T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Prof.Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU

T1 GLOTTİK LARİNKS KANSERLERDE 3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ, YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ VE VOLUMETRİK ARK TEDAVİLERİNİN KAROTİS İNTERNA DOZLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Feyza SAVAŞ AKBULUT

Referans no: 10228384

EDİRNE-2019

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Prof.Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU

T1 GLOTTİK LARİNKS KANSERLERDE 3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ, YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ VE VOLUMETRİK ARK TEDAVİLERİNİN KAROTİS İNTERNA DOZLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Feyza SAVAŞ AKBULUT

Destekleyen kurum:

Tez no:

EDİRNE-2019

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Fiziği Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Feyza SAVAŞ AKBULUT tarafından tez başlığı **"T1 GLOTTİK LARİNKS KANSERLERDE 3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ VE VOLUMETRİK ARK TEDAVİLERİNİN KAROTİS İNTERNA DOZLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI"** olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı **02/08/2019** tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **"Yüksek Lisans Tezi"** olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ BAŞKANI
Prof. Dr. H. Murat ÇALOĞLU

ÜYE
Prof. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU

ÜYE
Prof. Bayram DEMİR

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde büyük katkısı olan, değerli bilgileriyle beni bilgilendiren, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU başta olmak üzere, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Cem UZAL'a, Prof. Dr. Zafer KOÇAK, Prof. Dr. Murat ÇALOĞLU, Prof. Dr. Mert SAYNAK, Doç. Dr. Ruşen COŞAR ve eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen çalışmalarımda bilgi ve deneyimlerini bana aktaran değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Şule PARLAR'a, uzman fizikçi arkadaşlarıma, tüm tekniker arkaşlarıma ve bu zorlu süreçte yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen, her şeyi başarabileceğime inanan ve beni inandıran eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **3**
EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ **3**
LARENKSİN ANATOMİSİ **3**
EVRELEME SİSTEMİ **6**
LARENKS KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI **9**
HACİM TANIMLAMALARI **21**
RADYOTERAPİ TOKSİSİTESİ **26**
KAROTİS ARTER TOKSİSİTESİ **27**
GEREÇ VE YÖNTEMLER **28**
BULGULAR **41**
TARTIŞMA **48**
SONUÇLAR **55**
ÖZET **56**
SUMMARY **58**
KAYNAKÇA **60**
ŞEKİLLER LİSTESİ **65**
ÖZGEÇMİŞ **67**
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

3BKRT : Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

BEV : Beam Eye View/Işın Gözü Görüntüsü

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BT-Sim : BT-Simülatör

CN : Konformite Numarası

CTV : Clinical Target Volume/Klinik Hedef Hacim

Dmaks : Maksimum Doz

Dmin : Minimum Doz

Dort : Ortalama Doz

DVH : Doz-Volüm Histogramı

D2 : Hedef Hacmin %2'sinin Aldığı Doz

D5 : Hedef Hacmin %5'inin Aldığı Doz

D95 : Hedef Hacmin %95'inin Aldığı Doz

D98 : Hedef Hacmin %98'inin Aldığı Doz

FİF : Field-in-Field/Alan-içinde-Alan

GA : Gantri Açısı

GTV : Gross Tumor Volume/Tanımlanabilir Tümör Hacmi

Hİ : Heterojenite İndeksi

ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurement

IGRT : Image Guided RT/Görüntü Kılavuzluğunda RT

IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy/Yoğunluk Ayarlı RT

KT **:** Kemoterapi

LİNAK **:** Lineer Akseleratör

MC **:** Monte-Carlo Hesaplama Algoritması

MLC **:** Multi Leaf Collimator/Çok Yapraklı Kolimatör

MU **:** Monitör Ünitesi

PTV **:** Planning Target Volume/Planlanan Hedef Hacim

RAO **:** Risk Altındaki Organ

RT **:** Radyoterapi

SRS **:** Stereotactic Radiosurgery/Stereotaktik Radyocerrahi

SVH **:** Serebro-Vasküler Hastalık

SBRT **:** Stereotaktik Beden Radyoterapisi

TPS **:** Tedavi Planlama Sistemi

VMAT **:** Volumetric Modulated Arc Therapy/Volümetrik Ayarlı Ark Tedavisi

V50 **:** 50Gy alan hacim

V35 **:** 35Gy alan hacim

GİRİŞ VE AMAÇ

Erken evre glottik yerleşimli larenks yassı epitel (skuamöz) hücreli kanserleri ‘ses koruyucu cerrahi’ ya da ‘definitif radyoterapi’ (RT) ile başarıyla tedavi edilmektedir ve kemoterapi (KT) tedavisine ihtiyaç duyulmaz. RT tedavisi, daha iyi bir ses kalitesi sağlaması nedeniyle hastalar tarafından tercih edilebilmektedir. Bu hastalığa yakalananların bir kısmında uzun yıllardır var olan sigara ve/veya alkol alışkanlığı söz konusudur ve genelde 50 yaşın üzerinde erkek hastalardır. Ayrıca, bu hasta grubunda başta hipertansiyon olmak üzere kalp-damar hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (kronik broşit, amfizem, astım), şeker hastalığı (diabetes mellitus) ve obezite gibi komorbiditeler de sıklıkla mevcuttur. RT ile tedavi edilen hastaların bir çoğu, bu gibi kanser öncesi sahip oldukları hastalıklar nedeniyle ve/veya genel anestezi onayı alınamadığı için cerrahi uygulanamayan hastalardır.

Günümüzde erken evre glottik larenks kanser cerrahisinde intra-oral lazer uygulaması gibi gelişmelerin yanında, RT’de de bilgisayar teknolojilerinin ve ışınlama cihazlarının gelişmesi ile yeni ışınlama teknikleri geliştirilmiştir. Bu sayede tümöre komşu kritik organları konvansiyonel 3-boyutlu konformal RT (3BKRT)’den daha iyi koruyan, yoğunluk ayarlı RT (intensity modulated RT/IMRT ve volumetric modulated arc therapy/VMAT) teknikleri geliştirilmiştir. Erken evre glottik larenks kanserinin tedavisinde yüksek sağkalım beklendiğinden, RT’ye bağlı olarak bu yaş grubunda gelişebilecek karotis arter darlıkları ve buna bağlı serebro-vasküler hastalıklar (SVH) yaşam kalitesini bozan ve inme/felç hatta ölüme yol açabilecek en önemli yan etkidir. Karotis arterlerinin yanında omurilik, tiroid bezi ve submandibüler tükrük bezleri de ışınlanan hedef hacmin çevresinde bulunan ve mümkün olduğunca az doz alması gereken risk altındaki diğer organlardır.

Çalışmamızda Evre I (EI) glottik larenks kanser tanısı olan 15 hastanın aynı tedavi dozunda 3 farklı RT tekniği (3BKRT, IMRT ve VMAT) ile yapılan planlamalarında, hedef hacmin kapsanması ve kritik organlarda oluşan dozların karşılaştırılması yapılarak, bu tekniklerin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajlarının araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

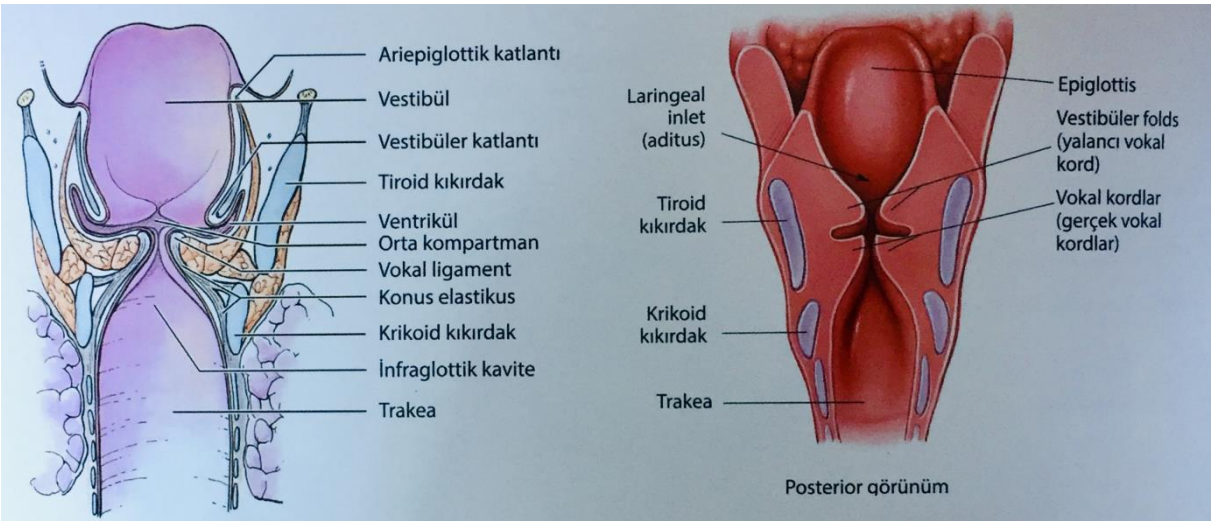
Larenks kanseri cilt kanserleri hariç tüm kanserler içinde %2 oranında görülürken, baş-boyun kanserleri içinde en sık görülenidir. Glottik tümörlerin sıklığı, supraglottik yerleşimlilere göre 3 kat fazladır. Subglottik yerleşime çok daha az rastlanır. Larenks kanseri en sık 5-7. dekadlar arasında görülür. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 1/10 oranındadır (1).

Etiyolojide başta sigara ve alkol kullanımı olmak üzere HPV (human papilloma virus) gibi virüs enfeksiyonları, heredite, hava kirliliği ile asbest, tahta tozu, kömür, metal partikülleri gibi mesleki maruziyet sorumlu tutulmuştur. HPV enfeksiyonu, sigara içmeyen hastalarda etiyolojik ajanlardan en önemlisidir (2). Diğer üst solunum yolları kanserlerinde olduğu gibi sigara ve alkol kullanımı birlikteliği larenks kanseri riskini daha da arttırmaktadır (3). Sigara içmeyen hastalarda, farenksten larenkse olan reflünün de larenks kanserine sebep olabileceği ileri sürülmüştür (4).

LARENKSİN ANATOMİSİ

Larenks kıkırdak, kas ve fibroelastik bağlardan oluşan yapısı ile konuşmamızı sağlayan organımızdır. Yenidoğanlarda 1-4, erişkinlerde ise 3-6. servikal vertebra seviyeleri arasında, hipofarenks/piriform sinüs/özofagus bileşkesinin anteriöründe yer alan bir organdır. Üst solunum yolunda dil kökünden epiglot ve glottis yolu ile trakeaya geçişi sağlar. Larenks bu konumu ile trakeaya hava girişini kontrol eden, yutkunma sırasında hava yolunu epiglot ile kapatarak sıvı ve katı yiyeceklerin hava yolundan geçmesini engelleyen ve glottiste yer alan ses telleri (vokal kordlar) sayesinde sesin oluşmasında en önemli rolü olan çok fonksiyonlu bir organdır (5). Larenks anatomik olarak üç bölüme ayrılır: supraglottis, glottis, subglottis.

Larenksin ortasından geçen koronal kesitinin posteriörden görünümü **Şekil 1**'de görülmektedir. **Şekil 2**'de ise larenksin hem koronal hem de sagittal kesitlerinde bu 3 bölgenin sınırları görülmektedir. **Şekil 3'**te ise kulak-burun-boğaz muayenesinde kullanılan larenksin indirekt ayna görüntüsünde (veya endoskopide direk bakı görüntüsünde) supraglottis ve glottisin anatomik bölgeleri görülmektedir (1)



Şekil 1. Larenksin ortasından geçen koronal kesitinin posteriörden görünümü *(6)*

Supraglottik Bölge

Üst-önde epiglot kıkırdağının serbest ucundan başlar, aşağı doğru epiglottis, yalancı vokal kordlar, ventriküller, ariepiglottik kıvrımların larengeal yüzü ve aritenoid kıkırdaklardan oluşur. Glottik bölge ile arasındaki pratik sınır, ventrikülün apeksidir. Posteriörde ise hipofarenks, özofagus üst ucu ve iki yanda priform sinüsler ile komşudur. Lenfatikler bakımından zengindir.

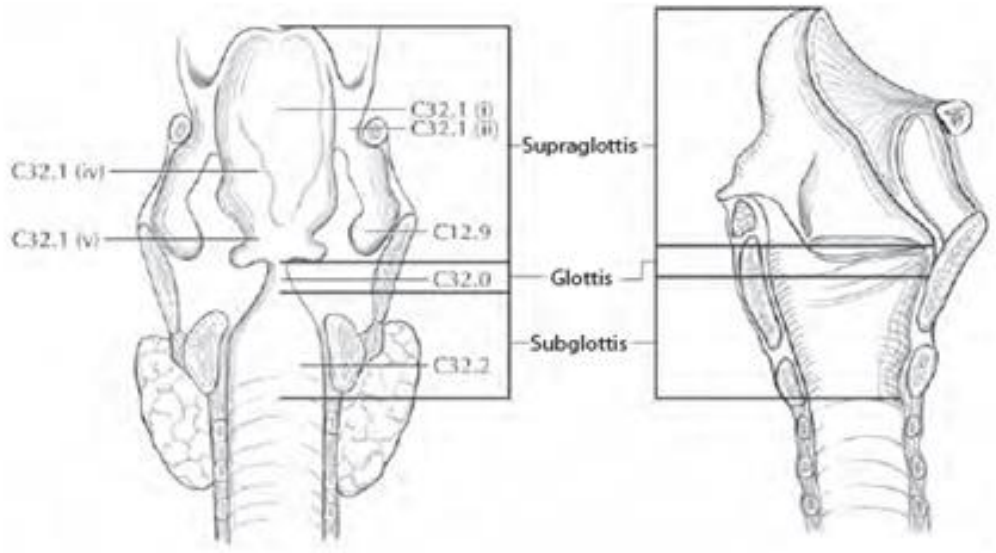
Glottik Bölge

Glottis gerçek vokal kordlar ve ön komissürden oluşur. Vokal kordların kalınlığı 3-5 mm arasındadır ve ön komissürde birleşirler. Arkada ise kordlar vokal çıkıntılarda (vokal proses) sonlanmıştır. Arka komissürü sağ ve sol aritenoid kıkırdaklar arasında uzanan mukoza ile arkasındaki ligament ve kas grupları oluşturur. Üst sınırı ventriküllerin apeksinden geçen hattır. Subglottik sınır çok belirli olmasa da vokal kordun serbest kenarının 5 mm altından veya ventrikül apeksinin 10 mm altından geçen hattır. Glottis lenfatiklerden fakirdir ve glottiste sınırlı gerçek T1 tümörlerde klinik olarak lenf nodu tutulumu normalde görülmez. T2 tümörlerde ise bu oran ancak %1.7'dir (7).

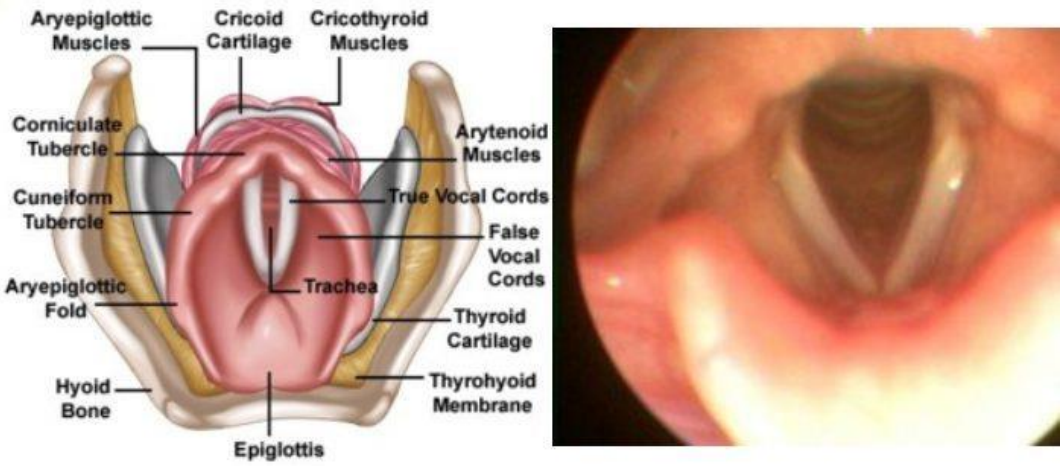
Subglottik Bölge

Üst sınır glottisin alt sınırı ile aynı hattır, alt sınır ise krikoid kıkırdağın altından geçen ve trakeanın başladığı hattır. Bu bölgenin lenfatikleri supraglottis kadar olmasa da, glottik bölgeden daha zengindir ve boyun lenfatiklerine olduğu kadar pretrakeal, paratrakeal ve üst mediasten lenf nodlarına da drenaj vardır.

Larenks kıkırdaklarından yalnızca krikoid kıkırdağı bir tam halka oluşturmaktadır ve trakeaya geçişi sağlar üstündeki troid kıkırdak ise açıklığı arkaya bakan "V" şeklindedir. Sağ ve sol aritenoid kıkırdaklarının posterior üst kısmında yer alan kama şeklinde (küneiform) ve boynuz (kornikulat) şeklinde 2 küçük kıkırdak daha vardır ve içeriden bakıda her iki posterolateralde küçük birer tüberkül olarak gözükür (Şekil 2) (1).



Şekil 2. Larenksin sagittal ve koronal kesitlerinde bölge sınırları (8)



Şekil 3. Endoskopide görülen supraglottis ve glottisin anatomik bölgeleri

EVRELEME SİSTEMİ

Klinik değerlendirme; anemnez, genel fizik ve baş-boyun muayenesi, endolarenksin indirek ayna ve/veya direk endoskopik bakısı, radyolojik görüntüleme (bilgisayarlı tomografi/BT, manyetik rezonans/MR görüntüleme) ve laboratuvar (hemogram, kan biyokimyası) tetkikleri ışığında yapılır (9). Evreleme tümörün larenksin hangi bölgesinden orijin aldığı, endolarenks içindeki yüzeyel yayılımı, larenks dışına yayılımı (priform sinüs, postkrikoid alan, hipofarenks, dil kökü, tiroid bezi ve boyun yumuşak dokuları) ve ses tellerinin hareket kısıtlılığı gibi kriterlere bakılarak yapılır. Aşağıda larenks kanserlerinde TNM klinik evrelemesi görülmektedir (8).

Larenks Kanserinde TNM Klinik Evrelemesi

Primer tümör(T):

T_x : Primer tümör değerlendirilemiyor.

T_0 : Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok.

T_{is} : Karsinoma in-situ.

Supraglottis:

T_1: Normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir kesimine sınırlı tümör.

T_2: Larenks fiksasyonu olmadan supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (dil kökü, valleküla, piriform sinüsün mediyal duvar mukozası, vb) invaze tümör.

T_3: Vokal kord fiksasyonuyla birlikte larenkse sınırlı ve/veya postkrikoid alana, preepiglottik veya paraglottik boşluktan herhangi birine ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör.

T_{4a}: Orta düzeyde lokal ileri hastalık. Tiroid kartilaj ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrensek kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör.

T_{4b}: Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık. Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış tümör.

Glottik larenks:

T_1: Vokal kord(lar)a sınırlı tümör (anterior veya posterior komissür tutulmuş olabilir). Vokal kord hareketleri normal (kısıtlı değil).

T_{1a}: Bir vokal korda sınırlı tümör.

T_{1b}: Her iki vokal korda yayılmış tümör.

T_2: Supraglottis ve/veya subglottise uzanan tümör ve/veya vokal kord hareketlerinde kısıtlılık.

T_3: Vokal kord fiksasyonuyla birlikte, larenkse sınırlı ve/veya paraglottik boşluğa invaze ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör.

T_{4a}: Orta düzeyde lokal ileri hastalık, tiroid kıkırdağın dış korteksine ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrensek kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör.

T_{4b}: Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık, tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış tümör.

Subglottik larenks:

T_1: Subglottise sınırlı tümör.

T_2: Tümör vokal korda uzanıyor (vokal kord hareketleri normal ya da bozulmuş olabilir).

T_3: Vokal kord fiksasyonuyla birlikte larenkse sınırlı tümör.

T_{4a}: Orta düzeyde lokal ileri hastalık, krikoid veya tiroid kıkırdaklara ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrensek kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör.

T_{4b}: Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık, tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış tümör.

Bölgesel lenf bezleri (N):

N_x: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N_0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N_1: Aynı tarafta en büyük boyutu ≤3 cm olan tek lenf nodu metastazı

N_2: Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤6 cm tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm tek lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı

N_{2a}: Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤6 cm tek lenf nodu metastazı

N_{2b}: Aynı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm tek lenf nodu metastazı

N_{2c}: İki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı

N_3: En büyük boyutu >6 cm olan lenf nodu metastaz(lar)ı

Uzak metastaz (M):

M_0: Uzak organ (ve/veya lokorejyonal boyun lenfatikleri ötesinde lenf nodu) metastazı yok.

M_1: Uzak organ (ve/veya lokorejyonal boyun lenfatikleri ötesinde lenf nodu) metastazı var.

Tablo 1'de larenks kanserlerinde TNM klinik evreleme gruplaması görülmektedir:

Tablo 1. Larenks Kanserlerinde TNM Klinik Evre Gruplaması *(10)*

EVRE 0	T_{is}	N_0	M_0
EVRE I	T_1	N_0	M_0
EVRE II	T_2	N_0	M_0
EVRE III	T_1,T_2 T_3	N_1 N_0, N_1	M_0 M_0
EVRE IVA	T_1,T_2, T_3 T_{4a}	N_2 N_0, N_1, N_2	M_0 M_0
EVRE IVB	T_{4b} Herhangi T	Herhangi N N_3	M_0 M_0
EVRE IVC	Herhangi T	Herhangi N	M_1

LARENKS KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Glottik kanserler tüm larenks kanser olgularının yaklaşık üçte ikisini oluşturur. Hastalar ses kısıklığı şikayetiyle erkenden doktora başvurduklarından, tanı anında genelde tümör glottiste sınırlıdır (T1a-T1b). Bu tümörlerde histopatolojik tip büyük bir sıklıkla iyi diferansiye (grad I-II) yassı epitel (skuamöz) hücreli karsinomdur. Larenks yerleşimli hemen tüm kanserlerin histopatolojik tipi budur. Tedavi, eğer lenf nodu tutulumu yoksa (N0), lokal RT veya larenks/ses koruyucu cerrahidir (ör: transoral lazer cerrahisi ile kordektomi). Ancak erken evre (EI-II) glottik tümörlerde RT ve ses koruyucu cerrahi tedavilerini lokal kontrol ve sağkalım açısından direk olarak karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmaların çoğunda RT'nin fonksiyonel sonuçlarının daha iyi olduğu ve ses kalitesini korumada, ses koruyucu sınırlı cerrahiye üstün olduğu bildirilmektedir. Erken evre glottik tümörlü 7.600 hastayı içeren bir meta-analizde, lazer cerrahisi ile RT randomize olmayan çalışmalar üzerinden karşılaştırılmış ve lokal kontrolde bir farklılık bulunmamıştır. Erken evre glottik tümörler RT veya transoral lazer cerrahisi ile eşit şekilde tedavi edilebilirse de, yüksek riskli hastalarda (anterior veya posterior komissür veya bilateral tutulum nedeniyle cerrahi sonrası pozitif marj riski taşıyan hastalarda) post operatif ek (adjuvan) RT'ye ihtiyaç duyulacağından, ilk tedavi yöntemi olarak genellikle RT tercih edilir ve cerrahi lokal nüks durumunda gündeme gelir (11). Sonuç olarak erken evre glottik tümörlerde, transoral lazer eksizyonu ile kordektomi veya açık parsiyel hemilarenjektomi, lokal RT ile benzer etkinliktedir. Her ne kadar ses koruyucu cerrahi yöntemler ile RT eşdeğer lokal kontrol oranları sağlıyorsa da, ses kalitesi açısından hastalar genelde ilk tedavi seçeneği olarak RT'yi tercih etmektedirler. Ancak hastaların RT'ye sekonder malignite riski açısından bilgilendirilmiş olmaları gerekir. İleri yaştaki hastalar için bu risk oldukça düşüktür (12). Rosier ve ark.'nın 106 EI glottik tümörlü olguyu retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada, olgulardan 41'i RT, 34'ü parsiyel larenjektomi ve 31'i de lazer mikrocerrahi ile tedavi edilmiştir. Beş yıllık lokal kontrol oranı her üç grupta da eşdeğer iken, ses kalitesi yönünden yapılan değerlendirmede, RT ile tedavi edilen olgular diğer gruplardan daha avantajlıdır (13).

