T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

YAYGIN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA KEMOTERAPİ SONRASI TORASİK RADYOTERAPİ DOZUNUN PROGNOSTİK ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilara ÖZTÜRK

İZMİR 2024

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

YAYGIN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA KEMOTERAPİ SONRASI TORASİK RADYOTERAPİ DOZUNUN PROGNOSTİK ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilara ÖZTÜRK
(ORCID:0000-0002-1786-234X)

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Ayşe Nur DEMİRAL

İZMİR 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
TABLOLAR LİSTESİ ii
ŞEKİLLER LİSTESİ iv
KISALTMALAR LİSTESİ v
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri 4
2.1.1. Epidemiyoloji 4
2.1.2. Etiyoloji 5
2.1.3. Patoloji 6
2.1.4. Semptomlar ve Bulgular 6
2.1.5. Tanı ve Evreleme 8
2.1.6. Prognostik Faktörler 12
2.1.7. Tedavi 13
2.1.7.1. Sınırlı Evre KHAK Tedavisi 13
2.1.7.2. Yaygın Evre KHAK Tedavisi 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Araştırmanın Tipi 22
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklemi 22
3.3. Araştırmanın Değişkenleri 23
3.4. Veri Toplama Araçları 26
3.5. Hastalar ve Yöntem 27
3.6. İstatistiksel Analizler 30
3.7. Etik Kurul Onayı 31
4. BULGULAR 32
4.1. Hasta ve Hastalığa Ait Özellikler 32
4.2. Tedaviye Ait Özellikler 35
4.3. Tedavi Yanıtları 39
4.3.1. Torasik RT'ye PET-BT'deki Yerel-Bölgesel Yanıtı Etkileyen Faktörler 42

4.4. RT Yan Etkileri 44
4.5. Progresyon ve Sağkalıma Ait Özellikler 44
4.6. Medyan Sağkalım Sürelerini Etkileyen Faktörler 52
4.6.1. Medyan GSK Süresini Etkileyen Faktörler 52
4.6.2. Medyan HSSK Süresini Etkileyen Faktörler 54
4.6.3. Medyan PSK Süresini Etkileyen Faktörler 57
4.6.4. Medyan UPSK Süresini Etkileyen Faktörler 59
4.6.5. Medyan YBPSK Süresini Etkileyen Faktörler 62
4.6.6. Torasik RT Sonrası Medyan Sağkalım Süresini Etkileyen Faktörler 65
4.6.7. Torasik RT Sonrası Medyan HSSK Süresini Etkileyen Faktörler 67
4.6.8. Torasik RT Sonrası Medyan PSK Süresini Etkileyen Faktörler 70
4.6.9. Torasik RT Sonrası Medyan UPSK Süresini Etkileyen Faktörler 72
4.6.10. Torasik RT Sonrası Medyan YBPSK Süresini Etkileyen Faktörler 75
4.7. BED_{10Gy} ve $tBED_{10Gy}$'in Bir-Yıllık Sağkalım Oranlarına Etkisi 77
5. TARTIŞMA 81
5.1. Hastalara Ait Özellikler 81
5.2. Hastalığa Ait Özellikler 83
5.3. Tedaviye Ait Özellikler 85
5.4. Tedavi Yanıtları ve Yan Etkiler 90
5.5. Sağkalım Oranları ve Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler 91
5.6. BED_{10Gy} ve $tBED_{10Gy}$ Düzeylerinin Torasik RT Yanıtı ve Sağkalım Üzerine Etkisi 94
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 98
7. KAYNAKLAR 99
8. EKLER 110
EK-1. Etik Kurul İzin Formu 110

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime değerli katkılarda bulunan; tezimin hazırlanması sürecinde bilgi birikimini cömertçe paylaşarak her aşamada rehberlik eden, yol gösterici tavsiyeleri ve özverili desteğiyle bu çalışmaya anlam katan kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Ayşe Nur Demiral'a,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren mesleki gelişimimi sağlayan; bilgi ve deneyimleriyle beni her zaman destekleyen, motive eden ve hem akademik hem de klinik anlamda yol gösterici katkılarda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. İlknur Bilkay Görken, Prof. Dr. Emrullah Rıza Çetingöz ve Prof. Dr. Fadime Can'a,

Tüm bu süreçte bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, gelişimime destek olan kıymetli abilerim Doç. Dr. Oğuz Çetinayak, Dr. Öğr. Üyesi Barbaros Aydın ve Öğr. Gör. Dr. Cenk Umay'a,

Çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübesiyle eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Zümre Arıcan Alıcıkuş'a,

Her zaman bilgi ve fikirlerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan sevgili kıdemlim Uzm. Dr. Volkan Semiz'e,

Katkıları ve özeniyle tezimde büyük emeği olan sevgili Uzm. Dr. Büşra Tozduman'a,

Asistanlık sürecinde her türlü zorlukta yanımda olan, birlikte nice anılar biriktirdiğimiz dostlarıma, çalışmaktan çok mutlu olduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık sürecimde verdikleri destek ve sağladıkları dostça çalışma ortamı için bütün çalışma arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca beni destekleyen, her zaman yanımda olan canım aileme,

Her konuda en büyük destekçim olan, varlığıyla hayatıma değer katan en yakın arkadaşım sevgili eşim Caner Öztürk'e sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. 8. TNM evreleme sistemi 10

Tablo 2. 8. TNM prognostik evre grupları 11

Tablo 3. Hastalara ait özellikler 32

Tablo 4. Hastalığa ait özellikler 34

Tablo 5. Sistemik tedavi özellikleri 35

Tablo 6. Torasik RT özellikleri 36

Tablo 7. Torasik RT fraksiyonasyon şemalarının ayrıntıları 37

Tablo 8. PKI ve uzak metastaz bölgelerine uygulanan RT'nin özellikleri 38

Tablo 9. Torasik RT öncesi tedaviye yanıtların özellikleri 39

Tablo 10. Torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtların özellikleri 42

Tablo 11. Torasik RT sonrası PET-BT'de yerel-bölgesel yanıtı etkileyen faktörlerin ki-kare testi ile tek değişkenli analiz sonuçları 43

Tablo 12. Torasik RT sonrası PET-BT'de yerel-bölgesel yanıtı etkileyen faktörlerin lojistik regresyonla çok değişkenli analizi sonucunda ortaya çıkan bağımsız prognostik faktörler 44

Tablo 13. Tanıdan itibaren oluşan ilk progresyona ait özellikler 45

Tablo 14. Torasik RT sonrası progresyona ait özellikler 47

Tablo 15. Medyan sağkalım süreleri ve 1, 2, 3 ve 5-yıllık sağkalım oranları 48

Tablo 16. GSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları 52

Tablo 17. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda GSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler 54

Tablo 18. HSSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları 55

Tablo 19. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda HSSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktör 56

Tablo 20. PSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları 57

Tablo 21. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda PSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler 59

Tablo 22. UPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları 60

Tablo 23. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda UPSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler 62

Tablo 24. YBPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları 62

Tablo 25. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda YBPSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler 64

Tablo 26. Torasik RT sonrası sağkalım için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları 65

Tablo 27. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda Torasik RT sonrası sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler 67

Tablo 28. Torasik RT sonrası HSSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları 68

Tablo 29. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda Torasik RT sonrası HSSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktör 70

Tablo 30. Torasik RT sonrası PSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları 70

Tablo 31. Torasik RT sonrası UPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları 73

Tablo 32. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda Torasik RT sonrası UPSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler 75

Tablo 33. Torasik RT sonrası YBPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları 75

Tablo 34. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda Torasik RT sonrası YBPSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktör 77

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İlk progresyon tipleri 46

Şekil 2. Torasik RT sonrası ilk progresyon tipleri 47

Şekil 3. Genel Sağkalım eğrisi 49

Şekil 4. Hastalığa Spesifik Sağkalım eğrisi 49

Şekil 5. Progresyonsuz Sağkalım eğrisi 50

Şekil 6. Uzak Progresyonsuz Sağkalım eğrisi 50

Şekil 7. Yerel-Bölgesel Progresyonsuz Sağkalım eğrisi 51

Şekil 8. $tBED_{10Gy}$ gruplarına göre karşılaştırmalı Genel Sağkalım eğrileri 78

Şekil 9. $tBED_{10Gy}$ gruplarına göre karşılaştırmalı Progresyonsuz Sağkalım eğrileri 79

Şekil 10. $tBED_{10Gy}$ gruplarına göre karşılaştırmalı Uzak Progresyonsuz Sağkalım eğrileri 79

Şekil 11. $tBED_{10Gy}$ gruplarına göre karşılaştırmalı Yerel-Bölgesel Progresyonsuz Sağkalım eğrileri 80

KISALTMALAR LİSTESİ

3B-KRT:	Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
ARS:	American Radium Society (Amerikan Radyum Derneği)
ASCO:	American Society of Clinical Oncology (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği)
ASTRO:	American Society for Radiation Oncology (Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği)
BED:	Biyolojik Etkin Doz
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CAV:	Siklofosfamid+Adriamisin+Vinkristin
EBUS:	Endobronşial Ultrasonografi
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group (Doğu Kooperatif Oncology Grubu)
ENI:	Elektif Nodal Işınlama
EP:	Sisplatin ve Etoposid
ESMO:	European Society for Medical Oncology (Avrupa Medikal Onkoloji Derneği)
EUS:	Endoskopik Ultrasonografi
GSK:	Genel Sağkalım
HBYS:	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HSSK:	Hastalığa Spesifik Sağkalım
ICI:	Immune Checkpoint Inhibitors (İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri)
IMRT:	Intensity Modulated Radiation Therapy (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi)
KHAK:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK:	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KRT:	Kemoradyoterapi
KPS:	Karnofsky Performans Skoru
KT:	Kemoterapi
LAP:	Lenfadenopati
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
LK:	Lokal Kontrol
M:	Metastaz
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N:	Nod

NCCN:	National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)
OIIS:	Oncology Image Information System (Onkoloji Görüntüleme Bilişim Sistemi)
PACS:	Picture Archiving and Communication System (Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemleri)
PD-1:	Programlanmış Hücre Ölüm Proteini - 1
PDL-1:	Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı – 1
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PKI:	Profilaktik Kranyal Işınlama
PSK:	Progresyonsuz Sağkalım
PY:	Parsiyel Yanıt
RT:	Radyoterapi
RTIS:	Radiation Therapy Information System (Radyoterapi Bilgi Sistemi)
SVCS:	Superior Vena Cava Sendromu
T:	Tümör
tBED:	Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz
Tk:	Kick-off Time (Akselere repopulasyona başlama zamanı)
TPS:	Tedavi Planlama Sistemi
TY:	Tam Yanıt
UM:	Uzak Metastaz
UPSK:	Uzak Progresyonsuz Sağkalım
USG:	Ultrasonografi
VALG:	Veterans Administration Lung Study Group
VATS:	Video Yardımlı Torasik Cerrahi
VMAT:	Volumetric Modulated Arc Therapy (Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi)
YB:	Yerel-Bölgesel
YBPSK:	Yerel-Bölgesel Progresyonsuz Sağkalım

ÖZET

Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarında Kemoterapi Sonrası Torasik Radyoterapi Dozunun Prognostik Etkisi

Amaç: Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tanılı hastalarda sistemik tedavi sonrası uygulanan torasik radyoterapi (RT) toplam dozunun (*Zamana göre ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz,* $tBED_{10Gy}$) artmasının torasik RT'ye (TRT) yerel-bölgesel (YB) yanıt ve sağkalım üzerine etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2009-2023 yılları arasında kliniğimizde yaygın evre KHAK tanısıyla en az 2 kür indüksiyon kemoterapisi (KT) almış, daha önce TRT uygulanmamış ve TRT'yi en az 10 fraksiyonda ve toplam doz BED_{10Gy}'i > 36 Gy alan 60 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Farklı RT fraksiyonasyon şemalarının toplam dozunun etkinlik yönünden karşılaştırılması amacıyla $tBED_{10Gy}$ formülü kullanıldı. Çalışmada verilerin istatistiksel analizi için SPSS v.26'dan yararlanıldı. TRT sonrası YB yanıtı etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla tek (TDA) ve çok değişkenli analizler (ÇDA) için sırasıyla ki–kare testi ve lojistik regresyon analizi uygulandı. Sağkalımların hesaplanmasında Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Prognostik faktörlerin sağkalıma etkisini değerlendirmek amacıyla TDA ve ÇDA'lar için sırasıyla; log-rank testi ve Cox regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Medyan tanı yaşı 63 (47-78), erkek oranı %78,3 olarak saptandı. Medyan izlem süresi 7,5 (1-77) aydı. Medyan genel sağkalım (GSK) 15,9 ay, 1-yıllık ve 2-yıllık GSK oranları ise % 73,3 ve % 24,9 idi. Medyan progresyonsuz sağkalım (PSK) 8,3 ay, 1-yıllık ve 2-yıllık PSK oranları % 29,3 ve % 11,8; medyan uzak progresyonsuz sağkalım (UPSK) 9,4 ay, 1-yıllık ve 2-yıllık UPSK oranları % 37,4 ve % 15,1; medyan yerel-bölgesel progresyonsuz sağkalım (YBPSK) 19,8 ay, 1-yıllık ve 2-yıllık YBPSK oranları % 65 ve % 38,1 olarak izlendi. TRT toplam dozu medyan 44 (30-70) Gy idi ($tBED_{10Gy}$ 24 hastada > 50 Gy; 36 hastada $\leq$ 50 Gy). TRT sonrası YB yanıtı etkileyen faktörlerin ÇDA'sında yalnızca N evresinin N0-2 olmasının (p:0,044) ve $tBED_{10Gy}$ > 50 Gy (p:0,031) olmasının yanıtı istatistiksel anlamlı olarak arttırdığı görüldü. TRT toplam doz $tBED_{10Gy}$ düzeyi TDA'da medyan PSK (p:0,006) ve medyan UPSK'yi (p:0,010) istatistiksel anlamlı düzeyde olumlu etkilemekle birlikte ÇDA'larda sağkalıma etkisi gösterilemedi. Medyan sağkalımları etkileyen faktörler için yapılan ÇDA'larda saptanan olumlu prognostik faktörler: GSK için tümör boyutunun $\leq$ 3 cm olması, karaciğer metastazı olmaması, indüksiyon KT'sine BT'de $\geq$ Parsiyel Yanıt (PY) olması; PSK için kadın cinsiyet, karaciğer metastazı olmaması, TRT'ye YB yanıtın PET-BT'de $\geq$ PY olması, profilaktik kranyal ışınlama (PKI) varlığı ve 2. sıra sistemik tedavi verilmemesi; UPSK için kadın cinsiyet, karaciğer metastazı olmaması, PKI varlığı ve ilk progresyonda uzak progresyon olmaması; YBPSK için TRT öncesi KT'ye YB yanıtın PET-BT'de $\geq$ PY olması ve TRT'ye YB yanıtın PET-BT'de $\geq$ PY olmasıdır. $tBED_{10Gy}$ > 50 Gy ve $\leq$ 50 Gy grupları TDA ile karşılaştırıldığında sırasıyla; 1-yıllık GSK oranları % 87,5 ve % 63,9 (p:0,049), 1-yıllık PSK oranları % 45,8 ve %

17,6 (p:0,006), 1-yıllık UPSK oranları % 50 ve % 26,5 (p:0,017), 1-yıllık YBPSK oranları ise % 70,8 ve % 40,6 (p:0,029) idi. TRT $tBED_{10Gy}$ düzeyinin ÇDA'da 1-yıllık YBPSK üzerine etkisinin anlamlılığını yitirdiği saptandı (p:0,263). Ayrıca TRT öncesi sistemik tedavi yanıtında en iyi grup olan uzak metastazlarda tam yanıt ve YB hastalıkta $\geq$ PY veren hastalar (n=27) alt grubunda YBPSK için TRT toplam dozu yönünden yapılan TDA'da $tBED_{10Gy}$'in 50 Gy'in üstünde olmasının medyan YBPSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttırdığı saptandı (p:0,010).

Sonuç: Yaygın evre KHAK tanılı, sistemik tedaviye uzak metastazlarda tam/tama yakın yanıt ve yerel-bölgesel hastalıkta en az PY veren hastalarda TRT toplam doz $tBED_{10Gy}$'in yükseltilmesi, TRT'ye yanıtı arttırarak sağkalım avantajı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: radyoterapi dozu, torasik radyoterapi, yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri

ABSTRACT

Prognostic Effect of Thoracic Radiotherapy Dose After Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Patients

Objective: The effect of increasing the total dose (*Time-Adjusted Biological Effective Dose*, $tBED_{10\ Gy}$) of thoracic-RT (TRT) given after systemic therapy on loco-regional (LR) response to RT and survival in patients with ES-SCLC was analyzed.

Materials and Methods: Between 2009 and 2023, 60 patients with a diagnosis of ES-SCLC who received at least two cycles of induction chemotherapy (ChT), without a history of prior TRT, and who received TRT in at least 10 fractions and with a total dose $BED_{10\ Gy}$ of > 36 Gy were retrospectively evaluated. $tBED_{10\ Gy}$ formula was used to compare the total doses of different RT fractionation schemes in terms of efficacy. Statistical analysis of the data was performed using SPSS v.26. Univariate analysis (UVA) and multivariate analysis (MVA) were performed to evaluate the factors affecting LR response after TRT using chi-square test and logistic regression analysis, respectively. Kaplan-Meier method was used to calculate survival rates. UVAs and MVAs were made to evaluate the effect of prognostic factors on survival using log-rank test and Cox regression analysis, respectively.

Results: The median age at diagnosis was 63 years (47-78) and the male ratio was 78.3 %. Median follow-up was 7.5 (1-77) months. Median OS was 15.9 months, 1-year and 2-year OS rates were 73.3 % and 24.9 %. Median PFS was 8.3 months, 1-year and 2-year PFS rates were 29.3 % and 11.8 %; median DMPFS was 9.4 months, 1-year and 2-year DMPFS rates were 37.4 % and 15.1 %, median LRPFS was 19.8 months, and 1-year and 2-year LRPFS rates were 65 % and 38.1 %, respectively. The median total dose of TRT was 44 (30-70) Gy ($tBED_{10\ Gy}$ > 50 Gy in 24 patients; < 50 Gy in 36 patients). MVA of the factors affecting LR response after TRT showed that only stage N0-2 (p:0.044) and $tBED_{10\ Gy}$ > 50 Gy (p:0.031) significantly increased the response. TRT total dose $tBED_{10Gy}$ affected median PFS (p:0.006) and median DMPFS (p:0.010) significantly in UVAs, however it lost its significance in MVAs. Favorable prognostic factors increasing median survival times in the MVAs: for OS, tumor size < 3 cm, absence of liver metastases, $\geq$ PR to induction ChT (on Thorax CT); for PFS, female gender, absence of liver metastases, LR response to TRT $\geq$ PR (on PET-CT), presence of prophylactic cranial irradiation (PCI) and absence of 2nd line systemic therapy; for DMPFS, female gender, absence of liver metastases, presence of PCI, and absence of distant progression at first progression; for LRPFS, LR response to ChT before TRT > PR (on PET-CT) and LR response to TRT > PR (on PET-CT). When $tBED_{10Gy}$ > 50 Gy and $\leq$ 50 Gy groups were compared by UVA; 1-year OS rates were 87.5 % and 63.9 % (p:0.049), 1-year PFS rates were 45.8 % and 17.6 % (p:0.006), 1-year DMPFS rates were 50 % and 26.5 % (p:0.017), and 1-year LRPFS rates were 70.8 % and 40.6 % (p:0.029), respectively. In MVA, the effect of TRT $tBED_{10Gy}$ level on 1-year LRPFS lost its significance (p:0.263). In addition, in

the subgroup of “patients with CR in distant metastases and ≥ PR in LR disease” (the best response group to induction ChT) (n=27), higher TRT total dose ($tBED_{10Gy}$ > 50 Gy) significantly increased median LRPFS in UVA (p:0.010).

Conclusion: In patients with ES-SCLC who demonstrate complete/near complete response in distant metastases and at least partial response in local-regional disease after systemic therapy, increasing the TRT total dose $tBED_{10Gy}$ may provide a survival advantage through improving the response to TRT.

Keywords: extensive stage small cell lung cancer, radiotherapy dose, thoracic radiotherapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm kanserler arasında en çok ölüme neden olan kanserdir (1). Akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak % 15'inin küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) histolojisine sahip olduğu ve bu vakaların yaklaşık olarak üçte ikisinin ileri evre hastalık (yaygın evre) olarak tanı aldığı bilinmektedir (1-4). KHAK'de tanıda klinik olarak genellikle yaygın mediasten tutulumu ve erken dönemde uzak metastaz (UM) yapmaya yatkınlık söz konusudur. Tedavi edilmediğinde, KHAK diğer akciğer kanserleri arasında en hızlı ilerleyen alt tiptir ve tanı konduktan sonra ortalama yaşam süresi yalnızca 2-4 ay kadar kısadır. Ancak KHAK genellikle kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) iyi yanıt vermektedir. Tedavi yanıtının iyi olmasına rağmen KHAK'nin mortalitesi yine de yüksek seyretmektedir. Özellikle yaygın evre KHAK'li hastalarda mortalite oranları daha yüksektir. Bu hastalarda 5-yıllık genel sağkalım (GSK) oranı sadece % 2'dir (4).

Yaygın evre KHAK tanısı alan hastalarda, ilk tedavi seçeneği genellikle KT'dir (5). Bununla birlikte, torasik RT'nin hastaların tedavisine katkı sağladığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, torasik RT'nin bu hastalarda yerel-bölgesel progresyonsuz sağkalım (YBPSK) ve GSK'yi arttırabileceğini göstermektedir (6-10). Uygulanan torasik RT'nin toplam dozunun arttırılmasının hastalık kontrolünde etkili olabileceği bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (9-12). Klinik pratikte bu konuda kesin bir görüş birliği olmamakla beraber uygulanacak olan doz fraksiyonasyon şeması hasta bazında değerlendirilmektedir.

KHAK'nin potansiyel ikilenme zamanının birçok kanser türüne göre daha kısa olduğu göz önüne alındığında torasik RT toplam süresinin de tedavi başarısında önemli rol oynayabileceği açıktır. Bu bağlamda yaygın evre KHAK'de KT sonrası torasik RT uygulanan hastalarda, RT toplam dozu ve toplam süresini dikkate alan "*time adjusted biologically effective dose*" (zamana göre ayarlanmış biyolojik etkin doz) (tBED) formülünü dikkate alarak doz-fraksiyonasyon şemalarını karşılaştıran çalışmalara gereksinim vardır. Yaygın evre KHAK'de torasik RT toplam dozunun tBED düzeyi ile prognoz ilişkisini inceleyen yalnızca iki çalışma mevcuttur (9, 12).

Xu ve ark.'nın 2017 yılında yayınladığı retrospektif çalışmada yaygın evre KHAK tanılı torasik RT uygulanan hastalarda, torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy}$ > 50 Gy ve $tBED_{10Gy}$ ≤ 50 Gy olarak iki grup karşılaştırılmış olup yüksek doz grubundaki hastalarda 2-yıllık GSK (% 32,3 ve % 17; p < 0,001) ve lokal kontrol (LK) oranlarının (% 47,1 ve % 34,7; p:0,029) istatistiksel anlamlı olarak arttığı görülmüştür (9). Han ve ark.'nın 2021 yılında yayınladığı çalışmada da $tBED_{10Gy}$ > 50 Gy torasik RT verilen grupta istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte GSK, PSK ve YBPSK'de artış sağlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada hiperfraksiyone 45 Gy verilen grupta konvansiyonel fraksiyone 60 Gy uygulanan gruba göre medyan GSK'nin (22,7 ay ve 1,2 ay; p: 0,036) ve medyan PSK'nin (11,3 ay ve 9,3 ay; p: 0,047) istatistiksel anlamlı olarak arttığı izlenmiştir (12).

Seçilmiş hasta grubunda uygulanacak görece yüksek doz torasik RT'de hangi $tBED_{10Gy}$ düzeyinin üzerine çıkılması gerektiği henüz tam olarak netleşmemiştir. Klinik pratikte bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur ve uygulanacak olan doz fraksiyonasyon şeması hasta bazında değerlendirilmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada yaygın evre KHAK'de KT sonrası uygulanan torasik RT toplam dozunun $tBED_{10Gy}$ düzeyinin sağkalım üzerinde etkisi incelendi. Mevcut çalışmalardan (9, 12) farklı olarak literatürde ilk kez bizim çalışmamızda tümörün akselere repopulasyona başladığı zaman olan "kick-off time" (Tk)'yı da içeren daha geliştirilmiş bir $tBED_{10Gy}$ formülü (13-15) kullanılarak torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy}$ hesaplaması yapıldı. Böylelikle akselere repopulasyonun çok önemli olduğu KHAK'de torasik RT fraksiyonasyon şemasının zaman faktörüyle daha hassas bir şekilde hesaplanması amaçlandı.

Bu bağlamda birincil amaç yaygın evre KHAK tanılı hastalarda KT sonrası uygulanan torasik RT toplam dozunun ($tBED_{10Gy}$) artışının torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıt (YB) ve YBPSK üzerine etkisini araştırmak olarak planlanmıştır. İkincil amaç uygulanan torasik RT dozunun ($tBED_{10Gy}$) artışının uzak progresyonsuz sağkalım (UPSK), progresyonsuz sağkalım (PSK), hastalığa spesifik sağkalım (HSSK) ve GSK üzerinde etkisini araştırmaktır. Üçüncül amaç ise sağkalıma etki eden bağımsız prognostik faktörlerin ortaya konulmasını sağlamaktır.

Yaygın evre KHAK tanılı hastalarda bu çalışmada araştırılan yerel-bölgesel kontrolü arttırabilecek stratejilerle hem yerel-bölgesel yineleme hem de dolaylı olarak uzak metastazlar azaltılarak prognozu olumsuz olan bu grup hastalarda sağkalıma katkının ortaya konulabileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olmak üzere iki ana histolojik tipe sahiptir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri erkeklerde prostat kanserinden, kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen kanserdir ve her iki cinsiyette de kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). ABD'de 2024 yılında yaklaşık 234.000 yeni akciğer kanseri vakası beklenirken, akciğer kanserine bağlı yaklaşık 125.000 ölüm olacağı tahmin edilmektedir (1).

Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı 2018 Kanser verilerine bakıldığında erkeklerde % 21 oranla en sık görülen kanser türü akciğer kanseridir. Kadınlarda ise % 6 oranla beşinci sıklıkla görülen kanser tipidir (16).

KHAK tüm akciğer kanserlerinin % 15'ini oluşturmaktadır. KHAK hızlı metastaz yapma potansiyeline sahip agresif bir alt tip olup hastaların üçte ikisi tanı aldıklarında ileri evre hastalığa sahiptir (1-4).

Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu 65 yaş üzerinde olup, erken yaşlarda daha az sıklıkla görülmektedir (17).

KHAK'nin görülme sıklığı son yıllarda düşmekte olup bunun sigara içimindeki azalma sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (18). Cinsiyetler arası dağılıma baktığımızda, son 30 yılda kadın ve erkekte insidansının birbirine yaklaştığı görülmektedir. Bu durum kadınlar arasında sigara içiminin artmasına bağlanmaktadır (18, 19).

2.1.2. Etiyoloji

Tüm akciğer kanseri alt tiplerinin gelişiminin birincil risk faktörü sigara kullanımıdır. KHAK tanısı konulan hastaların % 90'dan fazlası aktif sigara içen ya da geçmişte sigara içmiş kişilerdir. Tüm kanserler içinde sigara kullanımı ile en çok ilişkisi bulunan kanser alt tipi KHAK'dir (20). Sigara içme sıklığı ve süresi artıkça KHAK gelişimi için risk artmaktadır. Pasif sigara maruziyeti de akciğer kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (21).

Tedavi sırasında sigara kullanımına devam eden hastalarda yan etki oranları artmakta ve sağkalım süreleri kısalmaktadır (22). Bu nedenle hastaların sigarayı bırakma konusunda gerekli desteği alabilmeleri için sigara bırakma polikliniğinden konsültasyon istenilmesi önemlidir.

KHDAK'den farklı olarak, sigara dışındaki ek çevresel risk faktörlerinin KHAK gelişiminde daha sınırlı bir rol oynadığı bilinmektedir. KHAK tanısı alan vakaların sadece % 2'si hiç sigara içmemiş kişilerde (yaşam boyu toplam 100 sigaradan az içmiş olarak tanımlanır) ortaya çıkar. Bu çevresel faktörler arasında radon gazı bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (23, 24). Radon gazı, yeraltından sızan evlerde (özellikle bodrum katlarda) ve maden ocaklarında daha yüksek oranda bulunabilen radyoaktif bir gazdır. İlk başta akciğer kanseri olmak üzere bazı kanserlerin etiyolojisinde yer almaktadır.

Asbestos, silika, pişirme ve ısıtmadan kaynaklanan duman, hava kirliliği, dizel egzoz dumanı, arsenik, krom ve nikel gibi metaller, iyonlaştırıcı radyasyon ve polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalmak, ailede akciğer kanseri öyküsü ve HIV enfeksiyonu akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır (25, 26). Ancak bu etkenler KHDAK gelişimi içi daha büyük risk oluşturmaktadır. Amfizem, kronik bronşit gibi çeşitli benign akciğer hastalıkları, kronik inflamasyon yoluyla artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilidir (20).

2.1.3. Patoloji

KHAK, nöroendokrin hücrelerden köken alan nöroendokrin tümörler arasında yer almaktadır. Bu tümörler düşük dereceli tipik karsinoid tümörler, orta dereceli atipik karsinoid tümörler, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve KHAK dahil olmak üzere yüksek dereceli nöroendokrin tümörler olarak sınıflanabilir.

KHAK kendi içinde saf KHAK ve kombine KHAK olarak ayrılır (26). KHAK'de Ki-67 proliferasyon indeksi tipik olarak % 50 ile % 100 arasındadır (27). KHAK'de en sık mutasyona uğrayan genler TP53 ve RB1 olup hemen hemen hastaların tamamında bu genlerde mutasyon söz konusudur (28).

2.1.4. Semptomlar ve Bulgular

KHAK'de hastaların büyük bir çoğunluğu ileri evrede saptandığı ve hızlı ilerleyen bir tümör olması nedeniyle tanı anında asemptomatik olan hasta sayısı % 5'in altındadır (28). Hastalığa bağlı semptomlar başlıca primer tümör, lenf nodu tutulumu ve metastaz bölgesine göre ortaya çıkmaktadır.

KHAK'de primer tümör çoğunlukla santral yerleşimlidir. Primer tümör ve lenfadenopati (LAP) endobronşial yayılım ve/veya bronşa dıştan basısı yoluyla öksürük ve nefes darlığı gelişebilir. Bası sonucu parsiyel veya total atelektazi oluşabilir veya atelektaziye bağlı reaktif benign plevral efüzyon veya tutuluma bağlı malign plevral efüzyon gelişebilir; bu durumlar nefes darlığının şiddetini arttırabilir. Ayrıca hemoptizi, postobstrüktif pnömoni, Horner sendromu, superior vena cava sendromu (SVCS), ses kısıklığı, yutma güçlüğü, hıçkırık gibi primer tümör ya da lenf nodunun normal dokulara basısı veya invazyonuna bağlı semptomlar görülebilir. Laringeal sinire bası sonucu ses kısıklığı oluşabilir ve yalnızca bu semptom varsa hastada uzun süre baş-boyun bölgesinde enfeksiyon, tümör vb. hastalıklar düşünülerek tetkik ve tedavi başlandığı için akciğer kanseri tanı ve tedavisinin gecikmesi söz konusu olabilir. Horner Sendromu; pitozis, miyozis, anhidroz, enoftalmus ile karakterize olan sempatik sinir liflerine olan tümör basısı sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. SVCS ise

tümör basısına ya da tümör trombozuna bağlı olarak superior vena cavadaki akımın bozulması sonucu ortaya çıkar. Onkolojik aciller içerisinde ele alınmaktadır. Venöz akışın bozulmasına bağlı yüz, boyun, üst gövde ve kollarda ödem, üst gövde ve boyun bölgesinde kollateral damarların oluşması ve cilt yüzeyinde görülmesi, nefes darlığı (özellikle yatmakla artan) ile karakterizedir. Müdahale edilmez ise ölümle sonuçlanabilen tehlikeli bir tablodur (26, 28). Alt lob tümörlerinde frenik sinire bası sonucu hemidiyafram elevasyonu ve inatçı hıçkırık gelişebilir. Ayrıca plevra veya göğüs duvarına invazyon durumunda göğüs ağrısı ortaya çıkabilir (29).

Halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık gibi sistemik semptomlar da tanı sırasında gözlenebilir. Fizik bakıda supraklavikuler bölgede lenf nodu metastazına bağlı LAP saptanabilir. Hastalığın UM yaptığı bölgeye göre semptomlar değişkenlik gösterebilir. Metastazların en sık görüldüğü bölgeler arasında beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemik ve kemik iliği bulunur. Beyin metastazları, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, nöbet, görme bozuklukları ve diğer nörolojik sorunlara yol açabilir. Karaciğer metastazları, karın ağrısı ve sarılık gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Sürrenal metastazlar, adrenal yetmezliğe neden olabilirken, kemik metastazları, kemik ağrıları, patolojik kırıklar ve omurilik basısına bağlı olarak parapleji veya kuadriplejiye yol açabilir. Kemik iliği metastazları ise sitopeni ve lökositoz gibi bulgulara neden olabilir. Ayrıca plevra veya perikard tutulumuna bağlı malign plevral efüzyon ve malign perikardial efüzyon da gelişebilir. Malign plevral efüzyon artışı sonucu nefes darlığı artar ve malign perikardial efüzyon ciddi düzeyde artarsa tamponad oluşabilir.

KHAK'de saptanan diğer bir önemli bulgu ise paraneoplastik sendromlardır. Paraneoplastik sendromların en sık görüldüğü kanser KHAK'dir. Paraneoplastik sendrom, tümör hücrelerinin doğrudan yayılması, invazyonu veya metastazı sonucu olmayan, tümör hücrelerinin salgıladığı hormon ya da antijenler sonucu ve/veya immün sistemin tetiklenmesi ile ortaya çıkan bulgulardır. Nörolojik, endokrin, dermatolojik, hematolojik ve romatolojik etkiler görülebilir. Hastalığın tanı aşamasında saptanabileceği gibi ilerleyen dönemlerde de ortaya çıkabilirler. Paraneoplastik sendromlar içinde en sık görüleni Uygunsuz ADH Salınımı Sendromudur. Bunun sonucunda bu hastalarda hiponatremi görülür (28).

2.1.5. Tanı ve Evreleme

KHAK tanısı konulurken ilk olarak yapılması gereken ayrıntılı anamnez almaktır. Hastanın semptomları ve semptomlarının ne zamandır var olduğu sorgulanmalıdır. Aktif ve pasif sigara maruziyeti öyküsü özellikle sorgulanması gereken bilgilerden biridir. Anamnez sonrasında ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Kan sayımı ve rutin biyokimyasal testler sonrasında görüntüleme tetkikleri istenmelidir. Kontrendikasyon yoksa kontrastlı toraks ve abdomen Bilgisayarlı Tomografisi (BT) istenmelidir. Evrelemede Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) önerilmektedir. Martucci ve ark. tarafından 2020 yılında yayınlanan meta-analizde konvansiyonel evreleme tetkiklerine kıyasla PET-BT'nin tanısal doğruluğu daha yüksek olup sınırlı evre / yaygın evre şeklindeki ikili evreleme sisteminde PET-BT sayesinde hastaların % 15'inin evresinde değişiklik saptanmıştır (30). Ayrıca beyin metastazı varlığı ve varsa sayısının saptanabilmesi için kontrastlı Beyin BT yerine ve kontrastlı beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) önerilmektedir. Yapılan bir retrospektif çalışmada KHAK evrelemesinde beyin BT kullanıldığı dönemde tanıda beyin metastazı oranı % 10 olarak saptanırken aynı kurumda evrelemede beyin MRG'sine geçildiğinde bu oranın % 24'e çıktığı izlenmiştir (31). Hastalara yapılan bu evreleme tetkikleri sonrasında uygun girişimsel işlem ile patolojik tanı konulmalıdır.

Hastaya uygulanacak girişimsel tanı yöntemi hasta bazında ve hastalığın yerleşimine göre seçilmektedir. Primer tümör bölgesinden tanı konulabildiği gibi tutulu olan lenf nodlarından ya da metastaz bölgelerinden de biyopsi örneklemesi yapılabilmektedir. Biyopsi alınacak bölgeye göre ince iğne aspirasyon biyopsisi veya tru-cut biyopsisi tercih edilebilir. Akciğerdeki primer tümörün yerleşimi bronkoskopi ile ulaşmaya elverişli ise örnekleme bronkoskopik biyopsi ve lavaj sıvı sitolojisi yardımıyla, elverişli değilse transtorasik iğne biyopsisi yöntemiyle yapılmaktadır. Mediastinal LAP'lar ise Endobronşial Ultrasonografi (EBUS) veya Endoskopik Ultrasonografi (EUS) yöntemi kullanılarak iğne biyopsisi ile örneklenebilir. Mediastinal LAP'lar EBUS veya EUS ile ulaşılamayacak konumda ise mediastinoskopik biyopsi ile örneklenmeleri gerekir. Ayrıca video yardımlı torasik

cerrahi (VATS) ile de mediastinal evreleme yapılabilir. Özellikle evre I-IIA KHAK'de cerrahi rezeksiyon uygulanacak hastalarda okkült nodal hastalığı ekarte etmek ya da evre IIB-IIIC KHAK'de RT hedef volümünü belirlemede yardımcı olması için patolojik mediastinal evreleme önerilebilmektedir (29). Gerekli durumlarda supraklavikuler LAP'a insizyonel/eksizyonel biyopsi ile de tanıya ulaşılabilir. Plevral sıvısı mevcut olan hastalarda torasentez yardımıyla sıvı örneklemesi yapılması önerilmektedir. Bunun nedeni malign plevral efüzyon varlığında hastalığın evresinin yaygın evre olarak değişmesidir. Akciğer kanserli hastalarda primer tümör belirgin değilse veya yukarıdaki yöntemlerle tanı mümkün olamamışsa veya akciğer kanseri tanısı olup süreç içinde UM şüphesi olan lezyon(lar) gelişmişse hastanın UM'lerinden biyopsi alınmak zorunda kalınabilir. Hastada kemik iliği tutulumundan şüphe ediliyorsa kemik iliği biyopsisi gerekebilir. KHAK'de nadir de olsa cerrahi girişim sonucunda patolojik tanı elde edilmek zorunda kalınabilir (17).

Hastalığın evrelenmesinde iki farklı evreleme sistemi kullanılmaktadır: Veterans Administration Lung Study Group (VALG) evrelemesi (32) ve AJCC 8. Versiyona göre TNM evrelemesi (33).

VALG evreleme sisteminde; sınırlı evre; tek bir hemitoraksa sınırlı, supraklavikuler lenf nodu tutulumu hariç ekstratorasik metastaz yapmamış ve kabul edilebilir bir RT alanına dahil edilebilecek hastalık, yaygın evre ise bu kriterler dışına çıkan hastalık olarak tanımlanmıştır (32). Kontrlateral hiler ve kontrlateral supraklavikuler lenf nodu tutulumunun sınırlı hastalık olarak kabul edilmesi tartışmalıdır; bazı klinik çalışmalar sınırlı hastalığa dahil ederken bazıları dışlamaktadır (28).

TNM evrelemesinde ise tümör, lenf nodu ve metastazlara göre evreleme yapılmaktadır (33) (Tablo 1 ve Tablo 2). TNM evrelemesine göre sınırlı evre, tolere edilebilir bir RT alanına dahil edilemeyen multipl akciğer nodüllerine bağlı T3-4 hastalık hariç herhangi bir T, herhangi bir N ve M0 hastalık olarak tanımlanır (33). Bu durum sınırlı evrenin 8. TNM I-IIIB evrelerine karşılık geldiğini göstermektedir. Yaygın evre ise makul bir RT alanına sığdırılamayan M0 hastalığı (evre IIB-IIIC) ve malign plevral efüzyon da dahil M1 hastalığı (evre IV) içerir.

TNM evrelemesi prognozun öngörülmesini ve ilgili evreye özgü tedavi şeklinin seçimini kolaylaştırmaktadır.

Tablo 1. 8. TNM evreleme sistemi

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşial yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situyu kapsar)
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan)
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3	Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4	Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde farklı lobda nodül(ler)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Kontrlateral mediastinal, kontrlateral hiler, ipsilateral veya kontrlateral skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz

Tablo 1. (devamı)

M0	UM[1] yok
M1	UM var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastazlar

Kısaltmalar: UM[1]: Uzak Metastaz

Tablo 2. 8. TNM prognostik evre grupları

Evre	T	N	M
Okült Karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA1	T1a	N0	M0
Evre IA2	T1b	N0	M0
Evre IA3	T1c	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
Evre IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
Evre IIIB	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.1.6. Prognostik Faktörler

KHAK'de son 25 yılda tanı ve tedavideki gelişmelere karşın evreden bağımsız olarak prognoz çok tatmin edici düzeyde değildir. Tüm akciğer tümörleri arasında en saldırgan tip olan KHAK'de herhangi bir tedavi uygulanmazsa tanıdan itibaren sağkalım süresi yalnızca 2-4 aydır (34).

KHAK için Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu düşüklüğü (ECOG 3-4), yaygın evre hastalık varlığı, kilo kaybı ve yüksek tümör yüküne sahip olmak sağkalım üzerine olumsuz prognostik faktörlerdir. Sınırlı evre hastalık varlığı, tedavi öncesi D-dimer düzeyinin ve nötrofil/lenfosit oranının yüksek olması, ilk sistemik tedaviye iyi yanıt ve üç sıra ve üzeri sistemik tedavi varlığı sağkalımı arttıran olumlu prognostik faktörlerdir (35).

Sınırlı evre hastalıkta yaşın < 70 olması, ECOG performans skorunun 1-2 olması, tümör yükünü gösteren laktat dehidrogenazın (LDH) normal olması, evre I hastalık varlığı, erken torasik RT uygulanması, ilk sıra tedaviye iyi yanıt ve profilaktik kranyal ışınlama (PKI) eklenmesi sağkalımı arttıran olumlu prognostik faktörler olarak saptanmıştır (35-40).

Yaygın evre hastalıkta ise genç yaş, kadın cinsiyet, iyi ECOG performans durumu (ECOG 0-1), kilo kaybı olmaması, tedavi öncesi normal kreatinin, LDH, sodyum ve hemoglobin düzeyleri, küçük tümör boyutu, non-metastatik evre, düşük metastaz sayısı, karaciğer ve beyin metastazı olmaması, malign plevral efüzyon olmaması, torasik RT öncesi KT'ye iyi yanıt, torasik RT varlığı, torasik RT dozunun yüksek olması, torasik RT'ye iyi yanıt ve PKI eklenmesi olumlu prognostik faktörler olarak saptanmıştır (37, 38, 41-43).

2.1.7. Tedavi

KHAK, KT ve RT'ye diğer akciğer kanseri tiplerine göre daha duyarlı olmakla birlikte tanıda hastaların 2/3'ünde yaygın hastalık bulunması ve hastalığın agresif seyri nedeniyle kür oranı çok yüksek değildir (26, 29).

KHAK'de tedavi seçenekleri hastalığın evresine göre belirlenmektedir. Sınırlı evre hastalıkta temel tedavi eş zamanlı definitif kemoradyoterapi (KRT) iken yaygın evre hastalıkta temel tedavi yöntemi sistemik tedavidir.

2.1.7.1. Sınırlı Evre KHAK Tedavisi

Sınırlı evre hastalıkta ana tedavi modalitesi eş zamanlı definitif KRT'dir. Cerrahi seçeneği sadece soliter pulmoner nodülü olan, mediastinal veya hiler lenf nodu tutulumu ve UM'si olmayan erken evre hastalıkta (Evre I-IIA) gündeme gelmektedir. Bu da hastaların ancak % 5'ini oluşturmaktadır. Cerrahi ile standart tedavi olan eş zamanlı KRT'yi karşılaştıran klinik çalışma olmamakla birlikte bu konuda retrospektif veriler mevcuttur (44). Klinik erken evre saptanan hastalarda cerrahi öncesi mutlaka mediastinal ve hiler lenf nodu örneklemesi ile lenf nodu tutulumu olmadığı doğrulandıktan sonra cerrahi uygulanmalıdır (45). Bu hastalara önerilen cerrahi tipi standart tedavi olan lobektomi ve mediastinal + hiler lenf nodu diseksiyonu veya sistemik lenf nodu örneklemesidir ($\geq$ 3 N2 istasyon ve $\geq$ 1 N1 istasyon) (29).

Evre I-IIA KHAK'de tam rezeksiyon sonrası adjuvan KT eklenmesi önerilmektedir. Kanser veri tabanı incelemesi yapan bir çalışmada cerrahi sonrası adjuvan KT'nin GSK'ye katkısı olduğu vurgulanmıştır (46). KT rejimi olarak platin ve etoposid kombinasyonu tercih edilmektedir. Operasyon materyalinin patolojik incelemesi sonucu pN(+) hastalık saptanması durumunda adjuvan mediastinal RT önerilmektedir (47, 48). pN2 hastalık durumunda pek çok kılavuz mediastinal RT önerirken (29, 49-51), pN1 hastalıkta adjuvan torasik RT tartışmalıdır (29, 49, 50). Opere pN1 KHAK'de adjuvan torasik RT'yi American Radium Society (ARS) kılavuzu önerirken, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu

düşünülebileceğini belirtmekte, öte yandan American Society of Radiation Oncology (ASTRO) kılavuzu ise önermemektedir. Ayrıca R1-2 rezeksiyon durumunda da adjuvan torasik RT önerilmektedir (50). Postoperatif adjuvan KT uygulanmış opere patolojik evre I (T1-2, N0) KHAK'de PKI eklenmesinin yararı ise belirsizdir (52).

Evre I-IIA KHAK'de hasta eğer medikal inoperabl ise veya cerrahi seçeneğini kabul etmiyor ise ardından sistemik tedavi verilmek kaydıyla stereotaktik RT yönünden değerlendirilebilir (53).

Bunun dışındaki sınırlı evre hastalıkta standart tedavi eş zamanlı definitif KRT'dir (54, 55). RT ile eş zamanlı tercih edilen sistemik tedavi rejimi platin ve etoposid kombinasyonudur (56). En sık kullanılan platinli rejim ise sisplatin ve etoposid (EP) ikilisidir (57). Bu hastalarda toplamda dört kür platin bazlı KT verilmesi önerilmektedir (58, 59). Roth ve ark.'nın 1992 yılında yayınlanan çalışmasında o dönemde standart olan 6 kür siklofosfamid+adriamisin+vinkristin (CAV) rejimi ile dört kür EP rejimi karşılaştırılmıştır. Sağkalımda farklılık izlenmezken CAV rejiminde daha yüksek enfeksiyon oranları saptanmıştır. Bu çalışmadan sonra EP rejimi birinci sırada standart tedavi haline gelmiştir. Dört kür EP ile altı kür EP KT'sini karşılaştıran çalışmalarda ise sınırlı evrede medyan GSK'de anlamlı farklılık bulunmamasına karşın toksisitede artış olduğu görülmüştür (Medyan GSK sırasıyla 12 ay ve 10,5 ay) (59).

Literatür incelendiğinde tek başına KT'ye göre KT'ye torasik RT eklenmesinin GSK'yi arttırdığı iki önemli meta-analiz ile ortaya konulmuştur (54, 55). Warde ve ark.'nın 11 randomize çalışmayı derlediği meta-analizde torasik RT eklenmesinin 2-yıllık GSK'de % 5,4'lük mutlak ve 2-yıllık LK'de % 23'lük mutlak artış (2-yıllık LK oranları: % 47 ve % 24) sağladığı saptanmıştır (55). Pignon ve ark.'nın 13 randomize çalışmayı içeren meta-analizinde ise tek başına KT'ye göre KT'ye torasik RT eklenmesinin 3-yıllık GSK'de % 5,4 artış sağladığı ve bu artışın 55 yaştan genç hastalarda daha belirgin olduğu görülmüştür (54). Kanser veri tabanı araştırmasında da incelenen sınırlı evre KHAK tanılı 6752 hastada torasik RT eklenmesinin 5-yıllık GSK'de artış sağladığı izlenmiştir (% 13,3 ve % 5,7) (44). Güncel randomize çalışmalardan CONVERT çalışmasında EP ile eş zamanlı definitif hiperfraksiyone

torasik RT uygulanan kolda yanıt oranı % 90, medyan GSK 30 ay ve 5-yıllık GSK % 34 düzeyine ulaşmıştır (57).

Sınırlı evre KHAK'de KT ile eş zamanlı uygulanan torasik RT için konvansiyonel fraksiyone (toplam doz: 60-66 Gy, 2 Gy/fraksiyon, 1 fraksiyon/gün) veya akselere hiperfraksiyone (toplam doz: 45 Gy, 1,5 Gy/fraksiyon, 2 fraksiyon/gün) doz şemaları tercih edilebilmektedir. Akselere hiperfraksiyone şema toplam tedavi süresini kısaltarak KHAK gibi hızlı çoğalan tümörlerde, tümör hücre repopulasyonuna izin vermeden tedaviyi tamamlamayı amaçlamaktadır. Ancak bu tedavi şemasında haftalık doz birikim hızı yüksek olduğu için akut yan etkilerde artma olabilmektedir. Günde iki fraksiyon uygulanan 45 Gy akselere hiperfraksiyone şema ile günde tek fraksiyon verilen yüksek doz (66 Gy ve 70 Gy) konvansiyonel fraksiyone şemayı karşılaştıran randomize kontrollü CONVERT ve CALGB 30610/RTOG 0538 çalışmalarında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (57, 60). Bir non-inferiorite çalışması olan CONVERT çalışmasında günde tek fraksiyon torasik RT kolunun üstünlüğü gösterilememiştir. Bu nedenle yazarlar günde iki fraksiyon uygulanan akselere hiperfraksiyone şemanın standart tedavi olarak kalması gerektiğini belirtmiştir. Ciddi yan etkilere bakıldığında önceki çalışmalara göre daha düşük (her iki kolda da özofajit oranı % 19) bulunmuştur. Bu durumun da RT planlamasındaki yeniliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Alt grup analizinde N3 hastalık durumunda günde iki fraksiyon torasik RT kolunda diğer kola göre belirgin bir 5-yıllık GSK artışı (% 18 ve % 3) izlenmiştir (57). CALGB 30610/RTOG 0538 çalışmasında kollar arasında GSK farkı olmamasına rağmen, günde iki fraksiyon uygulanan torasik RT grubunda tedaviyi tamamlama oranı daha yüksek bulunmuştur. Ciddi yan etkilerin çoğu kollar arasında benzer olsa da, 70 Gy kolunda hematolojik yan etkiler ve derece 5 yan etki oranında artış eğilimi saptanmıştır (60). Bu çalışmalar sonucunda günde iki fraksiyon uygulanan 45 Gy akselere hiperfraksiyone RT şeması standart tedavi olmakla birlikte, uygulanacak olan doz-fraksiyonasyon şemasının hasta ve hastalık özellikleri ışığında bireyselleştirilerek seçilmesi gerektiği de unutulmamalıdır.

Güncel kılavuzlarda sınırlı evrede torasik RT'nin KT'nin 1. ya da 2. kürü ile başlanması önerilmektedir (29, 49-51). Torasik RT'nin erken ve geç başlamasını karşılaştıran çalışmaları içeren iki meta-analizde erken torasik RT'nin sağkalımı arttırabileceği belirtilmiştir (39, 40). De Ruysscher ve ark.'larının 2006 yılında

yayınlanan, platin temelli KT ile eş zamanlı torasik RT çalışmalarını içeren meta-analizinde, torasik RT'nin erken başlaması yanı sıra KT başlangıcından torasik RT sonuna dek geçen sürenin de GSK'yi etkilediği ortaya konulmuştur (39). Fried ve ark.'larının 2004 yılında yayınlanan meta-analizinde ise erken torasik RT'nin GSK'ye olumlu etkisi özellikle platin temelli KT alan ve hiperfraksiyone RT uygulanan hastalarda daha belirgin olarak izlenmiştir (40). Genellikle hastanın eş zamanlı tedaviyi tolere edemeyecek komorbiditesi ve performans düşüklüğü olması durumunda ya da hedef volümün hastanın eş zamanlı KRT'yi tolere etmesini engelleyecek ölçüde büyük olması halinde tedaviye önce KT ile başlanıp ardından torasik RT eklenmesi tercih edilebilmektedir.

Torasik RT'de primer tümör için hedef volümün belirlenmesinde indüksiyon KT'si öncesi mi sonrası mı tümör volümünün dikkate alınması gerektiği halen tartışmalıdır (28). European Society for Medical Oncology (ESMO), ASTRO ve NCCN kılavuzlarında KT sonrası primer tümör volümü ve KT öncesi tutulu torasik lenf nodu bölgelerinin torasik RT alanı içine alınması önerilmektedir (29, 49, 51).

Sınırlı evre KHAK'de elektif nodal ışınlamanın (ENI) rolünü araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çoğu prospektif çalışmada RT hedef volümüne seçilmiş bilateral mediasten lenf nodu istasyonları dahil edilse de, supraklavikuler bölgeler ve kontrlateral hiler bölge genellikle dahil edilmemiştir. PET-BT'nin kullanımı ile ENI'nın rolünün azalabileceğini gösterebilecek çalışmalar devam etmektedir (28).

Yaygın evre hastalıkta yapılan çalışmalardan sonra sınırlı evrede de immün kontrol noktası inhibitörlerinin ("Immune Checkpoint Inhibitors") (ICI) kullanımı araştırılmaktadır. Programlanmış Ölüm Ligandı-1 (''Programmed Death Ligand-1'', PDL-1) inhibitörü olan durvalumabın kullanıldığı ADRIATIC çalışmasında, eş zamanlı KRT sonrasında progresyon saptanmayan evre I-III sınırlı evre KHAK tanılı hastalarda durvalumab ile idame tedavi yapılması incelenmiştir. İki yıl durvalumab kullanan hastalarda plasebo kullanan gruba göre GSK'de belirgin iyileşme tespit edilmiştir (medyan GSK 56 ay ve 37 ay; HR 0,73 (% 95 GA: 0,57-0,93)) (61). Halen devam etmekte olan NRG LU005 çalışması (sınırlı evre KHAK'de atezolizumab) ile yeni ICI'ların sınırlı evrede kullanımı konusunda ek bilgiler elde edilmesi beklenmektedir (62).

PKI, sınırlı evre hastalıkta tedaviye tam/tama yakın yanıtı olan hastalarda beyin metastazı sıklığını azaltmakta ve bu avantaj GSK'ye yansıdığı için önerilmektedir (63, 64). Bu alandaki iki meta-analizde kapsanan çalışmalar hem sınırlı evre hem de yaygın evre hastalığı olan ve KT'ye tam yanıt (TY) veren olguları içermektedir (63, 64). İlk meta-analiz olan Auperin meta-analizinde PKI eklenmesi ile 3-yıllık GSK'de % 5,4 mutlak artış gösterilmiş olup GSK artışı Meert meta-analizinde de gözlenmiştir (63, 64). NCCN kılavuzunda durvalumab konsolidasyonu alan sınırlı evre KHAK hastalarında PKI'nın zamanlamasının durvalumab öncesinde yer alması gerektiği belirtilmektedir (29). PKI ile nörokognitif işlevlerde bozulma oluşabildiği için özellikle evre I-IIA hastalıkta, mevcut nörokognitif işlev bozukluğu varlığında, kontrastlı beyin MRG ile yakın izlem için uygunluk ve hasta uyumu sağlanabilecek durumda ise PKI yerine beyin MRG ile yakın izlem güncel tartışma konusu olup, uygun hastalarda bu seçenek değerlendirilebilir.

2.1.7.2. Yaygın Evre KHAK Tedavisi

KHAK tanısı alan hastaların üçte ikisi yaygın evre olarak tanı almakta olup bu hasta grubunda 5-yıllık GSK oranları çok düşüktür. KT ve RT yanıtı iyi olmasına karşın erken progresyon ve yineleme sık görülmektedir.

Yaygın evre hastalıkta ilk olarak sistemik tedavi ile başlanmaktadır. Tercih edilen sistemik tedavi rejimi platin ve etoposid kombinasyonudur (65). Hastaların böbrek fonksiyon testlerine göre tedavide sisplatin veya karboplatin tercih edilebilmektedir. Bu hastalarda altı kür KT verilmesi önerilmektedir.

KT'ye % 60-65 oranında yanıt alınmasına rağmen medyan GSK'nin düşük olması nedeniyle yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Son 10 yılda yapılan çalışmalar ile ICI'lar; özellikle Programlanmış Hücre Ölüm Proteini-1 ("Programmed cell death protein-1", PD-1) ve PDL-1 inhibitörlerinin ilk sıra tedavide KT ajanları ile kombine kullanımı günlük pratiğimize girmiştir. PD-L1 inhibitörlerinden, atezolizumab ve durvalumabın, platin ve etoposid ile kombine edildiğinde, tek başına KT rejimine kıyasla GSK'de anlamlı yükselme sağlandığı saptanmıştır (66-69). Güncel kılavuzlarda performans durumu iyi olan hastalarda ilk sıra tedavide ICI'nın

KT ile kombine kullanılması ve idame tedavi olarak da tek başına ICI uygulanması önerilmektedir (29, 51).

Atezolizumabın KT ile kombine olarak ana tedavide ve ayrıca tek başına idame tedavide rolünün incelendiği 2018 yılında yayınlanan faz 3 randomize kontrollü IMpower 133 çalışmasında karboplatin-etoposid kombinasyonuna atezolizumabın eklenmesinin sağkalıma etkisi değerlendirilmiştir. Objektif yanıt oranının atezolizumab eklenen grupta % 60,2, yalnızca KT grubunda ise % 64,4 olduğu görülmüştür. Atezolizumab eklenmesi medyan PSK (5,2 ay ve 4,3 ay) ve medyan GSK'de (12,3 ay ve 10,3 ay) istatistiksel anlamlı avantaj sağlarken, derece 3-4 yan etkilerde (% 56,6 ve % 56,1) ve tedaviye bağlı ölüm oranında (% 1,5 ve % 1,5) artış gözlemlenmemiştir. İmmün ilişkili advers olay sıklığı atezolizumab grubunda daha yüksek bulunmuştur (% 39,9 ve % 24,5) (66). Durvalumabın KT ile kombine olarak ana tedavide ve ayrıca tek başına idame tedavide rolünün incelendiği 2019 yılında yayınlanan faz 3 randomize kontrollü CASPIAN çalışmasında platin-etoposid kombinasyonuna durvalumab eklenmesinin etkinliği değerlendirilmiştir. Durvalumab eklenen grupta, yalnızca KT'ye kıyasla objektif yanıt oranının (% 79 ve % 70), medyan PSK'nin (5,4 ay ve 5,1 ay) ve medyan GSK'nin (13 ay ve 10,3 ay) istatistiksel anlamlı düzeyde daha üstün olduğu görülmüştür. IMpower 133 çalışmasında olduğu gibi derece 3-4 yan etki sıklığında (% 62 ve % 62) ve tedaviye bağlı ölüm oranında (% 5 ve % 6) belirgin farklılık gözlenmemiştir ve benzer şekilde immün ilişkili advers olay sıklığı durvalumab grubunda daha yüksek bulunmuştur (% 20 ve % 3) (68). PD-1 inhibitörü pembrolizumab ile kombine KT'nin incelendiği KEYNOTE-604 çalışmasında ise GSK'de anlamlı fark sağlanamamıştır (70). Diğer hedefe yönelik ajanlar ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar sonucunda ilk sıra tedavide platin bazlı KT kombinasyonuna PD-L1 inhibitörlerinden olan atezolizumab ve durvalumabın eklenmesi tercih edilen güncel tedavi yaklaşımıdır (29). KT ve immünoterapi tedavileri tamamlandıktan sonra progresyon gelişene veya tolere edilemeyen yan etkiler görülene kadar immünoterapi idame tedavisi verilmesi önerilmektedir (29).

Hastalık progresyonu durumunda progresyon zamanı önem kazanmaktadır. NCCN kılavuzunda platin bazlı tedavi sonrasında 6 ay içinde progresyon gözlenmesi durumu platin dirençli hastalık, 6 ay sonrasında progresyon gözlenmesi durumu ise

platin duyarlı hastalık olarak tanımlanmaktadır (29). Bu süre ESMO ve American Society of Clinical Oncology (ASCO) kılavuzlarında 3 ay olarak kabul edilmektedir. Platin duyarlı grupta sağkalım oranları daha yüksek olarak saptanmaktadır. Progresyonda platine duyarlı hastalıkta tekrar platin grubu KT verilirken, dirençli hastalıkta ikinci sıra tedavi ajanlarına geçilmektedir. Bunlar arasında topotekan, irinotekan, lubrinektedin, CAV tedavileri yer almaktadır (29).

Yaygın evre KHAK'de torasik RT'nin rolüne bakıldığında ise; torasik RT'nin konsolidasyon ve palyatif amaçla uygulandığı görülmektedir. Sistemik tedavi yanıtı parsiyel yanıt (PY) ve üstünde olan hastalarda primer tümör ve mediasten bölgesine RT uygulanması önerilmektedir. Literatürde torasik RT'nin hem YBPSK'yi hem de GSK'yi arttırabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (6-10).

Jeremic ve ark. tarafından 1999 yılında yayınlanan randomize kontrollü çalışmada 3 kür indüksiyon KT sonrasında KT ile eş zamanlı definitif torasik RT uygulanmıştır. Akselere hiperfraksiyone torasik RT şeması (günde 2 kez verilen 1,5 Gy / fraksiyon ile toplam 54 Gy) kullanılmıştır. Hastalar KT sonrası toraks içi ve uzak hastalık yanıtlarına göre gruplara ayrılmış olup toraks içi hastalıkta TY / PY, uzak hastalıkta TY'si olan alt grupta torasik RT'nin eklenmesi ile medyan GSK süresinde 6 ay artış (17 ay ve 11 ay) ve 5-yıllık GSK oranında da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme (% 9,1 ve % 3,7; p: 0,041) gözlenmiştir (6).

Slotman ve ark.'nın 2015 yılında yayınlanan faz 3 randomize kontrollü çalışmasında, KT sonrası torasik RT'nin sağkalıma etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, bir kolda hastalara toplam 30 Gy (10 x 3 Gy) torasik RT uygulanırken, diğer kolda ise torasik RT verilmemiştir. Bir-yıllık GSK incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (% 33 ve % 28); ancak, 2-yıllık GSK torasik RT eklenen grupta % 13, eklenmeyen grupta ise % 3 olup istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,004). Benzer şekilde, 6. ayda PSK incelendiğinde, iki grup arasında torasik RT lehine anlamlı bir farklılık izlenmiştir (% 24 ve % 7; p:0,001). Hastalarda uygulanan torasik RT'nin belirgin bir toksisiteye neden olmadığı belirtilmiş olup, KT'ye yanıt veren hastalarda torasik RT'nin eklenmesi önerilmiştir (7).

Palma ve ark.'larının 2016 yılında yayınlanan meta-analizinde Jeremic ve Slotman'ın randomize çalışmaları ele alınarak yaygın evre KHAK'de torasik RT'nin sağkalıma katkısı incelenmiş olup hem PSK'de hem de GSK'de istatistiksel anlamlı artış sağlandığı bildirilmiştir (71).

Yaygın evre KHAK'de konsolidasyon amaçlı torasik RT, KT'ye yanıt veren ancak rezidüel torasik hastalığı olan hastalar için tüm kılavuzlarda önerilmektedir. KT ve ICI kombinasyonu ve sonrasında idame ICI ile tedavi edilen hastalarda ise torasik RT uygulanması ile ilgili öneriler henüz netleşmemiştir (48).

Sınırlı evre hastalıkta olduğu gibi yaygın evrede uygulanan torasik RT'de akselere hiperfraksiyone ya da konvansiyonel fraksiyone şemalar kullanılabilmektedir. Uygulanacak olan doz şeması için net bir görüş birliği yoktur ve hasta ve hastalık özellikleri ışığında bireysel olarak belirlenmektedir. LK'yi arttırmak amacıyla uygun hastalarda definitif dozda RT uygulanması tercih edilebilmektedir.

