



Oligometastatik ve Oligoprogresif Hastalıkta Radyoterapi

Radiotherapy in Oligometastatic and Oligoprogressive Disease

Mihriban Erdoğan¹, Gönül Demir¹, Zeliha Güzelöz¹, Ferhat Eyiler¹, Cüneyt Ebruli¹, Olçun Ümit Ünal², Murat Keser², Mustafa Emiroğlu³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

Atf: Erdoğan M, Demir G, Güzelöz Z, Eyiler F, Ebruli C, Ünal OÜ, Keser M, Emiroğlu M. Radiotherapy in Oligometastatic and Oligoprogressive Disease. J Tepecik Educ Res Hosp 2023;33(1):1-6

Öz

Oligometastaz, lokalize hastalık ile yaygın hastalık arasında yer alan biyolojik spektrum içinde ara bir gruptur. Prognoz açısından yaygın evredeki olgulardan daha farklı bir seyirle karşımıza gelebilmektedir. Bu olgularda agresif lokal tedavinin yararını gösteren pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda, primeri kontrolde olan oligometastatik hastalıkta, tüm metastatik odakların lokal tedavisinin sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Bu derlemede çalışmalar ışığında oligometastatik hastalıkta radyoterapinin yeri irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oligometastaz, oligoprogresif hastalık, radyoterapi, steriotaksik radyoterapi, steriotaksik beden radyoterapisi

Abstract

Oligometastasis is an intermediate group in the biological spectrum between localized disease and metastatic diseases. In terms of prognosis, it may present with a different course than common stage cases. There are many studies have showing the benefit of aggressive local therapy in these cases. In these studies, local treatment of all metastatic foci was shown to prolong survival in oligometastatic disease with primary control. In this review, the role of radiotherapy in oligometastatic disease is discussed considering studies.

Keywords: Oligometastasis, oligoprogressive disease, radiotherapy, stereotaxic radiotherapy, tereotactic body radiotherapy

Giriş

Eskiden metastazlar sadece bir bölgede olsa bile, kanserin hematojen yolla vücuda dağılmış olduğu, lokal tedavi ile kanser hücrelerinin eradike edilemeyeceği ve kürden ziyade sistemik kemoterapi (KT) ile yaşam süresinin ya da kalitesinin uzatılabileceği kanaati hakimdi. Ancak 1995 yılında Hellman ve Weichselbaum⁽¹⁾ alternatif bir görüş ortaya attı: Spektrum teorisi ve oligometastaz. Bu teoriye

göre oligometastaz; lokalize hastalık ile yaygın hastalık arasında yer alan, biyolojik spektrum içinde ara bir gruptu. Lokal tedavi ya da tüm metastaz odaklarının ablasyonu ile uzun dönem sağkalım, hatta kür sağlanabilirdi. Ancak bu tanımda, primer odağın kontrol altında olup olmadığı göz önünde tutulmamıştı. Niibe ve Hayakawa⁽²⁾ 2010 yılında bu konuyu ele alarak oligorekürrens kavramını ortaya attılar. Bir hastanın oligorekürrens olarak kabul edilebilmesi için,



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zeliha Güzelöz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 373 89 21 **E-posta:** zelihaguzeloz@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3719-5748

Geliş tarihi/Received: 05.04.2021
Kabul tarihi/Accepted: 24.05.2021

primer odağın kontrol altında olması, genellikle tek organda, tek uzak metastaz varlığı ve lokal olarak tedavi edilebilir uzak metastaz varlığı gerekmektedir. Hastalığın kesin tanımı, çalışmalar arasında da çeşitlilik göstermektedir. Oligometastatik hastalık, genel anlamda "sınırlı ek metastatik yük" olarak kabul edilmektedir. Genelde metastatik odak sayısı 1-5 arasında tarif edilmiştir. Metastatik organ sayısı için de net bir ifade yoktur (sınırlı sayıda). Metastazlar senkron veya metakron görülebilmektedir. Senkron oligometastaz; (*de novo* presantasyon) primer tümörün tanısı esnasında, ≤ 5 metastatik lezyonun saptanması durumudur. Dolayısıyla primer tümör aktiftir. Metakron oligometastaz; primer tümörün iyileşmesinden sonra hastaliksiz bir dönemin olması ve sonrasında, ≤ 5 sınırlı sayıda metastaz gelişmesidir. Oligoprogresyon tanımı ise, metastatik hastalığın büyük kısmının sistemik tedavi ile kontrol altına alınması, ancak az sayıdaki bazı dirençli klonların progrese olması anlamına gelmektedir. Oligometastatik hastalıkta;

