TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ AD

AKCİĞER KANSERLERİNDE DOZ VOLÜM HİSTOGRAM PARAMETRELERİ İLE RADYASYON PNÖMONİSİ GELİŞİM RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sercan YILMAZ

RADYASYON ONKOLOJİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ

ANKARA, 2012

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Akciğer Kanserlerinde Doz Volüm Histogram Parametreleri ile Radyasyon Pnömonisi Gelişim Riskinin Değerlendirilmesi başlıklı, Dr. Sercan YILMAZ 'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/04/2012

Prof. Dr. Şaban ÇAKIR GÖKÇE

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Üye

Doç. Dr. Serap AKYÜREK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

…..Uzmanlık eğitimime başladığım dönemden beri desteğini hiçbir zaman esirgemeyen; güler yüzlülüğü, insanlık değerleri ve mesleki etiğiyle hayatım boyunca örnek alacağım, engin bilgi birikimi ve disiplini ile bu kutsal mesleğin gerekliliklerini bana öğreten, hayatımın her döneminde asistanı olmaktan onur duyacağım değerli hocam Prof. Dr Ayşe HİÇSÖNMEZ' e,

Asistanlığım süresince geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bizlere her konuda sonsuz sabırla emek ve özveriyle destek veren değerli hocalarım; Prof. Dr. Şaban Çakır GÖKÇE, Prof. Dr. Cengiz KURTMAN, Prof. Dr. Meltem Nalça ANDRIEU, Doç. Dr. Serap AKYÜREK ve Doç. Dr. Yıldız GÜNEY' e,

İyi kötü her dönemimde yanımda olan asistan arkadaşlarım ve en önemlisi yol arkadaşlarım Dr. Özgür ALTMIŞDÖRTOĞLU, Dr. Caner AKTAŞ, Dr. İbrahim BABALIOĞLU, Dr. Sevim İNEL, asistanlık süresi boyunca ve tez döneminde de emek ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Yasemin Güzle ADAŞ'a,

Her hastada olduğu gibi bitirme tezlerimizde de emeği olan Fizik Yüksek Mühendisi Tuba ATAKUL, Fizik Mühendisleri Ayfer ŞAR ve Adem PEHLİVAN' a,

Radyasyon Onkolojisinin vazgeçilmezi olan Radyoterapi teknikerleri, Sibel DEMİRBİLEK, Alaattin AKKAŞ, Yasemin Etili BAĞCI ve Nüket GÜDER'e

Ve bir üyesi olmaktan mutluluk duyduğum AÜTF Radyasyon Onkolojisi Kliniği tüm hemşire ve personeline,

Tanıdığım günden beri beni hep pozitif etkileyen, sevgi ve emeğini esirgemeyen sevgili Pınar KADIOĞLU' na

Beni bu günlere getiren ve hayatımın her anında desteklerini gördüğüm, hiçbir zaman sevgi ve şefkatlerini esirgemeyen babam, annem ve ağabeylerime

Sonsuz Teşekkürlerimi Sunuyorum……

Dr. Sercan YILMAZ

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY……i
TEŞEKKÜR..... iii
İÇİNDEKİLER iiii
KISALTMALAR DİZİNİ..... viii
ŞEKİLLER DİZİNİ x
TABLOLAR DİZİNİ.....xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER..... 4
2.1. ANATOMİ 4
2.1.1 Bölgesel lenf bezi sınıflaması 6
2.1.1.1 N2 Lenf Bezleri..... 6
2.1.1.1.1 Superior Mediastinal Bezler 6
2.1.1.1.2 Aortik Lenf Bezleri..... 7
2.1.1.2 N1 Lenf Bezleri..... 7
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 8
2.3. ETİYOLOJİ 9
2.4 PATOLOJİ 9
2.4.1. Epidermoid Hücreli Karsinom 10
2.4.2. Küçük Hücreli Karsinom (KHAK) 11
2.4.3. Adenokarsinom 12
2.4.4. Büyük Hücreli Karsinom 12
2.4.5. Adenoskuamöz Karsinom..... 13
2.4.6. Karsinoid Tümör 13
2.4.7. Bronşial Bez Karsinomları 13

2.5. TÜMÖR YAYILIMI 13
2.6 KLİNİK ÖZELLİKLER..... 14
2.6.1. Primer tümöre ait belirti ve bulgular 15
2.6.2. Metastazlara ait belirti ve bulgular 16
2.6.3 Paraneoplastik Sendromlar 17
2.7. AKCİĞER KANSERİNDE TANI 18
2.7.1 Akciğer Kanseri Tanısında Girişimsel Olmayan Yöntemler 18
2.7.1.1 Direk Radyoloji 18
2.7.1.2 Bilgisayarlı Tomografi..... 19
2.7.1.3. Manyetik Rezonans..... 20
2.7.1.4. PET-CT 20
2.7.1.5 Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi 21
2.7.1.6 Balgam Sitolojisi..... 21
2.7.2 Akciğer Kanseri Tanısında Girişimsel Yöntemler 21
2.7.2.1 Bronkoskopi 21
2.7.2.2 Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB)..... 22
2.7.2.3 Plevra sıvısı incelenmesi..... 22
2.7.2.4 Kapalı Plevra Biyopsisi..... 22
2.7.2.5 Mediastinoskopi 23
2.7.2.6 Video Yardımlı Torasik Cerrahi (VATS)..... 23
2.7.2.7 Endobronşial Ultrason (EBUS)..... 23
2.7.2.8 Chamberlain Prosedürü (Anterior mediastinotomi) 23
2.8 PERFORMANS STATUSU..... 24

2.9 AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME 24
2.9.1 KHDAK de Evreleme 24
2.9.2 KHAK Evreleme 29
2.10 AKCİĞER KANSERLERİNDE TEDAVİ 29
2.10.1 KHDAK de Tedavi Yaklaşımları 29
2.10.1.1 TxN0M0 ve Yüzeyel Tümörlerde Tedavi 29
2.10.1.2 Evre IA ve IB' de Tedavi 30
2.10.1.3 Evre IIA ve IIB' de Tedavi 30
2.10.1.4 Evre III A' da Tedavi 31
2.10.1.5 Evre IIIB' de Tedavi 31
2.10.1.6 Evre IV' te Tedavi 32
2.10.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi 32
2.10.2.1 Sınırlı Evre' de Tedavi 32
2.10.2.2 Yaygın Evre' de Tedavi 33
3. RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ 34
3.1 KONVANSİYONEL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ 34
3.2. 3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ 38
3.2.1 Volüm Tanımlamaları 39
3.2.1.1 KHDAK de Volümler 39
3.2.2. KHAK' de Volümler 40
4. RİSK ALTINDAKİ ORGANLAR 41
5. YAN ETKİLER 43
5.1 AKUT YAN ETKİLER 43
5.2 KRONİK YAN ETKİLER 44

6. RADYASYON PNÖMONİSİ 45
6.1. RADYASYON PNÖMONİSİNDE ROL OYNAYAN SİTOKİNLER 47
6.1.1 Transforming growth faktör-beta(TGF-β) 47
6.1.2 Fibroblast growth faktör (FGF) 47
6.1.3 Tümör nekroz faktör-Alfa (TNF-α) 47
6.1.4 İnterlökin-6 (IL-6) 48
6.2 RADYASYON PNÖMONİSİ İÇİN PREDİSPOZAN FAKTÖRLER 48
6. 2.1 Radyasyon Dozu 48
6.2.2 Işınlanan Akciğer Volümü 48
6.2.3 Fraksiyon Dozu ve Sayısı 49
6.2.4 Küçük Volüme Yüksek Doz Mu, Büyük Volüme Düşük Doz Mu? 49
6.2.5 Eş Zamanlı Kemoterapi Uygulaması 49
6.2.6 Daha Önce RT Uygulanmış Olması 50
6.2.7 Önceden Kullanılan Steroidlerin Kesilmesi 50
6.2.8 Kötü Performans Durumu 50
6.2.9 Altta Yatan Başka Akciğer Hastalığı Varlığı 50
6.2.10 Yaş ve Cinsiyet 50
6.2.11 Genetik 51
6.3 RP DE KLİNİK 51
6.4 RADYOLOJİK BULGULAR 51
6.5 LABORATUVAR 52
6.6 SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ (SFT) 52
6.7 TEDAVİ 53
6.8 PROGNOZ 53
7. MATERYAL ve METOD 55
7.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 59

7.2. SONUÇLAR 59
8. TARTIŞMA 80
9. SONUÇ 92
10. ÖZET 93
11. ABSTRACT 95
12. KAYNAKLAR 97

KISALTMALAR DİZİNİ

3BKRT : 3 Boyutlu Konformal RT
BAL : Bronkoalveaolar Lavaj
BT : Bilgisayarlı Tomografi
cGy : Santigray
CALGB : Cancer and Leukemia Group B
CTV : Klinik Hedef Volüm
DVH : Doz Volüm Histogramı
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
ENI : Elektif Nodal Işınlama
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Fx : Fraksiyon
GTV : Gros Tümör Volümü
Gy : Gray
IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer
IPSI-GTV : Ipsilateral Akciğer Volümünden GTV çıkarılmış Volüm
IPSI-PTV : Ipsilateral Akciğer Volümünden PTV çıkarılmış Volüm
KHAK : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH : Kronik Obrstrüktif Akciğer Hastalığı
KT : Kemoterapi
LN : Lenf Nodu
MLD : Ortalama Akciğer Dozu
MRG : Manyetik Rezonans
NCICTC : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
PET-CT : Pozitron Emisyon Tomografi - Bilgisayarlı Tomografi
PKI : Profilaktik Kranial Işınlama
PS : Performans Statusu
PTV : Planlanan Hedef Volüm
RP : Radyasyon Pnömonisi

RT : Radyoterapi

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

SCF : Supraklavikuler Fossa

TAC-GTV : Total Akciğer Volümünden GTV çıkarılmış Volüm

TAC-PTV : Total Akciğer Volümünden PTV çıkarılmış Volüm

TVKS : Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

VCSS : Vena Kava Süperior Sendromu

V5 : 5 Gy ve Üzerinde Doz alan Akciğer yüzdesi

V13 : 13 Gy ve Üzerinde Doz alan Akciğer yüzdesi

V20 : 20 Gy ve Üzerinde Doz alan Akciğer yüzdesi

V30 : 30 Gy ve Üzerinde Doz alan Akciğer yüzdesi

V45 : 45 Gy ve Üzerinde Doz alan Akciğer yüzdesi

YART : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ŞEKİLLER ve FİGÜRLER DİZİNİ

Şekil 1. Trakea-bronş sistemi 4
Şekil. 2: Sağ-sol Akciğer Anatomisi.....5
Şekil 3. Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları.....8
Şekil 4. Konvansiyonel Rayoterapi alanları 35
Figür 1. TAC-GTV 56
Figür 2. IPSI-GTV 3B 57
Figür 3. IPSI-PTV 3B.....57
Figür 4. TAC-PTV.....58
Figür 5. DVH 58
Figür 6. Performansa Göre Sağ Kalım Oranı 63
Figür 7. TAC-GTV Ortalama Dozuna Göre RP ilişkisi 64
Figür 8. TAC-GTV V20 Oranına Göre RP ilişkisi.....65
Figür 9. TAC-GTV V30 Oranına Göre RP ilişkisi.....66
Figür 10. TAC-GTV V5 Oranına Göre RP ilişkisi.....67
Figür 11. TAC-GTV V13 Oranına Göre RP ilişkisi.....68
Figür 12. TAC-GTV V45 Oranına Göre RP ilişkisi.....69
Figür 13. TAC-PTV Ortalama Dozuna Göre RP ilişkisi 70
Figür 14. TAC-PTV V20 Oranına Göre RP ilişkisi 71
Figür 15. TAC-PTV V30 Oranına Göre RP ilişkisi 72
Figür 16. TAC-PTV V13 Oranına Göre RP ilişkisi 73

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Akciğer Kanseri Histolojik Sınıflaması (WHO, 1982) 10
Tablo. 2: Akciğer Kanserinde Tanı Anında Semptomların Sıklığı.....14
Tablo.3: Akciğer Kanserinin Neden Olduğu Uzak Metastazlar ve Sıklığı 17
Tablo. 4: Karnofsky ve ECOG Performans Skalaları.....24
Tablo. 5: Akciğer Kanseri TNM Sınıflaması 25
Tablo 6: Akciğer Kanserinin Mountain Evrelendirilmesi 26
Tablo 7. Yeni Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi 27
Tablo 8: Yeni Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi 28
Tablo 9: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC) v4.0 a göre RP Gradeleme Sistemi 45
Tablo 10: Hastaların Özellikleri 60
Tablo 11: Hastaların Son Durumu 61
Tablo 12. Takip ve Sağkalım Süreleri ve RP 62
Tablo 13. Hasta Özelliklerine Göre Sağ Kalım Oranları 62
Tablo 14. Radyasyon Pnömonisi.....63
Tablo 15. TAC-GTV' nin Doz-Volüm İlişkisi 63
Tablo 16. Ortalama TAC-GTV Dozu x RP.....64
Tablo 17. TAC-GTV V20 x RP.....64
Tablo 18. TAC-GTV V30 x RP.....65
Tablo 19. TAC-GTV V5 x RP.....66
Tablo 20. TAC-GTV V13 x RP.....67
Tablo 21. TAC-GTV V45 x RP.....68
Tablo 22. TAC-GTV x TAC-PTV Volümleri x RP 69
Tablo 23. TAC-PTV' nin Doz-Volüm İlişkisi 70
Tablo 24. Ortalama TAC-PTV Dozu x RP 70
Tablo 25. TAC-PTV V20 x RP 71
Tablo 26. TAC-PTV V30 x RP 71
Tablo 27. TAC-PTV V13 x RP 72
Tablo 28. TAC-PTV V5 ve V13 x RP 73
Tablo 29. IPSI-PTV' nin Doz-Volüm İlişkisi.....74
Tablo 30. IPSI-GTV' nin Doz-Volüm İlişkisi 74

Tablo 31. IPSI-GTV Mean, V20, V30 74
Tablo 32. IPSI-PTV Mean, V20, V30 75
Tablo 33. PTV x RP İlişkisi 75
Tablo 34. Hasta Özellikleri x RP 76
Tablo 35. Kritik Organ Dozları 77

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri dünya genelinde en çok görülen kanser türüdür ve diğer kanserlere oranla daha fazla ölümle sonuçlanmaktadır (1,2). Yüksek mortalite oranları; yüksek insidans oranı ve düşük sağ kalım oranından kaynaklanmaktadır. Amerika'da akciğer kanserli hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı sadece %14' tür (3). Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerde birçok ülkede ilk sırada yer almaktadır. Tüm dünyada kanser olgularının %13' ünden ve kanser ölümlerinin %18 inden sorumludur. Her yıl ortalama 1 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. (4,5). Etiyolojide en önemli etken sigara içimidir ve akciğer kanserlerinin % 90' ı sigaraya bağlı gelişmektedir. Pasif sigara içiciliği de riski arttırmaktadır (6,7).

Ülkemizde toplamda ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir. Yıllık insidans erkeklerde: 100.000'de 61.6, kadınlarda: 100.000'de 5.1 dir. Erkeklerde tüm kanserlerin %38.6'sını, kadınlarda ise %5.2'sini oluşturur (8).

Akciğer kanserinde, en etkin tedavi yöntemi, özellikle erken evrede cerrahi olup, hastaların ancak %20-25 ine uygulanabilmektedir. Lokal ileri evrede ise tedavi yöntemi eş zamanlı kemoradyoterapidir (KRT). Cerrahi ve RT; lokal tedavi etkisi, kemoterapi ise sistemik tedavi etkisi oluşturmaktadır(9).

Akciğer kanseri tedavisinde radyoterapi önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer kanserli hastaların %50 sinden fazlası, hayatlarının bir döneminde RT almaktadır. Opere edilemeyen KHDAK' de ve sınırlı evre KHAK' de yüksek doz RT'nin tedavideki yeri gösterilmiştir (96,97). Yine operasyon sonrası marjin pozitifliği ve mediastinal lenf nodu tutulumunda da RT'nin sağkalım avantajı sağlamadan lokal nükse etkisi gösterilmiştir (98,99). Bu sebeple RT nin olası yan etkileri tedavi esnasında ve sonrasında iyi takip edilmelidir. Bu yan etkilerden en önemli ve doz sınırlayıcı olanı Radyasyon Pnömonisidir (RP). RP gelişmesinde hastaya, tümöre ve tedaviye bağlı birçok faktör literatürde incelenmiştir (100,101,102,103,104). Tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ve modern görüntüleme yöntemleri ile kanser hasta anatomisinin üç boyutlu gözlenebilmesi ve tümörün normal doku ile

ilişkisinin daha net belirlenmesi ile 3 boyutlu konformal RT (3BKRT) bugün için tedavideki yerini almıştır. Bu teknik ile tümörlü dokuya maksimum doz verilirken, normal dokuların aldığı doz en aza indirilerek olası yan etkilerin önüne geçilebilmektedir.(10).

3 boyutlu konformal RT' nin yaygın kullanılması ile birlikte RP ile çeşitli dozimetrik parametreler arasındaki ilişkiler incelenmişir. Yapılan çalışmalarada 3BKRT ile %13-37 arasında RP riski ön görülmektedir. Literatüre bakıldığında radyasyon pnömonisini değerlendiren çok fazla çalışma olmakla birlikte, RP' ni ön görmek açısından ideal bir doz-volüm değeri yoktur (10). İncelenen parametreler her iki akciğeri tek organ olarak değerlendirerek ölçülen doz volüm histogramı, volüm 20, volüm 30, MLD (Ortalama Akciğer Dozu) değerleri gibi dozlardır (10).

Bu çalışma, birincil olarak AUTF Radyasyon Onkolojisi AD da 3B KRT uygulanan akciğer kanserli hastalarda radyasyon pnömonisi sıklığını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda 3 boyutlu konformal RT' de doz volüm histogram parametrelerinden V20 (20 Gy alan akciğer yüzdesi), V30 (30Gy alan akciğer yüzdesi), MLD (Ortalama Akciğer Dozu) ile RP gelişme riski belirlenmeye çalışılmıştır (105,106). Her iki akciğerin tek bir fonksiyonel ünite olarak değerlendirilmesi nedeniyle primer tümörün bulunduğu akciğerdeki ve karşı taraf akciğerdeki dozların dağılımının olası dengesizliği dikkate alınmamaktadır. Çok nadir olmakla birlikte doz yoğunluğu ipsilateral akciğerde toplanmakta karşı taraf hemen hemen hiç doz almamaktadır. İpsilateral dozimetrik parametrelerin de RP gelişme riskini belirlemede önemli olduğu ön görülebilir. Çalışmanın ikincil amacı, ipsilateral DVH parametrelerinin RP gelişme riskine etkilerini araştırmaktır.

Yine yapılan çalışmalarda akciğerlerin konturlanmasında total akciğer volümünden (sağlam AC dokusunu tanımlamak için) PTV veya GTV volümünün çıkarılması konusunda da net bir bilgi yoktur. PTV ve GTV volümlerinin genişliğine bağlı olarak normal AC volümünde ve buna bağlı DVH parametrelerinde değişiklik olacaktır. Bu öngörüyle çalışmaya dahil edilen hastaların total ve/veya ipsilateral akciğer volümlerinden planlanan

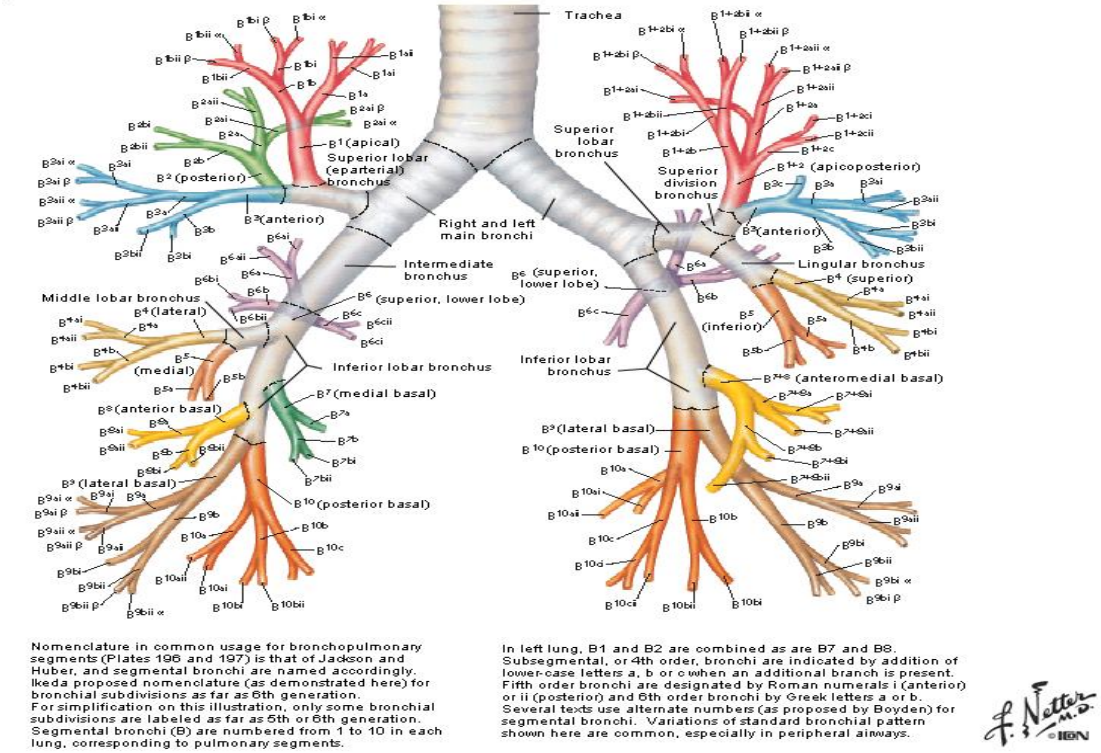
tedavi volüm (PTV) yada gross tümör volümünün (GTV) çıkarılmasının, olabilecek DVH parametre değişikliklerinin RP görülme riskine etkisi araştırılması amacıyla hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, AUTF Radyasyon Onkolojisi AD' da 3BKRT uygulanan 41 akciğer kanserli hastada yaş, cinsiyet, performans statusu, tümör histolojisi ve tümör yerleşiminin radyasyon pnömonisi gelişimine etkisini belirlemek amacıyla ve Radyasyon pnömonisi gelişen hastalarda total akciğer volümünden ve ipsilateral akciğer volümünden GTV yada PTV çıkarılmasının etkisi, hangi doz aralıklarında yada ne kadarlık bir volümün aldığı doz sonucunda geliştiği, radyasyon pnömonisi gelişen ve gelişmeyen hastaların sağ kalım süreleri ve median takip süreleri bu çalışma dahilinde değerlendirilip, 3 boyutlu konformal RT alan akciğer kanserli hastalarda radyasyon pnömonisini ön görmek amacıyla ideal bir doz-volüm parametresine ulaşmak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

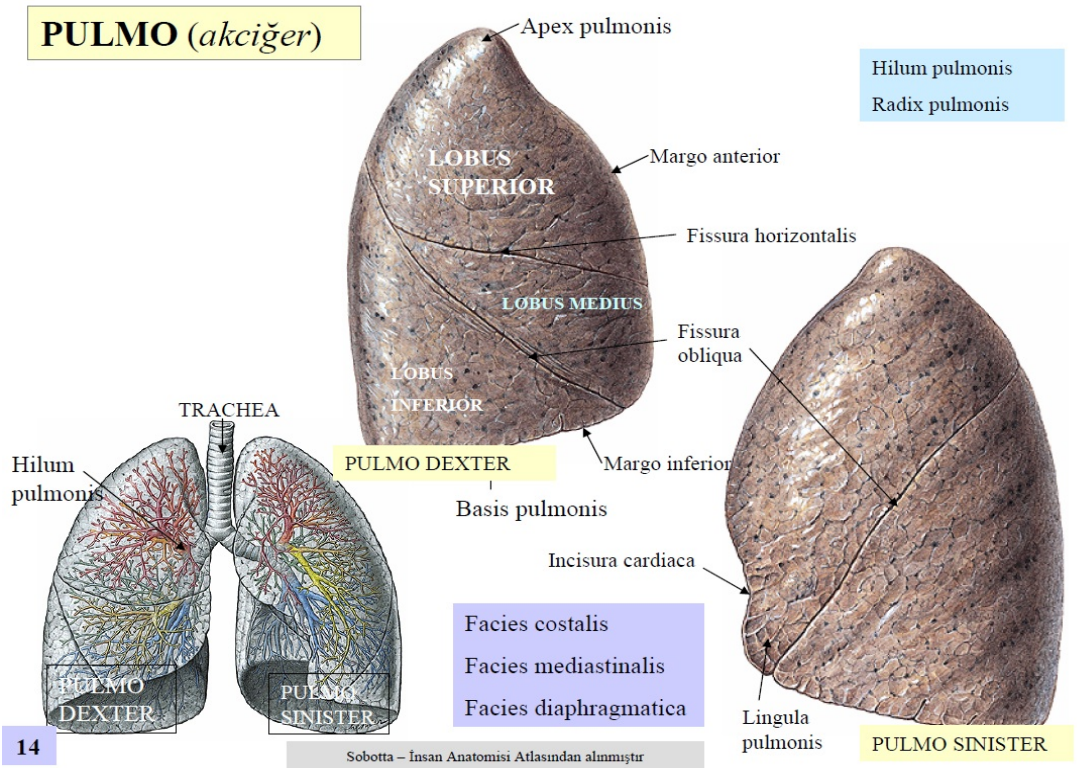
Trakea; 6. servikal vertebra seviyesinden başlar ve 4. torakal vertebranın alt kenarı seviyesinde iki ana dala (sağ ana bronş ve sol ana bronş) ayrılarak sonlanır. İkiye ayrılma noktasına trakea bifürkasyonu denir. Trakea, yaklaşık 10-11cm uzunluğunda ve 2 ila 2.5 cm çapındadır. Trakea'nın boyunda bulunan parçasına servikal, göğüs kafesi içerisindeki parçasına ise torasik trakea denir. Sağ ana bronş akciğere girince her bir loba giden sağ üst lob bronşu, orta lob bronşu ve sağ alt lob bronşuna ayrılır. Sol ana bronş ise akciğere girince her bir loba giden sol üst lob bronşu ve sol alt lob bronşu olmak üzere iki dala ayrılır. Her bir lober bronş ise segmental bronşlara ayrılır. Segmenter bronşlar ise mikroskobik yapılar olan bronşiollere bölünürler ve bronşiollerde alveolar duktusları oluştururlar (11,12).



Şekil 1. Trakea-bronş sistemi

Solunum sisteminin esas organı olan akciğerler, göğüs boşluğunda, içerisinde kalbinde bulunduğu mediastenin her iki yanında yer alırlar. Akciğerler sağ ve sol olmak üzere iki tanedir. İki akciğer arasındaki boşluğa mediasten denir. Her bir akciğer koni şeklinde olup tepesine apeks, tabanına bazal denir. Her iki akciğere damar, sinir ve bronşların girip çıktığı yere hilus adı verilir. Akciğerlerin göğüs duvarı ile komşu olduğu yüze kotsal yüz, iki akciğerin birbirine bakan yüzüne mediastinal yüz, diyafram üzerine oturmuş olan tabanına diyafragmatik yüz denir. Her bir akciğerin ön kenar, alt kenar ve arka kenar olmak üzere üç kenarı vardır (11,12,13).

Sağ akciğer, üst lob, orta lob ve alt lob olmak üzere üç lobdan oluşur. Bu lobları birbirinden oblik fissür ve yatay fissür adı verilen yarıklar ayırır. Sol akciğer ise üst lob ve alt lobdan oluşur. Sol akciğeri iki loba ayıran yarığa da oblik fissür denir. (11,12)



Şekil. 2: Sağ-sol Akciğer Anatomisi

Lenfatik sistem, akciğer kanserinde en önemli bölgesel yayılım yollarından biri olduğundan önemlidir. Mediastinal nodlar süperior ve inferior

mediastinum olmak üzere ikiye ayrılır ve sayı ve yerleşime göre ayrıca sınıflandırılır. Süperior mediastinal nodlar; üst mediastinal, üst paratrakeal, pretrakeal ve alt paratrakeal (azigos nodları dâhil) nodlardan oluşur. Alt mediastinal nodlar; subkarinal, paraözofajeal (karinanın aşağısı) ve pulmoner ligamandan oluşur. Diğer majör lenf nodu grupları, aortik, subaortik-aortikopulmoner pencere, paraaortik (asendan aortik veya frenik), hiler, intralobar, lobar, segmental ve subsegmental nodlardır. (11,13,14)

Sağ üst lob lenfleri hiler ve trakeobronşial lenf nodlarına dökülür. Sol üst lobun lenfleri aynı taraf venöz açıyla ve sağ süperior mediastene doğru ilerler. Sağ ve sol alt lob lenfatikleri, inferior mediasten ve subkarinal lenf nodlarına ve buradan sağ superior mediastene (sol alt lob sol superior mediastene de drene olabilir) drene olur. (13,14)

2.1.1 Bölgesel lenf bezi sınıflaması

2.1.1.1 N2 Lenf Bezleri

Mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir

2.1.1.1.1 Superior Mediastinal Bezler

1-Yüksek mediastinal: Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf bezleridir.

2- Üst paratrakeal: Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile 1. alanın altında kalan lenf bezleridir.

3- Prevasküler ve retrotrakeal: 3A ve 3P olarak da isimlendirilebilir. Orta hat lenf bezlerinin ipsilateral olduğu kabul edilir.

