

30287

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

**BİLGİSAYARLI ÜÇ BOYUTLU TEDAVİ PLANLAMA
SİSTEMİNİN LARİNGS KANSERİ OLAN BİR
HASTA ÜZERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meltem NALÇA

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Ankara - 1993

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda değerli yardımlarını, ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimimin her aşamasında olduğu gibi bu çalışmanın gerçekleşmesinde de beni destekleyen ve yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Çakmak'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca eğitimim sırasında yardım ve desteklerini gördüğüm Sayın Yrd. Doç. Dr. Namık Mercan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz Kurtman'a, Sayın Uz. Dr. Timuçin Ergin'e, tez çalışmalarında bana yardımcı olan Dr. Hüseyin Bora'ya ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarımla bütün Radyasyon Onkolojisi personeline içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meltem Nalça

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Görüntüleme ve Anatomik Yapıların Tanımlanması.....	5
Hedef Volümlerin Tanımlanması.....	10
Işınlardan Düzenlenmesi ve Tedavi Planının Tasarımı.....	11
Doz Hesaplamaları.....	13
Tedavi Planının Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması.....	18
İnhomojenite Düzeltmeleri.....	29
Larinks Karsinomunda Radyoterapinin ve Tedavi Planlamasının Önemi.....	30
Larinks ile İlgili Normal Dokuların Toleransı.....	38
YÖNTEMLER	43
BULGULAR	53
TARTIŞMA	61
ÖZET	68
KAYNAKLAR	69

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda, tıpla ilgili birçok alanda yenilikler ve gelişmeler devam ederken, kanser tedavisi de araştırmacıların yoğun bir şekilde üzerinde çalıştıkları konulardan birisidir. Radyoterapinin, kanser tedavisinde çok önemli bir yeri vardır ve gerek tedavi planlaması, gerekse tedavinin uygulanması açısından teknolojik yeniliklerle yakından ilgili olması nedeniyle gelişmelere açık bir tedavi şeklidir. Radyasyon tedavisinin etkililiğini sağlayan iki önemli aşama; tedavinin çok iyi planlaması ve yapılan tedavi planının hatasız uygulanmasıdır.

Teknolojik yeniliklere paralel olarak gelişen bilgisayar teknolojisi, radyasyon tedavisinin planlaması aşamasında kullanıldığı zaman daha başarılı sonuçlar elde edileceği düşünülmüştür. Tedavi sırasında, tümör dokusuna etkili olacak yüksek radyasyon dozları üzerindeki dozlardan korunması amaçlanır. Uygun tedavi planlarının belirlenmesi ve tasarlanması için tümör ile komşu sağlam dokular arasındaki karmaşık ilişkinin olduğu kadar, doz dağılımlarının bu dokularla olan ilişkisinin de üç boyutlu olarak anlaşılması gereklidir. Bu düşünceden yola çıkarak, radyasyon tedavisinin planlanmasında kullanılmak üzere 3- boyutlu tedavi planlama bilgisayarları geliştirilmiştir. Böylece 3- boyutlu görüntüleme teknikleri sayesinde anatomik yapıların daha iyi belirlenerek hedef volümün saptanması ve uygun ışın düzeninin seçimi ile doz dağılımlarının değerlendirilmesinde bilgisayarın 3- boyutlu görüntüleme ve optimizasyon tekniklerinin kullanılması ile ideal tedavi planına ulaşmak mümkün olabilir.

Bu çalışmada, 3- boyutlu tedavi planlama sistemi kullanılarak yapılan tedavi planının sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla, çalışma için, primer radyoterapinin küratif rol oynadığı ve dolayısıyla tedavi planlamasının büyük önem kazandığı erken evre larinks kanserli bir hasta seçildi. Larinks kanserinin, sık görülen bir baş - boyun tümörü olması, tedavi alanı içerisinde kritik normal dokuların bulunması, tedavi volümünde hızla değişen hasta konturlarının ve doku inhomojenitelerinin varlığı nedenleriyle 3- boyutlu planlama sisteminin değerlendirilmesi için uygun olduğu düşünüldü.

Hem hasta tedavisinde üstünlük sağlayacak ideale yakın tedavi planına ulaşmak ümidi ile, hem de dünyadaki en son yenilikleri uygulama şansına sahip olmanın sevinci ile bu çalışma başlatıldı.



GENEL BİLGİLER

Çağımızın en önemli sağlık sorunlarından birisi olan ve her yıl binlerce insanın ölümü ile sonuçlanan kanserin kontrol altına alınması ve iyileştirilmesinde, radyasyon, önemli bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkar. Son birkaç dekat içerisinde radyasyon tedavisinde görülen birçok gelişmeler, önerilen radyasyon dozunun hedef volüme daha titiz bir şekilde tam olarak verilmesi ve çevredeki duyarlı normal dokuların aldığı radyasyon dozunun en aza indirilmesi esasına dayanmaktadır. Kısmen, bu daha büyük penetrasyon gücüne sahip daha yüksek enerjili "linear akseleratör" lerin gelişmesinin, elektron ışınlarının daha geniş çapta kullanılabilirliğinin ve daha gelişmiş brakiterapi tekniklerinin bir sonucudur. Ayrıca, daha sofistike tedavi planlama programlarının ortaya çıkması da başlıca kazançlarımızdan birisidir ⁽³⁵⁾.

Verilen radyasyon dozunu sınırlayan normal dokular, tümöre o kadar yakın olabilir ki, tümörü kapsayan bir hedef volüm bu normal dokuları da kapsayacaktır. Bunlar, radyasyonun geçiş yolu üzerinde olan ama hedef volüm içerisinde yer almayan normal dokulardan ayrıdır, buna rağmen her ikisi de komplikasyonlar oluşturabilirler ve böylece doz kısıtlayıcı olabilirler. Bilgisayar kontrolündeki radyoterapinin esasını oluşturan bilgisayarlı tomografi taramaları, detaylı tedavi planlaması ve değişik birçok teknikler ile yapılan radyasyon tedavisi, bu transit volümün aldığı dozu azaltarak terapötik indeksi değiştirebilir ⁽⁵⁾.

Başlıca, teknolojik ve kaynaklı sınırlamalar nedeniyle kanser tedavisinde radyoterapinin bilgisayarla planlanması genellikle iki boyutlu programlar ile yapılmaktadır. Oysa, tümör ile komşu sağlam dokular arasında karmaşık ve çok boyutlu uzaysal bir ilişki bulunmaktadır ⁽³⁶⁾. İki boyutlu planlama ile bir doz dağılımı sadece genellikle transvers olan tek bir santral düzlemde değerlendirilebilir ve eksensel olarak değişen tümörün ve normal doku anatomisinin durumuna, değişmiş ışın parametreleri ve bloklar gibi diğer faktörlere göre doz dağılımını değerlendirme yeteneğinden yoksundur ⁽³⁵⁾.

Uygun tedavi planlarının belirlenmesi ve tasarlanması için tümör ile komşu sağlam dokular arasındaki ilişkinin olduğu kadar, doz dağılımlarının anatomik bileşkesinin de üç boyutlu olarak çok açık bir şekilde anlaşılması gereklidir (36).

Bilgisayarlı tomografik görüntülemenin ortaya çıkması ile birlikte, birçok araştırmacı, bunun tedavi planlamasındaki potansiyel değerini farketti ve hem tümör hem de normal doku volümlerinin daha iyi değerlendirilebileceği ve tedavi volümünün hedef volüme çok daha yakın bir şekilde uymasına olanak sağlayan ışınların tasarlanabileceği 3-boyutlu tedavi planlama sistemlerini geliştirmek için çabaları başlattılar (36).

Üç boyutlu planlamanın aşağıda belirtilen başlıca dört fonksiyonu üç boyut içerisinde yerine getirme yeteneğine sahip olması gerekmektedir; 1) tümör ve ilgili bütün normal dokuların ilişkisinin ve anatomik konfigürasyonunun tanımlanması, 2) radyasyon ışın parametrelerinin tasarlanması ve değiştirilmesi 3) sonuçta elde edilen doz dağılımının hızlı bir şekilde hesaplanması ve 4) bir planın analizinin yapılarak alternatif planlar ile karşılaştırılması. Bu amaçlara ulaşabilmek için sistemin, doku doz ve volümlerinin transvers düzlemde olduğu kadar çeşitli sagittal, koronal ve oblik kesitlerde de görüntülenebilmesi gibi esnek görüntüleme yeteneklerine sahip olması ve bilginin üç boyutlu betimlenmesine olanak sağlanması gerekir (35).

Tedavi planlamasında "state - of - the - art" şeklinde geçen ve genelde herkes tarafından uygun bulunan planlamanın en iyisi olarak tanımlanan ideal tedavi planlama programı için yerleşebilecek uygun bir model aranmaktadır (37).

Tedavi planlama işlemi birkaç aşamayı içerir. İlk aşama hastanın baştan sona değerlendirilmesidir ki, bunun kapsamında tümör volümünü, kabaca hastalığın volümünü, yaygınlığını ve vücuttaki kritik organlarla olan ilişkisini belirleyen evreleme yöntemleri bulunur. Bu aşamada görüntüleme ile elde edilen bilgiler, diğer bütün ilişkili bilgiler (örn. fizik muayene, patoloji, laboratuvar bulguları vs.) ile kombine edilmelidir.

İkinci aşama, biyolojik hedef volümü (BTV) tanımlayan lokalizasyon aşamasıdır. Bu, tümör volümü ve mikroskopik olarak hastalık bulunma riski olduğu düşünülen veya bulunduğu bilinen bölgelerle, önerilen doz düzeyleri ve fraksinasyon programları açısından risk taşıyan organları içeren doku volümüdür. Hareketli hedef volüm (MTV) ise, organ hareketi ve her zaman aynı hasta pozisyonunun sağlanamaması gibi faktörler düşünülerek biyolojik hedef volümün dışına taşan volümdür. Hedef volümün belirlenmesi, planlama işleminin kritik bir bölümünü oluşturur ve yeni görüntüleme teknolojisinin anahtar rolü oynadığı bir aşamadır. Bir tümörün daha kesin bir şekilde lokalize edilmesi, geometrik eksiklikleri en aza indirerek hedef volüme uygulanan radyasyon dozunu arttırmayı olası kılarken, aynı zamanda, çevredeki doz sınırlayıcı normal dokuların aldığı dozu da en aza indirecektir. Bir tümöre uygulanan daha yüksek dozlar, sağkalım oranlarını yükseltme potansiyeli taşır ve lokal nüks oranlarını da azaltır. Normal dokuların aldığı daha düşük dozlar ise komplikasyon riskini azaltır.

Tedavi planlama işlemindeki bir sonraki aşama tedavi yaklaşımını belirlemektedir. Eğer eksternal ışın radyoterapisi seçilmişse, bir ışın düzeni (sayısı, enerjisi, tipi, boyutları, şekilleri, yönleri ve değiştirenleri) seçilir ve dozlar hesaplanır. Hedef volüm içerisindeki homojenite, doz düzeyleri ve normal dokuların dozları gözden geçirilerek sonuçta ortaya çıkan plan değerlendirilir. Son olarak, tedavinin doğruluğu, port filmleri ve/veya diğer dozimetrik teknikler kullanılarak onaylanabilir ⁽³⁷⁾.

GÖRÜNTÜLEME VE ANATOMİK YAPILARIN TANIMLANMASI

Görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler, radyasyon onkoloğunun tedavi sırasında ve sonrasında, evrelendirme ve tümör cevabını değerlendirme yeteneğini önemli ölçüde arttırmaktadır. Gelecek yıllarda, bilgisayarlı tomografi (CT) manyetik rezonans görüntüleme (MRI), tek foton salan tomografi, pozitron salan tomografi, dijital ultrasonografi, anjiyografi ve lenfosintigrafinin tedavi planlama işleminde artan oranlarda rol oynayacağı beklenmektedir. Planlama sisteminin, bu verileri, birleştirilmiş bir veri serisinde bütünleme yeteneğine sahip olması gerekir. Tedavi planlamasında kullanılan en önemli görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi ve simülatörlerdir ⁽³⁷⁾.

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi görüntülerinin radyasyon tedavisinin planlanmasında kullanımı, yaklaşık 15 yıl önce, bu teknoloji ilk kez sunulduğu zaman popüler hale geldi, çünkü hem hedefin hem de normal dokuların volüm tanımlamaları için veri sağlamada ve doku dansitelerinin niceliklerinin belirlenmesinde kullanılabilirdi.

Bu görüntüler, düzlemsel radyografilerde bulunan üst üste gelmiş yapılara sahip değildirler. Nitekim, bilgisayarlı tomografiye ait bilgilerin anlamının açıklanması daha kolaydır. Ayrıca, bilgisayarlı tomografi taramaları, anatomik yapıları, tedavi planlamasında en sık kullanıldığı şekilde, kesitler halinde gösterir. Yapılan bazı çalışmalarda ⁽³⁷⁾, bilgisayarlı planlama kesitlerinin tedavi planlama işleminin bir parçası olarak kullanılmasının avantajları gösterilmiştir. Bu bilgi kullanıldığı zaman bölgesel eksikliklerin sayısında önemli ölçüde azalma görülmüştür. Bir bilgisayarlı tomografi görüntüsüne ait her resim elemanı (voxel), o eleman için "linear attenuation" katsayısının bir ölçümü olan bir Hounsfield sayısı ile birleştirilmiştir. Bu, heterojen bir ortamdaki doz hesaplamaları için gerekli bir parametre olan elektron dansitesi ile ilişkili olabilir. Görüntüler kolayca elde edilebilir hale gelir gelmez bilgisayarlı tomografi bilgilerinin planlama işlemine sokulabilmesi için basit metodlar bulundu. Simülasyon sırasında elde edilen konturların üzerine kesitsel görünümünün yansıtılması için fotografik büyütücüler kullanıldı ve bu düzenlenmiş bilgi, varolan tedavi planlama programını beslemek için kullanıldı. Bugün, bilgisayarlı tomografi verileri, rutinde, tedavi planlama bilgisayarı tarafından manyetik teyp aracılığı ile doğrudan okunmaktadır. Hastanın tedavi pozisyonunda incelenmesi zorunludur, bu, iyi bir immobilizasyon ve düz konmuş bir bilgisayarlı tomografi inceleme yatağı gerektirir ⁽³⁷⁾.

Tedavi planlaması için gereken eksene ait alansal rezolüsyon, uzun süredir tartışılan bir konudur. Ticarî bilgisayarlı tomografi taramaları, tipik olarak, radyasyon tedavisi planlaması için yeterli olacak şekilde 5 Ip/mm'den daha iyi alansal rezolüsyona sahiptir. Kesitin kalınlığı ve kesitler arasındaki aralık, tedavi planlama işleminin neredeyse her fazında etkilidir. Lokalizasyon amacı ile yapıların tanımlanması, hem lokalizasyon hem de doz planlaması için kullanılan görüntülerin (sagittal, koronal ve

keyfi kesitler ve dijital radyografiler) kalitesini ışınların düzenlenmesi için kullanılan "Beam's Eye View" görüntüsünün kararlılığı ve doz-volüm histogramları kullanılarak planın değerlendirilmesi için volümlerin tanımlanmasında etkilidir. Tarama aralığı için koşullar her uygulamada farklılık gösterir ve sıklıkla tek bir özel tedavi planlaması için kullanılan niteliklerin kombinasyonuna bağlı olarak belirlenir. Lokalizasyon amacı ile tedavi volümünün alt ve üst sınırlarının kesin bir şekilde tanımlanması kesitler arasında yakın aralıklar gerektirir ⁽³⁷⁾. Oblik nonkomplanar ışınların kullanılabilmesi ve tedavi sahası içerisinde yer almayan komşu duyarlı dokulara saçılan radyasyon dozunun hesaplanabilmesi için, görüntülenen bölge, hedef volümün altında ve üstünde birkaç santimetrelik daha volümü kapsamalıdır. Deri yüzeyi şeklinin, hedef volümün ve ilgili anotamik yapıların hızla değişen bir şekilde kavislenme gösterdiği bilinen bölgelerde görüntüler sık aralıklarla alınmalıdır. Anatomik yapıların küçük olduğu veya hızla değiştiği bölgelerde daha sık aralıklarla olacak şekilde kesitler arası aralıklar değişken olabilir ⁽³⁶⁾. Kesit sayısının artması, hastanın BT taramasında harcadığı zamanı uzatır. NCI'nın 3- boyutlu tedavi planlaması anlaşmasına göre ⁽³⁶⁾ baş - boyun bölgesinde 0.5 cm. lik aralıklar uygun bulunurken, diğer vücut bölgelerinde 1.0 cm. lik standart aralıklar kullanılmıştır.

Yeni çıkan bazı simülatörler, floroskopunu detektör gibi kullanarak görüntülerin oluşturulduğu bir bilgisayarlı tomografi opsiyonu içermektedirler. Bu görüntüler BT taramalarından daha az rezolüsyona sahiptir ve inceleme zamanı uzundur (her inceleme için 60 sn.). Bunların kabul edilebilir hale gelmesi için daha ileri araştırmalar gerekmektedir ⁽³⁷⁾.

Lokalizasyon amacı ile ardarda alınan BT görüntüleri, kardiyak hareketler veya solunum nedeniyle olan anatomik yapıların hareketi hakkında bilgi vermezler. Bazen tedavi sırasında organların hareketini belirlemek için floroskopun kullanıldığı bir lokalizasyon işlemi ile BT ile yapılan lokalizasyon birleştirilebilirse de, floroskopi ile anatominin kolaylıkla gözlenemediği durumlar için (üst üste gelen yapılar birbirini örttüğü zaman) kullanılabilecek hiçbir metod bulunmamaktadır. Bugün uygulanan yöntem, BT verileri alındığı sırada hastanın nefesini tutması veya daha sık uygulanan şekli ile yüzeyel nefes almasıdır ⁽³⁷⁾.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi, kanser ile ilgili değerlendirmelerde de kullanılmaya başlanan yeni geliştirilmiş bir görüntüleme şeklidir. Özellikle SSS tümörleri, baş - boyun kanserleri, prostat kanseri, sarkomlar ve vücudun değişik bölgelerindeki lenf nodlarının görüntülenmesinde sağladığı üstünlükler ile tedavi planlamasında kullanılabilir. Herhangi keyfi bir kesitte alansal rezolüsyon kaybı olmaksızın MRI görüntülerinin sağlanma olanağının olması, tedavi planlaması açısından önemli bir faktördür ⁽³⁷⁾. Bununla birlikte, doz hesaplamaları için gerekli dansite ile ilgili bilgileri sağlama özelliğinin olmaması ve olabilecek geometrik yanlışlıklar, tedavi planlaması açısından BT ile karşılaştırıldığında, MRI için önemli dezavantajları oluştururlar ⁽³⁵⁾. Kemik ile hava arasındaki geçişler, BT kesitlerinde açıkça seçilebildiği halde MR görüntülerinde izlenemezler ⁽³⁷⁾.

Simülasyon

Radyasyon onkolojisi bölümlerinde, hastaların BT taramaları sırasında daha titiz davranılması ile birlikte (radyoterapi personeli tarama sırasında hastanın pozisyonunu kontrol eder ve işlemin bir parçası olarak hastanın cildi üzerinde referans noktalarını işaretler), lokalizasyon amacı ile kullanılan simülatörün önemi, en azından, karmaşık ve bilgisayarlı tomografi yardımı gerektiren planlar için azalmıştır. Ayrıca, dıştaki cilt konturları üzerinde anatomik yapılara ait şekillerin (outlines) çizilmesi için simülatörün verdiği bilgilerin kullanılması artık gerekli değildir. Şimdi rutin olan, BT verilerini, tomografi bilgisayarından tedavi planlama bilgisayarına doğrudan transfer etmektir, böylece geometrik bağlantılar kesin bir şekilde belirlenir. Buna ek olarak, BT verilerini kullanılan "Beam's Eye View" görüntüleri, hasta daha simülasyon odasına girmeden, değişik alan düzenlemelerinin denenmesine fırsat verir. Bu gelişmelerle birlikte özellikle karmaşık planların yapıldığı durumlarda, alanın şekillendirilmesi için kullanılan alanı doğrulama (verifikasyon) filmlerinin oluşturulmasında, portal filmlerle karşılaştırılması ve hastanın cildi üzerinde alan şekillerinin çizilmesinde simülatörün rolü gözden düşmüştür. Son zamanlarda, BT verilerinden alınması mümkün

olan dijital veriler kullanılarak da bu fonksiyonların yerine getirilebildiği ileri sürülmektedir ⁽³⁷⁾. Bu yaklaşıma BT simülasyon veya dijital simülasyon adı verilir.

