

Akciğer kanseri: Elektif nodal ışınlama

Lung cancer: elective nodal irradiation

Süreyya SARIHAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa

Akciğer kanserinde lokal kontrolün sağlanması ile sağkalımın artırılması hedeflenir. Potansiyel subklinik hastalığı tedavi etmek amacıyla rejyonel-nodal alanlara 40-50 Gy radyoterapi (RT) uygulanması yaklaşımına elektif nodal ışınlama (ENI) denir. Bu yaklaşım, normal doku toksisitesi nedeniyle lokal kontrol için gereken yüksek dozların verilmesini kısıtlamaktadır. Mediastinal tutulumun değerlendirilmesinde gelişmeler ve tutulu alan RT'si ile izole nodal nüks oranlarının azlığı ENI kullanımının sorgulanmasına yol açmıştır. Bu yaklaşım postoperatif ışınlamalarda hedef volümün ne olması gerektiği sorusunu gündeme getirmiştir. Modern RT tekniği ile sınırlı hedef volüm kullanımı fraksiyonlar içi ve arası hareket nedeniyle lokorejyonel kontrolü olumsuz etkileyebileceğinden küratif tedavide de sadece tutulu nodlar yerine selektif ENI yapılabilir mi sorusunu akla getirmektedir. Bu derleme, ENI'nin zaman içinde değişimini incelemektedir.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri; elektif nodal ışınlama; lokorejyonel kontrol.

The goal of the treatment for lung cancer is to obtain local control, and as a result, to improve survival. In order to treat potentially subclinical disease, delivery of 40-50 Gy radiotherapy (RT) to the regional-nodal areas is designated as elective nodal irradiation (ENI). Increasing the volume of irradiated normal tissues with this approach leads to greater toxicity and prevents successful dose escalation. Advances in the staging of mediastinal disease and lower-than-expected elective nodal failure rates with involved nodal RT led to questions regarding the use of ENI, specifically, what is the target volume for postoperative irradiation? Restricted target volume usage with modern RT techniques has led to a negative effect on regional control due to inter- and intra-fraction motions, and it is questionable whether selective ENI is reasonable in curative treatment. This review evaluates the changes concerning the use of ENI over time.

Key words: Lung cancer; elective nodal irradiation; locoregional control.

Akciğer kanserinin radyoterapi (RT) ile tedavisinde önceleri elektif nodal ışınlama (ENI) vardı. Sonra sadece tutulmuş nodların RT alanına dahil edilmesi gündeme geldi.

Öyleyse postoperatif ışınlamada niçin tüm mediasten RT alanı içine dahil ediliyordu? Zaman içinde postoperatif ışınlamalarda selektif elektif nodal volüm kavramı (patolojik tutulmuş nodlarla birlikte tutulmamış bitişik nodların RT alanı içine dahil edilmesi) ortaya atıldı ve uygulanmaya başlandı.

Öyleyse küratif RT alan hastalarda da tutulmuş nodların bir üst-alt istasyonları RT alanı içine dahil edilmeli midir?

Bu derleme, elektif nodal ışınlamanın zaman içinde değişimini incelemektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

Küratif RT alan KHDAK'li olgularda lokal kontrolün sağlanması ile sağkalımın artırılması hedeflenir. Potansiyel subklinik hastalığı tedavi etmek amacıyla rejyonel-nodal alanlara (aynı-kar-

şı taraf mediastinal, aynı taraf hiler ve supraklaviküler) 40-50 Gy radyoterapi (RT) uygulanması yaklaşımına profilaktik veya elektif nodal ışınlama (ENI) denir.^[1,2] RTOG 73-01 çalışmasında; radyolojik nod negatif olan 316 hastada yeterli hiler-mediasten alan ışınlaması ile istatistiki anlamlı olmayan sağkalım artışı bildirilmiştir.^[3] Diğer taraftan; nüksün öncelikli olarak primer tümörde olması ve hastanın uzak metastazlar nedeniyle kaybedilmesi nedeniyle ENI yapılmamasını savunanlar vardır. Bu görüş; primer hastalığın yeterince kontrolü mümkün değilse mikroskopik hastalığın dahil edilmesi ile ışınlanan volümün büyütülmesine gerek olmadığına dayanmaktadır.

