



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

3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ (3D-CRT) ± EŞ ZAMANLI  
KEMOTERAPİ ALAN KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU  
TANILI HASTALARDA KLİNİK VE DOZİMETRİK FAKTÖRLERİN YAN  
ETKİLER VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Dilruba OKUMUŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



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

3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ (3D-CRT) ± EŞ ZAMANLI  
KEMOTERAPİ ALAN KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU  
TANILI HASTALARDA KLİNİK VE DOZİMETRİK FAKTÖRLERİN YAN  
ETKİLER VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Dilruba OKUMUŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Süreyya SARIHAN

BURSA-2013

## İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Özet .....	iv
İngilizce Özet .....	vi
Giriş .....	1
RP ile İlişkili Dozimetrik Risk Faktörleri .....	4
Gereç ve Yöntem .....	7
Radyoterapi Protokolü .....	8
İstatistiksel Analiz .....	12
Bulgular.....	13
Tedavi ve Dozimetrik Özellikler.....	14
İzlem .....	15
Tartışma ve Sonuç .....	37
Kaynaklar .....	54
Teşekkür .....	64
Özgeçmiş .....	65

## KISALTMALAR

<b>3DCRT</b>	Üç boyutlu konformal RT
<b>BED</b>	Biyolojik Efektif Doz
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CTV</b>	Klinik hedef volüm
<b>DRR</b>	Digitally reconstructed radiography
<b>DVH</b>	Doz-volüm histogramları
<b>ENI</b>	Elektif nodal ışınlama
<b>EORTC</b>	The European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>Fx</b>	Fraksiyon
<b>G</b>	Grad
<b>GSK</b>	Genel sağkalım
<b>Gy</b>	Gray
<b>Gy</b>	Gray
<b>GSK</b>	Genel sağkalım
<b>GTV</b>	Gros tümör volümü
<b>HFX</b>	Hiperfraksiyone
<b>ICRU</b>	International Commission on Radiation Units and Measurements
<b>IMRT</b>	Yoğunluk ayarlı radyoterapi
<b>KHDAK</b>	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
<b>KPS</b>	Karnofsky performans durumu
<b>KT</b>	Kemoterapi
<b>LENT/SOMA</b>	The Late Effects Normal Tissue/Subjective, Objective, Management, Analytic system
<b>LK</b>	Lokal kontrol
<b>LKB</b>	Lyman-Kutcher-Burman
<b>LQ</b>	Lineer-Quadratik model
<b>mid-RTHb</b>	RT sırasındaki Hb

<b>MLC</b>	Multileaf collimator
<b>MLD</b>	Mean lung dose
<b>NPV</b>	Negatif öngörü değeri
<b>NTCP</b>	Normal doku komplikasyon olasılığı
<b>NTD50</b>	Tüm organın %50 komplikasyon olasılığı için tolerans dozu
<b>PET/BT</b>	Pozitron emisyon tomografi
<b>PF</b>	Prognostik faktör
<b>post-RTHb</b>	RT sonrası Hb
<b>PPV</b>	Pozitif öngörü değeri
<b>pre-RT</b>	RT öncesi
<b>PTV</b>	Planlama hedef volümü
<b>PY</b>	Parsiyel yanıt
<b>QUANTEC</b>	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effect in the Clinic
<b>RF</b>	Radyasyon fibrozisi
<b>RP</b>	Radyasyon pnömonisi
<b>RT</b>	Radyoterapi
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>SBRT</b>	Stereotaktik vücut radyoterapisi
<b>SNPs</b>	Single nucleotide polymorphisms
<b>SUVmax</b>	Standardized uptake value, maximum
<b>SWOG</b>	Southwest Oncology Group
<b>TD5/5</b>	Beş yılda %5 komplikasyon yaratacak doz eşiği
<b>TY</b>	Tam yanıt
<b>VKI</b>	Vücut kitle indexi
<b>V20</b>	20 Gy'in üzerinde ışınlanan akciğer volümü

## ÖZET

2009-2012 arasında üç boyutlu konformal teknikle definitif radyoterapi (3DCRT) ve/veya eşzamanlı kemoterapi (KT) uygulanmış ve en az 6 ay yaşayan küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgular incelendi. Toplam doz, biyolojik efektif doz (BED) eşdeğerine dönüştürülerek normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) hesaplandı.

Medyan yaş 59 (aralık: 36-81) olup bloklu konformal (n: 37), 3DCRT (n: 11) ve yoğunluk ayarlı RT (IMRT) (n: 20) ile medyan 63 Gy (aralık: 54-70 Gy) uygulandı. Neoadjuvan, eşzamanlı, adjuvan KT sırasıyla; 29, 49, 41 olguda verildi. Akut grad (G) 1-3 özafajit, akut G1-2 radyasyon pnömonisi (RP), radyasyon fibrozisi sırasıyla; %48, %13, %18 oranında gelişti. Tedavi şekli, RT dozu, tümör BED, dozimetrik faktörler ve KT ile RP arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ( $p > 0.05$ ). Fizik ve biyolojik mean akciğer dozu (MLD) arasında iyi bir korelasyon vardı ( $r=0.93$ ). Medyan MLD 17 Gy, MLDbiyo 16.7 Gy, V30 %20.5, NTCP 0.142 bulundu. NTCP ile V30, MLD, MLDbiyo arasında pozitif korelasyon vardı ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Hastalar MLD ve MLDbiyo açısından 5 Gy'lik doz gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde, NTCP modeli ile yüksek doz aralıklarında RP olasılığının daha doğru tahmin edildiği görüldü.

3DCRT ve IMRT gruplarında tümör  $BED_{3(Gy)}$ ,  $BED_{10(Gy)}$  daha yüksek ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ), akciğer V5-V10 daha fazla ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ), V30-V40-V50 daha az bulundu ( $p=0.004$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). MLD  $< 20$  Gy olanlarda  $> 59.4$  Gy alan hasta oranı, tümör  $BED_{3(Gy)}$ ,  $BED_{10(Gy)}$  daha fazla bulunurken ( $p=0.02$ ,  $p=0.02$ ,  $p=0.02$ ),  $> 63$  Gy alanlarda fark bulunmadı ( $p=0.3$ ). Ellibeş Gy alan özafagus volümü RP olmayanlarda daha az bulundu ( $p=0.03$ ).

Medyan-2 yıl genel sağkalım (GSK) 27 ay, %51, medyan-2 yıl hastalıksız sağkalım (HSK); 18 ay, %42 bulundu. PET/BT ile 3. ay yanıt GSK için anlamlı idi ( $p=0.009$ ). Radyasyon pnömonisi ile GSK farkı bulunmadı

(p=0.3). Univaryat analizde; MLD yanında kalp V40 ≤%80 GSK için (p=0.03), kalp V40 ≤%80 ve kalp mean dozu ≤2578 cGy HSK için (p=0.005, p=0.03) olumlu faktörler olarak bulundu. Multivaryat analizde; GSK için 6. ay yanıt (p=0.001), fx dozu 1.8 Gy (p=0.002), MLD <18 Gy (p=0.04) anlamlı bulunurken HSK için 6. ay yanıt (p <0.001), doz >59.4 Gy (p=0.01), tümör BED3<sub>(Gy)</sub> ≤100.8 Gy (p=0.01) anlamlı bulundu.

Çalışmamızda RP risk tahmini için MLD ile NTCP arasında doğrusal bir korelasyon olduğu gözlemlendi. Hastaya uygun RT tekniğini seçerken düşük doz alan büyük volüm dozları (V5-V10) ve yüksek doz alan küçük volüm dozlarına (V40-V50) dikkat etmemiz gerektiği ortaya konmuştur. MLD'nin 20 Gy altında tutulabildiği doz aralığı 59.4-63 Gy arasında olup terapötik aralığın adaptif RT teknikleri ile artırılabilirliği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Definitif konformal radyoterapi, yan etkiler, dozimetrik faktörler, radyasyon pnömonisi, sağkalım.

## SUMMARY

### **The Analysis of Clinical and Dosimetric Factors Associated with Side Effects and Survival in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated by Definitive Three-dimensional Conformal Radiotherapy ± Concomitant Chemotherapy**

The patients with non-small cell lung cancer treated by definitive three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) ± concomitant chemotherapy (CT) from 2009 to 2012 and those who survive for at least 6 months were analyzed. Total dose was converted to biological effective dose equivalent (BED) and normal tissue complication probability (NTCP) was calculated.

The median age was 59 year (range: 36-81) and a median of 63 Gy (range: 54-70 Gy) was delivered with conformal RT using customized blocks (n:37), 3DCRT (n:11) and intensity-modulated RT (IMRT) (n:20). Neoadjuvant, concurrent, adjuvant CT were given to 29, 49, 41 patients, respectively. Acute grade (G) 1-3 esophagitis, acute G1-2 radiation pneumonitis (RP) and radiation fibrosis was developed with rates of 48%, 13%, and 18%, respectively. It was not demonstrated a significant relationship between RP and treatment type, RT dose, tumor BED, dosimetric factors and CT ( $p > 0.05$ ). There was a good correlation between physical and biological mean lung dose (MLD) (0.93). The median MLD, MLD<sub>bio</sub>, V<sub>30</sub> and NTCP were found 17 Gy, 16,7 Gy, 20,5% and 0.142. There was a positive correlation between NTCP and V<sub>30</sub>, MLD, MLD<sub>bio</sub> ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).



In 3DCRT and IMRT treatment groups were found higher tumor BED3<sub>(Gy)</sub>, BED10<sub>(Gy)</sub> ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ), higher lung V5-V10 ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) and lower V30-V40-V50 ( $p=0.004$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). There was higher percentage of patients received  $>59.4$  Gy, tumor BED3<sub>(Gy)</sub>, BED10<sub>(Gy)</sub> ( $p=0.02$ ,  $p= 0.02$ ,  $p= 0.02$ ) in patients with MLD  $<20$  Gy while there was no difference for  $>63$  Gy ( $p=0.3$ ). Volume of the esophagus received 55 Gy was lower in those without RP ( $p=0.03$ ).

Median-2-year overall survival (OS) were found 27 months, 51% and median-2-year disease-free survival (DFS) were found 18 months, 42%. Response with PET/CT at 3 months was statistically significant for OS ( $p=0.009$ ). There was no difference in OS with RP ( $p=0.3$ ). On univariate analysis; besides MLD, heartV40  $\leq 80\%$  for OS ( $p=0.03$ ) and heart V40  $\leq 80\%$ , heartmean  $\leq 2578$  cGy for DFS ( $p=0.005$ ,  $p=0.03$ ) were found favorable factors. On multivariate analysis; response at 6 months ( $p=0.001$ ), fx dose 1.8 Gy ( $p=0.002$ ), MLD  $<18$  Gy ( $p=0.04$ ) were significant for OS and response at 6 months ( $p < 0.001$ ), dose  $>59.4$  Gy ( $p=0.01$ ), tumor BED3<sub>(Gy)</sub>  $\leq 100.8$  Gy ( $p=0.01$ ) were significant for DFS.

In our study, a linear correlation was observed between MLD and NTCP in terms of risk prediction. It is showed that when choosing the individualized RT technique for patients should pay attention to the low doses to large volumes (V5-V10) and high doses to small volumes (V40-50). MLD can be kept below 20 Gy dose range of 59.4-63 Gy and therapeutic range is thought to be increased with adaptive RT techniques.

**Key words:** Definitive conformal radiotherapy, side effects, dosimetric factors, radiation pneumonitis, survival.

## GİRİŞ

Kanser günümüzde önemli sağlık sorunlarından biri olup, kalp damar hastalıklarından sonra en fazla ölüm nedenidir. Kanser biyolojisi, tanısı ve tedavisinde son yıllardaki gelişmeler sonucunda 5 yıllık sağkalım oranı %65'e yükselmiştir. Ancak bu gelişmelerin en yaygın görülen kanser türlerinden biri olan akciğer kanserine yansımaları ne yazık ki sınırlı olmuş ve 5 yıllık sağkalım oranları %16'lara ancak ulaşabilmiştir (1).

Akciğer kanseri görülme sıklığı; dünyada erkek ve kadınlarda %14 ve 2. sırada iken ülkemizde erkeklerde %26 oranında, 1. sırada, kadınlarda %5 oranında, 5. sırada bildirilmektedir (2,3). Kansere bağlı ölüm açısından ise dünyada erkeklerde %28, kadınlarda %26 oranında ve 1. sırada bildirilmektedir (3).

Küratif tedavinin cerrahi rezeksiyon olduğu küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK), tanı anında olguların ancak %20'si total rezeksiyona adaydır (4). Geriye kalan metastaz yapmamış lokal tedavi gereksinimi olan hastalara uygulanan primer tedavinin önemli bir bölümünü (%40) radyoterapi (RT) oluşturur. Radyoterapi dozunun değerlendirildiği "Radiation Therapy Oncology Group" (RTOG) 73-01 çalışmasında 60 Gray (Gy) ile lokal kontrol (LK) %33-45 ve 5 yıllık genel sağkalım (GSK) %7 bildirilmiştir (4,5). Radyoterapiye rağmen yüksek lokal ve uzak nükslerin gözleniyor olması kemoterapinin (KT) RT ile birlikte kullanımı fikrini doğurmuştur. Çok sayıda randomize klinik çalışma ve meta-analizlerle lokal ileri unrezektabl KHDAK hastalarında KT ve RT kombinasyonunun tek başına RT'e üstünlüğü gösterilmiştir (4). Beş yıllık GSK oranları ardışık kemo-RT ile %10-15, eşzamanlı kemo-RT ile %20-30 bulunmuş ve eşzamanlı kemo-RT standart tedavi olmuştur.

Küratif RT ile tedavi edilen lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda klinik ve tedaviye ilişkin faktörlerin yan etkiler ve sağkalımla ilişkisi bilinmektedir. Radyoterapi doz artırımı ve KT kullanımı ile LK ve sağkalım artırılmış olsa da tedaviye bağlı yan etkilerin sağkalımı olumsuz etkileyebildiği gösterilmiştir (6).

Tedaviye bağılı komplikasyonlardan en önemlisi %10-20 oranında görülen ciddi radyasyon pnömonisi (RP) olup olguların yarısının bu komplikasyon nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (7).

Akciğerler, radyasyonu en kötü tolere eden doku olup RP, erken dönemde mukus salgılayan hücre ve silyaların etkilenmesi ile koyu-yapışkan prodüktif öksürük ve özellikle geceleri kuru nonprodüktif öksürükle karakterize bir semptom olarak karşımıza çıkar. Akciğer grafisinde opasite, dispne ve subfebril ateş bu semptomla eşlik eder. Çoğunlukla kendi kendini sınırlayıcıdır ve ek tedavi gerektirmeden sekelsiz iyileşir ancak ciddi pnömoni varlığında sistemik steroid ve oksijen desteği gerektirir. Radyasyon tedavisini takiben genellikle 2-6 ayda görülür. Olguların küçük bir bölümünde ise tedaviden 6-24 ay sonra progresif pulmoner fibrozis gelişir ve uzun dönemde solunum yetersizliğine neden olabilir. Dispne, nonprodüktif öksürük, göğüs ağrısı, ateş ve diğer patolojik nedenlerle açıklanamayan radyolojik değişikliklerin varlığında RP mutlaka akılda bulundurulmalıdır (7, 8).

Radyasyon pnömonisini tanımlayan standart üniform bir tanı kriteri için konsensus yoktur. Subjektif (klinik) ve objektif (radyolojik, fonksiyonel) kriterleri dikkate alan "The Late Effects Normal Tissue/Subjective, Objective, Management, Analytic system" (LENT/SOMA) (9) skorlaması dışında subjektif kriterlere dayanan "Southwest Oncology Group" (SWOG) (10) ve RTOG-EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) skorlamaları kullanılmaktadır (11). SWOG skorlamasında grad (G) 2 steroid gereksinimi, G3 oksijen gereksinimi ile tarif edilirken, RTOG-EORTC skorlamasında hafif-orta semptom varlığı G2 RP olarak ve steroid-oksijen gereksinimi G3 RP olarak tanımlanmaktadır (Tablo1a, Tablo 1b).

**Tablo-1a:** Radyasyon pnömonisi skor tablosu (LENT - SOMA) (9)

SUBJEKTİF	OBJEKTİF	YÖNETİM	BULGULAR
Öksürük Nefes darlığı Göğüs ağrısı	Pulmoner fibrozis Akciğer fonksiyonlarında azalma Solunum seslerinde azalma	Öksürüğün baskılanması ve/veya narkotik analjezik, kortikosteroid Oksijen (O <sub>2</sub> ) solutulması	Solunum fonksiyon testleri DLCO O <sub>2</sub> /CO <sub>2</sub> saturasyonu Perfüzyon sintigrafisi Akciğer lavajı

**Tablo-1b:** SWOG (10) ve RTOG-EORTC (11) akciğer geç radyasyon morbidite skorlaması

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
<b>RTOG/EORTC</b>	Asemptomatik veya hafif semptom (kuru öksürük) Hafif radyolojik değişiklik	Orta derecede semptomatik fibrozis veya pnömoni (ciddi öksürük), hafif ateş, yamalı radyolojik değişiklikler	Ciddi semptomatik fibrozis veya pnömoni, yoğun radyolojik değişiklikler Steroid gereksinimi	Ciddi solunum yetersizliği, Oksijen ve ventilasyon gereksinimi	Ölüm
<b>SWOG</b>	Tümör progresyonu olmaksızın asemptomatik veya hafif semptom (kuru öksürük) Hafif radyolojik değişiklik	Tümör progresyonu olmaksızın Narkotik antitussif/steroid gerektiren devam eden kuru öksürük veya hafif eforla dispne, radyolojik akut pnömoni bulguları	Narkotik antitussiflere yanıt vermeyen ciddi öksürük, dinlenmede dispne, radyolojik akut pnömoni bulguları Aralıklı veya sürekli oksijen gereksinimi	Ventilasyon gerektiren solunum yetmezliğine yol açan radyasyon pnömonisi	Ölüm

Radyoterapi dozu ve ışınlanan hacim, radyasyona bağlı toksisitede önemli rol oynamaktadır. Spinal kord, özafagus, trakea, bronşlar, damarlar ve sinirler gibi fonksiyonel alt birimleri birbirine seri bağlı dokularda her bir alt birimin önemli rolü vardır. Bu nedenle bu kritik organların küçük bir noktasının bile yüksek doz alması ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Akciğerler gibi fonksiyonel alt birimleri paralel bağlı organlarda ise her bir alt birimden ziyade ışınlanan hacim daha önemli rol oynamaktadır (4). Radyasyon pnömonisi için eşik doz 2-2.5 haftada verilen 20-25 Gy olup her iki akciğerin 20 Gy'den fazla veya bir akciğerin büyük volümünün 40 Gy'den fazla doz alması ile görülme sıklığı artar. G2 ve üstü RP oranları 27 prospektif çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz ile %14 oranında bildirilmiştir (12). RTOG çalışmalarından elde edilen sonuçlar RP'nin %10'unun G2, %4.6'sının G3 ve radyasyon fibrozisinin (RF) %20'sinin G2, %8'inin  $\geq$ G3 oranında görüldüğünü bildirmektedir (13). Aynı çalışmada, total dozla ilişkili olarak  $\geq$ G3 RP olasılığı konvansiyonel fraksiyon (fx) dozu kullanıldığında 36 Gy ile %4.6, 60 Gy ile %4.8 ve hiperfraksiyone (HFX) 60 Gy RT ile %3,3 bildirilmektedir.

Normal akciğer dokusu düşük doz radyasyona oldukça duyarlıdır. Akciğer tolerans dozları sadece RT alan hastalar için iki boyutlu RT uygulamalarından elde edilmiş ve normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) 2000'li yıllara dek Lyman-Kutcher-Burman (LKB) modeli ile hesaplanmıştır (14-16). Beş yılda %5 komplikasyon yaratacak doz eşiği (TD5/5) akciğerin 1/3, 1/2 ve 3/3'ü için sırasıyla 4500 cGy, 3000 cGy, 1750 cGy olarak bildirilmiştir (14). Düşük doz alan bölgelerin doz-volüm ilişkisine dayanarak NTCP ölçülebilir. Total akciğer fonksiyonu için volüm etkisi %50'nin altında ışınlama ile çok az veya asemptomatik pnömoni ile ilişkili bulunmuş olup ışınlanmamış hücrelerin kompensatuar kapasitesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (17). Karşıt olarak lokal hasarın volüm etkisinden bağımsız olarak hücrel radyoduyarlılığı yansıttığı ancak yaş, sigara kullanımı, KT gibi hastaya ait faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (18).

#### **RP ile ilişkili dozimetrik risk faktörleri:**

Radyoterapi tekniğindeki gelişmelerle birlikte bilgisayarlı planlama ve konformal tedaviler oluşturulmuş ve doz-volüm histogramları (DVH) kullanılarak normal doku dozları daha iyi tanımlanmıştır (4). DVH'larından elde edilen fizik doz, Lineer-Quadratik model (LQ) ile biyolojik doza dönüştürülerek NTCP öngörülme çalışılmaktadır (19).

20 ve 30 Gy alan akciğer volümleri (V20, V30), radyasyonla ilişkili pnömoni riskini geriletecek spesifik DVH parametresi olarak tanımlanmıştır. Ayrıca; ortalama akciğer dozu (mean lung dose, MLD), eşik dozdan fazla alan relatif akciğer volümü de (Vdose) toksisite riski tahmini açısından kullanılan diğer parametrelerdir. Ancak Rodriques ve ark. NTCP için ideal parametrenin henüz tanımlanmadığını bildirmektedirler (20).

Graham ve ark. DVH'larından kolayca elde edilebilen 20 Gy'in üzerinde ışınlanan akciğer volümünün (V20) pnömoni ile ilişkisine dikkatleri çekmişlerdir (7). Bu çalışmada küratif RT alan ve 2 yıl takip edilen KHDAK'li hastalarda V20 eşik değeri %22 bulunmuş olup bu değerin üzerinde anlamlı RP risk artışı gösterilmiştir (p=0.001). V20 ≤%37.5 olanlarda RTOG ≥G2 RP

olasılığı <%7 bildirilmekte olup, 6 ay RP oranları; V20 <%22, %22-%32, %32-40 için sırasıyla %0, %7, %13 bulunmuştur. Klinik çalışmalardan elde edilen bilgilere dayanılarak %5 RP olasılığı için MLD eşik doz 15 Gy olarak belirtilmiştir (21). Bir diğer çalışmada da MLD  $\geq$  20 Gy olan hastaların %28'inde G3 ve üstü RP geliştiği bildirilmiştir (22).

Yeni çalışmalarda ise üç boyutlu konformal RT (3DCRT) kullanımı ile radyasyon alan akciğer volümünün geriletilmesi ve RP oranlarının azaltılması mümkün olmuştur. Konformal tedaviler ile [3DCRT, yoğunluk ayarlı RT (IMRT), stereotaktik vücut RT'si (SBRT), görüntü kılavuzluğunda RT] daha sınırlı RT alanlarında, doz artırımı yapılarak tümöre yüksek doz verilebilmekte ve çevre normal yapılar daha iyi bir şekilde korunabilmektedir. Konformal tedavi kullanılan birçok çalışmada akciğer doz/volümü dikkate alındığında ciddi RP riskinin azaldığı belirtilmektedir (23-29). 3DCRT ve DVH'dan elde edilen güncel verilere göre MLD ve V20 dışında; akciğer V5, V13, V30, V40, V50 değerleri ile RP ilişkisini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (4). Ayrıca total, ipsilateral akciğer volümleri, efektif akciğer dozu (Veff), NTCP modeli ve Niemirko'nun subunit modeli kullanılmıştır (22,30-32). Ancak ölçüm ve klinik doğrulama gücü nedeniyle pratikte RP tahmininde en çok kullanılan parametreler MLD ve akciğer volüm % dozlarıdır.

