

# Bölüm 21

## KARACİĞER METASTAZLARINDA RADYOTERAPİNİN YERİ

Melek AKÇAY<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolorektal kanser, dünyadaki en yaygın üçüncü kanser türüdür ve tüm kanser hastalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır <sup>(1)</sup>. Karaciğer metastazları kolorektal kanser hastalarının %30 ila %70'inde gelişir ve sıklıkla izole veya sınırlı metastatik hastalık ile ilişkilidir <sup>(2,3)</sup>. Oligometastatik hastalıkta, agresif lokal tedavi, artmış kür olasılığı ve uzamış hastaliksız sağkalım süreleri ile sonuçlanabilir. Kolorektal karaciğer metastazlarının rezeksiyonu hala %35 ila %58 arasında değişen uzun dönem sağkalım oranları ile "altın standart" tedavi olmaya devam etmektedir <sup>(4-6)</sup>. Modern kemoterapi rejimlerinin uygulanmasıyla cerrahi tedavi için olası adayların sayısı artmasına rağmen, karaciğer metastazı olan hastaların çoğu cerrahi için uygun değildir <sup>(7,8)</sup>. Inoperabil ya da unrezektabl hastalık olan vakalarda radyofrekans ablasyon (RFA), kolorektal kanserin karaciğer metastazlarında yüksek oranda lokal kontrol sağlayan en yaygın kullanılan alternatif prosedürdür <sup>(9-11)</sup>. Bununla birlikte tercihen 3 cm'den küçük olan ve büyük damarların veya ana safra yolunun yakınında bulunmayan veya karaciğer yüzeyinin hemen altında bulunan metastazlar için gerçekleştirilir <sup>(10-12)</sup>. Tarihsel olarak, radyoterapinin (RT) karaciğer için rolü, normal doku toleransı ile ilgili endişeler nedeniyle sınırlı olmuştur. Karaciğerin radyosensivitesi ve radyasyona bağlı karaciğer hastalığına neden olmadan gros tümörün eradike edilmesinin zor olduğu düşünülmüştür <sup>(13-14)</sup>. Bununla birlikte, ste-

reotaktik beden radyoterapisinde (SBRT); hassas tümör görüntüleme, RT planlama, odaklanmış bir hedefe ulaşma ve hareket yönetimini içeren gelişmeler, karaciğer tümörlerinin güvenli tedavisine olanak sağlamıştır. Çalışmalara göre %60 ila %90 oranında yüksek lokal kontrol sağlanmıştır. Bununla birlikte, optimal SBRT dozu ve fraksiyonasyon şeması henüz belirlenmemiştir <sup>(15-17)</sup>.

### 1. HASTA SEÇİMİ

SBRT'ye aday karaciğer metastazı olan hastaları tanımlamak için multidisipliner değerlendirme önerilmektedir. Mevcut literatüre göre; lezyonun sayısı ve çapı, risk altındaki organlardan (RAO) uzaklık, karaciğer fonksiyonu ve karaciğer hacmi değerlendirilerek hasta seçimi aşağıdaki gibi düşünülebilir <sup>(18)</sup>:

#### Uygun Grup:

- Karnofsky performans skoru (KPS) > 70
- Ekstrahepatik hastalık olmayan / kontrol altında olan
- Hepatik lezyon sayısı ≤ 3
- Lezyonların boyutu ≤ 3cm
- Lezyonun RAO'ya uzaklığı > 8 mm
- KCFT iyi olmalı (Child A)
- Sağlıklı karaciğer volümü > 1000 cc

#### Borderline Grup:

- 4 metastatik lezyon
- Lezyon boyutu 3-6 cm
- Lezyonun RAO 'a uzaklığı 5-8 mm

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, mcakcay@ogu.edu.tr

### 3. TOKSİSİTE

Karaciğer SBRT toksisiteleri; halsizlik, yorgunluk, karaciğer toksisitesi, GİS ve safra kanalı toksisite-leri, sitopeni ve kaburga kırıklarıdır<sup>(39)</sup>. RT toksisitesi, tedavi bölgesine, RT dozuna ve RT uygulanan hacme bağlıdır. Başlangıç zamanına göre akut ve geç olmak üzere ikiye ayrılır<sup>(41)</sup>.