Cerrahi

Larenks cerrahisi 30 Aralık 1873'te Billroth tarafından yapılan ilk total larenjektomi ile başlamıştır. 1912'de Gluck larenks ve trakea diseksiyonunu ile larenjektomi ve trakeostomiyi tanımlamıştır. 1920'lerde ise RT'nin cerrahiye alternatif bir tedavi yöntemi olduğu, nüks eden olgularda kurtarma (salvage) larenjektomileri de dahil edildiğinde, sağkalımda düşme

görülmeden, larenksin bir çok olguda korunabildiği gösterilmiştir. Takip eden 30 yıl boyunca, sesin korunması amaçlanan tedavilerde RT tercih edilmiştir. Cerrahi ise daha ileri evre ve nüks larenks kanserlerinde tercih edilen yöntem olmuştur. 1960'lı yıllarda larenks fonksiyonlarını korumaya yönelik, larenks koruma cerrahisi yöntemleri uygulanmaya başlamıştır. Lazer teknolojisi ve cerrahi tekniklerin gelişimiyle birlikte intra-oral lazer larenjektomisi, tedavide önemli bir yere sahip olmuştur. İleri evre larenks kanserlerinde standart onkolojik tedavi total larenjektomidir. Bu durumda anlaşılabilir konuşma ancak bir cihaz yardımı ile mümkündür ve eğitim alınması gerekir. Ayrıca kalıcı trakeostomi ile yaşamak zorunluluğu vardır. Bu nedenle erken evre glottik larenks tümörleri için vokal kord eksizyonu ve eksternal parsiyel vertikal larenjektomi gibi cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Supraglottik tümörlerde konuşmayı korumak ve trakeostomiden kaçınmak için ise; epiglot, preepiglottik bölge ve band ventrikülleri içeren supraglottik larenjektomi teknikleri uygulanmaktadır (14).

Kemoterapi

Lokal ileri larenks kanserlerinde uygulanan adjuvan KT rejimi, geleneksel olarak metastatik hastalıkta da kullanılan sisplatin ve 5-florourasil kombinasyonu idi. İki veya üç kür olarak verilen neoadjuvan KT ile klinik yanıt oranları genelde % 70 oranında bildirilmiş olsa da, uzun takipli çalışmalarda bu yanıtın sağkalım oranlarında beklenen oranda bir artış yaratmadığı gözlemlenmiştir. Diğer taraftan, evre II ve evre III larenks kanserleriyle ilgili yapılan randomize çalışmalarda, RT sırasında eşlik eden (konkomitan) sisplatin bazlı KT ile, hastaların hem lokal kontrol oranlarında, hem de genel sağkalım sonuçlarında % 8'e varan artış bildirilmiştir. Bu tür eşzamanlı tedaviler akut mukozit oranlarında artışa yol açsa da, sağlam doku tolerans dozları aşılmadıkça geç komplikasyonlar grad I-II seviyesinde kalmaktadır (4). Erken evre glottik larenks kanserinin tedavisinde cerrahiye ya da definitif RT'ye adjuvan KT endikasyonu yoktur.

Radyoterapi

Radyoterapi baş-boyun kanserlerinin tedavisinde ve özellikle larenks kanserinde önemli bir yere sahiptir. Erken evre larenks kanserlerinde uygulanan küratif RT; cerrahi uygulanmadan yapılan definitif RT olabileceği gibi, multimodal tedavinin parçası olarak postoperatif uygulanan adjuvan RT'de olabilir. Erken evre glottik kanserde tercih edilen tedavi yöntemi, konkomitan KT olmadan uygulanan definitif RT'dir. Bu evredeki tümörlerde yalnız RT ile tedavi edilen hastalarda ses kalitesi, larenks koruyucu cerrahi uygulanan hastalardan daha iyidir

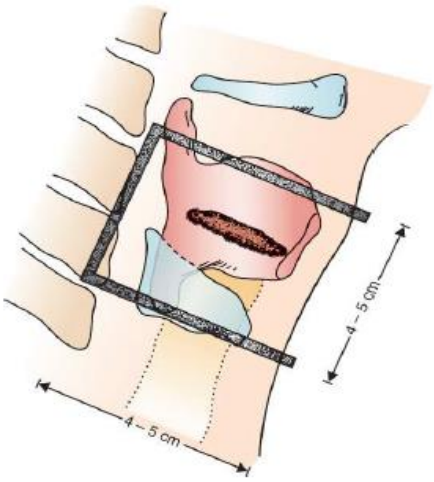
(13) (15). Definitif RT sonrası lokal nüks geşlişmesi durumunda parsiyel larenjektomi, bu mümkün değilse total larenjektomi kurtarıcı tedavi olarak saklanmış olur. Larenks koruyucu cerrahi uygulanmış olan bir hastanın spesmen mikroskopisinde cerrahi sınırda tümör görülmesi halinde, postoperatif RT lokorejyonel nüksleri azaltmak amacıyla adjuvan tedavi olarak uygulanmalıdır.

Larenks RT'sinde en uygun yatış pozisyonu, kollar iki yanda supin (dekübitüs dorsalis) pozisyonudur. Tedavide hastanın planlama için alınmış olan BT simülatördeki (BT-sim) pozisyonda yatırılması (set-up), tedavinin güvenirliği için çok önemlidir. Bu pozisyonun güvenli bir şekilde tekrarlanabilmesi için, BT-sim görüntüleri alınmadan immobilizasyon amacı ile baş-boyun termoplastik maskesi kullanılır. Başın hafif ekstansiyonunu sağlamak ve larenksi ekspoze etmek için maske yapılırken, standart baş-altı yastıkları kullanılır. Kaudalde omuzların ışın alanına girmesini önlemek için (özellikle kısa boyunlu hastalarda) ayak tabanlarına geçirilen ve elastik kayışlarla 2 yandan el tutacağı bulunan "omuz retraktörü" kullanılır. Lineer akseleratör (linak) cihazında tedavinin ilk set-up işlemi yapılırken, aynı düzenek kullanılarak planlamadaki hedef hacmin ortasında bulunan izomerkez noktasının, cihazın izomerkezine hatasız bir şekilde getirilmesi çok önemlidir. Bunun için cone-beam CT (CBCT) görüntülemesi yardımıyla (eğer bu düzenek cihazda bulunmuyorsa 1 ön-1 yan port görüntüsü üzerinden) planlama DRR (digitally reconstructed radiograpy) görüntüleri karşılaştırılarak, izomerkez çakıştırılması (X,Y,Z koordinatlarında masa hareketleri ile düzeltmeler yoluyla) yapılır. Yeni nesil linaklardaki 6 boyutlu masa hareketi sayesinde rotasyonel düzeltmeler de yapılabilmektedir. Maske üzerinde 2 yan-1ön lazer işaretlemesi yapılarak, günlük set-up işlemi kolaylaştırılmış olur. İlk set-up sonrasında her 5 tedavide bu görüntüleme işlemi tekrarlanır (16) (17).

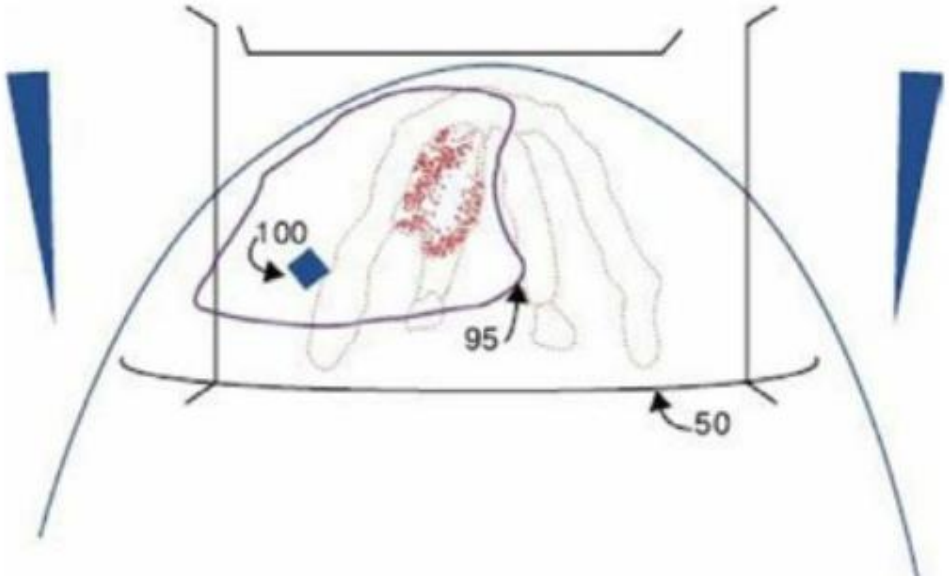
Konvansiyonel Radyoterapi

Erken evre glottik kanser RT'sinde geçmişte kullanılmış olan, ancak günümüzde yerini gelişmiş tedavi yöntemlerine bırakmış olan konvansiyonel RT tekniği, karşılıklı-paralel iki yan alandan planlanan 2 boyutlu RT tekniğidir (18). Bu karşılıklı-paralel 2 yan simetrik ışın alanı (hastadan hastaya değişmekle birlikte) 4-5 cm'lik kare bir alandır ve anteriörde cildin önünden geçer (fall-off) **(Şekil 4).** İki yan alanda, anteriörde meydana gelen doz artışını engellemek amacı ile kalın kenarları anteriöre bakan kama (wedge) filtreler kullanılır (**Şekil 5**). Şekil 5'te görüldüğü gibi tümör bir vokal korda lateralize ise, önden eklenen 3. bir alan ile hedef völümü daha iyi kapsayan bir izodoz elde edilir ve 2 yan alanın yüklemeleri azaltılarak özellikle karotisteki doz artışının önüne geçilmiş olur. Bu durumda omuriliğin ön sahanın çıkışından doz

alması söz konusudur. Ancak bu doz (yüklemenin ağırlığı 2 yan alandan olduğu için) oldukça düşük olacaktır. Karotis arterlerinde daha düşük bir doz elde etmek amacıyla (önden ilave edilecek tek alan yerine) kama filtre kullanılan anteriör oblik iki ön alan da kullanılabilir.



Şekil 4. EI glottik larenks kanserinde konvansiyonel karşılıklı-paralel 2 yan ışın alanı



Şekil 5. Kama filtre kullanılan iki yan ve bir ön alan ışınlamasında referans izodoz (%95)

Şekil 4'te görüldüğü gibi 2 yan alanda kranyalde hiyoid kemiği ve aritenoid kıkırdağın üst ucu alana dahil edilmemiş, ancak kaudalde krikoid kıkırdak alan içinde tutulmuştur. Kordda sınırlı lezyonlar için lateral grafide tiroid çentiğinin ortasından geçen hat, üst sınırın belirleyicisidir. Ancak minimal bir supraglottik yayılımda veya büyükçe bir kord tümöründe bu üst sınır çentiğin üzerinden geçirilmelidir. Posteriör sınır ise kordun 2/3 ön kısmında lokalize

tümör için tiroid kıkırdağın 1 cm arkasından geçer. Eğer vokal kordun 1/3 arka kısmı tutulu ise tiroid kıkırdağın 1.5 cm posteriörüne doğru alan genişletilebilir. Alt sınır subglottik tutulum varsa genişletilebilir. 2 yan alanın ön sınırı cildin 1 cm anteriöründen geçecek şekilde ayarlanır. Burada dikkat edilmesi gereken husus, hastanın ışınlama sırasında yutkunmaması ve öksürmemesidir. Yutkunma durumda larenksin lokalizasyonu kraniyale doğru yaklaşık 2 cm kaymaktadır. Bundan daha büyük olan alanlar, zaten çok yüksek olan kür oranını arttırmadığı gibi, larenks ödem riskinde ve en önemli kritik yapı olan karotis arterlerinde doz artışına neden olur. Konvansiyonel RT'de basit bir set-up ve nispeten düşük bir geometrik hata riski ile ışınlama sağlanırken, kritik organ ve normal dokuların aldıkları dozlar günümüz tedavi tekniklerine göre daha yüksektir (19) (20).

3 Boyutlu Konformal Radyoterapi Tekniği

Günümüzde kullanılan 3 boyutlu konformal RT (3BKRT) veya yoğunluk ayarlı RT (intensity modulated RT/IMRT) planlamaları için, hastanın BT-simülatörde (BT-sim) supin pozisyonda ve yukarıda tarif edilen şartlarda immobilize edilerek, sfenoid sinüsten aort topuzuna kadar transvers/aksiyal kesitlerinin alınması gerekir. Konturlama bilgisayarına gönderilen bu görüntülerde önce hedef hacim (tümör ya da tümör yatağı, tutulu lenf gangliyonları/bölgeleri) uygun marjlarla her kesitte ayrı ayrı konturlanır (PTV/planning target volume). Daha sonra risk altındaki organlar (RAO) hacimleri konturlanır. Medikal fizik uzmanı tarafından uygun gantri açılarındaki (GA) alanlardan (gerekli ise kama filtreler kullanılarak) TPS'de yapılan bu planlamalardan elde edilen doz-volüm histogramlarında (DVH) hedef hacimdeki doz değişimleri görülebildiği gibi, kritik organların farklı hacimlerinde oluşan dozlar da değerlendirilebilmektedir (16) (17) (21).

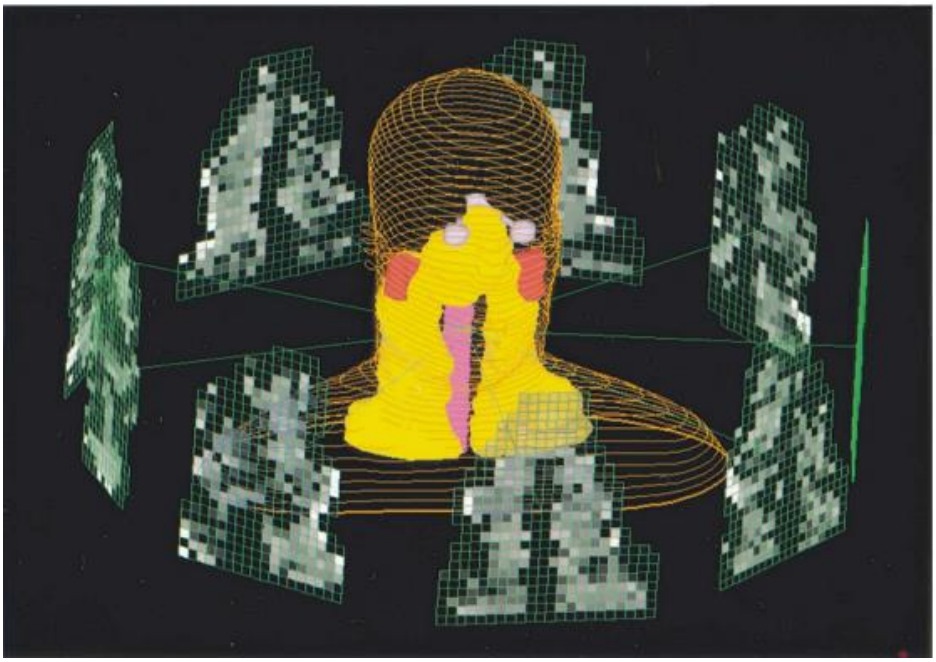
3BKRT ile 2 boyutlu RT'ye göre hedef hacimde daha homojen bir doz dağılımı elde edilir. Bunun yanında, BT-sim sayesinde elde edilen 3 boyutlu rekonstrüksiyon ve linaktaki multilif kolimatörler (MLC) sayesinde, alan boyutlarının hedef volüme uygun olarak kolayca oluşturulabilmesi, GA'larının hedef volüm ve riskli organlara göre ayarlanabilmesi ve modern bilgisayar yazılımları ile TPS'de doz-volüm histogramlarının (DVH) elde edilmesi mümkündür. Bu sayede hem hedef hacimde hem de riskli organlarda doz dağılımları görülebilir. Planlama sırasında amaç; hem radyasyon onkoloğu tarafından belirlenen/reçete edilen tedavi dozunun hedef hacimde homojen dağılımını sağlamak, hem de kritik dokuların tolerans dozlarının aşılmasını engellemektir. Bu amaçla uygun GA'da alanların boyutları, şekilleri ve kolimatör açıları, TPS'de 'beams eye view' (BEV/ışın gözü görüntüsü) seçeneği

üzerinden, kaynaktan görülen hedef hacme uygun olarak ayarlanır. Bu işlemlerin sonucunda elde edilen doz dağılımları ve DVH parametreleri değerlendirilir ve en uygun tedavi planı seçilir. Bu şekilde medikal fizikçinin uygun GA ile seçtiği açık (segmentsiz) alanlardan yapılan planlamalara, forward planning (önden planlama) denilir. Geçmişte her ışın alanı için fokalize koruma blokları dökülürken, günümüzde modern linak cihazlarının ışınlama kafalarına entegre MLC'ler sayesinde, TPS'de planlanan alanlar linakta otomatik olarak oluşturulabilmektedir. Planlamada izodoz dağılımlarını değiştirmek için alanlarda farklı açılardaki kama filtreler ve alanlar arasında farklı doz yüklemeleri kullanılabilir. Günümüzde kama filtrelere alternatif olarak, özellikle karşılıklı simetrik tanjansiyel alanların kullanıldığı meme ve toraks cidarı ışınlamalarında (karşı memede filtrelerden saçılan sekonder radyasyonu önlemek için) field-in-field (FiF) planlaması tercih edilmektedir (18). FiF tekniği de, 3BKRT gibi medikal fizik uzmanı tarafından oluşturulan bir forward planning tekniğidir. Bu teknikte karşılıklı-paralel 2 açık alanlardan planlanan bir tedavide, hedef hacimde oluşan sıcak noktalar (yüksek izodoz hacimleri) tedavi dozuna ulaştıklarında, her alandan MLC'ler ile kapatılır. Geriye kalan hedef hacimler her açık alanın içinde ikinci ve gerekirse üçüncü alt alanların (segmentlerin) ilave edilmesi ile tedavi dozuna ulaşılır. Bu sayede hedef volümde kama filtre kullanımından daha iyi bir doz homojenizasyonu sağlanmaktadır. 3BKRT'de ışınlamalar, genelde masa açısının 0° olduğu ve kaynağın hasta etrafında GA verilerek aynı düzlemde döndürüldüğü ko-planar ışınlamalardır. Ancak günümüzde linak cihazları izosantrik masa rotasyonu yapabildiklerinden, farklı masa açılarından non-koplanar ışınlamalar da planlanabilir. Bu şekilde uygun masa açıları ve her bir masa açısında birden çok tedavi alanı kullanılabilmesi sayesinde, hedef hacim etrafında yüksek bir doz gradiyenti (doz düşüşü) elde edilebilir ve etraf sağlam doku dozları daha da azaltılabilir (ör: stereotaktik RT).

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)

3BKRT'de elde edilemeyen konkav şekilli izodozların planlanabilmesi için IMRT planlama tekniği geliştirilmiştir. Bu planlamalar gelişmiş bilgisayar donanımlı TPS'lerde özel algoritma (inverse planning/tersten planlama) yazılımları sayesinde gerçekleştirilmektedir. IMRT planlaması için TPS'ye önce, hedef hacimde (PTV) elde edilmesi istenen minimum doz (reçete edilen tedavi dozu) ve komşu kritik organlarda/dokularda (RAO), aşılmaması gereken dozların (dose constraints) girilmesi gerekir. IMRT planlamasında karşılıklı olmayan ve genellikle 5-9 GA kullanılır. Foton enerjisi için 6 MV-X ışını genelde yeterli olmakla birlikte, özel durumlarda bazı alanlarda daha yüksek enerjiler seçilebilir. Her GA'dan yapılacak

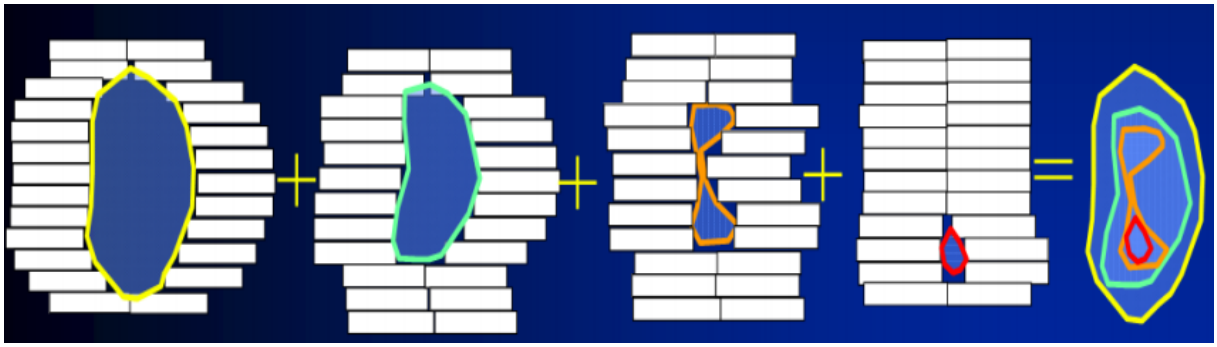
ışınlamada, hedef hacmin küçük birçok ışın alanından (segment) ışınlanmasıyla, doz yoğunluğunun ayarlanabildiği (modüle edildiği) uniform olmayan bir ışınlama gerçekleştirmektir. Bu sayede kompleks şekilli tümörlerde dahi, hedef hacimde oluşacak toplam doz homojen bir şekilde planlanabilmektedir. Ancak en önemlisi ayarlanabilen doz yoğunluğu sayesinde, 3BKRT ile kritik organlarda elde edilemeyecek ölçüde, daha düşük dozlar sağlanabilmektedir. Bir başka deyişle ko-planar bir tedavi ile hedef hacim sınırındaki komşu normal dokularda, daha yüksek bir doz gradiyenti sağlanmaktadır (Şekil 6).



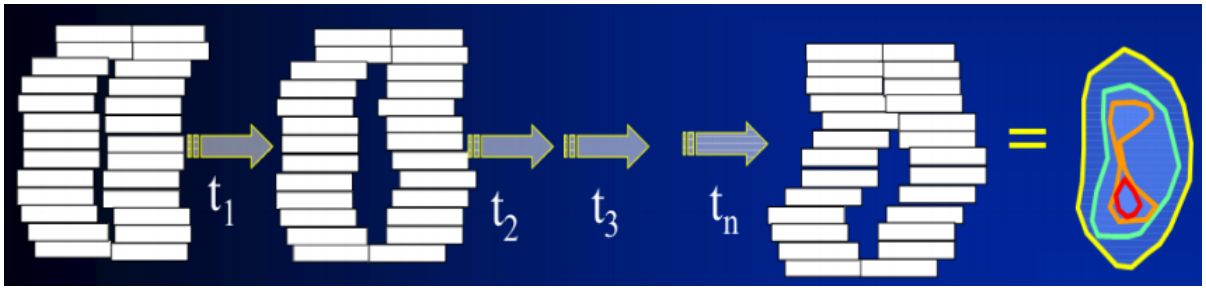
Şekil 6. 7 alan IMRT ile planlanan doz dağılımı, ve bu alanlara ait doz yoğunluk haritaları (fluence map)

TPS algoritması verilen doz kısıtlamalarına göre, her ışın alanı için gerekli doz yoğunluklarını (doz akısı haritası/fluence map) oluşturabilmek için, tekrar tekrar hesaplamalar (iterasyon) yaparak, PTV'de ve RAO'larda istenilen doz dağılımına ulaşmaya çalışır. Elde edilen doz dağılımında istenilen DVH değerleri elde edilememiş ise, planlayıcı farklı parametreleri (ör: GA'ları ve değer fonksiyonları/cost functions) değiştirerek daha iyi planlar elde edilmesini sağlayabilir. Optimizasyon olarak da adlandırılan bu sürecin sonunda TPS'nin hesapladığı plandaki doz dağılımı, PTV ve RAO dozları açısından uygun görülürse, TPS elde edilen akı haritalarını esas alarak, tedavi cihazının özelliklerine (örneğin MLC yapısına) göre her bir alan için uygun segmentleri oluşturur (segmentasyon). Son olarak uygun şekilde optimize edilmiş segmentlerden absorbe doz (cGy) ve monitör ünitesi (MU) değerlerine ulaşılır (22).

