



# Adrenal Metastazlarda CyberKnife ile Stereotaktik Vücut Radyoterapisi

## Stereotactic Body Radiation Therapy for Adrenal Metastases with CyberKnife

Kemal EKİCİ,<sup>1#</sup> Naciye ÖZŞEKER,<sup>1</sup> Alpaslan MAYADAĞLI,<sup>1</sup> Sedef ÖZDEMİR DAĞ,<sup>1</sup> Fatma KURBAN,<sup>1</sup> Hazan ÖZYURT,<sup>1</sup> Emriye ALGÜL,<sup>1</sup> Gamze KILIÇOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul  
<sup>2</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmamızda amacımız adrenal metastazı gelişen hastalarda stereotaktik vücut radyoterapisinin (SBRT) etkinliğini ve güvenilirliğini tartışmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ağustos 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanserine bağlı adrenal metastazı olan 5 hasta değerlendirildi. Üç hastada iki taraflı metastaz vardı. Hastalara CyberKnife cihazıyla SBRT uygulandı.

**Bulgular:** Hastalarımızda tanıdan itibaren median sağkalım 21.6 ay, SBRT sonrası median sağkalım 5.2 ay bulundu. Hastalarımızda toksisite gözlenmedi.

**Sonuç:** Stereotaktik vücut radyoterapisi adrenal metastazı gelişen ve cerrahi yapılamayan hastalarda palyasyonda etkin bir seçenektir.

**Anahtar sözcükler:** Adrenal metastaz; akciğer kanseri; stereotaktik vücut radyoterapisi; tedavi.

### Giriş

Adrenal metastazı tek taraflı veya iki taraflı olarak genellikle başka bir odaktan gelişir. Böbrek kanseri, malign melanom, akciğer kanseri, kolorektal kanserler, meme kanseri ve lenfoma sürrenal metastaz yapabilir. Sürrenal metastazlarda tedavi genellikle sistemik kemoterapi tedavisidir. Fakat lokalize sürrenal metas-

### Summary

**Background:** The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for adrenal metastases.

**Methods:** Between August 2011 and December 2012, five patients with adrenal metastases that originated from non small lung cancer were analyzed. Three patients had bilateral metastases. Patients underwent SBRT with CyberKnife.

**Results:** Median survival was 21.6 months from diagnosis and 5.2 months after SBRT in our patients. Toxicity was not observed in our patients.

**Conclusion:** Stereotactic body radiation therapy is an effective treatment option for adrenal metastases when surgery is contraindicated.

**Key words:** Adrenal metastasis; lung cancer; stereotactic body radiation therapy; treatment.

tazlarda cerrahi eksizyon hastalığın yayılımını geciktirebilir ve semptomatik yarar sağlayabilir. Cerrahi uygulanamayan hastalarda ise stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) alternatif bir tedavi seçeneği olabilir.<sup>[1,2]</sup>

Stereotaktik radyoterapi, stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulanmasıdır. Özellikle 4

Şimdiki kurumu: # İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Malatya

**İletişim:** Dr. Kemal Ekici.  
Onat Sokak, No: 32 / 6,  
Cevizli, Kartal, İstanbul  
**Tel:** 0216 - 441 39 00 / 2031

**Başvuru tarihi:** 23.02.2013  
**Kabul tarihi:** 04.05.2013  
**e-posta:** drkema06@hotmail.com

cm'den küçük hedef hacimlerde doz dağılımında diğer radyoterapi tekniklerine göre ciddi avantajlar sağlamaktadır. Hedef hacmin her fraksiyonda tam doğrulukla ışınlanması büyük önem taşımaktadır. CyberKnife (CK) (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) endüstriyel bir robot üzerine minyatür 6 MeV lineer akseleratör monte edilerek geliştirilen bir tedavi cihazıdır. Hedeye 1200 farklı açıdan ışın gönderilme özelliği vardır. Böylece hedef hacme en yüksek doz verilirken tümörün hemen yanında ani doz düşmeleri sağlanmakta ve çevredeki hassas dokular azami korunmaktadır.<sup>[3]</sup>

Bu çalışmamızda amacımız, kliniğimize başvuran küçük hücreli dışı akciğer kanserine bağlı adrenal metastazı gelişen hastalara uygulanan stereotaktik radyoterapi sonuçlarını literatür bilgileri ışığında tartışmaktır.