4- Alt paratrakeal: Sağda: Trakea orta hattının sağında; aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleri.

Solda: Trakea orta hattının solunda; aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana

bronşu da kapsayan ligamentum arteriosumun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.

2.1.1.1.2 Aortik Lenf Bezleri

5- Subaortik (aortiko-pulmoner pencere): Ligamentum arteriosumun ya da aortanın ya da sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içinde yer alan subaortik bezlerdir.

6- Paraaortik (çıkan aorta veya frenik): Çıkan aortanın ve aortik kavsin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan lenf bezleridir; üst sınır aortik kavisin üst kenarı hizasıdır.

2.1.1.1.3 İnferior Mediastinal Lenf Bezleri

7- Subkarinal: Karinanın alt seviyesinde yer alan lenf bezleridir, ancak akciğer içindeki alt lob bronşu veya arteriyle ilişkili değildir.

8- Paraözofagial: Özofagusa komşu lenf bezleridir, subkarinal nodlar hariç.

9- Pulmoner ligament: Pulmoner ligamentin içindeki lenf bezleridir, posterior duvarda ve inferior pulmoner venin alt bölümünde yer alır.

2.1.1.2 N1 Lenf Bezleri

(Mediastinal plevranın distalinde kalıp visseral plevra ile çevrili lenf bezleridir)

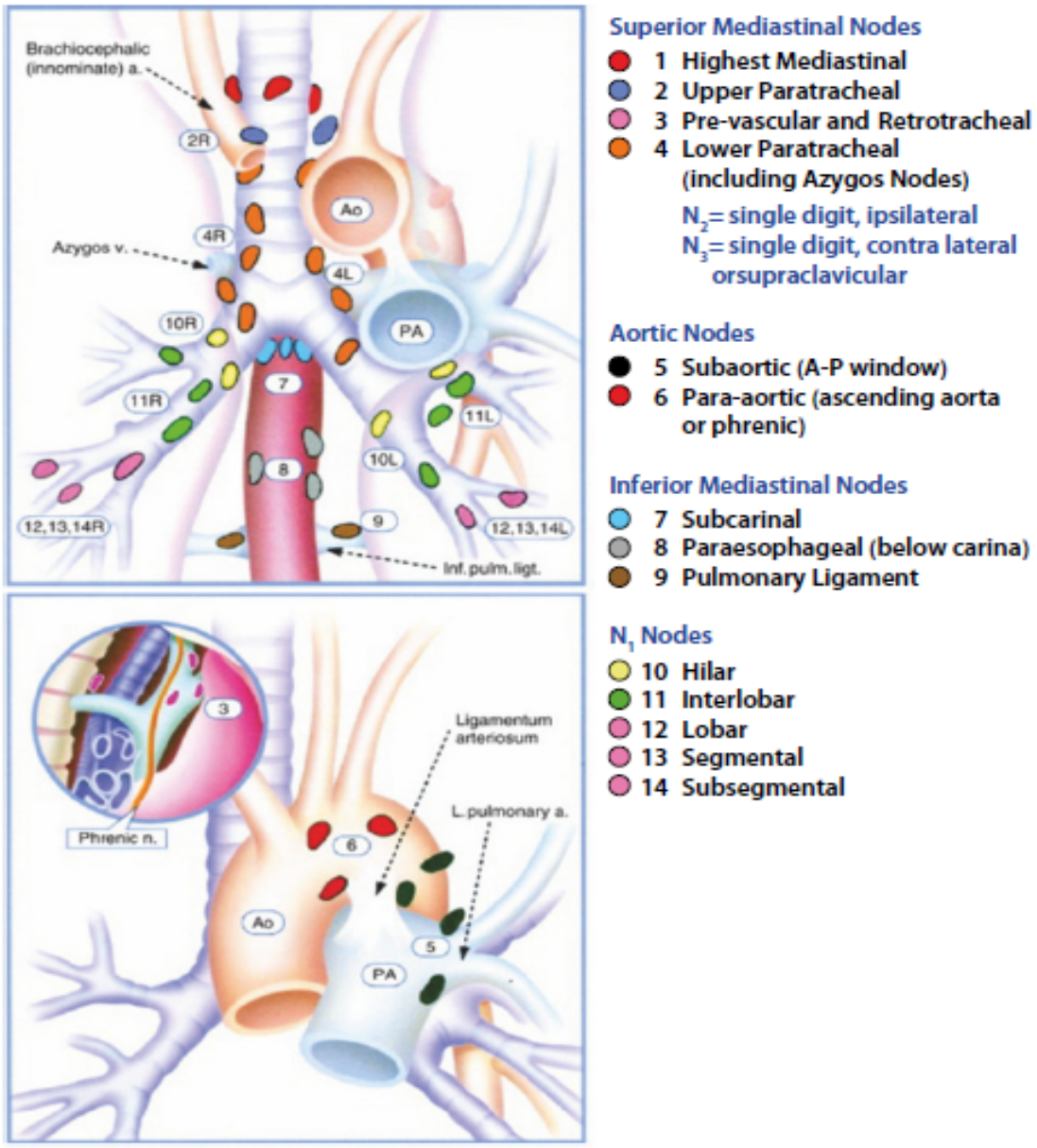
10- Hiler: Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan, sağda intermediyer bronşa kadar uzanan proksimal lober lenf bezleridir. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf bezlerinin büyümesi ile oluşabilir.

11- İnterlober: Lober bronşlar arasında kalan lenf bezleridir.

12- Lober: Lober bronşların distalindeki lenf bezleridir.

13- Segmental: Segment bronşuna komşu lenf bezleridir.

14- Subsegmental: Subsegment bronşu çevresindeki lenf bezleridir(15).



Şekil 3. Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanserinden ölmektedir. Ortalama sağkalımı 8 aydır ve 5 yıllık sağkalım oranı % 15' tir. Gelişmiş ülkelerde insidans 100.000'de 71, gelişmekte olan ülkelerde 14'tür. Avrupa Birliği ülkelerinde ise

52.5 bulunmuştur. Ülkemizdeki insidans oranları konusunda kesin veri yoktur ancak Sağlık Bakanlığına bildirilen vakaların sonucuna göre insidans 100.000'de 11.5, erkeklerde 100.000'de 9.9, kadınlarda 1.0'dır. Akciğer kanseri erkeklerdeki kanserlerin %30 oranıyla 1. sırada, kadınlardaki kanserlerin %5'i oranıyla da meme, kolorektal ve tiroid kanserlerinden sonra 4. sırada yer almaktadır(16,17).

2.3. ETİYOLOJİ

Sigara, akciğer kanseri etyolojisinde sorumlu başlıca faktördür. Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %90'ı sigara kullanmaktadır. Sigara ile akciğer kanseri ilişkisi ilk defa 1950 yılında gösterilmiş ve daha sonra yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Akciğer kanseri görülme riski sigara kullananlarda 24-36 kat daha fazladır(16).

Sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal madde bulunur. 60'dan fazlasının kanıtlanmış karsinojen özelliği vardır. Bunların bir kısmı radyoaktif özelliktedir; radon, kurşun, bizmut ve polonyum gibi. Polisiklik hidrakarbonlar ve N-nitrozamin özellikle pro-karsinojenik olarak tanımlanmıştır(16). Pasif sigara içiminde de akciğer kanseri riski 3,5 kat artmıştır. Çünkü etrafa yayılan sigara dumanında tüm karsinojenler aynen bulunur ve sigara filtresinden de geçmediğinden çok daha yoğundur(16).

Sigara dışındaki risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir ;

- Radon
- Asbest
- Nikel
- Krom
- Arsenik
- Radyoaktif madde maruziyeti (16) .

2.4 PATOLOJİ

Patolojik olarak akciğer kanserinde 4 ana histolojik grup bilinmektedir: Skuamoz hücreli (epidermoid) karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli

karsinom, KHAK. Hücre tipi hem tedavi ile hem de prognoz ile çok ilişkilidir. KHAK diğer tiplerle karşılaştırıldığında belirgin olarak farklı davrandığı için, klinisyenler akciğer kanserini KHAK ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki grupta sınıflandırmaktadırlar. Dört büyük grup akciğer kanserinin %95' ni oluşturmaktadır. 1967 yılında dünya sağlık örgütü (WHO) bugün kullanılan sınıflamanın esasını yapmıştır. Bu sınıflama son olarak 1982 yılında WHO tarafından gözden geçirilerek bugün yaygın olarak kullanılan halini almıştır (18,19) (Tablo 1)

Tablo 1. Akciğer Kanseri Histolojik Sınıflaması (WHO, 1982)

1- EPİDERMOİD HÜCRELİ KARSİNOM İyi diferansiye Orta derecede diferansiye Az derecede diferansiye Spindle cell
2- KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM Yulaf hücreli tip (oat cell) İntermediyer hücreli tip Miks tip
3- ADENOKARSİNOM Asiner tip Papiller tip Bronşioloalveoler tip Musinli solid karsinom
4- BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM Dev hücreli (Giant cell) karsinom Berrak hücreli (Clear cell) karsinom
5- ADENOSKUAMOZ KARSİNOM (Miks Tümörler)
6- KARSİNOİD TÜMÖR
7- BRONŞİAL BEZ KARSİNOMLARI Adenoid kistik karsinom (Silendiroma) Mukoepidermoid karsinom
8- DİĞERLERİ

2.4.1. Epidermoid Hücreli Karsinom

Akciğer kanserinin en sık görülen tipidir. Çeşitli serilerde %30-%35 oranında saptanmıştır. Erkeklerde sıktır. Etiyolojisinde sigara içiminin önemli etkisi vardır. Tümör çoğunlukla ana bronş kökenli santral yerleşimlidir.

Periferik lokalizasyonlu lezyonlar genellikle nedbe ile birliktedir. İn situ lezyon bronş mukozasında kabalaşma şeklinde görülür. Bronş içerisine doğru polipoid tarzda gelişme, yüzeyde ülserasyon görülebilir. Tümör parankim içerisine doğru yayılır. Lenf ganglionlarına invaze olabilir. Kitlenin ortasında nekroz sıklıkla meydana gelir.

Histolojik olarak keratin formasyonu ve iyi gelişmiş intersellüler bağlantılarla karakterlidir. İyi diferansiye tip, nukleolusu seçilemeyen, geniş soluk veya belirgin eosinofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu gruplarla karakterlidir. Arada keratin incileri görülür. Az diferansiye olan tiplerde nukleolus belirginleşir, nükleer membran düzensizdir. Tek hücre keratinizasyonları görülür. Bol mitoz dikkati çeker. Sitolojik olarak bol intrasellüler keratin, iyi gelişmiş desmosomlar, intrasitoplazmik tonoflament demetleri görülür (18,19,20,21).

2.4.2. Küçük Hücreli Karsinom (KHAK)

Çoğunlukla büyük bronşlardan kaynaklanırlar. %25 oranında görülürler. Genellikle bronş duvarını infiltre ederek lümeni daraltırlar. Erken safhada mediastinal ve hiler lenf bezlerine metastaz yaptıklarından, tanı anında nadiren lokalizedirler. Hiperkromatik nukleuslu, dar sitoplazmalı, lenfositten iki kez büyük hücrelerin oluşturduğu gruplardan oluşur. Hücreler birbirlerine yaslanmış görünümdedir. Fuziform, poligonal hücre şekilleri görülebilir. Bol mitoz, yaygın nekroz gösterir. Sitolojik olarak dar sitoplazmalı, organelden fakir hücrelerdir. İnce sitoplazmik uzantıları mevcuttur. Sitoplazmada nöroendokrin salgı özelliği bulunan yoğun granüller görülür. Bu nedenle bronş mukozasında normal olarak bulunan Kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. İntermedier tipte daha geniş sitoplazma bulunur. Miks tipte ise KHAK ile adenokarsinom veya skuamoz karsinom birlikte bulunur (18,19,20,21).

2.4.3. Adenokarsinom

Sigara içimi ile daha az bağlantılı tümör tipidir. %25 oranında görülür. Olguların 3/4'ü periferik yerleşimlidir. Nadiren santralde yer alırlar. Nekroz görülebilir, ancak kavitasyon sık değildir. Periferik olanlar plevrayı çeker, kalınlaştırır ve invaze edebilir. Bu makroskopik olarak malign mezotelyoma ile karışmaya yolaçar.

Tümörde değişik düzeylerde glandüler diferansiasyon görülür. Papiller yapılar, psammom cisimcikleri görülebilir. Tümör hücrelerinin nukleolusları belirgin, vesiküler nukleuslu, geniş soluk ya da eosinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Musin damlaları içerebilir. En önemli özellik, gerçek lümen oluşumudur. İnter veya intrasellüler boşluklar, iyi gelişmiş desmosomal bağlantılar mevcuttur. Sitoplazmada tonofilament demetleri vardır.

Bronkoalveoler tipi solid periferik nodül, multipl nodüler ya da periferik infiltrasyon şeklinde görülür. Terminal bronşiyol veya alveollerden kaynaklanır. Histolojik olarak akciğer parankim yapısını bozmaksızın duvar boyunca yayılır. Nukleusları daha çok bazalde yer alan, nukleolusları belirgin silendirik ya da kübik, mukus sekresyonu içerebilen hücrelerden oluşur. Bazen lümene doğru gelişen küçük papiller yapılar oluşturur. %10-15 oranında psammom cisimcikleri görülebilir (18,19,20,21).

2.4.4. Büyük Hücreli Karsinom

Genellikle periferik bazen santral yerleşimlidir. Nekroz içerebilir. Sıklığı çeşitli serilerde %10-20 arasında değişmektedir. Histolojik olarak belirgin pleomorfizm gösteren, belirgin nukleoluslu, iri düzensiz nukleuslu, oval, fuziform ya da poligonal, soluk ya da eosinofilik sitoplazmalı, 30-50 milimikron büyüklüğündeki hücrelerden oluşur. Mitoz sık görülür. Berrak hücreli tiplerde sitoplazmada belirgin berrak görünüm, dev hücreli tipte eritrosit ve polimorf nüveli lökosit fagositozu gösteren pleomorfik dev hücreler görülür (18,19,20,21).

2.4.5. Adenoskuamöz Karsinom

Adeno ve skuamoz karsinom özelliklerinin birlikte görüldüğü tümörlerdir. Tümör hücresinin çok yönlü diferansiasyonu sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (18,19,21).

2.4.6. Karsinoid Tümör

Nöroendokrin kökenlidir. Büyük çoğunluğu santral yerleşimlidir. Ortalama 40 yaş civarında kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Akciğer karsinoid tümörlerinde, karsinoid sendrom görülme oranı düşüktür. Makroskopik olarak nodüler veya polipoid tarzda görülür. Yüzeydeki epitel genellikle sağlamdır. Damardan zengin, gri soluk renkli bir kitledir. Bölgesel lenf ganglionlarına yayılım gösterebilir. Mikroskopik olarak kaba kromatin yapısına sahip, nukleolusu seçilemeyen, santral nukleuslu, geniş soluk ya da eosinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Hücresel pleomorfizm, nekroz ve mitoz minimaldir. Fibrovasküler stroma dikkati çeker. Sitolojik olarak bol nörosekretuar granüller, desmosomlar ve bol mitokondri içerir. Lümen oluşumu ve tipik mikrovillüsler görülür. Tümör hücrelerini çevreleyen iyi gelişmiş bazal lamina mevcuttur (18,19,20,21).

2.4.7. Bronşial Bez Karsinomları

Bronş bezlerinden çıkan karsinomlardır. Tükrük bezinde görülen şekilleri ile aynı morfolojik özellikleri taşır (20,21).

2.5. TÜMÖR YAYILIMI

Akciğer kanserleri 3 yolla yayılım göstermektedir.

- Lokal yayılım: Plevral yüzeyler, göğüs duvarı, kotsalar ve mediastinal yapılar
- Lenfatik yayılım: Genelde ilk ekilim interlober ve hiler lenf nodlarına olur.
- Hematojen yayılım: Genellikle uzak metastazların nedenidir.

Vakaların çoğunda uzak metastazdan önce lenf nodu metastazı oluşur. Croxatto ve Barcat uzak metastazı olan vakaların %90'da lenf nodu metastazı olduğunu göstermiştir (22).

Epidermoid karsinomalı hastaların % 27,4' ünde, küçük hücreli ve undiferansiye büyük hücreli karsinomaların %35- 40'da, adenokarsinomlu hastaların % 42,9'da adrenal metastazı saptanmıştır (23). Küçük hücreli undiferansiye tümörü olan hastaların %50.2' sinden fazlasında abdominal lenf nodu tutulumu gözlenmiştir. (24)

2.6 KLİNİK ÖZELLİKLER

Akciğer kanserli olguların % 90'ından fazlası tanı anında tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir. Semptom ve bulguların çoğu; primer tümörün büyümesi, mediastene bölgesel yayılması, sistemik yayılması ve paraneoplastik sendromların oluşumu sonucu oluşur. Akciğer kanserli olgularda en sık görülen semptomlar tablo 2' de görülmektedir.

Tablo. 2: Akciğer Kanserinde Tanı Anında Semptomların Sıklığı

Semptom ve Bulgular	Yaklaşık Görülme Sıklığı (%)
Öksürük	**75**
Kilo Kaybı	**68**
Nefes darlığı	**58-60**
Göğüs Ağrısı	**45-49**
Hemoptizi	**29-35**
Kemik ağrısı	**25**
Çomak parmak	**20**
Ateş	**15-20**
Kuvvetsizlik	**10**
Vena kava superior sendromu	**4**
Disfaji	**2**
Hışıltı, stridor	**2**

2.6.1. Primer tümöre ait belirti ve bulgular

Akciğer kanserinin bulguları erken evrede genellikle belirsiz ve nonspesifiktir. Öksürük, balgam (kanlı balgam olabilir), kilo kaybı, ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı, halsizlik en sık semptomlardır. Öksürük; özellikle santral yerleşimli tümörlere bağlı gelişebilen, postobstrüktif pnömoni veya genişlemiş lenf nodlarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çoğu ağır sigara tiryakisi olan olgularda; kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürük olabileceği gibi yeni ortaya çıkan ya da karakter değiştiren tarzda da olabilir. Öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir. Tümörün havayollarında tıkanmaya neden olması, artan öksürük ve balgam nedeni ile nefes darlığı da sıklıkla görülmektedir. Hemoptizi ise; akciğer kanserinde yaygın görülen bir diğer semptomdur. Nadiren massif olabilir. Genellikle balgamla karışık çizgi şeklinde olabilmektedir. Hemoptizi gelişmiş olan olgularda genellikle akciğer radyolojisinde anormallik saptanır. Ancak direkt akciğer grafi bulguları normal olan ve hemoptizi tarifleyen olgularda ek olarak sigara maruzieti varsa, 40 yaşından büyük, kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı mevcutsa mutlaka bronkoskopi ve/veya toraks tomografisi ile ileri inceleme düşünülmelidir (25,26).

Tümörün toraks içine yayılımı; direkt invazyon ya da lenfatik yayılım sonucu olabilir. Buna bağlı olarak çeşitli semptomlara yol açmaktadır. Rekürren laringeal sinir tutulumu akciğer kanserli olguların ortalama %2-15'inde görülmekte olup ses kısıklığının en temel nedenidir. Tümöre bağlı gelişen frenik sinir tutulumu; direkt göğüs radyografisinde bir veya her iki hemidiafragmada yükselme nedenidir ve hıçkırık semptomu ile karakterizedir. Tümörün vena kava süperioru invaze etmesi ya da vena kavaya bası yapması; vena kava superior sendromuna (VCSS) yol açar. Akciğer kanserli olguların %45-75'inde görülebilen VCSS; fizik muayenede kollateral venöz genişlemeler, yüz, boyun, göz kapaklarında ödem, ekstremitelerde omuz ve boyunda genişlemiş venler ile karakterize olup en sık KHAK' de, ikinci sıklıkta ise yassı hücreli karsinomada görülür (26,27). Süperior sulkus tümörü ya da

Pancoast tümörü; genellikle üst lobun apikal posterior kısmına yerleşip o bölgede bulunan brachial pleksus, servikal 8 ve torakal 1 ve 2. sinirleri infiltre ederek Horner sendromuna yol açabilmektedir. Bunun sonucunda tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis, aynı taraf yüz ve ekstremitelerde anhidrozis ile karakterize semptomlara neden olabilmektedir. En sık yassı hücreli karsinomada görülmektedir (26,28). Perikarda en sık metastaz yapan kanser olan akciğer kanseri; kardiyomegali, aritmi ve kalp tamponadına neden olabilmektedir. Periferik tümörlerin en sık semptomu olan plöritik göğüs ağrısı; hastalığın seyri esnasında %50'den fazla hastada görülebilmektedir. Göğüs duvarı ve/veya plevra sıvısına işaret eder. Retrosternal göğüs ağrısı durumunda hiler-mediastinal lenf nodu tutulumu düşünülmelidir. Akciğer kanseri hastalarının % 15- 50'sinde plevra sıvı görülmektedir (26,29,30).

2.6.2. Metastazlara ait belirti ve bulgular

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Tanı konulduğunda KHAK'lerinin % 60'ı, KHDAK'lerinin ise % 30-40'ı evre IV metastatik tümör evresindedir. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olmaktadır (29,30).

Kemik metastazları sıklıkla osteolitik tipte görülmekle beraber adenokarsinomada osteoblastik tipte de olabilir. Tüm kemikleri tutmakla birlikte aksiyal iskelet özellikle de uzun kemiklerin proksimalini tutar. Kemik metastazları asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadran hassasiyeti, bulantı, kusma, kilo kaybı, anemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde artma görülebilmektedir. Adrenal bezlerin tutulumu ise genellikle asemptomatiktir. İntrakraniyal metastaz; tanı esnasında akciğer kanserli olguların %10'unda görülebilmektedir. Bulantı, kusma, başağrısı, nöbet, konfüzyon, kişilik değişiklikleri gibi semptomlar ile karakterizedir (26,29,30). Akciger kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo.3: Akciğer Kanserinin Neden Olduğu Uzak Metastazlar ve Sıklığı

Tutulan Bölge	Sıklık (%)
Santral sinir sistemi	**0-20**
Kemik	**25**
Kalp, perikart	**20**
Böbrek	**10-15**
Gastrointestinal sistem	**12**
Plevra	**15-18**
Adrenal bez	**2-22**
Karaciğer	**1-35**
Deri ve yumuşak doku	**1-3**

2.6.3 Paraneoplastik Sendromlar

Tümör ve metastazının olmadığı organlarda polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşan etkilerdir. Akciğer kanserlerinin % 7-15'inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. En sık görülen paraneoplastik sendrom olan uygunsuz antidiüretik hormon salınımı; KHAK'lerinin % 10'unda görülür, evre ve prognozla korelasyon göstermez. Akciğer kanserinde görülen hiponatreminin önemli bir sebebidir. En önemli semptomları; konfüzyon, açıklanamayan nöbetler, koma ve şuur kaybıdır. Bir diğer paraneoplastik sendrom olan ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına bağlı hiperadrenokortisizm; KHAK'lerinin % 5'inde görülür, kısa sağkalım süresiyle ilişkilidir. Nadiren kaslarda zayıflık, uyuşukluk, konfüzyon, aydede yüzü, hipokalemik alkaloz, hiperglisemi ile karakterize olan Cushing sendromuna neden olabilir. Akciğer kanserinde kemik metastazı olmadan görülen hiperkalsemi ise; parathormon benzeri bir proteine bağlı olup %2–6 oranında görülmektedir. En sık yassı hücreli karsinomada görülen hiperkalsemi; bulantı, kusma, karın ağrısı, poliüri, dehidratasyon, konstipasyon gibi yakınmaların sebebidir (26,29,31).

Nörolojik paraneoplastik sendromlar; otoimmün mekanizmalar ile olur, en sık KHAK'de görülmektedir. Sendromun şiddeti tümörün hacmine bağlı değildir. KHAK'de % 3 oranında görülen Eaton Lambert sendromu, proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomyastenik sendromdur. Subakut duyusal nöropati, opsoklonus, myoklonus KHAK'lerinde daha sık görülen paraneoplastik sendromlardır (29,31).

Çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati, sıklıkla KHDAK'de görülmektedir. El bileği, diz ve topuk eklemlerinde simetrik poliartrit, uzun kemiklerde proliferatif periostit, el ve ayaklarda nörovasküler değişiklerle karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmaktan daha az görülmektedir (30,32). Nonbakteriyel trombotik endokardit, özellikle bronkoalveoler tip olmak üzere adenokarsinomada görülmektedir. Merkezi sinir sistemi, böbrek ve koroner arterlere emboli bulguları olabilmektedir. Adenokarsinomada gezici tromboflebit de görülebilir (30,31).

2.7. AKCİĞER KANSERİNDE TANI

2.7.1 Akciğer Kanseri Tanısında Girişimsel Olmayan Yöntemler

2.7.1.1 Direk Radyoloji

Radyolojik görüntülemenin ana amacı; tümörün görüntülenmesi ve operabilite olasılığının değerlendirilmesidir. İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Postero-anterior akciğer grafisinde (PAAG); belirgin lezyonlar net bir şekilde seçilebileceği gibi bazı olgularda lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Küçük nodüllerin saptanmasında duyarlılığı oldukça düşüktür. Öyle ki 2 cm den küçük lezyonların yarıdan fazlası gözden kaçabilmektedir. Standart PAAG ile boyutu ortalama 3 cm olan lezyonlar rahatlıkla görülebilir (33). Ayrıca lezyona eşlik eden atelektazi, postobstrüktif pnömoni, kot erozyonu, plevra sıvısı ve mediastinal lenfadenopati (LAP) gibi indirekt bulgular hakkında bilgi edinilebilir (34).

2.7.1.2 Bilgisayarlı Tomografi

Özellikle Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde en sık seçilen görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). Soliter pulmoner nodüllerin tespitinde ise PAAG'ne göre daha duyarlı bir yöntemdir. Standart akciğer radyografisi ile saptanan nodül büyüklüğü 3 cm iken düşük doz spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanan akciğer kanserli olgularda ortalama nodül büyüklüğü 1,5 cm' dir. BT ile ayrıca nodülün çapı, şekli, kenar yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi, dansitesi, büyüme hızı gibi benign-malign ayırımında kullanılabilecek özelliklere ulaşılabilir (33)

Lenfadenopati değerlendirmesinde, BT'de genelde lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak küçük çaplı lenf bezleri metastatik olabileceği gibi, oldukça büyük çaplarda lenf bezleri de benign olabilmektedir. Özellikle obstrüktif pnömoni ile birlikte olan primer tümörlerde patolojik boyuttaki mediastinal lenf bezlerinin reaktif olabileceği gözardı edilmemelidir. Lenf bezi için BT ile kalsifik olan lenf bezleri dışında, benign-malign ayrımı yapılamamaktadır. Kalsifik lenf bezleri ise genellikle (osteosarkom gibi metastazlar dışında) benign natürdedir (34).

Mediastinal invazyon; BT ile mediasten invazyon % 60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir (34). Tümör ile mediasten arasında temasın 3 cm'den, kitle ile mediasten arasında yağ planlarının izlenememesi, kitlenin mediastene doğru belirgin kitle etkisi oluşturması, kitle komşuluğundaki perikard ve plevrada kalınlaşmanın mevcudiyeti, kitlenin aortayı 90 dereceden fazla çevrelemesi bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastinal invazyonu gösteren bulgulardır (35).

Göğüs duvarı invazyonu kriterleri ise BT' de; kitle ile plevra arası temasın 3 cm'den daha fazla olması, tümör ile göğüs duvarı arasında geniş açı olması, eşlik eden plevra kalınlaşması ve plevra çekintisi olması olarak tarif edilmektedir (35).

BT ile plevra tutulumu ve uzak metastazlar hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Plevra kalınlaşması ve plevra sıvısı; plevra tutulumunun önemli

göstergeleridir. Beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler; akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar olup BT ile bu bölgeleri değerlendirmek mümkündür (36).

2.7.1.3. Manyetik Rezonans

Pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek, göğüs duvarının kavis yaptığı apeks ve diyafragma bölgelerinde, koronal ve sagittal düzlemde görüntü alma ve ince ekstraplevral yağ çizgisini daha iyi gösterme, ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakiyal pleksus, komşu damarlar ve vertebra invazyonunu göstermede MRG inceleme BT'ye göre daha avantajlıdır (36).

2.7.1.4. PET-CT

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), invivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir. Kanser hücrelerinin normal hücrelere oranla artmış glukoz tüketimi özelliğinden faydalanılması esasına dayanır. Bu yöntemle pozitron yayan "Cyclotron" ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot –13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüler elde edilmektedir. En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglükozdur (FDG). Akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun tomografik görüntülemesi yapılabilmektedir. Akciğer kanserinde ayrıca tümör histopatolojisine göre 18F-FDG tutulum yoğunluğu değişiklik göstermektedir. Epidermoid karsinom gibi KHDAK'leri iyi derece tutulum gösterirken, bronkoalveolar ve karsinoid tümörler gibi yoğun müsinöz içerikli veya yavaş büyüyen tümörler patolojik düzeyde 18F-FDG tutulumu göstermeyebilir. 18F-FDG PET soliter pulmoner nodüllerde benign-malign ayrımında, akciğer kanserinin ilk ve yeniden evrelemesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, radyoterapi planlamasında etkin rol oynamaktadır (37).

Soliter pulmoner nodüllerde benign-malign ayrımında 18F-FDG PET'in duyarlılığı % 97, özgüllüğü ise % 78 bulunmuştur. Ancak PET bronkolveolar karsinom ve karsinoid tümörlerde yalancı negatiflik gösterebilmektedir. Aktif tüberküloz, sarkoidoz gibi enfeksiyöz-enflamatuar durumlarda ise yalancı pozitiflik gözlenebilir. Artmış 18F-FDG tutulumu gösteren nodüller aksi ispatlanana kadar malign kabul edilmelidir (37).

