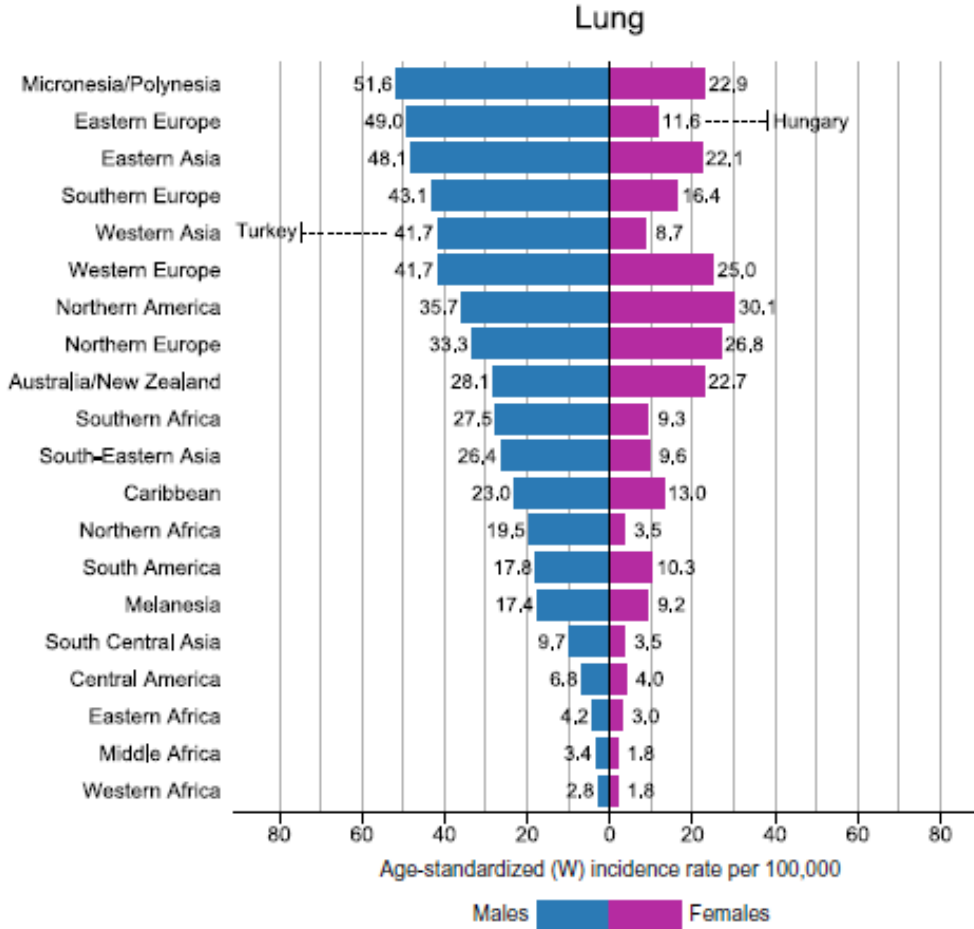


AKCİĞER KANSERİ ve RADYOTERAPİ

**Doç. Dr. Süreyya Sarıhan
UÜTF, Radyasyon Onkolojisi AD**

Globocan 2020 Akciğer kanseri insidansı



Sağlık Bakanlığı 2017 Akciğer kanseri insidansı

Erkek 259/100 bin	Kadın 187/100 bin
%21,7 Akciğer	%25,5 Meme
%13,4 Prostat	%11,9 Tiroid
%9,8 KRK	%8,1 KRK
%7,7 Mesane	%6 Akciğer
%5,6 Mide	%5,6 Uterus

	Dünya	ABD	Türkiye
İnsidans			
E	1	2	1
K	3	2	4
Ölüm			
E	1	1	1
K	2	1	4

Akciğer kanseri patogenezi

Biyoloji, prognoz ve tedavi açısından iki başlıkta incelenir (WHO 2015)

Küçük hücreli dışı akc CA (KHDAK) - %80

* **Skvamöz (YEH'li) CA (%29)**

* **Non-skvamöz CA:** adenoCA (%32), large cell undiferansiye, diğer

Nöroendokrin tümörler (NET)

- %20

Tipik karsinoid

low grade

%2

Atipik karsinoid

intermediate grade

%0.2

Large cell nöroendokrin CA

high grade

%3

Küçük hücreli akc CA

- **high grade**

%15



Doğru evreleme en önemli kriter - 2018 AJCC - 8. evreleme

- Evreleme klinik ve patolojik olarak yapılır
- İyi bir evreleme basit ve pratik olmalıdır (T tümör, N nod, M metastaz)
 - * en uygun tedaviyi belirleme
 - * prognozu tahmin etme
 - * tedavi sonuçlarını karşılaştırma

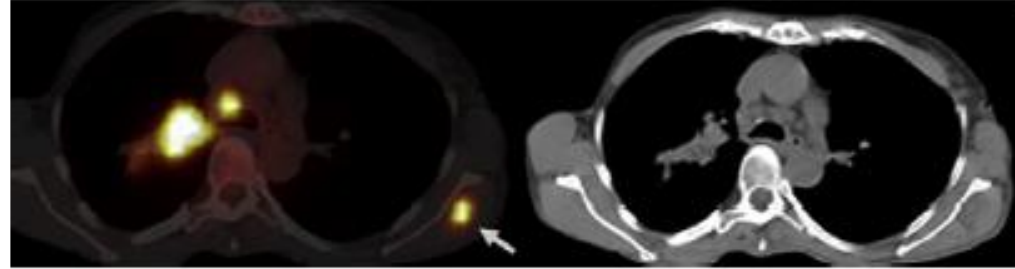
PET/CT klinik evrelemede standart (%83-100 duyarlılık, %63-90 özgüllük)

- * neoplastik hücrelerde glukoz transportu artmıştır $\Rightarrow$ malign & nonmalign ayrımı yapar
- * yüksek anatomik çözünürlük ve metabolik bilgi sağlar
- * **Standart uptake value (SUV) > 2.5 malignite için anlamlı**

1- Tanı

2- Evreleme evre %25-50 olguda değişir

- * cerrahiye uygunluk
- * metastaz
- * mediastinal lenf nodları

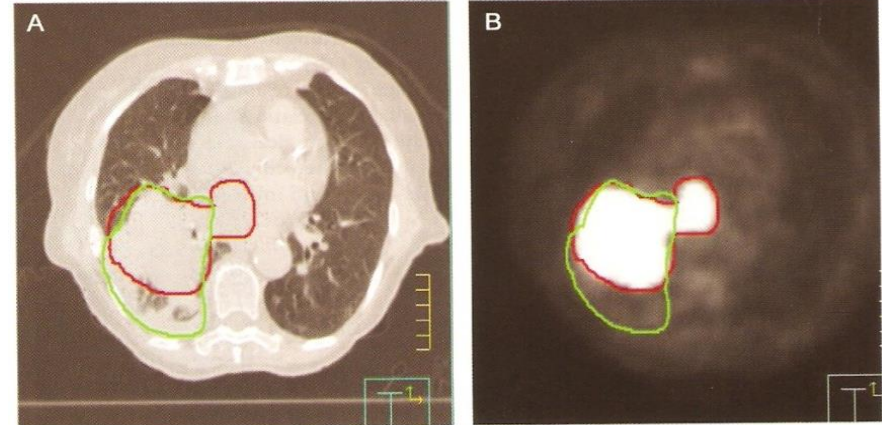


3- Tedavi planlaması

tedavi kararı %16
hedef volüm %44 değişir (atelektazi & tm)

4- Tedavi yanıtı ve izlemde nüksü tanıma

- * Metabolik yanıt sağkalımı artırır
- * nüksü erken tanır
- * cost-efektif



Prognozu etkileyen faktörler ve tedavi kararı



Klinik kötü prognostik faktörler (KPF)

- * İleri evre
- * Karnofsky performans durumu (KPS) ≤ 70
- * Kilo kaybı ($\geq \%5$ / 3 ay)

≥ 2 PF ile sağkalım azalır (* Stinchombe 2009)

5 yıl GSK %5
 %19

- Yaş > 60
- Erkek
- Non-skumöz CA
- Grad
- Aile öyküsü
- Sigara paket-yıl > 30
- Hb < 13 gr/dl
- Serum albumin < 3.5 gr/dl

Biyolojik PF – prediktif, sistemik tedaviye yanıtı belirler

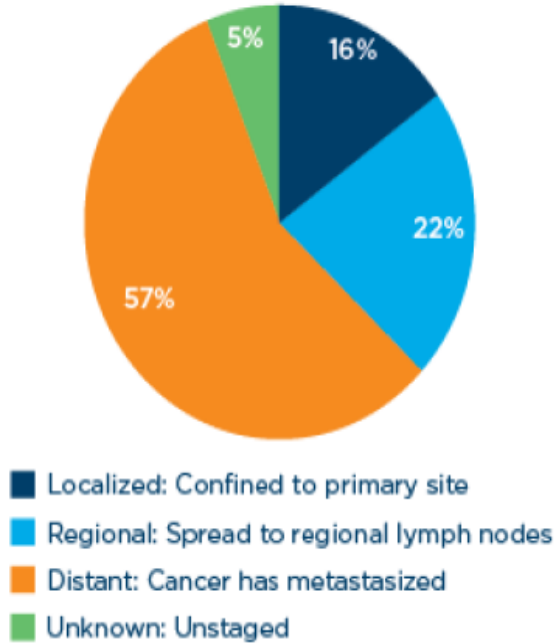
❖ EGFR exon 19 del, exon 21 mut	%10-20 (Asya %50)
❖ KRAS mutasyonu	%20-30
❖ ALK re-arrangement	%5
❖ ROS1 re-arrangement	%1-2
❖ BRAF mutasyonu	%1-2
❖ NTRK füzyon	%0.2
❖ MET mutasyonu	%3-4
❖ RET re-arrangement	%1-2
❖ Programlanmış hücre ölümü reseptörleri	%25-60

Akciğer kanseri tedavisiz yaşam süresi

KHDAK	- 4-5 ay	- 1 yıl %14
	T1 (LCSG-1995)	- 5 yıl % 6
	Lokal ileri evre	- 2 yıl % 0
	İleri evre	- 4-6 ay
KHAK	- sınırlı evre	3 ay
	- yaygın evre	1 ay

Akciğer kanseri tedavi ile yaşam süresi

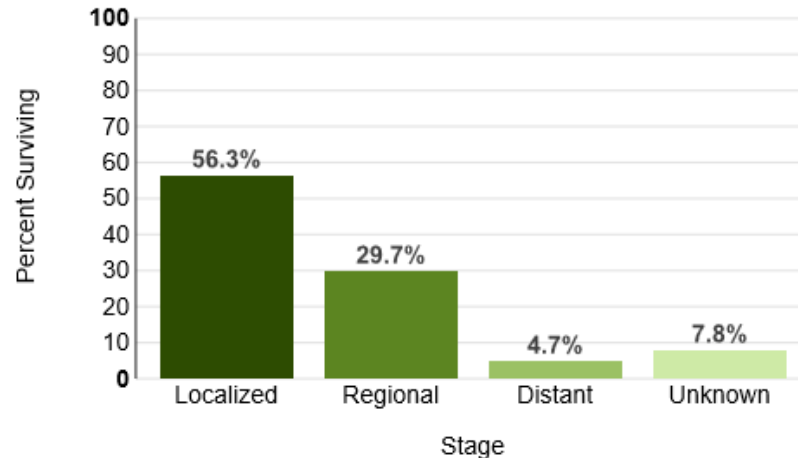
Percent of Cases by Stage



- 22% of patients have Stage III NSCLC at diagnosis
- The majority of patients are unresectable
- All patients have a chance to be cured

TNM 8th edition

5-Year Relative Survival



NCCN 2022

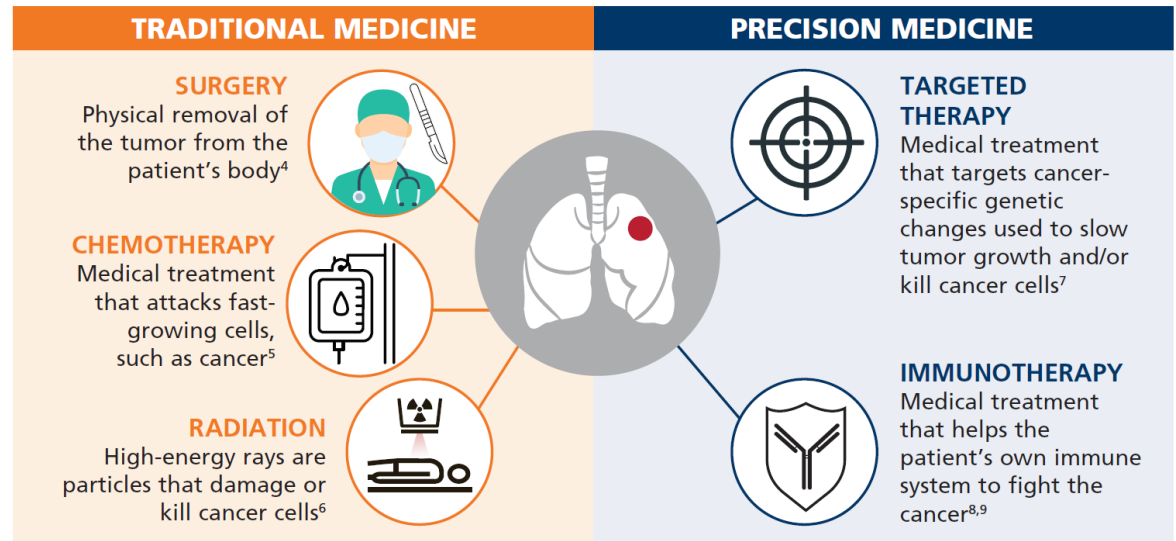
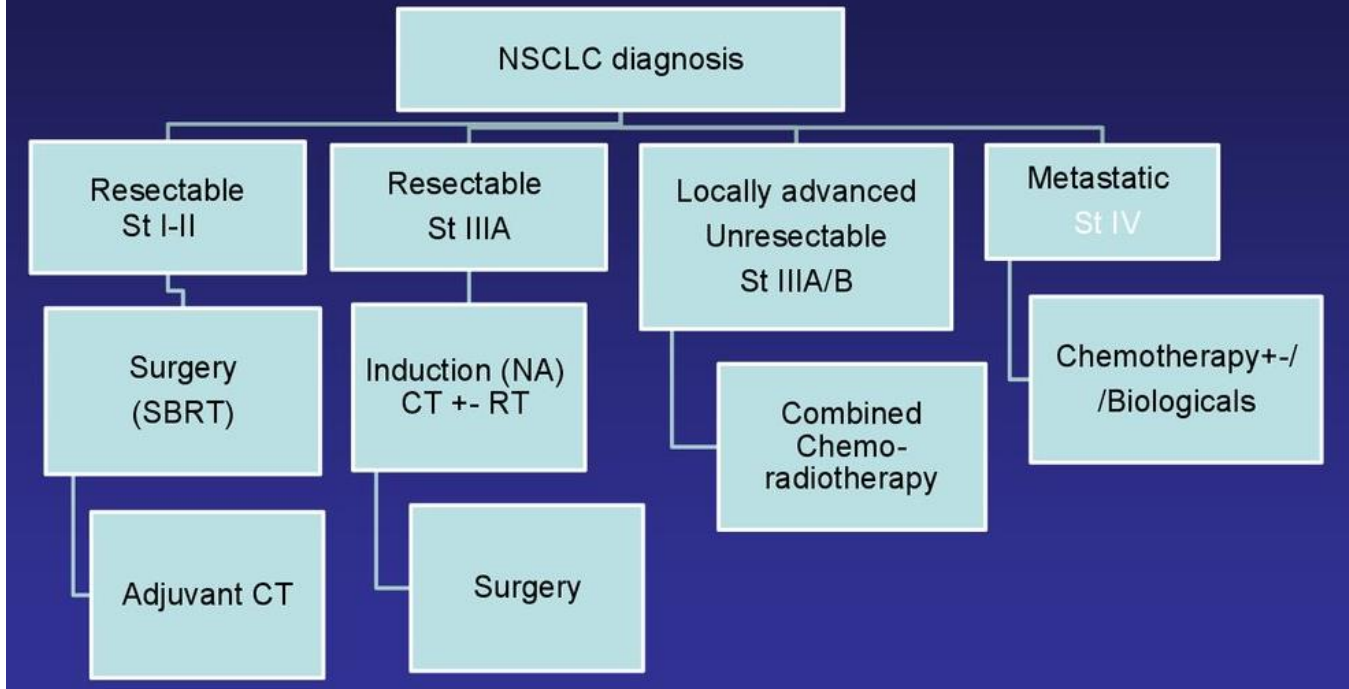
%61,4

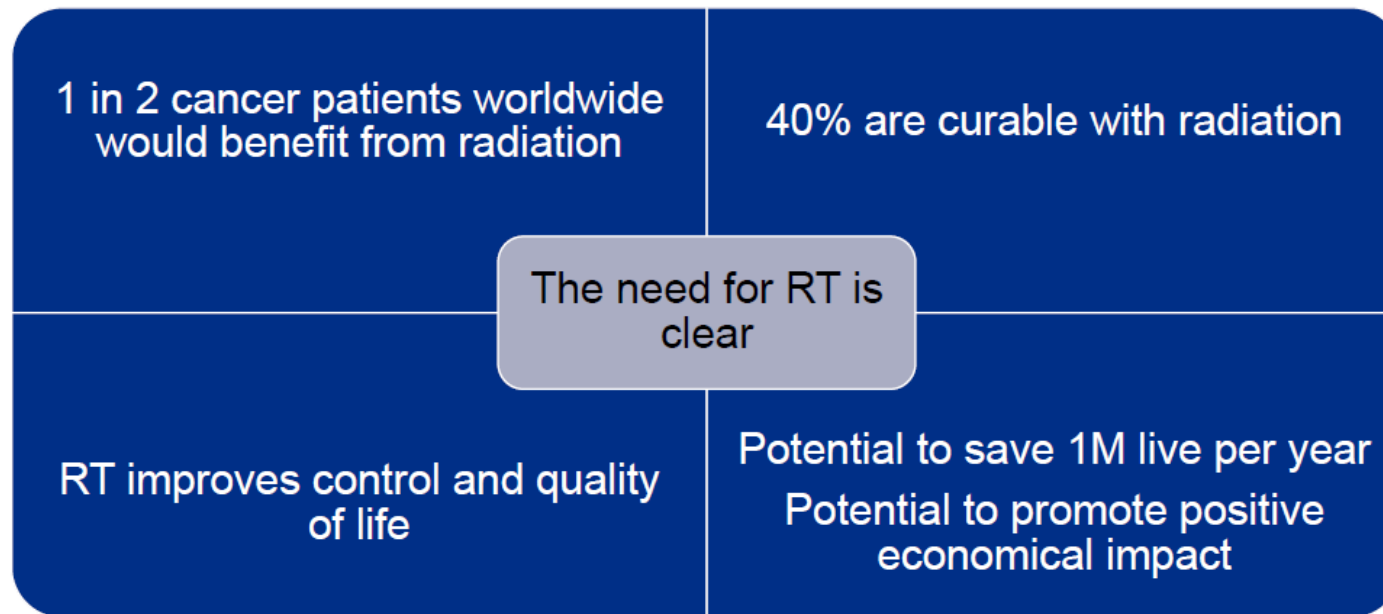
%34,5

%6,1

%14.6

Treatment algorithm





Akciğer kanserinde radyoterapi (RT)

1960'lardan buyana 60 yıldır kullanılmaktadır

* Liu W, Trans Lung Cancer Res, 2019; 8 (Suppl 2): S163-S171

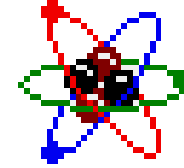
Akciğer kanserinde

Optimal RT utilization rate: %62-82

Actual RT utilization rate: %52

RADYOTERAPİDE KAVRAMLAR

- 1895 “Wilhelm Conrad Roentgen” X ışınını buldu
- 1896 “Henri Becquerel” tarafından «radyoaktivite» keşfedildi
- 1898 “Pierre ve Marie Curie” «radyoaktivite» varlığı kanıtlandı



RADYASYON ONKOLOJİSİ

Radyasyonun tedavi amacıyla kullanıldığı klinik ve bilimsel bir disiplindir

- ❖ İlk radyoterapi (RT) uygulaması 1899’da başladı
- ❖ Türkiye’de ilk RT uygulaması 1903 yılında başladı

Radyasyon atom tarafından enerjinin yayılması ve boşluk içinde iletilmesidir

iyonizan ve **non-iyonizan** olarak iki tiptir

- tedavide **iyonizan radyasyon** kullanılır
- elektromanyetik - X ışını, foton
- parçacık - elektron, α , β , nötron, proton, iyon

Absorbe doz birimi “Gray” - 1 Gray (Gy) = 100 cGy

Konvansiyonel eksternal RT (eksternal beam RT = EBRT)

günde 1 fraksiyon (fx) - haftada 5 gün
fx dozu - 1.8 - 2 Gy
toplam doz - 60-70 Gy / 5-7 hafta – uygulanır

Biyolojik eşdeğer doz (BED)- Tümör ve normal dokuda radyasyonun biyolojik etkisi farklıdır
Gy ile ifade edilir

RADYOTERAPİDE ÖNEMLİ PARAMETRELER

Uygulama amacına göre

- * **Küratif RT** – hastalığı tamamen yok etmeyi amaçlar
- * **Palyatif RT**- hastalık semptomlarını gidermeyi amaçlar
- * **Konsolidasyon RT**- yaygın evrede yanıt varsa lokal kontrol amacıyla
- * **Profilaktik (Prevantif) RT**- olası metastaz/ nüksün önlenmesi
(profilaktik kranyal ışınlama = PKI)

Uygulama zamanına göre

- * **Adjuvan RT** ⇒ Herhangi bir tedavi sonrası
- * **Neo-adjuvan RT** ⇒ Herhangi bir tedavi öncesi
- * **Eşzamanlı uygulama** ⇒ Radyo-kemoterapi / Kemo-radyoterapi

Uygulama tipine göre

- * **Eksternal radyoterapi** - vücut dışından uygulanan RT
- * **Brakiterapi** - vücut boşlukları veya doku içine radyasyon kaynağı yerleştirilir
- * **Steriotaktik RT (SBRT, SABR)** - birden çok ışın demetinin tek bir odakta toplanması

RT KARARI

1- RT endikasyonu nedir ? * Prospektif, randomize, faz III çalışmalar- kanıta dayalı tedavi

- Lokal kontrolün (LK) artırılması ?
- Kür olasılığının artırılması ?
- Spesifik semptomların giderilmesi ?
- Yaşam kalitesinin artırılması ?

