

LAKRİMAL GLAND TÜMÖRLERİNDE CYBERKNİFE® İLE FRAKSİYONE STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ UYGULAMASI

*Ayşen DİZMAN¹, Yıldız GÜNEY¹, Ela DELİKGÖZ SOYKUT¹, Özlem DERİNALP OR¹,
Dinçer YEĞEN¹*

ÖZET

AMAÇ: Radyasyon duyarlılığı yüksek olan orbital yapılara yakın yerleşimli lakrimal gland tümörlerinde CyberKnife® ile uygulanan hipofraksiyone stereotaktik radyoterapinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek.

GEREÇ ve YÖNTEM: Mayıs 2009 ve Haziran 2011 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, lakrimal gland tümörü tanısı olan 6 hastaya CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) ile fraksiyone stereotaktik radyoterapi uygulandı. Hastaların 3'ü kadın, 3'ü erkekti. Ortanca yaş 33 (aralık, 16-51 yaş) olarak saptandı. Beş hastada patolojik alt tip adenoid kistik karsinom, kalan birinde ise pleomorfik adenomdu. Tedavi planlama işlemi öncesi hastaların tümüne ince kesit planlama BT'si ve MRG çekildi. Görüntüler CyberKnife® tedavi planlama çalışma istasyonuna aktarılarak, hedef volüm ve kritik organ konturlama işlemi yapıldı. Tedavi 3-8 fraksiyonda (ortanca, 5 fraksiyon), total doz ortanca 30 Gy (aralık 23.5- 40 Gy) olacak şekilde uygulandı. Reçete edilen doz ortanca % 83'lük (aralık, % 72-92) izodoz eğrisine tanımlandı.

BULGULAR: Ortanca takip süresi 9.5 ay (aralık, 4-26 ay) olarak belirlendi. Takiplerde 2 hastada tam, 2 hastada kısmi yanıt tespit edilirken, daha önce eksentrasyon uygulanan iki hastada kitle stabildi. Hastaların tümüne takiplerinde görme muayenesi yapıldı. Tedavi öncesi görme fonksiyonu tam olan 4 hastanın son kontrollerinde de görme fonksiyonunda azalma ya da kayıp saptanmadı.

SONUÇ: CyberKnife® ile uygulanan fraksiyone stereotaktik radyoterapi, tüm orbital tümörler gibi lakrimal gland tümörleri için de, tümöre maksimum doz verirken, radyasyon duyarlılığı yüksek optik yapılara tolerans doz sınırlarında doz vermeye olanak sağlayan etkili bir tedavi seçeneğidir. Tümörde küçülme ya da progresyonun önlenmesi ve bu sırada görme fonksiyonunun korunması, kısa süreli tedavi gibi avantajlar bu yöntemin üstünlükleridir. Ancak vaka sayısının daha fazla olduğu ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Stereotaktik radyoterapi, hipofraksiyasyon, lakrimal gland tümörleri

Implementation of CyberKnife® Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Lacrimal Gland Tumors

SUMMARY

OBJECTIVE: The goal of this study is to evaluate the safety and efficacy of CyberKnife image-guided radiosurgery for lesions immediately adjacent to the orbital structures.

MATERIAL and METHODS: We applied fractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) to six patients with lacrimal gland tumor who were admitted the period of May 2009-June 2011 to our clinic. There were three women, three men. The median age 33 year (range,16-51 year). Pathological subtypes were adenoid cystic carcinoma in five patients, while the remaining one was pleomorphic adenoma. Before treatment planing, thin-slice CT and MRI images were obtained. These images were transferred to the CyberKnife treatment-planning workstation and target volumes and critical structures were delineated manually. Treatment was delivered in 3-8 fractions up to mean total dose of 30 Gy (range, 23.5-40 Gy). The prescription dose was defined at a mean isodose of 83% (range, 72-92%).

RESULTS: The mean follow-up period was 9.5 months (range, 4-26 months). It was determined that two patients had complete response, three patient had partial response in follow up period. The tumors remained stable in the other two patients. All patients had visual evaluation done during follow up period It wasn't determined decreasing or loss of vision function in four patients who had full vision function.

CONCLUSION: Fractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife is an effective treatment alternative for tumors that located in orbital region as lacrimal gland tumors, which maximize the dose to the target while limiting the dose within tolerable doses for the radiosensitive orbital structures. Protecting visual function while decreasing of tumor size or preventing of tumor progression, and short treatment duration are advantages of this technique. Furthermore, longer follow-up studies and more number of cases are needed.