2.7.1.5 Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

TVKS, semptomatik hastalarda önerilir. Blastik lezyonları göstermede litik lezyonlara oranla daha sensitiftir. Hastaya PET-CT çekilmişse, TVKS opsiyoneldir. Çünkü PET-CT kemik metastazlarını göstermede TVKS ne göre daha sensitiftir (36).

2.7.1.6 Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi; akciğer kanserinin tanısında invaziv olmayan, duyarlılığı % 20-90 arasında değişen bir yöntemdir. Örnekleme sayısının artmasıyla duyarlılığı artmaktadır. Tümörün santralde ve üst lobda yer alması, büyük olması; tanı olasılığını arttırmaktadır (38).

2.7.2 Akciğer Kanseri Tanısında Girişimsel Yöntemler

2.7.2.1 Bronkoskopi

Bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısında en önemli tanı yöntemidir. Ancak verimliliği tümörün yerleşimi ile yakından ilişkilidir. Santral tümörlerde bronş forceps biyopsisi ile histopatolojik tanı oranı % 79–98 iken, periferik tümörlerde bu oran % 48–80 civarındadır (39). Biyopsiye ek olarak bronş fırçalama ve bronş lavajı işlemlerinin eklenmesi ile tanı olasılığı artmaktadır. Santral lezyonlarda ortalama 3–4 biyopsi tanı için yeterli olmakta iken periferik lezyonlarda en az 6 biyopsi örneği alınması önerilir (40,41). Ayrıca bronkoskopi ile; tümörün yaygınlığı hakkında da bilgi edinilir. Bronkoskopi ile ulaşılabilen bronş içi tümörlerde bronkoskopik evrelemenin doğruluğu % 95'e ulaşabilmektedir (39).

2.7.2.2 Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB)

Akciğer kanserinin tanısında TTİİAB'nin sensitivitesi oldukça yüksektir (%88-92). İnce iğne aspirasyonu kör perkütan biyopsi alarak ya da floroskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ya da magnetik rezonans görüntüleme eşliğinde yapılabilir. Soliter ve multipl pulmoner nodüller, konsolidasyon, kavite ve apse varlığı, plevral lezyonlar, mediastinal kitlelerin tanısı, hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen olguların evrelendirilmesi başlıca endikasyonları arasında yer almaktadır. Periferik lezyonlarda sensitivitesi fiberoptik bronkoskopiden daha yüksektir (42).

2.7.2.3 Plevra sıvısı incelenmesi

Akciğer kanserli olguların %8-15'inde plevra sıvısı saptanır (43). Ancak olguların yaklaşık %50'inde postobstrüktif atelektazi, pnömoni, mediastinal lenfatik obstrüksiyon gibi nedenlerden dolayı plevra sıvısı eşlik eder. Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarından materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir (44). Tanı değeri % 50-60 olarak kabul edilmektedir (43). Olguların % 65'inde 50-100 cc plevra sıvısının sitolojik incelemesi malign hücre saptanmasında yeterlidir (44). Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür. En önemli komplikasyonları; pnömotoraks, reekspansiyon akciğeri ve nadiren hava embolisidir (45).

2.7.2.4 Kapalı Plevra Biyopsisi

Pariyetal plevradan Abram's veya Cope iğneleri ile biyopsi yapılmaktadır (42). Plevra biyopsisinin tek başına plevra sıvılarında tanı oranı % 40- 70 (ortalama % 46) olarak bildirilmektedir. Tekrarlanan torasentezler ile tanı konamayan malign plevra sıvılarında plevra biyopsisinin tanıya katkısının % 10'un altında olduğu bildirilmiştir (46). Tekniğin başarısı tümörün yaygınlığı ve dağılımı ile ilişkili olup ultrason eşliğinde yapılması ile tanı şansı daha da artmaktadır (46).

2.7.2.5 Mediastinoskopi

Mediastinoskopinin en önemli endikasyonu; akciğer kanserinin ilk tanısı ve torakotomi öncesi lenf nodlarından biyopsi yaparak evrelemesinin yapılabilmesidir. Sensitivitesi % 87, spesifitesi % 100 olan mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama % 9 (% 4–16)'dur. Yalancı negatiflik paratrakeal bölgede çok düşükken (% 1- 2), subkarinal bölgede % 6,1 olarak en yüksek oranındadır (47).

Mediastinoskopide mortalite oranı % 0-0,08, komplikasyon oranı % 3 düzeyindedir. En sık görülen komplikasyonlar; hemoraji, pnömotoraks, rekürren sinir paralizisi, insizyon yeri enfeksiyonu, trakeal hasar, özefagus perforasyonu, mediastinit ve kardiyak değişikliklerdir (47).

2.7.2.6 Video Yardımlı Torasik Cerrahi (VATS)

Periferik akciğer tümöründen biyopsi alınması, akciğer tümörü invazyonunun değerlendirilmesi, 5. 6. 7. 8. ve 9. mediastinal lenf nodlarından örnekleme yapılması, malign plevral tutulumun doğrulanması, plevral sıvı birikiminin değerlendirilmesi gibi tanı ve evreleme amaçlı işlemler başlıca kullanım alanlarını oluşturmaktadır. Kardiyak instabilite, tek akciğer ventilasyonunun tolere edilememesi, ciddi amfizem varlığı, ventilatör bağımlılığı, aşırı fibrotoraks, aşırı skolyoz, çapı 1 cm'den küçük, derin yerleşimli akciğer nodülü ise işlemin başlıca kontrendikasyonlarıdır (48).

2.7.2.7 Endobronşial Ultrason (EBUS)

Merkezi yerleşimli tümörlerin invazyonunu ve mediastinal lenf nodlarını göstermede yardımcı. Ince iğne aspirasyon kullanarak şüpheli lenf nodu örneklemesi sağlar. Genellikle 2,3,4,7 ve 10 numaralı LN istasyonlarını gösterebilmektedir (49).

2.7.2.8 Chamberlain Prosedürü (Anterior mediastinotomi)

5. ve 6. LN istasyonlarının gösterilmesi gerektiği durumlarda kullanılan bir yöntemdir (49).

2.8 PERFORMANS STATUSU

Performans durumunu ölçmede Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalaları kullanılır (Tablo. 4) (50). Performans skoru (PS), KHAK ve KHDAK'de hastanın prognozu ve tedaviyi tolere edebilirliği ile yakından ilişkilidir. ECOG skalasına göre PS; 0-1 olan hastalar genelde tedaviyi iyi tolere ederler. PS 2 olan hastalar; kemoterapi esnasında daha çok komplikasyon ile karşılaşırlar ve genellikle cerrahiye aday değildirler. PS 3–4 olan hastalar; genellikle tedaviyi iyi tolere edemezler (51).

Tablo. 4: Karnofsky ve ECOG Performans Skalaları

ECOG		KARNOFSKY
0	Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.	**%80–90**
1	Tümör bulguları var, ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.	**%70–80**
2	Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün yarısından azını yatakta geçiriyor.	**%50–60**
3	Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.	**%30–40**
4	İleri derede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.	**%10–20**

2.9 AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

2.9.1 KHDAK de Evreleme

Akciğer kanserinde tanı esnasında hastalığın evresi; tedavi seçimi ve sonuçta prognoz ile yakından ilişkilidir. Evrelemede kullanılan TNM (T:primer tümör, N: bölgesel lenf bezleri, M: uzak metastaz) sistemi; tanı sırasında hastalığın anatomik yaygınlığını göstermekle birlikte evreleme sistemi ile oluşan standardizasyon sonucu tedavi yaklaşımları, tedavi sonuçları, hastalığın prognozu hakkında da veriler sağlanılabilmektedir (51).

Tablo. 5: Akciğer Kanseri TNM Sınıflaması

X	Tümörün boyutu değerlendirilememiştir.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	En geniş çapı <3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör.
T2	Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması; En geniş çapı >3cm; ana bronş invaze, ancak ana karinaya uzaklık ≥2 cm. Visseral plevra invazyonu Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi, obstrüktif pnömoni
T3	Tümörün herhangi bir boyutta olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil) diafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstriktif pnömoni ile birlikte olan tümör
T4	Tümörün herhangi bir boyutta olup; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özafagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül ve nodüller.
Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve /veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo 6: Akciğer Kanserinin Mountain Evrelendirilmesi

Okkült karsinom	**Tx**	**N0**	**M0**
Evre 0	**Tis**	**N0**	**M0**
Evre 1A	**T1**	**N0**	**M0**
Evre 1B	**T2**	**N0**	**M0**
Evre 2A	**T1**	**N1**	**M0**
Evre 2B	**T2**	**N1**	**M0**
	T3	**N0**	**M0**
Evre 3A	**T1-2-3**	**N2**	**M0**
	T3	**N1**	**M0**
Evre 3B	**Herhangi bir T**	**N3**	**M0**
	T4	**Herhangi bir N**	**M0**
Evre 4	**Herhangi bir T**	**Herhangi bir N**	**M1**

Akciğer kanseri için yedinci evreleme çalışmaları 1998 yılından itibaren başladı. İnternational Association For The Study Of Lung Cancer (IASLC) uluslararası evreleme komitesi tarafından belirlenen sonuçlar 2009 yılında açıklandı (52).

Altıncı evrelendirme sistemine göre yeni evreleme sisteminde TNM belirleyicilerinde değişiklikler ortaya çıktı.

Tablo 7. Yeni Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi

T: Primer Tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.
T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok.
T1: Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lober bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronşta tümör yok). **T1a:** Tümörün en büyük çapı 2cm veya daha küçük **T1b:** Tümörün en büyük çapı 2cm'den daha büyük fakat 3cm'e eşit veya daha küçük
T2: Tümörün en büyük çapı 3cm'den büyük fakat 7cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip • Karinadan 2cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş • Visseral plevra invazyonu var • Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni **T2a:** Tümörün en büyük çapı 3cm'den daha büyük fakat 5cm'e eşit veya daha küçük **T2b:** Tümörün en büyük çapı 5cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük
T3: Tümörün çapı 7cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu • Tümör ana bronşta karinayı tutmadan 2cm'den daha yakın mesafede • Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni • Tümörle aynı lobta satellit nodül
T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör • Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina • Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.
N: Bölgesel lenf nodları
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz
N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz
N3: Kontrlateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrlateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
M: Uzak metastaz
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var **M1a:** Kontrlateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri **M1b:** Uzak organ metastazı

Tablo 8: Yeni Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi

Gizli karsinom	**Tx**	**N0**	**M0**
E0	**Tis**	**N0**	**M0**
E IA	**T1 a, b**	**N0**	**M0**
E IB	**T2a**	**N0**	**M0**
E IIA	**T1 a, b** **T2a** **T2b**	**N1** **N1** **N0**	**M0** **M0** **M0**
E IIB	**T2b** **T3**	**N1** **N0**	**M0** **M0**
E IIIA	**T1 a, b - T2 a, b** **T3** **T4**	**N2** **N1,N2** **N0,N1**	**M0** **M0** **M0**
E IIIB	**T4** **Herhangi T**	**N2** **N3**	**M0** **M0**
E IV	**Herhangi T**	**Herhangi N**	**M1 a,b**

Patolojik evreleme ve klinik evreleme sonuçlarına göre bu son evreleme sisteminde; T1 tümörler T1a (≤2 cm) ve T1b (>2 cm ve ≤3 cm) olarak iki altgruba ayrıldı. Yedinci evrelendirme sisteminde T2 olarak sınıflandırılan tümörler için 7 cm üst sınırı getirildi. Tümör boyutuna göre T2 tümörler; T2a (>3 cm ve ≤5 cm) ve T2b (>5 cm ve ≤7 cm) olarak iki alt gruba bölündü. Tümör boyutunun 7 cm' den büyük olması durumu T3 olarak sınıflandırıldı. Akciğer kanserinde tümörle aynı lobda olan nodüller T3 olarak, tümörle aynı akciğerde olan ancak farklı bir lobda bulunan nodüller ise T4 olarak sınıflandırıldı (53,55).

Lenf bezi belirleyicisinde herhangi bir değişikliğin yapılmadığı yedinci evreleme sisteminde metastaz tanımlayıcısında da değişiklikler yapıldı. Buna göre M tanımlayıcısı M1a ve M1b olarak iki alt gruba ayrıldı. Altıncı evreleme sistemine göre T4 olarak sınıflandırılan; plevral yayılım (malign plevral efüzyon, plevral nodül) ve perikardiyal malign efüzyon yeni evreleme

sistemine göre M1a evresine alındı. Karşı akciğerde veya karşı plevrada saptanan nodüller M1a evresine dahil edildi. Akciğer ve plevra dışındaki uzak metastazlar ise M1b olarak sınıflandırıldı (54,55).

2.9.2 KHAK Evreleme

TNM evreleme sisteminden ziyade hastalığın yaygın olma özelliği nedeni ile "Veterans Administration Lung Cancer Group"un (VALG) önerdiği sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır." International Association for the Study of Lung Cancer " (IASLC) tarafından bu sistem tekrar düzenlenmiştir (56). Buna göre; ikili sınıflama sistemi şu şekilde ifade edilmiştir.

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraklavikular lenf nodu metastazı, aynı taraf malign effüzyon (TNM' ye göre evre I, II, III tümör) (56,7).

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör (TNM'ye göre evre IV tümör) (56,57).

2.10 AKCİĞER KANSERLERİNDE TEDAVİ

2.10.1 KHDAK de Tedavi Yaklaşımları

Bütün akciğer kanserlerinin %75'i bu gurupta toplanır. Ancak olguların çoğuna evre III ve IV de tanı konduğu için ortalama 5 yıllık yaşam şansı %13 oranındadır (58).

2.10.1.1 TxN0M0 ve Yüzeyel Tümörlerde Tedavi

Bu grupta; direkt akciğer radyografisi ve fizik muayenesi normal olup balgam sitolojisi pozitif olan olgular yer almaktadır. Tedavi yaklaşımını belirlemek için spiral toraks tomografisi incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Tomografide lezyon saptanırsa cerrahi tedavi önerilir. Lezyon saptanmayan olgulara otofloresan bronkoskopi yapılmalıdır. Tomografi ve bronkoskopide lezyon saptanmayan olgular izlenmelidir. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ya da cerrahiye uygun olmayan hastalara fotodinamik tedavi, brakiterapi, argon

plazma koagülasyon, elektrokoter, kriyoterapi önerilmektedir. Tüm bu yöntemlerde 5 yıllık yaşam %85 oranında olmasına rağmen lokal nüks ve multipl tümör gelişimi riski nedeniyle her 3 ayda bir bronkoskopik kontrol gerekmektedir(59).

2.10.1.2 Evre IA ve IB' de Tedavi

Evre IA ve IB tümörlerde temel tedavi yaklaşımı; tümörün ilgili akciğer dokusu ile birlikte çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf nodu disseksiyonu ile tam rezeksiyonudur. Tercih edilen cerrahi şekli lobektomi olup pulmoner rezervi kısıtlı olgularda segmentektomi ya da wedge rezeksiyon da yapılabilir (60). Postoperatif radyoterapi (RT) ve sistemik kemoterapinin (KT) yaşam süresine katkısı gösterilememiştir. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanılır. Ortalama olarak T1 N0 M0 olgularda cerrahi sonrası 5 yıllık yaşam oranı %80 olup bu oran T2 N0 M0 olgularda %60-65'dir (61).

2.10.1.3 Evre IIA ve IIB' de Tedavi

Evre IIA ve IIB'de de önerilen tedavi şekli tümörün tam rezeksiyonu ve hiler- mediastinal lenf nodu disseksiyonudur (60). Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanılır (61). Beş yıllık yaşam oranı %39–48 arasında değişmektedir. Opere olmuş olan olgularda adjuvan KT'nin sağkalım üzerine etkisi netlik kazanmamış olup bu konuda klinik çalışmalar sürmektedir. Postoperatif kemoterapi sonuçları son yıllarda olumlu olarak kabul edilmiştir. Meta-analizlerde ölüm oranının %13 azaldığı ve 5 yıllık yaşam süresinin %5 oranında arttığı bulunmuştur. Sonuçlar istatistik olarak anlamlı bulunduğundan adjuvan kemoterapi standart olarak önerilmektedir. Postoperatif kemoterapiye hasta uyumu genellikle %50-66 oranında sağlanabilmektedir. Son yıllarda preoperatif kemoterapi sonuçları hasta uyumu ve mikrometaztazların kontrolü açısından olumlu sonuçlar bildirmesine rağmen henüz standart tedavi yöntemi değildir. Çünkü yaşam süresi açısından sonuçları istatistik olarak sınırlı avantaj sağlamaktadır (60,61,62).

Postoperatif cerrahi sınırda tümör yoksa radyoterapiye gerek yoktur. Cerrahi sınır pozitif inkomplet rezeksiyonda veya kuşkulu olgularda adjuvan radyoterapi eklenmelidir (62).

2.10.1.4 Evre III A' da Tedavi

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olan olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Postoperatif KT önerilmekte ancak RT standart değildir. Sadece cerrahi yapılan olgularda 5 yıllık yaşam %37 oranındadır. Neoadjuvan KT almış ve opere edilmiş olgularda postoperatif aynı protokol ile adjuvan olarak 2-3 kür devam edilmesi önerilmektedir (63,64). Sadece cerrahi yapılanlarda ortalama yaşam 11 ay, neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yapılanlarda ortalama yaşam 64 aydır. Neoadjuvan kemoterapi olarak seçilen kombinasyonların biribirine üstünlüğü saptanmamıştır. Paklitaksel + Karboplatin kombinasyonu kolay tolere edilen kemoterapi rejimleridir. Neoadjuvan kemoterapi mikrometastazları tedavi eder ve cerrahi rezaktabilite şansını arttırır. 3 kür neoadjuvan kemoterapiden sonra progresyon gelişirse cerrahi yapılması önerilmez. Bu durumda radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Cerrahi sonrası mediastinal N2 si olan olgulara ve inkomplet rezeksiyon yapılan olgulara radyoterapi uygulanmalıdır. Postoperatif N2 ye yapılan radyoterapi lokal nüksü azaltıp, hastalıksız yaşamı uzatmakta ancak uzun süreli yaşam avantajı sağlamamaktadır (63,64). Pre ve post operatif kemoradyoterapi kombinasyonları yanıt oranını ve toksisiteyi arttırmaktadır ancak uzun süreli yaşam avantajı gösterilmemiştir (58,64).

2.10.1.5 Evre IIIB' de Tedavi

Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT' si uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilmelidir. Stabil ya da progresyon varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi düşünülmelidir. Cerrahi için uygun olmayan ve performans durumu ECOG 0-1, Evre IIIA ve IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi

uygulanmalıdır. KT ve RT'nin kombine verildiği tedavi protokollerinde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri tercih edilmelidir (65). Sisplatin içeren kombine kemoterapi sonrası yapılan 60-65 Gy RT nin tek başına RT yapılmasına belirgin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Seçilmiş olgularda indüksiyon kemoterapisi + radyoterapiden sonra cerrahi denenebilir (65).

Semptomatik plevral sıvısı olan olgularda kontrendikasyon yoksa sıvı drenajı ve plöredez uygulanmalıdır (66).

2.10.1.6 Evre IV' te Tedavi

Performans durumu iyi olan olgularda KT verilmelidir. Tedavide cisplatin içeren tedavi protokolleri tercih edilmelidir. Tedavi ile yaşam kalitesi düzelir, hastalıksız yaşam süresi uzatılmış olur ve ortalama yaşam süresi kısmen uzamış olur. Ortalama yaşam süresi evre IV' de 18–64 haftadır.

Beyin ve kemik metastazı olan olgulara, palyatif lokal RT önerilmektedir. Aynı şekilde hastalarda hemoptizi, dispne gibi semptomlar varsa palyatif amaçlı radyoterapi uygulanmalıdır (67).

2.10.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi

KHAK erken metastaz yapan, çok agresif seyreden histolojik tiptir. Yaygın evrede tedavisiz sağkalım süresi ortalama 1-3 aydır. Kombine kemoterapiler ile yanıt oranı %80'lere ulaşmaktadır. Tedavi ile; sınırlı evre hastalarda yaşam süresi ortalama 14-16 aya, ileri evre hastalarda ise bu süre 8-11 aya uzayabilmektedir. Ancak uzun dönem sağkalım oldukça düşüktür. Beş yıllık sağkalım yaklaşık %4 civarındadır (68).

2.10.2.1 Sınırlı Evre' de Tedavi

Sınırlı hastalıkta seçilecek tedavi kemoterapi ve radyoterapinin eş zamanlı uygulanmasıdır. Sadece kemoterapi alan olgularda %50-90 oranında lokal nüks saptanır. Eş zamanlı radyoterapi hem lokal kontrolü sağlamakta hem de yaşam süresini uzatmaktadır. Mümkünse kemoterapinin ilk siklusunda radyoterapiye başlanmalıdır. Radyoterapi tümörü ve mediastinal lenf nodlarını kapsamalıdır. Total RT dozu en az 50 Gy' dir.

Normal doku tolerans dozları da dikkate alınarak dozun yükseltilmesi önerilmektedir (69).

Küçük hücreli akciğer kanserinde seçilecek olan kemoterapi en az iki etkin ajan içermelidir. Standart tedavi Etoposid 100 mg/ m2 1-3 gün, Sisplatin 80-100 mg/m2 1. gün kombinasyonudur. Genellikle 21 gün arayla 4-6 kür uygulanır. Doz arttırarak yapılan kemoterapi cevap oranını arttırır ancak toksisiteye bağlı erken ölüm oranı da artmakta ve uzun süreli yaşama katkı sağlamadığı kabul edilmektedir (67,68).

2.10.2.2 Yaygın Evre' de Tedavi

KHAK'nin kemoterapi yanıtı oldukça iyi olduğundan KT mutlaka verilmelidir. KT'ye ek olarak metastazlara palyatif RT önerilmektedir. Özellikle beyin ve kemik metastazı ışınlanmalıdır. Eteposid ve sisplatin kombinasyonu ilk seçilecek KT ilaçlarıdır. Sisplatin yerine karboplatin kullanma eğilimi gittikçe artmaktadır.

Karboplatinin böbrek ve mukozal yan etkileri sisplatine göre daha az ancak miyelosüpresif yan etkisi daha fazladır (67).

Tedaviye tam yanıt alınan olgularda toraks radyoterapisi palyatif amaçlı kullanılabilir. Tedavi süresi daha önceleri 12–18 ay olarak yapılmakta iken günümüzde 4-6 aylık tedavi yeterli bulunulmaktadır (67).

Yeni tedavi protokolleri olarak; paklitaksel, gemsitabin, topotekan, irinotekan gibi ilaçlar kullanılmakta olup ancak bunların standart tedaviye üstünlüğü gösterilmemiştir ve bu ilaçlarla tedavi daha pahalıdır (67).

Gerek sınırlı hastalıkta gerekse de yaygın hastalıkta tedaviye tam yada parsiyel yanıt durumunda hastaya profilaktik kranial radyoterapi uygulanmalıdır. Önerilen doz; 2,5Gy fraksiyonlarla 10 günde toplam 25 Gy' dir (80).

3. RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

3.1 KONVANSİYONEL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

Tedavi edilecek volüm ve radyoterapi sahaları, primer tümörün yerleşimine, büyüklüğüne, lenfatik drenaj alanlarına, histolojik tipe ve mevcut cihaz ve ışın enerjilerine göre ayarlanmalıdır (72).

Klasik radyoterapi alanı; primer tümör volümünü ve komşu mediasteni içeren karşılıklı paralel ön-arka mediastinal sahalardan oluşur. Tipik olarak AP/PA saha simülasyonu; her hangi bir gross tümör etrafında 2 cm sınırla ve eğer ışınlanacaksa elektif lenf nodlarının etrafında 1 cm sınırla ayarlanır. Primer tümör volümüne ve tutulmuş lenfatiklere 45-50 Gy sonrasında ek doz sahası planlanır. Düzensiz şekilli alanlar tercih edilmelidir ve normal dokuları mümkün olduğu kadar korumak için özel ikincil bloklar kullanılmalıdır (72).

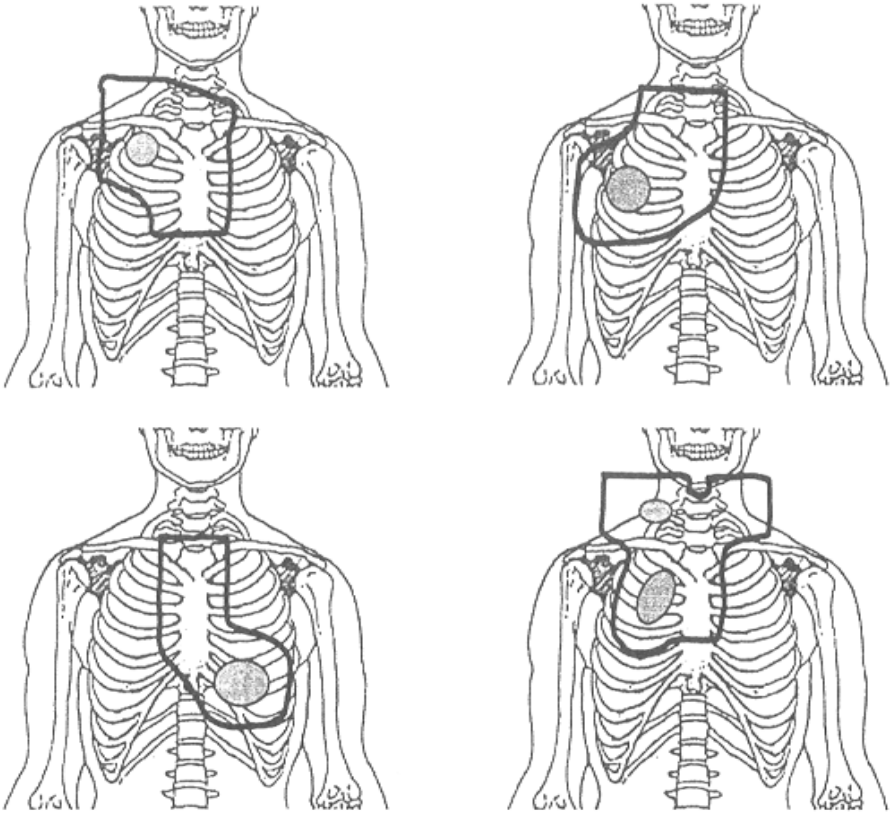
Eğer tedavi sahalarına potansiyel lenfatik drenajda dahil edilecekse şu hususlar önerilmektedir;

1. Primer tümör üst lobda ise, aynı taraf supraklaviküler bölge de tedavi sahasına dahil edilmelidir ve alt saha sınırı karinanın 5-6 cm altına çekilmelidir (yada karinadan 2 vertebra aşağısı sınır kabul edilir).

2. Primer tümör orta veya alt lobda ise ve mediastinal LAP yoksa supraklaviküler bölgeyi tedavi etmeye gerek yoktur.

3. Aynı taraf hilus genellikle ışınlanan volüme dahil edilir ancak kontralateral hiler bölge nodları tutulu değilse karşı hilus saha dışı bırakılır.

4. Eğer indüksiyon kemoterapisi uygulanmışsa primer tümör volümünün tanımı kemoterapi öncesi belirlenen volüme göre yapılmalıdır (72).



Şekil 4. Konvansiyonel Rayoterapi alanları

Çoklu alanlar ve açılı alanlar spinal kord dozunu 45 Gy altında tutarken yeterli tümör dozu sağlarlar. Kord-dışı oblik sahalar bazen tüm mediasteni içermemektedir (72).

Göğüs yüzeyinin eğimi, tedavi sahası üzerinde değişen kaynak tümör mesafesine ve dolayısı ile eşit olmayan doz dağılımına yol açar; bu da kompansatör filtreler kullanımıyla düzeltilebilir (72).

Lateral alanlar bazı merkezlerde primer tümör, hiler ve mediastinal lenf nodlarına ek doz vermek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, göğüsün lateraldeki kalınlığı nedeniyle, bu alanlardan uygulanacak doza bağlı olarak, normal akciğer dokusuna belirgin olarak daha fazla ışın dozları verilmiş olur (72).

KHDAK' de, tümör evresi, hastanın durumu ve radyoterapi fraksiyonasyonuna bağlı olarak 1.8-2 Gy fraksiyonla 50-79.2 Gy tümör dozları uygulanmaktadır (73).

Ancak unrezektabl, lokal ileri evre KHDAK tedavisinde son 30 yıldır uygulanan standart radyoterapi dozu RTOG 73-01 çalışmasında öngörülen günlük 2 Gy fraksiyonlarda toplam 60 Gy' dir (73).

Post-op KHDAK olgularda da planlama aynı şekildedir. Cerrahi sınır (+) veya yakın cerrahi sınır varlığı (<5mm), nodal elstrakapsüler yayılım veya N2 LN tutulumu varlığında RT düşünülür (73). Mikroskobik rezidü yoksa doz 46-54 Gy şeklinde uygulunabilir (1,8-2Gy/fx dozunda). Mikroskobik rezidü varlığında ise 46 Gy den sonra alan küçültülüp doz 60-66 Gy' e çıkılır (1,8-2Gy/fx dozunda) (74).

Erken evre olguların yaklaşık %15' inde, ileri evre olguların %20-55'inde tanıdan sonra ilk iki yıl içinde (medyan 6-12ay) beyin metastazı ortaya çıkar. KHDAK' de Profilaktik Kranial Işınlama (PKI) beyin metastazlarının insidansını azaltmış olsa da sağkalım avantajı sağlamaması ve potansiyel toksisitesi nedeniyle standart tedavi olarak önerilmemektedir (77).