* **RT ile birlikte** ⇒ **Sistemik ted, Cerrahi ?**

2- RT amacı nedir ?

1- **Küratif RT** – En az yan etki ile hastada kür sağlanması

2- **Palyatif RT** – spesifik semptomların giderilmesine yönelik (ağrı, kanama, obstrüksiyon, vb)

3- Tedavi volümü ne olmalıdır?

sadece kitle ?

mikroskobik yayılım ? (SCC 6 mm, adenoCA 8 mm)

± lenfatik drenaj ?

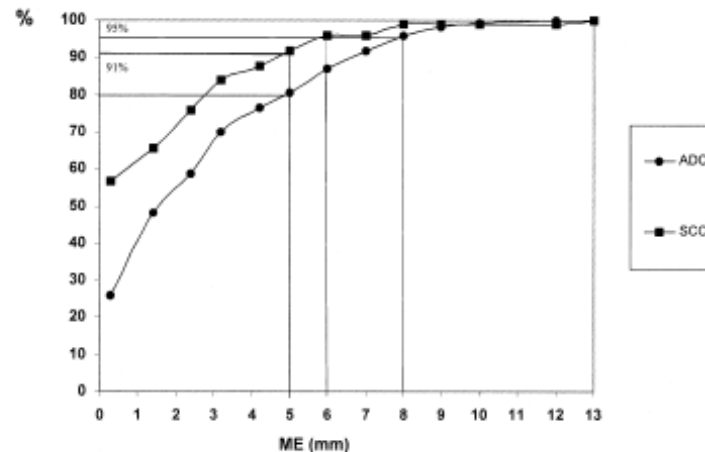
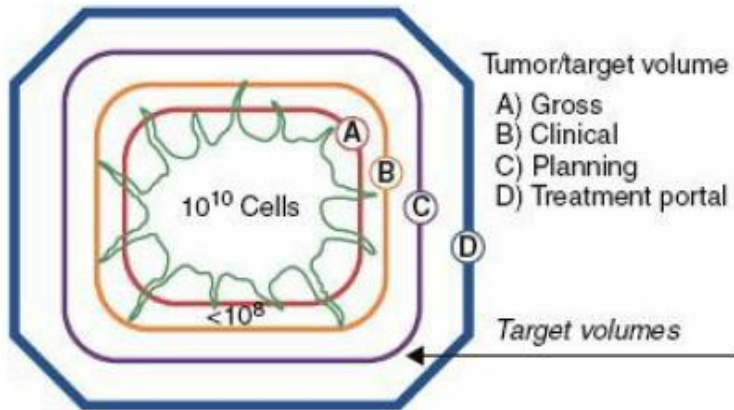
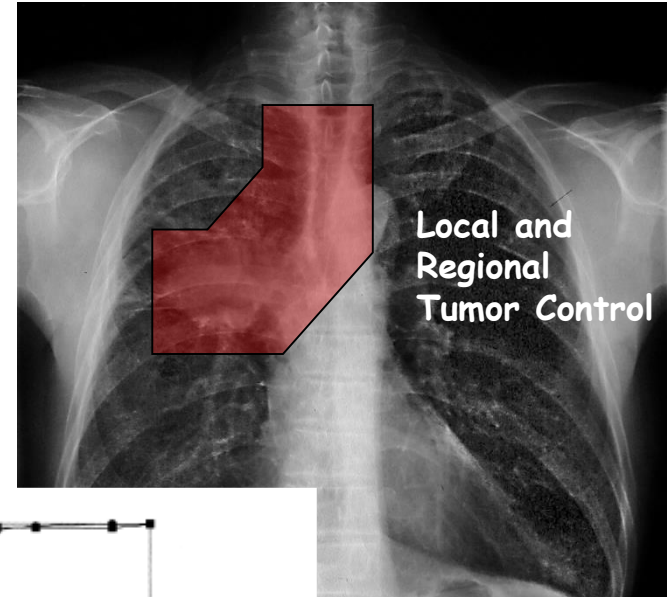


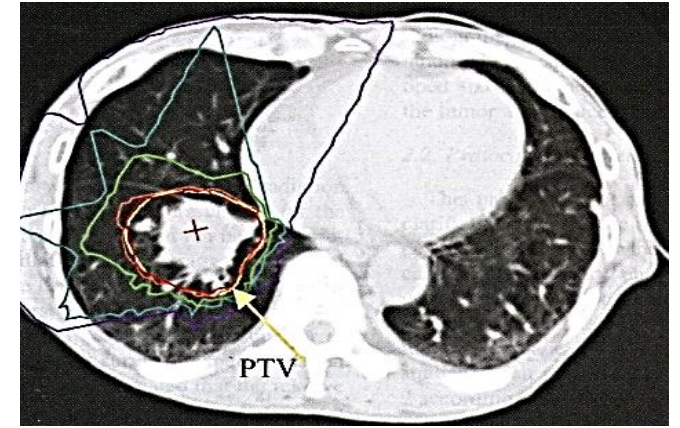
Fig. 4. Cumulative distribution of microscopic extension (ME) in the adenocarcinoma (ADC) and in the squamous cell carcinoma (SCC) groups.

4- Tedavi tekniği ne olmalıdır?

Eksternal RT - Co⁶⁰, LINAC ile uygulanır

- * Üç boyutlu konformal (3DCRT)
- * Yoğunluk ayarlı (IMRT / VMAT)
- * Steriotaktik RT

Brakiterapi - radyoaktif implantlar ile intrabronşial



5- Tedavi dozu ne olmalıdır?

* RT doz seçimi kompleks bir konu

günlük fraksiyon (fx) dozu

fx sayısı

toplam doz

doz hızı (cGy/dk)

tedavi süresi

konvansiyonel RT (günde 1 kez)

|||| | |||| | |||| | |||| | |||| |

hiperfraksiyone RT (günde 2-3 kez, süre aynı veya kısa)

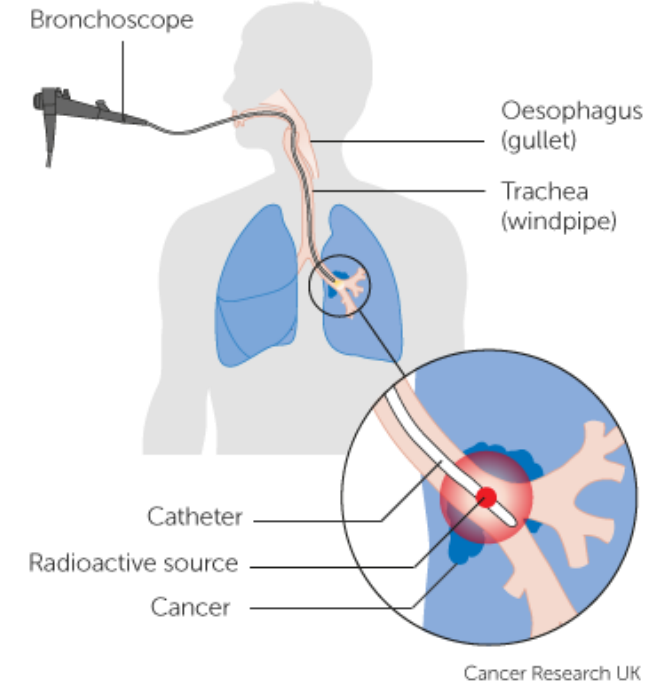
|||| | |||| | |||| | |||| | |||| |
|||| | |||| | |||| | |||| | |||| |

hipofraksiyone RT (günlük doz yüksek, süre kısa)

|||| | |||| | |||| | |||| |

Steriotaktik RT

|||| |



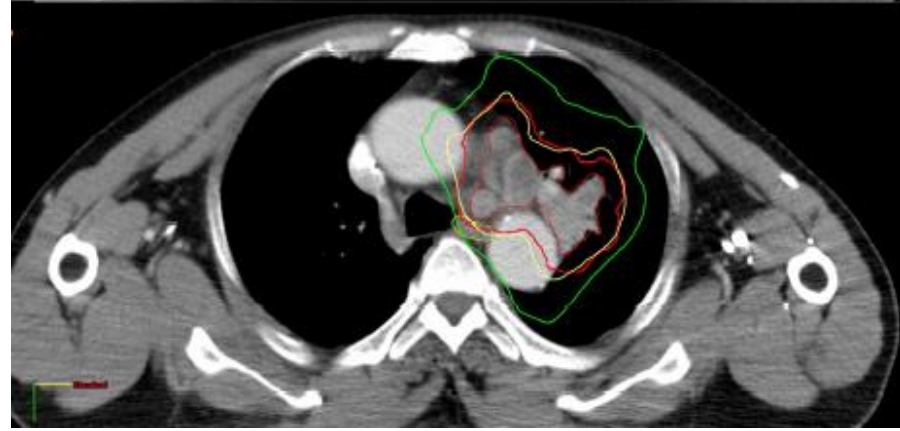
Radyasyon nasıl etki eder (radyobiyojoloji)

* Kanser hücreleri ile normal hücreler arasında “**radyosensitivite**” ve “**tamir yeteneği**” farklıdır

Radyoterapi ile tümör hücreleri ölürken hasara uğrayan normal hücreler daha kısa sürede ve daha fazla iyileşme göstererek yaşamlarını devam ettirirler

• **Küratif RT**

- Çevredeki normal dokulara en az hasarla tümör volümüne istenilen dozun doğru bir biçimde verilmesi
- Tümörün eradikasyonu
- Kabul edilebilir bir bedel ile yaşamın uzatılması
- Yüksek bir yaşam niteliği sağlanması



Klinikte bunu her zaman sağlayamayız !!!

- **Tümörün yok edilmesi ile birlikte normal dokularda oluşacak hasar belli bir noktaya kadar kabul edilebilir**

RT doz kararı radyobiyojik prensiplere göre verilir

- 1- tümör kontrolünde doz-yanıt ilişkisi
- 2- normal doku toleransı

* **RTOG 7301, Perez 1987**, kT1-3N0-2
unrezektable 365 olgu, randomize çalışma

lokal nüks 40 Gy %58
50 Gy %49
60 Gy %35 → **60 Gy standart !**

* Akciğer CA

tümörü yok etmek için

⇒ 100 Gy gerekir

normal doku toksisitesi nedeniyle

en fazla ⇒ 74 Gy verilebilir

* Tolerans doz

mean doz / maksimum doz / volüm doz
konvansiyonel RT ve SBRT için farklıdır

Table 5. Normal Tissue Dose-Volume Constraints for Conventionally Fractionated RT with Concurrent Chemotherapy*

OAR	Constraints in 30–35 fractions
Spinal cord	Max ≤50 Gy
Lung	V20 ≤35%–40% [†] ; MLD ≤20 Gy
Heart	V50 ≤25%; Mean ≤20 Gy
Esophagus	Mean ≤34 Gy; Max ≤105% of prescription dose; V60 ≤17%; contralateral sparing is desirable
Brachial plexus	Median dose ≤69 Gy

Table 3. Maximum Dose Constraints for SABR*

OAR/Regimen	1 Fraction	3 Fractions	4 Fractions	5 Fractions
Spinal cord	14 Gy	18 Gy (6 Gy/fx)	26 Gy (6.5 Gy/fx)	30 Gy (6 Gy/fx)
Esophagus	15.4 Gy	27 Gy (9 Gy/fx)	30 Gy (7.5 Gy/fx)	105% of PTV prescription [^]
Brachial plexus	17.5 Gy	24 Gy (8 Gy/fx)	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	32 Gy (6.4 Gy/fx)
Heart/ pericardium	22 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34 Gy (8.5 Gy/fx)	105% of PTV prescription [^]
Great vessels	37 Gy	NS	49 Gy (12.25 Gy/fx)	105% of PTV prescription [^]
Trachea & proximal bronchi	20.2 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34.8 Gy (8.7 Gy/fx)	105% of PTV prescription [^]
Rib	30 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	40 Gy (10 Gy/fx)	NS
Skin	26 Gy	24 Gy (8 Gy/fx)	36 Gy (9 Gy/fx)	32 Gy (6.4 Gy/fx)
Stomach	12.4 Gy	NS	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	NS

Erken evre akciğer kanseri

Tedavi seçimi

- ❖ KPS
- ❖ Komorbidite
- ❖ Cerrahi mortalite riski
- ❖ Yaşam kalitesi
- ❖ Hasta tercihi
- ❖ Ekonomik durum

• Tanıda %20'si cerrahiye uygun - cerrahi ile 5 yıl GSK %45-65

* **adjuvan KT** – wedge rez, yetersiz lenf nodu diseksiyonu, >4 cm, kötü diferansiye, viseral plevra tutulumu, vasküler invazyon

NSCLCCG- 2010 meta-analiz - 5 yıl GSK %4 artar

* **adjuvan IT-** **IMpower 010- Wakelee 2021-** EII-IIIA, postop rand, 32 ay izlem

	<u>atezo</u>	<u>BSC</u>
ortanca DFS (n: 882)	42 ay ↑	35 ay
PD-L1 ≥ %1 - DFS (n: 476)	-	35 ay
G3-4 yan etki	%22 ↑	%11.5

Erken evre akciğer kanseri

* adjuvan (postoperatif) RT

cerrahi sonrası lokorejyonel nüks %20-50
PORT ile lokal nüksün azaltılması
GSK'ın artırılması amaçlanır

* Billiet meta-analiz 2013

≤ 54 Gy ve modern teknoloji ile tedavi komplikasyonları %2'ye iner
5 yıl nüks %30'dan %10'a azalır, GSK %13 artar

* LungART rand, 2021

501 olgu, %91 PET/CT evreleme, 3DCRT
3 yıl DFS %47 vs %44 Ø
geç G3-4 kardiyopulm toks %11 vs %5

- ** Çalışma dönemi 2007-2018
- ** IMRT ile akc V20 ve MLD azaldığı gösterildi
- ** ENI kullanılmamaya başlandı
- ** sistemik tedavi uzak metastazı önler
lokal nüksün önlenmesi ön plana çıkar

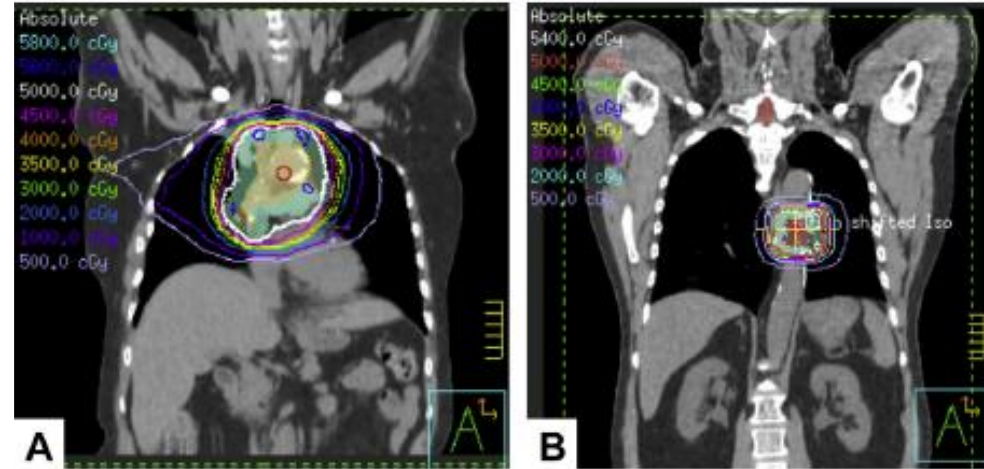
NCCN 2022 rehberi

minimize the risk of locoregional complications after high-dose RT.

