

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak

Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

(DOKTORA TEZİ)

**YOĞUNLUK AYARLI VE ARK RADYOTERAPİ UYGULANAN
BAŞ-BOYUN KANSERİ TANILI HASTALARDA HEDEF VE
RİSKLİ ORGANLARDAKİ DEĞİŞİMİN RETROSPEKTİF
ARAŞTIRILMASI**

İBRAHİM MERAL

PROF. DR. HATİCE BİLGE BECERİR

TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

SAĞLIK FİZİĞİ

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI**DOKTORA TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Sağlık Fiziyi Bilim Dalı Programında Doktora öğrencisi İbrahim MERAL tarafından Prof.Dr.Hatice Bilge BECERİR'in danışmanlığında hazırlanan "Yoğunluk Ayarlı ve Ark Radyoterapi Uygulanan Baş-Boyun Kanseri Tanılı Hastalarda Hedef ve Riskli Organlardaki Değişimin Rektrospektif Araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 06 /09/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Prof.Dr.Rasim MERAL
İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü
Klinik Onkoloji Anabilim Dalı



Jüri-Danışman

Prof.Dr.Hatice Bilge BECERİR
İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü
Temel Onkoloji Anabilim Dalı



Jüri

Doç.Dr.Hilal ACAR DEMİR
İstanbul Medipol Üniversitesi
Tıp Fak.Radyoterapi Bölümü



Jüri

Dr.Öğr.Üyesi Aydın ÇAKIR
İstanbul Bilgi Üniversitesi
Sağlık Meslek Yüksek Okulu
Radyoterapi Bölümü



Jüri

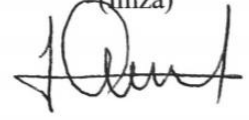
Dr.Öğr.Üyesi Murat OKUTAN
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü
Temel Onkoloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

İbrahim Meral

(İmza)



ITHAF

Anneme ve Babama ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında değerli bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım ve her türlü yardımı esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Hatice Bilge BECERİR'e

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği olanaklarını kullanımına sunan Klinik şefi Sayın Uzm. Dr. Süleyman ALTIN'a

Hasta konturlamasını yapan ve tıbbi konularda bilgilerine başvurduğum Sayın Uzm. Dr. M. Yakup BÜYÜKPOLAT'a

Çalışma verilerinin istatistiğini yaparken bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Uzm. Dr. Bekir Erene

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	II
BEYAN.....	III
İTHAF.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LISTESİ.....	IX
ŞEKİLLER LISTESİ.....	XI
SEMBOLLER / KİSALTMALAR LISTESİ.....	XIII
ÖZET.....	XV
ABSTRACT.....	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Baş-Boyun Kanseri.....	4
2.1.1. Nazofarinks Kanseri.....	4
2.1.2. Nazofarinks Anatomisi.....	5
2.1.3. Patolojik Sınıflama.....	6
2.1.4. Evreleme.....	6
2.1.5. Nazofarinks Kanserinin Tedavisi.....	8
2.2. Radyoterapi Tekniklerindeki Gelişmeler.....	8
2.3. Tedavi Planlamasındaki Gelişmeler.....	10
2.3.1.2 Boyut (2B) Planlama.....	10
2.3.2. Nazofarinks Kanserinde 2 Boyutlu Radyoterapi.....	12
2.3.3.3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT).....	12
2.3.4. Nazofarinks Kanserinin 3B-KRT Uygulaması.....	14
2.3.5. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT)....	16
2.3.5.1. Sabit Gantry Açılı IMRT.....	16
2.3.5.2. Rotasyonel IMRT.....	18
2.3.6. Nazofarinks Kanseri Tedavisinde IMRT Uygulamaları.....	20
2.3.7. Görüntü Kılavuzlu Radyoterapi (Image Guided Radiation Therapy, IGRT)...	22
2.3.8. Stereotaktik Radyocirerhi/ Radyoterapi.....	24

2.3.9. Solunum Kontrollü Radyoterapi.....	25
2.3.10. Adaptif Radyoterapi (ART).....	26
2.3.11. Baş Boyun Tümörlerinde Adaptif Radyoterapi.....	29
2.4. Radyoterapi Uygulanması.....	30
2.4.1. Hasta Sabitleme (İmmobilizasyon).....	31
2.4.2. Görüntüleme.....	32
2.4.3. Tedavi Planlaması.....	32
2.4.3.1. Tedavi Hacimlerinin Tanımlanması.....	32
a- Görünür Tümör Hacmi (GTV):.....	33
b- Klinik Tedavi Hacim (CTV).....	34
c- İç Hedef Marjı (internal target margin-IM).....	34
d-Set-Up Marjı (SM).....	33
e- Planlanan Tedavi Hacim (PTV).....	34
f- Tedavi Hacmi (TV).....	34
g-Işınlanan Hacim (IV):.....	35
h-Riskli Organ (OAR):.....	35
i-Planlanan Riskli Organ Hacmi (PRV):.....	35
2.4.3.2. Tedavi Tekniği Seçimi ve Optimizasyon.....	35
2.4.3.3. Plan Değerlendirme.....	36
2.4.3.4. Tedavi Öncesi Kalite Kontrol (QA).....	36
2.4.3.5. Tedavi Uygulanması.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Araç ve Gereçler.....	38
3.1.1. Philips Brilliance Big Bore CT.....	38
3.1.2. Varian Trilogy® Lineer Hızlandırıcı.....	39
3.1.3. Varian Eclipse® Tedavi Planlama Sistemi.....	40
3.2. Yöntem.....	42
3.2.1. CT-sim'de Yapılan İşlemler:.....	43
3.2.2. Bilgisayarlı Tedavi Planlama Sisteminde Yapılan İşlemler.....	43
3.2.2.1. Hacim Tanımlamaları.....	43
3.2.2.2. Hastalara Uygulanan Tedavi Plan Oluşturulması.....	45
3.2.2.3. Adaptif ve Hibrit Planlama Aşaması.....	46
3.2.3. Veri Toplanması.....	47

3.2.3.1. Hacimsel Veri Toplanması.....	47
3.2.3.2. Dozimetrik Verilerin Elde Edilmesi.....	49
3.2.4. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. GTV-tm, GTV-lap, İpsilateral ve Contralateral Parotis Hacimlerindeki Değişim	51
4.2. Boyun Çap Genişliğindeki Değişim.....	53
4.3. Dozimetrik Değişikliklerin Değerlendirilmesi.....	54
4.3.1. Tedavi hacimlerindeki doz değişimi.....	54
4.3.2. Spinal kord ve beyin sapındaki doz değişimi.....	55
4.3.3. Parotisin bezlerinin doz değerlerinin değişimi.....	56
5. TARTIŞMA.....	59
KAYNAKLAR.....	67
HAM VERİLER.....	70
ETİK KURUL KARARI.....	80
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	83

