






# Lokal İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hipofraksiyone Radyoterapi

## Hypofractionated Radiotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer

 <sup>1,2</sup>Murtaza PARVİZİ  
 <sup>2</sup>Serdar ÖZKÖK  
 <sup>3</sup>Gürsel ÇOK  
 <sup>2</sup>Deniz YALMAN  
 <sup>2</sup>Ayfer HAYDAROĞLU

<sup>1</sup>Manisa Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Manisa, Türkiye  
*Department of Radiation Oncology, Manisa City Hospital, Manisa, Türkiye*

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
*Department of Radiation Oncology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye*

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
*Department of Chest Diseases, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye*

### ORCID ID

MP : 0000-0002-0280-7321  
SÖ : 0000-0001-6546-5368  
GÇ : 0000-0002-7749-5203  
DY : 0000-0002-4010-8353  
AH : 0000-0001-5709-0981



### ÖZ

**Amaç:** Hipofraksiyone radyoterapi (HRT) tümör klonojenik hücrelerin hızlandırılmış repopülasyonunun azaltılması, daha az fraksiyon sayısındaki radyoterapi uygulamasıyla tedavi ve hastanede geçirme süresinin azaltılması gibi avantajlarının olduğu bilinmektedir. Çalışmada, lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) HRT'nin lokal kontrol, sağkalıma etkisi, tedavinin erken ve geç toksisitesinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Ağustos 2003-Ocak 2005 tarihleri arasında, komorbid hastalığı, inoperabl, cerrahi veya sistemik tedaviyi kabul etmeyen evre III KHDAK'lı 24 olgu çalışmaya dahil edilerek, 4 Gy'lik fraksiyonlarda, hafta da beş olmak üzere toplam 12 fraksiyonda radyoterapi uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan olguların tümü erkek, ortanca yaş 72,5 yıl (aralık 46-79 yıl), tanı anındaki medyan Karnofsky performans skalası %80 (aralık %60-90) ve olguların %50'sinde komorbid hastalık öyküsü mevcut idi. Olguların 15'i (%62,5) skuamöz hücreli karsinom patolojisine sahipti. Başlangıç semptom sıklığı sırasıyla öksürük, ağrı, dispne, hemoptizi, disfoni ve disfaji olan olgularda, tedavi sonrası en iyi semptomatik yanıt hemoptizi (%100), ağrı (%73) ve dispne (%60) yönünde elde edildi. Radyolojik yanıt 21 olguda değerlendirilebildi; bir olguda tam, 14 olguda kısmi, altı olguda ise stabil yanıt tanımlandı. Ortanca 28 aylık (aralık 19-39 ay) izlem sürecinde dört olguda lokal nüks, yedi olguda uzak metastaz tespit edildi. Ortanca sağkalım süresi 11,4 ay (aralık 6-30 ay), 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %34,8 ve %8,7 olarak tanımlandı. Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler açısından bakıldığında T ve N evre, histopatoloji, hemoglobin, tedavi öncesi FEV<sub>1</sub> ve DLCO değerleri gibi parametrelerden sadece hemoglobin değeri (p=0,029) ve skuamöz hücreli karsinom histolojisi (p=0,022) anlamlı prognostik belirteçler olarak tanımlandı. Erken toksisite olarak derece I/II özefageal ve pulmoner toksisite sırasıyla altı; 12 ve dokuz; iki olguda tanımlandı, geç toksisite 20 olguda değerlendirilerek, altı olguda derece II, bir olguda derece III pulmoner fibrozis ve bir olguda derece I özefageal fibrozis not edildi.

**Cite this article as:** Parvizi M, Özkök S, Çok G, Yalman D, Haydaroğlu A. Hypofractionated Radiotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Izmir Chest Hospital 2023;37(1):1-7.

**Geliş (Received):** Kasım 29, 2022 **Kabul (Accepted):** Şubat 21, 2023 **Çevrimiçi (Online):** Nisan 14, 2023

**Sorumlu yazar (Correspondence author):** Murtaza PARVİZİ, MD. Manisa Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Manisa, Türkiye / Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

**Tel:** +90 236 229 26 00 **e-mail:** murtazaparvizi@gmail.com

© Copyright 2023 by Journal of Izmir Chest Hospital - Available online at www.ighdergisi.org

**Sonuç:** Uygulanan HRT şeması ile elde edilen semptomatik yanıt, sağkalım oranları ile birlikte olası toksisiteler göz önünde tutulduğunda, literatürde bildirilen değişik radyoterapi şemaları ile kıyaslanabilir ve uygun hasta grubunda rutin olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, hipofraksiyone radyoterapi, küratif tedavi.

## ABSTRACT

**Objective:** Hypofractionated radiotherapy (HRT) is known to have advantages such as reduced accelerated repopulation of tumor clonogenic cells, reduced cost of treatment as well due to the fewer fractionations, and reduction of hospitalization time. In our study, we aimed to investigate the effects of HRT on local control, survival, early, and late toxicities of treatment in locally advanced NSCLC.

**Material and Methods:** Between August 2003 and January 2005, twenty-four locally advanced (Stage III) NSCLC patients, who had a comorbid disease, inoperable, or did not accept surgical/systemic treatment, were included in the study. Curative radiotherapy was applied to cases in 4 Gy fractions, 5 fractions/week, and in total 12 fractions.