KHDAK' de Elektif Nodal Işınlama konusu halen tartışmalıdır. Üst lob yerleşimli tümör veya gross üst mediastinal hastalık varlığında, daha önce belirtildiği gibi sadece supraklavikular fossanın tedavi alanına eklenmesi önerilmektedir. Olguların %3 ünde ilk başarısızlık yeri olduğundan SCF muhakkak ışınlanan saha içinde olmalıdır. İndüksiyon KT' si uygulanmış ve nodal yanıtı tam olanlarda daha önce tutulu alanların en az 50 Gy alması önerilmektedir. ENI yapılmadan tutulu alan RT' si planlandığında kabul edilebilir toksisite ve düşük nodal relaps oranlarıyla daha yüksek total dozları vermek mümkün olduğundan rutin tedavi seçenekleri arasında ENI yer almamaktadır (78).

KHAK de ise Sisplatin/Etoposid (4 Kür/3 haftada bir) ve erken torasik RT (1. veya 2. Kür KT ile birlikte) önerilen standart tedavidir. Sınırlı evredeki hastaların %5 inden azına cerrahi uygulanabilmekte ve hastalara; pN0 olması durumunda KT önerilmekte, pN+ hastalarda da KT + Mediastinal RT (ENI) uygulanması önerilmektedir. Yüksek doz RT, primer tümör + 1.5- 2 cm marja verilir. İpsilateral hilum + torasik inletten subkarinal bölgeye

kadar(karinanın 5-6 cm altı yada 2 vertebra altı) bilateral mediasten tedavi alanına dahil edilir. Tutulum yoksa kontralateral hilus ve supraklavikuler bölge dahil edilmez (79). Önerilen doz kanvansiyonel fraksiyonlarda 50 Gy dir. Ancak normal dokuların tolerans dozları göz önünde tutularak yüksek dozlara çıkılması önerilmektedir (79). 2003 te yayınlanan bir makalede, kemoterapinin ilk siklusunda, 2Gy fraksiyonlarla 7 haftada toplam 70 Gy verilen sınırlı evre KHAK li hastalarda; kabul edilir toksisite oranlarıyla 22.4 aylık bir median sağkalım elde edilmiş ve sınırlı evre KHAK' li hastalarda güvenle bu dozların uygulanabileceği önerilmiştir (94). Optimal RT rejimi, halen yürümekte olan CALGB30610/RTOG 0538 çalışmasında test ediliyor (1,5Gy/günde 2fraksiyon 45Gy vs 70Gy konvansiyonel doz vs 61.2 Gy konkomitan boost).

KHAK' de hem sınırlı evrede hem de yaygın evre hastalıkta primer tedaviye yanıt olması durumunda PKI önerilmektedir (80,81). PKI, beyin metastazlarında azalma ve beyin metastazsız sağkalımda artış olması nedeniyle standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Önerilen doz 25 Gy dir (2,5Gy/fx 10 günde) (80). 2009 yılında yayınlanan, KRT ye tam yanıt elde edilmiş 720 KHAK' li hastada PKI değerlendirilmiş. Hastalara 10 fraksiyonda 25 Gy vs 18fraksiyonda 36 Gy verilmiş. Standart doz kolunda 2 yıllık genel sağkalım daha iyi (%42 vs %37 p=0.05). 2 yıllık beyin metastazı açısından iki kol arasında fark bulunmamış (%29 vs %23 p=0.18). Standart doz kolunda 2 yıllık relaps oranı istatiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (%40 vs %48 p=0.02). Sonuç olarakta KT ve RT ye iyi yanıt veren sınırlı evre KHAK li hastalarda PKI' da standart dozun 25Gy/10fraksiyon olması gerektiği vurgulanmıştır (95). Yaygın hastalıkta ise hastanın performans durumuna göre 5 fraksiyonda 20 Gy uygulanabilir. Eşzamanlı KT, nörotoksisiteyi arttıracağından uygulanmamalıdır (80,81). Hastalara PKI uygulanmadan önce muhakkak radyolojik yöntemlerle primer hastalığın durumu kontrol edilmeli, progresyon yok ise PKI uygulanmalıdır (80,81).

3.2. 3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

Son yıllarda radyoterapi alanında hızlı teknolojik gelişmeler sonucunda konvansiyonel radyoterapi tedavi yontemlerinden 3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) ve Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)' a doğru büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Radyoterapinin temel prensibi olan; normal dokuların etkilendiği ışın dozunu azaltıp, tumor dozunu artırmak, 3BKRT' nin de ana prensibini oluşturur. Bu tekniklerin etkin kullanımı ve iyi bir fizik planlama sayesinde artan tumor dozu, tumor kontrol oranını ve dolayısıyla tedavi kazancını artırır; azalan normal doku dozu ile de toksisite azalır (82,84). Ancak bu tekniklerin uygulamasında cok dikkat edilmesi gereken iki nokta; tedavi bolgesindeki hareketleri ve setup hatalarını önemsemek ve planlanan ve uygulanan dozun eşit uygulanmasını sağlamaktır. Aksi takdirde yukarıda özetlenen tedavi kazancı hedefine ulaşmak mümkün olmamakta ve bu keskin doz değişimi olan tedavi yontemlerinde sanılandan daha büyük hatalar ortaya cıkabilmektedir (83,84).

Tedavi sırasında meydana gelen hatalar, simülasyon sırasında olan belirsizlikler ve hasta üzerindeki işaretlere gore yapılan set up hatalarından kaynaklanabilir. Genellikle, tedavi sırasında kemik yapılara gore referans belirlenir. Ancak tümor ve organ hareketlerinin kemik yapılardan bağımsız olması nedeniyle başlangıcta referans alınan noktalar hataya sebep olabilir. Tedavi sırasında ve tedaviler arasında organa ve bölgeye özgü olaylar meydana gelir; akciğerde solunum hareketleri, tümörün küçülmesi, yer değiştirmesi, atelektazi varlığı normal organ ve tümörün hareketini etkileyen olaylardır. Bu olayların tedaviyi ne ölçüde etkilediği bazen klinik olarak önemsiz olsa da bazen de çok küçük emniyet sınırları kullanarak keskin doz düşüşlerinin olduğu YART planlamalarında hedef organlara verilmesi planlanan dozda değişiklik ve buna bağlı olarak da tümör kontrolünde azalma ve yan etkilerde artış meydana gelebilir (85).

3.2.1 Volüm Tanımlamaları

1993 ICRU 50;

GTV: Gross Tümör Volümü

CTV: Klinik Hedef Volüm

PTV: Planlanan Hedef Volüm

TV: Tedavi Edilen Volüm

IR: İrradiated Volüm

OAR: Risk Altındaki Organlar

1999 ICRU 62;

IM: İnternal Marjin

ITV: İnternal Hedef Volüm

SM: Set-up Marjini

PRV: Planlanan Riskli Organ Volümü

2010 ICRU 83;

RVR: Risk Altında Kalan Volüm

3.2.1.1 KHDAK de Volümler

GTV; BT ve/veya PET/BT'de görülen primer tümör veya lenf nodudur. BT de tümörün parankimal yayılımı için parankim penceresi, mediastinal yayılımı içinse mediastinal pencere kullanılarak belirlenmelidir (86). Aksi ispat edilmedikçe BT'de kısa aksı 1 cm'den büyük lenf bezleri (tutulum riski >%15) ve PET/BT'de FDG tutan lenf bezleri (+) kabul edilip GTV olarak konturlanmalıdır (86).

CTV; GTV+Subklinik hastalıktır. Tümör etrafındaki mikroskobik uzanımları, tümöre özgü olası perivasküler, perinöral ve lenfatik yayılımları içermelidir. Tümör tipine ve yerleşim yerine göre değişmekle birlikte GTV ye 1-1.5 cm marj verilerek belirlenir (86) ve ENI önerilmediği için mediastinel LN' ları CTV dışında tutulur (78). Epidermoid hücreli karsinom için GTV' ye 6 mm, adenokarsinom için ise GTV' ye 8 mm marj verilmesi gros tümör ve subklinik hastalığı %95 doğrulukla kapsar (87). Bu sınırlar tüm akslarda standart olmayabilir. Tümörün ve lenf bezinin yerleşimine göre hastaya özgü

belirlenmelidir (87). Postoperatif RT uygulanıyorsa bronş güdüğünü, tutulu lenf nodlarını ve yüksek riskli lenf nodlarını (aynı taraf hiler, 4 ve 7 nolu istasyonlar) kapsamalıdır (88).

PTV; Set-up hataları ve solunum hareketlerine bağlı değişiklikleri engellemek için CTV' ye 0.5-1.5 cm marj verilerek belirlenir (88). Özellikle alt lob tümörlerinde solunum hareketlerine bağlı tümör hareketine dikkat edilerek hastaya özgü marj verilmelidir (88).

3.2.2. KHAK' de Volümler

KHAK de yüksek doz RT, GTV+1.5 cm' e verilir. ENI yapılmalı ve ipsilateral hilum dahil olacak şekilde torasik girişten subkarinal bölgeye kadar olan lenf nodu bölgeleri (karinanın 5cm altı veya subkarinal hastalık durumunda yeterli marj verilir) CTV olarak konturlanmalıdır. Tutulum yoksa kontralateral hilus ve SCF tedavi edilmemelidir. RT öncesi KT uygulandıysa hedef volüm RT sırasında çekilen planlama BT' sine göre belirlenir. Ancak KT öncesi tutulu lenf nodları sahaya dahil edilmelidir (Tedavi öncesi PET/BT önemli) (79).

4. RİSK ALTINDAKİ ORGANLAR

Akciğer kanserlerinin RT tedavisinde risk altındaki organlar; akciğer, kalp, medulla spinalis, brakial pleksus, karaciğer ve özefagustur .

- Spinal Kord:
    - Sadece RT alan hastalarda, maximum doz < 50 Gy (1.8-2.0 Gy/fx)
    - KRT alan hastalarda, maksimum doz < 45 Gy (1.8-2.0 Gy/fx)
    - Preoperatif KRT alan hastalarda, <45 Gy (1.8-2.0 Gy/fx)
- Akciğer
    - Sadece RT alan hastalarda MLD ≤ 20 Gy, V20 ≤ % 40
    - KRT alan hastalarda, MLD ≤ 20 Gy, V20 ≤ %35, V10 ≤ %45, V5 ≤ %65
    - Preoperatif KRT alan hastalarda, MLD ≤ 20 Gy, V20 ≤ %20, V10 ≤ %40, V5 ≤%55
- Kalp
    - Sadece RT alan hastalarda, V30 ≤ %45 , mean doz: < 26 Gy
    - KRT ve preoperatif KRT alan hastalarda, , V30 ≤ %45 , mean doz: < 26 Gy, V40< %50
- Özefagus
    - Sadece RT alan hastalarda, Dmax ≤ 75 Gy, V70 < %20, V50 < %50
    - KRT ve preoperatif KRT alan hastalarda, , Dmax ≤ 75 Gy, V70 < %20, V50 < %40, V55< %50
- Karaciğer
    - Tüm hastalarda V30 ≤ %40, mean doz < 30 Gy olmalıdır.
- Brakial pleksus
    - Maksimum doz < 60 Gy

Bu dozlar ampirik dozlardır. PTV medullaya 1 cm' den yakınsa, mesela vertebra invazyonu olan tümörlerde tolerans dozunun aşılabileceği

ama 60 Gy'in üzerine çıkılmaması gerektiği önerilmektedir. RT öncesi pnömonektomi uygulandıysa MLD< 8 Gy, V20 < %10, V5 < %60 önerilmektedir (89).

5. YAN ETKİLER

5.1 AKUT YAN ETKİLER

Akut toksisite (radyoterapi uygulanması süresince oluşan veya tedavinin bitiminden 3 aya kadar ortaya çıkan) özofajit, öksürük, cilt reaksiyonları ve yorgunluktan ibarettir. Akut radyasyon özofajiti radyoterapinin 3. haftasında, yaklaşık 30 Gy dozda başlar. Radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu özofagus sekellerini artırır.

Akut özofajit tedavisi mukozal anestetikleri (visköz lidokain) ve irrite olmuş yüzeyleri örten ajanları (süspansiyon ve likid antiasitler) içermektedir. Likid aneljezikler özellikle kombine kemoterapi ve toraks radyoterapisinde gereklidir. Semptomlar geçmezse ve beslenme durumu bozulursa nazogastrik tüp, geçici gastrostomi veya intravenöz hiperalimentasyon gerekebilir.

Moniliazis ekarte edilmelidir ve eğer varsa uygun tedavi verilmelidir (Nistatin).

Öksürük (bronşiyal mukozal irritasyona bağlı) sıktır; ama çoğunlukla şiddetli değildir. Antitüssif tedavi kodein fosfat ile birlikte veya olmaksızın genellikle etkilidir.

Radyasyon pnömonisinin akut fazının tedavisi yatak istirahati, bronkodilatör kullanımı ve kortikosteroid tedaviden oluşmaktadır. Şiddetli vakalarda pozitif basınçlı oksijen kullanılabilir. Sekonder enfeksiyon olmadıkça antibiyotikler kullanılmaz. Akut semptomların kontrolünden sonra kortikosteroidler birkaç haftalık periyotta azaltılır. Steroidlerin ani kesilmesi akciğerin subklinik radyasyon hasarının aktivasyonuna yol açabilir.

Lhermitte sendromu % 10-15 hastada görülüp, geçicidir ve klinik önemi yoktur (90).

5.2 KRONİK YAN ETKİLER

Geç sekeller; pnömoni ve pulmoner fibroz (semptomatik ve radyografik), özofagus darlığı, kardiyak sekeller (perikardiyal eftizyon, konstrüktif perikardit, kardiomyopati), spinal kord miyelopatisi ve brakiyal pleksopatiyi içermektedir.

RTOG çalışmalarında en sık yayınlanan sekel, pnömoni (yaklaşık %10 grade II, ve %4.6 grade III) ve pulmoner fibrozdur (yaklaşık %20 grade II, ve %8 grade III ve daha fazla).

Radyasyon pnömonisi için eşik doz değeri 20-22 Gy' dir. Radyasyon pnömonisi insidansı ve derecesi toplam doz, fraksiyonasyon ve ışınlanan akciğer volümüne bağlıdır.

Darlık, ülserasyon, perforasyon ve fistül oluşumu gibi uzun dönem özofagus problemleri, yaklaşık %5-15 vakada görülür. Graham ve ark. 3-boyutlu konformal radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda, özofagusa 55 Gy' den fazla doz verilmesiyle özofagus sekellerinin (darlık gibi) arttığını göstermiştir. %5 özofagus hasar insidansı için önerilen doz 30 fraksiyonda 63 Gy olup, 66.5 Gy (30 fraksiyon) verilmesi durumunda insidansı %50'dir. Geç özofagus komplikasyonları sisplatin kemoterapisiyle birlikte verilen brakiterapiyle artmaktadır (90).

Karboplatin ve konvansiyonel veya akselere fraksiyonasyon kombinasyonu sadece radyoterapiye göre artmış hematolojik ve özofagus morbiditesine yol açmaktadır.

Akciğer kanserinde radyoterapiye bağlı kardiyak hastalık düşüktür. En sık perikardit görülür.

Çeşitli kemoterapi ilaçları, doksorubisin gibi, radyasyonla birlikte sinerjistik kardiyotoksisiteye yol açarlar. Bu ilaçlarla birlikte radyoterapi uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır.

Spinal kord miyelopatisi 1.8-2 Gy fraksiyonla 45 Gy dozdan fazla dozlarda oluşur. Toplam radyasyon dozu ve fraksiyon şeması bunun oluşumunda önemli faktörlerdir (91).

6. RADYASYON PNÖMONİSİ

Akciğer kanserli hastaların %50'sinden fazlası hastalıklarının herhangi bir döneminde radyoterapi (RT) almaktadır. Radyasyon sekelleri 1920'li yıllarda farkedilmiş, radyasyon pnömonisi ilk kez 1925 yılında Evans ve Leucitin tarafından bildirilmişltir. RP, RT'nin gerçek dozlarda kullanımını sınırlar. Özellikle radyasyon pnömonisinde radyasyon hasarı her zaman morbiditeye yol açmayabilir ve sadece radyografik bozukluk düzeyinde kalabilir.

Mikroskopik tümör kontrolü için gereken eşik doz 50 Gy, akciğeri korumak için gereken eşik doz ise 30 Gy'dir. Bu nedenle tedavi dozlarında yan etkilere sıkça maruz kalınmaktadır.

Torasik RT alanların %1-37' sinde semptomatik RP görülmektedir. RT'ye bağlı değişikliklerin ise hastaların %13-100' ünde görüldüğü bilinmektedir. İnsidanstaki bu farklılığın nedeni uygulanan RT teknikleri, doz ve fraksiyonları, uygulanan akciğer volümleri ve eşzamanlı KT kullanımı gibi faktörlerin çalışmalar arasında çok farklılık göstermesidir. RP nin ciddiyetine göre sıklığına bakılacak olursa; ikinci derece RP %10, üçüncü derece RP ise %4.6 oranında görülmektedir (92). RP toksisite derecelendirmesi Tablo 9. da verilmiştir.

Tablo 9: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC) v4.0 a göre RP Gradeleme Sistemi

Grade 1	Asemptomatik. Klinik yada tanısal gözlem endikasyon değildir.
Grade 2	Semptomatik, medikal tedavi endikedir. Günlük yaşam aktivitesini minimal etkiler.
Grade 3	Ciddi semptomatik, Günlük yaşam aktivitelerini etkiler, Oksijen desteği gereklidir.
Grade 4	Hayatı tehdit eden solunum yetmezliği, acil müdahale gerekir (örneğin, trakeotomi veya entübasyon)
Grade 5	Ölüm

Pulmoner parankim hücrelerinin düşük mitotik indeksi nedeniyle 1-3 aylık (doza da bağlı) latent dönem gerekir. Latent dönemde klinik - radyolojik bulgu yoktur. Bu dönemde histopatolojik bulgular, ancak elektron mikroskobuyla gösterilebilmektedir. Bazal laminar proteoglikan kaybı, kapiller permeabilite artşına bağlı olarak alveollerin içine protein geçişi ve endotel hücre kaybı olur. Radyasyon pnömonisi döneminde alveollere ve interstisyuma makrofaj, lenfosit ve mononükleer hücreler birikmektedir. Bu dönem aslında infeksiyöz pnömonilere benzemektedir, ancak en önemli fark radyasyon pnömonisinde nötrofillerin görev almamasıdır. O nedenle bu döneme pnömoni yerine alveolitis denmesinin daha uygun olacağı da düşünülmektedir. Tip II pnömositlerde proliferasyon ve hava yollarında köpüksü makrofajlar bulunmaktadır. Bir çalışmada RT alan hastaların %75'inde her iki akciğerde BAL sıvısında lenfositoz geliştiği, ancak hastaların sadece %10'unda klinik olarak radyasyon pnömonisi bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür (92).

Radyasyondan ilk etkilenen hücreler mitotik indeksi nispeten yüksek olan Tip I pnömositlerdir. Tip I pnömositlerin apoptozise uğramaları soncunda Tip II hücrelerde proliferasyon ve hiperplazi meydana gelmektedir. Alveol duvarlarında kalınlaşma ve alveoler epitelyumda boşluğa doğru deskuamasyon olmaktadır. Radyasyon pnömonisinde Tip II pnömositler ve vasküler endotel hücreleri olmak üzere iki hedef hücre grubu önemli rol oynamaktadır. Bu iki hücre grubu da radyasyona bağlı olarak oluşan serbest oksijen radikallerinden etkilenmektedir. Buna bağlı olarak hem pulmoner parankim hem de vasküler yapılarda değişiklikler olur. Vasküler endotel hücrelerindeki hasar sonucunda RT'ye bağlı olarak vasküler kayıp oluşmaktadır. Vasküler endotel hücrelerinin; ACE üretimi, plazminojen aktivatör aktivitesi, prostasiklin ve tromboksan üretimi ve endotelyal fonksiyon olmak üzere dört önemli görevi bulunmaktadır. RT'den sonra ACE düzeylerinde azalma olmaktadır. Vasküler endotel hasarına bağlı olarak kapiller permeabilite artmakta ve alveoler boşluğa protein eksüdasyonu olmaktadır. Otopsi yapılan ve 398 radyasyon pnömonilinin alındığı bir çalışmada hyalinize membranlar, alveol duvar hücrelerinde hiperplazi ve

deskuamasyon ve ödem bulgularının radyasyon pnömonisi için üç önemli kriter olduğu iddia edilmiştir. İyonize radyasyona bağlı oksidatif stres ve reaktif oksijen radikalleri oluşmakta ve bu da hücre hasarına yol açmaktadır. Ayrıca, RT'den sonra nitrik oksit sentetaz (NOS) düzeyleri dokuz kat artmaktadır. NOS'ın potent bir vazodilatatör olduğu ve buna bağlı olarak proteinlerin vasküler yatak dışına çıkışını ve hücre göçünü kolaylaştırdığı düşünülmektedir (92).

6.1. RADYASYON PNÖMONİSİNDE ROL OYNAYAN SİTOKİNLER

6.1.1 Transforming growth faktör-beta(TGF-β)

RP' nde solübl mediatörler ve sitokinler de önemli rol oynamaktadır. Bunlardan en önemlisi TGF-β' dır. TGF-β, lenfosit ve fibroblastları stimüle eder ve yoğun fibronektin, kollagen üretimi ve fibrozis gelişimine yol açar. RT'den 1-14 gün sonra TGF-β gen ekspresyonu artmakta ve RT süresince de persistan olarak yükselmektedir. Ayrıca, RT bitikten sonra yüksek kalmasının RP' nin prediktörü olabileceği düşünülmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki sitokinler aynı zamanda tümörlerden de salgılanabilmektedir (92).

6.1.2 Fibroblast growth faktör (FGF)

Fibroblastlardan salgılanmakta, RT alanlarda yükselmekte ve steroidler tarafından baskılanmaktadır. RP' nde steroidlerin etkili olmasında bunun rolünün olabileceği düşünülmektedir (92).

6.1.3 Tümör nekroz faktör-Alfa (TNF-α)

Proinflamatuvar ve immünmodülatördür. Ekstraselüler matriks protein sekresyonu, kollagenaz ve interlökin-6 üretimi ve fibroblast proliferasyonuna yol açmaktadır. Deneysel çalışmalarda RT'den sonra BAL'da arttığı gösterilmiştir ve RP' nin erken fazında rol aldığı düşünülmektedir (92).

6.1.4 İnterlökin-6 (IL-6)

Akciğer hasarında lenfositik alveolitin majör nedeni olarak görülmektedir. Tedaviden sonra yüksek seyretmesinin RP için prediktör olabileceği iddia edilmektedir (92).

6.2 RADYASYON PNÖMONİSİ İÇİN PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

6. 2.1 Radyasyon Dozu

Radyasyon pnömonisi için eşik değer 30 Gy'dir. Ancak burada radyasyona maruz kalan akciğer volümü çok büyük önem taşımaktadır. Örneğin; tüm akciğerin %25'ine fraksiyone olarak 30 Gy uygulandığında herhangi bir semptom olmayabilir. Ancak aynı doz bütün akciğer alanlarına uygulanırsa fatal olabilir. 24 çalışmadan toplam 1911 hastanın alındığı bir çalışmada 45 Gy altında RP insidansı %6, 55 Gy üzerinde ise %12 olarak bildirilmiştir (92).

6.2.2 Işınlanan Akciğer Volümü

Birçok çalışma; belirli bir dozu alan AC Volümü (Vdose) ve Ortalama AC dozu (MLD) gibi dozimetrik faktörlerin rolünü araştırmış ve radyasyon pnömonisi (RP) riskini azaltmak amacıyla bir strateji belirlemeye çalışmıştır. Yapılan önceki çalışmalar V20, V30 ve MLD yi RP gelişimi ile ilişkili bulmuştur. Vdose ve MLD; her iki AC i tek bir fonksiyonel birim olarak ele alan ve primer tümörün ve karşı akciğerin alabileceği dozlarda oluşabilecek dengesizlikleri gözönünde bulundurmadan hesaplanan değerlerdir. Yani her bir dozimetrik parametre total AC parankimi için ortalama değerdir (92).

Radyasyona maruz kalan normal akciğer dokusu ne kadar azsa RP de o kadar az olur. Bu açıdan 3B konformal RT geleneksel RT yöntemlerine göre 2-4 kat avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, akciğerin tabanında alveol sayısı daha fazla olduğu için bu bölgeye RT uygulanması durumunda apekse göre RP daha çok görülmektedir. Eşik volüm, bazal akciğer alanları için %10, apeks için %30-40' tır. 60 hastanın alındığı bir çalışmada alt akciğer alanları ışınlandığında RP sıklığı %70, üst alanlar için ise %20 olarak bildirilmiştir. 25

Gy doz %30'dan fazla akciğer volümüne verildiğinde radyasyon pnömonisi %38, %30'dan az volüme uygulandığında ise %4 oranında görülmüştür (92).

6.2.3 Fraksiyon Dozu ve Sayısı

Günde iki kez uygulamada bir kez uygulamaya göre daha az sıklıkta radyasyon pnömonisi görülmektedir. Günde 2.67 Gy dozu tek seferde alanlarda, iki seferde alanlara göre riskin arttığı gösterilmiştir (92).

6.2.4 Küçük Volüme Yüksek Doz Mu, Büyük Volüme Düşük Doz Mu?

Çalışmalar 10 Gy altındaki dozları büyük bir akciğer volümüne vermenin daha uygun olacağını düşündürmektedir. Ancak daha yüksek dozlarda bunun tersinin daha uygun olacağı ifade edilmektedir. Elbette ideal olanı mümkünse hem RT dozunu hem de ışınlanan akciğer volümünü sınırlamaktır. Ancak tümör dozunu azaltmanın aynı zamanda tümör kontrolünü de azaltacağı düşünülerek normal akciğerin korunması için gerekli önlemleri almak daha akılcı olacaktır (92).

6.2.5 Eş Zamanlı Kemoterapi Uygulanması

Bağımsız bir risk faktörüdür. Bu konuda özellikle doksorubisin, aktinomisin-D, busulfan, bleomisin, gemsitabine, mitomisin, irinotekan ve taksan grubu ilaçlar suçlanmaktadır. Beş klinik çalışmadan toplam 461 hastanın alındığı bir derlemede üçüncü derece ve üzerinde akciğer toksisitesinin eş zamanlı sisplatinli kemoradyoterapi alanlarda %20, ardışık alanlarda ise %10 oranında görüldüğü bildirilmiştir (92).

Eş zamanlı RT ve paklitaksel alan hastalarda %70'lere varan ikinci derece ve üzeri akciğer toksisitesi bildirilmiş, ancak bazı çalışmalarda da performans durumunun riski arttırmadığı görülmüştür. İrinotekanla ilgili çalışmalarda irinotekan alanlarda %56, almayanlarda ise %14 radyasyon pnömonisi bildirilmiştir. Dosetaksel ve eş zamanlı konvansiyonel RT alan hastalarda üçüncü derece ve üzeri RP %47, fatal seyreden RP oran› %19 olarak bildirilmiştir (92).

6.2.6 Daha Önce RT Uygulanmış Olması

Hodgkin lenfoma nedeniyle daha önce RT uygulanan hastalarda tekrar RT uygulanması durumunda RP görülme oranının %15, ilk kez uygulananlarda ise %6.4 olduğu bildirilmiştir (92).

6.2.7 Önceden Kullanılan Steroidlerin Kesilmesi

Hodgkin lenfoma nedeniyle steroid kullanan hastalarda steroid kesildikten hemen sonra RP geliştiğinin görülmesi üzerine özellikle yüksek doz steroidlerin hızlı kesilmesi durumunda RP' ni aktive edebileceği tezi ortaya atılmıştır (92).

6.2.8 Kötü Performans Durumu

Performans durumu 1 olanlarda %16, 0 olanlarda ise %2 oranında radyasyon pnömonisi bildirilmiştir (92).

6.2.9 Altta Yatan Başka Akciğer Hastalığı Varlığı

Altta yatan akciğer hastalığı olanlarda RP riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada RP gelişen gruptaki hastaların %47.1'inde altta yatan akciğer hastalığı olduğu, %5.3'ünde ise olmadığı görülmüştür. PaO2 80 mmHg'nın altında olanlarda RP %19, üzerinde olanlarda ise %5 oranında görülmüştür. Bir başka çalışmada da KOAH' lılarda RP riskinin 4.82 kat arttığı gösterilmiştir. Sigarayla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada aktif sigara içiminin RP' den koruduğu bildirilmiş, bir başka çalışmada ise daha önce sigara içmiş olmanın RP riskini arttırdığı gösterilmiştir. Sigaranın RP ne etkisine ilişkin daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6.2.10 Yaş ve Cinsiyet

Yaşla ilgili olarak yapılan bir çalışmada yaşlılarda RP nin daha yaygın olduğu, ancak daha ciddi olmadığı, diğer bir çalışmada ise bunun tam tersinin

olduğu iddia edilmiştir. Bugün için yaş, RP de bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (92).

6.2.11 Genetik

Başka herhangi bir risk faktörü olmadığı halde yine de bazı hastalarda RP görülmesi nedeniyle genetik yapı farklılıklarının da radyasyon pnömonisi gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. RT'ye bağlı akciğer hasarında M6P/IGF2R geninin rol oynadığı ve bu genin kaybının RP riskini arttırdığı düşünülmektedir (92).