RTOG 73-01 çalışmasından bu yana akciğer kanseri tedavisinde 3 ana değişiklik olmuştur: Kemoterapi (KT) kullanımı, üç boyutlu konformal RT (3D-CRT) tekniğinin geliştirilmesi, pozitron emisyon tomografisi (PET) ile daha iyi evreleme ve hedef doğruluğunun elde edilmesi:

Mediastinal tutulumun cerrahi dışı yöntemlerle değerlendirilmesinde gelişmeler ve tutulu alan RT'si ile lokal nüks oranlarının azlığı rutin ENI kullanımının sorgulanmasına yol açmıştır. Dört RTOG çalışmasının analizinde; farklı radyasyon dozlarında bile ENI ile ne alan içi nüks ne de 2 yıllık sağkalımın etkilenmediği gösterilmiştir.^[4]

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, güncel standart tedavi kemo-RT olup sadece RT alanlara göre 5 yıl sağkalımda sınırlı mutlak fayda elde edilmiştir. Kemoterapi ile patolojik tam yanıt oranları %5-16 olup lokal kontrol yetersiz bulunmuştur.^[1] Tutulmamış mediastinal nodlar içinse izole nüks oranları %5-10 olup subklinik metastazların KT ile yeterince kontrol edilemediği düşünülmektedir. İndüksiyon veya eşzamanlı KT ile birlikte ≥ 45 Gy nodal ışınlamanın izole nodal nüksü azalttığı ve uzak metastazsız sağkalımı artırdığı bildirilmiş olup rejyonel subklinik metastazların KT ile değil de RT ile eradike edilebileceği vurgulanmaktadır.^[5-7]

Cerrahi serilerde gizli metastaz oranı yüksektir. Preoperatif evrelemede bilgisayarlı tomografi (BT) kullanıldığında patolojik nodal evre artımı %18-23 olup nod çapı, tümör çapı, adenokanser histolojisi ile ilişkili bulunmuştur.^[8] Öte taraftan, PET ile ev-

releme yapılan EI olgularda ENI yapılmaması ile lokal nüks oranları $< 8\%$ bildirilmektedir.^[1] PET ile nodal evreleme doğruluğu %90 olup nodal metastaz olasılığı nod çapı ile artmaktadır.^[9,10] Bilgisayarlı tomografide nod çapı 1-1.5 cm olanlarda PET (-) ise %5, 1.6-2 cm olanlarda PET (-) olsa dahi %21 nodal metastaz bildirilmektedir. Buna rağmen izole nüksün azlığı primer tümör kontrolünün yeterli olmaması ve kanser dışı mortalite yüksekliği ile açıklanmaktadır.^[1] Evre I-II olgularda ENI yapılmaması ile primer tümör dozunun artırılabilmesi ve pulmoner toksisitenin azaltılması bir diğer kazançtır.^[5] Erken evre ve konvansiyonel RT uygulanan bir çalışmada izole nodal nüksün %0-7 ve uzak metastazın %3-33 oranlarında görülmesi lokalize alan kullanımını desteklemektedir.^[11] Erken evrede "Steriotactic body RT (SBRT)" uygulanan çalışmalarda da lokal nüks %6, rejyonel-uzak nüks %14 bulunmuş olup ENI'nın önemi primer tümörde kür sağlandıysa ortaya çıkmaktadır.^[8,12] ENI'yi destekleyen kanıt yokluğunda EI KHDAK'de sadece tutulmuş alan ışınlaması yeterli görülmektedir.^[1]

Lokal ileri KHDAK'de standart RT dozları ile patolojik tam yanıt oranları %20'den az olup hedef volüm içinde doz artırımı önemli olmaktadır. Hedef volüm içindeki her 1 Gy artış ile ölüm oranlarının %2-3 azaldığı ancak ENI kullanıldığında akciğer ve özafagus toksisitesi nedeniyle yüksek dozlara çıkmanın mümkün olmadığı belirtilmiştir.^[8] Diğer yandan, evre III olgularda primer tümör ve tutulu alanın 3D-CRT'si ile izole nodal nüks oranlarının %6'dan az olduğu gösterilmiştir.^[1] İzole nodal nüksün az görülme nedenleri; aynı taraf hiler, paratrakeal ve subkarinal nodların 40-50 Gy dozlarla insidental ışınlanması ve hastaların elektif nodal nüks olmaksızın lokal nüks, uzak metastaz veya komorbid hastalıklardan ölmesi ile açıklanmaktadır.^[13] ENI yapılmaması, RT doz artırımına ve özafajit insidansını düşürerek eşzamanlı kemo-RT kullanımına izin verdiği için de lokal kontrol ve sağkalım avantajı sağlamaktadır.^[2,14] Bu evredeki hastalarda PET'in RT planlamasında hedef volüm oluşturulmasında kullanılması elektif nodal nüks oranlarını azaltmaktadır.^[15,16]