In PORT, the CTV includes the bronchial stump and high-risk draining lymph node stations.⁹⁴ Standard doses after complete resection are 50 to 54 Gy in 1.8 to 2 Gy fractions, but a boost may be administered to high-risk regions including areas of nodal extracapsular extension or microscopic positive margins.^{62,63,95} Lung dose constraints should be more conservative, because tolerance appears to be reduced after surgery. The ongoing European LungART trial provides useful guidelines for PORT technique.⁹⁶

Table 2. Patterns of failure in selected series of resected NSCLC

Nodal status	Locoregional relapse	Distant relapse
N ₀ (12–15)	6–17%	18–30%
N ₁ (12, 13, 16)	9–28%	22–64%
pN ₂ (10, 12, 13, 16, 17)	17–41%	70%
cN ₂ (18, 19)	14–54%	38–55%



Erken evre akciğer kanseri – SBRT

“Stereotaksi” sözcüğü Yunan/ Latin etimolojiye dayanır

Greek:

“Stereo” 3-dimentional

“Taxis” system (taxis)

Latin:

“Tactic” = to touch (tactus) (düzenlemek)

«Radyasyonun spesifik bir hedefe yoğunlaştırılması»

- DNA hasarı
- stroma-epitel-endotel hasarı
- immunmodülatör etki

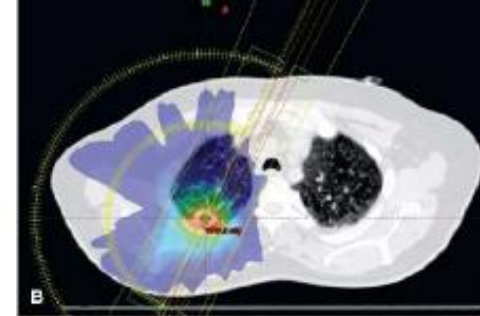
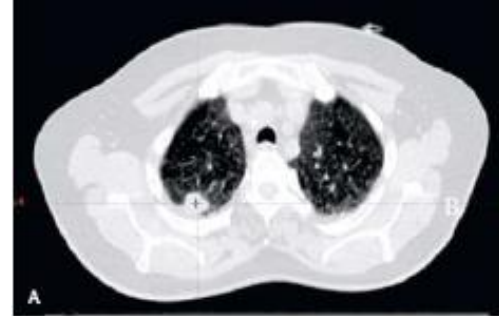
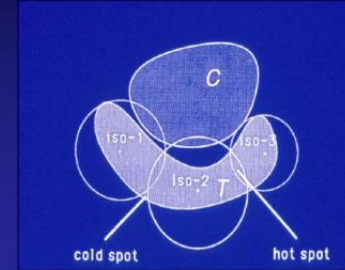
- ✓ ileri yaş, komorbid (KOA, KHV) medikal inop, cerrahi istemeyen olgularda
- ✓ sınırlı akciğer metastazında
- ✓ primer kübrabl ise kemik-KC-beyin-adrenal metastazında
- ✓ Biyolojik eşdeğer doz (BED) ≥ 100 Gy
- ✓ 1-5 fx uygulanır

* **Haque W 2018-** NCI- 23088 olgu, kT1-2aN0M0 histolojik verifiye KHDAK

ortanca GSK - konvansiyonel RT 28 ay
SBRT 39 ay ↑

Multiple Shot Treatment Planning

Cross-fire → Rapid dose fall-off



Erken evre akciğer kanseri – SBRT

* **Faz I Mc Garry 2005-** kT1-2N0M0 KHDAK, 47 olgu
maximum tolere edilen doz

< 5 cm 22 Gy x 3 fx

5-7 cm 20 Gy x 3 fx

} LK %80

* **Faz II Timmerman 2006-**

70 olgu, kT1-2N0M0, KHDAK, 60-66 Gy/3 fx

G3-5 toksisite periferik %17

santral %46

} 2 yıl LK %95

* **Onishi 2004,** 245 med inop EI olgu, 18-75 Gy/1-22 fx

BED ≥100 Gy - nüks azalır %8 vs %26

GSK artar %88 vs %69

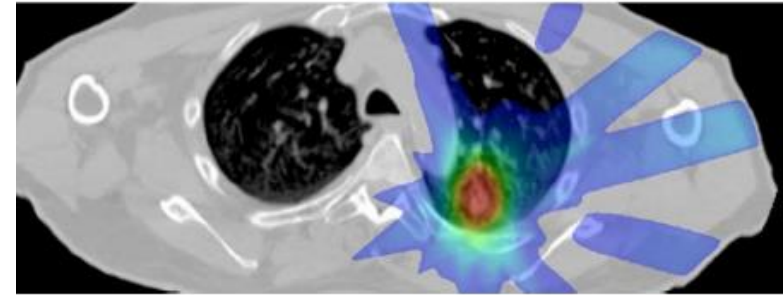


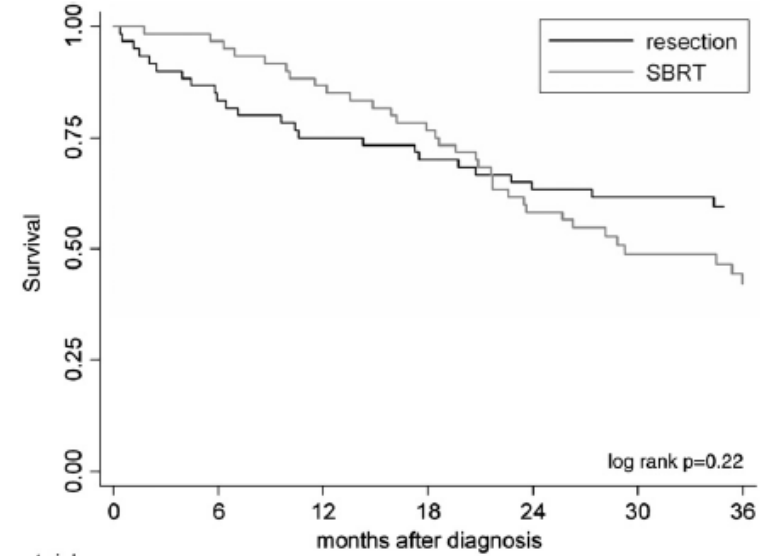
TABLE 51.4 Select Prospective Studies of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Peripheral Medically Inoperable And Operable Early Stage (T1-2 N0) NSCLC, Comparator Arm of Randomized Studies Included When Applicable

Study*	N	Dose/Fraction	Median F/u (mo)	Tumor Control	Survival	Toxicity
Medically Inoperable						
RTOG 0236	52	60 Gy/3 fx	48	93% (5-y)	40% (5-y)	13% Gr 3/4, no G5
JCOG 0403	100	48 Gy/4 fx	47	87% (3-y)	60% (3-y)	12% Gr3/4, no G5
RTOG 0915	39	34 Gy/1 fx	30	97% (1-y)	61% (2-y)	10.3% Gr 3+
	45	48 Gy/4 fx		93% (1-y)	78% (2-y)	13.3% Gr 3+
SPACE	49	66 Gy/3 fx	37	42% (3-y PFS)	54% (3-y)	7% G3, no G4/5
	53	70 Gy/35 fx		42% (3-y PFS)	58% (3-y)	13% G3, no G4/5
Medically Operable						
RTOG 0618	26	54 Gy/3 fx	48	96% (4-y)	56% (4-y)	8% G3, no G4/5
JCOG 0403	64	48 Gy/4 fx	67	85% (3-y)	54% (5-y)	5 G3 events, no G4/5
STAR* / ROSEL	31	54 Gy/3 fx, 50 Gy/4 fx or 60 Gy/5 fx	40	96% (3-y)	95% (3-y)	10% G3, no G4/5
	27	Surgery		100% (3-y)	79% (3-y)	44% G3-4, 1 (4%) G5

Erken evre akciğer kanseri – SBRT vs cerrahi

* **Palma 2011 (Hollanda):** 120 olgu, ≥ 75 yaş, %64 T1

	<u>cerrahi (60)</u>	&	<u>SABR (60, pat tanı %47)</u>
30 gün mort	%8.3		%1.7
3 yıl GSK	%60		%42 Ø

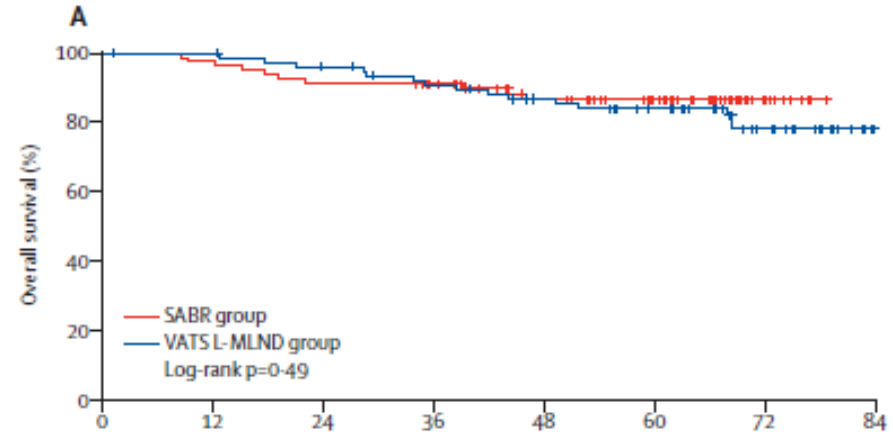


* **Zhang 2014- Çin, review, EI, 63 çal, 864 olgu**
operabl ise yaşa göre 5 yıl GSK SBRT = cer

SBRT	%41 (daha yaşlı)
Lobektomi	%66
SLR	%72

* **Chang 2021, STARS** 80 olgu, ≤ 3 cm, 54 Gy/3 fx, bx+
5 yıl GSK SBRT (4DCT) %87
VATS-L-MLND %84 Ø

cerrahi öncesi %60 EBUS ile N0 olmasına rağmen
cerrahide %10 N+ bulunmuş ve adj KT almış



Erken evre akciğer kanseri – SBRT vs cerrahi

* Cao 2019- metanaliz, 23 çalışma

cerrahi ile GSK artmış (lobektomi-wedge rez) > SBRT

* Mayne 2021 - covid19 dönemi

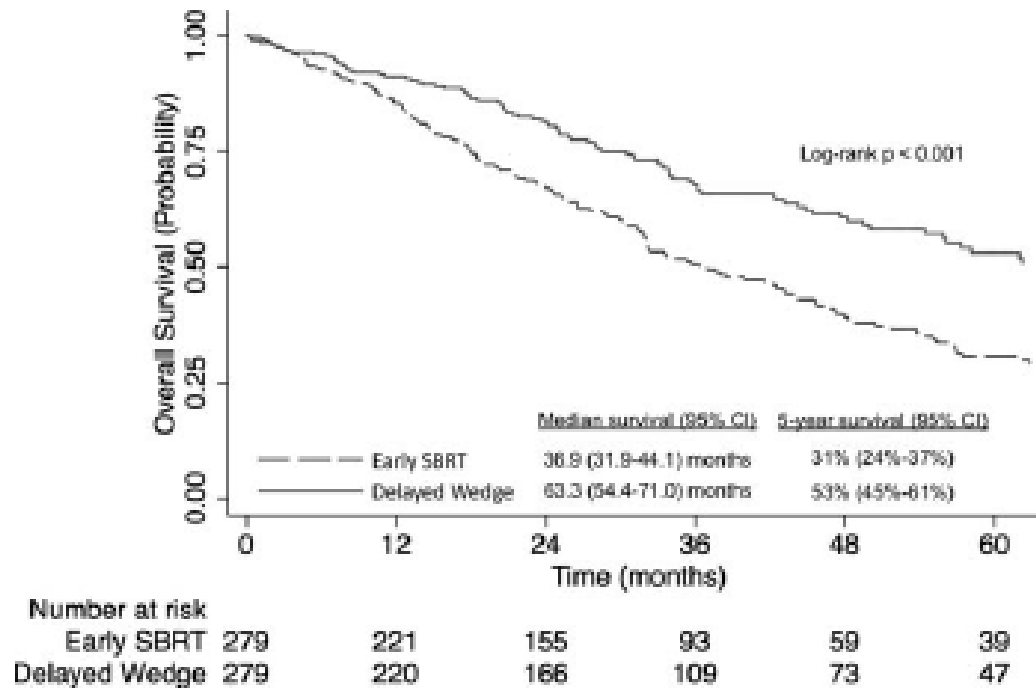


FIGURE 3. Kaplan-Meier analysis of overall survival for propensity score-matched patients with stage IA NSCLC who received early SBRT (0–30 d after diagnosis) versus delayed wedge resection (90–120 d after diagnosis). NSCLC indicates non-small-cell lung cancer; SBRT, stereotactic body radiotherapy.

Preoperatif (neoadjuvan, indüksiyon) RT

- * **preop ted ile amaç** - unrezektabl olguları rezektabl hale getirmek
potansiyel rezektabl olgularda tümörün küçültülmesi
mediastinal lenf nodlarında sterilizasyon sağlamak
mikrometastatik hastalığı eradike etmek

R0 rezeksiyon + nodal downstaging ile sağkalım artar !
tümörde rezidü oranı $\leq$ %10 ise sağkalım artar !

❖ neoadj kemoRT - **nodal downstaging %15-25**

- * **RTOG 9309/INT0139 (Albain 2009)** Faz III, EIIIA, T1-3, pN2
neoadj eşzamanlı kemo-RT 45 Gy $\pm$ cer R0 rezeksiyon %71

en iyi 5 yıl GSK	pN0 (%46)	%41	&	%24
	pTY (%18)	%42		

- * **SAKK 16/00 study, 2014-** Faz III, EIIIA-N2, 232 olgu
neoadj KT
neoadj ardışık kemo-RT 44 Gy – R0 rez, yanıt, pTY $\uparrow$ ancak sağkalımda fark yok !

❖ neoadj KT - **nodal downstaging < %10**

- * **NSCLCCG 2014- meta-analiz** - EIIIA, 5 yıl GSK %5 fayda (%20 $\rightarrow$ %25)
- * **NADIM study 2020-** EIIIA 46 olgu - neoadj KT + nivolumab – pTY %63 (26/41 rezeke olgu)
3 yıl GSK %91

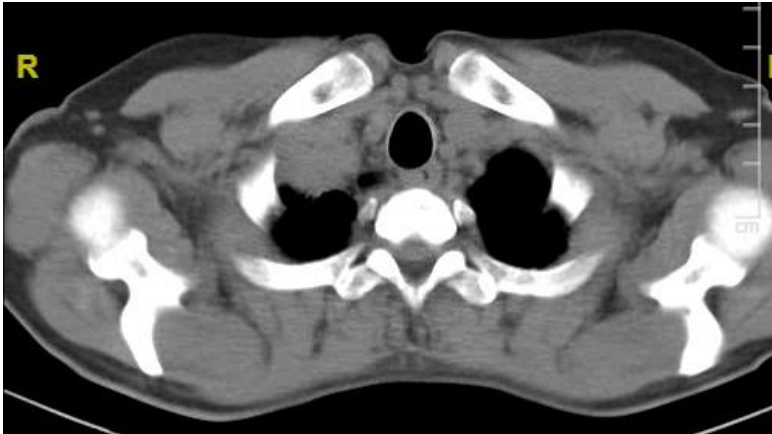
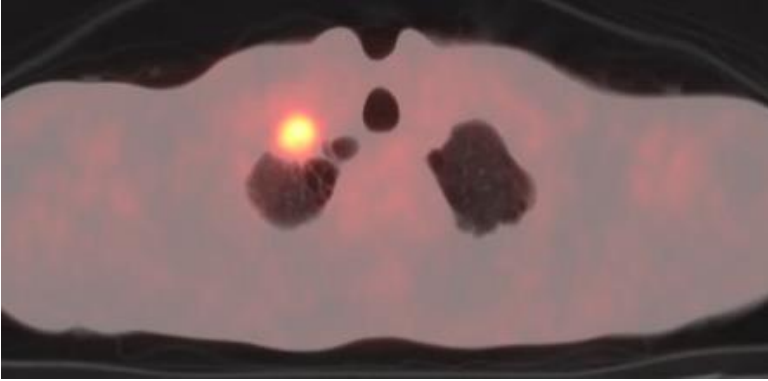
T1-3, minimal invaziv T4
N1, bulky olmayan ve tedavi öncesi doğrulanmış pN2
SFT uygun, pnömonektomi düşünülmeyecek hastalar
neoadj tedavi + cerrahi'ye adaydır !

Preoperatif RT/ kemo-RT ile en iyi sonuç **superior sulcus tm** elde edilmektedir

- **Shahian 1987** - preop RT + cerrahi ile fonksiyonel sonuçlar

	Ağrı paly	Omuz mobilizasyonu	Nör fonks
Mükemmel	%80	%70	%30
İyi	%10	%10	%60
Kötü	%10	%20	%10

- **Sartori 1992** - ağrısı azalan hastalarda 5 yıl GSK %36 vs %9
- **Komaki 1981** - ağrıda %91, Horner sendromu'nda %75 iyileşme



Preoperatif RT/ kemo-RT

Superior Sulkus tm	Evre		Rezektabilite	Mortalite	pTY	5 yıl GSK
SWOG 9416/INT0160 Rusch 2007 JCO (n: 110)	T3-4N0-1	Eşz 2 CE + 45 Gy	%80 R0 %76	%2,4	pTY+ min rezidü %56	%44 R0 %54 pTY %68
Kunitoh Japonya 2008 JCO (n: 76)	T3-4N0-3	Eşz 2 MVP + 45 Gy split	%76 R0 %68	%5	%21	%56 R0 %70
Pourel Fransa 2008 Eur JCS (n: 107)	T3-4N0-2	Eşz 2 CE + 45 Gy	%67	%7	pTY/min rezidü %39	3 yıl %40 >%50 nekroz %50
Kernstine SWOG 0220 2014 Ann Thorac Surg (n: 44)	T3-4N0-1	Eşz 2 CE + 45 Gy	%97	%7	pTY/min rezidü %72	3 yıl %61
Xue Mayo kl 2017 Ann Thorac Surg (n: 81)	%75 T4N0	kemoRT >50 Gy kemoRT + cer 40-50 Gy	R0 %83	%8	pTY %27 Min rezidü %52	%20 vs %54 R0 %59

Küratif (definitif) RT

- Yeni tanınan KHDAK'li olguların **%25'i küratif RT'ye** adaydır

* KHDAK'de 60 Gy standarttır ⇒

- 5 yıl GSK %5-10

Kombine tedavi ile amaç:

lokal kontrolün artırılması / metastatik hastalığın geciktirilmesi

- ❖ **Auperin 2010:** 6 rand çal, pre-PET - ardışık kemo-RT

- 5 yıl GSK %10

- eşzamanlı kemo-RT

- 5 yıl GSK %15

- ❖ **RTOG 0617, Bradley 2015**
5 yıl GSK

60 Gy & 74 Gy
28,7 ay 20,3 ay ↓

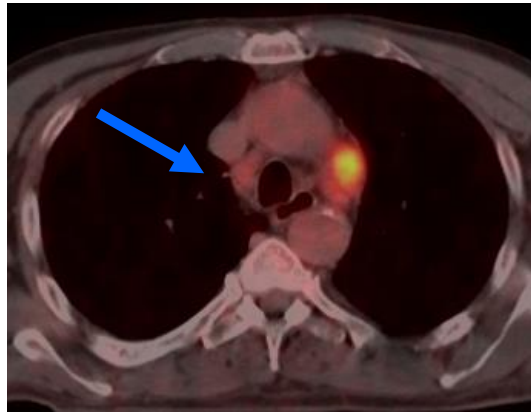
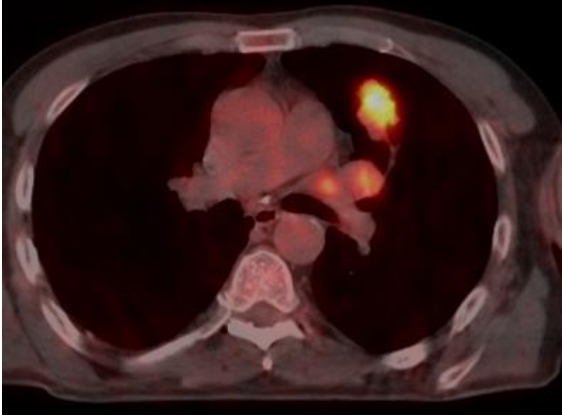
* **sağkalımda başarısızlık** ⇒ RT tekniği, evre, akciğer-kalp dozları

* **Machtay 2005** ⇒ tedavide > 6.5 haftayı geçen her bir gün ile GSK %2 azalır

- ❖ **KT ile birlikte 60 Gy üstündeki dozlar toksisite nedeniyle kullanılamamıştır**

Küratif kemo-RT sonrası cerrahi

- T4 / N2 bulky / N3 hastalar cerrahiye uygun değildir
- **Küratif kemoRT uygulananlarda lokal nüks %30-50** - adjuvan cerrahi sağkalımı artırabilir mi ?
mediasten downstaging, tümörde küçülme ⇒ **R0 rezeksiyonu artırır** = **GSK artar**



* Aggarwal 2014

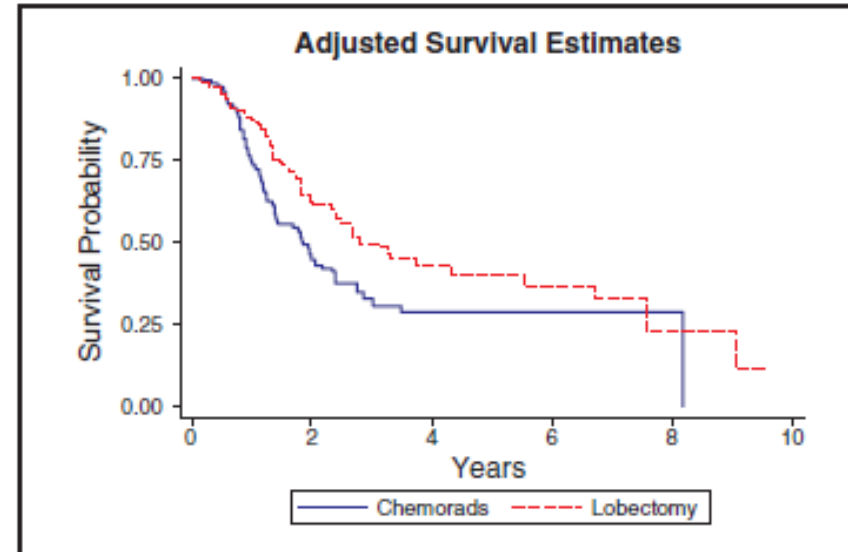
249 olgu, EIIIA pT1-3N1-2, retrospektif

med GSK **5 yıl GSK**

103 kemo-RT	22 ay	%29
105 kemo-RT + lobektomi	39 ay	%40 (p 0.03)
41 kemo-RT + pnömonektomi	28 ay	

* Shimizu 2021

110 olgu, küratif kemoRT + cer 3 yıl GSK %67
patolojik nodal downstaging anlamlı !