Anatomik Yapıların Şekillerinin Çizilmesi

Uygun ışın düzenlenmesine ve planın değerlendirilmesine olanak sağlamak amacı ile hedef volümlerin ve kritik organların şekillerinin çizilmesi gerekir. Genellikle çizilen şekiller bir dizi eksensel BT kesitlerinden elde edilir, yine de, prensip olarak, herhangi bir görüntüleme yöntemine ait keyfi kesitler kullanılabilir ⁽³⁷⁾. Değişiklik gereken yerlerde veya yalnızca birkaç noktada, sadece kesitlerdeki konturlar değiştirilerek istenilen volümlerin şekilleri daha hızlı bir biçimde çizilebilir. Bazı durumlarda, dokular arasındaki sınırların ayırte edilmesi kolaydır ve dokuya ait özelliklerin tamamen otomatik olarak çıkarılması mümkün olabilir. Birçok diğer durumda ise, idarenin bilgisayarı kullanan kişide olduğu yarı otomatik kontur çizimi daha kullanışlıdır ⁽³⁵⁾.

Elle kontur çizimi bir "light pen", "track ball", "digitizer pad" veya "joy stick" kullanılarak yapılır. Bu işlem, en deneyimli bilgisayar operatörü için bile çok yoğun çaba gerektirir. Otomatik kontur çizimi ise işlemi hızlandırma potansiyeline sahiptir. Yüksek dansite gradientlerinin olduğu bölgelerde "isodensity" çizgileri çizilir. Bu, yumuşak dokudan farklı dansiteleri olan internal yapılar ve deri yüzeyinin çizimi için çok etkili bir yöntemdir. Bununla birlikte, bu yaklaşım, suya - benzer dansitesi olan yapılar ve hedef volümler için pek işe yaramaz. Bu işte uzman bir sistemin kullanımı işlemi daha hızlandırabilir. Anatomik yapılar, diğer hastalarla ilgili daha önceki deneyimler esas alınarak bilgisayar tarafından çizilir. Bunun için, dansite, yerleşim ve diğer yapılara göre daha üstte olma gibi özellikler kullanılabilir. Örneğin, spinal kord arkada yerleşim gösteren, yüksek dansiteli kemik sınırları ile çevrelenmiş, suya benzer dansiteye sahip, orta hatta bulunan bir yapıdır ⁽³⁷⁾. Renk te, genellikle, 3-boyutlu anatomiye görüntülerken oldukça yardımcı bir özelliktir. Örneğin bir renk kodu kullanarak sol böbreği sağ böbrekten veya ince barsağı kalın barsaktan ayırtetmek mümkündür ⁽³⁵⁾.

HEDEF VOLÜMLERİN TANIMLANMASI

Tedavi planlaması yaparken, tedavi edici dozun verileceği volümü tanımlamak gerekir. Sıklıkla, planlamayı yapan ile terapist arasında, çizilen volümün ne anlama geldiği hakkında bir anlaşma mevcuttur. Bununla birlikte, gerçekte arzulanan, yapılanın ne olduğunu kesin olarak belirleyen açık tanımlamalar olmasıdır. Karışıklık ve yanlış anlamalardan kaçınmak amacı ile bir grup araştırmacı tarafından ⁽⁴³⁾ aşağıdaki terimler tanımlanmıştır.

Tümör Volümü : Fizik muayene, cerrahi bulgular ve diagnostik çalışmalar esas alınarak saptanan esas hastalığın bulunduğu volüm.

Biyolojik Hedef Volümü : Tümör volümünü ve mikroskopik hastalık olduğu bilinen veya olması riski taşıyan bölgeleri içeren doku volümüdür. Bu volümde, spesifik olarak, hastanın hareketine, tedavi uygulama şartlarının belirsizliklerine veya diğer değişkenlere ait volüm payları hariç tutulmuştur.

Hareketli Hedef Volüm (MTV) : Biyolojik hedef volümün yerleşimine benzer şekilde yerleşim gösteren volümdür. Görüntüleme çalışması, simülasyon, tedaviler arasındaki günlük hasta pozisyonuna ve uygulamaya ait değişiklikler ve nefes almak gibi normal fizyolojik hareketler şeklindeki faktörlere olanak tanır. Her özel tedavi için MTV'nin yeri kesin bir şekilde bilinmez; MTV, yaklaşık olarak bu volümü dıştan çevreleyip saracak şekilde tanımlanır. Pozisyon farklılıklarına yardımcı olan çeşitli komponent analizini temel alarak saptanır. Biyolojik hedef volüme eklenen sınırlar, hedef volümü aşacak şekilde değişiklikler göstererek değişik yönlerde olabilir.

Tedavi Volümü : Uygun izodoz yüzeyi ile kuşatılmış volümdür. İlgili doz düzeyi belirtilmediği zaman, minimum hedef absorbe dozu olarak alınmalıdır.

Önerilen Doz : Biyolojik hedef volümü uniform bir şekilde ışınlanması arzu edilen absorbe dozdur. Biyolojik hedef volümün önerilen dozda uniform bir şekilde ışınlanması planın esas amacıdır; pratikte, fiziksel veya klinik sınırlamalar nedeniyle bu gerçekleşmeyebilir.

Çok Sayıda BTV ve MTV'ler : Her hastalık bölgesinin protokolü, risk altındaki değişik dokular için önerilen farklı dozlara göre belirlenir. Sık uygulanan alan küçültme tekniğinde olduğu gibi, genellikle yüksek doz gerektiren dokular, düşük doz gerektirenler tarafından tümüyle çevrelenmiş durumdadır. Bu değişik biyolojik hedef volümler BTV-1, BTV-2 vs. şeklinde numaralandırılır, büyük numaralı olanlar genellikle esas hastalığı (primer tümör) belirleyen volümdür. Her BTV'nin ilişkili bulunduğu bir MTV vardır.

İŞINLARIN DÜZENLENMESİ VE TEDAVİ PLANININ TASARIMI

İyi ve yeterli bir tedavi planlaması yapabilmek için ışınlar, hedef volümler ve anatomik yapılar arasındaki karmaşık geometrik ilişkilerin anlaşılması gereklidir. Sıklıkla, tedavi planlama ekibi amaçlarını gerçekleştiremediği için planların tekrar hesaplanması gereği ortaya çıkar. Örneğin, hedef volümü ışınların hepsi kaplayamamış olabilir. Doz hesaplanmasından önce planın görülerek optimizasyonu ve doğrulanması, tekrarlayan hesaplamalara olan ihtiyacı azaltacaktır. Bu ise, büyük oranda birbirleri ile etkileşimli grafik çalışmaları gerektirir ⁽³⁷⁾.

Bir 3- boyutlu tedavi planı oluşturulurken, tedavinin bilgisayarlı simülasyonu ile bütün olası ışın yönlerini araştırmak mümkün olmalıdır. "Beam's Eye View" denen kavram, yani ışının görüş açısı, izleyen kişinin gözünün, ışının başlangıç noktasında olduğu ve hastaya santral ışın eksenini doğrultusunda baktığı zaman ortaya çıkan görünümüdür. "Beam's Eye View" (BEV), sıklıkla, optimal ışın açısını belirlemede ve kolimatörler ve geleneksel bloklar gibi ışını tanımlayıcı araçları ayırtetmekte en kullanışlı gereçtir. BEV ile hastayı ve tedavi ışınını birbirleri ile etkileşimli bir şekilde hareket ettirerek, hedefi ışınlayan ve çevredeki duyarlı normal dokuları koruyan en iyi açıları saptamak mümkündür. BEV kullanılırken, anatomik yapıların çok çeşitli görüntülenme şekilleri seçilebilir. Teknik olarak en basit ve en sık kullanılan şekil, gerçek bakış açısı ile görülen bir kontur "yığını" dır. Bir kontur yığını şeklindeki sonuluş, 3- boyutlu planlama için gerekli yeteneklerin çoğunu sağlar, ama çok sayıda üst üste gelmiş yapılar mevcut olduğu zaman karmaşık bir görünüm ortaya çıkabilir. Konturların yoğunluğu,

izleyen kişiden olan uzaklığa göre değişiklik gösterdikçe, derinlik işaretleri eklenerek derinlik duygusu elde edilebilir, bu, daha yakın bölgeler daha parlak ve uzak bölgeler daha karanlık yapılarak sağlanır. Konturların hepsinin veya bir kısmının sürekli çizgiler yerine kesik kesik çizgiler şeklinde gösterilmesinin de görüntülenme sırasında yardımcı olacağı düşünülmüştür. Anatomik yapılar, gölgeli yüzeylerle temsil edildiğinde daha gerçekçi bir izlenim taşıyabilirler. Bu gölgeleme yöntemi teknik olarak daha zordur ve rutinde pek kullanılmamaktadır (35).

Planlamayı yapan kişinin, arzu edilen ışınları belirleme işlemini hızlandırmak için araçlara ihtiyacı vardır. Plan oluşturulduğu sırada, eğer bilgisayar, hangi tip ışın, gantry ve masa pozisyonlarının kullanılabilir olduğunu biliyorsa, bu, kolaylık sağlar. Şurası bir gerçek ki, tedavinin uygulanmasına (set up) bağlı sınırlamaların aşılması acilen gerekmektedir.

Işın yönleri ve alan boyutları seçildikten sonra, uygun bir şekilde biçimlendirilmiş açıklık ve blokların ve eğer uygunsa doku kompanseörlerinin tasarımı gerekmektedir. 3- boyutlu planlamanın başlıca avantajlarından birisi, programın sağladığı araçların yardımı ile tedavi alanının şekli, hastanın özel anatomik yapısına göre verilebilir. Açıklık bilgisayar üzerinde elle çizilebilir. Bununla birlikte, eğer uygun tümör ve normal doku volümleri önceden belirlenmişse ve eğer hastanın hareketi için gerekli uygun sınırlar da belirlenmişse, bilgisayar, gerektiği takdirde herhangi bir kompanseörü olduğu kadar açıklık ve blokları da tasarlama (hatta, belki, yapılmasını da kontrol etme) yeteneğine sahip olacaktır.

BEV görüntülemesinin tekniğini birkaç özellik ile arttırmak mümkündür. Bunlardan ilki, planlamacıya durumu belirlemede yardımcı olacak biçimde tedavi gereçlerinin "sopa-figür" (stick - figure) şeklinde görüntülenmesidir. İkincisi ise, ilgili ışınla kesişen transvers, sagittal ve koronal kesitlerin görüntülenmesidir (35). Tedavi alanının pozisyonunu değerlendirebilmek için makinanın, yatak pozisyonunun ve parametrelerin görüntüsel ve kantitatif olarak temsil edilmeleri oldukça değerlidir. Bu grubun kapsamına girenler kollimatör boyutu ve açısı; gantry açısı; yatağın uzunlamasına, dikine ve yandan pozisyonları ve yatak açısıdır. Işın açıklığının hastanın hangi yanından olduğunun bilin-

mesi gereklidir. Ayrıca, alanın standart hasta kesitlerine yansıtılması da yararlı olur ⁽³⁷⁾. Kama filtreler kullanıldığında, bunların da BEV ile görüntülerinin elde edilmesi mümkün olacaktır. Böylece kama filtrenin kollimatöre göre durumu açıklık kazanacak ve planlama hataları azalacaktır ⁽³⁷⁾.

Bizim kullandığımız görüntülemeler, gerçekte, 3- boyutlu verilerin 2- boyutlu yansımalarıdır. Gerçek 3- boyutlu görüntülerin geliştirilmesi (holografik görüntüler veya "vibrating mirrors" gibi) karmaşık planların tasarlanmasında ve açıklanmasında yardımcı olabilir.

Bitişik olan ışınlar arası kesişmelerin uygun şekilde kullanıldığı düzenlemeler, iyi tanımlanmış matematiksel egzersizlerdir. Tedavi planlama sisteminin, bu hesaplamaları kolaylıkla yapabilmesi, karmaşık ve görüntülenmesi zor olan kesişmelerde de fonksiyonel olması gereklidir. Rotasyonel tedavilerde olduğu gibi dinamik tedavilerde kullanılan devamlı olarak değişen ışınların varlığı ve tasarımı, önemli fakat 3- boyutlu planlama içerisinde çözülememiş bir sorundur ⁽³⁵⁾.

DOZ HESAPLAMALARI

Tedavi planını tasarlama ve değerlendirme işleminin anlamlı olması için, baştan sona tedavinin tümünde ilgilenilen bütün noktadaki dozların, klinik olarak uygun doğruluk derecesi ile bilinmesi gereklidir. Dozların yeterince doğru bir şekilde saptanması için, dokuların her noktadaki temel bileşim ve dansite değişikliklerinin gözönünde bulundurulması ve radyasyon transportunun 3- boyutlu niteliği ile birlikte düşünülmesi gerekebilir. Bu nedenle, 3- boyutlu doz dağılımı hesaplamaları, kabaca ışın geometrik yönü ve fizik yönü olmak üzere ikiye ayrılabilir. Geometrik incelemeler, 3- boyutlu sahadaki bir grup noktanın dozunun hesaplanması, 3- boyutta birleştirilen ışın ve hasta geometrisi için algoritmalar, 3- boyuttaki "pathlength" lerin bulunması ile doz hesaplamalarındaki 3- boyutlu yapıya ait bilgilerin birleştirilmesine ilişkin sonuçları kapsamaktadır. Fizik incelemelerin kapsamında ise, doz hesaplamaları için kullanılan modeller ve doğruluk ile hız arasındaki dengelemin sınanması bulunur ⁽³⁶⁾.

Hasta ve Işın Geometrisi

Doz hesaplamaları amacıyla, hastanın 3- boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüsü ile tespit edilen bir rektilinear koordinat sistemi oluşturulur ve buna "hasta veya BT sistemi" adı verilir. Bu sistemin x- eksenini BT görüntüsünün transvers eksenini boyunca, y- eksenini vertikal eksen boyunca ve z eksenini ise "couch" hareketi boyunca düşünülerek esas alınır. Işını şekillendiren aletlerin yerleşim ve yönleri ise, ışına göre tespit edilen bir koordinat sistemi ile tanımlanır ve buna "kolimatör sistemi" adı verilir. Bu sistemin merkezi isosenter veya kaynaktır, x ve y eksenleri "jaw" hareketi boyunca ve z eksenini ise santral ışın boyunca düşünülerek esas alınır. Radyasyon kaynağı ile hesaplama noktasını birleştiren ışın boyunca olan "pathlength" in hesaplanması için, kaynağın pozisyonunun hastanın koordinat sistemine dönüştürülmesi uygun olur. Benzer şekilde, doz hesaplamalarında tablolara bakmak için gerekli uzaklıkları elde etmekte, en uygunu, hesaplama noktalarını kollimatör koordinat sistemine göre göstermektedir ⁽³⁶⁾.

3- Boyutlu Saha ve BT Matriks

İzodoz konturlarını oluşturmak, yarısaydam veya "color wash" doz dağılım görüntüleri ya da ilgili alanın kesitleri üzerindeki diğer doz görüntüleri için keyfi olarak yönlendirilmiş düzlemlerdeki doz dağılımlarının hesaplanması gereklidir. Alandaki grid noktaları, normalde horizontal ve vertikal yönlerde eşit bir şekilde yer alırlar. Bu noktalar-daki doz, doğrudan veya 3- boyutlu doz matriksinden interpolasyon yöntemi ile hesaplanabilir. Özel olarak ilgilenilen noktalardaki dozun doğrudan hesaplanması, açısından yararlıdır. Genelde pratikte kullanıldığı gibi, eğer ilgilenilen noktadaki doz, matriks grid üzerindeki noktalardaki doz değerlerinden linear interpolasyon yöntemiyle saptanırsa, linear interpolasyon nedeniyle karşılaşılan dozdaki yanlışlık doz gradientine değil de doz gradientinin çizgisel olmamasına bağlıdır. Eğer ilgilenilen noktadaki dozun, en yakındaki grid noktasındaki doz ile aynı olduğu farzedilirse, doz gradienti önemli bir faktördür. Gradientin yüksek ve nonlinear olduğu bölgelerde grid aralıkları azaltılabilir ve bu işlem istenilen rezolüsyon elde edilene dek tekrarlanabilir ⁽³⁶⁾.

3- boyutlu planlamanın hesaplama ve değerlendirme aşamasındaki yöntemlerin kullanılabilmesi için 3- boyutlu doz matrisleri gerekmektedir. BT görüntüleri, doku dansitelerinin "pixel - by - pixel" değişkenliği hakkında bilgi sağlamakta çok faydalıdır. Doz hesaplama yöntemleri için, sadece BT görüntülerinden elde edilebilen, elektron dansite oranları şeklinde anatomik bilgiye gereksinim vardır. Pixel boyutu, doz hesaplamalarının doğruluğunda önemli bir rol oynamaz. Pixel boyutuna bağlı hata oranı, düşük doz gradienti bölgelerinde % 1'in altında ve herhangi bir bölgede pixel boyutunun yarısı kadardır ⁽³⁶⁾.

BT numaraları, doz hesaplamalarında doğrudan kullanılmazlar. BT görüntüsü, düşük enerjili x- ışınlarını ölçülmüş linear attenüasyonundan hesaplanan bir sayılar matrisi tarafından oluşturulur ki, bunlar, fotoelektrik etkileşimlerin dikkati çekecek derecede katkısıyla sonuçlanacak kadar düşüktür. Bundan dolayı , BT numaraları, Compton saçılmasının başlıca foton etkileşim tipini oluşturduğu karakteristik tedavi makinaları olan megavoltaj enerjilerde bulunmayan bir atomik sayı bağımlılığı gösterirler. Compton saçılması, atomik sayıdan neredeyse bağımsız olması ve esasen ortamın elektron dansitesinin bir fonksiyonu olması nedeniyle, BT numaraları, her pixelde suyun elektron dansitesine karşı olacak şekilde, ortamın elektron dansitesi oranlarına dönüştürülmelidir. BT numaralarını elektron dansite oranlarına dönüştüren faktörler her BT tarayıcısı için amprik olarak elde edilebilir (12, 22). BT numaralarındaki hatalar, doz hesaplamasında yanlışlıklara neden olur. (Örneğin, BT numarasında % 10'luk bir hata 10 cm. derinlikteki bir noktanın pathlength hesaplamalarında 1 cm. lik bir hata ile sonuçlanacak ve radyolojik olarak pathlength modellerinin kullanıldığı doz hesaplamaları için yaklaşık % 5'lik bir hata söz konusu olacaktır) Hem ilgili doz dağılımlarında hem de bir tedavi planının üstünlükleri hakkında varılan sonuçlarda klinik açıdan hiçbir anlamlı farklılık bulunmazken, BT numara değişikliklerinin absolute doz ve bunun karşılığı olan monitör birimleri üzerindeki etkisi ihmal edilemez ⁽³⁶⁾.

Sık karşılaşılan sorulardan birisi, doğru doz hesaplamaları için pixel - by - pixel (veya voxel-by-voxel) bilgisinin kullanılması şart mıdır, yoksa basit olarak 3- boyutta yapıların şekillerini gözönünde tutmak yeterli midir? İlkinde, bir ışın boyunca dokuya eşdeğer olan pathlength, görüntü matrisi üzerinde ışın boyunca gidilerek ve yine ışın boyunca bütün voxellerin ortalama elektron dansitesini geometrik pathlength ile çarparak

hesaplanabilir. İkincisinde ise, her anatomik yapı için ortalama bir elektron dansitesi belirlenmelidir. Çoğu kez voxel-by-voxel metodu daha doğrudur. Yalnız, giriş yüzeyine yakın noktalardaki doz bu konuda ayrıcalık oluşturur. Eğer pathlengthlerin voxel-by-voxel hesaplanmasında toplanmış görüntü matrisleri kullanılırsa, elektronik buildup bölgesindeki dozda önemli hatalar olabilir ve hasta yüzeyi ile ışınların etkileşimlerinin hesaplanması yoluna başvurmak gerekebilir ⁽³⁶⁾.

Fiziksel Hesaplamalar

Bilgisayarlar, 1960'lardan beri radyasyon doz dağılımlarını hesaplamakta kullanılmıştır. Son 25 yıl içerisinde, doz hesabı doğruluğunda büyük gelişmeler gözlenmiştir. Bu durum, bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerle olduğu kadar, hesaplama yöntemlerindeki inceliklerle de ilgilidir.

BT ortaya çıkmadan önce, foton için doz hesaplamalarında radyasyon tedavisi planlama (RTP) bilgisayarları kullanılır ve dozlar su dansitesine göre hesaplanırdı. İyi tanımlanmış şartlar altında ölçülen dozimetrik veriler çizelge şeklinde depolanır ve bilgisayar bu verileri kullanırdı. Tanımlanmış durumlardan sapmalar olduğunda, bu durum, önemli hesaplama hatalarına yol açabilir.

BT'nin ortaya çıkması ile birlikte, doku inhomojenitelerinin düzeltilme şansı doğdu. Çoğu sistem, "effective path length" yaklaşımını kullanır, bunda doz hesaplamaları için sadece primer foton yolu boyunca alınan dansite bilgileri kullanılır. Bu yöntem, özellikle yüksek oranda irregüler hasta geometrisinin olduğu durumlarda, hesaplama doğruluğu açısından eksikliklere sahiptir ⁽³⁶⁾.

1977'de geliştirilen yarı amprik "equivalent TAR" metodu (ETAR), BT pixel esasına dayalı hesaplamalar için spesifik olarak tasarlanmış ilk algoritma idi ve 3- boyutlu bilgiler kullanılıyordu. Daha sonra modifiye columnar d SAR yöntemi ortaya çıktı.