IMRT tedavileri MLC'ler kullanılarak statik/segmental (step-and-shoot) ve dinamik (sliding window) olmak üzere iki farklı yöntemle uygulanabilir. Her iki yöntemde de tedavi sırasında gantri ve kolimatör açısı sabittir. Statik IMRT tekniğinde MLC'ler segmentleri sırasıyla oluşturur ve segmentin şekli oluştuktan sonra ışınlama yapılır (Şekil 7). Her bir segmentten aslında uniform (aynı doz hızında) bir ışınlama yapılmaktadır. MLC'lerin oluşturduğu segmentlerin toplam doz dağılımı ise non-homojendir ve ilgili GA'dan yapılan ışınlamanın alan içinde farklı dozlarda olmasını sağlar (23). Diğer IMRT tekniği olan dinamik IMRT'nin uygulanabilmesi için, linak cihazının dinamik MLC özelliğine sahip olması gerekir. Bu teknikte her GA'daki ışınlama değişken doz hızında devam ederken, MLC yaprakları ışınlama esnasında bir yönden ötekine karşılıklı olarak farklı hızlarda hareket ederek, aralarındaki açıklıktan ışınlama yapılır (sliding window). Bu sayede hem tedavi sırasında tek tek segment oluşumu için vakit kaybedilmemiş olur, hem de sınırlı sayıdaki statik segmentasyona göre daha yüksek doz modülasyonu imkanı doğar. Karmaşık hedef volümlerin olduğu planlamalarda statik IMRT'ye göre hem daha iyi bir doz dağılımı sağlar, hem de toplam MU ve tedavi süresi açısından avantajlıdır. Bu teknikte de önce TPS algoritması tarafından (girilen PTV dozu ve RAO doz kısıtlamalarına uygun) farklı şiddetteki akı haritaları, her ışın alanı için oluşturulur. Linak karakteristiklerine (MLC kalınlığı ve hızı, linakta seçilen doz hızı, doz hızının sabit ya da değişken olup olamamasına) göre segmentasyon yapılır. Statik IMRT'den farklı olarak segmentler geçişlidir ve çok daha fazla sayıda segmentasyon yapılabilir. Bu sayede aynı linak ve MLC'ler ile statik IMRT'ye göre, PTV etrafında daha yüksek doz gradyentlerinin elde edilmesi mümkündür (24) (25).



Şekil 7. Statik IMRT tekniğinde step-and-shoot ışınlaması ile elde edilen izodoz dağılımı



Şekil 8. Dinamik IMRT tekniğinde sliding window ışınlaması ile elde edilen izodoz dağılımı

Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy/VMAT):

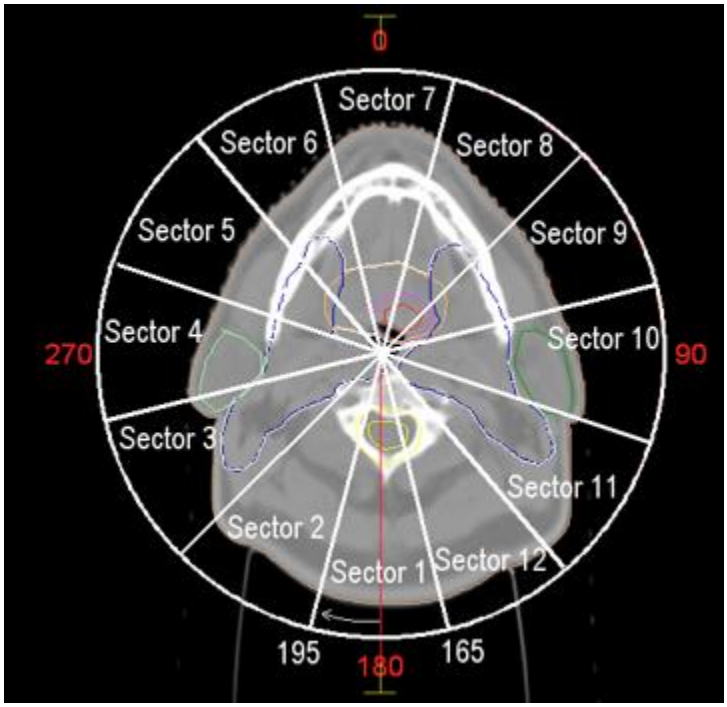
IMRT tekniklerinin en gelişmişi olan VMAT tekniğinde, ışınlamanın sabit GA'da yapıldığı IMRT tekniklerinden farklı olarak, ışınlama sırasında gantri hareket halinde ark rotasyonu yapmaktadır. Bir diğer özellik ise ışınlama doz hızının sabit olmamasıdır. Planlama tekniklerine göre ışınlama parametrelerindeki farklılıklar Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Planlama tekniklerine göre ışınlama parametrelerindeki değişim *(26)*

Uygulama Yöntemi	Işınlama Sırasında Gantri Hareketi	Gantri Hızı	Işınlama Sırasında MLC Hareketi	IşınYoğunluğu	Doz Hızı
3BKRT	Statik	Yok	Statik	Üniform	Sabit
Statik IMRT Step and Shoot	Statik	Yok	Statik	Modüle	Sabit
Dinamik MLC Sliding Window	Statik	Yok	Dinamik	Modüle	Değişken
VMAT	Dinamik	Değişken	Dinamik	Modüle	Değişken

VMAT tekniğinde TPS'de oluşturulan segmentler, tedavi sırasında gantri rotasyonu boyunca dinamik MLC hareketleri ile sağlanır. VMAT ışın alan sayısını, diğer IMRT tekniklerinde kullanılandakilerden, her GA'dan ışınlama yapılabilme imkanı getirerek, arttırmıştır. Tedavi tek bir ark veya ters yönde 2 ark; RAO konumuna göre birden fazla kısmi/parsiyel ark (saat yönünde ya da tersinde olabilen, üstüste binebilen arklar) üzerinden yapılabilir. Her segmentin MU değeri (dolayısıyla doz dağılımına olan katkısı), ark içindeki diğer açı dilimlerindeki (sektörlerdeki) segmentlerin oluşturduğu doz dağılımları göz önünde bulundurularak hesaplanmaktadır (**Şekil 9**) (25). TPS sektör boyunca ilerlerken 'doz yoğunluk profillerini' yeniden düzenleyerek segmentasyonları gerçekleştirir. Bu şekilde istenen optimum

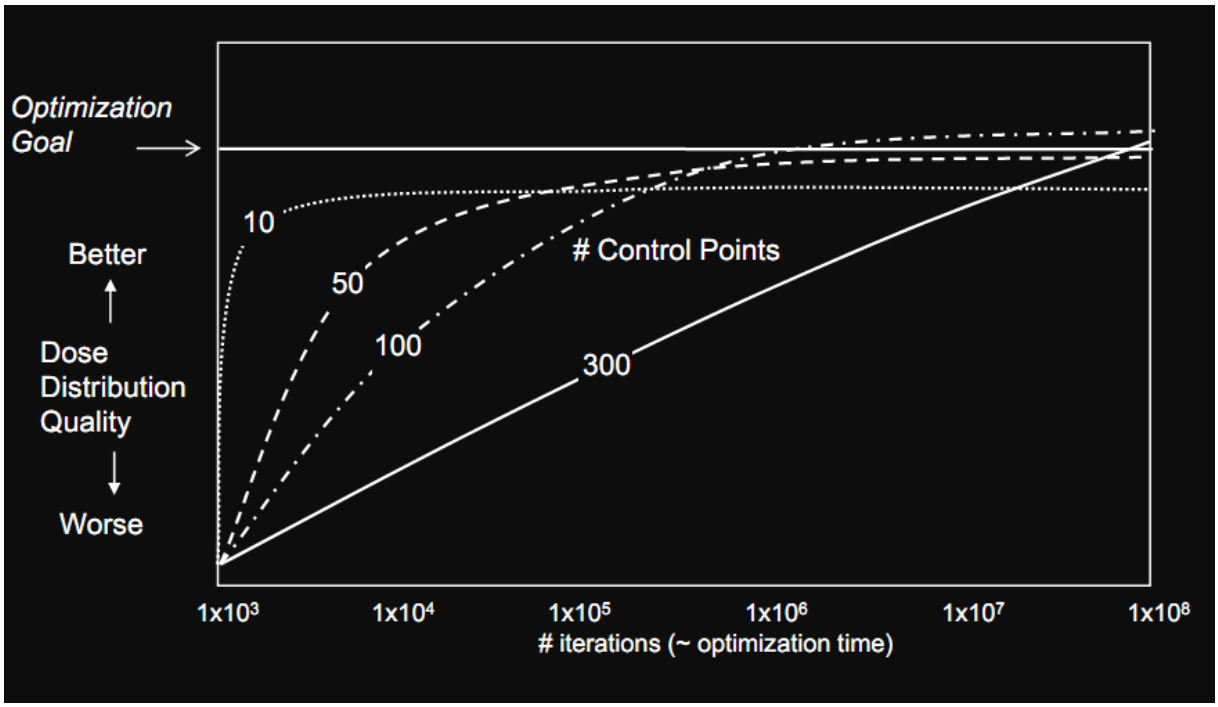
doz dağılımı elde edilmeye çalışılır. RAO konumu gereği bazı GA'da ışınlama yapılmaz ve gantri rotasyon hızı artarken, bazı GA'da daha yüksek doz verilmesi planlandığından, ışınlama doz hızı artarken gantri rotasyon hızı azalabilir, ya da belli bir süre aynı GA'dan ışınlama yapılabilir. Bu teknik sayesinde ko-planar doz dağılımlarında PTV'de en yüksek konformite ve doz homojenliği sağlanırken, PTV sınırındaki doz düşüşü en hızlı şekilde yüksek doz gradiyenti ile sağlanabilmekte ve RAO'larda daha iyi bir DVH elde edilmektedir. Ayrıca VMAT ile ışınlama süreleri ve toplam MU değerleri minimuma inrmektedir (27).



Şekil 9. Tek tam ark tedavisinde sektör sayıları için örnek

VMAT özelliği taşıyan linaklar, TPS'de tasarlanmış planı doğru bir şekilde ışınlayabilmek için gerekli gantri rotasyon hızını, MLC hızını, ışınlama doz hızını ve bunların eşzamanlı olarak senkronizasyonunu 'bilgisayarlı tedavi kontrol sistemi' (TKS) sayesinde ayarlayabilmektedirler. Ayrıca ışınlama süreleri daha da kısaldığından gantri açılarının ve MLC'lerin ışınlama süresince bulundukları pozisyonların kontrolü çok önemlidir. Bu kontroller MLC'ler linakın özelliğine göre sürekli video görüntüleme ya da potansiyometre üzerinden sağlanırken, gantrinin bulunduğu açılar/dairesel konum (dolayısı ile farklı rotasyon hızları ile gelmesi gereken noktalar) 200'e varabilen kontrol noktası (check point) ile sağlanır. Kontrol nokta sayısı, planlayıcı tarafından belirlenir (örneğin 360^0 rotasyon tedavisinde 140-160 kontrol noktası belirlenebilir). Ancak daha fazla kontrol nokta sayısı optimizasyon süresini arttırır (Şekil 10). Eğer ışınlama sırasında planlamadakine uygun olmayan tolerans dışı bir geri

bildirim olursa, TKS ışınlamayı otomatik olarak durdurur. Işınlama ancak plan şartları tekrar sağlandığında, medikal fizikçinin onay vermesi ile kaldığı yerden devam edebilir (28). VMAT tekniğinin bir başka avantajı, daha kısa ışınlama süresi ile hasta hareketlerinin ve iç organ yer değişikliklerinin tedaviye olan etkilerinin minimize edilmiş olmasıdır. Ayrıca MU değerindeki azalma sayesinde hastanın maruz kaldığı alan dışı sekonder radyasyon miktarı da azalmaktadır (21). Tercih edilen foton enerjisi nötron kontaminasyonunun daha düşük olması nedeniyle 4-6 MV-X ışınıdır. Linak cihazlarında IMRT ve VMAT tedavilerinde küçük alanlardan (segmentlerden) ışınlama yapıldığı için, doz hızının arttırılması amacıyla düzleştirici filtresiz (flatness filter free/FFF) foton opsiyonları geliştirilmiştir. Bu opsiyonda izodozlar konkav oluştuğundan TPS daha önce dataları girilmiş bu doz dağılımları üzerinden planlama yapar.



Şekil 10. Doz dağılım kalitesinin iterasyon (optimizasyon süresi) ile ilişkisi

Stereotaktik Tedavi

Son yıllarda gelişmiş cihaz teknolojileri ile birlikte sterreotaktik tedavi yöntemleri sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Yerleşim yerine ve klinik özelliklerine göre opere edilemeyen lezyonlar stereotaktik RT tekniği ile tek veya birkaç fraksiyonda tedavi edilebilir. Hedef volümlerin her fraksiyonda tam doğrulukla ışınlanması, hem tedavinin etkinliği için hem de normal doku koruması açısından oldukça önemlidir ve IGRT (image guided RT/görüntü klavuzluğunda RT) teknikleri kullanılarak sağlanır. Stereotaktik radyocerrahi (stereotactic radio surgery/SRS), en büyük çapı genelde 4-5 cm'i geçmeyen beyin lezyonlarının tek

fraksiyon ile yüksek dozda (~10-30 Gy) tedavisidir. Bu şekilde arteriovenöz malformasyonlar ve akustik nörinom gibi selim lezyonlar yanında irrezektabl beyin tümörleri ve sayısı 5'e kadar olan beyin metastazları ablatif dozlarda ışınlanabilir. 2-8 fraksiyon ile toplamda 15-44 Gy verilen tedaviler ise stereotaktik RT olarak isimlendirilir. Aynı işlem beyin dışı vücudun herhangi bir bölgesindeki küçük hacime sahip tümöre uygulanıyorsa, stereotaktik beden RT'si (SBRT) olarak adlandırılır. Tüm stereotaktik tedavi yöntemlerinde amaç konvansiyonel fraksiyonasyona göre hedef volümde daha yüksek bir 'biyolojik etkin doz (biologic effective dose/BED) elde ederek, küratif bir tedavi gerçekleştirmektir. Ancak normal dokuda hasar onarımını mümkün kılmayacak BED değerleriyle ışınlama yapıldığından, normal doku komplikasyon olasılığını (normal tissue complication probability/NTCP) en aza indirmak gerekir. Bunun için hedef hacim (genelde GTV=PTV) sınırında çok yüksek bir doz düşüşü (yüksek bir doz gradiyenti ile maksimum normal doku koruması) sağlanması gerekir. GTV'yi saran referans izodoz, konvansiyonel tedavilerden faklı olarak, küçük lezyonlarda (<2 cm) %50, daha büyüklerinde (2-4 cm) %75-85 olarak seçilebilir ve GTV içinde doz artışı bu şekilde daha da yükselirken çevre sağlam dokuda doz düşüşü daha hızlı olur. 201 Co-60 kaynaklı Gama knife cihazı yalnızca beyin tedavileri için kullanılabilirken, linak tabanlı Cyberknife, Tomoterapi ve son jenerasyon konvansiyonel linak cihazlarında da tüm lokalizasyonlarda stereotaktik tedaviler uygulanabilmektedir. Farklı IGRT sistemleri kullanılabilir, ancak her fraksiyonda ışınlama sırasında veya öncesinde görüntüleme yapılması şarttır. Ayrıca IMRT tekniklerinde olduğu gibi tüm ışınlama planları için QA (quality assurance/kalite temini) testi yapılmalıdır (29).

Doz, Zaman, Fraksiyonasyon

Erken evre larenks kanserlerinde uygulanan küratif RT'de yaygın olarak kullanılan doz-fraksiyonasyon şeması, Evre I ve II lezyonlar için sırasıyla 66 Gy ve70 Gy olup, fraksiyon dozu 2 Gy'dir. Tedavi toplam süresi 7 haftayı bulmaktadır ve cilt reaksiyonları nedeniyle verilen aralar nedeniyle tedavinin 8 hafta üzerinde tamamlanması, başarı oranını düşürmektedir. Tedavide toplam dozu arttırmadan fraksiyon dozunu arttırmanın (2.25Gy), lokal kontrol oranını artırdığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, konvansiyonel fraksiyonasyonda 1.8 Gy'lik fraksiyon dozu 2 Gy ile karşılaştırıldığında, daha düşük bir lokal kontrole yol açmıştır. Bu nedenle ≤ 5x5 cm alanlarda fraksiyon dozu olarak 2.25 Gy önerilmektedir. Lokal ileri evre lezyonların RT'si ise boyun lenf nodlarını da içeren daha büyük alanlar gerektireceğinden, normal doku toksisitesini artırmamak için, 2Gy'den büyük fraksiyon dozları kullanılmaz (30).

HACİM TANIMLAMALARI

Görüntülenebilir Tümör Hacim (Gross Tumor Volume/GTV)

Tümörün makroskopik olarak gösterillebilir (palpe edilebilir ve/veya USG, BT, MR, PET gibi tetkiklerle görüntülenebilir) kısmıdır. Makroskopik olarak görüntülenebilen tutulmuş lenf nodları da primer tümör dışında ikinci ve üçüncü GTV olarak konturlanabilir. Uzak organ metastazlarından ışınlanan lezyon(lar)da bir GTV'dir (31).

Klinik Hedef Hacim (Clinical Target Volume/CTV)

GTV'nin hemen etrafındaki ve/veya (ameliyatla tümör çıkartılmış olsa dahi) tedavi dozunu alması gerektiği klinik tecrübe ile bilinen, subklinik hastalığın bulunma ihtimali yüksek olan dokuyu içeren anatomik bir hacimdir (31). Genelde anatomik bir bariyer olmadıkça, tümör etrafında olabilecek bu mikroskobik yayılımın kapsanması için, GTV'ye/GTV'lere uygun bir marj eklenmesiyle CTV oluşturulur. Bu marj her bir tümörün yayılım (direk invazyon) özelliğine ve bulunduğu lokalizasyonda gösterebileceği fizyolojik yayılım yollarına tabidir. Cerrahi sonrası görüntülemede ve patoloji raporu ile belirlenen R0 (mikroskopik rezidü yok/cerrahi sınır -) veya R1 (mikroskopik rezidü var/cerrahi sınır +) rezeksiyonda, makroskopik tümör görüntülenemediğinden, sadece CTV'nin konturlanması gerekmektedir.

Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume/PTV)

Tedavi planlamasında ve değerlendirilmesinde esas alınan ve geometrik olarak tanımlanan bir hacimdir. Işınlama sırasında içten olabilecek internal organ hareketleri ve her tedavideki set-up değişkenlikleri gibi belirsizliklere rağmen, tedavi dozunun CTV'de oluşabilmesi için her yönde belli bir marj verilerek elde edilen hacimdir (31). CTV'nin pozisyon ve hacminde görülen fizyolojik değişiklikler göz önüne alınır. Örneğin prostat RT'sinde mesane veya rektumun her tedavide farklı dolulukta olması veya rektumda gaz bulunması hedef hacimde yer değişikliğine neden olmaktadır. Benzer şekilde solunum hareketleri akciğer ve karaciğer tümörlerinde, mide ve barsak gazları batın içinde yer alan tümörlerde anatomik referans noktalarına (genelde kemiklere) göre, her fraksiyonda farklı yer değişikliklerine yol

açar. Bu nedenle önce CTV'ye uygun bir emniyet marjı (internal marj/IM) eklenerek internal hedef hacim (internal target volume/ITV) oluşturulur. Daha sonra tedavi masasındaki hastanın set-up pozisyonunda her tedavide görülebilecek milimetrik farklılıklar göz önüne alınır. Ayrıca tedavi cihazında TPS'de planlanan ışın alanlarının, belli bir tolerans limiti içinde (0.5-1 mm) MLC'ler tarafından oluşturulması nedeniyle ve ek olarak tedavi masasının da kendine ait mekanik tolerans limitleri olması nedeniyle, hedef hacimde meydana gelebilecek pozisyon farklılıklarını hesaba katmak için, ITV'ye bir de 'set-up marjı' (SM) eklenir ve PTV oluşturulmuş olur. Oluşturulan bu hedef hacim, tedavi dozunun verileceği referans hacimdir. Tedavi planlamasında PTV'yi birebir saracak şekilde bir referans izodozun elde edilmesi amaçlanır. Aynı zamanda komşu kritik organlarda tolerans dozlarını aşmayacak şekilde bir doz dağılımı elde edilmeye çalışılır.

Tedavi Edilen Hacim (Treated Volume/TV)

Kabul edilebilir komplikasyon sınırları içerisinde tümörün yok edilerek kür temin edilmesi ya da palyasyon elde edilebilmesi için, radyasyon onkoloğu PTV'ye verilecek tedavi dozunu (reçete edilen doz) tayin eder. Belirlenen RT tekniği ile TPS'de (RAO'larda oluşan dozlar göz önüne alınarak) PTV'yi en iyi şekilde kapsayacak doz dağılımı planlaması, medikal fizik uzmanı tarafından gerçekleştirilmeye çelışılır. 3BKRT planlamasında uygun GA'larda çoklu alanlar seçilerek ve farklı tedavi cihazlarında 2.5, 5 veya 10 mm kalınlığında olabilen MLC'ler ile her alanda PTV profiline uygun huzme kolimasyonu yapılır. PTV için homojenite sınırları içerisinde kalacak bir izodoz dağılımı ve PTV sınırında en yüksek doz düşüşünü elde etmeye çalışılır. Bunun için alanlarda kama filtreler ve alanlar arasında farklı ağırlıkta yüklemeler kullanılabilir. Her ne kadar ideal olarak PTV ile TV'nin birebir örtüşmesi istense dahi, ulaşılabilen en iyi (optimal) tedavi planında dahi, seçilen referans izodozun genelde bazı yönlerde PTV dışına taşması söz konusudur. Bu şekilde PTV içinde doz düşüşünün önüne geçilmiş olur. Ancak tümör dışındaki belli bir normal doku hacmi de bu şekilde tedavi dozunu almış olur. Örneğin kabul edilen bir tedavi planında, PTV'yi en iyi kapsayan referans izodozda tedavi dozunun %95'i verilmesi istense dahi, bazı aksiyal kesitlerde referans izodozun PTV dışından geçtiği görülecektir. Bazı kesitlerde ise daha önemli bir kusur olarak, referans izodozun PTV içinden geçtiği görülür. ICRU (international commission on radiation units and measurments/ uluslararası radyasyon ölçüm ve bildirimleri komisyonu) eksternal RT için PTV içi doz değişiminin (-) %5 ile (+) %7 doz limitleri içinde kalmasını önermektedir (32). TV,

RAO dozlarıyla birlikte hastada tedaviye bağlı morbidite riskini tayin eden en önemli parametredir. (33).