- Primer odak kontrolde ise,
- Metastatik lezyon sayısı ne kadar az ise,
- Tutulu organ sayısı ne kadar az ise (<2 bölge),
- Metakron oligometastazın ve uzun hastaliksiz dönemin varlığı ve
- KPS ≥ 70 olması durumunda prognoz daha iyi olmaktadır.
- Ayrıca tutulan metastatik organın ve primer tümörün tipinin de prognozda etkisi vardır.

Oligometastatik hastalıkta agresif lokal tedavinin yararını gösteren pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalardan biri, 2014 yılında Iyengar ve ark.'nın⁽³⁾ yayınladığı faz II çalışmadır. Cisplatin bazlı KT sonrası progresyon izlenen ve ≤ 6 beyin dışı metastatik lezyonu olan, 24 evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli (NSCLC) olgunun, tüm metastatik odaklarına stereotaksik vücut radyoterapisi (SBRT) ve progresyona kadar Erlotinib verilen bu çalışmada genel sağkalım 20,4 ay olarak bulunmuştur. Yeni gelişen 47 metastazın sadece 3 tanesi SBRT alanı içinde görülmüş, evre IV NSCLC'li olgularda, sistemik tedavi sonrası progresyon gözlenirse dahi, tüm metastatik odaklara lokal tedavi ile sağkalımı 6 aylardan 20 aya uzatmak mümkün olmuştur. Diğer bir çalışma Gomez ve ark.'nın⁽⁴⁾ 2016 yılında yaptığı faz II çalışmadır. Dört kür KT sonrası progrese olmayan ve ≤ 3 metastazı olan 49 evre IV NSCLC olgu, primer tümör lojuna ve metastazlara yönelik yerel tedaviye (n=25) karşın, izlem (n=24) olarak randomize edilmiştir. Radyoterapi yapılan olguların %48'ine

hipofraksiyonasyon ya da stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) uygulanmıştır. Lokal tedavi eklenen grupta, 8 aylık progresyonsuz sağkalım (PFS) avantajı sağlanmıştır (11,9'a karşılık 3,9 ay). Yeni metastatik odağın çıkma süresi de lokal tedavi eklenen grupta 6 ay kadar gecikmiştir (11,9'a karşılık 5,7 ay). Sonuç olarak oligometastatik hastalıkta primer tümör loju da dahil tüm metastatik odaklara lokal tedavi eklemek, progresyona kadar geçen süreyi uzattığı gibi, yeni metastaz gelişimini, yani metastatik süreci de yavaşlatmaktadır. Üçüncü bir çalışma, Trovo ve ark.'nın⁽⁵⁾ 2018 yılında yayınladığı faz II çalışmadır. Primeri kontrol altında, ≤ 5 metastazlı (oligometastatik) 54 meme kanserli olgunun tüm metastatik odaklarına radikal radyoterapi (RT) (44 olguya SBRT 30-45 Gy/ 3 fraksiyon, 10 olguya IMRT 60 Gy/25 fraksiyon) uygulanan bu çalışmanın amacı "Tüm metastatik odaklara radikal RT yapılırsa PFS %30'dan %50'ye yükselir mi?" sorusuna yanıt bulmaktır. Bu çalışmada 2 yıllık PFS %53 yıllık lokal kontrol (LC) %97 ve 2 yıllık sağkalım %95 olarak bulunmuştur. Grade 3 ve üzeri toksisite izlenmemiştir. Bu çalışmada da, metastatik odaklara radikal yaklaşım, ciddi yan etkiye sebep olmadan uzun dönem PFS'yi mümkün kılmıştır.