## Hastalar ve Yöntem

Ağustos 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanserine bağlı adrenal metastazı olan (beş sağ, üç sol) toplam beş hasta değerlendirildi. Hastalarımızın tümüne adrenal metastazı saptandıktan sonra kemoterapi uygulandı. Hastalarımızın beş tanesinde kemoterapi altında adrenal bez lezyonu progresse oldu, bir hastada ise stabil seyretti. Üç hastaya iki taraflı metastaz nedeniyle iki defa SBRT uygulandı. Hastalarımızın iki tanesinde tedavi esnasında adrenal metastazında progresyon olmasına rağmen primeri kontrol altında idi ve başka metastaz görülmedi. İki hastamızda da başlangıçta beyin ve kemik metastazı mevcut idi ve tüm beyin radyoterapisi ve kemoterapi sonrası primer kitle ve beyindeki hastalık kontrol altında olan hastalarda adrenal lezyonlarının progresse olması nedeniyle palyatif SBRT uygulandı. Bir hastada ise başlangıçta adrenal metastazı mevcut idi. Kemoterapi sonrası primeri ve adrenal metastazı stabil seyreden hastalarda, primerine eksternal radyoterapi ve adrenal metastazına yönelik SBRT uygulandı. Hastalarımıza uyguladığımız doz şemaları tablodaki gibidir (Tablo 1).

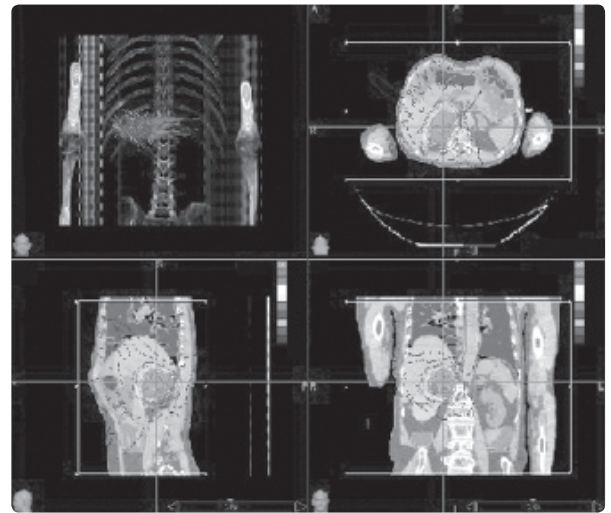
Radyocerrahi tedavisi için CK Robotik Radyocerrahi sistemi (Accuray, Sunnyvale, CA, ABD) kullanıldı. Hastalarımıza tedavi öncesi radyolog tarafından görüntüleme eşliğinde altın parçacıklar (gold seeding) takıldı. Altın parçacık takıldıktan 10 gün sonra hastalar tedavi planlaması için çağrıldı. Hastalara bilgisayarlı tomografi (BT) simülasyonu ile 1.25 mm aralıklarla batın tomografisi çekildi. İlgili tarafın kolunun kesitleri içerisinde olması ve tümör seviyesinin 5 cm altı ve üstünden

kesitler alındı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hedef tayininde yardımcı olması için BT görüntülerine füzyon edildi. Gross tümör volümü (GTV) aksiyal tomografi imajları üzerinde konturlandı. Klinik hedef volümü (CTV), GTV'ye 2 mm marj verilerek elde edildi. Planlanan hedef volüm (PTV) için ayrı bir marj verilmedi. Tedavide %100 izodoz verildiğinde PTV'yi %80 sarması sağlandı. Ayrıca doz volüm histogramında aldığı dozu görmek için karaciğer, her iki böbrek, mide, medulla spinalis, aort, büyük damar yapıları, ince bağırsak konturlandı (Şekil 1).

İzleme metodu olarak tedavi öncesi radyolog tarafından görüntü eşliğinde adrenal kitlelere takılan altın işaretleyicilerden (fiducial) yararlanıldı. Bu sistemle tümör yakınına veya içine konulan işaretleyici ile SBRT uygulamak mümkündür. Tedavi fraksiyone edildi ise iki tedavi arasında en az 24 saatlik ara verildi.