ENI kullanımını savunanlar ise KHDAK'de hiler ve mediasten lenf nodlarında gizli metastaz

oranlarının %50'den fazla olmasını gerekçe göstermektedirler. Konvansiyonel histopatoloji ile gözden kaçırılan metastazların immunhistokimyasal yöntemlerle bulunabileceği bildirilmekte olup ENI ile bazı hastalarda kür sağlanabileceğini düşündürmektedir.^[2] Öte taraftan, gizli nodal metastaz varlığı hem lokorejyonel hem de uzak metastaz artışı ile ilişkili olup etkili sistemik KT gereksinimine işaret etmektedir. Kiricuta, herhangi bir şüpheli veya saptanmış mediastinal nod metastazı varlığında tutulmamış karşı hiler ve supraklaviküler nodlar dışında tüm mediastenine elektif ışınlamasını önermektedir.^[17]

Radyoterapide 2D planlama ile yanılma %15'den fazla olup 3D-CRT planlama ile hedef doğruluğu artmaktadır.^[2] Metastaz için BT'de nodal kısa çap üst sınırı 10 mm, subkarinal nodlar için 12 mm kabul edilmektedir. Nod çapı 1 cm olanlarda PET ile BT'ye göre sensitivite (%79 ve %60), spesifite (%91 ve %77), negatif prediktif değer (%93 ve %85) daha fazla bulunmuş olup PET'de nodal tutulum olmayanlarda invaziv evreleme yapılmasına gerek olmadığı sonucunu getirmektedir.^[2] Medikal inoperabl hastalarda 3D-CRT ile izole nodal nüks oranları değerlendirilmiştir. BT bazlı planlama ile ENI'siz izole nodal nüks %6.4-8 iken, PET bazlı planlama ile %2-6.1 bildirilmiş olup PET ile planlama güvenli bulunmuştur.^[8]

3D-CRT ile tedavide elektif nodal volümün nasıl olması gerektiği konusunda çok az bilgi vardır. RTOG 73-01 çalışmasında aynı taraf hiler ve mediastinal nodlar 2 cm sınırla, karşı taraf hiler ve mediastinal nodlar 1 cm sınırla alınmıştır.^[3] Emami'nin RTOG çalışmaları analizinde ENI ile sağkalım avantajı gösterilememiş olsa da alan içi nüksü önlemede aynı taraf hilusun yeterince kapsanması gerektiği ortaya konmuştur.^[4] Sulman ve ark. küratif kemo-RT alan olgularda BT'de kısa çapı 1 cm üstünde ve PET'te tutulu nodlar dışında tümör lokalizasyonuna göre hedef volüme bitişik ilk drenaj bölgesine (üst lob için aortopulmoner-paratrakeal, alt lob için aynı taraf mediasten-subkarinal nodlar) 45-50 Gy elektif ışınlama ile %4.3 elektif nodal nüks, %1.7 izole nodal nüks bildirmiştir.^[18] Kepka ve ark. küratif RT alanlarda, tam (2, 3a, 3p, 4, 7, aynı taraf hiler) ve sınırlı ENI ala-

nı (4, 5, 7, aynı taraf hiler) tarif etmektedir.^[7] Bu çalışmada; izole nodal nüks %8 olmuş ve insidental radyasyon dozunda her 5 Gy artış ile azaldığı (izole nodal nüksüz durum 5 Gy ile %12, 40 Gy ile %76) gösterilmiştir. Yeni çalışmalarda elektif planlama hedef volümü (hedef volüm + ilk nodal drenaj bölgesi) tanımlanmaktadır.^[19]

Tedavi edilmeyen nodların daima tedavisiz olduğu söylenemez. Chapet, evre III olup <70 Gy alan hastalarda sağ yerleşim için subkarinal nodların >40 Gy, sol pretrakeal-sağ hiler nodların 30 Gy, sol yerleşim için sol hiler nodların >40 Gy, sol pretrakeal-aortopulmoner nodların 30 Gy insidental doz aldığını bildirmiştir.^[20] Santral ve büyük tümörlerde insidental doz artmaktadır. 3D-CRT'e kıyasla IMRT ve SBRT ile insidental doz azalmaktadır.^[8] Tutulmuş nodlara eşlik eden tutulmamış nodların 40 Gy doz aldığı gösterilmiş olup rejyonel nodal nüksün azlığı buna bağlanmıştır.^[21,22] Ancak fraksiyonlar içi ve arası hareket (set-up, solunum, vb), günlük görüntüleme gibi yeni teknolojiler ile dar sınırla alınmış tedavi volümleri, tutulmamış nodal dozun azalmasına neden olarak rejyonel kontrolü ve dolaylı olarak ta sistemik hastalık yayılımını olumsuz etkileyebilir. Bu da tutulmuş nodlara bitişik tutulmamış nodların da tedavi alanı içine dahil edilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Elektif nodal ışınlama dozu da tartışmalı konular arasındadır. Rosenzweig ve ark; hiler yerleşimli 4 cm'lik tümör için 4, 7, 10 nolu nodların sırasıyla 9.6 Gy, 22.6 Gy ve 62.9 Gy aldığını bildirmiş olup ENI dozunun en az 50 Gy olması gerektiğini, doz-yanıt ilişkisinin 45 Gy üstündeki dozlarda başladığını bildirmiştir (≥ 45 Gy ve <45 Gy ile yanıt %14 ve %86, izole nodal nüks %0.6 ve %3,6).^[6] Kimura ve ark da; tutulu alan RT'si ile 1, 3, 7 dışındaki nodların >40 Gy aldığını (1 nolu en az, 10-11 nolu en fazla doz alır) elektif nodal nüksün <40 Gy ile %8 iken >40 Gy ile gelişmediğini bildirmişlerdir.^[22]

