağkalım (ortanca 36 ay) oranlarına ulaşılan gruptur. Holy ve arkadaşlarının (82) sürrenal metastaz nedeniyle SVRT uygulanan 13 olguyu değerlendirdikleri çalışmada, ortanca 21 aylık izlemde lokal kontrol %77 olarak saptanmıştır. Ortanca sağkalım ise 23 aydır. Bu bulgularla karşılaştırıldığında serimizde lokal kontrol ve sağkalım sonuçların daha yüksek olduğu görülmektedir. Holy ve arkadaşlarının çalışmasında fraksiyon dozunun ortanca 8 Gy, BED<sub>10</sub> değerinin ise ortanca 72 Gy olarak saptandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki sürrenal metastazlı olguların fraksiyon dozlarına ve BED<sub>10</sub> dozlarına ait ortanca değerler ise sırasıyla 12 Gy ve 79.2 Gy'dir. Lokal kontrol oranlarımızın yüksekliğinin uygulanan dozlar arasındaki farka bağlı olabileceği düşünülmüştür. Sürrenal metastazı nedeniyle SVRT uygulanan 30 hastalık bir başka seride, Chawla ve arkadaşları (48) bir yıllık sağkalım ve lokal kontrol sırasıyla %44 ve %55 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar da bizim serimizle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Ancak Chawla'nın çalışmasında 30 olgunun 14'ünde tedavinin primeri kontrol altındaki gruba

verilirken, 16 olguda ise yalnızca palyasyon amacıyla uygulandığı belirtilmiştir. Bizim serimizdeki oranların yüksekliği, hastalarda primer hastalığın kontrol altında olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda jinekolojik hasta grubuna ait lokal kontrol oranı %61.1, ortanca sağkalım ise 11.5 ay olarak saptanmıştır. Guckenberger ve arkadaşları (63) ise nüks jinekolojik tümörlü 19 olguda SVRT uygulaması sonrası 3 yıllık lokal kontrolü %81, genel sağkalımı %34 olarak bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada SVRT 16 olguda konvansiyonel radyoterapi sonrası ek doz olarak uygulanmıştır. Bizim serimizde ise olguların tamamı daha önce eksternal radyoterapi almış ve bunun sonrasında nüks ile başvurmuş olgulardır. Lokal kontrol ve sağkalım karşılaştırması yapılırken hasta grupları arasındaki bu fark göz önünde bulundurulmalıdır. Deodato ve arkadaşlarına (83) ait bir çalışmada 11 rekürren jinekolojik kanser olgusundaki 12 lezyona SVRT uygulanmış ve ortanca 19 aylık izlemde lokal kontrol %83.4, iki yıllık sağkalım ise %63.6 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada bizim serimize göre daha iyi lokal kontrol ve sağkalım oranlarının sağlanmasında tümör hacminin önemli olabileceği düşünülmüştür. Deodato ve arkadaşlarının çalışmasında ortanca tümör volümü 42 cc olarak belirtilirken bizim serimizde jinekolojik olgular için ortanca tümör hacmi 97.3 cc olarak saptanmıştır. Tümör hacmindeki artışın sağkalım üzerine olumsuz etkisi bizim çalışmamızda da desteklenmiştir.

Bizim serimizde gastrointestinal kaynaklı nüks ve metastatik olgular içerisinde en sık gözlenen primer tanı kolon kanseri (10 olgu, %45.5) ve rektum kanseridir (10 olgu, %45.5). Toplam 22 olguyu içeren tedavi grubunda ortanca sağkalım 23.4 ay, ortanca 12 aylık izlemde lokal kontrol ise %59.1 olarak saptanmıştır. Kim ve arkadaşlarının (84) serisinde pelvik rekürrens ortaya çıkan rektum kanseri tanılı 23 olguya SVRT uygulanmıştır. Tedavi dozlarının 30 Gy ile 51 Gy (ortanca 39 Gy) arasında değiştiği bu hasta grubunda ise 1 yıllık genel sağkalım %90, dört yıllık lokal kontrol ise %74.3 olarak bildirilmiştir. Bu farka neden olabilecek Ortanca BED<sub>10</sub> değerleri benzer (Kim ve arkadaşlarının serisinde 89.7 Gy, bizim serimizde ise 85.2 Gy) bulunmuştur. Tanı anındaki evre ve tümör hacimleri ise farklılık göstermektedir. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında Evre 3 olgular %52 oranında ve Evre 4 olgu bulunmazken, bize ait seride Evre 3 ve 4 olgular