Konformal tedavilerde RP insidansı %12-19 ve akciğer V5-V10-V20 eşik değerleri %58, %48, %36 bulunmuş olup eşzamanlı kemo-RT alanlarda bu değerler sırasıyla %65, %45, %35 bildirilmektedir (4,23-29). Kong ve ark. yüksek doz RT (medyan 69 Gy, aralık: 63-103 Gy) ve/veya neoadjuvan KT ile tedavi edilen 109 olguda G2-3 RP oranını %14,6 bulmuş ve komplikasyon olasılığının tümör dozu ile değil, anlamlı olarak V20, MLD, NTCP gibi dozimetrik faktörlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (33). Bu çalışmada V20, MLD, NTCP için eşik değerler sırasıyla; %30, 20 Gy, %10 bulunmuş olup RP riskini tahmin etmede pozitif öngörü değerinin (PPV) %50-71, negatif öngörü değerinin (NPV) %85-89 olduğu ve her 1 Gy MLD artışı ile RP insidansında artış olduğu bildirilmiştir. Chang ve ark ise konformal tedavilerle ortalama (medyan) RP görülme zamanını 5.3 ay bildirmektedir (34).

“Quantitative Analysis of Normal Tissue Effect in the Clinic” (QUANTEC) (AAPM Science Council) çalışması ile ne kadar dozun nereye verileceği sorusu gündeme gelmiştir (35). Bu çalışmada akciğerin paralel organ olması nedeniyle büyük volümün dikkate alınması gerektiği vurgulanmış olup <%20 semptomatik RP için V20'nin ≤%30 olması gerektiği, MLD 7, 13, 20, 24, 27 Gy için sırasıyla %5, %10, %20, %30, %40 RP olasılığı bildirilmiştir (36).

Diğer çalışmalarda RP ile ilişkili diğer risk faktörleri; alt lob yerleşimi, fx dozu >2.7 Gy, tedavi öncesi pulmoner kapasite, doku inhomojenitesi, KT, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, sigaraya devam etme, yaş, nodal tutulum, Karnofsky performans durumu (KPS) olarak bildirilmektedir (7,12,13,22,26,36-38). Fraksiyon dozu düşük tutularak HFX RT kullanılan (60-79.2 Gy) RTOG çalışmasında toplam yüksek doza rağmen <90 gün içindeki ciddi-yaşamı tehdit edici RP oranları oldukça düşük oranda bildirilmiştir (G2 %2.6-%8.1, G3 %1.1, G4 %0) (39). Radyasyon duyarlılığının bazal akciğer bölgesinde fazla olmasının nedeni ise fonksiyonel subunitlerin akciğerde homojen dağılmaması ile açıklanmaya çalışılmaktadır (40).

Hastaya özgü radyoduyarlılığın ölçümü amacıyla; RT sırasında sitokin (IL-1 $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$ ) değişikliğinin ölçümü ve genetik varyasyonların varlığı (single nucleotide polymorphisms, SNPs) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (41). Yeni çalışmalarla kişiye özgü radyoduyarlılığın genotipleme ile belirlenmesi ile gelecekte kişiye özgü MLD eşik doz kullanımı mümkün olabilecektir. Bir çalışmada MLD eşik doz değeri, 3DCRT, SNPs model, IMRT ve proton RT için sırasıyla; 19.48 Gy, 14.47 Gy, 12.77 Gy, 8.45 Gy bulunmuştur (42).

Bu bilgiler ışığında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda KHDAK tanısı ile konformal teknikle definitif RT ve/veya eşzamanlı KT uygulanmış ve en az 6 ay yaşayan hastaları retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmada klinik ve dozimetrik faktörler değerlendirilerek bunların tedaviye bağlı yan etkiler ve sağkalımla ilişkisi incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009-Mayıs 2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 3DCRT ve/veya eşzamanlı KT uygulanmış 68 KHDAK'li olgu değerlendirildi. Çalışma için Etik Kurul onayı alındı (sayı: 2011-2/12, tarih: 11.01.2011).

Kliniğimize 2008 yılı Nisan ayında BT-simülatör ve CMS XiO 4.4 planlama sistemi kurulmuş olup, bilgisayarlı planlama eşliğinde 3DCRT tedavileri yapılmaya başlanmıştır. Bu tarihten itibaren tedavi edilmiş ve çalışma kriterlerine uygun 68 olgunun klinik, demografik ve tedavi ile ilişkili verileri hasta dosyalarından elde edildi. Tedaviye ilişkin spesifik DVH parametreleri ölçülerek, akut ve geç yan etkilerle ilişkili klinik ve dozimetrik risk faktörleri değerlendirildi.

### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

- 1) Histopatolojik olarak doğrulanmış KHDAK tanılı,
- 2) Soliter beyin metastazı dışında metastazı olmayan,
- 3) 18 yaştan büyük,
- 4) KPS  $\geq$ 60,
- 5) Daha önce RT almamış,
- 6) Bilgisayarlı planlama ile 3DCRT uygulanmış,
- 7) Definitif ve en az  $\geq$ 50 Gy RT almış,
- 8) Tedavi sonrası en az 6 ay izlenmiş, hastalar.

Hastalar tedavi öncesi bilgisayarlı tomografi (BT) veya pozitron emisyon tomografi (PET/BT) ile evrelendirilmişti. Hastalara ait demografik-klinik özellikler (cinsiyet, yaş, KPS, sigara kullanımı, başvuru semptomları, vücut kitle indexi (VKI), komorbidite, ailede kanser öyküsü, histopatolojik tip, evre, tümör çapı, tümör yerleşimi, solunum fonksiyon testleri (SFT), hemogloblin-albumin değerleri, mediastinoskopi varlığı), tedavi bilgileri (RT tipi, günlük fx dozu, toplam RT dozu, toplam RT süresi, KT kullanımı, KT



rejimi, tedaviye bağılı yan etkiler, yanıt, cerrahi kullanımı, nüks-metastaz varlığı, tedavi komplikasyonları) hasta dosyalarından elde edildi. Hastalara ait dozimetrik faktörler; hedef volümler, kritik organların ortalama, maksimum ve volüm dozları (sağlam akciğer, spinal kord, brakial pleksus, kalp, özafagus, karaciğer, ipsilateral böbrek) CMS XiO planlama sisteminden elde edildi. Tanıda PET/BT kullanılan 54 olgu varolup RT öncesi ve sonrası tümör ve nodal “standardized uptake value, maximum” (SUVmax) değerleri kaydedildi.

### **Radyoterapi protokolü**

Hastalar supin pozisyonda, eller baş üstünde olacak şekilde Wingboard ve dizaltı desteği ile sabitlenmiş olarak BT-simulatör ile 3-5 mm aralıklarla kesitler alındı. Kesitler planlama bilgisayarına aktarıldı. “International Commission on Radiation Units and Measurements” (ICRU) rapor no 50, 62 ve 83 referans alınarak hedef volümler işaretlendi (43). Görünür tümörle birlikte PET/BT veya BT’de tanımlanmış patolojik tutulu lenf nodları “gros tümör volümü” (GTV) olarak işaretlendi. Mikroskopik yayılım için GTV’e tüm yönlerde 5-10 mm eklenerek klinik hedef volüm (CTV) ve 5 mm eklenerek planlama hedef volümü (PTV) oluşturuldu. Elektif nodal ışınlama (ENI) uygulanmadı. Spinal kord, ipsilateral-kontrilateral akciğerler, ipsilateral brakial pleksus, özafagus, kalp, karaciğer, sağ-sol böbrek riskli organlar olarak işaretlendi. Riskli organ planlama volümü; spinal korda + 5 mm, özafagusa + 3 mm eklenerek oluşturuldu. Doz planları; risk altındaki organlara minimum doz ile PTV içinde en uygun ve homojen doz dağılımını sağlayan çoklu alan tekniği kullanılarak oluşturuldu. Normal doku koruması için özel yapım blok veya multileaf collimator (MLC) kullanıldı. Heterojenite düzeltilmesi yapıldı. İstenen toplam tümör dozu PTV’yi saran %99’luk izodoz yüzeyinde %95-105 aralığında doz dağılımı ile oluşturuldu. Tedavi planları tümöre maksimum dozu verecek şekilde ve riskli organların tolerans dozları dikkate alınarak oluşturuldu (4,36,44) (Tablo 2a, b, c). Daha sonra “digitally reconstructed radiography” (DRR) görüntüleri tedavi cihazına aktarıldı.

Bloklu konformal tedavide hedef volüm ön-arka alanlarla 45-46 Gy ışınılandıktan sonra spinal kord alan dışı bırakılacak şekilde ardışık boost dozu ile toplam doz uygulanırken, 3DCRT ve IMRT tedavilerinde tedavinin başından itibaren çoklu alanlarla ışınlama yapıldı.

Tüm hastalar 6/15/25 MV X-ışını kullanılarak lineer akseleratör ile tedavi edildi. Tedavi pozisyonunun tekrarlanabilirliği için ortogonal lazer ışınları kullanıldı. Tedavi, günde bir kez konvansiyonel fx ile 1.8-2.5 Gy fx dozları ile haftada 5 gün, 6-7 haftada uygulandı. Tedavi cihazının özelliğine bağlı olarak ışın alanı; ortogonal konvansiyonel portal görüntüleme ile veya elektronik portal görüntülemeler tedavi cihazına aktarılmış olan DRR ile eşleştirilerek haftalık olarak kontrol edildi.

Riskli organ mean ve volüm tolerans dozları DVH'dan elde edildi ve eşik dozlar literatüre dayanarak seçildi (4,36,44). Riskli toplam akciğer volümü tüm akciğer volümünden PTV çıkarılarak elde edildi. Her hasta için akciğer volüm dozları [V5, V10, V20, 30, V40, V50 (Vx Gy ve üzerinde ışınlanan akciğer volümü yüzdesi)] ve MLD hesaplandı.

Akut RP, RT bitiminden itibaren ilk 6 aya dek herhangi bir zamanda gelişen pnömoni olarak kabul edildi. Akut ve geç yan etkilerin (özafajit, pnömoni, hematolojik, diğer) maksimum gradı, gelişme zamanı kaydedildi.

**Tablo-2a:** Standart fraksiyonasyon kullanıldığında riskli organ dozları (4)

Organ	Sadece RT	Kemo-RT	Kemo-RT+cerrahi
Spinal kord <sup>a</sup>	50 Gy	45 Gy	45 Gy
Akciğer <sup>b</sup>	MLD <20 Gy V20 <40%	MLD <20 Gy V20 <35% V10 <45% V5 <65%	MLD <20 Gy V20 <20% V10 <40% V5 <55%
Kalp	V40 <50%	V40 <50%	V40 <50%
Özafagus	D <sub>max</sub> <75 Gy V60 <50%	D <sub>max</sub> <75 Gy V55 <50%	D <sub>max</sub> <75 Gy V55 <50%
Böbrek <sup>c</sup>	20 Gy (her iki böbreğin <50%'si veya diğer böbrek nonfonksiyone ise tek böbreğin <75%'i)	Aynı	Aynı
Karaciğer <sup>d</sup>	30 Gy (<40%)	Aynı	Aynı

<sup>a</sup>Spinal kord tedavi volümü dikkate alınmalıdır. Mümkün olduğunca korunmalıdır. Çok sınırlı volüm bile >60 Gy almamalıdır. 3 Gy fraksiyon dozu kullanılıyorsa spinal kord dozu 40 Gy ile sınırlanmalıdır.

<sup>b</sup>Eşzamanlı kemo-RT alanlarda V15 önemli bir parametre olarak kullanılabilir.

V20 = efektif akciğer volümü (total akciğer volümü - GTV) <20 Gy almalıdır.

<sup>c</sup>Tek böbreğin büyük volümü yüksek dozla tedavi edilecekse görüntüleme yapılmalıdır.

**Tablo-2b:** QUANTEC riskli organ dozları (konvansiyonel fraksiyonasyon) (36)

Organ	Volüm	Tedavi tipi	Sonuç	Doz (Gy)/ doz-volüm parametresi	Oran (%)	İlişkin faktörler
Akciğer	Tümü	3DCRT	Semptomatik pnömoni	V20 ≤%30	<20	Tüm akciğer için, dozla yanıt artar
	Tümü	3DCRT	Semptomatik pnömoni	MLD=7 MLD=13 MLD=20 MLD=24 MLD=27	5 10 20 30 40	Tüm akciğer ışınlaması hariç

**Tablo-2c:** Standart fraksiyonasyon kullanıldığında riskli organ dozları (44)

OAR	Constraints in 30-35 fractions
Spinal cord	Max ≤50 Gy
Lung	V20 ≤35%; V5 ≤65%; MLD ≤20 Gy
Heart	V40 ≤80%; V45 ≤60%; V60 ≤30%; Mean ≤35 Gy
Esophagus	Mean ≤34 Gy; Max ≤105% of prescription dose
Brachial plexus	Max ≤66 Gy

Vxx = % of the whole OAR receiving ≥xx Gy.

Radyasyonla ilişkili akut pnömoni şiddeti LENT-SOMA kriterlerine göre subjektif 3 veri [öksürük (grad), dispne (grad), göğüs ağrısı (grad)] ve objektif 2 veri [akciğer grafisi bulguları (grad), SFT bulguları (grad) (Vital kapasite/Difüzyon kapasitesi (VC/DLCO) azalması)] toplamının ortalaması final grad olarak hesaplanmaktadır (ör: 1+1+1+1+1 / 5 = grad 1) (9,24). (Tablo 1a). Ancak çalışmamızda SFT ile değerlendirilen hasta sayısı az olduğu için RP, RTOG-EORTC skorlamasına göre ve tüm diğer yan etkiler "Common Toxicity Criteria Adverse Effect" (CTCAE) v.4, 2009'a göre derecelendirildi (11,45,Tablo 3).

**Tablo-3: CTCAE-yan etki ortak terminoloji kriterleri (45)**

Yan etki	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Pnömoni	Aseptomatik, sadece klinik veya tanısal gözlem; müdahale endike değildir	Semptomatik; medikal girişim gerektirir, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma	Ciddi semptomatik, kendine bakım aktivitelerinde kısıtlanma, oksijen gereksinimi	Yaşamı tehdit eden solunum bozukluğu, acil müdahale gerektirir	Ölüm
Özafajit	Aseptomatik; sadece klinik veya tanısal gözlem; müdahale endike değildir	Semptomatik; değişmiş yeme / yutma; ağız yolu ile takviye gerektirir	Ciddi değişmiş yeme / yutma; tüple beslenme, total parenteral nutrisyon veya hastanede gözlem gerektirir	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil cerrahi müdahale gerektirir	Ölüm
Hematolojik	Aseptomatik ya da hafif belirtiler, sadece klinik veya tanısal gözlem; müdahale endike değildir	İlimli, minimal, yerel veya noninvaziv müdahale gerektirir.	Şiddetli veya tıbbi açıdan önemli fakat yaşamı tehdit etmeyen. Mevcut durumun uzaması hastaneye yatışı gerektirir.	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Anemi	Hb <10.0 g/dL	Hb <10.0 - 8.0 g/dL	Hb <8.0 g/dL	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Cilt	Vücut yüzeyinin % 10 undan azını kaplayan aseptomatik veya semptomatik (kaşıntı, yanma, gerginlik) maküler döküntü	Vücut yüzeyinin % 10-30 unu kaplayan aseptomatik veya semptomatik(kaşıntı, yanma, gerginlik) maküler döküntü	Vücut yüzeyinin % 10-30 unu kaplayan semptomatik (kaşıntı, yanma, gerginlik) maküler döküntü. Öz bakımı sınırlayıcı	-	-

Normal doku komplikasyon olasılığı hesabı için DVH'dan elde edilen MLD kullanıldı. Günlük fx dozu (d) 2 Gy'den farklı ise fizik doz dağılımına göre bulunan Gy cinsinden MLD doz değerleri normal doku için biyolojik efektif doz (BED) eşdeğerine dönüştürüldü (46). Normal doku geç komplikasyonlar için  $\alpha/\beta = 3$  Gy ( $BED_{3(Gy)}$ ), akut komplikasyonlar ve tümör için  $\alpha/\beta = 10$  Gy ( $BED_{10(Gy)}$ ) kullanıldı (29).

**MLD dönüşüm formülü:  $MLD_{biyo} = MLD ( d + \alpha/\beta / 2 + \alpha/\beta )$**

Daha sonra bulunan değerlerden LKB modeline göre NTCP hesaplandı (15,16,29). Bu formülde 3 ana parametre vardır (NTD50, m ve c sabitleri). c sabiti dozdan bağımsız olup <0.2 değerindedir ve orijinal Lyman modelinde c=0 kabul edilir (15). c=0 olduğunda ve m eğim parametresi olarak kabul edildiğinde NTDmean-NTCP ilişkisi için NTD50 tüm organın %50

komplifikasyon olasılığı için tolerans dozunu ifade eder. TD50 fizik doz olup NTD50 biyolojik ekivalen dozu yansıtmaktadır. Formülde “**t= (NTDmean – NTD50)/ (m. NTD50)**” olup NTDmean = biyolojik MLD’yi ifade etmektedir. NTDmean <40 Gy ise NTCP <1 olmaktadır. Yayınlanmış klinik dataların analizinde Semenenko; semptomatik herhangi bir graddaki RP için NTCP formülündeki değerleri; n=1, m=0.41, TD50=29.9 Gy ve MLD biyolojik doz dönüşümü için  $\alpha/\beta= 3$  Gy olarak bildirmektedir (29). Çalışmamızda da bu sabit değerler kullanılmıştır.

$$\text{Formül: NTCP} = 1/ \sqrt{2\pi} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx +c$$

Tedavi sonrası 6. haftada ve daha sonra her 3 ayda bir BT ve/veya PET/BT görüntüleme bulguları ile yanıt ve nüks değerlendirildi. Tüm olgular definitif RT öncesi ve sonrası rezektabilite açısından multidisipliner Toraks konseyinde değerlendirildi. Nüks veya metastaz gelişen olgularda KT veya RT uygulandı. Sağkalım oranları RT’nin başlangıcından itibaren hesaplandı.

### **İstatistiki analiz:**

İstatistiki analiz Şubat 2013’te SPSS 20 paket program kullanılarak gerçekleştirildi. Radyasyon pnömonisi ile ilişkili faktörler ve sağkalımla ilişkisi, ayrıca sağkalımı etkileyebilecek klinik ve dozimetrik faktörler incelendi.

Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uymayan değerşkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değerşkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher’in kesin ki-kare testi kullanıldı. Sürekli veriler için medyan (minimum-maksimum) değerleri, kategorik değerşkenler için “n” ve yüzde değerleri kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi, gruplar arası karşılaştırmalarda log-rank testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların medyan yaşı 59 (aralık: 36-81), 63'ü erkek, medyan KPS 90 (aralık: 70-100) bulundu. En fazla yassı epitel hücreli (YEH) karsinom histolojisi görüldü (%63). En sık rastlanan semptomlar; öksürük, dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, kilo kaybı idi. Olguların 25'inde (%37) komorbidite varolup, hipertansiyon (HT) 12, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) 6, koroner arter hastalığı (KAH) 6, diyabet (DM) 5, çoklu komorbidite 12 olguda bulunuyordu. Hastalar "American Joint Committee on Cancer" 2010 v.7'ye göre evrelendirildi. Tanıda 3 olgu (%4.5) EIB-IIA, 40 olgu (%59) EIIIA, 22 olgu (%32) EIIB, 3 olgu (%4,5) EIV (soliter beyin metastazı) idi. Demografik ve klinik özellikler Tablo 4'te görülmektedir. Erken evre 2 olgu medikal inoperabilite, bir olgu ise postoperatif nüks nedeniyle definitif RT almıştı.

**Tablo-4:** Demografik ve klinik özellikler

Özellik	Hasta sayısı (aralık, %)	Özellik	Hasta sayısı (aralık, %)
Medyan yaş (yıl)	59 (36-81)	Histoloji YEH'li CA AdenoCA Diğer	41 (60) 20 (30) 7 (10)
Cinsiyet Erkek Kadın	63 (93) 5 (7)	Evre EIB-IIA EIIIA EIIB EIV	3 (4,5) 40 (59) 22 (32) 3 (4,5)
KPS ≤90 100	54 (79) 14 (21)	Medyan tümör çapı (cm)	5 (1.5-14)
Ailede kanser öyküsü Yok Var	50 (73.5) 18 (26.5)	Pre-RT Hb <12 gr/dl ≥12 gr/dl	29 (42.5) 39 (57.5)
Komorbidite (KOA, HT, KAH, DM, diğer) Yok Var	43 (63) 25 (37)	Pre-RT albumin (medyan) ≤3.9 gr/dl >3.9 gr/dl değerlendirilmemiş	33 (48.5) 28 (41) 7 (10,5)
Sigara kullanımı >30 paket-yıl ≤30 paket-yıl yok	50 (73,5) 16 (23,5) 2 (3)	Medyan VKI (kg/boy <sup>2</sup> )	25 (18-40.8)
Semptomlar Öksürük Dispne Göğüs ağrısı Hemoptizi Kilo kaybı Diğer (ses kısıklığı, halsizlik, balgam, ateş)	36 (53) 16 (23.5) 15 (22) 7 (10) 3 (4.5) 23 (34)	Tümör yerleşim yeri Sağ Sol Mediasten  Üst lob Orta lob Alt lob	37 (54,5) 30 (44) 1 (1.5)  39 (57.5) 18 (26.5) 11 (16)

### **Tedavi ve dozimetrik özellikler:**

Hastaların 18'sine tanı amaçlı mediastinoskopi uygulanmış olup 11 olguda N2 bulundu. Hastaların 37'si bloklu konformal, 11'i 3DCRT ve 20'si IMRT tedavisi almıştı (Tablo 5). Kullanılan medyan alan sayısı sırasıyla; bloklu konformal tedavi için 2 ön-arka karşılıklı paralel alan + 2 oblik boost + tekrar 2 oblik boost alanı (6 alan, aralık: 4-6), 3DCRT için 5 alan (aralık: 4-8) ve IMRT için 5 alan (aralık: 5-8) şeklindeydi. Günlük fx dozunun 37 hastada 1.8 Gy, 18 hastada 1.9 Gy, 10 hastada 2 Gy, 2 hastada 2.2 Gy, 1 hastada 2.5 Gy olduğu görüldü. Hastalara toplam medyan 63 Gy (aralık: 54-70 Gy) RT uygulanmıştı. Tedavi grupları için toplam medyan doz sırasıyla; bloklu konformal tedavi için 63 Gy (aralık: 54-66 Gy), 3DCRT için 66.15 Gy (aralık: 63-70 Gy), IMRT için 67.55 Gy (aralık: 62.46-70.7 Gy) bulundu. Toplam tedavi süresi medyan 47 gün (aralık: 40-65 gün), tedavi tipine göre incelendiğinde; bloklu konformal tedavi için 51 gün (aralık: 42-63 gün), 3DCRT için 50 gün (aralık: 44-64 gün), IMRT için 53 gün (aralık: 40-65 gün) bulundu. Radyoterapi sırasında 49 olguda tedaviye medyan 5 gün (aralık: 1-16 gün) ara verildi. Ara verilme nedeni 37 olguda cihaz arızası, 7 ve 5 olguda sırasıyla G2 ve G3 lökopeni idi.

