İÇİNDEKİLER

Kolorektal Karsinomda Yenilikler 3
Prof. Dr. Faruk Aykan
İstanbul Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Cerrahide Yeni Yaklaşımlar 7
Prof. Dr. Oktar Asoğlu
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Metastatik Kolorektal Kanserde Girişimsel Radyolojik Yöntemler 14
Prof. Dr. Adnan Kabaalioğlu
Neolife Tıp Merkezi, Radyoloji Bölümü

Stereotaktik Radyoterapi 19
Prof. Dr. Esra Kaytan Sağlam
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Koordinatör : Prof. Dr. Metin Ertem

Bilimsel Kurul :
- Prof. Dr. Ufuk Abacıoğlu
- Prof. Dr. Mert Başaran
- Prof. Dr. Sevil Bavbek
- Prof. Dr. Sabri Ergüney
- Prof. Dr. Nil Molinas
- Prof. Dr. Ahmet Öber
- Prof. Dr. Esra Sağlam
- Prof. Dr. Sedat Turkan
- Prof. Dr. Serdar Turhal
- Prof. Dr. Ömer Uzel

Kolorektal Karsinomda Yenilikler

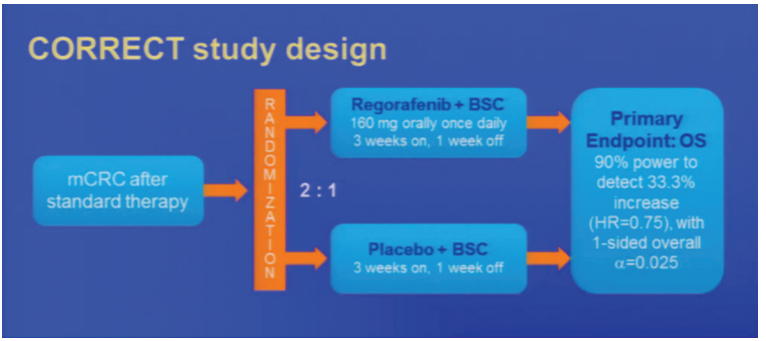
Prof. Dr.
Faruk Aykan

İstanbul Onkoloji Enstitüsü
Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

1. Metastatik Kolorektal Kanser (mKRK)'in son basamak tedavisinde faz III randomize CORRECTÇalışması:

Dr. Axel Grothey tarafından sunulan bu çalışma, standart tüm tedavileri kullandıktan sonra progresse olan mKRK'li hastalarda yeni bir çoklu tirozin kinaz inhibitörü olan Regorafenib ile en iyi destek tedavisinin plasebo+en iyi destek tedavisi ile karşılaştırıldığı faz III, randomize, çift kör çok merkezli bir çalışmadır. Regorafenib VEGFR 1-3 ve TIE-2 inhibisyonu ile anti-anjiojenik, PDGFR-beta ve FGFR inhibisyonu ile stromal sinyal inhibitörü ve KIT, PDGFR ve RET inhibisyonları ile de anti-onkojenik özellikleri olan yeni bir ilaçtır. İnsanda yarı ömrü yaklaşık olarak 26-28 saat olup iki aktif metaboliti vardır; M2 ve M5. Çalışmanın dizaynı aşağıda olduğu gibidir;

Uluslararası çok merkezli olan çalışmaya ülkemiz de 2 merkezle (İÜ Onkoloji Enstitüsü ve Gazi Üniv. Tıp Fak.) katılmıştır. Çalışmanın Regorafenib alan kolunda 505 hasta, plasebo kolunda ise 255 hasta mevcuttur.



Regorafenib kolunda vakaların % 54'ünde, plasebo kolunda ise % 61.6'sında K-ras mutasyonu vardır. Yine her iki kolda yaklaşık olarak % 60 vaka daha önce 4 ya da daha fazla sistemik anti-kanser tedaviler almıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan genel sağkalım Regorafenib kolunda median 6.4 ay, plasebo kolunda 5 ay olarak bulunmuş olup aradaki fark anlamlıdır (tek yönlü p: 0.0052, HR: 0.77). Progresyonsuz sağkalım da Regorafenib kolunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma pozitif bir çalışma olup mKRK tedavisinde etkili yeni bir ilaç daha listeye eklenmiştir. En sık bildirilen grade-3 yan etkileri el-ayak sendromu (%16), yorgunluk (%9), hipertansiyon (%7.2), diyare (%7) ve cilt döküntüsü (%5.8) dür. mKRK'de etkili bulunan ilk çoklu kinaz inhibitörü küçük molekül olan bu ilacın FDA ve EMEA onayı beklenmektedir.

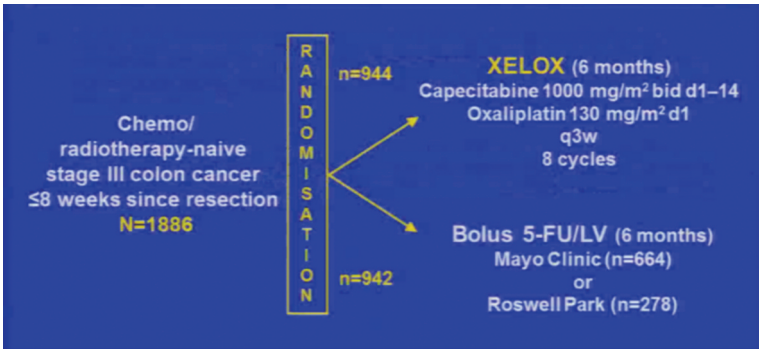
2. mKRK'in II. basamak tedavisinde faz III randomize FOLFIRI ± Panitumumab (Pmab)'ın değerlendirildiği 181 Çalışması'nın final sonuçları:

Dr. Alberto Sobrero tarafından sunulan bu çalışma, yapısal olarak tamamen human bir EGFR inhibitörü olan Pmab'ın 2. basamakta FOLFIRI kombinasyonuna eklenmesinin değerlendirildiği faz III, randomize, çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmanın ilk sonuçları daha önce Kasım 2010'da JCO'de yayınlanmıştı ve FOLFIRI'ye Pmab eklenmesinin progresyonsuz sağkalımı ve cevap oranını anlamlı olarak arttırdığı gösterilmişti. Burada çalışmaya son hasta alımından 30 ay sonraki final sonuçlar sunulmuştur. Vakaların yaklaşık olarak % 65'i daha önce oxaliplatin, % 20 kadarı da bevacizumab kullanan hastalardır. Sonuç olarak K-ras mu-

tant olmayan hastalarda (n=597) objektif cevap oranı Pmab+FOLFIRI kolunda % 36 iken sadece FOLFIRI kolunda % 9.8'dir (p<0.0001). Yine bu grupta progresyonsuz sağkalım (PSK) Pmab+FOLFIRI kolunda median 6.7 ay, FOLFIRI kolunda 4.9 ay bulunmuştur (p: 0.023). Genel sağkalım (GSK) Pmab+FOLFIRI kolunda 14.5 ay, FOLFIRI kolunda 12.5 ay olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildir (p:0.37). Burada FOLFIRI kolundaki hastaların protokol sonrası % 34'ünün anti-EGFR mAb almış olmaları rol oynamış olabilir. Bu çalışmanın ilginç sonuçlarından birisi cilt toksisitesi ile ilgilidir. Pmab kolunda grade 2-4 cilt toksisitesi gelişen hastalarda gerek PSK, gerekse GSK hiç cilt toksisitesi oluşmayan hastalara göre anlamlı olarak çok daha iyi bulunmuştur; PSK 7.4 ay vs 4 ay (p:0.0003), GSK 16.6 ay vs 8.4 ay (p<0.0001). Bu açıdan, anti-EGFR mAb tedavisinde 28. güne kadar cilt toksisitesinin gelişip gelişmemesi bu hastalarda prognostik bir gösterge olabilir.

3. Evre III kolon kanserinde adjuvan Capecitabine+Oxaliplatin (XELOX) tedavisinin (NO16968 Çalışması) final sonuçları:

Dr. H-J. Schmoll tarafından sunulan bu çalışmanın dizaynı aşağıda olduğu gibidir;



Primer sonlanım noktası hastalıksız sağkalım olan ve pozitif sonuçlanan bu çalışma da daha önce yayınlanmış ve NCCN kılavuzuna da girmişti. Burada median 7 yıl sonrası GSK sonuçları sunuldu. Yedi yılda adjuvan XELOX'un sağkalım avantajı da gösterildi (HR: 0.83, p=0.0367). Bu konuda yapılan diğer 2 çalışma (MOSAIC ve NSABP C-07) ile karşılaştırıl-

dığında üç çalışmanın da benzer HSK ve GSK avantajı gösterdiği söylenebilir. Sadece anlamlı GSK avantajı MOSAIC ve NO16968 çalışmalarında mevcuttur. Diğer yandan her üç çalışmada da 70 yaş ve üzerinde adjuvan kemoterapinin yararı az olmakla birlikte XELOX rejimi daha elverişli gibi görülmektedir (HSK'da HR=0.86, GSK'da HR:0.91). Sonuç olarak XELOX rejimi evre III kolon kanserli hastalarda FOLFOX ve FLOX rejimleri gibi kategori 1 düzeyinde standart adjuvan tedavi seçeneklerinden birisidir.

Kaynaklar:

1. www.asco.org

2. Peeters M., et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 28: 4706-4713, 2010.

3. Haller DG., et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol, 29: 1465-1471, 2011.

4. NCCN Guidelines: Colon Cancer, Version 3, 2012.

Cerrahide Yeni Yaklaşımlar

Prof. Dr.
Oktar Asoğlu

İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi
Anabilim Dalı

- ***Rektum Cerrahisi (TME)***
- ***Kolon Cerrahisi (CME)***
- ***Sitoredüktif Cerrahi (HİPEC)***

Köşe Taşı Makale

Heald RJ et al. Br J Surg 1982; 69: 613-616

- İlk 100 olgu (adjuvan RT ya da KT Ø)
- 2 yıl izlemde lokal nüks: % 0
- Aynı serinin bağımsız analizi* (5 yıllık)
- 5 yıl izlemde lokal nüks %4

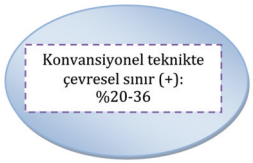
**Mac Farlane JK and et al Lancet 1993; 341: 457-460*

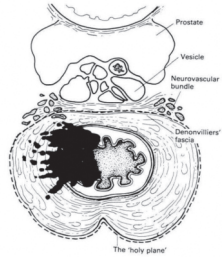


Çevresel Sınır

Küratif cerrahi sonrası %27 olguda pozitif **(< 1 mm)**=lokal nüks %85

Quirke ve ark. Lancet, 1986;2: 996-999





Lateral Sınırlar

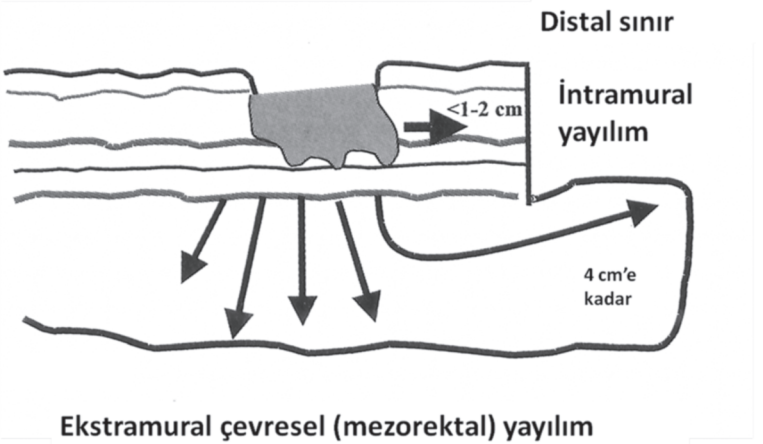
Lokal Nüks

• Negatif Lateral Sınırlar: % 3

• Pozitif Lateral Sınırlar: % 85

Tümör ile mezorektal fasya arasında 2 mm sınır pozitif olarak kabul edilir ve lokal nüks oranında artış ile ilişkilidir (16 vs. 5.8 percent; P<0.0001), Nagtegaal, ID et al 2002 Am J Surg Pathol 26: 350-7