Daha yakın zamanda ise, teorik olarak veya Monte Carlo hesaplamalarından çıkarılan absorbe doz dağılımlarının kullanıldığı yöntemler

geliştirildi. Bu veriler, elektron transportu gibi ölçümlerden kolayca çıkarılamayan bilgileri içerebilir. Bununla birlikte, teorik olarak doz değerleri idealize edilmiş varsayımlar ile oluşturulur ve tedavi ışınına sadece çok yaklaşık bir değer taşır. Bu yöntemler "Delta - Volume" metodu, "Differential Pencil Beam" (DPB) metodu, "Dose Spread Array" (DSA) metodu ve "Fourier Convolution" metodlarını içerir ⁽³⁶⁾. İlk üç yöntem, herhangi iki volüm elemanını bağlayan ışın yolu boyunca alınan dansite bilgilerini örneklemek için tamamen 3- boyutlu saçılan ışın hesaplamalarını kullanır. Ek olarak, DPB ve DSA yöntemleri, elektron transport düzeltmelerini de içerir. Herbir yöntemin doğruluğu, özellikle elektronik eşitsizlik bölgelerinde olmak üzere, ölçülmüş doz tablolarını esas alanların doğruluk derecesine yaklaşık veya daha üstündür ⁽³⁷⁾.

Alışlagelmiş doz hesaplama modelleri, saçılan radyasyonun doza yaptığı katkıyı yeterince dikkate almazlar ve elektron transportunu da ihmal ederler. Delta - Volume metodu, saçılan fotonların transportunu yeterince sayma yeteneğine sahiptir, fakat primer ve saçılmış fotonların hareketi ile oluşan elektronları saymaz. Mackie ve arkadaşları ⁽¹⁹⁾ ile Mohan ve arkadaşları ⁽²⁶⁾, esas olarak birbirine benzeyen iki model öne sürdüler. Bu modeller, yaklaşık olarak, hem foton hem de elektronların 3- boyutlu transportunu içerir ve klinik açıdan ilgilenilen birçok alanda hesaplanan doz dağılımlarının doğruluğu konusunda önemli gelişmeler göstermiştir. Mohan'ın geliştirdiği Differential Pencil Beam metodu da dahil olmak üzere bu modeller, özellikle, yüksek enerjili foton ışınları ve elektronik eşitliğin bulunmadığı bölgeler için uygundur.

Delta - Volume metodunda olduğu gibi, DPB metodu da ışının 3- boyutlu tanımlanmasını ve doz dağılımlarının volüm interasyonunu gerektirir. Günümüzde kullanımı araştırma amacı ile sınırlı kalmaktadır. Yeni kuşak bilgisayarlar ile bu metodun rutin kullanım için uygulanabileceği olasılığı kuvvetlidir ⁽³⁶⁾.

TEDAVİ PLANININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Yeni 3- boyutlu tedavi planlama programlarını kullanırken karşılaşılan ve zaman kaybına yol açan güçlükler nedeniyle planların değerlendirilmesinde sayısal tekniklere olan ilgi yeniden uyanmıştır. Bu değerlendirme teknikleri, aynı zamanda, tedavi planlarının optimizasyonu için kullanılan ve bilgisayar yardımı ile uygulanan metodların geliştirilmesinde gerekli bir ön aşamadır. Mantıklı bir sayısal değerlendirme programı, dinamik tedavi planlarının tasarlanmasında, ışının kalite ve tipinin seçiminde ve radyasyon tiplerinin (partikül, foton veya brakiterapi teknikleri) karşılaştırılmasında da yararlı olacaktır (29).

Objektif puanlama tekniklerinin kullanımı, bu yeni yaklaşımlardan elde edilen kazançların kantitatif olarak değerlendirilmelerini mümkün kılar. Örneğin 3- boyutlu planlamanın, geleneksel 2- boyutlu planlamaya olan üstünlüğünün derecesini bilmek isteyebiliriz. Bu soruya açıklayıcı bir yanıt verebilmek için, hem daha iyi tümör kontrol oranları, hem de azalmış normal doku komplikasyon oranları bakımından tedavi sonuçlarının, 3- boyutlu planlama ile 2- boyutlu tekniklere göre daha üstün olduğunun resmî olarak gösterilmesi gerekecektir. Böyle bir klinik çalışmanın hem tasarlanması hem de yerine getirilmesi güçtür ve tamamlanması yıllarca sürülebilir. Bununla birlikte, 3- boyutlu planlama teknikleri ile planlanan hastaların, önceden tahmin edilen klinik sonuçlarının, aynı hastalarda geleneksel 2- boyutlu planlama programları kullanıldığı zaman beklenen sonuçlar ile karşılaştırılması bu soruyu teorik olarak yanıtlayabilir (29).

Tarihsel Deneyimler

Geçmişte, sayısal değerlendirme tekniklerinin gelişimi, esasen, tedavi planlarının bilgisayar ile yapılan optimizasyonu çabaları ile bağlantılı olmuştur (2, 23, 29, 46). Optimizasyon programı, genellikle, planı nicelendirmek amacıyla, fiziksel parametrelere dayalı objektif işlemler kullanır ki, bunlar; maksimum, ortalama ve minimum hedef dozları, integral doz, kritik organlardaki noktaların dozları, hedef dozun verilen doza ve kritik organ dozuna oranı, hedef ve tedavi volümleri arasındaki uygunluk gibi

parametrelerdir. Bu konuda sıkıntılar gözlenince, relatif ağırlık faktörleri kullanılarak, bu parametreler için puanların birleştirilmesi ile tek bir puan üretildi. Sayısal optimizasyon teknikleri, klinikte çok fazla kabul görmemiştir. Sınırlamalardan birisi, dozların genellikle sadece kısıtlı sayıda stratejik olarak seçilmiş noktalarda hesaplanabilmesidir. Bütün tedavi volümündeki doz dağılımı analiz edilememiştir ve bir "optimal" plan halâ kabul edilemeyecek sıcak veya soğuk bölgeler içerebilmektedir (29). İkinci bir sınırlama, puan hesaplamaları için ağırlıklı faktörlerin üretilmesinde klinik verilerin uygunsuzluğu nedeniyle bir plan için tek bir dengeli puan sisteminin yerleştirilememiş olmasıdır. Böyle optimizasyon teknikleri, benzer planların karşılaştırılmasında yararlı olabilir (2), ama ilgili risk faktörleri farklı kritik yapıları belirleyen noktalara yöneltildiği zaman puanın doğruluğu tartışılabilir (29). İlgilenilen bölgenin tümü içerisindeki dozların hesaplanması ile 3- boyutlu doz dağılımlarının optimizasyonunda, yakın zamandaki çalışmalar, tümör kontrol olasılıkları (TCP) ve normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP) gibi objektif puanlama programları konusunda olmuştur ve bu sınırlamalardan bazılarının üstesinden gelme potansiyeli taşımaktadır (29).

Doğrudan Doza Dayalı Puanlamalar

Sayısal puanlama teknikleri, minimum hedef volüm absorbe dozu, hedef volüm içerisindeki doz homojenitesinin ölçümleri ve kritik normal dokuların içerisindeki noktalarda hesaplanan dozlar ile tolerans dozları arasındaki farklılıkları içeren doz dağılımlarının görünümü şeklindeki birleştirilmiş sayılardır. Bu sayılar, kendilerinin klinik önemini vurgulayan bir şekilde birleştirirler. Bu metod, katkısı bulunan birkaç sayıyı birleştirmek için kullanılan ağırlıklı faktörlerin seçiminde belli bir mantığın bulunması konusunda zorluklara sahiptir. Aynı zamanda, fraksiyon boyutu, tedavi zamanının tümü veya değişik normal dokuların radyasyona cevabı gibi referanslar olmaksızın sadece fiziksel niceliklerin vurgulandığı sayılar ile ilgili biyolojik olarak karmaşık bir durum ortaya çıkar ve bu da problemi artırır.

Biyolojik Yanıtın Tahminine Dayalı Puanlar

Diğer bir yaklaşım modeli, tümör kontrol olasılığı ve normal doku komplikasyon olasılıklarının tahmin edilmesidir, bu ortaya çıkan doz dağılımına tümör ve normal dokuların biyolojik yanıtı ile ilgilidir. Bu model, klinik olarak doz-cevap verilerine veya daha detaylı düşünülecek olursa hücre duyarlılığı ve hücre kinetiğine dayalıdır. Bu tip programlar, prensip olarak, özel tek bir tedaviye karşı özel bir tümör ve hasta cevabının önceden belirlendiği deneyimlerden daha başarılıdır. Bu yaklaşım, biyolojik yanıtla ilgili gerçekçi modeller geliştirmek konusunda güçlüklerle sahiptir, bununla birlikte, elde edilen fiziksel doz dağılımını biyolojik olarak ilgili niceliklere çevirme avantajına da sahiptir ⁽²⁹⁾.

3- boyutlu tedavi planlamasının değerlendirilmesinde biyolojik yanıt ile ilişkili modeller kullanıldığına göre radyasyon duyarlılığı, radyasyon toleransı ve doz ve volüm faktörleri gibi tedavi parametrelerine kısaca değinmek yerinde olacaktır.

Radyoduyarlılık

Radyasyon onkolojisi, radyasyon biyolojisi ve radyasyon fiziğindeki hızlı gelişmeler ve diğer tedavi edici modalitelerin (kemoterapötikler, biyolojik yanıt değiştiriciler) radyasyon üzerindeki etkileri ile ilgili bilgi birikiminin artması, bizim normal doku toksisiteleri ile ilgili anlayışımızı değiştirmiştir. Böylece, daha önce tanımlanmış olan radyasyon tolerans dozları (TD₅ ve TD₅₀) değerli yol göstericiler olarak kalmakta, fakat bunların uygulanabilirlikleri değişmektedir; eskiden beri güvenilir olarak bilinen radyasyon dozları, artık öyle olmayabilir. Diğer tedavi şekilleri ile kombine edildiğinde bu dozlar farklı vital organlarda şiddetli geç etkilere neden olabilirler ⁽³³⁾.

Tedavi Parametreleri

1- DOZ FAKTÖRLERİ : Maksimal iyileşme ve minimal toksisiteyi sağlayan optimal radyasyon dozu kavramı, değişen fraksinyon şemalarının temelini oluşturur. Değişen doz - zaman rejimlerini esas alan Strandqvist eğrileri veya "iso effect" grafikleri, paralel eğimlerle çizilmiş olmasına rağmen, tümörlerin normal dokulardan farklı yanıt verebileceğini ortaya koymuştur ⁽³³⁾. Dokuların toleransı hakkında karar verirken, doku volümü ve doz - zaman faktörlerinin önemini vurgulamak gerekir.

Günümüzde genellikle geçerli olan tolerans dozu, kaydedilen insan ve hayvan verilerine dayanarak hesaplanmış tahmini TD₅ ve TD₅₀ değerleridir. % 5 ve % 50'lik komplikasyon olasılığı için, organın bir bölümünün veya tümünün, alışlagelmiş fraksiyon şeması ile (180 - 200 cGy / frak. ve 5 fraksiyon /hafta) uniform olarak ışınlandığı, normal organ fonksiyonunun esas alındığı, hiçbir adjuvan ilaç veya cerrahi maniplasyonun uygulanmadığı, çocukları ve yaşlıları içermeyen bir yaş aralığı olan durumlar söz konusudur. Bunun dışına çıkan doz oranlarından insanlarda genellikle sakınılmıştır ve yol gösterici olarak sadece hayvan verileri bulunmaktadır. Bu verilerin ve az sayıdaki hastalar üzerindeki deneyimlerin sonucunda değişen fraksiyon boyutları ve zaman aralıklarına karşı doku cevabının farklı olduğu bilinmektedir.

2- VOLÜM FAKTÖRLERİ : Işınlanan organ veya dokunun volümü önerilen total dozun saptanmasında fraksinyonun etkisi kadar önemli olabilir. Benzer fraksinyon şemaları kullanılarak doz ve volüm arasındaki ters ilişki gösterilebilir. "Tolerans Volüm" (TV) kavramı, aynen tolerans dozun tanımlandığı gibi tanımlanmalıdır. Genellikle, vital bir organın belli bir volümünü cerrahi rezeksiyona benzer şekilde TD₉₀₋₁₀₀'ü aşan yüksek dozlar ile yok etmek klinik olarak güvenlidir. Volüm kaybı, organın survisini etkilemez, çünkü organ böyle bir kayıp için rejenerasyon veya hipertrofi şeklinde kompanzasyon oluşturabilir ve fonksiyonel kalabilir. Tolerans volüm için aşağıdaki tanımlar kullanılmaktadır ⁽³³⁾.

TV (5-25) ⇒ organ volümünün % 5 ila % 25'i ışınlandığında hayatı tehdit edici veya letal komplikasyon ile sonuçlanabilir.

TV₍₅₋₉₀₎ ⇒ organ volümünün % 5 ila % 25'i ışındığında hayatı tehdit edici veya letal komplikasyon ile sonuçlanabilir.

Bu tolerans volümleri genellikle "class I" (sağkalım için gerekli) olarak tanımlanan doz sınırlayıcı veya vital organlar için kritik volümlerin iki seviyesidir. Sadece gastrointestinal sistem ve santial sinir sistemi, küçük volümlerin (TV₅₋₂₅) toleransı aşan dozlarla (TD₅₋₅₀) karşılaşmasından sonra çok kötü bir prognoza sahip olabilirler.

Lyman^(16, 17, 18), bir organ veya dokuya doz D ile uniform olarak parsiyel volüm ışınlanması yapıldığında karşılaşılan normal doku komplikasyon olasılığını gösteren dört parametrenin kullanıldığı bir model ileri sürmüştür. Eğer bu dört parametre bilinirse dokunun radyasyona cevabı hesaplanabilir.

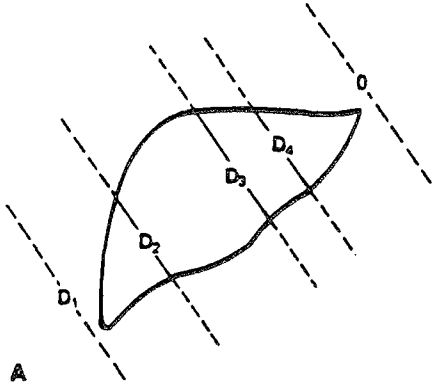
Emami ve arkadaşlarının⁽⁸⁾ tolerans verlerine uyan dört parametrelili model ile uniform ışınlama için sağlanan dağılım olasılıkları ortaya konabilir. 4- parametre modeli, bir parsiyel organın uniform ışınlanması durumundaki komplikasyon olasılığını tahmin eder, oysa radyasyon tedavilerinde bir organ içerisindeki doz dağılımı sıklıkla uniform değildir. Böyle eşit olmayan doz dağılımları, kantitatif olarak doz volüm histogramları ile gösterilebilir⁽³⁾.

Doz-Volüm Histogramları

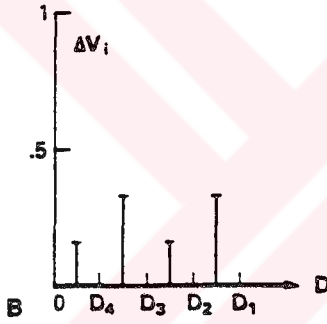
Her hedef volüm ve normal doku için doz dağılımı doz - volüm histogramı (DVH) ile özetlenebilir. Bir histogram, alışılmış matematiksel tanımlamalara göre, özel bir doz aralığındaki dozu alan birikmiş birim volümlerine karşı birtakım eşit alanlı doz aralıkları şeklinde çizilebilir⁽⁷⁾. Bu, bir differansiyel doz - volüm histogramı olarak bilinir ve belirtilen organın her hacim biriminin aldığı doz dağılımını gösterir. Entegre doz - volüm histogramları çizilerek, ışınlanan doku volümlerinin oransal doz dağılımları saptanabilir. Ancak, uniform olmayan doz dağılımları nedeniyle doku içindeki doz ve ışınlanan hacim oranları değişik olmaktadır. Bu nedenle, çok basamaklı doz - volüm histogramları yerine mükemmel olarak tanımlanan algoritmalar kullanılarak kümülatif doz - volüm his-

togramları bulunmuştur (18). Şekil 1'de bir doz - volüm histogramının oluşturulması görülmektedir.

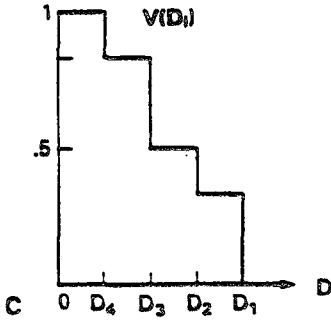
Şekil 1 - Bir Doz - Volüm Histogramının Oluşturulması.



A) Bir organ için düzlemsel bir izodoz haritasının içerisindeki dozların 3-boyutlu dağılımının görüntüsü. Kesikli çizgiler organın dışındaki izodoz çizgilerini gösterir.



B) Bu tip haritaların tamamından üretilen diferensiyel doz - volüm histogramı.



C) Eşdeğer integral veya kümülatif doz - volüm histogramı. V (Di) organın Di dozunu veya daha fazla doz alan fraksiyonunu belirtir.

(Lyman, J.T. : Radiat. Res. 104 [Supp. 8] : 13-19, 1985)

Uniform doz - volüm histogramı değerlerini saptamak için aşağıdaki formüller kullanılır (18);

$$D_2^1 = D_2 + (V_1 / V_2) \times (D_1 - D_2)$$

$$D_3^1 = D_3 + (V_2 / V_3) \times (D_2^1 - D_3)$$

Doz - volüm histogramları (DVH), tedavi planlama işlemi sırasında, dozun hedef volüm boyunca uniform ve yeterli düzeyde olup olmadığını kontrol etmede veya çevredeki normal dokulardaki sıcak noktaların varlığını ve genişliğini açıklığa kavuşturmada değerli olabilir. DVH'ları, bir tedavi planını değerlendirmek için ilk basamak veya 2 veya 3- boyutlu izodoz görüntüleri şeklinde sınıranan daha geniş bilgiden önce bir grup plan içerisindeki en iyi planı seçmek için bir inceleme aracı olarak kullanılabilir. Aynı zamanda, tek bir grafik içerisinde farklı tedavi planlarının karşılaştırılmasının grafiksel bir yolu olarak ve TCP ve NTCP ölçümlerinin üretilmesinde de kullanılabilirler ve böylece planların kantitatif puanlamasını ve değerlendirilmesini sağlarlar (7).

Doz - volüm histogramındaki büyük ve dik düşüşler, volümün büyük bir yüzdesinin homojen doz aldığına göstergesidir. Hedef volüm için önerilen dozda veya bunun hemen üzerindeki bir kademe ile bu şekildeki DVH'ını veren bir plan ideale çok yakın olacaktır. Daha yüzeysel ve sürekli bir eğrinin oluşturduğu doz - volüm histogramı ise ilgili volümlerdeki heterojen doz dağılımının göstergesidir. Değişik planlardan çok sayıda histogramlar üst üste geldiği zaman differensiyel histogramların görünümü karmaşıktır, bu durum kümülatif histogramlar ile daha az sorun olur (7).

İzodoz Dağılım Görüntüleri

Doz - volüm histogramları, ışınlanan volüm içerisinde sıcak ve soğuk noktaların varlığı ve büyüklüğü hakkında bilgi sağlarken bunların yerlerini göstermezler (37). Aksiyal, koronal ve sagittal kesitlerdeki doz dağılımlarının eş zamanlı görüntülenmesi, 2- boyutlu bir ortamdaki 3- boyutlu dağılım ile ilgili kısıtlamaların üstesinden gelmeye yardımcı olur. Bunun için, bütün görüntüler hafızasında yüklü olan ve hızla girilebilen özel hardware grafikleri gerekmektedir (37).

Görüntülerin "color wash" şeklinde belirtilmesi doz dağılımlarının hemen görülmesini sağlar. Bu görüntüleme şekli, hızlı bir şekilde birkaç kesit izlendiğinde veya çok sayıda plan karşılaştırıldığında çok faydalı ve kullanışlı olabilir. Bununla birlikte, daha kantitatif kullanım için, doz değerlerini ayırmakta kullanılan bir yöntem gereklidir.

Hesaplanan 3- boyutlu doz matrisinden ortaya çıkan izodoz yüzeyleri, görüntülerin eş zamanlı maniplasyonunun mümkün olduğu bir çizim üzerinde tel çerçeve yüzeyleri şeklinde görüntülenebilir. Bir diğer teknikte ise, görüntüler yüzeyler şeklinde değil volüm şeklinde kullanılır. Doz farklılığı görüntülemesinde, iki plan arasında volüm içerisinde bütün noktalardaki doz farklılıkları görüntülenir ⁽³⁷⁾.

Pişmanlık Volümleri (Volumes of regret)

Bu, doz dağılımına uygulanan bir doz azaltma tekniğidir. Kabul edilebilenin dışında dozlar alan organ bölümleri göze çaracak şekilde belirlenir. Kritik organlar için bu tek taraflı bir testtir, kabul edilebilir düzeyin üzerine çıkan dozların bulunduğu bölgeler gösterilir. Hedef volüm için ise, dozun istenenin hem çok altında hem de çok üzerinde olduğu bölgeler gösterilir. Bu, tedavi planlama ekibinin, dozun anatomi ile alan- sal korelasyonunu büyük ölçüde korurken, potansiyel sorunları da hızla farketmelerini sağlar ⁽³⁷⁾.