Immunoterapi ile sonuçlar arttı

* Faivre-Finn- 2021 PACIFIC study

kemoRT + adj durvalumab
kemoRT

⇒

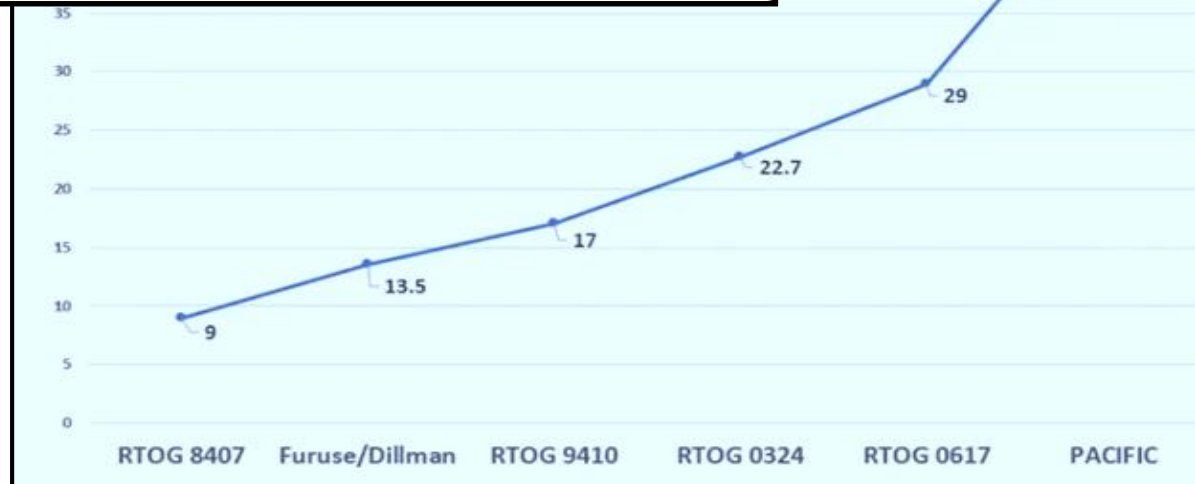
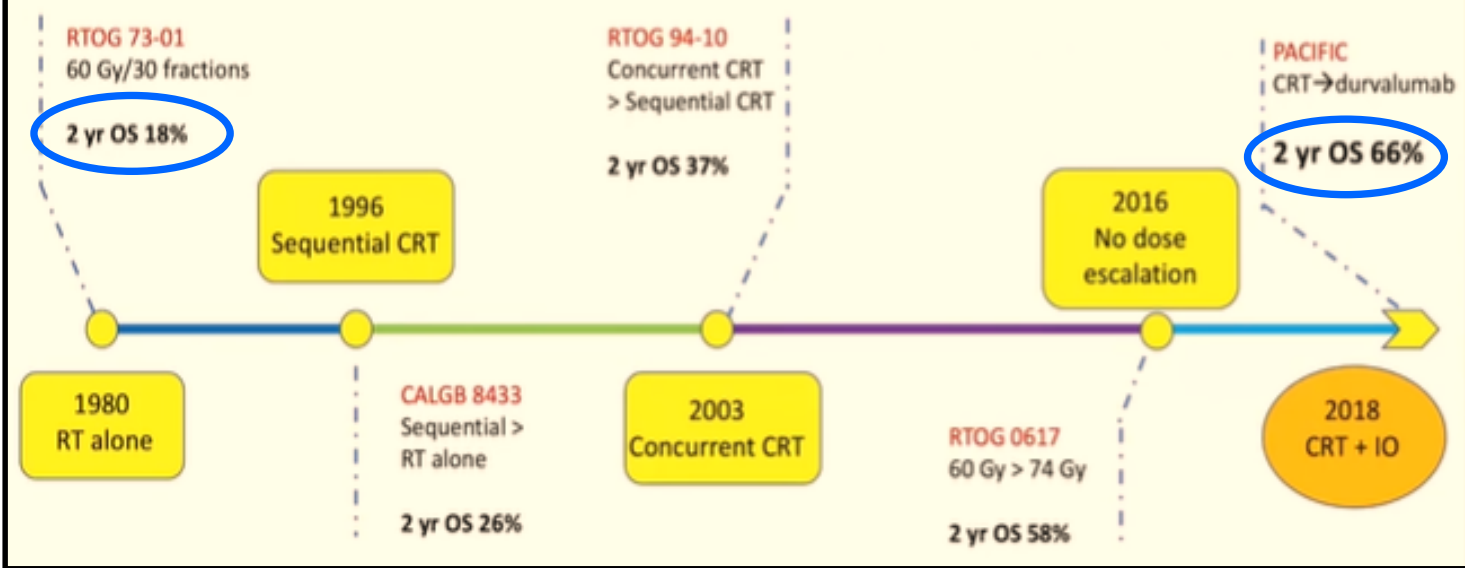
4 yıl GSK

%49 ↑
%36 ↑

4 yıl PFS

%36
%19

Evolution of Treatment for Unresectable NSCLC



Metastatik evrede tedavi

Sistemik tedavi sağkalım ve yaşam kalitesini artırır

* KT ve hedeflenmiş ajanlar ⇒ **yanıt** **%25-35**

2 yıl GSK **%10-15**

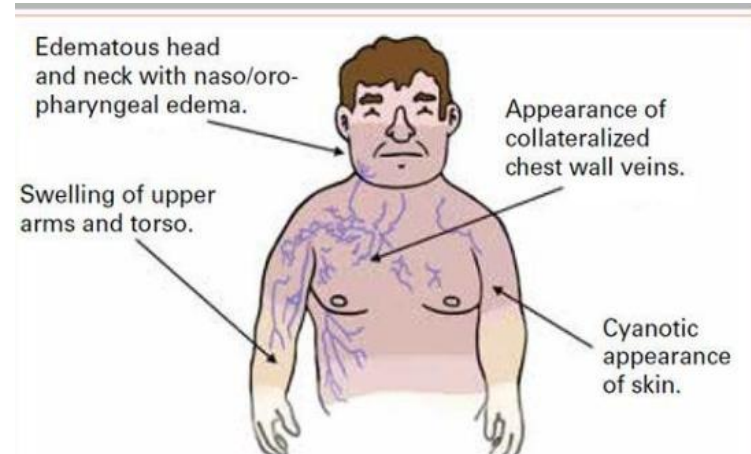
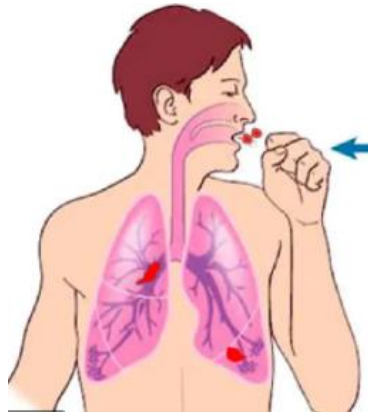
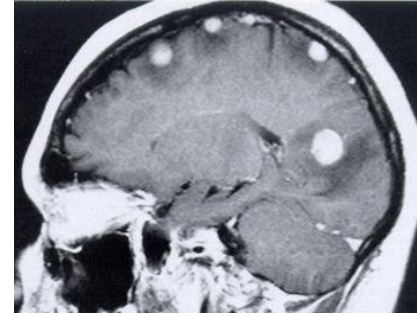
* **KEYNOTE 001- 2019** lokal ileri/met - **pembrolizumab**

PD-L1 ≥ %50 ⇒ **5 yıl GSK** **%25**



PALYATİF RADYOTERAPİ

- Hasta yatağa bağlı kalmadan yaşamını sürdürebilir
- yaşam kalitesini artırır
- daha düşük RT dozları kullanılır
- **MSS metastazi**
 - * % 50-90 palyasyon sağlar
 - iyi prognostik grup ve tek metastaz varsa GSK artar
- **Spinal kord basısı**
 - * RT ile ambulator hastalık % 90
 - parezi varsa % 30
 - parapleji varsa % 20 iyileşir
- **Ağrılı kemik metastazi**
 - * > % 80 oranında palyasyon sağlar
 - % 95 lokal kontrol, fraktürü önler
- **Tümöre bağlı obstrüksiyon (VCSS)**
 - * % 50-90 semptomatik düzelme sağlar
- **Hemoptizi**
 - * %86 semptomatik düzelme sağlar

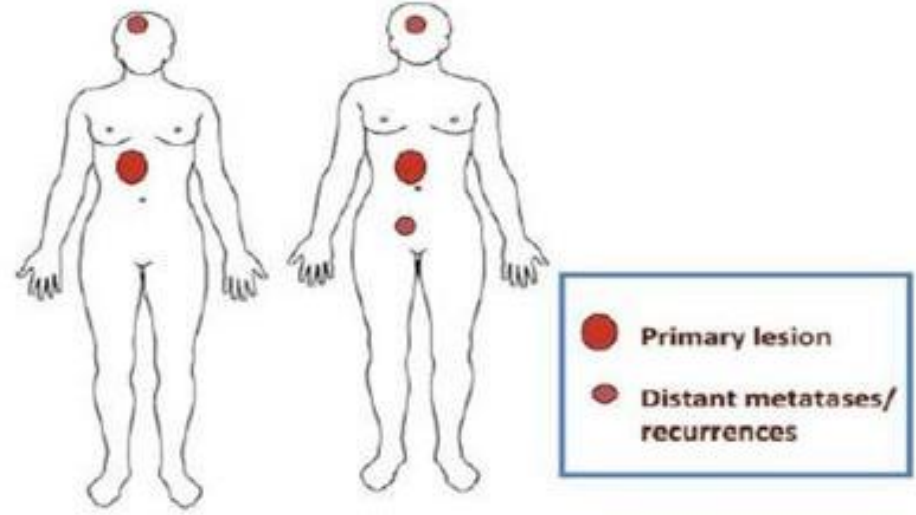


Oligometastatik evrede tedavi

Tanım- ESTRO 2020

sınırlı met, ≤ 5 , ≤ 3
sınırlı alan/bölge
tek/sınırlı organ
sınırlı met ve alan
pr tm dahil sınırlı uzak met bölge (≤ 5)

Schema of oligometastases



* Ashworth 2014-Kanada:

757 olgu, 1-5 met, met ve primere küratif lokal tedavi (cer/RT)

	<u>5 yıl GSK</u>	<u>5 yıl HSK</u>
düşük risk - metakron met, primere cer, akc met yok	%48	%31
orta risk - senkron met, primere cer, N0	%36	%6
yüksek risk - senkron met, primere cer yok, N1-2	%14	%0

* **Iyengar 2018-** met akc CA, KT'e yanıtı, 29 olgu, PFS $\Rightarrow$ **KT ile 3.5 ay** - **SABR + KT ile 9.7 ay**

	<u>gözlem/sist ted</u>	vs	<u>lokal ted</u>
* Gomez 2019- met akc CA, KT'e yanıtı, 49 olgu			
PFS	4 ay		14 ay
GSK	17 ay		41 ay

Metastatik evrede

KPS iyi, N0-1, adenoCA, kilo kaybı yok, met sayısı az, indüksiyon KT yanıt varsa
lokal ted (cer / RT) yapılmalıdır !

Lokal nüks

- Cerrahi sonrası %10-20
- RT sonrası erken evre %10
- RT sonrası lokal ileri evre %50 nüks eder - bunların %25-30'u lokal nükstür

Sadece lokal nüksü olan hastaların prognozu daha iyidir

Nüks sonrası tedavi ⇒ KT, RT, cerrahi

2. KT ile yanıt %15-25 **ortanca GSK 4-8 ay**
2. Cerrahi oranı %1-2 **ortanca GSK 7-26 ay** 2 yıl GSK %23
2. RT oranı %4 (*Jeremic 2011) **ortanca GSK 5-14 ay** 2 yıl GSK %9-59
≥ G3 toks <%10
- * Trakul 2012 **SABR 50 Gy /4 fx** 1 yıl LK % 65
1 yıl GSK % 80
≥ G3 toks < %10
- * Viani, 2020 meta-analiz: 20 çal, 595 olgu, re-SBRT 2 yıl LK %73, GSK %54
≥ G3 toksisite %9
- * Grambazov 2021 47 olgu, interval 9 ay ortanca GSK
%43 re-RT 19 ay
%57 re-RT + sistemik tedavi (IT/KT) 22 ay ↑
toksisite- akut %11, geç %4

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)

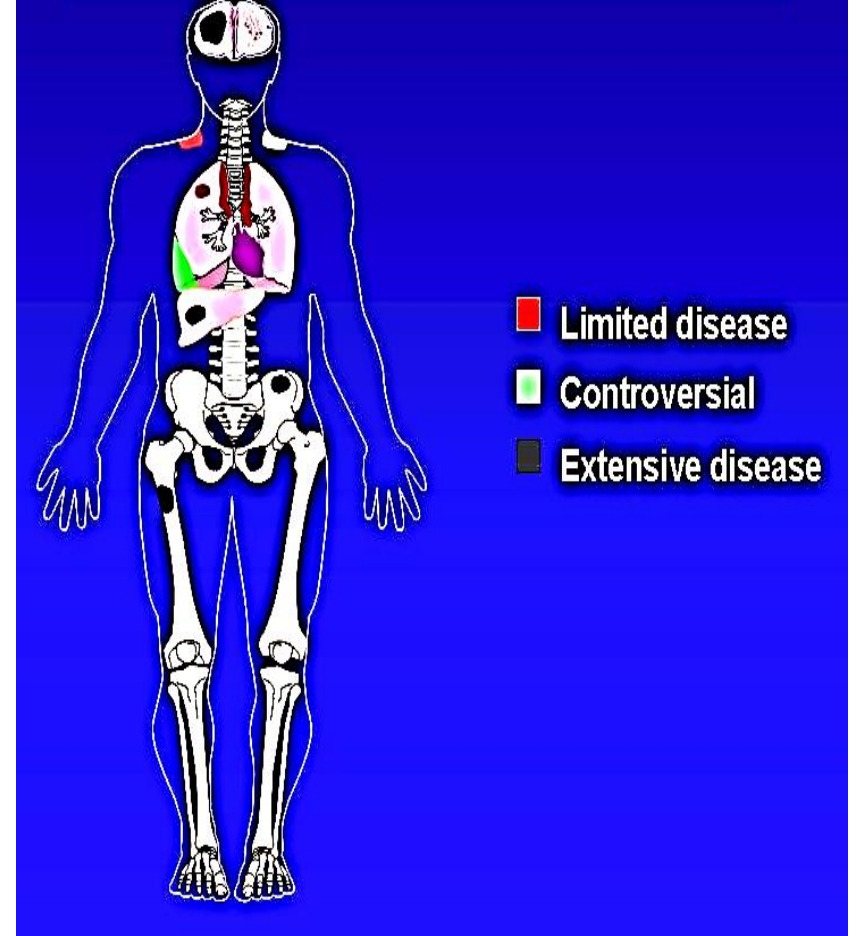
- Tanıda %30'u sınırlı evrede
%70'i yaygın evrede (karşı akciğer, KC, adrenal, beyin, kemik, kemik iliği)

* Kötü prognostik faktörler

yaygın hastalık
kilo kaybı
tm çapı
LDH artışı

- Tanıda PET/CT doğruluğu %93

%8 downstage, %20 upstage

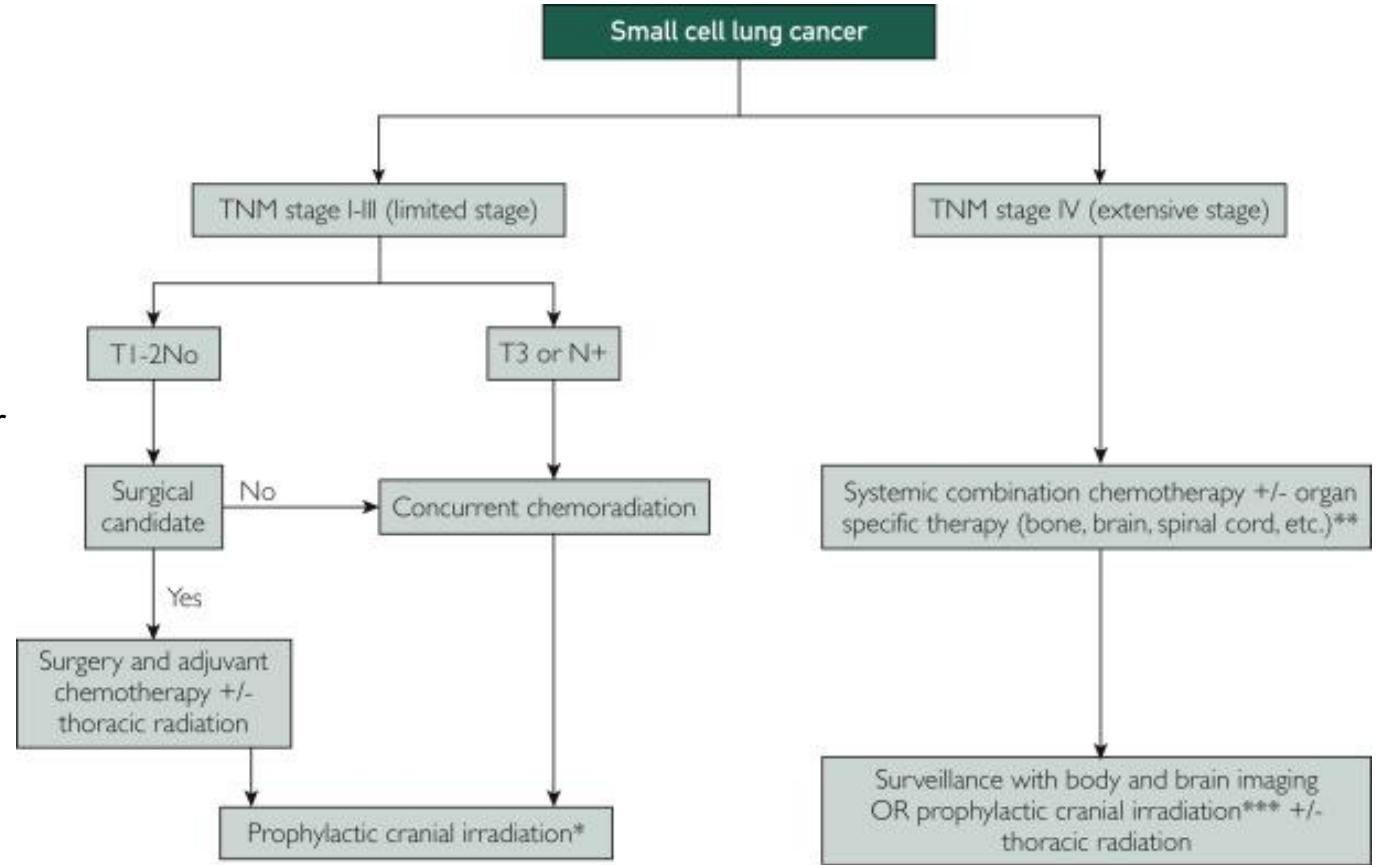


* Tanıda
%2-5'i cerrahiye uygun

* El'de 5 yıl GSK % 40-60

Postop N0 - adj KT
N+ - adj kemoRT
ve tüm olgulara PKI önerilir

T1-2N0 dan ileri evrelerde
cerrahinin faydası
gösterilememiştir



*Only in patients who had a response to initial therapy

**Symptomatic site-specific therapy such as radiation or surgery should be given prior to systemic therapy

***Controversial, recommended in select cases

KHAK- limited, lokal ileri evre

Bu tümörler KT'e çok duyarlıdır ancak %60-80 nüks eder

Lokal nüksleri önlemek amacıyla tedaviye RT eklenmelidir

Sınırlı evrede RT ile 3 yıl LK %25, GSK %5,4 artar (Warde 1992, Pignon 1992)