Quirke P et al1986 Lancet 2: 996-9, Adam IJ et al. 1994 Lancet 344: 707-11, Birbeck KF et al. 2002 Ann Surg 235: 449-57, Wibe A et al. 2002 Dis Colon Rectum 45: 857-66



Temel Sorun (Lokal nüksü engellemek, sağ kalımı artırmak)

• IORT

• Cerrahisi zor

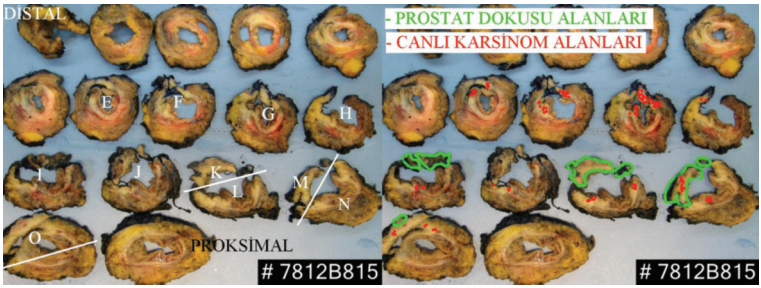
• 5 yıllık sağkalım RO'da bile %30

• Neoadjuvan tedavi

• Daha geniş rezeksiyonlar (ekstralevator)

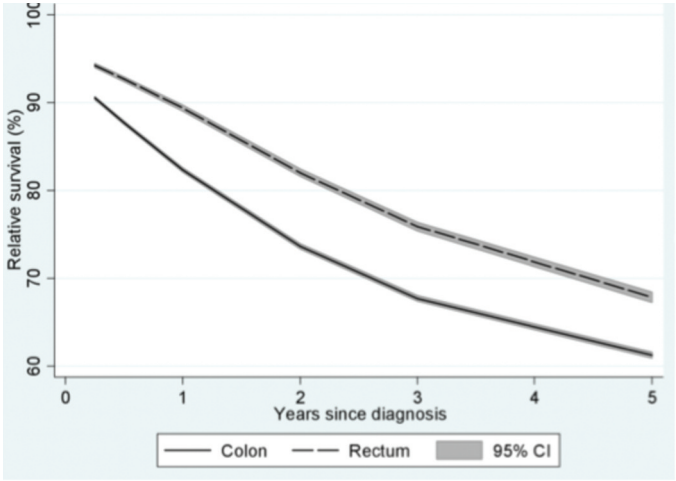
• Teknoloji (robot)

• Intersfinkterik



Sağ Kalımda Değişkenlik

Görece sağ kalım rektum ve kolon kanseri



% 6

Evre II kolon kanserinde cerrahi teknik sağ kalımı %20 değiştirir. Çıkartılması gereken lenf nodu sayısı 20'den fazladır.

Kolonda da rektumla benzer embriyolojik doku planları olduğu gösterilmiştir.

Buradan yola çıkılarak yapılan bazı çalışmalarda komplet mezokolik eksizyonda (CME) TME ile benzer onkolojik sonuçlar elde edilmiştir.

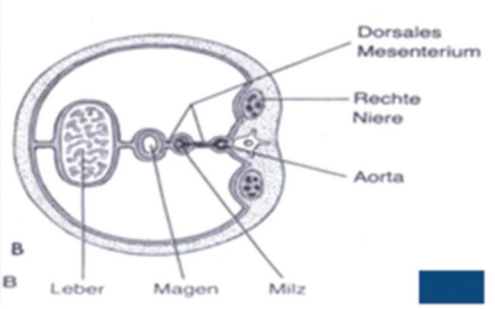
CME için Cerrahi Anatomi

• Mezokolon her iki taraftan visseral fasyayla sarılıdır.

• CME'de bu viseral fasyanın geride hiçbir parçası kalmayacak şekilde retroperitondan ayrılarak potansiyel peritoneal yayılım riskinin azaltılması amaçlanır.

• Bu teknik kolonik arterlerin ana arterlerden çıkış noktalarının rahatlıkla görülmesine olanak tanır.

• Böylece damarlar kökünden bağlanabilir ve mümkün olan en çok bölgesel lenf nodu çıkarılmış olur.



CME Aşamaları

1. Paryetal plan ile visseral plan arasından diseksiyon
2. Lenf nodu diseksiyonu
3. Arter ve venlerin kökünden bağlanması
4. Multivisseral rezeksiyon

Kolon Cerrahisinin Kalite Kontrolü: Komplet Mezokolik Eksizyonun Patolojik Değerlendirilmesi

Tanı: Karsinomatozis Peritoneal Sitoredüktif Cerrahi+ HIPEC

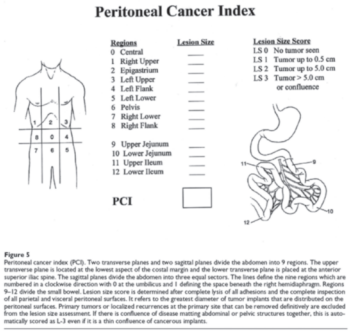
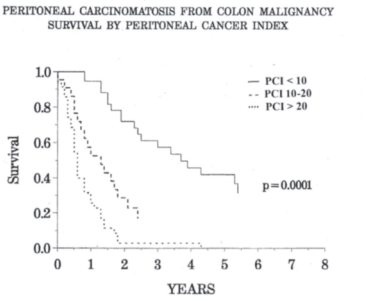
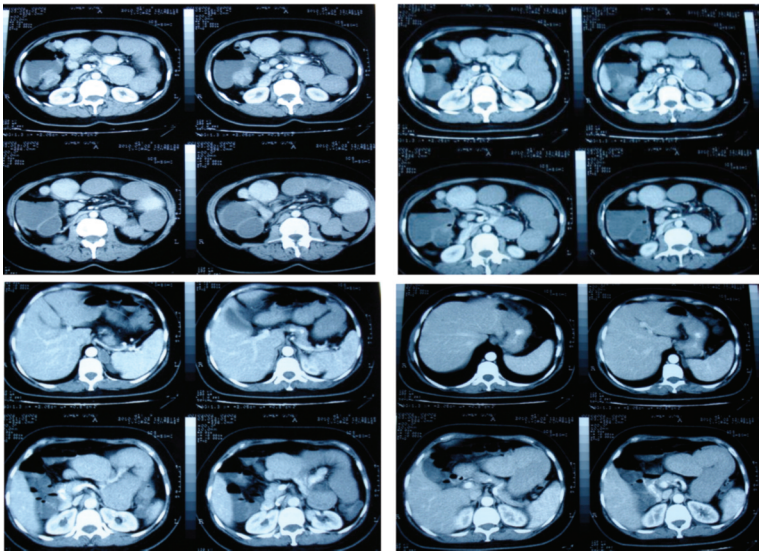