tedavi grubunun %72.3'ünü oluşturmaktadır. Tümör hacimleri incelendiğinde, referans çalışmada ortanca tümör hacminin 26 cc, bizim çalışmamızda ise 48.3 cc olduğu saptanmıştır. Bu nedenle her iki çalışmada hasta sayılarının benzer olmasına rağmen farklı tedavi sonuçlarının elde edilmesinde özellikle tanı anındaki evrenin ve tümör hacimleri arasındaki farkların etken olabileceği düşünülmüştür.

İntraabdominal lenf nodu metastazlarına yönelik SVRT uygulanan 19 hastanın incelendiği Bignardi ve arkadaşlarının çalışmasında (85) bir yıllık genel sağkalım %93.3± %6.4 olarak, progresyonsuz sağkalım %29.5 ±%13.4 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Bignardi ve ark. ayrıca intraabdominal metastaz sayısının ve tümör hacminin de tedavi üzerine etkisini incelemiştir. Buna göre intraabdominal metastaz sayısı bir veya daha fazla olan hastalar karşılaştırıldığında; soliter metastazlı grupta 2 yıllık progresyonsuz sağkalımın (sırasıyla %41.7 ve %0;  $p < 0.0004$ ) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak 15 cc üzerindeki tümör hacimlerinde daha düşük progresyonsuz sağkalım yönünde artış olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bizim çalışmamızda ise tümör hacmi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Bu çalışmada dikkati çeken önemli bir nokta da, en kısa sağkalımın (ortanca 11 ay) büyük tümörlerde (116 cc ve üzeri) gözlenmesiyle beraber, en küçük tümör grubunun (25 cc ve altı) bunu izlemesidir (ortanca 20 ay). Bu duruma neden olabilecek tümör histolojisi ve SVRT tekniği faktörleri değerlendirilmiştir. Sağkalımı düşük gruplarda (tümör hacmi  $\leq 25$  cc ve tümör hacmi  $\geq 116$  cc) gastrointestinal tümörlü olgu sayısının (11 olgu, %41.7), sağkalımı yüksek gruplarda (26-65 cc ve 66-115 cc) ise jinekolojik tümörlü olgu sayısının (11 olgu, %33.3) daha fazla olduğu saptanmıştır.

Oligometastazlara yönelik SVRT uygulamasının değerlendirildiği geniş serilerden biri de Milano ve arkadaşlarına (56) aittir. Bu çalışmada 5 ve daha az intrakranial veya ekstrakranial metastazı olan 121 olgu (293 lezyon) değerlendirilmiştir. Her lezyon için primer tümör bölgesi, tümör histolojisi, metastaz bölgesi, tümör hacmi ve reçetelendirme dozu incelenmiştir. Bu çalışmada tümör hacmindeki artışın lokal kontrolü olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da tümör

sağkalım tümör hacminden etkilenmektedir, ancak lokal kontrol ile ilişkisi anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Aynı çalışmada pankreas, bilier bölge ve kolorektal kanser kaynaklı metastazlarda lokal kontrolün daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bize ait veriler de literatürdeki bu sonuçlar ile uyumludur. Ayrıca bu çalışmada meme kanseri kaynaklı metastazların daha iyi kontrol edilebildiği belirtilmiştir. Bizim serimizde meme kanserine ait yalnızca 2 metastaz olgusu bulunduğundan elimizdeki bilgiler bu değerlendirme için yeterli düzeyde değildir. Milano ve arkadaşları tarafından tedavilere ait BED<sub>2</sub> değerleri ile tümör kontrolü arasındaki ilişkiyi de incelenmiş ancak yüksek dozların daha iyi kontrol oluşturduğuna dair bir bulgu saptanmamıştır. Bu sonuç da bize ait bulgularla uyumludur.

