Özgün Araştırma / *Original Article*

Bezmialem Science 2018; 6: 108-11
DOI: 10.14235/bs.2018.1621

Düşük Doz Radyoterapi Volümlerinin Akciğer Kanseri Hastalarında Yaşam Üzerine Etkileri

Effects of Low-Dose Radiation on the Survival of Lung Cancer Patients

Huriye Şenay KIZILTAN[1], Alpaslan MAYADAĞLI[1], Ali Hikmet ERİŞ[1], Özgür KABLAN[1], Sezgi TURAN[1], Evrim EVREN[1], Pelin ALTINOK SÜT[1], Ertuğrul TEKÇE[1], Ayşe GÜNEŞ BAYIR[2], Esra KIRSEVER[3]

[1]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Özel Klinik, Bahçelievler, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yapılan bazı çalışmalar düşük dozlu radyoterapinin (RT), tümör invazyonu ve metastazları artırabileceğini göstermiştir. Risk altındaki organların zarar görmesini önlemek için genellikle çoklu RT alanları kullanılır. Çoklu alanlar kullanıldığında düşük doz RT alanları artacağından invazyon veya metastazları artırabileceği endişesi ile klinik bir çalışma gerçekleştirdik. İyonize Radyasyon (IR), tümör mikroçevresini değiştirerek, konakçı mikro-kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini artırabilir.

Yöntemler: Radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmış, ECOG performansları 1-3, yaşları 45-87 arası, herhangibir metastazı olmayan, evre II-IIIB 50 akciğer kanseri hastası üzerinde klinik retrospektif bir çalışma yapıldı. RT, günlük 180-200 cGy fraksiyonla haftada 5 gün total 54-66 Gy uygulandı. Akciğerin V5, V10, V20, V40, V50, V60 değerlerinin hastalıksız yaşam ve genel yaşam üzerine olan etkileri istatistiksel olarak Mann Witney U ve l par testleri ile analiz edildi.

Bulgular: Akciğerin düşük RT doz alanlarını oluşturan V5, V10 ve V20 değerlerinin nükssüz yaşam ve genel yaşamı r korelasyon değerlerine göre minimal düzeyde pozitif olarak etkilediği belirlendi.

Sonuç: Yaşam oranlarını daha da artırabilmek için düşük doz radyasyonun etkilerinin de yapılacak çalışmalarla daha net olarak araştılması yoluna gidilebilir.

Anahtar Kelimeler: V5, V10 , V20 , mikroçevre, antianjiojenik

ABSTRACT

Objective: Some previous studies have shown that low-dose radiotherapy (RT) can increase tumor invasion and metastasis. Multiple RT fields are usually used to prevent the damage to the organs at risk. We performed a clinical study with a concern that low-dose RT might increase invasion or metastasis. Ionizing radiation (IR) can enhance the potential tumor micro-environment by modifying the host micro-metastatic cancer cells.

Methods: We conducted a retrospective study on 50 patients aged between 45 and 87 years, who were applied RT and/or chemotherapy, had the Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) between 1 and 3 and stage II–III lung cancer, and were without any metastasis. RT was applied at daily fractions of 180–200 cGy (5 days/week) and a 54–66 Gy total dose. V5, V10, V20, V40, V50, and V60 values of the lung in a disease-free life, and general life effects statistically analysed with Mann-Whitney U and L Par testS.

Results: A lower RT dose range, which produced V5, V10, and V20 volume values of the lung, was analyzed. It was observed that the V5, V10, and V20 RT volumes of the lung provided a minimal positive effect on relapse-free and general survival according to the R-correlation values.

Conclusion: Larger studies are necessary according to these results to evaluate the impact of low-dose radiation and to increase the survival rates.

Keywords: V5, V10, V20, micro-environment, antiangiogenic

Giriş

İyonize Radyasyon (IR), tümör mikroçevresini değiştirerek, konakçı mikro-kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini artırabilir (1, 2). Lökositler, makrofajlar, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve sinir hücreleri, tümör mikro çevresini oluşturur (3-6). Risk altındaki ve tümör çevresindeki normal doku ve organların zarar görmesini önlemek için genellikle günlük düşük doz fraksiyonlu çoklu RT alanları kullanılır. Bu şekilde tümöre etkili potansiyel yüksek küratif doz uygulanırken tümör çevresindeki dokuların aldığı düşük doz RT hacmi artmaktadır (1, 2).