KHAK'de ayrıca SVCS, kısmi veya total atelektazi, hemoptizi vb. durumlarda, KT altında progrese olan yanıtsız hastalarda palyatif torasik RT uygulanmaktadır.

Yaygın evre KHAK'de RT palyatif amaçla metastazlara yönelik de uygulanabilmektedir. Beyin metastazlarında, spinal kord basısı gibi aciliyet oluşturan metastaz varlığında, palyasyon gerektiren kemik ve yumuşak doku metastazlarında, palyatif RT endikasyonu mevcuttur. Beyin metastazlı hastalarda hastanın nörolojik defisiti olup olmamasına bağlı olarak sistemik tedavi tüm beyin RT'sinden önce veya sonra verilebilir (72).

Yaygın evre KHAK'de PKI uygulanmasına ilişkin literatürde iki önemli faz 3 randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır (73, 74). Slotman ve ark.'nın 2007 yılında yayınlanan çalışmasında PKI'nın semptomatik beyin metastazı sıklığını azalttığı (1-yıllık insidans % 14,6 ve % 40,4, $p < 0,001$) ve GSK'de artış sağladığı (1-yıllık GSK % 27,1 ve % 13,3, p:0,003) saptanmıştır (73). Ancak Takahashi ve ark.'nın 2017 yılında yayınlanan çalışmasında, 1-yıllık beyin metastazı sıklığında azalma (% 32,9 ve % 59,2, $p < 0,0001$) saptanmasına rağmen GSK'de anlamlı farklılık gözlenmemiştir (74). Çalışma tasarımlarındaki farklılıklar (primer sonlanım noktaları, randomizasyon öncesinde beyin MRG ile tarama ve beyin MRG ile izlem) nedeniyle sonuçlardaki farklılıkların oluştuğu düşünülmektedir (48). Sık aralıklarla beyin MRG ile izlemin

mümkün olmadığı ülkelerde PKI öncelikli duruma geçmektedir. Çoğu kılavuzda sınırlı evrede olduğu gibi sistemik tedavi yanıtı ve performans durumu iyi olan hastalarda PKI önerilmektedir (51, 75). PKI ile nörokognitif işlevlerde bozulma oluşabildiği için mevcut nörokognitif işlev bozukluğu varlığında, kontrastlı beyin MRG ile yakın izlem için uygunluk ve hasta uyumu sağlanabilecek durumda ise PKI yerine beyin MRG ile yakın izlem güncel tartışma konusu olup, uygun hastalarda bu seçenek değerlendirilebilir. Ayrıca NCCN kılavuzu yeni gelişebilecek beyin metastazlarını erken saptayıp erken dönemde minimal morbidite ile daha etkin tedavi edebilmek amacıyla PKI uygulanıp uygulanmamasına bakılmaksızın tüm hastalarda kontrastlı beyin MRG ile izlem önermektedir (29).

Ancak son yıllarda ICI kullanımının tedaviye girmesi ile bu hastalarda torasik RT ve PKI eklenmesi gerekliliği bu alanda literatürdeki veri yetersizliği nedeniyle net değildir. IMpower 133 çalışmasında asemptomatik beyin metastazlı veya öncesinde beyine RT uygulanmış hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. PKI ise indüksiyon fazı bitiminde uygulanmış, ancak zamanlama hakkında net bir bilgi verilmemiştir. Bu çalışmada hastaların sadece % 10,9'una PKI uygulanmıştır (66). CASPIAN çalışmasında da asemptomatik beyin metastazlı ya da öncesinde beyine RT uygulanmış hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. PKI uygulanmasına KT kolunda izin verilmiş ancak durvalumab kollarında verilmemiştir (68). Hem IMpower 133 hem de CASPIAN çalışmasında torasik RT'ye izin verilmemiştir. Öte yandan ASTRO kılavuzunda KT ve ICI kombinasyon tedavisinin bitiminden itibaren 6-8 hafta içinde torasik RT uygulanabileceği uzman görüşüne dayanarak önerilmektedir (49). NCCN kılavuzunda da torasik RT'nin, KT ve ICI kombinasyon tedavisinin bitiminden sonra, idame ICI öncesinde ya da ICI ile eş zamanlı olarak uygulanabileceği belirtilmektedir (29). ARS kılavuzunda ise torasik RT önerilmektedir ancak zamanlaması ile ilgili bir kesinlik bulunmamaktadır (75). Halen devam etmekte olan NRG LU007 çalışmasının (yaygın evre KHAK'de KT+atezolizumab sonrası atezolizumab ile eş zamanlı torasik RT) bu konu ile ilgili daha çok bilgi ortaya koyması umulmaktadır (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Yaygın evre KHAK tanılı hastalarda sistemik tedavi sonrasında uygulanan torasik RT dozunun artmasının sağkalım süreleri üzerindeki etkisini inceleyen retrospektif, kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakütesi (DEÜTF) Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde Ocak 2009- Aralık 2023 yılları arasında yaygın evre KHAK tanısıyla KT sonrası torasik RT uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta ve hastalıkla ilgili özellikler, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları, izlemde gelişen yan etkiler ve hastalıktaki gelişmeler ile ilgili bilgiler hastaların dosya ve görüntülerinin bulunduğu arşivlerin kayıtlarından elde edildi. Tanımlanan bu verilere hastane ve Radyasyon Onkolojisi arşivi, tedavi planlama sistemi (TPS), radyoterapi bilgi sistemi (RTIS), hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemleri (PACS) üzerinden ulaşıldı. Tümör boyutu ölçümü, 8. TNM evrelemesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, progresyon/relaps varlığı, tipi ve zamanı gibi unsurlar bir radyolog yardımı ile yeniden gözden geçirildi. RT fraksiyonasyon şemalarının toplam doz yönünden karşılaştırılması amacıyla Biyolojik Efektif Doz (BED_{10Gy}) ve $tBED_{10Gy}$ formülleri kullanıldı.

Çalışmamıza saf (mikst histoloji olmayan) yaygın evre KHAK tanısı almış olan, 18 yaş üzeri, en az 2 kür KT almış, daha önce torasik RT uygulanmamış ve torasik RT'yi en az 10 fraksiyonda ve BED_{10Gy}'i > 36 Gy toplam dozda alan hastalar dahil edildi.

Çalışmamızın dışlama kriterleri; mikst histoloji şeklinde KHAK patolojik tanısı almış olmak, sınırlı evre KHAK tanısı almış olmak, 18 yaş altında olmak, KT'yi

< 2 kür almış olmak, yalnızca sistemik tedavi ile tedavi edilmiş olmak, daha önce torasik RT uygulanmış olmak ve torasik RT'yi 10 fraksiyonun altında veya BED_{10Gy}'i < 36 Gy toplam dozda almak olarak belirlendi. Torasik RT toplam dozunun ve fraksiyon sayısının belirli bir sınırın üzerinde seçilmiş olmasının nedeni, yaşam beklentisi çok düşük olduğu için ileri hipofraksiyone şeması olan ve torasik RT toplam dozları düşük BED_{10Gy}'de kalan hastaları dışlamak ve bu sayede sağkalım analizlerini daha sağlıklı yapabilmekti.

Torasik RT sonrası izlem süresi 1 aydan kısa olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler: (Torasik RT sonrası YB yanıt (PET-BT'ye göre))

- Yaş ($\leq$ 65; > 65)
- Cinsiyet
- KPS ($\geq$ 80; < 80)
- T evresi (T0-2; T3-4)
- N evresi (N0-2; N3)
- Primer tümör boyutu ($\leq$ 3 cm; > 3 cm)
- Torasik RT öncesi KT'ye yanıt (toraks BT'ye göre) ($\geq$ PY; < PY)
- Torasik RT öncesi KT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre) ($\geq$ PY; < PY)
- KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre ($\leq$ 6 hafta; > 6 hafta)
- Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy} cinsinden) (BED_{10Gy} > 50 Gy; BED_{10Gy} $\leq$ 50 Gy)
- Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$ cinsinden) ($tBED_{10Gy}$ > 50 Gy; $tBED_{10Gy} \leq$ 50 Gy)
- Torasik RT tekniği (3B-KRT; IMRT/VMAT/hibrid teknik)

Bağımsız değişkenler: (GSK, HSSK, PSK, UPSK, Torasik RT sonrası sağkalım, Torasik RT sonrası HSSK, Torasik RT sonrası PSK, Torasik RT sonrası UPSK)

- Yaş ($\leq$ 65; > 65)
- Cinsiyet
- KPS (Karnofsky Performans Skoru) ($\geq$ 80; < 80)
- T evresi (T0-2; T3-4)
- N evresi (N0-2; N3)
- M evresi (metastatik; non-metastatik)
- Primer tümör boyutu ($\leq$ 3 cm; > 3 cm)
- Tanıda UM sayısı (Soliter metastaz; multipl metastazlar) (Oligometastaz(lar); multipl metastazlar)
- Tanıda karaciğer metastazı varlığı
- Tanıda beyin metastazı varlığı
- Tanıda malign plevral efüzyon varlığı
- Torasik RT öncesi KT'ye yanıt (toraks BT'ye göre) ($\geq$ PY; < PY)
- Torasik RT öncesi KT'ye toplam yanıt (PET-BT'ye ve Beyin MRG/BT'ye göre) (UM TY/UM yok ve YB $\geq$ PY; UM < TY veya YB < PY)
- KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre ($\leq$ 6 hafta; > 6 hafta)
- Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy} cinsinden) (BED_{10Gy} > 50 Gy; $BED_{10Gy} \leq$ 50 Gy)
- Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$ cinsinden) ($tBED_{10Gy}$ > 50 Gy; $tBED_{10Gy} \leq$ 50 Gy)
- Torasik RT tekniği (Üç Boyutlu Konformal RT (3B-KRT); Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) / Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi (VMAT) / hibrid teknik)
- Torasik RT'ye YB yanıt (toraks BT'ye göre) ($\geq$ PY; < PY)
- Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre) ($\geq$ PY; < PY)
- PKI varlığı
- PKI zamanlaması (Torasik RT öncesi/eş zamanlı; torasik RT sonrası)
- İkinci sıra sistemik tedavi varlığı

- İlk progresyon tipinde uzak progresyon varlığı

Bağımsız değişkenler: (YBPSK, Torasik RT sonrası YBPSK)

- Yaş (≤ 65; > 65)
- Cinsiyet
- KPS (≥ 80; < 80)
- T evresi (T0-2; T3-4)
- N evresi (N0-2; N3)
- Primer tümör boyutu (≤ 3 cm; > 3 cm)
- Torasik RT öncesi KT'ye yanıt (toraks BT'ye göre) (≥ PY; < PY)
- Torasik RT öncesi KT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre) (≥ PY; < PY)
- KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre (≤ 6 hafta; > 6 hafta)
- Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy} cinsinden) (BED_{10Gy} > 50 Gy; BED_{10Gy} ≤ 50 Gy)
- Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$ cinsinden) ($tBED_{10Gy}$ > 50 Gy; $tBED_{10Gy}$ ≤ 50 Gy)
- Torasik RT tekniği (3B-KRT; IMRT/VMAT/hibrid teknik)
- Torasik RT'ye YB yanıt (toraks BT'ye göre) (≥ PY; < PY)
- Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre) (≥ PY; < PY)
- İkinci sıra sistemik tedavi varlığı

Bağımlı değişkenler:

- Torasik RT sonrası yerel-bölgesel yanıt (PET-BT'ye göre)
- GSK
- HSSK
- PSK
- UPSK
- YBPSK
- Torasik RT sonrası sağkalım
- Torasik RT sonrası HSSK
- Torasik RT sonrası PSK

- Torasik RT sonrası UPSK
- Torasik RT sonrası YBPSK
-

3.4. Veri Toplama Araçları

Bu araştırmada kullanılan veri toplama araçları; hastaların hastane dosyaları, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS), hastaların Radyasyon Onkolojisi AD poliklinik dosyaları, Radyoterapi Bilgi Sistemi (RTIS), Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemleri (PACS), Onkoloji Görüntüleme Bilişim Sistemi (OIIS) ve Tedavi Planlama Sistemi (TPS) olarak sıralanabilir.

HBYS; hastaların hastaneye başvurularından itibaren, poliklinik ve yatış sürecindeki tüm tanı ve tedavi işlemleri, sağlık kurumunun yönetimsel süreçleri için gerekli malzeme, insan kaynakları, finansman yönetiminin takip edildiği yazılım sistemidir.

PACS; hastaya ait radyografik görüntülerin saklanması, geri çağrılması, dağıtımı ve sunumu için kullanılan, dijital bir medikal görüntü arşiv sistemdir. DEÜTF hastanesinde ‘Sectra IDS7’ (Versiyon 25.2) kullanılmaktadır. ‘Sectra IDS7’; tıbbi görüntülerin ve diğer ilgili tıbbi bilgilerin yönetilmesi, arşivlenmesi, iletilmesi, görüntülenmesi ve değiştirilmesi amacıyla tasarlanmış bir sistemdir. ‘Sectra IDS7’ sistemi ‘Sectra’ firmasına ait geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ve dünya çapında kullanılmakta olan bir medikal sistemdir.

RTIS; radyografik görüntü ve planlama verilerinin aktarımını sağlayan, hasta bilgilerinin ve RT’ye ait tüm bilgilerin kaydını tutan, HBYS’ye karşılıklı veri aktarabilen yüksek veri kapasiteli ve istatiksel analiz yapma özellikli bir sistemdir. Kliniğimizde RTIS olarak ‘Aria’ (Versiyon 15.6) kullanılmaktadır. ‘Aria’; tanıdan tedaviye ve tedavi sonrası izleme kadar geçen süreçte hastaların radyasyon, tıbbi ve cerrahi onkoloji bilgilerini birleştiren, ihtiyaç duyulan verilere kolay erişim sağlayarak iş akışını iyileştiren bir sistemdir.

TPS; çeşitli RT tekniklerinde, üç boyutlu planlama yapma olanağı tanıyan bir sistemdir. DEÜTF Radyasyon Onkolojisi kliniğinde TPS olarak ‘Eclipse’ (Versiyon

15.6) kullanılmaktadır. ‘Eclipse’ yazılımı; lineer hızlandırıcı cihazları ile entegre olan ve çeşitli tedavi seçeneklerini destekleyen kapsamlı, geçerliliği onaylanmış, tüm dünyada kullanılan bir TPS’dir.

OIIS; Radyoterapide tedavi planlaması için hedef ve riskli organ volümlerinin belirlenmesi ve çizilmesi (konturlama işlemi) amacıyla kullanılan ayrıca farklı görüntüleme modalitelerinin birbirleri ile füzyon işlemi yapılmasına olanak sağlayan yazılımdır. Kliniğimizde OISS olarak ‘Velocity’ (Versiyon 4.1) ve ‘Eclipse’ (Versiyon 15.6) kullanılmaktadır. ‘Velocity’; tıbbi görüntüleme, tedavi ve onkolojik verilerin toplandığı ve tıbbi görüntüleme verilerini kullanarak kanser tedavilerinin değerlendirmelerinin sağlandığı bir yazılımdır.

Yukarıda sözü edilen veri toplama araçlarından, TPS ve OIIS olarak kullanılan ‘Eclipse’, RTIS olarak kullanılan ‘Aria’ ve OIIS olarak kullanılan ‘Velocity’ sistemleri, ‘Varian’ firmasına ait geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ve dünya çapında ticari olarak kullanılmakta olan medikal yazılımlardır.

3.5. Hastalar ve Yöntem

Araştırmanın amacı doğrultusunda; Ocak 2009-Aralık 2023 yılları arasında DEÜTF Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde, yaygın evre KHAK tanısı ile sistemik tedavi sonrası torasik RT uygulanmış hastaların dosyaları arşivden elde edilip araştırmanın örneklemine uygun hastalar çalışmaya alındı. Hastaların 2009 yılından itibaren alınmasının nedeni hastane sisteminden verilerin eksiksiz ulaşılabilmesini sağlamaktı.

Hastaların demografik bilgileri, hastalığa ilişkin bilgileri, hastalara RT öncesi uygulanan diğer tedavi bilgileri (KT, immunoterapi, vb.), hastalık progresyonuna ait veriler ve son durumları dosya ve arşiv kayıtlarından elde edildi. Hastalık evreleri toraks-abdomen BT, PET-BT, beyin BT ve beyin MRG tetkikleri kullanılarak VALG evrelemesine göre belirlendi (32). Ayrıca hastaların AJCC 8. versiyona göre de TNM evreleri geriye dönük olarak saptandı (33).

Hastaların tedavi planlama ve dozimetrik incelemeleri TPS üzerinden elde edilmiş olup torasik RT'nin uygulandığı tarih aralığı (başlangıç-bitiş), fraksiyon dozu, fraksiyon sayısı, toplam doz (BED_{10Gy} ve $tBED_{10Gy}$) ve RT tekniği parametreleri incelendi. PKI uygulanmış olan hastalarda PKI'nın uygulandığı tarih aralığı (başlangıç-bitiş), fraksiyon dozu, fraksiyon sayısı, toplam dozu ve Torasik RT ile zamanlaması incelendi.

Torasik RT öncesi KT ve Torasik RT'ye objektif yanıtın düzeyi görüntüleme tetkikleri (Toraks BT, PET-BT) üzerinden değerlendirildi. Her hastanın yerel-bölgesel ve uzak yanıtları ayrı olarak incelendi. Torasik RT öncesi sistemik tedaviye tüm vücut yanıtlarını değerlendirmek için PET-BT ve Beyin MR/BT, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtları değerlendirmek için ise toraks BT ve PET-BT sağkalım analizlerinde incelendi. Toraks BT'nin değerlendirmesinde RECIST 1.1 kriterleri, PET-BT'nin değerlendirilmesinde PERCIST 1.0 kriterleri kullanıldı.

Torasik RT sırasındaki akut derece 3, 4 yan etkiler kayıtlar üzerinden ve geç derece 3, 4 yan etkiler ise tedavi sonrası rutin poliklinik kontrolü kayıtları ve görüntüleme tetkikleri (Toraks-Abdomen BT, PET-BT, Beyin BT ve Beyin MRG) üzerinden değerlendirildi.

Klinik olarak farklı fraksiyonasyon şemaları kullanıldığı için farklı şemaların normal dokular ve tümör üzerine biyolojik etkilerini karşılaştırabilmek amacıyla biyolojik etkin doz (BED) hesaplaması kullanılmaktadır.

BED formülünün tanımı: (15)

$$BED = nd [1+ (d / (\alpha/\beta))]$$

n: RT toplam fraksiyon sayısı

d: RT fraksiyon dozu

α/β: radyoduyarlılık katsayılarının oranı (tümör ve akut yan etkiler için genellikle 10 Gy, geç yan etkiler için genellikle 3 Gy olarak kabul edilir)

Tümörün potansiyel ikilenme zamanı ışığında RT'nin toplam süresinin etkisini dikkate almak gerektiği için LQ modelinden türetilen zamana göre ayarlanmış BED (tBED) formülünü kullanmak önem kazanmaktadır (77,78).

tBED formülünün tanımı: (79)

$$tBED = nd [1+ (d / (\alpha/\beta))] - [(0.693T) / (\alpha Tpot)]$$

n: RT toplam fraksiyon sayısı

d: RT fraksiyon dozu

T: RT'nin toplam süresi

α/β: radyoduyarlılık katsayılarının oranı (tümör için genellikle 10 Gy olarak kabul edilir)

α: 0.3 Gy

Tpot: potansiyel ikilenme zamanı (tedavi edilmemiş bir tümörde tümör hücrelerinin proliferasyon hızını gösteren bir hücre kinetiği parametresi)

KHAK'de Tpot 2.6-8.6 gün olup ortalama 5,6 gün olarak kabul edilmektedir (79). Biz de çalışmamızda Tpot değerini 5,6 gün olarak kabul ederek $tBED_{10GY}$ hesaplamalarını yaptık.

Bu formülün biraz daha geliştirilmiş şekli ise tümörün akselere repopulasyona başladığı zaman olan "kick-off time" (Tk)'yı da dikkate almaktadır (13-15).

$$tBED = nd [1+ (d / (\alpha/\beta))] - [(0.693(T-Tk)) / (\alpha Tpot)]$$

Tk: Tümörün RT'nin başlaması sonrası akselere repopulasyona girme süresi (çalışmalarda 21 gün olarak alınmakta)

Çalışmamızda torasik RT toplam dozunun sağkalım üzerine etkisi araştırılırken BED ve tBED formülü kullanıldı. Her hasta için torasik RT toplam dozu BED_{10Gy} ve $tBED_{10Gy}$ değerleri hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizde SPSS versiyon 26.0 yazılımı (IBM Corp) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler aracılığıyla hasta, hastalık ve tedavi özellikleri, yan etkiler, tedavi yanıtları ve progresyon özellikleri için hasta sayısı ve yüzdeleri, medyan (minimum –maksimum) ve ortalama $\pm$ standard sapma değerler hesaplandı. Torasik RT sonrası PET-BT'ye göre yerel-bölgesel yanıtı etkileyen faktörleri ortaya çıkarmak amacıyla tek değişkenli analiz için ki–kare testi uygulandı. Ki-kare testi sonucunda $p < 0,1$ bulunan faktörler PET-BT'ye göre yerel-bölgesel yanıtı etkileyen bağımsız prognostik faktörleri saptamak amacıyla çok değişkenli analiz için lojistik regresyon testine alındı.

Sağkalımların (YBPSK, UPSK, PSK, GSK, HSSK) hesaplanmasında Kaplan-Meier yöntemi uygulandı. Prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisi incelenirken iki farklı alt grubun karşılaştırıldığı tek değişkenli analiz log-rank testi uygulanarak yapıldı. Log-rank testi sonucu $p < 0,05$ bulunan prognostik faktörler çok değişkenli analiz için Cox regresyon analizine dahil edildi.

Ayrıca "Torasik RT öncesi sistemik tedavi yanıtında en iyi grup olan UM'de TY ve YB $\geq$ PY veren hastalar" (n=27) alt grubunda tanıdan itibaren YBPSK ve torasik RT sonrası YBPSK için torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$ cinsinden) yönünden tek değişkenli analiz yapıldı. Bu alt grupta hasta sayısı az olduğu için çok değişkenli analiz uygulanamadı.

Ek olarak 1-yıllık sağkalım oranlarının (GSK, PSK, UPSK, YBPSK) torasik RT toplam dozu BED_{10Gy} ve $tBED_{10Gy}$ yönünden tek değişkenli log-rank analizi yapıldı. Ayrıca 1-yıllık YBPSK için log-rank testi sonucu $p < 0,05$ bulunan prognostik faktörler çok değişkenli analiz için Cox regresyon analizine dahil edildi.

GSK, HSSK, PSK, UPSK ve YBPSK süreleri hesaplanırken tanı tarihinden olay tarihine veya son kontrol tarihine kadar geçen süre dikkate alındı. Torasik RT sonrası sağkalım, HSSK, PSK, UPSK ve YBPSK süreleri için ise torasik RT bitiş tarihinden itibaren hesaplama yapıldı.

Tüm istatistiksel analizler çift yönlü olup istatistiksel anlamlılık için p değeri $< 0,05$ olarak kabul edildi.

3.7. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır. (Etik kurul no: 2024/20-14) (EK-1).

4. BULGULAR

DEÜTF Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 2009-2023 yılları arasında yaygın evre KHAK tanısıyla KT sonrası torasik RT uygulanan hastalar rekrospektif olarak incelendi. Dahil edilme ve dışlanma kriterlerimize uygun 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Torasik RT sonrası medyan izlem süresi 7,5 (1 -77) ay olarak saptandı.

4.1. Hasta ve Hastalığa Ait Özellikler

Hastalara ait özellikler Tablo 3'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 3). Hastaların 13'ü (% 21,7) kadın, 47'si (% 78,3) erkekti. Yaşları 47 ile 78 arasında değişen hastalarda medyan tanı yaşı 63 olarak izlendi. Performans skoruna baktığımızda medyan KPS'nin 90 (70 – 90) olduğu görüldü. Hastaların tümünün sigara kullanım öyküsü mevcut olup 2 (% 3,3) hasta aktif olarak sigara içmekteydi. Kronik hastalık, hastaların 32'sinde (% 53,3) mevcuttu.

Tablo 3. Hastalara ait özellikler

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Yaş		
≤ 65	**40**	**% 66,7**
> 65	**20**	**% 33,3**
Cinsiyet		
Kadın	**13**	**% 21,7**
Erkek	**47**	**% 78,3**
KPS[1] skoru		
≥ 80	**55**	**% 91,7**
< 80	**5**	**% 8,3**
Kronik hastalık		
Yok	**28**	**% 46,7**
DM[2]	**8**	**% 13,3**
KOAH[3]	**10**	**% 16,6**
KAH[4]	**3**	**% 5**
KBY[5]	**2**	**% 3,3**
Sigara içme durumu		
Aktif içici	**2**	**% 3,3**
Sigarayı bırakmış	**58**	**% 96,7**

Kısaltmalar: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]DM: Diyabetes Mellitus, [3]KOAH: Kronik Obstüktif Akciğer Hastalığı, [4]KAH: Koroner Arter Hastalığı, [5]KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

Çalışmamızda hastalıkla ilgili özellikler Tablo 4'te görülmektedir (Tablo 4). Tanıda PET-BT çekilmiş olan 54 hasta (% 90), tanıda beyin MRG'si bulunan 53 hasta (% 88,3) mevcuttu. PET-BT tetkiki olmayan 3 hastada toraks ve tüm abdomen BT, 2 hastada toraks BT ve abdominopelvik USG (Ultrasonografi), 1 hastada toraks BT, tüm abdomen BT ve kemik sintigrafisi, 1 hastada ise toraks BT, abdominopelvik USG ve kemik sintigrafisi ile evreleme yapılmıştı. Beyin MRG'si bulunmayan hastaların 4'ünde beyin BT çekilmiş olduğu ve 3 hastada ise başlangıçta beyin görüntülemesi olmadığı saptandı. T evrelerine göre hasta sayısının dağılımını incelediğimizde, T1, T2, T3 ve T4 için sırasıyla 6 (% 10), 5 (% 8,3), 9 (% 15) ve 40 (% 66,7) hasta olduğu saptandı. N evrelerine göre hasta dağılımına bakıldığında, N0, N1, N2 ve N3 için sırasıyla 3 (% 5), 1 (% 1,7), 21 (% 35) ve 35 (% 58,3) hasta olduğu görüldü. Dokuz (% 15) hastanın UM'si bulunmazken, UM saptanan 51 (% 85) hastanın, 3'ünün (% 5) M1a, 9'unun (% 15) M1b, 39'unun (% 65) ise M1c olduğu belirlendi. Hastalık evresi olarak en sık görülen evrenin IVB (% 65) olduğu izlendi.

Primer tümörün en büyük çapı ölçüldüğünde medyan 47,5 (9-137) mm ve ortalama 52,3$\pm$27,1 mm olduğu görüldü; % 80'inin $\geq$ 3 cm olduğu saptandı.

Tanı anında beyin metastazı olan 11 (% 18,3) hasta, karaciğer metastazı olan 20 (% 33,3) hasta ve malign plevral efüzyonu olan 7 (% 11,7) hasta bulunmaktaydı. Hastalarda UM bulunan organ sayısının hem medyan hem de ortalama olarak 2$\pm$1,2 (1-5) olduğu görüldü. UM sayısına göre değerlendirildiğinde hastaların % 29,4'ünün oligometastatik ($\leq$ 5 adet metastaz) olduğu ve % 17,6'sında soliter metastaz bulunduğu izlendi.

Tablo 4. Hastalığa ait özellikler

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
T evresi		
T1	**6**	**% 10**
T2	**5**	**% 8,3**
T3	**9**	**% 15**
T4	**40**	**% 66,7**
N evresi		
N0	**3**	**% 5**
N1	**1**	**% 1,7**
N2	**21**	**% 35**
N3	**35**	**% 58,3**
M evresi		
M0	**9**	**% 15**
M1a	**3**	**% 5**
M1b	**9**	**% 15**
M1c	**39**	**% 65**
Evre		
IIIB	**4**	**% 6,7**
IIIC	**5**	**% 8,3**
IVA	**12**	**% 20**
IVB	**39**	**% 65**
Primer tümör boyutu		
$\leq$ 3 cm	**12**	**% 20**
> 3 cm	**48**	**% 80**
UM[1] sayısı		
Soliter	**9**	**% 17,6**
Multipl	**42**	**% 82,4**
UM sayısı		
Oligometastatik	**15**	**% 29,4**
Polimetastatik	**36**	**% 70,6**
Beyin metastazı varlığı		
Var	**11**	**% 18,3**
Yok	**49**	**% 81,7**
Karaciğer metastazı varlığı		
Var	**20**	**% 33,3**
Yok	**40**	**% 66,7**
Malign plevral efüzyon varlığı		
Var	**7**	**% 11,7**
Yok	**53**	**% 88,3**

Kısaltmalar: [1]UM: Uzak Metastaz

4.2. Tedaviye Ait Özellikler

Hastalara uygulanan sistemik tedavi özellikleri Tablo 5'te izlenmektedir (Tablo 5). Torasik RT öncesi 56 (% 93,3) hastaya platin temelli KT uygulanırken, 3 (% 5) hastaya platin temelli KT ile birlikte ICI (atezolizumab) verildiği görüldü. Bir hastanın ise ilk sıra tedavi ile progrese olması nedeniyle torasik RT öncesi irinotekan da aldığı saptandı. Hastaların tanı tarihi ile KT başlanması arasındaki süre medyan 17,5 (2-48) gün ve ortalama 19,6±11,1 gün olarak izlendi. Hastaların % 80'inin tanıdan sonraki 30 gün içinde KT alabildiği gözlemlendi. Torasik RT öncesi uygulanan toplam KT kür sayısı hastaların büyük bir kısmında (43 hasta, % 71,7) 6 kür idi.

Tüm tedavi süreci boyunca ikinci sıra sistemik tedavi verilen 38 (% 63,3) hasta, üç ve üzeri sıra sistemik tedavi uygulanan 17 (% 28,3) hasta bulunmaktaydı (Tablo 5).

Tablo 5. Sistemik tedavi özellikleri

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Tanı ile ilk KT[1] arası süre		
1-30 gün	**48**	**% 80**
> 30 gün	**12**	**% 20**
Torasik RT[2] öncesi KT rejimi		
Sisplatin + etoposid	**36**	**% 60**
Karboplatin + etoposid	**20**	**% 33,3**
Diğer	**4**	**% 6,7**
Torasik RT öncesi KT kür sayısı		
1-4	**8**	**% 13,3**
5-6	**45**	**% 75**
≥ 7	**7**	**% 11,7**
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var	**38**	**% 63,3**
Yok	**22**	**% 36,7**
Üç ve üzeri sıra sistemik tedavi varlığı		
Var	**17**	**% 28,3**
Yok	**43**	**% 71,7**

Kısaltmalar: [1]KT: Kemoterapi, [2]RT: Radyoterapi

Hastalara uygulanan torasik RT ile ilgili özellikler Tablo 6'da ve Tablo 7'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 6 ve Tablo 7). Sistemik tedavi bitimi ve torasik RT başlangıcı arasındaki sürenin medyan 56 (16-104) gün ve ortalama 58,5±22,1 gün

olduğu izlendi. Hastaların % 73,3'ünde torasik RT'nin sistemik tedavi bitiminden itibaren 6 haftadan daha geç bir sürede başlayabildiği gözlemlendi. Torasik RT fraksiyonasyon şemaları incelendiğinde 34 (% 56,7) hastaya konvansiyonel fraksiyonasyon, 26 (% 43,3) hastaya ise hipofraksiyone RT uygulandığı görüldü. Torasik RT'de fraksiyon dozu medyan 2 (1,8-3) Gy, ortalama 2,4±0,5 Gy; toplam fraksiyon sayısı medyan 19,5 (10- 35), ortalama 19,7±8,2 ve toplam doz medyan 44 (30-70) Gy, ortalama 43,4±12,2 Gy idi. Torasik RT toplam süresi medyan 30 (11-57) gün, ortalama 28,9±13,4 gün idi. Hastaların % 21,7'sinde torasik RT toplam fraksiyon sayısı ≥ 30 ve toplam dozu ≥ 60 Gy idi. En sık uygulanan ilk üç fraksiyonasyon şeması sırasıyla; 10 x 3 Gy (% 26,7), 30 x 2 Gy (% 15) ve 23 x 2 Gy (% 8,3) idi.