Figure 5
Peritoneal cancer index (PCI). Two transverse planes and two sagittal planes divide the abdomen into 9 regions. The upper transverse plane is located at the lowest aspect of the costal margin and the lower transverse plane is placed at the anterior superior iliac spine. The sagittal planes divide the abdomen into three equal sectors. The lines define the nine regions which are numbered in a clockwise direction with 0 at the umbilicus and 1 defining the space beneath the right hemidiaphragm. Regions 9–12 divide the small bowel. Lesion size score is determined after complete lysis of all adhesions and the complete inspection of all parietal and visceral peritoneal surfaces. It refers to the greatest diameter of tumor implants that are distributed on the peritoneal surfaces. Primary tumors or localized recurrences at the primary site that can be removed definitively are excluded from the lesion size assessment. If there is confluence of disease matting abdominal or pelvic structures together, this is automatically scored as L-3 even if it is a thin confluence of cancerous implants.



- 42, K
- Ek hastalık yok
- **08.07.10:** Tıkayıcı hepatik fleksura fm (özel hastane)



• **08.07.2010:** Tıkayıcı hepatik fleksura tm. tanısıyla sağ hemikolektomi

• **Patoloji:** T3NOM0 (11/0) (Müsinöz alanlı adenokarsinom)

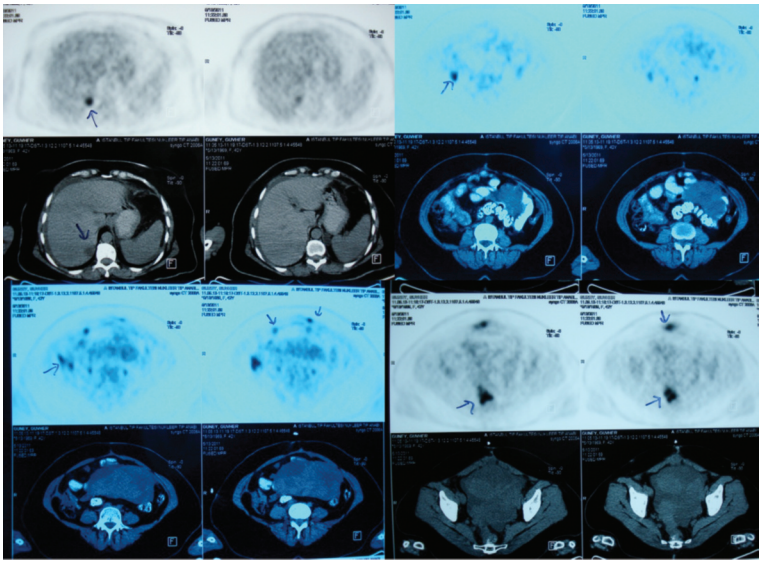
• **05.08.2010:** Onkoloji doktoru takip kararı veriyor.

• **13.10.2010:** CEA: 3.35 , CA19.9: 8.35

• **19.01.2011:** Kolonoskopi normal.

• **10.05.2011:** CEA: 127, CA19.9: 1527

• **11.05.2011:** Batın BT'de transvers çapı 180mm, antero-posterior çapı 90mm solid kitle, karaciğer sağ lobda hipodens lezyon, perihepatik minimal sıvı.



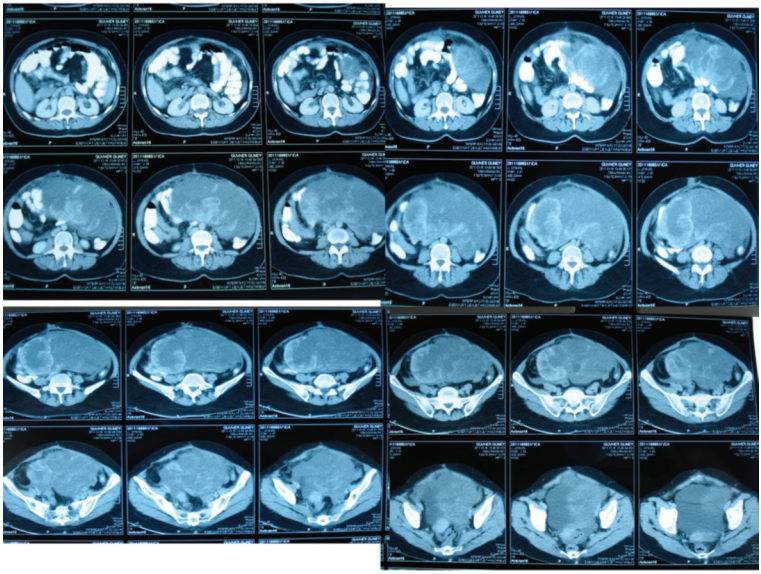
• **03.06.2011:** Eloxatine+ Altuzan tedavisi başlıyor.

• K-ras mutasyonu mevcut. (Ekzon 2, Kodon 12, c35G>A, p. G12D mutasyonu saptanmıştır.)