Diğer bir çalışma ise 2019 ASTRO da sunulan Oriole⁽⁶⁾ çalışmasıdır. Bu faz II çalışmaya, prostatı cerrahi ya da RT ile tedavi edilen ve sonrasında sınırlı (1-3) sayıda metastaz gelişen (oligometastatik) 54 prostat kanserli olgu dahil edilmiştir. Olguların bir kısmında, tüm metastatik odaklara SABR uygulanırken (n=35) diğer grup izleme (n=19) alınmıştır. Altı aylık izlem sonunda, lokal tedavisiz kontrol kolunda %61 oranında progresyon gözlenirken, bu oran SABR yapılan kolda %19 olarak bulunmuştur. Yine PFS izlem kolunda 5,8 ay iken, SABR yapılan grupta hastaların yarısı 1 yılı aşkındır progresyonsuz yaşamaktadır. Oriole çalışması çok yönlü düzenlenmiş bir çalışmadır. Bu çalışmada metastaz tespiti tüm vücut sintigrafisi (TVS), manyetik rezonans görüntüleme (MR) veya bilgisayarlı tomografi (CT) gibi konvansiyonel tetkiklerle yapılmıştır. Hastalara SABR öncesi ve 90 gün sonrası Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi (PSMA PET-CT) çekilmiş ancak doktorlarla paylaşılmamıştır. SABR yapılan hastalar içinde, SABR uygulanan metastazlar dışında, PET-CT'de ek lezyonu olmayan dolayısıyla total konsolidasyon yapılan olgularla, SABR uygulanan metastazlar dışında PET-CT'de ek lezyonları olan dolayısıyla subtotal konsolidasyon yapılan olgular karşılaştırılmıştır. Total konsolidasyon yapılan olgularda 6 ayda yeni metastatik odak gelişme oranı %16 iken, subtotal konsolidasyon yapılan olgularda bu oran

%63 olarak bulunmuştur. Yine uzak metastazsız sağkalım sırasıyla 29 ay ve 6 ay olmak üzere total konsolidasyon grubunda 4,8 kat daha iyi bulunmuştur. Belki de bu sonuçlarla, oligometastatik prostat kanserli hastalarda, artık subklinik metastatik odakları tespit edebilmek için PSMA PET-CT, yapılması kuvvetle önerilen bir tetkik haline gelecektir. Ayrıca SABR hastalarında tedaviden 90 gün sonra kan örneklemelerinde T hücrelerinde aşılardan sonra görülebilen değişiklikler tespit edilmiş ve bu haliyle SABR'nin prostat kanseri hastalarında sistemik bir bağışıklık tepkisini indükleyebileceğini gösteren ilk çalışma özelliğini de taşımıştır. Henüz SABR'den, oligometastatik hastalığı olan hastalar içinde, en çok kimin yararlandığını belirlememize yardımcı olacak bir biyobelirteç yoktur. Bu çalışmada aynı zamanda, dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA), likit biyopsi testi kullanarak analiz edilmiştir. Bu testte spesifik bir mutasyonun bulunması durumunda, SABR'nin yararlı olacağı grubu belirlemede, bize yol gösterebilecek bir veriye kavuşmuş olabileceğiz. Diğer bir faz II çalışma, 2019 yılında yayınlanan SABR-COMET⁽⁷⁾ çalışmasıdır. Primeri kontrol altında, 1-5 metastatik lezyonu olan 99 oligometastatik olgunun tüm metastatik lezyonlarına SABR ya da izlem yapılmıştır. Medyan sağkalım, 28 aya 41 ay olmak üzere SABR yapılan kolda 13 ay kadar uzamıştır. PFS'de ise SABR lehine 6 aylık avantaj vardır (12 aya karşılık 6 ay). Ancak SABR kolunda 3 olguda (%4,5) tedaviye bağlı ölüm görülmüştür. Bu olguların biri radyasyon pnömonisi, diğeri pulmoner abse ve diğeri perfore gastrik ülser olgularıdır. Sonuç olarak, primeri kontrolde olan oligometastatik hastalıkta, tüm metastatik odakların lokal tedavisi sağkalımı bir yılı aşkın bir süre uzatmakta ve progresyon süresini de 2 kat geciktirmektedir.