Işınlanan Hacim (Irradiated Volume/IV)

Normal doku toleransına bağlı olarak anlamlı miktarda doz alan (ör: %50'lik izodoz yüzeyinin kapsadığı) normal doku hacmi olarak tanımlanır. Ancak her organa özgü tolerans dozları farklı olduğundan, çok kullanışlı değildir (modern TPS öncesi dönemde RAO'larda DVH grafikleri oluşturulamadığından ışınlanan normal doku hacmi açısından bir fikir vermek üzere kullanılırdı).

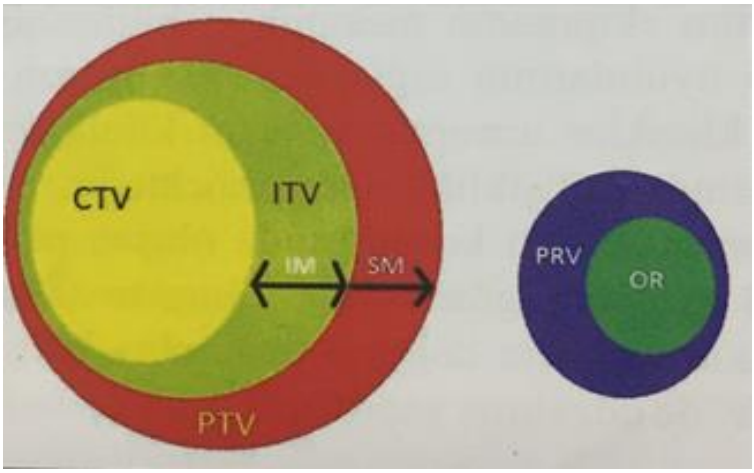
Risk Altındaki Organlar (RAO)

Işınlandığında belirgin morbidite yaratacak olan dokulardır. Kural olarak PTV dışındaki tüm organlar/dokular RAO olabilir. RAO sayısı, CTV'nin bulunduğu yerdeki organların radyasyon duyarlıklarına göz önüne alınarak seçilir. PTV hacminin büyüklüğü ve/veya reçetelendirilen dozun yüksekliği, görülebilecek erken ve geç yan etkileri belirler. Doku ve organların tolere edebilecekleri doz limitleri klinik tecrübeyle belirlenmiştir ve bu limitler kesinlikle aşılmamalıdır. PTV bitişiğinde yer alan RAO'ların aldığı dozlar daha yüksek olduğundan DVH'lerde yüksek doz alan hacimlerine (0,1 cc, 1 cc, 2 cc) dikkat edilmelidir. Risk altındaki organlar 'seri' (ör: omurilik) veya 'paralel' (ör: karaciğer) organlar şeklinde veya ikisinin bileşimi olarak (ör: akciğer) sınıflandırılmaktadır. Belirlenen her RAO'nun alt hacimlerinde, önerilen doz kısıtlamalarına uyulup uyulmadığı kontrol edilmesi gerekir. Örneğin meme ışınlamalarında aynı taraf akciğerinin 20 Gy alan hacminin %10'un altında kalması istenir (V20Gy<%10). Bu dozun (20 Gy) aynı zamanda PTV'ye verilen dozun % oranı olarak ta bildirilmesi gerekir. Bu amaçla modern TPS'ler ile yapılan planlamalarda, her RAO için ayrı bir DVH grafiği oluşturulur.

Planlanan Riskli Organ Hacmi (Planning Organ at Risk Volume/PRV)

ICRU 1999'da yayımlanan 62 no'lu raporunda, geometrik belirsizlikleri kompanse etmek için her RAO çevresine özel bir marj eklenerek, planlanan riskli organ hacmi (PRV) belirlenmesini önermiştir (30). RAO çevresindeki PRV marjı, CTV çevresindeki PTV marjı ile benzerdir. Örneğin omurilik çevresine 3 mm kalınlığında marj eklemek genel bir uygulamadır. PTV ve PRV konturları verilen bu marjlar nedeniyle üst üste binebilir (overlap). Yüksek doz gradiyenti ile hızlı doz düşüşü gerektiren bu durumda, konturlama sırasında geçiş bölgesinde ayrı bir kabuk (shell) hacmi oluşturma yoluna gidilebilir. Planlama sürecinde her RAO için

önem sırasının (rank) belirlenmesi gerekir. Şekil 11'de ICRU 62 raporunda yayınlanmış olan CTV, ITV, IM, PTV, RAO ve PRV için temsili çizimler görülmektedir (33).



Şekil 11. ICRU 62'de tanımlanmış CTV, ITV,PTV ve PRV için şematik çizim

Geriye Kalan Risk Altındaki Volüm (Remaining Volume at Risk/RVR)

İşlevsel olarak RVR, BT-sim üst ve alt kesitleri arasında oluşturulan 3 boyutlu rekonstrüksiyonda (patient) CTV'ler ve RAO'lar çıkartıldıktan sonra, hastanın dış konturu olan cilt ile sarılmış olan tüm hacim içinde, geriye kalan normal doku hacmi olarak tanımlanmaktadır. Böylece planlama sırasında farkedilemeyebilecek PTV dışındaki göreceli yüksek doz bölgelerinin, DVH üzerinde görülmesi sağlanır (31).

Doz Konformitesi ve Homojenitesi

Doz konformitesi ve homojenitesi PTV için doz dağılım kalitesinin değerlendirmesindeki en önemli 2 parametredir. Konformite PTV ile referans izodozun oluşturduğu hattın her kesitte nasıl örtüştüğünün bir göstergesidir. Konformite indeksini hesaplamak için birden fazla formül bulunmaktadır. Van't Riet ve ark.'nın önerdiği konformite numarası (CN) förmülü, daha önce önerilenlerden hem PTV hem de RAO'lar açısından daha güvenilir bir sonuç vermektedir (34).

$$CN = \frac{TV_{RI}}{TV} x \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$$

Formülde TV_{RI} reçete edilen dozun %95'i olan referans izodoz PTV'yi ne kadar içeriyorsa, o değerdir. TV ml cinsinden hedef hacim (PTV) değeridir. V_{RI} ise referans izodozun kapladığı ml cinsinden hacim değeridir. Bu formüle göre CN'nin 1'e eşit olduğu durumda referans izodoz tam olarak hedef hacmi birebir kapsamakta ve normal doku (sağlam organ)

koruması tam olarak sağlanmaktadır. Baltas ve ark.'nın daha sonra geliştirdiği konformite indeksi formülündeki (COIN) kesinlik daha da yüksektir.

Hedef hacim içerisindeki doz homojenliğininin bir göstergesi olan homojenite indeksinde ise sıfıra yaklaştıkça hedef hacim içerisinde doz homojenliği o oranda yüksektir (ideal değeri sıfırdır). ICRU 83 numaralı raporda homojenite indeksi aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (31):

$$Homojenite\ İndeksi = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}}$$

Formülde $D_{\%2}$ hedef hacmin (PTV) %2 sinin aldığı doz olup, maksimum doz olarak ifade edilirken, $D_{\%98}$ PTV'nin %98'inin aldığı doz olup, PTV'deki minimum dozu ifade eder. $D_{\%50}$ ise hedef hacmin %50'sinin aldığı dozdur. Bu değerler DVH grafiklerinden kolayca elde edimektedir. Çalışmamızda kullandığımız Monaco planlama sisteminde homojenite indeksi yerine heteronejite indeksi hesaplandığından, karşılaştırmalarımızda homojenite indeksi yerine heterojenite indeksi (Hİ) kullanılmıştır. Homojenite indeksi gibi Hİ'de, hedef hacimdeki doz üniformitesi hakkında bilgi verir. Monaco TPS'de, Hİ direkt olarak DVH istatistik tablosundan hesaplanmaktadır ve formülü aşağıdaki gibidir:

$$Hİ=\frac{'Yüksek\ doz\ ref\ (\%)'olarak\ seçilen\ PTV\ hacmininin\ (\%5)\ DVH\ doz\ değeri(D5)}{'Min.doz\ ref\ (\%)'olarak\ seçilen\ PTV\ hacminin\ (\%95)DVH\ doz\ değeri\ (D95)}$$

Hİ değerinin hesaplatılabilmesi için 'yüksek doz ref. (%)' ve 'düşük doz ref. (%)' parametrelerinin, TPS'teki ilgili tabloya girilmesi gerekir. Kliniğimizdeki uygulama,'yüksek doz ref (%)' değeri olarak %5, 'minimum doz ref (%)' değeri olarak %95 değerlerinin girilmesi şeklindedir. İstenirse bu değerler homojenite indeksi formülünde olduğu gibi %2 ve %98 değerleri olarak seçilebilir. 'Yüksek doz ref (%) için bizim girdiğimiz %5 değeri, hedef hacimde en yüksek dozların oluştuğu noktaların PTV içinde oluşturduğu hacmin miktarıdır ve DVH'te bu hacmin aldığı doza bakılır. Ancak çalışmamızdaki tablolardan da görüleceği gibi hiçbir zaman Hİ=1 (bir başka deyişle homojenite indeksi=0) ideal planına ulaşılamadığı için, D5 değeri genelde reçete edilen dozdan biraz daha yüksek olmaktadır . Dolayısıyla çalışmamızdaki tüm Hİ değerleri 1 değerine yaklaşsa da, tümü 1'den büyük bulunmaktadır.'Minimum doz ref (%)' için bizim girdiğimiz %95 değeri, hedef hacmin %95'inin aldığı dozdur. Esasında çalışmamızda uygun görerek seçtiğimiz tüm planlarda, reçete edilen dozun %95'inin (62,70 Gy) PTV'nin en az %95'ini kapsaması için, TPS'teki 'rescale' opsiyonunu kullanılarak normalizasyon uygulanmıştır. Bu nedenle tüm D95 değerlerimiz 62,70 Gy'dir. Ancak D5 değerlerimiz tablolarda görüleceği gibi planlar arasında değişim göstermektedir.

RADYOTERAPİ TOKSİSİTESİ

Yeni ICRU kılavuzlarına (ICRU 83) göre, IMRT'nin avantajlarından biri, yüksek doz konformitesidir (31). Bu durum PTV çevresinde çok hızlı doz düşüşleri sağladığı kadar normal dokuların en küçük bir yer değiştirmesi halinde yüksek doz almalarına ve morbidite artışına yol açabilir. Aynı şekilde PTV'nin bir kısmı da bu durumda düşük doz alabilecektir ve tedavi etkinliği azalacaktır. Bunu engellemek ve her tedavide PTV ve RAO konumlarını denetleyebilmek için çeşitli IGRT yöntemleri geliştirilmiştir. ICRU, PTV dışıda kalan ancak RAO'lar içinde yer almayan tüm normal dokuları RVR olarak tanımlanmış, böylece tüm tedavi edilen hasta volümündeki dozların DVH'larda görüntülenmesi mümkün olmuştur. RVR içinde doz sınırlaması, PTV optimizasyonu yapılırken gözden kaçabilecek yerlerde oluşabilecek sıcak noktaları farkedebilmek önerilmektedir. Glottik larenks ışınlamalarıda karotis arter, omurilik, tiroid bezi ve submandibular bezler PTV'ye olan yakınlıkları, oluşabilecek komplikasyonların ciddiyeti ve/veya radyoduyarlıkları nedeniyle seçilen RAO'lardır. RTOG protokolleri omurilik için 0,03 cm^3'den büyük volümlerde 48 Gy ve üzerindeki dozlara izin vermemektedir. Buna uygun yapılan IMRT çalışmalarındaki hastalar arasında, Lhermitte bulgusu gözlenenlerde omurilikteki eşik dozun 43.1±4.5 Gy olduğu bildirilmiştir (6). Boyun lenfatiklerinin ışınlandığı lokal ileri larenks kanserli hastalarda IMRT ile tedavinin en erken başarılarından biri, parotis tükürük bezi fonksiyonlarının korunarak, ağız kuruluğunun (kserostomi) önlenmesi olmuştur (35). Diğer anlamlı morbidite azalması, yutma fonksiyonlarında yer alan farengeal konstriktör kaslarında ve larenks fonksiyonlarında sağlanmıştır. Eski serilerde bildirildiği gibi bu morbidite sıvı veya katı gıdalara karşın yutma güçlüğünden başlayarak, nazogastrik sonda veya gastrostomi tüpü ile beslenmeye kadar gidebilir. Yutkunma sırasında meydana gelen akciğerlere yabancı madde aspirasyonu, pnömoni riski oluşturabilir. Popovtzer ve ark.'nın baş-boyun kanserlerinde eşzamanlı radyo-kemoterapi uygulanması sırasında ve sonrasında doku değişikliklerini MR ile takip ettikleri çalışmalarında, görüntülemede tespit ettikleri inflamasyon ve ödemin disfaji problemlerine neden olduğunu raporlamışlardır (36). Diğer bir komplikasyon da tedavi edilen tümöre komşu cilt ve kemiklerdeki toksisitelerdir. Örneğin, Terekazis ve ark. , postoperatif IMRT'nin neden olduğu fistülleri rapor etmişlerdir (37). Peterson ve ark. 1990-2008 yıllarını kapsayan literatür taramasında ciddi morbiditelerden bir diğeri ise osteoradyonekrozdur. Bu toksisitenin radyasyon tekniğine göre yaklaşık %3 ile %7 oranında genellikle >60 Gy alan kemiklerde oluştuğunu göstermişlerdir. Baş-boyun kanserlerinde RT'yi takiben hipotiroidi gelişimi ilk olarak 1960'larda bildirilmeye başlanmıştır. Boyun bölgesine terapötik dozlarda (30-70 Gy) RT uygulanan hastalarda, tiroid bezinde en sık görülen geç etki

hipotiroidizmdir. Tiroid bezinin RT alanı içerisinde bulunduğu durumda, beş yıl içerisinde hipotroidinin görülme sıklığı ortalama %20-30'dur. 50 Gy ve üzeri boyun ışınlamalarında ise bu oran yaklaşık %50'ye ulaşmaktadır. Sonuç olarak bir çok yayında, reçete edilen tedavi dozunun tiroid bezine, parotis ve submandibular tükürük bezlerine, yutma ile ilgili yapılara ve mandibula gibi tümöre bitişik hassas yapılara verildiğinde; hipotiroidi grad III kserostomi, kalıcı disfaji ve mandibula osteoradyonekrozu dahil olmak üzere, ciddi geç etkiler bildirilmiştir.

KAROTİS ARTER TOKSİSİTESİ

Karotis arterleri larenksin her iki postero-lateral yakın komşuluğunda bulunmakta ve larenks üst sınırında eksternal ve internal dallarına ayrılmaktadır. Küratif baş-boyun ışınlamalarında; endotel proliferasyonuna ve fibrozise sekonder olarak, takip sırasında gelişen karotis arter darlığı, aterosklerotik plak oluşumu ve karotis adventisya kalınlık artışı rapor edilmiştir. Bu yan etkiler diğer organlarda olduğu gibi uygulanan toplam doza, alan genişliğine ve fraksiyon dozuna bağlı olarak artmaktadır. Karotislerin alacağı dozun en aza indirilmesindeki amaç, yaşla artan arteriyel stenozun önlenmesi, dolayısıyla buna bağlı serebrovasküler bir olayın önüne geçilmesidir. Erken evre glottik larenks kanser RT'sinde karotis arterleri için tolerans dozları, ortalama doz (D_{ort}) <35 Gy ve maksimum doz (D_{maks}) <50 Gy olarak önerilmektedir. Bu doz sınırlamalarına uyulduğu takdirde, karotis darlığı riskinin en aza indireleceği bildirilmektedir (16).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

GEREÇ

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda daha önce tedavi edilmiş EI glottik larenks kanseri tanılı 15 hastanın BT-sim görüntüleri kullanılarak, PTV ve RAO hacimleri her aksiyal kesitte tekrar konturlandı. 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle yeniden planlama yapılarak DVH karşılaştırmaları yapıldı. Çalışmamızda kullanılan cihaz ve malzemeler aşağıdaki gibidir;

Kullanılan Cihazlar

- Brillance Big Bore; Philips Bilgisayarlı Tomografi Cihazı
- Elekta Infinity Lineer Hızlandırıcıg
- Focal Konturlama Programı
- Monaco Tedavi Planlama Sistemi

Philips Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Çalışmamızda kullanılan Philips Brillance BT cihazı, hasta konumlandırma ve tümör görüntüleme performansı yüksek, kullanımı süratli ve kolay, yoğun iş akışına uygun RT planlaması için tasarlanmış bir cihazdır. Cihazın gantri açıklığı diğer BT'lerdekinden (70 cm) geniş olup,85 cm'dir. Böylece örneğin meme tahtasında (board) kolun 90^0 açıyla görüntü alınması mümkün olmaktadır. Tarama alanı (scanning field of view FOV) ise 60 cm'dir ve en geniş hastalarda dahi 2 yanda görüntü kaybı olmamaktadır. Hasta işaretlemesinde güvenilirlik, görüntüleme düzlemi ile lazer işaretleme düzlemi arasında 2 mm'den daha az uzaysal

konumlandırma doğruluğu ölçüsündedir. Röntgen tüpü 120 kV enerji ve 200 mA akım değerleriyle çekim yapmaktadır. 1-10 mm arasında kesit kalınlığı seçilebilir ve vücudun istenilen bölgesine ait aksiyal kesitler, görüntüleme sırasında kraniyalden kaudale hızla haret eden masa sayesinde helikal olarak elde edilir (38).



Şekil 12. Brillance Big Bore;Philips BT-Simülatör

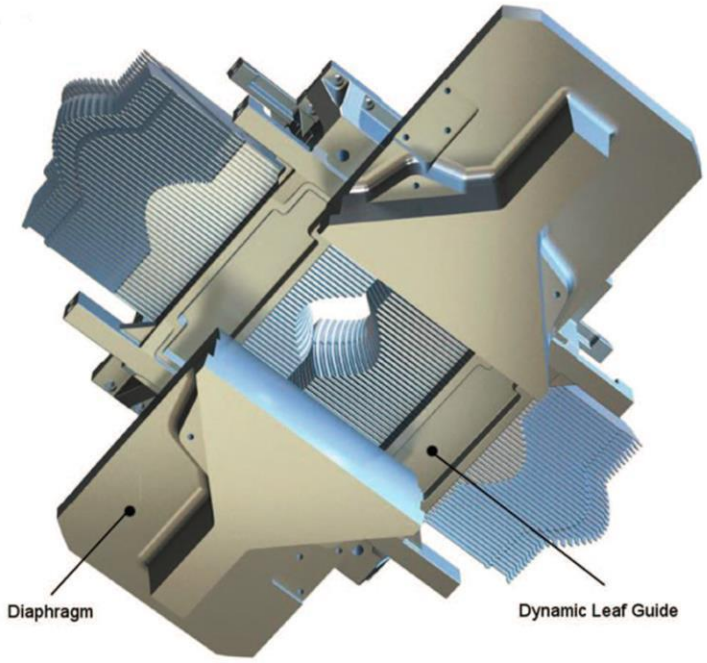
Elekta Infinity Lineer Hızlandırıcı

Çalışmamızda kullanılan Elekta Infinity marka (Elekta AB, Stockholm, Sweden) linak cihazı; 6 ve 15 MV enerjili iki foton, 6, 9, 12, 15 ve 18 MeV enerjili beş elektron huzmesine sahiptir. Linak cihazının kafası içinde diğer linaklara benzer olarak sırayla sabit birincil (primer) kolimatör, foton ışınlarında devreye giren düzleştirici filtre, monitör iyon odası ve elektron ışınlamalarında devreye giren saçıcı filtre, motorize kama filtre ve ışık alan aynası bulunmaktadır.



Şekil 13. Elekta Infinity lineer hızlandırıcı cihazı

X yönünde hareket eden ve izomerkezde 0,5 cm genişliğinde iki tarafta toplam 160 adet MLC (Agility Head) bulunmaktadır. Back-up kolimatörü bulunmayan MLC sisteminde her bir lif 3.5 cm/sn hızında olup, 9 cm kalınlığındadır (39). Onun altında ise Y yönünde maksimum 9 cm/sn hız ile hareket edebilen 7.7 cm kalınlığında blok kolimatör bulunmaktadır. Y kolimatörü, arkasına 3 cm kalınlığında bir diyafram eklenerek alan dışına doğru daraltılmış bir yapıdadır. Bu sayede kolimatörün toplam ağırlığı azalmış, hareket kabiliyeti artmış ve özellikle dinamik tedavilerde daha kısa tedavi süresi sağlanmıştır. Elekta Infinity cihazındaki MLC'lerin her bir taraftaki lif grubuna, liflerle eş zamanlı harekete olanak sağlayan hareketli lif klavuzuna (dynamic leaf guides/DLG) monte edilmiştir. Lifler DLG içinde 20 cm hareket mesafesine sahipken, DLG'nin kendisi 15 cm hareket mesafesine sahiptir. Her bir lifin alan içine bakan uç kısmı tüm alan genişliklerinde penumbrayı azaltabilmek amacı ile yarıçapı 17 cm olan bir daireyi tamamlayacak şekilde yuvarlatılmıştır. Lifler arası kaçağı düşük tutabilmek için küçük girinti çıkıntılara sahip olup, lif aralıkları 0,09 mm'dir (40). Tüm lif hareketleri optik olarak bir kamera ile takip edilir. Her bir lifin üzerine yerleştirilmiş sentetik yakutlar ışınlama sırasında ultraviyole ışınına maruz kaldığında, floresan ışık yayarlar. Elde edilen on-line kamera görüntüsü de tedavi kontrol sistemi (TKS) tarafından kontrol edilerek, MLC pozisyon doğruluğu sağlanmış olur.



Şekil 14. Elekta Infinity linak MLC yapısı şematik gösterimi *(40)*

Linak cihazının ışın demeti boyutları izomerkezde minimum 0,5x0,5 cm ile maksimum 40x40 cm arasında olabilmektedir. Cihaz ayrıca 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle ışınlama yapabilme özelliğine sahip olup, cihazda elektronik portal görüntüleme (EPID) yanında yine görüntüleme amacı ile kullanılan ve 90^0 GA'da konumlu düşük enerjili (120 kV) X-ışını tüpü ve karşısında dedektör sistemi (Cone-Beam CT/ CBCT) ile donanımlıdır. Aksiyal, sagittal ve koronal düzlemlerde kesitler üzerinden, DRR görüntüleri ile çakışma sağlanabilir.

Focal konturlama programı: Çalışmamızda Focal 5.11.02 versiyon konturlama programı kullanıldı. Focal konturlama programı BT kesitlerini konturlama, 3-B plan değerlendirme, PET ve BT görüntülerini füzyon etme ve DICOM 3 (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatıyla kesitleri TPS'ye aktarma özelliklerine sahiptir.

Monaco tedavi planlama sistemi: Çalışmamızda tüm tedavi planlama teknikleri için Monte-Carlo algoritmasını kullanan Monaco TPS'nin 5.11.02 sürümü kullanılmıştır. Monaco IMRT tekniğinde biyolojik tabanlı hesaplamalar yapan ilk tedavi planlama sistemidir. Hem PTV hem de risk altındaki organlar için farklı özelliklerde değer fonksiyonlarına (cost functions) sahiptir. Planlama sisteminde optimizasyon iki aşamada gerçekleşmektedir. Tedavi planlamasının ilk aşamasında hem PTV hem de RAO için tanımlanan değer fonksiyonları doğrultusunda, doz yoğunluk haritası oluşturulur. Bu haritadan elde edilen veriler istenilen

değerlere ulaştığında ikinci aşama olan segment oluşturma optimizasyonuna geçilir. Bu işlemde MLC'ler kullanılarak doz yoğunluk haritalarına uygun segmentler oluşturulur. İlk optimizasyon aşamasında hızlı olması sebebiyle 'pencil beam' algoritması, ikinci optimizasyon aşamasında ise 'Monte-Carlo' algoritması kullanılmaktadır (41).