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2- 1: A; Tümör-lenfatik-metastaz(TNM) tanımlaması ve B; nazofarinks tümör evrelemesi	7
Tablo 2- 2: Nazofarinks radyoterapi planlamasında kullanılan bazı hacimlerin hedef doz değerleri.....	21
Tablo 2- 3: Organ hareket değerleri (26).....	25
Tablo 3- 1: Çalışmaya dahil olan hastaların özellikleri.....	42
Tablo 3- 2: Birincil riskli organ doz sınırları.....	46
Tablo 3- 3: İkincil riskli organ doz sınırları.....	46
Tablo 4- 1: Hacimsel değişimlerin ortalama değerleri.....	51
Tablo 4- 2: CT ₀ görüntülerine göre CT ₁₅ ve CT ₂₅ görüntülerindeki hacimsel azalma.....	52
Tablo 4- 3: CT ₁₅ görüntülerine göre CT ₂₅ görüntülerindeki hacimsel azalma.....	52
Tablo 4- 4: Boyun çap değişimi.....	53
Tablo 4- 5: Boyun çap değişimi ile hacimsel değişim arasındaki ilişki.....	54
Tablo 4- 6: Tedavi hacimlerinin doz değişimi.....	54
Tablo 4- 7: Spinal kord ve beyin sapı ortalama maksimum doz değerleri. Maksimum doz değişimi anlamlı değildir.....	55
Tablo 4- 8: Planlardaki V ₄₈ ve V ₅₄ ortalama hacim değerleri.....	56
Tablo 4- 9: Boyun çap azalmasının spinal kord ve beyin sapı ortalama maksimum dozuna etkisi.....	56
Tablo 4- 10: İpsilateral ve contralateral parotis bezlerinin D-ortalama, D _{%50} ve V ₂₆ ortalama değerlerindeki değişim.....	57
Tablo 4- 11: İpsilateral ve contralateral parotis bezlerinin D-ortalama ve D _{%50} ortalama değerlerindeki oransal değişim.....	57

Tablo 4- 12: Boyun ap azalmasının parotis dozuna etkisi.....	58
---	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2- 1: İdeal TCP ve NTCP grafiği.....	3
Şekil 2- 2: Nazofarinks kanserinde lenf bölgelerin tutulma olasılığı.....	5
Şekil 2- 3: Nazofarinks anatomik görünümü.....	5
Şekil 2- 4: A) Cerrobond blok ve B) MLC.....	9
Şekil 2- 5: A) kontur alma aleti, B) kontur görüntüsü, C) izodoz dağılımı.....	11
Şekil 2- 6: 10x10 alan izodoz eğrileri A) 6MV ve B)18 MV.....	11
Şekil 2- 7: Nazofarinks kanseri 2B ışınlama tekniği (16).....	12
Şekil 2- 8: Konformal planlama (18).....	13
Şekil 2- 9: 5 alan 3B-KRT uygulaması A) faz 1 B) faz 2 ve C) faz 3.....	14
Şekil 2- 10: Şekil 2.10:A ve B 5)alan 3B-KRT uygulaması kullanılarak yapılan plan doz dağılımı, C) DVH grafiği.....	15
Şekil 2- 11: IMRT uygulama teknikleri.....	16
Şekil 2- 12: IMRT uygulaması (21).....	17
Şekil 2- 13: Step and Shoot gösterimi (18).....	17
Şekil 2- 14: Dinamik IMRT gösterimi (18).....	18
Şekil 2- 15: A) Cone beam ve B) Fan beam şematik gösterimi.....	18
Şekil 2- 16: Mimic kolimatör sistemi (23).....	19
Şekil 2- 17: Tomoterapinin şematik gösterimi (24).....	19
Şekil 2- 18: A)Eşit gantry açılı 9 alan IMRT planı ve doz dağılımı, B)IMRT plana ait DVH grafiği, C) 2 tam ark VMAT planı ve doz dağılımı ve D)VMAT plana ait DVH grafiği.....	22

Şekil 2-19: CBCT görüntü alma özelliği olan A)Varian Trilogy® ve B) Elekta Synergy® tedavi cihazları ve C)CBCT görüntüsü.....	23
Şekil 2-20: IGRT uygulama şeması.....	24
Şekil 2-21: Online adaptif radyoterapi.....	27
Şekil 2-22: Offline adaptif radyoterapi.....	27
Şekil 2-23: Adaptif plan iş akış şeması.....	29
Şekil 2-24: Radyoterapi uygulaması iş akış şeması.....	30
Şekil 2-25: ART uygulaması iş akış şeması.....	31
Şekil 2-26: Termoplastik maske yapımı.....	31
Şekil 2-27: A) PET ve B) MR görüntüleri.....	32
Şekil 2-28: Kontur çizimi.....	33
Şekil 2-29: Tedavi hacimlerinin şematik gösterimi.....	35
Şekil 3- 1: Bilgisayarlı Tomografi cihazı.....	38
Şekil 3-2: Varian lineer hızlandırıcısının kolimatör yapısı (34).....	39
Şekil 3-3: Varian Trilogy® lineer hızlandırıcı.....	40
Şekil 3-4: Işın demeti üzerindeki fiziksel etmenler.....	41
Şekil 3-5: Tedavi hacimleri.....	44
Şekil 3-6: GTV-tm hacmindeki değişim.....	48
Şekil 3-7: GTV-lap hacmindeki değişim.....	48
Şekil 3-8: Parotis hacmindeki değişim.....	48
Şekil 3-9: CT ₀ -CT ₁₅ 'deki sagittal kesit üzerindeki boyun çapının değişim.....	49
Şekil 3-10: CT ₀ -CT ₂₅ 'deki sagittal kesit üzerindeki boyun çapının değişim.....	50
Şekil 4- 1: Hacimsel değişim grafiği.....	53

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

TCP: Tümör Kontrol Olasılığını

NTCP: Normal Doku Komplikasyon Olasılığını

EBV: Epstein-Barr Virüsü

TPS: Tedavi Planlama Sistemleri

MLC: Çok Yapraklı Kolimatör (Multi Leaf Collimator)

TAR: Tissue-Air Ratio

TPR ve TMR: Tissue-Phantom Ratio ve Tissue-Maximum Ratio

SSD: Kaynak Cilt Mesafesi(Source Skin Distance)

SAD: Kaynak Eksen Mesafesi(Source-Axis *Distance*)

2B, 3B : 2 Boyut, 3 Boyut

TAR: Tesiue-air ratio

TPR:Tissue phantom ratio

CT: Bilgisayarlı Tomografi

3B-KRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

DVH: Doz Hacim Grafiği

DRR: Digitally Reconstructed Radiograph

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

IMRT:Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi(Intensity-modulated Radiotherapy)

IGRT: Görüntü Kılavuzlu Radyoterapi (Image Guided Radiationtherapy)

EPIDs: Elektronik portal görüntüleme

CBCT: Cone beam CT

SRS: Stereotaktik radyocerrahi

SRT: Stereotaktik radyoterapi

ART: Adaptif Radiation Therapy

DIR: Deformable image ragistration

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PRO: Progressive Resolution Optimizer

AAA: Anizotropik Analitik Algotirma

ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements

SIB: Simultaneous Integrated Boost



ÖZET

Meral İ. Yoğunluk Ayarlı ve Ark Radyoterapi Uygulanan Baş-boyun kanseri tanılı Hastalarda Hedef ve Riskli Organlardaki Değişimin Retrospektif araştırılması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2019.

