

Bölüm 4

ERKEN EVRE AKCİĞER KANSERİNDE SBRT’NİN YERİ

Elnur Sahibov¹

GİRİŞ

Akciğer kanserleri ölüm nedeni ve görülme sıklığına göre dünya birinci sırada yer almaktadır (1,2). Erken evre akciğer kanseri sıklığı akciğer kanseri tarama rehberlerinin adaptasyonuna bağlı olarak artmaktadır. Erken evre akciğer kanserlerinde cerrahi standart tedavi kabul edilmektedir. Hastaların önemli bir kısmı medikal inop veya cerrahi istememektedir. Bu hastalar eskiden yüksek lokal tekrarlamalarına rağmen konvansiyonel radyoterapi yöntemleriyle tedavi edilmekteydiler. SBRT (stereotaktik beden radyoterapi)’nin inoperabl küçük hücreli dışı akciğer kanserlerindeki (KHDAK) yüksek tedavi başarısını gösteren çalışmalardan sonra, operabl erken evre ve lokal ileri KHDAK’lerinde, oligometastatik akciğer nodüllerinde, rekurren akciğer kanserlerinde de kullanımı yaygınlaşmıştır (3,4,5,6).

Teknolojik gelişmelerin radyoterapiye entegre olması ile SBRT yapma yeteneği olan cihazların muazzam ilerleme kaydetmesine neden olmuştur (CyberKnife, Vero, Novalis, TrueBeam, VersaHD vs.) SBRT’nin tanımı; yüksek radyasyon dozunu hipofraksiyone, görüntü eşliğinde, non invaziv bir şekilde tedavi edilecek alana göndermektir. Tedavinin ağrısız, non invaziv ve kısa süreli olması büyük avantaj sağlamaktadır. Amacımız; erken evre akciğer kanserlerinde SBRT’nin rolünü araştırmaktır.

MEDİKAL İNOP ERKEN EVRE AKCİĞER KANSER HASTALARI

Erken evre KHDAK hastalarında cerrahi altın standart olsa da, özellikle KOAH ve yaşlılıktan dolayı hastaların %25’i medikal inop veya cerrahi istememektedir (7). SBRT ‘nin günlük pratiğe girmesi retrospektif çalışmaların yayınlanmasıyla yaygınlaşmıştır (8,9,10,11). University of Pittsburgh Medical Center(UMPC) ‘yapılmış olan ilk çalışmada CyberKnife sistemi kullanılarak tedavi edilen 32 hastanın (27 KHDAK ,5 akciğer metastazı) sonuçları ele alınmıştır. Bu çalışmada hastalar tek fraksiyonda 20 Gy ile tedavi edilmiştir. Takiplerde 7 hasta (22%) tam cevap, 10 hasta (31%) parsiyel yanıt, 9 hasta (28%) stabil, 5 hasta (16%) progresyon ile sonuçlanmıştır. Evre I KHDAK hastalarda genel sağ kalım %91 olarak bulunmuştur (8). Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar erken evre akciğer kanserlerinde SBRT ‘nin güvenli bir şekilde uygulanabilirliğini göstermiştir.

UPMC ‘de yayınlanan bir diğer çalışmada; 21 medikal inop, Evre I KHDAK hastasının sonuçlarına göre, uygulanan doz düşük olduğu için (20Gy/1fr) 9 hastada (42%) lokal progresyon tespit edilmiştir(9). Bu çalışmadan sonra, uygun hasta gruplarında yüksek BED değeri olan doz şemalarını araştıran birçok çalışma başlatılmıştır.

Timmerman ve ark. yaptığı doz eskalasyon çalışmasında; 24Gy- 60Gy/3 fr SBRT uygulanan, Evre I, KHDAK 37 hastasının sonuçları ele alınmıştır(12). Medyan 15 ay takip edilen hastaların

Tablo 2 Kritik Organ Doz Sınırlamaları (UK Konsorsiyumuna göre ,2017).