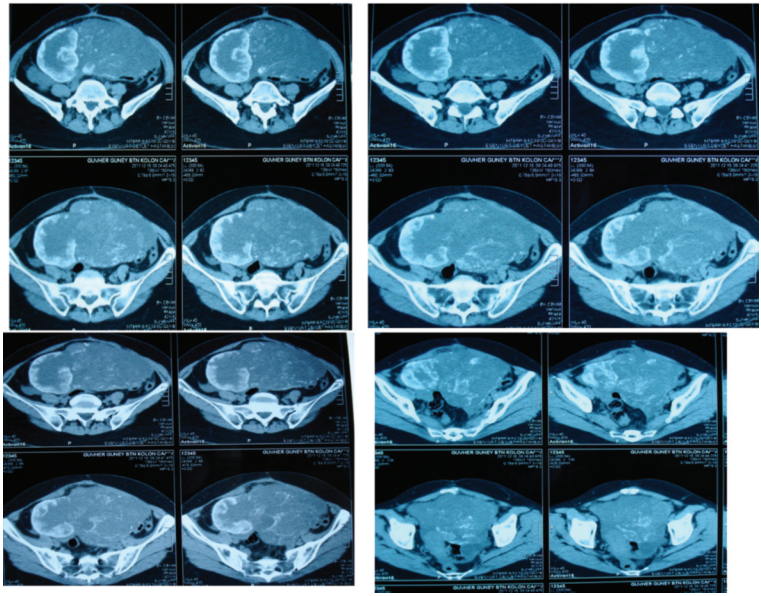
• **23.06.2011:** CEA: 358, CA19.9: 376

• **16.10.2011:** Batın Bt'de transvers boyutu 223mm, antero-posterior boyutu 101mm olarak ölçülen içerisinde dağınık kalsifikasyonar izlenen yumuşak doku lezyonu.

• **17.10.2011:** CEA: 21, CA19.9: 32.5 (6.kür)



• **21.12.2011:** Hastanın kemoterapisi tamamlandı.



Metastatik Kolorektal Kanserde Girişimsel Radyolojik Yöntemler

Prof. Dr.
Adnan Kabaalioğlu

Neolife Tıp Merkezi
Radyoloji Bölümü

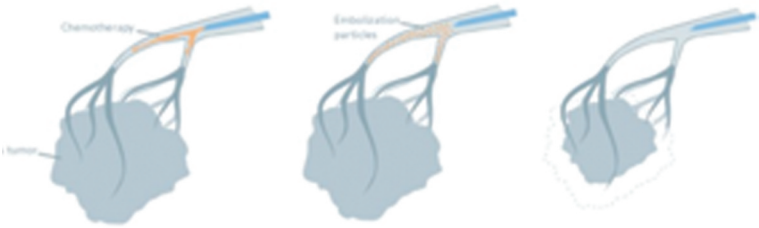
Metastatik kolorektal kanserlerde, görüntüleme eşliğinde tedaviler, yaklaşık 20 yıldır, tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin amacı, daha non-invazif şekilde, daha hedefe yönelik, çevre dokular açısından daha az travmatik tarzda ve sistemik etkiyi minimumda tutarak tedaviyi tamamlamaktır.

1990'lı yılların sonunda popüler olmaya başlayan bu yöntemler, 2 ana başlık altında toplanabilir:

1. Kemoembolizasyonlar, arteriyel yoldan tümöre ulaşılarak yapılan tedavileri kapsar. Kateterler ile, floroskopi eşliğinde, anjiografi birimlerinde uygulanır (Resim1). Çok sayıda tümör varlığında ya da çok geniş hacimli tümörlerde tercih edilir.

Embolizan ajan olarak alkol, jelfoam, ve benzeri maddeler kullanılarak sadece tümörü besleyen damarların tıkanması, ilk yıllarda daha çok kullanılan bir yöntemdi.

Günümüzde ise, tümörü besleyen damardan doxorubicin, cisplatin, mitomycin C gibi kemoterapötik ajanlar, veya yitriyum partikülleri gibi radyoterapötik ajanlar daha sık tercih edilmektedir. Lipiodol gibi bazı embolizan ajanlar ise tümörün radyolojik görünürlüğünü sağlamak amacıyla kullanılır.

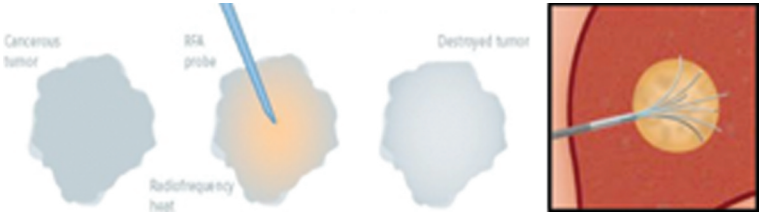


Resim 1: Kemoembolizasyonun şematik görünümü (Kaynak: Siemens).

Bu embolizasyon yöntemleri içinde en güncel ve popüler olanı yitriyum partikülleri (Y90) ile yapılanıdır. Bu mikropartiküller, tümörü besleyen arterlere verilerek tümörün beta radyasyon ile yok edilmesi amaçlanır. Partiküllerin radyoaktif yarı ömrü 64 saat ve ortalama etki mesafesi 1-4 mm.dir. İşlem öncesi anjiografi ile "hepatic arterial mapping" yapılarak, hastadaki olası damar varyasyonları (normalde %40 anatomik varyasyon bulunur) tespit edildikten sonra, ekstrahepatik dallar embolize edilerek, mümkün olduğunca tümöre odaklı tedavi sağlanmaya çalışılır. Daha sonra Tc99 ile karaciğer dışı şant kontrolü (özellikle akciğere kaçış açısından) yapılır ve tedavi aşamasına geçilir. Yitriyum partikülleri kontrastla karıştırılamadığı için, anjiografi sırasında teknik zorluklar yaşanabilir ve tümör dışında istenmeyen kaçışlar ve bunlara bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonların başında radyasyon pnömonitisi ve gastrointestinal ülserler gelir. Karaciğer absesi ve portal hipertansiyon diğer komplikasyonlardandır. Diğer embolizasyon tedavilerinde ise en sık görülen komplikasyon %60-80 oranı ile post-embolizasyon sendromudur. Bu sendromda ateş, ağrı, bulantı ve kusma olur.