	<u>KT</u>	<u>KT + RT</u>
Yanıt	% 60-70	% 70-80
Lokal kontrol	% 23	% 48
Medyan GSK	9-11 ay	14-20 ay
2 yıl GSK	% 5	% 40

1- RT zamanı- 1. / 2. kür KT ile eşzamanlı verilmesi ile LK ve GSK artar (*Murray 1995)

2- Doz-şema

5 yıl GSK - medyan

* **Turrisi 1999, rand**, 417 olgu

* 45 Gy/3 hf HFX RT	%26	- 23 ay ↑
45 Gy/5 hf konv RT	%16	-19 ay

2 yıl GSK - medyan

* **Faivre-Finn 2017, CONVERT, rand**, 547 olgu

* 45 Gy HFX/3 hf	%56	- 30 ay Ø
66 Gy konv/6.5 hf	%51	- 25 ay

KHAK- yaygın evre

- Öncelikli tedavisi KT olup 1 yılda %90 progrese olur

* **Lit: randomize 5 çalışmanın 2'sinde KT'e RT eklenmesi ile nüks azalmıştır**

* **Rosenthal 1991-** 48 olgu, KT & KT + RT 40 Gy ⇒ nüks azaldı

* **Jeremic 1999-** 109 olgu, 6 KT & 6 KT + 54 Gy HFX RT ⇒ LK arttı **17 ay** & **11 ay**
5 yıl GSK arttı **%9** & **%4**

* **CREST, Slotman 2007-2014:** 498 olgu, 63 yaş

4-6 KT + PKI 20-30 Gy ± Toraks RT 30 Gy lokal nüks azaldı **% 20** & **%46**
2 yıl GSK arttı **%13** & **%3**

* **RTOG 0937, Gore 2017** 86 olgu, ≤ 4 met, KT ile yanıt olanlar randomize

	<u>PKI</u>	&	<u>PKI + toraks RT</u> (45 Gy/15 fx, 40 Gy/10 fx) ± met RT
1 yıl GSK	%60		%51
1 yıl progresyon	%80		%75 ↓
G4-5 toksisite	%2		%4 ↑

KHAK nükste

sistemik tedavi (KT / immunoterapi) ⇒ yanıt %10-25, ortalanca GSK 4-5 ay

semptomatik bölgeye 21-60 Gy RT ile ⇒ LK %52-77, ortalanca GSK 4 ay

***Kasman 2016-** re-RT ile ortalanca **GSK 8 ay, 2 yıl GSK %18**

favorable PF: KPS ≥, kümülatif doz >90 Gy, 2. RT dozu >36-42 Gy,
≤68 yaş, interval ≥ 18 ay, eşz KT almak

KHAK- PKI

KHAK'li olgularda tanıda %10-15
2 yıl yaşayanlarda %50-80 beyin met gelişir

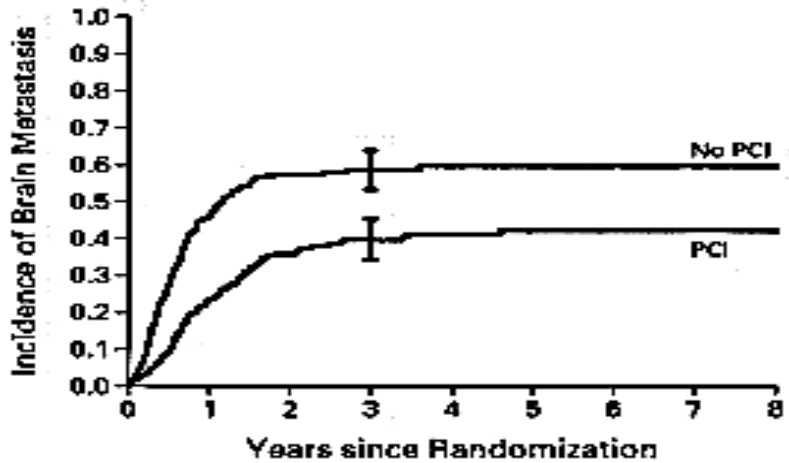
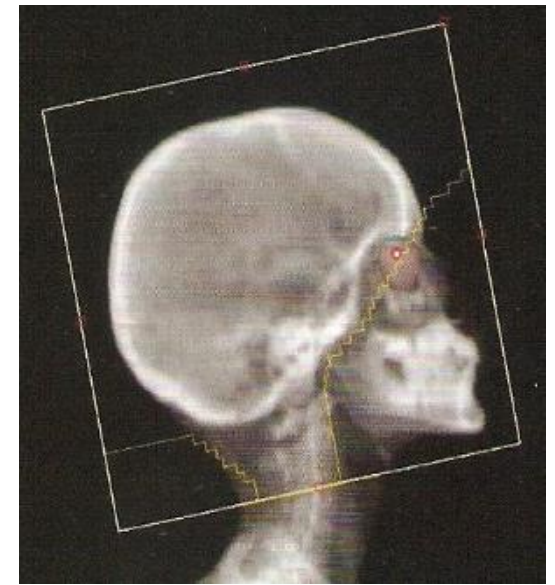
Profilaktik (prevantif-koruyucu) kranyal RT
25 Gy/10 fx veya 30 Gy/15 fx

* **Auperin-1999 metanaliz** - sınırlı evrede PKI ile

3 yıl beyin met azalır %59 & %33
sağkalım artar %15 & %21 (%5.4 ↑)

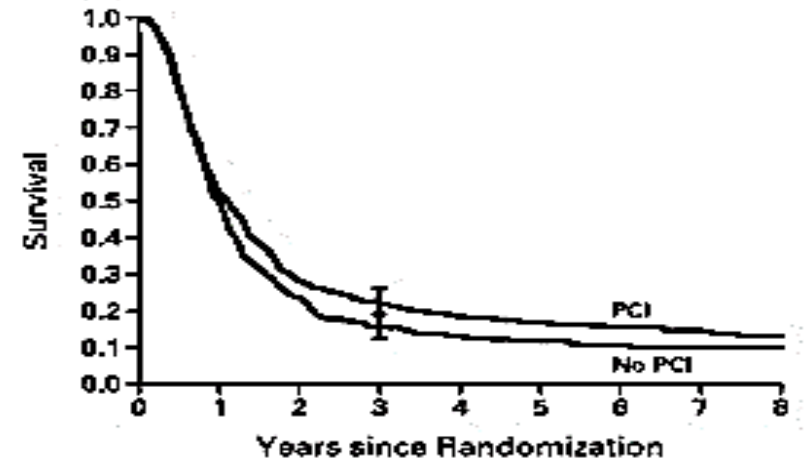
* **Slotman 2007 ASCO** - yaygın evrede KT'e yanıt olanlarda PKI ile

1 yıl beyin met azalır %40 & %15
GSK artar %13 & %27



No. at Risk

No PCI	457	171	88	57	41	32	21	18	14
PCI	524	248	123	98	88	62	40	29	17



No. at Risk

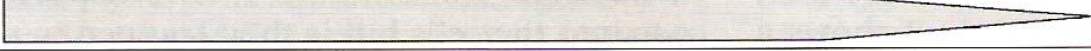
No PCI	461	224	103	61	44	34	23	19	16
PCI	526	276	139	101	66	52	40	29	17

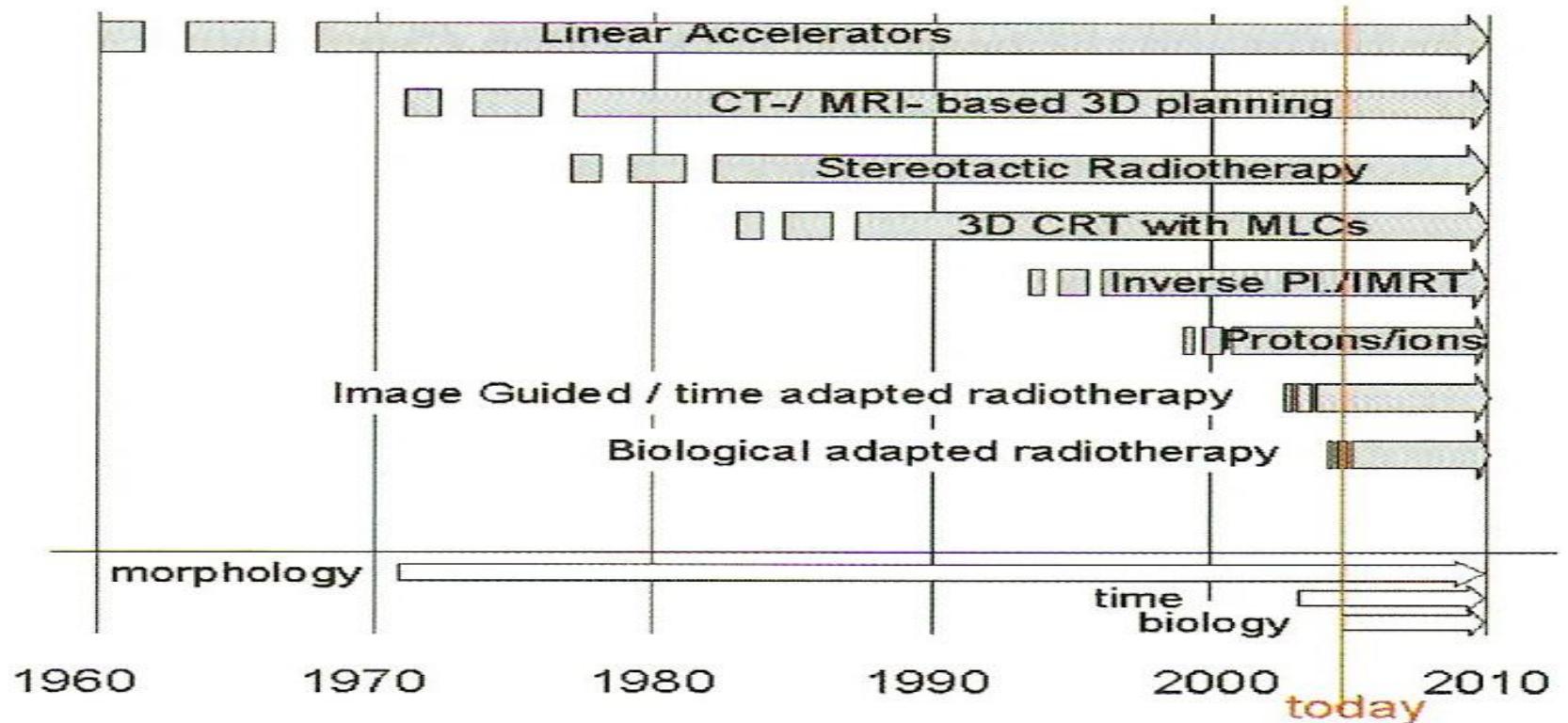
Akciğer kanserinde tedavi etkinliğinin artırılması

Işınlanacak hedef volümün daha iyi tanımlanması

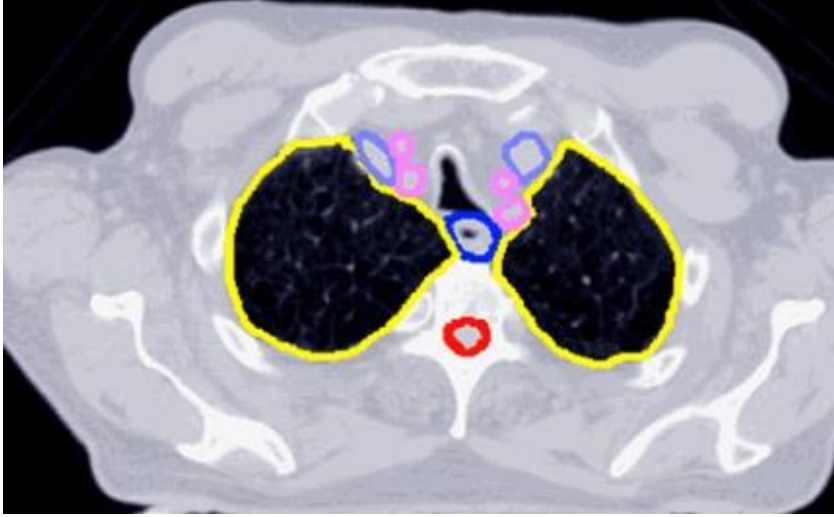
Tedavi planlaması ve uygulanmasında teknolojik gelişmeler

Table 11.1. Information content of current imaging modalities in radiotherapy

	Anatomy	Physiology	Metabolism	Molecular
CT				
US				
MRI				
Nuclear				



Bilgisayarlı tomografi keşfi ile hedefin konturlanması ve 3 boyutlu planlama mümkün olmuştur



Simulasyon CT, 3 mm kesit aralığı ile elde edilir

Tümör volümü ve riskli organlar her bir kesitte konturlanır

Akciğer volümü

Trakea, bronş, hiler bölge ve tümör volümü çıkarılır, kalan kısım akciğer volümü olarak alınır
Sağ ve sol akciğerler ayrı ayrı konturlanmalıdır

Özafagus volümü

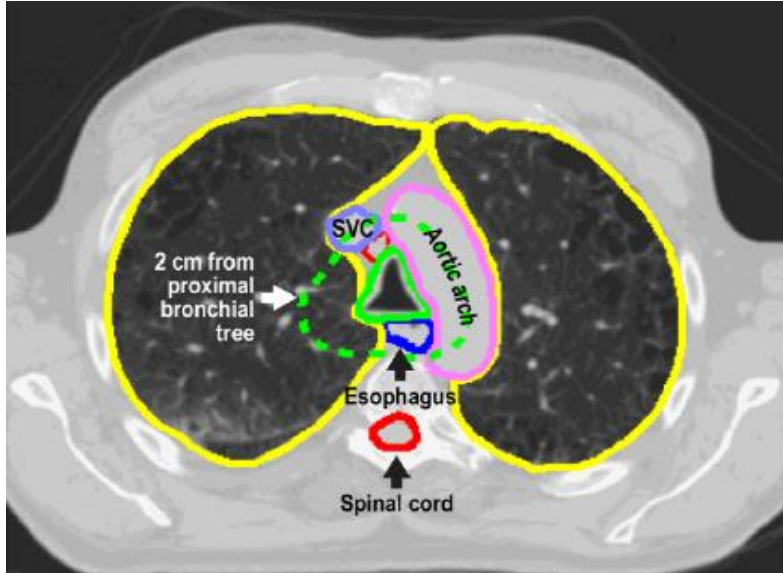
üst sınır, manubrium sterni'nin 2 cm üstü
alt sınır, gastroözafagial junction

Kalp volümü

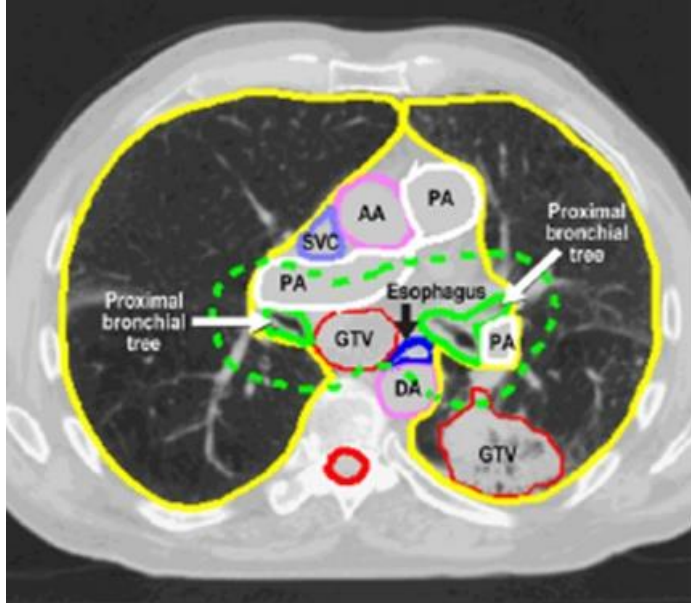
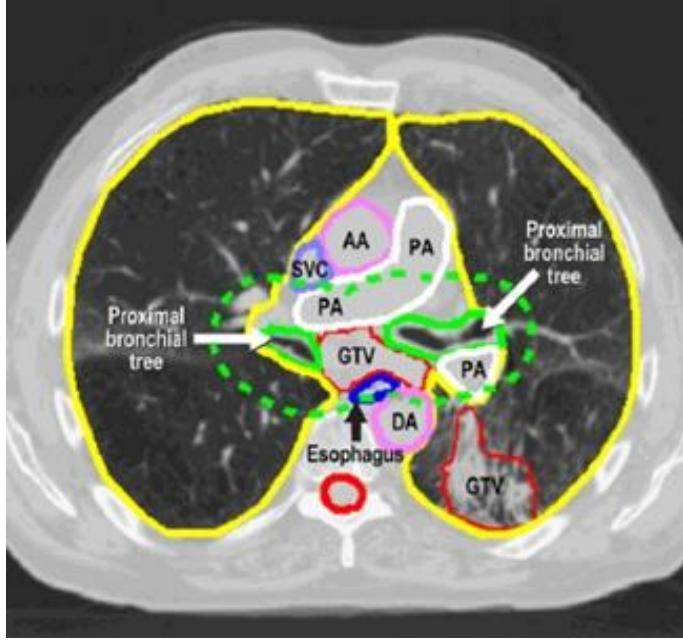
üst sınır, sağ atrium-sağ ventrikül
(pulmoner arter altından)
alt sınır, myokardın kaudal sınırı
pulmoner trunk, asendan aorta,
superior vena kava dışarıda bırakılır

Spinal kord

üst sınır, CT'de en üst kesit / foramen magnum
alt sınır , CT'de en alt kesit / spinal kordun sonlandığı yer