Baş-boyun kanseri radyoterapisi 6-7 hafta sürer. Tedavi sırasında anatomik değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler tedavi hacminin düşük doz almasına ve riskli organların yüksek doz almasına neden olabilir.

Çalışmanın amacı, radyoterapi görmüş baş-boyun kanserli hastalarının tedavi sırasında çekilen kontrol filmleri kullanılarak tedavi sırasında oluşan anatomik ve dozimetrik değişiklikleri retrospektif olarak araştırmaktır.

Çalışmaya IMRT/VMAT ile tedavi edilmiş 10 nazofarinks kanseri hastasına dahil edildi. Tedavi plan için çekilen CT₀ ile kontrol amaçlı 15.fraksiyonda çekilen CT₁₅ ve 25.fraksiyonda çekilen CT₂₅ üzerindeki GTV ve parotis hacimleri karşılaştırıldı. CT₁₅ ve CT₂₅ kullanılarak sanal adaptif planlar ve hibrit planlar oluşturuldu. PTV, CTV, ipsilateral parotis, kontralateral parotis hacimlerindeki doz değişimleri ile spinal kord ve beyin sapındaki doz değişimleri araştırıldı.

GTV-tm hacmi CT₁₅ ve CT₂₅ görüntülerine göre %22,7 ve %32,2 azalmıştır. GTV-lap ise sırasıyla %31,5 ve %39,4 azalmıştır. İpsilateral parotis sırasıyla %29,5 ve %40,6 azalmıştır. Kontralateral parotis sırasıyla %25,5 ve %33,5 azalmıştır. Hacimlerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. Boyun çap azalması oransal olarak sırasıyla %5,7 ile %7,4'dır, faklar anlamlıdır.

CTV hacimlerin %98'nin ve PTV hacimlerinin %95'inin doz değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir. İpsilateral parotis D-ortalama dozu adaptif planlarda %13,5 ile %20,2 artarken hibrit planlarda %16,5 ile %22,1 artmıştır. Kontralateral parotis D-ortalama dozu adaptif planlarda %10,9 ile %16,5 artarken hibrit planlarda %14,8 ile %19 artmıştır. D-ortalama artışları istatistiksel olarak anlamlıdır. Spinal kord ve beyin sapının maksimum dozlarındaki değişim anlamı değildir. Boyun çap ile hacimsel değişimler arasında anlamlı ve yüksek korelasyon vardır. Çap azalması

ile parotis D-ortalama dozu, spinal kord ve beyin sapının maksimum dozu arasındaki korelasyon anlamlı değildir.

Çalışmanın sonucunda, Baş boyun tümörlerinde tedavi boyunca tümör ve kritik organ hacminin değiştiği ve buna bağlı olarak hacimlerin aldığı dozların değiştiği görülmüştür. Bu değişikliklerin tedavi sırasında düzeltilmesi tedavinin başarısını arttıracaktır.

Anahtar kelime: Adaptif plan, Hibrit plan, Hacimsel değişim, Dozimetrik değişim, Boyun çap azalması



ABSTRACT

Meral I. Retrospective Investigation of Change in Target and Organ at risk for Head and Neck Cancer Patients during Intensity Modulated Radiotherapy and Volumetric Arc Radiotherapy. İstanbul University, Institute of Health Science, Main Oncology. Doctoral thesis. İstanbul. 2019.

During prolonged treatment of Head and Neck cancer radiotherapy, volumetric and dosimetric changes have occurred. These changes may cause under dosing of target volumes and/or overdosing of surrounding normal and critical tissue.

The aim of the study is to investigate anatomic and dosimetric change in patient under treatment of head and neck cancer. This study was a retrospective review of 10 nasopharyngeal cancer patients treated IMRT or VMAT techniques.

A CT₀ for treatment and two subsequent CTs at the 15th (CT₁₅) and 25th (CT₂₅) fractions were acquired. Two simulated adapted plans and hybrid plan were made with CT₁₅ and CT₂₅. Primary tumor and lymph nodes volumes decreased at rate of 22.7% to 32.2% and 31.5% to 39.4% respectively. ipsilateral and contralateral parotid gland volumes decreased at rate of 29.5% to 40.6% and 25,5% to 33.5% respectively. These volume changes were significant. Neck diameter reduction was 5.7% and 7.4% respectively, but the difference was significant.

Compared to the initial plans no significant differences of dose coverage CTVs and PTVs and maximum dose of spinal cord and brain stem were observed. The mean dose (D_{mean}) of ipsilateral and contralateral parotid increased at ratio of 13.5% to 20.2% and 10.9% to 16.5% for adaptive plans and 16.5% to 22.1% and 14.8% to 19% for hybrid plans respectively. The mean dose changes for parotids were significant.

As a result of the study, it was observed that the volume of tumor and critical organs changed during the treatment of head and neck tumors and the doses of these volumes changed accordingly. Correction of these changes during treatment will increase the success of the treatment.

Key Words: Adaptive plan, hybridplan, volumetricchange, dosimetric change, neck diameter reduction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Radyoterapi baş-boyun kanserlerinde sıklıkla kullanılan tedavi yöntemlerindenidir. Özellikle nazofarinks kanserlerinde bölgenin cerrahi için uygun olmaması nedeniyle temel tedavi yöntemidir.

Radyoterapi tümöre ve hastalık açısından riskli bölgelere gerekli radyasyon dozunu vermeyi amaçlar. Fakat tedavi edilmek istenen bölgenin çevresinde sağlıklı dokular ve organlar bulunur. Sağlıklı doku ve organlarda bir miktar radyasyona maruz kalması engellenemez. Özellikle baş-boyun bölgesinde dar alanda birçok organ bulunması baş-boyun bölgesi radyoterapisinde daha dikkatli olunmasını gerektirir.

Radyoterapideki teknolojik gelişmeler hastalıklı ve hastalık açısından riskli dokulara istenilen tedavi dozunu doğru ve hassas verirken çevre sağlıklı dokuları koruma olanağı sağlamıştır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) teknolojisi baş-boyun radyoterapisi için devrim niteliğindeki gelişmedir. IMRT tekniği tümöre verilen doz miktarını artırırken çevre dokuların daha az doz almasını sağlamıştır. IGRT teknolojisi ise tedavi öncesi 3 boyutlu görüntü alınarak tümörün ve organların gerçek durumları hakkında bilgi verir.

Radyoterapi tedavisi uzun süren bir tedavi yöntemidir. Baş-boyun kanseri radyoterapisi yaklaşık 6-7 hafta sürmektedir. Tedavi süresince tedavi bölgesinde tümör ve kritik organlarda değişiklikler oluşur. Tümörün ve parotis bezlerinin hacimleri küçülür (1). Hastanın zayıflamasına bağlı olarak boyun çapı kısalır (2). Anatomik ve hacimsel değişimler tedavinin başlangıcında yapılan planın tüm tedavi boyunca aynı doğrulukla yapılmasını engeller. Tümörün ve kritik organların aldığı dozlarda belirsizlikler oluşur. Riskli organların yüksek doz almasına veya tedavi hacimlerinin düşük doz almasına neden olabilir (3).