En önemli doz sınırlayıcı yan etki karaciğer toksisitesidir. Karaciğer paralel bir organ olarak kabul edildiği için, karaciğerin bir kısmı tüm organ fonksiyonlarını koruduğu müddetçe yüksek doz RT alabilir<sup>(42)</sup>. Sanuki ve ark. ları fokal karaciğer disfonksiyonu için Child- Pugh A ve B grubunda RT dozlarını sırası ile 30 ve 25 Gy 5 fraksiyon olarak belirtmişlerdir<sup>(43)</sup>. Doi ve ark. ları ise fokal karaciğer disfonksiyonunun sirotik ve normal karaciğerde sırası ile 40 ve 70 Gy, BED<sub>2</sub> değerleri olarak belirtmişlerdir<sup>(39)</sup>.

GİS toksisitesi; kanama, ülser, perforasyonu içermektedir. Kopek ve ark. ları abdominal SBRT'de duodenum için V21 Gy≤1 cc olmasını önermektedir<sup>(44)</sup>. Bae ve ark. ları ise, Dmax'ın en önemli prediktör dozimetrik parametre olduğunu savunmakta olup, Dmax 35 Gy vs 38 Gy olan vakalarda grad 3 gastroduodenal toksite görülme riskinin %5 vs %10 olduğunu bildirmiştir<sup>(45)</sup>. Sanuki ve ark. ları ise, hedef ile duodenum arasında > 2 cm olan vakalarda ciddi toksisiteden kaçınılabileceğini bildirmiştir<sup>(46)</sup>.

### SONUÇ

SBRT, bir veya birkaç fraksiyonda yüksek dozlarda RT uygulayan ve karaciğer metastazları için etkili bir ablatif tedavidir. SBRT, kesin hedef tanımı, etkin immobilizasyon, tümör ve organ hareketlerinin takibine dayanmaktadır. Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında, SBRT'nin güvenli ve etkili bir tedavi olduğu düşünülmektedir. Ancak tümörün ve risk altındaki organların SBRT'ye verdiği biyolojik yanıtlara dayanarak yeni ve standart stratejiler geliştirilmelidir. Karaciğer SBRT, karaciğer metastazlarında multimodal tedavide yeni bir strateji olmaya devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** kolorektal kanser, karaciğer metastazı, radyoterapi, stereotaktik radyoterapi

### KAYNAKÇA

1. Stewart BW, Wild C, International Agency for Research on Cancer, et al. World Cancer Report 2014. Geneva: International Agency for Research on Cancer WHO Press; 2014. xiv.
2. Yoon SS, Tanabe KK. Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases. *Oncologist* 1999;4:197-208.
3. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: Impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990;77:1241-1246.
4. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766.
5. McKay A, Fradette K, Lipschitz J. Long-term outcomes following hepatic resection and radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *HPB Surg* 2009;2009:346863.
6. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1057-1077.
7. Clancy C, Burke JP, Barry M, et al. A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3900-3908.
8. Quan D, Gallinger S, Nhan C, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: A systematic review. *Surgery* 2012;151:860-870.
9. de Meijer VE, Verhoef C, Kuiper JW, et al. Radiofrequency ablation in patients with primary and secondary hepatic malignancies. *J Gastrointest Surg* 2006;10:960-973.
10. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2009;19:1206-1213.
11. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, et al. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:1240-1243.
12. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317.
13. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, et al. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist* 2012;17: 1100-1107.
14. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Radiotherapy in Colorectal Liver Metastases (RAS01). *ClinicalTrials.gov* NCT01233544. Last Updated: March 20, 2012.
15. Rule W, Timmerman R, Tong L, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1081-1087.
16. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenas H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572-1578.
17. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:543-553.