Monaco değer fonksiyonları: Monaco TPS'de biyolojik ve fiziksel tabanlı olmak üzere iki temel değer fonksiyonu mevcuttur.

Biyolojik tabanlı değer fonksiyonları: Serial cost function; RAO volümleri için kullanılan biyolojik tabanlı bir değer fonksiyonudur. Omurilik ve bağırsak gibi seri yapıdaki organlardaki yüksek doz bölgelerinin oluşmasını engellemek için kullanılan bir değer fonksiyonudur. Serial değer fonksiyonu kullanılmak istendiğinde girilmesi gereken değişkenler "Equivelent Uniform Dose" (EUD) ve "Power Law Exponent" tir (26). Parallel cost function; paralel yapıdaki riskli organlar (ör; akciğerler, parotis tükrük bezleri, böbrekler ve karaciğer) için tercih edilen biyolojik değer fonksiyonudur. DVH kısıtlamasının biyolojik karşılığıdır. Bu değer fonksiyonu için 3 parametre atanması gerekir. Birincisi tanımlanan RAO volümü için, volümün belirli bir oranının en fazla alabileceği maksimum doz değeri 'Reference Dose' (Gy), ikincisi 'mean organ damage' riskli organ volümünün belirlenen dozu alabileceği kabul edilen en büyük hacmi, üçüncüsü ise 'power law exponent (k) değeridir. Daha yüksek bir 'k' değeri, ilgili RAO doz-volüm histogram grafiğinde belirgin bir bükülmeye neden olan, dik bir doz düşüşüne karşılık gelir. 'k' değeri değiştirilerek fonksiyonun DVH üzerinde istenilen doz noktalarında çalışması sağlanabilir. 'k' değeri bir kez ayarlanır ve optimizasyon sırasında tekrar değiştirilmez (26).

Doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonları: Target Penalty; hedef hacim için kullanılır ve DVH tabanlı bir fiziksel değer fonksiyonudur. Hedef volüm için "Target Penalty" veya "Target EUD" değer fonksiyonlarından en az birinin kullanılması gerekir. Reçete edilen dozun saracağı en düşük hedef volüm miktarı (%95 veya %98 gibi) belirlenerek fonksiyon tanımlanır. Hedef volümün istenen hacminde belirlenen doz değerine ulaşıldıktan sonra yüksek bir doz gradiyenti ile PTV sınırında keskin bir doz düşüşü elde edilmesini sağlar (26).

Quadratic Overdose**;** fiziksel doz tabanlı değer fonksiyonu uygulandığı PTV ya da OAR için yüksek dozları sınırlar 'Maximum Dose' parametresi; ilgili volümdeki dozları, dozu kullanıcı tarafından tanımlanan eşik bir değerin altında tutmaya çalışır. Yanında verilen doz aşım değeri (Root Mean Square/RMS Dose Excess), değer fonksiyonu tanımlanan volüm için verilebilecek üst limit dozu tanımlar.

Quadratic Underdose değer fonksiyonu ise; PTV için kullanılan fiziksel doz tabanlı değer fonksiyonudur. 'Minimum Dose' parametresine, kullanıcı tarafından hedef volümde izin verilen minimum doz tanımlanır. Yanında kullanılan RMS değeri, istenilen doz için üst limiti tanımlar. 'Maximum Dose'; doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. PTV veya RAO için kullanılabilir. Uygulanan volüm için verilen eşik doz değeri geçildiği anda çalışmaya başlar. Bu kısıtlama yapı içerisinde hiçbir yerde (herhangi bir vokselde) aşılmayan maksimum tolere edilen dozdur. İlgili volümün tüm voksellerinde çalıştığı için zaman alıcı olabilmesi nedeni ile, yerine küçük doz limit değeri kullanılarak (ör. RMS=0,1 Gy) Quadratic Overdose tercih edilebilir (26).

Overdose DVH; RAO volümleri için tanımlanan doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. Bir yapıya birden fazla doz-volüm kısıtlaması eklendiğinde, doz ve hacim yüzdeleri birbirini izleyen değerler olmalıdır. Böylece grafikleri tek ve sürekli bir eğri oluşturabilirler. İlgili volümün belirli bir oranının istenilen dozun üzerinde bir doz almamasını sağlamak için uygulanan bir fonksiyondur.

Underdose DVH; hedef hacim için kullanılan doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. İlgili volümün belirli bir oranının istenilen dozun altında bir doz almamasını sağlamak için uygulanan bir fonksiyondur.

Conformality; RAO için kullanılan doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. "Conformality" değer fonksiyonu, özellikle bir veya birden fazla hedef volüm etrafında meydana gelen yüksek doz hacmini şekillendirmek için çalıştırılabilir. Quadratic Overdose fonksiyonunun yerine de kullanılabilir. 0,01 ile 1.00 arasında değişen rölatif doz sınırlaması (Relative Isoconstraint) verilerek, PTV etrafında dozun düşürülmesi sağlanabilir. Bu fonksiyonun tüm voksellerde çalışması istenmiyorsa (optimize over all voxel), Monaco hedef volümden itibaren 4 cm mesafeye kadar bu fonksiyonu çalıştırırken, fonksiyonun tüm vokselde çalışması isteniyorsa fonksiyon 8 cm mesafeye kadar çalışır.

Monaco TPS'de ilk aşamada dozlar 'pencil beam' algoritması ile hesaplanır. Bu sayede optimizasyon sırasında daha hızlı fakat daha az doğrulukla hesaplama yapılarak, doz yoğunluk/akı haritaları (fluence map) elde edilmiş olur. Ortaya çıkan doz yoğunluk haritası final doz hesabı hakkında yaklaşık bir sonuç çıkarır ve değerlendirmeyi gerektirir. Tüm doz dağılımları uygun görüldükten sonra yapılan son doz hesaplaması ise Monte-Carlo algoritması çalıştırılarak yapılır. Monte-Carlo algoritmasının kullanımı ile tedavi cihazının bütün özellikleri göz önüne alınmış ve böylece tedavi doğru biçimde modellenmiş olur.

YÖNTEMLER

Araştırmanın yürütülebilmesi için gerekli Etik Kurul Onayı, 07.08.2018 tarihinde TÜTF-BAEK 2018/227 protokol numarası ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Ek-1).

Hasta Seçimi

Çalışmamızdaki farklı planlama tekniklerindeki dozimetrik karşılaştırmalar için, daha önce Trakya Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda VMAT tekniği ile tedavi edilmiş Evre I (T1a-T1b, N0, M0) glottik larenks kanseri tanılı 15 hasta dosyası seçilerek, tedavi öncesi alınmış olan BT-sim görüntüleri kullanılmıştır.

BT-Simülasyon

Planlama görüntülemeleri alınmadan önce her hasta için, BT-Sim cihazında (Brillance CT-Big Bore, Philips Medical Systems) supin pozisyonda termoplastik beş noktalı IMRT maske ve omuz retraktörü kullanılarak, immobilizasyon yapılmıştır. Hasta konforunu ve solunumunu bozmayacak tarzda uygun bir başaltı köpüğü seçilerek, baş ekstansiyona getirilmiş ve larenksin ekspozisyonunu sağlanmıştır. Planlamada ve ilk set-up'ta referans alınacak BT-sim noktaları için, önde orta hatta tiroid kıkırdak üzerinde ve 2 yanda, hastada o noktaya denk düşen (genelde C4-C5 vertebra seviyesinde) lateral lazer çizgileri üzerinde, toplam 3 noktaya (1 ön, 2 yan) barryum ile radyo-opak işaretleme yapıldı. Hastaların, aksiyal BT görüntüleri 3 mm kesit aralığı ile sfenoid sinüsten aort topuzuna kadar alınmış ve konturlama bilgisayarına aktarılmıştır.



Şekil 15. BT- sim set-up pozisyonu

Konturlama

Tüm konturlamalar (CTV, PTV, RAO) aynı radyasyon onkolojisi uzman hekimi tarafından, aksiyal BT kesitleri üzerinde tekrar yapıldı. Çalışmamızda RAO olarak sağ ve sol karotis arterler, omurilik, tiroid bezi, sağ ve sol submandibular tükrük bezleri konturlandı.

Hedef hacimler:

CTV: Sagittal düzlemden bakıldığında servikal 4-6 vertebralar arasında bulunan tüm larenks volümü, CTV'ye dahil edildi. Konturlamaya süperiorde tiroid kıkırdağın üst kenarından başlanarak, yanlarda ve önde tüm tiroid kıkırdağı dahil edildi. Posteriör sınır, vokal kord seviyesinde aritenoid kıkırdakları CTV'ye dahil edecek şekilde, farengeal konstriktör kaslarının önünden geçen hat idi. İnferiör sınır ise krikoid kıkırdağın başladığı hattı.

PTV: Tanımladığımız CTV üzerine, karotis arterlerden en az 2 mm uzakta kalacak şekilde, tüm yönlerde 5 mm marj verilerek PTV volümü oluşturuldu.

Risk altındaki organ hacimleri:

Sağ ve sol karotis arterler; belirlenmiş olan PTV'nin 1 cm süperiorundan başlayıp 1 cm inferioruna kadar konturlandı. Hastalarımızın karotis arterlerinde kişiye özel anatomik varyasyonlarına bağlı olarak, konturlarda farklılıklar oluşmuştur. Bazı hastalarımızda süperiörde PTV'nin 1 cm üstünden geçen hatta ulaşılmadan, karotis arter bifürkasyonunun görülmesi (derin/internal ve yüzeyel/eksternal dallarına ayrılması) söz konusudur. Bu durumda konturlarımız, stenozunda önemli SVH'ya yol açabilecek derin karotis arterini içermiştir.

Omurilik; belirlenmiş olan PTV'nin 3 cm süperiöründen başlayıp 3 cm inferiörüne kadar, vertebral kanalın içinde çevresel beyin omurilik sıvısı (BOS) dışlanarak konturlama yapılmıştır.

Tiroid bezi; süperiörde tiroid kıkırdağa tutunduğu yerden başlayıp, sağ ve sol lob ile istmus bir bütün olarak, inferiörde bezin sonlandığı yere kadar çizilmiştir.

Sağ ve sol submandibüler tükrük bezleri; mandibula alt kenarının 1/3 arka medialinde, parotis kuyruğunun inferiöründe, sternokleidomastoid (SKM) kasın önünde, cilt altında yer alırlar. Digastrik kasın ön ve arka karınları, bezi ön ve arkadan sınırlar. Myelo-hyoid kas, bezi ağız boşluğundan ayırır. Konturları bu sınırlara uygun şekilde çizilmiştir.

Doz Sınırlamaları

Bu çalışmada, tüm planlamaların doz değerlendirilmesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakülesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda kullanılan doz sınırlamaları kullanıldı. Buna uygun olarak tüm planlarda normalizasyon yapılarak PTV'nin %95'inin reçete edilen dozun %95'ini alması, maksimum dozun ise %110' nun altında kalması hedeflendi (Tablo 3)

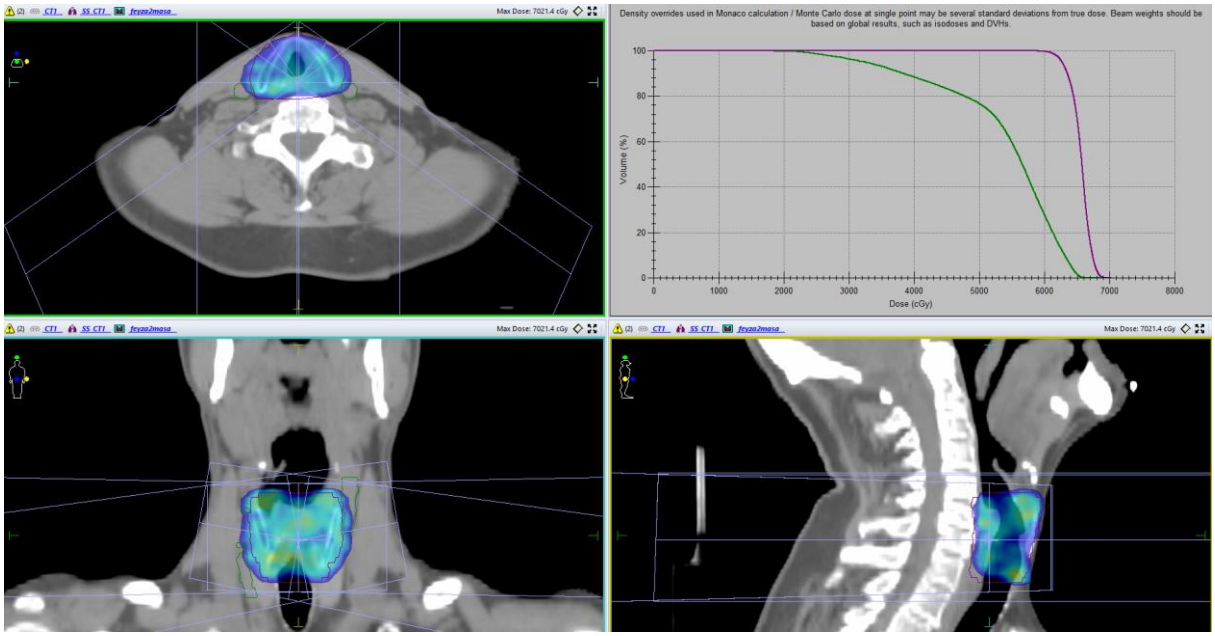
Tablo 3. PTV için hedeflenen dozlar ve kritik organ hacimleri için sınırlamalar

Hedef Hacim ve Kritik Organlar için Dozlar	
PTV	Hacmin %95'i dozun %95'ini almalı
Sağ-Sol Karotis Arter	Dort< 35Gy ve Dmaks<50Gy
Omurilik	Dmaks<43 Gy
Tiroid	Dort<35 Gy
Sağ-Sol mandibula	Dort <40Gy

Planlama

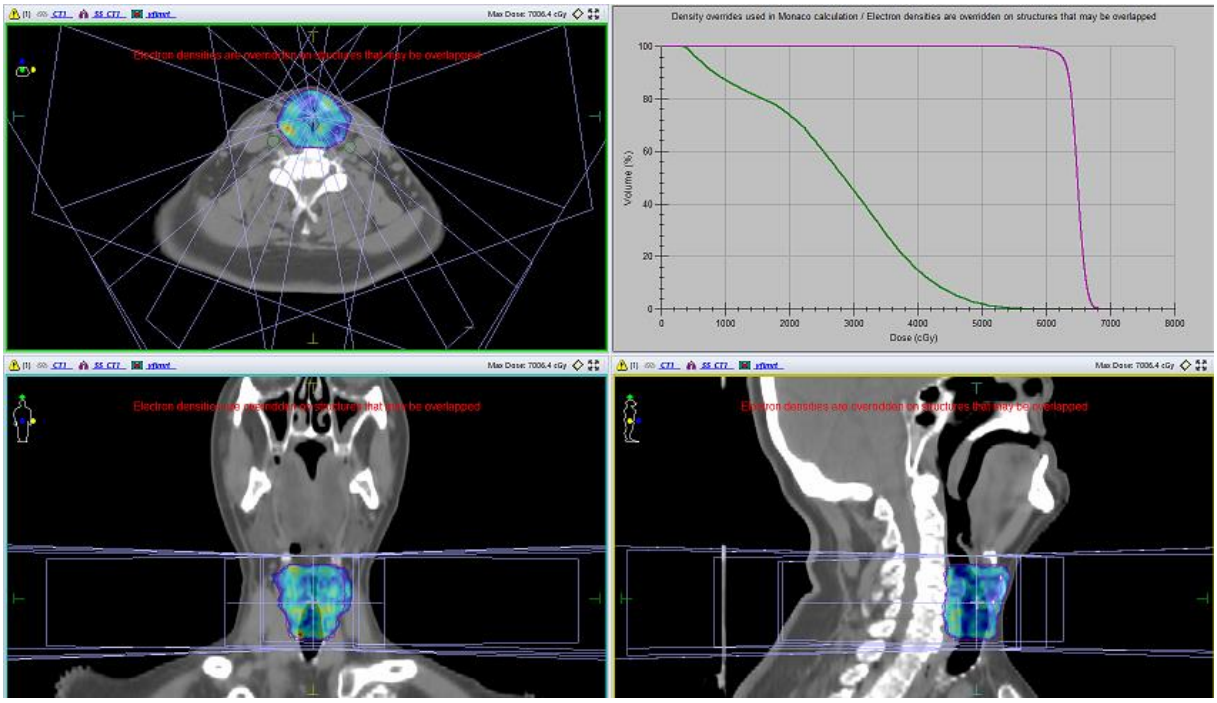
Çalışmamıza dahil ettiğimiz Evre I glottik larenks kanseri tanısı konmuş 15 hastaya PTV için reçete edilen doz, 33 fraksiyonda toplam 66 Gy'dir. Planlamalar her hastada PTV'nin %95'i tedavi dozunun %95'ini (62,70 Gy) alacak şekilde normalize edilmiştir. 3BKRT, IMRT ve VMAT olmak üzere her hasta için aynı konturlamalar üzerinden, 3 ayrı teknikle planlama yapıldı. Tüm teknikler için 6 MV foton enerjisi kullanıldı. Monaco TPS kullanılarak oluşturulan toplam 45 planın, DVH değerleri karşılaştırıldı.

3BKRT tekniğinde 2 yan ve 2 ön-oblik olmak üzere (sırasıyla 90°/270°, 35°/325°sabit GA'larında), 4 alan kullanıldı. Her GA'daki BEV'den görüntülenen PTV profiline göre, MLC'ler 0.7 cm marj ile PTV'ye sardırıldı. Giriş dozlarının eksik kalmaması için tüm alanlarda cild üzerine 0,5 cm bolus kullanıldı. 2 yan alan (GA 90^0-270^0) kaudalinde, boynu kısa olan hastalarda omuz kavsinin ışın girişinde alana dahil olması nedeniyle, görülebilecek doz düşüşlerini önlemek amacıyla (ve planlamalar arasında parametre farklılığı oluşmaması için), her planda karşı tarafa 10^0'lik masa açısı verildi (non-koplanar planlama; GA 90°/masa açısı 10^0; GA 270°/masa açısı 350^0). Doz dağılımını daha homojen hale getirebilmek için karşılıklı simetrik 2 yan alana, 2 ön-oblik alan (masa açıları 0^0) ilave edildi. 2 yan alan yüklemeleri %30-%30, 2 ön-oblik alan yüklemeleri %20-%20 seçilerek PTV'de uygun doz dağılımı sağlandı. Doz dağılımları Monaco TPS'de Collapsed Cone algoritması kullanılarak hesaplandı.



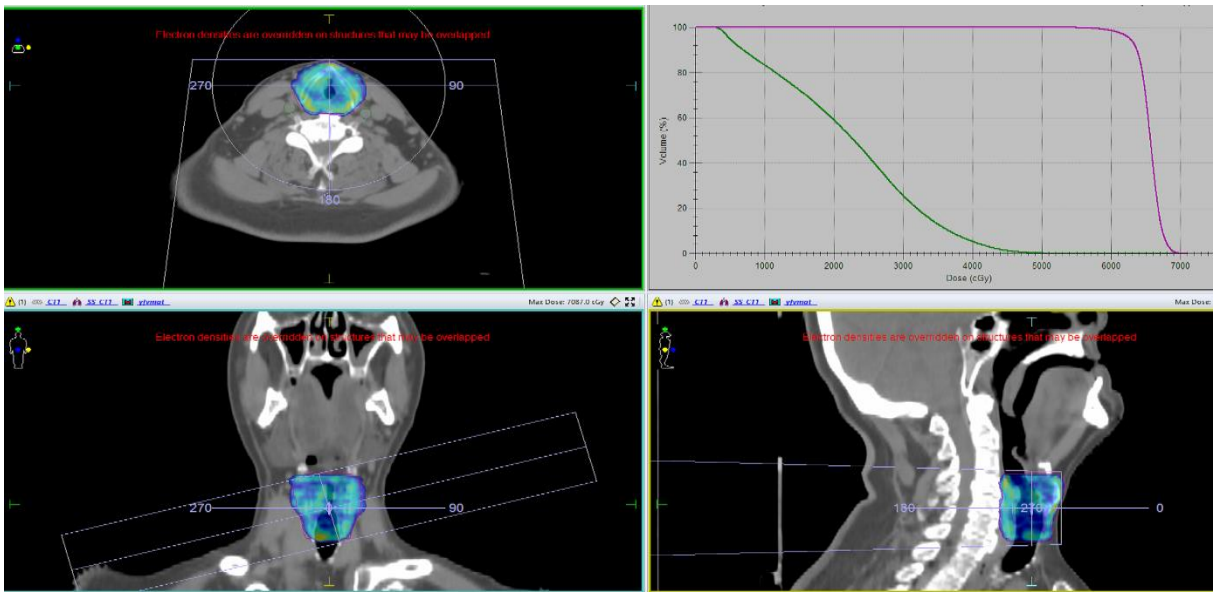
Şekil 16. 3BKRT planlama tekniğinde PTV'de oluşan 62,70 Gy ve üzerindeki doz dağılımı

IMRT planlama tekniğinde, ışın merkezleri aynı transvers kesitte olacak şekilde, 8 farklı GA'da (160°, 100°, 60°, 40°, 320°, 300°, 260°, 200°) alanlar oluşturdu. Her bir alanda 6 MV foton enerjisi ve 0° kolimatör açısı kullanıldı. Doz optimizasyonu için PTV'ye Target Penalty, Quadratic Overdose ve Maximum Dose değer fonsiyonları, kritik organlar için ise paralel ve seri fonksiyonları kullanıldı. Hesaplama parametreleri ise 'control point' 200, 'minimum segment width' (cm) 0,5, 'grid spacing' (cm) 0,3 ve 'statistical uncertanity' (%) 0,5 olarak kullanıldı. Hedef volüm cilde yakın olduğu için 'auto flash margin' ise 1 cm olarak ayarlandı. Belirlenen kriterlere göre elde edilen doz dağılımı, 'pencil beam' algoritması ile oluşturulduktan sonra, segmentasyon aşamasında 'Monte-Carlo' algoritması ile doz dağılımı elde edilerek, DVH değerlendirmesi yapıldı. PTV ve RAO'lar için elde edilen dozlar, kriterlere uygun duruma gelene kadar parametreler değiştirilerek optimizasyon tekrarlandı.



Şekil 17. IMRT planlama tekniğinde PTV'de oluşan 62,70 Gy ve üzerindeki doz dağılımı

VMAT planlamalarında, saat yönünde ve saat yönünün tersinde olmak üzere 2 tam ark (çift ark) kullanıldı. 'Pencil beam' algoritmasının kullanılan ilk optimizasyon sürecinde PTV'lere ve RAO'lara uygun değer fonksiyonları tanımlandı. VMAT ve IMRT planları oluşturulurken, her iki planlama tekniğinde de, PTV ve RAO için aynı doz değer fonksiyonları kullanıldı. Bu sürecin sonunda elde edilen doz yoğunluk haritası uygun bulunursa 'Monte-Carlo' algoritmasının kullanıldığı segmentasyon aşamasına geçilerek, doz dağılımı elde edildi.