Neoadjuvan-eşzamanlı-adjuvan KT sırasıyla 29-49-41 olguda uygulanmıştı. Bir olgu KT almamıştı. Kemoterapi uygulama zamanı; neoadjuvan KT (n: 7), neoadjuvan+eşzamanlı KT (n: 6), neoadjuvan+eşzamanlı+adjuvan KT (n: 8), neoadjuvan+adjuvan KT (n: 8), eşzamanlı KT (n: 13), eşzamanlı+adjuvan KT (n: 22) ve adjuvan KT (n: 3) olarak sıralanıyordu. Eşzamanlı KT rejimleri olarak en çok; paklitaksel-karboplatin (n: 17, 17/49, %34.6) ve sisplatin-doçetaksel (n: 14, 14/49, %28.5) kullanılmıştı. Tanı anında soliter beyin metastazlı 3 olgudan 2'sine metastazektomi sonrası olmak üzere kranyal RT, ardından neoadjuvan KT ve RT (bir olgu eşzamanlı ve adjuvan KT aldı) ve bir olguya kemo-RT sonrası sol üst lobektomi uygulanmıştı.

Tedavi yanıtı, nüks veya progresyon varlığı; RT sonrası 6. hafta, 3. ay, 6. ay, 12. ayda toraks BT ile, 14 hastada 3. ayda PET/BT ile değerlendirildi. Yanıt oranları; 6. haftada 6 olguda tam yanıt (TY, %9), 57 olguda parsiyel yanıt-stabil yanıt (PY-stabil, %84), 5 olguda progresyon (%7) şeklinde sıralanıyordu. Tedavi sonrası 3. ayda opere olan 13 olgu dışında yanıt oranları; TY %18 (10/55), PY-stabil %60 (33/55), progresse %22 (12/55) bulundu. Tedavi sonrası 6. ayda toplam 14 olgu opere olmuştu ve yanıt oranları; TY %5.5 (3/54), PY-stabil %59 (32/54), progresyon %35 (19/54) oranında bulundu.

RT sonrası 14 olguda medyan 2 ayda (aralık: 1.5-4 ay) cerrahi uygulandı. Cerrahi tipi; 1 olguda divizyonektomi, 9 olguda lobektomi, 2 olguda bilobektomi, 2 olguda pnömonektomi şeklinde idi. Patolojik tam ve tüm yanıt oranları sırasıyla %57 (n: 8) ve %100 (n: 14) bulundu. Tedavi gruplarına göre; bloklu konformal tedavi grubunda %13.5 (5/37), 3DCRT tedavi grubunda %27 (3/11), IMRT tedavi grubunda %30 (6/20) hasta opere olmuştu.

Tedaviye bağlı akut yan etkiler; özafajit 33 olguda (%48) medyan 3 haftada (aralık: 2-6 hafta) medyan G1 (aralık: 1-3) derecesinde, pnömoni 9 olguda (%13) medyan 6 haftada (aralık: 4-21 hafta) G1-2 derecesinde gözlemlendi (G1, 6 olgu ve G 2, 3 olgu). Hiçbir olguda G3 ve üstü pnömoni gelişmedi. Cerrahi uygulanan olgularda RP gözlenmedi. G2 RP gelişen 3 olguda 2-6 hafta süre ile kortikosteroid ve mukolitik tedavi ile semptom gerilemesi gözlemlendi. G1-2-3 eritem 7, 9, 1 olguda, G1-2-3 lökopeni 7, 7, 5 olguda gözlenirken; 2 olguda G1 bulantı, 1 olguda ses kısıklığı ve 1 olguda RT'den 1.5 ay sonra Zona Zoster enfeksiyonu gelişmişti.

### **İzlem:**

Medyan 15 aylık (aralık: 8-44 ay) izlem süresi içinde 5 olgu takipsiz, 20 olgu ölmüş, 43 olgu yaşıyordu. Ölüm nedeni; primer olarak 12 olguda progresyon, 1 olguda KT komplikasyonu (enfeksiyon), 6 olguda enfeksiyon, 1 olguda adrenal yetmezlik şeklinde sıralanıyordu. Tanı anında beyin



metastazlı 3 olgu dışında izlem süresi içinde; 6 olguda (6/65, %9) lokal-bölgesel progresyon, 17 olguda (17/65, %26) uzak progresyon (6 beyin, 3 kemik, 3 karaciğer ve kemik, 2 karaciğer, 1 karaciğer ve batin lenf nodları, 1 adrenal, 1 yumuşak doku) gelişti. Yedi olgu progresyon nedeni ile 2. seri KT aldı. Tanı anında beyin metastazlı 3 olgudan biri beyin nüksü nedeniyle 15 ayda ölmüş olup, diğer 2 olgu 12 aylık izlemle hastaliksız yaşamaktadır.

Medyan 15 aylık izlem süresi içinde hiçbir hastada kronik özafajit görülmedi. Medyan 6 ayda (aralık: 6-8 ay) perikard sıvısı gelişen 4 olgunun (%7, 4/59) ikisinde perikardiyosentez uygulandı. Minimal perikard sıvısı olan bir olgu dışındaki 3 olgu progresyon, adrenal yetmezlik veya enfeksiyon nedeniyle ölmüştü. Opere olan veya RT sonrası 6 aydan daha fazla izlenmemiş olanlar çıkarıldığında %18 olguda (8/45) medyan 12 ayda (aralık: 6-26 ay) RF geliştiği görüldü. Takipsiz olup medyan 19 ay izlenen (aralık: 13-20 ay) 3 olguda RP ve RF görülmedi. Yaşayan olgularda (11'i opere olgu) %16 RP (5/32) ve medyan 13 ay izlem ile (aralık: 6-42 ay) %20 olguda (6/30) medyan 9. ayda (aralık: 6-12 ay) RF geliştiği ve 1 olguda RP ile ilişkili olduğu görüldü. Ölüm zamanı medyan 13 ay (aralık: 8-29 ay) bulundu. Ölen olgularda (3'ü opere olgu) %23.5 RP (4/17) ve medyan 11 ay izlem ile (aralık: 6-27 ay) %13 RF (2/15) 21 ve 26 ayda görüldü. Bu olgularda RP ile RF görülen hastalar arasında ilişki yoktu.

Değerlendirme anında 40 olgu halen hastaliksız takipte olup 3 olgu hastalıklı yaşamaktadır. Genel sağkalım; mean 26.86 ay ( $\pm$ SD 2.56, %95 CI: 21.84-31.88), medyan 27 ay (aralık: 8-44 ay) ( $\pm$ SD 2.69, %95 CI: 21.71-32.28), 1-2 yıllık GSK %84.8, % 51 bulundu. Hastaliksız sağkalım (HSK); mean 25.13 ay ( $\pm$ SD 2.65, %95 CI: 19.92-30.34), medyan 18 ay (aralık: 5-44 ay) ( $\pm$ SD 2.75, %95 CI: 12.60-23.39), 1-2 yıllık HSK %66.6, %42.4 bulundu. Tedavi gruplarına göre izlem ve yaşayanlar değerlendirildi. Bloklu konformal tedavi grubunda izlem 15 ay (aralık: 8-44 ay) olup olguların 17'si ölmüş, 5'i takipsiz, 15'i yaşıyordu. 3DCRT tedavi grubunda izlem 16 ay (aralık: 9-19 ay) olup, olguların 1'i ölmüş, 10'u yaşıyordu. IMRT tedavi grubunda ise izlem 15 ay (aralık: 9-20 ay) olup olguların 2'si ölmüş, 18'i yaşıyordu.

**Tablo-5: Tedavi özellikleri.**

Özellik	Hasta sayısı (%)	Özellik	Hasta sayısı (%)
Kullanılan RT tipi Bloklu konformal 3DCRT IMRT	37 (54.5) 11 (16) 20 (29.5)	Kemo-RT sonrası cerrahi Yok Var	54 (79.5) 14 (%20.5)
RT dozu 63 Gy ve altı 63 Gy üstü	40 (59) 28 (41)	Patolojik tüm yanıt Yok Var	0 (%0) 14 (%100)
Neoadjuvan KT Yok Var	29 (57) 39 (43)	Patolojik tam yanıt Yok Var	6/14 (%43) 8/14 (%57)
Eşzamanlı KT Yok Var	19 (28) 49 (72)	RP Yok Var	59 (86.8) 9 (13.2)
Adjuvan KT Yok Var	27 (40) 41 (60)	Lokorejyonel nüks Yok Var	59 (%91, 59/65) 6 (%9, 6/65)
Radyolojik Yanıt 6. hafta Tam yanıt Parsiyel yanıt, stabil Progresyon	6 (%9) 57 (%84) 5 (%7)	Metastaz Yok Var	48 (%74, 48/65) 17 (%26, 17/65)
Radyolojik Yanıt 3. ay Tam yanıt Parsiyel yanıt, stabil Progresyon Opere	10/55 (%18) (10/68, %14,5) 33/55 (%60) (33/68, %49) 12/55 (%22) (12/68, %17.5) 13/68 (%19)	Medyan GSK (ay) 1 yıllık (%) 2 yıllık (%)	27 ay (aralık: 8-44 ay) %84.8 %51
Radyolojik Yanıt 6. ay Tam yanıt Parsiyel yanıt, stabil Progresyon Opere	3/54 (%5.5) (3/68, %4,5) 32/54 (%59) (32/68, %47) 19/54 (%35) (19/68, %28) 14/68 (%20.5)	Medyan HSK (ay) 1 yıllık (%) 2 yıllık (%)	18 ay (aralık: 5-44 ay) %66.6 %42.4
Radyolojik Yanıt 12. ay Tam yanıt Parsiyel yanıt, stabil Progresyon Opere Opere + exitus Exitus Değerlendirilmemiş Takipsiz	0/33 (%0) 23/33 (%70) (23/68, %34) 10/33 (%30) (10/68, %14.5) 13/68 (%19) 1/68 (%1.5) 8/68 (%11.5) 12/68 (%18) 1 (%1.5)	Tedavi grupları (izlem, yaşayan olgu) Bloklu konformal (37) 3DCRT (11) IMRT (20)	15 ay (8-44 ay), 15 (%40,5) 16 ay (9-19 ay), 10 (%91) 15 ay (9-20 ay), 18 (%90)

Dozimetrik veriler için mean ve medyan değerler Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** Dozimetrik değerler.

Özellik	Mean	Medyan
Tümör dozu (cGy)	6401	6300
Tümör BED <sub>3</sub> (Gy)	105	100.8
Tümör BED <sub>10</sub> (Gy)	76	74.34
Akciğer volüm (cc)	3404	3499
Akciğer V5 (%)	50	48
Akciğer V10 (%)	39	38.5
Akciğer V20 (%)	26	26
Akciğer V30 (%)	19	20.5
Akciğer V40 (%)	14	15
Akciğer V50 (%)	9	9
Akciğer MLD (cGy)	1700	1707
Akciğer MLD <sub>biyo</sub> (cGy)	1678	1671
PTV%95 (cGy)	6144	6317
GTV (cc)	247	194
CTV (cc)	582	568
PTV1 (cc)	405	568
PTV2 (cc)	853	828
Spinal kord max (cGy)	4580	4550
Brakial pleksus max (cGy)	3726	4593
Kalp V40 (%)	28	22
Kalp V45 (%)	24	17.5
Mean kalp (cGy)	2088	1947
İpsilateral böbrek V20 (%)	0	0
Mean ipsilateral böbrek (cGy)	14	6.5
Karaciğer V30 (%)	2	0
Mean karaciğer (cGy)	172	30
Özafagus V55 (%)	32	33
Mean özafagus (cGy)	3337	3661
Özafagus max (cGy)	6342	6318

Fraksiyon dozuna göre hesaplanan fizik MLD ile MLDbiyo arasında iyi bir korelasyon vardı (katsayı 0.93). MLD ve MLDbiyo için cut-off değerleri sırasıyla; >21.35 Gy ve >20.49 Gy bulunmuş olmasına rağmen RP tahmininde istatistiki anlamlılık gözlenmedi (sırasıyla; p=0.7, p=0.7, ROC analizi). NTCP mean değer 0,159 (aralık: 0.015-0.452), medyan değer 0.142 (aralık: 0.015-0.452) olarak hesaplandı.

Hastalar RP varlığına göre klinik-dozimetrik veriler ve sağkalım açısından analiz edildi. Radyasyon pnömonisi ile tedavi şekli arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p >0.05) (Tablo 7). Medyan RT dozu, tümör BED3<sub>(Gy)</sub>, tümör BED10<sub>(Gy)</sub>, medyan MLD, MLD18 Gy ve MLD20 Gy grupları, MLD persentil grupları, MLDbiyo persentil grupları, medyan NTCP değeri, NTCP persentil grupları, V30 persentil grupları açısından RP açısından anlamlılık bulunmadı (p >0.05). Bu sonuçlar, tüm ve RP görülen hasta sayısının azlığına bağlandı. Eşzamanlı KT alan ve almayan gruplarda akciğer V5 ve V50 değerleri açısından RP ilişkisi bulunamadı (p >0.05). Eşzamanlı KT alan hastalarda toplam 7 RP görülmüş olup akciğer V5 değeri 6/7 olguda ≤%65 iken, karşıt olarak akciğer V50 değeri sadece 1 olguda ≤%5 bulundu. Bu sonuçlar eşzamanlı KT alan hastalarda görülen RP sayısının azlığına, akciğer V5 değerinin düşük olmasına bağlandı. 55 Gy alan özafagus volümü RP olmayanlarda anlamlı olarak daha az bulundu (p=0.03). Solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilen hasta sayısı az olduğu (n: 4) için RP açısından istatistiki analiz uygulanamadı.

**Tablo-7: Radyasyon pnömonisi açısından değerlendirilen faktörler (Chi –Square ve Mann-Whitney-U test)**

Özellik	RP YOK SAYI (%) (aralık)	RP VAR SAYI (%) (aralık)	P
<b>Kullanılan RT tipi</b>			
Bloklu konformal 3DCRT	32 (86.5)	5 (13.5)	1.0
Bloklu konformal IMRT	10 (90.9)	1 (9.1)	1.0
Bloklu konformal 3DCRT	32 (86.5)	5 (13.5)	1.0
Bloklu konformal IMRT	17 (85)	3 (15)	1.0
3DCRT	10 (90.9)	1 (9.1)	1.0
IMRT	17 (85)	3 (15)	1.0
<b>Medyan RT dozu (Gy)</b>	63 (54-70)	63 (59-69)	0.8
<b>Tümör BED3<sub>(Gy)</sub></b>	100.8 (95-129)	100.8 (95-115)	0.4
<b>Tümör BED10<sub>(Gy)</sub></b>	74.34 (63-84)	74.34 (70-83)	0.8
<b>Eş zamanlı KT almayan (n: 19)</b>			
V5 ≤ %65	12 (92)	1(8)	1
V5 > %65	5 (83)	1(17)	
<b>Eş zamanlı KT alan (n: 49)</b>			
V5 ≤ %65	29 (83)	6 (17)	0.6
V5 > %65	13 (93)	1(7)	
<b>Eş zamanlı KT almayan (n: 19)</b>			
V50 ≤ %5	2 (66)	1(33)	0.2
V50 > %5	15 (94)	1(6)	
<b>Eş zamanlı KT alan (n: 49)</b>			
V50 ≤ %5	11 (92)	1 (8)	0.6
V50 > %5	31 (84)	6 (16)	
<b>Özafagus V55 (%)</b>	29 (0-80)	49 (4-59)	<b>0.03</b>
<b>Akciğer V30 (%)</b>			
<13	6 (67)	3 (23)	0.09
≥13	53 (90)	6 (10)	
<b>MLD (cGy) medyan</b>	1722 (835-2796)	1808 (723-2357)	0.7
<b>MLD &lt;18 Gy</b>	35 (90)	4 (10)	0.4
<b>MLD ≥18 Gy</b>	24 (83)	5 (7)	
<b>MLD &lt;20 Gy</b>	45 (88)	6 (12)	0.6
<b>MLD ≥20 Gy</b>	14 (82)	3 (18)	
<b>MLD persentil (Gy)</b>			0.84
0-5	0	0	
5.1-10	3 (75)	1 (25)	
10.1-15	19 (90.5)	2 (9.5)	
15.1-20	23 (87.5)	3 (11.5)	
20.1-25	9 (75)	3 (25)	
>25	5 (100)	0 (0)	
<b>MLDbiyo persentil (Gy)</b>			0.78
0-5	0	0	
5.1-10	5 (71,5)	2 (28.5)	
10.1-15	18 (95)	1 (5)	
15.1-20	25 (89)	3 (11)	
20.1-25	7 (70)	3 (30)	
>25	4 (100)	0	
<b>Medyan NTCP değeri</b>			
≤0.144	30 (88)	4 (12)	1
>0.144	29 (85)	5 (15)	
<b>NTCP persentil (%)</b>			0.58
0-0.060	9 (82)	2 (18)	
0.061-0.1070	11 (92)	1 (8)	
0.1071-0.1440	10 (91)	1 (9)	
0.1441-0.1920	11 (92)	1 (8)	
0.1921-0.2320	10 (91)	1 (9)	
>0.2321	8 (73)	3 (27)	
<b>V30 persentil (%)</b>			0.90
0-14.50	9 (82)	2 (18)	
14.51-20	13 (100)	0 (0)	
20.1-23	11 (85)	2 (15)	
23.1-27	11 (92)	1 (8)	
27.1-32	7 (78)	2 (22)	
32.1-45	8 (80)	2 (20)	

Hastalar MLD ve MLDbiyo açısından 5 Gy'lik persentillere ayrılarak gözlenen/beklenen RP oranları açısından incelendi (7,34,47). MLD ve MLDbiyo açısından hasta sayıları persentiller arasında minimal farklılıklar içeriyordu. 5.1-10 Gy MLD doz aralığında gözlenen RP oranı %25 (1/4) iken aynı doz aralığında MLDbiyo için %28.5 (2/7) bulundu. MLDbiyo ile aynı doz aralığında bulunan 7 olgunun NTCP medyan ve mean değerleri ise %4.6 ve %4.4 olarak bulundu. NTCP değerleri aslında bu doz aralığında beklenen RP oranlarını yansıtmakta olup doz arttıkça NTCP oranlarının da arttığı görüldü (MLDbiyo 10.1-15 Gy, 15.1-20 Gy, 20.1-25 Gy ve >25.1 Gy için sırasıyla; NTCP medyan %9.8, %17.1, %23.3 ve %40.1) (Tablo 8). Doz aralıklarına göre beklenen RP olasılığının NTCP modeli ile yüksek doz aralığında daha doğru tahmin edildiği görüldü. 5.1-10 Gy lik düşük doz aralığında RP görülmesi ise RP olasılığını etkileyen diğer faktörlerin varlığının söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

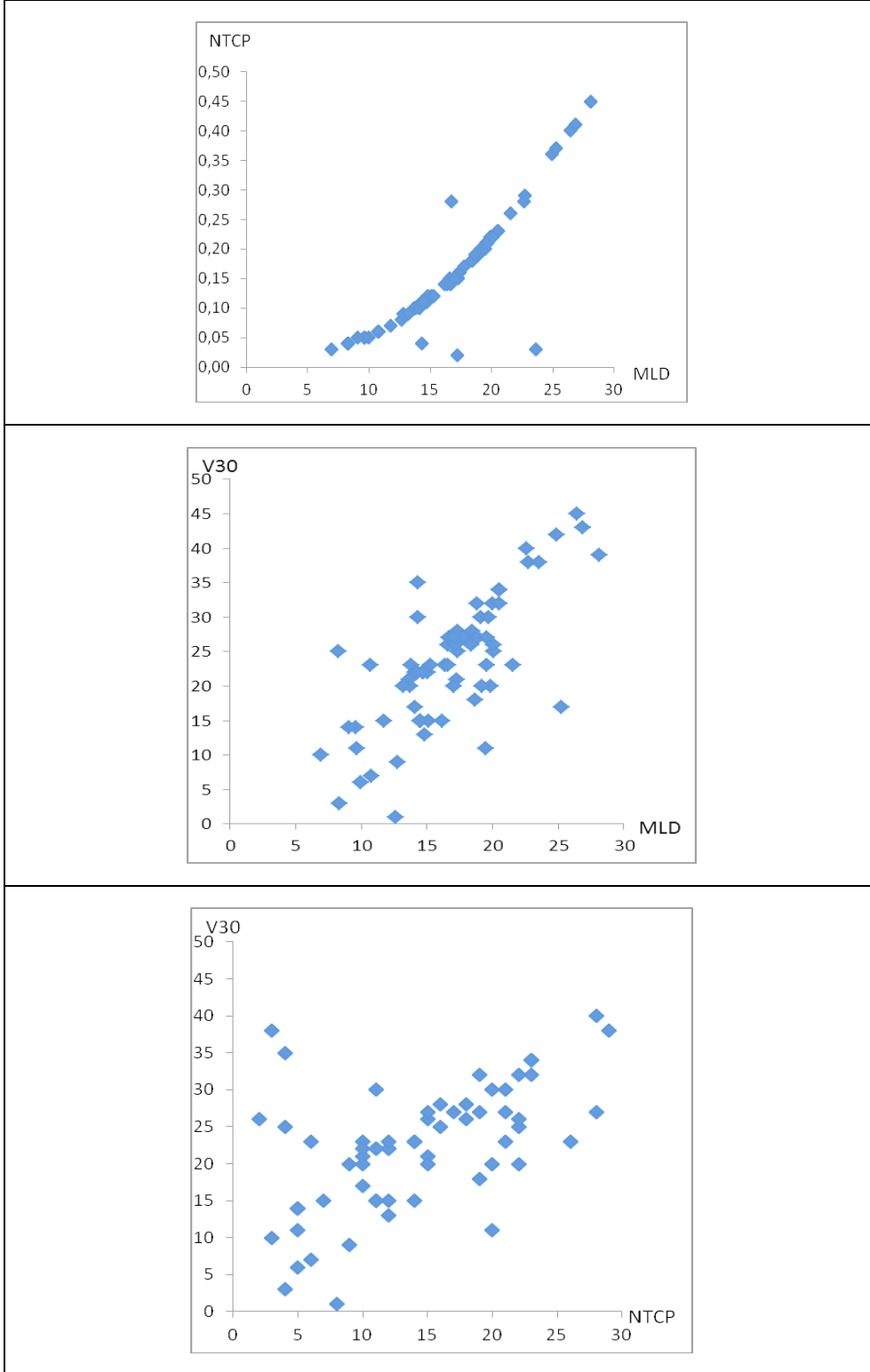
**Tablo-8:** Görülen/beklenen radyasyon pnömonisi oranları

Doz aralığı (Gy)	RP/hasta (%) MLD	RP/hasta (%) MLDbiyo	RP/hasta (%) Beklenen NTCP medyan	RP/hasta (%) Beklenen NTCP mean
0-5	-	-	%0	%0
5.1-10	1/4 %25	2/7 %28.5	%4.6 (%3.1-%5.3)	%4.4 (0.31/7)
10.1-15	2/21 %9.5	1/19 %5.2	%9.8 (%4.2-%11.7)	%9,3 (1.76/19)
15.1-20	3/26 %11.5	3/28 %10.7	%17.1 (%1.5-%27.7)	%17 (4.77/28)
20.1-25	3/12 %25	3/10 %30	%23.3 (%3.1-%35.5)	%23.4 (2.34/10)
>25.1	0/5 %0	0/4 %0	%40.1 (%36.6-%45.2)	%4.8 (1.63/4)

Tüm hastalar için NTCP ile V30 ( $p < 0.001$ ) ve MLD ( $p < 0.001$ ) arasında, V30 ile MLD arasında ( $p < 0.005$ ) (Şekil 1-2), MLDbiyo ile MLD, NTCP, V30 arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla;  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) (Bir değişkenin artması ile diğerlerinin de arttığı görüldü).