**Results:** All patients were male with a median age of 72.5 years (range 46–79). The median KPS was 80% (range 60–90%). Fifteen cases (62.5%) had squamous cell carcinoma (SCC) pathology. The first symptoms were cough, pain, dyspnea, hemoptysis, dysphonia and dysphagia, respectively. The symptomatic response was obtained in 100% of patients with hemoptysis, 73% of patients with pain, and 60% of patients with dyspnea. Radiological tumor response evaluation was conducted in 21 patients. There were 6 (25%) patients with stable disease, 14 (67%) patients with partial, and 1 (5%) patient with complete response. The median overall survival (OAS) time was 11.4 months (range: 6–30). OAS rates after 12 and 24 months were 34.8% and 8.7%, respectively. In terms of prognostic factors affecting OAS, only hemoglobin value ( $p=0.029$ ) and SCC histology ( $p=0.022$ ) were defined as significant prognostic markers among parameters such as T and N stage, histopathology, hemoglobin, and pre-treatment FEV<sub>1</sub> and DLCO values. Acute grade-I/II esophageal toxicities were observed in 6/12 and pulmonary toxicities were found in 9/2 patients, respectively. Late toxicity was evaluated in 20 patients. There were 6 grade-II, 1 grade-III radiation fibrosis, and 1 grade-I esophageal fibrosis.

**Conclusion:** Symptomatic response and OAS rates using HRT in patients with locally advanced NSCLC were comparable with other fractionation schemas and can be offered in daily routine practices in selected patients.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, hypofractionated radiotherapy, curative treatment.

## GİRİŞ

Akciğer kanseri, meme kanserinden sonra dünyada yeni kanser tanısı alan olguların %12,3'ünü oluşturarak ikinci sık görülen kanser tipi olmasının yanında dünyada görülen kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir.<sup>[1,2]</sup> Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserlerinin çoğunluğunu oluşturup, KHDAK tanısı alan olguların yaklaşık 1/3'ü tanı anında evre III gibi lokal ileri evreye sahiptirler.<sup>[3]</sup> Sigara içenlerde veya sigarayı bırakan kişilerde akciğer kanserinin sık görülmesi ile birlikte solunum (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, interstisyel fibrozis vb.) veya kardiyovasküler sistemde (iskemi, hipertansif kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi) sigaranın neden olduğu komorbid hastalıklar KHDAK'lı olgularda tedavi yaklaşımını sınırlayabilmektedir.<sup>[4]</sup> Sigaradan bağımsız olarak diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi diğer komorbid hastalıklar, yaş ve tümör etkisinden bağımsız olarak hastanın genel performans durumunda düşüklüğe neden olmasından dolayı tedavi ve genel sağkalımı etkileyen diğer faktörlerden sayılabilmektedir.<sup>[4-6]</sup>

Komorbid hastalık varlığı KHDAK'ta tedavi yaklaşımını etkilemesinin yanında, yaş ilerledikçe komorbid hastalık varlığı ve sayısı da artmaktadır.<sup>[7,8]</sup> Medikal inoperabl lokal ileri evre KHDAK tanılı olgularda ana tedavinin radyokemoterapi olduğu bilinmesine karşın komorbid hastalık varlığı veya hastaların sistemik tedaviyi kabul etmediği durumlarda tedavinin küratif veya palyatif amaçlı uygulanan radyoterapi ile sınırlı olduğu bilinmektedir. Lokal ileri evre KHDAK'ta küratif radyoterapi stratejisi Roswit ve ark.<sup>[9]</sup> tarafından yapılan çalışmaların 1968 yılındaki raporuna dayanmaktadır. Bu çalışmada

1,75–2 Gy'lik fraksiyonlarda 40–50 Gy'lik radyoterapi uygulamasının takibe alınan olgulara göre genel sağkalım oranlarında iyileşme sağladığı tanımlandı (bir yıllık genel sağkalım %18,2'ye karşılık %13,9). KHDAK hücrelerinin yaklaşık üç günlük ikilenme zamanı ve akselere repopülasyon özelliklerine sahip oldukları bilindiği, bunun yanında altı haftadan daha uzun tedavi dönemlerinde eklenen her gün başına sağkalım oranında %1,6 azalma olduğu bilinmektedir.<sup>[10,11]</sup> Konvansiyonel radyoterapiye göre hastaların hastaneye başvuru sayısı ve hastane de kalış sürelerini kısıtlayan, daha kısa zaman diliminde ve fraksiyon başına daha yüksek radyoterapi dozlarında HRT uygulamaları son zamanlarda daha sık tercih edilmektedir.<sup>[12]</sup> Fraksiyon dozu ve sayısına bağlı olarak, fraksiyon başına yüksek radyoterapi dozları daha iyi biyolojik etkinlik ve lokal bölgesel kontrol oranlarında iyileşmeye neden olabilmektedir.<sup>[12]</sup>

Çalışmada, konvansiyonel radyoterapi şema ve dozlarına karşın daha yüksek biyolojik eş değer dozlarda uygulanan, etkin radyoterapötik toplam doza sahip HRT uygulamasıyla, tedavi yanıtı ve lokal kontrolün sağlanmasının yanında tedavi uygulanabilirliği, erken ve geç komplikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ağustos 2003 ile Ocak 2005 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine küratif amaçlı radyoterapi için başvuran medikal inoperabl, komorbid hastalığı olan veya diğer tedavi seçeneklerini kabul etmeyen lokal ileri evre III KHDAK tanılı 24 olgu dahil edildi, sonuçlar retrospektif olarak Eylül 2020 tarihinde değerlendirildi.