Pankreas ve periampüller bölge tümörlerine ait SVRT çalışmaları çoğunlukla primer hastalık üzerinedir, rekürren olgularda elimizdeki bilgiler sınırlıdır. Nüks periampüller bölge tümörü tanısıyla rSVRT uygulanan olguların serimizde en düşük lokal kontrole (%55.5) sahip grup olduğu saptanmıştır. Buna rağmen literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında bizim serimizde sağkalımın (ortanca 14.3 ay) daha uzun olduğu saptanmıştır. Lominska ve arkadaşlarının (50) 28 olguyu içeren çalışmasında ortanca sağkalım 5.3 ay olarak bildirilmiştir. Radyolojik görüntülemelere olguların %50'inde ulaşamadığı belirtildiğinden bu konuda net yorum yapmak mümkün değildir. Aynı çalışmada tedaviye bağlı ciddi toksisite (1 olguda pankreatik apse, 1 olguda intestinal obstrüksiyon) saptanmıştır. Tüm olgularda eksternal radyoterapi öyküsü bulunduğu, fraksiyon sayısının ortanca 3 (3-5 arası) ve ortanca SVRT dozunun 22.5 Gy olduğu bu çalışmada her 2 toksisite de 3 fraksiyon uygulanan hastalarda ortaya çıkmıştır. Bu nedenle periampüller bölgeye yönelik tedavilerin bu çalışma sonrasında 5 fraksiyon halinde uygulandığı bildirilmiştir. Bizim serimizde ise 9 olgunun 8'inde (%88.8) eksternal radyoterapi öyküsü bulunması ve ortanca fraksiyon dozu (12 Gy) ile toplam dozun (36 Gy) daha yüksek olmasına rağmen bu grupta grad 3-4 toksisite gözlenmemiştir. Bizim serimizde maksimum duodenum dozu ortanca 37.3 Gy, pankreas maksimum dozu 43.9 Gy olarak saptanmıştır. Ancak ilgili çalışmada maksimum organ dozları belirtilmediğinden bu konuda net değerlendirme yapılamamıştır. Özellikle periampüller bölge tümörlerinin tedavisinde toksisite açısından önemli risk



oluşturan duodenumla ilgili doz sınırlamaları Murphy ve arkadaşlarının (86) çalışmasında bildirilmiştir. Buna göre tek fraksiyonda 25 Gy uygulandığında maksimum dozun 23 Gy'in altında olması durumunda toksisite %12 olarak bildirilirken, 23 Gy ve üstündeki dozlarda toksisite oranının %49'a ulaştığı saptanmıştır (p=0.004). Üç fraksiyon şeklindeki uygulamalarda ise duodenum maksimum dozunun 10-12 Gy'i geçmemesi önerilmektedir. Bizim çalışmamızda duodenum maksimum dozu tolerans değerlerinin üst sınırında olmasına rağmen Grad 3-4 toksisite gözlenmemiştir. Ancak sınırlı hasta sayısı nedeniyle bu sonuçlara dikkatle yaklaşılmalıdır.