Doz İstatistikleri

3- boyutlu doz dağılımından elde edilen tek sayıların hesaplanması ile sağlanan daha ileri bir doz özetlenmesi şeklindedir. Sıklıkla kullanılan doz istatistikleri; minimum tümör (BTV) dozu, maksimum tümör dozu, hedef volüm içerisindeki ortalama doz (D_{av}), ilgilenilen bir noktadaki doz ve integral dozu içerir. Bu çalışmada kullanılan nicelikler;

V_{95} — Önerilen dozun % 95 veya daha fazlasını alan belirli bir volümün yüzdesi.

D_5 — Belirli bir volümün % 5'i dışında kalan bütün kısmına verilen veya aşılacak doz (volüme verilen maksimum doza çok yaklaşıyor, fakat % 5'lik küçük bir düşük doz bölgesi bırakıyor).

D_{95} — Belirli bir volümün % 95'i dışında kalan bütün bölümüne verilen veya aşıl原因an doz (volüme verilen minimum doza çok yakındır, ama % 5'lik küçük bir yüksek doz bölgesi bırakır.

V_{95} niceliği, dozun en azından % 95'ini alan volümü belirttiğine göre, o zaman $1-V_{95}$ hedef volümün düşük doz alan fraksiyonudur ve önerilen dozun % 95'inden daha az almıştır. D_5 ve D_{95} parametreleri, sırasıyla, hedef volümler içerisindeki sıcak ve soğuk noktaların büyüklüğünü belirtmek için seçilmiştir, bu parametreler doz homojenitesinin ölçümünü sağlamak için karşılaştırılmıştır ⁽²⁹⁾.

Tümör Kontrol Olasılıkları (TCP)

Her organ ve doku için normal doku komplikasyon olasılıkları ve tümör kontrol olasılığının hesaplanması yolu ile tümör ve normal dokuların biyolojik yanıtını örneklemek için bir girişimde bulunulmuştur. Uygulanan metodlar denenmemiş ve ispatlanmamış olmasına rağmen, bu çaba, anlamlı bir sayısal puanlama ve plan optimizasyonu elde etmek için gerekli olan bu parametrelerin hesaplanmasında daha doğru algoritmalar geliştirilmesi yolunda bir adım olması nedeniyle haklı bulundu ⁽²⁹⁾.

TCP, radyoduyarlılıktan bağımsız olduğu düşünölen birçok özel tümörletleri kapsadığı varsayılan bir tümörün olduğu daha önce tarif edilmiş bir modelin biraz genişletilmiş olarak tahmin edilmiştir ⁽²⁹⁾. Bu varsayıma dayanarak, herhangi bir doza karşı her tümörletin yanıtı tahmin edilebilir ve bütün tümörün doz - cevap özellikleri verilebilir. İnhomojen bir doz dağılımına olan cevap her tümörletin TCP'sinin sonucu şeklinde tahmin edilebilir. Bu açıdan, model, Brahme ⁽²⁹⁾ tarafından önerilen modelle yakından paralellik göstermektedir. Ayrı ayrı her hastanın tümörünün radyasyon duyarlılığı bilinemez, bununla birlikte, elde edilen kanıtlara göre, muhtemelen radyoduyarlılık konusunda hastalar arasında önemli derecede değişiklikler bulunur. Model için gereken veriler;

- 1) Hedef volümün doz - volüm histogramı
- 2) Benzer tümörlere sahip hasta popülasyonunun doz - cevap fonksiyonunun dikliği hakkında bir oranlama
- 3) Eğer biyolojik hedef volüm önerilen dozda uniform olarak ışınlansaydı, olabilecek TCP'nin değeri.

Model, her ayrı hasta için doz - cevap işleminin dikliğini seçerek, tümör cevabının doz - volüm bağımlılığı konusunda klinik olarak mantıklı bir tahminde bulunur. Mikroskobik veya şüpheli hastalığın bulunduğu bölgelerde TCP'lerin değerlendirilmesinde ve her birim için TCP'deki azalmanın tahmin edilmesinde bir eksiklik olduğunu gösteren erken deneyimlerin sonucu olarak model genişletildi. Bu bölgelerde hiç tümör bulunmama olasılığı ve $P_{\text{no-tümör}}$ 'e eşit olacağı farkedildi. Sonuç olarak, kilinisyenler her BTV -I için $P_{\text{no-tümör}}$ 'ü değerlendirdiler ve TCP'yi aşağıdaki şeklide hesapladılar;

$$\text{TCP} = P_{\text{no-tümör}} + (1 - P_{\text{no-tümör}}) \text{TCP}_0$$

TCP_0 = orjinal model tarafından değerlendirilen TCP'dir ⁽²⁹⁾.

Tümöre ait kümülatif DVH'larından tümör içerisindeki noktasal olarak ölçülen doz oranları saptanabilir. TCP, D (V_{95}) değerlerinden alınan verilerle aşağıdaki olasılık formülünden hesaplanabilir ^(13, 32);

$$\text{TTCP} = \frac{1}{1 + \left(\frac{\text{TD}_{50}}{d}\right)^k}$$

TD50 = % 50 tümör kontrolü sağlayan doz

d = uygulanan doz

k = tümör kontrol fonksiyonunun eğim parametresidir.

Normal Doku Komplikasyon Olasılıkları (NTCP)

NTCP'nin hesaplanması üç aşamadan oluşur;

- 1) Belli bir volümün alışlagelmiş fraksiyon şekliyle uniform olarak ışınlandığı varsayılırsa, belirli organ volümünün bir kısmı veya tümü için belirli komplikasyon olasılıkları ile sonuçlanacak, bir takım klinik olarak çıkarılmış doz tahminlerinin yerleştirilmesi (8).
- 2) Bu verilerin, az sayıda ilgili klinik verilerle amprik olarak uyum sağlaması (3, 7, 16).
- 3) İlgili organın DVH'ı ile nitelendirilerek, homojen olmayan bir doz dağılımı için komplikasyon olasılığını tahmin etmek amacıyla bir algoritma geliştirmesi (14, 16).

Entegre komplikasyon olasılığı grafiklerinden hesaplanan NTCP için aşağıdaki formüller kullanılır (14, 32);

$$NTCP = (2 \pi)^{-1/2} \int_0^t e^{-t^2/2} dt$$

$$t = \frac{[D - TD_{50/5}(V)]}{\delta V} \quad TD_{50/5}(V) = \frac{TD_{50/5}(1)}{V^n}$$

$$\delta(V) = m^* \times TD_{50/5}(V)$$

n = geometrik düzeltme parametresi

m* = doku nitelik, kinetik, biyoloji parametresi

Eğer anatomik yapılar tanımlanmış, ışınlar tasarlanmış, dozlar hesaplanmış ve planlar planlama sisteminde değerlendirilmişse, her alan için masa, kolimatör ve gantry açılarının oluşturulması, her alan için monitor birimlerinin sayılarının hesaplanması ve bilgilerin bir "kayıt ve gerçekleştirme" sistemine dönüştürülmesi gibi bütün tedavi uygulama parametrelerini bilgisayarın saptaması ile hatalar ve planlama zamanı en aza indirilebilecektir (35).

3- BOYUTLU TEDAVİ PLANLAMASINDA İNHOMOJENİTE DÜZELTMELERİ

Radyasyon tedavisinde hastaya önerilen dozun kararlaştırılması su içerisinde ölçülen doz dağılımı ile ilgili bilgilerle başlar. Yıllar boyunca yapılan çalışmalar göstermiştir ki, alan içerisinde akciğerlerde olduğu gibi düşük dansiteli inhomojenitelerin varlığı, su içerisindeki doz verilerinde % 30'un üzerinde bir değişikliğe yol açabilir ⁽³⁸⁾. Alan içerisindeki kemik gibi yüksek dansiteli inhomojenitelerin etkileri çok iyi çalışılmamıştır, buna rağmen önemli lokal etkileri beklenmektedir. Çok sayıda dozimetrik kanıtlara rağmen, foton radyasyon tedavisi planlamasının inhomojenite düzeltmelerini de kapsamı ile ilgili genel bir anlaşma bulunmamaktadır. Bunun nedeni, belki de, herşeyi kapsayan doğru bir doz hesaplama metodunun olmamasıdır. Çoğu düzeltme metodları birçok durumdaki inhomojenite etkilerinin en azından kalitatif olarak doğru tanımlanmasını sağlar, öyle görünmektedir ki, bütün sınırlamalara rağmen, herhangi bir düzeltme, muhtemelen, hiç düzeltme olmasından daha iyidir.

Değerlendirme yapılırken belirli bir hastalık bölgesi için tedavi planları ilk önce inhomojenite düzeltmesi yapılmaksızın hesaplanır. Daha sonra, aynı planlar inhomojenite düzeltmesi ile tekrar hesaplanır. Her iki şekilde hesaplanan planlar farklılıklar açısından değerlendirilirler. Bu değerlendirme sırasında kullanılan araçlar DVH'ları, doz istatistikleri, multiplanar izodoz dağılımları ve 3- boyutlu izodoz yüzeyleridir.

Doz Hesaplama Yöntemleri

1) **Bir Boyutlu Yaklaşım** : Bir boyutlu "Effective Path Length" (EPL) yaklaşımında bütün hesaplamalar BT pixel esasına dayanır ve bütün tedavi volümündeki 3- boyutlu doz dağılımını sağlayacak ve 3- boyutlu geometrik faktörleri doğru bir şekilde içerecek biçimde genişletilmiştir. İnhomojenite düzeltmeleri, kaynak ile her doz noktasını birbirine bağlayan 1- boyutlu primer yol boyunca örneklenen doku dansite bilgilerini esas alır. Primer akım komponentindeki değişikliklerin nedeni olarak kesinlikle inhomojeniteler sorumlu tutulurken, saçılma için yapılan

herhangi bir düzeltme, en iyi ve gerçeğe en yakın deneysel yaklaşımdır. Hesaplamalar, kaynaktan doz noktasına uzanan primer ışının kesişmediği inhomojenitelerin saçılma dozu üzerindeki etkilere karşı hassas değildir ve elektron dengesizliği nedeniyle olan doz değişikliklerini açıklayamazlar.

2) Üç Boyutlu Yaklaşım : Daha geliştirilmiş 3- boyutlu saçılan ışın hesaplamalarının bir örneği olarak Delta Volume (DV) metodu, ilk saçılmaya benzer doz katkısı için teorik olarak oluşturulan verileri kullanır. Dansite bilgilerinin örneklenmesi için primer ve 3- boyutlu ışın trasesi kullanılarak, hesaplamalar ile primer ve birinci saçılma akımlarındaki değişiklikler doğru olarak tanımlanır. Çok sayıda daha küçük rezidüel saçılma kamponenti deneysel olarak tahmin edilir. İyi tanımlanmış, fakat sert inhomojen geometrilerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, cobalt-60 ışınları için, hesaplamalar ile ölçümler arasında % 2-3 civarında farklılık gösterecek şekilde uyum mevcuttur ⁽³⁸⁾.

Bugün geçerli olan DV metodu, foton saçılması düzeltmeleri için geliştirilmişti. İrregüler kontur, ışının değişmesi, hem primer hem de saçılan ışınlar üzerindeki internal inhomojenitelerin etkileri aynı hesaplama içinde düzeltilecek şekilde hastayı kaplayan 3- boyutlu bir Cartesian boşluğu yerleşmiştir. Işının yüzey dozu "build - up" karakteristiklerine uyan deneysel bir metod dışında, bütün değerler elektronik denge olduğu varsayılarak hesaplanır. EPL metodunda olduğu gibi, DV hesaplamaları da elektronik dengesizlik için düzeltme yapamaz. Bilgisayardaki komut gereksinimindeki artış nedeni ile DV metodunun uygulanması zordur, yoğun çaba gerektirir, uzun zaman alır ve pahalıdır ⁽³⁸⁾.

LARİNKS KARSİNOMUNDA RADYOTERAPİNİN VE TEDAVİ PLANLAMASININ ÖNEMİ

Larinks kanseri bütün kanserlerin yaklaşık % 2'sini oluşturur ve cilt kanserleri dışında kalan baş ve boyun kanserleri içerisinde en sık görülenidir. 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 10.000 erkek ve 2.300 kadın hasta olmak üzere yaklaşık 12.300 yeni larinks kanseri vakası görüldü ve yaklaşık 3.750 tane larinks kanseri nedeniyle ölüm oldu ⁽³⁴⁾.

Larinks Kanserinde Radyoterapinin Yeri

Radyoterapi, her evreden baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Birçok erken evre baş boyun kanserinde tek başına radyasyon ile iyileşme sağlanabilir. Daha ileri evre kanserlerde ise radyoterapi ile birlikte kemoterapi, cerrahi veya daha yeni deneysel tedavi şekilleri uygulanmaktadır (32).

Ülkemizde hastalığın başlangıç bölgesi açısından supraglottik yerleşimli larinks kanserine daha sık rastlanmaktadır. Bu nedenle bu çalışma için, primer radyoterapinin küratif rol oynadığı ve dolayısıyla tedavi planlamasının büyük önem kazandığı, erken evre supraglottik larinks kanseri olan bir hasta seçilmiştir.

Primer Supraglottik larinks karsinomu primer tümör için (T) AJCC (American Joint Committee on Cancer) evreleme sistemine göre aşağıdaki şekilde evrelendirilmiştir (6);

- T_{is} Karsinoma insitu.
- T₁ Normal hareketliliği olan ve köken aldığı bölge ile sınırlı tümör.
- T₂ Çevredeki supraglottik bölgeleri veya fiksasyon olmaksızın glottisi tutan tümör.
- T₂ Fiksasyon ile birlikte larinkste sınırlı veya postkrikoid alan, piriform sinüsün iç duvarı veya preepiglottik boşluğu tutan tümör.
- T₄ Orofarinksi ve boyun yumuşak dokularını infiltre edecek şekilde larinksi aşan veya tiroid kıkırdakta destrüksiyon yapan masif tümör.

Supraglottik larinks karsinomlu hastalar, radyasyon tedavisi veya supraglottik larenjektomi için uygun olan erken grup, yada sıklıkla total larenjektomi gerektiren ileri evredeki grup olarak düşünülebilirler. Boyundaki lenf nodları tutulmuşsa bütün tedavi planını etkiler (31). Erken supraglottik lezyonlarda, primer lezyonun tedavisi eksternal

radoterapi veya supraglottik larenjektomidir. Bu hasta grubunda, total larenjektomi, başlangıç tedavisi olarak nadiren endikedir ve ilk tedavinin başarısız olduğu kişilere saklanmalıdır. Hem radyasyon hem de supraglottik larenjektomi, ayrı yarı, erken lezyonlar için yüksek oranda başarılı tedavi şekilleridir, bu nedenle primer lezyonun başlangıç tedavisinde ikisinin kombine olarak kullanılması nadiren gerekmektedir. Bununla birlikte, boyundaki hastalığın tedavisinde kombine tedavi gerekebilir.

T₁ ve T₂ lezyonlar, hemen hemen her zaman erken ve uygun vakalar olmakla birlikte, T₂ lezyonlar ve nadiren T₁ lezyonlar bazen fiksasyon yapmamalarına rağmen oldukça geniş olabilirler ve bunlar, teknik veya medikal açıdan ses koruyucu cerrahi için uygun olmayabilir ⁽⁶⁾. Lezyonları supraglottik larenjektomi için teknik açıdan uygun olan ancak medikal nedenlerle (örn. yetersiz pulmoner durum, kardiovasküler nedenler veya diğer önemli medikal problemler) opere edilemeyen hastalar, radyasyon tedavisi ile tedavi edilirler. Kötü motivasyonlu ve yaşlı hastalar da supraglottik larenjektomi için uygun adaylar değildir ⁽⁴¹⁾. Transglottik lezyonlar, supraglottik larenjektomi için uygun değildir, fakat radyasyon tedavisi ile kontrol edilebilirler. Ekzofitik lezyonlar genellikle radyoterapi için uygundur ⁽⁶⁾. Radyasyon özellikle yüzeysel lezyonlar, kırırdağa, ligamanlara ve ekstralaringeal yumuşak doku membranlarına penetre olmayan ve larinksin kendi kaslarını fikse edecek kadar geniş yayılım göstermeyen, sınırlı hacimdeki lezyonlar için elverişlidir. Tek başına radyasyon tedavisi, bilgisayarlı tomografide preepiglottik bölgeyi geniş çapta infiltre etmeyen ve hemilarinkste fiksasyon oluşturmayan küçük supraglottik kanserler ve yüzeysel lezyonlar için seçilebilecek tedavi şeklidir. Marjinal supraglottisin ve glossoepiglottisin ekzofitik lezyonları, sıklıkla, radyasyona çok iyi yanıt verir ve iyileşme sağlanır ⁽²⁷⁾. Boyunda klinik olarak lenf nodu bulunmayan ve mikroskobik bilateral servikal hastalık için yüksek risk taşıyan hastalar (örneğin orta hatta dil köküne uzanımı olan suprahoid epiglottisin kötü differansiye karsinomu gibi) bilateral elektif boyun ışınlamasının kolaylığı nedeni ile radyoterapi ile tedavi edilebilirler. Radyasyon tedavisi için tek kesin kontrendikasyon, larinks bölgesine daha önce radyoterapi uygulanmış olmasıdır ⁽⁶⁾.

Bu genel yaklaşımlar ile tedavi edilen hastalarda Weems, Mendenhall ve arkadaşlarının^(24, 45) yaptıkları çalışmalar ile elde edilen tedavi sonuçları aşağıdaki Tablo 1, 2, 3 ve 4'de görülmektedir.

Tablo 1 ve 2 - Supraglottik karsinomlu 195 hastada lokal kontrol oranları (1964 - 1984)

T Evrensel Göre Lokal Tümör Kontrolü

Tümör evresi	Tek başına radyasyon	Cerrahi + adjuvan radyasyon tedavisi
T ₁	12/13 (% 92)	9/9 (% 100)
T ₂	29/36 (% 81)	20/25 (% 80)
T ₃	12/20 (% 60)	17/18 (% 94)
T ₄	4/13 (% 31)	15/18 (% 83)

Kurtarma Tedavisi Sonrasında En Son Tümör Kontrolü

Tümör evresi	Tek başına radyasyon tedavisi	Cerrahi + adjuvan radyasyon tedavisi
T ₁	13/13 (% 100)	9/9 (% 100)
T ₂	32/36 (% 89)	21/25 (% 84)
T ₃	15/20 (% 75)	18/18 (% 100)
T ₄	7/13 (% 54)	15/18 (% 83)

Bütün veriler, primer bölgede hastalısız devam eden tedavi sonrası 2 yıl içerisinde ölen 43 hastayı hariç tutmaktadır.

Sonuçlar, kontrol sağlanan hasta sayısı / tedavi edilen hasta sayısı şeklinde belirtilmiştir.

(Weems DH, Mendenhall WM, Parsons JT, Cossisi NJ, Million RR : Int J Radiat Oncol Biol Phys 13 : 1483, 1987).

Tablo 3 - Supraglottik karsinomlu 195 hastada sesin korunması ile birlikte en son lokal kontrol oranları.

Tümör evresi	Tek başına radyasyon ted.	Cerrahi + adj. rad. tedavisi	Anlamlılık düzeyi
T1	15/16 (% 94)	8/9	0.600
T ₂	38/45 (% 84)	12/31 (% 39)	< 0.001
T ₃	17/25 (% 68)	6/26 (% 23)	0.002
T4	14/21 (% 67)	3/23 (% 13)	< 0.001

Bütün sonuçlar, sesin korunması / tedavi edilen sayısı şeklinde kontrol sağlananlar için gösterilmiştir.
(Weems D. H, Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi MT, Million RR : Int J Radiat Oncol Biol Phys
13 : 1483, 1987).

TABLO 4 : Supraglottik Karsinomada Lokal Kontrol.

Tümör Evresi	Günde 1 Kez Işınlama	Günde 2 Kez Işınlama	Total Lokal Kontrol	Kurtarılan Sayısı/Kurtarma Ted Denenen Sayısı	En Son Lokal Kontrol
T ₁	11/11	2/2	13/13 (% 100)		13/13 (% 100)
T ₂	23/29 (% 79)	11/13 (% 85)	34/42 (% 81)	3/7	37/42 (% 88)
T ₃	4/9 (% 41)	17/18 (% 66)	25/41 (% 61)	3/13	34/41 (% 83)
T ₄	2/8	1/	3/9	3/3	6/9

Kontrol verileri 131 lezyonu olan 129 hasta için verilmiştir. Primer bölgede hastaliksız devam eden ve tedavi sonrası 2 yıl içerisinde ölen 26 hasta değerlendirme dışında kalmıştır. Cerrahi kurtarma, kurtarma işlemi sonrasında 12 aydan fazla devam eden lokal kontrol anlamındadır.

Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RP: Head Neck 12 : 204 - 209, 1990.