**Tablo 1.** Hastalarımıza uyguladığımız doz şemaları

Hasta	Lokalizasyon	Doz	Fraksiyon
1	Sağ	2400	3
2	Sağ	1800	3
	Sol	1800	3
3	Sağ	1200	3
	Sol	2100	3
4	Sağ	2100	3
5	Sağ	2700	3
	Sol	2700	3



**Şekil 1.** Adrenal bez stereotaktik radyoterapi tedavi planı. Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir ([www.kehadergi.org](http://www.kehadergi.org))

**Tablo 2.** Hastalarımıza ait doz parametreleri ve riskli organ doz dağılımları

Homojenite indeksi	1.27 (1.14-1.42)
Konformalite indeksi	1.30 (1.16-1.46)
Beam sayısı	238 (203-312)
Refereans (%)	76 (71-88)
Monitür ünite	25786 (22417-29847)
Sağ böbrek	345 (cGy) (120-452)
Sol böbrek	245 (cGy) (102-307)
Karaciğer	356 (cGy) (228-467)
Mide	445 (cGy) (358-527)
İnce bağırsak	219 (cGy) (114-326)
Spinal kord	251 (cGy) (187-304)
Aort	384 (cGy) (289-412)
Kalp	109 (cGy) (78-161)

Tedavi planının değerlendirilmesinde homojenite indeksi ve konformalite indeksi gibi faktörler göz önünde bulunduruldu. Bu faktörler ile hedef volümde optimal doz yoğunluğu sağlanması hedeflendi. Hastalarımızda homojenite indeksi ortalama 1,27, konformalite indeksi 1,30 çıktı. (Konformalite indeksi (CI): Seçilen izodozun sardığı volüm/ Planlanan hedef volüm, Homojenite indeksi (HI): Max. tümör dozu/ Min. tümör dozu). Sekiz hastamıza ait ortalama doz parametreleri ve riskli organ dozları Tablo 2'de belirtilmiştir.

## Bulgular

Ağustos 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında primeri küçük hücreli dışı akciğer kanseri olup adrenal adrenal metastazı saptanan beş hastaya SBRT uygulandı. Üç hastada iki taraflı adrenal bezler tedavi edildi. Çalışmamız esnasında hastalarımızın üçü ölmüş olup, ikisi yaşamaktadır. Hastalarımızın radyolojik yanıt değerlendirmesinde yaşayan iki hastamızda da adrenal lezyonları stabil seyretmektedir. Diğer üç hastamızdan radyolojik bir inceleme istenemedi. Çalışmamızda yer alan olguların tamamı erkek olup, yaşları 50 ile 68 arasında değişiyordu. Hastalarımızın performans statüsü; ikisi ECOG 0, ikisi ECOG 1 ve biri ECOG 2 idi. Tanıdan itibaren sağkalım median 21.6 ay, SBRT yapıldıktan sonra median sağkalım ise 5.2 ay olarak hesaplandı. Hastalarımızda SBRT yapıldıktan sonra takiplerinde herhangi bir toksisite gelişmedi.

## Tartışma

Tüm kanserlerden ölen olguların otopsilerinde %27

oranında sürrenal metastaz saptanır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olan hastalarda adrenal bez metastazı %4 ile %18 oranında görülür, bunların da %60'ı benignidir. Sürrenal beze metastazlar en sık böbrek kanseri, malign melanom, akciğer kanseri, kolorektal kanserler, meme kanseri ve lenfomadır. Sürrenal metastaz sıklığı yüksek volümlü kan akımı ve sürrenal bezin sinüzoidal vasküler paterni ile açıklanmıştır. Adrenal bezin ağırlığı başına olan metastaz insidansının tiroid, akciğer, dalak, karaciğer ve böbrek gibi diğer organlardan daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Metastazlar sıklıkla korteksle medulla arasındaki sınırdan olmasına rağmen organın herhangi bir bölümüne yayılabilir. Sürrenal metastaz sık olmasına rağmen kanserli olgulardaki sürrenal kitlelerin %70 kadarı benign sürrenal adenomlardır. Sürrenal metastaz sıklıkla klinik ve fonksiyonel olarak sessiz seyreder. Adrenal bezin %10'unun korunması, fonksiyonları idame ettirmek için yeterli olduğundan genel olarak her iki sürrenal metastatik yayılım nadiren adrenal yetmezlik oluşturur. Klinik olarak primer Addison hastalığının %1'den azı adrenal beze metastaz nedeniyle gelişir.<sup>[4-6]</sup>

Sürrenal metastazlar klinik olarak sıklıkla görüntüleme yöntemleriyle insidental olarak saptanır. Adrenal bez büyümesi BT ve abdominal ultrasonografi ile anlaşılabilir. MR ve pozitron emisyon tomografi (PET) insidental adrenal adenomlarla küçük metastazların ayırımında faydalı olabilir. Bununla birlikte ilerlemiş adrenal tümör adrenokortikal yetmezliğin klinik tablosunu taklit edebilir.<sup>[7]</sup>