IAEA konsensus raporuna göre KHDAK'lerinde ENI endikasyonu, tümör-hasta-evre ve tedavi ile ilişkili faktörlere göre konulmalıdır (histoloji, tümör çapı ve lokalizasyonu, komorbidite, doğru evreleme, kemo-RT zamanı, RT doz-teknikliği).^[8] Akciğerin solunumla hareketi ve set-up hatası nedeniyle yüksek riskli olgularda elektif sınırlı ENI/

selektif ENI önerilmektedir.^[23]

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)

Küçük hücreli akciğer kanserinde toraks RT'si ile lokal kontrol ve sağkalımın arttığı randomize çalışmalar ve meta-analizlerle kanıtlanmıştır.^[1] Total doz, fraksiyon şeması ve RT verilme zamanı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Optimal RT dozu HFX şema ile 45 Gy olup RT planlamada hedef tanımı konusunda farklı görüşler vardır.^[24]

Opere KHAK'li hastalarda kEI'de %30-80 nodal metastaz, torakotomide %18 pN2 olup BT ile evrelemede patolojik evre düşümü %30, evre artımı %1.6 bildirilmektedir. Tarihi serilerde tüm mediastinal istasyonlar (aynı taraf hiler, heriki mediasten ve heriki supraklaviküler bölge) RT alanı içine dahil edilmişken güncel tedaviler ENI yapılmamasını desteklemektedir. 1990'lı yıllardan sonra sadece tutulu lenf nodlarının (>1 cm) dahil edildiği involved-field RT (IFRT) tanımı getirilmiştir.^[24] Son 30 yılda BT ve PET gibi radyolojik ilerlemeler klinik tutulmuş ve tutulmamış nod tanımının artışına katkı sağlamış olsa da KHAK'de ENI yapılmaması ile izole nodal nüks oranlarının beklenenden fazla görülmesi (%11) ENI'nin sorgulanmasına yol açmıştır.^[25] Yeni çalışmalarda BT bazlı IFRT ile izole nodal nüks oranları %4.6, %5.7 olup BT ile evreleme yapılıyorsa tutulu nodlara eşlik eden elektif nodal volüm ve preKT volümünün dahil edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.^[26,27]

Kemo-RT'nin mikroskopik hastalığın sterilizasyonundaki rolü konusunda güncel çalışmalarda kanıt yoktur. Sadece bir randomize çalışmada preKT ve postKT volümü sorgulanmış olup indüksiyon KT'sine parsiyel-stabil yanıtı olanlarda lokal nüks farkı bulunamamış (%32 ve %28) ve postKT volüm ışınlaması yeterli bulunmuştur.^[28] Ancak bu çalışmada konvansiyonel akciğer grafisi kullanılması nedeniyle postKT volümünün bile büyük olduğu görülmüştür. Benzer şekilde güncel bir randomize prospektif çalışmada sınırlı evre olgular; 2 KT sonrası preKT ve postKT volüm ile ENI yapılmadan ışınlanmıştır. Bu çalışmada lokal nüks (%31.6 ve %28.6) ve izole nodal nüks açısından (%2.6 ve %2.4) gruplar arasında fark bulunamamıştır. İzole nodal nükslerin tümü aynı taraf sup-

raklaviküler nodlarda görülmüş ve mediastinal N3 hastalık varlığı 29 kat prognostik bulunmuştur.^[29]

ENI yapılmamasını savunanlar, primer tümör dozunun artırılacağı ve toksisitenin azaltılabileceğini vurgulamaktadırlar. Aynı taraf hilus 2 cm, karşı mediasten 1 cm sınırla, heriki supraklaviküler alan dahil ENI uygulanan 2 çalışmada toksisitenin artmadığı gösterilmiştir.^[30,31]

İzole nodal nükslerin daha çok supraklaviküler alanda görülmesi rutin supraklaviküler USG kullanımı ile evreleme doğruluğunun artırılacağı düşünülmüştür. Ancak USG ile BT arasında fark olmadığı, BT'de saptanamayan supraklaviküler nodların PET'te %5-12.5 oranında tanınabileceği bildirilmektedir.^[24]