Torasik RT toplam dozu BED_{10Gy} değeri medyan 52,8 (37,5-84) Gy, ortalama 53,3±13,8 Gy; $tBED_{10Gy}$ değeri ise medyan 47,1 (36,9-72) Gy, ortalama 49,1±10,2 Gy olarak hesaplandı. Ayrıca torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy}$ değerinin hastaların % 40'ında > 50 Gy olduğu saptandı.

Torasik RT tekniğine baktığımızda tedavi planlamasında hastaların çoğunluğunda (45 hasta, % 75) 3B-KRT tekniği uygulanmıştır. İkinci seri torasik RT uygulanan yalnızca 2 (% 3,3) hasta mevcuttu.

Tablo 6. Torasik RT özellikleri

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
KT[1] bitimi torasik RT[2] başlangıcı arası süre		
≤ 6 hafta	**16**	**% 26,7**
> 6 hafta	**44**	**% 73,3**
Torasik RT fraksiyonasyon şeması		
Hipofraksiyone	**26**	**% 43,3**
Konvansiyonel	**34**	**% 56,7**
Torasik RT fraksiyon dozu (Gy)		
1,8	**4**	**% 6,7**
2	**30**	**% 50**
2,5	**5**	**% 8,3**
3	**21**	**% 35**
Torasik RT fraksiyon sayısı		
< 30	**47**	**% 78,3**
≥ 30	**13**	**% 21,7**
Torasik RT toplam dozu (Gy)		
< 60	**47**	**% 78,3**
≥ 60	**13**	**% 21,7**

Tablo 6. (devamı)

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy} [3])		
≤ 50 Gy	**29**	**% 48,3**
> 50 Gy	**31**	**% 51,7**
Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$[4])		
≤ 50 Gy	**36**	**% 60**
> 50 Gy	**24**	**% 40**
Torasik RT tekniği		
3B-KRT[5]	**45**	**% 75**
IMRT[6]	**7**	**% 11,7**
VMAT[7]	**5**	**% 8,3**
Hibrid	**3**	**% 5**
İkinci seri torasik RT varlığı		
Var	**2**	**% 3,3**
Yok	**58**	**% 96,7**

Kısaltmalar: [2] KT: Kemoterapi, [1]RT: Radyoterapi, [3]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [4]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [5]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, [6]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [7]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi

Tablo 7. Torasik RT fraksiyonasyon şemalarının ayrıntıları

Torasik RT[1] Şeması (fraksiyon sayısı x fraksiyon dozu)	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
23 x 1,8 Gy	2	% 3,3
25 x 1,8 Gy	2	% 3,3
18 x 2 Gy	3	% 5
19 x 2 Gy	1	% 1,7
20 x 2 Gy	1	% 1,7
22 x 2 Gy	3	% 5
23 x 2 Gy	5	% 8,3
25 x 2 Gy	1	% 1,7
27 x 2 Gy	3	% 5
30 x 2 Gy	9	% 15
33 x 2 Gy	3	% 5
35 x 2 Gy	1	% 1,7
12 x 2,5 Gy	1	% 1,7
13 x 2,5 Gy	3	% 5
16 x 2,5 Gy	1	% 1,7
10 x 3 Gy	16	% 26,7
12 x 3 Gy	1	% 1,7
15 x 3 Gy	4	% 6,7

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi

Hastalarda PKI ve UM bölgelerine uygulanan RT'nin özellikleri Tablo 8'de izlenmektedir (Tablo 8). PKI'nın tüm hastaların % 45'inde (n=27) uygulandığı görülmektedir. Tanıda beyin metastazı olmayan ve torasik RT başlayana kadar beyin metastazı ortaya çıkmayan 46 hastanın 27'sine (% 58,7) PKI uygulanmıştır. Torasik RT öncesi KT'ye PET-BT'ye göre ≥ PY veren 34 hastanın 25'ine (% 73,5); TY/tama yakın yanıt veren 15 hastanın ise 13'üne (% 86,7) PKI uygulanmış olduğu izlendi. PKI'nın hastaların çoğunluğunda (% 66,7) torasik RT öncesinde ya da bir kısmı / tamamı torasik RT ile eş zamanlı olacak şekilde verildiği görüldü. Tanıda beyin metastazı olmayan ve PKI uygulanan 27 hastanın 20'sinde (% 74,1) sonradan beyin metastazı gelişmezken, 6'sında (% 22,2) PKI'ya rağmen beyin metastazı ortaya çıkmıştır. Kalan bir hastanın ise beyin görüntülemesi bulunmamaktaydı. Öte yandan tanıda beyin metastazı olmayan hastalardan KT'ye ≥ PY verdiği halde PKI uygulanmayan 9 hastanın 6'sında (% 66,7) sonradan beyin metastazı geliştiği saptandı. Tanı anından itibaren tüm hastalık seyri boyunca beyin metastazı ortaya çıktığı bilinen 31 hasta (% 51,7) mevcuttu ve bu hastaların % 87,1'ine beyin metastazı nedeniyle kurumumuzda tüm beyin RT'si uygulanmıştı. Çalışma kapsamındaki hastalarda UM'ye RT uygulanma oranı % 53,3 idi.

Tablo 8. PKI ve uzak metastaz bölgelerine uygulanan RT'nin özellikleri

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
PKI[1]		
Var	**27**	**% 45**
Yok	**33**	**% 55**
PKI zamanlaması		
Torasik RT öncesi	**13**	**% 48,2**
Torasik RT ile eş zamanlı	**5**	**% 18,5**
Torasik RT sonrası	**9**	**% 33,3**
UM'ye[2] **RT varlığı**		
Var	**32**	**% 53,3**
Yok	**28**	**% 46,7**
RT[3] **uygulanan UM yerleşimi**		
Yalnızca beyin	**20**	**% 62,5**
Yalnızca beyin dışı	**5**	**% 15,6**
Beyin + Beyin dışı	**7**	**% 21,9**

Kısaltmalar: [1]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama, [2]UM: Uzak Metastaz, [3]RT: Radyoterapi

4.3. Tedavi Yanıtları

Torasik RT öncesi sistemik tedaviye verilen yanıtların özellikleri Tablo 9'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 9). Hastaların hepsinde torasik RT öncesi sistemik tedaviye yanıt değerlendirme tetkiklerinde toraks BT mevcuttu ancak yanıt değerlendirme aşamasında 7 (% 11,7) hastanın PET-BT'si, 2 (% 3,3) hastanın ise beyin MRG ya da BT'sinin bulunmadığı belirlendi.

Toraks BT'ye göre yanıt değerlendirme yapıldığında 51 (% 85) hastada ≥ PY saptandı. PET-BT'ye göre yerel-bölgesel yanıtlara bakıldığında ise 46 hastada (% 76,7) ≥ PY izlendi. PET-BT ve beyin MRG/BT ile yalnızca UM yanıt değerlendirme yapıldığında ≥ PY saptanan hasta sayısı 37 (% 71,2) idi.

Torasik RT öncesi sistemik tedaviye tüm vücuttaki yanıt PET-BT ve beyin MRG/BT'ye göre değerlendirildiğinde 41 hastada (% 68,3) ≥ PY saptandı.

Bu yanıtları YB ve UM yanıtlarına göre kategorize ettiğimizde; en iyi yanıt grubu olan UM yok/TY ve YB ≥ PY grubunda 27 (% 45) hasta; geri kalan hastaları içeren UM < TY veya YB < PY grubunda ise 25 (% 41,7) hasta olduğu görülmektedir.

Tablo 9. Torasik RT öncesi tedaviye yanıtların özellikleri

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Torasik RT[1] öncesi KT'ye[2] yanıt (Toraks BT'ye[3] göre)		
TY[4]	**2**	**% 3,3**
PY[5]	**49**	**% 81,7**
Stabil	**3**	**% 5**
Progresyon	**6**	**% 10**
Bilinmiyor	**0**	**% 0**
Torasik RT öncesi KT'ye yanıt (Toraks BT'ye göre) grubu		
≥ PY	**51**	**% 85**
< PY	**9**	**% 15**
Bilinmiyor	**0**	**% 0**

Tablo 9. (devamı)

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Torasik RT öncesi KT'ye YB[6] yanıt (PET-BT'ye[7] göre)		
Tam metabolik yanıt	**8**	**% 13,3**
Tama yakın metabolik yanıt	**9**	**% 15**
Parsiyel metabolik yanıt	**29**	**% 48,3**
Metabolik stabil	**2**	**% 3,3**
Metabolik progresyon	**5**	**% 8,3**
Bilinmiyor	**7**	**% 11,7**
Torasik RT öncesi KT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre) grubu		
≥ PY	**46**	**% 76,6**
< PY	**7**	**% 11,7**
Bilinmiyor	**7**	**% 11,7**
Torasik RT öncesi KT'ye uzak yanıt (PET-BT'ye göre)		
Tam metabolik yanıt	**20**	**% 40,8**
Tama yakın metabolik yanıt	**4**	**% 8,2**
Parsiyel metabolik yanıt	**11**	**% 22,5**
Metabolik stabil	**0**	**% 0**
Metabolik progresyon	**7**	**% 14,3**
Bilinmiyor	**7**	**% 14,3**
Torasik RT öncesi KT'ye uzak yanıt (PET-BT'ye göre) grubu		
≥ PY	**35**	**% 71,4**
< PY	**7**	**% 14,3**
Bilinmiyor	**7**	**% 14,3**
Torasik RT öncesi KT'ye YB+uzak yanıt (PET-BT'ye göre)		
Tam metabolik yanıt	**8**	**% 13,3**
Tama yakın metabolik yanıt	**9**	**% 15**
Parsiyel metabolik yanıt	**25**	**% 41,7**
Metabolik stabil	**1**	**% 1,7**
Metabolik progresyon	**10**	**% 16,7**
Bilinmiyor	**7**	**% 11,7**
Torasik RT öncesi KT'ye YB+uzak yanıt (PET-BT'ye göre) grubu		
≥ PY	**42**	**% 70**
< PY	**11**	**% 18,3**
Bilinmiyor	**7**	**% 11,7**
Torasik RT öncesi tedaviye beyin yanıtı (Beyin MRG[8]/BT'ye göre)		
TY	**3**	**% 21,4**
PY	**7**	**% 50**
Stabil	**0**	**% 0**
Progresyon	**2**	**% 14,3**
Bilinmiyor	**2**	**% 14,3**

Tablo 9. (devamı)

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Torasik RT öncesi tedaviye beyin yanıtı (Beyin MRG/BT'ye göre) grubu		
≥ PY	**10**	**% 71,4**
< PY	**2**	**% 14,3**
Bilinmiyor	**2**	**% 14,3**
Torasik RT öncesi tedaviye uzak yanıt (PET-BT ve Beyin MRG/BT'ye göre)		
TY	**20**	**% 38,5**
PY	**17**	**% 32,7**
Stabil	**0**	**% 0**
Progresyon	**7**	**% 13,5**
Bilinmiyor	**8**	**% 15,4**
Torasik RT öncesi tedaviye uzak yanıt (PET-BT ve Beyin MRG/BT'ye göre) grubu		
≥ PY	**37**	**% 71,2**
< PY	**7**	**% 13,5**
Bilinmiyor	**8**	**% 15,4**
Torasik RT öncesi tedaviye YB+uzak yanıt (PET-BT ve Beyin MRG/BT'ye göre)		
TY	**8**	**% 13,3**
PY	**33**	**% 55**
Stabil	**1**	**% 1,7**
Progresyon	**10**	**% 16,7**
Bilinmiyor	**8**	**% 13,3**
Torasik RT öncesi tedaviye YB+uzak yanıt (PET-BT ve Beyin MRG/BT'ye göre) grubu		
≥ PY	**41**	**% 68,3**
< PY	**11**	**% 18,3**
Bilinmiyor	**8**	**% 13,3**
Torasik RT öncesi KT'ye yanıt kategorileri (PET-BT ve Beyin MRG/BT'ye göre)		
YB TY ve UM[9] yok	**1**	**% 1,7**
YB PY ve UM yok	**7**	**% 11,7**
YB TY ve UM TY	**7**	**% 11,7**
YB PY ve UM TY	**12**	**% 20**
YB TY ve UM PY	**0**	**% 0**
YB PY ve UM PY	**14**	**% 23,3**
Stabil veya progrese	**11**	**% 18,3**
Bilinmiyor	**8**	**% 13,3**
Torasik RT öncesi KT'ye yanıt kategorileri (PET-BT ve Beyin MRG/BT'ye göre)		
UM yok/TY ve YB ≥ PY	**27**	**% 45**
UM < TY veya YB < PY	**25**	**% 41,7**
Bilinmiyor	**8**	**% 13,3**

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]KT: Kemoterapi, [3]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [4]TY: Tam Yanıt, [5]PY: Parsiyel Yanıt, [6]YB: Yerel-Bölgesel, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, [9]UM: Uzak Metastaz

Torasik RT sonrası yanıt değerlendirme amaçlı Toraks BT'si olmayan 8 (% 13,3) hasta söz konusu iken PET-BT'si olmayan 25 (% 41,7) hasta mevcuttu. Torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtların özellikleri Tablo 10'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 10). Toraks BT'ye göre 31 (% 51,7) hastada, PET-BT'ye göre ise 23 (% 38,3) hastada ≥ PY saptandı.

Tablo 10. Torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtların özellikleri

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Torasik RT'ye[1] YB[2] yanıt (Toraks BT'ye[3] göre)		
TY[4]	**11**	**% 18,3**
PY[5]	**20**	**% 33,3**
Stabil	**8**	**% 13,3**
Progresyon	**13**	**% 21,7**
Bilinmiyor	**8**	**% 13,3**
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre) grubu		
≥ PY	**31**	**% 51,7**
< PY	**21**	**% 35**
Bilinmiyor	**8**	**% 13,3**
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye[6] göre)		
Tam metabolik yanıt	**10**	**% 16,7**
Parsiyel metabolik yanıt	**13**	**% 21,7**
Metabolik stabil	**0**	**% 0**
Metabolik progresyon	**12**	**% 20**
Bilinmiyor	**25**	**% 41,7**
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre) grubu		
≥ PY	**23**	**% 38,3**
< PY	**12**	**% 20**
Bilinmiyor	**25**	**% 41,7**

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]YB: Yerel-Bölgesel, [3]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [4]TY: Tam Yanıt, [5]PY: Parsiyel Yanıt, [6]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi

4.3.1. Torasik RT'ye PET-BT'deki Yerel-Bölgesel Yanıtı Etkileyen Faktörler

Torasik RT sonrası PET-BT'deki yerel-bölgesel yanıt için ki-kare testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 11'de ayrıntılı olarak verilmiştir. (Tablo 11) Tek değişkenli analizler sonucunda N evresinin N0-2 olmasının N3'e göre PET-BT'deki yerel-bölgesel yanıtın ≥ PY olma olasılığını istatistiksel anlamlı düzeyde arttırdığı bulundu.

Tablo 11. Torasik RT sonrası PET-BT'de yerel-bölgesel yanıtı etkileyen faktörlerin ki-kare testi ile tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Yanıt oranı (≥ PR)	p değeri
Yaş		
≤ 65 (n=22)	**% 59,1**	0,463
> 65 (n=13)	**% 76,9**	
Cinsiyet		
Kadın (n=10)	**% 80**	0,434
Erkek (n=25)	**% 60**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=30)	**% 70**	0,313
< 80 (n=5)	**% 40**	
T evresi		
T0-2 (n=8)	**% 75**	0,685
T3-4 (n=27)	**% 63**	
N evresi		
N0-2 (n=15)	**% 86,7**	**0,034**
N3 (n=20)	**% 50**	
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n= 9)	**% 66,7**	1
> 3 cm (n=26)	**% 65,4**	
Torasik RT[2] **öncesi KT'ye**[3] **yanıt (Toraks BT'ye**[4] **göre)**		
≥ PY[5] (n=31)	**% 71**	0,106
< PY (n=4)	**% 25**	
Torasik RT öncesi KT'ye YB[6] **yanıt (PET-BT'ye**[7] **göre)**		
≥ PY (n=29)	**% 69**	
< PY (n=3)	**% 33,3**	UD
Bilinmiyor (n=3)	**% 66,7**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=10)	**% 40**	0,059
> 6 hafta (n= 25)	**% 76**	
Torasik RT toplam dozu (BED$_{10Gy}$[8] **cinsinden)**		
> 50 Gy (n=16)	**% 81,3**	0,152
≤ 50 Gy (n=19)	**% 52,6**	
Torasik RT toplam dozu (tBED$_{10Gy}$[9] **cinsinden)**		
> 50 Gy (n=14)	**% 85,7**	0,070
≤ 50 Gy (n=21)	**% 52,4**	
Torasik RT tekniği		
IMRT[10]/VMAT[11]/hibrid teknik (n=11)	**% 81,8**	0,259
3B-KRT[12] (n=24)	**% 58,3**	

Kısaltmalar: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]RT: Radyoterapi, [3]KT: Kemoterapi, [4]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [5]PY: Parsiyel Yanıt, [6]YB: Yerel-Bölgesel, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]BED$_{10Gy}$: Biyolojik Etkin Doz, [9]tBED$_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [10]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [11]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [12]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

Torasik RT sonrası PET-BT'deki yerel-bölgesel yanıt için lojistik regresyon ile yapılan çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 12'de görülmektedir (Tablo 12). Çok değişkenli analiz sonucunda N evresinin N0-2 olmasının ve $tBED_{10Gy}$ cinsinden torasik RT toplam dozunun > 50 Gy olmasının PET-BT'deki yerel-bölgesel yanıtın ≥ PY olma olasılığını istatistiksel anlamlı düzeyde arttırdığı saptandı.

Tablo 12. Torasik RT sonrası PET-BT'de yerel-bölgesel yanıtı etkileyen faktörlerin lojistik regresyonla çok değişkenli analizi sonucunda ortaya çıkan bağımsız prognostik faktörler

Özellik	OR (% 95 GA)	p değeri
N evresi		
N0-2	**8,2 (1,1 – 63,6)**	**0,044**
N3	**1**	
Torasik RT[1] toplam dozu ($tBED_{10Gy}$[2] cinsinden)		**0,031**
> 50 Gy	**12 (1,3-115)**	
≤ 50 Gy	**1**	

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz

4.4. RT Yan Etkileri

Torasik RT'ye bağlı yan etkileri incelediğimizde akut derece 3 hematolojik yan etkinin 1 hastada (% 1,7), akut derece 3 akciğer yan etkisinin 3 hastada (% 5), geç derece 3 akciğer yan etkisinin ise 1 hastada (% 1,7) gözlendiği saptandı.

4.5. Progresyon ve Sağkalıma Ait Özellikler

Hastaların tanıdan itibaren eksitus veya son izlem tarihine dek geçen süre içinde ilk progresyonu ile ilgili ayrıntılı bilgiler Tablo 13'de ve Şekil 1'de mevcuttur (Tablo 13 ve Şekil 1).

Hastaların tanıdan itibaren % 86,7'sinin (n=52) progrese olduğu saptandı. Tanı tarihinden ilk progresyon/relapsa kadar geçen süre medyan 8,3 (1,6 – 84,4) ay idi. Tanı tarihinden ilk progresyon/relapsa dek alınan KT kür sayısı medyan 6 (2-12), ortalama 5,9±1,6 idi.

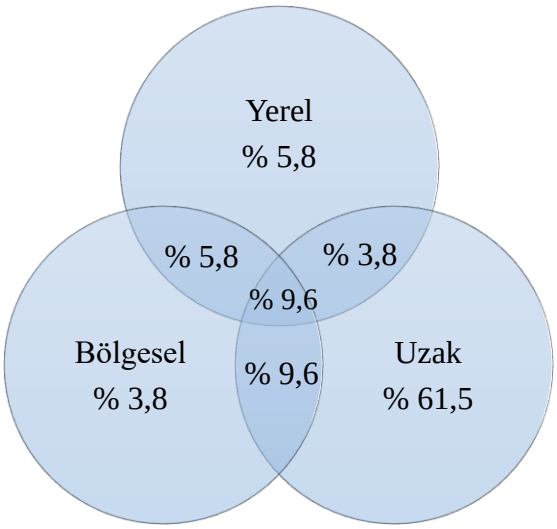
Hastalarımızın tanıdan itibaren ilk progresyon tiplerini incelediğimizde % 61,5'inin izole uzak progresyon olduğu belirlendi. Öte yandan ilk progresyon kapsamında uzak progresyonu da olan 44 (% 84,6) hasta mevcuttu.

Tanıdan itibaren yerel-bölgesel progresyonu/relapsı olan 31 (% 51,7) hasta olduğu görüldü. Tanıdan itibaren ilk yerel-bölgesel progresyon/relapsa kadar geçen süre medyan 19,8 (3,2– 84,4) ay idi.

Hastaların tanıdan itibaren % 83,3'ünde (n=50) uzak progresyon/relaps saptandığı izlendi. İlk uzak progresyon/relapsa kadar geçen süre medyan 9,4 (1,6 – 84,4) ay idi. İlk uzak progresyonunda beyin metastazının da olduğu 12 (% 23,1) hasta, olmadığı 38 (% 73,1) hasta mevcuttu (2 hastada ise bilinmiyordu (% 3,8)).

Tablo 13. Tanıdan itibaren oluşan ilk progresyona ait özellikler

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Progresyon/relaps varlığı		
Var	**52**	**% 86,7**
Yok	**6**	**% 10**
Bilinmiyor	**2**	**% 3,3**
İlk progresyon/relaps tipi		
İzole yerel	**3**	**% 5,8**
İzole bölgesel	**2**	**% 3,8**
İzole uzak	**32**	**% 61,5**
Yerel + bölgesel	**3**	**% 5,8**
Yerel + uzak	**2**	**% 3,8**
Bölgesel + uzak	**5**	**% 9,6**
Yerel + bölgesel + uzak	**5**	**% 9,6**
İlk progresyon/relaps tipinde uzak progresyon varlığı		
Yok	**8**	**% 15,4**
Var	**44**	**% 84,6**
Yerel-bölgesel progresyon/relaps varlığı		
Var	**31**	**% 51,7**
Yok	**25**	**% 41,7**
Bilinmiyor	**4**	**% 6,7**
Uzak progresyon/relaps varlığı		
Var	**50**	**% 83,3**
Yok	**8**	**% 13,3**
Bilinmiyor	**2**	**% 3,3**



Şekil 1. İlk progresyon tipleri

Torasik RT sonrası progresyonla ilgili ayrıntılı bilgiler Tablo 14'te ve Şekil 2'de verilmiştir (Tablo 14 ve Şekil 2). Torasik RT sonrası progresyon/relaps saptanan 44 (% 73,3) hasta, saptanmayan 10 (% 16,7) hasta mevcuttu. Altı hastanın torasik RT sonrası herhangi bir görüntüleme tetkikine ulaşılamadı. Torasik RT sonrası ilk progresyon/relapsa kadar geçen süre medyan 3,1 (0 – 77,3) ay idi.

Bu progresyonların tiplerine baktığımızda ise hastaların % 59,1'inde izole uzak progresyon olduğu saptandı. Öte yandan torasik RT sonrası ilk progresyon kapsamında uzak progresyonu da olan hasta oranı % 93,2 idi.

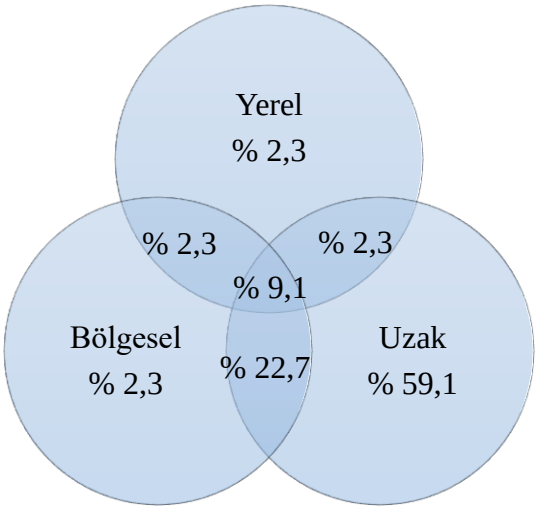
Torasik RT sonrası yerel-bölgesel progresyon/relapsı gelişen 26 (% 43,3) hasta vardı. Torasik RT sonrası ilk yerel-bölgesel progresyon/relapsa kadar geçen sürenin medyan 15,7 (0 – 77,3) ay olduğu görüldü.

Torasik RT sonrası uzak progresyon/relaps 44 (% 73,3) hastada izlendi. Torasik RT sonrası ilk uzak progresyon/relapsa kadar geçen süre medyan 3,5 (0 – 77,3) ay olarak saptandı.

Tablo 14. Torasik RT sonrası progresyona ait özellikler

Özellik	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Torasik RT[1] sonrası progresyon/relaps varlığı		
Var	**44**	**% 73,3**
Yok	**10**	**% 16,7**
Bilinmiyor	**6**	**% 10**
Torasik RT sonrası ilk progresyon/relaps tipi		
İzole yerel	**1**	**% 2,3**
İzole bölgesel	**1**	**% 2,3**
İzole uzak	**26**	**% 59,1**
Yerel + bölgesel	**1**	**% 2,3**
Yerel + uzak	**1**	**% 2,3**
Bölgesel + uzak	**10**	**% 22,7**
Yerel + bölgesel + uzak	**4**	**% 9,1**
Torasik RT sonrası ilk progresyon/relaps tipinde uzak progresyon varlığı		
Var	**41**	**% 93,2**
Yok	**3**	**% 6,8**
Torasik RT sonrası YB[2] progresyon/relaps varlığı		
Var	**26**	**% 43,3**
Yok	**26**	**% 43,3**
Bilinmiyor	**8**	**% 13,3**
Torasik RT sonrası uzak progresyon/relaps varlığı		
Var	**44**	**% 73,3**
Yok	**10**	**% 16,7**
Bilinmiyor	**6**	**% 10**

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]YB: Yerel-Bölgesel



Şekil 2. Torasik RT sonrası ilk progresyon tipleri

Mevcut durumda 4 (% 6,7) hasta hayatta olup 56 (% 93,3) hasta hayatını kaybetmişti. Ölen hastalardan 42'si (% 75) hastalık nedeniyle, 12'si (% 21,4) hastalık dışı nedenle kaybedilmiş olmuş olup 2 (% 3,6) hastanın ölüm nedeni bilinmemektedir. Ölen hastalardan 6 (% 10,7) hastada hastalık bulgusu yok iken, geri kalan 50 (% 89,3) hasta öldükleri tarihte hastalıklı idi. Halen yaşamını sürdüren 4 hastanın 3'ünde hastalık bulgusu bulunmamaktadır. Yaşamakta olan hastaların torasik RT sonrası medyan izlem süresi medyan 12 (8-12) aydı.

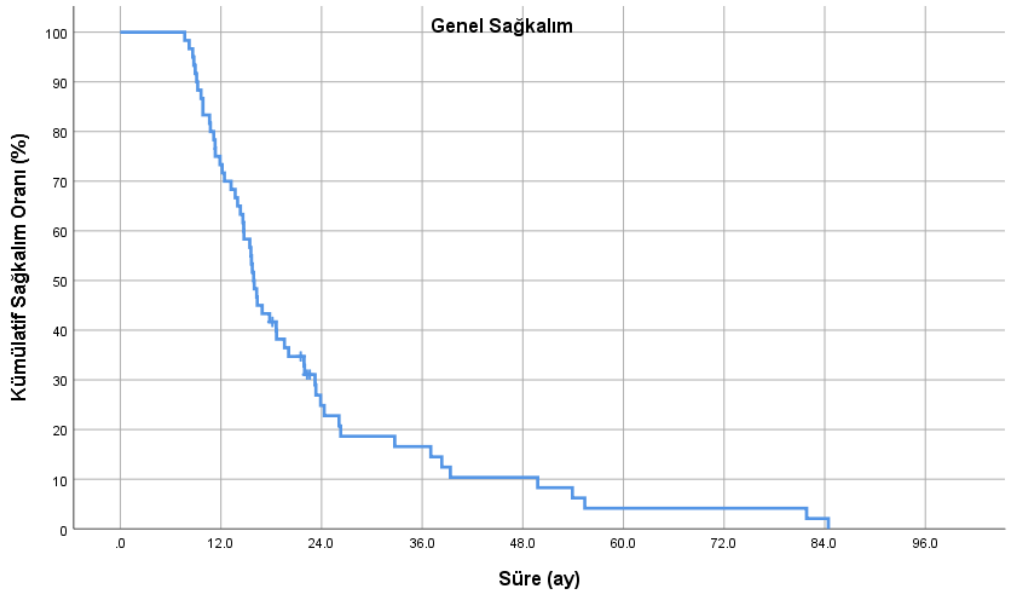
Medyan sağkalım süreleri ve yıllara göre sağkalım oranları Tablo 15'te gösterilmektedir (Tablo 15).

Tablo 15. Medyan sağkalım süreleri ve 1, 2, 3 ve 5-yıllık sağkalım oranları

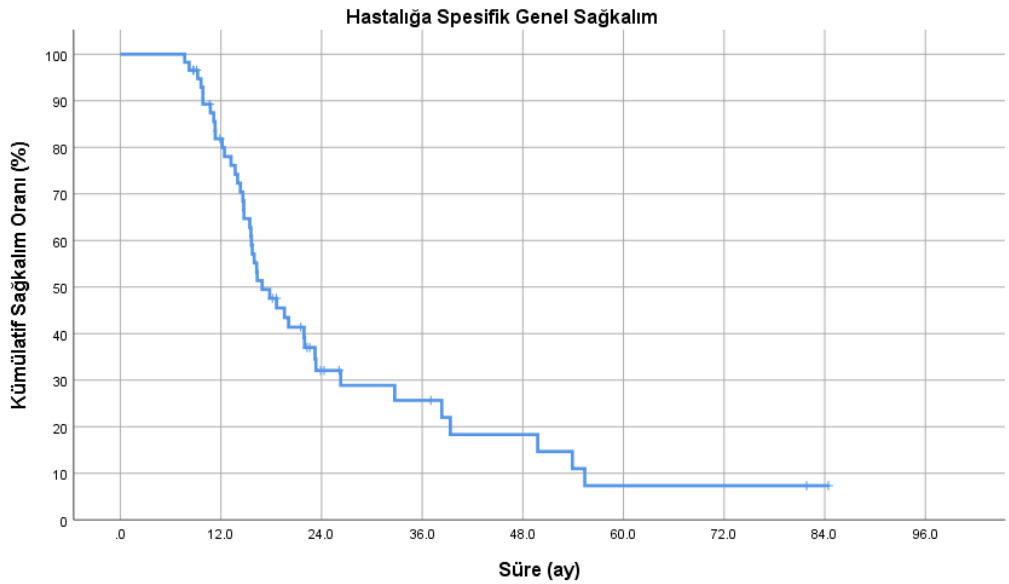
Sağkalım Tipi	Medyan (minimum-maksimum) (ay)	1-yıllık	2-yıllık	3-yıllık	5-yıllık
GSK	15,9 (7,7 - 84,4)	% 73,3	% 24,9	% 16,6	% 4,1
HSSK	16,9 (7,7 - 84,4)	% 81,8	% 32,1	% 25,7	% 7,3
PSK	8,3 (1,6 - 84,4)	% 29,3	% 11,8	% 5,9	% 5,9
UPSK	9,4 (1,6 - 84,4)	% 37,4	% 15,1	% 10,1	% 5
YBPSK	19,8 (3,2 - 84,4)	% 65	% 38,1	% 38,1	% 9,5
Torasik RT sonrası Sağkalım	8,3 (1,1 - 77,3)	% 34,3	% 18,2	% 10,1	% 4
Torasik RT sonrası HSSK	9,3 (1,1 - 77,3)	% 41,1	% 28,6	% 18,5	% 7,3
Torasik RT sonrası PSK	3,1 (0 - 77,3)	% 19,6	% 10,9	% 10,9	% 10,9
Torasik RT sonrası UPSK	3,5 (0 - 77,3)	% 24,1	% 13,8	% 6,9	% 6,9
Torasik RT sonrası YBPSK	15,7 (0 - 77,3)	% 50,2	% 38,7	% 31	% 10,3

Kısaltmalar: GSK: Genel Sağkalım, HSSK: Hastalığa Spesifik Sağkalım, PSK: Progresyonsuz Sağkalım, UPSK: Uzak Progresyonsuz Sağkalım, YBPSK: Yerel-Bölgesel Progresyonsuz Sağkalım, RT: Radyoterapi

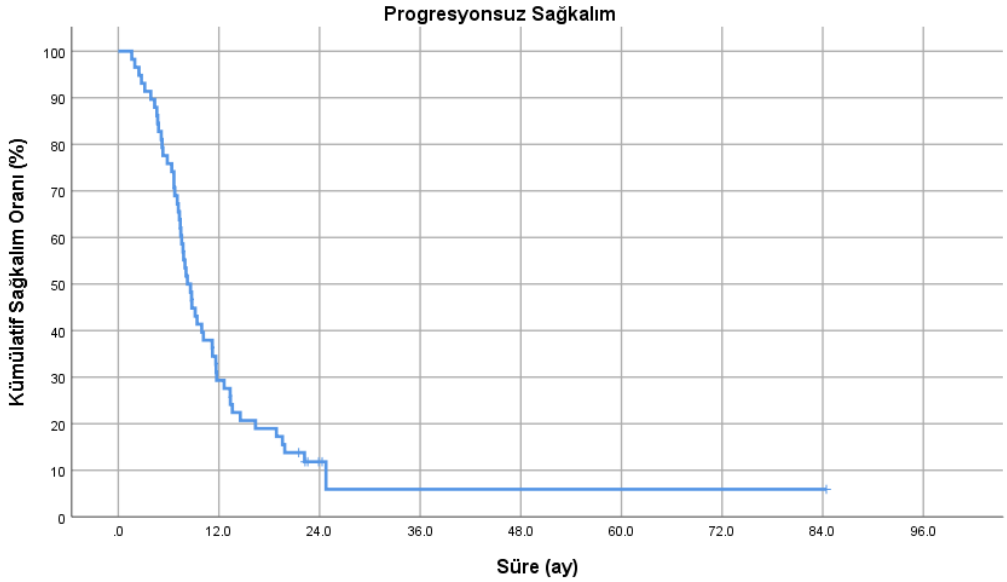
Sağkalım eğrileri Şekil 3-7'de gösterilmiştir (Şekil 3-7).