Structure	Number of Fractions				
	1	2	3	4	5-8
Spinal cord, Dmax (Gy)	12-12.5	17	18-21	23	25-29
Brachial plexus, Dmax (Gy)	16-17.5	18-20	24	27-30.5	30-32
Esophagus, Dmax (Gy)	14-15.4	16-20	24-26	26-30	27-29
Heart, Dmax (Gy)	18-22	20-24	24-26	24-29	27-29(32-35)
Lung	7 Gy <1,500 mL	V ₁₀ <10%	12.5 <1,000 mL	V ₁₀ <10%	13 <1,000 mL
	V ₂₀ <30%	V ₅ <3%-5%	V ₂₀ <10%	V ₂₀ <30%	12.5 <1,500 mL
Largo airway, Dmax (Gy)	20	-	30	34.8	6-40
Large vessels, Dmax (Gy)	37	-	30-45	49	V ₄₇ <10mL
Skin, Dmax (Gy)	-	-	33	-	32
Chest wall	-	-	V ₃₀ mL <30 Gy	-	V ₃₀ mL <32 Gy
			V _{0.1} mL <37Gy		V _{0.1} mL <39 Gy

Brakial pleksus ve sinir hasarı nadir görülür. Pleksopati için, BED3 değerinin 100 cGy'den fazla olması gerekir. En önemli risk faktörü, tümör lokalizasyonunun üst apikal bölgede olmasıdır(24). SBRT'ye bağlı toksisiteler genel olarak düşüktür ama tümörün lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve hastaya bağlı özelliklerinden dolayı değişiklik gösterebilir. Özellikle santral yerleşimli tümörlerde fraksiyanasyon ve doz modifikasyonları ile bu toksisiteler çok nadir görülmektedir. İlk çalışmalarda; santral lezyonlara yapılan SBRT tedavileri sonrası ölümcül komplikasyonlar raporlanmıştır. (fistül, bronş striktürü, hemoptizi, kalp yetmezliği, pnömotoraks, pnömomediastinum). Alite ve ark. yaptığı çalışmada; anjiyotensin enzim inhibitörleri kullanımı, pnömonitis riskini azalttığı göstermiştir (p=0,04)(25).

SONUÇ

Akciğer tümörlerinde (Primer KHDAK, Pulmoner metastazlar, Rekurren akciğer kanserleri) SBRT güvenilir, etkin bir tedavi yöntemidir. Belirsizliğini koruyan bazı sorulara rağmen (optimal hasta seçimi , doz şeması, tedavi standartları vs.)

medikal inop erken evre KHDAK hastalarında SBRT standart bir tedavidir. SBRT ile cerrahiye karşılaştıran randomize çalışmalar aktif olarak devam etmektedir ve sonuçları beklenilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri; SBRT; stereotaktik beden radyoterapisi

KAYNAKÇA

1. Siegel R , Naishadham D , Jemal A . Cancer statistics 2012 . *CA Cancer J Clin* . 2012 ; 62 (1) : 10 - 29 . doi: 10.3322/caac.20138
2. Stewart BW , Wild CP, eds. *World Cancer Report 2014* . Lyon, France : IARC Press ; 2014 : 350 - 352 .
3. Onishi H , Araki T , Shirato H , et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study . *Cancer* . 2004 ; 101 : 1623 - 1631 . doi: 10.1002/cncr.20539
4. Pennathur A , Luketich JD , Heron DE , et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of lung neoplasm: experience in 100 consecutive patients . *Ann Thorac Surg* . 2009 ; 88 (5) : 1594 - 1600 . doi: 10.1016/j.athoracsurg.2009.05.020
5. Karam SD , Horne ZD , Hong RL , et al. Dose escalation with stereotactic body radiation therapy boost for locally advanced non small cell lung cancer . *Radiat Oncol* . 2013 ; 8 : 179 . doi: 10.1186/1748-717X-8-179
6. Shultz DB , Filippi AR , Thariat J , et al. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases and