Günlük 0,5-0,8 Gy arasındaki RT dozlarının herhangibir DNA çift sarmal kırığı oluşturmadığı, hücre siklusunda arrest veya apoptosis gerçekleştiremediği gösterilmiştir. Düşük dozlu RT endotelyal hücre migrasyonunu artırarak Bevacizumab adlı kemoterapik ilacın VEGF nötralizan etkisi ile endotelyal hücre öldürücü etkisini engellemektedir. Daha da fazlası, düşük dozlu RT anjiogenezisi de artırarak tümör büyümesini ve metastazları artırabilmektedirr (7, 8). Bu araştırmalardan

Cite this article as: Kızıltan, HŞ, Mayadağlı A, Eriş AH, Kablan Ö, Turan S, Evren E, Altınok Süt, P, et al. Effects of Low-Dose Radiation on the Survival of Lung Cancer Patients. Alternative therapies in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Bezmialem Science 2018; 6: 108-11.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Huriye Şenay KIZILTAN, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: huriye_kiziltan_7@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.12.2016
Kabul Tarihi / Accepted: 08.03.2017

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

Tablo 1. Hasta özellikleri

Hasta özellikleri	Hasta sayısı	%
Yaş		
45-60	18	36
61-70	23	46
71-87	9	18
Performans (ECOG)		
1-2	31	62
3	19	38
Patoloji		
KHDAC	43	86
KHAC	7	14
Tedavi		
RT-KT	39	78
RT	11	22
IMRT	15	30
3D Konformal	35	70
Toplam	50	100

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KHDAC: küçük hücreli dışı akciğer kanseri; KHAC: küçük hücreli akciğer kanseri; RT: radyoterapi; KT: kemoterapi

Tablo 2. RT tedavi özellikleri

RT özellikleri	Median	Minimum	Maksimum
RT fraksiyon doz (cGy)	200	180	200
GTV (mL)	125	8	806
PTV (mL)	516	163	2133
V5 akciğer (mL)	1702	35	3518
V10 akciğer (mL)	1266	16	2801
V20 akciğer (mL)	986	4	1892
V30 akciğer (mL)	766	1	1472
RT alan sayısı	3	2	7

RT: radyoterapi; GTV: Gros tümör volüm; PTV: planlanan target volüm; V5: akciğer 5 Gy radyoterapi almış volümü; V10: akciğerin 10 Gy radyoterapi almış volümü; V20: akciğerin 20 Gy radyoterapi almış volümü; V30: akciğerin 30 Gy radyoterapi almış volümü

Tablo 3. Kemoterapi özellikleri

KT özellikleri	Hasta sayısı
Cisp Gems	11
Tax Cisp/Carbo	14
Cisp Etop	7
Diğer	7
Toplam	39

Cisp: Sisplatin Gems: Gemsitabin Carbo: Karboplatin Etop: Etoposid

çıkan neticelere göre RT sonuçları farklı bir açıdan değerlendirilerek yaşam oranlarının artırılması yönünde farklı çalışmalar yapılabilir.

Yöntemler

Ocak 2011 ile Ocak 2015 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalında radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmış, ECOG performansları 1-3, yaşları 45-87 arası, herhangibir metastazı olmayan, evre II-IIIB 50 akciğer kanseri hastası üzerinde klinik retrospektif kohort bir çalışma yapıldı (Tablo 1). Bu çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapılmıştır.

Radyoterapi

RT, LINAC cihazı ile, MLC bloklanmış alanlarla, konformal veya IMRT tekniği ile, RT planlama pozisyonunda FDG 18 PET CT (F18- Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emission Tomography Computed Tomography) görüntüleri elde edildikten sonra CT simülasyonla elde edilen görüntüler füzyon yapılarak PET CT ile tutulu alanlar üst üste getirilmek sureti ile planlandı. RT, günlük 180-200 cGy fraksiyonla uygulandı. GTV alanına 0.5-1 cm sınır verilerek PTV alanları oluşturuldu. Mediastendeki tutulu lenf nodları da alana dahil edildi. 40-46 Gy uygulandıktan sonra, sadece GTV tümör bölgesine 0,3-0,5 cm sınır verilerek 60-66 Gy dozuna çıkıldı (Tablo 2). Volüm 5, volüm 10 ve volüm 20 (V5, V10, V20) sırası ile 5, 10, 20Gy doz alan akciğer volümü olarak tanımlanmıştır. Minimum GTV volümü 8 mL, maksimum GTV volümü 806ml, minimum V5 35ml, maksimum V5 3518 mL olarak bulundu (Tablo 2). Median conformite indexi %97 ve median homojenite indeksi 0,35 olarak bulundu. Hedeflenen PTV, %95 yüzey izodozunun, %90-95'ini aldı. Median 3 alanla 6-18MeV x ışınları ile RT uygulandı.