Radyoterapi sürecinde hacimsel değişmelerdeki belirsizlikleri ve olumsuzlukları dikkate alarak yeni tomografi (CT) çekilerek yeni tedavi planı (adaptif plan) yapılabilir. Günümüzde adaptif radyoterapi çok tartışılan bir konudur. Hangi durumda yapılacağı, ne zaman yapılacağı konularında görüş birliğine henüz varılamamıştır.

Çalışmamızın amacı baş-boyun kanserlerinden olan nazofarinks kanseri hastalarının radyoterapisi sırasında 15.ve 25.fraksiyonda çekilen kontrol filmleri kullanılarak tümör ve parotis bezi hacmindeki değişim, boyun çapındaki değişim ile bu anatomik değişimlerin dozimetrik etkilerini incelenerek adaptif radyoterapinin tedaviye katkısı araştırılacaktır.



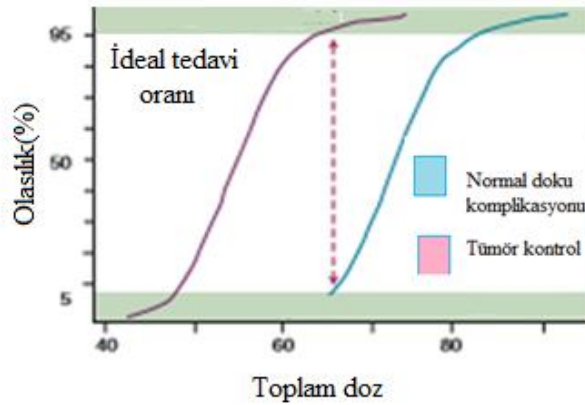
2. GENEL BİLGİLER

Radyasyon, enerjinin parçacık veya elektromanyetik dalga şeklinde yayılmasıdır. Hayatın varoluşu ile birlikte vardır. İyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan olarak ikiye ayrılır.

İyonlaştırıcı radyasyon doğrudan veya dolaylı olarak atom ve moleküllerde iyonlaşma yapan çeşididir. İyonlaştırıcı olmayan radyasyonda ise madde üzerinde iyonlaşma yapacak kadar enerji yoktur.

Radyoterapi iyonizen radyasyonun kanser tedavisinde kullanan bir yöntemidir. Radyoterapi kanser teşhisi konulan hastaların %50'sine uygulanır. Radyoterapi uygulanan hastalarında %40'ında küratif amaçlı yaklaşılır (4).

Radyoterapide amaç tümörün yüksek doz alması ve sağlıklı doku ve organların oldukça düşük doz almasını sağlamaktır. Radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler bu amacı gerçekleştirme olanağı sağlamıştır. Tümörün yüksek doz alması tümör kontrol olasılığını (TCP) artırırken sağlıklı dokuların düşük doz alması normal doku komplikasyon olasılığını (NTCP) azaltmaktır (Şekil 2-1).



Şekil 2- 1: İdeal TCP ve NTCP grafiği

Baş-boyun kanserleri tedavisinde radyoterapi 30 yılı aşkın süredir sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle nazofarinks tümörlerinin cerrahiye uygun olmaması ve radyasyona duyarlı olması radyoterapinin önemini arttırmaktadır. Baş-boyun kanserinin radyoterapisinde başarının artması kullanılan tedavi tekniğine alakalıdır.

2.1. Baş-Boyun Kanserleri

Baş-boyun kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık %6'sını, kanserden ölümlerin ise %1-2'sini oluşturmaktadır. Baş-boyun kanserleri kanser hastalıkları içinde altıncı sıklıkta, kanser hastalıklarına bağlı ölümlerde ise yedinci sıradadır. Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı artmaktadır (5).

Baş-boyun kanserleri yerleşim yerine göre orofarinks kanseri, hipofarinks kanseri, larinks kanseri, oral kavite kanseri, parotis bezi kanseri, sinüs kanseri ve dil kanseri olarak isimlendirilir. Nazofarinks kanseri de baş-boyun kanserlerindendir.

2.1.1. Nazofarinks Kanseri

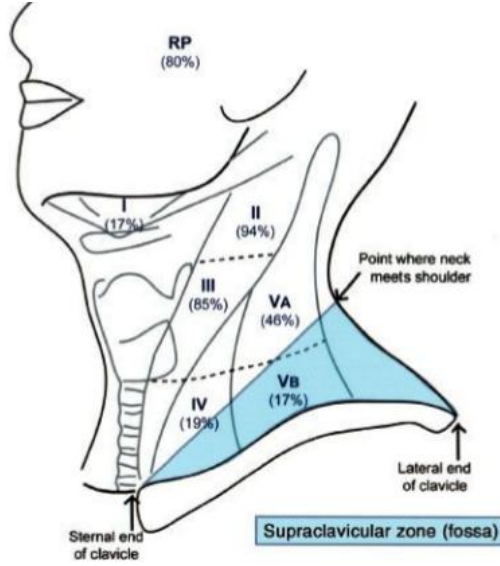
Nazofarinks kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık %0,2'sini oluşturan seyrek görülen kanserlerdendir. Batı ülkelerinde görülme sıklığı 0,5/100.000 civarında iken bazı bölgelerde(Güney Çin, Kuzey Afrika ve kuzey yarımkürenin uzak bölgeleri) bu oran göreceli olarak daha fazladır. Güney Çin'de bulunan Guandong bölgesinde 50/100.000'den fazla görülmektedir (6).

Nazofarinks kanserinde en büyük risk faktörü alkol ve sigaradır. İkisinin beraber olması riski daha da artırmaktadır. Ailede nazofarinks kanseri öyküsü, bazı virüsler (EBV), ileri yaş, kalıtsal etkenler, kimyasal etkenler (asbestos) ve immün sistem yetersizlikleri sıralanabilir. Ayrıca beslenme yöntemi de risk faktörleri arasındadır. Hastalığın sık görüldüğü yerlerde özellikle tuzlanmış balık ve et tüketimi yaygındır. Bu gibi yiyecekler uçucu nitrozaminler salgılar ve bu nazofarengial mukoza üzerinde dağılırlar (7). En sık 15-25 yaşları ve 50-59 yaşları arasında görülür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık (2:1-3:1) görülür. Türkiye'de ise nazofarinks kanseri görülme sıklığı erkeklerde %0,5'iken kadınlarda %0,3 civarındadır.

En büyük belirti boyunda (servikal lenf bölgesi) görülen şişliktir. Tanı konulan hastaların yaklaşık %45'inde boyun bölgesinde şişlik görülür. %30'u civarında görülen burundan kanlı akıntı, tıkanıklık önemli belirtiler arasındadır. İşitme azalması, kulak çınlaması, temporoparyetal tutulumu varsa baş ağrısı görülür. İleri evre boyun lenf tutulumuna bağlı olarak nörolojik belirtiler verir.

Nazofarinks kanseri sıklıkla nazofarinks bölge yan duvarlarından, tavanından ve rosenmüller fossadan çıkar. İlk olarak komşu yumuşak dokulara yayılır. Kafa tabanında bulunan foremen ve fissürler vasıtasıyla kafa içine yayılabilir ve sinirleri tutabilir.