- oligometastatic lung cancer . *J Thorac Oncol* . 2014 ; 9 (10) : 1426 - 1433 . doi: 10.1097/JTO.0000000000000317
7. Raz DJ , Zell JA , Ou SH , et al. Natural history of stage I nonsmall cell lung cancer: implications for early detection . *Chest* .
8. Pennathur A , Luketich JD , Burton S , et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of lung neoplasm: initial experience . *Ann Thorac Surg* . 2007 ; 83 (5) : 1820 - 1824 . doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.077
9. Pennathur A , Luketich JD , Heron DE , et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients . *J Thorac Cardiovasc Surg* . 2009 ; 137 (3) : 597 - 604 . doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.06.046
10. Zimmermann FB , Geinitz H , Schill S , et al. Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer . *Lung Cancer* . 2005 ; 48 (1) : 107 - 114 . doi: 10.1016/j.lungcan.2004.10.015
11. Onishi H , Shirato H , Nagata Y , et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multiinstitutional study . *J Thorax Oncol* . 2007 ; 2 (suppl 3) : S94 - S100 . doi: 10.1097/JTO.0b013e-318074de34
12. Timmerman R , Papiez L , McGarry R , et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer . *Chest* . 2003 ; 124 : 1946 - 1955 . PubMed PMID: 14605072
13. Pennathur A , Loo BW , Heron DE , et al. Stereotactic radiosurgery for stage I NSCLC in medically inoperable patients: a prospective multicenter phase II study . American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) 54th Annual Meeting, Boston, MA , 2012 .
14. Timmerman R , Paulus R , Galvin J , et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer . *JAMA* . 2010 ; 303 (11) : 1070 - 1076 . doi: 10.1001/jama.2010.261
15. Chang JY , Senan S , Paul MA , et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small- cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials . *Lancet Oncol* . 2015 ; 16 : 630 - 637 . doi: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3
16. Crabtree TD , Denlinger CE , Meyers BF , et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer . *J Thorac Cardiovasc Surg* . 2010 ; 140 : 377 - 386 . doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.12.054
17. Palma DA , Nguyen TK , Kwan K , et al. Short report: interim safety results for a phase II trial measuring the integration of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) plus surgery for early stage non-small cell lung cancer (MISSILE-NSCLC) . *Radiat Oncol* . 2017 ; 12 (1) : 30 . doi: 10.1186/s13014-017-0770-7
18. Fowler JF . 21 years of biologically effective dose . *Br J Radiol* . 2010 ; 83 (991) : 554 - 568 . doi: 10.1259/bjr/31372149
19. Zhang J , Yang F , Li B , et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2011 ; 81 : e305 - e316 . doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.034
20. Ricco A , Davis J , Rate W , et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient registry's experience . *Radiat Oncol* . 2017 ; 12 (1) : 35 . doi: 10.1186/s13014-017-0773-4
21. Videtic GM , Hu C , Singh AK , et al. A randomized phase 2 study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927) . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2015 ; 93 (4) : 757 - 764 . doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2260
22. Alite F , Stang K , Balasubramanian N , et al. Local control dependence on consecutive vs. nonconsecutive fractionation in lung stereotactic body radiation therapy . *Radiother Oncol* . 2016 ; 121 (1) : 9 - 14 . doi: 10.1016/j.radonc.2016.07.026
23. Aoki M , Sato M , Hirose K , et al. Radiation-induced rib fracture after stereotactic body radiotherapy with a total dose of 54-56 Gy given in 9-7 fractions for patients with peripheral 200 II: CLINICAL APPLICATIONS OF SRS AND SBR Study . Presented at the Society of Thoracic Surgeons 45th annual meeting. Jan 26-28, 2009; San Francisco, CA . lung tumor: impact of maximum dose and fraction size . *Radiat Oncol* . 2015 ; 10 : 99 . doi: 10.1186/s13014-015-0406-8
24. Forquer JA , Fakiris AJ , Timmerman RD , et al. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites . *Radiother Oncol* . 2009 ; 93 (3) : 408 - 413 . doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.018
25. Alite F , Balasubramanian N , Adams WH , et al. Decreased risk of radiation pneumonitis with coincident concurrent use of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients receiving lung stereotactic body radiation therapy . *Am J Clin Oncol* . 2016 ; 41 (6) : 1 . doi: 10.1097/COC.0000000000000324