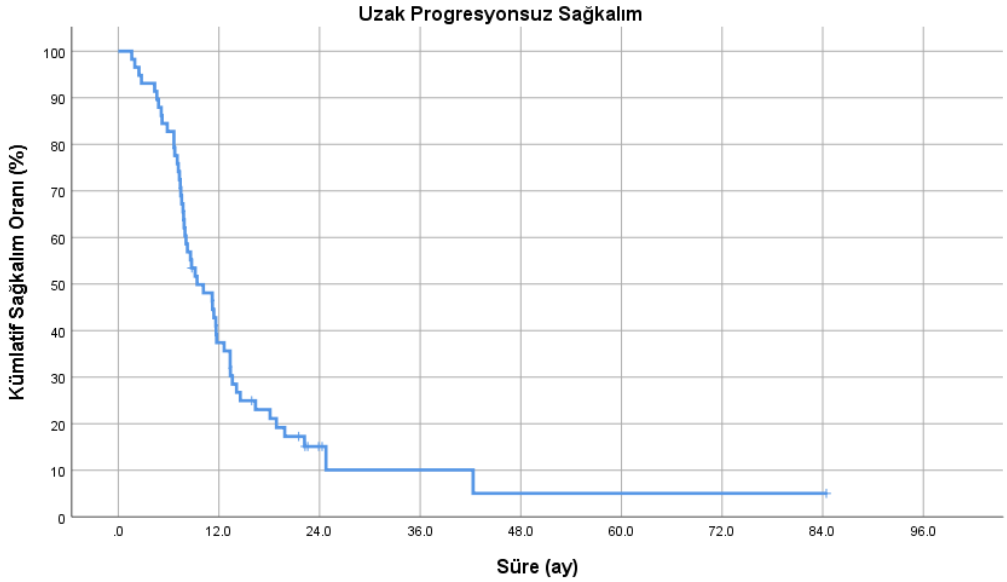
Şekil 3. Genel Sağkalım eğrisi



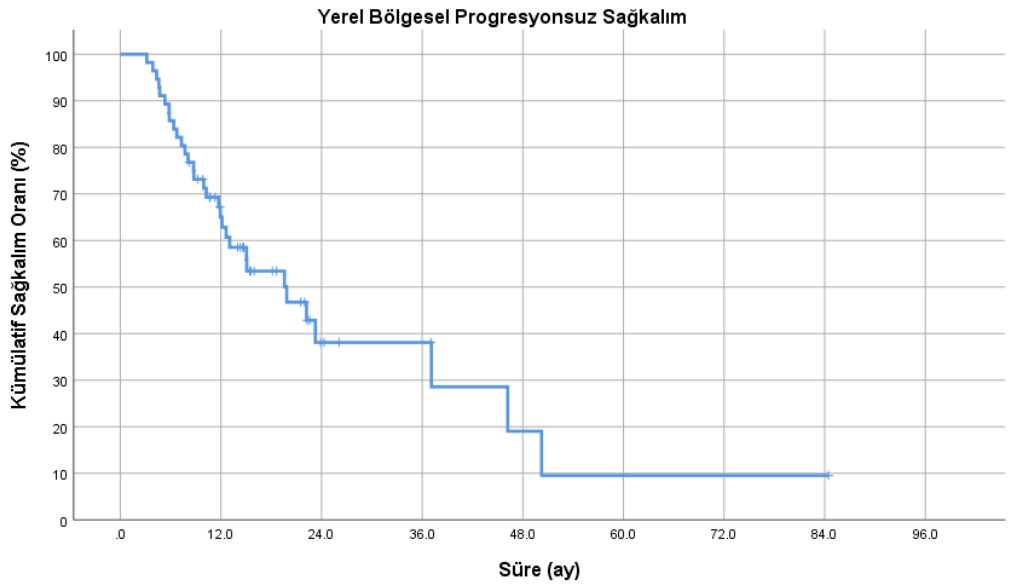
Şekil 4. Hastalığa Spesifik Sağkalım eğrisi



Şekil 5. Progresyonsuz Sağkalım eğrisi



Şekil 6. Uzak Progresyonsuz Sağkalım eğrisi



Şekil 7. Yerel-Bölgesel Progresyonsuz Sağkalım eğrisi

Torasik RT öncesi tedavi yanıtlarına göre hastalar 4 alt gruba bölünerek GSK hesaplaması yapıldı. *UM yok/TY ve YB TY* olan grupta medyan GSK 24,3 (14-53,9) ay, 1-yıllık ve 2-yıllık GSK oranları sırasıyla, % 100 ve % 62,5 olarak saptandı. *UM yok/TY ve YB PY* olan grupta medyan GSK 19,6 (9,1-55,4) ay, 1-yıllık ve 2-yıllık GSK oranları sırasıyla, % 73,7 ve % 30,1'di. *UM PY ve YB PY* olan grupta medyan GSK 14,8 (8,2-84,4) ay, 1-yıllık ve 2-yıllık GSK oranları sırasıyla, % 71,4 ve % 21,4'tü. *Stabil seyreden ya da progresyonu olan* hastalarda ise medyan GSK 12,4 (7,7-37,0) ay, 1-yıllık ve 2-yıllık GSK oranları sırasıyla, % 54,5 ve % 9,1 olarak izlendi.

Ayrıca "Torasik RT öncesi sistemik tedavi yanıtında en iyi grup olan *UM'de TY ve YB* $\underline{\geq}$ *PY* veren hastalar" (n=27) alt grubunda medyan GSK 21,9 (9,1-55,4) ay ve 1-yıllık ve 2-yıllık GSK oranları sırasıyla, % 81,5 ve % 37,7 olarak saptandı.

4.6. Medyan Sağkalım Sürelerini Etkileyen Faktörler

4.6.1. Medyan GSK Süresini Etkileyen Faktörler

GSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 16'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 16). Bu analizlerin sonucunda; cinsiyetin kadın olması, primer tümör boyutunun 3 cm ve altında olması, karaciğer metastazının olmaması, torasik RT öncesi KT'ye yanıtın (Toraks BT'ye göre) en az PY olması, torasik RT tekniğinin ileri konformal teknikleri içermesi, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (Toraks BT'ye ve PET-BT'ye göre) en az PY olması ve PKI varlığı GSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 16. GSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Medyan (ay)	p değeri
Yaş		
≤ 65 (n=40)	**15,6**	0,094
> 65 (n=20)	**20,1**	
Cinsiyet		
Kadın (n=13)	**26,1**	**0,016**
Erkek (n=47)	**15,6**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=55)	**15,7**	0,126
< 80 (n=5)	**23,2**	
T evresi		
T0-2 (n=11)	**15,6**	0,234
T3-4 (n=49)	**16,0**	
N evresi		
N0-2 (n=25)	**15,9**	0,706
N3 (n=35)	**16,0**	
M evresi		
M0 (n=9)	**21,9**	0,936
M1 (n=51)	**15,7**	
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n=12)	**26,3**	**0,013**
> 3 cm (n=48)	**15,4**	
Tanıda UM[2] **sayısı**		
Soliter (n=9)	**23,9**	0,248
Multipl (n=42)	**15,6**	
Tanıda UM sayısı		
Oligometastatik (n=15)	**23,9**	0,076
Polimetastatik (n=36)	**14,8**	
Tanıda karaciğer metastazı varlığı		
Yok (n=40)	**19,6**	**0,001**
Var (n=20)	**14,0**	

Tablo 16. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	p değeri
Tanıda beyin metastazı varlığı		
Yok (n=49)	**16,3**	0,340
Var (n=11)	**12,2**	
Tanıda malign plevral efüzyon varlığı		
Yok (n=53)	**16,3**	0,162
Var (n=7)	**15,7**	
Torasik RT[3] öncesi KT'ye[4] yanıt (Toraks BT'ye[5] göre)		
≥ PY[6] (n=51)	**17,8**	**< 0,001**
< PY (n=9)	**10,7**	
Torasik RT öncesi KT'ye toplam yanıt (PET-BT'ye[7] ve Beyin MRG[8]/BT'ye göre)		
UM TY[9]/UM yok ve YB[10] ≥ PY (n=27)	**21,9**	0,193
UM < TY veya YB < PY (n=25)	**14,3**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=16)	**15,7**	0,530
> 6 hafta (n=44)	**15,9**	
Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy}[11] cinsinden)		
> 50 Gy (n=31)	**17,8**	0,279
≤ 50 Gy (n=29)	**14,6**	
Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$[12] cinsinden)		
> 50 Gy (n=24)	**21,9**	0,116
≤ 50 Gy (n=36)	**15,6**	
Torasik RT tekniği		
IMRT[13]/VMAT[14]/Hibrid teknik (n=15)	**26,1**	**0,024**
3B-KRT[15] (n=45)	**15,6**	
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre)		
≥ PY (n=31)	**23,3**	**0,005**
< PY (n=21)	**15,6**	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		
≥ PY (n=23)	**26,1**	**< 0,001**
< PY (n=12)	**15,6**	
PKI[16] varlığı		
Var (n=27)	**21,9**	**0,001**
Yok (n=33)	**13,7**	
PKI zamanlaması		
Torasik RT öncesi/eş zamanlı (n=18)	**21,9**	0,254
Torasik RT sonrası (n=9)	**20,1**	
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var (n=38)	**16,3**	0,928
Yok (n=22)	**14,0**	
İlk progresyon tipinde uzak progresyon varlığı		
Yok (n=8)	**15,6**	0,692
Var (n=44)	**15,6**	

KISALTMALAR: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]UM: Uzak Metastaz, [3]RT: Radyoterapi, [4]KT: Kemoterapi, [5]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [6]PY: Parsiyel Yanıt, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, [9]TY: Tam Yanıt, [10]YB: Yerel-Bölgesel, [11]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [12]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [13]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [14]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [15]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, [16]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan faktörlerle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; primer tümör boyutunun 3 cm ve altında olması, karaciğer metastazının olmaması ve torasik RT öncesi KT'ye yanıtın (Toraks BT'ye göre) en az PY olması GSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren faktörler olarak saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda GSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler

Özellik	HR (% 95 GA)	p değeri
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm	0,35 (0,16-0,76)	**0,008**
> 3 cm	1	
Karaciğer metastazı varlığı		
Yok	0,45 (0,24-0,84)	**0,013**
Var	1	
Torasik RT[1] öncesi KT'ye[2] yanıt (Toraks BT'ye[3] göre)		**0,008**
≥ PY [4]	0,30 (0,13-0,73)	
< PY	1	

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]KT: Kemoterapi, [3]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [4]PY: Parsiyel Yanıt

4.6.2. Medyan HSSK Süresini Etkileyen Faktörler

HSSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 18'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 18). Bu analizlerin sonucunda; cinsiyetin kadın olması, karaciğer metastazının olmaması, torasik RT öncesi KT'ye yanıtın (Toraks BT'ye göre) en az PY olması, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (Toraks BT'ye ve PET-BT'ye göre) en az PY olması ve PKI varlığı HSSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 18. HSSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Yaş		
≤ 65 (n=38)	**16,0**	0,059
> 65 (n=20)	**23,2**	
Cinsiyet		
Kadın (n=13)	**39,4**	**0,018**
Erkek (n=45)	**15,7**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=53)	**16,3**	0,173
< 80 (n=5)	**23,2**	
T evresi		
T0-2 (n=11)	**15,6**	0,592
T3-4 (n=47)	**16,9**	
N evresi		
N0-2 (n=24)	**22,0**	0,883
N3 (n=34)	**16,3**	
M evresi		
M0 (n=8)	**23,2**	0,644
M1 (n=50)	**16,3**	
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n=12)	**26,3**	0,169
> 3 cm (n=46)	**16,0**	
Tanıda UM[2] **sayısı**		
Soliter (n=9)	**53,9**	0,245
Multipl (n=41)	**16,3**	
Tanıda UM sayısı		
Oligometastatik (n=15)	**38,3**	0,177
Polimetastatik (n=35)	**15,7**	
Tanıda karaciğer metastazı varlığı		
Yok (n=39)	**22,0**	**0,002**
Var (n=19)	**14,8**	
Tanıda beyin metastazı varlığı		
Yok (n=47)	**18,6**	0,195
Var (n=11)	**12,2**	
Tanıda malign plevral efüzyon varlığı		
Yok (n=52)	**17,8**	0,739
Var (n=6)	**16,0**	
Torasik RT[3] **öncesi KT'ye**[4] **yanıt (Toraks BT'ye**[5] **göre)**		
≥ PY[6] (n=50)	**19,6**	**< 0,001**
< PY (n=8)	**11,1**	
Torasik RT öncesi KT'ye toplam yanıt (PET-BT'ye[7] **ve Beyin MRG**[8]**/BT'ye göre)**		
UM TY[9]/UM yok ve YB[10]≥ PY (n=27)	**23,3**	0,326
UM < TY veya YB < PY (n=23)	**16,3**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=15)	**18,6**	0,748
> 6 hafta (n=43)	**16,3**	
Torasik RT toplam dozu (BED$_{10Gy}$[11] **cinsinden)**		
> 50 Gy (n=31)	**18,6**	0,427
≤ 50 Gy (n=27)	**15,7**	
Torasik RT toplam dozu (tBED$_{10Gy}$[12] **cinsinden)**		
> 50 Gy (n=24)	**23,3**	0,201
≤ 50 Gy (n=34)	**16,0**	

Tablo 18. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Torasik RT tekniği		
IMRT[13]/VMAT[14]/Hibrid teknik (n=15)	**38,3**	0,109
3B-KRT[15] (n=43)	**16**	
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre)		
≥ PY (n=31)	**38,3**	**< 0,001**
< PY (n=21)	**16,3**	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		
≥ PY (n=23)	**39,4**	**< 0,001**
< PY (n=12)	**16,3**	
PKI[16] varlığı		
Var (n=26)	**22,0**	**0,002**
Yok (n=32)	**15,6**	
PKI zamanlaması		
Torasik RT öncesi/eş zamanlı (n=18)	**22,0**	0,160
Torasik RT sonrası (n=8)	**20,1**	
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var (n=37)	**18,6**	0,668
Yok (n=21)	**15,6**	
İlk progresyon tipinde uzak progresyon varlığı		
Yok (n=7)	**17,8**	0,898
Var (n=44)	**16,0**	

KISALTMALAR: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]UM: Uzak Metastaz, [3]RT: Radyoterapi, [4]KT: Kemoterapi, [5]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [6]PY: Parsiyel Yanıt, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, [9]TY: Tam Yanıt, [10]YB: Yerel-Bölgesel, [11]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [12]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [13]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [14]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [15]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, [16]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan faktörlerle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması HSSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren tek faktör olarak saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda HSSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktör

Özellik	HR[1] (% 95 GA[2])	p değeri
Torasik RT'ye[1] YB[2] yanıt (PET-BT'ye[3] göre)	0,26 (0,11-0,63)	**0,003**
≥ PY[4]	1	
< PY ve yanıtı bilinmeyenler		

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]YB: Yerel-Bölgesel, [3]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [4]PY: Parsiyel Yanıt

4.6.3. Medyan PSK Süresini Etkileyen Faktörler

PSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 20'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 20). Bu analizlerin sonucunda; yaşın > 65 olması, cinsiyetin kadın olması, karaciğer metastazı olmaması, torasik RT öncesi KT'ye yanıtın (Toraks BT'ye ve PET-BT/Beyin MRG/BT'ye göre) en az PY olması, torasik RT toplam dozunun (BED_{10Gy} cinsinden ve $tBED_{10Gy}$ cinsinden) > 50 Gy olması, torasik RT tekniğinin ileri konformal teknikleri içermesi, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (Toraks BT'ye ve PET-BT'ye göre) en az PY olması, PKI varlığı ve ikinci sıra sistemik tedavi verilmek durumunda kalınmaması PSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 20. PSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Yaş		
≤ 65 (n=39)	**8,0**	**0,023**
> 65 (n=19)	**10,0**	
Cinsiyet		
Kadın (n=13)	**18,9**	**0,011**
Erkek (n=45)	**7,5**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=53)	**8,3**	0,098
< 80 (n=5)	**18,9**	
T evresi		
T0-2 (n=11)	**8,7**	0,508
T3-4 (n=47)	**8,3**	
N evresi		
N0-2 (n=24)	**9,4**	0,304
N3 (n=34)	**8,1**	
M evresi		
M0 (n=9)	**10,2**	0,617
M1 (n=49)	**8,0**	
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n=12)	**11,7**	0,104
> 3 cm (n=46)	**7,7**	
Tanıda UM[2] **sayısı**		
Soliter (n=9)	**11,7**	0,218
Multipl (n=40)	**7,8**	
Tanıda UM sayısı		
Oligometastatik (n=15)	**11,7**	0,298
Polimetastatik (n=34)	**7,8**	
Tanıda karaciğer metastazı varlığı		
Yok (n=39)	**8,8**	**0,036**
Var (n=19)	**8,0**	

Tablo 20. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Tanıda beyin metastazı varlığı		
Yok (n=48)	**8,7**	0,613
Var (n=10)	**5,2**	
Tanıda malign plevral efüzyon varlığı		
Yok (n=52)	**8,6**	0,391
Var (n=6)	**7,7**	
Torasik RT[3] öncesi KT'ye[4] yanıt (Toraks BT'ye[5] göre)		
≥ PY[6] (n=49)	**9,4**	**< 0,001**
< PY (n=9)	**4,7**	
Torasik RT öncesi KT'ye toplam yanıt (PET-BT'ye[7] ve Beyin MRG[8]/BT'ye göre)		
UM TY[9]/UM yok ve YB[10] ≥ PY (n=27)	**11,7**	**0,021**
UM < TY veya YB < PY (n=23)	**7,0**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=15)	**8,6**	0,316
> 6 hafta (n=43)	**8,3**	
Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy}[11] cinsinden)		
> 50 Gy (n=31)	**11,2**	**0,049**
≤ 50 Gy (n=27)	**7,4**	
Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$[12] cinsinden)		
> 50 Gy (n=24)	**11,7**	**0,006**
≤ 50 Gy (n=34)	**7,5**	
Torasik RT tekniği		
IMRT[13]/VMAT[14]/Hibrid teknik (n=15)	**13,3**	**0,022**
3B-KRT[15] (n=43)	**7,7**	
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre)		
≥ PY (n=31)	**12,6**	**< 0,001**
< PY (n=21)	**7,0**	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		
≥ PY (n=23)	**13,6**	**< 0,001**
< PY (n=12)	**7,3**	
PKI[16] varlığı		
Var (n=26)	**13,3**	**< 0,001**
Yok (n=32)	**6,6**	
PKI zamanlaması		
Torasik RT öncesi/eş zamanlı (n=18)	**12,6**	0,197
Torasik RT sonrası (n=8)	**14,6**	
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var (n=38)	**7,6**	**0,004**
Yok (n=20)	**11,7**	
İlk progresyon tipinde uzak progresyon varlığı		
Yok (n=8)	**5,3**	0,320
Var (n=44)	**8,0**	

KISALTMALAR: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]UM: Uzak Metastaz, [3]RT: Radyoterapi, [4]KT: Kemoterapi, [5]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [6]PY: Parsiyel Yanıt, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, [9]TY: Tam Yanıt, [10]YB: Yerel-Bölgesel, [11]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [12]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [13]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [14]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [15]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, [16]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan faktörlerle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; cinsiyetin kadın olması, karaciğer metastazının olmaması, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması, PKI varlığı ve ikinci sıra sistemik tedavi verilmek durumunda kalınmaması PSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren faktörler olarak saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda PSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler

Özellik	HR (% 95 GA)	p değeri
Cinsiyet		
Kadın	0,31 (0,13-0,74)	**0,008**
Erkek	1	
Karaciğer metastazı varlığı		
Yok	0,38 (0,17-0,83)	**0,016**
Var	1	
Torasik RT'ye[1] YB[2] yanıt (PET-BT'ye[3] göre)		**0,003**
≥ PY[4]	0,28 (0,12-0,64)	
< PY ve yanıtı bilinmeyenler	1	
PKI[5] varlığı		
Var	0,14 (0,06-0,33)	**< 0,001**
Yok	1	
İkinci sıra sistemik tedavi		
Yok	0,33 (0,15-0,71)	**0,004**
Var	1	

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]YB: YerelBölgesel, [3]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [4]PY: Parsiyel Yanıt, [5]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

4.6.4. Medyan UPSK Süresini Etkileyen Faktörler

UPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 22'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 22). Bu analizlerin sonucunda; yaşın > 65 olması, cinsiyetin kadın olması, primer tümör boyutunun 3 cm ve altında olması, karaciğer metastazı olmaması, torasik RT toplam dozunun ($tBED_{10Gy}$ cinsinden) > 50 Gy olması, torasik RT tekniğinin ileri konformal teknikleri içermesi, torasik RT'ye YB yanıtın (Toraks BT'ye ve PET-BT'ye göre) en az PY olması, PKI varlığı, ikinci sıra sistemik tedavi verilmek durumunda kalınmaması ve ilk progresyon tipinde uzak progresyon olmaması UPSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 22. UPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Yaş		
≤ 65 (n=39)	**8,7**	**0,017**
> 65 (n=19)	**14,1**	
Cinsiyet		
Kadın (n=13)	**18,9**	**0,036**
Erkek (n=45)	**8,1**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=53)	**9,2**	0,066
< 80 (n=5)	**18,9**	
T evresi		
T0-2 (n=11)	**11,6**	0,477
T3-4 (n=47)	**9,4**	
N evresi		
N0-2 (n=24)	**11,4**	0,209
N3 (n=34)	**8,6**	
M evresi		
M0 (n=9)	**11,2**	0,483
M1 (n=49)	**9,2**	
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n=12)	**13,6**	**0,041**
> 3 cm (n=46)	**8,3**	
Tanıda UM[2] **sayısı**		
Soliter (n=9)	**13,3**	0,280
Multipl (n=40)	**8,6**	
Tanıda UM sayısı		
Oligometastatik (n=15)	**13,3**	0,337
Polimetastatik (n=34)	**8,6**	
Tanıda karaciğer metastazı varlığı		
Yok (n=39)	**11,6**	**0,003**
Var (n=19)	**8,0**	
Tanıda beyin metastazı varlığı		
Yok (n=48)	**9,4**	0,948
Var (n=10)	**8,0**	
Tanıda malign plevral efüzyon varlığı		
Yok (n=52)	**11,2**	0,186
Var (n=6)	**7,7**	
Torasik RT[3] **öncesi KT'ye**[4] **yanıt (Toraks BT'ye**[5] **göre)**		
≥ PY[6] (n=49)	**11,2**	0,151
< PY (n=9)	**6,7**	
Torasik RT öncesi KT'ye toplam yanıt (PET-BT'ye[7] **ve Beyin MRG**[8]**/BT'ye göre)**		
UM TY[9]/UM yok ve YB[10] ≥ PY (n=27)	**11,7**	0,297
UM < TY veya YB < PY (n=23)	**7,9**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=15)	**11,6**	0,816
> 6 hafta (n=43)	**8,7**	

Tablo 22. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy}[11] cinsinden)		
> 50 Gy (n=31)	**11,7**	0,067
≤ 50 Gy (n=27)	**7,8**	
Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$[12] cinsinden)		
> 50 Gy (n=24)	**12,6**	**0,010**
≤ 50 Gy (n=34)	**7,8**	
Torasik RT tekniği		
IMRT[13]/VMAT[14]/Hibrid teknik (n=15)	**13,3**	**0,048**
3B-KRT[15] (n=43)	**8,1**	
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre)		
≥ PY (n=31)	**13,3**	**< 0,001**
< PY (n=21)	**7,4**	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		
≥ PY (n=23)	**13,6**	**0,009**
< PY (n=12)	**8,1**	
PKI[16] varlığı		
Var (n=26)	**13,6**	**< 0,001**
Yok (n=32)	**7,5**	
PKI zamanlaması		
Torasik RT öncesi/eş zamanlı (n=18)	**12,6**	0,135
Torasik RT sonrası (n=8)	**18,1**	
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var (n=38)	**8,1**	**0,014**
Yok (n=20)	**12,6**	
İlk progresyon tipinde uzak progresyon varlığı		
Yok (n=8)	**14,1**	**0,012**
Var (n=44)	**8,0**	

KISALTMALAR: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]UM: Uzak Metastaz, [3]RT: Radyoterapi, [4]KT: Kemoterapi, [5]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [6]PY: Parsiyel Yanıt, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, [9]TY: Tam Yanıt, [10]YB: Yerel-Bölgesel, [11]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [12]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [13]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [14]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [15]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, [16]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan faktörlerle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; cinsiyetin kadın olması, karaciğer metastazının olmaması, PKI varlığı ve ilk progresyonda uzak progresyon olmaması UPSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren faktörler olarak saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda UPSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler

Özellik	HR (% 95 GA)	p değeri
Cinsiyet		
Kadın	0,24 (0,08-0,72)	**0,011**
Erkek	1	
Karaciğer metastazı varlığı		
Yok	0,31 (0,14-0,69)	**0,005**
Var	1	
PKI[1] varlığı		
Var	0,07 (0,02-0,23)	< **0,001**
Yok	1	
İlk progresyon tipinde uzak progresyon varlığı		
Yok	0,06 (0,02-0,22)	< **0,001**
Var	1	

Kısaltmalar: [1]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

4.6.5. Medyan YBPSK Süresini Etkileyen Faktörler

YBPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 24'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 24). Bu analizlerin sonucunda; yaşın > 65 olması, torasik RT öncesi KT'ye yanıtın (Toraks BT'ye göre) en az PY olması, torasik RT öncesi KT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (Toraks BT'ye ve PET-BT'ye göre) en az PY olması ve ikinci sıra sistemik tedavi verilmek durumunda kalınmaması YBPSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 24. YBPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Yaş		
≤ 65 (n=37)	**15,1**	**0,031**
> 65 (n=19)	**46,2**	
Cinsiyet		
Kadın (n=12)	**22,2**	0,244
Erkek (n=44)	**15,1**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=51)	**19,6**	0,261
< 80 (n=5)	**-**	

Tablo 24. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
T evresi		
T0-2 (n=10)	**23,3**	0,700
T3-4 (n=46)	**19,6**	
N evresi		
N0-2 (n=24)	**23,3**	0,288
N3 (n=32)	**15,1**	
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n=11)	**23,3**	0,236
> 3 cm (n=45)	**15,1**	
Torasik RT[2] öncesi KT'ye[3] yanıt (Toraks BT'ye[4] göre)		
≥ PY[5] (n=47)	**22,2**	**< 0,001**
< PY (n=9)	**5,8**	
Torasik RT öncesi KT'ye YB[6] yanıt (PET-BT'ye[7] göre)		
≥ PY (n=42)	**23,3**	**< 0,001**
< PY (n=7)	**5,8**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=15)	**11,7**	0,086
> 6 hafta (n=41)	**22,2**	
Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy}[8] cinsinden)		
> 50 Gy (n=31)	**37,1**	0,115
≤ 50 Gy (n=25)	**11,9**	
Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$[9] cinsinden)		
> 50 Gy (n=24)	**37,1**	0,132
≤ 50 Gy (n=32)	**15,1**	
Torasik RT tekniği		
IMRT[10]/VMAT[11]/Hibrid teknik (n=14)	**37,1**	0,129
3B-KRT[12] (n=42)	**15,1**	
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre)		
≥ PY (n=31)	**37,1**	**0,001**
< PY (n=21)	**10,0**	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		
≥ PY (n=23)	**37,1**	**< 0,001**
< PY (n=12)	**8,1**	
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var (n=37)	**12,1**	**0,001**
Yok (n=19)	**37,1**	

KISALTMALAR: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]RT: Radyoterapi, [3]KT: Kemoterapi, [4]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [5]PY: Parsiyel Yanıt, [6]YB: Yerel-Bölgesel, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [9]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [10]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [11]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [12]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan faktörlerle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; torasik RT öncesi KT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması ve torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması YBPSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren faktörler olarak saptandı (Tablo 25).

Tablo 25. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda YBPSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler

Özellik	HR (% 95 GA)	p değeri
Torasik RT[1] öncesi KT'ye[2] YB[3] yanıt (PET-BT'ye[4] göre)		**0,014**
≥ PY[5]	0,23 (0,07-0,74)	
< PY ve yanıtı bilinmeyenler	1	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		**0,005**
≥ PY ve yanıtı bilinmeyenler	1	
< PY	4,51 (1,59-12,75)	

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]KT: Kemoterapi, [3]YB: Yerel-Bölgesel, [4]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [5]PY: Parsiyel Yanıt

Ayrıca torasik RT sonrası UM'ler nedeniyle hemen kaybedilmeyip görece uzun bir süre yaşama potansiyeli olan ve yerel-bölgesel progresyon yönünden değerlendirilme olanağı bulunan bir hasta alt grubu olması nedeniyle "torasik RT öncesi sistemik tedavi yanıtında en iyi grup olan UM'de TY ve YB ≥ PY veren hastalar" (n=27) alt grubunda YBPSK için torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$ cinsinden) yönünden tek değişkenli analiz yapıldı. Alt grup analizi sonucunda $tBED_{10Gy}$'in > 50 Gy olmasının medyan YBPSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttırdığı saptandı (46,2 ay ve 22,2 ay, p: 0,010).