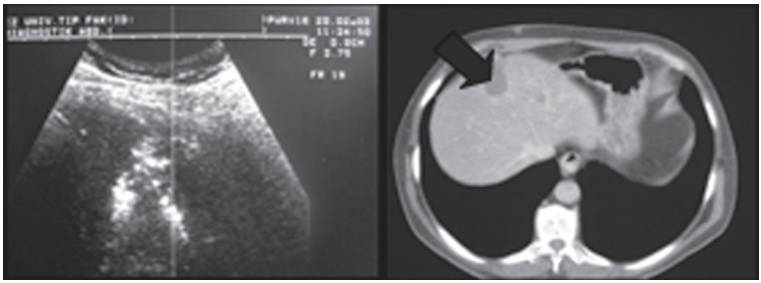
Embolizasyon tedavilerinin sürviye, sınırlı da olsa katkı sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak, hangi embolizan ajanın daha efektif olduğu konusunda henüz gözlemler devam etmektedir.

2. Ablasyon İşlemleri, US-BT-MR eşliğinde, direkt tümöre ulaşılarak yapılan tedavileri kapsar. Genellikle, sınırlı sayıda ve sınırlı hacimde tümör yükü olduğunda tercih edilir (Resim 2).



Resim 2: Radyofrekans Ablasyonun (RF) şematik görünümü (Kaynak: Siemens).

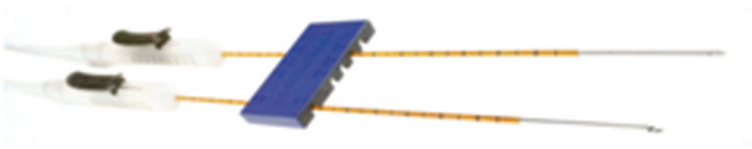
Ablasyon işleminde en çok radyofrekans enerjisi kullanılır (RF ablasyon). Ancak, bunun dışında, "alkol ablasyon", "kriyoablasyon", "mikrodalga ablasyon", "lazer ablasyon" yöntemleri de çeşitli ülkelerde yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Bu yöntemlerin tümü, daha çok girişimsel radyologların uyguladığı US-BT eşliğinde perkütan yolla (Resim 3), ya da açık cerrahiye ek olarak veya laparoskopik yapılabilir.



Resim 3: Kolorektal metastazlı hastanın RF ablasyon sırasında US görünümü ve sonrasındaki kontrol BT'sinde lezyonun (siyah ok) tümüyle nekroze olduğu ve kontrast tutmadığı izleniyor.

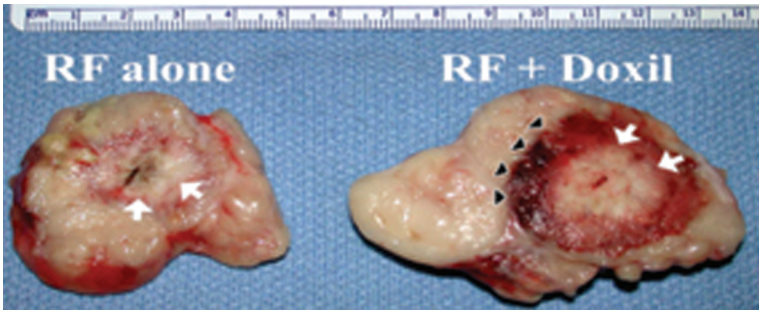
Alkol ablasyon, ilk kullanılan ve en ucuz yöntem olarak daha çok tarihi öneme sahip olmakla birlikte, bazı küçük tümörlerde veya diğer yöntemlere destek olarak kullanılabilir.

Son yıllarda, "irreversible microporation" ya da "nanoknife ablation" olarak tanımlanan yeni bir yöntem, kontrollü bir şekilde hastalarda kullanılmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Resim 4).



Resim 4: Microporation yönteminde kullanılan iğneler.

Bu yöntemde kısa süreli elektrik akımı ile hücre membranında geçirgenlik artırılarak hücre ölümü sağlanmaktadır. Daha hızlı ve daha etkin olduğu bildirilen bu yöntemin en önemli dezavantajı maliyeti ve mutlaka genel anestezi gerektirmesidir. Ülkemizde de 2012 yılında ilk uygulamaların yapılması planlanmaktadır. Yine, yeni denenen bir yöntem olarak "interstisyel ultrasonik ablasyon"dan bahsedilebilir. Ancak bu yöntemde de iğneler çok kalın olduğu için, yaygın kullanıma henüz girememiştir. Bir yandan da çeşitli yöntemlerin kombinasyonları ile sinerji yaratarak daha etkin tedavi olasılıkları araştırılmaktadır. Bunlara örnek olarak, RF ablasyon ile sorafenib gibi antianjiojenik ajanların embolizasyonu, RF + salin, RF + alkol, RF+ radyosensitizerlar, ve RF+ yitriyum embolizasyonları verilebilir (Resim 5).



Resim 5: Sadece RF yapılan ve RF ile Doxorubisin embolizasyonunun kombinasyonu sonrasındaki doku örneklerinde, kombine tedavinin daha homojen ve geniş nekroz oluşturduğu izleniyor (oklar). (Kaynak 2'den alınmıştır.)

RF ablasyon tedavisi sonrası uzun dönem takiplerde, 1 yıllık sürvi %80-90, 3 yıllık sürvi %30-70, 5 yıllık sürvi %20-30 arasında bildirilmektedir. Bu oranlar cerrahi rezeksiyona eşdeğer olarak kabul edilmektedir. Komplikasyon oranlarının düşük olması (%4), genellikle sedasyon altında

yapılabilmesi, büyük insizyon ve hastanede yatış gerektirmemesi, yöntemin avantajlarıdır.

Kaynaklar:

1. Shah RP, Brown KT, Sofocleous CT. Arterially Directed Therapies for Hepatocellular Carcinoma. AJR 2011; 197:W590–W602

2. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Goldberg SN. Principles of and Advances in Percutaneous Ablation. Radiology 2011; 351-369

Stereotaktik Radyoterapi

Prof. Dr.
Esra Kaytan Sağlam

İstanbul Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü
Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı

Kolo-rektal tümörlerin yaklaşık %50 sinde karaciğer metastazı gelişmekte olup 5 yıllık sağkalım, rezeksiyon (metastatektomi) yapılanlarda %33-58 iken cerrahi uygulanmayan hastalarda %2 altındadır. Bu çarpıcı olarak metastazlarda lokal tedavi gereksinimini ortaya koymaktadır.

Metastatektomi sonrası kötü prognostik faktörler; metastazın sayısı (>1), tümör boyutu (>5 cm), CEA (>200 ng/ml), rezeksiyon genişliği (± lobektomi), sınır +/- ve karaciğer dışı hastalık varlığıdır.