Tablo 5 - Supraglottik karsinomlu 84 hasta için 5- yıllık sağkalım oranları.

Evre	Tam Sağkalım (Absolute)	Nedene spesifik sağkalım
I	2/6	2/2
II	10/20 (% 50)	10/12 (% 83)
III	9/20 (% 45)	9/13 (% 69)
IV A	4/6	4/6
IV B	7/29 (% 24)	7/22 (% 32)

Hastaların hepsi günde 1 veya 2 kez fraksinyasyon ile kesintisiz radyoterapi aldılar.
Mendelhall WM, Parsans JT, Stringer SP, Cassisi N, J, Million RR: Head Neck 12 : 204 - 209, 1990.

Larinks Kanserinde Tedavi Planlamasının Önemi

Radyasyon fiziğindeki teknik gelişmeler ve radyasyon biyolojisinin daha iyi anlaşılması, tedavi ile kür oranları artarken yan etkilerin azalmasına yardımcı olmuştur. Bazen, radyasyon parametrelerindeki küçük modifikasyonlar, terapötik oranda şaşılacak derecede büyük iyileşmelerle sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, unutulmamalıdır ki, halâ baş - boyun bölgesinde, kötü planlanmış veya uygulanmış ışınlamanın sonucunda çok ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Eğer hastanın modern radyoterapiden tam yarar sağlaması isteniyorsa çok titiz bir teknik gereklidir (32).

Bu çalışmada, 3- boyutlu tedavi planlamasının sonuçlarının değerlendirilmesi amacı ile larinks bölgesinin seçilmesinin birkaç tane nedeni vardır. Larinks karsinomu sık görülen bir baş - boyun tümörüdür ve primer radyoterapi, küratif bir tedavi şekli olarak oldukça (5, 44) etkilidir. Hem tümör kontrol olasılığı, hem de normal doku komplikasyon olasılığı için dik bir doz - cevap eğrisi tanımlanmıştır (8, 20). Bazı kritik normal dokular, biyolojik hedef volüm ile devam eder ve tedavi için önerilen dozun yüksek olması karmaşık bir tedavi planlama sorununa

yol açmaktadır. Mikroskobik lenfatik metastaz açısından risk taşıyan tedavi volümü, kafa tabanından toraks üst kısmına kadar uzanır ve bu volüm içerisinde hızla değişen hasta konturları planlama sırasında problem yaratabilir (8, 21). Ayrıca, başlıca üst aerodijestif sistemdeki hava nedeniyle olmak üzere, doku inhomojenitelerin larinkse uygulanan dozu etkilediği göz önünde bulundurulmalıdır (4). Tedavi alanına dahil olan normal dokuların, tolerans dozları üzerinde korunmasının gerekliliği de düşünülecek olursa tedavi planlamasındaki ustalığın önemi ortaya çıkacaktır. Etkili tedavi dozlarında beklenen yüksek tümör kontrol oranları ile ilişkili yüksek komplikasyon oranları nedeniyle larinks karsinomu, 3- boyutlu doz planlama sistemlerinin değerlendirilmesi için uygun bir lokalizasyona sahiptir. Bütün bu nedenlerden ötürü bu çalışma için larinks karsinomlu bir hasta seçilmiştir.

Tedavi Tekniği

Supraglottik larinks karsinomunda, hastalar primer lezyon ve üst boyun için karşılıklı paralel yan alanlar ile tedavi edilirler. Sahanın ön sınırı önde cilt kenarında veya hemen arkasında yer alır ve ışınlama sonrasında görülen ödemi en aza indirebilmek için mandallar kullanılarak olabildiğince fazla doku saha dışında bırakılır. Spinal kordu daha fazla radyasyondan korumak amacı ile yaklaşık 4500 cGy'de saha boyutu küçültülür. Eğer gerekiyorsa, klinik olarak pozitif olan arka servikal bölgedeki lenf nodlarını tedavi etmek amacı ile elektron ışını kullanılır. Alt boyun bir ön alan girişi ile ışınlanır ve spinal kordda sahaların üst üste binme riskini en aza indirmek amacıyla koni şeklinde küçük bir orta hat bloğu kullanılır. Hastalar günde bir veya iki fraksiyonla haftada, beş gün olmak üzere kesintisiz devamlı uygulama (continuous - course) tekniği ile tedavi edilirler (34, 41).

Supraglottik bölgenin küçük ve orta boy lezyonları için nispeten dik bir doz - cevap ilişkisi bulunmakla birlikte, büyük lezyonlar için bu durum geçerli değildir. Küçük ve orta boy lezyonlar için artan dozlarla bildirilen artmış tümör kontrol oranları, 5000 ile 7000 cGy arasında değişen alışlagelmiş tedavi edici doz aralığındaki maksimum dozu verme mantığını birlikte getirmektedir (27). Değişik tedavi şemaları için önerilen total dozlar Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6 - Supraglottik Larinks Karsinomunda Primer Lezyona Tek Başına Radyoterapi Uygulandığında Önerilen Dozlar ⁽⁴¹⁾.

Evre	Doz (cGy günde bir kez)		Doz (cGy günde iki kez) 120 (cGy/fraksiyon)
	180 (cGy/frak.)	200 (cGy/frak.)	
T ₁	6500	6000	Veriler yetersiz
T ₂	7000	6400 - 7000	7440
T ₃	7000 - 7500	7000	7680
T ₄	7500	7000	7680

Klinik olarak negatif bulunan boyun lenfatikleri elektif olarak ışınlanır, tedavi alanı bilateral jugulodigastrik ve midjuguler alanları kapsar. Alt boyun, alt juguler nodları tedavi edecek şekilde tasarlanan dar bir ön saha ile ışınlanır. Çapı 3 cm. den küçük bir veya iki lenf nodu olan ve bunlar primer alan girişleri içerisinde yerleşim gösteren hastalar, tek başına boyun ışınlaması ile tedavi edilirler. Daha ilerlemiş boyun hastalığı olan hastalarda radyasyonu izleyen 4 ila 6. haftada boyun disseksiyonu düşünülür ⁽⁴¹⁾.

LARİNKS KANSERİNİN İŞINLANMASINA KARŞI İLGİLİ NORMAL DOKULARIN TOLERANSI

Radyasyon tedavisindeki zaman - doz - volüm faktörlerinin önemi çok iyi anlaşılmış olmasına rağmen yeterince çalışılmamıştır ⁽⁸⁾. Çoğu kez, radyasyon onkoloğu, spesifik tümörosidal dozlardan çok tolerans dozlarına göre tedavi uygular. Günlük rutin radyoterapi uygulamaları sırasında, birçok radyoterapist, Rubin ve Cassarett tarafından belgelenecek iki dekat önce yayınlanmış olan tolerans dozlarına başvururlar ⁽⁸⁾. Bu araştırmacıların ileri sürdüğü TD 5/5 (tedaviden sonraki 5 yıl içerisinde % 5 komplikasyon olasılığı) ve TD 50/5 (tedaviden sonra 5 yıl içerisindeki

% 50 komplikasyon olasılığı) halâ, normal dokuların radyasyon tedavisine karşı toleransını göstermekte en geçerli ve üstün kavramlardır ⁽⁸⁾.

Hızlı bilgisayarların ve modern görüntüleme tekniklerinin kullanılması "3- boyutlu tedavi planlaması ve doz dağılımı" şeklinde yeni bir kavramın gelişmesine yol açmıştır. Bu yöntem radyasyon onkoloğunun, tümör dozlarını maksimal ve normal doku dozlarını minimal olarak tutma amacını gerçekleştirirken yardımcı olur ⁽⁴⁰⁾. 3- boyutlu tedavi planlamasının ilk yapılan denemeleri sırasında, normal dokuların radyasyona toleransı hakkında daha kesin ve doğru bilgilere gereksinim duyulduğu ortaya çıkmıştır. Bu sadece doz - zaman parametresi ile ilgili değil, aynı zamanda spesifik olarak normal doku volümünün bir kısmının aldığı değişik doz düzeyleri ile de bağlantılıdır ⁽⁸⁾.

Larinks karsinomunun radyoterapisi sırasında tedavi alanına giren kritik normal dokular ile ilgili tolerans bilgileri Emami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bildirilmiştir ⁽⁸⁾;

Larinks : Laringeal kondronekroz günlük 2000 cGy'lik konvansiyonel fraksiyonlar ile total doz olarak 700 cGy'e çıkıldığında nadiren (% 1'den az) meydana gelir ^(3, 42). Eğer daha büyük günlük fraksiyonlar kullanılırsa risk artar. Rubin ve Cassarett tarafından bildirilen 7000 - 7900 cGy'lik TD 5/5 değeri ile 8000 - 9000 cGy'lik TD 50/5 değeri kabul edilmiştir. Bununla birlikte, larinkse nadiren 8000 - 9000 cGy gibi yüksek dozlar uygulandığı için, konvansiyonel dozlarda kondronekroz için komplikasyon verilerinin kaydedilmesi güçtür ⁽⁸⁾.

Larinks tedavisinde, laringeal kondronekrozdan çok daha sık görülen radyasyona bağlı bir diğer komplikasyon ise larinks ödemidir. Larinks ödemi için literatürü esas alan değerler TD 5/5 için 5000 cGy ve TD 50/5 için 7000 cGy'dir. Fu ⁽¹¹⁾ 7000 cGy'in altındaki dozlarda % 13.7 larinks ödemi insidansı belirtirken 7000 cGy ve üstündeki dozlarda bu oran hızla % 46.2'ye yükselmiştir. Başlangıçtaki tümör evresi, hastanın alkol ve sigara alışkanlığı ve tedavi volümü gibi diğer faktörler de önemlidir.

Parotis Bezi : Tükrük bezlerinin ışınlanması sonucunda kserostomia oluşur ve baş - boyun bölgesi ışınlamalarında sık görülen bir komplikasyondur. Herhangi bir uyarıda açığa çıkan tükrüğün büyük kısmı paro-

tis bezinin sekresyonu sonucunda oluşur. Kserostomia için TD 5/5 değeri çok iyi yerleşmemiştir. 1000 cGy'in altındaki dozlar tükrük akımında önemli derecede azalmaya neden olabilir. Mira ve arkadaşları ⁽²⁵⁾, 3000 cGy' den büyük dozlardan sonra eğer tedaviye ara verilirse, parotis fonksiyonlarında iyileşme olduğunu bildirdiler. Rubin ve Cassarett ⁽⁸⁾, kserostomi için 5000 cGy'lik bir TD 5/5 gösterdiler ki, bu oldukça yüksek bir değerdir. Emami ve ekibinin TD 5/5 tahmini 3200 cGy'dir.

Gözden geçirilen literatürlerden saptanan TD 50/5 4600 cGy'dir. Belirgin şekilde değişiklik gösteren çeşitli araştırmalara ait çalışmalarda bu değer 3000 ile 7000 cGy arasında değişmektedir ^(25, 28). Emami ve arkadaşları ⁽⁸⁾ TD 100/5 için 5000 cGy'lik bir doz tahmin etmişlerdir. 5000 - 6000 cGy'den sonra hastaların hemen hemen hepsinde tükrük akımı tamamen kaybolurken ⁽²⁸⁾, bazı hastalarda kserostomi gelişmeyebilir.

Işınlanan parotis dokusunun volümü üzerinde çalışılmış ve verilere göre şiddetli kserostomiye önlemek için parotislerin % 50'sinden fazlasının alan dışında olması gerektiği ileri sürülmüştür ⁽²⁵⁾. Marks ⁽⁸⁾ primer olarak sadece tek taraflı radyasyon olan hastaların (karşı taraf parotise 100 cGy'den az olmak üzere) yaklaşık yarısında kserostominin varolduğunu buldu. Hastanın yaşı ve başlangıçtaki tükrük akım oranı, kserostominin gelişmesi açısından önemli prognostik faktörler olabilirler.

Tiroid Bezi : Radyoterapi ile ilişkili komplikasyon klinik olarak gözlenen hipotiroidizmdir. Parsiyel tiroidektomili bir hastanın durumu hariç tutulursa; bezin tümünün keyfi olarak alınan büyük bir parçasından daha azı için hiçbir açık volüm cevap parametresi mevcut değildir. Bu oran, klinik olarak belirgin hipotiroidizm oluşturacak kadar hasar görmesi gereken volüm, tiroid bezinin tümünün 2/3'si olarak rastgele seçilmiştir. Işınlamadan önce hastaya uygulanan cerrahi veya lenfanjiogramın, tiroid bezinin radyoterapiye karşı toleransını azaltabileceği de belirtilmelidir. Bu yüzden, bu değerler sadece cerrahi ve lenfanjiografi yapılmamış hastalar için geçerlidir. Sonuçta, literatürlerin tümünde, hem eksternal radyoterapi hem de radyoaktif iyot için oldukça geniş doz aralıkları mevcuttur. Bu nedenle, herhangi özel bir doz düzeyindeki verilerin karşılaştırılması sadece tahminler şeklinde olabilir.

Bütün tiroid volümü ışınlandığında klinikte belirgin hipotiroidizm oluşturmak için tahmin edilen TD 8/5 4500 cGy, TD 13/5 6000 cGy ve TD 35/5 ise 7000 cGy dir.

Dış ve Orta Kulak : Dış ve orta kulağın ışınlanması sonucunda akut seröz otit oluşabilir. Baş - boyun ışınlamalarını takiben otitis media nedeniyle kulakta ağrılı bir dolgunluk gelişmesi oldukça sıktır. Hastaların çoğunda 6500 ila 7000 cGy'lik dozlar aşılmadan kronik otitis media (TD 50/5) gelişmezken, akut reaksiyon için tahmin edilen TD 50/5 4000 cGy dir. TD 5/5 değeri pek iyi yerleşmemiş olmasına rağmen akut TD 5/5 için 3000 cGy ve kronik TD 5/5 için 5500 cGy'lik tahminler yapılır.

Mandibula ve Temporomandibular Eklem : Yaşamı tehdit edebilecek potansiyeldeki komplikasyon ve en önemli morbidite olarak osteoradyonekroz seçilmiştir. Temporomandibular eklem için eklem fonksiyonunun belirgin kısıtlılığı konusunda kesin veriler yoktur ve TD 5/5 ve TD 50/5 değerlerini saptamada nekrozun daha uygun bir komplikasyon olduğu düşünülmüştür. Mandibulanın osteoradyonekrozunun bağımlı olduğu ispatlanmış faktörler şunlardır; 1) tümör lokalizasyonu ⁽³⁰⁾ 2) dişlerin durumu ^(30, 31) 3) tedavi tekniği ⁽³⁰⁾ 4) total doz ⁽⁸⁾.

TD 5/5 değerini saptarken esas alınan durumda; tedavi öncesi ve sonrasında diş bakımının iyi olduğu, sadece eksternal tedavi uygulandığı ve başlangıçta tümör tarafından kemik tutulumu olmadığı farzedilmiştir. Emami ve arkadaşlarının ⁽⁸⁾ yakın zamandaki literatürler ile kendi klinik deneylerini birleştirdikleri çalışmada TD 5/5 mandibulanın 1/3 gibi küçük bir bölümü için 6500 cGy, daha büyük volüm için ise 6000 cGy olarak bulunmuştur. TD 50/5 ise küçük volüm için (1/3) yaklaşık 7700 cGy, büyük volüm için (2/3 veya tümü) 7200 cGy'dir.

Spinal Kord : Spinal kordun iyonize radyasyona karşı tolerans düzeyinin değerlendirilmesi, değişken fraksiyon şekilleri ve klinik myelit için latent periyodun uzun olması nedeniyle güç olmuştur. Latent periyot aralığı 5 ile 18 ay arasında değişir. Kordun radyasyon aldığı hastaların çoğunda torasik maliniteler söz konusudur ve bunların ortalama sağkalım süreleri bu latent periyot aralığı içerisinde yer aldığından dolayı çoğu, kord hasarı gelişmeden hastalık nedeniyle ölürlür.

Yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ki, spinal kordun toleransını etkileyen önemli değişkenler; total doz ve fraksiyon sayısıdır, bütün tedavinin süresi değil, fraksiyon başına verilen doz daha önemlidir. 1948 yılında Boden tarafından yayınlanan fraksinasyonun önemi ile ilgili ilk çalışmadan itibaren bir çok araştırmacı bu konuda çalışmıştır. Philips, NSD formülünü ilk kez kullanmış ve doz için fraksiyon sayısının bir fonksiyonu olarak 0.5 lik bir eğim bulmuştur, 200 cGy'lik 25 fraksiyon ile total 5000 cGy'in altında hiçbir vakada radyasyon myelitisi oluşmayacağını ileri sürmüştür. Son yıllarda, Cohen bir hücre popülasyonu kinetik modeli kullanarak çok hedefli (multi - target) iso-effect çizgileri ve linear quadratik modelleri geliştirmiştir. Büyük doz/fraksiyon şemaları için, fraksiyon sayısı ile toleranstaki değişimin strandquist düz çizgilerini izlemeyip daha dik olduğuna dair veriler göstermiş ve tolerans dozunu 4700 cGy olarak belirlemiştir. Emami ve arkadaşları, bütün verileri birleştirerek TD 5/5 için mantıklı değerini 5000 cGy olduğu ve bu dozun altında sadece sporadik ve idiosenkratik myelitis vakalarının görülebileceği görüşünü benimsediler.

Yine birçok araştırmacı (8), volüm faktörü ile ilgili çalışmalar yaptılar. Verilerin çoğunda 5 cm. lik kord segmenti için 5500 cGy'e izin verilmektedir. Emami'ye göre, TD 5/5 değeri 5 cm. için 5500 cGy ve 10 cm. için 5000 cGy'dir. Bütün çalışmalar uzunluk arttıkça toleransın düştüğünü gösterdiğinden ölçümü çok uygun olmamakla birlikte 20 cm. için 4700 cGy'lik bir değer seçilmiştir.

TD 50/5 değeri ise 5 cm. için 7300 cGy, 10 cm. için 7000 cGy ve 20 cm. için 6500 cGy olarak belirlenmiştir.

Bütün bu değerler, klinikte önemli ve kalıcı hasara neden olan transvers myelitis / nekroz esas alınarak verilmiştir. Lhermittes sendromu, her zaman myelitise yol açtığı ispatlanmadığı, geçici olduğu ve birinci dereceden organ için klinik olarak önemli olmadığı için ciddi komplikasyon olarak seçilmemiştir.

YÖNTEMLER

Üç boyutlu tedavi planlama bilgisayarında denenen tedavi planlama yaklaşımlarının sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi bölümüne, tedavisi için başvuran larinks karsinomu tanısı almış bir hasta incelendi.

HASTANIN ÖZELLİKLERİ VE GÖRÜNTÜLENMESİ

Hasta 63 yaşında bir erkek hastaydı. Dikkatle yapılan baş-boyun muayenesi, direkt ve indirekt laringoskopi sonrasında yapılan bilgisayarlı tomografi incelenmesi ile hasta evrelendirildi. Muayenede, sol kord vokalin 1/3 orta kısmından başlayarak ön komissürden sağ kord vokale geçen ve sol band ventriküle de yayılan hiperkeratotik lezyon mevcuttu. Kord hareketleri doğal olarak bulundu, fiksasyon yoktu. Boyunda muayene sırasında ele gelen veya bilgisayarlı tomografik incelemede patolojik olarak gözlenen lenfadenopati saptanmadı. Sistemik muayene, rutin kan tetkikleri, akciğer radyografisi ve abdominal ultrasonografi ile incelenen hastada uzak metastaza rastlanmadı. Bu bulgulara göre AJCC ⁽⁶⁾ evreleme sistemine göre T2 No Mo supraglottik larinks kanseri tanısı olan hastanın biyopsi ile yapılan patolojik incelemesi yassı hücreli karsinoma şeklinde geldi. Daha önce hiçbir tedavi almamış olan hastaya primer radyoterapi planlandı.

Tedavi planlama bilgisayarına kaydedilecek hasta görüntülerini elde etmek amacı ile hastanın başı immobilize edilerek supin pozisyonda yatırıldı. Ortogonal radyografi ile referans olarak alınan kesit düzlemi saptanarak bu bölgeyi belirlemek için hastanın cildi üzerinde öne ve yanlara işaretler konuldu. Hasta, düz bir bilgisayarlı tomografi masası üzerine tedavi pozisyonunda yatırılarak tomografinin kenar lazerleri hasta üzerindeki işaretler ile karşılaştırıldı. Yukarda dış kulak yolu açıklığından aşağıda aortaya kadar olan bölgenin 0.5 cm. aralıklarla transvers kesitleri alındı. Bu kesitler manyetik teybe kaydedilerek 3 boyutlu tedavi planlama bilgisayarına aktarıldı.

HEDEF VOLÜMLER VE NORMAL DOKULARIN TANIMLANMASI

NCI anlaşması 3- boyutlu tedavi planlama uygulamaları referans alınarak üç tane biyolojik hedef volüm (BTV) tanımlandı ⁽³⁹⁾ Bunlar;

BTV-1 ⇒ Mikroskobik hastalık riski olan lenf nodları (subdigastrik, ön ve arka servikal, supraklavikular ve üst mediastinal lenf nodları)

BTV-2 ⇒ Bir santimetre sınırlar ile klinik ve radyolojik olarak belirgin tutulum gösteren büyümüş lenf nodları.