Çalışmamızda abdomen ve pelvis bölgesi yerleşimli tümörlerde rSVRT uygulamasına ait toksisite oranları karşılaştırıldığında pelviste geç toksisite ortaya çıkma oranının (%5.3, %25.8, p=0.035) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde doğrudan bu karşılaştırmanın yapıldığı veriye rastlanmamıştır. Bununla beraber ilgili tedavi bölgelerine ait doz ve tümör hacmi değerleri tekrar incelenmiştir. Abdomen yerleşimli tümörlerde ortanca BED<sub>10</sub>: 102.9 Gy, ortanca BED<sub>2</sub>: 252 Gy, pelvis yerleşimli tümörlerde ise bu değerler sırasıyla 96.9 Gy ve 202.1 Gy olarak saptanmıştır. Beklenenin aksine toksisitenin daha az görüldüğü abdomen bölgesinde dozlar daha yüksek bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizlerde de toplam dozlar ile toksisite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak ortanca tümör hacminin pelvis bölgesinde (80.2 cc), abdomen bölgesi (35.2) ile karşılaştırıldığında daha büyük olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak nüks ve metastatik abdominopelvik tümürlü olgularda SVRT'nin tedavideki yerinin giderek arttığı gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda da özellikle karaciğer ve sürrenal metastazlı olgularda literatürle uyumlu olarak başarılı sağkalım ve lokal kontrol oranları elde edildiği görülmüştür. Ancak hasta sayısının ve izlem süresinin henüz yeterli olmaması nedeniyle çalışma sonuçları büyük bir dikkatle ve belirli bir tolerans dahilinde değerlendirilmelidir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

- Pelvis yerleşimli tümörlerde geç toksisitenin abdomen yerleşimli tümörlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Tümör hacmi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna göre hacmi 116 cc ve üzerindeki tümörlerde sağkalımın daha kısa olduğu saptanmıştır.
- Sınırlı olgu sayısı nedeniyle istatistiksel anlama ulaşmamakla beraber, en uzun sağkalım sürrenal metastazlı olgularda, en kısa sağkalım ise jinekolojik tümörlü olgularda gözlenmiştir.
- En yüksek 1 yıllık lokal kontrol düzeyleri sağkalım oranlarıyla benzer olarak sürrenal metastazlı olgularda saptanmıştır. En düşük lokal kontrol oranlarına sahip tedavi grubu ise periampüller bölge tümörleridir.
- Hasta sayısının ve izlem süresinin yetersizliği çalışmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Geniş hasta serileri ve uzun izlem süreleri ile daha net sonuçlara ulaşılabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Blomgren H, Lax I, Naslund I, ve ark. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34; 861-70
2. Blomgren H, Lax I, Goranson H ve ark. Radiosurgery for tumors in the body: Clinical Experience Using a New Method. *J Radiosurg*1998: 1; 63-74
3. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, ve ark. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer* 1998: 82; 1062-1070
4. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, ve ark. Intrafractional stability of the prostate using a stereotactic radiotherapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003: 57; 1285-1291.
5. Koong AC, Christofferson E, Le QT, ve ark. Phase II Study to assess the efficiency of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2005: 63; 320-323.
6. Hoyer M, Reed H, Sengelov L, ve ark. Phase II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2005: 76; 48-53
7. Leksell, L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; 102(4): 316-319.
8. Jacob Van Dyk. *Modern Technology of Radiation Oncology* (1. bs.) Madison: Medical Physics Publishing (1999).
9. Leksell L. *Brain fragments*. ed: Steiner L. *Radiosurgery: Baseline and Trends*. New York: Raven Press, 1992
10. Potters L, Steinberg M, Rose C, ve ark. American Society the Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guidelines for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1026–1032.
11. Kavanagh BD, Timmerman RD. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: an overview of technical considerations and clinical applications. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20(1):87–95
12. Papiez L, Timmerman R, DesRosiers C, ve ark. Extracranial stereotactic radioablation: Physical principles. *Acta Oncol* 2003; 42:882-894