## Olgu Seçimi

1. Histopatolojik tanısının KHDAK olması,
2. TNM (AJCC 2002) evreleme sistemine göre evre III hastalığa sahip olması,
3. Karnofsky performans skalasının (KPS) %60'ın üzerinde olması,
4. Daha önce akciğerine yönelik herhangi bir tedavi almamış olması,
5. Radyoterapi öncesinde bilinen uzak metastazının olmaması,
6. Diğer tedavi modaliteleri için kontrendikasyon varlığı veya hastanın diğer tedavi yöntemlerini kabul etmemesi.

## Radyoterapi Uygulaması

Tüm olgulara üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) tekniği ile akciğere yönelik küratif amaçlı, günlük 400 cGy'lik fraksiyonlarda primer tümör ve tutulu lenfatiklere yönelik 12 fraksiyon olmak üzere eksternal radyoterapi uygulandı. Eksternal radyoterapi planlanması aşamasında gross tümör volümü ve tutulu lenf noduna kraniyokaudal 2 cm lateral/anteroposterior 1,5 cm marj verilerek klinik tümör volümü, elde edilmiş klinik tümör volümüne 0,3–0,5 cm emniyet marjı verilerek planlanmış hedef volümü tanımlandı. Eksternal radyoterapi planlama aşamasında  $n1d1(1+d1/[\alpha/\beta])=n2d2(1+d2/[\alpha/\beta])$  formülü kullanılarak biyolojik eş değer doz (BED) hesaplamaları yapılarak, riskli organ doz tolerans limitasyonları dahilinde primer tümör ve tutulu lenfatiklere yönelik 12 fraksiyonda toplam 4800 cGy eksternal radyoterapi uygulandı.<sup>[13]</sup> Uygulanan 12x400 cGy'lik radyoterapinin BED değer dozu 67,2 cGy'e eş değer olarak hesaplandı, riskli organ tolerans dozları açısından erken yan etkiler için  $\alpha/\beta=10$ , geç yan etkiler için  $\alpha/\beta=3$  üzerinden hesaplandı, kritik organların sınırlayıcı erken ve geç toksisite açısından radyoterapi doz sınırlayıcı değerleri ise Tablo 1'de tanımlandı.<sup>[13,14]</sup>

## Toksisite ve Yanıt Değerlendirmeleri

Radyoterapi boyunca haftalık kan tetkiki, klinik ve semptomatik değerlendirmenin yanında ilk radyolojik yanıt değerlendirmesi radyoterapinin bitiminden bir ay sonra yerine getirildi, ardından üç aylık aralıklar ile klinik fizik muayene, semptomatik ve radyolojik kontrol değerlendirmelerine devam edildi.<sup>[15]</sup> Radyoterapi sonrası erken radyolojik yanıt değerlendirildi, radyoterapinin bitiminden bir ay sonra 21 olguda yanıt değerlendirildi (radyoterapinin bitiminden sonra üç ay kontrol için gelmedi), erken (radyoterapinin başlangıcından ilk üç ay boyunca) ve geç (radyoterapinin bitiminden üç ay sonra) toksisite açısından yapılan değerlendirmeler radyoterapi boyunca her hafta, radyoterapinin bitiminden sonra ise her kontrol aşamasında RTOG-EORTC yan etki skalası göz önünde tutularak erken ve geç toksisite varlığı ve derecesi açısından değerlendirildi.<sup>[15]</sup>

## İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum değerler olarak; sürekli olmayan kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak sunuldu. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizi kullanılarak elde edildi. Önerilen prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle Cox regresyon modelleri kullanılarak istatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

**Tablo 1: Riskli organların erken ve geç yan etki doz toleransları**

Organ	Erken yan etki	Geç yan etki
Medulla Spinalis	Mak. doz: 38.6 Gy	Mak. doz: 32.6 Gy
Akciğer	Mean doz: 17.2 Gy	Mean doz: 14.3 Gy
Kalp	Mean doz: 22.3 Gy	Mean doz: 18.6 Gy
Özefagus	Mean doz: 29.2 Gy	Mean doz: 24.2 Gy
Gy: Gray		

**Tablo 2: Olgu özellikleri**

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	24	100
Kadın	yok	0
Yaş (ortanca/aralık)	72,5 (46–79)	
KPS (ortanca/aralık)	80 (60–90)	
Kororbit hastalık <sup>1</sup>		
Var	12	50
Yok	12	50
Evre		
IIIA	12	50
IIIB	12	50
Histopatoloji		
Skuamöz Hücreli Karsinom	15	62,5
Tip tayini yapılamayan	7	29,2
Adenoskuamöz	1	4,2
Adenokarsinom	1	4,2
Tanı anındaki semptom		
%10 üzerinde kilo kaybı	14	58,3
Öksürük	19	79,2
Ağrı	15	62,5
Dispne	15	62,5
Hemoptizi	11	45,9
Ses Kısıklığı	5	20,8
Disfaji	2	8,3