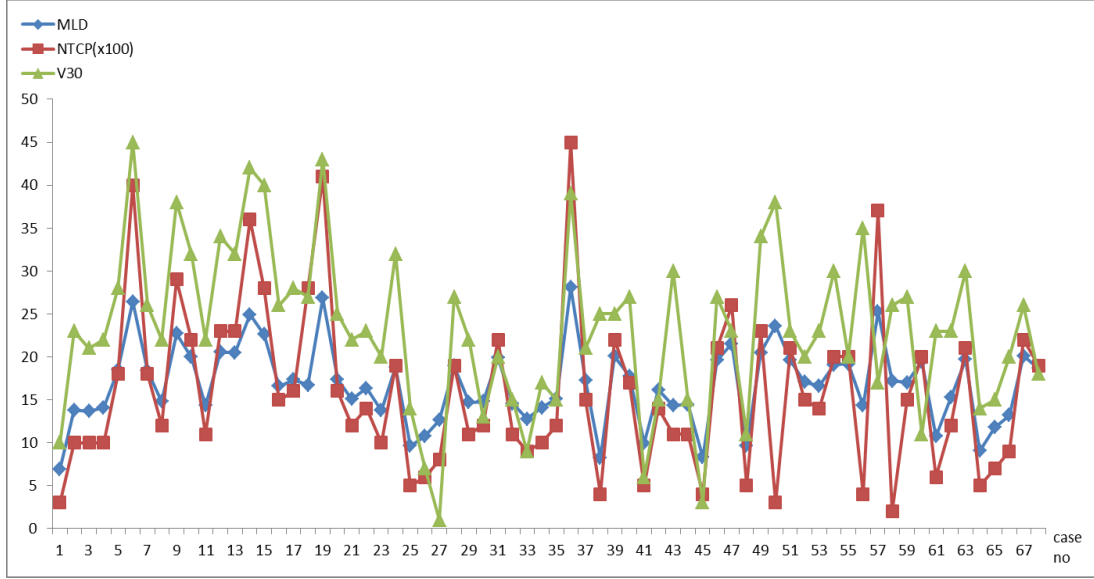
Radyasyon pnömonisi olan hastalarda ( $n: 9$ ); NTCP ile V30 arasında ( $p=0.057$ ), V30 ile MLD ve MLDbiyo arasında ( $p=0.057$ ,  $p=0.057$ ) anlamlılığa yakın korelasyon bulundu. Radyasyon pnömonisi olmayanlar değerlendirildiğinde ( $n: 59$ ); NTCP ile V30, MLD arasında ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ), V30 ile MLD arasında ( $p < 0.001$ ), MLDbiyo ile MLD, NTCP, V30 arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla;  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).

MLDbiyo persentilleri ile; hem RP olanlarda hem de RP olmayanlarda MLD, NTCP ve V30 arasında anlamlı korelasyon bulundu (RP olanlarda;  $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ,  $p=0.037$ , RP olmayanlarda;  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).



**Şekil-1. a:** NTCP-MLD ilişkisi ( $p < 0.001$ )  
**b:** Akciğer V30-MLD ilişkisi ( $p < 0.005$ )  
**c:** Akciğer V30-NTCP ilişkisi ( $p < 0.001$ )





**Şekil-2:** MLD, Akciğer V30 ve NTCP ilişkisi

Tedavi grupları ile dozimetrik faktörler arasındaki korelasyon incelendi. MLD, MLDbiyo ve V20 açısından fark bulunamadı (sırasıyla;  $p=0.4$ ,  $p=0.4$ ,  $p=0.7$ , Tablo 9). 3DCRT ve IMRT ile V5, V10 değerlerinin hem eşik doz değerine ( $< \%65$ ,  $\%45$ ) göre hem de bloklü konformal tedaviye göre (sırasıyla;  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) daha fazla olduğu buna karşın V30, V40, V50 değerlerinin daha az olduğu görüldü (sırasıyla;  $p=0.004$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Bu sonuçlar bize tedavi şekline karar verirken sadece MLD ve V20 değerlerini dikkate almamızın yetersiz olduğunu, düşük doz alan büyük volüm dozları (V5, V10) ve yüksek doz alan küçük volüm dozlarına da (V40, V50) dikkat etmemiz gerektiğini göstermektedir (48,49). Tedavi şekli ile medyan NTCP değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0.6$ ). Bloklü tedavi grubuna kıyasla 3DCRT ve IMRT gruplarında tümör  $BED3_{(Gy)}$  ve tümör  $BED10_{(Gy)}$  daha yüksek bulundu (sırasıyla;  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) ancak 3DCRT ve IMRT arasında fark bulunamadı (sırasıyla;  $p=0.6$ ,  $p=0.3$ ). Planlama target volümünün  $\%95$ 'inin aldığı doz bloklü tedaviye göre 3DCRT ve IMRT gruplarında daha fazla bulundu ( $p < 0.001$ ) ancak 3DCRT ve IMRT grupları arasında fark yoktu ( $p=0.8$ ). Tedavi grupları arasında GTV açısından fark yoktu ( $p=0.1$ ).

**Tablo-9:** Tedavi tipi ile akciğer dozimetrik faktörlerin ilişkisi

	Bloklu konformal	3DCRT	IMRT	P değeri (Kruskall-Wallis)	Bloklu vs 3DCRT Mann-Whitney	Bloklu vs IMRT Mann-Whitney	3DCRT vs IMRT Mann-Whitney
MLD medyan (aralık)	17 (7-27)	14 (10-20)	17 (8-25)	0.4			
MLD biyo medyan (aralık)	16 (6-28)	14 (10-20)	17 (8-25)	0.4			
V5 (%) medyan (aralık)	47 (20-83)	58 (33-78)	76 (50-97)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.02</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.005</b>
V10 (%) medyan (aralık)	40 (17-72)	48 (29-62)	60 (31-76)	<b>&lt;0.001</b>	0.3	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.007</b>
V20 (%) medyan (aralık)	32 (13-56)	26 (18-52)	33 (10-54)	0.7			
V30 (%) medyan (aralık)	26 (10-45)	18 (9-34)	20 (1-30)	<b>0.004</b>	0.06	<b>0.002</b>	0.4
V40 (%) medyan (aralık)	23 (7-37)	10 (1-40)	13 (0-30)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.03</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.6
V50 (%) medyan (aralık)	15 (2-30)	6 (0-17)	6 (0-24)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.4
NTCP Medyan (aralık)	0.14 (0.03-0.45)	0.11 (0.06-0.22)	0.15 (0.02-0.37)	0.6			
Tm BED <sub>3(Gy)</sub> medyan (aralık)	100 (95-106)	110 (100-119)	112 (98-129)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.6
Tm BED <sub>10(Gy)</sub> medyan (aralık)	74 (63-77)	79 (74-84)	80 (74-84)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.3
PTV %95 (cGy) medyan (aralık)	6152 (5504-6541)	6635 (5900-6914)	6580 (6071-6804)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.8
GTV (cc) medyan (aralık)	183 (24-526)	187 (21-1144)	207 (64-845)	0.1			

Dozimetrik verilerin birbiri ile ilişkisi incelendi (Tablo 10). Tümör BED<sub>3(Gy)</sub> ve BED<sub>10(Gy)</sub> ile kalp V40, V45, kalp mean, özafagus mean, akciğer V30, V40, V50 arasında, özafagus V55 ile akciğer V40, V50 arasında ve akciğer V5 ile akciğer V50 arasında negatif korelasyon (birinin dozu arttıkça diğerinin dozunun azalması) bulunuyordu. Tümör BED arttıkça kalp, özafagus ve akciğer dozlarının azalmasının tedavi tipi ile ilişkili olduğu, dolayısıyla 3DCRT ve IMRT tedavileri ile daha iyi normal doku korunması ile daha yüksek doz verilebilmesinden kaynaklandığı düşünüldü. Öte taraftan daha yüksek BED dozlarının akciğer V5, V10 gibi düşük doz alan volüm

dozunda artışa yol açtığı görüldü. 3DCRT ve IMRT tedavileri ile düşük doz alan akciğer volümleri artışının RP olasılığını artırdığı konusundaki tartışmalar dikkate alınırca bu fark anlamlı olabilir (35,48,49). Kalp-özafagus-akciğer organ dozlarının birbiri ile pozitif korelasyonu ise beklenen bir sonuç olup çalışmamızda da gözlenmiştir.

Non-parametrik korelasyon analizinde; toplam doz arttıkça tümör BED3<sub>(Gy)</sub> (p <0.001) ve BED10<sub>(Gy)</sub> (p <0.001) dozunun arttığı görüldü. Toplam doz ile MLD (p= - 0.02), MLDbiyo (p= - 0.05) ve NTCP (p= - 0.05) arasında ve tümör BED10<sub>(Gy)</sub> ile MLD arasında (p= - 0.03) negatif korelasyon bulundu. Bu sonuç; tedavi grupları arasında tümör BED10<sub>(Gy)</sub> açısından anlamlı fark olmasına rağmen MLD farkının niçin bulunmadığını açıklamaktadır. MLD ile MLDbiyo arasında (p <0.001), MLD ile NTCP arasında (p <0.001) ve MLDbiyo ile NTCP arasında (p <0.001) anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

**Tablo-10:** Dozimetrik verilerin birbiri ile korelasyonu [(-) değerler negatif korelasyonu göstermektedir]

	Kalp V40	Kalp V45	Kalp mean	Özaf mean	Özaf max	Özaf V55	Akc V5	Akc V10	Akc V20	Akc V30	Akc V40	Akc V50
Tm BED3 <sub>(Gy)</sub>	-	-	-	-	0.001	0.1	0.001	0.01		-	-	-
	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.002</b>	<b>0.02</b>						<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
Tm BED10 <sub>(Gy)</sub>	-	-	-	-	0.001		0.001	0.001		-		-
	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.02</b>	<b>0.01</b>						<b>0.001</b>		<b>0.001</b>
Kalp V40		0.001	0.001	0.001		0.04			0.001	0.001	0.001	0.001
Kalp V45			0.001	0.001		0.001			0.001	0.001	0.001	0.001
Kalp mean				0.001		0.001	0.03	0.003	0.001	0.001	0.001	0.006
Özaf mean						0.001			0.002		0.01	
Özaf max						0.003					-	-
										<b>0.01</b>	<b>0.02</b>	
Özaf V55								0.02	0.003			
Akc V5								0.001	0.001			-
												<b>0.01</b>
Akc V10									0.001	0.04		
Akc V20										0.001	0.001	0.001
Akc V30											0.001	0.001
Akc V40												0.001

Mean lung doz için literatürde bildirilen RP cut-off değerlerine göre tüm klinik ve dozimetrik faktörler için analiz yapıldı (28,33). (Tablo 11). Cut-off değeri 18 Gy alındığında izlem süresinin MLD  $\geq$ 18 Gy olanlarda daha kısa olduğu görüldü (12 ve 17 ay,  $p=0.02$ ). Ancak RP veya diğer komplikasyonlara bağlı ölümlerle ilişkilendirilmedi. Ayrıca, MLD  $\geq$ 18 Gy olanlarda RT öncesi (pre-RT) Hb değerine göre RT sırasındaki Hb (mid-RTHb) değerinde azalma oranı daha fazla bulundu ( $p=0.04$ ). Tedavi grupları arasında MLD açısından fark bulunmaması dikkate alındığında bu farkın diğer faktörlere bağlı olabileceği düşünüldü (eşzamanlı KT kullanımı). MLD  $<$ 18 Gy olanlarda opere edilen hasta sayısı daha fazla (%31 ve %7,  $p=0.008$ ), tedavi süresi daha az (50 ve 54 gün,  $p=0.03$ ) olup erken evre, küçük tedavi volümü ile ilişkilendirildi.

MLD için cut-off değeri 20 Gy alındığında;  $>59.4$  Gy alan hastaların oranı MLD  $<$ 20 Gy olanlarda daha fazla bulundu ( $p=0.02$ ). Yüksek doza rağmen MLD'nin  $<$ 20 Gy altında tutulabilmesinin tedavi volümünün daha küçük olması ile (tümör çapının küçüklüğü ve nodal tutulum olmaması) ilişkili olduğu düşünüldü. Erken evre olguların %67'sinde MLD  $<$ 20 Gy iken, ileri evre olguların %44'ünde MLD  $<$ 20 Gy bulunması da ( $p=0.02$ ) bu görüşü destekleyen diğer bir bulgu olarak kabul edildi. Ayrıca MLD  $<$ 20 Gy olanlarda tümör BED<sub>3(Gy)</sub> ve tümör BED<sub>10(Gy)</sub> daha fazla olup fark anlamlı bulundu (sırasıyla; mean 106 ve 101 Gy,  $p=0.02$  ve mean 76 ve 73 Gy,  $p=0.02$ ). Ancak tümör dozu  $>63$  Gy ve  $\leq 63$  Gy alan hastalar açısından ve tedavi gruplarına göre MLD açısından fark bulunamadı (sırasıyla;  $p=0.3$ ,  $p=0.3$ ). Bu sonuçlara göre MLD'nin 20 Gy altında tutulabildiği terapötik aralığın 59.4 Gy ile 63 Gy arasında dar bir doz aralığında olduğu anlaşıldı.

Radyoterapi sonrası tümörde SUVmax değişim %'si MLD  $\geq$ 20 Gy olanlarda daha az ( $p=0.02$ ) bulunmuş olup PET/BT ile değerlendirilen hasta sayısının azlığına bağlanmıştır. Radyoterapi öncesi nodal SUVmax  $>$ 10 olan hasta oranının MLD  $\geq$ 20 Gy olanlarda daha fazla olduğu görüldü (%74 ve %50,  $p=0.01$ ) ve lokal ileri evre nedeniyle hedef volüm artışına bağlı olduğu düşünüldü.

Adjuvan KT alanların oranı MLD  $\geq 20$  Gy olanlarda daha fazla (%87 ve %52,  $p=0.01$ ) bulunmuş olup bu hastaların daha az eşzamanlı KT alması ve KT kürlerinin adjuvan olarak tamamlanması ile ilişkilendirildi. Histolojik dağılım, MLD  $\geq 20$  Gy olanlarda YEH histolojisi lehine bulundu (%87 ve %52,  $p=0.02$ ).

MLD ile dozimetrik özelliklerin korelasyonu incelendi. MLD  $< 18$  Gy olanlarda; karaciğer V30 ve özafagus V55 dışında tüm organ dozları, MLD<sub>biyo</sub> ve NTCP daha az bulunurken ( $p < 0.001$ ), MLD  $< 20$  Gy olanlarda; tüm dozimetrik veriler için oranlar daha az bulundu ( $p < 0.001$ ). Bu sonuçlar MLD cut-off değeri hem 18 Gy, hem de 20 Gy için riskli organ dozları arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteriyordu.

**Tablo-11:** MLD 18 ve 20 Gy ile ilişkili faktörler

ÖZELLİK	MLD $< 18$ Gy (n: 39, %57) Medyan (min-max)	MLD $\geq 18$ Gy (n: 29, %43) Medyan (min-max)	P (Mann-Whitney test)	MLD $< 20$ Gy (n: 52, %75) Medyan (min-max)	MLD $\geq 20$ Gy (n: 16, %25) Medyan (min-max)	P (Mann-Whitney test)
İzlem (ay)	17 (8-44)	12 (9-44)	<b>0.02</b>	16 (8-64)	12 (9-23)	0.06
Pre-RTHb- midRTHb % değişimi	- 0.035 (- 0.23 - +0.3)	- 0.07 (-0.29- + 0.08)	<b>0,04</b>	-0.47 (-0.24- +0.35)	-0.06 (-0.29- + 0.08)	0.5
RT dozu (Gy) $\leq 59,4$ $> 59,4$	5 (13) 34 (87)	6 (21) 23 (79)	0,5	5 (10) 47 (90)	5 (31) 11 (69)	<b>0.02</b>
RT dozu (Gy) $\leq 63$ $> 63$	23 (59) 16 (41)	17 (59) 12 (41)	0,8	29 (56) 23 (44)	11 (69) 5 (31)	0.3
Tümör BED <sub>3(Gy)</sub> medyan mean	100.8 (95-129) 105.86 ( $\pm 7.9$ )	100.8 (95-116) 103.92 ( $\pm 7.29$ )	0,2	100.8 (95-129) 106.19 ( $\pm 7.76$ )	100.8 (95-115) 101.58 ( $\pm 6.53$ )	<b>0.02</b>
Tümör BED <sub>10(Gy)</sub> medyan mean	74.34 (63-84) 76.37 ( $\pm 14.47$ )	74.34 (63-84) 75.58 ( $\pm 5.48$ )	0,5	74.34 (63-84) 76.88 ( $\pm 4.42$ )	74.34 (63-83) 73.52 ( $\pm 5.56$ )	<b>0.02</b>
Tedavi grupları Bloklu 3DCRT IMRT	21 (54) 7 (18) 11 (28)	16 (55) 4 (14) 9 (31)	0,8	27 (52) 10 (19) 15 (29)	10 (63) 1 (6) 5 (31)	0.3
Tümör SUVmax değişim % si	-0.63 (-0.84- -0.12)	-0.35 (-0.81- +2.2)	0.2	- 0.84 (-0.12, -0.6)	- 0.4 (2.2, -0.2)	<b>0.02</b>
PreRT nod SUVmax $\leq 10$ $> 10$	22 (78) 6 (22)	9 (53) 8 (47)	0.1	26 (74) 9 (26)	5 (50) 5 (50)	<b>0.01</b>
Tedavi süresi (gün) medyan	50 (40-64)	54 (49-65)	<b>0.03</b>	52 (40-65)	51 (49-63)	0.6
Operasyon Yok Var	27 (69) 12 (31)	27 (93) 2 (7)	<b>0.008</b>	39 (75) 13 (25)	15 (94) 1 (6)	0.09

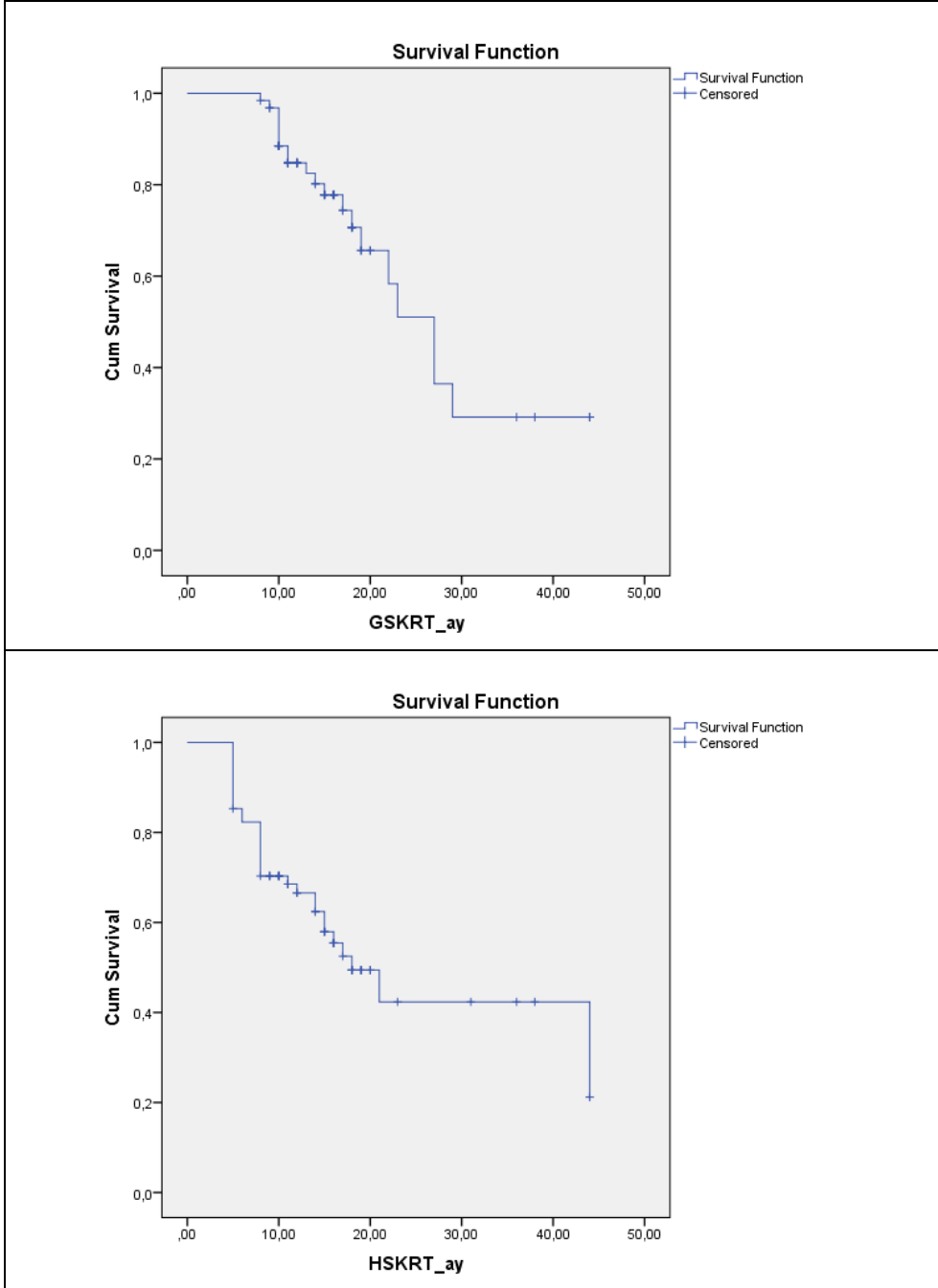
**Tablo-11 devamı: MLD 18 ve 20 Gy ile ilişkili faktörler.**

ÖZELLİK	MLD <18Gy (n: 39, %57) Medyan (min-max)	MLD ≥18 Gy (n: 29, %43) Medyan (min-max)	P (Mann-Whitney test)	MLD <20 Gy (n: 52, %75) Medyan (min-max)	MLD ≥20 Gy (n: 16, %25) Medyan (min-max)	P (Mann-Whitney test)
Adjuvan KT Yok Var	18 (46) 21 (54)	9 (31) 20 (69)	0.3	25 (48) 27 (52)	2 (13) 14 (87)	<b>0.01</b>
Evre EI-I-III EIIIB-IV	28 (72) 11 (28)	14 (48) 15 (52)	0.08	35 (67) 17 (33)	7 (44) 9 (56)	<b>0.02</b>
Histoloji YEH Adeno	21 (54) 13 (33)	20 (68) 7 (24)	0.4	27 (52) 19 (36)	14 (87) 1 (6)	<b>0.02</b>
MLDbiyo (Gy) medyan	14 (6-17)	19 (17-28)	<b>0.001</b>	14 (6-19)	21 (19-28)	<b>0.001</b>
NTCP (%)	0.10 (0.02-0.28)	0.21 (0.03-0.45)	<b>0.001</b>	0.11 (0.02-0.28)	0,23 (0,03-0,45)	<b>0.001</b>
Akciğer V5 (%) medyan	48 (20-81)	61(47-93)	<b>0.001</b>	52 (20-81)	66 (47-93)	<b>0.002</b>
Akciğer V10 (%) medyan	38 (17-66)	52 (42-76)	<b>0.001</b>	42 (17-66)	57 (42-76)	<b>0.001</b>
Akciğer V20 (%) medyan	26 (10-54)	37 (33-56)	<b>0.001</b>	29 (10-54)	43 (33-56)	<b>0.001</b>
Akciğer V30 (%) medyan	20 (3-35)	28 (11-45)	<b>0.001</b>	22 (3-35)	33 (17-45)	<b>0.001</b>
Akciğer V40 (%) medyan	15 (1-40)	23 (6-30)	<b>0.001</b>	17 (1-40)	29 (13-37)	<b>0.001</b>
Akciğer V50 (%) medyan	9 (0-19)	15 (1-30)	<b>0.001</b>	10 (0-19)	21 (2-30)	<b>0.001</b>
Kalp V40 (%) medyan	22 (0-94)	46 (3-100)	<b>0.005</b>	22 (0-94)	52 (14-100)	<b>0.001</b>
Kalp V45 (%) medyan	17 (0-90)	40 (2-95)	<b>0.001</b>	18 (0-90)	51 (11-95)	<b>0.001</b>
Mean kalp (cGy) medyan	1947 (275-5665)	3384 (1368-5454)	<b>0.001</b>	2245 (275-5665)	3748 (2041-5454)	<b>0.001</b>
İpsilateral böbrek V20 (%) medyan mean	0 (0-0) 0 (±0)	0 (0-3) 0.26 (±0.76)	<b>0.04</b>	0 (0-0) 0 (±0)	0 (0-3) 0.44 (±0.96)	<b>0.003</b>
Mean ipsilateral böbrek (cGy) medyan	6.5 (0-100)	20 (0-700)	<b>0.005</b>	9 (0-70)	35 (0-500)	<b>0.01</b>
KC V30 (%) medyan mean	0 (0-56) 2,01 (±9.62)	0 (0-47) 5.15 (±12.79)	0.1	0 (0-54) 2.54 (±10,68)	0 (0-47) 5.81 (±12.42)	<b>0.02</b>
Mean KC (cGy) medyan	30 (0-2455)	100 (28-3128)	<b>0.001</b>	36 (0-2455)	247 (43-3128)	<b>0.001</b>
Mean özafagus (cGy) medyan	3661 (1846-4817)	3918 (1797-6700)	<b>0.03</b>	3659 (1797-6700)	4022 (3151-6651)	<b>0.01</b>
Özafagus V55 (%) medyan	27 (0-62)	38 (0-80)	0.1	29 (0-62)	43 (8-80)	<b>0.04</b>

Yanıtla klinik ve dozimetrik faktörlerin ilişkisi incelendi. Sigara paket/yıl ≤50 olanlarda 3. ay TY görülen hasta sayısı daha fazla bulundu (%90 ve %52, p=0.03). Tedavi sonrası 6. hafta objektif+stabil yanıt alınanlarda bazal VKI daha fazla iken (25 ve 22, p=0.01), 6. ay objektif+stabil yanıt olanlarda RT sonrası Hb (post-RTHb) ≥12 gr/dl oranının daha fazla olduğu görüldü

(%44 ve %15, p=0.04). Diğer klinik ve dozimetrik faktörlerle yanıt arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Medyan GSK ve HSK 27 ay, 18 ay, 1-2 yıllık GSK ve HSK sırasıyla; %84.8-%51 ve %66.6-%42.4 bulundu. İzlem süresi kısa olduğu için 1-2 yıllık sağkalım oranları verilmiştir (Şekil 3).