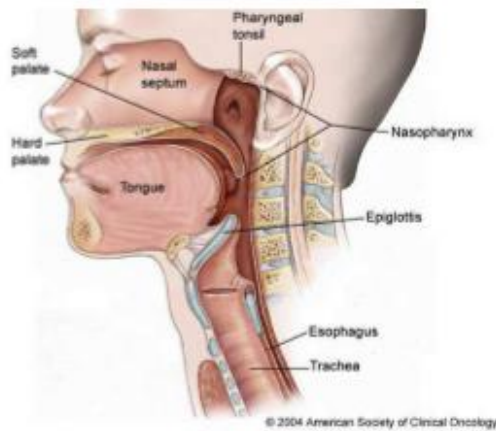
Nazofarinks bölgesi lenfatik ağ bakımından zengindir (Şekil 2-2). Hastaların yaklaşık %85’inde tanı konulma aşamasında lenfatik tutulum görülür (8).



Şekil 2- 2: Nazofarinks kanserinde lenf bölgelerin tutulma olasılığı

Kan yolu (hematojen yayılım) ile uzak metastaz yapar. Boyun lenf tutulumu olması, özellikle boyun alt bölge lenf tutulumunun olması uzak metastaz riskini artırır. En sık kemik, karaciğer ve akciğere metastaz yapar.

2.1.2. Nazofarinks Anatomisi



Şekil 2- 3: Nazofarinks anatomik görünümü

Nazofarinks kafa tabanının hemen altında bulunur. Üst solunum sistemine dâhil olup kübik şekildedir. Ön duvarını burun boşluğu ve koana tarafından ve arka duvarı ise 1.ve 2.servikal (C_1 ve C_2) vertebra tarafından oluşturur. Yan duvarlarda süperior konstrüktör kas vardır ve östaki orifisleri ile rosenmüller fossayı kapsar. Alt duvarını yumuşak damağın üst yüzü oluşturulur ve bu noktadan aşağıdaki kısım orofarinkstir (Şekil 2-3). Rosenmüller fossa, nazofarinks karsinomlarının en sık geliştiği yer olması sebebiyle oldukça önemlidir.

2.1.3. Patolojik Sınıflama

Nazofarinks kanserlerinin yaklaşık % 90'nını keratinize skuamöz hücreli ve indifferansiye karsinomlar oluşturur. Kalan % 10'unu da çoğunluğu lenfomalar olmak üzere plazmositoma, melanoma ve sarkomlar oluşturur (9).

Dünya Sağlık Örgütü histolojik sınıflandırmayı diferansiyasyon derecesine göre yapar.

WHO Tip I: Keratinize skuamöz hücreli karsinom

WHO Tip II: Nonkeratinize diferansiye karsinom

WHO Tip III: Nonkeratinize indifferansiye karsinom

İndifferansiye karsinomlar nazofarinks kanserleri arasında önemli bir yer tutar. Genelde çocukluk çağında görülür ve EBV (Epstein-Barr Virüsü) ile ilişkilendirilir. Radyasyona daha duyarlıdır. Uzak metastaz oranları daha fazla olmasına rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları daha yüksektir (10). Nonkeratinize/ indifferansiye karsinom tipi ise nazofarinks kanserinin yaygın olduğu bölgelerinde daha sık görülür. Skuamöz hücreli karsinomlar göreceli radyorezistan olup nüks oranları yüksek, kür oranları diğer tiplere oranla daha düşük seyredir.

2.1.4. Evreleme

Avrupa ve ABD' de UICC/AJCC evreleme sistemi (Tablo2.1) kullanılırken Çin'de Shangai ve Changsha evrelemeleri ve Hong Kong'da ise Ho evrelemesi kullanılmaktadır. Tablo 2.1.A'da tümör-lenfatik-metastaz tanımlamaları ve Tablo 2.1.B'de nazofarinks tümör evrelemesi görülmektedir.

Tablo 2-1: A; Tümör-lenfatik-metastaz(TNM) tanımlaması ve B; nazofarinks tümör evrelemesi(11)

A

Primer Tümör(T)		Lenf düğümü(N)	
T _x	Primeri belirsiz	N _x	Lenf tutulumu belirsiz
T ₀	Gösterilemeyen primer tümör	N ₀	Lenf tutulumu yok
T _{is}	İn-situ karsinom	N ₁	Tek taraflı boyun lenf tutulumu, lenf tutulumu ≤6cm, supraclavicular fossa üstünde, tek/çift taraflı retrofarangial lenf tutulumu
T ₁	Nazofarinks bölgede içerisinde, parafarangial yayılım olmayan orafarenks ve nasal kavite uzanımı	N ₂	Çift taraflı boyun lenf tutulumu, ≤6 cm, supraclavicular fossa üstünde
T ₂	Parafarangial yayılma	N ₃	Lenf düğüm tutulumu>6 cm, supraclavicular fossa da lenf tutulumu
T ₃	Kafa tabanı ve paranasal sinüs kemiklerine yayılmış		
T ₄	Kafa içi uzanım, kafa içi sinir tutulumu, hipofarinks tutulumu, infratemporal ve masticator boşluk uzanımı	Metastaz(M)	
		M ₀	Uzak metastaz yok
		M ₁	Uzak metastaz

B

Evre 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Evre I	T ₁	N ₀	M ₀
Evre II	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
Evre III	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
Evre IVA	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
Evre IVB	Herhangi T	N ₃	M ₀
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M ₁

2.1.5. Nazofarinks Kanserinin Tedavisi

a-Cerrahi: Anatomik yerinden kaynaklanan zorluklar nedeniyle cerrahi uygulanmaz. Cerrahi, radyoterapi sonrası rezidüel kalan veya yenileyen hastalık halinde uygulanır.

b- Kemoterapi: Nazofarinks kanseri için eşzamanlı kemoradyoterapi uygulandığı gibi sadece neoadjuvant ve adjuvant kemoterapi uygulamaları da yapılır. Nazofarinks kanseri diğer baş boyun kanserlerinden farklı olarak yüksek oranda uzak metastaz yapan radyosensitif ve kemosensitif bir tümördür. Neoadjuvant kemoterapide amaç tümörü küçülterek radyoterapinin etkinliğini artırmaktır. Eşzamanlı kemoradyoterapinin amacı ise radyoterapi ile lokal kontrol sağlanırken kemoterapi ile metastaz riskini ortadan kaldırmaktır.

c-Radyoterapi: Nazofarinks kanserinde radyoterapi asıl tedavi şeklidir. Özellikle erken evre(I ve II) hastalıklarda etkindir. Yeni radyoterapi teknikleri çevre sağlıklı doku ve organları korurken hedef hacme yüksek ve homojen doz verme imkanı sağlamıştır. Yan etkiler azalmış ve tedavi sonrası hasta konforu artmıştır.