Key words: Stereotactic radiotherapy, hypofractionation, lacrimal gland tumors

Lakrimal gland tümörlerinde standart tedavi yaklaşımı cerrahi ve/veya radyoterapidir. Ancak, özellikle en agresif seyir gösteren ve orbital sınırları infiltrate etme eğilimi olan adenoid kistik karsinomada, tümörün total olarak çıkarılması ve kontrolü oldukça güçtür¹. Göreceli olarak radyasyona dirençli

olmalarına karşı, lakrimal gland tümörlerine, cerrahi sonrası nüksü önlemek amacıyla genellikle cerrahi sonrası radyoterapi eklenir². Buna rağmen bu tümörlerin kritik organlara olan yakınlığı (optik sinir, retina, makula gibi) konvansiyonel yöntemler ile yüksek doz radyoterapi uygulamasına engel

¹Dr. Abdurrahman Yurtarlan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

olmaktadır³.

Son dönemlerde görüntü kılavuzluğunda ve yüksek derecede konformal radyoterapi uygulamasını mümkün kılan teknolojik gelişmeler özellikle radyasyon duyarlılığı yüksek kritik organlara yakın olan tümörlerde, etkin tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Bu teknik ile hedef volüme yüksek doz verilebilirken, birkaç milimetre uzaklıktaki çevre dokuya en az doz verilebilmektedir.

Çalışmamızda, bu avantajlardan yararlanma düşüncesiyle, fraksiyone stereotaktik radyoterapi (FSRT) uygulanan lakrimal gland tümürlü 6 hastanın, tedavi sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 2009 ve Haziran 2011 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, lakrimal gland tümörü tanısı olan 6 hastaya CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) ile FSRT uygulandı. Hastaların 3'ü kadın, 3'ü erkekti. Ortanca yaş 33'tü (aralık, 16-51 yaş). Beş hastada patolojik alt tip adenoid kistik

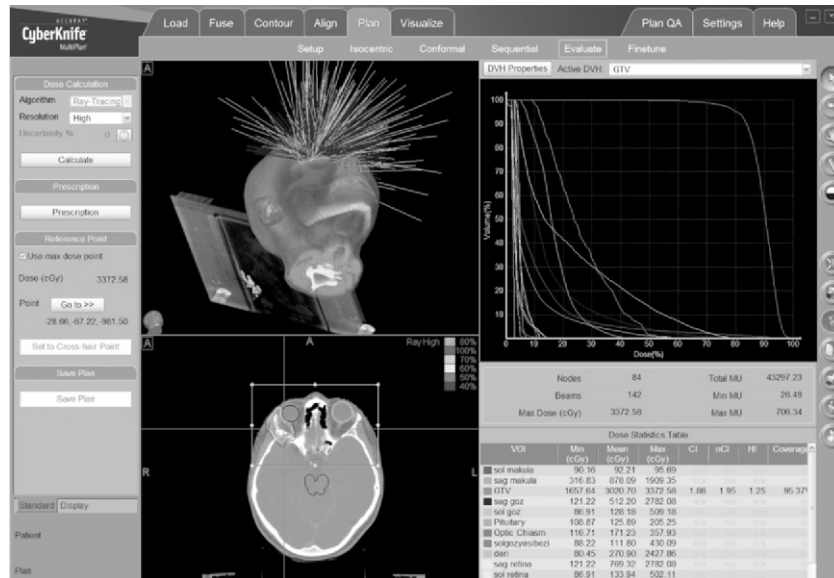
karsinom, birinde ise pleomorfik adenomdu. Hastaların tümüne FSRT öncesi cerrahi uygulanmıştı. FSRT kalıntı ya da nüks kitleye uygulandı. İki hastaya, daha önce nüks nedeniyle eksentrasyon yapılmış ve birine bir başka merkezde konvansiyonel yöntemlerle cerrahi sonrası 60 Gy RT uygulanmıştı. Her iki hasta da daha sonra ikinci nüks nedeniyle kliniğimize refere edilmişti. Diğer 4 hastanın ise cerrahi sonrası ilk nüksüdü ve bu hastaların Snellen eşeli ile yapılan muayenelerinde sağ ve sol gözde, görme keskinlikleri 10/10 idi. Hastalara ait karakteristikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tedavi planlama işlemi öncesi hastaların tümüne ince kesit planlama BT ve MRG çekildi. Görüntüler CyberKnife® tedavi planlama çalışma istasyonuna aktararak füzyon yapıldı. Hedef volüm ve göz küresi, optik sinirler, lens, optik kiazma gibi kritik organ konturlama işleminde MRG'den de yararlanıldı. Reçete edilen doz ortalca 30 Gy (aralık, 23,5 Gy - 40 Gy) idi ve ortalca %83'lük (aralık, %72-92) izodoz eğrisine tanımlandı. Fraksiyon sayısı 3-8 (ortalca, 5) arasında değişmekteydi (Tablo 2, Şekil 1).