Cerrahi dışında metastazlarda en sık kullanılan lokal tedavi Radyofrekans (RFA) uygulamalarıdır. EORTC 40004-CLOCC FAZ II Randomize çalışmasında ameliyat olmayan hastalarda FOLFOX + Bevasizumab ile kemoterapi (KT) ve RFA uygulamaları karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım üzerinde istatistiksel olmasa da fark görülmüştür (17 ay vs 10 ay). Lokal yineleme ise RFA ile önemli ölçüde azalmaktadır (%3,6 vs %60).

Lokal radyoterapinin (RT) uzun yıllar uygulanmaktan kaçınılmasının sebebi ışınlanan bölge kadar çevresine de zarar verilebileceği endişesidir. Son dönemlerde RT teknolojisindeki gelişmeler, normal dokuları daha iyi koruyabilme olanağını beraberinde getirerek karaciğer bölgesinin lokal ışınlamalarına da izin vermektedir.

Metastazlarda uygulanan RT öncelikle palyatif RT şeklinde olabilir. Palyatif RT ile amaç ağrı, gece terlemesi ve bulantı şikayetlerini azaltmak, hayat kalitesini arttırmaktır. Radyoterapi Onkoloji Grup (RTOG) çalışmasında düşük dozlu tüm karaciğer ışınlamaları 173 hastada uygulanmış, 27-33 Gy/1.5 Gy/fr x2 dozlarında %55-%80 oranında ağrı palyasyonu sağlanabilmiştir. Witte ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında da 168 kolo-rektal tümörlü, karaciğer metastazlı hastada KT ile beraber tüm karaciğer RT uygulanarak (20 Gy/2 Gy/fr) ağrı palyasyonu sağlanırken, %2 oranında toksisite görülmüştür. Genel olarak bu çalışmalar ışığında tüm karaciğer bölgesine RT palyasyon gereken hastalarda önerilebilir. Palyatif RT dozu 21 - 30 Gy/2 Gy/fr dozlarındadır.

Palyatif amaçlı kısmi ışınlamalar için önerilen doz; 31 Gy/1,5 Gy/2fr/gün'dür. Özellikle normal dokularda oluşabilecek yan etkileri azaltmak amacıyla 3 boyutlu konformal RT uygulanması gereklidir.

Karaciğer metastazlarının lokal tedavisi ile ilgili 2012 yılında pek çok grubun (ASTRO-ESTRO-CARO-TTROG) ortak çalışması ile genel konsensus raporu yayınlanmıştır. Bu raporda 1990-2010 arası tüm literatür incelenmiştir. Buna göre 3 boyutlu konformal RT çalışmaları tablo 1 de özetlenmektedir.

3 Boyutlu konformal RT uygulamaları sırasında tümör ve normal dokular belirlenerek yan etki oluşturmadan en etkin doz belli volüme uygulanmaya çalışılır.

Michigan Üniversitesinin 2000 ve 2005 yıllarında yayınlanan çalışmalarında konformal RT ile uygulanan doz arttırılmaya çalışılmıştır. Eş zamanlı KT/RT uygulanan prospektif faz II çalışmada, 128 hastaya medyan 60,7 Gy/1,5 x2 RT uygulanmış ve eşzamanlı Fluorodeoxyuridine verilmiştir. Sonuç olarak medyan sağkalım 17,5 ay, 3 yıllık hastalıksız sağkalım %15 olarak bulunmuştur. Takip eden çalışma ise doz 70 Gy' e çıkılmış fakat arada sağkalım farkı gözlenmemiştir.

Tablo 1: Tüm karaciğer bölgesine konformal palyatif RT çalışmaları

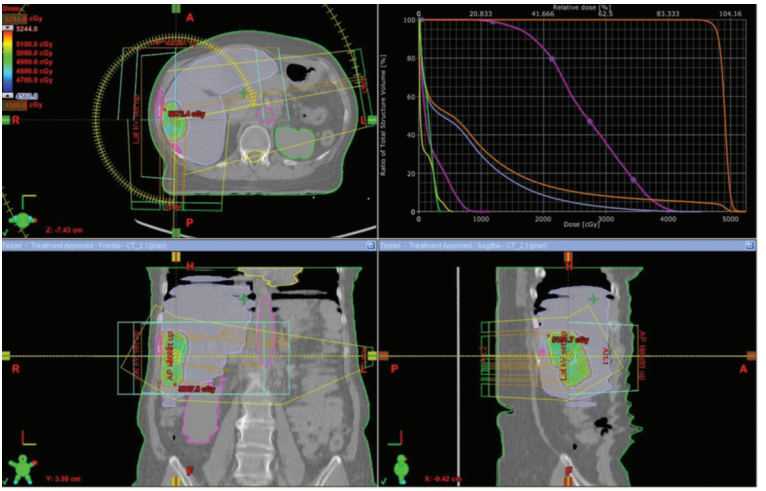
Primary author	Design	No. of patients	Dose fractionation	Main results of study	Median survival
Phillips (59), 1954		36	20–37.5 Gy	26/36 (72%) with complete pain relief; other symptoms also often improved	NA
Turek–Maischeider (60), 1975		11	25 Gy in 1.5– Gy frx	8/11 (72%) with response	NA
Prasad (61), 1977		20	19–31 Gy	19/20 (95%) with pain relief	NA
Sherman (62), 1978		55	24 in 3–Gy frx	90% symptomatic improvement	20 wk
Borgelt (14), 1981	Multi-institutional	109	21–30 Gy in 1.6- to 3–Gy frx	Symptoms improved from 55% (pain) to 19% (fatigue) and performance status improved in 25% but aggravation of nausea occurred in 19%	11 wk
Russell (66), 1993	Multi-institutional dose-escalation study	173	27, 30, and 33 Gy in 1.5–Gy frx bid	No RT dose response for survival Acute Grade 3/4 toxicity in 6% and late in 8% at 33 Gy	17 wk
Bydder (13), 2003	Multi-institutional	28	10 Gy in 2 frx	Improvement in baseline symptoms in approximately 50% to 66% Pain relief in 65% Acute Grade 3/4 toxicity in 7%, no late	10 wk

Bununla beraber tüm karaciğer bölgesine palyatif düşük dozlu RT uygulamasıyla (20-30 Gy), ek doz vererek doz arttırılması (60 Gy) karşılaştırıldığında lokal kontrol ve sağkalım açısından avantaj bildirilmiştir (medyan sağkalım 4 ay vs 14 ay).