<sup>1</sup>: Koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği, KOAH, DM, siroz, şizofreni. KPS: Karnofsky performans skalası, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM: Diabetes mellitus.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait özellikler Tablo 2'de özetlendi; tüm olguların erkek olduğu çalışmada ortanca yaş 72,5 yıl (aralık 46–79 yaş), tanı anındaki ortanca KPS %80 (aralık %60–90), yine olguların %50'sinde komorbid hastalık varlığı tanımlandı. Evre III hastalığa sahip olan tüm olguların 12'si evre IIIA, diğer 12'si ise IIIB hastalığa sahip olup, olguların 15'i (%62,5) skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahipti. Tanı anında olguların %58,3'ünde %10'un üzerinde kilo kaybı saptandı, başlangıç semptomları öksü-

**Tablo 3: Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler genel sağkalım ilişkisi**

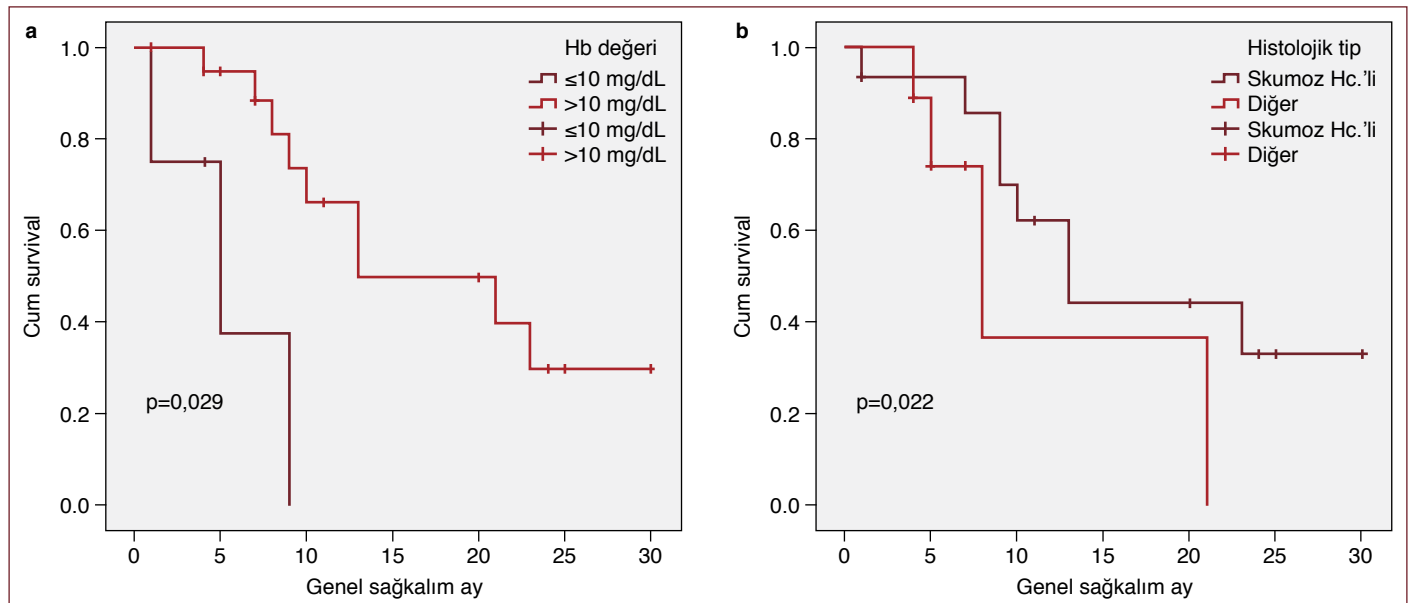
	Tek değişkenli analizler (HR, %95 GA)	p	Çok değişkenli analizler (HR, %95 GA)	p
Yaş (<70 / ≥70)		0,505		
Kilo kaybı (<%10 / ≥%10)		0,574		
KPS (<70 / ≥70)		0,538		
Komorbid hastalık varlığı		0,634		
T evresi	1,68 (1,03-2,83)	0,01		
N evresi	1,41 (1,02-2,86)	0,003		
Histopatoloji (SCC/diğer)	1,65 (1,04-2,62)	0,02	2,24 (1,21-4,15)	0,022
Hb değeri (≤10 mg/dL / >10mg/dL)	1,97 (1,31-2,95)	<0,0001	2,86 (1,27-6,45)	0,029
Tedavi öncesi FEV <sub>1</sub> (%60-80 / ≥%80) <sup>1</sup>	1,77 (1,05-2,77)	0,001		
Tedavi öncesi DLCO (%60-80 / ≥%80) <sup>2</sup>	1,01 (1-1,02)	0,045		

<sup>1,2</sup>: Normal değerler %60-80 aralığına karşılık %80 ve üzeri değere sahip olgular. HR: Hazard oranı, GA: Güven aralığı, KPS: Karnofsky Performans Skalası, SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom, Hb: Hemogloblin, FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi.

rük %79,2, ağrı ve dispne %62,5, hemoptizi %45,9, disfoni %20,8 ve disfaji %8,3 oranında tanımlandı.