Komşu kritik organlara ait dozlar Timmerman

Tablo 1. Hasta özellikleri.

| Hasta | Yaş/Cinsiyet | Patoloji | Önceki Tedavi |
|-------|--------------|-------------------------|-----------------|
| 1 | 16/K | Adenoid kistik karsinom | İki kez cerrahi |
| 2 | 37/E | Adenoid kistik karsinom | Cerrahi + RT |
| 3 | 52/E | Pleomorfik adenom | İki kez cerrahi |
| 4 | 47/E | Adenoid kistik karsinom | Cerrahi |
| 5 | 29/K | Adenoid kistik karsinom | İki kez cerrahi |
| 6 | 16/K | Adenoid kistik karsinom | İki kez cerrahi |



Şekil 1. (1) numaralı hastaya ait doz volüm histogramı.

Tablo 2. Tedavi planı özeti.

| Hasta | Tümör volümü (cc) | Total Tedavi Dozu | Fraksiyon Dozu/Sayısı (Gy/fr) | İzodoz (%) | Işın Sayısı | Kapsama (%) | Konformite İndeksi (CI) |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------------------|
| 1 | 5,2 | 27 | 9/3 | 80 | 142 | 95,37 | 1,86 |
| 2 | 5,7 | 30 | 5/6 | 85 | 320 | 97,22 | 1,73 |
| 3 | 3,4 | 40 | 5/8 | 90 | 136 | 99,06 | 1,75 |
| 4 | 15,2 | 30 | 6/5 | 92 | 266 | 99,95 | 2,04 |
| 5 | 13,9 | 24 | 8/3 | 72 | 122 | 95,66 | 1,79 |
| 6 | 10,7 | 23,5 | 4,7/5 | 70 | 111 | 99,65 | 2,43 |

ve ark.⁴ tarafından tanımlanan tolerans doz limitlerine göre değerlendirildi. Buna göre kritik organ dozları belirtilen limitler arasındaydı (Tablo 3). Tedaviye bağlı yan etki değerlendirmesi RTOG/EORTC akut ve geç toksisite skorlama kriterlerine göre yapıldı⁵. Sadece 3 hastada grad 1 akut yan etki (orta derecede konjunktivit) görülürken, hastaların hiçbirinde grad 2 ve üzeri akut ve geç yan etki gözlenmedi.

BULGULAR

Takip süresi 4-26 ay arasında değişmekteydi (ortanca, 9.5 ay). Takip süresince hastalar, görme muayenesi ve orbital MRG ile değerlendirildi.

Tedavi yanıt değerlendirmesinde 2 hastada tam, 2 hastada kısmi yanıt tespit edilirken, daha önce

eksentrasyon uygulanan iki hastada kitle stabildi (Resim 1-2-3: Bir hastaya ait operasyon öncesi, radyoterapi öncesi ve takip sırasında çekilen orbital MRG).

Tedaviye yanıt vermeyen iki hastadan biri, tedaviden 6 ay sonra progresyon nedeniyle reeksizyon için yönlendirildi. Diğer hasta takipten çıktı. Tedavi öncesi görme fonksiyonu tam olan 4 hastanın son kontrollerinde de görmeye azalma ya da kayıp saptanmadı.

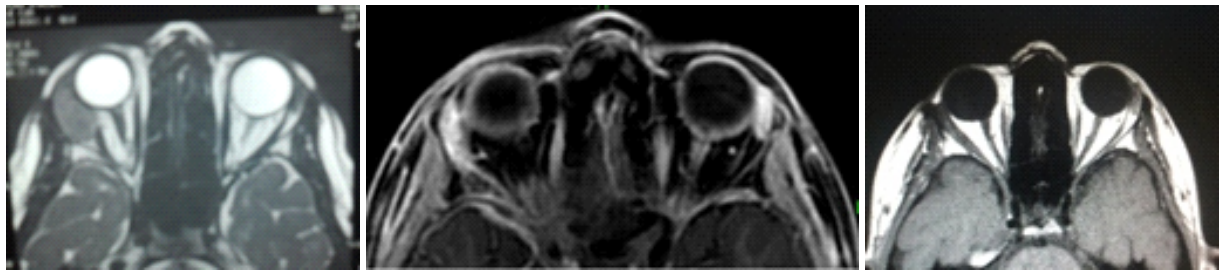
TARTIŞMA

İntraorbital tümörler, histolojisi ve lokalizasyonuna bağlı olarak genellikle cerrahi, kemoterapi, radyoterapi kombinasyonu ile tedavi