Kemoterapi

Otuz dokuz hastaya kemoterapi (KT) uygulandı. KT hastaların 18'inde RT ile eş zamanlı verilirken, 11 hastada RT öncesi ve 10 hastada RT sonrası verilmiştir. 11 hastada sisplatin ve gemsitabin, 14 hastada Taxol sisplatin/Karboplatin içeren KT rejimleri uygulanmıştır (Tablo 3).

İstatistiksel analiz

Hastaların RT planlama verileri toplanarak analizleri yapıldı (Tablo 2). Akciğerin V5, V10, V20, V40, V50, V60 değerlerinin hastalıksız yaşam ve genel yaşam üzerine olan etkileri istatistiksel olarak lPar ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

Bulgular

Akciğerin düşük doz RT alanlarını oluşturan V5, V10 ve V20 değerlerinin nükssüz yaşam ve genel yaşamı r korelasyon değerlerine göre minimal düzeyde olumlu olarak etkilediği belirlendi. Nükssüz yaşam ve V5 için r=0,055, genel yaşam V5 için r=0,115, V10 nükssüz yaşam için r=0,153, genel yaşam V10 için r=0,120, V20 nükssüz yaşam için r=0,048, genel yaşam V20 için r=-0,021 olarak tesbit edildi. Günlük fraksiyon

dozunun 180 cGy olmasının nükssüz yaşam oranını pozitif etkilediği görüldü (r=0,388). Median nükssüz yaşam 6 ay ve median genel yaşam 10 ay olarak bulundu. Çalışmanın hipotezinde yer almamakla beraber istatistiksel analizler neticesinde tam cevap alınması genel yaşamı pozitif etkileyen en önemli faktör olarak bulundu (p=0,024). Erken nükslerde anlamlı olarak daha çok beyin metastazı tesbit edildi (p=0,006).

Beş hastada grad II (%10), RT ve KT eş zamanlı uygulanmış olan 1 hastada grad III (%2) radyasyon pnömonisi, görüldü. 47 hastada (%94) grad I-II, 7 hastada (%14) grad III hematolojik toksisite görüldü. 45 hastada (%90) grad I-II ösofajit gelişti.

Tartışma

Literatürde, radyasyonun pro-metastatik etkisi ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur (2). RT etkisi ile, RT esnasında veya sonrasında oluşan dirençli hücreler, RT'nin tümör mikroçevresini hızla değiştirmesi gibi nedenlerle, metastazlara eğilim oluştuğuna dair bulgular vardır. Radyasyonun pro-anjiojenik molekülleri artırdığı da gösterilmiştir (4). Bunun yanında yüksek dozlu radyasyonun belirgin anti-anjiojenik ve sitotoksik etkisi ile adjuvant ve radikal RT protokollerinde yer aldığı ve nüksleri önlediği de bilinmektedir (9-11).

Yine literatürde 50-80 cGy günlük dozların metastazları artırdığına dair bulgular olduğundan (1), bu çalışmada günlük 50-80cGy'lik doza en yakın olan V5, V10 ve V20 akciğer dozları hedeflenmiştir.

Akciğerin düşük doz RT alanlarını oluşturan V5, V10 ve V20 değerlerinin p değerine göre nükssüz yaşam ve genel yaşam oranlarında anlamlı bir artış veya azalmaya sebep olmadığı görüldü. Sadece r korelasyon değerlerinde minimal pozitif değerler elde edildi. Median nükssüz yaşam 6 ay ve median genel yaşam 10 ay olarak bulunmuştur. Çalışmanın hipotezinde yer almamakla beraber istatistiksel analizler neticesinde tam cevap alınması genel yaşamı pozitif etkileyen en önemli faktör olarak bulundu (p=0,024). Toksisite oranları düşüktür.