Tümör boyutları 3 cm altında olan hastalarda konformal RT ile normal doku sınırları içinde ışınlamalar mümkün olmasına rağmen daha az normal doku hasarı oluşturmak amaçlandığında stereotaktik RT kavramı ön plana çıkmaktadır.

Stereotaktik RT (SBRT) ile günlük yüksek doz ablatif tedavi, 1-5 fraksiyon uygulanarak yapılabilmektedir. Hasta maksimum sabitlenerek, tedavi sırasında tümörlü bölge takip edilerek sınırlı alana yönelik hassas RT uygulanır. Tümörlü ve normal bölgelerin tedavi sırasında ve tedaviler arasında hareket etmesi, ışınlama volümlerini arttırmaktadır. SBRT uygulamalarında, tümörü takip ederek RT (IGRT) uygulanmaktadır. Her tedavide tümörlü bölge tespit edilerek ve takip edilerek daha doğru bölge, daha az normal doku hasarı oluşturarak RT olanağı sağlanmaktadır.

Colorado Üniversitesi çalışmasında SBRT ile 36 Gy/3 fr ve 20 Gy/ 3 fr dozları incelenmiştir. Çalışmada 47 hasta, 63 lezyon, medyan volüm: 14,9 ml ışınlanmıştır. Özellikle tümör boyutu ≤3 cm lezyonlarda lokal kontrol %100 olarak tespit edilmiştir. Tümör boyutu 3 cm üzerindeki lezyonlarda ise lokal kontrol %77'ye düşmüştür. 2 yıllık lokal kontrol oranı %92'dir.



Şekil 1: Lineer akseleratör ile SBRT uygulaması. Büyük volüm- Normal karaciğer hasarı oluşturmadan RT uygulanabilmiştir.

SBRT uygulamalarında doz – ışınlanan volüm ilişkisi üzerinde yapılan Princess Margaret hastanesinin çalışmasında 60 Gy/6 fr SBRT ile medyan tümör volümü 75,2 ml olan tümörlerin tedavisi sonrasında 1 yıllık lokal kontrol %71, medyan sağkalım 17,6 ay olarak görülmüştür.

Texas Üniversitesi çalışmasında da 26 hasta, 35 bölgeye SBRT uygulanmıştır. Farklı dozların incelendiği çalışmada 6 Gy/5 fr, 10 Gy/5 fr ve 12G y/5 fr dozları karşılaştırılmıştır. Tümör çapı 6 cm ve üzerindeki büyük tümörlerde de tedavi cevabı değerlendirilmiştir. Çalışmada 2 yıllık lokal kontrol RT dozlarına göre %56, %89 ve %100 olarak bulunmuştur.

Genel olarak SBRT ile ilgili prospektif çalışmalarda hasta sayıları az olmakla beraber ciddi toksisite görülmemekte ve lokal kontrol oranları %70- 95 arasında görülmektedir.

Karaciğer metastazlarında uzun dönemler RT tedavi seçenekleri arasında sayılmaz iken RT teknolojisindeki bu gelişmelerle gerek palyasyonda gerekse karaciğerdeki metastazın tedavisinde uygun hastalarda göz ardı edilemez bir yere ilerlemiştir.

Tablo 2: SBRT prospektif çalışmalar

Primary author	Design	No. of patients with mets	Tumor volume	Type of mets	RT dose	Toxicity	Outcomes
Herfarth (32), 2004	Phase I–II	35	1–132 mL (median, 10 mL)	Not reported by patient	Dose escalation, 14–26 Gy (1 frx)	No significant toxicity reported	1-yr LC, 71% 18-mo LC, 67% 1-yr OS, 72%
Méndez Romero (30), 2006	Phase I–II (HCC and mets)	25 (17 liver mets)	1.1–322 mL (median, 22.2 mL)	CRC (14) Lung (1) Breast (1) Carcinoid (1)	30–37.5 Gy (3 frx)	2 Grade 3 liver toxicities	2-yr LC, 86% 2-yr OS, 62%
Hoyer (41), 2006	Phase II (CRC oligomets)	64 (44 liver mets)	1–8.8 cm (median, 3.5 cm)	CRC (44)	45 Gy (3 frx)	1 liver failure 2 severe late GI toxicities	2-yr LC, 79% (by tumor) and 64% (by patient)
Rusthoven (37), 2009	Phase I–II	47	0.75–97.98 mL (median, 14.93 mL)	CRC (15) Lung (10) Breast (4) Ovarian (3) Esophageal (3) HCC (2) Other (10)	Dose escalation, 36–60 Gy (3 frx)	No RILD Late Grade 3/4 <2%	1-yr LC, 95% 2-yr LC, 92% Median survival, 20.5 mo
Lee (33), 2009	Phase I–II	68	1.2–3,090 mL (median, 75.9 mL)	CRC (40) Breast (12) Gallbladder (4) Lung (2) Anal canal (2) Melanoma (2) Other (6)	Individualized dose, 27.7–60 Gy (6 frx)	No RILD 10% Grade 3/4 acute toxicity No Grade 3/4 late toxicity	1-yr LC, 71% Median survival, 17.6 mo
Ambrosino (39), 2009	Prospective cohort	27	20–165 mL (median, 69 mL)	CRC (11) Other (16)	25–60 Gy (3 frx)	No serious toxicity	Crude LC rate 74%
Goodman (35), 2010	Phase I (HCC and liver mets)	26 (19 liver mets)	0.8–146.6 mL (median, 32.6 mL)	CRC (6) Pancreatic (3) Gastric (2) Ovarian (2) Other (6)	Dose escalation, 18–30 Gy (1 frx)	No dose–limiting toxicity 4 cases of Grade 2 late toxicity (2 GI, 2 soft tissue/rib)	1-yr local failure, 23% 2-yr OS, 49% (mets only)