13. Urschel HC, Kresl JJ, Luketich JD, ve ark. Treating Tumors that Move with Respiration, Section 3;31
14. Purdie TG, Bissonnette JP, Franks K, ve ark. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: Localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:243–252.
15. Li W, Purdie T.G, Taremi M, ve ark. Effect of immobilization and performance status on intrafraction motion for stereotactic lung radiotherapy: Analysis of 133 patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2010; 1-8
16. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, ve ark. Report of AAPM Task Group 76: The Management of Respiratory Motion in Radiation Oncology. American Association of Physicists in Medicine, College Park, MD, 2006.
17. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, ve ark. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003; 300:1155-9.
18. Fowler JF, Tome WA, Welsh JS. Estimation of required doses in stereotactic body radiation therapy. ed: Kavanagh BD, Timmerman RD. *Stereotactic body radiation therapy*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
19. Alfieri A, Rossinow J, ve ark. Treating Tumors that Move with Respiration Urschel HC, Kresl JJ, Luketich JD, ve ark., Section 4:40-46, 2007.
20. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* , 1989; 62:679-694
21. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, ve ark. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:485–490.
22. Flickinger JF, Kondziolka D, Maitz AH, ve ark. An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother Oncol* 2002;63:347–354.
23. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, ve ark. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003;300:1155–1159
24. Moeller BJ, Cao Y, Li CY, ve ark. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell* 2004; 5: 429–441.

25. Moeller BJ, Dreher MR, Rabbani ZN, ve ark. Pleiotropic effects of HIF-1 blockade on tumor radiosensitivity. *CancerCell* 2005; 8:99–110.
26. Paris F, Fuks Z, Kang A, ve ark. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 2001; 293:293–297.
27. Ch'ang HJ, Maj JG, Paris F, et al. ATM regulates target switching to escalating doses of radiation in the intestines. *Nat Med* 2005; 11:484–490.
28. Lavin MF, Birrell G, Chen P, ve ark. ATM signaling and genomic stability in response to DNA damage. *Mutat Res* 2005; 569:123–132.
29. Lavin MF, Delia D, Chessa L. ATM and the DNA damage response. Workshop on ataxia-telangiectasia and related syndromes. *EMBO Rep* 2006; 7:154–160.
30. Haimovitz-Friedman A. Radiation-induced signal transduction and stress response. *Radiat Res* 1998; 150–S102–108.
31. Liao WC, Haimovitz-Friedman A, Persaud RS, ve ark. Ataxia telangiectasia-mutated gene product inhibits DNA damage-induced apoptosis via ceramide synthase. *J Biol Chem* 1999; 274:17908–17917.
32. Grover A, Alexander Jr HR. The past decade of experience with isolated hepatic perfusion. *Oncologist* 2004;9(6):653–64.
33. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20(10):1161–76. 1179; discussion 1179–80, 1185–6..
34. Small R, Lubezky N, Ben-Haim M. Current controversies in the surgical management of colorectal cancer metastases to the liver. *Isr Med Assoc J* 2007;9(10):742–7.
35. Wei AC, Greig PD, Grant D, ve ark. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: A 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13:668–676.
36. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, ve ark. Liver resection for multiple colorectal metastases: Influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg* 2002;137:1187–1192.
37. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984;199(5):502–8.

38. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, ve ark. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59–71.
39. Adam R, Delvart V, Pascal G, ve ark. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644–57. discussion 657–8.
40. Decadt B, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of liver tumors: Systematic review. *Lancet Oncol* 2004;5:550–560.
41. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, ve ark. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1995; 31:1237–1248.
42. Seong J, Kim SH, Chung EJ, ve ark. Early alteration in TGFbeta mRNA expression in irradiated rat liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:639–643.
43. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, ve ark. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:810–821.
44. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15:279–283.
45. Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, ve ark. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol* 2001;177(12):645–55.
46. Goodman KA. Stereotactic radiosurgery for liver malignancies using the CyberKnife. In: Urschel Jr HC, editor. *Treating tumors that move with respiration*. Heidelberg: Springer; 2007. p.217–25.
47. Wansaicheong G, Goh J. Adrenal metastases. *Emedicine.com*. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/radio/ TOPIC17.HTM>. Accessed September 1, 2008.
48. Chawla S, Chen Y, Katz AW, ve ark. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:71–75.
49. Casamassima F, Livi L, Masciullo S, Menichelli C ve ark. Stereotactic Radiotherapy for Adrenal Gland Metastases: University of Florence Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Feb 5. [Epub ahead of print]
50. Lominska CE, Nasr NM, Silver NL, Gagnon GJ. Salvage Stereotactic Radiosurgery for Locally Recurrent Previously Irradiated Pancreatic