Uygulanan HRT sonrasında semptomatik yanıt açısından bakıldığında hemoptizide %100, ağrıda %73 ve dispnede %60 oranında iyileşme sağlandığı saptandı. İlk radyolojik yanıt değerlendirmesi HRT tamamlandıktan bir ay sonra 21 olguda yapılabildi (radyoterapinin bitiminden sonra üç olgu kontrol için gelmedi); 1 (%5) olguda tam, 14 (%67) olguda parsiyel ve 6 (%25) olguda stabil radyolojik yanıt tanımlandı. Verilerine ulaşılabilen 21 olgunun Eylül 2020 tarihinde yapılan değerlendirmede tüm olgular yaşamlarını yitirdiği, ortanca 28 aylık (aralık 19-39 ay) izlem sürecinde 4 (%16,7) olguda lokal nüks, ortanca gelişme süresi 13,5 ay (aralık 9-24 ay), 7 (%29,3) olguda uzak metastaz [sıklık sırasına göre beyin (%12,5), kemik (%8,33), karaciğer (%4,18) ve cilt (%4,18)], ortanca gelişme süresi 7,5 ay (aralık 4-10

ay) olarak tespit edildi. Ortanca genel sağkalım süresi 11,4 ay (aralık 6-30 ay), 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %34,8 ve %8,7, progresyonsuz sağkalım süresi ise ortanca 8,2 ay (aralık 4-24 ay) olarak tanımlandı. Tablo 3'te görüldüğü gibi sağkalımı etkileyen olası prognostik faktörler değerlendirildi, tek değişkenli analizlerde tümör evresi (p=0,01), nodal evre (p=0,003), skuamöz hücreli karsinom (p=0,02), hemogloblin değeri (p<0,0001), tedavi öncesi birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (maximum expiratory volume in the first second of forced expiration [FEV<sub>1</sub>]) (p=0,001) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide [DLCO]) (p=0,045) gibi belirteçlerin genel sağkalımı etkileyen prognostik anlamlı bulgular olarak tespit edildi. Buna karşın Tablo 3 ve Şekil 1'de görüldüğü gibi çok değişkenli analizlerde sadece hemogloblin değeri (p=0,029) ve skuamöz hücreli karsinom histolojisi (p=0,022) genel sağkalım açısından anlamlı prognostik belirteçler olarak bulundu.

**Şekil 1: Hemogloblin değerine göre genel sağkalım (a), Histolojik tipe göre genel sağkalım (b).**

**Tablo 4: Riskli organlar erken ve geç toksisite oranları**

Riskli organlar	Erken toksisite n (%)				Geç toksisite n (%)			
	Derece I	Derece II	Derece III	Derece IV	Derece I	Derece II	Derece III	Derece IV
Cilt	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematolojik	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmoner	9 (37,5)	2 (8,33)	0	0	0	6 (25)	1 (4,16)	0
Özefageal	6 (25)	12 (50)	0	0	1 (4,16)	0	0	0

Uygulanan HRT'nin erken ve geç toksisite sıklığı ve oranları Tablo 4'te özetlendi. Derece III ve IV erken yan etki hiçbir olguda gözlenmezken, erken dönemde sadece derece I ve II pulmoner ve özefageal toksisite (sırasıyla derece I ve II pulmoner 9 ve 2, özefageal 6 ve 12 olguda) tanımlandı. Geç toksisite 20 olguda değerlendirilerek, altı olguda derece II, bir olguda derece III pulmoner fibrozis ve bir olguda derece I özefageal fibrozis not edildi.

## TARTIŞMA

KHDAK'ta beş yıllık genel sağkalım %5-10 arasında değişmekte, evre III KHDAK'ın tedavisinde yıllardır yapılan çalışmalar ve gelişmelere rağmen tedavi sonuçları halen kötü seyretmektedir.<sup>[1,2]</sup> Cerrahi uygulanamayan ve kemoterapiyi kabul etmeyen lokal ileri evre KHDAK'lı olgularda torakal radyoterapi primer tümör ve semptomların tedavisinde halen ana tedavi yöntemi olarak yerini korumaktadır.<sup>[9-11]</sup> Bu amaçla uygulanan radyoterapi şemasının seçiminde hasta ve hastalığa bağlı birçok faktörün etkili olmasının yanında çeşitli ekonomik, sosyokültürel değişken ve imkanların varlığı da etkili olmaktadır. Uygulanan radyoterapinin amacı tedaviye bağlı hızlı semptomatik yanıtın sağlanmasının yanında primer tümör progresyonuna engel olarak genel sağkalım ve hastaliksiz sağkalıma etkili olması ise diğer ulaşılması istenen durumdur.<sup>[16]</sup>

Etkili radyoterapi ve fraksiyon dozuna yönelik 1970 yılında RTOG çalışmasında 60 Gy'lik radyoterapi dozu hastalık kontrolü açısından anlamlı doz olarak tanımlanmışken, günümüzde lokal ileri evre KHDAK'ta 6-7 haftada uygulanan 60-66 Gy (1,8-2 Gy/fraksiyon) standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir.<sup>[17]</sup> Maugen ve ark.<sup>[18]</sup> tarafından 2012 yılında yapılan meta-analiz değerlendirmesinde lokal ileri evre KHDAK'ta uygulanan hipofraksiyone veya CHART gibi değişik radyoterapi uygulamaları, konvansiyonel radyoterapi uygulamasına göre daha iyi genel sağkalım (p=0,009) ve kansere bağlı ölüm (p=0,02) oranlarına sahip olduğu tanımlandı. Ayrıca 55 Gy ve üzerindeki BED değerinin daha iyi sağkalım (p<0,001) oranlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Evre III KHDAK'ta radyokemoterapi ile genel sağkalım süresinin değişik raporlarda 15 ile 28,7 ay aralığında değiştiği tanımlanmışken, tek başına radyoterapi uygulanan olgularda bu sürenin yaklaşık 10 ay ile sınırlı olduğu bilinmektedir.<sup>[19]</sup> Komorbid hastalığı olan, yaşlı veya sistemik tedaviyi kabul etmeyen olgularda hastanede kalış süresinin azaltılması amacıyla HRT lokal tümör kontrolünün yanında semptomların tedavisinde sık tercih edilen tedavi yöntemlerinden olup, Beli ve ark.<sup>[20]</sup> tarafından yapılan derleme değerlendirmesinde farklı karşılaştırmalı HRT uygulamaları ([10x3 Gy'e karşılık 20x2 Gy], [18x2,5'e karşılık 4x7,8 Gy], [2x8,5 Gy, 6x4,5 Gy ve 10x3,5 Gy gibi değişik