Beyin Metastazlarında Radyoterapi

1997 yılında RPA (Recursive Partitioning Analysis) sınıflaması ve 2008 yılında GPA (Graded Prognostic Assessment) sınıflamalarıyla, her beyin metastazının aynı prognoza sahip olmadığı; yaş, performans skoru, metastaz sayısı, primerin kontrolde olup olmaması, beyin dışı metastazların varlığı ve primer tümörün tipine bağlı olarak sağkalımın değişebileceği gösterilmiştir^(8,9). Tek beyin metastazında, üç randomize çalışmanın birlikte değerlendirildiği meta-analizde⁽¹⁰⁾; tüm beyin radyoterapisine (WBRT) cerrahi eklemek, her ne kadar iki randomize çalışmada sağkalımı artırdıysa da, istatistiksel olarak toplamda sağkalımı değiştirmemiş ancak fonksiyonel bağımsız sağkalımı anlamlı artırmıştır. Cerrahiye bağlı ciddi yan etki ise bildirilmemiştir.

Yine tek beyin metastazında, iki randomize çalışmanın değerlendirildiği 2017 yılında yayınlanan meta-analizde⁽¹¹⁾, WBRT'ye, stereotaksik radyocerrahi (SRS) eklemek tüm hastalar ele alındığında sağkalımı artırmamış ancak tek metastazı olanlarda sadece WBRT'ye göre sağkalımı 1,5 ay kadar artırmış (6,5 aya karşılık 4,9 ay, p=0,04), lokal nüksü de %73 oranında azaltmıştır. Tek beyin metastazında cerrahi ile SRS'yi karşılaştıran iki randomize çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde⁽¹²⁾ ise kanıt düzeyi düşük olmakla beraber; her iki grup arasında sağkalım ve hayat kalitesi farkı izlenmemiştir. Bu iki çalışma ile cerrahiye karşı SRS'nin etkinlik ve güvenilirliğine dair bir kanıt olduğu görüşüne varılmıştır. 2014 yılında beş randomize çalışmanın dahil edildiği meta-analizde⁽¹³⁾ ise 1-4 beyin metastazında cerrahi ya da SRS'ye WBRT eklemek; sağkalımı değiştirmemiş bununla birlikte herhangi bir intrakraniyal progresyon relatif riskini yılda %53 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Multipl beyin metastazlarında ise 11.898 hastanın dahil edildiği meta-analizde⁽¹⁴⁾ WBRT'ye SRS ek doz (boost) eklemek yalnız WBRT'ye göre, sağkalımı iyileştirmemiş ancak bir yıllık lokal kontrolü anlamlı olarak artırmıştır. SRS'ye WBRT eklemek ise yalnız SRS'ye göre lokal ve uzak beyin kontrolünü 2,7 kat artırmıştır. Ancak nörokognitif bozukluk artmıştır. WBRT'ye radyo duyarlaştırıcıların eklenmesi sağkalımı artıramamıştır. Beyin metastazlarında önerilen SRS dozları 1x15-24 Gy aralığındadır. Metastaz çapı <2 cm ise 24 Gy, 2-3 aralığında 18 Gy ve 3-4 cm ise 15 Gy önerilmektedir. Daha büyük lezyonlarda 3x8-10 Gy veya 5x6 Gy SBRT önerilmektedir. Hem radyasyon nekrozu hem de asemptomatik radyolojik değişiklikler için V12 Gy dozları önem arz etmektedir. V12 Gy volümü (V12Gy) >5-10 cm³ olduğu takdirde toksisite hızla artmaktadır.