2.2. Radyoterapi Tekniklerindeki Gelişmeler

X-ışını (Wilhelm Conrad Röntgen, 1895) keşfedildikten kısa süre sonra tıp alanında kullanılmaya başlandı. Bu keşiften 6 ay sonra 1896 yılında, E.Grubbe tek seferde 1 saat meme kanseri ışınlaması yaptı. Aynı yıl dermatolog Leopold Freund epilasyon amaçlı ışınlama yaptı (12). Radyoaktivitenin (Becquerel, 1896) ve radyumun (Curie, 1898) keşfi ile birlikte deneysel çalışma yapan araştırmacıların cildinde biyolojik etkiler (eritem, deskuamoz, kıl dökülmesi ve nekroz) görülmeye başladı. Kısa süre sonra bu biyolojik etkilerden kanseri yok edebileceği düşüncesi doğmuş ve X-ışını kanser tedavisinde kullanılmaya başlandı. İlk uygulamalarda yüksek doz verildiğinden yan etkiler (cilt yanıkları) görüldü. Yan etkileri dikkate alan T.Stenbeck (1900) düşük doz cilt kanseri ışınlaması yaptı (13).

Radyoterapinin ilk 50 yılındaki teknolojik gelişmeler günümüze göre daha yavaş seyirlidir. Bu gelişmelerin temelini Kilovolt X-ışını üniteleri, van de Graff jeneratörü ve Betatron oluşturur. 1920'li yıllarda Radium-226 tedavi ünitesi, 1930'lu yıllarda orta voltaj cihazları(700-800 kV), 1950'li yılların başlarında kobalt 60 cihazları ve 1950'nin

ortalarında medikal lineer hızlandırıcı cihazları üretilmiştir (12). Co-60 cihazları yaygın kullanılmaya başlandı ve bu durum 20-30 yıl sürmüştür.

2.dünya savaşı yıllarında askeri kullanım amaçlı radar çalışmaları sırasında mikrodalga güç tüp teknolojisi gelişmelerinin sonucunda 1948 yıllarında ilk lineer hızlandırıcı yapılmış ve 1953 yılında medikal amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (14). Zamanla lineer hızlandırıcıdaki gelişmelere paralel olarak X-ışını tüpleri, van de Graff jeneratörü ve Betatron kullanımdan kalkmıştır.

Günümüzde ise lineer hızlandırıcılar radyoterapide temel ünite durumundadır. Lineer hızlandırıcılar, ürettiği ışın daha derine nüfus etmesi, enerji seçimine müsaade etmesi ve yüksek doz hızlarına çıkılabilmelerinden dolayı kullanışlıdır. Radyoterapi uygulamalarında, megavoltaj üniteleri kullanımı öncesi kanser tedavisinde palyatif yaklaşılmakta iken günümüzde küratif yaklaşılmaktadır.

Lineer hızlandırıcı cihazından sonraki en büyük yenilik ise gelişen bilgisayar teknolojisinin radyoterapi ve görüntüleme alanındaki kullanımıdır. Hastaya verilecek doz hesaplamalarının yapıldığı Tedavi Planlama Sistemleri (TPS) geliştirilmesi bu gün kullandığımız modern tekniklerin kullanılmasına olanak vermiş ve radyoterapinin başarısını arttırmıştır. Bilgisayar teknolojisinin lineer hızlandırıcılarla entegre edilmesi büyük avantajlar sağlamıştır.



Şekil 2- 4: A) Serroband blok ve B) MLC

Radyoterapideki diğer bir gelişmede çok yapraklı kolimatör (MLC)'ün uygulamaya girmesidir. 1960 yılında MLC tanımlanmasına rağmen 1990'lı yıllara kadar kullanılamamıştır. Tedavi alanının şeklini vermek için konvansiyonel kolimatör

kullanılırdı. Fakat tedavi alanının düzgün geometrik şekilde olmaması nedeniyle ekstra koruma yapmak gerekmekteydi. Koruma sağlamak için kurşun bloklar veya el yapımı serrobond bloklar (Şekil 2-4:A) lineer hızlandırıcının kafasına monte edilerek kullanılmaktaydı. MLC liflerinin (Şekil 2-4:B) bilgisayar ile kontrol edilebilmesine paralel olarak koruma blokları kullanımdan kalkmıştır. Günümüzde koruma blokları genelde elektron tedavisi uygulamasında kullanılmaktadır.

2.3. Tedavi Planlamasındaki Gelişmeler

Radyoterapinin temel prensipleri oluşturulduğu 1940 yılına kadar kanser tedavi uygulamasında hastanın günlük performansına, tedavi bölgesinin şekline, boyut ve pozisyonuna bakılarak karar verilir ve doz dağılımının homojen olmasına ve sağlam dokuların korunmasına çalışılırdı (15).

Tedavi planlama uygulamaları 1940'lı yıllarda değişim göstermeye başlamış ve uygulamalarda belirli standartlar tanımlanmıştır. 1955 yılında ilk bilgisayarlı planlama kullanılmasına rağmen ancak 1970'li yıllarda günlük uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır.

2.3.1. 2 Boyut (2B) Planlama

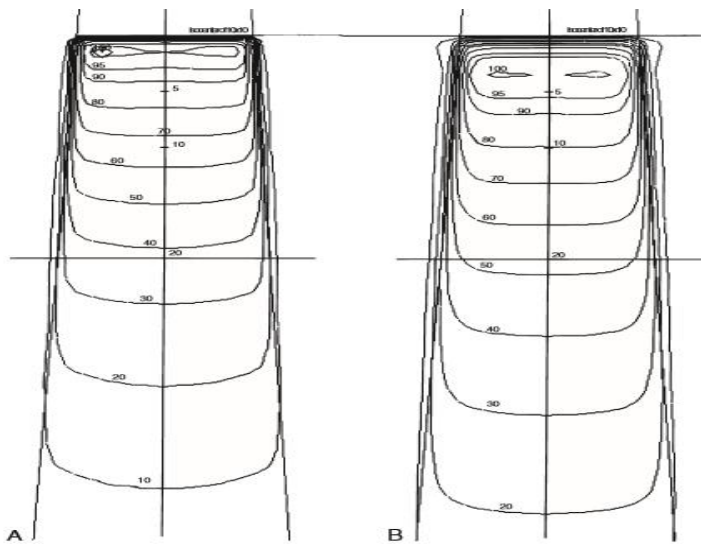
Genel olarak 1970'li yıllara kadar manuel doz hesabı yapılırdı. Ameliyat esnasında tümör çevresine metalik işaretleyiciler yerleştirilerek veya radyo opak madde kullanılarak tedavi alanını tespitine çalışılırdı. Konvansiyonel simülatör kullanılmadan önce radyogram ile hasta üzerine metal belirteç (tel) kullanılarak tedavi alanı tanımlanır ve hastanın cildine boya ile tedavi alanı çizilirdi. Genelde karşılıklı iki alan veya karşılıklı dört alan (box) kullanılarak ışınlama yapılırdı.

1970'li yılların başından itibaren konvansiyonel simülatör kullanılmaya başlandı. Gantry kısmına röntgen tüpü eklenmiş konvansiyonel simülatör cihazları tedavi cihazlarının geometrik eşdeğeridir. Tedavi koşullarında tedavi parametreleri (SSD, SAD) kullanılarak röntgen filmi üzerinde veya floroskopi ekranında tedavi alanı tanımlanırdı. Genelde tedavi alanı belirlenirken kritik organlar ışınlama alanını doğrultusundan çıkarılırdı.