Şekil 18. VMAT planlama tekniğinde PTV'de oluşan 62,70 Gy ve üzerindeki doz dağılımı

Her planlama tekniğinde DVH üzerinden dozimetrik değerlendirme, 15 hastanın ortalaması alınarak aşağıdaki parametreler üzerinden yapılmıştır:

PTV D2 / D5 / D98 / Dort/CN (Konformite Numarası) / Hİ (Heterojenite İndeks)
Sağ karotis arteri (RKA) Dort / Dmin/ Dmaks/ V35 / V50
Sol karotis arteri (LKA) Dort / Dmin/ Dmaks/ V35 / V50
Her iki karotis interna toplam volümü (KA) Dort / Dmin/ Dmaks/ V35 / V50
Omurilik Dmaks
Tiroid bezi (TB) Dort
Sağ submandibüler tükrük bezi Dort
Sol submandibüler tükrük bezi Dort
Monitör ünitesi (MU)
Tedavi Süresi (sn)

Burada D95, hedef hacmin en az %95'inin aldığı doz; D5, hedef hacmin en az %5'inin aldığı doz; D98,hedef hacmin en az %98'inin aldığı doz; D2, hedef hacmin en az %2'inin aldığı doz; Dort, hedef hacimdeki ortalama doz; Dmin, hedef hacimde oluşan minimum doz; Dmaks, hedef hacimde oluşan maksimum doz; V35, karotis arterin en az 35 Gy alan toplam hacmi; V50, kaotis arterin en az 50 Gy alan toplam hacmidir. Çalışmamızda Hİ kısaltması heterojenite indeksi için kullanılmıştır. Çalışmamızda korunması en önemli RAO olan karotis arterlerinin hem paralel, hem de seri organ niteliği bulunması nedeniyle, her 3 Dort / Dmin/ Dmaks değeri dikkate alınmıştır. Omuriliğin ise 5 cm'den kısa bir segmentinin ışınlanıyor olması ve seri organ niteliğini taşıması nedeniyle yalnızca Dmaks değeri dikkate alınmıştır. Tiroid bezi ve sunmandibüler tükrük bezleri ise paralel organlar olduğu için yalnızca Dort değerleri dikkate alınmıştır. Çalışmamızda tüm PTV dozları 33 fraksiyonda verilen toplam 66 Gy'dir (2Gy/fr). Karşılaştırmaların aynı parametreler üzerinden yapılabilmesi için, her üç planlama tekniğindeki planlamalarda 'rescale' opsiyonu kullanılarak %95'lik izodozun PTV'nin en az %95'ini kapsaması (normalizasyonu) sağlanmıştır. Normalizasyonun %100'lük izodozda yapılmamasının nedeni, PTV'nin içinde hava boşluğu olan bir lümen içermesi ve düşük dansiteli alanlarda absorbe dozun daha düşük kalması nedeniyle uygun bulunmamıştır. Normalizasyon için PTV içinde doku dansitesi su eşdeğeri olan bir nokta seçilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. 3 farklı ölçüm yöntemi arasında değerlerin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Farklılık bulunduğunda bu farkın hangi ölçüm yöntemleri arasında olduğunu belirlemede Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak Kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Erken evre larenks kanseri tanılı 15 hastanın 3BKRT, IMRT ve VMAT planları, hedef hacmin ve riskli organ hacimlerinin aldığı dozlar açısından karşılaştırılmıştır.

Hedef hacim için PTV $D_{ort,}$ PTV $D_{5,}$ PTV D_2 değerleri incelendiğinde VMAT ve IMRT tekniklerinin 3BKRT'ye göre daha avantajlı olduğu, buna ek olarak VMAT ve IMRT teknikleri arasında anlamlı fark gözlemlenmediği Tablo 4'te gözükmektedir. Tüm planlamalarda PTV D_{95}değeri sabittir. PTV D_{98} ve PTV D_{95} değerleri 3 planlama tekniği de birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4. PTV için Dort, D5, D95, D2, D98, CN ve Hİ sonuçlarının karşılaştırması

PTV	3BKRT (C)	IMRT (I)	VMAT (V)	p	
D_{ort}	66,99±0,59	65,19±0,53	65,15±0,44	V-C V-I C-I	0,00 1,00 0,00
D_5	70,10±0,92	67,27±0,74	67,44±0,64	V-C V-I C-I	0,00 1,00 0,00
D_2	70,60±0,96	67,88±0,93	68,03±0,67	V-C V-I C-I	0,00 1,00 0,00
D_{98}	61,85±2,63	61,36±0,96	59,60±5,49	V-C V-I C-I	0,27 0,55 1,00
CN	0,69±0,04	0,83±0,02	0,85±0,02	V-C V-I C-I	0,00 0,09 0,00
Hİ	1,12±0,01	1,07±0,01	1,07±0,01	V-C V-I C-I	0,00 1,00 0,00

C:3BKRT;**I:** IMRT;**V:** VMAT

Hedef Hacim için CN ve Hİ değerleri için VMAT ve IMRT teknikleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Fakat 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlenmiştir.

Tablo 5. Sol karotis arter (LKA), sağ karotis arter (RKA) ve toplam karotis arter (KA) volümü için Dort, Dmin, Dmaks, V35, V50 sonuçlarının karşılaştırılması

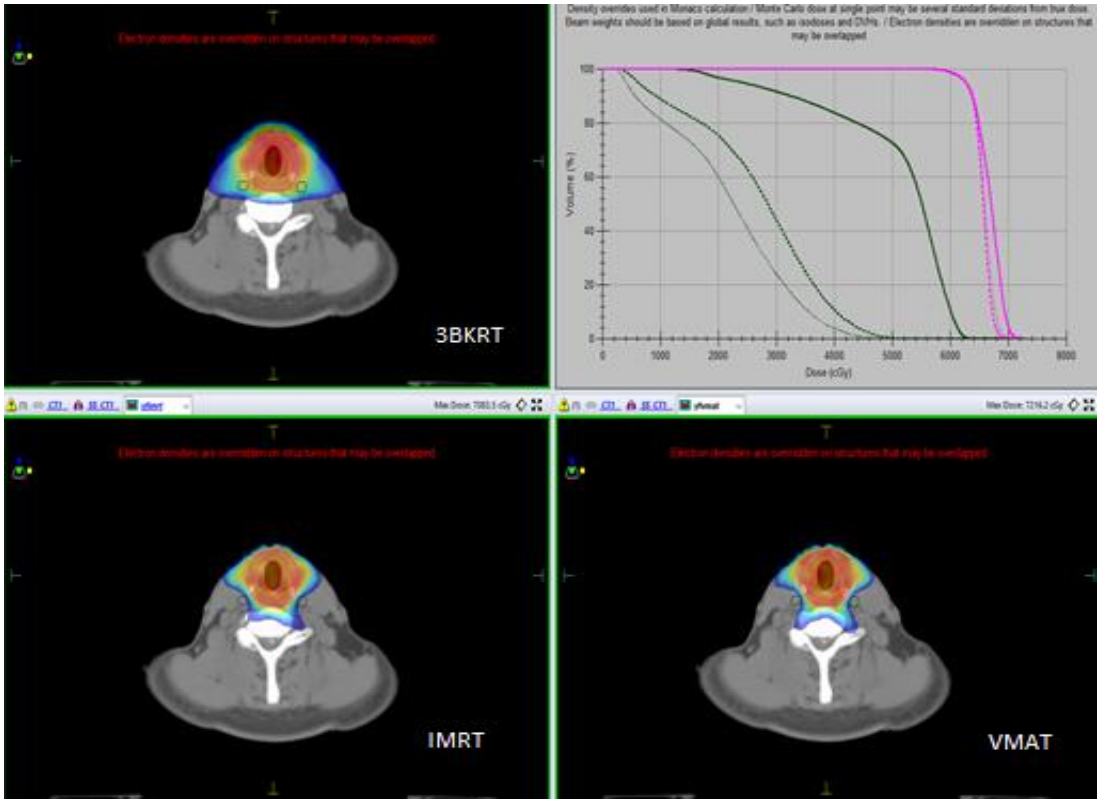
		3BKRT (C)	IMRT (I)	VMAT (V)	p	
LKA*	**D_{ort}**	48,37±4,11**	27,82±1,31	22,19±1,12	V/C V/I C/I	0,00 0,00 0,00
	D_{min}	11,44±4,70	5,16±2,74	2,97±0,93	V/C V/I C/I	0,00 0,20 0,00
	D_{maks}	63,98±2,62	55,66±3,81	51,40±5,00	V/C V/I C/I	0,00 0,01 0,00
	V_{35}	79,04±21,03	28,74±6,88	13,47±7,75	V/C V/I C/I	0,00 0,01 0,00
	V_{50}	60,75±15,45	2,27±2,07	0,56±0,83	V/C V/I C/I	0,00 1,00 0,00
RKA*	**D_{ort}**	48,61±3,44	27,38±1,46	21,83±1,51	V/C V/I C/I	0,00 0,00 0,00
	D_{min}	12,81±3,87	4,39±2,00	2,77±0,69	V/C V/I C/I	0,00 0,27 0,00
	D_{maks}	64,60±2,46	56,37±4,78	53,41±5,47	V/C V/I C/I	0,00 0,22 0,00
	V_{35}	84,38±5,44	26,09±4,91	13,86±6,51	V/C V/I C/I	0,00 0,00 0,00
	V_{50}	61,37±13,76	3,03±4,10	1,31±1,69	V/C V/I C/I	0,00 1,00 0,00
KA*	**D_{ort}**	48,34±3,35	27,75±1,31	22,24±1,18	V/C V/I C/I	0,00 0,00 0,00
	D_{min}	10,14±4,03	4,27±1,97	2,63±0,68	V/C V/I C/I	0,00 0,28 0,00
	D_{maks}	65,40±2,05	59,56±3,47	56,63±4,90	V/C V/I C/I	0,00 0,10 0,00
	V_{35}	83,57±5,87	27,87±4,97	14,61±4,52	V/C V/I C/I	0,00 0,00 0,00
	V_{50}	60,44±12,84	3,28±2,73	1,32±1,23	V/C V/I C/I	0,00 1,00 0,00

***LKA:** Sol Karotis Arter;**RKA:** Sağ Karotis Arter;**KA:** Toplam Karotis Arter

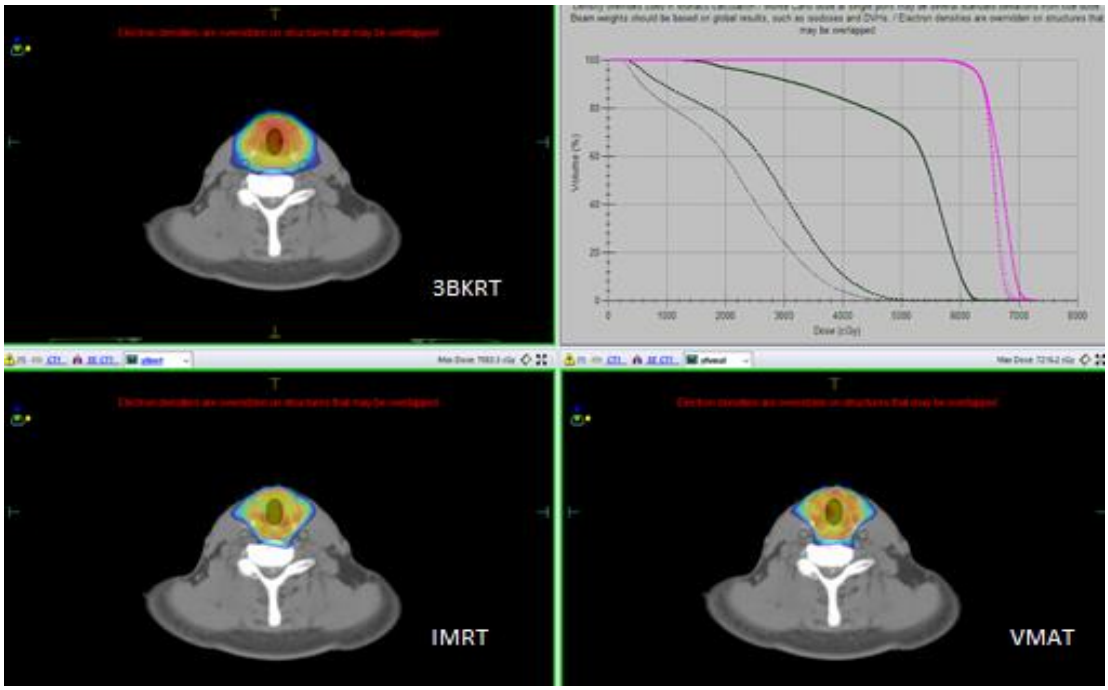
Sol karotis arter Dort, Dmaks ve V35 değerleri 3 planlama tekniği birbirleri arasında karşılaştırıldığında tümünde anlamlı farklar ortaya çıkmıştır. Sol karotis arterin Dmin ve V50 değerinin 3BKRT'de, diğer iki planlama tekniğine göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın en anlamlı olduğu Tablo 5'te görülmektedir.

Sağ karotis arter Dort ve V35 değerleri 3 planlama tekniği birbirleri arasında karşılaştırıldığında, tümünde anlamlı farklar ortaya çıkmıştır. Sağ karotisin ortalama doz (Dort) ve 35 Gy alan hacim (V35) olarak VMAT tekniğinde, IMRT ve 3BKRT'ye göre daha az doz aldığı ve daha iyi korunduğu gözlemlenmiştir. Sağ karotis arterin Dmin, Dmaks ve V50 değerinin 3BKRT'de, diğer iki planlama tekniğine göre daha yüksek olduğu ve anlamlı fark olduğu görülmektedir.

Karotis arterlerinin toplam hacmindeki Dort ve V35 değerleri için, yine 3 planlama tekniği arasında anlamlı farklar ortaya çıkmıştır. VMAT tekniğinde Dort ve V35, IMRT ve 3BKRT'ye göre daha düşüktür. Karotis arterin toplam hacminde Dmin, Dmaks ve V50 değeri 3BKRT'de, diğer iki planlama tekniğine göre daha yüksektir ve aralarında anlamlı bir fark vardır (Tablo 5). Aynı hasta üzerinde planların izomerkezdaen geçen aksiyal kesitteki izodoz dağılımında, karotis arterlerin IMRT ve VMAT tekniklerinde ≥35 Gy izodozunun tamamen dışarıda kaldığı görülmektedir (Şekil 18). Şekil 19'da is,e yine aynı hasta üzerinde ≥50 Gy izodozunun dahi, 3BKRT tekniğinde karaotis arterlerini içerdiği görülmektedir.



Şekil 19. Aynı hasta üzerinde 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerkezden geçen aksiyal kesitteki 35 Gy ve üzeri oluşan izodoz eğrileri



Şekil 20. Aynı hasta üzerinde 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerken geçen aksiyal kesitteki 50 Gy ve üzeri oluşan izodoz eğrileri

Tablo 6. Omurilik (SK) için Dmaks, Tiroid Bezi (TB), sol submandibular (LSMB) ve sağ submandibular (RSMB) bezler için Dort sonuçları karşılaştırılması

	3BKRT (Ort±Std sapma)	IMRT (Ort±Std sapma)	VMAT (Ort±Std sapma)	p değeri	
Omurilik D_{maks}	25,47±1,58	26,44±0,93	26,69±0,83	V/C V/I C/I	0,02 1,00 0,08
TB D_{ort}	38,42±9,48	27,23±2,82	24,79±4,39	V/C V/I C/I	0,00 0,87 0,00
LSMB D_{ort}	8,45±6,59	5,93±4,40	4,39±3,64	V/C V/I C/I	0,09 1,00 0,53
RSMB D_{ort}	9,95±7,96	7,43±5,73	5,68±4,59	V/C V/I C/I	0,20 1,00 0,83

TB: Tiroid Bezi; **LSMB:** Sol Submandibüler Bez; **RSMB:** Sağ Submandibüler Bez.

Omurilik için Dmaks değerleri 3BKRT'de, VMAT tekniğine göre daha düşük bulunmuştur. VMAT ve IMRT teknikleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tiroid bezi ortalama dozu 3BKRT tekniğinde, diğer iki tekniğe göre anlamlı yüksek bulunmuştur. VMAT ve IMRT tekniğinde tiroid bezi için Dort değeri 3BKRT'ye göre daha düşüktür.

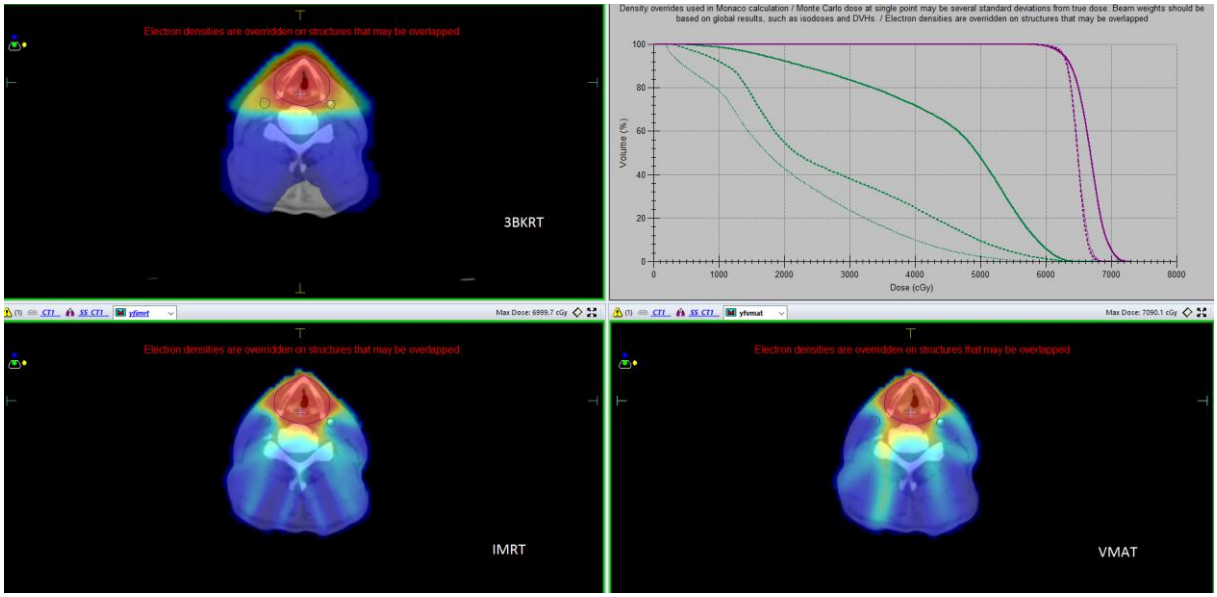
Sağ ve sol submandibular bezler için Dort değerleri 3 planlama tekniği için karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Örnek olarak alınan bir hastada düşük doz alan normal doku hacimlerinin karşılaştırılması ise Tablo 7'de görülmektedir.

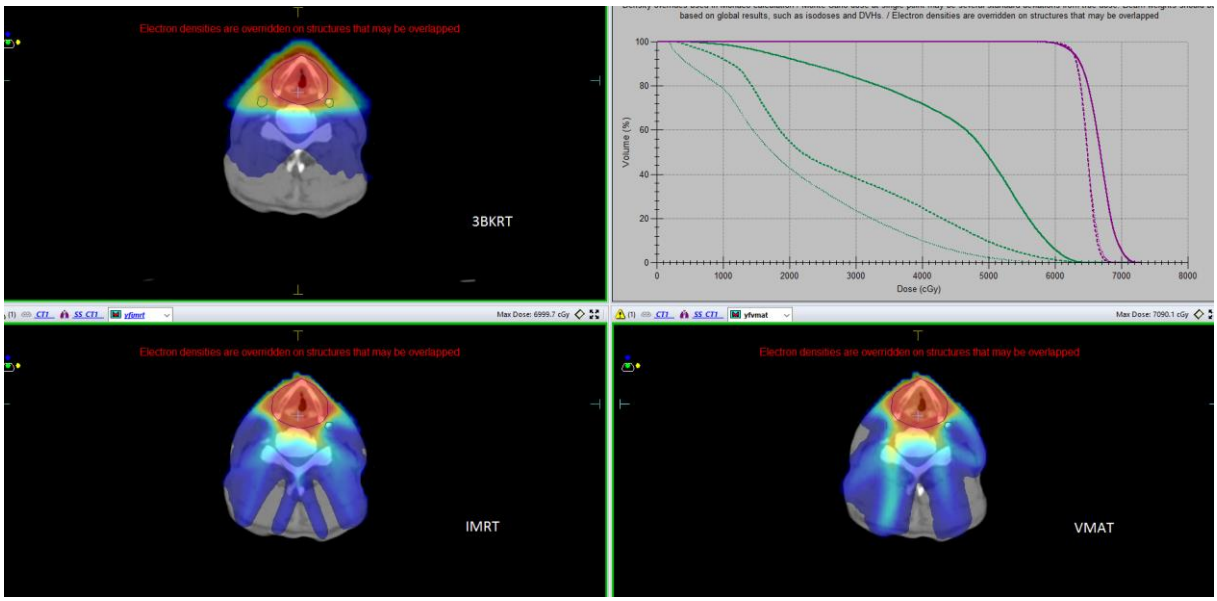
Tablo 7. Düşük doz alan normal doku hacimleri

	V2Gy		V10Gy		V20Gy	
	(cm^3)	**(%)**	**(cm^3)**	**(%)**	**(cm^3)**	**(%)**
3BKRT	1083	9,4	534	4,3	256	1,7
IMRT	1278	11,2	699	5,8	343	2,5
VMAT	1090	9,4	643	5,3	363	2,7

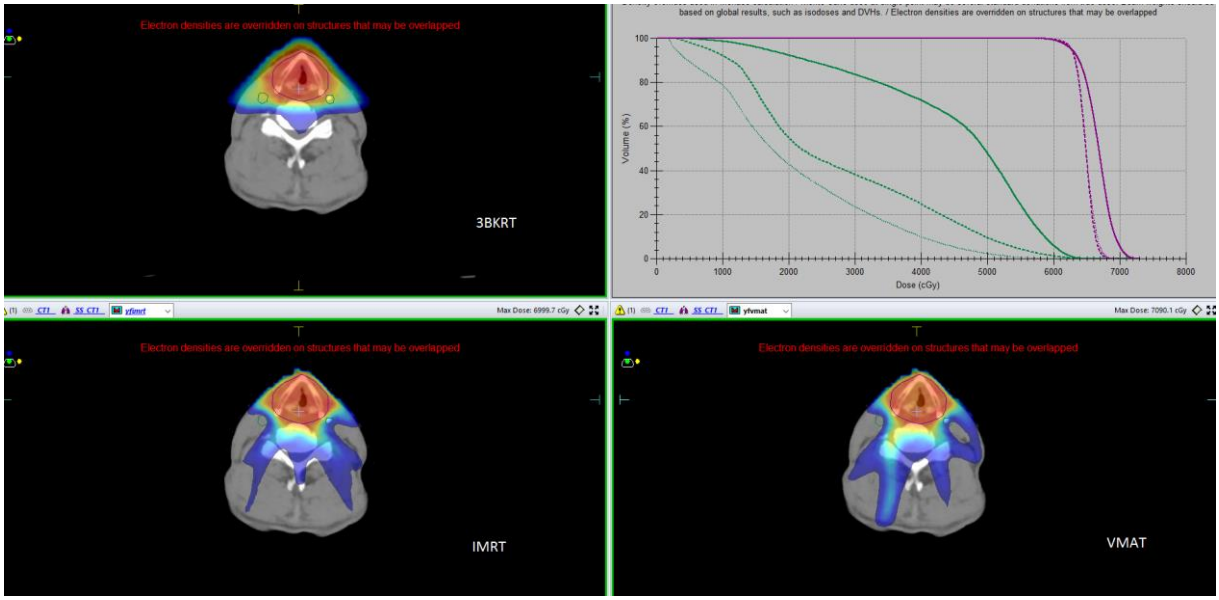
Patient (konturlanan tüm hacim) – PTV = Normal Doku Hacmi (10842-69 =10773 cm^3)



Şekil 21. Aynı hasta üzerinde 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerkezdeki aksiyal kesitte 2 Gy ve üzerinde doz alan bölge



Şekil 22. Aynı hasta üzerinde 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerkezdeki aksiyal kesitte 10 Gy ve üzerinde doz alan bölge



Şekil 23. Aynı hasta üzerinde 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerkezdeki aksiyal kesitte 20 Gy ve üzerinde doz alan bölge