Beyin metastazlarında cerrahi sonrası WBRT eklemek beyin içi kontrolü yaklaşık %50 oranında artırmakta ancak ciddi nörokognitif bozukluğa neden olmaktadır. Bu toksisiteden kaçınmak için postoperatif kaviteye SRS gündeme gelmiştir. 2017 yılında yayınlanan randomize çalışmada⁽¹⁵⁾ kavite SRS ile WBRT arasında genel sağkalım açısından fark yokken (12,2 aya karşılık 11,6 ay), 6 aylık değerlendirmede kognitif bozulma SRS grubunda %52, WBRT grubunda %85 bulunmuştur. Bununla birlikte SRS ile beyin içi tümör progresyonuna kadar geçen süre daha kısa (6,4 aya karşılık 27,5 ay) ve radyasyon nekrozu riski daha yüksek (%4'e karşılık %0) bulunmuştur. Kavite SRS/SBRT'sinde konturlamada kaviteye 2 mm marj verilmeli ve tedaviye postoperatif iki hafta sonra başlanmalıdır. Tümör için biyolojik etkin doz BED10 >48 Gy olmalıdır. SRS için önerilen doz 1x12-20 Gy, medyan 1x18 Gy'dir. Lezyon 3 cm den büyük

ise fraksiyone etmek gerekebilir; fraksiyone doz olarak 3x9 Gy (BED10: 51.3) veya 5x6 Gy (BED10:48 Gy) verilebilir. Kavite SRS ile nörokognitif bozulma daha az ancak WBRT'ye göre leptomeningeal hastalık (LMD) riski ve radyonekroz riski daha fazladır. Bu nedenle postoperatif kavite SRS yerine, preoperatif SRS yapılması gündeme gelmiştir. 2016 yılında yayınlanan retrospektif çalışmada⁽¹⁶⁾, preoperatif SRS ile postoperatif kavite SRS karşılaştırılmış, lokal nüks ve sağkalım oranları benzer çıkmıştır. Ancak semptomatik radyasyon nekrozu (2 yıllık: %16,4'e karşılık %4,9, p=0,010) ve LMD (2 yıllık: %16,6'ya karşılık %3,2, p=0,010) preoperatif SRS kolunda daha düşük çıkmıştır. Preoperatif SRS konturlenmesi tümöre 0 mm marjla ve cerrahiden 48 saat önce yapılması önerilmiştir. WBRT sonrasında oluşacak nörokognitif bozulmayı azaltmak için yapılan hipokampal koruma (HA) (4 ayda kognitif bozulma HA'da %7, koruma olmaksızın %30) ve eş zamanlı memantine (6 ayda kognitif bozulma memantine kullanımında %53,7'ye karşılık plasebo %64,9) kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir^(17,18). HA ve memantin birlikte kullanıldığı 2020 yılında yapılan faz III çalışmada ise KPS \geq 70, 518 hastaya WBRT-memantine ya da HA-WBRT+memantine uygulanmıştır. Nörokognitif azalma riski HA-WBRT kolunda daha az çıkmıştır (0,74; %95 CI, 0,58 to 0,95; p=0,02). Dördüncü ayda fark (%23,3 v %40,4; p=0,01) daha belirgindir. Her iki grup arasında OS, PFS, toksisite farkı bulunmamıştır. Sağkalım beklentisi >4 ay olan hastaların bu uygulamadan fayda görebileceği vurgulanmıştır⁽¹⁹⁾.

Akciğer Metastazlarında RT

Akciğer metastazlarında standart tedavi cerrahidir. Ancak metastazektomi için, kardiyopulmoner rezervin yeterli olması, primer tümörün kontrolde olması, ekstra pulmoner hastalığın olmaması ve cerrahi tekniğinin uygulanabilir olması gerekmektedir. Cerrahinin mümkün olmadığı bu gibi durumlarda SBRT bir tedavi seçeneğidir. Akciğer metastazlarında SBRT ile %80-90 lokal kontrol sağlanmaktadır. SBRT başarısında tümör volümü ve verilen doz önem arz etmektedir. Lezyon 3 cm'den küçük ise ve BED10>100 Gy ise başarı artmaktadır. Sıklıkla akciğer metastazlarında kullanılan dozlar: 30-60 Gy/3, 40-48 Gy/4 ve 50-60 Gy/5 fraksiyonlardır. Radyasyona bağlı akciğer toksisitesi; radyasyon pnömonisi ve pulmoner fibrosizden oluşur. SBRT çalışmalarında grade 3/4 radyasyon pnömonisi (RP) oranları %3-5 oranında görülebilmektedir^(20,21).