fraksiyonasyon şemaları], [2x8,5 Gy'ye karşılık 1x10 Gy], [10x3,5 Gy'ye karşılık 15x3 Gy], [2x8,5 Gy'ye karşılık 13x3 Gy], [2x8,5 Gy'ye karşılık 5x4,25 Gy], [1x10 Gy'ye karşılık 5x4 Gy], [2x8,5 Gy, 15x2,8 Gy ve 25x2 Gy'den oluşan değişik fraksiyonasyon uygulamaları], [2x8 Gy'ye karşılık 10x8 Gy] ve [5x4 Gy'ye karşılık 2x8 Gy]) ile %36 ile %86 arasında değişen oranlarda semptomatik yanıt sağlandığı, 3 ile 9 ay arasında değişen ortalama genel sağkalım süreleri bildirilmiştir. Yine bu derleme sonucunda uygulanan farklı radyoterapi şemalarıyla en iyi semptomatik yanıt ise sırasıyla dispne (%97), hemoptizi (%92), öksürük (%91) ve ağrı (%78) açısından tanımlanmıştır.<sup>[20]</sup> Çalışmamızda BED değeri 67,2 Gy olan 12x4 Gy'lik tek başına radyoterapi uygulamasıyla ortalama genel sağkalım süresi 11,4 ay literatür ile uyumlu saptanmış, 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %34,8 ve %8,7 olarak tanımlanmıştır. Yine literatüre benzer olarak semptomatik yanıt en fazla %100 oranında hemoptizi açısından elde edilmiş, bunu sırasıyla ağrı (%73) ve dispne (%60) takip etmiştir.

Prognostik faktörler açısından bakıldığında birçok çalışmada yaş, performans durumu, son üç aydaki %10 ve üzerinde kilo kaybı, tanı anındaki akciğer fonksiyonel yapısı (yeterli solunum fonksiyon bulguları), primer histopatolojik tanı (skuamöz hücreli karsinom), primer tümör boyutu, bölgesel lenf nodu tutulumu ve tanı anındaki hemoglobinin değeri sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olarak tanımlanırken bazı çalışmalarda bunların prognostik değeri doğrulanamamıştır.<sup>[21-24]</sup> Bu çalışmada, prognostik faktörler açısından yapılan tek değişkenli analizlerde ileri tümör (T) evresi (p=0,01), ileri nodal (N) evre (p=0,003), skuamöz hücreli karsinom dışı diğer histolojik tipler (p=0,02), düşük hemoglobin değeri (p<0,0001), tedavi öncesi düşük FEV<sub>1</sub> (p=0,001) ve DLCO (p=0,045) gibi belirteçlerin genel sağkalımı kötü yönde etkileyen faktörler olarak tanımlanmışken, çok değişkenli analizlerde ise sadece tanı anındaki yüksek hemoglobin değeri (p=0,029) ve skuamöz hücreli karsinom histolojisi (p=0,022) genel sağkalımı etkileyen iyi prognostik belirleyiciler olarak bulunmuştur.

Tanı anındaki hemoglobin değerinin önemi birçok çalışmada değerlendirilmiş, düşük hemoglobin değerinin KHDAK'ta kötü prognoz ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır.<sup>[22,25-27]</sup> Bu çalışmanın sonucuna bakıldığında hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde tanı anındaki düşük hemoglobin değerinin prognozu kötü yönde etkilediği literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Geçmişte tümör histopatolojisini değerlendiren birçok çalışmada KHDAK'ta histopatolojik tipin sağkalımı etkilemediği yönünde sonuçlar tanımlanmış olsa da bu çalışmada tanımlandığı gibi bazı çalışmalarda skuamöz hücreli karsinom histopatolojisine sahip olgular adenokarsinom veya diğer tip histopatolojilere göre daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.<sup>[21,28]</sup>