4.6.6. Torasik RT Sonrası Medyan Sağkalım Süresini Etkileyen Faktörler

Torasik RT sonrası sağkalım için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analizler Tablo 26'da ayrıntılı olarak yer almaktadır (Tablo 26). Bu analizler sonucunda; cinsiyetin kadın olması, primer tümör boyutunun 3 cm ve altında olması, tanıda oligometastatik hastalık, karaciğer metastazı olmaması, torasik RT öncesi KT'ye yanıtın (Toraks BT'ye göre) en az PY olması, torasik RT tekniğinin ileri konformal teknikleri içermesi, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (Toraks BT ve PET- BT'ye göre) en az PY olması ve PKI varlığı torasik RT sonrası sağkalımı istatistiksel anlamlı düzeyde arttıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 26. Torasik RT sonrası sağkalım için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Yaş		
≤ 65 (n=40)	**7,9**	0,088
> 65 (n=20)	**11,2**	
Cinsiyet		
Kadın (n=13)	**17,8**	**0,037**
Erkek (n=47)	**8,2**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=55)	**8,2**	0,221
< 80 (n=5)	**10,0**	
T evresi		
T0-2 (n=11)	**9,7**	0,189
T3-4 (n=49)	**8,3**	
N evresi		
N0-2 (n=25)	**8,3**	0,539
N3 (n=35)	**8,7**	
M evresi		
M0 (n=9)	**8,3**	0,935
M1 (n=51)	**8,6**	
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n=12)	**15,4**	**0,024**
> 3 cm (n=48)	**7,9**	
Tanıda UM[2] **sayısı**		
Soliter (n=9)	**16,0**	0,166
Multipl (n=42)	**8,1**	
Tanıda UM sayısı		
Oligometastatik (n=15)	**14,9**	**0,041**
Polimetastatik (n=36)	**6,6**	
Tanıda karaciğer metastazı varlığı		
Yok (n=40)	**9,3**	**0,002**
Var (n=20)	**6,4**	
Tanıda beyin metastazı varlığı		
Yok (n=49)	**8,6**	0,502
Var (n=11)	**8,2**	

Tablo 26. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Tanıda malign plevral efüzyon varlığı		
Yok (n=53)	**8,6**	0,111
Var (n=7)	**7,7**	
Torasik RT[3] öncesi KT'ye[4] yanıt (Toraks BT'ye[5] göre)		
≥ PY[6] (n=51)	**9,3**	**< 0,001**
< PY (n=9)	**3,9**	
Torasik RT öncesi KT'ye toplam yanıt (PET-BT'ye[7] ve Beyin MRG[8]/BT'ye göre)		
UM TY[9]/UM yok ve YB [10]≥ PY (n=27)	**14,9**	0,192
UM < TY veya YB < PY (n=25)	**6,6**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=16)	**9,3**	0,911
> 6 hafta (n=44)	**7,7**	
Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy}[11] cinsinden)		
> 50 Gy (n=31)	**9,8**	0,201
≤ 50 Gy (n=29)	**6,6**	
Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$[12] cinsinden)		
> 50 Gy (n=24)	**13,3**	0,077
≤ 50 Gy (n=36)	**6,6**	
Torasik RT tekniği		
IMRT[13]/VMAT[14]/Hibrid teknik (n=11)	**17,8**	**0,041**
3B-KRT[15](n=45)	**7,9**	
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre)		
≥ PY (n=31)	**15,9**	**0,002**
< PY (n=21)	**8,2**	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		
≥ PY (n=23)	**17,8**	**< 0,001**
< PY (n=12)	**8,1**	
PKI [16] varlığı		
Var (n=27)	**14,3**	**0,001**
Yok(n=33)	**5,7**	
PKI zamanlaması		
Torasik RT öncesi/eş zamanlı (n=18)	**13,3**	0,196
Torasik RT sonrası (n=9)	**14,3**	
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var (n=38)	**8,7**	0,933
Yok (n=22)	**6,4**	
İlk progresyon tipinde uzak progresyon varlığı		
Yok (n=8)	**8,1**	0,824
Var (n=44)	**7,9**	

KISALTMALAR: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]UM: Uzak Metastaz, [3]RT: Radyoterapi, [4]KT: Kemoterapi, [5]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [6]PY: Parsiyel Yanıt, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, [9]TY: Tam Yanıt, [10]YB: Yerel-Bölgesel, [11]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [12]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [13]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [14]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [15]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, [16]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan faktörlerle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; cinsiyetin kadın olması, primer tümör boyutunun 3 cm ve altında olması ve torasik RT öncesi KT'ye yanıtın (Toraks BT'ye göre) en az PY olması torasik RT sonrası sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren faktörler olarak saptandı (Tablo 27).

Tablo 27. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda Torasik RT sonrası sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler

Özellik	HR (% 95 GA)	p değeri
Cinsiyet		
Kadın	0,31 (0,11-0,87)	**0,026**
Erkek	1	
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm	0,37 (0,16-0,84)	**0,017**
> 3 cm	1	
Torasik RT[1] öncesi KT'ye[2] yanıt (Toraks BT'ye[3] göre)		**0,005**
≥ PY[4]	0,21 (0,07-0,62)	
< PY	1	

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]KT: Kemoterapi, [3]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [4]PY: Parsiyel Yanıt

4.6.7. Torasik RT Sonrası Medyan HSSK Süresini Etkileyen Faktörler

Torasik RT sonrası HSSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 28'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 28). Bu analizlerin sonucunda; cinsiyetin kadın olması, karaciğer metastazı olmaması, torasik RT öncesi KT'ye yanıtın (Toraks BT'ye göre) en az PY olması, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (Toraks BT'ye ve PET-BT'ye göre) en az PY olması ve PKI varlığı torasik RT sonrası HSSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 28. Torasik RT sonrası HSSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Yaş		
≤ 65 (n=38)	**8,6**	0,058
> 65 (n=20)	**14,3**	
Cinsiyet		
Kadın (n=13)	**32,9**	**0,045**
Erkek (n=45)	**8,6**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=53)	**9,3**	0,290
< 80 (n=5)	**9,7**	
T evresi		
T0-2 (n=11)	**26,5**	0,477
T3-4 (n=47)	**8,7**	
N evresi		
N0-2 (n=24)	**8,6**	0,951
N3 (n=34)	**9,7**	
M evresi		
M0 (n=8)	**13,3**	0,768
M1 (n=50)	**8,7**	
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n=12)	**15,4**	0,224
> 3 cm (n=46)	**8,6**	
Tanıda UM[2] **sayısı**		
Soliter (n=9)	**46,8**	0,186
Multipl metastaz (n=41)	**8,6**	
Tanıda UM sayısı		
Oligometastatik (n=15)	**14,9**	0,118
Polimetastatik (n=35)	**8,1**	
Tanıda karaciğer metastazı varlığı		
Yok (n=39)	**14,3**	**0,004**
Var (n=19)	**7,7**	
Tanıda beyin metastazı varlığı		
Yok (n=47)	**9,3**	0,322
Var (n=11)	**8,6**	
Tanıda malign plevral efüzyon varlığı		
Yok (n=52)	**9,7**	0,580
Var (n=6)	**8,7**	
Torasik RT[3] **öncesi KT'y**[4] **yanıt (Toraks BT'ye**[5] **göre)**		
≥ PY[6] (n=50)	**9,3**	**0,006**
< PY (n=8)	**4,1**	
Torasik RT öncesi KT'ye toplam yanıt (PET-BT'ye[7] **ve Beyin MRG**[8]**/BT'ye göre)**		
UM TY[9]/UM yok ve YB[10] ≥ PY (n=27)	**14,9**	0,327
UM < TY veya YB < PY (n=23)	**8,1**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=15)	**11,2**	0,882
> 6 hafta (n=43)	**8,3**	

Tablo 28. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy}[11] cinsinden)		
> 50 Gy (n=31)	**11,2**	0,324
≤ 50 Gy (n=27)	**7,2**	
Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$ [12] cinsinden)		
> 50 Gy (n=24)	**15,4**	0,138
≤ 50 Gy (n=34)	**8,3**	
Torasik RT tekniği		
IMRT[13]/VMAT[14]/Hibrid teknik (n=15)	**30,3**	0,171
3B-KRT[15] (n=43)	**8,6**	
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre)		
≥ PY (n=31)	**30,3**	**< 0,001**
< PY (n=21)	**8,3**	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		
≥ PY (n=23)	**32,9**	**< 0,001**
< PY (n=12)	**8,3**	
PKI[16] varlığı		
Var (n=26)	**14,9**	**0,003**
Yok (n=32)	**8,3**	
PKI zamanlaması		
Torasik RT öncesi/eş zamanlı (n=18)	**14,9**	0,135
Torasik RT sonrası (n=8)	**14,3**	
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var (n=37)	**9,3**	0,654
Yok (n=21)	**7,9**	
İlk progresyon tipinde uzak progresyon varlığı		
Yok (n=7)	**9,7**	0,726
Var (n=44)	**8,3**	

KISALTMALAR: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]UM: Uzak Metastaz, [3]RT: Radyoterapi, [4]KT: Kemoterapi, [5]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [6]PY: Parsiyel Yanıt, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, [9]TY: Tam Yanıt, [10]YB: Yerel-Bölgesel, [11]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [12]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [13]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [14]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [15]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, [16]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan faktörlerle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması torasik RT sonrası HSSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren tek faktör olarak saptandı (Tablo 29).

Tablo 29. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda Torasik RT sonrası HSSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktör

Özellik	HR (% 95 GA)	p değeri
Torasik RT'ye[1] YB[2] yanıt (PET-BT'ye[3] göre)		**0,002**
≥ PY[4]	0,25 (0,11-0,60)	
< PY ve yanıtı bilinmeyenler	1	

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]YB: Yerel-Bölgesel, [3]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [4]PY: Parsiyel Yanıt

4.6.8. Torasik RT Sonrası Medyan PSK Süresini Etkileyen Faktörler

Torasik RT sonrası PSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 30'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 30). Bu analizlerin sonucunda; yaşın > 65 olması, tanıda soliter metastaz varlığı, karaciğer metastazı olmaması, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (Toraks BT'ye ve PET-BT'ye göre) en az PY olması ve ikinci sıra sistemik tedavi verilmek durumunda kalınmaması torasik RT sonrası PSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 30. Torasik RT sonrası PSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Yaş		
≤ 65 (n=37)	**3,1**	**0,004**
> 65 (n=17)	**15,7**	
Cinsiyet		
Kadın (n=13)	**3,5**	0,562
Erkek (n=41)	**3,1**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=49)	**3,1**	0,103
< 80 (n=5)	**7,4**	
T evresi		
T0-2 (n=11)	**5,4**	0,938
T3-4 (n=43)	**3,1**	
N evresi		
N0-2 (n=22)	**4,4**	0,115
N3 (n=32)	**3,1**	
M evresi		
M0 (n=8)	**3,1**	0,985
M1 (n=46)	**3,1**	

Tablo 30. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n=12)	**5,4**	0,443
> 3 cm (n=42)	**3,1**	
Tanıda UM[2] sayısı		
Soliter (n=8)	**7,4**	**0,046**
Multipl (n=36)	**3,0**	
Tanıda UM sayısı		
Oligometastatik (n=14)	**6,4**	0,270
Polimetastatik (n=32)	**3,1**	
Tanıda karaciğer metastazı varlığı		
Yok (n=36)	**4,4**	**0,012**
Var (n=18)	**2,7**	
Tanıda beyin metastazı varlığı		
Yok (n=45)	**3,3**	0,836
Var (n=9)	**2,2**	
Tanıda malign plevral efüzyon varlığı		
Yok (n=49)	**3,3**	0,545
Var (n=5)	**1,7**	
Torasik RT[3] öncesi KT'ye[4] yanıt (Toraks BT'ye[5] göre)		
≥ PY[6] (n=48)	**3,1**	0,494
< PY (n=6)	**3,1**	
Torasik RT öncesi KT'ye toplam yanıt (PET-BT'ye[7] ve Beyin MRG[8]/BT'ye göre)		
UM TY[9]/UM yok ve YB[10] ≥ PY (n=26)	**5,1**	0,535
UM < TY veya YB < PY (n=21)	**3,3**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=14)	**3,0**	0,320
> 6 hafta (n=40)	**3,3**	
Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy}[11] cinsinden)		
> 50 Gy (n=29)	**3,3**	0,639
≤ 50 Gy (n=25)	**3,1**	
Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$[12] cinsinden)		
> 50 Gy (n=23)	**5,8**	0,112
≤ 50 Gy (n=31)	**3,0**	
Torasik RT tekniği		
IMRT[13]/VMAT[14]/Hibrid teknik (n=15)	**3,1**	0,448
3B-KRT[15] (n=39)	**3,3**	
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre)		
≥ PY (n=31)	**6,4**	**0,001**
< PY (n=21)	**3,0**	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		
≥ PY (n=23)	**8,3**	**< 0,001**
< PY (n=12)	**3,1**	
PKI[16] varlığı		
Var (n=26)	**5,6**	0,068
Yok(n=28)	**2,6**	

Tablo 30. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
PKI zamanlaması		
Torasik RT öncesi/eş zamanlı (n=18)	**3,5**	0,232
Torasik RT sonrası (n=8)	**5,6**	
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var (n=35)	**3,1**	**0,008**
Yok (n=19)	**7,2**	
İlk progresyon tipinde uzak progresyon varlığı		
Yok (n=7)	**3,3**	0,771
Var (n=41)	**3,0**	

KISALTMALAR: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]UM: Uzak Metastaz, [3]RT: Radyoterapi, [4]KT: Kemoterapi, [5]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [6]PY: Parsiyel Yanıt, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, [9]TY: Tam Yanıt, [10]YB: Yerel-Bölgesel, [11]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [12]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [13]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [14]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [15]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, [16]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

Çok değişkenli analiz sonucunda ise torasik RT sonrası PSK'yi etkileyen herhangi bir bağımsız prognostik faktör saptanamadı. Yalnızca torasik RT'ye yerel-bölgesel PET-BT yanıtının en az PY olmasının torasik RT sonrası PSK'yi arttırma eğiliminde olduğu izlendi (p:0,054).

4.6.9. Torasik RT Sonrası Medyan UPSK Süresini Etkileyen Faktörler

Torasik RT sonrası UPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 31'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 31). Bu analizler sonucunda; yaşın > 65 olması, karaciğer metastazı olmaması, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (Toraks BT'ye ve PET-BT'ye göre) en az PY olması, PKI varlığı ve ikinci sıra sistemik tedavi verilmek durumunda kalınmaması torasik RT sonrası UPSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 31. Torasik RT sonrası UPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Yaş		
≤ 65 (n=36)	**3,1**	**0,003**
> 65 (n=17)	**12,4**	
Cinsiyet		
Kadın (n=12)	**3,5**	0,395
Erkek (n=41)	**3,3**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=48)	**3,1**	0,112
< 80 (n=5)	**7,4**	
T evresi		
T0-2 (n=10)	**5,4**	0,776
T3-4 (n=43)	**3,3**	
N evresi		
N0-2 (n=22)	**4,4**	0,185
N3 (n=31)	**3,1**	
M evresi		
M0 (n=8)	**3,1**	0,828
M1 (n=45)	**3,5**	
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n=12)	**6,4**	0,226
> 3 cm (n=41)	**3,1**	
Tanıda UM[2] **sayısı**		
Soliter (n=8)	**7,4**	0,101
Multipl metastaz (n=37)	**3,1**	
Tanıda UM sayısı		
Oligometastatik (n=14)	**6,4**	0,345
Polimetastatik (n=31)	**3,3**	
Tanıda karaciğer metastazı varlığı		
Yok (n=36)	**5,1**	**0,020**
Var (n=17)	**3,0**	
Tanıda beyin metastazı varlığı		
Yok (n=44)	**3,5**	0,576
Var (n=9)	**2,2**	
Tanıda malign plevral efüzyon varlığı		
Yok (n=48)	**3,7**	0,434
Var (n=5)	**1,7**	
Torasik RT[3] **öncesi KT'ye**[4] **yanıt (Toraks BT'ye**[5] **göre)**		
≥ PY[6] (n=47)	**3,5**	0,356
< PY (n=6)	**3,1**	
Torasik RT öncesi KT'ye toplam yanıt (PET-BT'ye[7] **ve Beyin MRG**[8]**/BT'ye göre)**		
UM TY[9]/UM yok ve YB[10] ≥ PY (n=25)	**5,4**	0,578
UM < TY veya YB < PY (n=21)	**3,5**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=14)	**3,1**	0,446
> 6 hafta (n=39)	**3,5**	

Tablo 31. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy}[11] cinsinden)		
> 50 Gy (n=29)	**5,1**	0,770
≤ 50 Gy (n=24)	**3,3**	
Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$[12] cinsinden)		
> 50 Gy (n=23)	**6,4**	0,134
≤ 50 Gy (n=30)	**3,1**	
Torasik RT tekniği		
IMRT[13]/VMAT[14]/Hibrid teknik (n=14)	**3,1**	0,306
3B-KRT[15] (n=39)	**3,5**	
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre)		
≥ PY (n=31)	**6,4**	**0,004**
< PY (n=20)	**3,1**	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		
≥ PY (n=23)	**8,3**	**0,007**
< PY (n=11)	**3,5**	
PKI[16] varlığı		
Var (n=25)	**7,2**	**0,012**
Yok(n=28)	**2,6**	
PKI zamanlaması		
Torasik RT öncesi/eş zamanlı (n=17)	**5,8**	0,239
Torasik RT sonrası (n=8)	**11,5**	
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var (n=34)	**3,1**	**0,025**
Yok (n=19)	**7,2**	
İlk progresyon tipinde uzak progresyon varlığı		
Yok (n=7)	**7,4**	0,117
Var (n=40)	**3,0**	

KISALTMALAR: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]UM: Uzak Metastaz, [3]RT: Radyoterapi, [4]KT: Kemoterapi, [5]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [6]PY: Parsiyel Yanıt, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, [9]TY: Tam Yanıt, [10]YB: Yerel-Bölgesel, [11]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [12]$tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [13]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [14]VMAT: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [15]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, [16]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan faktörlerle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması ve PKI varlığı torasik RT sonrası UPSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren faktörler olarak saptandı (Tablo 32).

Tablo 32. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda Torasik RT sonrası UPSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler

Özellik	HR (% 95 GA)	p değeri
Torasik RT'ye[1] YB[2] yanıt (PET-BT'ye[3] göre)		
≥ PY[4]	0,28 (0,12-0,66)	**0,004**
< PY ve yanıtı bilinmeyenler	1	
PKI[5] varlığı		
Var	0,47 (0,23-0,94)	**0,034**
Yok	1	

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]YB: Yerel-Bölgesel, [3]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [4]PY: Parsiyel Yanıt, [5]PKI: Profilaktik Kranyal Işınlama

4.6.10. Torasik RT Sonrası Medyan YBPSK Süresini Etkileyen Faktörler

Torasik RT sonrası YBPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 33'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 33). Bu analizler sonucunda; yaşın > 65 olması, nodal evrenin N0-2 olması, torasik RT öncesi KT'ye yanıtın (Toraks BT'ye göre) en az PY olması, torasik RT öncesi KT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (Toraks BT'ye ve PET-BT'ye göre) en az PY olması ve ikinci sıra sistemik tedavi verilmek durumunda kalınmaması torasik RT sonrası YBPSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 33. Torasik RT sonrası YBPSK için log-rank testi ile yapılan tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Yaş		
≤ 65 (n=34)	**9,0**	**0,013**
> 65 (n=17)	**39,6**	
Cinsiyet		
Kadın (n=11)	**15,7**	0,315
Erkek (n=40)	**9,0**	
KPS[1]		
≥ 80 (n=46)	**11,5**	0,293
< 80 (n=5)	**-**	
T evresi		
T0-2 (n=9)	**29,0**	0,228
T3-4 (n=42)	**11,3**	
N evresi		
N0-2 (n=22)	**17,0**	**0,044**
N3 (n=29)	**8,0**	

Tablo 33. (devamı)

Özellik	Medyan (ay)	P değeri
Primer tümör boyutu		
≤ 3 cm (n=11)	**17,0**	0,479
> 3 cm (n=40)	**11,5**	
Torasik RT[2] öncesi KT'ye[3] yanıt (Toraks BT'ye[4] göre)		
≥ PY[5] (n=45)	**15,7**	**0,043**
< PY (n=6)	**3,7**	
Torasik RT öncesi KT'ye YB[6] yanıt (PET-BT'ye[7] göre)		
≥ PY (n=39)	**17,0**	**0,018**
< PY (n=5)	**3,1**	
KT bitimi – torasik RT başlangıcı arasındaki süre		
≤ 6 hafta (n=14)	**5,5**	0,052
> 6 hafta (n=37)	**15,7**	
Torasik RT toplam dozu (BED_{10Gy}[8] cinsinden)		
> 50 Gy (n=29)	**29,0**	0,530
≤ 50 Gy (n=22)	**11,5**	
Torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$ [9]cinsinden)		
> 50 Gy (n=23)	**29,0**	0,350
≤ 50 Gy (n=28)	**8,0**	
Torasik RT tekniği		
IMRT[10]/VMAT[11]/Hibrid teknik (n=13)	**29,0**	0,177
3B-KRT[12] (n=38)	**9,0**	
Torasik RT'ye YB yanıt (Toraks BT'ye göre)		
≥ PY (n=31)	**29,0**	**< 0,001**
< PY (n=20)	**3,3**	
Torasik RT'ye YB yanıt (PET-BT'ye göre)		
≥ PY (n=23)	**29,0**	**< 0,001**
< PY (n=11)	**3,3**	
İkinci sıra sistemik tedavi varlığı		
Var (n=33)	**8,0**	**0,002**
Yok (n=18)	**-**	

KISALTMALAR: [1]KPS: Karnofsky Performans Skoru, [2]RT: Radyoterapi, [3]KT: Kemoterapi, [4]BT: Bilgisayarlı Tomografi, [5]PY: Parsiyel Yanıt, [6]YB: Yerel-Bölgesel, [7]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [8]BED_{10Gy}: Biyolojik Etkin Doz, [9] $tBED_{10Gy}$: Zamana Göre Ayarlanmış Biyolojik Etkin Doz, [10]IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, [11]: Volumetrik Ayarlı Ark Tedavisi, [12]3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan faktörlerle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması torasik RT sonrası YBPSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren tek faktör olarak saptandı (Tablo 34).

Tablo 34. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda Torasik RT sonrası YBPSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktör

Özellik	HR (% 95 GA)	p değeri
Torasik RT'ye[1] YB[2] yanıt (PET-BT'ye[3] göre)		**0,026**
≥ PY[4] ve yanıtı bilinmeyenler	1	
< PY	3,94 (1,18-13,16)	

Kısaltmalar: [1]RT: Radyoterapi, [2]YB: Yerel-Bölgesel, [3]PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi, [4]PY: Parsiyel Yanıt

Tanıdan itibaren YBPSK için uygulanana benzer şekilde "Torasik RT öncesi sistemik tedavi yanıtında en iyi grup olan UM'de TY ve YB ≥ PY veren hastalar" (n=27) alt grubunda torasik RT sonrası YBPSK için de torasik RT toplam dozu ($tBED_{10Gy}$ cinsinden) yönünden tek değişkenli analiz yapıldı. Alt grup analizi sonucunda $tBED_{10Gy}$'in > 50 Gy olmasının torasik RT sonrası medyan YBPSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttırdığı saptandı (39,6 ay ve 15,2 ay, p: 0,021).

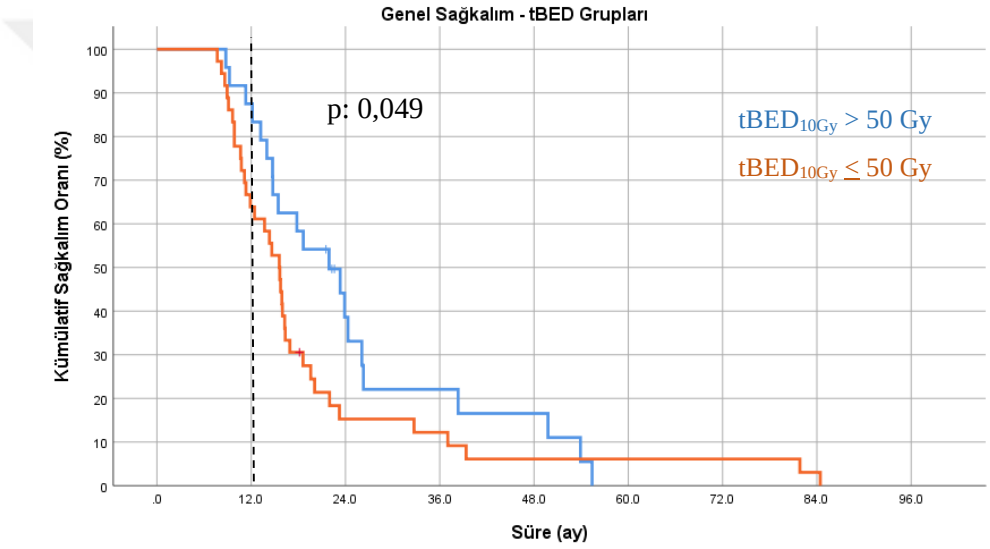
4.7. BED_{10Gy} ve $tBED_{10Gy}$'in Bir-Yıllık Sağkalım Oranlarına Etkisi

Bir-yıllık sağkalım oranlarını torasik RT toplam doz BED_{10Gy} değerine göre karşılaştırmak için tek değişkenli log-rank analizi yapıldı. BED_{10Gy} > 50 Gy ve ≤ 50 Gy gruplarında sırasıyla; 1-yıllık GSK oranları % 83,9 ve % 62,1 (p: 0,055), 1-yıllık PSK oranları % 38,7 ve % 18,5 (p: 0,032), 1-yıllık UPSK oranları % 45,2 ve % 25,9 (p: 0,033), 1-yıllık YBPSK oranları ise % 67,7 ve % 36,0 (p: 0,016) idi. Tüm 1-yıllık sağkalım oranları > 50 Gy BED_{10Gy} grubunda istatistiksel anlamlı ya da anlamlılığa yakın düzeyde daha yüksek olarak bulundu.

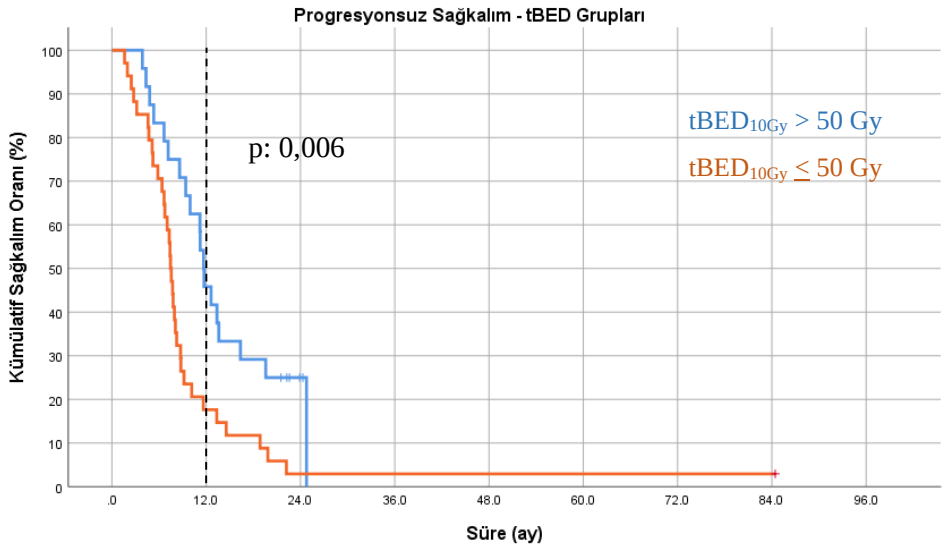
Bir-yıllık sağkalım oranlarını torasik RT toplam doz $tBED_{10Gy}$ değerine göre karşılaştırmak için tek değişkenli log-rank analizi yapıldı. $tBED_{10Gy}$ > 50 Gy ve ≤ 50 Gy gruplarında sırasıyla; 1-yıllık GSK oranları % 87,5 ve % 63,9 (p: 0,049), 1-yıllık PSK oranları % 45,8 ve % 17,6 (p: 0,006), 1-yıllık UPSK oranları % 50 ve % 26,5 (p: 0,017), 1-yıllık YBPSK oranları ise % 70,8 ve % 40,6 (p: 0,029) idi. Tüm 1-yıllık sağkalım oranları > 50 Gy $tBED_{10Gy}$ grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptandı.

Bir-yıllık YBPSK oranı için tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan faktörlerle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması bağımsız prognostik faktör olarak bulundu (p: 0,002). Torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy}$ düzeyinin tek değişkenli analizde anlamlı olmakla birlikte çok değişkenli analizde 1-yıllık YBPSK üzerine etkisinin anlamlılığını yitirdiği saptandı (p:0,263).

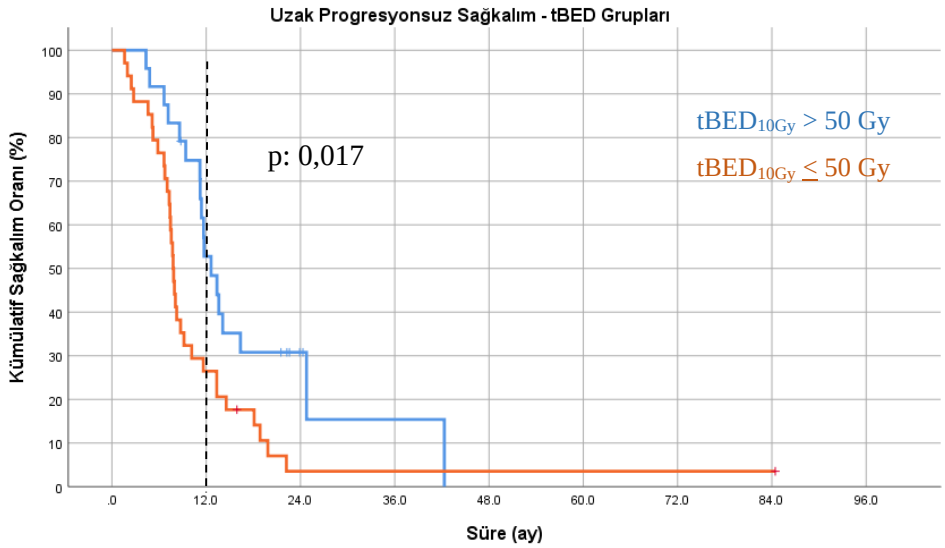
Torasik RT toplam doz $tBED_{10Gy}$ > 50 Gy ve ≤ 50 Gy gruplarının GSK, PSK, UPSK ve YBPSK eğrileri Şekil 8-11'de gösterilmiştir (Şekil 8-11).



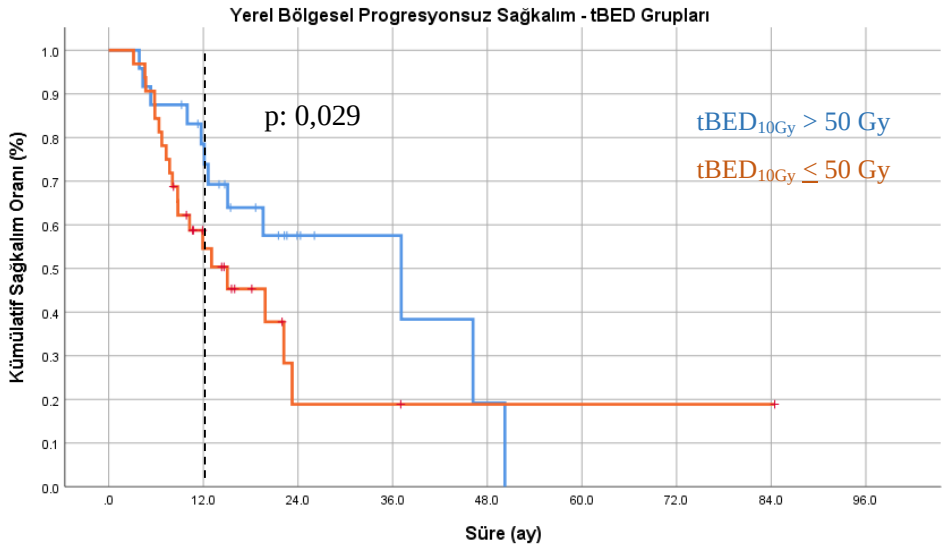
Şekil 8. $tBED_{10Gy}$ gruplarına göre karşılaştırmalı Genel Sağkalım eğrileri



Şekil 9. $tBED_{10Gy}$ gruplarına göre karşılaştırmalı Progresyonsuz Sağkalım eğrileri



Şekil 10. $tBED_{10Gy}$ gruplarına göre karşılaştırmalı Uzak Progresyonsuz Sağkalım eğrileri



Şekil 11. $tBED_{10Gy}$ gruplarına göre karşılaştırmalı Yerel-Bölgesel Progresyonsuz Sağkalım eğrileri

Son olarak radikal dozlarda torasik RT uygulanmasının YBPSK ve GSK üzerine etksini değerlendirmek amacıyla medyan süre ve 1-yıllık sağkalım oranları için tek değişkenli analiz yapıldı. Torasik RT toplam dozu ≥ 60 Gy (n=13) ve < 60 Gy (n= 47) olan hastaların sağkalımı değerlendirildiğinde sırasıyla; medyan GSK süresi 23,3 ay ve 15,7 ay (p: 0,229), 1-yıllık GSK oranı % 92,3 ve % 68,1 (p: 0,099), medyan YBPSK süresi 37,1 ay ve 15,0 ay (p: 0,146), 1-yıllık YBPSK oranı % 76,9 ve % 46,5 (p: 0,051) olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız yaygın evre KHAK hastalarında literatürde $tBED_{10Gy}$ değerini akselere repopulasyonun başlama zamanını da dikkate alarak hesaplayan ilk çalışmadır. Ayrıca bu çalışmada ilk kez $tBED_{10Gy}$ değerinin yalnız sağkalım üzerine etkisi değil torasik RT yanıtı üzerine etkisi de değerlendirilmiştir.