Karaciğer Metastazlarında RT

Karaciğer (Kc) metastazları en sık kolorektal tümörlerde (KRC) ortaya çıkar. KRC'lerde %30-70 oranında Kc metastazı

görülebilir. Kc metastazlarında medyan sağkalım 6-12 ay iken cerrahiye uygun hastalarda metastazektomi ile sağkalım 40-53 aya kadar uzamaktadır⁽²²⁾. Bu hastaların komorbidite, teknik zorluk, olumsuz tümör faktörleri gibi nedenlerle ancak %10-50'si cerrahiye uygundur. Cerrahi uygulanamayan olgularda SBRT alternatif bir tedavidir. Kc'nin radyasyona tolerasyonu düşüktür ve radyasyona bağlı Kc hastalığı (RBKH) için risk teşkil eder. RBKH: Radyoterapiden 2-4 hafta sonra alkalen fosfataz ve Kc enzimlerinde artış ile başlayan Kc yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilen bir durumdur⁽²³⁾. Hayatı tehdit eden tüm bu senaryolar tüm Kc'in radyasyona maruziyet ile oluşur. Ancak kısmi ışınlamada bu durum son derece nadirdir. 3-6 farkda verilen SBRT çalışmalarında \geq G3 toksisite oranları %1-10, RBKH oranları <%1 civarındadır⁽²⁴⁾.

Radyobiyojik çalışmalara göre Kc paralel bir organdır. Dolayısıyla önemli olan Kc'nin ortalama dozudur. Kc >700 cm³ <15 Gy/3 fraksiyon olmalıdır.

Kc SBRT için endikasyonlar:

- Karnofsky 70 ve üzeri
- 3 ve altında lezyon sayısı
- Lezyonların boyutu \leq 3 cm
- Kritik yapılara >8 mm uzak (mide, duodenum, ince barsak)
- Kc fonksiyonları N
- Serbest Kc volümü >1.000 cm³

Kc metastazlarında, doz artıktıkça lokal kontrol artmaktadır. Çalışmalarda SBRT ile 1 yıllık lokal kontrol %70-90 aralığındadır. Önerilen dozun \geq 48 Gy/3 fraksiyon üstünde olmasıdır⁽²⁵⁾. Lezyon çapı <3 cm olduğunda önerilen doz 48-60 Gy/3 fraksiyon, sıklıkla kullanılan doz 3x20 Gy'dir. Lezyon çapı 3-6 cm ise önerilen doz 60-75 Gy/3 fraksiyondur. En çok gözlenen G2 yan etki ise SBRT'den sonraki 3 ay içinde geçici Kc enzim yüksekliğidir⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Kemik Metastazlarında RT

Kemik metastazlarında eksternal radyoterapi, kemik metastazı yönetiminde çok önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalarda tek fraksiyonda uygulanan dozlarla, birden fazla uygulanan fraksiyonlar arasında (1x8 Gy, 5x4 Gy, 10x3 Gy) arasında ağrı yanıtı açısından fark bulunmazken, tek fraksiyonda tekrar ışın yapma gerekliliği daha fazla görülmüştür (%20 versus %8, p<0,00001)⁽²⁹⁾. Eksternal RT ile yanıt oranları %60 civarındadır. Ancak daha ablatif dozlarla lokal kontrolü artırırken, ağrıya yanıt oranını