Tablo 3. Kritik organ dozları.

| Hasta | Optik Sinir | | Optik Kiazma | | Göz Küresi | | Lens | |
|-------|-------------|----------|--------------|----------|------------|----------|----------|----------|
| | Ortalama | Maksimum | Ortalama | Maksimum | Ortalama | Maksimum | Ortalama | Maksimum |
| | cGy | cGy | cGy | cGy | cGy | cGy | cGy | cGy |
| 1 | 565 | 1492 | 171 | 357 | 513 | 2777 | 168 | 218 |
| 2 | * | * | 1209 | 2453 | * | * | * | * |
| 3 | 416 | 2376 | 81 | 231 | 1080 | 4343 | 244 | 609 |
| 4 | * | * | 866 | 3094 | * | * | * | * |
| 5 | 910 | 1797 | 249 | 684 | 551 | 1978 | 208 | 261 |
| 6 | 1605 | 2340 | 468 | 1010 | 1088 | 2820 | 102 | 309 |

* Ekzantrasyon yapılan hasta.



Resim 1-2-3. (1) numaralı hastaya ait operasyon öncesi, radyoterapi öncesi ve takip sırasında çekilen orbital MR görüntüleri.

edilir⁶⁻¹¹. Eksternal radyoterapi, lakrimal gland tümörlerinde de diğer orbital tümörlerde olduğu gibi etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak konvansiyonel yöntemlerle sadece tümörü hedefleyerek tedavi uygulamak mümkün olamadığından, farklı alanlarla tüm orbita ışınlanmakta, buna bağlı retinopati, optik sinir hasarı, katarakt, kirpik kaybı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir¹².

Lakrimal gland tümörlerini de içeren tüm orbital tümörlerde CyberKnife ile uygulanan FSRT'nin, konvansiyonel eksternal radyoterapiye, etkili ve güvenli bir alternatif oluşturabileceği düşünülmektedir. Görüntü kılavuzluğunda uygulanan bu yöntem ile tümöre daha yüksek konformal doz verilirken, orbital yapıların aldığı doz minimal kalabilmektedir¹³. Stereotaktik radyoterapi ile yüksek oranda konformal (tümöre en yüksek, kritik organlara en az) doz dağılımı sağlamak hedeflenmektedir. Ancak özellikle kritik organlara çok yakın yerleşimli olan tümörlerde, tolerans doz sınırında kalabilmek için, kritik organların bulunduğu bölgeden ışın girişi azalırken diğer alanlardan artmaktadır ve böylece izodoz eğrileri diğer bölgeye doğru genişlemektedir. Bu durumda da konformite indeksi (CI) istenilenden daha yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bir planın değerlendirilmesini tek parametre ile yapmak çok gerçekçi olmadığından, diğer bazı parametrelere (kapsama, minimum-maksimum doz değerleri, ışın sayısı gibi) bakılarak yüksek CI değerleri kabul edilmiştir.

Ayrıca belirtildiği gibi Timmerman yayınında tolerans doz sınırları 1-3-5 fraksiyon için tanımlanmıştır. Ancak bizim olgularımızın 2'sinde 5 fraksiyonda kritik organlar için tolerans doz sınırlarında kalınmadı. Bu nedenle toksisite oranlarının azaltabilmek için, biyolojik efektif doz (BED) hesabı ile fraksiyon sayısı ve toplam doz değişikliği yapılmıştır.

Kim ve ark. tarafından¹⁴; orbital tümürlü 15 hastaya uygulanan Gamma Knife radyoterapi uygulamasının retrospektif analizinde, tedavinin radyolojik ve fonksiyonel sonuçları değerlendirilmiştir. Onbeş hastanın 12'si benign, 3'ü malign histolojiye sahipti (2'si metastaz, diğeri lakrimal gland adenoid kistik karsinom). Ortalama 14 Gy (aralık, 13 Gy - 20 Gy), 1-4 fraksiyonda uygulanmış ve ortalama 20,9 aylık (aralık, 6-50 ay) takipte 15 hastanın 12'sinde tümör kontrolü sağlandığı belirtilmiştir. Progresyon, tek fraksiyonda 13 Gy uygulanan malign histolojiye sahip hastalarda görülmüştür. Görme fonksiyonu kaybı ise yine sadece progresyon saptanan 3 hastada görülmüştür. Bu da tek fraksiyonda optik yapıların tolerans dozunun (8 Gy-10 Gy) düşük olması nedeniyle tümöre reçete edilen dozun malign tümörler için yeterli olmaması ile açıklanmıştır. CyberKnife ile uygulanan stereotaktik tedavilerde ise, fraksiyasyon avantajı nedeni ile malign tümörlere daha yüksek doz uygulanabilmektedir. Çalışmamızda hastalarımıza

ortalama 5 fraksiyonda ortalama 30 Gy uygulanmış ve kritik yapılar tolerans doz sınırlarında kalmıştır.