Yaygın evre KHAK hastalarında torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy}$ değerinin RT yanıtı ve sağkalıma etkisini inceleyen çalışmamızda bu değerin artmasının çok değişkenli analiz sonucunda torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtı istatistiksel anlamlı olarak iyileştirdiği görüldü. $tBED_{10Gy}$ değerinin > 50 Gy olmasının tek değişkenli analizde medyan PSK ve medyan UPSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde olumlu etkilediği görülmekle birlikte, çok değişkenli analizlerde olasılıkla hasta sayısının yetersizliği nedeniyle bu etki gösterilemedi. Ek olarak $tBED_{10Gy}$ değerinin > 50 Gy olmasının tek değişkenli analizde 1-yıllık GSK, PSK, UPSK ve YBPSK oranlarında da istatistiksel anlamlı iyileşme sağladığı belirlendi.

5.1. Hastalara Ait Özellikler

Akciğer kanseri en çok ölüme sebep olan kanser tipidir. KHAK, akciğer kanserlerinin % 15'ini oluşturmakta ve hastaların büyük çoğunluğu yaygın evre olarak tanı almaktadır. KT ve RT'ye iyi yanıt olsa bile hastalık agresif seyrettiği için mortalite oranı yüksek seyretmektedir. Hastalar çoğunlukla 65 yaş üzerinde tanı almaktadır. KT ve torasik RT uygulanan hastaları içeren çalışmamızda medyan tanı yaşı 63 (47-78) olarak izlendi. Çalışmamızdaki medyan tanı yaşının, literatürdeki randomize çalışmaların KT ve torasik RT kollarındaki medyan yaşa benzer olduğu görüldü (7, 80). Jeremic ve ark.'nın randomize çalışmasında ise medyan yaş 59 (38-71) idi (6). Ayrıca Hasan ve ark.'larının KT ve torasik RT uygulanmış yaygın evre KHAK tanılı 3280 hastayı içeren ABD ulusal kanser veritabanı çalışmasında medyan yaşın 63,6 (23-90) olduğu görülmektedir (81). Literatürdeki yaygın evre KHAK ile ilgili çalışmalarda yaş gruplamasının 60 – 75 yaş arasında değişen sınır değerler dikkate alınarak oluşturulduğu izlendi (12, 35, 41, 42, 82-84). Bizim çalışmamızda da

gruplar arasında sayı yönünden dengeli dağılım yapabilmek amacıyla 65 yaş sınır değer olarak seçildi. Yaygın evre KHAK ile ilgili çalışmalarda KT sonrası torasik RT uygulanan hastalarda 65 yaş (ve) üzeri hastaların oranı % 28,8 - % 54,5 idi (9, 11, 80, 81). Bizim çalışmamızda da bu oran % 33,3 olup literatür ile uyumludur.

Yaygın evre KHAK'deki randomize çalışmalardan Jeremic ve ark., RTOG 0937 ve CREST çalışmalarının KT ve torasik RT uygulanan kollarında erkeklerin oranının % 47,7 - % 60,7 olduğu izlenmektedir (6, 7, 80). Literatürdeki torasik RT uygulanan hastaları içeren yaygın evre KHAK ile ilgili çalışmalarda ise erkek hasta oranının % 48,6 - % 88 olduğu görülmektedir (9-12, 35, 41, 42, 82-84) Çalışmamızdaki erkek oranı % 78,3 olup literatürde saptanan değerler içinde ve üst sınırlara yakın olduğu dikkati çekmektedir. Bu durumun nedeni olarak, yukarıdaki çalışmaların yapıldığı Avrupa ülkeleri ve ABD ile kıyaslandığında ülkemizde sigara içme oranlarının erkeklerde kadınlara göre belirgin olarak daha yüksek olması söylenebilir (85). Zira sigara KHAK etiyolojisinde birinci sırada yer almaktadır. Bu bağlamda sigara içme oranının erkeklerde kadınlara göre çok daha yüksek olduğu Çin, Japonya ve Kore gibi uzak doğu ülkelerinde yapılan çalışmalardaki hastalarda bu oranın çalışmamıza benzer şekilde yüksek olduğu izlenmektedir (9, 11, 41).

Yaygın evre KHAK'de yapılmış randomize çalışmalardaki KT ve torasik RT uygulanan hastalarda ECOG performans skorunun 0-1 olduğu hasta oranı; Jeremic ve ark., CREST ve RTOG 0937 çalışmalarında sırasıyla % 100, % 90 ve % 97,7'dir (6, 7, 80). Bizim çalışmamızda da torasik RT öncesi hastalarımızın tümünün KPS'sinin $\geq$ 70 (ECOG performans skoru 0-1) olduğu saptandı. Hastalarımızın verilerinin dökümünde hiçbirinin ECOG performans skoru > 1 olmadığı için ECOG 0-1 ile ECOG > 1 grubu karşılaştırılamadı. Yaygın evre KHAK tanılı hastalarda prognostik faktörleri inceleyen çalışmalardan Deng ve ark.'nın çalışmasında KPS için sınır değerin 80 olarak alındığı ve hastaların KPS 'en az 80' ve '80 altı' olarak 2 gruba ayrıldığı izlenmiştir (42). Çalışmamızda da KPS'ye göre iki grup benzer şekilde oluşturuldu.

KT ve torasik RT uygulanmış yaygın evre KHAK tanılı 3280 hastayı içeren ABD ulusal kanser veritabanı çalışmasında komorbidite olmayan hasta oranı % 58'dir (81). Çalışmamızda ise hastaların % 46,7'sinde herhangi bir kronik hastalık

saptanmazken, kronik hastalığı olanlarda % 16,6 oranla en sık KOAH bulunduğu görüldü.

Yaygın evre KHAK'de torasik RT içeren çalışmalardaki hastaların % 59 - % 83,5'inin sigara içicisi olduğu izlenmektedir (11, 41, 42, 82). Benzer çalışmaların bazılarında ise sigara kullanımı verisinin bulunmadığı görülmektedir (6, 7, 10, 35, 80, 83, 84). Öte yandan çalışmamızdaki hastaların tümü sigara içicisi idi. Hastalarımızın % 3,3'ü halen aktif sigara içicisiyken % 96,7'sinin sigarayı bırakmış olduğu görüldü. Çalışmamızdaki bu oran literatüre göre daha yüksektir. Bunun nedeni ülkemizdeki sigara içme oranının % 30,5 olup yukarıdaki oranların verildiği uzak doğu ülkelerinden daha yüksek olmasıdır (85).

5.2. Hastalığa Ait Özellikler

Yaygın evre KHAK ile ilgili çalışmaların çoğunluğunda TNM evrelemesi verilmediği ve yalnızca VALG evreleme sistemi kullanıldığı izlenmektedir (6, 7, 11, 12, 35, 41, 80, 83). Çalışmamızda ise hastalar 8. TNM evrelemesine göre geriye dönük olarak tekrar evrelendi.

TNM evrelemesi yapılan yaygın evre KHAK'de torasik RT uygulanan hastaların bulunduğu çalışmalarda T4 hastalık oranının % 10 ile % 48,1 arasında değiştiği izlenmektedir (9, 10, 42, 81). Çalışmamızda ise hastaların T evreleri incelendiğinde T4 hastaların çoğunlukta (% 66,7) olduğu görüldü. Literatürdeki çalışmalara göre çalışmamızdaki hastaların T evrelerinin daha ileri olduğu dikkati çekmektedir. Ancak diğer çalışmalarda TNM evrelemesi için AJCC 7. versiyon kullanılmışken çalışmamızda 8. versiyonun kullanıldığını da göz önünde bulundurmak gereklidir.

Yaygın evre KHAK'de prognostik faktörlerin değerlendirildiği Fukui ve ark.'nın çalışmasında primer tümör boyutunun değerlendirilmesi için 3 cm'in eşik değer alındığı ve hastaların % 88'inin tümör boyutunun > 3 cm olduğu görülmektedir (41). Yaygın evre KHAK'de torasik RT etkisini değerlendiren çalışmalarda ve prognostik faktörleri araştıran çalışmaların çoğunda ise primer tümör boyutu verisinin

incelenmediği izlenmektedir (6, 7, 9-12, 42, 80, 81). Bizim çalışmamızda primer tümör boyutu hastaların büyük çoğunluğunda (% 80) ≥ 3 cm idi.

Yaygın evre KHAK ile ilgili çalışmalardaki KT ve torasik RT verilen hastalarda N3 evre oranının % 27,0 - % 49,4 olduğu görülmektedir (9, 10, 42, 81). Çalışmamızda N3 evresindeki hastalar çoğunlukta (% 58,3) olup bu oranın literatürdeki oranlara göre daha yüksek olduğu izlendi.

Yaygın evre KHAK ile ilgili çalışmalardaki KT ve torasik RT verilen metastatik hastalarda soliter metastazlı hasta oranının % 36 - % 51,8 olduğu görülmektedir (6, 11, 80). Çalışmamızda ise bu oran % 17,6 olarak saptandı. Çalışmamızdaki hastalarda diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında multipl metastaz oranının daha yüksek olduğu izlenmektedir.

Yaygın evre KHAK hastalarında oligometastatik veya polimetastatik olmanın sağkalıma etkisini inceleyen bir çalışmada KT ve torasik RT uygulanan hasta grubunda hastaların % 35,4'ünün oligometastatik olduğu görüldü (86). Bizim çalışmamızda ise oligometastatik hastalar çalışmamızdaki metastatik hastaların % 29,4'ünü oluşturmaktaydı.

Yaygın evre KHAK'ye ilişkin çalışmalardaki metastatik organ sayıları incelendiğinde sadece tek organda metastazı bulunan hasta oranının % 24,7 ile % 83,3 arasında değiştiği görülmektedir (9, 12, 41, 42, 81, 82, 87). Bizim çalışmamızda da bu oran % 43,1 olup literatürle uyumludur.

Yaygın evre KHAK ile ilgili çalışmalardaki KT ± torasik RT verilen metastatik hastalarda tanıda beyin metastazı sıklığının % 4 - % 60,6 olduğu görülmektedir (9, 12, 35, 41, 42, 82, 87). Çalışmamızda ise hastaların % 18,3'ünde tanıda beyin metastazı mevcuttu ve bu oran literatürle uyumluydu. Çalışmalardaki KT ± torasik RT uygulanan yaygın evre KHAK tanılı hastalarda tanıda karaciğer metastazı sıklığının % 8,3 ile % 35 arasında değiştiği izlenmektedir (11, 12, 35, 41, 42, 80, 82). Çalışmamızdaki hastaların % 33,3'ünde tanıda karaciğer metastazı mevcut olup bu oran literatürle uyumlu bulundu. Tanıda malign plevral efüzyon hastalarımızın % 11,7'sinde saptandı. Ancak literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda bu verinin incelenmediği görülmektedir (9, 11, 12, 35, 41, 42, 80, 82, 83).

5.3. Tedaviye Ait Özellikler

DEÜTF Radyasyon Onkolojisi kliniğinde yaygın evre KHAK tanılı hastalarda 4-6 kür sistemik tedavi sonrası iyi yanıtı olan hastalarda konsolidasyon amaçlı torasik RT uygulanmaktadır. Konsolidasyon amaçlı torasik RT'de hasta özellikleri, hastalığa ilişkin klinik ve görüntüleme bulguları, sistemik tedaviye yerel-bölgesel ve uzak yanıtın durumu ışığında toplam doz ve fraksiyonasyon şeması belirlenmektedir. Uygun olan hastalarda yerel-bölgesel kontrol oranını ve süresini arttırmak amacıyla mümkün olduğunca radikal dozlarda RT verilmesi tercih edilmektedir.

Çalışmamızda bu yaklaşımla uyumlu şekilde, *UM olmayan/UM'lerinde tam yanıtı olan/UM'si rezidüsüz opere olan ve yerel-bölgesel yanıtı ≥ PY* hastaların oranı torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy} > 50$ Gy grubunda $tBED_{10Gy} \leq 50$ Gy grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Tanıda beyin metastazı olmayan, sistemik tedavi sonrası UM'leri tam / tama yakın ve yerel-bölgesel hastalığı en az parsiyel yanıt veren hastalara bazal nörokognitif bozuklukları yoksa PKI uygulanmaktadır. Sistemik tedavi sonrası yanıtı yetersiz olan hastalarda acil palyasyon gerektiren semptomları yoksa profilaktik palyatif torasik RT uygulanmaktadır. Sistemik tedavi sonrası yanıtı yetersiz kalan, hastalığı stabil olan veya progresyon gösteren hastalarda da acil palyasyon gerektiren semptomlar varsa palyatif torasik RT verilmektedir. Ayrıca UM'lere RT yaklaşımı da hasta özellikleri, hastalığa ilişkin klinik ve görüntüleme bulguları, sistemik tedaviye yerel-bölgesel ve uzak yanıtın durumu, UM'lerin sayısı ve yerleşimi ışığında değişmektedir.

Literatürdeki çalışmalara baktığımızda hastaların torasik RT öncesi çoğunlukla platin + etoposid tedavisi aldığı görülmektedir (6, 7). KT kür sayısının genellikle 3 - 6 kür olduğu izlenmektedir (6, 7). Benzer şekilde çalışmamızdaki hastaların % 93,3'ü torasik RT öncesi sistemik tedavi olarak platin ve etoposid KT'si almıştı. Ayrıca hastalarımızın büyük kısmının (% 71,7) 6 kür KT aldığı görülmektedir.

Güncel tedavi yaklaşımlarında ICI'ların KT ile kombine ve tek başına kullanımı günlük pratikte yer almaktadır. PD-L1 inhibitörlerinden, atezolizumab ve durvalumab, platin ve etoposid ile kombine edildiğinde, tek başına KT rejimine kıyasla GSK'de anlamlı yükselme sağlandığı saptanmıştır (66-69). Bu nedenle güncel kılavuzlarda

performans durumu iyi olan hastalarda ilk sıra tedavide ICI'nın KT ile kombine kullanılması ve idame tedavi olarak da tek başına ICI uygulanması önerilmektedir (29, 51).

Çalışmamızda KT ile birlikte ICI verilmiş olan hasta oranı % 5 olup ICI kullanımı olan hastaların 2023 sonrasında tedavi edilmiş oldukları dikkati çekmektedir.

ICI ve torasik RT'nin birlikte kullanımı anti-tümör immün etkiyi arttırarak sinerjistik bir etki yaratabilir (12). Bunun sonucunda yerel-bölgesel hastalık yanı sıra UM'ler üzerine ICI etkinliğinde artış oluşabilir (88). Kemoimmunoterapi çağında da gerek ilk progresyon gerekse genel progresyon açısından intratorasik progresyon önemlidir (89). Bu nedenle yerel-bölgesel kontrolü sağlamak için torasik RT'nin gerekliliği önemini korumaktadır (89). Kemoimmünoterapiye torasik RT eklenmesinin etkisini inceleyen ve 2023'te yayınlanan ilk meta-analizde Feng ve ark'ları, tedaviye ilişkin ciddi advers olay artışı olmaksızın PSK ve GSK'de artış sağlandığını göstermiştir (90). Çalışmamızda ICI kullanımı olan az sayıda hastada RT ile ilişkili derece 3 ve üzeri akut ve geç yan etki gelişmediği görüldü. Gelecekte rutin pratikte gerek ilk sıra tedavide KT ile kombine olarak, gerekse idame tedavi olarak ICI kullanımının artacağı öngörülmektedir. KT ve ICI kombinasyonu ve sonrasında idame ICI ile tedavi edilen hastalarda ise torasik RT uygulanması ile ilgili öneriler henüz netleşmemiştir (48). Literatürde yaygın evre KHAK hastalarında kemoimmünoterapi ve torasik RT birlikteliğini inceleyen retrospektif ve prospektif çalışmalarda ve bir meta-analizde bu tedavinin etkin, tolere edilebilir ve güvenli olduğu belirtilmektedir (90-93). ICI kullanımının artmasıyla torasik RT endikasyonu, zamanlamasına ve dozuna ilişkin yapılacak prospektif çalışmalarla bu konunun aydınlatılacağı düşünülmektedir.

Yaygın evre KHAK'de KT sonrası torasik RT konsolidasyon ve palyatif amaçla uygulanabilmektedir. Çalışmamızdaki hastalarda da torasik RT benzer amaçlarla uygulanmıştır. Sistemik tedavi yanıtı PY ve üstünde olan hastalarda primer tümör ve mediasten bölgesine RT uygulanması önerilmektedir. Literatürde torasik RT'nin hem YBPSK'yi hem de GSK'yi arttırabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (6-10). Ayrıca Palma ve ark.'nın yaptığı meta-analizde de KT'ye torasik RT eklenmesinin hem

PSK'de hem de GSK'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı saptanmıştır (71).

Yaygın evre KHAK'de torasik RT zamanlaması ile ilgili fazla sayıda çalışma olmamakla birlikte Jeremic ve ark.'nın çalışmasında 3 kür KT sonrası, CREST çalışmasında ise 4-6 kür KT sonrası torasik RT uygulandığı görülmektedir (6, 7). Han ve ark.'nın yaygın evre KHAK'de farklı zamanlarda torasik RT uygulamasını inceleyen retrospektif çalışmasında RT zamanlamasına göre hastalar dört gruba bölünmüştür. Bu çalışmada torasik RT öncesi KT kür sayısı olarak < 2 kür, 3-4 kür, 5-6 kür ve > 6 kür alan hastaların oranı sırasıyla; % 16,8, % 32, % 37,7 ve % 13,5'tur. Torasik RT'yi erken (6 kür KT'nin herhangi bir aşaması sırasında) ve geç (> 6 kür KT sonrası) alan hastalar karşılaştırıldığında, erken torasik RT ile medyan YBPSK'de istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır (p: 0,001) (12).

Luo ve ark.'nın yaygın evre KHAK'de torasik RT zamanlaması için 232 hastayı inceledikleri retrospektif çalışmasında ise hastalar iki grupta incelenmiştir: 1) Torasik RT öncesi $\leq$ 3 kür KT alan hastalar, 2) Torasik RT öncesi > 3 kür KT alan hastalar (94). Torasik RT'nin erken ya da geç uygulanması arasında istatistiksel anlamlı bir sağkalım farkı saptanmamıştır.

ASTRO kılavuzunda torasik RT uygulanacak ise, KT'nin tamamlanmasından sonra başlanması tavsiye edilmektedir (49).

Kurumumuzda da yaygın evre KHAK tanılı hastalarda torasik RT, kılavuzlarda da önerildiği gibi KT tamamlandıktan sonra uygulanmaktadır.

Yaygın evre KHAK'de torasik RT'nin yer aldığı çalışmalarda KT ile eş zamanlı veya ardışık olarak farklı fraksiyonasyon şemalarının kullanıldığı görülmektedir (6, 7, 9, 11, 80, 87, 95). RT'nin yer aldığı kollarda hiperfraksiyonasyonun kullanıldığı tek faz 3 randomize çalışma olan Jeremic ve ark.'larının çalışmasında akselere hiperfraksiyone günde 2 kez verilen 1,5 Gy / fraksiyon ile toplam 54 Gy torasik RT uygulanmıştır (6). Li ve ark.'larının 2019'da yayınlanan retrospektif çalışmasında hipofraksiyone 15 x 3 Gy RT şeması ile hiperfraksiyone 30 x 1,5 Gy RT şeması karşılaştırıldığında yerel kontrol yönünden fark saptanmamıştır (95). RTOG 0937 çalışmasında protokolde 10-15 x 3 Gy hipofraksiyone torasik RT şeması önerildiği ve hastaların % 90,5'inde protokole uygun doz uygulandığı görülmektedir (80). CREST

çalışmasında ise 10 x 3 Gy hipofraksiyone torasik RT rejimi kullanılmıştır (7). Xu ve ark.'nın torasik RT dozunun etkisini araştırdıkları retrospektif çalışmasında % 22,3 hastaya hipofraksiyone RT (3 Gy / fraksiyon dozuyla toplam 30 - 48 Gy), % 77,7 hastaya ise konvansiyonel fraksiyone RT (1,8 - 2,1 Gy / fraksiyon dozuyla toplam 50-60 Gy) uygulandığı izlenmektedir (9). Yoon ve ark.'nın torasik RT dozunun önemini inceledikleri retrospektif çalışmasında ise % 91,8 hastaya palyatif amaçla RT uygulanmış olup torasik RT doz aralığının 28 – 60 Gy (2 – 4 Gy / fraksiyon) olduğu izlenmektedir (11). Zhu ve ark.'nın çalışmasında 40 – 60 Gy (1,8 - 2 Gy / fraksiyon) konvansiyonel fraksiyonasyon ile torasik RT uygulanmıştır (87). Hasan ve ark.'nın 2018 yılında yayınladığı 3280 hastalık ABD ulusal kanser veritabanı incelemesinde ise 30 – 75 Gy (1,5-3 Gy/fr) hipofraksiyone ve konvansiyonel fraksiyonasyon ile torasik RT uygulandığı görülmektedir (81).

Çalışmamızda hem konvansiyonel (% 56,7), hem de hipofaksiyone (% 43,3) torasik RT uygulanmış hastalar mevcuttu. Kurumumuzdaki tedavi protokolü gereği hiperfraksiyone RT uygulanan hasta bulunmamaktaydı. Konvansiyonel fraksiyone RT uygulanan hasta grubu içinde en sık (% 26,5) 30 x 2 Gy RT şeması uygulanmış olup toplam dozun 60 Gy ve üzerinde olduğu hastaların oranı % 38,2 idi. Hipofraksiyone RT uygulanan hasta grubu içinde en çok uygulanan torasik RT şeması 10 x 3 Gy (% 61,5) idi.

Literatürde yer alan çalışmalarda yaygın evre KHAK tanılı hastalarda KT sonrası eklenen torasik RT'nin gerek LK, gerek PSK, gerekse GSK artışı sağladığı gösterilmiştir, ancak uygulanacak olan doz ile ilgili bir görüş birliği yoktur (9-12). Doz fraksiyonasyon şeması hasta bazında değerlendirilmektedir.

Farklı fraksiyonasyon şemaları ile sağlanan torasik RT total dozunun etkinliğini objektif olarak değerlendirebilmek amacıyla çalışmamızda her hasta için torasik RT toplam dozunun BED_{10Gy} ve $tBED_{10Gy}$ değerleri hesaplandı. Literatürde yaygın evre KHAK tanılı hastalarda uygulanan torasik RT toplam dozu için BED_{10Gy} hesabı ile doz karşılaştırması yapan tek çalışma, $tBED_{10Gy}$ hesabı ile doz karşılaştırması yapan ise iki çalışma bulunmaktadır (9, 11, 12).

Yoon ve ark'nın 2019 yılında yayınlanan yaygın evre KHAK'de torasik RT dozunun etkisini inceledikleri retrospektif çalışmasında BED_{10Gy} değerine göre

gruplandırma yapılmış olup, 50 Gy üzerinde olan hastaların oranı % 51,8 idi (11). Çalışmamızda torasik RT toplam dozu BED_{10Gy} değeri 50 Gy üzerinde olan hastaların oranı % 51,7 olup benzerdi.

Literatürde yaygın evre KHAK'de torasik RT toplam dozunun $tBED_{10Gy}$ ile hesaplanarak prognoza etkisini inceleyen mevcut iki çalışma olan Han ve Xu'nun çalışmalarında $tBED_{10Gy}$ hesaplamasında tümörün akselere repopulasyona başladığı zaman olan "kick-off time" (Tk)'yı içermeyen formül kullanılmıştır ($tBED = nd [1+ (d / (\alpha/\beta))] - [(0.693T) / (\alpha Tpot)]$) (9, 12). Bizim çalışmamızda ise Tk'yı da içeren daha geliştirilmiş bir $tBED_{10Gy}$ formülü kullanılmakta olup yaygın evre KHAK'de torasik RT dozu konusunda bu açıdan literatürde ilk çalışma olmuştur ($tBED = nd [1+ (d / (\alpha/\beta))] - [(0.693(T-Tk)) / (\alpha Tpot)]$) (13-15). Bu sayede akselere repopulasyonun çok önemli olduğu KHAK'de torasik RT fraksiyonasyon şemasının biyolojik etkinliğinin zaman faktörüyle daha hassas bir şekilde hesaplanması amaçlanmıştır.

Han ve ark.'nın 2021 yılında yayınlanan retrospektif çalışmasında torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy}$ değeri 50 Gy üzerinde olan hastaların oranı % 34,8 iken, Xu ve ark.'nın 2017 yılında yayınlanan retrospektif çalışmasında bu oran % 58,8 olarak saptanmıştır (9, 12). Bizim çalışmamızda Tk faktörü dikkate alınarak hesaplanan $tBED_{10Gy}$ değeri 50 Gy üzerinde olan hastaların oranının % 40 olduğu görüldü.

Torasik RT'nin tekniğine baktığımızda çalışmamızda hastaların % 75'inin 3B-KRT tekniği ile tedavi edildiği görüldü. İleri konformal teknikler ise çalışmamızdaki hastaların % 25'inde kullanılmıştı. Çalışmamızda 2009 yılından itibaren torasik RT verilen hastalar dahil edildiği için 3B-KRT oranının yüksek olması beklenebilir bir durumdur. Günümüze doğru yaklaştıkça hastalarımızın torasik RT'sinde ileri konformal tekniklerin kullanımının arttığı gözlenmektedir. Ancak hasta bazında tedavi planlamada doz-volüm parametrelerinin uygunluğuna göre 3B-KRT hala tercih edilebilen bir yöntemdir. Çalışmadaki hasta popülasyonu çok eski dönemleri içermediği için hastalarımız arasında iki boyutlu RT uygulanmış hasta bulunmamaktaydı; ancak literatürde önceki dönemleri de içeren bazı çalışmalarda iki boyutlu ışınlama yapılmış hastalar da mevcuttu (6, 7, 11). Hem Han ve ark.'nın hem

de Xu ve ark.'nın çalışmalarında ise benzer şekilde yalnızca IMRT ve 3B-KRT kullanılan hastalar mevcuttu (9, 12).

Çoğu kılavuzda yaygın evre KHAK'de sistemik tedaviye iyi yanıt veren ve performans durumu iyi olan hastalarda PKI önerilmektedir (51, 75). Çalışmamızda da tanıda beyin metastazı olmayan, torasik RT başlayana kadar beyin metastazı ortaya çıkmayan ve görüntüleme tetkiklerinde en az PY elde edilen hastaların % 73,5'ine PKI uygulanmıştı.

PKI zamanlaması için, endikasyon konulan hastalarda torasik RT ile eş zamanlı uygulama önerilmektedir (49). Çalışmamızda ise PKI hastaların yalnızca % 18,5'inde torasik RT ile eş zamanlı uygulanabilmiştir.

5.4. Tedavi Yanıtları ve Yan Etkiler

Yaygın evre KHAK'de en az bir kolunda torasik RT içeren randomize kontrollü çalışmalardan ikisinde indüksiyon KT'sine yerel-bölgesel yanıt ve uzak yanıtla ilgili ayrıntılı bilgiler yer almaktadır (6, 80). İndüksiyon KT'sine yanıtlar aşağıda sırasıyla yerel-bölgesel yanıt / uzak yanıt şeklinde belirtilmektedir. PET-BT'nin henüz rutinde uygulanmadığı Jeremic ve ark.'larının çalışmasında indüksiyon KT'sine yanıtların oranları; TY / TY % 26,7, PY / TY % 26,2, TY / PY % 16,5, PY / PY % 13,6, stabil veya progresif hastalık % 17'dir. Hastaların bir bölümünde evrelemede PET-BT ve beyin MRG kullanılan RTOG 0937 çalışmasında ise indüksiyon KT'sine yanıtların oranları; TY / TY % 15,9, PY / TY % 0, TY / PY % 13,6, PY / PY veya stabil hastalık % 70,5'dir. Daha güncel dönemleri içeren bizim çalışmamızda ise evrelemede hastaların % 90'ında PET-BT, % 88,3'ünde beyin MRG kullanılmıştır. Hastalarımızda indüksiyon KT'sine yanıtların oranlarına baktığımızda *yerel-bölgesel TY ve UM'lerde TY / UM olmayanlar* % 13,3, *yerel-bölgesel PY ve UM'lerde TY / UM olmayanlar* % 31,7, *yerel-bölgesel PY ve UM'lerde PY olanlar* % 23,3 iken *stabil veya progrese olan* hastaların oranı % 18,3 idi. Ek olarak % 13,3 hastanın yanıt durumu bilinmemekteydi.

Literatürde yaygın evre KHAK'de KT sonrası torasik RT'ye yanıtı öngören faktörleri ortaya çıkarmak için yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yönü ile çalışmamız literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda çok değişkenli analiz sonucunda indüksiyon KT'si sonrası torasik RT'ye PET-BT'de yerel-bölgesel yanıtı olumlu etkileyen faktörler N0-2 evre ve torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy}$ değerinin 50 Gy'den yüksek olması olarak saptandı. Bu bağlamda torasik RT dozunun yükseltilmesi yerel-bölgesel yanıtı arttırarak YBPSK'a katkı sağlayabilir.

Torasik RT yan etkilerini incelediğimizde Palma meta-analizinde derece 3 ve üzeri bronkopulmoner toksisitenin torasik RT içeren ve içermeyen grupta benzer (≤ %2) olduğu görülmektedir. Derece 3 ve üzeri özofagus toksisitesi torasik RT verilen grupta % 6,6 ve torasik RT verilmeyen grupta % 0 idi ($p<0.001$) (71). Çalışmamızda akut derece 3 akciğer yan etkisi % 5, geç derece 3 akciğer yan etkisi ise % 1,7 olarak izlenmiştir. Derece 3 ve üzeri özofagus yan etkisi ise saptanmamıştır. Yan etki oranının düşük olmasının nedenlerinden biri torasik RT ile eş zamanlı KT uygulanmamış olması olabilir. Ayrıca çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle akut ve geç yan etki kayıtlarının eksiksiz olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

5.5. Sağkalım Oranları ve Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler

Medyan GSK sürelerine baktığımızda yaygın evre KHAK'de torasik RT uygulanan hastaları içeren çalışmalarda bu sürenin 6 – 18,1 ay olduğu görülmektedir (6, 7, 10-12, 80, 87). Çalışmamızda ise medyan GSK süresi 15,9 ay olup literatürde belirtilen üst sınırlara yakındır. Görece daha olumlu prognoz gösteren UM'de TY ve YB'de ≥ PY yanıt olan alt grupta medyan GSK süresi Jeremic ve ark.'nın prospektif randomize çalışmasında 17 ay iken çalışmamızda 21,9 aydır (6). Bir-yıllık GSK oranı yaygın evre KHAK'de torasik RT uygulanan hastaları içeren çalışmalarda % 21 - % 65 iken çalışmamızda % 73,3 olarak saptanmış olup literatürden belirgin olarak daha yüksektir (6, 7, 10, 11, 80). İki-yıllık GSK oranları ise % 3,6 ile % 38 arasında değişmekteyken çalışmamızda % 24,9 olarak hesaplanmış olup literatürle uyumludur (6, 7, 9, 11, 87). Bu paragrafta değinilen sağkalım aralıklarının üst sınırları en başarılı sonuçların izlendiği Jeremic ve ark.'nın randomize çalışmasındaki sistemik tedaviye

yanıtı en iyi olan alt gruba aittir. Oysa çalışmamızda verdiğimiz sağkalım süre ve oranları, yalnızca sistemik tedaviye en iyi yanıt veren değil, progrese olan hastalar da dahil tüm hastalara ilişkindir. Çalışmamızdaki medyan GSK süresi ve GSK oranlarının görece yüksek olmasının temel nedenlerinin önceki çalışmalara kıyasla hastaların evrelemesinde PET-BT ve beyin MRG'sinin daha yaygın kullanılması ve RT tekniklerinin gelişimi olduğu düşünülmektedir.