6.3 RP DE KLİNİK

RP, radyografik bulguları olmasına rağmen tüm hastalarda semptomlara yol açmamaktadır. Dispne en yaygın semptomdur ve olguların %93'ünde görülmektedir. Ayrıca, %58'inde nonprodüktif öksürük ve %7'sinde hafif ateş görülebilmektedir. Radyografik bulgular oluşmadan önce hastaların semptomatik olabilecekleri unutulmamalıdır. Daha az sıklıkta da kilo kaybı, halsizlik ve iştahsızlık olabilmektedir. Fizik muayenede herhangi bir patolojik bulgu görülmeyebilir. İnce raller ve solunum sesi şiddetinde artma gibi konsolidasyon bulguları saptanabilir. RT'ye bağlı ciltte görülen bulgularla RP bulguları ve şiddeti korele değildir (92).

6.4 RADYOLOJİK BULGULAR

İlk bulgu olarak buzlu cam gibi puslu bir görüntü ortaya çıkmakta ve daha sonra hava bronkogramları içeren konsolidasyonlar ortaya çıkmaktadır. Daha sonra bu yamalı konsolidasyonlar birleşerek RT portuna uyan keskin bir hat oluşmaktadır. RT portu içinde kalan alanda değişiklikler olmakta ve akciğerin anatomik dağılımına uymamaktadır. Bu durum infeksiyöz pnömonilerden ayırıcı tanıda çok önem arz etmektedir. Eğer bulgular hafifse birkaç haftada rezolüsyona uğrayabilmektedir. Aynı taraf akciğerde vasküler yapıların inceldiği ve azaldığı da görülebilmektedir. Hastalık ilerledikçe mediasten aynı tarafa doğru yer değiştirmeye ve diyafragma yukarıya çıkmaya başlar. Bazen de az miktarda reaktif plevral veya perikardiyal

efüzyon olaya eşlik etmektedir. Ayrıca, toraks BT daha duyarlıdır. Ancak rutin kullanılmamalı, tanıda güçlük olursa çekilmelidir (92).

6.5 LABORATUVAR

BAL'da lenfositoz ve CD4/CD8 oranında artış olmaktadır. Transbronşiyal biyopsinin tanıya katkısı düşüktür. Ancak BAL ve transbronşiyal biyopsi ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. Tc99m ile perfüzyon sintigrafisinde RT hasarının olduğu alanda artmış tutulum görülebilir ve Xe133 veya Xe127 ile ventilasyon sintigrafileri yararlı olabilir. Ga67 sintigrafisi semptomatik bireylerin %57'sinde pozitif olabilir, hatta akciğer grafisinden önce değişiklikleri gösterebilir. Ancak özgüllük ve duyarlılığının düşük olması kullanımın sınırlamaktadır (92).

6.6 SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ (SFT)

SFT'de ölçülebilir değişiklikler iki-üç ay sonra ortaya çıkar ve bu değişiklikler dört-altı ayda maksimum düzeye ulaştıktan sonra 8-12 ayda genellikle eski seviyesine döner. Akciğer volümleri, kompliyans ve DLCO azalmaktadır. Ancak en önemli kayıp DLCO'da yaşanmaktadır ve olayın ciddiyetini saptamada en önemli test DLCO'dur. RT'den sonra üç-beş ayda DLCO'da %20-60 kayıp olabilmektedir. Bazı çalışmalarda RT'den sonra FEV1 kaybı %12'nin altındayken, DLCO kaybının %13'ün üzerinde olduğu bildirilmiştir

Prospektif bir çalışmada ışınlanan normal akciğer volümünün her %1'lik artışında TLC'de %0.8, DLCO'da %1.3 kayıp oluştuğu gösterilmiştir. DLCO %30'dan fazla düştüğünde de ikinci derece ya da daha fazla pulmoner semptomlar ortaya çıkmaktadır. Aslında RT'den sonra tümörü belirgin küçülen hastalarda akciğer volümlerinde artış bile olabilmektedir. Ayrıca, başlangıçta düşen akciğer volümlerinin ilerleyen dönemlerde, özellikle RT'den bir yıl sonra yükselebildiği de bildirilmiştir (92).

6.7 TEDAVİ

Hastaların büyük çoğunluğu subklinik ya da hafif semptomlu olduğu için tedavi gerektirmemekte ve kendiliğinden rezolüsyona uğramaktadır. RT portuna uyan alanda hafif değişikliklerin olduğu hastalarda sadece izlem önerilmektedir. Ayrıca, minör semptomların ileride ciddi bir hastalık gelişeceğinin habercisi olmadığı da bilinmelidir.

RP tedavisinin temel taşı sistemik steroidlerdir. Deneysel çalışmalar ve klinik tecrübeler steroidlerin yararını desteklemektedir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada steroidin erken kesildiği grupta mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık %80'i steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Steroid dozu konusunda kesin bir görüş olmamakla birlikte 1 mg/kg veya ciddiyetine göre 60-100 mg prednizonla başlanması ve iki haftada bir 10 mg azaltılarak üç-dört ayda kesilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir. Hatta dispne ve öksürük düzelinceye kadar başlangıç dozunda devem edilmesi ve düzeldikten sonra doz azaltılmasının uygun olacağı da ileri sürülmektedir. Ayrıca, özelikle lipooksijenazı inhibe eden nonsterid antiinflamatuvar ilaçların steroidlerin etkisine katkıda bulunduğu da bildirilmiştir.

Hastalığın ciddiyetine göre istirahat, bronkodilatatör ve oksijen tedavisi de yararlı olmaktadır. Yüksek doz inhale steroidlerle ilgili yeterli çalışma bulunmamakta ve genellikle olgu sunumları şeklinde yayınlar yer almaktadır. Pentoksifilin, metil ksantin türevidir ve TGF-β inhibisyonu yapmaktadır. Ancak henüz penroksifilinin rutin kullanımını destekleyecek yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Azatioprin ve siklosporin, sistemik steroidleri tolere edemeyenlerde kullanılabilir. Ancak bu konuda da yeterli çalışma bulunmamaktadır (92).

6.8 PROGNOZ

Ciddi RP nin mortalitesi %50'ye kadar çıkmaktadır. Meme CA nedeniyle toraksa RT alanlarda RP nin mortalitesinin %2-3 olduğu bildirilmiştir (92).

7. MATERYAL ve METOD

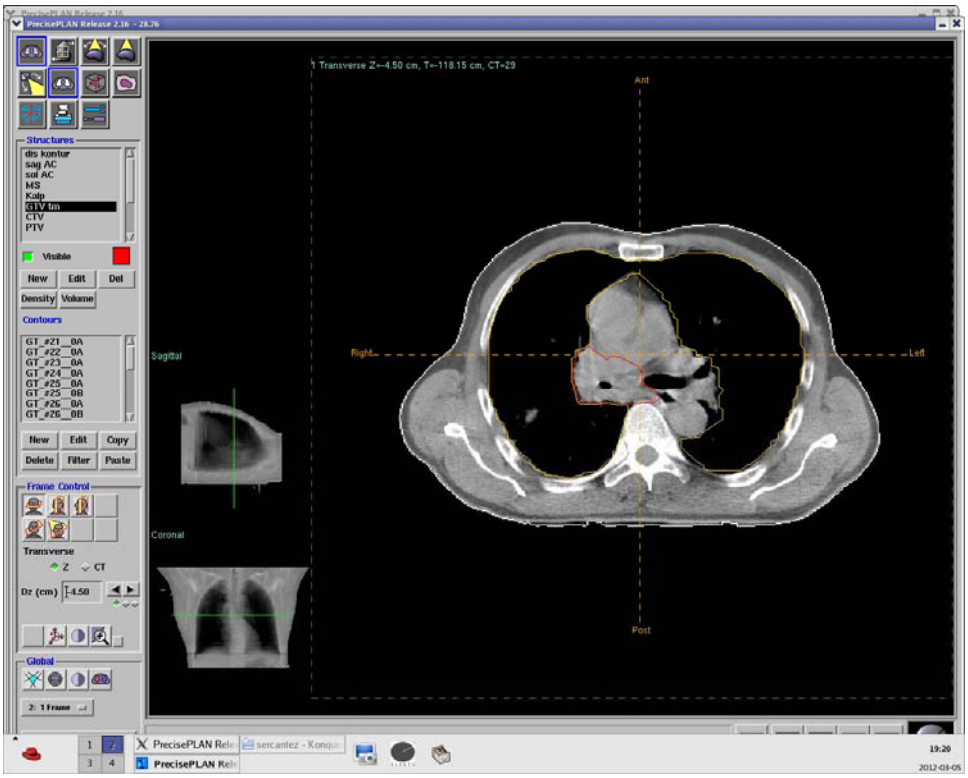
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD' da Şubat 2009 - Temmuz 2011 tarihleri arasında kemoterapi ile eşzamanlı 3 boyutlu konformal radyoterapi uygulanmış 41 akciğer kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların, tedavi öncesi supin pozisyonda wing-board ile kollar baş üstünde olacak şekilde stabilizasyonu sağlanarak, Varian Acuty Cone-Beam CT simülatör ile 5mm kesit aralığı ile krikoid kıkırdak - L2 vertebra arası olacak şekilde planlama tomografileri çekildi. Çekilen tomografiler, konturlama bilgisayarına aktarılıp Tomocon Pacs 3 programıyla kritik organlar (akciğerler, özefagus, kalp ve MS) ve hedef volümler ICRU 50/62 ye göre tanımlanarak konturlandı. 15 KHAK tanılı hastanın tümüne KHDAK hastalardan da 1 tanesine elektif nodal ışınlama yapıldı.

Hedef volüm konturlamasında GTV; primer tümör (GTV tümör) ve tutulu lenf nodları (GTV Ln) kapsayacak şekilde konturlandı, standart tedavi yaklaşımında olduğu gibi her iki akciğer tek bir organmış gibi konturlanıp GTV tümör bu total akciğer volümünün dışında tutuldu. CTV; GTV+1-1,5cm ve PTV de; CTV+0,5-1cm marjlarla belirlendi. ENI yapılan hastalar, aynı taraf hilusu da kapsayacak şekilde torasik inletten karinanın 5cm altına kadar mediastinal LN CTV Ln olarak konturlandı (karşı taraf hilus ve SCF tutulu olmadığı için CTV Ln' larına dahil edilmedi). Gerek CTV gerekse PTV marjlarında hastaların kliniğine ve kritik organ tolerans dozlarına göre düzenleme yapıldı. Daha sonra da bu volümler tedavi planlama sistemine aktarıldı.

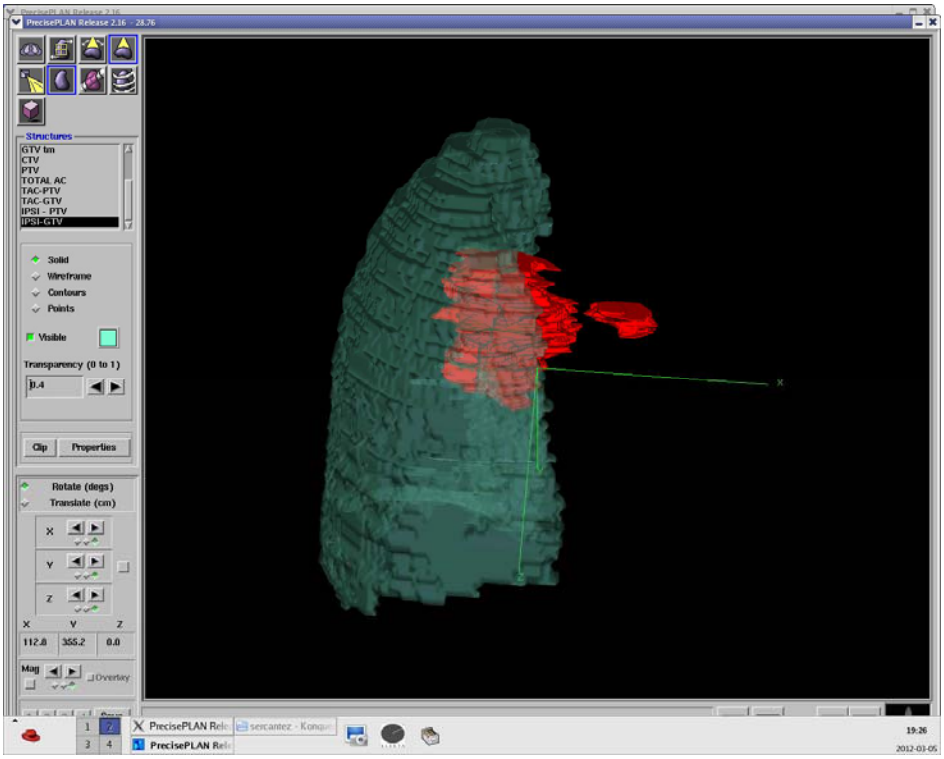
Kritik organ tolerans dozları aşılmayacak şekilde (MS < 4500cGy, özefagus V55< %50, Kalp V40 < %50) uygun bir doz volüm histogramları elde edilip Lineer akseleratör cihazı (Elekta Synergy Platform) ile hastalar tedaviye alındı. Tedavide 6MV-18MV foton enerjileri kullanıldı. Sonrasında tedavi planlama sisteminde her bir hastanın; total akciğerden PTV çıkarılarak (TAC-PTV) ve ipsilateral akciğerleri (primer tümörün yerleştiği ve tedavi volümüne %50'den fazlasının girdiği akciğer ipsilateral akciğer olarak kabul edildi) ayrı olarak konturlanıp bu volümden PTV ve GTV volümleri (IPSI-PTV ve IPSI-GTV) çıkarılarak DVH' ları elde edildi (Figür 1-2-3-4-5). Bu doz volüm

histogramlarından her bir hastaya ait TAC-GTV, TAC-PTV, IPSI-GTV, IPSI-PTV doz ve volümleri; V5, V13 ,V20 , V30, V45 yüzdeleri ve MLD' na erişildi. Elde edilen veriler RP ile ilişkilendirilmek üzere çalışmaya dahil edildi. Radyasyon pnömonisi; NCI CTC Toxicity Scale Version 4.0 a göre, 0 ile 5 arasında skorlanıp her bir hasta için ayrı ayrı değerlendirildi.

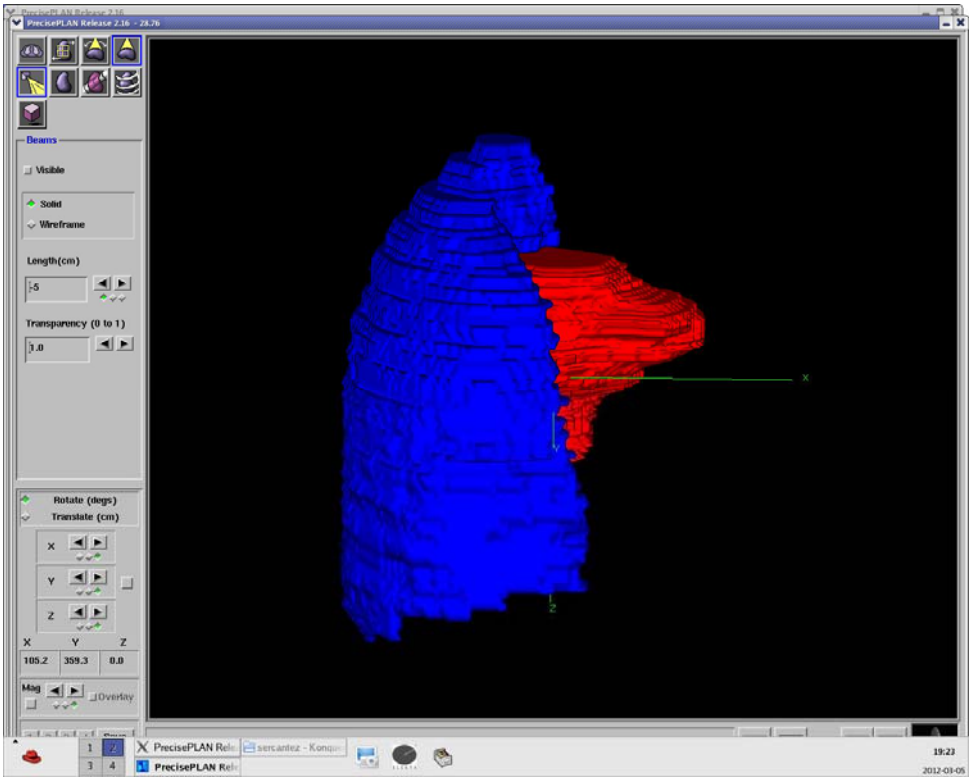
Tüm bu edinilen bilgiler ışığında; hastaların yaş, tanı, performans durumu, primer tümör yeri ve yerleşimi, cerrahi durum, RT alan sayısı, fraksiyon ve total doz, ayrıca TAC-GTV volüm ve MLD, TAC-PTV volüm ve MLD, TAC-GTV V5-V13-V20-V30-V45, TAC-PTV V5-V13-V20-V30-V45, IPSI-GTV volüm ve MLD, IPSI-PTV volüm ve MLD, IPSI-GTV V5-V13-V20-V30-V45, IPSI-PTV V5-V13-V20-V30-V45 gibi verilerin, öncelikle RP gelişimi ve aynı zamanda sağ kalımla ilişkisi değerlendirildi. V20, V30 ve MLD için Graham ve ark. 1999 yılında yayınlanan çalışması referans alındı (107). Ayrıca bu verilerle ortalama takip süresi, ortalama sağ kalım, kaç hastada grade ≥ 2 RP geliştiği, RT başlangıç tarihinden itibaren RP gelişme tarihleri, RP ile PTV volümü arasındaki ilişki ve RP gelişimini öngörebilmek amacıyla ideal bir cut-off değeri bulmak amacıyla istatistiki çalışma yapıldı.



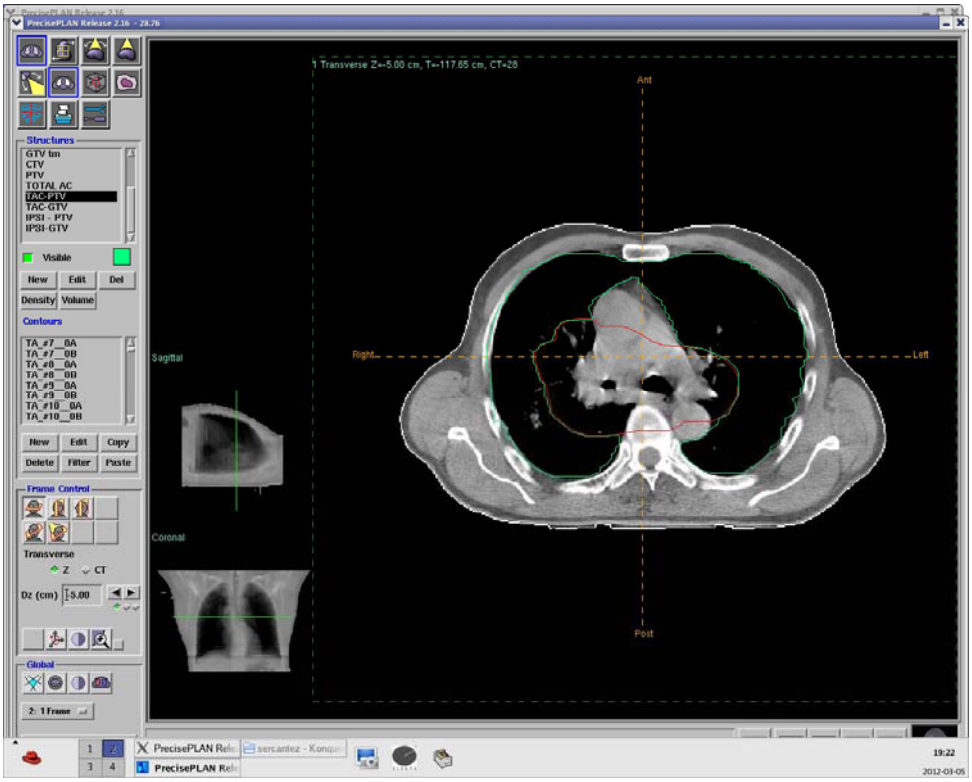
Figür 1. TAC-GTV



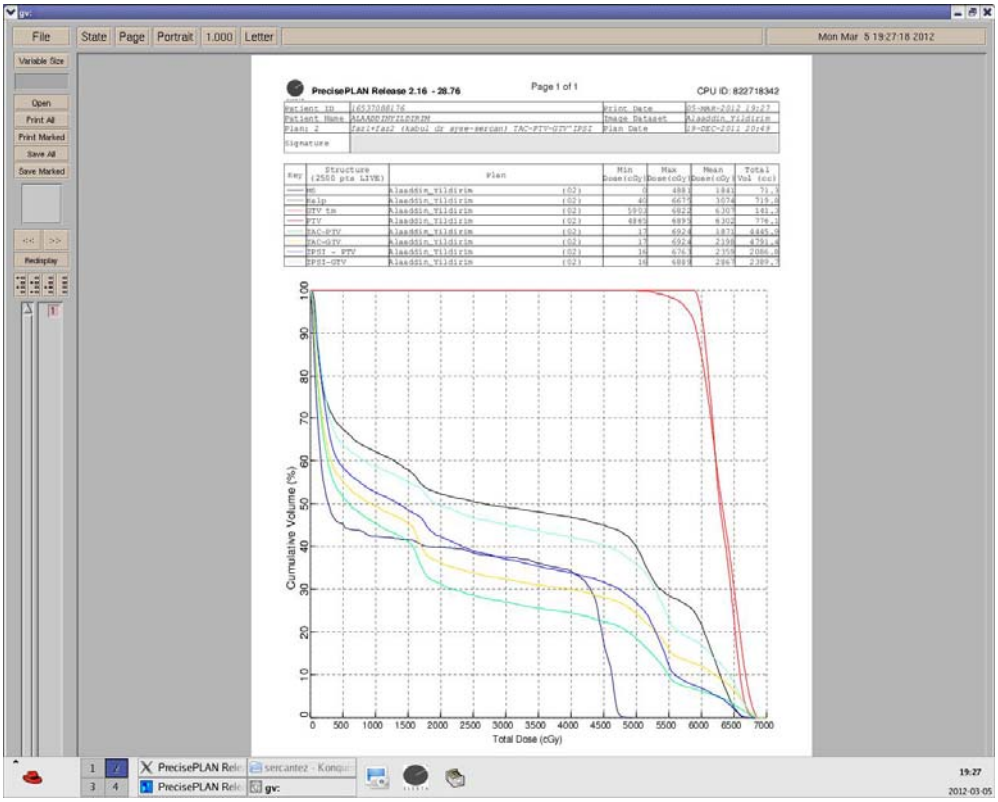
Figür 2. IPSI-GTV 3B



Figür 3. IPSI-PTV 3B



Figür 4. TAC-PTV



Figür 5. DVH

7.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı**.** Öncelikle hastaların demografik ve hastalık özellikleri için frekanslar ile tanımlayıcı istatistikler oluşturuldu. Ayrıca hastaların son durumlarına ait frekans tabloları oluşturuldu. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri için RP olan veya olmayan hastalar arasında farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanıldı.

Akciğere ait ölçüm sonuçları (PTV, GTV) için hastalara ait sonuçların median değerleri alınarak cut-off (kesim) noktaları belirlendi. Bu değerler için RP olan veya olmayan hastalar arasında farklılık olup olmadığını belirlemek için ise Fisher's Exact Test kullanıldı.

Ayrıca hastaların demografik ve hastalık özellikleri için hastaların sağ olup olmamaları arasında farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Anlamlı farklılık elde edilen değişkenler için sütun grafikler oluşturuldu. Akciğere ait ölçüm sonuçları (PTV, GTV) için hastaların sağ olup olmamaları arasında farklılık olup olmadığını belirlemek için ise Fisher's Exact Test kullanıldı.

Tüm olgular içerisinde yapılan değerlendirmelerde $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

7.2. SONUÇLAR

Çalışmaya dahil olan hastaların medyan yaşı 57 iken bunların 20 si (%48,8) 57 yaşın üzerindedir. Hastaların 39'u (%95,1) erkek iken, 2' si (%4,9) ise kadındır. Hastaların 34' ünün (82,9) performans durumu ECOG 0-1 iken, 7 sinin (%17,1) ise ECOG 2 veya daha fazladır (Hasta özellikleri Tablo 10' da sunulmuştur).

Tablo 10: Hastaların Özellikleri (N=41)

Özellik	N	%
Yaş		
≤57	21	51,2
>57	20	48,8
Cinsiyet		
Erkek	39	95,1
Kadın	2	4,9
PS		
0-1	34	82,9
≥2	7	17,1
Tanı		
KHDAK	26	63,4
KHAK	15	36,6
Histoloji KHDAK (N=26)		
Squamoz	18	69,2
Adeno	8	30,8
Tümör Yeri		
Sağ Akciğer	29	70,7
Sol Akciğer	12	29,3
Tümör Yerleşimi		
Sağ Üst	16	39,1
Sağ Orta	7	17,1
Sağ Alt	6	14,6
Sol Üst	6	14,6
Sol Alt	6	14,6
Evre		
1 (KHAK)	15	36,6
2 (KHDAK)	1	2,4
3 (KHDAK)	25	61,0
Cerrahi		
Cerrahi +	8	19,5
Cerrahi -	33	80,5
RT Alan		
<4 Alan	32	78,0
≥4 Alan	9	22,0
Fraksiyon		
180	27	65,9
200	14	34,1
Doz		
≤6000	29	70,7
>6000	12	29,3
KT		
Eşzamanlı	15	36,6
Adj	1	2,4
Neo+Eş	25	61,0

Hastaların 26’ sına (63,4) KHDAK tanısı konmuşken, 15’ ine (%36,6) KHAK tanısı konmuştur. KHDAK tanılı hastaların 18’ i (%69,2) Squamöz hücreli karsinom ve 8’ i (%30,8) adenokarsinom histolojisine sahiptir.

Hastaların 29’unda (%70,7) tümör yeri sağ akciğerde iken, 12’ sinde (%29,3) sol akciğerdedir. Sağ üst lobda tümör yerleşimi olanların oranı %39,1 (16), sağ orta lobda %17,1 (7), sağ alt lobda %14,6 (6), sol üst lobda %14,6 (6) ve sol alt lobda yerleşimli olanların oranı ise %14,6 (6)’ dır.

KHAK tanısı konmuş hastaların tamamı (15) sınırlı evrede iken, KHDAK tanısı almış hastaların 1’i (%3,8) Evre 2 de, geri kalan 25 hasta (%96,2) ise evre 3 hastalıktadır.

Hastaların 8’ine (%19,5) cerrahi uygulanmış iken, 33 üne (%80,5) ise primer KRT uygulandı.

Hastaların %78’i (32) 4 alan altında RT almış iken, %22’si (9) ise 4 ve 4’ten daha fazla alanla RT almıştır. Ayrıca %65,9’unun (27) günlük fraksiyon dozu 180 cGy iken, %34,1’inin (14) ise fraksiypn dozu 200 cGy’ dir. Hastaların %70,7’sinin (29) toplam dozu 6000 cGy ve altında iken %29,3’ünün (12) toplam dozu ise 6000 cGy’ in üzerindedir.

Kemoterapi alma durumları incelendiğinde, hastaların tamamı eş zamanlı KT aldı. 1 hastaya (%2,4) adjuvan KT verildi ve 25 hasta (%61) ise neoadjuvan KT aldı.

Hastaların ortalama takip süresi 11,7 ay, ortalama genel sağkalım süresi ise 15,3 aydır. Hastalıksız sağkalım oranı %24,4, genel sağkalım ise %39,1 olarak bulundu. 41 hastadan; 10 tanesi 01/02/2012 tarihi itibariyle (%24,4) sağ sağlıklı iken, 2 hastada (%4,9) lokal nüks, 4 hastada (%9,8) uzak metastaz gelişmiş ve 25 hasta (%61) kaybedilmiştir. (Tablo 11-12).