Tablo 8. MU ve tedavi süreleri karşılaştırılması

	3BKRT (C)	**IMRT (I)**	**VMAT (V)**	**p**	
MU	225,5±6,34	856,4±117,90	1065,2±70,11	V/C V/I C/I	0,00 0,00 0,00
Tedavi süresi (saniye)	164,45±5,34	361,00±23,76	164,33±5,96	V/C V/I C/I	1,00 0,00 0,00

MU değerleri karşılaştırıldığında ise tüm planlama teknikleri arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Hastaların planlarının ortalama MU değerleri 3BKRT, IMRT, VMAT planları için sırasıyla 226, 856, 1065'tir. Tedavi süreleri açısından değerlendirildiğinde VMAT ve 3BKRT teknikleri arasında anlamlı fark yokken, IMRT tekniği VMAT ve 3BKRT teknikleriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklıdır ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Larenks kanserlerinin dörtte üçü gerçek vokal kordlardan kaynaklanır ve tipik olarak ses kısıklığı şikayeti ile erken teşhis edilirler (karsinoma in-situ veya T1-T2 tümörler). Bunlar çok düşük düzeydeki nodal tutulum ve uzak metastaz nedeniyle tek modalite (cerrahi veya RT) ile tedavi edilir (42). Glottik tümörlerin yaklaşık 2/3'ü tanı sırasında vokal kordlara lokalizedir ve çoğunlukla da bir kordun anteriör kısmı ile sınırlıdır. Ön komisür tutulumu sıkça görülmektedir. Kordun serbest kenarının anteriör kısmında tümörsüz bir alan görülebiliyor ise, ön komissür tutulumunun bulunmadığı, ancak tümör karşı korda geçmiş ise ön komissürün tutulmuş olduğu kabul edilir. Yalnız ön komissürde sınırlı küçük tümörler %1-2 oranında görülür. Arka komisür tutulumu ise daha nadirdir ve ancak lokal ileri tümörlerde görülür. Glottik kanserler ventrikül ve yalancı kord invazyonu yoluyla supraglottik bölgeye yayılma eğilimi göstermezler. Subglottik yayılım basit yüzeyel mukoza infiltrasyonu ile olabilse de, daha çok konus elastikumun altından submukozal yayılım ile olur. Glottik lezyonlar, tiroid kıkırdak veya krikotiroid aralık yoluyla ilerleyerek larenks komşuluğundaki boyun dokularına invaze olabilir, oradan da tiroid bezine yayılım gösterebilirler. Vokal kordların elastik fibrillerden oluşan bölümünde lenfatik damarlar yoktur. Vokal kordların lenfatikten zengin bölümü ise, muskulus vokalis kasında bulunur. Vokal kordun üst yüzü ve serbest kenarları lenfatikten tamamen yoksundur. Sadece ön ve arka komissürlerde az sayıda lenfatik kapiller vardır. Arka komissürün lenf drenajı doğrudan supraglottik akıma karışır. Ön komissürün lenf akımı da daha çok supraglottik bölgeye yönelir. Ön komissürden prelarengeal Delfian lenf nodlarına drenaj olabilir. Erken evre glottik larenks kanseri ister cerrahi olarak ister RT ile tedavi edilsin, kür oranı çok yüksektir. Birçok araştırmacı çalışmalarında, sesin daha iyi

korunması nedeniyle RT'nin tercih edilen tedavi şekli olması gerektiğini vurgulamıştır (43). EI glottik larenks kanseri tedavisinde kullanılan RT planlama tekniklerinde esas amaç, aynı hedef doz uygulanırken (ör: 66 Gy/33 fr) normal dokularda daha düşük dozların elde edilmesi ve geç toksisiteyi azaltmaktır. Teknolojide sağlanan gelişmelerle hedef hacim dışında kalan normal dokularda daha az doz uygulama imkanı IMRT ve VMAT gibi yeni planlama teknikleriyle mümkün hale gelmiştir. Ancak erken evre glottik larenks kanserinde VMAT tedavisi kullanılan yayın sayısı azdır (44). VMAT ve IMRT planlama tekniklerinin karşılaştırıldığı dozimetrik çalışmaların sayısı da kısıtlıdır (45). Çalışmamızda EI glottik larenks kanserli 15 hasta grubunda 3BKRT, IMRT ve VMAT olmak üzere 3 RT planlama tekniği dozimetrik olarak karşılaştırıldı. Amaç, farklı RT tekniklerinde PTV'nin ne kadar iyi kapsandığının karşılaştırılması kadar, başta karotis arterleri olmak üzere RAO dozlarında ne kadar düşüş sağlandığının anlaşılması idi. Çalışmamızda PTV için değerlendirilen tedavi teknikleri ikili karşılaştırmalarında, öncelikli hedefimiz PTV parametreleri idi (CN, Hİ, Dort, D2,D5, D98). D95 değeri normalizasyon nedeniyle her plan için aynı değer (62,70 Gy) olduğundan, karşılaştırmalarda yer almadı.

PTV için Dort, D5, D2 değerleri karşılaştırıdığında; 3BKRT'ye göre IMRT tekniği ve 3BKRT'ye göre VMAT tekniği arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu. IMRT ve VMAT teknikleri arasında ise bir fark gözlenmedi (**Tablo 4**). Bu sonuçlar göstermektedir ki inverse planlamalarda hem ortalama doz değeri, hem de en yüksek dozların oluştuğu D2 ve D5 değerleri, PTV için reçete edilen tedavi dozuna (66Gy/33Fr) 3BKRT'ye göre daha yakındır ve avantajlıdır. Bunun nedeni inverse planlamada aynı doz kısıtlama değerlerinin kullanılmış olması, ancak 3BKRT'de forward planlama yapılması ve dolayısıyla daha az ışın alanın kullanılması nedeni ile böyle bir imkanın bulunmamasıdır.

IMRT ve VMAT planlamalarında RAO doz kısıtlama değerleri için klinik uygulamada uygulanan QUANTEC tablolarındakinden daha düşük değerler kullanmamızın nedeni, VMAT ve IMRT arasındaki farklılığı daha iyi ortaya çıkartabilmek içindir (46) (47). Riskli organların hedef hacme yakınlıklarının ve/veya hacimlerinin hastadan hastaya değiştiğini gözledik (anatomik varyasyon). Bu gibi durumlarda hastaya özel olarak her 3 planda da ilgili RAO dozlarında (sağ ve sol karotis arterleri arasında larenkse olan yakınlıklarının farklı olması nedeniyle 1-2 Gy'lik farklı doz kısıtlama değeri kullanılması gibi) azaltma ya da arttırmaya gidildi. Bu gibi hastalarda hem IMRT, hem de VMAT RAO dozları, TPS'ye özelleştirilmiş bu dozlar olarak aynı şekilde girildi. 2016 yılında yaptıkları çalışmada Caraman ve ark (48) 3BKRT, VMAT ve IMRT'yi karşılaştırmışlar; VMAT'ın yüksek konformite sağladığını ve

konvansiyonel tekniklere göre kritik organları daha iyi koruduğunu bulmuşlardır. Young ve ark'nın (49) benzer çalışmasında bizim bulgularımıza paralel bulgular bildirilmiştir. Çalışmamızda planlar Hİ ve CN açısından da karşılaştırılmış, en iyi hedef hacim kapsaması IMRT ve VMAT tedavi tekniklerinde bulunmuştur. Hİ açısından değerlendirildiğinde 1'e en yakın değerler yine IMRT ve VMAT tekniğinde bulunmuştur.

Baş-boyun kanserli hastalarda uygulanan RT'de, karotis arterlerinin yüksek dozlara maruz kalmasının vasküler hastalıklara yol açtığı bilinmektedir (50). Radyasyon karotis arter duvarında (damar lümenini döşeyen, endotelyal hücrelerde, damar duvarındaki düz kas hücrelerinde ve stromal dokuda) inflamatuar bir reaksiyona neden olur (51). Bunun sonucunda açığa çıkan sitokinaz ve büyüme faktörleri hücre poliferasyonunu tetikler ve uzun dönemde karotis arterlerinde duvar kalınlaşması meydana gelir. Elektron mikroskopisinde radyasyona sekonder inflamatuar reaksiyon olarak endotel hücrelerde şişme ve birbirinden ayrılma, bazal membranda parçalanma ve intima tabakası altında köpük hücrelerinin oluştuğu gösterilmiştir. Damarların düz kas tabakasında meydana gelen hücre kaybı ve atrofi, hiyalin ve fibrinoid içeren bağ dokusu ile kompanse edilir (52). Rotman ve ark (53) baş-boyun tümörlerinde uygulanan definitif RT sonrası karotis arterlerinde kalsifikasyon ile birlikte, aterosklerotik değişiklikler rapor etmişlerdir. Birçok durumda VMAT planlaması için çift arkın, tek arka göre daha iyi RAO koruması ve PTV kapsaması sağladığı bulunmuştur (54). Bu sebeple çalışmamızda daha yüksek bir CN değeri eldesi için VMAT planlamasında, saat yönünde ve saat yönünün tersinde çift-ark kullanıldı. Çalışmamızda sol karotis arter, sağ karotis arter ve toplam karotis arter Dort değerleri, VMAT ve IMRT tekniklerinde 3BKRT'ye göre çok daha düşüktür **(Tablo 5).** Buna ek olarak VMAT tekniği karotis arter koruması açısından diğer 2 tekniğe karşı anlamlı üstündür ve en düşük ortalama dozu sağlamıştır. VMAT planlarımızdaki karotis arter Dort dozları, IMRT planlarındaki dozlara göre %17,6 daha düşük bulunmuştur. Young ve ark. (49) çalışmalarında, bu oranı %6,2 olarak bulmuşlardır. Bunun muhtemel sebebi, aynı IMRT GA'ları kullanmış olmamıza rağmen, kullandığımız TPS algoritmasının daha gelişmiş olmasıdır. Ayrıca IMRT tekniğinde kullandığımız GA'ların bazı ışın alanlarının trajesinde kaçınılmaz olarak karotis arterlerin bulunmasıdır. Çalışmamızdaki Monaco TPS VMAT planlamasında, 2 tam arkın her birinde 200 kontrol noktası kullanıldığından, IMRT için kullandığımız aynı karotis arter doz kısıtlamalarında, IMRT'den daha iyi koruma sağlanabilmiştir. Sağ ve sol karotis arterler için VMAT tekniğinde elde edilen V35 ve V50 değerleri, IMRT ve 3BKRT tekniğindeki değerlerden anlamlı ornda düşüktür. 3 planlama tekniği için bu doz dağılımlarının karşılaştırılması **Şekil 19** ve **Şekil 20**'de görülmektedir. Sonuç olarak çalışmamızın en önemli

bulgusu karotis arterlerin korunmasında VMAT tekniğinin, IMRT'ye ve 3BKRT'ye göre anlamlı oranda üstün olması idi. Bu da geç SVH komplikasyon riski açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

EI olsa dahi glottik larenks PTV konturu, çalışmamızda olduğu gibi genelde tüm larenksi kapsadığından, karotis arterine olduğu kadar tiroid bezine de çok yakındır. Ayrıca baş-boyun kanserleri için RT uygulanmış olan hastalarda, genelde hipotiroidi nadiren de hipertiroidi (Graves hastalığı) geliştiği, uzun dönemde ise tiroid bezi kanserlerinde artış olduğu bildirilmektedir (55). Baş-boyun kanserlerinde RT uygulanmasının %25-50 gibi yüksek orandaki hastada tiroid fonksiyonunda akut bir kayıba ve takiben % 6 ile %15 arasında kalıcı hipotiroidiye yol açtığı rapor edilmiştir (56) . Bu nedenle EI glottik larenks kanserinde tiroidin alacağı dozlarda da düşüş sağlanması, hayat kalitesinin korunması ve tiroid hormon ilacına bağımlı kalınmaması açısından önemlidir. Her ne kadar tiroid tolerans dozu tartışmalı olsa da, birçok araştırma 30 Gy ve üstündeki ortalama dozların hipotiroizm geliştirmesi açısından anlamlı bir prediktör olabileceğini düşündürmektedir (57). Çalışmamızda tiroid bezi ortalama dozu (Dort) VMAT, IMRT ve 3BKRT planlamalarında sırasıyla 24, 27 ve 33 Gy'dir. Çalışmamızdaki 3BKRT planlamasında hasta omuzlarının tedavi sahasına girmemesi için 2 yan alanda verdiğimiz 10'ar derecelik masa açıları nedeniyle ışın çıkışlarından tiroid bezinin aldığı dozlar, bu masa açılarını kullanmadığımız IMRT ve VMAT tekniklerinden daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle daha düşük tiroid Dort sağlayan IMRT ve VMAT teknikleri, tiroid fonksiyon kaybı açısından daha avantajlı olacaktır.

Çalışmamızda IMRT ve VMAT planlamalarında oluşturulan doz kısıtlamalarımızdan bir tanesi de omuriliktir. 60 Gy ve üzerindeki dozlarda sinir kılıfı miyelin kaybına bağlı olarak gelişen akut miyelopati ve onun bulgusu olan elektriklenme hissi (boyun öne eğilince el ve ayaklara doğru yayılan elektriklenme/Lhermitte belirtisi), bunu takiben uzun dönemde gelişebilecek kord tranzeksiyonu (Brown Sequart sendromu) ile karşılaşılabilir (58). Bilindiği gibi konvansiyonel fraksiyonasyonda omurilik maksimum tolerans dozu 20 cm bir segment için yaklaşık 45 Gy'dir. Çalışmamızda omurilik için Dmaks dozu 3 planlama tekniğinde de tolerans içinde kalmış olmasına rağmen, bu değerler IMRT ve VMAT tekniklerinde, 3BKRT tekniğine göre daha yüksektir. 3BKRT tekniğinde omurilikte daha düşük dozlar elde etmiş olmamızın nedeni, inverse planlamalarda omurilik doz kısıtlamasının 30 Gy (gerek olmasa da daha düşük tutulması mümkündür) olarak belirlemiş olmamızın yanında, 3BKRT'de omuriliğin %60 ağırlığı olan 2 yan alandan hiç doz almamasıdır. Ancak hatırlanmalıdır ki 3BKRT'de omurilik dozunun düşük olması, korunması daha öncelikli olan karotis arter dozlarında artıışa yol

açmaktadır. Inverse planlamalarda omurilik kısıtlama dozunu diğer yayınlardaki kadar yüksek (40 Gy) olmasa da 30 Gy'de tutmamızın nedeni hem PTV konformitesini bozmamak, aynı zamanda karotis arterlerinin TPS'de daha düşük dozlarda planlanabilmesi içindir. Ayrıca VMAT planlamalarında 2 tam ark kullanmış olmamız (bir başka deyişle omuriliğin öncelikli olması durumunda 170^0-190^0 GA arasındaki sektörde ışınlama yapılmaması gibi bir kısıtlama yapmış olmamamız) ve IMRT planlamaslarında ise arka alan (GA:180^0) olmamasına rağmen ışın girişinde omuriliği içeren 160° ve 200°'lik GA'larının kullanmış olmamız,, omurilik dozlarında 3BKRT'ye göre az da olsa artışa yol açmıştır (yine de 30 Gy altında kalmıştır). Young ve ark'nın çalışmasında, IMRT planlaması için çalışmamızda olduğu gibi 0^0 ve 180^0 GA kullanılmamış olmasına rağmen, omurilik ortalama dozu bizim IMRT planımızdakinden daha yüksektir (26 Gy vs 36 Gy). Bunun nedeni çalışmamızda IMRT planlamasında aynı GA açıları kullanılmış olmamıza rağmen, omurilik doz kısıtlama dozunu daha düşük tutmuş olmamızdır (30 vs 40 Gy). Bu durum çalışmamızda olumsuz bir etki olabilecek karotis arterlerinde ise, önemli bir doz artışına yol açmamıştır (26,4 Gy vs 23.9 Gy) (59). Çalışmamızda IMRT ve VMAT planlamalarında göz önüne aldığımız bir diğer RAO da, PTV yakınında yer alan submandibüler tükrük bezleridir. Sarıhalti ve ark. (60) submandibüler tükrük bezlerilerinin korunmasının, stimülasyonla ya da stimülasyonsuz kserostomi riskini azalttığını bildirmişlerdir. Murdoch-kinch ve ark. (61) doz-cevap eğrilerinde Dort için 40 Gy eşik değerinin üstünde, pilokarpin ile stimüle edilen tükrük salgısının anlamlı olarak azaldığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda her 3 planlama tekniğinde de sağ ve sol submandibüler tükrük bezlerinin Dort değerleri, ışın alanımızın diğer baş-boyun tümörlerinden çok daha küçük bir alan olması ve boyun lenfatiklerinin ışınlanmıyor olması nedeniyle, 40 Gy'lik tolerans dozundan çok daha düşük bulundu (Tablo 5). Eğer boyun lenfatikleri ışınlanıyor ise, submandibüler bezlerde herhangi bir doz kısıtlamasına gidilmemektedir. Ancak bu durumda parotis bezlerindeki doz kısıtlamaları daha önemli hale gelmektedir. Boyun lenfatiklerinin ışınlandığı ve parotis tükrük bezlerinin korunmaya çalışıldığı durumlarda, çift-ark VMAT, tek-ark VMAT planlamasına göre, parotislerin aldığı dozu azaltmıştır. Aynı zamanda hedef hacim kapsaması da daha iyidir (62). IMRT ve VMAT planlamasında submandibüler tükrük bezleri için herhangi bir doz kısıtlaması yapmamış olmamıza rağmen, karotis arterleri, omurilik ve tiroid bezinden sonra 4. RAO olarak TPS'ye girdiğimiz için, dozlar 3BKRT'den yine de düşük elde edilebilmiştir.

Bilindiği gibi 3BKRT'de, IMRT tekniklerine göre daha az GA'dan (genelde 2 yan, 1 ön alandan) ışınlama yapılmakta ve dolayısıyla PTV dışındaki ışınlanan normal doku hacmi de

azalmaktadır. Bir başka deyişle düşük doz alan normal doku hacmi daha düşük kalmaktadır. Çalışmamızda patient (konturlanan tüm hasta kesitleri) hacminden, PTV hacmi çıkartılarak elde edilen toplam normal doku hacminde (tüm RAO'lar dahil); 2, 10 ve 20 Gy gibi düşük doz alan hacimler değerlendirildi. Teknikler arasında en avantajlı olan, beklendiği gibi 3BKRT tekniği idi **(Tablo 7)**. Ancak çalışmamızda 3BKRT iki yan alanında masa açıları kullanılmış olması, çıkışta ışınlanan omuz hacmini arttırmıştır. Ayrıca, tek ön alan yerine karotis arterleri daha iyi korumak için iki ön oblik alan kullanmış olmamız, ışın çıkışlarında ışınlanan normal doku hacimlerini daha da arttırmıştır. Buna rağmen düşük doz alan normal doku hacmi açısından, 3BKRT yine de diğer iki teknikten daha avantajlı bulunmuştur.

Çalışmamızda son olarak 3 ayrı planlama tekniğindeki MU değerleri hesaplandı ve karşılaştırıldı. Fraksiyon dozu 200 cGy olan planlarımızda MU değerleri 3BKRT, IMRT ve VMAT için sırasıyla 226, 856 ve 1065'tir ve aralarındaki fark anlamlıdır. En iyi RAO korumasını VMAT sağlamış olmasına rağmen, MU değerleri 3BKRT ve IMRT'ye göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni VMAT planında 1 değil 2 tam ark kullanmış olmamızdır. PTV'ye yakın olmayan normal dokularda oluşan doz, büyük ölçüde linak cihazındaki kolimatör saçılmalarından ve transmisyonlarından kaynaklanır. Oluşan bu doz MU ile doğru orantılıdır ve normal dokularda sekonder tümör oluşma riskini artırır. Sekonder malignite açısından göz önüne alınması gereken bir diğer faktör de, en yüksek VMAT'ta olmak üzere tüm IMRT tekniklerinde düşük dozda ışına maruz kalan normal doku volümünün, daima 3BKRT'den daha yüksek olmasıdır (63). Her ne kadar VMAT tekniğindeki toplam MU değerleri, 8 alan kullandığımız IMRT'den daha yüksek olsa da; tedavi süreleri açısından yine de daha avantajlıdır. Verbakel ve ark. tek-ark, çift-ark ve IMRT tekniklerindeki tedavi sürelerini karşılaştırmış ve sırasıyla 80sn, <3 dk ve (IMRT'de kullanılan farklı sayıdaki alan sayısına göre değişmekle birlikte) yaklaşık 8-10 dak. bulmuşlardır. IMRT'deki MU değerleri VMAT'a göre daha düşük olmasına rağmen ışınlama sürelerinin bu kadar uzun olmasının nedeni, statik IMRT'de MLC'lerin yeniden konumlandırılması için geçen ve ışınlama yapılmayan bir sürenin bulunmasıdır. Dinamik IMRT'de bu süre kaybı olmasa dahi, her GA'da yapılan ışınlamadan sonra, takip eden GA'daki ışınlama için gerekli gantri rotasyonunun teknisyen tarafından manuel olarak yapılması, ışınlanmadan geçen kayıp bir süreye neden olmaktadır. Halbuki VMAT tedavilerinde buna benzer ışınlamasız geçen bir süre yoktur (62). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde çift-ark VMAT ve 8 alan IMRT tekniklerindeki ortalama süreler, sırasıyla '2 dk 40 sn' ve '6 dk 'olarak bulunmuştur. IMRT tekniği, çift-ark VMAT tekniğine göre daha uzun toplam tedavi süresine sahiptir (64). Tedavi süresinin uzaması ve hastanın bu esnada

yutkunması, öksürmesi veya kıpırdaması gibi etkiler, tedavi belirsizliğinin artmasına yol açabileceğinden bir dezavantajdır (65). Bu nedenle tedavi süreleri açısından değerlendirildiğinde VMAT, IMRT'ye göre anlamlı üstün bulunmuştur. VMAT'ın tek tam arkla planlanması ışınlama ve toplam tedavi sürelerinin kısalması yanında, MU değerlerini daha da azaltacaktır.

Günümüzde küratif amaçla uygulanan stereotaktik ışınlamalar daha geniş uygulama alanları bulmaktadır. Ancak konumuz olan erken evre glottik larenks kanserinde konvansiyonel fraksiyonasyon ile uygulanan 3BKRT, IMRT veya VMAT tedavilerinde en az doku toksisitesi ile kür elde edilmesini mümkündür. EI glottik kanserde her ne kadar dozimetrik çalışmalar yayınlanmış olsa da, klinikte primer tedavi için SBRT'nin uygulandığı çalışma sayısı kısıtlıdır (42). Genelde tümör çapı 3 cm'den küçük olsa da, hedef organ tüm larenks olduğundan konturlanan PTV, SBRT için büyük sayılabilecek bir hacme sahiptir (~70 cm^3). Ayrıca lezyonun hemen cilt altında bulunması ve larenks içinde hava bulunan bir lümenin varlığı, fraksiyon dozunun yükseltilmesi açısından önemli sorunlardır. En önemli komplikasyonlardan birisi olan tiroid kıkırdağı nekrazu ve fistül olasılığı, yüksek fraksiyon dozlarında armaktadır. Bir diğer sorun ise nispeten uzun ışınlama süresi boyunca hastanın hiç yutkunmaması gerekmesidir. Ayrıca lokal nüks nedeniyle SBRT ile uygulanan ikinci seri baş-boyun ışınlamalarında, karotis arterleinin komplikasyonlarının daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. Karotis blow- out sendromu (CBS) sık görülmese de, %60 morbidite ve %40 mortalite oranına sahiptir. Pseudoanevrizma olarak da adlandırılan bu sendromda, zayıflamış karotis arter duvarının kan basıncı karşısında anevrizma oluşturması söz konusudur ve stent uygulaması gerektirir. Damarın yırtılması durumunda, acil müdahale gerektiren kulak ve burundan masif kanama görülür ve ölümle neticelenebilir. Yapılan bir derlemede ikinci seri baş-boyun ışınlamalarında, IMRT için CBS oranı %0-%3 arasında iken, SBRT için bu oran %9-%18 arasında bulunmuştur (66).