Yeni çalışmalarda izole nodal nüks oranları; PET bazlı 3D-CRT ile %3, PET bazlı IMRT ile %2 olup insidental yüksek doz alan bölgelerde nüks gelişmediği ve ENI'nin güvenle bırakılabileceği bildirilmektedir.^[32-34] Radyolojik olarak tutulmamış mediastenin ışınlanmaması mantığı; PET ile evreleme doğruluğunun yüksek olması, mikroskopik metastazın KT ile tedavi edilebilmesi ve mediatende devam eden mikroskopik hastalık varlığının sonuçları etkilemediği görüşüne dayanmaktadır.^[33]

Karşıt olarak Rosenman ve ark. selektif elektif nodal RT'yi savunmaktadır.^[35] PET'in 8 mm'den küçük lezyonları saptayamadığı, PET ve mediatinoskopide nodal metastaz olmasa da büyük tümörlü hastaların %8.3'ünde mediastinal hastalık bulunduğu bildirilmektedir.^[36] Ayrıca görüntülemeyen tümör depozitlerinin ancak ≤ 1 mm³ olması halinde KT ile sterilize edilebileceği belirtilmektedir. Lokorejyonel kontrol ile uzak yayılım arasında ilişki vardır. İzole nodal nükslerin az bildirilmesi, izlemde rutin görüntüleme yapılmamasına, rejyonel nüksün sistemik yayılım ile birlikte raporlanmasına ve tedavisiz nodal tümör depozitlerinin uzak metastaza yol açmasına bağlanabilir. Akciğer kanserinin lokal nüksünün salvaj tedavisi güç olup izole rejyonel nüksün elektif RT ile önlenmesi sonuçları artırabilir. Yaygın evrede profilaktif kranial ışınlama ile beyin metastazlarının azalması ve sağkalım artışının gösterilmesi de mikrometastazların eliminasyonu açısından ENI gerekliliğini or-

taya koymaktadır.^[31]

Primer tümör ve mediasten lenf nodlarının konglomere olması durumunda (KHAK'de çoğunlukla böyledir) farklı bir nodal alan tanımı güç olmaktadır. Bilinen hiler, subkarinal, mediastinal nodların ışınlanması ile tutulmamış nodların insidental olarak düşük doz radyasyon almalarının rejyonel nüks oranlarını azalttığı düşünülmektedir. Selektif elektif ışınlama ile tutulmamış nodlara insidental 45 Gy altındaki dozların yüksek mikroskopik tümör yükü olanlarda yetersiz kalabileceği bildirilmektedir.^[37] Ahmed ve ark. PET ile evrelendirilen KHAK'li 20 olguya, tutulu ve bir üst istasyon nodların dahil edilmesi ile selektif ENI uygulamışlardır. Bu çalışmada hedef volümde doz kapsanmasının arttığı, özafagus ve spinal kord dozunun azaldığı, akciğer toksisitesinin artmadığı (V5 artışı %4-6) ve nodal insidental 30 Gy'lik dozun nüksleri önlemede yeterli olduğu gösterilmiştir.^[38]

Yukarıdaki çalışmalara dayanarak KHAK'de izole nodal nüksleri önlemede ENI/ selektif ENI önerilmektedir.

Postoperatif RT (PORT)

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda cerrahi sonrası olguların %30'unda (%10-50) lokal başarısızlık görülmekte ve PORT ile lokal nükslerin azaltılması ve sağkalımın artırılması amaçlanmaktadır.^[1]

Akciğer kanserleri çalışma grubu; nod pozitif olgularda lokal-bölgesel nüksün RT ile %41'den %3'e düştüğünü bildirmiştir.^[39] Bu çalışmada; RT alanı; üstte suprasternal çentik, altta karinanın 5 cm altı, bronş güdüğü, aynı taraf hilus ve heriki mediasten vasküler gölgesi olarak tanımlanmış olup karşılıklı paralel alanlarla AP/PA 45 Gy, ardından off-cord alanlarla 5 Gy olmak üzere toplam 50 Gy uygulanmıştır. MRC randomize çalışmasında ise N2 olgularda tümör yerleşimine göre üstte heriki supraklaviküler bölge veya suprasternal çentik, altta ise karinanın 3 cm altı olacak şekilde belirlenen volüme 40 Gy/15 fx RT ile lokal nükslerin azaldığı gösterilmiştir.^[40] Her iki çalışmada da N2 olanlarda sağkalım faydası gösterilmiştir. PORT meta-analiz sonuçlarına göre; tam rezeke edilmiş erken evrede sağkalıma olumsuz etkisi nedeniyle PORT kulla-

nımı önerilmemektedir.^[41] Bu meta-analiz sonrası PORT gerekliliğini test eden birçok çalışma yapılmış olup SEER analizinde PORT ile N0-N1 hastalıkta sağkalımın azaldığı, N2'de ise arttığı gösterilmiştir.^[42]