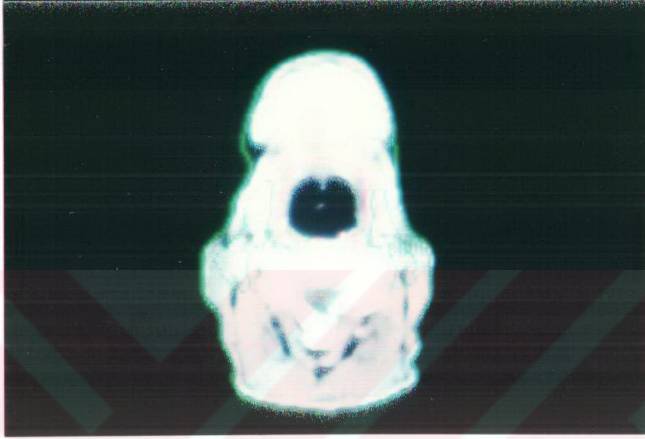
BTV-3 ⇒ Bir santimetre sınırlar ile primer tümör bölgesi (bütün larinks).

Tedavi alanına giren normal dokular; spinal kord, beyin, cilt, akciğer, tiroid bezi, parotis bezi, dış ve orta kulak, mandibula ve sağlam larinks bölümüdür. Bu organların tolerans dozları, Emami ve Burman'ın⁽³⁾ bu konudaki çalışmaları esas alınarak değerlendirildi.

Tedavi planlanan hastada, boyunda büyümüş lenf bezi bulunmaması nedeniyle BTV-2 gözönüne alınmadı.

Orta hattaki santral eksene ve bunun üstünde ve altında kalan birer kesite ait görüntüler Şekil I'de görülmektedir. Kesitlerde BTV'ler ve kritik durumdaki normal dokular belirlenmiştir. (Şekil 2)

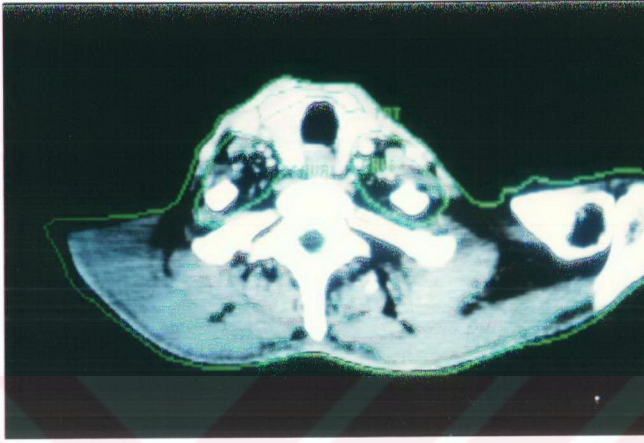
ŞEKİL 2: Santral kesite ve bunun üstünde ve altındaki kesitlere ait görüntülerde belirlenen BTV ve normal dokular.



Üst Kesit



Santral Kesit



Alt Kesit

TEDAVİ PLANLAMASI

Tümör evresi T₂ olan supraglottik larinks karsinomunda önerilen total tedavi dozları BTV- 1 için 5000 cGy, BTV-2 için 7000 cGy ve BTV-3 için 7000 cloy olarak belirlenmiştir. Hastada BTV-2 gözönüne alınmadı ve diğer iki hedef volüm önerilen total dozları olacak şekilde tedavi planlandı. Değerlendirme yapabilmek amacı ile iki ayrı tedavi planlaması yapılarak bunlar karşılaştırıldı.

1- Standart Tedavi Planı: Bu plan için bilgisayarlı tomografi verilerinin içerdiği geometrik bilgilerin hepsi kullanılarak hem hedef volümün tamamen kaplanması hem de kritik dokuların korunmasına çalışıldı. Planda, klinikte günlük uygulama sırasında kullanılan klasik ışın şekilleri kullanıldı ve bunlar yeni teknolojilerden yararlanılmadan tamamen deneyimlere dayanan tedavi yaklaşımıydı.

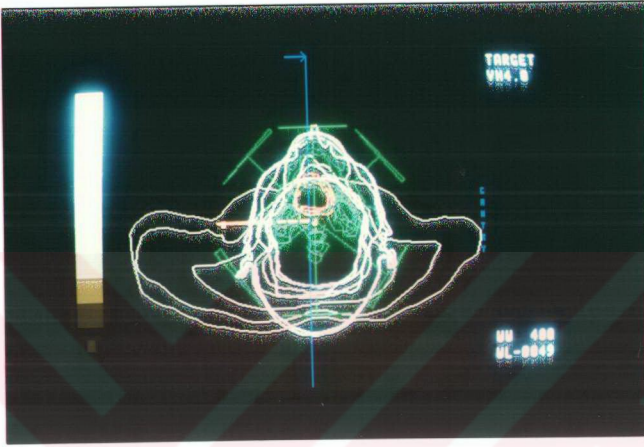
Standart tedavi planında, servikal bölgeye eşit ağırlıklı ışınların kullanıldığı karşılıklı iki büyük yan alandan isosentrik olarak toplam 5000 cGy verildi. Supraklavikular bölgeye önden üçüncü bir alandan 3 cm. derinlikte 5000 cGy olacak şekilde tedavi planlandı. Ayrıca, primer tümöre, eşit ağırlıklı ışınlar ile karşılıklı yan alanlardan saha küçültülerek 2000 cGy ek doz uygulandı. Tedavi planına ait özellikler Tablo 7'de görülmektedir. Santral kesitteki standart tedavi planına ait izodoz dağılımı şekil 3'de görülmektedir.

ŞEKİL 2: Santral kesit üzerinde standart tedavi planına ait izodoz dağılımı.



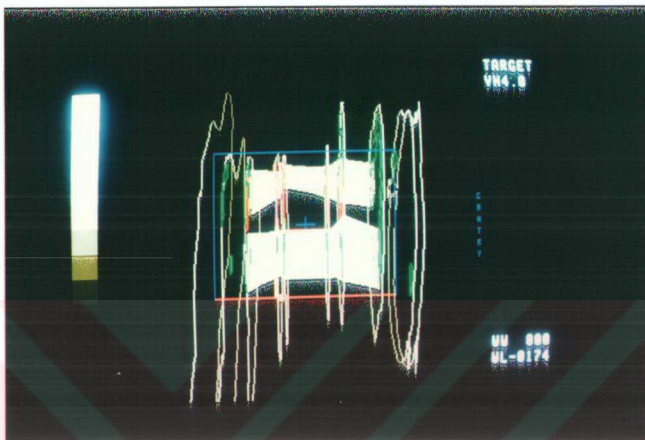
2- Üç- Boyutlu Serbest (Unconstrained) (Nonkomplanar) Plan: Yine bilgisayarlı tomografi verilerinin içerdiği bütün geometrik bilgiler bu kez 3- boyutlu geometriyi belirleyecek şekilde kullanıldı. Optimal tedavi planını elde edebilmek amacı ile aşılalmış olmayan birçok saha düzenlemeleri, ışın ağırlıkları ve açıları, kolimatör ve kama filtre şekilleri, nonkomplanar yani aynı düzlemde olmayan ışınlar, planlama bilgisayarının sağladığı yeni tekniklerin yardımı ile denendi. Anatomik yapılan 3- boyutlu şekilde görüntülenmesi ve perspektifin sağlanması için kontur- yığını şeklinde görüntüleme biçimi kullanıldı. Buna göre, üst üste gelmiş yapıların derinliğinin belirlenmesi için yakındaki yapılar daha parlak, uzaktakiler ise soluk olarak görüntülendi. Şekil 4'de nonkomplanar planlamada BT-1 için alan girişlerinin 3- boyutlu hasta konturları üzerindeki şekli görülmektedir.

ŞEKİL 4: 3- boyutlu serbest planlamada BTV-1 için alan girişlerinin 3- boyutlu hasta konturları üzerindeki görüntüsü.



Resimde görülen mavi çizgi istenen herhangi bir bölgeden keyfi olarak alınabilecek kesitin düzlemini belirler. Böyle keyfi bir kesit üzerinde "Beam's Eye View" (BEV) kullanılarak ışınların açısı, kolimatör boyutu ve açısı, gantry açısı, yatağın pozisyonu ve açısı, ışın açıklığının yeri ve kama filtrelerin kolimatöre göre durumu izlendi. Şekil 5'de keyfi alınmış bir kesit üzerinde BEV ile gözlenen tedavi alanı görülmektedir.

ŞEKİL 5: "Beam's Eye View" ile hasta kesiti üzerinde tedavi alanının görüntülenmesi.



a) BEV ile BTV-1 ve tedavi alanının görünümü



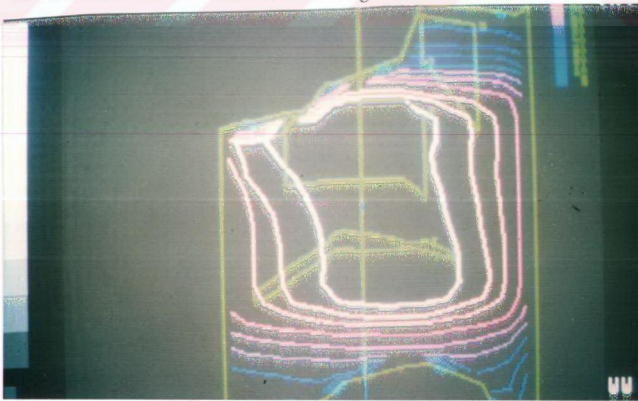
b) BEV ile BTV-3 spinal kord ve tedavi alanının görünümü

Çok sayıda değişik olan girişli tedavi şekilleri denenerek kama filtre, ışın ağırlığı ve açıların optimizasyonu yapıldı. Normal dokuları en iyi koruyacak şekilde hedef volümleri tam olarak kaplayan, en uygun doz dağılımının elde edildiği optimal tedavi planı belirlendi. Altı tane kama filtreli alan girişi ile total 5000 cGy'den sora primer tümöre uygulanacak olan ek doz kama filtreli iki yan alan ile planlandı. Tedavi planına ait özellikler Tablo 7'de verilmiştir. Supraklavikular bölge önden ayrı bir alanda tedaviye alındı. 3-boyutlu serbest tedavi planı ile santral transvers kesitte ve elde edilen izodoz dağılımları Şekil 6'te görülmektedir.

ŞEKİL 6: 3- boyutlu serbest tedavi planına ait izodoz dağılımı



a) Santral kesit üzerinde izodoz dağılımı



b) Sagittal kesit üzerinde izodoz dağılımı

TABLE 7 : HER İKİ TEDAVİ PLANINA AIT ÖZELLİKLER

İşin sayısı	Kolimatör A (mm)	Kolimatör B (mm)	Kama filtre sayı/açısı	Gantry açısı (degs)	Masa açısı (degs)	Kolimatör açısı (degs)	Ağırlık (%)	SSD (mm)	İşin tipi	SAD (mm)	İsosit dozu (%)	Z ekseni (mm)
1 A	75	140	-	90	0	0	100	733	İsotrik	800	50	-
2 A	75	140	-	270	0	0	100	767	İsotrik	800	50	-
1 A	60	60	-	90	0	0	100	733	İsotrik	800	50	-
2 A	60	60	-	270	0	0	100	767	İsotrik	800	50	-
1 A	75	140	2/30	233	0	270	73	731	İsotrik	800	32	15
2 A	75	140	1/15	312	0	90	3	753	İsotrik	800	0	15
3 A	75	140	0/0	0	0	270	7	741	İsotrik	800	5	15
4 A	75	140	1/15	46	0	270	60	755	İsotrik	800	32	15
5 A	75	140	2/30	125	0	90	28	729	İsotrik	800	12	15
6 A	75	140	0/0	0	0	270	32	723	İsotrik	800	20	15
1 A	60	75	2/30	270	3	90	106	758	İsotrik	800	48	14
2 A	70	60	1/15	87	3	270	100	770	İsotrik	800	52	15

STANDART PLAN
İkinci Ek
(Boost) Dozu
Birinci Tedavi Alanı

3 BOYUTLU SERBEST PLAN
İkinci Ek
(Boost) Dozu
Birinci Tedavi Alanı

PLANLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

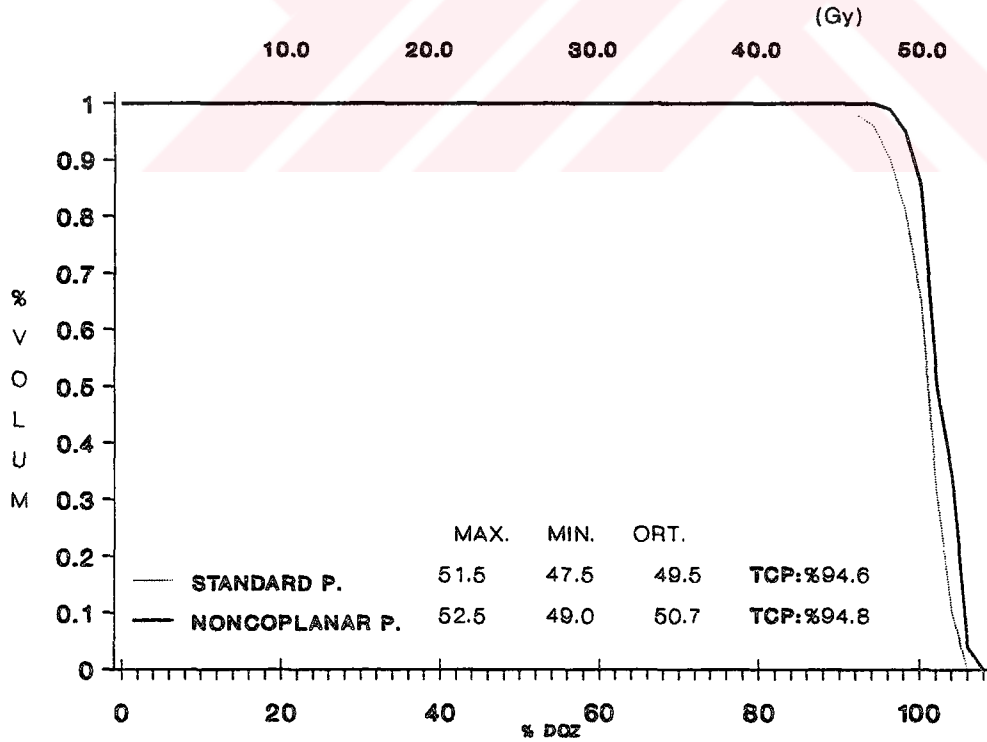
Her iki tedavi planının sonuçlarının değerlendirilebilmesi amacı ile transvers, sagittal, koronal ve keyfi oblik kesitlerdeki doz dağılımları 3-boyutlu tedavi planlama bilgisayarında görüntülendi. Bu görüntülerin birleşimi ile elde edilen plan hakkında global bir izlenim sağlamak mümkün oldu. Hedef volüm ve bu bölgede tanımlanan ilgili normal dokulara ait doz dağılımlarını özetlemek için doz-volüm his-toplamları çizildi. Ek olarak hedef volümün aldığı dozun değerlendirilmesinde doz istatistikleri kullanıldı (V_{95} , D_{95} , D_5). Aldığı doz klinikte önemli olabilecek bazı normal dokular seçilerek Lyman ^(16, 17, 18) tarafından tanımlanan doz-volüm histogramlarının interpolasyon metodu ile normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) hesaplandı. BTV-1 ve BTV-3'ye ait doz-volüm histogramlarından (DVH) tümör kontrol olasılıkları hesaplandı. 3- boyutlu serbest planda tümörün aldığı doz için "effective path length" (EPL) yöntemi ⁽³⁸⁾ ile inhomojenite düzeltmesi yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı. Standart ve nonkomplanar planların değerlendirilmesinde ve doz hesaplamalarında "Kennedy 9600" 3-boyutlu planlama bilgisayarı kullanıldı. Doz hesaplamaları "Differential Pencil Beam" yöntemi kullanılarak yapıldı⁽²⁶⁾.

BULGULAR

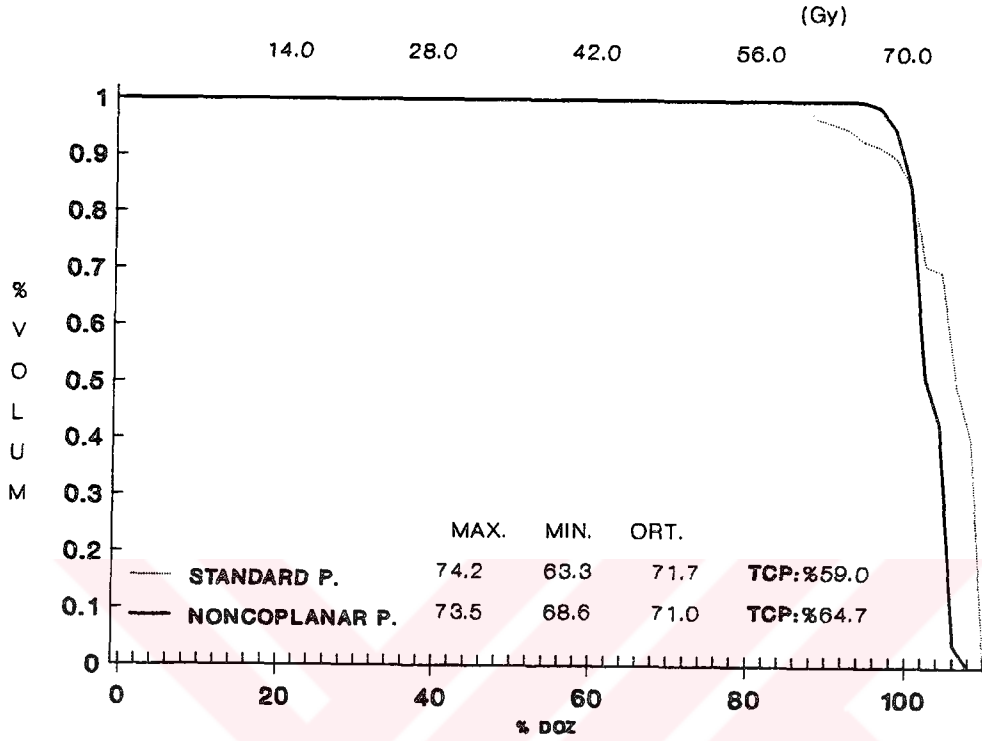
Tümörün aldığı dozun yetersiz veya fazla olduğunu kısa sürede belirlemek için kümülatif doz-volüm histogramları (DVH) çok yardımcı bir yöntemdir. İdeal olarak, DVH'ı hedef volümün % 100'ünün % 100 doz alması ve % 0'ının bu değerden daha yüksek bir doz almasını sağlamada bir işlem basamağı olmalıdır. Eğer histogram eğrisinde doz eksenine boyunca bir yer değiştirme veya köşelerde yuvarlaklaşma mevcutsa, bu durum, yetersiz veya fazla doz ile ilgili bir sorun olduğunu gösterir. Biyolojik hedef volüm-1 (BTV-1) ve biyolojik hedef volüm-2 (BTV-2)'ye ait DVH'larının her iki plan için üst üste gelecek şekilde çizilen grafikleri Şekil 7'da görülmektedir.

ŞEKİL 7: Biyolojik hedef volümlere ait doz volüm histogramları

BTV-1 için DVH



BTV-3 için DVH



Doz-volüm histogramlarında görüldüğü gibi BTV-1 için standart tedavi planı ile tedavi volümünün yaklaşık % 35'i 5000 cGy'in altında doz alırken 3- boyutlu serbest (nonkomplanar) planda eksik doz alan volüm oranı % 15'tir. Her iki BTV için nonkomplanar plan ile çizilen eğri % 100 eksenine yakın bir biçimde daha köşeli ve daha hızlı inişli bir şekil ortaya koymaktadır. Bu durum bize 3- boyutlu serbest plan ile daha homojen bir doz dağılımı elde edildiğini göstermektedir.

Hedef volümün yeterli doz alıp almadığını saptamak için ayrıca DVH'larından elde edilen doz istatistikleri kullanıldı. Bunlar;

- 1) $V_{95} \Rightarrow$ Önerilen dozun % 95'ine veya daha fazlasına eşit doz alan volüm yüzdesi.
- 2) $D_{95} \Rightarrow$ Hedef volümün % 95'inin aldığı doz (minimum doz)
- 3) $D_5 \Rightarrow$ Hedef volümün % 5'inden daha az bir kısmının aldığı doz (maksimum doz)

Her iki planda elde edilen doz istatistikleri Tablo 8 ve 9'de görülmektedir.

TABLO 8: Tedavi planlarında BTV-1 için bulunan değerlerin karşılaştırılması.

	V ₉₅	D ₉₅	D ₅
Standart plan	% 96	4850	5250
3- boyutlu serbest plan	% 100	4900	5300

TABLO 9: Tedavi planlarında BTV-3 için bulunan değerlerin karşılaştırılması.