18. Comito T, Clerici E, Tozzi A, D'Agostino G. Liver metastases and SBRT: A new Paradigm? Reports of practical oncology and radiotherapy 20(2015) 464-471.
19. Kocher M, Treuer H, Voges J et al. Computer simulation of cytotoxic and vascular effects of radiosurgery in solid and necrotic brain metastases. Radiother Oncol 2000;54:149-156.
20. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:326-332.
21. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. Eur J Cancer 2009;45(17):2947-59.
22. Fode MM, Hoyer M. Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases. Radiother Oncol 2015;114(2):155-60.
23. Habermehl D, Herfarth KK, Bermejo JL, et al. Single-dose radiosurgical treatment for hepatic metastases-therapeutic outcome of 138 treated lesions from single institution. Radiat Oncol 2013;8(1).
24. Klement RJ. Radiobiological parameters of liver and lung metastases derived from tumor control data of 3719 metastases. Radiother Oncol 2017;123(2):218-26.
25. Van De Voorde L, Vanneste B, Houben R, et al. Image-guided Stereotactic ablative radiotherapy for the liver: a safe and effective treatment Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 2015;41(2):249-56.
26. Llacer Moscardo C. Image-guided liver SBRT using VMAT and real-time adaptive tumor gating. Rep Pract Oncol Radiother 2017;22(2):141-9.
27. Sterzing F, Brunner TB, Ernst I, et al. Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenes Al 2014;190(10):872-81.
28. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50: 265-278.
29. Pan T, Lee TY, Rietzel E et al. 4D-CT imaging of volume influenced by respiratory motion on multislice CT. Med Phys 2004;31:333-340.
30. Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L et al. Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:1571-1578.
31. Wunderink W, M'endez Romero A, de Kruijff W et al. Reduction of respiratory liver tumor motion by abdominal compression in stereotactic body frame, analyzed by tracking fiducial markers implanted in liver. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:907-915.
32. Eccles CL, Dawson LA, Moseley JL et al. Interfraction liver shape variability and impact on GTV position during liver stereotactic radiotherapy using abdominal compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:938-946.
33. Dawson LA, Eccles C, Bissonnette JP et al. Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62: 1247-1252.
34. Binkley MS, Trakul N, Jacobs LR, von Eyben R, Le QT, Maxim PG, Loo BW Jr, Shultz DB and Diehn M: Colorectal histology is associated with an increased risk of local failure in lung metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 92: 1044-1052, 2015.
35. Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G, Berglund AE, Welsh EA, Yue B, Hoffe SE, Naghavi AO, Abuodeh YA, Frakes JM, Eschrich SA and Torres-Roca: Radiosensitivity differences between liver metastases based on primary histology suggest implications for clinical outcomes after stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 95: 1399-1404, 2016.
36. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, Dinniwell R, Brierley J, Kavanagh BD, Dawson LA and Scheffer TE: Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. Cancer 117: 4060-4069, 2011.
37. Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Oku Y and Aoki Y: Stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases from colorectal cancer: risk-adapted dose prescription with a maximum dose of 83-100 Gy in five fractions. J Radiat Res 57:4 00-405, 2016.
38. SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE and Scheffer TE: Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Clin Oncol 27: 1572-1578, 2009.
39. Doi H, Uemoto K, Suzuki O, Yamada K, Masai N, Tsumi D, Shiomi H and Oh RJ: Effect of primary tumor location and tumor size on the response to radiotherapy for liver metastases from colorectal cancer. Oncol Lett 14: 453-460, 2017.
40. Comito T, Clerici E, Tozzi A, D'Agostino G. Liver metastases and SBRT: A new paradigm? Reports of Practical Oncology and Radiotherapy 20 (2015) 464-471.
41. Cox JD, Stetz J and Pajak TF: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 1341-1346, 1995.
42. Dawson LA, Ten Haken RK, Lawrence TS: Partial irradiation of the liver. Semin Radiat Oncol 11:240-246,2001.
43. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Eriguchi T, Nishimura S, Aoki Y, Mizuno T, Iwabuchi S and Kunieda E: Threshold doses for focal liver reaction after stereotactic ablative body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma depend on liver function: evaluation on magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA. Int J Radiat Oncol Biol Phys 88: 306-311, 2014.
44. Timmerman RD, Herman J and Cho LC: Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. J Clin Oncol 32: 2847-2854, 2014.
45. Bae SH, Kim MS, Cho CK, Kang JK, Lee SY, Lee KN, Lee DH, Han CJ, Yang KY and Kim SB: Predictor of severe gastro-duodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for abdominal pelvic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84: e469-e474, 2012.
46. Sanuki N, Takeda A and Kunieda E: Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 20: 3100-3111, 2014.