Lokal kontrolde azalma ve sağkalım artışı gösterilmesine rağmen, RT'e bağlı toksisite nedeniyle PORT kullanımı sınırlı olmuştur. Karşı mediastinal nodların hedef volüme dahil edilmesi ile akciğer toksisitesi, 8 ve 9. istasyonların ışınlanması ile kardiyak toksisite artmaktadır. Radyoterapi tekniğindeki gelişmelerle birlikte konformal RT ile PORT uygulanmasının mortaliteyi artırmadığı bildirilmektedir. Yeni çalışmalarda tedaviye bağlı komplikasyonların %2'ye düştüğü ve evre I olgularda dahi komplikasyona yol açmadan 5040 cGy PORT dozu ile lokal nükslerin %23'ten %2.2'ye indiği, hastalısız ve genel sağkalımın arttığı gösterilmiştir.^[43,44]

Bir başka önemli nokta da PORT uygulanacak hastaların seçimi olup mikroskopik metastaz doğruluğu için nodal örnekleme önem taşımaktadır.^[45] Evrelendirme doğruluğu görüntüleme yöntemleri ile artmış olsa da intraoperatif çıkarılan ve metastaz bulunan lenf nodu sayısının prognoz ve sağkalım için önemi vurgulanmakta ve metastaz bulunmayan nodal istasyonların ışınlanma gerekliliği sorgulanmaktadır. ENI veya sadece patolojik tutulmuş lenf nodlarının 3D-CRT ile ışınlandığı randomize bir çalışmada gruplar arasında hedef volüm dışı nüks açısından fark bulunmamış olup (%3.4 ve %8.3), tutulu alan ışınlanması ile akciğer ve özafagus toksisitesinin azaldığı görülmüştür.^[46]

Küratif tedavi edilen akciğer kanserli olgularda hedef volüme sadece tutulu nodların dahil edilmesi postoperatif ışınlamalar için de sorgulanmakta olup gözlem ve 54 Gy PORT'un randomize edildiği LungART çalışması ile RT'nin lokorejyonel nüksleri önlemede etkisinin araştırılması planlanmıştır. Bu çalışmada hedef volüm bronş güdüğü, aynı taraf hilus, sol yerleşimde 5-6, sağ yerleşimde 4-7 ve tutulan nodun bir üst istasyonu dahil olacak şekilde planlanmış olup düşük doz alan akciğer volümünün ve toksisitenin artabileceği endişesiyle IMRT kullanımına izin verilmemiştir.^[47]

Güncel Faz II çalışmalar ile hedef volüm ve uygulanan RT tekniği sorgulanmaktadır. Kepka ve ark.nın çalışmasında konvansiyonel hedef volümle 2D planlamada 1-2, 3a, 3p, 5, 6, 8 nolu istasyonların istenen dozu yeterince almadığı görülmüştür.^[48] Aynı otör, 3D-CRT ile sınırlı mediastinal volümle PORT uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında kanser dışı ölümler, kardiyopulmoner fonksiyonlar ve yaşam kalitesi açısından fark olmadığını bildirmiştir.^[49] Haasbek ve ark. pnömonektomi yapılmış, N2'li 5 olguda 3D-CRT ve IMRT planlarını karşılaştırmıştır. Hedef volüm; bronş güdüğü, aynı taraf hilus, 4 ve 7. istasyonlar, sol yerleşimde 5 ve 6. istasyonlar, 8 ve 9. istasyon tutulumunda genişletilmiş volüm 5 mm sınırla alınmıştır. Bu çalışmada, konvansiyonel teknikle kalp dozunun anlamlı olarak arttığı, genişletilmiş hedef volüm varlığında organ kısıtlamalarının V5 akciğer dozu artmadan sadece IMRT ile sağlanabildiği gösterilmiştir.^[50]

Postoperatif RT'e KT eklenmesinin katkısı da araştırılmıştır. ECOG 3590 çalışmasında tam rezeke evre II-IIIa olgularda 54 Gy PORT ± sisplatin-etoposid KT'si ile alan içi nüksün %12-13 olduğu belirtilmekte olup KT'nin lokal nüks ve uzak metastaza katkısı gösterilememiştir.^[51] RTOG 9705 çalışmasında ise lokal nüks %15 olup PORT ile birlikte paclitaxel-carboplatin KT'sinin sinerjistik etki ile sağkalım üzerindeki değeri gösterilmiştir.^[52] Nod metastazı olanlarda RT+ KT ile sadece KT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise sınırlı mediasten volüm ışınlaması ile hem N1 hem N2 olanlarda PORT ile sağkalımın da arttığı gösterilmiştir.^[53]