Tablo 11: Hastaların Son Durumu

Son Durum	**n**	**%**
Sağ Sağlıklı	10	24,4
Lokal Nüks	2	4,9
Uzak Met	4	9,8
Ex	25	61,0

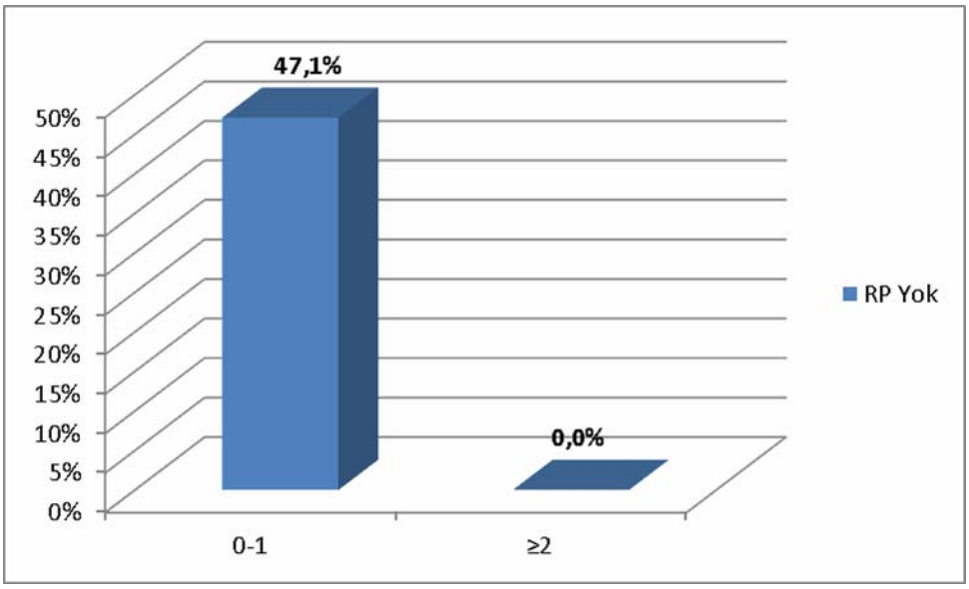
Tablo 12. Takip ve Sağkalım Süreleri ve RP

	n	Ay
Sağ Kalım Süresi	41	15,32 ± 8,0
Takip Süresi	41	11,71 ± 6,9
RT Başlangıcından İtibaren RP Görülme Süresi	5	6,80 ± 5,2

Hastaların özelliklerine göre sağkalım oranları incelendiğinde; performans statusu için ECOG 0-1 olan hastalarda sağ kalım oranı, performansı 2 ve daha fazla olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,02, Tablo 13, Figür 6). Diğer özellikler için sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tablo 13. Hasta Özelliklerine Göre Sağ Kalım Oranları

Durum (n)	Sağ Kalım % (n)	p	Durum (n)	Sağ Kalım % (n)	p
Yaş (41)			**Cerrahi Müdahale (41)**		
<60 (22)	%36,4 (8)	0,71	Var (8)	%62,5 (5)	0,13
≥60 (19)	%42,1 (8)		Yok (33)	%33,3 (11)	
Cinsiyet (41)			**Fraksiyon (41)**		
Erkek (39)	%38,5 (15)	0,63	180 (27)	%40,7 (11)	0,75
Kadın (2)	%50,0 (1)		200 (14)	%35,7 (5)	
Performans (41)			**RT Alan Sayısı (41)**		
0-1 (34)	%47,1 (16)	**0,02***	<4 (32)	%43,8 (14)	0,22
≥2 (7)	%0,0 (0)		≥4 (9)	%22,2 (2)	
Tanı (41)			**Doz (41)**		
KHDAK (26)	%46,2 (12)	0,22	≤6000 (29)	%34,5 (10)	0,28
KHAK (15)	%26,7 (4)		>6000 (12)	%50,0 (6)	
Histoloji (26)			**KT (40)**		
Squamöz (18)	%38,9 (7)	0,25	Eşzamanlı (15)	%33,3 (5)	0,67
Adeno (8)	%62,5 (5)		Neo+Eş (25)	%40,0 (10)	
Tümör Yeri (41)			**RP (41)**		
Sağ (29)	%37,9 (11)	0,82	Yok (36)	%36,1 (13)	0,29
Sol (12)	%41,7 (5)		Var (5)	%60,0 (3)	
Tümör Yerleşimi (41)			**RP Tedavi (41)**		
Üst (22)	%45,5 (10)	0,36	Var (4)	%50,0 (2)	0,51
Orta/Alt (19)	%31,6 (6)		Yok (37)	%37,8 (14)	



Figür 6. Performansa Göre Sağ Kalım Oranı

Hastaların %87,8' inde (36) Radyasyon Pnömonisi gelişmezken, 5 hastada (%12,2) Radyasyon Pnömonisi saptandı. Radyasyon Pnömonisi bulunan hastaların %80' ine (4) ise Radyasyon Pnömonisi tedavisi uygulandı. RT başlangıcından itibaren ortalama RP görülme zamanı ise 6,8 ay olarak bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Radyasyon Pnömonisi

RP	**n**	**%**
Grade 0-1	36	87,8
Grade ≥2	5	12,2
RP Tedavi		
Var	4	9,8
Yok	37	90,2

Hastaların; RP görülen ve görülmeyen gruplar arasında, ortalama TAC-GTV dozu (MLD), TAC-GTV hacmi, TAC-GTV V20, TAC-GTV V30 için RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (Tablo 15).

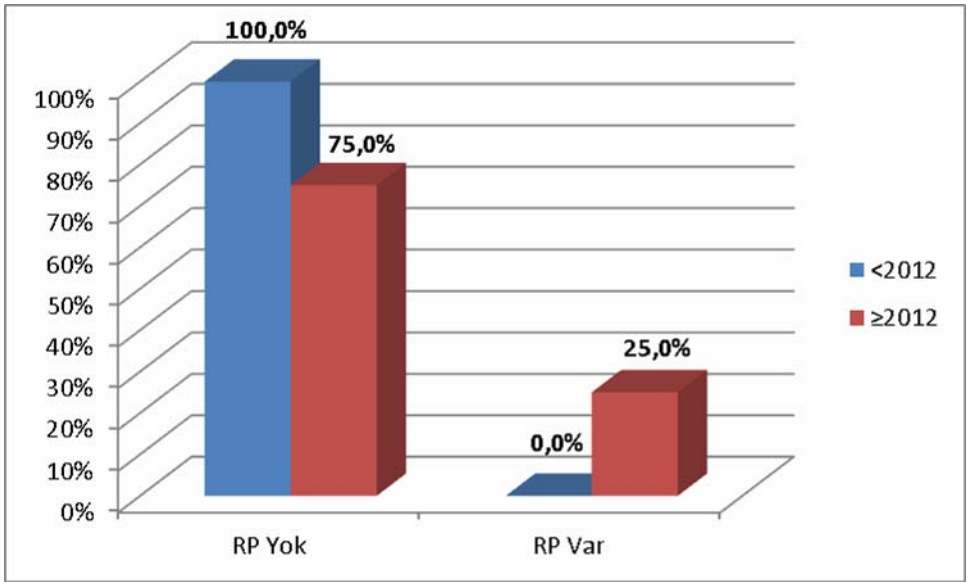
Tablo 15. TAC-GTV' nin Doz-Volüm İlişkisi

	TAC-GTV Ort Doz (MLD)	**p**	**TAC-GTV Hacim**	**p**	**TAC-GTV V20**	**p**	**TAC-GTV V30**	**p**
RP -	1955	0,07	3551	0,44	% 36	0,25	% 30,1	0,18
RP +	2378		3787		% 41,5		% 34,7	

TAC-GTV Ortalama dozu için kesim değeri olan 2012 cGy' in altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV Ortalama dozu 2012 cGy ve üzerindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04, Tablo 16 Figür 7).

Tablo 16. Ortalama TAC-GTV Dozu x RP

TAC-GTV MEAN 2012 cGy	RP YOK	RP VAR	p
<2012	%100	%0,0	**0,04**
≥2012	%75	%25	

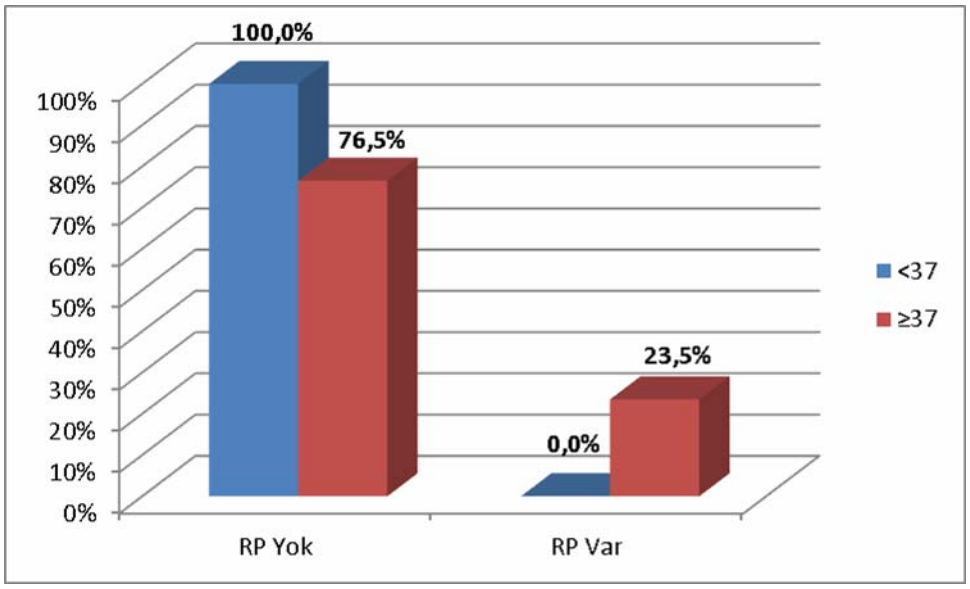


Figür 7. TAC-GTV Ortalama Dozuna Göre RP ilişkisi

TAC-GTV V20 için kesim değeri olan %37' nin altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV V20 değeri %37 ve üzerindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04, Tablo 17, Figür 8).

Tablo 17. TAC-GTV V20 x RP

TAC-GTV V20 %37	RP YOK	RP VAR	p
<37	%100	%0,0	**0,04**
≥37	%76,5	%23,5	

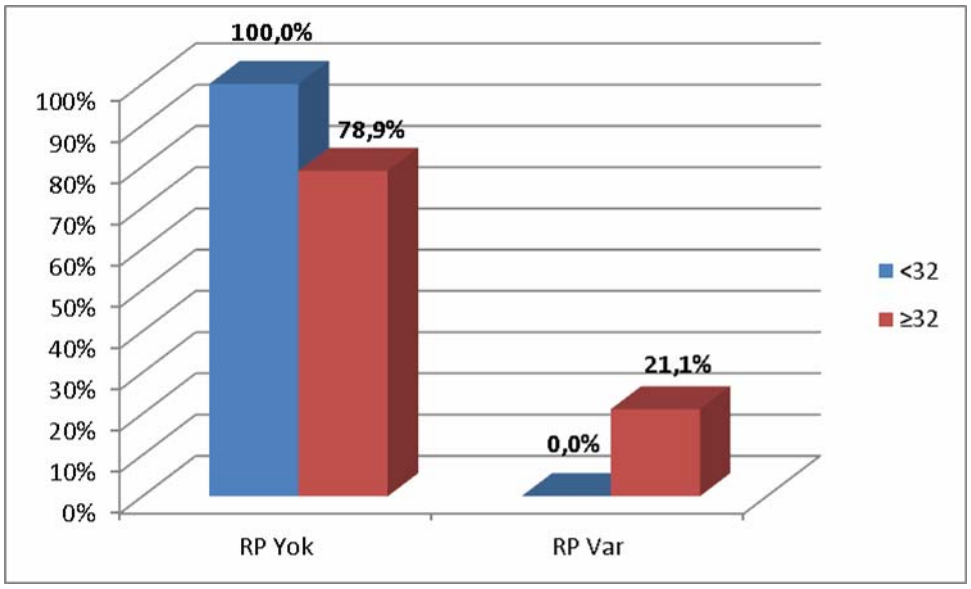


Figür 8. TAC-GTV V20 Oranına Göre RP ilişkisi

TAC-GTV V30 için kesim değeri olan %32' nin altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV V30 değeri %32 ve üzerindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04, Tablo 18, Figür 9).

Tablo 18. TAC-GTV V30 x RP

TAC-GTV V30 %32	RP YOK	RP VAR	p
<32	%100	%0,0	**0,04**
≥32	%78,9	%21,1	

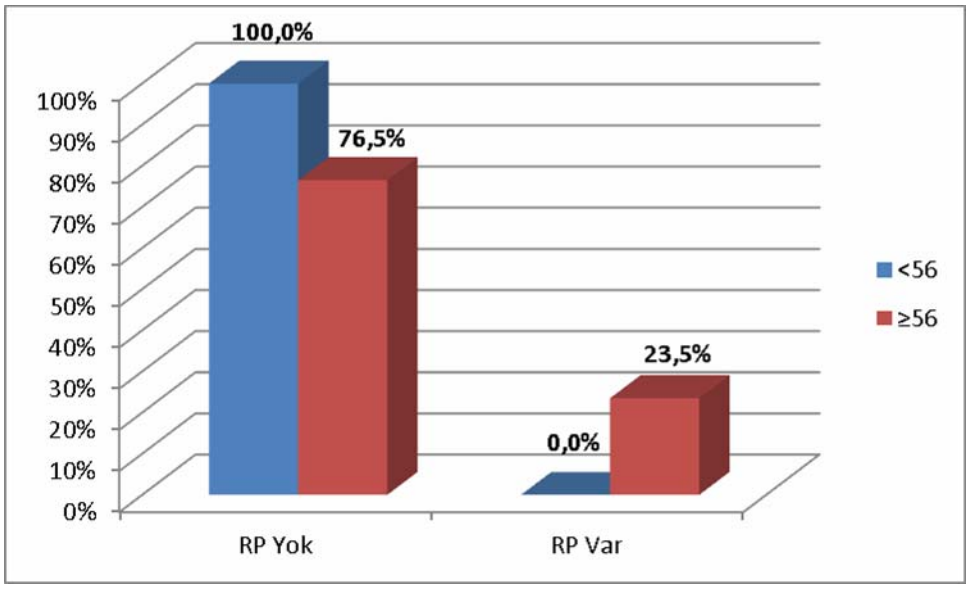


Figür 9. TAC-GTV V30 Oranına Göre RP ilişkisi

TAC-GTV V5 için kesim değeri olan %56' nın altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV V5 değeri %56 ve üzerindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04, Tablo 19, Figür 10).

Tablo 19. TAC-GTV V5 x RP

TAC-GTV V5 %56	RP YOK	RP VAR	p
<56	%100	%0,0	**0,04**
≥56	%76,5	%23,5	

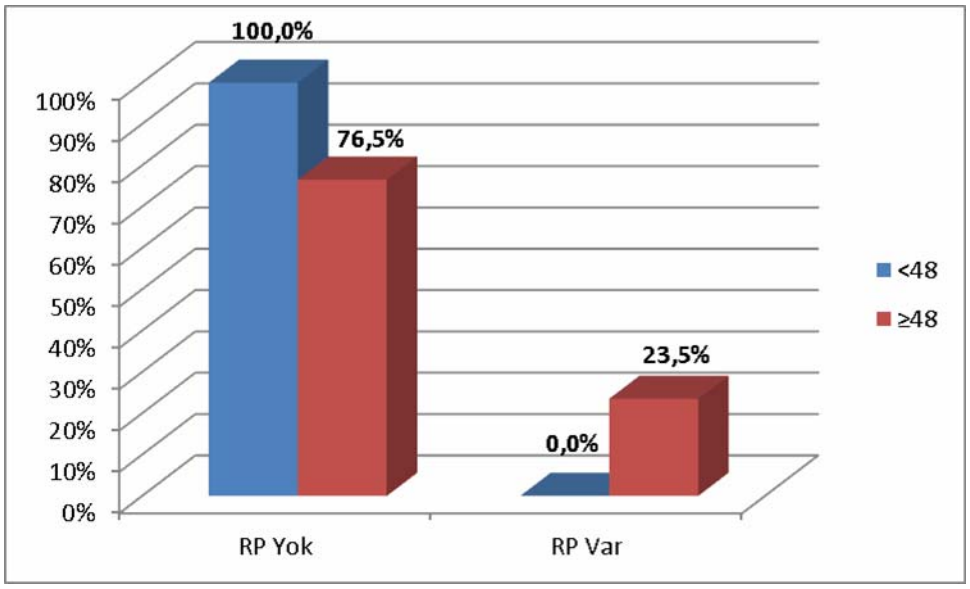


Figür 10. TAC-GTV V5 Oranına Göre RP ilişkisi

TAC-GTV V13 için kesim değeri olan %48' nın altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV V13 değeri %48 ve üzerindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04, Tablo 20, Figür 11)

Tablo 20. TAC-GTV V13 x RP

TAC-GTV V13 %48	RP YOK	RP VAR	p
<48	%100	%0,0	**0,04**
≥48	%76,5	%23,5	

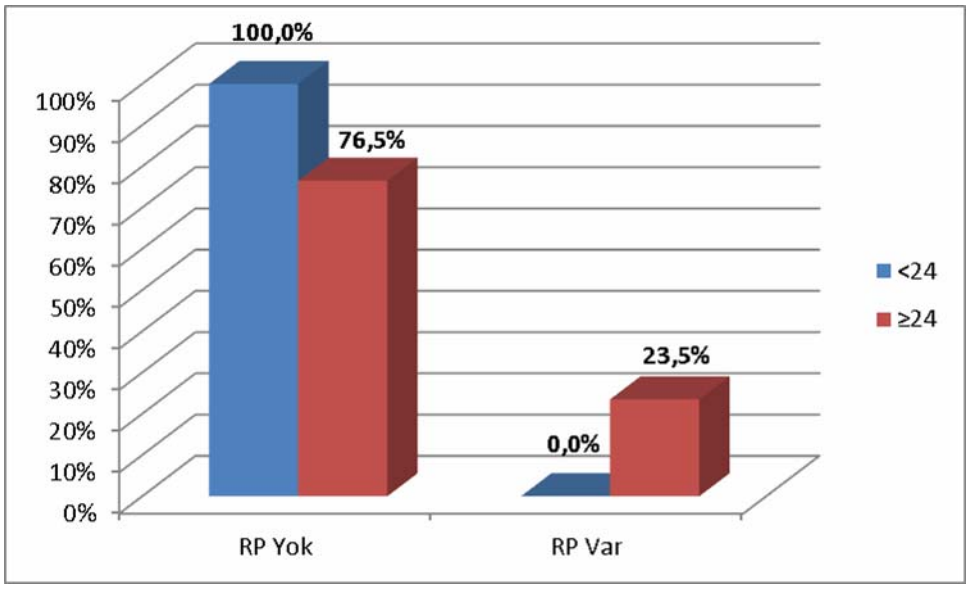


Figür 11. TAC-GTV V13 Oranına Göre RP ilişkisi

TAC-GTV V45 için kesim değeri olan %24' ün altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV V45 değeri %24 ve üzerindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04, Tablo 21, Figür 12)

Tablo 21. TAC-GTV V45 x RP

TAC-GTV V45 %24	RP YOK	RP VAR	p
<24	%100	%0,0	**0,04**
≥24	%76,5	%23,5	



Figür 12. TAC-GTV V45 Oranına Göre RP ilişkisi

Hastalar TAC-GTV volümü için kesim değeri 3462cc alındığında ve TAC-PTV volümü için de kesim değeri 3259cc alındığında her iki grup arasında RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (Tablo 22).

Tablo 22. TAC-GTV vs TAC-PTV Volümleri x RP

TAC-PTV VOLUME (3259)	**RP yok**	**RP Var**	**p**
<3259cc	%93,8	%6,2	0,32
≥3259cc	%82,4	%17,6	
TAC-GTV VOLUME (3462)			
<3462cc	%93,3	%6,7	0,33
≥3462cc	%81,3	%18,8	

Hastalar TAC volümleri PTV çıkarılarak elde edilen sonuçlarla değerlendirildiğine;

Hastaların; RP görülen ve görülmeyen gruplar arasında, ortalama TAC-PTV dozu, TAC-PTV hacmi, TAC-PTV V20, TAC-PTV V30 için RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (Tablo 23).

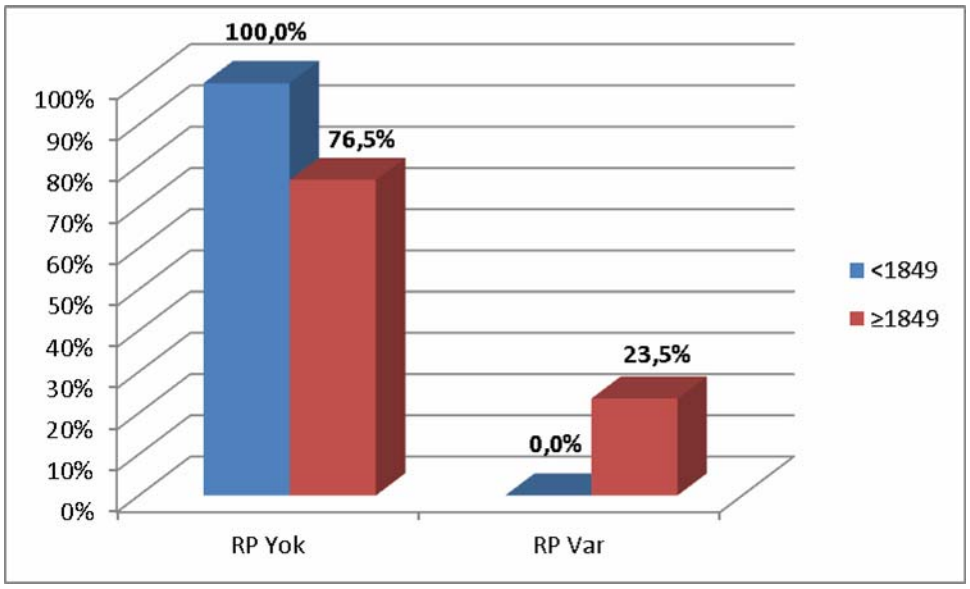
Tablo 23. TAC-PTV' nin Doz-Volüm İlişkisi

	TAC-PTV Ort Doz	p	TAC-PTV Hacim	p	TAC-PTV V20	p	TAC-PTV V30	p
RP -	1725	0,06	3214	0,348	% 32	0,22	% 25	0,09
RP +	2131		3539		% 38		% 31,5	

TAC-PTV Ortalama dozu için kesim değeri olan 1849 cGy' in altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-PTV Ortalama doz değeri 1849 cGy ve üzerindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04, Tablo 24, Figür 13).

Tablo 24. Ortalama TAC-PTV Dozu x RP

TAC-PTV MEAN 1849 cGy	RP YOK	RP VAR	p
<1849	%100	%0,0	**0,04**
≥1849	%76,5	%23,5	



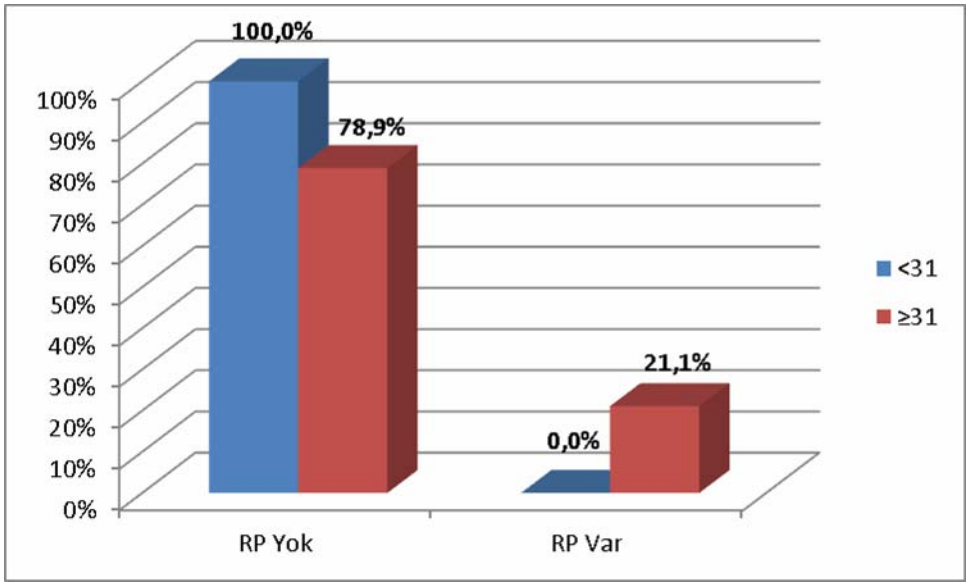
Figür 13. TAC-PTV Ortalama Dozuna Göre RP ilişkisi

Standart tedavilerde önerilen V20' nin %31' in altında ve V30' un %25' in altında olması, bizim çalışmamızda değerlendirildiğinde; TAC-PTV volümlerinde istatistiksel anlamlı fark bulundu. TAC-PTV V20' nin %31 in altında ve TAC-PTV V30' un %25' in altında olan hastalarda RP görülme

olasılığı, bu değerlerin üstündeki hastalara oranla anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04, Tablo 25-26, Figür 14,15). Ayrıva TAC-PTV V30' un kesim değeri de çalışmamızda %25 olarak literatürle uyumlu bulundu.

Tablo 25. TAC-PTV V20 x RP

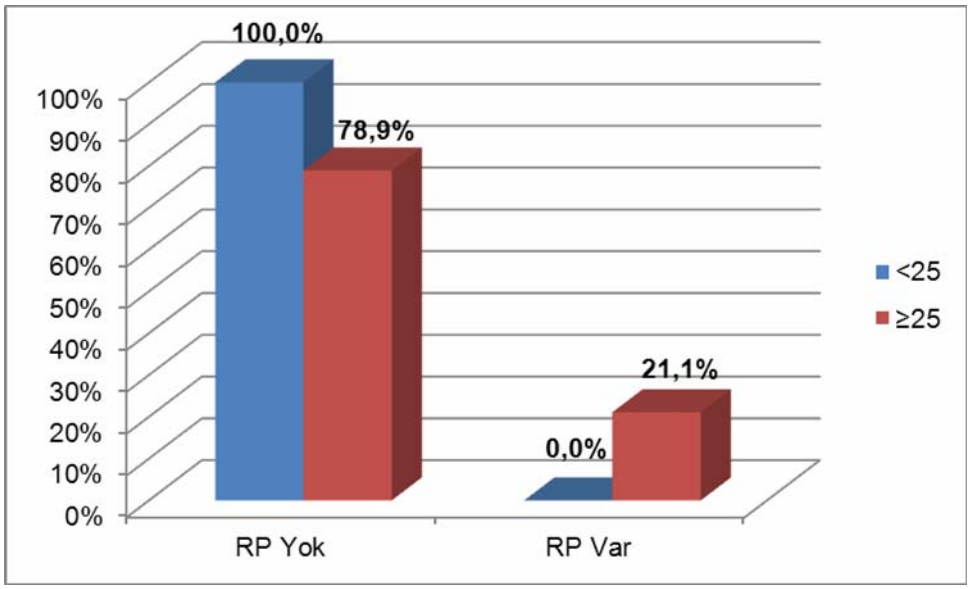
TAC-PTV V20 %31	RP YOK	RP VAR	p
<31	%100	%0,0	**0,04**
≥31	%78,9	%21,1	



Figür 14. TAC-PTV V20 Oranına Göre RP ilişkisi

Tablo 26. TAC-PTV V30 x RP

TAC-PTV V30 %25	RP YOK	RP VAR	p
<25	%100	%0,0	**0,04**
≥25	%78,9	%21,1	

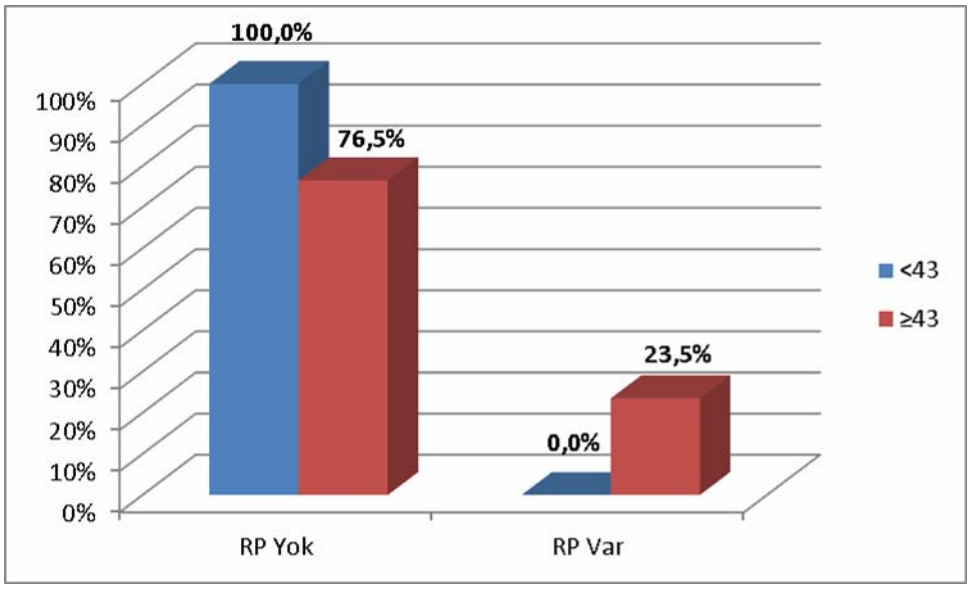


Figür 15. TAC-PTV V30 Oranına Göre RP ilişkisi

TAC-PTV V13 için kesim değeri olan %43' in altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-PTV V13 değeri %43 ve üzerindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04, Tablo 27 Figür 16).

Tablo 27. TAC-PTV V13 x RP

TAC-PTV V13 %43	RP YOK	RP VAR	p
<43	%100	%0,0	**0,04**
≥43	%76,5	%23,5	



Figür 16. TAC-PTV V13 Oranına Göre RP ilişkisi

TAC-PTV V5 için kesim değeri olan %53' ün altındaki hastalarda %53' ün üstündeki hastalara göre ve TAC-PTV V45 için kesim değeri %17' nin altındaki hastalarda %17' nin üstündeki hastalara göre RP görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunamadı (Tablo 28).

Tablo 28. TAC-PTV V5 ve V13 x RP

TAC-PTV V5 (53)	**RP Yok**	**RP Var**	**p**
<53	%93,8	%6,3	0,32
≥53	%82,4	%17,6	
TAC-PTV V45 (17)			
<17	%100	%0,0	0,07
≥17	%77,8	%22,2	

Hastalar ipisilateral AC değerlerine göre değerlendirildiğinde;

Hastaların; RP görülen ve görülmeyen gruplar arasında, ortalama IPSI-PTV dozu, IPSI-PTV hacmi, IPSI-PTV V20, IPSI-PTV V30, IPSI-GTV dozu, IPSI-GTV hacmi, IPSI-GTV V20 ve IPSI-GTV V30 için RP gelişimi açısından istatiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (Tablo 29-30).