Şekil 2- 5: A) kontur alma aleti, B) kontur görüntüsü, C) izodoz dağılımı

Konvansiyonel simülatörle belirlenen ışın alanının merkezi kesitinden kontur alma aparatı (Şekil 2-5:A) ile alınan kontur üzerinde tümör ve riskli organların yerleri gerçek boyutuna ve konumlarına uygun olarak (Şekil 2-5:B) belirlenirdi. Önceleri tedavi alanının merkezi kesitinden alınan kontur üzerinde izodoz eğri tabloları kullanılarak manüel izodoz dağılımlar çizilirdi (Şekil 2-5:C). Manuel doz hesaplamasında derin doz tabloları, doku hava oranı (Tissue-Air Ratio, TAR) ve doku fantom oranı (Tissue-Phantom Ratio, TPR) ,doku maksimum oranı (Tissue-Maximum Ratio, TMR) tabloları ve verim tablo/grafikleri kullanılırdı (Şekil 2-6).Daha sonraları bilgisayar kullanımının yaygınlaşmasına paralel olarak bilgisayarlı planlama sisteminde izodoz dağılımı çizdirilirdi.

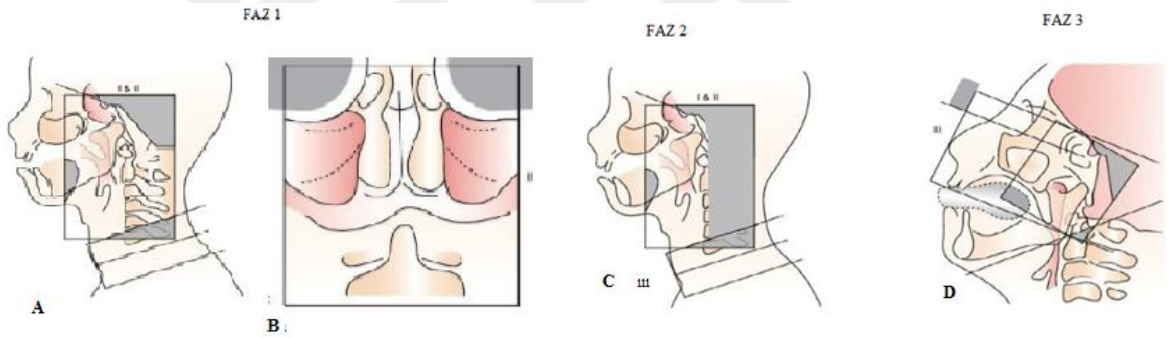


Şekil 2- 6: 10x10 alan izodoz eğrileri A) 6MV ve B)18 MV

Radyoterapi tedavisinde sıklıkla ön-arka, karşılıklı 4 alan (box) veya karşılıklı paralel alanlar kullanılır.

2.3.2. Nazofarinks Kanserinde 2 Boyutlu Radyoterapi

Bu teknikte tedavi 3 bölüme (faz) ayrılmaktadır. Her bir faz için konvansiyonel simülatör vasıtasıyla tedavi alanları belirlenirdi. Faz I'de Şekil 2.7A ve B de görüldüğü gibi 3 alan kullanılırdı. Tümöre ve boyun kısmına karşılıklı paralel iki yan alandan (I ve II) ışınlama yapılırdı. Verilmek istenen doz orta hat derinliğinde tanımlanırdı. Supraklaviküler bölge ile boyunun alt kısmın ise tek ön alandan (III) ışınlanırdı. Doz ise ortalama 3 cm derinlikle tanımlanırdı. 46Gy uygulandıktan sonra, Faz II'de Şekil 2-7:C deki gibi spinal kord tedavi alanından çıkarılır ve foton ışınını yanına iki yan 9-12 MeV elektron alanı eklenerek 50 Gy'e tamamlanırdı. Faz III'de Şekil 2-7:D'de görüldüğü gibi alan küçültülerek iki yan alana bir ön noncoplanar alan eklenerek veya sadece iki yan alan kullanarak tümöre boost tedavi dozu verilirdi.



Şekil 2- 7: Nazofarinks kanseri 2B ışınlama tekniği (16)

T1-T2 tümörlerde konvansiyonel fraksinasyon şemasında (180–200 cGy/fraksiyon/gün) boost dozu ile birlikte toplam 65 Gy, T3-T4 lezyonlar için ise 66–70 Gy verilirdi.

2.3.3. 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT)

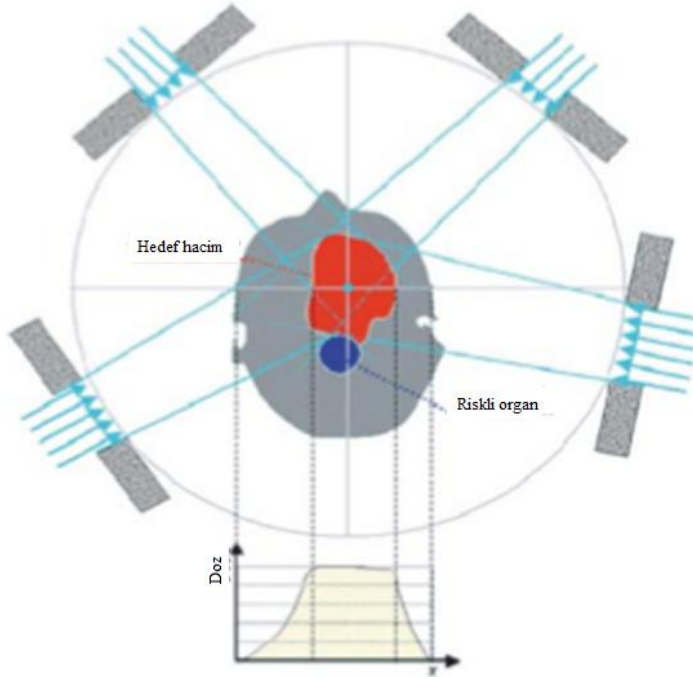
3B-KRT, bilgisayarlı tomografi (CT) temellidir ve konvansiyonel radyoterapi tecrübelerinin üzerine bina edilmiştir.

1970'li yılların başında Hounsfield CT'yi keşfetmiştir (17). 1980 yıllarda klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişme ile radyoterapide bilgisayar kullanımı artmış, görüntüleme ve tedavi planlama sistemlerinde gelişmeler başlamıştır.

Radyoterapide CT'nin kullanılması tümörün doğru belirlenmesine olanak sağlamıştır. Aksiyel CT kesitleri üzerine tümör ve yayılımı olan bölgeler ile riskli organlar gerçek şekilde ve doğru tanımlanmakta ve 3 boyutlu görüntüleri oluşturulmaktadır.

3B-KRT uygulanabilmesi için bazı gereksinimler vardır. Bunlar CT simülatör, 3 boyutlu doz hesaplaması yapabilen, doz hacim grafiği (DVH) ve dijital radyografi (DRR) oluşturabilen planlama sistemi, bilgisayar kontrollü MLC, tedavi doğruluğunu kontrol etmeyi sağlayan elektronik görüntüleme sistemi (portal görüntüleme) ve elektronik olarak sistemler arasında iletişimi sağlayan DICOM yazılımı olarak sıralanabilir. 3B-KRT günümüzde hala uygulanmaktadır.