Opere hastalarda gözlem koluna göre adjuvan KT'nin lokal nüksü önlemede katkısı Faz III çalışmalarda gösterilmiş olup PORT kullanımının bırakılmasına yol açmıştır.^[1] Öte taraftan KT almak uzak nüksü önlediğinden lokal nüksün gelişmesi için yeterli zaman bırakmaktadır. ANITA çalışmasında N2 olgularda KT'e RT eklenmesinin lokal nükse katkısı gösterilmiştir.^[54] IALT çalışmasında ise RT alanlarda kardiyovasküler yan etki veya 2. malignite artışı görülmediği ve postoperatif RT'nin yeni teknoloji ve sınırlı alanlarla güvenle verilebileceği vurgulanmaktadır.^[55] SEER analizinde sadece adjuvan KT almış N1 olgularda 5 yıl lokal nüks

%46 olup lokal nüksün %67'sinin önerilen RT alanı içinde olduğu görülmüştür.^[56]

Sonuç olarak, postoperatif ışınlamalarda tüm mediasten yerine sınırlı alanlarla selektif ENI yapılmasının lokal nüksü artırmayacağı ve toksisiteyi azaltacağı düşüncesi kabul görmektedir.

Sonuç

KHDAK'de sağkalım faydasını gösteren prospektif klinik veri olmadığından toksisite artışı nedeniyle ENI yaklaşımı randomize klinik çalışmalarla kanıtlanıncaya kadar kullanılmamalıdır. Küratif RT alan hastalarda tutulmuş nodlara bitişik tutulmamış istasyonlarının RT alanı içine dahil edilmesi kavramı (selektif ENI) KHAK için geçerli ve kabul gören bir yaklaşımdır. KHDAK'li olgularda da yüksek risk varlığında tutulmuş nodlar dışında ilk lenf nod drenaj bölgesi dahil olacak şekilde selektif ENI'ye gidiş vardır. Postoperatif ışınlamalarda ise tüm mediasten yerine sınırlı alanlarla selektif ENI yapılmasının lokal nüksü artırmayacağı ve toksisiteyi azaltacağı düşüncesi kabul görmekte olup LungART çalışmasının sonuçları beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Chang JY, Bradley JD, Govindan R, Komaki R. Lung. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: LWW; 2008. p. 1076-108.
2. Lagerwaard F, Senan S. Target volumes in non-small cell lung cancer. In: Jeremic B, editor. 8th ed. Advances in radiation oncology in lung cancer. Springer; 2005. p. 97-110.
3. Perez CA, Stanley K, Grundy G, Hanson W, Rubin P, Kramer S, et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1982;50(6):1091-9.
4. Emami B, Mirkovic N, Scott C, Byhardt R, Graham MV, James Andras E, et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. Lung Cancer 2003;41(2):207-14.
5. Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent

- chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):239-44.
6. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5557-61.
 7. Kepka L, Maciejewski B, Withers RH. Does incidental irradiation with doses below 50 Gy effectively reduce isolated nodal failures in non-small-cell lung cancer: dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1391-6.
 8. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-Cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):335-42.
 9. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(11):879-92.
 10. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(1):26-9.
 11. Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):119-130.
 12. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1352-8.
 13. Martel MK, Strawderman M, Hazuka MB, Turrisi AT, Fraass BA, Lichter AS. Volume and dose parameters for survival of non-small cell lung cancer patients. *Radiation Oncol* 1997;44(1):23-9.
 14. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, Mitra N, Evans T, Stevenson J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiation Oncol* 2010;95(2):178-84.
 15. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):78-86.
 16. van Elmpt W, Ollers M, van Herwijnen H, den Holder L, Vercoulen L, Wouters M, et al. Volume or position changes of primary lung tumor during (chemo-)radiotherapy cannot be used as a surrogate for mediastinal lymph node changes: the case for optimal mediastinal lymph node imaging during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(1):89-95.
 17. Kiricuta IC. Selection and delineation of lymph node target volume for lung cancer conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology based on surgical experience. *Strahlenther Onkol* 2001;177(8):410-23.
 18. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, Cox JD, Chang JY. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009;4:5.
 19. Kappers I, Klomp HM, Koolen MG, Uitterhoeve LJ, Kloek JJ, Belderbos JS, et al. Concurrent high-dose radiotherapy with low-dose chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer of the superior sulcus. *Radiation Oncol* 2011;101(2):278-83.
 20. Chapet O, Haken RK, Quint L, et al. Incidental irradiation to non-involved nodal stations in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with 3-D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):S474-S5.
 21. Zhao L, West BT, Hayman JA, Lyons S, Cease K, Kong FM. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):103-10.
 22. Kimura T, Togami T, Nishiyama Y, Ohkawa M, Takashima H. Impact of incidental irradiation on clinically uninvolved nodal regions in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with involved-field radiation therapy: does incidental irradiation contribute to the low incidence of elective nodal failure? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(2):337-43.
 23. Giraud P, De Rycke Y, Lavole A, Milleron B, Cosset JM, Rosenzweig KE. Probability of mediastinal involvement in non-small-cell lung cancer: a statistical definition of the clinical target volume for 3-dimensional conformal radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):127-35.
 24. Videtic GM, Belderbos JS, Spring Kong FM, Kepka L, Martel MK, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: small-cell lung cancer (SCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):327-34.
 25. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol*