Sonuç

Bu çalışmada akciğerin düşük RT doz alanları olan V5, V10 ve V20 değerlerinin yüksek olmasının nükssüz ve genel yaşamı minimal düzeyde olumlu etkilediği gösterilmiştir. Akciğer kanseri hastalarında hastaların tedavileri esnasında veya hemen bittikten sonra görülebilen metastazlar nedeniyle RT'nin olumsuz bir katkısı olabileceği düşünülerek böyle bir çalışma yapılmıştır. Çoklu alanların avantajlarının büyük olması nedeni ile yeni teknolojilerle daha çok çoklu alan ve daha fazla düşük doz RT alanı sorunu mevcuttur ve bu bizleri huzursuz etmektedir. Bu çalışma orjinal bir çalışmadır. Düşük doz RT alanlarının 4 yıllık bir dönemde yaşam oranlarını kısaltmadığı, hatta minimal bir katkı dahi sağlayabileceği gösterilmiştir. Bununla beraber hasta sayısının az ve heterojen olması nedeni ile daha homojen ve daha çok hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Akademik komite onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan 20.12.2011 tarihinde no: 35/2011 ile alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan veya hastanın ailesinden zaten tedavileri esnasında alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olması ve hasta haklarını ihlal edecek herhangi bir durum olmaması nedeni ile ayrıca onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – H.Ş.K.; Tasarım – H.Ş.K., A.G.B.; Denetleme – A.M., P.A.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – A.H.E., Ö.K., S.T., E.E.; Analiz ve/veya Yorum – H.Ş.K., A.M.; Literatür Taraması – H.S.K.; Yazıyı Yazan – H.Ş.K.; Eleştirel İnceleme – H.Ş.K., A.M., E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Academic committee approval was received for this study from the Academic committee of Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Deparment of Radiation Oncology at 20.12.2014 with no:35/2011.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients or patients' parents during the treatment who participated in this study. It has not been approved for this study because it is a retrospective study and there are no circumstances that would violate patient rights.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – H.Ş.K.; Design – H.Ş.K., A.G.B.; Supervision – A.M., P.A.S.; Data Collection and/or Processing – A.H.E., Ö.K., S.T., E.E.; Analysis and/or Interpretation – H.Ş.K., A.M.; Literature Search – H.S.K.; Writing Manuscript – H.Ş.K.; Critical Review – H.Ş.K., A.M., E.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG. Radiation and the microenvironment - tumorigenesis and therapy. Nat Rev Cancer 2005; 5: 867-75. [CrossRef]
2. Madani I, De Neve W, Mareel M. Does ionizing radiation stimulate cancer invasion and metastasis? Bull Cancer 2008; 95: 292-300.
3. Abdollahi A, Griggs DW, Zieher H, Roth A, Lipson KE, Saffrich R, et al. Inhibition of {alpha}v{beta}3 Integrin Survival Signaling Enhances Antiangiogenic and Antitumor Effects of Radiotherapy. Clin Cancer Res 2005; 11: 6270-9. [CrossRef]
4. McBride WH, Chiang CS, Olson JL, Wang CC, Hong JH, Pajonk F, et al. A sense of danger from radiation. Radiat Res 2004; 162: 1-19. [CrossRef]

5. Nozue M, Isaka N, Fukao K. Over-expression of vascular endothelial growth factor after preoperative radiation therapy for rectal cancer. Oncol Rep 2001; 8: 1247-9. [CrossRef]
6. Sung HK, Morisada T, Cho CH, Oike Y, Lee J, Sung EK, et al. Intestinal and peri-tumoral lymphatic endothelial cells are resistant to radiation-induced apoptosis. Biochem Biophys Res Commun 2006; 345: 545-51. [CrossRef]
7. Sofia Vala I, Martins LR, Imaizumi N, Nunes RJ, Rino J, Kuonen F, et al. Low doses of ionizing radiation promote tumor growth and metastasis by enhancing angiogenesis. PLoS One 2010; 5: e11222.
8. Rüegg C1, Monnier Y, Kuonen F, Imaizumi N. Radiation-induced modifications of the tumor microenvironment promote metastasis. Bull Cancer 2011; 6: 47-57.
9. O'Brien CJ, Smith JW, Soong SJ, Urist MM, Maddox WA. Neck dissection with and without radiotherapy: prognostic factors, patterns of recurrence, and survival. Am J Surg 1986; 152: 456-63. [CrossRef]
10. Suit HD. Local control and patient survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 653-60. [CrossRef]
11. Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? Cancer 2003; 97: 910-9.