Kontur ve alan çizimi - RT planlama



* Kritik organlar

Akciğerler
Özafagus
Kalp
Spinal kord

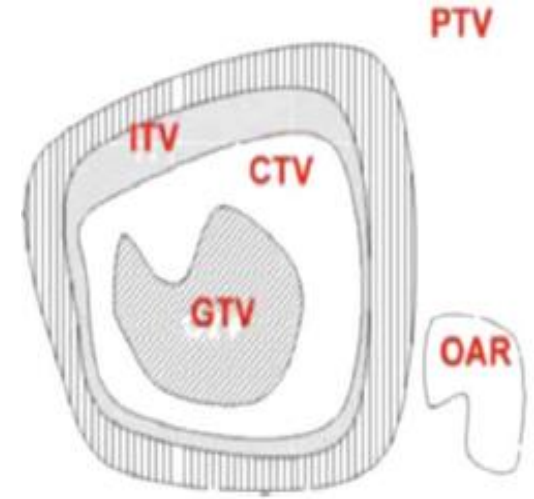
Brakiyal pleksus

Karaciğer

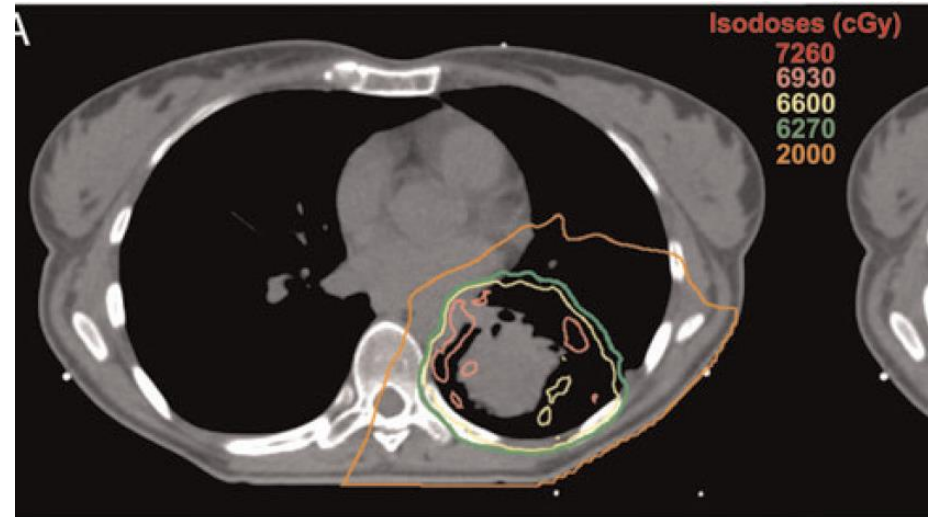
Böbrekler

Göğüs duvarı

Santral bronş ağacı



* Tümör ve lenf nodları işaretlenir
mikroskopik uzanım sınırı eklenir
hareket için ek sınır verilir
ışın izodozları oluşturulur



RADYOTERAPİDE YENİLİKLER

Başlıca konformal RT teknikleri

1- Üç boyutlu konformal RT (3DCRT)

2- Tümör ve tutulu nod RT

özafajit ve pnömoni azalır
doz artırımını sağlar
sağkalım ve lokal kontrol artar

2- Yoğunluk ayarlı RT (IMRT) Volümetrik ark tedavisi (VMAT)

tümör ve lenf nodlarına aynı anda farklı doz verilebilir
radyasyon pnömonisi azaltılabilir

3- Tomoterapi ile RT

4- Steriotaktik RT

LINAC / Gamma-knife / Cyberknife

Steriotactic radiosurgery - SRS ⇒ tek fraksiyon

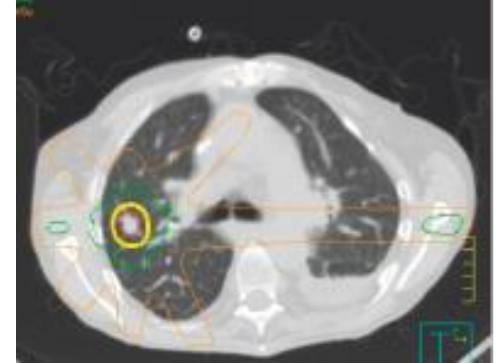
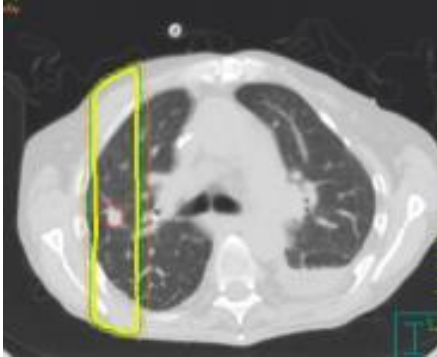
Steriotactic radiotherapy - SRT ⇒ 2-5 fraksiyon

5- Yüklü partikül tedavisi

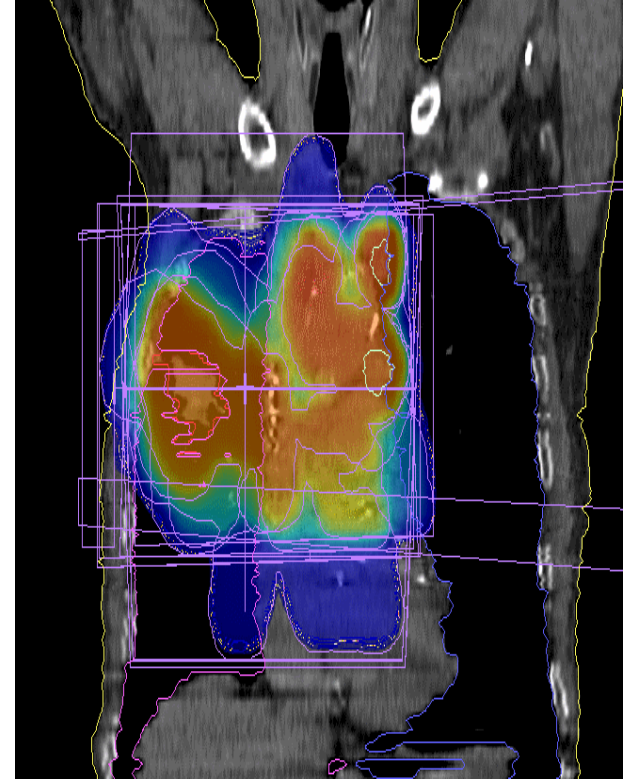
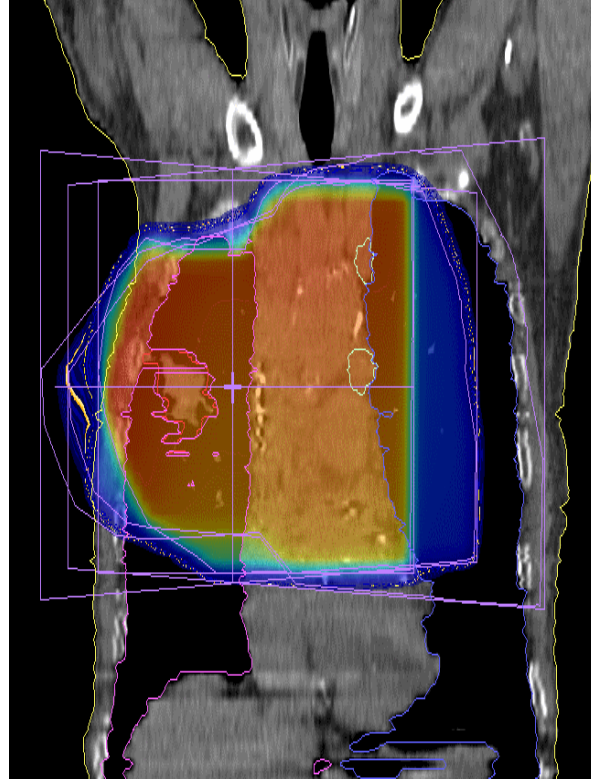
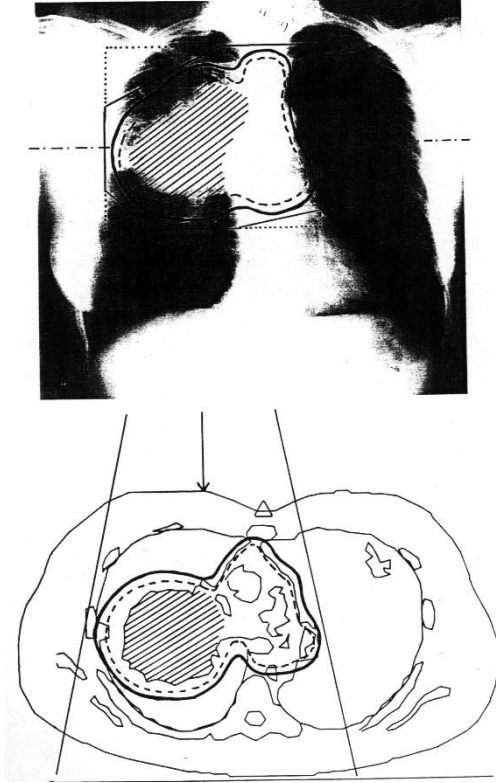
Proton, nötron, He iyonları, carbon, neon, argon, demir

6- Dört boyutlu RT (4DCT, Solunum rehberliğinde RT)

İki boyutlu RT



Tedavi planları



İki boyutlu RT

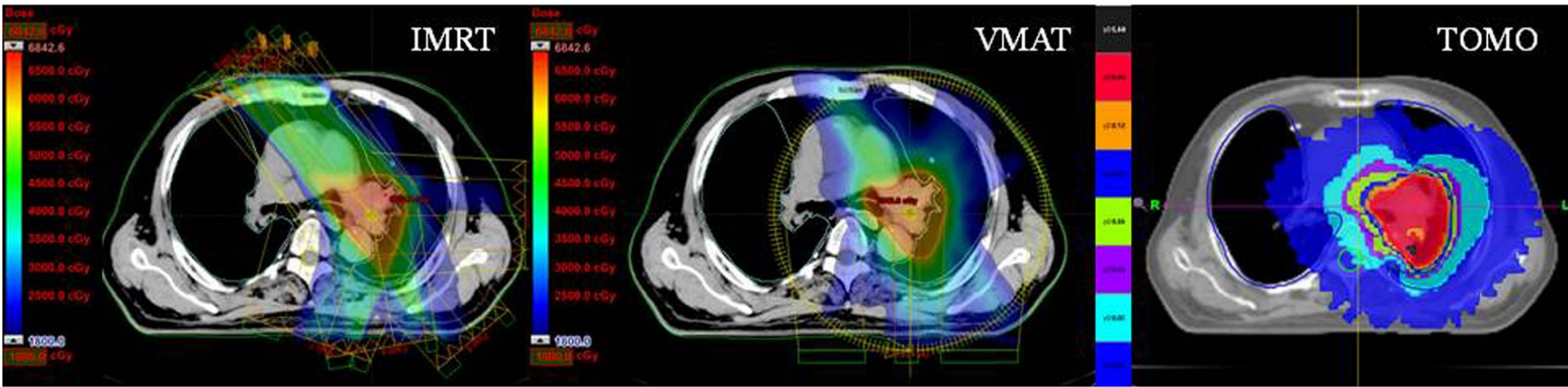
* **SEER, Sher, 2014** 13,292 olgu, iki boyutlu RT'e göre

3DCRT ve IMRT ile 5 yıl GSK arttı %11 & %14

* **Liao, 2010** 737 olgu, 3DCRT'e göre IMRT alanlarda
radyasyon pnömonisi azaldı

Üç boyutlu RT (3DCRT)

GSK arttı 0.85 & 1.4 yıl
%32 & %8



Tedavinin uzaması halinde %5-10 efektif doz kaybı olur

IMRT'e göre

VMAT

tedavi süresi %70 daha az

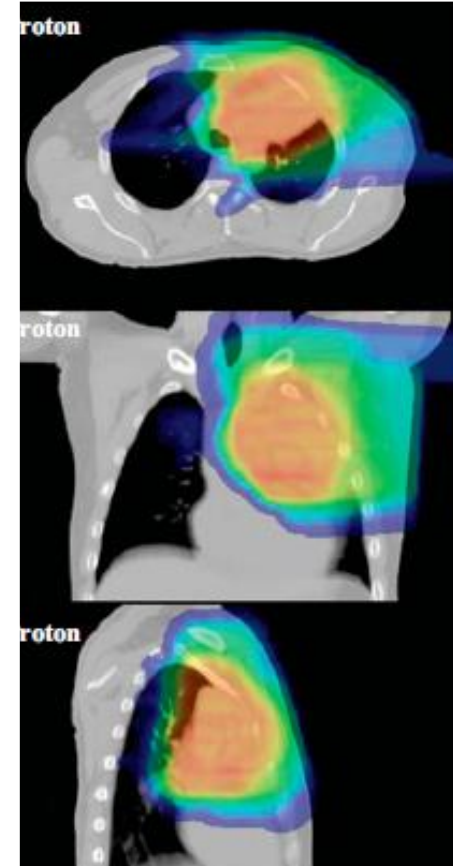
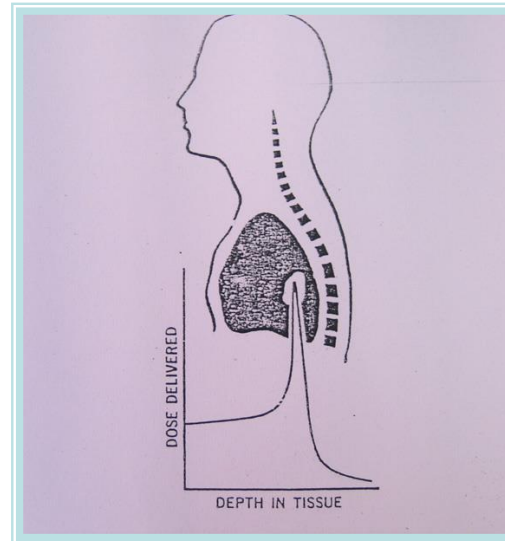
hedef doğruluğu artar

Tomoterapi tedavi süresi uzun

normal organ dozları azalır

* **Proton** demetleri dokuda düşük absorpsiyon ile sabit bir şekilde devam ederek durmalarına yakın kısa bir aralıkta enerjilerinin tümünü verirler

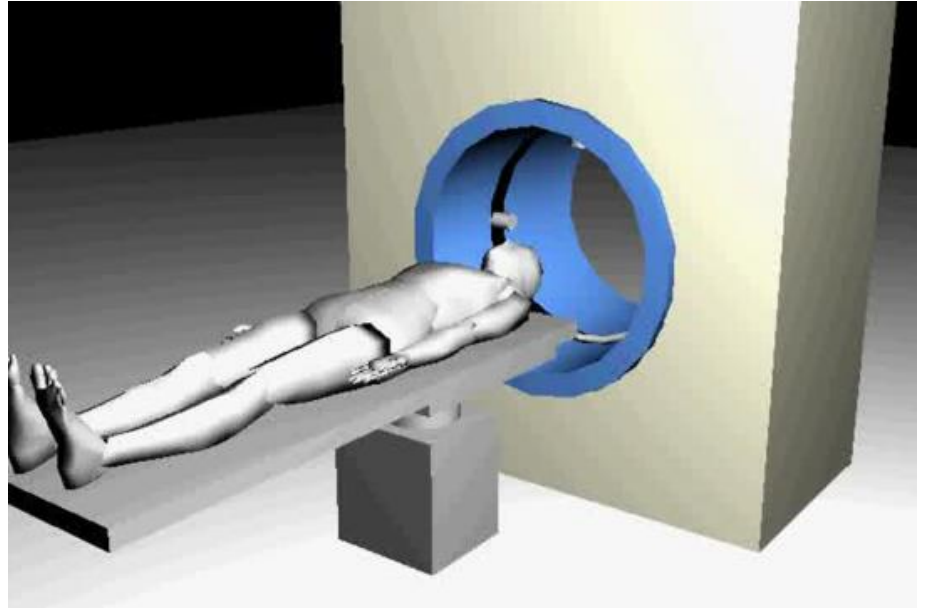
* Normal doku volümleri %30 azalır



LINEAR ACCELERATOR



TOMOTERAPI



PROTON



Görüntüleme eşliğinde ADAPTİF RT

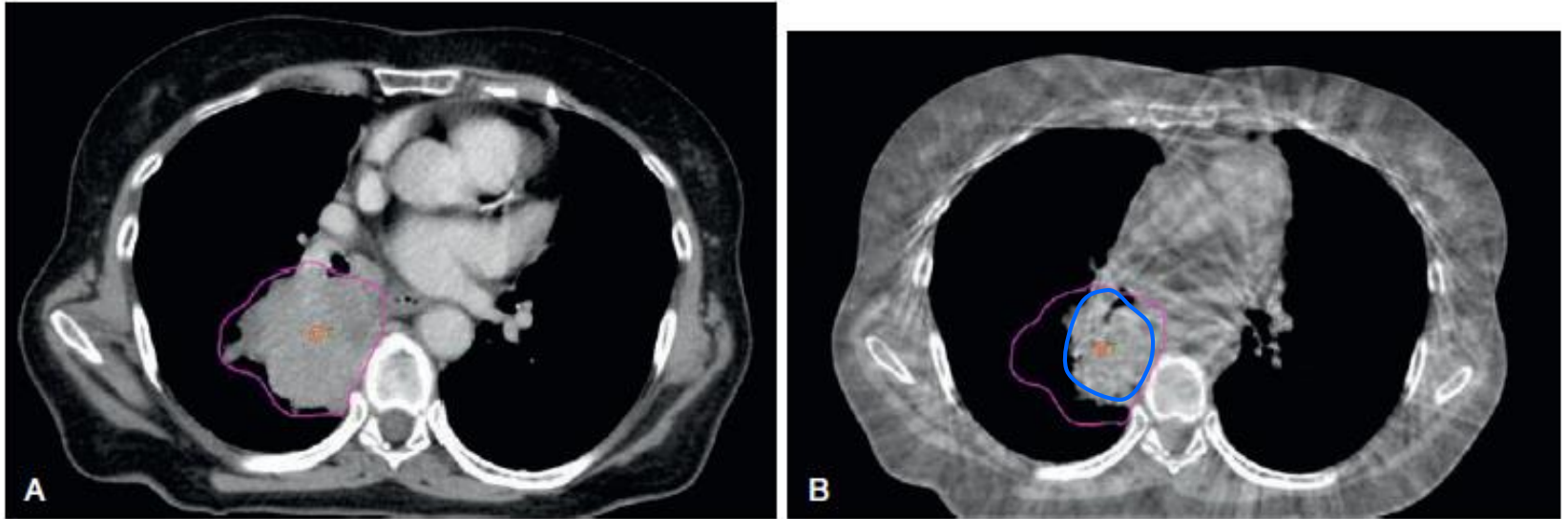


Fig. 51.13 Pretreatment planning computed tomography (A) and midtreatment cone beam computed tomography after 36 Gy (B) showing regression of the primary lung mass. Magenta line represents the primary tumor internal target volume.