- 2006;17(4):543-52.
26. Xia B, Chen GY, Cai XW, Zhao JD, Yang HJ, Fan M, et al. Is involved-field radiotherapy based on CT safe for patients with limited-stage small-cell lung cancer? *Radiother Oncol* 2012;102(2):258-62.
 27. Giuliani ME, Lindsay PE, Sun A, Bezjak A, Le LW, Brade A, et al. Locoregional failures following thoracic irradiation in patients with limited-stage small cell lung carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;102(2):263-7.
 28. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5(4):592-600.
 29. Hu X, Bao Y, Zhang L, Guo Y, Chen YY, Li KX, et al. Omitting elective nodal irradiation and irradiating postinduction versus preinduction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: interim analysis of a prospective randomized noninferiority trial. *Cancer* 2012;118(1):278-87.
 30. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15(3):893-900.
 31. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7):664-72.
 32. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(2):329-36.
 33. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, Fossella FV, Chang JY. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):e91-7.
 34. Kepka L, Baumann M. Radiotherapy in small cell lung cancer: limited volumes in limited disease and adding thoracic radiotherapy in extended disease? *Radiother Oncol* 2012;102(2):165-7.
 35. Rosenman JG, Xie L, Marks LB. Selective elective nodal irradiation: "let's head 'em off at the pass". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1208-10.
 36. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361(1):32-9.
 37. Marks LB, Prosnitz LR. Assessing the impact of elective regional radiotherapy on survival. *Cancer J Sci Am* 1999;5(2):92-100.
 38. Ahmed I, DeMarco M, Stevens CW, Fulp WJ, Dilling TJ. Analysis of incidental radiation dose to uninvolved mediastinal/supraclavicular lymph nodes in patients with limited-stage small cell lung cancer treated without elective nodal irradiation. *Med Dosim* 2011;36(4):440-7.
 39. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1986;315(22):1377-81.
 40. Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, Moghissi K, Yosef HM, Machin D. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1996;74(4):632-9.
 41. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. PORT Meta-Analysis Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002142.
 42. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Dettmerbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(19):2998-3006.
 43. Machtay M, Lee JH, Shrager JB, Kaiser LR, Glatstein E. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(19):3912-7.
 44. Trodella L, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 2002;62(1):11-9.
 45. Saji H, Tsuboi M, Yoshida K, Kato Y, Nomura M, Matsubayashi J, et al. Prognostic impact of number of resected and involved lymph nodes at complete resection on survival in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6(11):1865-71.
 46. Shi YS, Deng XG, Yan WP, Chen LH. Reduced irradiation target volume of mediastinal lymph node drainage in conformal radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer after thoracic surgery. [Article in Chinese] *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007;27(8):1224-6. [Abstract]
 47. Spoelstra FO, Senan S, Le Péchoux C, Ishikura S, Casas F, Ball D, et al. Variations in target volume definition

- for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4):1106-13.
48. Kepka L, Tatro D, Moran JM, Quint LE, Hayman JA, Ten Haken RK, et al. Designing targets for elective nodal irradiation in lung cancer radiotherapy: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1397-403.
49. Kepka L, Bujko K, Orłowski TM, Jagiello R, Salata A, Matecka-Nowak M, et al. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy. *Radiation Oncol* 2011;98(2):238-43.
50. Haasbeek CJ, Spoelstra FO, Lagerwaard FJ, van Sornsen de Koste, Verbakel JR, Slotman BJ, et al. Essential role for intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in post-pneumonectomy mediastinal radiotherapy for stage III-N2 non-small cell lung cancer: P3-177. *Journal of Thoracic Oncology* 2007;2(8):S755.
51. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000;343(17):1217-22.
52. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group-RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3480-7.
53. Zou B, Xu Y, Li T, Li W, Tang B, Zhou L, et al. A multicenter retrospective analysis of survival outcome following postoperative chemoradiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with N2 nodal disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(2):321-8.
54. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-27.
55. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(1):35-42.
56. Varlotto JM, Medford-Davis LN, Recht A, Flickinger JC, Schaefer E, DeCamp MM. Failure rates and patterns of recurrence in patients with resected N1 non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):353-9.