**Şekil-3:** Tüm hastalar için GSK ve HSK grafiği

Genel ve hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler Tablo 12 ve 13'de gösterilmiştir. Tümör çapı <4.5 cm ile GSK artışı sınırdan anlamlı idi (36 ve 23 ay, p=0.05). Sigara paket-yıl  $\leq 30$  olanlarda GSK'ın daha kötü olması (15 ve 28 ay, p=0.08) hasta sayısının azlığına ve sonuçları etkileyen başka faktörlerin varlığına bağlandı. Evre I-II-IIIa olanlarda GSK artışı anlamlılığa yakın bulundu (28 ve 23 ay, p=0.007). Doz  $\geq 59.4$  Gy GSK'ı anlamlı olarak artırıyordu (31 ve 18 ay, p=0.01) ancak doz >63 Gy olduğunda GSK'ın azaldığı görüldü (18 ve 24 ay, p=0.08). Doz >63 Gy olanlarda MLD20 Gy ve MLD18 Gy açısından GSK farkı yokken (mean 19 ve 16 ay, p=0.18, ve mean 19 ve 17 ay, p=0.69), doz  $\leq 63$  Gy olanlarda MLD <20 Gy ve MLD <18 Gy ile anlamlılığa yakın GSK farkı bulunuyordu (sırasıyla; mean 25 ve 16 ay, p=0.06 ve mean 27 ve 17 ay, p=0.048). Doz artışının sağkalım üzerindeki olumlu etkisi birçok çalışmada gösterilmiş olsa da çalışmamızda sağkalım avantajının 59.4-63 Gy doz aralığında sınırlı olmasının nedeni yüksek doz kullanılan olguların daha fazla ileri evrede olması ve yüksek doz kullanılan (3DCRT, IMRT) hasta sayısının ve izlem süresinin azlığına bağlanmıştır. Çalışmamızda yüksek tümör BED dozu ile riskli organ dozları arasında düşük doz alan akciğer volümleri (V5, V10) dışında olumsuz ilişki gösterilememiş olup (Bakınız: Tablo 10) yüksek doz verilenlerdeki GSK azalması ileri evre ve hasta sayısı ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca günlük yüksek fx dozu ile GSK'ın daha az bulunmasının nedeni (18 ve 23 ay, p=0.002) yine fx dozunun daha yüksek olduğu konformal tedavi (3DCRT-IMRT) grubundaki hastaların sayısının az olmasına ve izlem süresinin kısalığına bağlandı. Tümör BED<sub>3(Gy)</sub> ve BED<sub>10(Gy)</sub> mean değerinin üstünde olanlarda (>100.8 Gy, >74.34 Gy) GSK'ın azaldığı görüldü (sırasıyla; 19 ve 24 ay, p=0.05 ve 18 ve 24 ay, p=0.04). Tedavi sonrası 6. hafta ve 6. ay objektif + stabil yanıt olanlarda GSK artmıştı (p=0.02, p=0.009). Tedavi sonrası cerrahi uygulanan ve/veya patolojik TY olanlarda sağkalım avantajı gösterilememiş olup hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır (p=0.8, p=0.3). RT sonrası tümör SUVmax ve RT öncesi nodal SUVmax değeri  $\leq 10$  olanlarda GSK anlamlı olarak daha iyi bulundu, sırasıyla; (28 ve 12 ay, p=0.009) (26 ve 20 ay, p=0.06).



RP ile GSK farkı bulunmadı ( $p=0.3$ ). RP olan 9 olgunun 5'i sağ olup (G1: 2 olgu, G2: 3 olgu), 3 olgu progresyon, 1 olgu KT komplikasyonu ile ölmüştür. Dozimetrik değerler incelendiğinde; MLD  $<18$  Gy, MLD  $\leq 20$  Gy, MLDbiyo  $<18$  Gy, MLDbiyo  $\leq 20$  Gy olanlarda GSK daha iyi bulundu (sırasıyla;  $p=0.03$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.07$ ,  $p=0.005$ ). Kalp V40 değeri  $\leq 80$  ise GSK anlamlı olarak daha iyi bulundu (27 ve 12 ay,  $p=0.03$ ). Ancak ölüm nedenleri incelendiğinde hastaların çoğunun hastalık progresyonu veya enfeksiyon nedeni ile öldüğü görülmüş olup tedavi komplikasyonu ve dozimetrik faktörler ile direkt ilişkisi gösterilememiştir.

**Tablo 12:** Genel sağkalımı etkileyen faktörler.

Özellik (n)	Mean GSK (ay)	% 95 güvenlik sınırı	p	Özellik (n)	Mean GSK (ay)	% 95 güvenlik sınırı	p
$\leq 59$ yaş (30) >59 yaş (33)	30 22	22-37 18-25	0.2	Yerleşim Alt-orta lob (27) Üst lob (36)	23 30	18-28 21-38	0.2
$\leq 60$ yaş (31) >60 yaş (32)	30 21	23-37 18-25	0.1	RT süre $\leq 47$ gün (11) >47gün (52)	20 27	13-27 22-33	0.3
Erkek (58) Kadın (5)	27 24	21-32 18-30	0.9	RP yok (54) RP var (9)	27 21	21-32 13-29	0.4
KPS $<90$ (23) KPS 90-100 (40)	27 22	20-34 19-25	0.9	Tedavi şekli Bloklu (32) 3DCRT (11) IMRT (20)	24 18 18	18-29 16-19 17-20	0.1
Kilo kaybı Yok (60) Var (3)	26 32	20-31 19-50	0.6	<b>6. hafta yanıt</b> <b>Regr+stabil (58)</b> <b>Progresyon (5)</b>	<b>28</b> <b>16</b>	<b>22-33</b> <b>8-25</b>	<b>0.02</b>
Dispne yok (49) Dispne var (14)	29 20	22-35 15-25	0.1	6. hafta yanıt Regrese (40) Stabil+ progr (23)	27 24	21-34 11-32	0.5
Öksürük yok (31) Öksürük var (32)	24 27	18-29 20-34	0.8	<b>6. ay yanıt</b> <b>Regr+stabil (32)</b> <b>Progresyon (17)</b>	<b>30</b> <b>19</b>	<b>22-37</b> <b>14-23</b>	<b>0.009</b>
Göğüs ağrısı Yok (49) Var (14)	26 23	20-31 15-31	0.5	6. ay yanıt Regrese (6) Stabil+progr (43)	16 26	12-20 20-31	0.9
<b>Sigara paket yıl</b> <b><math>\leq 30</math> (13)</b> <b>&gt;30 (48)</b>	<b>15</b> <b>28</b>	<b>12-17</b> <b>22-33</b>	<b>0.08</b>	<b>6.ay yanıt</b> <b>Regresyon (7)</b> <b>Stabil (27)</b> <b>Progresyon (15)</b>	<b>23</b> <b>30</b> <b>18</b>	<b>13-32</b> <b>23-37</b> <b>13-23</b>	<b>0.009</b>
Sigara paket yıl Medyan $\leq 50$ (34) Medyan $>50$ (27)	23 29	15-31 22-36	0.2	RT sonra cerrahi Yok (49) Var (14)	26 25	20-31 20-30	0.4
Ailede malignite Yok (43) Var (20)	27 25	19-35 18-32	0.6	Patolojik TY Yok (6) Var (8)	26 27	20-31 22-31	0.3
Komorbidite Yok (40) Var (23)	28 23	21-34 17-29	0.6	Pre-RTHb $\geq 12$ (36) $<12$ (26)	29 21	23-35 15-27	0.2
Histoloji YEH (39) Adeno ca (18)	24 17	19-29 15-18	0.1	Mid-RTHb $\geq 12$ (31) $<12$ (31)	24 31	18-29 23-40	0.2

**Tablo 12 devamı: Genel sağkalımı etkileyen faktörler.**

Özellik (n)	Mean GSK (ay)	% 95 güvenlik sınırı	p	Özellik (n)	Mean GSK (ay)	% 95 güvenlik sınırı	p
T evre T1-2 (15) T3-4 (48)	19 28	13-25 22-34	0.1	Post-RTHb ≥12 (19) <12 (43)	25 29	18-32 22-36	0.9
N evre N0 (6) N1 (8) N2-N3 (49)	19 28 25	18-20 21-36 20-31	0.5	Pre-RT albumin ≤3,9 (33) >3,9 (24)	30 23	23-38 16-29	0.2
Nevre N0-1 (14) N evre N2-3 (49)	27 25	20-34 20-31	0.2	PreRT tmSUVmax ≤14,2 (28) >14,2 (23)	25 21	20-29 14-28	0.3
Evre I-II (3) Evre III-IV (60)	18 27	18-18 22-32	0.7	PreRT tmSUV max ≤10 (10) >10 (41)	33 22	28-38 18-26	0.1
<b>Evre I-II-III A (38)</b> <b>Evre III B-IV (25)</b>	<b>28</b> <b>23</b>	<b>22-34</b> <b>16-31</b>	<b>0.07</b>	PostRTtmSUVmax ≤5,5 (7) >5,5 (7)	27 17	27-27 9-25	0.1
Tümör çap ≤5cm (29) >5cm (17)	30 26	21-38 17-35	0.8	<b>PostRTtmSUVmax</b> <b>≤10 (8)</b> <b>&gt;10 (6)</b>	<b>28</b> <b>12</b>	<b>26-29</b> <b>10-14</b>	<b>0.009</b>
<b>Tümör çap</b> <b>&lt;4,5cm (20)</b> <b>≥4,5cm (26)</b>	<b>36</b> <b>23</b>	<b>27-45</b> <b>15-30</b>	<b>0.05</b>	PreRTnodSUV max ≤6,8 (24) >6,8 (19)	26 24	20-31 19-28	0.4
Tümör yerleşimi Sağ (35) Sol (27)	24 28	20-27 20-36	0.7	<b>PreRTnodSUV max</b> <b>≤10 (31)</b> <b>&gt;10 (12)</b>	<b>26</b> <b>20</b>	<b>20-32</b> <b>13-27</b>	<b>0.06</b>
Mediastinoskopi Negatif (10) Pozitif (6)	24 14	19-29 11-17	0.2	Akciğer V5 ≤65 (43) >65 (20)	27 20	21-32 17-22	0.7
Mediastinoskopi Yok (47) Var (16)	28 23	21-34 18-27	0.6	Akciğer V10 ≤33 (12) >33 (51)	27 26	16-37 20-32	0.9
Neoadj KT Yok (36) Var (27)	24 26	18-29 20-33	0.6	Akciğer V10 ≤50 (40) >50 (23)	28 19	23-34 17-22	0.4
Eşzamanlı KT yok (17) Var (46)	21 28	16-26 22-35	0.1	Akciğer V20 ≤18 (8) >18 (55)	17 26	15-20 21-32	0.9
Adjuvan KT Yok (27) Var (36)	32 23	24-40 18-29	0.1	Akciğer V20 ≤35 (43) >35 (20)	29 22	23-35 14-30	0.1
<b>Doz</b> <b>≤59,4Gy (9)</b> <b>&gt;59,4Gy (54)</b>	<b>18</b> <b>31</b>	<b>13-23</b> <b>24-37</b>	<b>0.01</b>	Akciğer V30 ≤13 (9) >13 (54)	17 27	13-20 21-32	0.5
<b>Doz</b> <b>≤63 Gy (35)</b> <b>&gt;63 Gy (28)</b>	<b>24</b> <b>18</b>	<b>19-29</b> <b>17-20</b>	<b>0.08</b>	Akciğer V40 ≤10 (17) >10 (46)	18 26	17-20 21-31	0.4
<b>Fx doz</b> <b>1,8 Gy (32)</b> <b>&gt;1,8 Gy (31)</b>	<b>23</b> <b>18</b>	<b>18-29</b> <b>17-20</b>	<b>0.02</b>	Akciğer V50 ≤5 (14) >5 (49)	19 25	17-20 20-30	0.1
<b>Tm BED3<sub>(Gy)</sub></b> <b>≤100,8 (40)</b> <b>&gt;100,8 (23)</b>	<b>24</b> <b>19</b>	<b>19-29</b> <b>17-20</b>	<b>0.05</b>	<b>MLD &lt;18 (36)</b> <b>MLD ≥18 (27)</b>	<b>30</b> <b>21</b>	<b>24-36</b> <b>14-29</b>	<b>0.03</b>
<b>Tm BED10<sub>(Gy)</sub></b> <b>≤74,34 (33)</b> <b>&gt;74,34 (30)</b>	<b>24</b> <b>18</b>	<b>19-29</b> <b>17-20</b>	<b>0.04</b>	<b>MLD &lt;20 (48)</b> <b>MLD ≥20 (15)</b>	<b>30</b> <b>17</b>	<b>24-36</b> <b>13-20</b>	<b>0.006</b>
Mean kalp (cGy) ≤2578 (36) >2578 (27)	35 24	29-31 19-30	0.3	<b>MLDbiyo</b> <b>&lt;18 (38)</b> <b>≥18 (25)</b>	<b>29</b> <b>21</b>	<b>23-36</b> <b>14-29</b>	<b>0.07</b>
<b>Kalp V40</b> <b>≤%80 (60)</b> <b>&gt;%80 (3)</b>	<b>27</b> <b>12</b>	<b>22-32</b> <b>7-17</b>	<b>0.03</b>	<b>MLDbiyo</b> <b>&lt;20 (49)</b> <b>≥20 (14)</b>	<b>30</b> <b>17</b>	<b>24-36</b> <b>13-20</b>	<b>0.005</b>

HSK için;  $\leq 59$  yaş ( $p=0.04$ ), neoadjuvan KT olmaması ( $p=0.006$ ), eşzamanlı KT ( $p=0.000$ ), RT dozu  $>59.4$  Gy ( $p=0.001$ ), fx dozu  $1.8$  Gy ( $p=0.01$ ), tümör  $BED3_{(Gy)} \leq 100.8$  Gy ( $p=0.008$ ), tümör  $BED10_{(Gy)} \leq 74.34$  Gy ( $p=0.02$ ), 6. hafta ve 6. ay objektif + stabil yanıt ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ), RT öncesi nodal  $SUV_{max} \leq 10$  ( $p=0.04$ ), kalp mean doz  $\leq 2578$  cGy ( $p=0.03$ ), kalp  $V40 \leq \%80$  ( $p=0.005$ ), MLD  $<18$  Gy ( $p=0.04$ ), MLD  $\leq 20$  Gy ( $p=0.004$ ), MLDbiyo  $<18$  Gy ( $p=0.05$ ), MLDbiyo  $\leq 20$  Gy ( $p=0.004$ ) olumlu faktörler olarak bulundu. Tedavi dozu  $>63$  Gy olması HSK'ı olumsuz etkiliyordu ( $p=0.07$ ). Ayrıca tedavi dozu  $>63$  Gy olanlarda MLD20 Gy açısından HSK farkı yokken (19 ve 11 ay,  $p=0.14$ ),  $\leq 63$  Gy olanlarda MLD  $<20$  Gy ile anlamlı fark vardı (17 ve 10 ay,  $p=0.03$ ). Tümör dozu attıkça ve 3DCRT, IMRT tedavi gruplarında akciğer  $V40$ - $V50$  değerlerinin daha az olduğu göz önüne alındığında akciğer  $V40$ - $V50$  doz artışı ile HSK artışının ( $p=0.02$ ,  $p=0.007$ ) tedavi şekline göre ziyade diğer faktörlerle ilişkili olduğu düşünüldü.

**Tablo 13:** Hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler.

	Mean HSK (ay)	% 95 güvenlik sınırı	p		Mean HSK (ay)	% 95 güvenlik sınırı	p
$\leq 59$ yaş (33) $>59$ yaş (35)	30 14	23-37 11-16	0.04	Yerleşim Alt-orta lob (29) Üst lob (39)	18 24	13-24 17-31	0.2
$\leq 60$ yaş (34) $>60$ yaş (34)	29 14	23-36 11-16	0.1	RT süre $\leq 47$ gün (12) $>47$ gün (56)	13 25	9-16 19-30	0.5
Erkek (63) Kadın (5)	25 14	23-31 11-17	0.6	RP yok (54) RP var (9)	26 16	20-31 8-24	0.3
KPS $<90$ (25) KPS $90-100$ (43)	29 14	22-37 12-16	0.1	Tedavi şekli Bloklu (37) 3DCRT (11) IMRT (20)	22 16 15	16-28 13-18 12-18	0.3
Kilo kaybı Yok (65) Var (3)	24 32	19-29 4-59	0.9	<b>6. hafta yanıt</b> <b>Regr+stabil (63)</b> <b>Progresyon (5)</b>	<b>24</b> <b>7</b>	<b>18-29</b> <b>2-12</b>	<b>0.001</b>
Dispne yok (52) Dispne var (16)	27 13	22-33 10-17	0.1	6. hafta yanıt Regrese (43) Stabil+ progr (25)	23 21	16-30 13-28	0.6
Öksürük yok (32) Öksürük var (36)	23 23	18-29 16-31	0.8	<b>6. ay yanıt</b> <b>Regr+stabil (35)</b> <b>Progresyon (19)</b>	<b>27</b> <b>7</b>	<b>21-34</b> <b>5-9</b>	<b>0.001</b>
Göğüs ağrısı Yok (53) Var (15)	28 17	22-33 10-24	0.1	6. ay yanıt Regrese (7) Stabil+progr (47)	15 21	11-19 15-26	0.5
Sigara paket yıl Medyan $\leq 50$ (37) Medyan $>50$ (29)	20 23	13-27 16-30	0.7	RT sonrası cerrahi Yok (54) Var (14)	21 16	16-27 14-19	0.2
Ailede malignite Yok (46) Var (22)	23 19	15-30 12-26	0.2	Patolojik TY Yok (6) Var (8)	14 18	11-17 15-21	0.2
Komorbidite Yok (43) Var (25)	23 23	16-31 17-30	0.8	Pre-RT Hb $\geq 12$ (40) $<12$ (27)	25 20	18-32 14-25	0.5