artırıp, yanıt süresini uzatabilir miyiz? Günümüzde kemik metastazlarında SBRT için üç ana endikasyon sayabiliriz. Bunlar; ikincil ışınlamalar, oligometastatik hastalık ve oligoprogresif hastalık. SBRT çalışmalarının çoğunda lokal kontrol %85'in, ağrı yanıtı ise %75'in üzerinde bulunmuştur. Vertebra dışı kemik metastazlarında yapılan çalışmalarda 18-24 Gy/1, 18-30 Gy/3, 40-50 Gy/5 fraksiyon dozlar kullanılmıştır⁽³⁰⁾. Vertebra dışı kemik metastazlarında, tek fraksiyonda 16 (≤ 4 cm) ya da 12 Gy (> 4 cm) SBRT ile 10 fraksiyonda toplam 30 Gy konvansiyonel radyoterapinin karşılaştırıldığı randomize, prospektif faz II çalışmada hem ağrı yanıtı (3. ay %72'ye karşılık %49 ve 9. ay %77'ye karşılık %46) hem de lokal kontrol SBRT kolunda daha yüksek bulunmuştur⁽³¹⁾. Vertebra kemik metastazlarında ise "Spine Oncology Study Group'un" uzlaşısı raporu ile belirlediği Spinal neoplastik instabilite skoru⁽³²⁾ radyoterapiden önce hangi lezyonlarda cerrahi konsültasyonu istemek gerektiğini belirlemektedir. Bu skorlamada; lezyonun lokalizasyonu, ağrının karakteri, kemik lezyonun tipi, radyolojik vertebral hizalama (alignment), vertebra korpus destrüksiyon derecesi ve posterolateral vertebral elementlerin tutulumu olmak üzere 6 faktör değerlendirilmekte ve sonrasında skor 7'den büyükse cerrahi görüşü istenmesi önerilmektedir. Vertebral SBRT de kullanılan şemalar: 16-24 Gy/1, 24 Gy/2, 24-27 Gy/3 ve 30-35 Gy/5 fraksiyondur. En sık 1x16 Gy veya 1x18 Gy tercih edilmektedir. SRS hedefinin 6 mm üstünde ve altında medulla spinalis volümünün %10'unu, 10 Gy altında olmalıdır.

Bununla birlikte, 2019 ASTRO da sunulan NRG-RTOG 0631 faz III çalışmasında, 1-3 vertebra metastazlı olgularda 16-18 Gy /1 fraksiyon SBRT ile 1x8 Gy konvansiyonel radyoterapi karşılaştırılmış ve ağrı yanıtında bir fark bulunamamıştır⁽³³⁾. SRS ile konvansiyonel RT'yi, lokal kontrol açısından irdeleyen meta-analiz ise 2020 yılında yayınlanmıştır. Bu meta-analizde 37 çalışma, 3.237 olgu ve 4.911 lezyon değerlendirilmiştir. Lezyonların %43,8'üne tek fraksiyonda SRS (S-SRS), %19,7'sine birden fazla fraksiyonda SRS (M-SRS) ve %36,5'ine konvansiyonel RT uygulanmıştır. Bir yıllık lokal kontrol S-SRS, M-SRS ve RT grubunda sırasıyla %92,9, %82 ve %81 olarak bulunmuştur ($p=0,007$). Alt grup olarak, yeni lezyonlara bakıldığında ise lokal kontrol S-SRS grubunda %95,5 ve RT grubunda %83,6 ($p=00,007$) olarak daha yüksektir. Bu çalışma konvansiyonel RT'ye kıyasla SRS ile doz artırımının lokal kontrolü artırdığını gösteren bir çalışma olmuştur. SRS'de BED10 için her 10 Gy'lik doz artışı lokal kontrolü %5 arttırmıştır. Ancak vertebral kompresyon fraktürü S-SRS grubunda M-SRS grubuna göre daha fazla görülmüştür (%19,5'e karşılık %9,6 $p=0,039$)⁽³⁴⁾. İkincil

vertebral ışınlamalarda karşımıza sıklıkla çıkmaktadır (spine α/β : 2). En sık kullanılan ikincil ışınlama dozları 5x6 Gy ve 3x8-9 Gy dir. İkincil ışınlama yapılan çalışmalarda %66-90 oranında lokal kontrol ve %65-80 ağrı yanıtı sağlanmış olup, toksisite olarak vertebra kompresyon fraktürü %12 (en fazla tek fraksiyonda), semptomatik myelopati %1,2 oranında görülmüştür. G3-4 toksisite izlenmemiştir⁽³⁵⁾.