Tedavi yöntemlerinin uygulanabilirliği açısından tedavi ve takip sürecinde uygulanan tedaviye bağlı gelişen erken ve geç yan etkilerin gelişme olasılığı yanında gelişen yan etkilerin yönetimi de önem arz etmektedir. Geçmişte radyoterapi uygulanabilirliği ve hasta seçim kriterleri aşamasında, sıklıkla preoperatif dönemde hasta seçiminde kullanılan kriterler içinde yer alan ve akciğer fonksiyonel yapısını değerlendiren FEV<sub>1</sub> ve DLCO gibi parametreler kullanılmış, teorik olarak normal değerlerin %60 ve üzerindeki değerlere sahip olgular tedavi açısından düşük riskli olarak kabul edilmekte idi.<sup>[29]</sup> Bu çalışmada tedavi öncesi yapılan solunum fonksiyon testi değerlendirmesine göre %60 ve üzerinde FEV<sub>1</sub> ve DLCO değerine sahip olgular çalışmaya dahil edilmiş, bu parametrelerin prognostik değeri açısından değerlendirilmesi amacıyla %60-80 arası ve  $\geq$ %80 ve üzerine değere sahip olgular olarak iki gruba ayrılmıştır. Yapılan tek değişkenli analizlerde  $\geq$ %80 FEV<sub>1</sub> ve DLCO değerine sahip olgular daha iyi prognostik değere sahip bulunmuşken, çok değişkenli analizlerde bu parametrelerin prognostik değeri tanımlanamamıştır. Günümüz radyoterapi uygulama tekniklerindeki gelişmeler hedef (target) volümün tanımlanmasıyla birlikte riskli organların tolerans dozlarına uyulduğu taktirde daha az sıklıkta tedaviye bağlı yan etkiler geliştiği tanımlanmaktadır. Işınlanan akciğerde gelişebilecek radyasyon pnömonitisi açısından prediktör faktör olarak, 20 Gy'lik radyoterapi dozuna maruz kalmış akciğer volümü ile (V20) ilişkili olduğu Graham ve ark.<sup>[30]</sup> tarafından tanımlanmış, V20'nin %40'ı geçtiği olguların %36'sında derece II veya daha fazlası gelişebileceği olasılığı bildirilmiştir. Yine benzer raporların sonuçlarına bakıldığında radyasyon pnömonitisi olasılığını azaltmak için konvansiyonel fraksiyonlarda (60-65 Gy) V5 $\leq$ %60, V10 $\leq$ %50, V30 $\leq$ 18 Gy ve ortalama akciğer dozunun (MLD) 17 Gy'nin altında tutulması önerildiği gibi bu doz sınırlamalarına uyulduğu taktirde derece II ve üzerine akciğer toksisitesi gelişme olasılığı %11'in altında olacağı bildirilmiştir.<sup>[31]</sup> Bu çalışmada, akciğer riskli organ tolerans dozu BED dozu hesaplanarak geç toksisite açısından MLD $\leq$ 14 Gy göz önüne alınarak tedavi planı yapılmış, geç toksisite açısından bakıldığında derece II pulmoner toksisite %25, derece III toksisite oranı ise %4,16 oranında tanımlanmıştır.

Akciğer kanseri radyoterapisindeki diğer riskli organ olarak bilinen özefagus'te yüksek radyoterapi dozunun artmış morbidite ve mortaliteye neden olabileceği bilinmektedir. Akciğer kanseri nedeniyle torasik radyoterapi uygulanan olgularda 35 Gy'nin üzerine özefagus dozları akut özefajit gelişmesi için tahmini eşik dozu olarak tanımlanmıştır.<sup>[31]</sup> Benzer şekilde eş zamanlı radyokemoterapi uygulanan olgularda, derece III ve üzeri erken özefagus toksisitesi için 58 Gy'lik eşik özefagus dozunun önemli belirleyici faktör olduğu tanımlanmıştır.<sup>[31,32]</sup> Bu çalışmada, özefagus açısından tolerans dozu BED dozu hesaplanarak geç toksisite yönünden ortalama doz $\leq$ 24 Gy'nin altında kabul edilmiş, akut derece I ve II özefajit olguların %75'inde saptanmışken, geç toksisite açısından ise sadece 1 (%4,16) olguda derece I özefageal fibrozis tanımlanmıştır.

Özet olarak; uygulanan HRT şeması ile sağlanan semptomatik ve radyolojik yanıtın yanında, elde edilmiş genel ve hastaliksız sağ kalım oranlarıyla birlikte, kabul edilebilir olası erken ve geç yan etkiler eşliğinde, literatürde yer alan değişik RT şemalarıyla kıyaslanabilir ve uygun hasta grubunda (yaşlı, komorbid hastalığı olan, sistemik tedaviyi kabul etmeyen seçilmiş olgular vb.) rutin olarak kullanılabilir tedavi yöntemi olarak sunulabilmesinin yanında günümüzdeki ileri radyoterapi teknikleriyle daha etkin tedavi sonuçlarını tanımlayacak daha geniş olgu sayısını içeren çalışmalara gerek duyulmaktadır.

## Makalenin Kısıtlılıkları ve Eksik Yönleri

Çalışmaya katılan hasta sayısının az olmasının yanında, retrospektif değerlendirme olmasından kaynaklanan olgulara ait bazı verilerin detayına ulaşılamaması makalenin kısıtlı ve eksik yönleri olarak tanımlanabilmektedir.

## Disclosures

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by The Ege University Medical Research Ethics Committee (date: 17.11.2022, number: 22-11.1T/38).

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – M.P., S.Ö.; Design – M.P., S.Ö.; Supervision – M.P.; Fundings – M.P.; Materials – M.P., S.Ö., D.Y., G.Ç.; Data Collection and/or Processing – M.P.; Analysis and/or Interpretation – M.P., S.Ö.; Literature Search – M.P., S.Ö., D.Y.; Writing – M.P., S.Ö.; Critical Reviews – M.P., S.Ö., D.Y., G.Ç., A.H.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

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

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 17.11.2022, numara: 22-11.1T/38).