	V ₉₅	D ₉₅	D ₅
Standart plan	% 96	6440	7420
3- boyutlu serbest plan	% 100	6860	7000

BTV-1 ve BTV-2 için her iki tedavi planına ait doz-volüm histogramlarından hesaplanan tümör kontrol olasılıkları (TCP) Tablo 10'da görülmektedir.

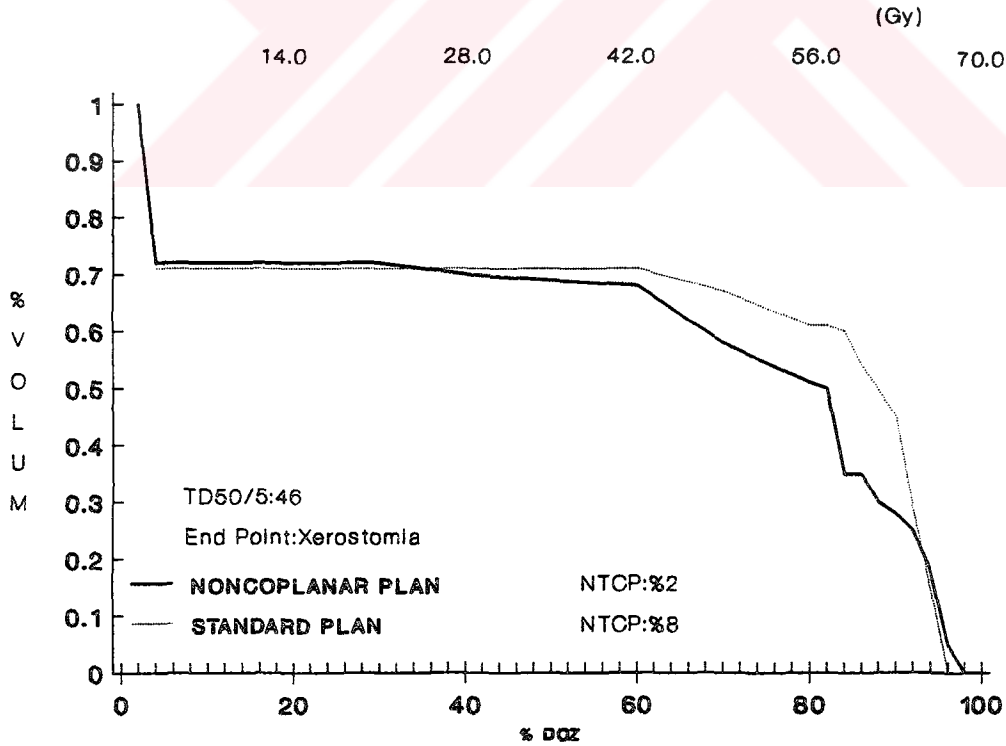
TABLO 10 : Tedavi planları için hesaplanan tümör kontrol olasılıkları (TCP)

	BTV-1	BTV-3
Standart plan	% 94.6	% 59
3- boyutlu serbest plan	% 94.8	% 64.7

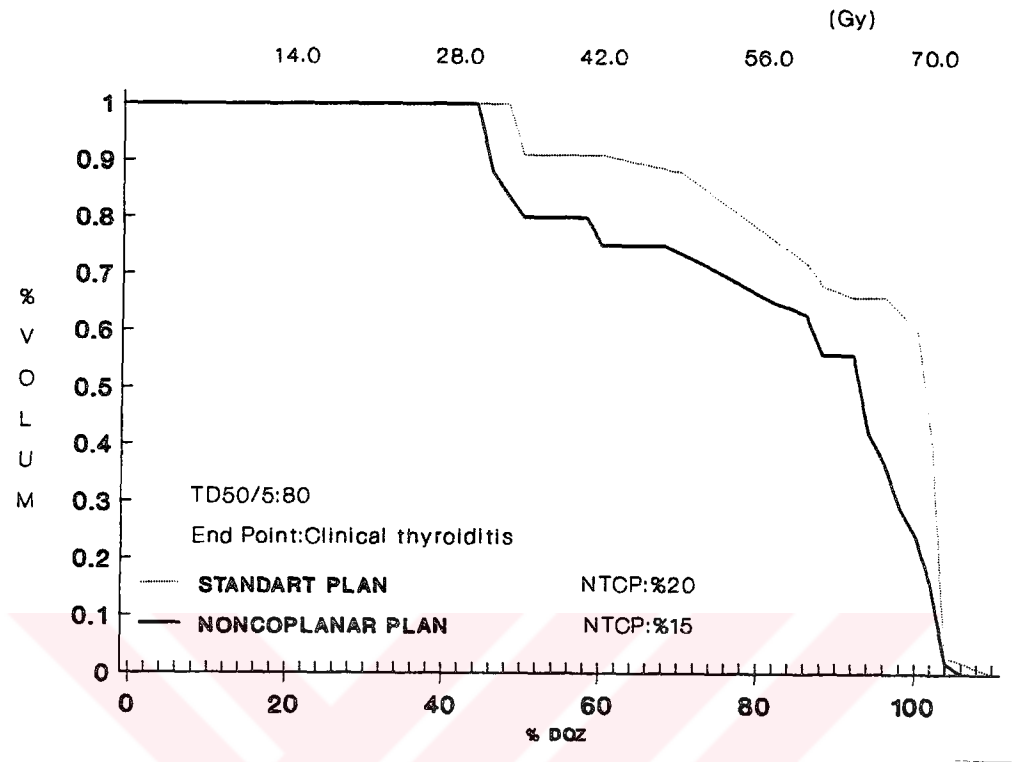
Tedavi alanı içerisinde bulunan normal dokularda, belirli bir komplikasyon olasılığı için belirli bir doz limiti söz konusudur (TD5/5 ve TD 50/5) ve bu dozu alan doku volümü de belirlenmiştir. En ideal tedavi planında bu sınır dozu veya daha azı, olabildiğince küçük bir doku volümüne verilir. Her doku için çizilen kümülatif doz-volüm histogramları karşılaştırılarak tedavi planları değerlendirilebilir. Yapılan tedavi planlarında tedavi alanına giren normal dokulardan spinal kord ve dış kulak incelendi, ancak aldıkları doz hiçbir zaman tolerans dozunu aşmaması nedeniyle planların değerlendirilmesinde rol oynamadı. Tedavi alanı içerisindeki diğer normal dokular olan parotis bezi, mandibula ve tiroid bezine ait doz-volüm histogramları her iki plan için eğriler üstüste gelecek şekilde çizildi ve Şekil 8'de görülmektedir.

ŞEKİL 8: Kritik normal dokulara ait doz-volüm histogramları (DVH)

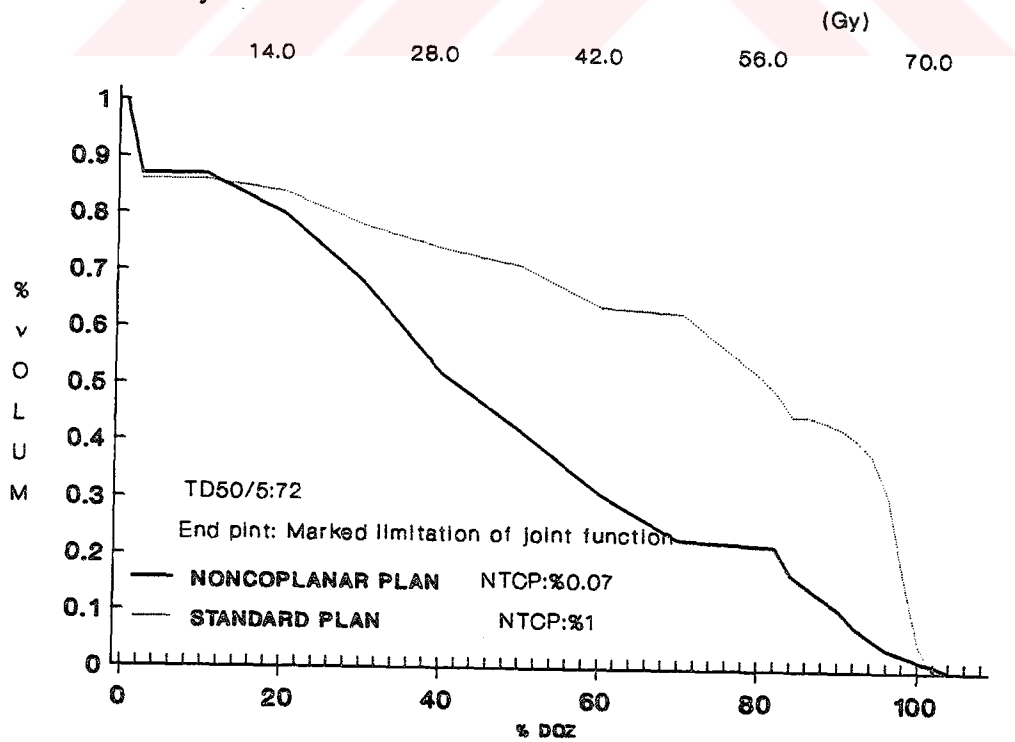
a) Parotis bezine ait DVH'1.



b) Tiroid bezine ait DVH'ı.



c) Mandibulaya ait DVH'ı.



Tedavi alanı içerisinde bulunan sağlam larinks b6lümüne ait doz-volüm histogramı, BTV-3 (tümör) için çizilen doz-volüm histogramının aynısıdır.

Doz-volüm histogramlarının interpolasyon metodu ile hesaplanan normal doku komplikasyon olasılıkları için bilinmesi gerekli olan parametreler ve bunların belirlenmesinde esas alınan komplikasyonlar Tablo 11'da gösterilmiştir (3).

TABLO 11: Normal dokulara ait doz sınırlayıcı komplikasyonlar ve bunlara uyan parametreler.

Organ	Komplikasyon	Vref.	n	m	TD 50 (Gy)
Larinks	Larinks ödemi	bütün organ	0.08	0.17	70
Larinks	Kartilaj nekrozu	bütün organ	0.11	0.075	80
Parotis	Kserostomi	bütün organ	0.70	0.18	46
Tiroid	Klinik tiroidit	bütün organ	0.22	0.26	80
TM eklem ve belirgin kısıtlılık	eklem fonksiyonunda bütün organ	bütün organ	0.07	0.10	72

n = komplikasyon olasılığının volüm bağımlılık parametresi

m = doza karşılık komplikasyon olasılığı eğrisini düzenleyen değer parametresi

Vref = TD50 için referans volüm

TD50 = referans volümün aldığı ve % 50 olasılıkla komplikasyona yol açan doz.

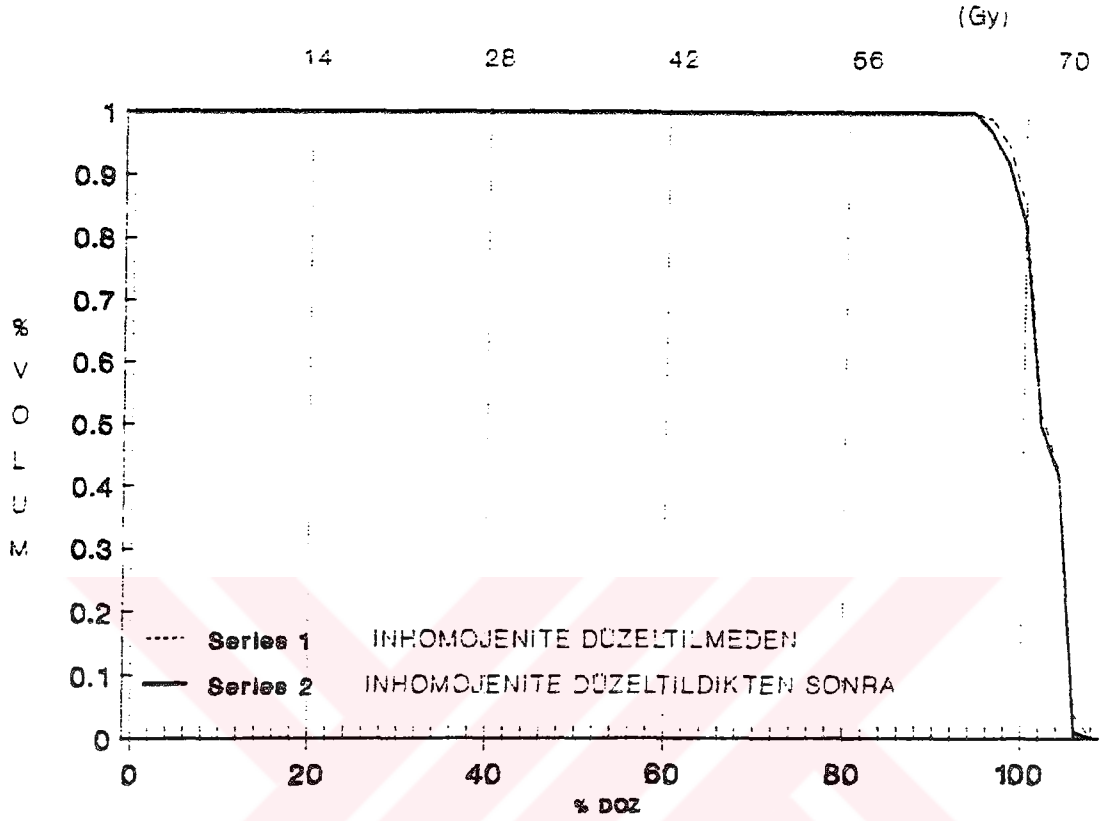
Bu parametreler ve doz volüm histogramları kullanılarak hesaplanan normal doku komplikasyon olasılıkları Tablo 12'de görülmektedir.

TABLO 11: Normal dokulara ait normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP)

	Standart plan	3- boyutlu serbest plan
Larinks ödem	% 56	% 52
Larinks (kartilaj nekrozu)	% 11	% 10
Parotis	% 8	% 2
Tiroid	% 20	% 15
Mandibula	% 1	% 0.07

Tümör, yani BTV-3 için yapılan 3- boyutlu serbest tedavi planı için, önce inhomojenite düzeltilmesi yapılmadan, doz-volüm histogramı çizildi. Daha sonra "Effective Path Length" metodu ile "pixel- by- pixel" inhomojenite düzeltilmesi yapıldı ⁽³⁸⁾. İnhomojenite düzeltildikten sonra çizilen doz-volüm histogramı, önceki ile üst üste gelecek şekilde çizildi ve Şekil 9'de görülmektedir.

ŞEKİL 9: 3- boyutlu serbest (nonkomplanar) planda BTV-3 için inhomojenite düzeltmesine ait doz-volüm histogramı.



Yapılan inhomojenite düzeltmesinin planlar üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı. Trakeadaki havanın değişkenliği nedeniyle tümör doz dağılımı üzerine olan etkisini tahmin etmek zordur. Yalnızca tedavi alanına giren küçük akciğer volümlerinde 1 Gy'lik doz artışı saptandı.

TARTIŞMA

Teknolojik gelişmelerin sonucu olarak 3- boyutlu bilgisayarlı tedavi planlamasının gündeme gelmesi oldukça yeni bir kavramdır. Bu konuda yapılan ve genellikle yöntemle ilişkili çalışmaları içeren yayınlar son on yıl içerisinde kısıtlı sayıda göze çarpmaktadır ve sonuçları, bu çalışmanın bulguları ile karşılaştırmalı değerlendirme yapmaya uygun olmayıp, daha çok yöntemi geliştirmeye yönelik sonuçlardır. Konuyla ilgili olarak yapılan en geniş ve sistematik çalışma, 1991 yılında sonuçları detaylı olarak yayınlanan çok merkezli bir gruba aittir ⁽³⁹⁾. National Cancer Institute tarafından 1984 yılında, yüksek enerjili foton ile eksternal ışın tedavi planlaması amacı ile, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki dört büyük kanser merkezinin oluşturduğu "Photon Treatment Planing Collaborative Working Group" kuruldu. Her merkez ayrı ayrı, vücuttaki sekiz ayrı bölge için ve her vücut bölgesi için seçilmiş aynı hasta üzerinde olmak üzere, 3- boyutlu teknolojinin kullanıldığı ve kullanılmadığı çok sayıda tedavi planlamaları yaparak bunları değerlendirmişlerdir.

Aynı çalışma çerçevesinde bu dört kanser merkezinde larinks karsinomu olan iki hasta için geleneksel, 3- boyutlu standart, 3- boyutlu serbest (unconstrained), konvansiyonel ve diğerleri olmak üzere toplam 30 tedavi planı yapılmıştır ⁽⁴⁾. Bu planlar değerlendirilerek ortak bir puanlama yöntemi⁽²⁹⁾ ile karşılaştırılmıştır. Standart tedavi planları ile 3- boyutlu serbest planlar karşılaştırıldığında elde edilen kümülatif doz-volüm histogramlarında hedef volümlerde 3- boyutlu serbest plan ile daha iyi doz homojenitesi gözlenmiştir. Ayrıca 3- boyutlu serbest planlar sayısal puanlama sistemi ile diğer planlara göre daha yüksek puanlar almışlardır. Bizim çalışmamızda da, çizilen doz- volüm histogramlarında, 3- boyutlu serbest plan ile hedef volümün tedavi volümü tarafından daha iyi kaplandığı görüldü ve daha homojen bir doz dağılımı elde edildi.

Çalışma grubunun doz istatistikleri ile yaptığı değerlendirmede 3- boyutlu serbest plan ile hedef volümün daha büyük kısmında önerilen total doza daha yakın ve daha dar aralıklı bir doz dağılımı elde edildiği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da aynı sonuç alındı. 3- boyutlu serbest plan ile hedef volümün aldığı minimum ve maksimum dozlar, istenen

doza daha yakın olacak şekilde dar bir doz aralığı gösterdi ve bu doz aralığının hedef volümün tamamını (% 100) kapladığı gözlemlendi.

Richter ve arkadaşlarının (4), larinks ve farinks için sadece santral eksenenden geçen transvers kesitleri kullanarak yaptıkları tedavi planlanmasında 60 planın sadece 10'unda diğer kesitlerde hedef volümün yeterince kaplandığı gösterilmiştir. Böylece, santral eksenenden geçen transvers kesitin altında ve üstünde kalan kesitlerdeki hedef volümlerin bilinmesinin, doğru tedavi planlaması için gerekli olduğu bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada hedef volümler için hesaplanan tümör kontrol olasılıkları (TCP) 3- boyutlu serbest plan ile standart tedavi planına göre biraz daha yüksek bulundu. İlgili yayınlarda larinks bölgesi için hesaplanmış tümör kontrol olasılıkları bulunmadığından karşılaştırma yapılamadı.

Tedavi alanı içerisinde bulunan normal dokulardan spinal kord, mandibula ve dış kulak değerlendirildiğinde aldıkları dozlar tolerans dozlarını aşmaması nedeniyle planların değerlendirilmesinde rol oynamadılar. Diğer normal dokular (tiroid, sağlam larinks ve parotis bezi) doz-volüm histogramları ve normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP) ile değerlendirildiğinde, 3- boyutlu serbest plan ile standart tedavi planına göre daha düşük komplikasyon olasılıkları bulundu, ancak bu dokularda komplikasyon olasılığını elimine edecek derecede dozları düşürmek mümkün olmadı. Tiroid bezinin yerleşim bölgesinin primer tümöre olan yakınlığı nedeniyle, her iki tedavi planında da yüksek doz almasına rağmen, oluşacak komplikasyonun klinik açıdan çok önemli olmaması sebebiyle doz kısıtlayıcı değildir. Doz kısıtlayıcı olarak düşünülen iki önemli doku, parotis bezi ve sağlam larinks dokusudur. 3- boyutlu serbest planlama ile parotis için kserostomi olasılığı % 8'den (standart planlama ile) % 2'ye düşürülmüştür. Sağlam larinks için, normal dokunun aldığı doz tümör ile aynı olması nedeniyle (6860-7000 cGy) larinks ödemi olasılığı oldukça yüksektir. (Bununla birlikte, larinkste kartilaj nekrozu için bilinen tolerans dozuna (7700 Gy) çıkmadığından ötürü, bu komplikasyonun görülme olasılığı daha düşüktür. Çalışma grubunun (Collaborative Working Group) (4) larinks bölgesi için yaptığı planlarda normal dokular için aldığı sonuçlar, bizim sonuçlarımız ile benzerlik göstermektedir. Ancak, larinks karsinomalı ikinci hastada parotis bezine

yakın bir bölgede lokalizasyon gösteren klinik olarak belirgin lenfadenopati bulunması nedeniyle bu bölge biyolojik hedef volüm - 2 (BTV-2) olarak nitelendirilmiş ve total doz 7000 cGy'e çıkılacak şekilde tedavi planlanmıştır. Bu sebeple bu hastada parotisin aldığı dozlar daha yüksek bulunmuştur.

Çalışma grubunun, özellikle larinks içerisindeki havanın doz dağılımına yansiyabilecek olan etkisini düşünerek yaptığı inhomojenite düzeltmelerinin sonucunda hiç bir değişiklik bulunmamıştır. Bizim 3-boyutlu serbest planda yaptığımız inhomojenite düzeltmesinin de hedef volümdeki doz dağılımına hiçbir etkisi saptanmadı. Günümüzde kullanılan doz hesaplama modellerinde saçılan foton ve elektronların transportu dikkate alınmamaktadır. Bu etkiler, özellikle, küçük alanlar ve hava boşluğu olan bölgeler için önemlidir. Bu nedenle hava ile yumuşak doku arasındaki (örn. ventrikül- gerçek kord) doz dağılımı tam olarak değerlendirilemez ⁽¹⁰⁾.