Adrenal metastazlarda tedavi öncesi benign veya malign karakterde olduğunu belirlemek için öncelikle kontrastlı BT, MRG ile değerlendirme yapılmalıdır. BT ve MRG ile sensitivite ve spesifite yaklaşık %92-100 arasındadır. Fakat hala yanlış pozitif ve negatif sonuçlar görülebilmektedir. Metastazların az bir kısmında değerlendirme yapılamayabilir; bu hastalarda PET, BT veya perkütan biyopsi yapılabilir.<sup>[8-10]</sup> PET, BT ile de yüksek doğruluk oranları saptanmasına rağmen, Sung ve ark.nın<sup>[11]</sup> yaptıkları çalışmada üç tane yanlış pozitif hasta saptanmıştır. Welch ve ark.nın<sup>[12]</sup> yaptıkları bir çalışmada, 277 hastaya uyguladıkları perkütan biyopsi ile doğruluk oranı %90, pozitif prediktif değeri %99, negatif prediktif değeri %80 bulunmuştur.

Adrenal bez metastazlarında açık ve laparoskopik adrenalectomi, sistemik kemoterapi, eksternal radyoterapi, stereotaktik radyoterapi, radyofrekans ablasyon ve transarteriyel kemoembolizasyon kullanılan tedavi

yöntemleridir. Primeri cerrahi olarak çıkarılabilen küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde adrenal gland solid metastazı gelişirse adrenelektomi uygulanması fayda sağlamaktadır. Laparoskopik cerrahi 6 cm üzeri tümörlerde tercih edilmemelidir. Yapılmış çalışmalarda primerine küratif tedavi uygulanan ve adrenelektomi yapılan hastalarda median sağkalım 24 ay, beş yıllık sağkalım ise yaklaşık %33 bulunmuştur.<sup>[13-16]</sup> Luketich ve Burt<sup>[17]</sup> yaptıkları bir çalışmada 14 hastanın sekiz tanesine cerrahi ve kemoterapi, altı hastaya ise sadece kemoterapi uygulamışlardır. Cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım sadece kemoterapi uygulanan hastalara göre daha iyi çıkmıştır. Bir başka çalışmada adrenelektomi uygulanan 94 hastanın takibinde tekrarlama oranı %17 çıkmıştır.<sup>[16]</sup> Başka çalışmalarda da cerrahi sonrası tekrarlama oranları yüksek bildirilmiştir. Bundan dolayı cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi uygulanmasını öneren yazarlar olmuştur.<sup>[16,17]</sup>

Adrenal metastazında SBRT'nin kullanıldığı çalışma sayısı kısıtlıdır. Chawla ve ark.<sup>[18]</sup> yaptıkları bir çalışmada değişik bölgelerden adrenal metastazı gelişen hastalara SBRT uygulamışlardır. Hastalara 16 ile 50 Gy arası dozlar ortalama dört ile 10 fraksiyonda uygulanmıştır. Üç aydan uzun süre takip edilen 24 hastanın 15'inde parsiyel yanıt, dördünde stabil yanıt ve dördünde ise progresyon saptanmıştır. Hiçbir hastada grade 2 toksiste gelişmemiştir. Çalışmalarda biyolojik etkinlik için Biyolojik efektif doz (BED) değerinin 100 Gy üzerinde olması özellikle lokal kontrol için etkili bulunmuştur.

Fudan Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada hepatosellüler kanserli ve adrenal metastazı gelişen 22 hastaya SBRT uygulanmıştır. Hastalara ortalama 50 Gy doz verilmiş olup, %73 hastada parsiyel yanıt elde edilmiş ve median sağkalım 10 ay bulunmuştur.<sup>[19]</sup>

Katoh ve ark.<sup>[20]</sup> yaptıkları bir çalışmada fiducial işaretleyici kullanılarak SBRT uygulanan 10 hastaya sekiz fraksiyonda 48 Gy doz uygulanmıştır. Hastalarda bir yıllık sağkalım %78, lokal kontrol %100 bulunmuştur. Takiplerde herhangi bir toksisite gözlenmemiştir.

Çalışmalarda seçilmiş hastalarda agresif cerrahi tedavinin uzun sağkalım avantajı sağlayabileceği belirtilmiştir. Bu hastalarda tercih edilen tedavi öncelikle cerrahi olmalıdır. Yaş ve performansından dolayı cerrahi kontrendike ise SBRT alternatif bir tedavi olabilir.

Milano ve ark.<sup>[21]</sup> yaptıkları bir çalışmada 121 hastaya SBRT uygulamışlardır. Cerrahi ile kıyasladıkları hasta-

larda SBRT ile daha az yan etki, daha iyi tolerabilite elde etmişlerdir.