- Cancer.:Proceedings of the 50th Annual ASTRO Meeting:2239 . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 72 (1) Supp
51. Rwigema J, Parikh SD, Burton SA, ve ark. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in the Treatment of Locally-advanced, Recurrent, and Unresectable and Pancreatic Adenocarcinoma J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 75(3) Supp
  52. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol.1995;13:8–10.
  53. Withers HR, Lee SP. Modeling growth kinetics and statistical distribution of oligometastases. Semin Radiat Oncol. 2006;16:111–119.
  54. Sternberg DI, Sonett JR. Surgical therapy of lung metastases. Semin Oncol. 2007;34:186–196.
  55. Carey-Sampson M, Katz A, Constone LS. Stereotactic body radiation therapy for extracranial oligometastases: does the sword have a double edge? Semin Radiat Oncol. 2006;16:67–76.
  56. Milano MT, Katz AW, Schell MC, et al. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 72(5): 1516-22
  57. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. Cancer. 1992;70(3):648-55.
  58. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, Major F, DiSaia P, Zaino R. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1989;35(3):314-20.
  59. Estape R, Angioli R. Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer. Semin Surg Oncol 1999; 16: 236–241
  60. Jobsen JJ, Leer JW, Cleton FJ, Hermans J. Treatment of locoregional recurrence of carcinoma of the cervix by radiotherapy after primary surgery. Gynecol Oncol 1989; 33: 368–371.
  61. Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS, Hatch KD, Baker VV, Austin JM Jr. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. Obstet Gynecol 1989;73(6):1027-34.
  62. Bellairs EE, Fink AS. Radiosurgery for recurrent pelvic tumors. ed: Mould RF. Robotic Radiosurgery. California: The Cyberknife Society Press, 2005

63. Guckenberger M, Bachmann J, Wulf J, ve ark. Stereotactic body radiotherapy for local boost irradiation in unfavourable locally recurrent gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 2010;94(1):53-9.
64. Molla M, Escude L, ve ark. Fractionated stereotactic radiotherapy boost for gynecologic tumors: an alternative to brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62: 118–124.
65. Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, ve ark. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: a single institution phase i–ii study. *Acta Oncol* 2006;45(7):831–7.
66. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, ve ark. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):793–8.
67. Kavanagh BD, Scheffer TE, Cardenas HR, ve ark. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):848–55.
68. Sato M, Uematsu M, Yamamoto F, ve ark. Feasibility of frameless stereotactic high-dose radiation therapy for primary or metastatic liver cancer. *J Radiosurg* 1998;1(3):233–8.
69. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, ve ark. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):823-30
70. Scheffer TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, ve ark. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1371–8
71. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, ve ark. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors 2000; *Journal of the National Cancer Institute*: 92: 3.
72. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist: Sixth Edition*;Chapter 22: 393.
73. Perkins C.L, Simon E, Kooby D, ve ark. Single-fraction Image Guided Extracranial Radiosurgery for Recurrent and Metastatic Abdominal and Pelvic Cancers: Short-term Local Control, Metabolic Response and Toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: Number 1, Supplement
74. Fastaiia M, Grosman I, Lederman G.S, ve ark. Extracranial Metastases Treated with Body Stereotactic Radiosurgery (BSR). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: Number 2, Supplement



75. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13:668–676
76. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008;247:125–135.
77. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann Surg Oncol* 2003;10:52–58.
78. Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004;14:2261–2267.
79. Pereira PL, Classen S, Hoffman RT, Jacobs TS, Herberts T, Helmberger TK. Long term survival after CT and MR guided percutaneous radiofrequency ablation of colorectal metastases: clinical results of the German study group. Sunum: Radiological Society of North America, 92nd Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago, Illinois, November 26–December 1, 2006.
80. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007;246:559–565
81. Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Thiele W, Ness-Dourdoumas R, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol* 2001;177:645–655.
82. Holy R, Piroth M, Pinkawa M, ve ark. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Treatment of Adrenal Gland Metastases from Non-Small Cell Lung cancer .*strahlenther onkol* 2011;187:245–51.
83. Deodato F, Macchia G, ve ark. Stereotactic radiotherapy in recurrent gynecological cancer: a case series. *Oncol Rep* 2009; 22: 415–419.
84. Kim M, Choi C, Yoo S, ve ark. Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Pelvic Recurrence from Rectal Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(10) 695-700
85. Bignardi M, Navarra P, Mancosu P, ve ark. Clinical Outcome of Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for abdominal lymph node metastases *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; article in press