Tablo 29. IPSI-PTV' nin Doz-Volüm İlişkisi

	IPSI-PTV Ort Doz	p	IPSI-PTV Hacim	p	IPSI-PTV V20	p	IPSI-PTV V30	p
RP -	2714	1,00	1343	0,11	% 53,2	0,60	% 46,1	0,74
RP +	2944		1838		% 54,2		% 47,5	

Tablo 30. IPSI-GTV' nin Doz-Volüm İlişkisi

	IPSI-GTV Ort Doz	p	IPSI-GTV Hacim	p	IPSI-GTV V20	p	IPSI-GTV V30	p
RP -	3132	0,95	1644	0,195	% 51	0,30	% 42,7	0,20
RP +	3292		2067		% 54,5		% 47	

IPSI- GTV ortalama doz, V20 ve V30 değerlendirildiğinde, RP gelişen ve gelişmeyen grup arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamadı (Tablo 31).

Tablo 31. IPSI-GTV Mean, V20, V30

IPSI-GTV V20 (%55)	**RP Yok**	**RP Var**	**p**
<55	%80,0	%20,0	0,28
≥55	%93,8	%6,2	
IPSI-GTV V30 (%47)			
<47	%76,9	%23,1	0,19
≥47	%94,4	%5,6	
IPSI-GTV MEAN (3137)			
<3137	%80,0	%20,0	0,28
≥3137	%93,8	%6,2	

IPSI- PTV ortalama doz, V20 ve V30 değerlendirildiğinde, RP gelişen ve gelişmeyen grup arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamadı (Tablo 32).

41 hastanın 2 tanesine pnömonektomi yapıldığı ve 6 tanesine de lobektomi yapıldığı için IPSI-PTV 2 hastada, IPSI-GTV' de 8 hastada değerlendirilemedi.

Tablo 32. IPSI-PTV Mean, V20, V30

IPSI -PTV V20 (%32)	**RP Yok**	**RP Var**	**p**
<32	%81,3	%18,8	0,28
≥32	%94,1	%5,9	
IPSI -PTV V30 (%25)			
<25	%85,7	%14,3	0,57
≥25	%89,5	%10,5	
IPSI-PTV MEAN (2714)			
<2714	%87,5	%12,5	0,68
≥2714	%88,2	%11,8	

PTV volümü açısından hastalar değerlendirildiğinde, ortalama PTV volüm kesim değeri 823cc, IPSI-PTV kesim değeri 1410cc ve IPSI-GTV 1579cc alındığında RP gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=1,00, Tablo 33).

Tablo 33. PTV x RP İlişkisi

IPSI -PTV VOLUME (1410)	**RP Yok**	**RP Var**	**p**
<1410	%93,8	%6,2	0,32
≥1410	%82,4	%17,6	
IPSI -GTV VOLUME (1579)			
<1579	%93,3	%6,7	0,33
≥1579	%81,3	%18,8	
PTV VOLUME (823)			
<823	%87,5	%12,5	0,68
≥823	%88,2	%11,8	

Hastalar; yaş, performans durumu, tanı ve histolojisi, tümör yeri ve yerleşimi, RT alan sayısı, fraksiyonu ve total dozu ayrı ayrı incelendiğinde, hiçbirinde RP gelişimi ile ilişkili istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. (Tablo 34).

Tablo 34. Hasta Özellikleri x RP

Durum	RP Yok	RP Var	P
Yaş (60)			
<60	%90,9	%9,1	0,43
≥60	%84,2	%15,8	
Performans			
0-1	%85,3	%14,7	0,37
≥2	%100	%0,0	
Tanı			
KHDAK	%84,6	%15,4	0,39
KHAK	%93,3	%6,7	
Histoloji			
Squamöz	%88,9	%11,1	0,36
Adeno	%75,0	%25,0	
Tümör Yeri			
Sağ	%86,2	%13,8	0,54
Sol	%91,7	%8,3	
Tümör Yerleşimi			
Üst	%95,5	%4,5	0,13
Orta/Alt	%78,9	%21,1	
RT Alan Sayısı (4)			
<4	%87,5	%12,5	0,70
≥4	%88,9	%11,1	
Fraksiyon			
180	%88,9	%11,1	0,56
200	%85,7	%14,3	
Doz (6000)			
≤6000	%86,2	%13,8	0,54
>6000	%91,7	%8,3	

Diğer özellikler için RP gelişmesi bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Kritik organ dozları' da Tablo 35' de görülmektedir.

Tablo 35. Kritik Organ Dozları

	N	Min	Max	Ortalama
Ö Min	41	0	519	113,4 ± 115,5
Ö Maks	41	92	6749	5688 ± 103
Ö Ort	41	24	5324	3290 ± 103
KALP Min	41	0	706	106,6 ± 115,5
KALP Maks	41	157	6768	5868 ± 103
KALP Ort	41	23	4698	2690 ± 97
MS Min	41	0	183	20,3 ± 40,5
MS Maks	41	60	5773	4235 ± 114
MS Ort	41	16	3611	1656 ± 945

Sonuç olarak bu çalışmada; Hastaların özelliklerine göre sağkalım oranları incelendiğinde; performans statusu için ECOG 0-1 olan hastalarda sağ kalım oranı, performansı 2 ve daha fazla olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Diğer özellikler için sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı.

TAC-GTV Ortalama dozu için kesim değeri olan 2012 cGy' in altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV Ortalama dozu 2012 cGy ve üzerindeki hastalara göre;

TAC-GTV V20 için kesim değeri olan %37' nin altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV V20 değeri %37 ve üzerindeki hastalara göre;

TAC-GTV V30 için kesim değeri olan %32' nin altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV V30 değeri %32 ve üzerindeki hastalara göre;

TAC-GTV V5 için kesim değeri olan %56' nın altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV V5 değeri %56 ve üzerindeki hastalara göre;

TAC-GTV V13 için kesim değeri olan %48' nın altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV V13 değeri %48 ve üzerindeki hastalara göre;

TAC-GTV V45 için kesim değeri olan %24' ün altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-GTV V45 değeri %24 ve üzerindeki hastalara göre;

TAC-PTV Ortalama dozu için kesim değeri olan 1849 cGy' in altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-PTV Ortalama doz değeri 1849 cGy ve üzerindeki hastalara göre;

TAC-PTV V20' nin %31' in altında ve V30' un %25' in altında olması, bu değerlerin üstündeki hastalara oranla RP açısından anlamlı derecede daha düşük bulundu.

TAC-PTV V13 için kesim değeri olan %43' in altındaki hastalarda RP görülme oranı, TAC-PTV V13 değeri %43 ve üzerindeki hastalara göre; istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

TAC-GTV dozu, TAC-GTV hacmi, TAC-GTV V20, TAC-GTV V30 için,

TAC-PTV dozu, TAC-PTV hacmi, TAC-PTV V20,

IPSI-PTV dozu, IPSI-PTV hacmi, IPSI-PTV V20, IPSI-PTV V30,

IPSI-GTV dozu, IPSI-GTV hacmi, IPSI-GTV V20 ve IPSI-GTV V30 için RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı.

Hastalar TAC-GTV volümü için kesim değeri 3462cc alındığında ve TAC-PTV volümü için de kesim değeri 3259cc alındığında her iki grup arasında RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı.

Ortalama PTV volüm kesim değeri 823cc, IPSI-PTV kesim değeri 1410cc ve IPSI-GTV 1579cc alındığında RP gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Yaş, performans durumu, tanı ve histoloji, tümör yeri ve yerleşimi, RT alan sayısı, fraksiyonu ve total dozu ayrı ayrı incelendiğinde, hiçbirinde RP gelişimi ile ilişkili istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı.

Homojenite indeksi (HI); tedavi edilen volüm içerisindeki doz dağılımının homojenitesi olarak tariflenir ve HI= Maksimum Doz/Tanımlanan doz şeklinde hesaplanır. Doğrudan tümör ve verilen marj içerisindeki izodoz hattı üzerinden hesaplanır. Bu oranın 1 ya da 1' e yakın olması, tanımlanan volümde homojen bir doz dağılımı elde edildiğini işaret eder. Biz de çalışmamızda HI' ni hesapladık ve ortalama değer olarak 1,1 bulduk. Bu da

tedavi ettiğimiz 41 hastanın genelinde homojen bir doz dağılımı elde ettiğimizin göstergesi olmuştur.

8. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, dünya genelinde en çok görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin ilk sıradaki nedenidir. Bu oran erkeklerde %32, kadınlarda ise %25 olarak bildirilmiştir (1,4,5,108). Küratif tedavinin cerrahi rezeksiyon olduğu akciğer kanserlerinde, tanı anında olguların ancak %20-25'i total rezeksiyona adaydır (9,109). Geriye kalan metastaz yapmamış lokal tedavi gereksinimi olan hastaların büyük bir kısmında, uygulanan primer tedavinin önemli bir bölümünü radyoterapi oluşturmaktadır. Akciğer kanseri nedeniyle küratif amaçla torasik radyoterapi uygulanan hastalarda, en sık gözlenen doz kısıtlayıcı toksisite, radyasyona bağlı pulmoner hasardır. Radyasyon pnömonisi için eşik doz 2-2,5 haftada verilen 20-25 Gy' dir (72). Radyasyon pnömonisinin oluşumunu etkileyen başlıca etkenler: Akciğerin ışınlanan volümü, tedavi öncesi pulmoner kapasite, radyasyon dozu, fraksiyon büyüklüğü ve kemoterapi uygulanmasıdır (72)

Teknolojinin ilerlemesi sonucu kullanıma giren üç boyutlu konformal radyoterapi tekniğinde tanımlanan volümlerin aldığı radyasyon dozu, doz-volüm histogramları (DVH) ile tam olarak saptanabilmektedir (110). Yapılan çalışmalarda DVH' larındaki parametrelerden faydalanılarak, normal doku komplikasyon olasılığı öngörülmeye çalışılmaktadır (111).

Radyoterapinin tetiklediği pulmoner hasar torasik radyoterapi gören hastaların en fazla karşılaştığı doz kısıtlayıcı toksisitedir. Mevcut olan serilerde primer radyoterapi gören olgularda bir ve iki yıllık Grade 2 ve daha yüksek radyasyon pnömonisi oranı sırasıyla %17 ve %20 olarak bildirilmiştir (107,113). Eksternal radyoterapiyi takiben akciğer fonksiyonlarındaki değişiklikleri öngörmek şu andaki bilgilerimize göre sınırlıdır. Radyoterapide toplam doz-volüm ve fraksiyonasyon şeması radyasyon hasarı riskini belirleyen en önemli faktörler olarak bildirilmişlerdir (112). Ancak üç boyutlu planlama sistemlerinin gelişmesi ile doz volüm histogramlarının elde edilmesi pek çok klinisyene doz dağılımlarını ayrıntılı olarak inceleme fırsatını

vermiştir. Pek çok araştırmacı doz-volüm parametreleri ile normal doku hasarı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için çeşitli modeller geliştirmiştir.

RP ile ilişkili daha önceden yayınlanmış en uygun dozimetrik faktörler MLD (118), V20 (107) ve V30 (128) dur.

RP' sini ön görebilecek uygun doz ve volüm değeri bulabilmek amacıyla kimi araştırmacı akciğerleri tek bir organ gibi değerlendirmiş, kimi araştırmacı da hem tek organ hem de ayrı olarak ipsilateral akciğeri de değerlendirmiştir. Benzer şekilde, bazı araştırmacılar GTV' yi konturlarken standart tedavide olduğu gibi GTV' yi total akciğer volümünün dışında bırakmış ve ipsilateral akciğeri PTV' nin büyük bir kısmını içeren akciğer olarak tanımlamıştır (114,115,116,117). Bazı çalışmalarda da akciğerler tek bir organ gibi değerlendirilip, GTV yerine PTV bu volümün dışında tutulmuştur (107,125).

Biz bu çalışmada eş zamanlı KT alan ve 3 boyutlu konformal radyoterapi uygulanmış 41 akciğer kanserli hastayı, RP ile ilişkilendirmek üzere akciğerleri, hem tek bir organ gibi hem de ayrı olarak ipsilateral akciğer şeklinde değerlendirdik. İpsilateral akciğeri de tümörün bulunduğu akciğer olarak tanımladık. Standart uygulamamızda normal AC dokusu konturlanırken GTV volümü dışarıda bırakılmaktadır. Değişen normal doku akciğer volümünün RP ile ilişkisini değerlendirmek ve bir etkisinin olup olmadığını test etmek için PTV' yi normal doku dışında tutarak hem total AC hem de ipsilateral AC DVH' leri değerlendirildi.

Bu çalışmamızda; 41 akciğer kanserli hastanın standart tedavi planlamasına göre (TAC-GTV) 5' inde (%12,2) Grade≥2 RP saptadık. MLD' u 1925cGy bulduk ve Grade≥2 RP görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik (p=0,07). RP gelişimi açısından MLD' nun kesim değerini 2012cGy olarak bulduk. MLD < 2012cGy olunca RP görülme oranı %0, MLD > 2012cGy olunca ise RP %25 oranında gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,04).

Rancati ve arkadaşları, akciğeri tek bir organ gibi değerlendirip GTV' yi bu volümün dışında tutmuş ve MLD' yi RP açısından değerlendirmiş. 84

hastanın 14' ünde (%16,7) Grade≥2 RP geliştiğini saptamış. Benzer şekilde MLD, Grade≥2 RP gelişimi açısından istatistiksel derecede anlamlı bulunmamış (p>0,4) (115). Rancati, RP gelişiminde, hastaların tedavi öncesi akciğer fonksiyonlarının ve uygulanan kemoterapi ilaçlarının etkili olduğunu vurgulamış ve çalışmasında mitomisin kemoterapisini, RP gelişimi açısından anlamlı bulmuş. Bu yüzden hastaların sadece DVH parametrelerine göre değerlendirilmesinin yetersiz olduğunu, tedavi öncesi akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve akciğer toksisite potansiyeli yüksek kemoterapi ajanlarının da analizlere dahil edilmesi gerektiği vurgulanmış. Bizim çalışmamızda, hastaların tedavi öncesi akciğer fonksiyonlarına dair net veri yoktu. Bu yüzden istatistiksel analize dahil edilemedi. Aynı zamanda kemoterapi ajanları ayrı olarak değerlendirilmedi.

Kwa ve arkadaşlarının çalışmasında (118), 540 hasta değerlendirilmiş ve 73 hastada Grade≥2 RP saptanmış (%13,5). Bu çalışmada hasta grupları heterojen olup akciğer kanserli, özefagus kanserli, lenfomalı ve meme kanserli hastalar yer almış. Hastalar akciğer ve lefoma+meme olacak şekilde iki grupta değerlendirilmiş ve akciğer grubunda RP görülme oranı %16 (399 hastadan 62 tanesinde) olarak raporlanmış. Hastaların genelinde MLD' un arttıkça RP görülme oranının da arttığı saptanmış. MLD; 0-8Gy arasında %5; 8,1-16Gy arasında %11; 16,1-24Gy arasında %17 ve 24,1-36Gy arasında olunca da bu risk %43 olarak bulunmuş. Çalışma çok merkezli olduğu için klinikler arası veri uyumsuzluğu nedeniyle istatistiksel anlamlı sonuç bildirilmemiş.

Yorke ve arkadaşlarının çalışmasında (119), 49 KHDAK' li hasta değerlendirilmiş ve 9 hastada Grade≥3 RP saptanmış (%18,4). Bizim çalışmamızda olduğu gibi total akciğer volümünden GTV çıkarılarak, hem total, hem ipsilateral hem de kontralateral akciğer değerlendirilmiş. Univaryan analizde, median MLD' u 17,1Gy bulunmuş ve Grade≥3 RP pnömonisi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmış (p=0,04).

Chun-Ru Chain ve arkadaşlarının çalışmasında (121), 35 hastanın 3' ünde Grade≥2 RP (%8,5) saptanmış ve ortalama MLD' u 14,3Gy bulunmuş.

MLD kesim değerini 16 Gy aldıklarında Grade≥2 RP gelişiminde istatistiksel anlamlı fark bulunmuş (p=0,034). Ancak bu çalışmada MLD > 16Gy olan hastaların çoğunda (%75) RP gelişmediği, RP gelişimi açısından MLD dışında hastaların kliniğinin, diğer dozimetrik faktörlerin ve biyokimyasal belirteçlerin etkili olabileceği vurgulanmış. Bizim çalışmamızda hastaların yaş, performans, tümör yeri ve boyutu, RT alan sayısı ve fraksiyon gibi faktörler RP ile ilişkili bulunmadı.

Myungsoo ve arkadaşlarının çalışmasında ise (122), akciğerler hem tek bir organ olarak hem de ipsilateral akciğer ayrı olarak değerlendirilmiş. Total akciğer volümünden GTV çıkarılmış, ipsilateral akciğerden de PTV çıkarılarak değerlendirilme yapılmış. 49 akciğer kanserli hastadan 15' inde (%30,6) Grade≥2 RP saptanmış. Grade≥2 RP gelişen hastalarda ortalama MLD değeri 19,1 Gy olarak saptanmış ve RP gelişimi açısından istatistiksel fark saptanmış (p=0,003). Multivaryan analizde de Grade≥2 RP gelişimi açısından MLD' u istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p=0,042). MLD için kesim değeri de 16Gy olarak bulunmuş. MLD <16 Gy olunca %8 oranında RP, MLD > 16Gy olunca da RP insidansı %54,2 olarak saptanmış (p=0,001). Bu çalışmada KHDAK' li hastalar değerlendirilmiş ve tümüne ENI yapılmış. Bizim çalışmamıza kıyasla yüksek RP görülme oranının sebebi bu olabilir.

Feng-Ming ve arkadaşlarının çalışmasında (127), 109 KHDAK hastası irdelenmiş. Akciğerler tek bir organ gibi ve GTV bu volümden çıkarılarak değerlendirilmiş. 17 hastada (%14,6) Grade 2 ve Grade 3 RP saptanmış. Univaryan analizde MLD, RP gelişimi açısından anlamlı bulunmuş. MLD < 14 Gy olduğunda %3,9 oranında RP, MLD > 14 Gy olduğunda ise %32,6 RP riski saptanmış (p<0,002).

Bizim çalışmamızda MLD, RP için kesim değeri diğer çalışmalara göre yüksek olmakla birlikte Hernando ve arkadaşlarının çalışmasında (120) bildirildiği gibi artan MLD ile RP gelişim riski artmış ve doz 21-30 Gy arasında olduğunda bu oran %27 saptanmıştır. Hernando' nun bu çalışmasında da her iki akciğer tek bir organ gibi değerlendirilip, bu volümden GTV çıkarılmış. 201 akciğer kanserli hasta değerlendirilmiş ve 39 hastada (%19) Grade≥1

RP, 35 hastada Grade≥2 RP saptanmış. MLD' unun artan değerlerininin RP gelişimiyle korele olduğu bulunmuş (MLD<10 Gy, %10; MLD 11-20Gy, %16; MLD 21-30 Gy, %27 ve MLD >30 Gy, %44). Univaryan analizde ise MLD un, RP gelişimiyle ilgili istatistiksel fark elde edilmiş (p=0,005).

Çalışmamızda RP riskini belirlemek amacıyla V20-V30 DVH değerleri bakıldı. Her ne kadar V20 RP riskini belirlemede literatürde en yaygın kullanılan parametre olsada RP ile ilişkisi konusunda tartışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda V20 oranını RP görülmeyen grupta %36, RP görülen grupta ise %41,5 olarak saptadık. V30 içinse bu oran RP görülmeyen grupta %30,1, RP görülen grupta %34,7 olarak bulundu ve RP gelişimi açısından elde edilen V20 ve V30 oranları istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadı (p=0,25; p=0,18). Tüm hastalar için V20 ortalama değerini %34,9, V30 ortalama değerini ise %29,3 olarak bulduk. V20 için kesim değerini %37 olarak bulduk ve RP gelişimi açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulduk (p=0,04). V20 < %37 olunca %0 hastada, V20 ≥ %37 olunca %23,5 oranında Grade≥2 RP gelişti.

Tsujino ve arkadaşlarının çalışmasında (123), akciğerler tek bir organ gibi değerlendirilmiş ve GTV bu volümden çıkarılmış. 71 akciğer kanserli hasta incelenmiş ve ortalama 7,5 aylık takip sonrası 20 hastada (%28) Grade≥2 RP saptanmış (6 aylık %27,3, 12 aylık %31,2). Tüm hastalarda ortalama V20 oranı %23 olarak bulunmuş. V20' nin artan değerlerinin RP ile güçlü bir ilişkisinin olduğu belirtilmiş. V20, %20 ve altında olduğunda RP görülme insidansı %8; V20 %21-25 arasında iken %18,3; V20, %26-30 arası %51, V20 > %31 olduğunda ise RP görülme insidansı %85 bulunmuş ve istatistiksel fark elde edilmiş (p<0,0001). Bizim çalışmamızdaki V20 değerlerine göre bu sonuçlar oldukça düşük bulunmuş. Bu çalışmada hastalara ENI uygulanmış ve ön arka ışınlama yapılmış. Hastalar daha geniş alanla ışınlandıkları için kalan normal doku volümü daha az olmuştur. Biz çalışmamızda hastaların çoğunda özellikle KHDAK' da ENI yapmadığımız için daha küçük GTV volümleri elde ettik ve GTV çıkarılmış normal doku volümünün daha çok olması da, V20 kesim değerinin daha yüksek olmasına

yol açmıştır. Akciğerler paralel subünitli organ olduğu için yüksek doza maruz kalan volüm arttıkça toksisite artacağından, ki çalışmamızda da normal akciğer dokusu fazla olduğundan V20 değerimizin Hernando ve ark.' larının çalışmasına göre yüksek olması beklenen bir sonuç olmuştur.

Yorke ve arkadaşlarının çalışmasında (119), V20 ile RP arasında herhangi bir data sağlanamamış. Univaryan analiz sonucunda da V20 oranı ile RP gelişimi açısından istatistiksel fark bulunamamış (p=0,10). Feng-Ming ve arkadaşlarının çalışmasında (127), Univaryan analizde V20 kesim değeri %30 olarak bulunmuş ve Grade≥2 RP gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark elde edilmiş (p=0,001). Bu oran bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek saptanmış. Çünkü bu çalışmada da görülüyor ki 3B KRT ile doz artışı planlanmış. Hastalara ENI uygulanmamış ve efektif AC volümü tanımlanmış. Sonuç olarakta yüksek doza maruz kalan efektif AC volümün artmasının RP gelişmesi bakımından, yüksek tümör dozundan daha önemli olduğu bildirilmiş. Aslında bu karışıklık çok da şaşırtıcı değildir. Çünkü V20, DVH' da tek bir noktanın göstergesidir. DVH şekilleri her bir merkezin farklı alan planlamasına bağlı olarak keskin değişiklikler gösterebilir. Bu nedenle yapılan çalışmaların DVH' a göre kesim değerleri farklılıklar gösterebilir.

Benzer şekilde DVH eğrilerindeki V30 değerleri de farklılık göstermektedir. Fu ve arkadaşlarının çalışmasında (124), 103 hastada semptomatik RP gelişimi incelenmiş ve 2 yıllık takipte 16 hastada (%21) RP saptanmış. 103 hastanın 78' ine 3 boyutlu konformal RT uygulanmış ve V30 için median değer %30 bulunmuş. V30 ≥ %30 olan 16 hasta saptanmış. Univaryan ve multivaryan analizde V30 için, RP gelişimi açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamış (her iki analizde p=0,1). Rancati ve arkadaşlarının çalışmasında (115), V20 ve V30 ' u univaryan analizde Grade≥2 RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulmuş (p<0,05). Mitomisin kemoterapisi kullanıldığında V20' yi RP gelişimi açısından en kuvvetli belirteç olduğu vurgulanmış. Bizim çalışmamızda KT ajanları ayrı olarak değerlendirilemediğinden böyle bir sonuca ulaşılamadı. Ayrıca V30 için kesim değerini %32 olarak saptadık ve Grade ≥2 RP gelişmi açısından istatistiksel anlamlı sonuç elde ettik. Hernando ve arkadaşlarının

çalışmasında (120), V30, RP gelişimi açısından univaryan ve multivaryan analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p=0,003). V30; 0-%17,7 arasında olduğunda %6 oranında RP; 17,8-24,5 arasında olduğunda %24; %24,6-31,9 arasında olduğunda %18; %32 ile %60,2 arasında olduğunda da %29 oranında RP gelişmiş.

Yapılan bir çalışmada (127) tek bir DVH değerinin dikkate alınmaması gerektiği vurgulanmış. V20, V30 ve MLD' un RP gelişmesi için yapılan sensitivite ve spesifite değerlendirmesinde bir farklılık saptanmadığı, V20 > %30, MLD > 20 Gy için sensitivite %45,5 ve spesifite de %93 olarak bulunmuş.

Bütün bu çalışmalara genel olarak bakıldığında farklı toksisite skorlanmasının değerlendirildiği, farklı KT rejimlerinin uygulandığı, 3BKRT de olsa farklı RT planlamalarının yapıldığı görülmektedir. Bu nedenle DVH değerlerinin karşılaştırılmaları zorluk göstermektedir. Yine yapılan çalışmalarda görülmüştür ki efektif akciğer volüm tanımlamalarıda farklılıklar göstermektedir. Biz çalışmamızda direk olarak CT kesitlerinde normal akciğer dokusunu konturladık ve özellikle KHDAK' de olmak üzere hastaların 25' inde PET ile evreleme ve planlama yapıldı. Bu yüzden elektif nodal ışınlama yapılmayıp daha küçük alanlar tedavi edildi. Fakat çalışmadaki hastaların KHDAK, KHAK ve postop hastalardan oluşması ve farklı KT rejimlerinin uygulanmış olması bizim de sonuçlarımızın homojenliğini bozmaktadır.

RP gelişim riski için bakılan DVH parametreleri genellikle MLD, V20 ve V30 olmakla birlikte, son yıllarda bazı araştırmacılar V5, (126), V13 (127) ve V45' i (115) de değerlendirmiştir. Doz ve akciğer volümünün RP gelişim riskinde eşit öneme sahip olduğu bilinmektedir. Tek bir DVH parametresiyle RP riskini belirlemenin zorlukları nedeniyle ve DVH eğrilerinin çoklu noktalardaki değerlerinin değerlendirilmesi gündeme gelmiştir. Bu da düşük doza maruz kalan büyük volüm ve de yüksek doza maruz kalan düşük volüm arasındaki ilişkinin tartışılmasını gündeme getirmiştir.

Çalışmamızda, V5 için kesim değeri olan %56' nın altındaki hastalarda, %56 ve üstündeki hastalara göre Grade≥2 RP anlamlı derecede

daha düşük bulundu (p=0,04). V13 için kesim değeri olan %48' nın altındaki hastalarda, %48 ve üstündeki hastalara göre Grade≥2 RP anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04). V45 için kesim değeri %24 bulundu. V45 <%24 olduğunda; V45≥%24 e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az RP geliştiğini saptadık (p=0,04).

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında (126), eşzamanlı KRT alan 223 hasta değerlendirilmiş ve 10,5 aylık median takipte Grade≥3 RP insidansını 6 aylık %22, 1 yıllık %32 olarak bulmuş. Multivaryan analizde V5' i RP gelişimi açısından en kuvvetli dozimetrik faktör olarak bulmuş. V5 < %42 olduğunda Grade≥3 RP riski %3, V5 > %42 olduğunda ise RP riskini %38 olarak bulunmuş (p<0,001). Aynı zamanda bu çalışmada V değerlerindeki 5Gy' lik artışların da RP gelişimi ile ilişkili olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Feng-Ming ve arkadaşlarının çalışmasında (127) V13 değerlendirilmiş ve Grade≥2 RP gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark elde edilmiş (p<0,001). Feng-Meing' in çalışmasında V13 < %27 olduğunda %3,7, V13 %27-34 arasında olduğunda %18,5 ve V13 > % 34 olduğunda ise RP görülme riski %37 olarak bulunmuş. Çalışmada RP gelişimini ön görmek açısından V13' ün de değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmış. Rancati ve arkadaşlarının çalışmasında (115), Univaryan analizde V45' i Grade≥2 RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulmuş. Bu çalışmadaki sonuçların özellikle mitomisin-C kemoterapisi kullanıldığında anlamlı olabileceği vurgulanmış.

Literatürdeki değerlere göre çalışmamızdaki sonuçlar biraz yüksek olmakla birlikte bu durum; planlama farklılıkları ve değerlendirilen normal akciğer volümlerinin farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda yapılan multivaryan analizde de RP gelişimi açısından anlamlılık saptanmadı. Bu volümlerin tek tek değerlendirilmesinden ziyade çeşitli volümlerin kombinasyonlarını içeren modeller oluşturulması daha etkili bir yöntem olacaktır.

Yapılan 12 çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, normal akciğer volümü tanımlanmasında 2 çalışmada PTV nin akciğer volümünden

ayrı tutulduğu görülmüştür (107,125). Bu çalışmaların bir tanesi Graham ve ark. yaptığı çalışmadır (107). Bu çalışmada Graham Grade≥2 RP' ni 99 hastadan 22' sinde tespit etmiş (tedavi sonrası 6 aylık %14, 1 yıllık %17 ve 2 yıllık %20). MLD' un artan değerlerinin RP görülme insidansıyla korele olduğunu saptamış (MLD<10 Gy–6% RP, MLD 11–20Gy arası –7% oranında RP, MLD 21–30Gy – 24% oranında RP ve MLD >30 Gy–50%) ancak univaryan analizde RP ile ilgili istatistiksel anlamlı fark bulunmamış (p=0,1). Graham çalışmasında MLD' u için kesim değerini 20Gy olarak bulmuş. MLD < 20Gy olunca Grade≥2 RP oranı %8, MLD > 20 Gy olunca da bu riski %24 olarak saptamış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p=0,016). Bir diğer çalışma ise Sara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (125). Bu çalışmada 97 KHDAK' li hastanın 14' ünde (%14,4) Grade≥2 RP saptanmış. RP görülmeyen ve görülen gruplar arasında MLD sırasıyla 13,9Gy ve 14,7Gy bulunmuş (p=068).