Hirschbein ve ark.¹⁵ intraorbital lezyonu olan 16 hastaya CyberKnife ile fraksiyone radyoterapi uygulamışlardır. Hastalara 2-5 fraksiyonda ortalama 20 Gy (aralık, 10 Gy - 25 Gy) doz reçete edilmiştir. Ortalama 7 aylık (aralık, 2-15 ay) takip sonunda tümör boyutu küçülmüş ya da değişmemiş, 15 hastada görme alanı aynı kalmış, 1 hastada iyileşme kaydedilmiştir. Görme keskinliği 13 hastada değişmemiş, 2 hastada artmış, 1 hastada diplopi saptanmıştır. Sonuçta, bu tedavi yönteminin tümör kontrolü ve görme fonksiyonunun korunması ya da iyileşmesi açısından etkin bir yöntem olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, 6 hastanın 4'ünde tümör kontrolü sağlanmış, tedavi öncesi görme keskinliği tam olan 4 hastada takip süresince bu değerler korunmuştur.

Sonuç olarak; Cyberknife® ile uygulanan FSRT, tüm orbital tümörlerde olduğu gibi lakrimal gland tümörleri için de, tümöre maksimum doz verirken, radyasyon duyarlılığı yüksek optik yapılara tolerans sınırlarında doz vermeye olanak sağlayan etkili bir tedavi seçeneğidir. Tümörde küçülme sağlanması ya da progresyonun önlenmesi, görme fonksiyonunun korunması, kısa süreli bir tedavi olması gibi avantajlar bu yöntemin üstünlükleridir. Ancak vaka sayısının daha fazla olduğu ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5th Edition: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008:795.
2. Fitzpatrick PJ, Macko S. Lymphoreticular tumors of the orbit. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:333
3. Bernier J. Head and neck cancer multimodality management. Springer, New York, 2011.
4. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. Sem Rad Onc 2008; 215-22.
5. Cox CD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 1995 Mar 30;31(5):1341-6.
6. Borden JA. Treatment of tumors involving the optic nerves and chiasm. Semin Ophthalmol 2002;17:22-8.
7. Esik O, Ikeda H, Mukai K, Kaneko A. A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non-Hodgkin's lymphoma. Radiother Oncol 1996; 38:13-8.
8. Esmaeli B, Ahmadi MA, Manning J, McLaughlin PW, Ginsberg L. Clinical presentation and treatment of secondary orbital lymphoma. Ophthalm Plast Reconstr Surg 2002;18:247-53.
9. Schick U, Lermen O, Unsold R, Hassler W. Treatment of primary orbital lymphomas. Eur J Haematol 2004 72:186-92.
10. Schick U, Hassler W. Neurosurgical management of

- orbital inflammations and infections. Acta Neurochir (Wien)2004;146:571-80.
11. Weisman RA, Kikkawa D, Moe KS, Osguthorpe JD. Orbital tumors. Otolaryngol Clin North Am 2001;34:1157-74.
 12. Alberti W. Effects of radiation on the eye and ocular adnexa. In: Scherer E, Streffer C, Trott KR, editors. Radiopathology of organs and tissues. Springer, Berlin, 1991:269-82.
 13. Pham CJ, Chang SD, Gibbs IC, Jones P, Heilbrun MP, Adler JR Jr. Preliminary visual field preservation after staged CyberKnife radiosurgery for perioptic lesions. Neurosurgery 2004;54:799-810.
 14. Kim MS, Park K, Kim JH, Kim YD, Lee JI. Gamma knife radiosurgery for orbital tumors. Clinl Neurol Neurosurg 2008;110:1003-7.
 15. Hirschbein MJ, Collins S, Jean WC, Chang SD, Adler JR Jr. Treatment of intraorbital lesions using the Accuray CyberKnife system. Orbit 2008;27:97-105.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Ela DELİKGÖZ SOYKUT
Dr. Abdurrahman Yurtarlan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi , Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

E-Posta : eladelikgoz@gmail.com

Geliş Tarihi : 06.07.2012

Kabul Tarihi : 28.04.2013