86. Murphy J, Skieller C, Kim J, ve ark. A Dosimetric Model of Duodenal Toxicity After Stereotactic Body Radiotherapy for Pancreatic Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 78(5): 1420-26

<b>DERİ</b>	
<b>DERİ</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Foliküler,hafif eritem; kuru deskuamasyon ; terlemede azalma
<b>Grad 2</b>	Ağrılı eritem,yama tarzı yaş deskuamasyon,orta düzeyde ödem
<b>Grad 3</b>	Bitişik, yaş deskuamasyon; gode bırakan ödem
<b>Grad 4</b>	Ülserasyon, hemoraji, nekroz
<b>ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	İştahsızlıkla birlikte tedavi öncesine göre $\leq$ % 5 kilo kaybı/ antiemetik gerektirmeyen bulantı/ parasempatolitik veya analjezik gerektirmeyen abdominal rahatsızlık hissi
<b>Grad 2</b>	İştahsızlıkla birlikte tedavi öncesine göre $\leq$ % 15 kilo kaybı/ antiemetik gerektirmeyen bulantı ve kusma veya antiemetik gereksinimi/ analjezik gerektiren abdominal ağrı
<b>Grad 3</b>	İştahsızlıkla birlikte tedavi öncesine göre $>$ 15 kilo kaybı veya N-G veya parenteral beslenme gereksinimi/ N-G veya parenteral beslenme gerektiren kusma / medikasyona rağmen ciddi karın ağrısı/ hematemez veya melena/abdominaldistansiyon (direkt grafidedistandü bağırsak kıvrımları)
<b>Grad 4</b>	İleus,subakut veya akut obstrüksiyon, perforasyon, transfüzyon gerektiren GI kanama, dekompresyon veya bağırsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı
<b>ALT GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ve PELVİS</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Bağırsak hareketlerinde medikasyon gerektirmeyen değişiklik, analjezik gerektirmeyen rektal rahatsızlık hissi
<b>Grad 2</b>	Parasempatolitik gerektiren diyare/ ped gerektirmeyen müköz akıntı/ analjezik gerektiren abdominal veya rektal ağrı
<b>Grad 3</b>	Parenteral destek gerektiren diyare, ped gerektiren ciddi müköz veya kanlı akıntı/ abdominaldistansiyon (direkt grafidedistandü bağırsak kıvrımları)
<b>Grad 4</b>	Akut veya subakut obstrüksiyon, fistül veya perforasyon/ transfüzyon gerektiren GI kanama/dekompresyon veya bağırsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı veya tenesmus
<b>AKCİĞER</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Kuru öksürük gibi hafif semptomlar, efordispnesi
<b>Grad 2</b>	Narkotik ve antitussif ajanlar gerektiren inatçı öksürük, minimal eforla ortaya çıkan ve dinlenmeyle kaybolan dispne
<b>Grad 3</b>	Narkotik ve antitussif ajanlara yanıtızsız ciddi öksürük, efordan bağımsız dispne/ klinik ve radyolojik bulguları olan akut pnömoni/ aralıklı oksijen veya steroid gereksinimi
<b>Grad 4</b>	Ciddi solunum yetmezliği/ sürekli oksijen veya ventilasyon desteği
<b>GENİTOÜRİNER SİSTEM</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Tedavi öncesine göre miksiyon veya noktüri sıklığında 2 kat artış
<b>Grad 2</b>	Miksiyon veya noktüri sıklığında saatte birden fazla olmayacak şekilde artış/ dizüri, urgency, lokal anestezi gerektiren mesane spazmı
<b>Grad 3</b>	Saatlik veya daha sık gözlenen urgency veya noktüri/sık ve düzenli narkotik gerektiren dizüri,pelvik ağrı veya mesane spazmı
<b>Grad 4</b>	Transfüzyon gerektiren hematüri,pıhtıya bağlı olmayan akut mesane obstrüksiyonu/ ülserasyon veya nekroz