Solunum kontrollü RT

Akciğer solunumla hareket eden bir organdır

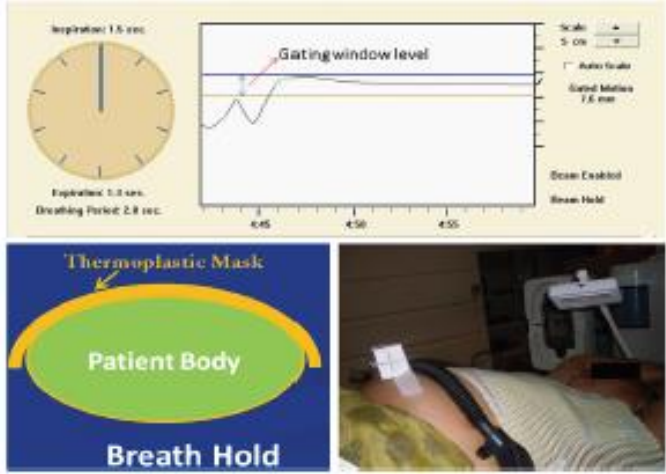
- Tedavi sırasında tümörlerin % 50'si > 5 mm
% 13'ü >10 mm hareket eder
- Solunum kontrollü RT → hareket dikkate alınır



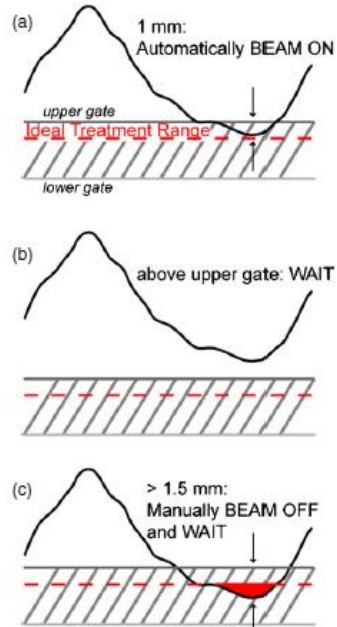
Solunum kontrollü RT

- Tümör ve organ hareketini en aza indirecek teknik ve araçlar kullanılır
- 4 boyutlu planlama ve tedavi uygulanır

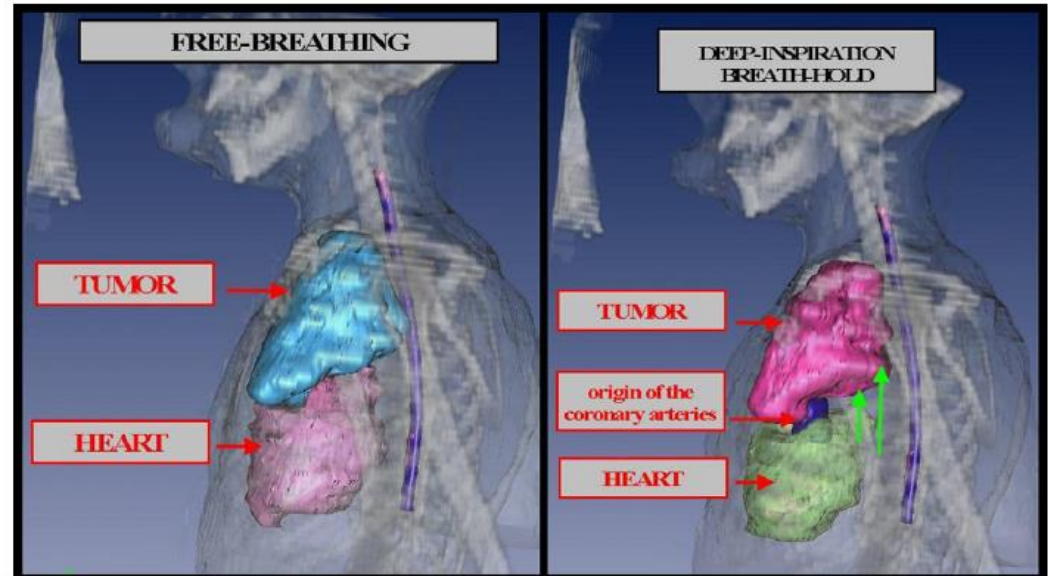
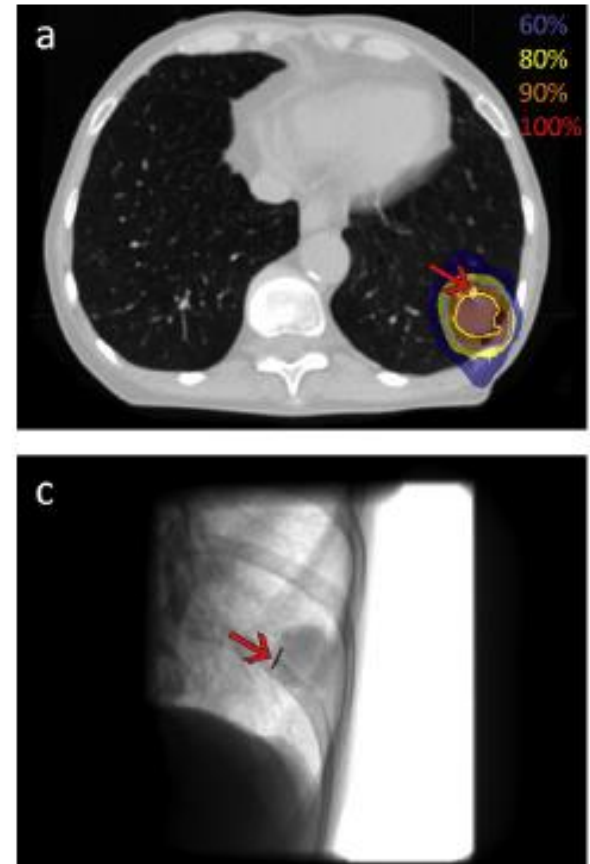
Abdominal kompresyon



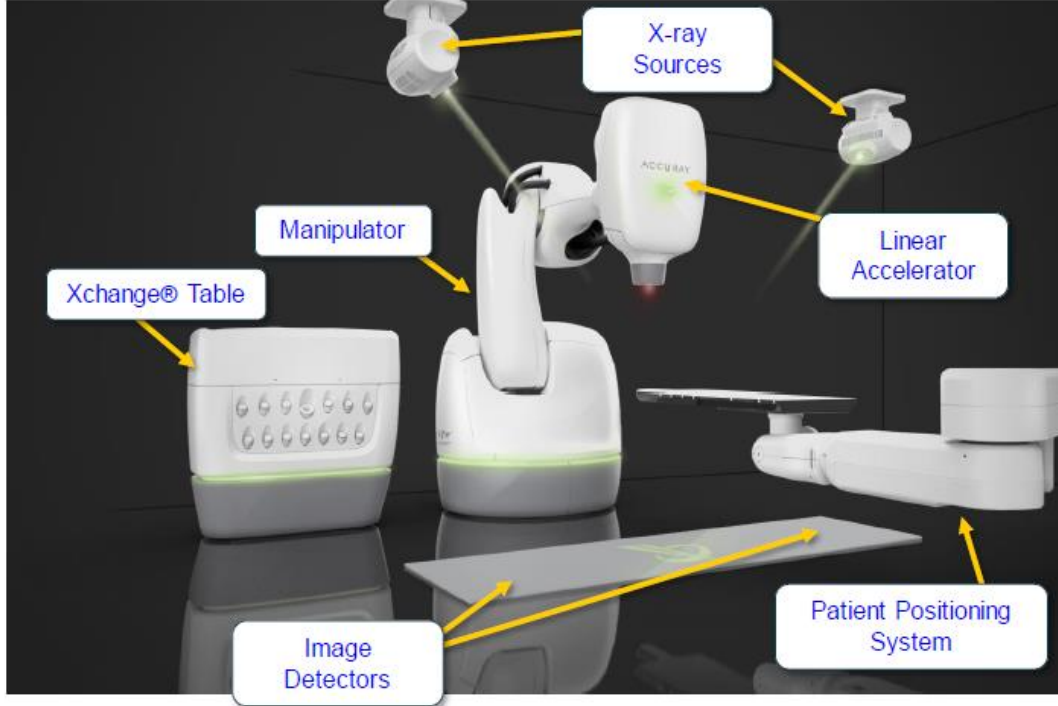
Soluk tutma



Fiducial

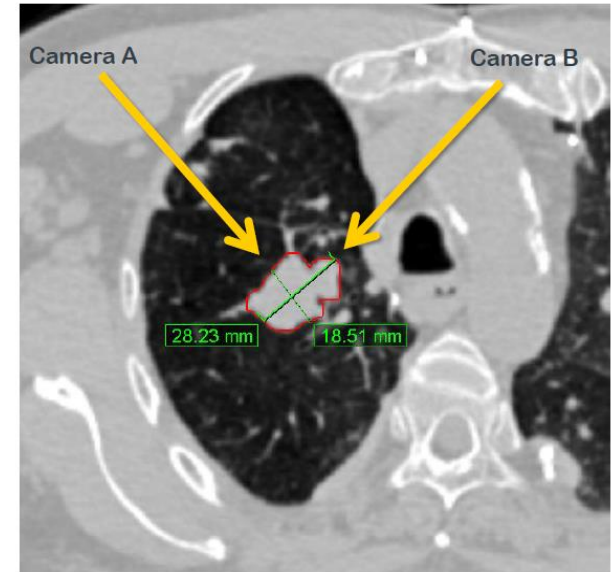


Cyberknife

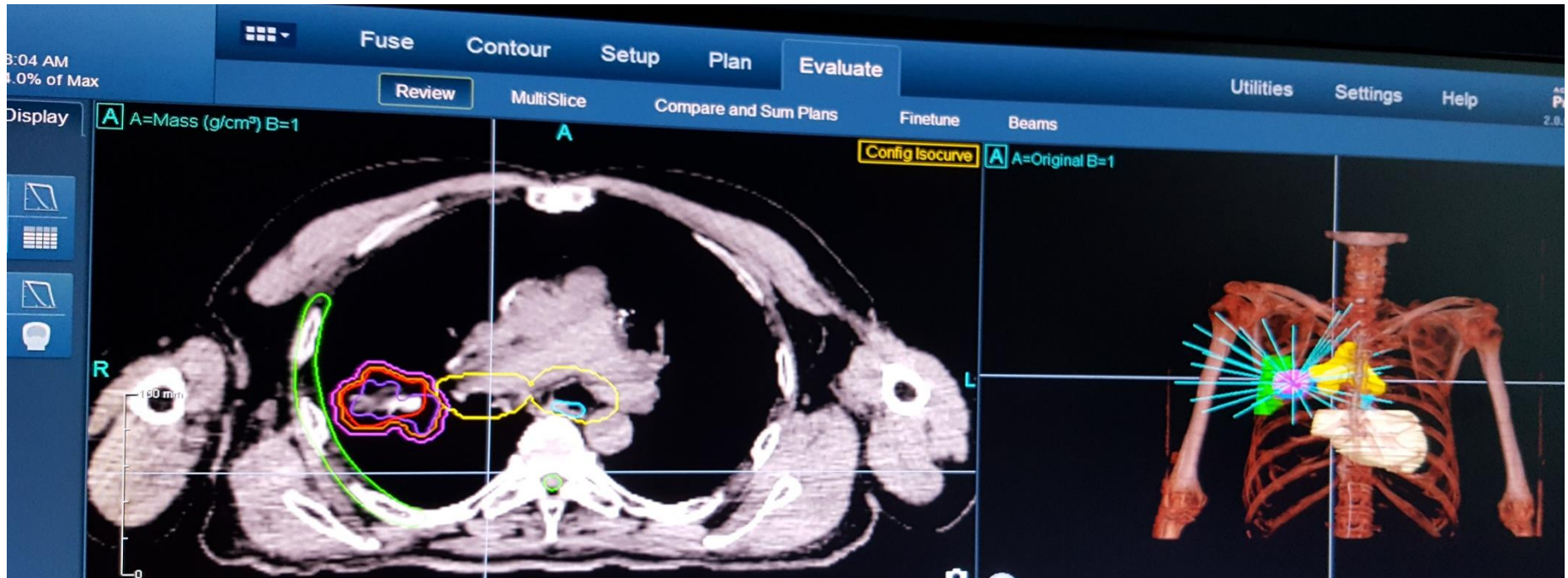
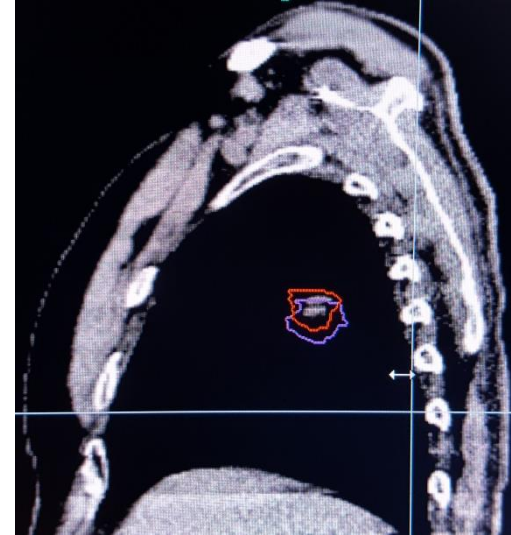
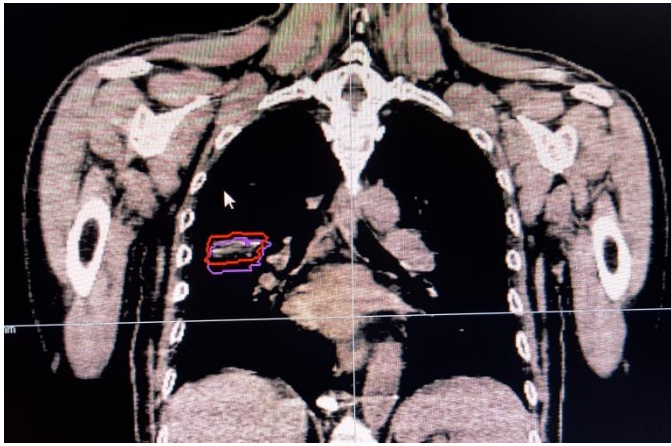
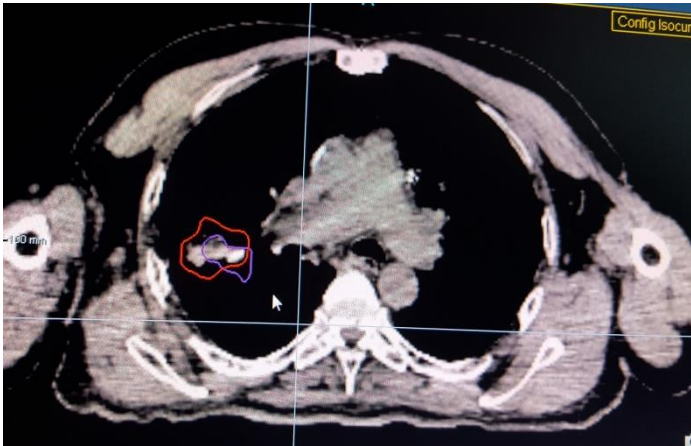


- * 45° açılı iki kamera ile görünebilir lezyonlar tedavi sırasında izlenebilir
- * tedavide 20-60 sn aralarla görüntü alınarak ışınlamaya devam edilir

Avantajı → hedef doğruluğu artar
Dezavantajı → tedavi süresi daha uzun



Cyberknife – sağ alt lob periferik lezyon, EI olgu- 48 Gy/4 fx SBRT



MR LINAC ile Tümöre özel, hassas ışınlama

- Tümörü net olarak saptar,
- Tümöre özel günlük tedavi planı oluşturur,
- Tedavi sırasında tümörün planlanan dozda ışınlanmasını sağlar,
- Tümörün çevresindeki sağlıklı dokulara zarar vermez.



Challenges

Low proton density of lung

Artifacts due to air-tissue interfaces

Artifacts due to cardiac and respiratory motion

Must surpass, or add to standard of care (CT)

Interaction of secondary electrons with magnetic field

Isocenter uncertainty

Dose calculation from MRI data

Advantages

Improved soft tissue contrast for more accurate staging

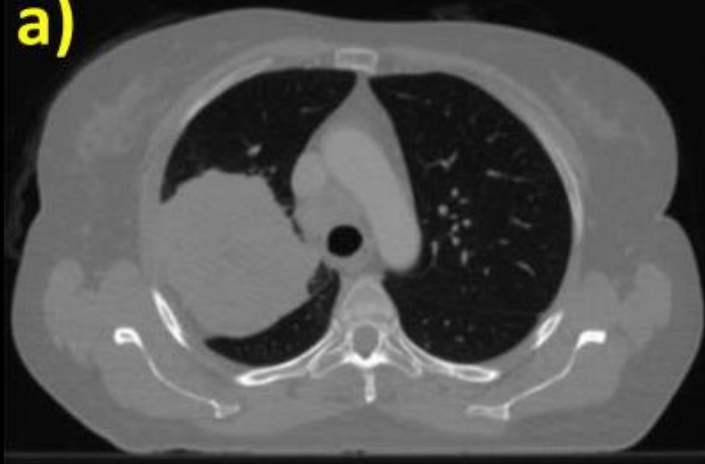
Functional imaging without radiotracer use

Smaller margins for radiation targets

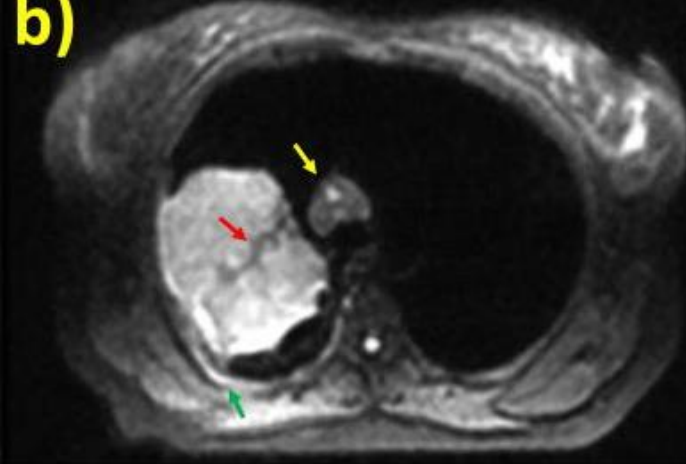
Real-time imaging for radiotherapy

Adaptive replanning

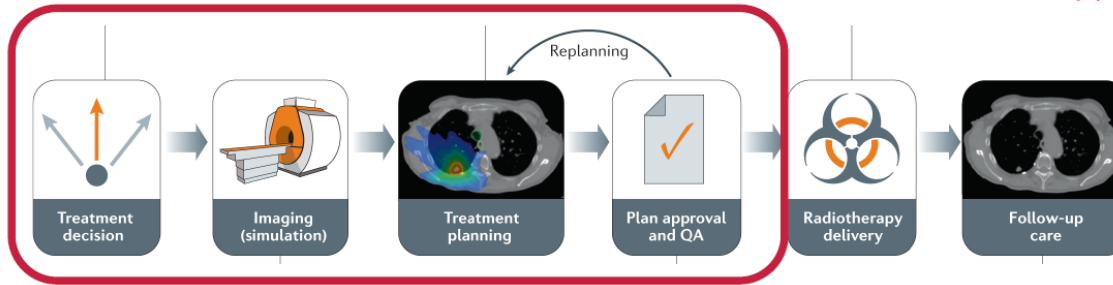
a)



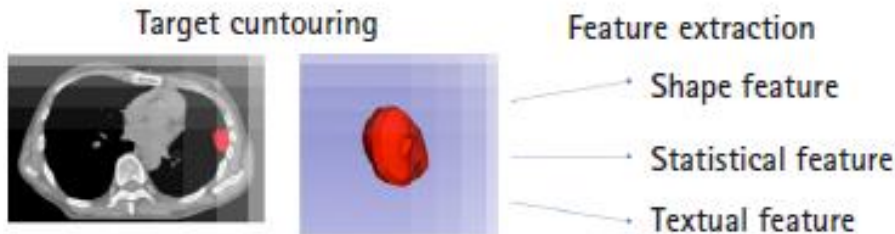
b)



- ⇒ Tm vaskülarite
- ⇒ Plevral efüzyon
- ⇒ Mediasten LN



- › Alleviate workforce shortages
- › Access to knowledge and experience across disease sites
- › Impact on hardware shortages?



Turk J Oncol, 2021, 36 (4): 446-58

- * EIII 585 olgu kemo-RT
 - * Cost-efektif olmayan, yan etkileri artıran, erken progresyon gösteren ve sağkalımı uzatmayan **etkisiz-gereksiz tedavileri önleme**
 - * Tedavi sonuçlarını tahmin ederek kişiye özgü tedavi planı oluşturmak amacıyla yapay zeka kullanımı
- doğruluk – sağkalım %70
progresyon zamanı %76

2040 Radiation-directed gene therapy
2035 Prescription based on genetic susceptibility
2030 Gene based early cancer diagnosis
2025 Early diagnosis of radiation induced cancers
2020 New radioprotectors
2015 Suicide gene combined to radiotherapy
2010 Tailored prescription as gene profile

Tedavi komplikasyonları

Radyoterapi dozu ve ışınlanan hacim önemli !