SONUÇLAR

Çalışmamızda Evre I glottik larenks kanseri tanısı konulmuş hastalarda 3BKRT, IMRT ve VMAT tedavi planlarının hedef volüm (PTV) için Dort, D2, D5, D98 dozları ve konformite numarası (CN) ile heterojenite indeks (Hİ) değerleri; bunun yanında risk altındaki organ (RAO) maksimum, ortalama ve minimum dozları, düşük doz alan normal dokuların V2, V10 ve V20 hacimleri, ışınlama toplam MU değerleri ve tedavi süreleri karşılaştırılmıştır. Aralarında istatistiki olarak anlamlı fark oluşan parametreler aşağıdaki gibidir:

1. PTV için, Dort ve D5 değerleri karşılaştırıdığında; IMRT ve VMAT tekniklerinin 3BKRT'ye göre daha avantajlı olduğu bulunmuştur.
2. CN ve Hİ değerleri açışından karşılaştırıldığında, en iyi hedef hacim kapsaması IMRT ve VMAT tekniklerinde bulunmuştur. Hİ açısından değerlendirildiğinde, ideal değer olan 1'e en yakın değerler, IMRT ve VMAT tekniklerinde sağlanmıştır.
3. Çalışmamızdaki en önemli RAO olan karotis arterlerinde oluşan dozlar değerlendirildiğinde, VMAT tekniği IMRTve 3BKRT'ye göre avantajlıdır.
4. İkinci önem sırasındaki RAO olan omurilik, en iyi 3BKRT tekniği ile korunmuştur. IMRT ve VMAT'ın omurilik dozları açısından birbirine üstünlüğü yoktur.
5. Üçüncü önem sırasındaki RAO olan tiroid bezini korumada, IMRT ve VMAT tekniği 3BKRT'ye göre daha avantajlıdır.
6. Submandibülar bezlerin aldığı dozlar, her 3 teknikte de tolerans değerleri içindedir.
7. MU değerleri açısından 3 teknik de anlamlı farklılık gösermekte olup, en düşük değer 3BKRT'de, en yüksek değer VMAT tekniğinde gözlemlenmiştir.
8. Tedavi süreleri açısından değerlendirildiğinde, VMAT tekniğinin IMRT tekniğine göre çok daha kısa sürdüğü görülmüş ve bu açıdan avantajlı olduğu gözlenmiştir.

ÖZET

Erken evre glottik larenks kanserinin standart tedavisi ses koruyucu cerrahi ya da definitif radyoterapi (RT)'dir. Uygulanan RT'de larenksin iki yanında yakın komşulukta bulunan karotis arterlerinin aldığı dozun neden olabileceği atero-skleroz, stenoz ve geç dönemde bunlara bağlı gelişebilecek serrebro-vasküler olaylar ve inmeler, geri dönülemez nörolojik defisitlere yol açabildiği gibi, hayati tehlike de oluşturabilmektedir.

Çalışmamızda farklı RT teknikleri ile hedef hacimde (PTV) aynı tedavi dozu (66Gy/33fr) uygulanırken, karotis arterlerinde ve larenkse komşu diğer kritik yapılarda oluşan dozlar karşılaştırıldı. Bu amaçla Evre I glottik larenks kanser tanısı nedeniyle daha önce VMAT tekniği ile tedavi edilen 15 hastanın BT-sim görüntüleri retrospektif olarak kullanıldı. Her hasta için yeniden PTV ve risk altındaki organ (RAO) konturlamaları yapılarak, 3 ayrı teknik ile (3BKRT, IMRT ve VMAT) tedavi planları oluşturuldu. PTV'nin %95'inin 62.70 Gy alması için her 3 teknikte benzer şekilde normalizasyon yapıldı. RAO'ların (karotis arterleri, omurilik, tiroid bezi ve submandibüler tükrük bezleri) minimum dozda kalması için tüm planlar optimize edildi. Her plan için doz-hacim histogramlarından (DVH) faydalanılarak önce PTV'lerde D98, D5, D2 değerleri; bunun yanında konformite numarası (CN) ve heterojenite indeks (Hİ) parametreleri karşılaştırıldı. Ayrıca karotis arterler için Dort, Dmin, Dmaks, V35, V50 değerleri, seri organ olan omurilik için Dmaks, paralel organlar tiroid bezi ve submandibüler tükrük bezleri için ise Dort değerleri karşılaştırıldı. Planlar arasında düşük doz ışınlamasına maruz kalan normal doku hacimleri (V2Gy, V10Gy, V20Gy) karşılaştırıldı. Buna ek olarak toplam 45 planın hepsinde toplam MU değerleri ve tedavi süreleri de değerlendirildi. PTV için değerlendirilen parametreler arasında Dort, D5, D2 değerleri IMRT ve VMAT tekniklerinde, 3BKRT'den anlamlı üstün bulunmuştur. D98 değerleri arasında ise 3 teknik arasında anlamlı

farklılık bulunmamıştır. VMAT karotis arterlerin aldığı dozu, diğer iki planlama tekniğine göre anlamlı ölçüde azaltmıştır. Omurilik Dmaks dozu açısından 3BKRT en düşük değerlere sahiptir ve VMAT omurilik Dmaks dozları kısıtlama dozunun altında kalmış olsa da, 3BKRT tekniğine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tiroid bezi Dort değerleri ise 3BKRT tekniğinde, diğer iki teknikten anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak düşük doz alan normal doku hacmi, VMAT ve IMRT'de 3BKRT'den daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak CN ve Hİ açısından VMAT ve IMRT, 3BKRT'ye göre daha avantajlıdır. Ayrıca en kritik RAO olan karotis atrerlerinde ve omurilik dışında tüm RAO'larda en iyi korumayı VMAT ve daha sonra IMRT sağlamaktadır. Tedavi süreleri açısından 3BKRT ve VMAT, IMRT'ye göre daha avantajlıdır. Daha iyi bir CN elde etmek için 2 tam ark kullanmış olduğumuzdan, VMAT MU değerleri diğer 2 teknikten daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: 3BKRT, IMRT, VMAT glottik larenks kanseri, karotis arterleri, doz-volüm histogram değerleri

COMPARISON OF INTERNAL CAROTID ARTERY DOSES FOR 3-DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY, INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY AND VOLUMETRIC ARC THERAPIES IN T1 GLOTTIC LARYNGEAL CANCERS

SUMMARY

The standard treatment for early stage glottic laryngeal cancer is voice conservative surgery or definitive radiotherapy (RT). The dose received by carotid arteries situated in contiguity of larynx may cause atherosclerosis, stenosis, and related late serrebro-vascular events and strokes which may in return induce irreversible neurological deficits and life-threatening complications.

In our study, the doses of carotid arteries and other critical structures adjacent to larynx were compared while administering the same treatment dose (66Gy/33fr) to the target volume (PTV) with different RT techniques. For this purpose, CT-sim images of 15 patients who were previously treated with VMAT technique for stage I glottic laryngeal cancer were retrospectively selected. PTV and organ at-risk (OAR) contouring were re-established for each patient, and treatment planning were performed with 3 different RT techniques (3DCRT, IMRT and VMAT). Similar normalization was applied in all 3 techniques so that 95% of PTV received 62.70 Gy. All plans are optimized in order to maintain a minimum dose of OARs (carotid arteries, spinal cord, thyroid gland and submandibular salivary glands). D98, D5, D2 values of PTVs were compared using dose-volume histograms (DVH) for each plan, as well as conformity number (CN) and heterogeneity index (HI) parameters. Dmean, Dmin, Dmax,

V35Gy, V50Gy values for carotid arteries, Dmax for spinal cord as a serial organ, Dmean for thyroid gland and submandibular salivary glands as parallel organs, are also compared. Normal tissue volumes exposed to low dose irradiation (V2Gy, V10Gy, V20Gy) were also compared between plans. Additionally, total MU values and duration of treatment were evaluated in all 45 plans. Among the parameters evaluated for PTV, Dmean, D5, D2 values were significantly superior in IMRT and VMAT techniques compared to 3DCRT. But there was no significant difference between three techniques for D98 values. VMAT significantly reduced the dose of carotid arteries compared to other two planning techniques. Spinal cord Dmax dose has the lowest values in 3DCRT. VMAT spinal cord Dmax dose was significantly higher than 3DCRT technique, even though it remained below the restriction dose. Thyroid gland Dmean values were significantly higher in 3DCRT technique than the other two techniques. However, normal tissue volume exposed to low dose irradiation was higher in VMAT and IMRT than 3DCRT.

In conclusion, VMAT and IMRT techniques are advantageous than 3BKRT in terms of CN and HI. In addition, VMAT followed by IMRT provide the best protection in carotid arteries which are the most critical RAOs, as well as in all RAOs except spinal cord. In terms of treatment times, 3DCRT and VMAT are advantageous than IMRT. VMAT MU values are higher than the other 2 techniques since we used 2 full arcs to obtain a better CN.

Key words: 3DCRT, IMRT, VMAT glottic laryngeal cancer, carotid arteries, dose-volume histogram values

KAYNAKÇA

1. Clifford Chao KS. Yoğunluk ayarlı radyoterapinin uygulamalı esasları. Özyiğit G (editör). Ankara: Dünya Tıp Kitabevleri 2015.

2. Hoffmann D, Hecht SS, Ornaf RM, Wynder EL, Tso TC. Chemical studies on tobacco smoke. XLII. Nitrosonornicotine: presence in tobacco, formation and carcinogenicity. IARC scientific publications 1976;14:307-20.

3. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among US veterans: report on eight and one-half years of observation 1966.

4. Symonds PR, Deehan C, Meredith C, Mills JA. Walter and miller's textbook of radiotherapy: radiation physics, therapy and oncology. Elsevier Health Sciences 2012.

5. Orhan O. Magnetik rezonans görüntüleme (mrg)'nin klinik uygulamaları ve endikasyonları. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;5(2):31-40.

6. Clifford Chao NS. Yoğunluk ayarlı radyoterapinin uygulamalı esasları. Özyiğit G (editör). Ankara : Dünya Tıp Kitabevleri; 2015: s.208.

7. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. T1-T2 vocal cord carcinoma: a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. Head & Neck Surgery 1988;10(6):373-377.

8. American Joint Committe on Cancer. Larynx. In: AJCC Cancer Staging Manual. New York : Springer, 2012:47-57.

9. Çetingöz R. Temel ve Klinik Radyoterapi. İstanbul : Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği (TROD) Yayınları 2015:199-206.

10. American Joint Committe on Cancer. Kanser Evreleme Atlası. Ergüney S (editör). İstanbul : Nobel Kitabevi 2013.

11. Salvador-Coloma C, Cohen E. Multidisciplinary care of laryngeal cancer. Journal Of Oncology Practice 2016;12(8):747-724.

12. Esassolak M, Dubova S, Kamer S, Aydın B. Curative radiotherapy in early stage glottic laryngeal carcinoma. Turkish Journal of Oncology 2006;21(1).

13. Rosier JF, Gregoire V, Counoy H. Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy for the treatment of T1N0M0 glottic carcinomas: a retrospective evaluation. Radiotherapy And Oncology 1998;48(2):175-183.

14. Silver CE, Moisa II. The role of surgery in the treatment of laryngeal cancer. CA-A Cancer Journal for Clinicians 1990;40(3):134-149.

15. Cengiz M. Baş ve boyun tümörleri. (içinde) Çetingöz R. Temel ve klinik radyoterapi. İstanbul : Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Yayınları 2017; 3. baskı:168-182.

16. Samuels MA, Freedman LM, Elsayyad N. Intensity-modulated radiotherapy for early glottic cancer: transition to a new standard of care?. Future Oncology 2016;12(22):2615-30.

17. Ding C, Stephen G, Baran D. Phantom to clinic development of hypofractionated stereotactic body radiotherapy for early glottic laryngeal cancer. Medical Dosimetry 2017;42:90-96.

18. Halperin EC, Brady LW, Perez CA, Wazer DE. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2013; ch 20.

19. Papanikolaou N, Battista JJ, Boyer AL, Kappas C. Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. AAPM Task Group 2004;65:1-142.

20. Bucci MK, Bevan A, Roach M. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. CA: a cancer journal for clinicians 2005;55(2):117-134.

21. Bilge H. Tedavi planlama. (içinde) Çetingöz R. Temel ve Klinik Radyoterapi. İstanbul: Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği (TROD) Yayınları 2017;78-79.

22. Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee. Medical Physics 2003;30(8):2089-2115.

23. Webb S. Intensity modulated radiation therapy. Bristol and Philadelphia: Institute of Physics Publishing 2001;270-278.

24. Khan FM. The physics of radiation therapy. 4th ed. Lippincott Williams & Wilking 2010;430-433.

25. Alkaya F, Çakır A, Okutan M. Konformal radyoterapi fiziği ve tedavi planlaması. Turkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics 2016;2(3):89-107.

26. Elekta CMS Software Monaco Training Guide 5.0. 2015.

27. Özden Ö, Abakay C, Çetintaş S, Meral K. İki farklı volumetrik ayarlı ark terapi tekniğinin tedavi planlaması ve dozimetrik karşılaştırılması. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2017;43(2):53-59.

28. Bedford JL, Warrington AP. Commissioning of volumetric modulated arc therapy (VMAT). International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics 2009;73(2):537-545.

29. Luxton G, Petrovich Z, Nedzi LA. Stereotactic radiosurgery: principles and comparasion of treatment methods. Neurosurgery 1993;32(2):241-59.

30. Halperin EC, Brady LW, Perez CA, Wazer DE. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2013;50:3297-3315.

31. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report:83. Journal of the ICRU 2010;10(1).

32. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report:50. Journal of the ICRU 1993.

33. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report:62. Journal of the ICRU 1999;32(1).

34. Feuvret L, Noel G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: a review. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics 2006;64(2):333-42.

35. Dijkema T, Raaijmakers CP, Ten Haken RK, Roesink JM. Parotid gland function after radiotherapy: the combined Michigan and Utrecht experience. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics 2010;78(2):449-53.

36. Popovtzer A, Cao Y, Feng FY, Eisbruch A. Anatomical changes in the pharyngeal constrictors after chemo-irradiation of head and neck cancer and their dose–effect relationships: MRI-based study. Radiotherapy and Oncology 2009;93(3):510-15.

37. Terezakis SA, Bohle GC, Lee NY. Fistula formation after postoperative radiation treatment for paranasal sinus cancer. American Journal of Clinical Oncology 2008;31(2):199-204.

38. Tomic N, Papaconstadopoulos P, Aldelaijan S, Rajala J. Image quality for radiotherapy CT simulators with different scanner bore size. Physica Medica 2018;45:65-71.

39. Bedford JL, Thomas MD, Smyth G. Beam modeling and VMAT performance with the Agility 160-leaf multileaf collimator. Journal of Applied Clinical Medical Physics 2013;14(2):172-185.

40. Thompson CM, Weston SJ, Cosgrove VC, Thwaites DIA. Dosimetric characterization of a novel linear accelerator collimator. Medical Physics 2014; 41(3): 031713.

41. İster HÇ. Malign gliomların radyoterapisinde volumetrik ayarlı ark terapinin ve yoğunluk ayarlı radyoterapinin dozimetrik karşılaştırılması. İzmir : Yüksek Lisans Tezi; 2013.

42. Schwartz DL, Sosa A, Chun SG, Ding C, Xie XJ, Nedzi LA. SBRT for early-stage glottic larynx cancer initial clinical outcomes from a phase I clinical trial. PloS one 2017; 12(3): e0172055.

43. Jones DA, Mendenhall CM, Kirvan J, Morris CG. Radiation therapy for management of t1–t2 glottic cancer at a private practice. American Journal of Clinical Oncology 2010;33(6):587-90.

44. Riegel AC, Antone J, Schwartz DL. Comparative dosimetry of volumetric modulated arc therapy and limited-angle static intensity-modulated radiation therapy for early-stage larynx cancer. Medical Dosimetry 2013; 38(1):66-69.

45. Matthiesen C, Herman TD, Singh H, Mascia A. Dosimetric and radiobiologic comparison of 3 D conformal, IMRT, VMAT and proton therapy for the treatment of early-stage glottic cancer Journal of Medical İmaging And Radiation Oncology 2015;59(2):221-28.

46. Marks LB, Yorke EK, Jackson A, Ten Haken RK. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2010;76(3):10-19.

47. Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B. Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2010;76(3):64-69.

48. Caraman A. A comparison between 3D conformal radiotherapy, intensity modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy techniques for head and neck cancer. Journal of Advanced Research in Physics 2017;6(1).

49. Kim YS, Lee J, Park JI, Sung W. Volumetric modulated arc therapy for carotid sparing in the management of early glottic cancer. Radiation Oncology Journal 2016; 34(1):18.

50. Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, Halyard MY. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics 2005;63(5):1361-67.

51. Abayomi OK. Neck irradiation, carotid injury and its consequences. Oral Oncology 2004;40(9):872-78.

52. Ackerman LV. Radiatıon effect of normal and neoplastic tissue: janeway lecture 1971. American Journal of Roentgenology 1972;114(3):446-59.

53. Rotman M, Seidenberg B, Rubin I, Botstein C. Aortic arch syndrome secondary to radiation in childhood. Archives of Internal Medicine 1969;124(1):87-90.

54. Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. Radiotherapy and Oncology 2009;92(1):111-17.

55. Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, Mazzaferri E. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. American Journal of Clinical Oncology 2005;28(3):255-58.

56. Tell R, Sjödin H, Lundell G, Lewin F. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics 1997;39(2):303-8.

57. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B. Radiotherapy-induced thyroid disorders. Cancer Treatment Reviews 2004;30(4):369-84.

58. Ésik O, Csere T, Stefanits K, Szakáll S, Lengyel Z, Sáfrány G. Increased metabolic activity in the spinal cord of patients with long-standing Lhermitte's sign. Strahlentherapie und Onkologie 2003;179(10):690-93.

59. Kim YS, Lee J, Park JI, Sung W. Volumetric modulated arc therapy for carotid sparing in the management of early glottic cancer. Radiation Oncology Journal 2016;34(1):18.

60. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Kangasmäki A. Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology 2006;78(3):270-75.

61. Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, Ship JA. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2008;72(2):373-82.

62. Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2009;74(1): 252-59.

63. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2006;65(1):1-7.

64. Scorsetti M, Bignardi M, Clivio A, Cozzi L. Volumetric modulation arc radiotherapy compared with static gantry intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma tumor: a feasibility study. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics 2010;77(3):942-49.

65. Clivio A, Fogliata A, Franzetti-Pellanda A, Nicolini G. Volumetric-modulated arc radiotherapy for carcinomas of the anal canal: A treatment planning comparison with fixed field IMRT. Radiotherapy and Oncology 2009;92(1):118-24.

66. Roman A, Jodar C, Perez-Rozos A. The role of stereotactic body radiotherapy in reirradiation of head and neck cancer recurrence. Critical reviews in oncology/hematology 2018;122:194-201.

ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLOLAR

Tablo 1. Larenks Kanserlerinde TNM Klinik Evre Gruplaması (10) 8
Tablo 2. Planlama tekniklerine göre ışınlama parametrelerindeki değişim (26) 17
Tablo 3. PTV için hedeflenen dozlar ve kritik organ hacimleri için sınırlamalar 36
Tablo 4. PTV için Dort, D5, D95, D2, D98, CN ve Hİ sonuçlarının karşılaştırması 41
Tablo 5. Sol karotis arter (LKA), sağ karotis arter (RKA) ve toplam karotis arter (KA) volümü için Dort, Dmin, Dmaks, V35, V50 sonuçlarının karşılaştırılması 42
Tablo 6. Omurilik (SK) için Dmaks, Tiroid Bezi (TB), sol submandibular (LSMB) ve sağ submandibular (RSMB) bezler için Dort sonuçları karşılaştırılması 45
Tablo 7. Düşük doz alan normal doku hacimleri 45
Tablo 8. MU ve tedavi süreleri karşılaştırılması 47

ŞEKİLLER

Şekil 1. Larenksin ortasından geçen koronal kesitinin posteriörden görünümü (6) 4
Şekil 2. Larenksin sagittal ve koronal kesitlerinde bölge sınırları (8) 5
Şekil 3. Endoskopide görülen supraglottis ve glottisin anatomik bölgeleri 6
Şekil 4. EI glottik larenks kanserinde konvansiyonel karşılıklı-paralel 2 yan ışın alanı 12
Şekil 5. Kama filtre kullanılan iki yan ve bir ön alan ışınlamasında referans izodoz (%95) ... 12
Şekil 6. 7 alan IMRT ile planlanan doz dağılımı, ve bu alanlara ait doz yoğunluk haritaları (fluence map) 15
Şekil 7. Statik IMRT tekniğinde step-and-shoot ışınlaması ile elde edilen izodoz dağılımı ... 16

Şekil 8. Dinamik IMRT tekniğinde sliding window ışınlaması ile elde edilen izodoz dağılımı 17
Şekil 9. Tek tam ark tedavisinde sektör sayıları için örnek 18
Şekil 10. Doz dağılım kalitesinin iterasyon (optimizasyon süresi) ile ilişkisi 19
Şekil 11. ICRU 62'de tanımlanmış GTV,CTV, ITV,PTV'nin şematik olarak gösterimi 24
Şekil 12. Brillance Big Bore;Philips BT-Simülatör 29
Şekil 13. Elekta Infinity lineer hızlandırıcı cihazı.....30
Şekil 14. Elekta Infinity linak MLC yapısı şematik gösterimi (37). 31
Şekil 15. BT- sim set-up pozisyonu 34
Şekil 16. 3BKRT planlama tekniğinde PTV'de oluşan 62,70 Gy ve üzerindeki doz dağılımı 37
Şekil 17. IMRT planlama tekniğinde PTV'de oluşan 62,70 Gy ve üzerindeki doz dağılımı ..38
Şekil 18. VMAT planlama tekniğinde PTV'de oluşan 62,70 Gy ve üzerindeki doz dağılımı.38
Şekil 19. Aynı hasta üzerinde 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerkezden geçen aksiyal kesitteki 35 Gy ve üzeri oluşan izodoz eğrileri 44
Şekil 20. Aynı hasta üzerinde 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerken geçen aksiyal kesitteki 50 Gy ve üzeri oluşan izodoz eğrileri.....44
Şekil 21. Aynı hasta üzerinde 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerkezdeki aksiyal kesitte 2 Gy ve üzerinde doz alan bölge 46
Şekil 22. Aynı hasta üzerinde 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerkezdeki aksiyal kesitte 10 Gy ve üzerinde doz alan bölge 46
Şekil 23. Aynı hasta üzerinde 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerkezdeki aksiyal kesitte 20 Gy ve üzerinde doz alan bölge 47

ÖZGEÇMİŞ

1992 tarihinde Balıkesir ilinin Bandırma ilçesinde dünyaya geldim. İlk ve orta öğrenimimi Bandırma'da tamamladıktan sonra 2010 senesinde Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği bölümünü kazandım. Lisans eğitimimi 2016 yılında bitirerek mezun olmam sonrasında 2016-2017 yılları arasında 1 yıl boyunca İstanbul'da özel bir şirkette Fizik Mühendisi olarak çalıştım. 2017-2018 eğitim-öğretim döneminde Trakya üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Sağlık Fiziği Anabilim Dalı'nda Yüksek lisans programında başladığım eğitimime halen devam etmekteyim.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2018/227	
	PROTOKOL ADI	T1 Glottik Larinks Kanserlerde 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi ve Volumetrik Ark Tedavilerinin Karotis İnterna Dozları Açısından Karşılaştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 13/24** **Tarih:07.08.2018**
	Fakültemiz Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Feyza SAVAŞ AKBULUT'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr. Üyesi F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	**E H**	**E H**	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Özden İPÇİ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.