**Tablo 13 devamı: Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler.**

	Mean HSK (ay)	% 95 güvenlik sınırı	p		Mean HSK (ay)	% 95 güvenlik sınırı	p
Histoloji YEH (41) Adeno ca (21)	25 16	18-31 13-19	0.7	Mid-RT Hb ≥12 (35) <12 (32)	26 23	19-32 16-31	0.7
T evre T1-2 (18) T3-4 (50)	17 25	11-23 19-31	0.6	Post-RT Hb ≥12 (22) <12 (45)	21 25	13-29 19-31	0.6
N evre N0 (6) N1 (8) N2-3 (54)	19 24 21	18-20 14-34 15-26	0.3	Pre-RT albumin ≤3,9 (33) >3,9 (28)	29 17	22-36 10-24	0.1
N evre N0-1 (14) N evre N2-3 (54)	24 24	17-32 18-29	0.4	PreRT tmSUVmax ≤14,2 (28) >14,2 (26)	21 18	14-28 12-23	0.6
Evre I-II (3) Evre III-IV (65)	18 25	18-18 19-30	0.6	PreRT tmSUVmax ≤10 (10) >10 (44)	22 18	12-32 14-23	0.7
Evre I-II-III A (43) Evre III B-IV (25)	26 19	19-32 12-25	0.2	PostRT tmSUVmax ≤5,5 (7) >5,5 (7)	13 10	9-18 6-13	0.3
Tümör çap ≤5cm (31) >5cm (19)	26 19	18-33 12-26	0.6	PostRTtmSUVmax ≤10 (8) >10 (6)	13 9	9-17 6-13	0.3
Tümör çap <4,5cm (25) ≥4.5 (25)	29 18	22-37 12-23	0.1	PreRTnodSUVmax ≤6,8 (24) >6,8 (21)	23 14	17-30 11-18	0.1
Tümör yerleşimi Sağ (37) Sol (30)	20 27	14-25 20-35	0.6	<b>PreRTnodSUVmax</b> <b>≤10 (31)</b> <b>&gt;10 (14)</b>	<b>23</b> <b>13</b>	<b>17-30</b> <b>9-17</b>	<b>0.04</b>
Mediastinoskopi Negatif (10) Pozitif (8)	15 18	12-18 9-27	0.9	Akciğer V5 ≤65 (48) >65 (20)	23 17	17-28 13-20	0.9
Mediastinoskopi Yok (50) Var (18)	24 18	18-30 13-24	0.7	Akciğer V10 ≤33 (15) >33 (53)	23 23	14-31 17-29	0.6
<b>Neoadj KT</b> <b>Yok (39)</b> <b>Var (29)</b>	<b>25</b> <b>18</b>	<b>19-31</b> <b>12-25</b>	<b>0.006</b>	Akciğer V10 ≤50 (45) >50 (23)	24 16	20-33 11-17	0.2
<b>Eşzamanlı KT</b> <b>Yok (19)</b> <b>Var (49)</b>	<b>11</b> <b>30</b>	<b>8-14</b> <b>25-36</b>	<b>0.001</b>	Akciğer V20 ≤18 (9) >18 (59)	25 22	16-33 16-27	0.3
Adjuvan KT Yok (27) Var (41)	30 22	22-37 15-28	0.2	Akciğer V20 ≤35 (47) >35 (21)	25 17	18-31 10-25	0.1
<b>Doz ≤59,4Gy (10)</b> <b>Doz &gt;59,4Gy (58)</b>	<b>10</b> <b>27</b>	<b>11-25</b> <b>19-31</b>	<b>0.001</b>	Akciğer V30 ≤13 (9) >13 (59)	16 22	12-20 17-27	0.4
<b>Doz ≤63 Gy (40)</b> <b>Doz &gt;63 Gy (28)</b>	<b>20</b> <b>16</b>	<b>14-25</b> <b>14-18</b>	<b>0.07</b>	<b>Akciğer V40</b> <b>≤10 (17)</b> <b>&gt;10 (51)</b>	<b>18</b> <b>20</b>	<b>16-20</b> <b>15-25</b>	<b>0.02</b>
<b>Fx doz</b> <b>1,8 Gy (37)</b> <b>&gt;1,8 Gy (31)</b>	<b>19</b> <b>16</b>	<b>13-24</b> <b>14-18</b>	<b>0.01</b>	<b>Akciğer V50</b> <b>≤5 (14)</b> <b>&gt;5 (54)</b>	<b>18</b> <b>20</b>	<b>16-20</b> <b>15-24</b>	<b>0.007</b>
<b>Tm BED<sub>3(Gy)</sub></b> <b>≤100,8 (45)</b> <b>&gt;100,8 (23)</b>	<b>19</b> <b>17</b>	<b>14-24</b> <b>15-19</b>	<b>0.008</b>	<b>MLD &lt;18 (39)</b> <b>MLD ≥18 (29)</b>	<b>25</b> <b>17</b>	<b>19-32</b> <b>10-24</b>	<b>0.04</b>
<b>Tm BED<sub>10(Gy)</sub></b> <b>≤74,34 (38)</b> <b>&gt;74,34 (30)</b>	<b>19</b> <b>16</b>	<b>14-24</b> <b>14-18</b>	<b>0.02</b>	<b>MLD &lt;20 (52)</b> <b>MLD ≥20 (16)</b>	<b>26</b> <b>12</b>	<b>20-32</b> <b>8-15</b>	<b>0.004</b>
<b>Mean kalp (cGy)</b> <b>≤2578 (34)</b> <b>&gt;2578 (34)</b>	<b>24</b> <b>21</b>	<b>13-35</b> <b>15-28</b>	<b>0.03</b>	<b>MLDbiyo &lt;18 (41)</b> <b>MLDbiyo ≥18 (27)</b>	<b>25</b> <b>17</b>	<b>19-32</b> <b>10-24</b>	<b>0,05</b>
<b>Kalp V40</b> <b>≤%80 (65)</b> <b>&gt;%80 (3)</b>	<b>26</b> <b>8</b>	<b>20-31</b> <b>2-12</b>	<b>0.005</b>	<b>MLDbiyo &lt;20 (54)</b> <b>MLDbiyo ≥20 (14)</b>	<b>25</b> <b>11</b>	<b>20-31</b> <b>7-16</b>	<b>0.004</b>

Multivaryat analizde; GSK için 6. ay yanıt olması (p=0.001, HR: 11.14, %95 CI: 7.95-26.89) , fx dozu 1.8 Gy olması (p=0.002, HR: 9.2, %95 CI: 13.22-70.14), MLD <18 Gy olması (p=0.04, HR: 4.1, %95 CI: 3.49-11.69) anlamlı bulunurken HSK için 6. ay yanıt olması (p <0.001, HR: 16.76, %95 CI: 54.86-373.12), doz >59.4 Gy olması (p=0.01, HR: 5.64, %95 CI: 5.17-20.07) ve tümör BED3<sub>(Gy)</sub> ≤100.8 Gy olması (p=0.01, HR: 6.34, %95 CI: 9.33-53.07) anlamlı bulundu.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Küratif RT ile tedavi edilen lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda amaç; komplikasyon yaratmayacak en yüksek tümör kontrolünü sağlamaktır. Radyoterapi doz artırımı ve KT kullanımı ile lokal kontrol ve sağkalım artırılmış olsa da tedaviye bağlı yan etkilerin sağkalımı olumsuz etkileyebildiği gösterilmiştir (6). Tedaviye bağlı komplikasyonlardan en önemlisi %10-20 oranında görülen ciddi RP olup olguların yarısının bu komplikasyon nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (7). Radyasyon pnömonisini öngörebilecek prediktif faktörlerin ortaya konulması ile kişiye özgü tedavi yapılabilir.

1990'lı yıllarda parsiyel organ tolerans dozlarına dayanan erken NTCP modeli 3DCRT ile elde edilen yeni DVH bilgi akışı ile NTCP'in daha doğru değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Ancak seri-paralel organ, fonksiyonel subunit gibi yeni kavramlar geliştikçe DVH'a dayalı NTCP ölçümünün en iyi model olma özelliğini yitirdiği düşünülmektedir. Doz-volüm parametreleri tüm organın eşit fonksiyonda olduğunu varsaydığı ve fx çapını dikkate almadığı için ideal bulunmamaktadır. Birçok çalışmada doz-volüm parametreleri akciğer toksisitesi ve RP ile ilişkili prediktif risk faktörleri olarak gösterilmiş olsa da bunların ideal tahmin parametreleri olduğu konusunda fikir birliği oluşmamıştır (7,20,50). Radyasyon pnömonisi ile üç boyutlu planlamada doz dağılımı ilişkisini ilk olarak Martel ve ark. retrospektif bir çalışma ile ortaya koymuşlardır (10). Bu çalışmada 3DCRT alan 21 Hodgkin lenfoma, 42 KHDAK'li olguda NTCP, matematiksel bir model olan Lyman-Kutcher modeline göre hesaplandığında semptomatik RP ile korele bulunmuştur. Ölçüm ve klinik doğrulama güçlüğü nedeniyle pratikte en çok kullanılan parametreler MLD ve akciğer volüm % dozları olmuştur (22,30-32). Hernando ve ark. V30, MLD, NTCP değerleri için persentillere ayrılan hasta gruplarında RP olasılığını incelemişler ve dozimetrik model ile %64 doğruluk bildirmişlerdir (47). Kong ve ark. da V20, MLD, NTCP için cut-off değerlerini sırasıyla; %30, 20 Gy ve %10 bulmuş olup dozimetrik parametreler ile RP tahmini için %50-71 PPV, %85-89 NPV ve MLD'de her 1 Gy artış ile RP

insidansının arttığı gösterilmiştir (33). QUANTEC çalışması ise akciğerin paralel organ oluşuna dayanarak DVH için büyük volümü dikkate almakta olup semptomatik pnömoni (<%20) için cut-off değerini  $V20 \leq 30$  ve MLD 20 Gy olarak bildirmekte ve NTCP modelin tartışmalı olduğunu vurgulamaktadır (35). Seppenwolde ve ark MLD (lineer) veya akciğer V13 (fonksiyonel) ile NTCP ölçümünde MLD ile RP olasılığının daha doğru olmasına rağmen iki parametre arasında yüksek korelasyon olmasından dolayı olguların %85'inde her iki modelle NTCP farkının %10'dan daha az olduğunu vurgulamaktadır (51). Semenenko ve ark. farklı NTCP modelleri ile birçok parametre tanımlanmış olmasına rağmen tedavi planlaması için tek ve basit bir parametre seçiminin güç olduğunu vurgulamışlardır (29). Bu derlemede; mean organ dozu fonksiyonu olarak maksimum komplikasyon olasılığı için LKB yöntemi ile NTCP ölçümü güvenli bulunmuş ve büyük volüm etkisi vurgulanmıştır. Çalışmalarda LQ model ile fx dozunun 2 Gy'e normalizasyonu için  $\alpha/\beta = 2.5-3$  Gy kullanıldığı, RP oranlarının %12-19 arasında değiştiği, semptomatik herhangi bir graddaki RP için MLD <18 Gy olduğunda doz-yanıt eğrisi için LKB model ile NTCP tahmininin daha doğru bulunduğu bildirilmektedir. NTCP model bazlı risk-adapte RT randomize çalışmalarının klinik kullanım için kanıta dayalı bilgi vereceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda;  $\geq G3$  RP görülmedi. G1-2 RP oranı %13 (9/68) ve görülme zamanı 6 hafta olup literatürle uyumlu bulundu (7,8,13,24,34). RP ile MLD ve akciğer Vdoz parametreleri arasında korelasyon bulunmaması hasta sayısının azlığına ve medyan MLD'nin düşük olmasına bağlandı (17.07 Gy). Literatürde fiziksel MLD ile biyolojik eşdeğeri arasında iyi bir korelasyon olduğu (0.88) ve biyolojik dozun fizik dozdan daha az olduğu vurgulanmaktadır (23). Çalışmamızda MLD ve MLDbiyo arasında yakın korelasyon (0.93) bulundu (MLD 17.07 Gy, MLDbiyo 16.71 Gy). Mean ve medyan NTCP (0.159 ve 0.142) ile RP arasında korelasyon bulunmamasına rağmen, hastalar MLD dozu açısından 5 Gy'lik persentillere ayrılarak incelendiğinde literatürle benzer şekilde NTCP değerlerinin yüksek doz aralığındaki beklenen RP olasılığını daha doğru tahmin ettiği görüldü (47).

Medyan akciğer V30 %20.5 bulundu. RP ile MLD, V30 ve NTCP arasında direkt korelasyon olmamasına rağmen bu dozimetrik değerlerin birbiri ile anlamlı ilişkisi vardı.

Literatürde RP için risk faktörleri olarak fx doz büyüklüğü, cinsiyet, yaş, alt lob yerleşimi, nodal tutulum, KPS, sigara kullanımı bildirilmektedir (7,12,20,22,26,36-38). Vogelius ve ark. RP için klinik risk faktörlerini meta-analizle incelemişlerdir (52). Bu analizde ileri yaş, alt-orta lob yerleşimi, komorbidite varlığı ve ardışık KT verilmesi RP ile ilişkili bulunurken, sigara kullananlarda enflamatuar radyasyon yanıtının azaldığı ve RP'nin daha az görüldüğü vurgulanmaktadır. Akciğerleri ipsilateral ve kontrilateral olarak ayrı ayrı inceleyen çalışmalarda da dozimetrik faktörlerle RP tahmini arasında anlamlılık bildirilmiştir (22,53). Konvansiyonel fx kullanıldığında bile tedavi alanlarına bağlı olarak normal doku fx dozunun değiştiği bilinmektedir (36). Ayrıca konformal teknoloji ile çoklu alan kullanımı normal doku dozunu azaltmış olsa da KT kullanımı, genetik, komorbidite gibi faktörlerle doz-yanıtın etkilendiği bilinmektedir.

Çalışmamızda bir olgu dışında (2.5 Gy/fx) tüm olgularımızda fx dozu  $\leq 2.2$  Gy ve riskli organ olarak total akciğer volümü kullanılmıştır. Yukarıdaki faktörlerle RP arasında anlamlı ilişki bulunmaması hasta sayısının azlığına bağlanmıştır.

Birçok çalışmada RP için riski gösterilmemiş olsa da (7,25,33,47) tek başına veya RT ile birlikte KT kullanımı RP için risk faktörü olarak bildirilmektedir (26,54,5,56). Barriger ve ark sisplatin-etopositle eşzamanlı RT kullandıkları bir çalışmada adjuvan gözlem veya docetaksel randomizasyonu sonuçlarını yayınlamışlardır (28). Bu çalışmada tüm  $\geq G2$  RP oranı %7 olup adjuvan KT almayan kolda %3.6 iken adjuvan docetaksel kolunda %14.6 olmuştur. Sisplatin-etopositle kullanılan benzer bir çalışmada da  $\geq G3$  RP %15,  $\geq G3$  özafajit %23 bildirilmiştir (57). Yüksek doz RT ile eşzamanlı paclitaksel-karboplatin kullanılan çalışmalarda ise G3-4 özafajit %46, G3-4 RP %23 bildirilmektedir (58,59). Sisplatin-docetaksel ile  $\geq 66$  Gy RT kullanılan çalışmalarda ise RP %6-15 arasında ve MLD-V20-NTCP ile ilişkili bildirilmektedir (33,60). Bir diğer önemli konu da ileri teknoloji RT ile KT



kullanımıdır. Dang ve ark. 3DCRT sonrası  $\pm$  KT alan KHDAK'li olgularda RP olasılığının KT alanlarda daha düşük akciğer V30-V50-MLD değerlerinde gerçekleştiğini, RP'nin KT ile 7.6 kat arttığını ( $\geq$ G2 %49.5) bildirmişlerdir (26). Platin-taksanlı KT ile 63 Gy eşzamanlı IMRT ve 3DCRT alan olguları karşılaştırdığı çalışmasında Yom ve ark. daha büyük tümör volümü olmasına rağmen IMRT ile 1 yıllık RP oranını daha az bulmuş (%8 ve %32) ve IMRT ile akciğer V5 dozunun arttığı, akciğer V10 ve MLD'da fark olmadığı ancak akciğer V15-V70 dozlarının daha az olduğunu göstermiştir (61). Benzer şekilde Shi ve ark. da eşzamanlı KT ile IMRT uygulanan 94 olguda RP'ni %11.7 oranında ve NTCP, akciğer V10 ile ilişkili bulmuşlardır (62). Yaşlı hastalarda (>65), KOAH ve kötü SFT varlığında, akciğer V20 >%25 veya MLD >10 Gy ise taksanlı KT'den kaçınılması gerektiği, eşzamanlı taksanlı KT kullanıldıysa RP için yakın takip ve sık görüntüleme yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (63).

Çalışmamızda eşzamanlı KT rejimleri olarak en çok; paklitaksel-karboplatin ve sisplatin-docetaksel kullanılmıştı. Hastalarımızın biri dışında tümü KT almış olup eşzamanlı KT alan 49 olguda RP oranı %14 bulundu. Eşzamanlı KT alan olgularda RP oranlarının artmamış olması bu hastalarda akciğer V5 değerinin  $\leq$ %65 olması ile ilişkilendirildi.

Kişiler arasında normal doku toksisitesinin değişken olması ve radyoduyarlılık açısından biyolojik varyasyon görülmesi RP'ni öngörmeye biyolojik belirleyicilerin rolüne dikkati çekmiştir (41). Plazma TGF- $\beta$ 1 bir sitokin olup RT sonrası fibroblast proliferasyonunu başlatarak ekstrasellüler matrikste artışa ve doku hasarına neden olur (64,65). Tedavi öncesi miktarı anlamlı bulunmamış olup, tedavi sırasında ve sonrasında persistent veya artan değerlerin RP olasılığını öngördüğünü, tedavi sırasında normalizasyonu ile doz artırımında faydalı olabileceği vurgulanmaktadır (66,67,68). Ayrıca tümörden TGF- $\beta$ 1 üretimine bağlı olarak büyük volüm ve MLD ile korele olduğu bildirilmektedir (68,69). Son zamanlarda ilgi çeken bir başka konu da RP model tahmininde SNPs formunda genetik bilgilerin rolü olabileceğidir. Bir çalışmada küratif RT verilen 141 olguda MLD ile ilişkili 5 farklı genotip ile RP tahmini modelinin RP'li olguların %96'sında doğru bilgi

akışı sağladığı görülmüştür (42). Bu model ile olguların %59'unda 5 Gy'den fazla doz değişikliği ölçülmüş olup NTCP ile %20 olasılık için her bir genotip için %6 doz farkı bildirilmiştir. Ayrıca NTCP olasılığı %17-23 arasında alındığında akciğerin doz kısıtlayıcı rolünün azaldığı ve NTCP %23 sınırı ile doz artırımının mümkün olduğu görülmüştür. Bu model ile MLD 14.47 Gy bulunan bir hastada bu sınırın 3DCRT ile sağlanamadığı (19.48 Gy) oysa IMRT (12.77 Gy) ve proton tedavisi ile (8.45 Gy) toplam doz azaltılmadan toksisitenin azaltılabileceği vurgulanmıştır. Tek başına SNPs model kullanımı henüz kabul görmemiş olup tedavi kararında yardımcı olabileceği ancak diğer faktörlerin de göz önüne alınması gerektiği belirtilmektedir. Nitekim bu çalışmada olguların %23'ünde (32/141) genotipleme modeli ile spinal kord-özafagus-kalp dozları yüksek bulunmuş olsa da tümör kontrolünün primer amaç olması nedeniyle tanımlanan dozun verilmesinin uygun bulunabileceği vurgulanmaktadır.

Radyoterapi alan hastalarda tedaviyi ve yüksek doz verilmesini kısıtlayan bir diğer toksisite tedavinin 2.-3. haftasında başlayan akut özafajittir. Standart 60 Gy RT alan hastalarda %5 akut özafajit görülürken doz arttıkça ve özellikle eşzamanlı platin-taksanlı kemo-RT ile akut G3-4 özafajit insidansının arttığı (%4.5-%46) bildirilmiştir (13,58,70,71). Eşzamanlı kemo-RT alan olgularda ciddi akut özafajit için eşik doz değeri V55 <%50 ve maksimum doz <75 Gy olarak bildirilmekte olup nodal evre, özafagus dozu, toplam tedavi süresi, RT tekniğine dikkat çekilmiştir (4,72). Çalışmamızda akut özafajit medyan 3. haftada %48 bulunmuş olup hiçbir hastada G4-5 özafajit gelişmedi. 55 Gy alan özafagus volümü RP olmayanlarda anlamlı olarak daha az bulundu. Ayrıca; özafagus mean ve V55 dozları ile akciğer V40-V50, tümör BED<sub>3(Gy)</sub>, tümör BED<sub>10(Gy)</sub> arasında negatif korelasyon bulunuyordu. Tümör BED arttıkça kalp-özafagus ve akciğer dozimetrik değerlerinin azalmasının tedavi tipi ile ilişkili olduğu, dolayısıyla 3DCRT ve IMRT ile daha iyi normal doku korunması ile birlikte daha yüksek doz verilebildiği görüldü. Ayrıca MLD <20 Gy olması ile özafagus dahil tüm organ dozlarının daha az olduğu görüldü.

Akciğer kanserli hastaların çoğu hastalık progresyonundan ölürlür. Ancak küratif kemo-RT alan hastalarda tedavi öncesi kardiyopulmoner durum ve tedavi sonrası geç komplikasyonların sağkalım ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir (6,73). Tedavi sonrası uzun süre izlenmiş küçük hücreli akciğer kanserli olguları içeren bir çalışmada %18 pulmoner, %11 kardiyak komplikasyon bildirilmiş olup tedaviden sonra 2.-3. yıldan itibaren komplikasyonlara bağlı ölümün arttığı bildirilmiştir (74). Geç pulmoner toksisite RT sonrası birkaç ay içinde başlayan, başlıca fibroblast proliferasyonu, kollagen birikimi ve normal akciğer yapısının destrüksiyonu ile karakterize bir süreç olup sitokin ve büyüme faktörleri rol oynamaktadır (4,21,75). Graham ve ark.nın çalışmasında RF'inin moleküler, histopatolojik ve klinik olarak RP'den farklı olduğu, RP sekeli ile direkt ilişkili olmadığı, eşik dozun 30-40 Gy olduğu belirtilmektedir (7). Meme kanserli hastalarda RF'nin 6 ayda pik yaptığı ve 12-18 ayda stabil hale geldiği bildirilmiştir (21). İki boyutlu RT ile %28 oranında RF bildirilirken 3DCRT ile %8.3 bulunmuş olup KPS, RP, MLD ve akciğer volüm dozları ile korelasyon bildirilmiştir (13,27). Kong ve ark.nın doz artırımı çalışmasında semptomatik (G2-3) fibrozis 7 aydan sonra %13.8 oranında görülmüş olup semptomatik fibrozis olanların %73'ünde G2-3 RP'nin var olduğu bildirilmiştir (33). Bu çalışmada RF'nin RP'den farklı olarak mean total akciğer volümünün küçüklüğü nedeniyle kadınlarda daha fazla olduğu, NTCP-MLD-V20 ile ilişkili bulunduğu da belirtilmektedir. Konformal tedaviler sonrasında RF insidansı konusunda henüz görüş birliği yoktur. Aynı dozla ışınlanan hastalarda bile normal akciğer volümü, tümör çapı, lokalizasyon, ışın yerleşimine göre akciğer dozu büyük değişiklik göstermektedir. Prediktif faktörlerin ortaya konması, radyoduyarlılığın belirlenmesi, kişiye özgü tedavi planı oluşturulması yanında normal doku koruyucuları kullanımı ile geç toksisitenin azaltılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir (76,77).

Çalışmamızda medyan 15 aylık izlem süresi içinde hiçbir hastada kronik özafajit görülmedi. Medyan 6 ayda (6-8 ay) 4 olguda (%7, 4/59) perikardiyal sıvı gelişti ancak ölen 3 olguda ölüm nedeni progresyon, adrenal yetmezlik ve enfeksiyon olarak belirlendi. Opere olan veya RT sonrası 6

aydan daha fazla izlenmemiş olanlar çıkarıldığında %18 olguda (8/45) medyan 12 ayda (6-26 ay) RF geliştiği ve sadece birinde daha önce RP varolduğu görüldü.