EK 2 Radyasyona Bağlı Geç Morbiditenin Değerlendirmesi için EORTC/ RTOG Kriterleri

<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Hafif atrofi ya da pigmentasyon/ tüylerde dökülme
<b>Grad 2</b>	Yama şeklinde atrofi/ orta düzeyde telenjektazi/ tüylenmede tam kayıp
<b>Grad 3</b>	Belirgin atrofi ya da telenjektazi
<b>Grad 4</b>	Ülserasyon
<b>SPİNAL KORD</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Hafif şiddette L'Hermitte Sendromu
<b>Grad 2</b>	Ciddi L'Hermitte Sendromu
<b>Grad 3</b>	Tedavi edilen spinalkord düzeyinde ve altında nörolojik bulgular
<b>Grad 4</b>	Mono,para,kuadripleji
<b>AKCİĞER</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Asemptomatik ya da hafif bulgular (kuru öksürük)/ hafif radyografik görünüm
<b>Grad 2</b>	Orta düzeyde semptomatikfibrozis ya da pnömoni (ciddi öksürük)/ hafif ateş/ yama tarzında radyolojik görünüm
<b>Grad 3</b>	Ciddi semptomatikfibrozis ya da pnömoni hafif ateş/ yoğun radyografik değişiklikler
<b>Grad 4</b>	
<b>İNCE ve KALIN BAĞIRSAK</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Hafif diyare/günde 5 ve daha az sıklıkta gözlenen, hafif şiddette kramp/ hafif rektal akıntı ya da kanama
<b>Grad 2</b>	Orta şiddette diyare/günde 5'den daha sık gözlenen kramp şeklinde bağırsak hareketi/ ciddi rektal akıntı ya da aralıklı kanama
<b>Grad 3</b>	Cerrahi gerektiren obstrüksiyon ya da kanama
<b>Grad 4</b>	Nekroz/ perforasyon/ fistül
<b>KARACİĞER</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Hafif bitkinlik/ bulantı/ dispepsi/karaciğer fonksiyonlarında hafif bozulma
<b>Grad 2</b>	Orta düzeyde semptomlar/ karaciğer fonksiyonlarında bozulma (serum albumini normal)
<b>Grad 3</b>	Hepatik yetmezlik/ karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozulma/ düşük albumin/ ödem ya da assit
<b>Grad 4</b>	Nekroz/ hepatik koma7 ensefalopati
<b>BÖBREK</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Geçici albüminüri/ hipertansiyon yok/ renal fonksiyonda minimal bozulma
<b>Grad 2</b>	Persistan hafif albüminüri (2+)/ hafif hipertansiyon/ böbreğe bağlı anemi yok/ renal fonksiyonda orta düzeyde bozulma
<b>Grad 3</b>	Ciddi albüminüri/ ciddi hipertansiyon/persistan anemi(<10)/ ciddi renal yetmezlik
<b>Grad 4</b>	Malign hipertansiyon/ üremik koma
<b>MESANE</b>	
<b>Grad 0</b>	Değişiklik yok
<b>Grad 1</b>	Hafif epitelyalatrofi/ minör telenjektazi(mikroskopikhematüri)
<b>Grad 2</b>	Orta düzeyde idrar sıklığı/ jeneralizetelenjektazi/intermitanmakroskopikhematüri
<b>Grad 3</b>	Disüri/ ciddi jeneralizetelenjektazi (sıklıkla peteşi) / sık hematüri/ mesane kapasitesinde azalma (<150 cc)
<b>Grad 4</b>	Nekroz/ kontrakte mesane (<100 cc)/ ciddi hemorajik sistit