Surrenal Metastazlarda RT

Yayınlarında SBRT ile >90 lokal kontrol oranları vardır. SBRT doz olarak 36 Gy/3 fraksiyon, 40 Gy/5 fraksiyon dozlar kullanan çalışmalar mevcuttur. Ancak optimal doz hakkında kesin veri yoktur. Ancak BED $10>100$ Gy olması önerilmektedir⁽³⁶⁾.

Sonuç

Oligometastatik hastalıkta SBRT, non-invaziv, iyi tolere edilebilen ve etkin bir tedavi yöntemi olarak gün geçtikçe yerini daha da güçlendirecek gibi durmaktadır. Doğru hasta seçimi tedavi başarısında anahtar rol oynamaktadır. Bundan sonraki çalışmalar, ablatif tedavilerden, gerçekten yarar görecektir bu alt grubu tanımlamaya yönelik olacaktır. İleriye dönük yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi Uygulamalar: M.Er., G.D., O.Ü.Ü., M.E., Konsept: M.Er., G.D., Z.G., M.K., Dizayn: M.Er., Z.G., F.E., O.Ü.Ü., Veri Toplama veya İşleme: M.Er., Z.G., F.E., M.K., Analiz veya Yorumlama: M.Er., G.D., F.E., C.E., M.E., Literatür Arama: M.Er., C.E., M.K., Yazan: M.Er., G.D., C.E., O.Ü.Ü., M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol 1995;13:8-10.
2. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. Jpn J Clin Oncol 2010;40:107-11.
3. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4:e173501.
4. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with

- oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1672-82.
5. Trovo M, Furlan C, Polesel J, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiation Oncol* 2018;126:177-80.
 6. Phillips R, Lim SJ, Shi WY, et al. Primary Outcomes of a Phase II Randomized Trial of Observation Versus Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer (ORIOLE). *ASTRO abstract*. 2019;105:681.
 7. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2051-8.
 8. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
 9. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510-4
 10. Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson H. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2005:CD003292.
 11. Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD006121.
 12. Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martínez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012086.
 13. Soon YY, Tham IW, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD009454.
 14. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD003869.
 15. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1049-60.
 16. Patel KR, Burri SH, Asher AL, et al. Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery* 2016;79:279-85.
 17. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3810-6.
 18. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15:1429-37.
 19. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38:1019-29.
 20. Ricco A, Davis J, Rate W, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. *Radiat Oncol* 2017;12:35.
 21. Siva S, Slotman BJ. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Lung Metastases: Where is the Evidence and What are We Doing With It? *Semin Radiat Oncol* 2017;27:229-39.
 22. Bengmark S, Hafström L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969;23:198-202.
 23. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:810-21.
 24. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1585-91.
 25. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117:4060-9.
 26. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572-8.
 27. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:336-42.
 28. Comito T, Clerici E, Tozzi A, D'Agostino G. Liver metastases and SBRT: A new paradigm? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015;20:464-71.
 29. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:4-12.
 30. Bedard G, McDonald R, Poon I, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-spine bone metastases--a review of the literature. *Ann Palliat Med* 2016;5:58-66.
 31. Nguyen QN, Chun SG, Chow E, et al. Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:872-8.
 32. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:E1221-9.
 33. Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, et al. Radiosurgery compared to external beam radiotherapy for localized spine metastasis: Phase III results of NRG Oncology/RTOG 0631 2019;105:S2-3.
 34. Singh R, Lehrer EJ, Dahshan B, et al. Single fraction radiosurgery, fractionated radiosurgery, and conventional radiotherapy for spinal oligometastasis (SAFFRON): A systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncol* 2020;146:76-89.
 35. Myrehaug S, Sahgal A, Hayashi M, et al. Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine* 2017;27:428-35.
 36. Couñago F, Luna J, Guerrero LL, et al. Management of oligometastatic non-small cell lung cancer patients: Current controversies and future directions. *World J Clin Oncol* 2019;10:318-39.