Benzer şekilde bir Japon çalışmasında çoğu akciğer kanseri olan sekiz adrenal metastazında hastalara SBRT ile 1-3 fraksiyonda 16-60 Gy radyoterapi uygulanmış altı aylık sağkalım %28 bulunmuştur.<sup>[18,21]</sup>

Sonuç olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanseri adrenal metastazlarında cerrahi tedavi uygulanamayacak morbiditesi olanlarda SBRT alternatif tedavi seçeneği olabilir. Hastalarda SBRT non invaziv bir tedavi seçeneği olup, güvenilir toksisite ile uygulanabilmektedir.

### Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Wansaicheong G, Goh J. Adrenal metastases. Emedicine.com. Available from: <http://www.emedicine.com/radio/TOPIC17.HTM>; Accessed September 1, 2008.
2. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1142-7. [\[CrossRef\]](#)
3. Yazıcı G, Cengiz M, Yıldız F. Stereotaktik vücut radyoterapisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011;42(2):74-81.
4. Karadağ D, Çağlar O. İki taraflı sürrenal metastazlı renal hücreli karsinom olgusu. *Türk Üroloji Dergisi* 2011;37(1):67-70.
5. Selli C, Carini M, Barbanti G, Barbagli G, Turini D. Simultaneous bilateral adrenal involvement by renal cell carcinoma: experience with 3 cases. *J Urol* 1987;137(3):480-2.
6. Zornoza J, Bernardino ME. Bilateral adrenal metastasis: "head light" sign. *Urology* 1980;15(1):91-2. [\[CrossRef\]](#)
7. Rosenthal FD, Davies MK, Burden AC. Malignant disease presenting as Addison's disease. *Br Med J* 1978;1(6127):1591-2. [\[CrossRef\]](#)
8. Sahdev A, Reznick RH. Imaging evaluation of the non-functioning indeterminate adrenal mass. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15(6):271-6. [\[CrossRef\]](#)
9. Yip L, Tublin ME, Falcone JA, Nordman CR, Stang MT, Ogilvie JB, et al. The adrenal mass: correlation of histopathology with imaging. *Ann Surg Oncol* 2010;17(3):846-52. [\[CrossRef\]](#)
10. Saboorian MH, Katz RL, Charnsangavej C. Fine needle aspiration cytology of primary and metastatic lesions of the adrenal gland. A series of 188 biopsies with radiologic correlation. *Acta Cytol* 1995;39(5):843-51.
11. Sung YM, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Chung MJ, Shim YM, et al. (18)F-FDG PET versus (18)F-FDG PET/CT for adre-

- nal gland lesion characterization: a comparison of diagnostic efficacy in lung cancer patients. *Korean J Radiol* 2008;9(1):19-28. [\[CrossRef\]](#)
12. Welch TJ, Sheedy PF 2nd, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 1994;193(2):341-4.
  13. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Imaoka S, Koyama H. Surgical treatment of adrenal metastasis following pulmonary resection for lung cancer: comparison of adrenalectomy with palliative therapy. *Int Surg* 1994;79(2):124-9.
  14. Ayabe H, Tsuji H, Hara S, Tagawa Y, Kawahara K, Tomita M. Surgical management of adrenal metastasis from bronchogenic carcinoma. *J Surg Oncol* 1995;58(3):149-54.
  15. Lo CY, van Heerden JA, Soreide JA, Grant CS, Thompson GB, Lloyd RV, et al. Adrenalectomy for metastatic disease to the adrenal glands. *Br J Surg* 1996;83(4):528-31. [\[CrossRef\]](#)
  16. Unek TI, Kocdor MA, Sevinc AI, Onen A, Ozdogan O, Oztop I, et al. Adrenalectomy for isolated metastasis in five patients with lung cancer: single centre experience and review of the literature. *International Journal of Hematology and Oncology* 2011;4(21):230-40. [\[CrossRef\]](#)
  17. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996;62(6):1614-6. [\[CrossRef\]](#)
  18. Chawla S, Chen Y, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Okunieff P, et al. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):71-5. [\[CrossRef\]](#)
  19. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Qin LX, Ye SL, et al. Radiation therapy for adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(2):61-7.
  20. Katoh N, Onimaru R, Sakuhara Y, Abo D, Shimizu S, Taguchi H, et al. Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. *Radiother Oncol* 2008;87(3):418-24.
  21. Milano MT, Katz AW, Schell MC, Philip A, Okunieff P. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1516-22. [\[CrossRef\]](#)