Çok merkezli çalışma grubunun, sekiz ayrı vücut bölgesinde çalışma ve değerlendirme yöntemlerini de sorgulayarak yaptıkları bir seri araştırmanın sonucunda bazı yöntemlerin değeri anlaşılmış, ancak bazıları hakkında belirsizlikler ortaya çıkmıştır. Buna göre, 3- boyutlu görüntüleme olanağı, tedavi planlaması için çok önemli bir avantajdır ⁽³³⁾. Doktora ve fizikçiye, tümör ile normal doku arasındaki ilişkiyi daha iyi anlama ve uygulanan tedavinin yeterliliği konusunda güven duyma olanağını verir. Ayrıca, uygun tedavi boyutları, açıklığı, ışınlar, bloklar ve kompensatörlerin tasarımı için 3- boyutlu görüntüleme bilgilerinin kullanılması, farklı tedavi tekniklerinin geliştirilmesini sağlar.

Bilgisayar tarafından optimize edilen doz dağılımları, deneyimli bir planlamacı tarafından elde edilen doz dağılımları ile karşılaştırıldığında, hem daha iyi sonuçlar bulunmuş hem de bu sonuçlar için harcanan zamanın bilgisayar ile daha kısa olduğu gözlenmiştir ⁽³²⁾.

3- boyutlu doz dağılımları, 3- boyutlu doz görüntülemelerini ve keyfi alınan kesitlerdeki doz görüntülemelerini oluşturmak için kullanılabilir ve böylece tümörün kaplanması ve normal dokuların korunması bakımından tedavi planının yeterliliği değerlendirilir ⁽³⁶⁾. Bu doz görüntüleri sayesinde lokal kontroldeki başarısızlıkların ve gözlenen

komplikasyon insidansının nedenleri bulunarak tedavi planının düzeltilmesi sağlanır.

3- boyutlu tedavi planlaması ile ilgili kısıtlı sayıdaki deneyimlerle bile açık bir şekilde ortaya çıkan gerçek, 3- boyutlu doz hesaplamalarının çok uzun zaman aldığı ve tedavi planlarının içindeki birbiri ile etkileşimli modifikasyonların pratik olmadığıdır. Yapılan çalışmalarda, teorik olarak üstünlüğü saptanan 3- boyutlu serbest planların pratikte hastalara uygulanmadığı, çünkü genellikle doz hesaplamalarının yapıldığı süre içerisinde, hastaların standart tedavi planı ile tedaviye alındığı belirtilmektedir ⁽⁴⁾. Bu durum bizim çalışmamız için de geçerlidir. Bu sistemlerin klinikte rutin olarak kullanılabilmesi için hızının artırılması gerekecektir. Ayrıca, 3- boyutlu veriler, genellikle, o kadar boldur ki, bir seri 2 veya 3- boyutlu görüntüleme ile bir planın uygunluğunun diğerinden üstün olduğu hakkında kesin sonuçlara varmak güç bir iştir. Bu sorunun muhtemel çözümü, 3- boyutlu tedavi planlarının bilgisayar yardımıyla optimizasyonudur ⁽¹⁾. Bazı merkezlerde bu konu ile ilgili ilerlemeler elde edilmektedir. Bütün bu zorluklara rağmen, özel amaçlı "chip" lerin ve "hardware" lerin geliştirdiği, güçlü "parallel processor" ve "array processor" ların kullanıldığı, yüksek kapasiteli depolamanın mümkün olduğu yeni kuşak bilgisayarların gelişmesi ile daha doğru ve hızlı 3- boyutlu doz hesaplamalarının yapılması yakın gelecekte beklenmektedir ⁽³⁶⁾.

Çalışma grubunun doku inhomojeniteleri ile ilgili olarak yaptığı çalışmada, homojen ve heterojen planlar arasındaki en büyük farklılık akciğerde meydana gelmiştir ⁽⁹⁾. İnomojeniteler dikkate alındığında bu bölgedeki hedef dozunda 4 Gy'e varan değişiklikler olmuştur. Diğer vücut bölgeleri için bu farklılıklar gözlenmemiştir ^(38, 9). Bununla birlikte, heterojenitelerin dikkate alınmasında bilgisayarlı tomografi verileri kullanıldığı zaman bile doz hesaplamalarında belirsizlikler mevcuttur. Algoritmaların hiçbirisi, hava boşluklarının yakınında ölçülen doz farklılıklarını ve doku aralıklarında ve akciğerlerdeki elektron dengesizliklerini doğru olarak hesaplayamamaktadır ⁽³⁸⁾. Örneğin, nazofarenks bölgesi için % 20'ye varan doz farklılıklarını gösteren yayınlar ⁽⁴³⁾ bulunmasına rağmen, çok merkezli çalışmada ⁽¹⁵⁾ homojen ve heterojen hesaplamalar arasında çok küçük bir farklılık bulunmuştur.

Elektron transportu hesaplamalarının inhomojenite düzeltmeleri ile birleştirilmesi için çaba gösterilmelidir ve böylece, yakın gelecekte, gelişen bilgisayar teknolojisinin yardımı ile bu hesaplama sorununun üstesinden gelineceği umulmaktadır.

Çok merkezli çalışma grubunun yayınladığı raporlarda, planların değerlendirilme yöntemleri de incelenmiştir. Kümülatif doz-volüm histogramlarının, ışınlanan volüm içerisindeki doz dağılımını bir bakışta özetleyen çok kullanışlı bir araç olduğu bilinmektedir ⁽²⁹⁾. DVH'ları sıcak ve soğuk alanların varlığı ve boyutları hakkında bilgi vermelerine rağmen, bu alanların anatomik yapı içerisindeki yerleşim bölgesinin veya bir veya birkaç alanın birleşme bölgesindeki sıcak noktanın varlığını göstermezler ⁽⁷⁾. DVH'ları ile ilgili bir diğer kısıtlayıcı faktör ise, grafiğin açıklanmasının daha çok subjektif olması ve histogramlar arasındaki küçük farklılıkların kapsamının günümüzde pek anlaşılammış olmasıdır. Bu durum, planların karşılaştırılması sırasında TCP ve NTCP gibi sayısal puanlama yöntemlerinin sağladığı objektif değerlendirmelerin değerini belirginleştirmektedir. TCP ve NTCP değerlerinin hesaplanması önemli farklılıklarla sonuçlandığı zamanlarda DVH'ları, alan düzenlemelerinin karmaşıklığını yansıtmazlar ve doz dağılımlarının aksine, DVH larından bu karmaşıklık anlaşılabilir ⁽⁷⁾.

3- boyutlu doz dağılımından çıkarılan V_{95} , D_{95} ve D_5 gibi özel doz istatistikleri de hem tümör hem de normal dokuların aldığı dozun değerlendirilmesinde çok kullanışlı bulunmuşlardır ⁽²⁹⁾.

Yapılan çalışmalarda hesaplanan TCP ve NTCP değerleri, klinik izlenimlerle çok uyumlu bulunmuştur ⁽²⁹⁾. Hesaplama kullanılan modellerin geliştirilmesi ve diğer ogranlara genişletilebilmesi için daha ileri çalışmalar gereklidir. Bu çalışmaların büyük bir öncelikle sürdürülmesi gerektiği düşünülmektedir. Eğer güvenilir bulunursa TCP ve NTCP'lerin hesaplanması, bir planın çok yeterli bir şekilde ölçümünü sağlayabilir ve hem klinisyeni potansiyel hatalara karşı uyarmak hem de bazı organların daha iyi gözden geçirilmesi için olan gereksinimi ortadan kaldırmakta kullanılabilir. Hesaplanan TCP ve NTCP lerin kullanılmasında yararlanılacak uygun ağırlık sistemini saptamak için çalışmalara da acilen gereksinim vardır, böylece hesaplanan TCP ve NTCP değerleri optimizasyon algoritmaları ile birleştirilebilir ⁽²⁹⁾. Uzun zaman içerisinde düşünülecek

olursa, 3- boyutlu teknikler ile planlandıktan sonra ışınlanan hastaların hem tümör kontrolü hem de normal doku komplikasyonları bakımından izlenmesi, daha doğru TCP ve NTCP hesaplamalarının üretilebileceği sağlam bir veri temeli sağlayabilir.

Çok merkezli grubun çalışmasında ⁽²⁹⁾, 3- boyutlu serbest planlar ile standart tedavi planına göre çok daha iyi doz dağılımları elde edilmiş olmasına rağmen, bazı 3- boyutlu serbest planlarda hedef volümlerde daha düşük ve normal dokularda daha yüksek dozlar bulunmuştur. Bu sonuç aynı zamanda uygulanan sistemlerin hiçbirisinde bir optimizasyon algoritması bulunmamasının da göze çarpmasına neden olur. Bu sonucun nedeni, katılımcı merkezlerde uygulanan standart tekniklerdeki yüksek deneyim ve bilgi düzeyi olabilir. Ayrıca standart planlar yapılırken, 3- boyutlu planlama sistemlerinin birçok yeteneklerinden (anatomik yapıların belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi görüntülerinin ve sahaya uyan blokların tasarımında Beam's Eye View perspektifinin kullanılması gibi) faydalanılmıştır.

Sistemin eksikliklerinden birisi, başlangıçta birçok 3- boyutlu tedavi planlama sistemlerinin eksternal foton ışını terapisi için geliştirilmiş olmasıdır ⁽³⁵⁾. Bununla birlikte, bir çok hasta foton, elektron ve radyoaktif implantlar gibi kombine modaliteler ile tedavi edilirler. Bu şekilde iki ayrı tedavi şekli kullanıldığında, bir planın başarısı diğerinin doz dağılımına ve uygunluğuna bağlı olacaktır. Bu nedenle, 3- boyutlu planlama sistemlerinin, belki de, uygun bir yolla, her tedavi şekli ile uygulanan doz oranını göstererek, diğer modaliteleri görüntülemesi ve birleştirmesi gerekmektedir.

Çalışma grubunun ⁽⁴³⁾, 3- boyutlu tedavi planlama sistemi ile ilgili saptadığı belirsizliklerden birisi de tedavi alanlarının kesişme bölgesinde seçilecek tekniğin netlik kazanmamış olmasıdır. Ayrıca, doku kompan-satörlerinin potansiyel öneminin değerlendirilmesi, klinisyenlerin planlama sırasındaki kararlarının çeşitliliği ve kişiden kişiye değişkenliği, tedavinin doğruluğunun onaylanması ve hastanın günlük tedaviye alınma şeklindeki (set up) değişiklikler ile ilgili belirsizlikler mevcuttur. Kullanılan tedavi planlama sistemleri bu belirsizlik sorununa hitap etmemektedir, bu nedenle çözümlenelerde yararlanılan tekniklerin geliştirilmesi ve genişletilmesi gerekir.

Bizim yaptığımız çalışmada da bu belirsizlikler nedeniyle larinks kanserinin radyoterapisi sırasında elde edilen doz dağılımının belirlenmesinde önemli olabilecek bazı konuların üzerinde durulmadı. Örneğin, kama filtreli lateral alanlar kullanıldığında ön komissürdeki doz eksikliğini kapatmak için cilt üzerinde bolus kullanılması denenmedi. Boyundaki tedavi alanları ile ön supraklavikuler alanın birleşme bölgesinde çıkabilecek sorunlar da sorgulanmadı.

Sonuç olarak, supraglottik larinks karsinomu olan bir hastada dene- nen 3- boyutlu serbest tedavi planlaması, standart tedavi planlamasına göre daha üstün bulundu. Dünyada belirli merkezlerde yapılan az sayıda çalışma ile uyumlu olan bu durum, bazı yeni teknolojik gelişmelerin tedavi planlamasında kullanılmasının sonucudur. Görüntüleme teknikle- rinin daha da iyileştirilmesi, 3- boyutlu planlama programlarının daha basit ve hızlı bir hale gelmesi, bu konudaki belirsizliklerin giderilmesi amacıyla yapılan çalışmaların genişletilmesi sistem ile ilgili güçlükleri yenmek için gereklidir. Planlama sistemini kullanan kişilerin bu konuda deneyim kazanması da, uygulama rahatlığı sağlayacaktır. Yapılan plan- ların uygulanabilirliği sağlandıktan sonra bu hastaların, tümör kontrolü ve normal doku komplikasyonları açısından klinik olarak takipleri ile, uzun sürede, sonuçları pekiştirmek mümkün olabilir. Bu konuda yapılacak çalışmalarla, hasta tedavisinde elde edilecek ustalık ve ilerleme- lerin daha da artacağına inanıyoruz.

Ö Z E T

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, teknolojik gelişmelerin sonucu olarak radyasyon tedavisinde kullanılmaya başlanan üç - boyutlu tedavi planlama bilgisayar sisteminin başarısını değerlendirmek amacı ile erken evre larinks kanseri olan bir hastada tedavi planlaması yapıldı. Yapılan 3- boyutlu serbest plan, alışlagelmiş standart tedavi planı ile özel değerlendirme yöntemleri kullanılarak karşılaştırıldı. 3- boyutlu serbest plan ile hedef volümlerde daha yeterli ve daha homojen bir doz dağılımı elde edildi. Tümör kontrol olasılıklarında minimal iyileşme ile birlikte normal doku komplikasyon olasılıkları kabul edilebilir düzeyde kaldı. Sistem ile ilgili eksiklik ve belirsizliklerin giderilmesi ile birlikte, bu yöntem ideal tedavi planlamasına ulaşmak için önemli bir adımdır.

KAYNAKLAR

1. Agren A., Brahme A., Turesson I.; Optimization of uncomplicated control for head and neck tumors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 19; 1077-1085; 1990.
2. Bjarngard B. E , Optimization in radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2; 381-382; 1977.
3. Burman C., Kutcher G.J., Emami B., Goitein M; Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 21; 123-135; 1991.
4. Wang C. C.; Treatment of glottic carcinoma by megavoltage radiation therapy and results. *Radiology* 120; 157-163; 1974.
5. De Vita U. T., Hellman Jr. S., Rosenberg S. A.; Principles of radiation therapy, *CANCER P.P. of Oncology*, J. B. Lippincott Comp. Phil, pg : 272; 1989.
6. De Vita V. T., Hellman Jr. S., Rosenberg S. A; *Cancer of the head and neck. Cancer P.P. of Oncology*, J. B. Lippincott Comp. Phil., pg : 540-545; 1989.
7. Drzymala R. E., Mohan R., Brewster L., Chu J., et al.; Dose - volume histograms. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 21; 71-78; 1991.
8. Emami B., Lyman J., Brown A., Coia L, et al.; Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation *Int. J. Radiaton Oncology Biol. Phys.* 21; 109-122, 1991.
9. Emami B., Purdy J.A., Manolis J., Barest G., et al.; Three - dimensional treatment planning for lung cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 21; 217-227; 1991.
10. Epp E.R., Boyer A.L., Doppke K.; Underdosing of lesions resulting from lack of electronic equilibrium in upper respiratory air cavities irradiated by 10 MV x- ray beams. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2; 613-169; 1977.

11. Fu K., Woodhouse R., Quivey J., Phillips T., et al.; The significance of laryngeal edema following radiotherapy of the vocal cord. *Cancer* 49; 655-658; 1982.
12. Geise R.A., Mc Cullough E. C.; The use of CT scanners in megavoltage photon-beam therapy planning. *Radiology* 124; 133-141; 1977.
13. Goitein M. ; The probability of controlling an inhomogeneously irradiated tumor. Report of working group on the evaluation of treatment planning for particle beam radiotherapy, National Cancer Institute, September 1987.
14. Kutcher G.T., Burman C., Brewster L., Goitein M., Mohan R.; Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 21; 137-146; 1991.
15. Kutcher G. J., Fuks Z., Brenner H., Brown A.P., et al.; Three-dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 21; 169-182; 1991.
16. Lyman J.T.; Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res.* 104; 13-19; 1985.
17. Lyman J.T. , Wolbarst A.B.; Optimization of radiation therapy, III: A method of assesive complication probabilities from dose-volume histograms. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 13; 103-109; 1987.
18. Lyman J.T., Wolbarst A. B.; Optimization of radiation therapy IV: A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int. J. Radiation Oncology biol. Phys.* 17; 433-436; 1989.
19. Mackie T. R., Scrimger J.W., Battista J.J. ; A convolution method of calculating dose for 15-MV x-rays. *Med. Phys.* 12; 188; 1985.
20. Maciejewski B., Preuss-Bayer 6., Trott K.; The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int. J. Radiation Oncology biol. Phys.* 9; 321-328; 1983.

21. Mancuso A., Hanafee W., Juillard G., Winter J. et al.; The role of computed tomography in the management of cancer of the larynx. *Radiology* 124; 243-249; 1977.
22. Mc Cullough E.C.; Potentials of computed tomography in radiation therapy treatment planning. *Radiology* 129; 765-678; 1978.
23. Mc Donald S.C., Rubin P.; Optimization of external beam radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2; 307-317; 1977.
24. Mendenhall W.M., Parsons J.T., Stringer S.P., Cassisi N.J., Million R.R.; Carcinoma of the supraglottic larynx: A basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. *Head Neck* 12; 204-209; 1990.
25. Mira J.G.; Wescott W.B., Sturke E.N., Shannon I.L.; Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 7; 5341-5353; 1981.
26. Mohan R., Chui C., Lidofsky L.; Differential pencil beam dose computation model for photons. *Med. Phys.* 14; 70; 1987.
27. Moss W.T. ; The endolarynx and hypopharynx. *Radiation Oncology R, T, R.* , The C.V. Mosby Company, pg : 232-253, 1989.
28. Mossman K., Shatzman a., Chencharick J.; Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 8; 991-998; 1982.
29. Munzenrider J.E., Brown A.P., Chu J.C., Coia L.R, et al.; Numerical scoring of treatment plans. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 21; 147-163; 1991.
30. Murray C., Henson J., Daley T., Zimmerman S.; Radiation necrosis of the mandible: A 10-year study. Part I : Factors influencing the onset of necrosis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 6; 543-548; 1980.
31. Murray C., Henson J., Daley T., Zimmerman S.; Radiation necrosis of the mandible: A 10-year study. Part II: Dental factors; onset; duration and management of necrosis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 6; 549-553; 1980.

32. Myers E.N., Suen J.Y.; General principles of radiation therapy for head and neck cancer. *Cancer of the Head and Neck*, Churchill Livingstone NY, E., L, M. pg : 159-175, 1989.
33. Perez C.A., Brady L.W.; Late effects of cancer treatment: Radiation and drug toxicity. P.P. of *Radiation Oncology*, J.B. Lippincott Comp. Phil. pg: 151-156; 1992.
34. Perez C.A, Brady L.W.; Larynx. PP of *Radiation oncology*, J.B. Lippincott Comp. Phil. pg : 740-761, 1992.
35. Photon Treatment Planning Collaborative Working Group; Three- dimensional display in planning radiation therapy : a clinical perspective. *Int. J. Radiation Oncology. Biol Phys.* 21; 79-89; 1991.
36. Photon Treatment Planning Collaborative Working Group; Three- dimensional dose calculations for radiation treatment planning., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 21; 25-36; 1991.
37. Photon Treatment Planning Collaborative Working Group; State-of-the- art of external photon beam radiation treatment planning. *Int. J. Radiation Oncology biol. Phys.* 21; 9-23; 1991.
38. Photon Treatment Planing Collaborative Working Group; Role of inhomogeneity corrections in three-dimensional photon treatment planning. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 21; 59-69; 1991.
39. Photon Treatment Planing Collaborative Working Group; The clinical three- dimensional treatment planning studies: A prologue. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 21; 165-167; 1991.
40. Purdy J. A., Wong J.W, Harms W. B., Emami B., Matthews J. W.; State of the art of high energy photon treatment planing. *Front. Radiat. Ther Oncol.* 21; 4-24; 1987.
41. Silver C. E.; Radiation therapy in the management of early laryngeal and pyriform sinus cancer. *Laryngeal Cancer*, Thieme Medical Publishers, Inc, NY., pg: 106-118, 1991.

42. Stell P. M., Morrison M. D.; Radiation necrosis of the larynx : Etiology and management. Arch. Otolaryngol. 98; 111-113 ; 1973.
43. Urie M. M., Gotein M., Doppke K., Kutcher J. G., et al. : The role of uncertainty analysis in treatment planning. Int J. Radiation Oncology Biol. Phys. 21; 91-107; 1991.
44. Wanp C. C. ; Treatment of glottic carcinoma by megavoltage radiation therapy and results. Radiology 120; 157-163; 1974.
45. Weems D. H., Mendenhall W. M., Parsons J. T., Cassisi N. J., Million R. R. ; Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx treated with surgery and/or radiation therapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 13;1483; 1987.
46. Wolbarst A. B. ; Optimization of radiation therapy II. The critical voxel model. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 10 ; 714 - 745; 1984.