**Hakem değerlendirmesi:** Dışarıdan hakemli.

**Yazarlık Katkıları:** Fikir – M.P., S.Ö.; Tasarım – M.P., S.Ö.; Denetmeler – M.P.; Kaynaklar – M.P.; Malzemeler – M.P., S.Ö., D.Y., G.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – M.P.; Analiz ve/veya Yorum – M.P., S.Ö.; Literatür Taraması – M.P., S.Ö., D.Y.; Yazıyı Yazan – M.P., S.Ö.; Eleştirel İnceleme – M.P., S.Ö., D.Y., G.Ç., A.H.

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. World Cancer Research Fund International. Lung cancer statistics. Available at: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/lung-cancer-statistics/>. Accessed Mar 10, 2023.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
3. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. cancer statistics data visualizations tool. Available at: <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/dataviz/index.htm>. Accessed Mar 10, 2023.
4. Leduc C, Antoni D, Charloix A, Falcoz PE, Quoix E. Comorbidities in the management of patients with lung cancer. *Eur Respir J* 2017;49:1601721.
5. Ambrogio V, Pompeo E, Elia S, Pistolesse GR, Mineo TC. The impact of cardiovascular comorbidity on the outcome of surgery for stage I and II non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:811-7.
6. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Lyerly HK, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer* 2015;88:85-93.
7. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, Smeenk FW, van Geffen HJ, Coebergh JW. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004;59:602-7.
8. Wang S, Wong ML, Hamilton N, Davoren JB, Jahan TM, Walter LC. Impact of age and comorbidity on non-small-cell lung cancer treatment in older veterans. *J Clin Oncol* 2012;30:1447-55.

9. Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlberg J, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: A large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968;90:688–97.
10. Lin Q, Liu YE, Ren XC, Wang N, Chen XJ, Wang DY, et al. Dose escalation of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy (at 3 Gy/fraction) with concurrent vinorelbine and carboplatin chemotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: A phase I trial. *Radiat Oncol* 2013;8:201.
11. Mehta M, Scrimger R, Mackie R, Paliwal B, Chappell R, Fowler J. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:23–33.
12. Osti MF, Agolli L, Valeriani M, Falco T, Bracci S, De Sanctis V, et al. Image guided hypofractionated 3-dimensional radiation therapy in patients with inoperable advanced stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:e157–63.
13. Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. *Br J Radiol* 2010;83:554–68.
14. Kong C, Guo WJ, Zha WW, Zhu XZ, Huang SF, Zhang YW, et al. A new index comparable to BED for evaluating the biological efficacy of hypofractionated radiotherapy schemes on early stage non-small cell lung cancer: Analysis of data from the literature. *Lung Cancer* 2014;84:7–12.
15. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341–6.
16. Iocolano M, Wild AT, Hannum M, Zhang Z, Simone CB 2<sup>nd</sup>, Gelblum D, et al. Hypofractionated vs. conventional radiation therapy for stage III non-small cell lung cancer treated without chemotherapy. *Acta Oncol* 2020;59:164–70.
17. Byhardt RW. The evolution of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocols for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1513–25.
18. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788–97.
19. Hansen RN, Zhang Y, Seal B, Ryan K, Yong C, Darilay A, et al. Long-term survival trends in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer receiving chemotherapy and radiation therapy: A SEER cancer registry analysis. *BMC Cancer* 2020;20:276.
20. Beli I, Koukourakis G, Platoni K, Tolia M, Kelekis N, Kouvaris J, et al. Hypofractionated radiotherapy in non small cell lung cancer: A review of the current literature. *Rev Recent Clin Trials* 2010;5:103–11.
21. Crvenkova S. Prognostic factors and survival in non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3:75–9.
22. Zhang YH, Lu Y, Lu H, Zhang MW, Zhou YM, Li XL, et al. Pre-treatment hemoglobin levels are an independent prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2018;9:44–9.
23. Lee JH, Song EM, Sim YS, Ryu YJ, Chang JH. Forced expiratory volume in one second as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:305–9.
24. Cho O, Oh YT, Chun M, Noh OK, Heo JS. Prognostic implication of FEV1/FVC ratio for limited-stage small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2018;10:1797–805.
25. Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Impact of preoperative hemoglobin level on survival of non-small cell lung cancer patients. *Anti-cancer Res* 2008;28:1947–50.
26. Gauthier I, Ding K, Winton T, Shepherd FA, Livingston R, Johnson DH, et al. Impact of hemoglobin levels on outcomes of adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer: The JBR.10 trial experience. *Lung Cancer* 2007;55:357–63.
27. Aoe K, Hiraki A, Maeda T, Katayama H, Fujiwara K, Tabata M, et al. Serum hemoglobin level determined at the first presentation is a poor prognostic indicator in patients with lung cancer. *Intern Med* 2005;44:800–4.
28. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, Sobbin LH. Histological typing of lung and pleural tumours. Travis WD, editor. In collaboration with L. B. Sobin and pathologists from 14 countries. 3<sup>rd</sup> ed. Berlin: Springer Verlag; 1999.
29. Majem M, Hernández-Hernández J, Hernando-Trancho F, Rodríguez de Dios N, Sotoca A, Trujillo-Reyes JC, et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2020;22:21–36.
30. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323–9.
31. Bernard ME, Clump DA, LaLonde R, Beriwal S. Radiation therapy for locally advanced lung cancer. *Transl Cancer Res* 2015;4:356–71.
32. Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:337–41.