**Eşzamanlı kemo-RT ile
organ tolerans dozları düşer ve toksisite artar**

Akut yan etkiler:

- Hematolojik toksisite
- Ciltte eritem
- Bulantı
- Halsizlik
- Özafajit
- Radyasyon pnömonisi

Geç yan etkiler:

- Ciltte telenjektazi
- Hipotiroidi
- Akciğer fibrozisi
- Kardiyomyopati
- Özafagus darlığı-fistülü
- Brakial pleksopati
- Myelit
- İkincil kanserler



Radyoterapiye bağlı geç yan etkiler

Özafagus:

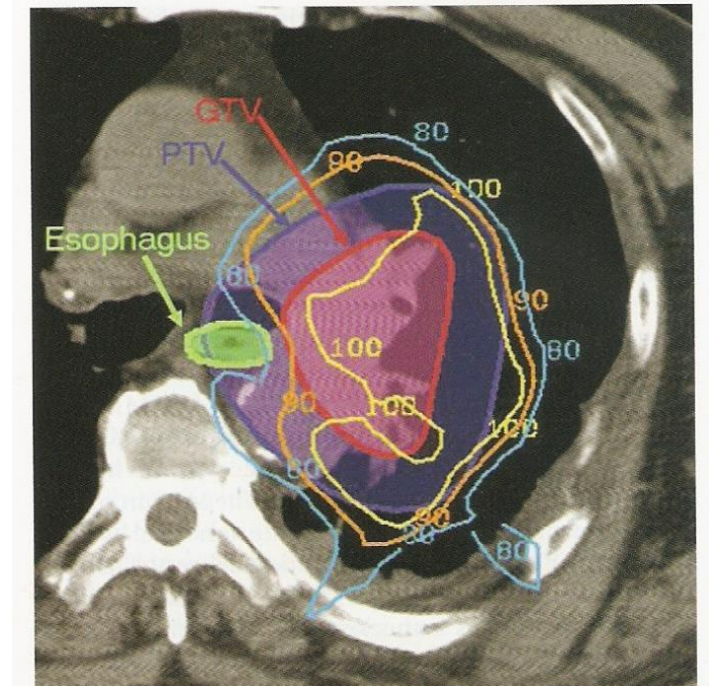
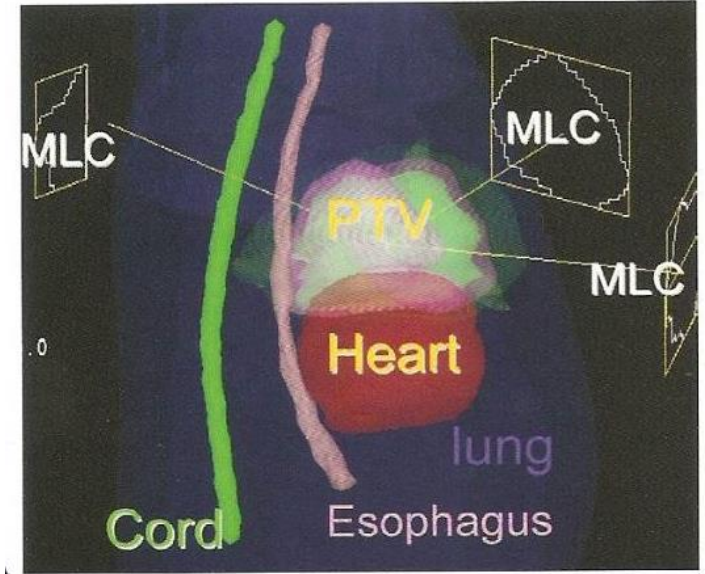
≥ G3 Akut özafajit

konvansiyonel RT ile	%1.3
eşz kemo-RT ile	%15-25
HFX RT +eşz KT ile	%24-34

2-3 hafta içinde başlar
dehidrasyon ve kilo kaybına yol açarak
tedavinin kesilmesini gerektirir

Geç özafagus toksisitesi < %5

fibrozis, striktür gelişir
endoskopik dilatasyon gerekebilir
nadiren perforasyon/fistül görülebilir



Radyoterapiye bağı geç yan etkiler

Akciğer: Akut pnömoni %15
Geç toksisite %10-20 – yarısı ölür !

Risk faktörleri: RT dozu, cinsiyet, ileri yaş, alt lob, nodal tutulum, KPS, sigara kullanımı
kişiler arası radyoduyarlılık farkı



Bentzen QUANTEC 2010 ⇒ **Ne kadar (doz)** → **Nereye (volüm)**
V5, V20, mean doz

Lung	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	V20 ≤ 30%	<20	For combined lung. Gradual dose response
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 7	5	Excludes purposeful whole lung irradiation
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 13	10	
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 20	20	
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 24	30	
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 27	40	
Esophagus	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥3 acute esophagitis	Mean dose <34	5–20	Based on RTOG and several studies
	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥2 acute esophagitis	V35 <50%	<30	A variety of alternate threshold doses have been implicated. Appears to be a dose/volume response
	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥2 acute esophagitis	V50 <40%	<30	
	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥2 acute esophagitis	V70 <20%	<30	
Heart	Pericardium	3D-CRT	Pericarditis	Mean dose <26	<15	Based on single study
	Pericardium	3D-CRT	Pericarditis	V30 <46%	<15	
	Whole organ	3D-CRT	Long-term cardiac mortality	V25 <10%	<1	Overly safe risk estimate based on model predictions

Radyoterapiye bağlı ge yan etkiler

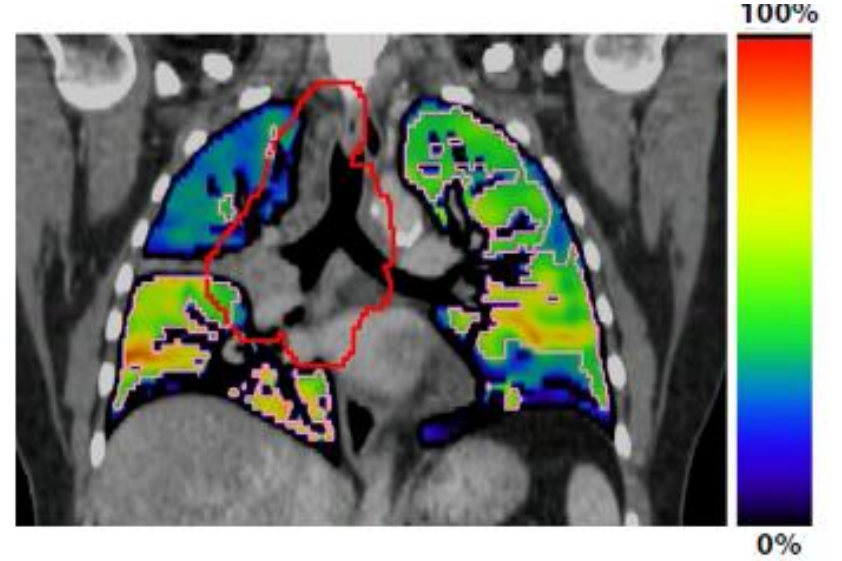
* Vinogradskiy- 2021 ABD

67 olgu, 4DCT ventilasyon grntleme ve planlama

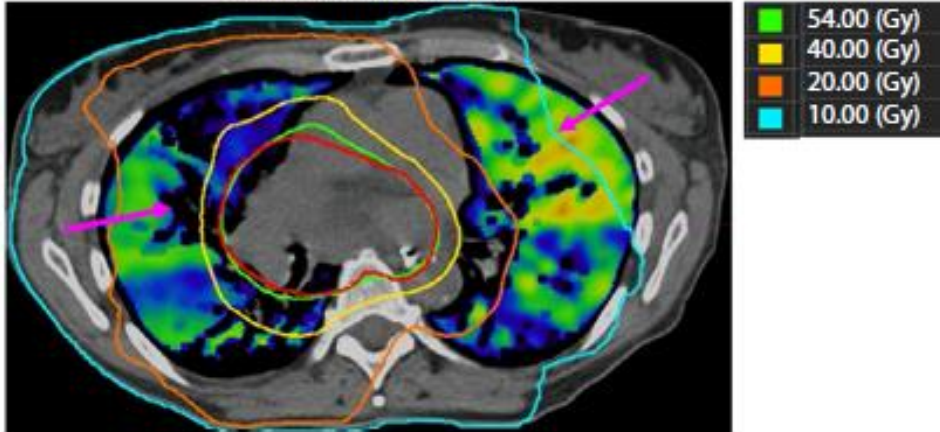
60 Gy/30 fx (45-66/15-33 fx) $\pm$ sist ted

20 Gy alan akciğer volümü (V20) %3.5 $\downarrow$

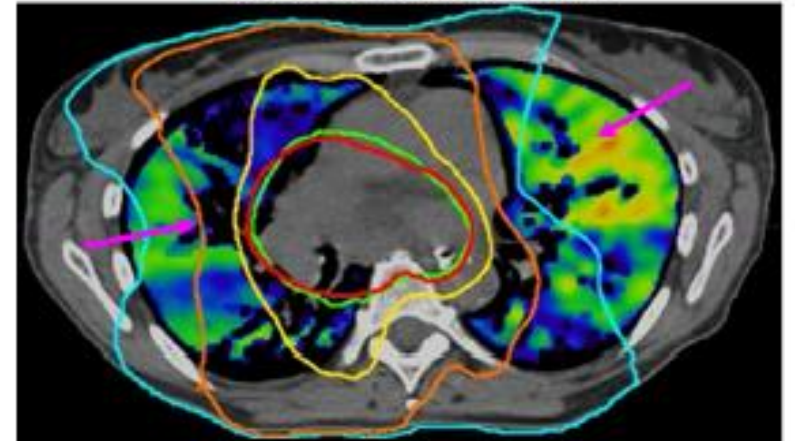
$\geq$ G2 radyasyon pnömonisi %25'ten
%15'e gerilemiř



Standard lung plan



Functional avoidance plan



RADYOTERAPİ VE CORONA VİRÜS HASTALIĞI RADYOTERAPİ GÖREN HASTALARIN BİLMESİ GEREKENLER

TÜRK RADYASYON ONKOLOJİSİ DERNEĞİ ÖNERİLERİ

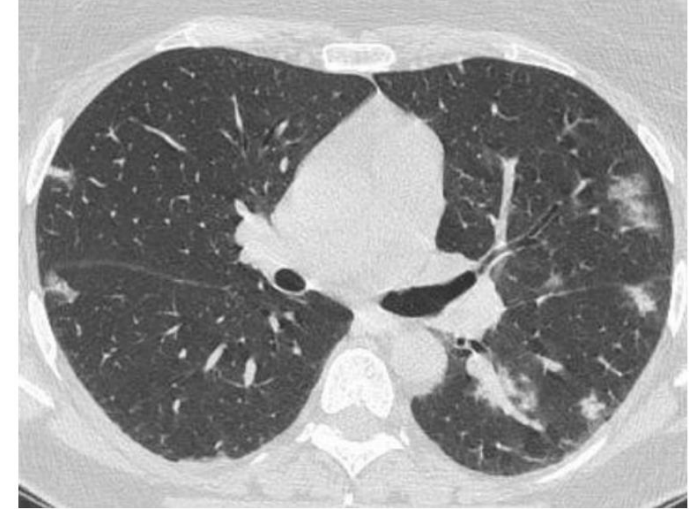
Wu AJ-2019

Table 1: Recommendations for lung cancer radiotherapy under pandemic conditions. These are guidelines only and may be adjusted based on patient-specific and facility-specific factors.

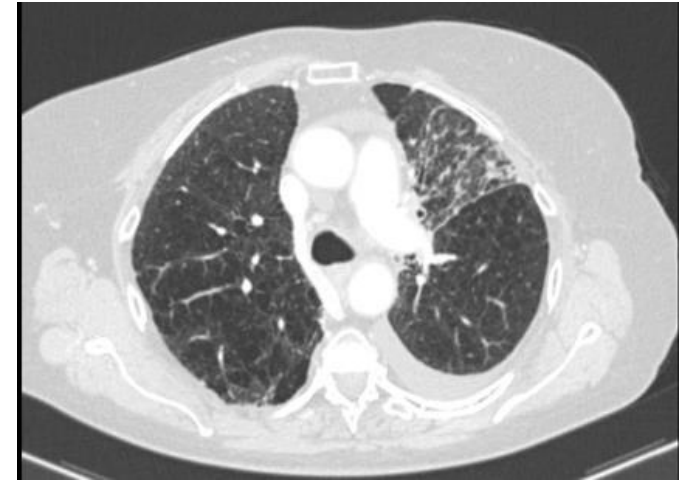
Indication	Recommendation
Peripheral T1-2N0 NSCLC	34Gy/1 fraction
Central T1-2N0 NSCLC	50Gy/5 fractions
Ultra-central T1-2N0 NSCLC	60Gy/8 fractions
Locally advanced NSCLC (concurrent chemo)	55Gy/20 fractions
Locally advanced NSCLC (no concurrent chemo)	45-60Gy/15 fractions
Postoperative radiation for NSCLC	50Gy/25 fractions
Limited-stage SCLC (thoracic RT)	45Gy/30 twice-daily fractions (or 15 daily fractions)
Limited-stage SCLC (prophylactic cranial RT)	25Gy/10 fractions vs. MRI surveillance
Extensive-stage SCLC (thoracic RT)	30Gy/10 fractions vs. observation
Extensive-stage SCLC (prophylactic cranial RT)	MRI surveillance
Palliative lung RT	20Gy/5, 17Gy/2 or 10Gy/1 fraction

- * RT'nin ertelenmesi
- * Rehberde önerilen en düşük dozun seçilmesi
- * SBRT alacaksa kısa rejimin tercih edilmesi
- * Covid (+)/ asemptomatik ise ⇒ tedavi başlamadan veya tekrar başlamadan > 4 hf beklenmesi
- * Tedaviden önce 1 hf ara ile 2 testin (-) olması

Savaş R 2020



Ippolito 2020



Akciğer kanseri

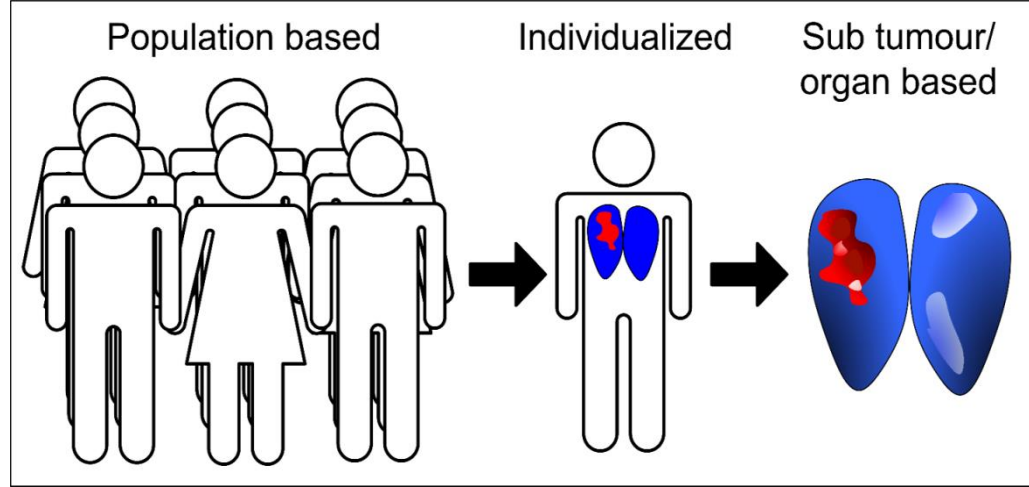
Hastalığa özgü tedavi



Kişiye özgü tedavi

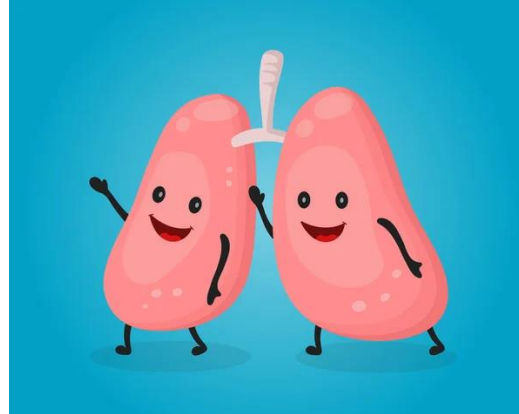


Organa özgü tedavi



Multidisipliner tedavi

- Göğüs cerrahisi
- Göğüs hastalıkları
- Medikal onkoloji
- Radyasyon onkolojisi
- Uzman hemşire
- Radyoloji
- Sosyal destek ekibi
- Beslenme ekibi
- Diğer



Multidisipliner tedavi

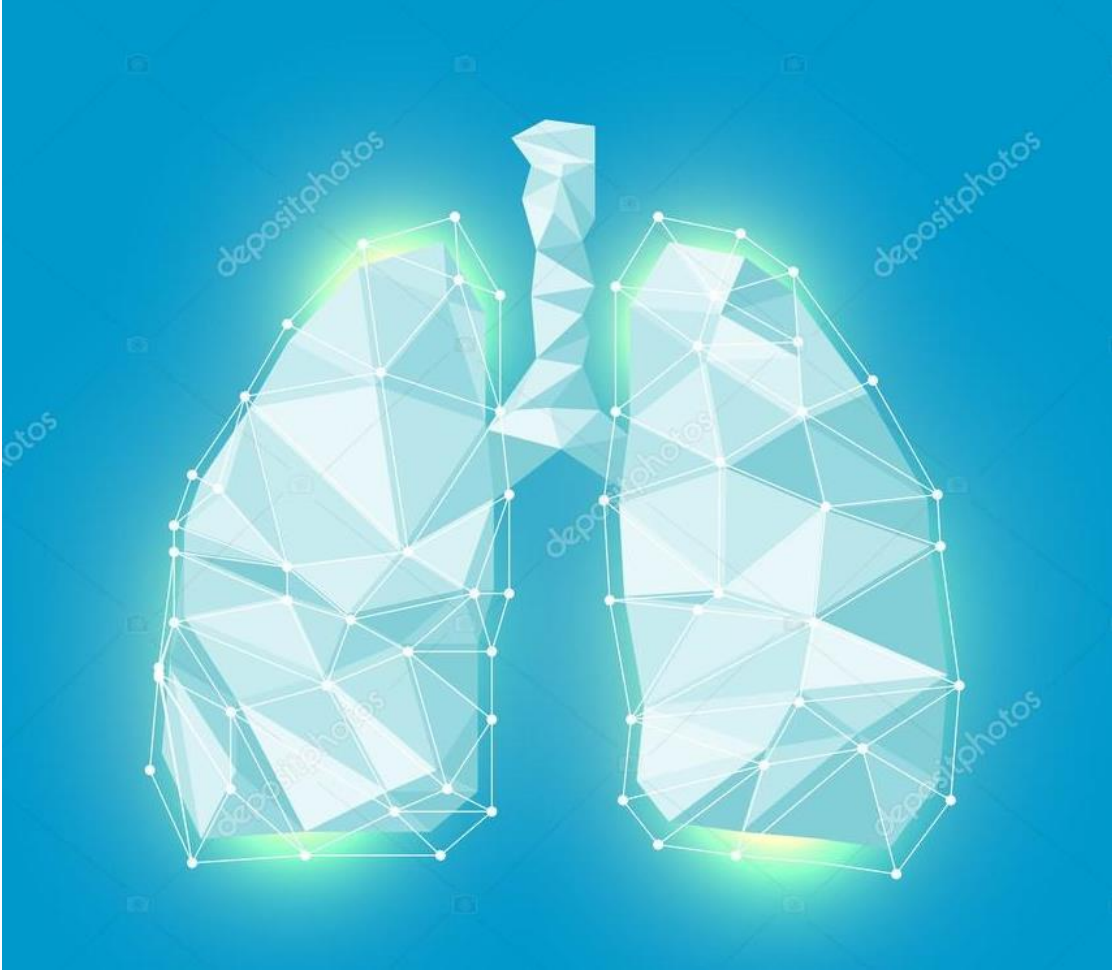
* **Bilfinger 2017, ABD**

2002-2016 arası 4271 olgu

	<u>MDT</u>	vs	<u>standart ted</u>
5 yıl GSK	%34		%23
EI	%52		%33
EII	%35		%16
EIII	%19		%9
EIV	%7		%3

Kötü PF: erkek, smoker, diyabet, ileri evre

Olumlu PF: Multidisipliner tedavi



Sağlıklı güzel günler dilerim