Medyan PSK sürelerini değerlendirdiğimizde yaygın evre KHAK'de torasik RT uygulanan hastaları içeren çalışmalarda bu sürenin 8 ile 10 ay arasında değiştiği görülmektedir (7, 12, 87). Çalışmamızda da medyan PSK süresi 8,3 ay olup literatürle uyumludur. İki-yıllık PSK oranı yaygın evre KHAK'de torasik RT uygulanan hastaları içeren çalışmalarda % 10,7 - % 12,6 idi (9, 87). Çalışmamızda da bu oran % 11,8 olup benzerdi.

Jeremic ve ark.'nın randomize çalışmasında farklı KT yanıtlarına göre değerlendirildiğinde medyan UPSK süresi 6 ile 14 ay, 2-yıllık UPSK oranı ise % 0 ile % 39 arasında değişmekteydi (6). Çalışmamızda ise medyan UPSK süresi 9,4 ay, 2-yıllık UPSK oranı % 15,1 olarak saptandı.

Medyan YBPSK sürelerini değerlendirdiğimizde yaygın evre KHAK'de torasik RT uygulanan hastaları içeren çalışmalarda bu süre 12 - 30 ay idi (6, 12). Bu süre çalışmamızda 19,8 ay olup literatürle uyumluydu. Jeremic ve ark.'nın randomize çalışmasında farklı KT yanıtlarına göre değerlendirildiğinde 2-yıllık YBPSK oranı % 23 - % 68 idi (6). Çalışmamızda da bu oran % 38,1 olarak saptandı.

SEER veri tabanında yer alan metastatik yaygın evre KHAK tanılı 10.025 hastada yapılan nomogram modeli çalışmasında çok değişkenli analiz sonucunda $\geq$ 75 yaş, erkek cinsiyet, T3-4 evresi, N2-3 evresi, metastaz organı (karaciğer metastazı veya birden fazla organ metastazı) ve KT verilmemesinin GSK'yi azaltan bağımsız prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir (84).

Çalışmamızda medyan GSK'yi etkileyen prognostik faktörler için yapılan çok değişkenli analiz sonucunda; primer tümör boyutunun $\leq$ 3 cm olması, karaciğer metastazının olmaması ve torasik RT öncesi KT'ye yanıtın (Toraks BT'ye göre) en az PY olması GSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren faktörler olarak saptandı**.**

Fukui ve ark.'larının yaptığı prognostik faktörlerin değerlendirildiği retrospektif çalışmada da benzer şekilde tümör boyutunun bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır (41). Gerek Han ve ark.'nın, gerekse Ma ve ark.'nın retrospektif çalışmalarında, çalışmamıza benzer şekilde karaciğer metastazının GSK'yi olumsuz etkilediği izlenmiştir (12, 35). Başlangıçtaki sistemik tedavi yanıtının iyi olmasının benzer şekilde GSK'yı arttırdığı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir (9, 35, 42).

Çalışmamızda medyan HSSK'yi etkileyen prognostik faktörler için yapılan çok değişkenli analiz sonucunda; Torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması tek olumlu bağımsız prognostik faktör olarak bulundu.

Medyan PSK'yi etkileyen prognostik faktörler için yapılan çok değişkenli analiz sonucunda; cinsiyetin kadın olması, karaciğer metastazının olmaması, torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması, PKI varlığı ve ikinci sıra sistemik tedavi verilmek durumunda kalınmaması PSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren faktörler olarak saptandı.

Medyan UPSK için yapılan çok değişkenli analiz sonucunda; cinsiyetin kadın olması, karaciğer metastazının olmaması, PKI varlığı ve ilk progresyonda uzak progresyon olmaması UPSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren faktörler olarak saptandı.

Medyan YBPSK için yapılan çok değişkenli analiz sonucunda; torasik RT öncesi KT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması ve torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın (PET-BT'ye göre) en az PY olması YBPSK'yi istatistiksel anlamlı olarak iyileştiren faktörler olarak saptandı.

Literatürde KT ve torasik RT uygulanan yaygın evre KHAK'de sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri inceleyen çalışmalar çoğunlukla GSK üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu nedenle diğer sağkalım türleri için çalışmamızda saptanan bağımsız prognostik faktörler hakkında literatürdeki sonuçlarla karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda yalnızca GSK değil, HSSK, PSK, UPSK ve YBPSK'yi de etkileyen bağımsız prognostik faktörlerin değerlendirilmesi literatüre katkı sağlamaktadır.

5.6. BED_{10Gy} ve $tBED_{10Gy}$ Düzeylerinin Torasik RT Yanıtı ve Sağkalım Üzerine Etkisi

Yaygın evre KHAK'de sistemik tedavi sonrası (kemoimmünoterapi dahil olmak üzere) gerek ilk, gerekse genel progresyonda intratorasik progresyonun önemli olduğu bildirilmiştir (89). ASTRO Kılavuzunda torasik RT için 10 fraksiyonda 30 Gy önerilmekle birlikte LK ve sağkalımı arttırmak için seçilmiş hastalarda daha yüksek dozlar (45-54 Gy) verilebileceği önerilmektedir. (49). Bu bağlamda çalışmamızda farklı fraksiyonasyon şemalarında oluşan torasik RT toplam dozunun sağkalıma etkisini değerlendirmek için BED_{10Gy} ve $tBED_{10Gy}$ değerlerine göre analiz yapılmıştır.

Çalışmamızda çok değişkenli analiz sonucunda torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy}$ değerinin > 50 Gy olmasının torasik RT'ye PET-BT'de yerel-bölgesel yanıtı olumlu etkileyen faktörlerden biri olduğu saptanmıştır. HSSK, PSK, YBPSK'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler için yapılan çok değişkenli analizler sonucunda torasik RT'ye yerel-bölgesel yanıtın en az PY olmasının bu sağkalımlar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağladığı izlenmiştir. Bu nedenle torasik RT dozunun yükseltilmesinin yerel-bölgesel yanıtı arttırarak sağkalıma katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Literatürde yaygın evre KHAK'de BED_{10Gy}'in sağkalım sürelerine etkisini inceleyen tek çalışma olan Yoon ve ark.'nın 2019 yılında yayınladığı retrospektif çalışmada 85 hasta, uygulanan torasik RT dozuna göre iki grupta incelenmiştir (11). Bir gruba torasik RT dozu BED_{10Gy} > 50 Gy olan hastalar, diğer gruba ise $BED_{10Gy} \leq$ 50 Gy hastalar alınarak sağkalım analizi yapılmıştır. BED_{10Gy} > 50 Gy olan grubun 1-yıllık GSK, PSK, intratorasik PSK oranlarının anlamlı düzeyde daha üstün olduğu gösterilmiştir (sırasıyla GSK % 40,8 ve % 12,5, p: 0,006; PSK % 15,9 ve % 9,6, p: 0,004; intratorasik PSK % 39,3 ve % 20,5, p: 0,004).

Yoon ve ark.'nın çalışmasında sağkalım süreleri hesaplanırken torasik RT ilk günü dikkate alınmışken çalışmamızda tanı tarihi temel alınmıştır. Bu nedenle sağkalım süre ve oranları yönünden bu iki çalışma arasında sağlıklı bir karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak çalışmamızda Yoon ve ark.'nın çalışmasına (11) benzer şekilde BED_{10Gy} yüksek olan grupta tüm sağkalım oranlarında artış olduğu görülmektedir.

Literatürde yaygın evre KHAK'de $tBED_{10Gy}$'in sağkalım sürelerine etkisini inceleyen çalışmalardan biri olan Xu ve ark.'nın 2017 yılında yayınlanan retrospektif çalışmasında yaygın evre KHAK tanılı 306 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 170 hastaya KT sonrası torasik RT uygulanmıştır (9). "Propensity Score Matching" (Eğilim Skoru Eşleştirmesi) (PSM) analizi uygulanması sonrasında 2-yıllık GSK, PSK, ve LK oranları incelendiğinde, KT sonrası torasik RT eklenen grupta istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (Torasik RT eklenen grupta: % 21,4, % 7,7 ve % 34,5, sadece KT alan grupta: % 10,3, % 4,6 ve % 6,3; sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). PSM analizinde torasik RT uygulanan hastalarda RT toplam dozları $tBED_{10Gy}$ formülüne göre karşılaştırılmıştır ($tBED_{10Gy} > 50$ Gy ve $tBED_{10Gy} \leq 50$ Gy). Yüksek doz grubundaki hastalarda yalnızca 2-yıllık GSK (% 32,3 ve % 17; $p < 0,001$) ve LK oranlarının (% 47,1 ve % 34,7; p:0,029) istatistiksel anlamlı olarak arttığı görülmüştür. İki-yıllık PSK oranları ise % 15,3 ve % 12,9 (p:0,097) olup istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu alandaki diğer çalışma olan Han ve ark.'nın 2021 yılında yayınladığı retrospektif çalışmada yaygın evre KHAK tanılı 492 hasta dahil edilmiş olup 244 hastada KT sonrası torasik RT uygulanmıştır. $tBED_{10Gy} > 50$ Gy torasik RT uygulanan grupta istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte GSK (20,8 ay ve 17,3 ay), PSK (9,9 ay ve 9 ay) ve YBPSK'de (12,7 ay ve 11,4 ay) artış olduğu saptanmıştır (12).

Çalışmamızda $tBED_{10Gy}$ değeri > 50 Gy olan grupta ≤ 50 Gy olan gruba göre medyan GSK, PSK ve YBPSK değerleri daha yüksek olarak saptandı. Sağkalım süreleri sırasıyla; 21,9 ay ve 15,6 ay (p: 0,116), 11,7 ay ve 7,5 ay (p: 0,006), 37,1 ay ve 15,1 ay (p: 0,132) idi.

Çalışmamızda $tBED_{10Gy} > 50$ Gy ve ≤ 50 Gy gruplarında sırasıyla; 1-yıllık GSK oranları % 87,5 ve % 63,9 (p: 0,049), 1-yıllık PSK oranları % 45,8 ve % 17,6 (p: 0,006), 1-yıllık UPSK oranları % 50 ve % 26,5 (p: 0,017), 1-yıllık YBPSK oranları ise % 70,8 ve % 40,6 (p: 0,029) idi. Tüm 1-yıllık sağkalım oranları yüksek $tBED_{10Gy}$'e sahip torasik RT dozu uygulanan grupta istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptandı.

"Torasik RT öncesi sistemik tedavi yanıtında en iyi grup olan *UM'de TY ve YB ≥ PY* veren hastalar" (n=27) alt grubunda torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy}$'in > 50 Gy olmasının medyan YBPSK'yi istatistiksel anlamlı düzeyde arttırdığı saptandı (46,2 ay ve 22,2 ay, p: 0,010). Benzer şekilde torasik RT sonrası medyan YBPSK'de de yüksek doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu (39,6 ay ve 15,2 ay, p: 0,021). Literatürde yaygın evre KHAK'de en iyi sistemik tedavi yanıtı olan bu alt grupta torasik RT dozunun yerel-bölgesel kontrolle ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu açıdan çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Hem Xu ve ark.'nın (9) hem de Han ve ark.'nın (12) çalışmasında olduğu gibi torasik RT dozu $tBED_{10Gy}$ değerinin yükseltilmesi çalışmamızda da LK ve sağkalım oranlarına olumlu yansımıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması nedeniyle torasik RT dozunun yükseltilmesinin tüm sağkalımlarda artış sağlamasına rağmen yalnızca PSK için istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşabildiği düşünülmektedir.

Bu iki çalışmada da torasik RT toplam dozu $tBED_{10Gy}$ ile torasik RT'ye yanıt arasındaki ilişkinin değerlendirilmemiş olduğu dikkati çekmektedir (9,12). Söz konusu çalışmalarda tek başına KT ile tedavi edilen hastalar da mevcut olduğu için çok değişkenli analize torasik RT dozu $tBED_{10Gy}$ değerinin dahil edilmediği düşünüldü (9, 12). Çalışmamızda yer alan hastalar yalnızca KT ile tedavi edilmediği ve tümü KT sonrası torasik RT aldığı için $tBED_{10Gy}$ değeri çok değişkenli analize dahil edilebilmiştir. Bu açıdan çalışmamız literatürden farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda sağkalımları etkileyen bağımsız prognostik faktörleri değerlendirdiğimiz çok değişkenli analizler sonucu karaciğer metastazı olmamasının ve torasik RT öncesi sistemik tedaviye yanıtın iyi olmasının sağkalımı olumlu etkilediği görülmüştür.

Bu bulgulardan yola çıkarak tanıda karaciğer metastazı olmayan ve sistemik tedaviye iyi yanıt veren görece daha uzun yaşayabilme potansiyeli olan yaygın evre KHAK tanılı uygun hastalarda torasik RT'nin toplam doz $tBED_{10Gy}$ değerinin yükseltilmesinin torasik RT'ye yanıtı arttırarak belirgin sağkalım avantajı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca özellikle torasik RT $tBED_{10Gy}$ değerinin yükseltilebileceği yaygın evre KHAK tanılı seçilmiş hasta grubunda, çalışmamızda da sağkalımı olumlu etkilediği gösterilen PKI'nın eklenmesinin önemi daha fazla artabilir. Bu grup hastalardan PKI uygulan(a)mayanlarda; sık aralıklarla beyin görüntülemesi ihmal edilmeksizin, idame güncel immünoterapi ajanları uygulanarak sağkalım avantajı sürdürülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde yaygın evre KHAK tanılı hastalarda özellikle sistemik tedaviye uzak metastazlarda tam veya tama yakın yanıt, yerel-bölgesel hastalıkta en az parsiyel yanıt veren hastalarda torasik RT toplam dozunun yükseltilmesinin torasik RT'ye yanıtı arttırarak sağkalım avantajı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın retrospektif niteliği, hasta sayısının görece az oluşu, bazı hastalarda izlem ve/veya kayıt niteliğindeki eksiklikler nedeniyle KT ve torasik RT'ye yanıt değerlendirme, progresyon ve RT yan etkilerine ilişkin verilerin eksik olması, hasta verilerinin ait olduğu dönemin uzun bir zaman aralığına yayılması nedeniyle RT teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak torasik RT tekniklerinde farklılıkların varlığı sınırlılıklarımız olarak sayılabilir.

Yaygın evre KHAK'de torasik RT dozunun arttırılmasının uygun olduğu seçilmiş hastalarda, $tBED_{10Gy}$ düzeyinin hangi eşik değerin üzerinde olmasının yerel-bölgesel kontrolü, PSK ve GSK'yi arttırdığının daha net olarak belirlenebilmesi için, hasta, hastalık ve tedavi özelliklerindeki farklılıkların dengelendiği ve doz-fraksiyonasyon seçimindeki yanlılıkların önüne geçilen çok merkezli ve hasta sayısı yüksek prospektif randomize çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Güncel tedavi yaklaşımlarında ICI'ların KT ile kombine ve tek başına kullanımı günlük pratiğimize girmiştir. İmmunoterapi çağında da önemli bir progresyon türü olan intratorasik progresyonu azaltmak için torasik RT'nin gerekliliği vurgulanmaktadır. Kemoimmünoterapi ile torasik RT kombinasyonunda ortaya çıkabilecek toksisiteyi en aza indirmek ve faydayı arttırmak amacıyla uygun hasta grubunu, torasik RT'nin kemoimmünoterapi ve immünoterapiye göre zamanlamasını ve minimum torasik RT total doz $tBED_{10Gy}$ düzeyini belirleyebilmek için bu alanda yürümekte olan prospektif randomize çalışmaların sonuçlanmasına gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
2. Cancer.Net. Lung cancer – small cell: statistics. https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-small-cell/statistics. Published 2023.
3. American Cancer Society. Small cell lung cancer stages. https://www.cancer.org/cancer/small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html. Published 2023
4. Abdel-Rahman O. Changing epidemiology of elderly small cell lung cancer patients over the last 40 years; a SEER database analysis. Clin Respir J. 2018 Mar;12(3):1093-1099. doi: 10.1111/crj.12632.
5. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2018 Feb;7(1):69-79. doi: 10.21037/tlcr.2018.01.16.
6. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol. 1999 Jul;17(7):2092-9. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2092.
7. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015 Jan 3;385(9962):36-42. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61085-0.
8. An C, Jing W, Zhang Y, et al. Thoracic radiation therapy could give survival benefit to elderly patients with extensive-stage small-cell lung cancer. Future Oncol. 2017 Jun;13(13):1149-1158. doi: 10.2217/fon-2016-0467.
9. Xu LM, Zhao LJ, Simone CB 2nd, et al. Receipt of thoracic radiation therapy and radiotherapy dose are correlated with outcomes in a retrospective study of three hundred and six patients with extensive stage small-cell lung cancer. Radiother Oncol. 2017 Nov;125(2):331-337. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.005.

10. Tian S, Zhang X, Jiang R, et al. Survival Outcomes With Thoracic Radiotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis of the National Cancer Database. Clin Lung Cancer. 2019 Nov;20(6):484-493.e6. doi: 10.1016/j.cllc.2019.06.014.
11. Yoon HG, Noh JM, Ahn YC, et al. Higher thoracic radiation dose is beneficial in patients with extensive small cell lung cancer. Radiat Oncol J. 2019 Sep;37(3):185-192. doi: 10.3857/roj.2019.00192.
12. Han J, Fu C, Li B. Clinical outcomes of extensive-stage small cell lung cancer patients treated with thoracic radiotherapy at different times and fractionations. Radiat Oncol. 2021 Mar 4;16(1):47. doi: 10.1186/s13014-021-01773-x.
13. Xia B, Chen GY, Cai XW, et al. The effect of bioequivalent radiation dose on survival of patients with limited-stage small-cell lung cancer. Radiat Oncol. 2011 May 19; 6:50. doi: 10.1186/1748-717X-6-50.
14. Bepler G, Jaques G, Neumann K, et al. Establishment, growth properties, and morphological characteristics of permanent human small cell lung cancer cell lines. J Cancer Res Clin Oncol. 1987; 113(1): 31-40. doi: 10.1007/BF00389964.
15. Fowler JF. Practical Time-Dose Evaluations, or How to Stop Worrying and Learn to Love Linear Quadratics inTechnical Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications. Eds: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA & Poortmans P. Springer, 2006, pp 3-31
16. ‘‘T.C. Sağlık Bakanlığı 2018 Türkiye Kanser Verileri’’ [Online], Available: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf, Published 2018
17. Cancer.org 2023: “Lung Cancer Statistics | How Common is Lung Cancer? | American Cancer Society.” Accessed: Dec. 05, 2023. [Online]. Available: https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html
18. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol. 2006 Oct 1;24(28):4539-44. doi: 10.1200/JCO.2005.04.4859.
19. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, et al. “Small-cell lung cancer,” Nat Rev Dis Primers, vol. 7, no. 1, p. 3, Jan. 2021, doi: 10.1038/S41572-020-00235-0.

20. Huang R, Wei Y, Hung RJ, et al. Associated Links Among Smoking, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis in the International Lung Cancer Consortium. EBioMedicine. 2015 Nov;2(11):1677-85. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.031.
21. Tulunay OE, Hecht SS, Carmella SG, et al. Urinary metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in nonsmoking hospitality workers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 May;14(5):1283-6. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0570.
22. Videtic GMM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage smallcell lung cancer is associated with decreased survival. J Clin Oncol 2003; 21:1544-1549
23. Bade BC and Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med 2020 Mar; 41(1): 1–24. doi: 10.1016/J.CCM.2019.10.001.
24. Rodríguez-Martínez Á, Torres-Durán M, Barros-Dios JM, et al. Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review. Cancer Lett. 2018 Jul 10;426: 57-62. doi: 10.1016/j.canlet.2018.04.003.
25. Katanoda K, Sobue T, Satoh H, et al. An association between long-term exposure to ambient air pollution and mortality from lung cancer and respiratory diseases in Japan. J Epidemiol. 2011;21(2):132-43. doi: 10.2188/jea.je20100098.
26. Cancer.gov 2024, Small Cell Lung Cancer Treatment – Health Proffesional Version, [Online]. Available: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq, Published 2024
27. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. In: WHO classification or tumours series. 5th ed. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer; 2021.
28. Gunderson L. Small Cell Lung Cancer. In: Tepper JE , Foote RL, Michalski JM. Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology. 5th edition. Philadelphia, Elsevier. 2021. pp. 825 – 835.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Guidelines: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2025, Published 2024

30. Martucci F, Pascale M, Valli MC, et al. Impact of (18)F-FDG PET/CT in Staging Patients With Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2020 Jan 29;6:336. doi: 10.3389/fmed.2019.00336. eCollection 2019.
31. Seute T, Leffers P, Ten Velde GPM, et al. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI) Cancer 2008 Apr 15;112(8):1827-34. doi: 10.1002/cncr.23361.
32. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. Cancer Chemother Rep 3. 1973 Mar;4(2):31-42.
33. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388.
34. Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, et al. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. J Clin Oncol 8 (3): 396-401, 1990
35. Ma X, Zhang Z, Chen X, et al. Prognostic factor analysis of patients with small cell lung cancer: Real-world data from 988 patients. Thorac Cancer. 2021 Jun;12(12):1841-1850. doi: 10.1111/1759-7714.13846.
36. Dawe DE , Rittberg R, Syed I, et al. Real-world predictors of survival in patients with limited-stage small-cell lung cancer in Manitoba, Canada. Front Oncol 2023 Dec 6;13:1191920, doi: 10.3389/fonc.2023.1191920. eCollection 2023.
37. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. Cancer. 2009 Jun 15;115(12):2721-31. doi: 10.1002/cncr.24314.
38. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. J Clin Oncol 1990 Sep;8(9):1563-74. doi: 10.1200/JCO.1990.8.9.1563.
39. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most

important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006 Mar 1;24(7):1057-63. doi: 10.1200/JCO.2005.02.9793

40. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4837-45. doi: 10.1200/JCO.2004.01.178.
41. Fukui T, Itabashi M, Ishihara M, et al. Prognostic factors affecting the risk of thoracic progression in extensive-stage small cell lung cancer. BMC Cancer. 2016 Mar 8;16: 197. doi: 10.1186/s12885-016-2222-4.
42. Deng L, Zhou Z, Xiao Z, et al. Impact of thoracic radiation therapy after chemotherapy on survival in extensive-stage small cell lung cancer: A propensity score-matched analysis. Thorac Cancer. 2019 Apr;10(4):799-806. doi: 10.1111/1759-7714.13001
43. Dawe DE, Rittberg R, Syed I, et al. Real-world predictors of survival in patients with extensive-stage small-cell lung cancer in Manitoba, Canada: a retrospective cohort study. Front Oncol 2023 Sep 18; 13:1191855. doi: 10.3389/fonc.2023.1191855. eCollection 2023.
44. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, et al. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. Clin Lung Cancer. 2005 May;6(6):355-60. doi: 10.3816/CLC.2005.n.015.
45. Yang CJ, Chan DY, Shah SA, et al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation for Node-negative Small Cell Lung Cancer. Ann Surg. 2018 Dec; 268(6):1105-1112. doi: 10.1097/SLA.0000000000002287.
46. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016 Apr 1; 34(10):1057-64. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8171.
47. Zhang C, Zhao G, Wu H, et al. Application of postoperative adjuvant radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol 2024; 193:11012

48. Zeng H, De Ruysscher DKM, Hu X, et al. Radiotherapy for small cell lung cancer in current clinical practice guidelines. J Natl Cancer Cent. 2022 Mar 3;2(2):113-125. doi: 10.1016/j.jncc.2022.02.003.
49. Simone CB 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2020 May-Jun;10(3):158-173. doi: 10.1016/j.prro.2020.02.009.
50. Chun SG, Simone 2nd CB, Amini A, et al. American Radium Society Appropriate Use Criteria: Radiation Therapy for Limited-Stage SCLC 2020. J Thorac Oncol. 2021;16(1):66–75. doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.020
51. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jul;32(7):839-853. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.207.
52. Yang Y, Zhang D, Zhou X, et al. Prophylactic cranial irradiation in resected small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. J Cancer 2018; 9:433-439
53. Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, et al. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. Clin Lung Cancer. 2017 Nov;18(6):675-681.e1. doi:10.1016/j.cllc.2017.03.009.
54. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1992 Dec 3;327(23):1618-24. doi: 10.1056/NEJM199212033272302.
55. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol. 1992 Jun;10(6):890-5. doi: 10.1200/JCO.1992.10.6.890.
56. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. European Lung Cancer Working Party (ELCWP). A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. Lung Cancer. 2000 Oct;30(1):23-36. doi: 10.1016/s0169-5002(00)00127-6.

57. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet Oncol. 2017 Aug;18(8):1116-1125. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30318-2.
58. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1992 Feb;10(2):282-91. doi: 10.1200/JCO.1992.10.2.282.
59. Veslemes M, Polyzos A, Latsi P, et al. Optimal duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized study of 4 versus 6 cycles of cisplatin-etoposide. J Chemother. 1998 Apr;10(2):136-40. doi: 10.1179/joc.1998.10.2.136.
60. Bogart J, Wang X, Masters G, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. J Clin Oncol. 2023 May 1;41(13):2394-2402. doi: 10.1200/JCO.22.01359.
61. Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). J Clin Oncol 2024; 42: LBA5-LBA5
62. NRG LU005. Chemoradiation With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811002, 2021
63. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med. 1999 Aug 12;341(7):476-84. doi: 10.1056/NEJM199908123410703.
64. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. BMC Cancer. 2001;1:5. doi: 10.1186/1471-2407-1-5.

65. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. Br J Cancer. 2000 Jul;83(1):8-15. doi: 10.1054/bjoc.2000.1164.
66. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064.
67. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):619-630. doi: 10.1200/JCO.20.01055.
68. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
69. Goldman jW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASpıAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASpıAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol.2021;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8.
70. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. J Clin Oncol. 2020 Jul 20;38(21):2369-2379. doi: 10.1200/JCO.20.00793.
71. Palma DA, Warner A, Louie AV, et al. Thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: A meta-analysis. Clin Lung Cancer. 2016;17:239–244.
72. Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. Eur Respir J 2010; 35:202-215.

73. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007 Aug 16;357(7):664-72. doi: 10.1056/NEJMoa071780.
74. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 May;18(5):663-671. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30230-9.
75. Higgins KA, Simone CB 2nd, Amini A, et al. American Radium Society Appropriate Use Criteria on Radiation Therapy for Extensive-Stage SCLC. J Thorac Oncol. 2021 Jan;16(1):54-65. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.013.
76. NRG LU007.Testing the Addition of Radiation Therapy to the Usual Immune Therapy Treatment (Atezolizumab) for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, The RAPTOR Trial. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402788, 2021
77. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol. 1989 Aug;62(740):679-94. doi: 10.1259/0007-1285-62-740-679.
78. Fowler JF. Biological factors influencing optimum fractionation in radiation therapy. Acta Oncol. 2001;40(6):712-7. doi: 10.1080/02841860152619124.
79. Schild SE, Bonner JA, Hillman S, et al. Results of a phase II study of high-dose thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and etoposide in limited-stage small-cell lung cancer (NCCTG 95-20-53). J Clin Oncol. 2007 Jul 20;25(21):3124-9. doi: 10.1200/JCO.2006.09.9606.
80. Gore EM, Hu C, Sun AY, et al. Randomized Phase II Study Comparing Prophylactic Cranial Irradiation Alone to Prophylactic Cranial Irradiation and Consolidative Extracranial Irradiation for Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer (ED SCLC): NRG Oncology RTOG 0937. J Thorac Oncol. 2017 Oct;12(10):1561-1570. doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.015.
81. Hasan S, Renz P, Turrisi A, et al. Dose escalation and associated predictors of survival with consolidative thoracic radiotherapy in extensive stage small cell lung cancer (SCLC): A National Cancer Database (NCDB) propensity-matched

analysis. Lung Cancer. 2018 Oct;124:283-290. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.08.016.

82. Huang LL, Hu XS, Wang Y, et al. Survival and pretreatment prognostic factors for extensive-stage small cell lung cancer: A comprehensive analysis of 358 patients. Thorac Cancer. 2021 Jul;12(13):1943-1951. doi: 10.1111/1759-7714.13977.
83. Zhong J, Zheng Q, An T, et al. Nomogram to predict cause-specific mortality in extensive-stage small cell lung cancer: A competing risk analysis. Thorac Cancer. 2019 Sep;10(9):1788-1797. doi: 10.1111/1759-7714.13148.
84. Gao H, Dang Y, Qi T, et al. Mining prognostic factors of extensive-stage small-cell lung cancer patients using nomogram model. Medicine (Baltimore). 2020 Aug 14;99(33):e21798. doi: 10.1097/MD.0000000000021798.
85. Smoking Rates by Country 2024, [Online]. Available: https://worldpopulationreview.com/country-rankings/smoking-rates-by-country, Published 2024
86. Xu LM, Cheng C, Kang M, et al. Thoracic radiotherapy (TRT) improved survival in both oligo- and polymetastatic extensive stage small cell lung cancer. Sci Rep. 2017 Aug 23;7(1):9255. doi: 10.1038/s41598-017-09775-0.
87. Zhu H, Zhou Z, Wang Y, et al. Thoracic radiation therapy improves the overall survival of patients with extensive-stage small cell lung cancer with distant metastasis. Cancer. 2011 Dec 1;117(23):5423-31. doi: 10.1002/cncr.26206.
88. Verma S, Young S, Louie AV, et al. The role of thoracic consolidative radiotherapy in the setting of immunotherapy in extensive stage small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol. 2023 Aug 24;15:17588359231192399. doi: 10.1177/17588359231192399.
89. Kim D, Kim HJ, Wu HG, et al. Intrathoracic Progression Is Still the Most Dominant Failure Pattern after First-Line Chemo-immunotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Implications for Thoracic Radiotherapy. Cancer Res Treat. 2024 Apr;56(2):430-441. doi: 10.4143/crt.2023.931.
90. Feng B, Zheng Y, Zhang J, et al. Chemoimmunotherapy combined with consolidative thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer:

A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. 2024 Jan;190:110014. doi: 10.1016/j.radonc.2023.110014.

91. Welsh JW, Heymach JV, Chen D, et al. Phase I Trial of Pembrolizumab and Radiation Therapy after Induction Chemotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2020 Feb;15(2):266-273. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.001.
92. Cai Z, Gu X, Xie J, et al. Safety and efficacy of thoracic radiotherapy combined with chemo-immunotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer: a multicenter retrospective analysis. Transl Lung Cancer Res. 2023 Oct 31;12(10):1987-2000. doi: 10.21037/tlcr-23-294.
93. Yao Y, Li B, Song R, et al. Efficacy and safety of thoracic radiotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer patients receiving first-line immunotherapy plus chemotherapy: a propensity score matched multicentre retrospective analysis. Radiat Oncol. 2024 Feb 27;19(1):25. doi: 10.1186/s13014-024-02420-x.
94. Luo J, Xu L, Zhao L, et al. Timing of thoracic radiotherapy in the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: important or not? Radiat Oncol. 2017 Feb 28;12(1):42. doi: 10.1186/s13014-017-0779-y.
95. Li QW, Qiu B, Wang B, et al. Comparison of hyper- and hypofractionated radiation schemes with IMRT technique in small cell lung cancer: Clinical outcomes and the introduction of extended LQ and TCP models. Radiother Oncol. 2019 Jul;136:98-105. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.035.

1. EKLER

EK-1. Etik Kurul İzin Formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Ayşe Nur Demiral

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**goaek@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	8998-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarında Kemoterapi Sonrası Torasik Radyoterapi Dozunun Prognostik Etkisi**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Ayşe Nur Demiral Radyasyon Onkolojisi A.D.	
	TEZ SAHİBİNİ ADI SOYADI	Dilara Gülşan	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2024/20-14**	**Tarih:05.06.2024**
	Prof.Dr. Ayşe Nur Demiral'ın sorumlusu olduğu **"Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarında Kemoterapi Sonrası Torasik Radyoterapi Dozunun Prognostik Etkisi"** isimli bilimsel araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Şükran Köse (Başkan Yardımcısı)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Özgür Er	Endodonti A.D.	Diş Hekimliği Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Gamze Tuna	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	Katılamadı