Biz de çalışmamızdaki hastaların total akciğer volümlerinden GTV yerine PTV çıkarıldığında, elde ettiğimiz DVH parametrelerini RP gelişme riski açısından değerlendirdik. Standart uygulamamızda GTV çıkarılmış volüm ortalama 3529cc iken PTV çıkardığımızda bu hacim 3190cc ye düşmüştür. Çalışmamızda MLD için kesim değeri 18.4Gy alındığında, MLD' u 18.4Gy in altındaki hastalarda %0,0, 18.4Gy' in üzerindeki hastalarda ise %23,5 oranında Grade≥2 RP görüldüğünü saptadık ve istatistiksel anlamlı fark elde ettik (p=0,04).

MLD' u RP görülmeyen grupta 17.2Gy, RP görülen grupta ise 21.3Gy olarak bulduk ve Grade≥2 RP görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık (p=0,06). Tüm hastalar için MLD 16.1Gy olarak bulundu. Standart tedavide önerilen V20' nin %31' in altında ve V30' un %25' in altında olması, bizim çalışmamızda kesim değerleri olarak değerlendirildiğinde; V20 ve V30' da istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (her ikisi için p=0,04). PTV çıkardığımızda elde ettiğimiz DVH değerlerimiz, standart uygulamamızdaki DVH parametrelerinden daha düşük bulundu. Çünkü PTV çıkarıldıktan sonra kalan akciğer volümü azalmakta, bu da daha düşük doz oranlarında RP

gelişimine neden olmaktadır. Benzer şekilde PTV sınırları da farklılıklar gösterdiğinden bu da DVH parametrelerine yansımaktadır.

Graham ve arkadaşlarının çalışmasında (107), V20' yi univaryan analizde Grade≥2 RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulmuş (p=0,0013). V20 < %22 olduğunda Grade≥2 RP gelişim riski %0, %22-31 arasında olduğunda %7, %32-40 arasında olduğunda %13 ve V20 > %40 olduğunda da bu risk %36 olarak bulunmuş. Multivaryan analizde ise yine V20, RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunan tek parametre olmuş (p=0,001). Graham, V20' nin artan değerlerinin direk RP gelişimi ile ilişkili olduğunu, doz volüm histogram parametresi olarak rahatça değerlendirilebileceğini ve hastalar için de uygun bir tedavi planı seçmekte çok yararlı bir parametre olduğunu vurgulamış. Biz de çalışmamızda V20 için kesim değerini %32 olarak bulduk. Ancak bu değer Graham' ın çalışmasında olduğu gibi %31 olarak kabul edilip incelendiğinde RP ile ilişkili olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulduk (p=0,04). RP görülmeyen grupta V20 oranını %32, RP görülen grupta ise %38 olarak bulduk (p=0,22).

Sara ve arkadaşlarının çalışmasında (125), V20 kesim değeri olarak Graham' ın kesim değeri olan %31 incelenmiş. RP gelişmeyen ve gelişen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamış (%19,5 vs %22,5 p=0,12). Bizim çalışmada bu değerlerin %32 ve %38 gibi yüksek değerlerde bulunması ortalama PTV volümlerimizin yüksek olmasıyla ilgili olabilir. Nitekim Sara ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama PTV 390ml iken bizim çalışmamızda ortalama PTV 776ml olarak bulundu. Fakat Sara ve ark. çalışmasında CTV; GTV ye eşit alınıp 1 cm marj verilerek PTV oluşturulmuş bu da volümün düşük olmasına sebep olmuştur.

Yine Sara ve arkadaşlarının çalışmasında (125), V30 değerlendirilmiş. RP gelişmeyen grupta %13,1, RP gelişen grupta ise %15,5 olarak bulunmuş ve istatistiksel anlamlı fark elde edilememiş (p=0,096). Biz bu çalışmada V30 kesim değerini %25 olarak ve Grade≥2 RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulduk (p=0,04).

Çalışmamızda V13 için kesim değerini %43 olarak bulduk ve bu değerin altındaki hastalarda RP gelişimi, bu değerlerin üstündeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,04). Literatürde total akciğer volümünden PTV' yi çıkarıp V13' ü değerlendiren çalışma olmadığından bu sonuç kıyaslanamadı fakat RP gelişimi açısından doz volüm histogram parametrelerinde dikkatlice değerlendirildiğinde, RP gelişimini öngörmede yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

DVH parametreleri değerlendirilmesinde akciğer tek bir fonksiyonel organ olarak kabul edilmiştir. Bu da tümörün yerleştiği akciğerde ve karşı akciğer ile arasında doz dağılım dengesizliğine yol açabilmektedir. Nadir olmakla birlikte tek bir tarafta tümörün lokalize olması karşı akciğerin hiç doz almamasıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle bazı çalışmalarda DVH Parametrelerinin tek bir akciğer volümü üzerinden değerlendirmeleri yapılmıştır (122). Biz de çalışmamızda tümörün yerleştiği akciğeri ipsilateral akciğer olarak değerlendirip bu volümden hem GTV hem de PTV volümlerini normal akciğer dokusunun dışında tuttuk ve DVH parametrelerini değerlendirdik. Sonuçlarımızda Grade ≥ 2 RP gelişimi açısından bakılan hiçbir DVH parametresinde anlamlı sonuç bulamadık.

Myungsoo ve arkadaşlarının çalışmasında ipsilateral akciğer ayrı olarak değerlendirilmiş ve PTV ipsilateral akciğerin dışında tutularak incelenmiş. Bu çalışmada univaryan analizde ipsilateral MLD, V20 ve V30 değerleri Grade≥2 RP ile ilişkili olarak anlamlı bulunmuş. Fakat bu çalışmada tüm hastalara ENI yapılmış ve GTV' ye her yönde 2-2,5cm marj verilerek CTV oluşturmuş. Ardından CTV' ye her yönden 0,5-1cm marj verilerek PTV oluşturulup bu volüm ipsilateral akciğerden ayrı tutulmuş. Sonuç olarak bu geniş volümetrik konturlama kliniğimizdeki standart konturlama yaklaşımından farklı olup, daha geniş marjlar içermektedir. Dolayısıyla kalan akciğer dokusu az olduğundan, bunun düşük dozlarda RP ile ilişkisinin belirlenmesi, bizim sonuçlarımızın aksine daha kolay olacaktır.

Sara ve arkadaşlarının çalışmasında (125) yine ipsilateral akciğer, PTV çıkarılarak değerlendirilmiş. Sonuçta elde edilen ipsilateral MLD, V20 ve

V30 kesim değerleri Grade ≥ 2 RP gelişimi açısından anlamlı bulunmuş ve bu değerlerin hastaları RP açısından düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayırabildiği gösterilmiş. Fakat ipsilateral akciğer için elde edilen bu değerlerin, total akciğer MLD <20 Gy, V20 < %31 ve V30 < %18 olduğunda geçerli olduğu önemle vurgulanmış.

Bizim çalışmamızda ipsilateral akciğere ait anlamlı veri elde edemeyişimizin nedenleri; hasta sayımızın az olması, histolojik tanı olarak hastaların homojen olmaması, CTV - PTV marjlarımızın ve KT protokollerimizin farklı olması olabilir. İpsilateral akciğerin DVH parametreleri; RP' ni ön görmede, eş zamanlı 3BKRT uygulanan hastalarda yeni belirteçler olabilir. Ancak bunun ideal koşullarda standart tedavi önerileri arasında yer alması için geniş homojen hasta sayılı prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

9. SONUÇ

Akciğer kanserlerinde radyoterapi alan hastalarda, DVH parametrelerini RP riskini belirlemeye yönelik birçok çalışma mevcuttur. Önceden yapılmış çalışmalarda RP gelişme olasılığı %13 ile %37 arasında olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar DVH parametreleri bu riski tanımlamada ilişkili görünsede, RP' ni öngörmede yeterli güce ulaşamamaktadır.

Bununla birlikte 3BKRT planlamaları ile DVH parametrelerinin değerlendirilebiliyor olması RP riskini düşürebilmekte ve optimal RT tekniğini, volümü ve dozunu uygulamaya olanak sağlamaktadır.

DVH parametrelerine ek olarak, hastaya ait özellikle biyokimyasal belirteçlerin tanımlanması, tümöre ait lokalizasyon ve histolojik özelliklerin detaylı belirtilmesi, yine AC fonksiyonlarını etkileyecek klinik faktörlerin göz önünde tutulması RT' ye bağlı akciğer toksisitesini azaltabilmek için gerekmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; akciğer kanserli hastalarda tedavi öncesi PET değerlendirmesiyle, total akciğer volümünden GTV çıkarılarak akciğerlerin tek bir organ gibi değerlendirilip tedavi planlamasına aldığımız ve ENI hariç tutularak yapılan lokal RT' de; DVH parametrelerinde MLD' u 20Gy, V20' yi %35 nin altında ve V30' u %25' in altında tutarak, %12,2 oranında RP riskiyle total doza ulaşabildik.

Aynı zamanda V5-13-45 gibi farklı parametrelerin değerlendirilmesinin de RP' ni ön görmede önemli olduğunu bu sonuçlarla gösterdik. Bunlar da kliniğimizde akciğer kanserli hastaların tedavisinde uygulanan standart değerlerimizi gösteren sonuçlar olmuştur.

10. ÖZET

Amaç: KHAK ve lokal ileri KHDAK' li hastaların tedavisinde eş zamanlı kemoradyoterapi önerilen standart tedavi yöntemidir. 3 boyutlu konformal radyoterapi ile amaçlanan tümöre yüksek doz ve minimal normal doku hasarı elde edebilmektedir. Bu grup hastalarda uygulanacak radyoterapi kadar radyoterapinin komplikasyonları da önemlidir. Torasik RT gören hastalarda sık görülen ve en fazla doz kısıtlayıcı olan yan etki radyasyon pnömonisidir.

Bu çalışmada, olası radyasyon pnömonisi gelişimini ön görebilmek ve 3BKRT uygulanan hastalarda doz-volüm histogram parametreleri ile radyasyon pnömonisi arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 3B KRT uygulanmış 41 akciğer kanserli hastanın, hem total akciğer volümünden hem de ipsilateral akciğerden GTV ve PTV çıkarılarak elde edilen bu parametrelerin Grade≥2 RP gelişimi açısından doz volüm histogram değerleri incelendi.

Bulgular: TAC-GTV ortalama dozu, V5,V13,V20,V30 ve V45 için, TAC-PTV ortalama dozu, V13, V20 ve V30 için elde edilen kesim değerleri Grade≥2 RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ipsilateral akciğere dair hiçbir parametereden Grade≥2 RP gelişimi ile ilgili istatistiksel anlamlı sonuç bulunamadı.

PTV volümü değerlendirildiğinde Grade≥2 RP gelişimiyle ilgili istatistiksel anlamlı sonuç bulunamadı.

Sonuç: Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmış akciğer kanserli hastalarda Grade≥2 RP gelişimini ön görebilmek için doz volüm histogram parametrelerinin kontrollü ve ayrıntılı değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda total akciğer volümünde GTV çıkarılarak elde edilen volümetrik ve ortalama doz değerleri RP ile ilişkili bulundu. Benzer şekilde total akciğerden PTV volümünün çıkarılması da bize radyasyon pnömonisini ön görebilecek anlamlı sonuçlar verdi. İpsilateral akciğere ait

parameterelerde anlamlı sonuç elde edilememesi, hasta sayımızın azlığına ve incelediğimiz grubun tedavi planlamalarının homojen olmamasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu veriler ışığında RP gelişimi, doz-volüm histogram parameterelerinin iyi analiz edilip optimal tedavi planları ile önlenebilmesi mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, Radyasyon Pnömonisi, 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi, Doz-Volüm Histogramı, Total akciğer, İpsilateral Akciğer, GTV, PTV, MLD, V5, V13, V20,V30, V45

11. ABSTRACT

Objective: Concurrent chemo-radiotherapy is the recommended standard treatment modality for patients with locally advanced NSCLC and SCLC. The purpose of three-dimensional conformal radiotherapy is to minimize normal tissue damage while high dose can be delivered onto the tumor. Complications of radiotherapy are also as important as its application for this group of patients. In patients receiving thoracic RT, the most common dose limiting side effect is radiation pneumonia.

This study is targeted to predict the possible development of radiation pneumonitis and to evaluate the relationship between dose-volume histogram parameters and radiation pneumonitis in patients applied with 3D-CRT.

Materials and Methods: Dose-volume histograms of 41 lung cancer patients treated with 3D-CRT were evaluated with respect to the development of Grade≥2 RP by excluding GTV and PTV from both total lung volume and the ipsilateral lung.

Results: The cut-off values for the mean dose of TL-GTV for V5, V13, V20, V30, and V45, and the TL-PTV mean dose for V13, V20 and V30 were statistically significant for the development of Grade ≥ 2 RP.

No statistically significant results related to the development of Grade ≥ 2 RP were observed for ipsilateral lung.

No statistically significant results related to the development of Grade ≥ 2 RP were observed per the evaluation of PTV volume.

Conclusion: A controlled and careful evaluation of the dose-volume histograms is important to assess Grade ≥ 2 RP development of the lung cancer patients treated with concurrent chemo-radiotherapy. Volumetric and mean dose values were found to be correlated with RP study, obtained by subtracting total lung volume and average GTV dose values were associated with RP when GTV is excluded from the total lung volume. Similarly, the

exclusion of PTV from the total lung volume yielded significant results for the prediction of RP. The lack of significant results for ipsilateral lung was considered to be a consequence of the small number of patients and the non-homogeneity of the group planning. In the light of these data, RP development may be avoided by the proper analysis of the dose-volume histograms and the application of optimal treatment plans.

Key Words: Lung cancer, radiation pneumonitis, 3-Dimensional Conformal Radiotherapy, dose-volume histogram, total lung, ipsilateral lung, GTV, PTV, MLD, V5, V13, V20, V30, V45

12. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. IARC cancer base no. 5, version 2.0. Lyon (France): IARC Press; 2004.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, editors. Cancer incidence in five continents, volume VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2002.
3. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2002. 2003. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/. [Last Accessed: 12/05]
4. Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Cancers of the lung and pleura. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., editors. Cancer epidemiology and prevention, second edition. New York (NY): Oxford University Press; 1996. p. 637-65.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
6. States S, Got U. A report of the Surgeon General: The health benefits of smoking cessation. Washington DC: U.S.Department of Health and Human Services;1990.
7. Respiratory Health Effeets of Passive Smoking: Lung Cancer and other disorders. Washington, DC: Environmental Protection Agency;1992.
8. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001; 37(1): 83-92.
9. Tsubota N, Yoshimura M: skip metastasis and hidden N2 disease in lung cancer: How successful is mediastinal dissection. Surg Today 1996; 26: 169
10. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction and prevention. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 63;5-24.

11. Tortora GJ, Grabowski SR. Principals of anatomy and physiology, ed 9, New York, 2001, HarpersCollins Collage Publisher.

12. Mehmet Yıldırım; Topografik Anatomi , Nobel Tıp Kitabevleri ; Mart 2004

13. Edward C. Halperin, Carlos A. Perez , Luther W. Brady; Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology; Lippincott Williams and Wilkins;fifth edition; 2004

14. Leonard L. Gunderson , Joel E. Teper , Clinical Radiation Oncology , Second Edition, 2007, elsevier

15. Riquet M, Hidden G, Debesse B: Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes: An anatomic study o f 260 adults. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 623.

16. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No:58 l Kasım 2007; s.113-118

17. Sultan Eser1, Emire Olcayto2, Hülya Karakılınç3, Okan Karaoğlanoğlu4, Cankut Yakut1, Saniye Ozalan1, Nurşen Üçüncü6, Zehra Anbarcıoğlu5, Aysun Ergün2, Ümit Akın7, Mustafa Yazıcı8, Raziye Özdemir1, Nejat Özgül2, Murat Tuncer2 1İzmir Kanser Kayıt Merkezi (KKM), 2 Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi-Ankara, 3Antalya KKM, 4Samsun KKM, 5 Bursa KKM, 6Trabzon KKM, 7Edirne KKM, 8Erzurum KKM : Nüfus Tabanlı Kanser Kayıt Merkezleri Veri havuzu : 2004-2006 değerlendirmesi

18. Pathologic Basis of Disease 7th edition 2004, Kumar, Abbas, Fausto.

19. Pathology & Genetics World Health Organization Classification of Tumours 2004, tumours of the lung,pleura thymus and heart.

20. Sternberg's Diagnostic Surgicsl Pathology 2004, Mils, Carter, Greenson.

21. Temel Patoloji 2007, Mocan Kuzey, Özdamar, Zengereoğlu.

22. Croxxatto O, Barcat J., Lymph node metastasis in brochogenic carcinoma , study on its role in dissemination , John Hopkins Med J, 1970 . 126 ; 121-129

23. Bearhs A, Parmar M. , Stephens R.,, Patient related short term and lon term physical and physchologic symptoms ; results of CHART; journal of clinical oncology 1998 ; 16-3082,3093

24. Hansen H. , Muggia F. , staging of inoperable patients with broncogenic carcinoma with special reference to bone marrow examination and periteneoscopy. Cancer 1972 : 30 , 1395-1401

25. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus. USA, 2002; 35–50.

26. Stephan GS, Michael K,Gould and Gene LC. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests and Paraneoplastic Syndromes. Chest 2007; 132:149-160.

27. Yılmaz U, Erdem T, Utkaner G. Superior sulcus tumors: Retrospective analysis. 9th World Conference on Lung Cancer, September 11–15, Tokyo, Japan, 2000.

28. Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome: surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Jhonson DH eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000: 1056–1070.

29. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation**.** In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. Lung cancer*.* 2nd Ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000; 29: 521- 534.

30. Carr DT, Holoye PY, Hong WK**.** Broncogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528–1596.

31. Çildağ O, Zamani A, Çelik P, Yağız D, Oymak S, Yakıt C. Paraneoplastik sendromlar.Çavdar T, Ekim N. editörlüğünde. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım içinde. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 192–201.

32. Bouchardy C, Benhamou S, Jourenkova N, Dayer P, Hirvonen A. Metabolic genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. Lung Cancer, 2001; 32: 109–112.

33. Ohmatsu H, Kakinuma R, Kaneko M et al. Successful lung cancer screening with low-dose helical CT in addition to chest x-ray and sputum cytology: The comparison of two screening periods with or without helical CT. Radiology 2000; 217-242.
34. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklasımlar. Hastürk S, Yüksel M. editörlüğünde. Akciğer Kanseri içinde .İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000; 57–77.
35. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994–1998. Respiration 2002; 69: 207–210.
36. Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. Cancer/Radiotherapie 2005; 9: 223–229.
37. Gould MK, Mclean CC, Kuschner WG, Rdyzak CE, Owens DK. Accuarcy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta analysis. JAMA, 2001; 285: 914–924.
38. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. American Journal Respiratory Critical Care Medicine 2002; 166: 1166–1196.
39. Becker HD. Bronchoscopy for airway lesions. In: Wang KP, Mehta AC, Turner JF, Flexiblebronchoscopy. 2nd ed. Oxford: Blackwell 2004: 71–88.
40. Topçu F, Özcan C, Işık R. Fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulan akciğer kanserli olgularda elde edilen materyallerin değeri. Solunum Hastalıkları 1997; 8: 407–415.
41. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC et al: Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23: 137–158.
42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. Edinburgh: SIGN; 2005 (SIGN Guideline no:80).

43. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. American Journal Respiratory Critical Care Medicine 1997; 156: 320-332
44. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi içinde. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57–76.
45. Yu CJ, Yang PC, Wu HD, Luch KT. Ultrasound study in unilateral hemitorax opacification: image comparison with computed tomography. American Review of Respiatory Disease 1993; 147: 430–434.
46. Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. Solunum Hastalıkları 2000; 11: 165–168
47. Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer. Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW. General Thorasic surgery, 6th ed. Philadephia, Lippincot Williams Wilkins, 2005: 1534–1547.
48. Redina EA, Venuta F, De Giacomo T. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for mediastinal biopsy. Annals Thoracic Surgery 1994; 57: 992–995.
49. Vincent Ann Thorac Surg 2008. Lee Chest 2008. Bauwens Lung Cancer 2008
50. Carr DT, holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. In Murrey JF. Nadel JA, Eds. Texbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528–1596.
51. Işıtmangil T, Balkanlı K.Akciğer kanserinin evrelendirilmesi. In Göğüs cerrahisi içinde. İstanbul: Bilmedya Grup 2001;161–202.
52. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. J Thorac Oncol 2006; 1: 281–286.

53. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal Thoracic Oncology 2007; 2: 593-602.
54. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. Journal Thoracic Oncology 2007; 2: 686–693.
55. The New Lung Cancer Staging System Turk Toraks Der 2010; 11: 173-80
56. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K. Staging and prognostic factors in small-cell lung carcinoma of the lung. Consensus report. Lung Cancer 1989; 5: 119–126.
57. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classificationfor lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4:1049-59.
58. Yaman M, Aydın G. Akciğer kanseri. Göğüs Hastalıkları 2. cilt.Editör: Erk M. İstanbul,s: 754-803, 2001.
59. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123: 176–181.
60. Ginsberg RJ, Port JL. Surgical therapy of stage I and stage II nonsmall cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. Lung cancer principles and practice. Philadelphia: Lippicott Williams&Wilkins; 2000: 682–693.
61. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II nonsmall cell lung cancer in patients not fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. Thorax 2001; 56: 628–638.

62. Hirsch FR, Bunn PA, Kato H, Mulshine CL. Textbook of prevention and detection of early lung cancer. Taylor and Francis, London, 2006.
63. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non–Small-Cell Lung Cancer. Journal Clinical Oncology 2002: 247–253.
64. Gandara DR, Leigh B, Vallieres E, Albain KS. Preoperative chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: long term outcome. Lung Cancer 1999; 26: 3–6.
65. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. British Medical Journal 1995; 311: 899–909.
66. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P. Management of malignant pleural effusions. European Respiratory Journal 2001; 18: 402–419.
67. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. Chest 2007;132: 15–19.
68. Syrigos KN, Nutting CM, Roussos C. Tumors of the chest. Springer.2006.
69. Choi NC, et al: Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(11):3528-3536.
70. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:701-708.
71. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive smallcell lung cancer. N Engl J Med 2007;357:664-672.

72. Emami B, Graham MV. Lung in: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1181-1220.
73. Dose intensity of radiation therapy in non-small cell carcinoma of the lung: a review of RTOG data and strategies James D. Cox, William T. Sause, Roger W. Byhardt, Ritsuko Komaki, Carlos A. Perez, Thomas F. Pajak Volume 10, Supplement 1, March 1994, Pages S161–S166
74. A phase III study of surgical resection and paclitaxel/carboplatin chemotherapy with or wtihout adjuvant radiation threapy for resected stage III non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B 9734. Clin Lung Cnacer.2007 jan;8(4)268.
75. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, et al. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-smail cell lung cancer. Lung Cancer 1999;26:137-142.
76. Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung caneer. Radiother Oncol 1989;14: 89-94. Zhang HX, Yin WB, Zhang LJ, et al.
77. Phase III Comparison of Prophylactic Cranial İrridation versus observation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: Primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study RTOG 0214, JCO vol 29 Number:2-Jan,20.2011
78. A Randomized Study of İnvolved-Field İrridation vs Elective Nodal İrridation in Combination with Concurrent Chemotherapy for İnoperabl Stage III non-small cell Lung Cancer, J. Clin Oncol 2007 Jun;30(3):239-44.
79. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:701-708.
80. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with smallcell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med 1999; 341:476-484.

81. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive smallcell lung cancer. N Engl J Med 2007;357:664-672.

82. Meyer JL, Verhey L, Pia L. New Technologies in the Radiotherapy Clinic in Meyer JL ed IMRT, IGRT, SBRT Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 2007, Karger, Basel-Switzerland. P 1-17.

83. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 1997;44: 17-22.

84. HaymanJA, Martel MK, Ten Haken RK, et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: Update of a phase I trial. J Clin Oncol 2001; 19: 127-136.

85. Meyer JL, Verhey L, Pia L. New Technologies in the Radiotherapy Clinic in Meyer JL ed IMRT, IGRT, SBRT Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 2007, Karger, Basel-Switzerland. P 1-17.

86. Chapet O, ve ark. CT-based definition of thoracic lymph node stations. IJROBP 2005;63:170-8

87. The Optimization of Image Guided Radiotherapy in Lung Cancer Dr Rebecca Muirhead MBChB, MRCP . IJROBP 2000;48:1015-24

88. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. J. Clin. Oncol. 2010 (28) 5301-10 (20 Dec 2010)

89. NCCN Guidelines Version 2.2012 Non Small Cell Lung Cancer

90. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose escalation studyusing three dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperabl non-small cell lung carcinoma. İnt J. Radiation Oncol Biol Phys 2005;61:318

91. Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Phssical models and similar dosimetric descriptors of radiation late toxicity. Semin Radiat Oncol 2007;17:108-120

92. Türk Toraks Derneği Okulu; Radyasyon Pnömonisi, Özefajiti ve Bronşioliti Yrd. Doç. Dr. Gürsel ÇOK Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 2006

93. Int j Radiation Oncology biol Phys 63(1):5-24 CTCAE v4.0 June 14, 2010

94. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. IJROBP 2003;56:355-9

95. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial The Lancet Oncology, Volume 10, Issue 5, Pages 467 - 474, May 2009

96. Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. Am J Clin Oncol. 1985 Oct;8(5):362-70

97. A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 1992; 327:1618-1624December 3, 1992

98. Postoperative Radiotherapy for Stage II or III Non–Small-Cell Lung Cancer Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database *JCO* July 1, 2006 vol. 24 no. 19 2998-3006

99. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Nov 1;72(3):695-701
100. Adding Ipsilateral V20 AND V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA–B NSCLC treated with combined-modality therapy Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 1, pp. 110–115, 2010
101. Prediction of radiation pneumonitis by dose–volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review Radiotherapy and Oncology 71 (2004) 127–138
102. 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) 136:1169–1178
103. Dose-volumetric Parameters for Predicting Severe Radiation Pneumonitis after Threedimensional Conformal Radiation Therapy for Lung Cancer Radiology 2005; 235:208–215
104. Clinical Risk Factors of Radiation Pneumonitis after 3D Conformal Radiotherapy for Lung Cancer Chin J Radiol 2005; 30: 25-29
105. Predicting radiation response Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jul 1;41(4):972-3.
106. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, 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.
107. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, BoschW, Lockett MA, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Sep 1;45(2):323-9.

108. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 1997;47(1):5-27

109. Determination of operability in candidates who undergo lung resection for bronchogenic carcinoma. Murphy TP, Casey MT. Can J Surg 1990;33(6):470-3.

110. Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeuticratio of high dose radiation therapy for lung cancer. Armstrong JG, Burman C, Leibel S, Fontenla D, Kutcher G, Zelefsky M, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26(4):685-9.

111. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. Marks LB, Munley MT, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Scarfone C, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39(3):563-70.

112. The influence of field size and other treatment factors on pulmonary toxicity following hyperfractionated irradiation for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC)-analysis of a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol Byhardt RW, Martin L, Pajak TF, Shin KH, Emami B, Cox JD.. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27(3):537-44.

113. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21(1):109-22.

114. 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. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 54, No. 2, pp. 329–339, 2002

115. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study Tiziana Rancati, Giovanni Luca Ceresolib, Giovanna Gagliardic,Radiotherapy and Oncology 67 (2003) 275–283

116. Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation: Dose-volume correlates. Schallenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH, Foote T, Garces YI. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Feb 1;67(2):410-6.

117. Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters. Hope AJ, Lindsay PE, El Naqa I, Alaly JR, Vicic M, Bradley JD, Deasy JO. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 May 1;65(1):112-24.

118. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Aug 1;42(1):1-9.

119. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Merrick SA Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Oct 1;54(2):329-39.

120. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer Hernando ML, Marks LB, Bentel GC Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Nov 1;51(3):650-9.

121. Clinical Risk Factors of Radiation Pneumonitis after 3D Conformal Radiotherapy for Lung Cancer Chun-Ru Chien Ya-Chuan Hsu Yao-Ching Wang Lai-Leiting Chin J Radiol 2005; 30: 25-29

122. Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer. Myungsoo Kim, MD, Jihae Lee, MD, Boram Ha Radiat Oncol J 2011;29(3):181-190

123. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jan 1;55(1):110-5.

124. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V(30) and transforming growth factor beta. Fu XL, Huang H, Bentel G, Clough R Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Jul 15;50(4):899-908.

125. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA-B NSCLC treated with combined-modality therapy. Ramella S, Trodella L,Mineo TC Int J Radiat Oncol Biol Phys.2010 Jan1;76(1):110-5.

126. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Dec 1;66(5):1399-407

127. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non–small-cell lung cancer (NSCLC): Predictors for radiation pneumonitis and fibrosis Feng-Ming Kong, James A. Hayman, Kent A.Griffith, International Journal of RadiationOncology Biology Physics Volume 65, Issue 4,Pages1075-1086,15July 2006

128. Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy Michael Fay, M.B., Ch.B International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics Volume 61, Issue 5, 1 April 2005, Pages 1355–1363