Radyoterapi; toplam tümör dozu, fx dozu, tedavi süresi, radyasyon tipi, doku-organ ya da tümörün radyoduyarlılığına bağlı olarak farklı biyolojik etki gösterebilmekte olup farklı fx dozu kullanımı durumunda L-Q modele göre 2 Gy/fx için doz eşdeğeri BED olarak adlandırılmaktadır (46). Akciğer normal doku geç komplikasyonları için  $\alpha/\beta = 3$  Gy, akut komplikasyonlar ve akciğer tümörü için  $\alpha/\beta = 10$  Gy bildirilmiştir. Normal doku ve tümör arasındaki radyoduyarlılıktan kaynaklanan bu fark normal doku komplikasyonlarını artırmadan tümöre en yüksek dozu verebilecek en uygun tedaviyi seçebilmemize olanak vermektedir. 3DCRT ve IMRT gibi yeni teknoloji konformal tedaviler ile normal doku korunması artmış ve tümöre daha yüksek doz verilebilmesi olanaklı kılınmıştır (23-29). Öte taraftan yeni teknoloji ile yüksek BED dozları alanlarda düşük doz alan akciğer volümlerindeki artışın RP olasılığını artırabileceği tartışmaları halen devam etmektedir (29,35,48, 49). Literatürde MLD için bildirilen cut-off değerleri 15-20 Gy arasında değişmektedir (21,22,28,29,33,37,38,50). MLD için heterojenite düzeltmesi yapılması ile RP riskinin %4 daha az olduğu bildirilmektedir (34). Bir diğer güncel konu dozimetrik faktörlerin farklı yöntemlerle değerlendirilmesidir. Wang ve ark.nın çalışmasında total akciğer volümü GTV çıkarılarak elde edildiğinde MLD mean-maksimum farkın 3.3-7.5 Gy olduğu gösterilmiştir (78). Bu çalışmada %30 G2 RP için eşik doz MLD-GTV 22.4 Gy iken MLD-PTV 18.8 Gy bulunmuş olup MLD-GTVnin klinik RP olasılığını daha doğru tahmin edebileceği vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda heterojenite düzeltmesi ve MLD-PTV kullanılmıştır. Hastalarımızda MLD cut-off değeri >21.35 Gy bulunmuş olup RP açısından anlamlılık gözlenmedi. MLD  $\geq 18$  Gy için izlem süresi anlamlı olarak daha kısa olmasına rağmen RP ve diğer toksisitelerden ölümle ilişkilendirilemedi. MLD  $\geq 18$  Gy ile mid-RTHb değerinde azalma olması tedavi gruplarından ziyade eşzamanlı KT kullanımı gibi diğer faktörlerle ilişkilendirildi. MLD <20 Gy olanlarda >59.4 Gy alanların oranı daha fazla bulundu. Yüksek doza rağmen

MLD'nin 20 Gy altında tutulabilmesinin küçük tümör volümü ve/veya nodal tutulum olmamasına bağlı olduğu düşünöldü. Erken evre olguların %67'sinde MLD <20 Gy olması bu görüşü destekliyordu. MLD <20 Gy olanlarda tümör BED<sub>3(Gy)</sub> ve tümör BED<sub>10(Gy)</sub> daha fazla iken 63 Gy altı-üstü dozlarla MLD ilişkisi gösterilemedi. Toplam doz arttıkça tümör BED<sub>3(Gy)</sub> ve tümör BED<sub>10(Gy)</sub> dozlarının artması, ancak toplam doz ile MLD-NTCP arasında negatif korelasyon olması da tedavi grupları arasında BED<sub>3(Gy)</sub> ve BED<sub>10(Gy)</sub> açısından anlamlı fark olmasına rağmen (3DCRT ve IMRT grubunda daha yüksek) MLD açısından niçin fark olmadığını açıklamakta ve tedavi planlamasında sadece MLD'nin dikkate alınmasının yetersiz kaldığını vurgulamaktadır. Fraksiyon dozu 1.8 Gy alındığında tümör dozu 59.4 Gy ve 63 Gy için sırasıyla; BED<sub>3(Gy)</sub> 95.04 Gy ve 100.8 Gy ve BED<sub>10(Gy)</sub> 70.09 Gy ve 74.34 Gy olmaktadır. Buna göre MLD'nin 20 Gy altında tutulabildiği terapötik aralığın 59.4 Gy ile 63 Gy arasında dar bir doz aralığında olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda; tümör BED artışına rağmen bloklü konformal tedaviye kıyasla 3DCRT ve IMRT ile tedavi edilenlerde kalp, özafagus ve akciğer V30-40-50 dozlarının daha az olmasının daha iyi normal doku korunmasına bağlı olduğu düşünölmüştür. Kalp-özafagus-akciğer organ dozlarının birbiri ile pozitif korelasyonu beklenen bir sonuç olup çalışmamızda da gözlenmiştir. Farklı tedavi tiplerine göre MLD ve V20 açısından fark bulunmazken; 3DCRT ve IMRT ile düşük doz alan akciğer volümlerinin arttığı (V5-V10) gözlendi. Bu sonuçlar bize tedavi şekline karar verirken sadece MLD ve V20 değerlerini dikkate almamızın yetersiz olduğunu, düşük doz alan büyük volüm dozları (V5, V10) ve yüksek doz alan küçük volüm dozlarına da (V40, V50) dikkat etmemiz gerektiğini göstermektedir.

Küratif RT alan KHDAK'li olgularda LK'un sağlanması ile sağkalımın artırılması hedeflenir. Tedavi yanıtının LK ile ve LK'unda sağkalım ile ilişkisi bilinmektedir (4). RTOG 73-01 çalışması ile 60 Gy standart konvansiyonel RT ile LK %50 ve 5 yıl GSK %5-10 olup LK olanlarda 3 yıl GSK %22 iken LK olmayanlarda %10 bildirilmiştir (4). Lokal kontrolde HFX RT ve RT'e KT eklenmesi ile orta derecede kazanç elde edilmiştir. 63 Gy ile ardışık, eşzamanlı kemo-RT veya 69.6 Gy HFX RT ile eşzamanlı KT uygulanan

randomize RTOG 94-10 çalışmasında yanıt (%70) ve 5 yıl GSK (%16) eşzamanlı kemo-RT lehine bulunmuş ve LK %70 oranında sağlanmıştır (79). Bu çalışmada eşzamanlı kemo-RT kullanımı ile GSK artışı uzak metastazın azalmasından çok lokorejyonel kontrol artışına bağlanmıştır. Randomize olmayan doz artırımı çalışmalarında gerek tek başına RT, gerekse ardışık veya eşzamanlı kemo-RT ile doz artırımı GSK artışı ile ilişkili bulunmuştur (80,81,82). Kong ve ark 3DCRT ile primer tümör ve tutulu nod ışınladıkları olgularda 5 yıl GSK oranlarını 63-69 Gy ile %4, 74-84 Gy ile %22, 92-103 Gy ile %28 bildirmektedir (80). Eşzamanlı kemo-RT ile optimal RT doz-fx rejimi tartışmalı olup maksimal tolere edilebilen doz çalışmaları 74 Gy'in %14 geç  $\geq$ G3 toksisite ile uygulanabilir olduğunu göstermiştir (83). Ancak 60 Gy standart doza karşı 74 Gy ile kemo-RT'yi karşılaştıran randomize RTOG 0617 çalışmasında 74 Gy'in üstünlüğü gösterilememiş olup toksisiteye bağlanmıştır (84).

Bu çalışmalarda, LK ve GSK artışının BED ile ilişkisi de değerlendirilmiştir (80,82,83). Machtay ve ark. 60-69.6 Gy RT uygulanmış 7 RTOG çalışmasının analizinde tümör dozunun medyan BED ve zamana göre düzeltilmiş medyan BED değerinde her 1 Gy artış ile lokorejyonel kontrolün %3, GSK'ın %4 arttığını göstermiştir (82). Ancak bu analizde doz artışına rağmen LK oranları %40-50 bulunmuştur. Tümör sterilizasyonu için gereken doz 80-100 Gy olup lokal kontrolün yüksek doz ile artırılması çabaları normal doku tolerans dozları nedeniyle kısıtlı olmaktadır. Ayrıca konvansiyonel RT sırasında oluşan tümör repopulasyonu nedeniyle dozlar yetersiz kalmaktadır. Radyobiyojik çalışmalar en iyi LK'un <5 hf tedavi ile sağlanacağını, >6.5 haftayı geçen tedavilerde her 1 gün uzamanın GSK'ı %2 azaltacağını göstermiştir (85,86). Bu sorunu çözmek amacıyla toplam tedavi süresinin kısaltılması ve toplam dozun artırılması şemaları gündeme gelmiştir. Akselere veya HFX RT uygulanmış 10 çalışmanın meta-analizinde konvansiyonel doza karşın 5 yılda %2.5 GSK faydası elde edildiği bildirilmektedir (87). Hoffman ve ark.nın çalışmasında da eşzamanlı KT ile hipofraksiyasyon kullanıldığında tedavi süresinin kısaltılması ile tümör dozunda %2.5-21 ve biyolojik tümör dozunda %3.3-%36.6 kazanç elde

edildiği, olguların %79'unun bu tedaviyi tolere edebildiği ve riskli organ dozlarının kabul edilebilir sınırlar içinde olduğu gösterilmiştir (88).

Yeni teknoloji ile RT şemaları normal doku dozlarını ve toksisiteyi azaltarak LK ve GSK'ı artırabilir. Murshed ve ark 6 alan IMRT ile 63 Gy verilen olgularda akciğer, kalp, özafagus dozlarında azalma ile hedefin daha iyi kapsanması ve RP'de %10 azalma bildirmişlerdir (89). Lievens ve ark IMRT ile 3DCRT'e göre maksimum normal organ korunması ile %18 doz artışı (8.6-14.2 Gy) elde edildiğini ve bu avantajın nodal metastazlı ve büyük tümörlerde bile sağlandığını bildirmişlerdir (90). Liao ve ark.nın 2004-2006 arasında 63 Gy RT alan 737 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında IMRT ile 3DCRT'e göre lokorejonel ve uzak metastazsız sağkalımda fark olmadığı halde medyan GSK'ın arttığı (1.4 yıl & 0.85 yıl) ve bunun da IMRT ile akciğer V20 dozundaki azalmaya paralel olarak RP oranlarındaki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir (%8 ve %32) (91). Aynı merkezin 357 hastalık kohort çalışmasında RP açısından tedavi tipi karşılaştırılmıştır (48). Standart 2 alan oblik boost ile 2 karşılıklı paralel alan tedavisi, 3 ve 4 alanlı 3DCRT ile karşılaştırılmış,  $\geq$ G3 RP-MLD ilişkisinin tedavi tipine göre sırasıyla keskin-orta-az olduğu bulunmuştur. MLD <20 Gy olanlarda tedavi tipi açısından fark bulunmamış ancak, MLD 23-26 Gy olanlarda RP insidansı 3-4 alan 3DCRT ile %30-35 iken 2 alan RT ile %45-60 bildirilmiştir. Bu çalışma sonuçları; MLD yerine LKB modeli ile efektif doz ölçümünün ciddi RP riskini daha doğru tanımlandığını vurgulamış ayrıca; aynı MLD dozuna sahip hastalar arasında küçük volüme yüksek doz vermenin, büyük volüme düşük doz vermekten daha kötü olduğunu desteklemiştir. Lokal nükslerin çoğunun primer tümör içinde olması ve tedavi sırasında 5 mm tümör hareketinin >%50 olması nedeniyle, tümör hareketinin önlenmesi, görüntü eşliğinde RT uygulanması gibi immobilizasyon teknikleri yanında tümörün doğru sınırla alınması da önem kazanmaktadır (4). Görüntüleme eşliğinde ve adaptif/fonksiyonel görüntüleme ile RT uygulamaları volümün küçültülmesi ve geç etkilerin azaltılması, ayrıca tümör içindeki yüksek riskli bölgede boost dozu ile yüksek doza çıkılması, radyodirençli hastaların seçimi, TY ve uzak metastaz olanlarda gereksiz tedaviden kaçınılması yoluyla terapötik oranı artırabilir

(4,92,93,94). Küratif tedaviye rağmen %50 oranında görülen uzak metastazlar nedeniyle; yeni moleküler ajanların kullanımı ile tolerabl toksisite ile RT sensitizasyonu ve uzak metastazların azaltılması da terapötik oranın artırılması için bir diğer yöntem olabilir (4,95,96).

Konformal tedavilere kıyasla proton RT'si yüksek doza rağmen özafajit ve RP oranlarını azaltmada bir diğer seçenektir (97,98,99). Farklı RT tekniklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Evre I olgularda GSK ve HSK açısından SBRT, proton, karbon-iyon tedavilerinin konvansiyonel konformal tedaviye üstünlüğü gösterilmiştir (100). Evre I KHDAK'li olgularda SBRT ile BED >100 Gy verilmesi ile %90 LK ve GSK artışı bildirilmektedir (101,102,103). Zang ve ark. meta-analiz ile SBRT ile tedavi edilen EI olgularda BED açısından düşük (<83.2 Gy), orta (83.2-106 Gy) orta-yüksek (106-146 Gy) ve yüksek dozu (>146 Gy) karşılaştırmışlardır (104). Bu çalışmada 2-3 yıl GSK-LK artışı ve kabul edilebilir yan etki oranları ile (%0-28) orta ve orta-yüksek doz güvenli bulunmuş ve T1 tümör için orta doz yeterli iken, T2 tümör için orta-yüksek doz daha iyi bulunmuştur. Konvansiyonel fx ile 63 Gy için BED<sub>10(Gy)</sub> 75.6 Gy olup yukarıdaki çalışmaya göre tümöre verilmesi gereken dozun en az 70 Gy (BED<sub>10(Gy)</sub> =84 Gy) olması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Lokal ileri KHDAK'lerinde de doz artırımı için konvansiyonel doza SBRT ile ek doz verilmesi bir diğer yöntem olabilir. Hepel ve ark 50.4 Gy ardından SBRT ile 16-28 Gy boost dozu uyguladıkları çalışmalarında kümülatif akciğer V20 ≤%30, V5 ≤%55 tutulabilmiş olup normal doku toleransı aşılmadan yüksek doz verilebilmiştir (105). Bir diğer çalışmada da 60 Gy konvansiyonel doz ardından SBRT boost dozu ile rezidü tümöre >100 Gy verilmiş, akut RP %11 bulunmuş, G4-5 toksisite görülmemiştir (106). Bu çalışmada; MLD, akciğer V2.5-V5-V10-V20 değerleri, RP ile ilişkili bulunmamış olup BED>100 Gy ile LK %83 olsa da EI olgulardan daha az olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda mean tümör BED<sub>10(Gy)</sub> değeri 74.34 Gy (70-84 Gy) bulunmuş olup literatürde tümör kontrolü için bildirilen en az BED<sub>10(Gy)</sub> (84 Gy) sınırına ulaşamadığı görülmüştür. Ancak bloklu tedaviye göre 3DCRT (74 ve 78 Gy, p <0.001) ve IMRT (74 ve 80 Gy, p <0.001) ile daha yüksek



BED10<sub>(Gy)</sub> dozu verildiği görülmüştür. Sağkalım avantajının 59.4 Gy-63 Gy doz aralığında sınırlı olması ise yüksek doz kullanılan olguların daha ileri evrede olması, hasta sayısının ve izlem süresinin azlığına bağlanmıştır.

Günümüzde, akciğer tümörlerinin tanı, evreleme, tedavi yanıtı değerlendirmesinde PET/BT'nin BT'e üstünlüğü gösterilmiştir (107,108,109). Tedavi volümlerinin daha doğru belirlenmesi ve sınırlı alanla ışınlama yapılabilmesi de PET/BT ile mümkün olmuştur. Elektif nodal ışınlama yapılmaması ile hedef volümün küçültülerek daha fazla doz verilebileceği ve LK'un %5-10 artırılabilmesi varsayılmaktadır (110). Bilgisayarlı tomografi ile nodal evreleme yapılan bir çalışmada kısa aksı  $\geq 1$  cm olan nodların dahil edildiği tutulmuş alan RT'si (IFRT) ile elektif nodal ışınlama (ENI) karşılaştırılmıştır (111). 3DCRT ile IFRT kolunda 68-74 Gy, ENI kolunda 60-64 Gy verilen bu çalışmada; IFRT kolunda, yanıt (%90 ve %79), 5 yıl LK (%51 ve %36), 5 yıl GSK (%25.1 ve %18.3) daha fazla, gerek RP (%17 ve %29) gerek diğer toksisiteler daha az bulunmuştur. Öte taraftan, meta-analizlerle PET ile nodal evre doğruluğu %90 bulunmuş olup hedef volüm doğruluğunda olguların %25-50'sinde artış gösterilmiştir (112,113,114). Ayrıca PET ile planlamada izole nodal nüks oranlarının azaldığı ve ENI'nin güvenle bırakılabileceği bildirilmektedir (115). Gerek tedavi öncesi gerek tedavi sonrası yanıtla ilişkili tümör ve nodal SUVmax değerlerinin sağkalımla ilişkisi birçok çalışma ile doğrulanmıştır (108,116,117). Bu çalışmalarda SUVmax eşik doz değeri için 2.5-15 arasında farklı cut-off değerleri bildirilmektedir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET/BT zamanı da sorgulanması gereken bir diğer konudur. Bir çalışmada küratif RT/kemo-RT alan KHDAK'li hastalarda 2. ay PET/BT ile tam yanıt olması lokorejyonel-uzak nüks ve sağkalım için anlamlı bulunmuştur (118). Güncel bir çalışmada küratif RT sonrası izlemde BT'e kıyasla PET/BT ile özellikle asemptomatik hastada nüksün erken tanınması ve küratif tedavi oranının artırılmasının mümkün olduğu gösterilmiş olup PET/BT zamanı için 3. ay cost-efektif bulunmuştur (119). Paklitaksel-karboplatin ile 45 Gy HFX RT'nin kullanıldığı bir çalışmada EIII 65 olguda kemo-RT öncesi, kemo-RT sırasında 2. haftada ve kemo-RT sonrası 2. haftada PET/BT ile yanıt değerlendirilmiştir (93). Bu

çalışmada tedavi sırasındaki PET/BT'de tümör SUVmax. değerinde >%60 azalma ile anlamlı 5 yıllık GSK farkı bulunmuştur (%60 ve %15). Metabolik yanıt <%25 olanlarda ise 5 yıllık GSK'ın %5'ten az olduğu görülmüş olup PET/BT yanıtının tedavi sonuçları ve sağkalım için en iyi prediktör olduğu vurgulanmıştır. Ancak PET/BT ile nodal rezidü tümör hücrelerini tanımlama sensitivite ve spesifitenin primer tümöre kıyasla daha az olduğu da bildirilmektedir. Özetle PET/BT ile evreleme, tedavi planlama ve izlem yapıldığında gereksiz tedaviler önlenir, sağkalım öngörülebilir, artırılabilir ve erken nüks tanısı ile kurtarma tedavileri yapılabilir.

Çalışmamızda; RT sonrası objektif yanıt oranları 6. haftada %93, 6. ayda %64,5 bulundu. Altıncı hafta ve 6. ay yanıtla dozimetrik veriler arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ancak yanıtla sağkalım artışı gözlemlendi (sırasıyla; GSK için: 28 & 16 ay, p=0,02 ve 30 & 19 ay, p= 0,009, HSK için: 24 & 7 ay, p=0,001 ve 27 & 7 ay, p=0,001). Tedavi sonrası cerrahi uygulanan ve/veya patolojik tam yanıt olanlarda sağkalım avantajı gösterilememiş olup hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Radyoterapi öncesi nodal SUVmax ve RT sonrası tümör SUVmax  $\leq 10$  olanlarda GSK anlamlı olarak daha iyi bulunurken (sırasıyla; 26 & 20 ay, p=0,06 ve 28 & 12 ay, p=0,009), RT öncesi nodal SUVmax  $\leq 10$  olanlarda HSK anlamlı olarak daha iyi bulundu (23 ve 13 ay, p=0,04). PET/BT ile yanıt değerlendirmesi RT sonrası 3. ayda yapılmış olup PET/BT yanıtının GSK için anlamlı olmasına karşın BT ile değerlendirilen 3. ay yanıtın anlamlı bulunmaması tümör volümündeki küçülmenin yavaş ve uzun sürede olduğunu, metabolik yanıtın ise daha erken geliştiğini doğrulamaktadır.

Dozimetrik faktörlerle sağkalım ilişkisini inceleyen bir çalışmada RT başlangıcından itibaren 6 ay içinde %21.5 erken ölüm görülmüş ve PTV >700 cc ve komorbidite ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (120). Küratif RT alan akciğer tümörlü olgularda T ve N evresinden bağımsız olarak büyük tümör volümünün ilk 18 ay içinde ölüm artışı ile ilişkili olduğu, volümün her 2 katına çıkışı ile GSK'ın %6 azaldığı bildirilmektedir (121). Zaman içinde volüm-sağkalım ilişkisi değişikliğinin; tümör kök hücre sayısına, radyoduyarlılığa, tümörün metastatik potansiyeline ve komorbiditeye bağlı olduğu

düşünülmektedir. Ancak 18 aydan sonra volüm-sağkalım ilişkisinin gösterilememiş olması nedeniyle hastalara küratif kemo-RT kararının sadece tümör çapına bağlı olarak verilmemesi gerektiğini ve RT etkisinin GSK ile değil HSK ile ölçülmesinin daha doğru olacağı da vurgulanmaktadır. Öte taraftan erken evre olgularda yüksek BED'un büyük tümör volümünün negatif etkisini geriletebileceği vurgulanmaktadır (122). Literatürde evre III KHDAK'li olgularda RT, kemo-RT ve eşzamanlı kemo-RT ile medyan ve 3 yıl GSK oranları, sırasıyla; 10-12 ay, 13-15 ay ve 16-17 ay, %10-15, %15-20 ve %20-30 oranında bildirilmektedir (4,70,79). Eşzamanlı kemo-RT ile yanıt %70, lokal nüks %30 ve 3 yıl HSK %16 bildirilmektedir (70,79). Akciğer kanserli hastalarda sağkalım üzerinde etkili olan en önemli prognostik faktörler(PF): düşük KPS, ileri evre ve kilo kaybı olarak bildirilmektedir (4). Ayrıca; ileri yaş, cinsiyet, sigara paket/yıl, aile öyküsü, serum albumin seviyesi, serum Hb seviyesi, histopatolojik tip, grad, tümör çapı gibi klinik ve KT kullanımı, KT zamanı, RT dozu, fx dozu, dozimetrik faktörler gibi tedaviye ilişkin birçok PF tanımlanmıştır (4,13,123,124,125). CALGB çalışmasında  $\geq 2$  PF varlığı "kötü prognostik grup" olarak değerlendirilmiş ve 5 yıl GSK daha az bulunmuştur (%4.7 ve %18.8) (124). Cinsiyet, KPS, FEV1, tutulu nod sayısı, GTV ve CEA tümör marker ile düşük-orta-yüksek risk ile 2 yıl GSK tahmini için prognostik model çalışmaları %60-70 doğruluk göstermiş olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir (126).

Çalışmamızda medyan ve 2 yıl GSK 27 ay ve %51, medyan ve 2 yıl HSK 18 ay ve %42 bulunmuş olup literatür ile karşılaştırılabilir bulundu. Onbeş aylık izlem süresi içinde lokoregional rekürrens %9, uzak metastaz %26 olup izlem süresinin kısa olmasına bağlandı. Sigara paket/yıl  $\leq 50$  olanlarda 3. ay yanıtın daha fazla olması ancak GSK farkı bulunmaması ayrıca sigara paket/yıl  $\leq 30$  olanlarda GSK'ın daha az olması, hasta sayısı ve diğer prognostik faktörlerin varlığı ile ilişkilendirildi. Univaryat analizde; dozimetrik faktörler, KT kullanımı ve yanıt dışında sağkalımı etkileyen diğer PF'ler; yaş, evre, tümör çapı olarak bulundu. Diğer PF ile sağkalım arasında anlamlılık gözlenmedi. Doz  $>59.4$  Gy ile GSK ve HSK'da anlamlı artış bulunmuş olup  $>63$  Gy ile GSK'ın azaldığı görüldü. Doz artışının sağkalım

üzerindeki olumlu etkisi birçok çalışmada gösterilmiş olsa da çalışmamızda sağkalım avantajının 59.4-63 Gy doz aralığında (mean tümör BED<sub>3(Gy)</sub> >100.8 Gy, mean BED<sub>10(Gy)</sub> >74.34 Gy) sınırlı olmasının nedeni yüksek doz kullanılan olguların (3DCRT, IMRT) daha ileri evrede olması, hasta sayısının ve izlem süresinin azlığına bağlanmıştır. Hastalarımızda tümör yüksek BED dozu ile riskli organ dozları arasında düşük doz alan akciğer volümleri (V5, V10) dışında olumsuz ilişki gösterilememiş olup yüksek BED dozu verilenlerde GSK'daki azalmanın diğer prognostik faktörlerle ve hasta sayısı ile ilişkilendirilebileceği düşünüldü. Benzer şekilde günlük yüksek fx dozu ile GSK'ın ve HSK'ın daha az bulunmasının nedeni yüksek fx dozunun kullanıldığı konformal tedavi (3DCRT-IMRT) grubundaki hasta sayısının azlığına ve diğer prognostik faktörlerin varlığına bağlanabilir. Medyan GTV-PTV1-PTV2 volümü sırasıyla; 194 cc, 568 cc, 828 cc olup tedavi grupları arasında ve sağkalımla anlamlı ilişki bulunamadı. Planlama target volümün %95'inin aldığı doz bloklü tedaviye göre 3DCRT ve IMRT gruplarında daha fazla bulundu (p <0.001) ancak sağkalımla ilişkisi gösterilemedi. Multivaryat analizde; GSK artışı için 6. ay yanıt 11 kat, fx dozu 1.8 Gy olması 9 kat, MLD <18 Gy 4 kat anlamlı bulunurken, HSK artışı için 6. ay yanıt 16 kat, doz >59.4 Gy 5.6 kat, tümör BED<sub>3(Gy)</sub> ≤100,8 Gy olması 6.3 kat anlamlı bulundu.

Çalışmadaki hastalarımızın %29'unun medyan 13 ayda (aralık: 8-29 ay) öldüğü görüldü. Komorbidite ile RP ve GSK arasında direkt ilişki bulunamadı. Univaryat analizde kalp mean ve V40 dozlarının sağkalımı olumsuz etkilediği görülmesine rağmen KT'e bağlı enfeksiyonla ölen bir olgu dışında hiçbir hastada tedavi komplikasyonuna bağlı ölüm görülmemiş olması, diğer nedenlerle ölenlerde tedavi komplikasyonlarının ayırıcı tanısının yeterince değerlendirilememiş olabileceğini ve dolaylı olarak altta yatan mevcut komorbid hastalığın aktive olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Hasta sayısı ve izlem süresinin az olması dışında çalışmamızın kısıtlı yönlerinden biri ise tedavi öncesi SFT değerlerine ulaşılmamış olmasıdır. Konformal RT (ve/veya KT) ile küratif tedavi edilen akciğer kanserli hastalarda KOAH varlığında MLD, akciğer V20-V45 ve NTCP ile RP ilişkisi

gösterilmiştir (127). Küratif RT almış 47 olguda ipsilateral akciğer için NTCP model ve SFT ile  $\geq G2$  RP tahmini anlamlı bulunmuştur (128). Park ve ark.nın çalışmasında da küratif kemo-RT almış ve  $\geq G2$  RP gelişmiş olgularda dozimetrik faktörler ile RT öncesine göre SFT azalması arasında anlamlı ilişki bildirilmektedir (50). Eşzamanlı kemo-RT'nin IMRT ile uygulandığı bir çalışmada da dozimetrik faktörler yanında KOAH varlığı ve FEV1 ile  $\geq G3$  RP arasında anlamlı ilişki bildirilmektedir (62). Kemo-RT alan olgularda zaman içinde FEV1'de  $< \%80$  azalma olmasının sağkalımı azalttığı bildirilmiş olup SFT'nin yaş, sigara kullanımına devam etme, pasif sigara maruziyeti, komorbid hastalık varlığı, KT kullanımı ile birlikte ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır (73). Yeni tekniklerle dozimetrik avantaj sağlansa da uzun dönem SFT değişikliklerinin etkisi henüz değerlendirme aşamasında olup dikkate alınmalıdır (91). Modern teknikle ışınlanan (3DCRT, IMRT, proton RT) ve  $\%82$ 'si platin-taksanlı KT almış KHDAK'li hastaların dahil edildiği bir çalışmada zaman içinde SFT'nin olumsuz değişimi gösterilmiş olup DLCO azalması ile tedavi öncesi DLCO, GTV, akciğer-kalp dozimetrik faktörler, total RT dozu anlamlı bulunmuştur (129). Bu çalışmada diğer tedavilere kıyasla 3DCRT'nin sonuçları daha kötü etkilediği bildirilmektedir.

**Sonuç olarak;** küratif RT öncesi planlamada total, fx ve normal organ dozlarının literatürde bildirilen ve DVH'lar ile belirlenen eşik doz değerlerini aşmamasına dikkat edilmesi ile komplikasyonların azaltılabileceğini söyleyebiliriz. Çalışmamızda henüz ideal ve yeterli bir dozimetrik prediktör olmamasına rağmen klinikte kolay ölçülmesi nedeniyle MLD, akciğer volüm % dozları ve LKB model ile NTCP hesabının RP tahmininde kullanılabileceği görülmüştür. Hastaya uygun RT tekniğini seçerken düşük doz alan büyük volüm dozları (V5, V10) ve yüksek doz alan küçük volüm dozlarına da (V40, V50) dikkat etmemiz gerektiği ortaya konmuştur. Çalışmamız RP risk tahmini için MLD ile NTCP arasında doğrusal bir korelasyon bulunduğunu, eşzamanlı KT alanlarda riskli organ dozlarına dikkat edilmesi gerektiğini göstermiştir. Ayrıca standart bloklu konformal tedavilere göre 3DCRT ve IMRT gibi konformal teknikler kullanıldığında hedef volüme daha yüksek tümör BED

dozu verilebileceği, PTV%95 dozunun daha fazla olduğu, kalp-özafagus-akciğer dozlarının azaltılabildiği ve normal dokunun daha iyi korunduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda 3DCRT ve IMRT tedavileri arasında akciğer V5-V10 dozu dışında diğer dozimetrik faktörler, akut yan etkiler, sağkalım farkı olmamasına rağmen IMRT ile yan etkileri artırmadan doz artırımı avantajı olması nedeniyle hastaya en uygun RT tekniğinin seğilmesi konusuna dikkatimizi çekmiştir. MLD'nin 20 Gy altında tutulabildiği doz aralığının 59.4-63 Gy arasında olduğu görölmüş olup terapötik aralığın artırılabilmesi için adaptif RT tekniklerinin uygulanmasının faydalı olabileceği düşünölmüşür. Yanıt değerlendirmesinin BT yerine PET/BT ile yapılmasının tedavi sonuçları açısından daha iyi prediktör olduğu ortaya konmuştur. Erken yanıt değerlendirmesinin hastaya özgü tedavi seçimi ve sağkalım açısından (ek RT dozu, adaptif RT, farklı KT rejimi) faydalı olabileceği söylenebilir.

Günümüzde kişiye özgü tedavi "Theragnostik yaklaşım" bilgiye dayalı olarak şekillenmeye başlamıştır. Daha iyi volüm tanımlama, görüntöleme, yanıt değerlendirme, modern teknoloji, yeni KT ilaçları, PF'in daha iyi belirlenmesi ile RTOG 9410 alışması ile elde edilmiş olan 2 yıl GSK oranları %37'den %49'a artmış, toksisite ise %15'den %8'e azalarak terapötik oran (Tümör kontrol olasılığı/NTCP; %90 LK, %40 NTCP) 2.25'den 9'a yükselmiştir (79,130).

**Çalışmamız; gelecekte kliniğimizde tedavi edilecek akciğer kanserli hastalarımızda tedavi ve izlem kararımızı etkileyecek olup hedefimiz kişiye özgü tedavi ile terapötik oranın artırılmasıdır.**

## KAYNAKLAR

- 1- [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov) 2013
- 2- [www.cancer.org](http://www.cancer.org) 2013
- 3- Eser S, Yakut C, Ozdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: A detailed registry based estimation. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010; 11: 1731-9.
- 4- Chang JY, Bradley JD, Govindan R, Komaki R (eds). Lung. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th ed. Philadelphia, LWW 2008; 1076-108.
- 5- Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1980; 45(11): 2744-53.
- 6- Langendijk JA, Aaronson NK, de Jong JMA, et al. Prospective study on quality of life before and after radical radioterapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8): 2123-33.
- 7- Graham MV, PurdyJA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 323-9.
- 8- McDonald S, Rubin P, Philips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (5): 1187-203.
- 9- Late Effects of Normal Tissues (LENT) Consensus Conference (Including RTOG/EORTC SOMA Scales). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31 (5).
- 10- Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, Turrisi AT, Fraass BA, Lichter AS. Dose volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 28 (3): 575-81.
- 11- [www.rtog.org](http://www.rtog.org) 2013
- 12- Roach M 3rd, Gandara DR, Yuo HS, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1995; 13 (10): 2606–12.
- 13- Emami B, Graham MV (eds). Lung. In: Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd edition, Philadelphia-New York, Lippincott-Raven 1998; 1181-220.
- 14- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*, 1991, 21 (1): 109-22.
- 15- Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 1985; 8: 13-9.

- 16- Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (6): 1623-30.
- 17- Herrmann T, Bauman M, Voigtmann L, Knorr A. Effect of irradiated volume on lung damage in pigs. *Radiother Oncol* 1997; 44 (1): 35-40.
- 18- Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (1): 5-24.
- 19- Marks LB, Munley MT, Bentel GC, et al. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (3):563-70.
- 20- Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, van Dyk J. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer – a systematic review. *Radiother Oncol* 2004; 71 (2): 127-38.
- 21- Bentzen SM, Skocnylas JZ, Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 76 (4): 453-62.
- 22- Yorke E, Jackson A, Rosenzweig K, et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 82: 329-39.
- 23- Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42 (1): 1-9.
- 24- Claude L, Perol D, Ginestet C, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol* 2004; 71 (2): 175-181.
- 25- Bradley JD, Hope A, El Naqa I, et al. A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (4): 982-985,
- 26- Dang J, li G, Lu X, et al. Analysis of related factors associated with radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136 (8): 1169-78.
- 27- Mazon R, Etienne-Mastroianni B, Perol D, et al. Predictive factors of late radiation fibrosis: a prospective study in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010; 77 (1): 38-43.
- 28- Barriger RB, Fakiris AJ, Hanna N, et al. Dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent cisplatin and etoposide with or without consolidation docetaxel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2010, 78 (5): 1381-6.
- 29- Semenenko VA, Li XA. Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. *Phys Med Biol* 2008; 53 (3): 737-55.



- 30- Mohan R, Mageras G, Baldwin B, et al. Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. *Med Phys* 1992; 19: 933-944.
- 31- Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy, IV: A dose volume histogram reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989, 17 (2): 433-6.
- 32- Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept equivalent to uniform dose. *Med Phys* 1993; 24: 103-10.
- 33- Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (4): 1075-86.
- 34- Chang DT, Olivier KR, Morris CG, et al. The impact of heterogeneity correction on dosimetric parameters that predict for radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (1): 125-31.
- 35- Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2010, 76 (3), Suppl, 3-9.
- 36- Marks LB, Yorke ED, Jacson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3), Suppl. 10-19.
- 37- Salama JK, Stinchombe TE, Gu L, et al. Pulmonary toxicity in stage III non-small cell lung cancer patients treated with high dose (74 Gy) 3-dimensional conformal thoracic radiotherapy and concurrent chemotherapy following induction chemotherapy: A secondary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) trial 30105. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (4): 269-74.
- 38- Rengan R, Xanthopoulos E, Fernandes A, et al. Predictors for radiation pneumonitis in 293 consecutively treated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (2), Suppl. 610-11.
- 39- Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.2 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology group stage III non-small-cell lung carcinoma: Report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 8 (9): 1543-55.
- 40- Travis EL, Liao ZX, Tucker SL. Spatial heterogeneity of the volume effect for radiation pneumonitis in mouse lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (5): 1045-54.
- 41- Bentzen SM, Parliament M, Deasy JO, et al. Biomarkers and surrogate endpoints for normal-tissue effects of radiation therapy: the importance of dose-volume effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3), Suppl. 145-50.
- 42- Vinogradskiy Y, Tucker SL, Bluett JB, Wages CA, Liao Z, Martel MK. Prescribing radiation dose to lung cancer patients based on personalized toxicity estimates. *J Thoracic Oncol* 2012; 7 (11): 1676-82.

- 43- [www.icru.org](http://www.icru.org) 2013
- 44- [www.nccn.org](http://www.nccn.org) 2013
- 45- [www.ctcae.org](http://www.ctcae.org) 2013
- 46- Time, Dose and Fractionation in Radiotherapy. In: Hall EJ, Giaccia AJ (eds). *Radiobiology for the Radiologist*, 7th edition, Philadelphia, LWW, 2012; Chapter 23, 391-411.
- 47- Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (3): 650-9.
- 48- Tucker SL, Mohan R, Liengsawangwong R, Martel MK, Liao Z. Predicting pneumonitis risk: a dosimetric alternative to mean lung dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (2): 522-7.
- 49- Willner J, Jost A, Baier K, Flentje M. A little to a lot or a lot to a little? An analysis of pneumonitis risk from dose-volume histogram parameters of the lung in patients with lung cancer treated with 3-D conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2003; 179 (8): 548-56.
- 50- Park YH, Kim JS. Predictors of radiation pneumonitis and pulmonary function changes after concurrent chemoradiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2013; 31 (1): 34-40.
- 51- Seppenwolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (3): 724-35.
- 52- Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol* 2012; 51 (8): 975-83.
- 53- Oetzel D, Schraube P, Hensley F, Sroka-Perez G, Menke M, Flentje M. Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33 (2): 455-60.
- 54- Meadors M, Floyd J, Perry MC. Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33 (1): 98-105.
- 55- Charpidou AG, Gkiozos I, Tsimpoukis S, et al. Therapy-induced toxicity of the lungs: an overview. *Anticancer Res* 2009; 29 (2): 631-9.
- 56- Parashar B, Edwards A, Mehta R, et al. Chemotherapy significantly increases the risk of radiation pneumonitis in radiation therapy of advanced lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 160-4.
- 57- Albain K, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9687): 379-86.
- 58- Choy H, Akerley W, Safran H, et al. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (10): 3316-22.
- 59- Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: A phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced

- non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012; 84 (2): 456-463.
- 60- Lee CB, Stinchcombe TE, Moore DT, et al. Late complications of high-dose ( $\geq 66$  Gy) thoracic conformal radiation therapy in combined modality trials in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (1): 74-9.
- 61- Yom SS, Liao Z, Liu H, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68 (1): 94-102.
- 62- Shi A, Zu G, Wu H, Yu R, Li F, Xu B. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with severe acute radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010; 5: 35.
- 63- Das S, Rathod S, Munshi A, Agarwal J, Being Lax with taxanes can be taxing!. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86 (1): 14-5.
- 64- Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, McDonald S, Finkelstein JN. A perpetual cascade of cytokines post irradiations leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 99-109.
- 65- Travis EL. Organizational response of normal tissues to irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11 (3): 184-96.
- 66- Anscher MS, Kong FM, Andrews K, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1029-35.
- 67- Anscher MS, Marks LB, Shafman TD. Risk of long-term complications after TGF-beta1-guided very-high-dose thoracic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (4): 988-95.
- 68- Zhao L, Wang L, Ji W, et al. Elevation of plasma TGF-beta1 during radiation therapy predicts radiation-induced lung toxicity in patients with non-small-cell lung cancer: a combined analysis from Beijing and Michigan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 (5): 1385-90.
- 69- Evans ES, Kocak Z, Zhou SM, et al. Does transforming growth factor-beta1 predict for radiation-induced pneumonitis in patients treated for lung cancer. *Cytokine* 2006; 35 (3-4): 186-92.
- 70- Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (13): 2181-90.
- 71- Katayama H, Ueoka H, Kiura K, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2004; 90 (5): 979-84.
- 72- De Ruyck K, Sabbe N, Oberije C, et al. Development of a multicomponent prediction model for acute esophagitis in lung cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2): 537-44.
- 73- Semrau S, Klautke G, Fietkau R. Baseline cardiopulmonary function as an independent prognostic factor for survival of inoperable non-

- small-cell lung cancer after concurrent chemoradiotherapy: a single-center analysis of 161 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79 (1): 96-104.
- 74- Jacoulet P, Depierre A, Moro D, et al. Long-term survivors of small cell lung cancer (SCLC): a French multicenter study. Groupe d'Oncologie de Langue Française. *Ann Oncol* 1997; 8 (10): 1009-14.
- 75- Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (2): 361-9.
- 76- Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostin on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: a report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (5): 1369-77.
- 77- Movsas B, Scott C, Langer C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005; 23 (10): 2145-54.
- 78- Wang W, Xu Y, Schipper M, et al. Effect of normal lung definition on lung dosimetry and lung toxicity prediction in radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86 (5): 956-63.
- 79- Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1452-60.
- 80- Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (2): 324-33.
- 81- Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E, et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (3): 741-7.
- 82- Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. A Radiation Therapy Oncology Group Analysis. *J Thorac Oncol* 2012; 7 (4): 716-22.
- 83- Bradley J, Bae K, Graham MV, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol* 2010; 28 (14): 2475-80.
- 84- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy +/- cetuximab for stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617 [abstract]. *Proceedings ASTRO 2011 Abstract LBA2*.

- 85- Fowler JF, Chappell R. Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (2): 516-7.
- 86- Machtay M, Hsu C, Komaki R, et al. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (3): 667-71.
- 87- Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30 (22): 2788-97.
- 88- Hoffman AL, Troost EGC, Huizenga H, Kaanders JHAM, Bussink J. Individualized dose prescription for hypofractionation in advanced non-small-cell lung cancer radiotherapy: an *in silico* trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83 (5): 1596-602.
- 89- Murshed H, Liu HH, Liao Z, et al. Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (4): 1258-67.
- 90- Lievens Y, Nulens A, Gaber MA, et al. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a dose escalation planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80 (1): 306-13.
- 91- Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3): 775-81.
- 92- Osti MF, Agolli L, Valeriani M, et al. Image guided hypofractionated 3-dimensional radiation therapy in patients with inoperable advanced stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (3): 157-63.
- 93- Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. Repeat 18F-FDG PET for monitoring neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 55 (2): 165-71.
- 94- Qin Y, Zhang F, Yoo DS, Kelsey CR, Yin FF, Cai J. Adaptive stereotactic body radiation therapy planning for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (1): 209-15.
- 95- Chang JY. Oncology scan- promising strategies for the treatment of locally-advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (1): 1-4.
- 96- Ausborn NL, Le QT, Bradley JD; et al. Molecular profiling to optimize treatment in non-small cell lung cancer: A review of potential molecular targets for radiation therapy by the translational research program of the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83 (4): 453-64.
- 97- Sejpal S, Komaki R, Tsao A, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117 (13): 3004-13.

- 98- Chang JY, Komaki R, Lu C, et al. Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117 (20): 4707-13.
- 99- Zhang X, Li Y, Pan X, et al. Intensity-modulated proton therapy reduces the dose to normal tissue compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIB non-small-cell lung cancer: a virtual clinical study. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77 (82): 357-66.
- 100- Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, de Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010; 95 (1): 32-40.
- 101- 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 (7): 1623-31
- 102- Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303 (11): 1070-6.
- 103- Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84 (5): 1060-70.
- 104- 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 (4): 305-16.
- 105- Hepel JT, Peter J, Hiatt JR, et al. Dosimetric feasibility of dose escalation using SBRT boost for stage III non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2012; 26 (2): 124
- 106- Feddock J, Arnold SM, Shelton BJ, et al. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (5): 1325-31.
- 107- Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Eng J Med* 2000; 343 (4): 254-61.
- 108- Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (7): 1285-92.
- 109- Ung YC, Gu CS, Cline K, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes. Abstract presented at the 14th World Conference on Lung Cancer; July 7, 2011, *J Thorac Oncol* 6 (6), Suppl. 2.

- 110- Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, Braban LE, Schindelheim R, Leibel SA. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (3): 681-5.
- 111- Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30 (3): 239-44.
- 112- Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139 (11): 879-92.
- 113- de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 (1): 26-9.
- 114- Chang JY, Dong L, Liu H, et al. Image-guided radiation therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (2): 177-86.
- 115- Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72 (2): 335-42.
- 116- Dhital K, Saunders CAB, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J. [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *European J cardio-thoracic Surgery* 2000; 18: 425-8.
- 117- Pastorino U, Landoni C, Marchiano A, et al. Fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography and standardized uptake value predicts long-term survival of CT screening detected lung cancer in heavy smokers. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (11): 1352-6.
- 118- Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Wirth A, Rischin D, Ball DL. Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer* 2005; 49 (1): 95-108.
- 119- Van Loon J, Grutters JP, Wanders R, et al. 18FDG-PET-CT in the follow-up of non-small cell lung cancer patients after radical radiotherapy with or without chemotherapy: an economic evaluation. *Eur J Cancer* 2010; 46 (1): 110-9.
- 120- Wiersma TG, Dahele M, verbakel WF; et al. Concurrent chemoradiotherapy for large-volume locally-advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 80 (1): 62-7.
- 121- Ball DL, Fisher RJ, Burmeister BH; et al. The complex relationship between lung tumor volume and survival in patients with non-small cell lung cancer treated by definitive radiotherapy: a prospective, observational prognostic factor study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 99.05). *Radiother Oncol* 2013; 106 (3): 305-11.

- 122- Zhao L, West BT, Hayman JA, Lyons S, Cease K, Kong FM. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer 2007; 68 (1): 103-10.
- 123- Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, et al. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (5): 1475-82.
- 124- Stinchcombe TE, Hodgson L, Herndon JE 2nd, et al. Treatment outcomes of different prognostic groups of patients on cancer and leukemia group B trial 39801: induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (9): 1117-25.
- 125- Li N, Shao K, Chen Z, et al. The impact of positive cancer family history on the clinical features and outcome of patients with non-small cell lung cancer. *Familial Cancer* 2011; 10: 331-6.
- 126- Dehing-Oberije C, Aerts H, Yu S, et al. Development and validation of a prognostic model using blood biomarker information for prediction of survival of non-small-cell lung cancer patients treated with combined chemotherapy and radiation or radiotherapy alone (NCT00181519, NCT00573040, and NCT00572325). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (2): 360-8.
- 127- Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2003; 67(3): 275-83.
- 128- Tsoguos I, Nilsson P, Theodorou K, et al. NTCP modelling and pulmonary function tests evaluation for the prediction of radiation induced pneumonitis in non-small-cell lung cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2007; 52 (4): 1055-73.
- 129- Lopez Guerra JL, Gomez DR, Zhuang Y, et al. Changes in pulmonary function after three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, or proton beam therapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83 (4): 537-43.
- 130- Blumenschein GR, Paulus R, Curran WJ, et al. Phase II study of cetuximab in combination with chemoradiation in patients with stage IIIA/B non-small cell lung cancer: RTOG 0324. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17): 2312-8.



## TEŞEKKÜR

Çalıőmamın tüm aőamalarında yardımını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Süreyya SARIHAN ve Prof. Dr. Lütfi ÖZKAN baőta olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince katkıları bulunan tüm öğretim üyelerine, birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum araőtırma görevlisi arkadaşım Zehra KULA'ya, Tıbbi Radyofizik Uzmanı ve teknisyen arkadaşlarıma, beni bu günlere getiren aileme, manevi desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eőime teőekkürü borç bilirim.

## ÖZGEÇMİŞ

18 Ağustos 1984 yılında Van'da doğdum. İlköğretim, orta ve lise öğrenimimi Van'da tamamladım. 2002 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. 2008 yılında Tıp Doktoru ünvanı ile mezun oldum. 9 Şubat 2009'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında ihtisas eğitimime başladım.