Tedavi planlamasında 3 boyutlu görüntüler üzerinde farklı ağırlıkta çoklu tedavi alanları ve ışın düzenleyiciler (wedge, bolus...) kullanılarak tedavi planları yapılır (Şekil 2-8). Konvansiyonel planlamaya göre tümöre daha yüksek ve homojen doz verilmesine, çevre sağlıklı doku ve organların daha düşük doz almasına olanak sağlamıştır.



Şekil 2- 8: Konformal planlama (18)

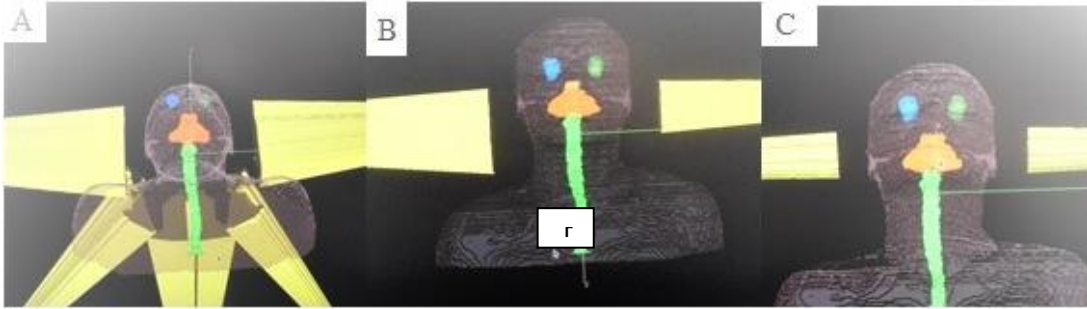
Plan değerlendirilirken aksiyel, koronel ve sagittal CT kesitlerinde izodoz değerlerine bakılır. Ayrıca plan değerlendirilirken doz-hacim grafiği (DVH) de

kullanılır. Yapılan diğer planlar ile kıyaslama imkânı sağlar. Riskli organ doz değerleri kontrol edilerek uygun plan seçilir. Günümüzde 3B-KRT tekniği sıklıkla kullanılmaktadır.

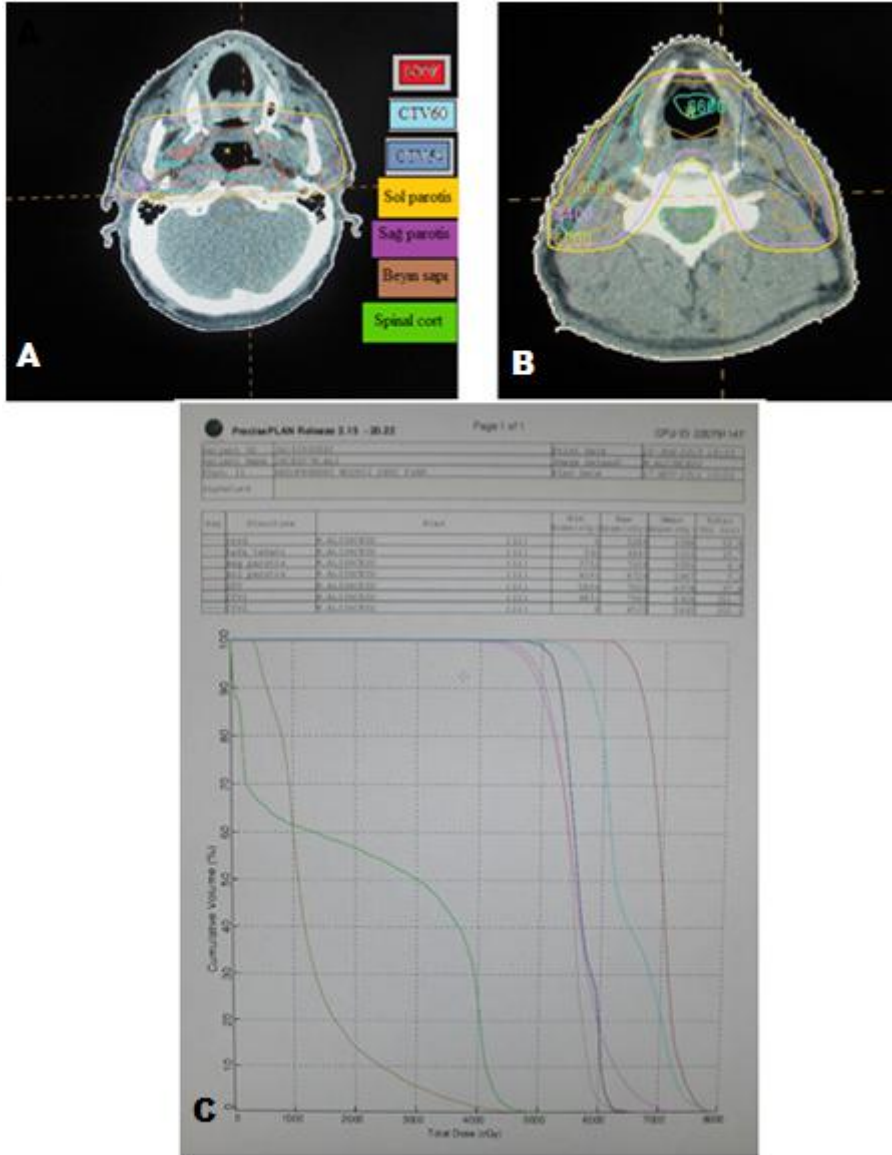
2.3.4. Nazofarinks Kanserinin 3B-KRT Uygulaması

3B-KRT tedavi tekniğinin kullanılması ile tümör ve boyun lenfatik bölgenin aldığı doz değerleri artmış ve kritik organ dozları azalmıştır. İlk zamanlar 3B-KRT uygulaması, 2B tedavi tekniğinin CT görüntüleri kullanılarak uygulanması şeklinde başlamıştır. Riskli organ dozlarına göre tedavi faz süreleri ve elektron enerjisi değiştirilerek planlama yapılırdı. Sonrasında farklı ağırlıklı ışın alanları kullanılarak 6MV enerji 5 alan planlamalar (Şekil 2-9) yapıldı. 3,4 ve 5.ışın alanlarında spinal kord korunurdu.

Günlük 200 cGy'den faz 1 tedavide 54 Gy, faz2 tedavide 60 Gy ve faz3 tedavide 70 Gy tedavi dozu uygulanırdı. Hedef hacmin doz sarımı 2B tedaviye göre daha iyi ve IMRT uygulamasına göre daha düşük kalmaktadır. Şekil 2-10:A ve B'de IMRT doz dağılımları ve C'de DVH görülmektedir.



Şekil 2- 9: 5 alan 3B-KRT uygulaması A) faz 1 B) faz 2 ve C) faz 3



Şekil 2-10: Şekil 2.10:A ve B 5)alan 3B-KRT uygulaması kullanılarak yapılan plan doz dağılımı, C) DVH grafiği

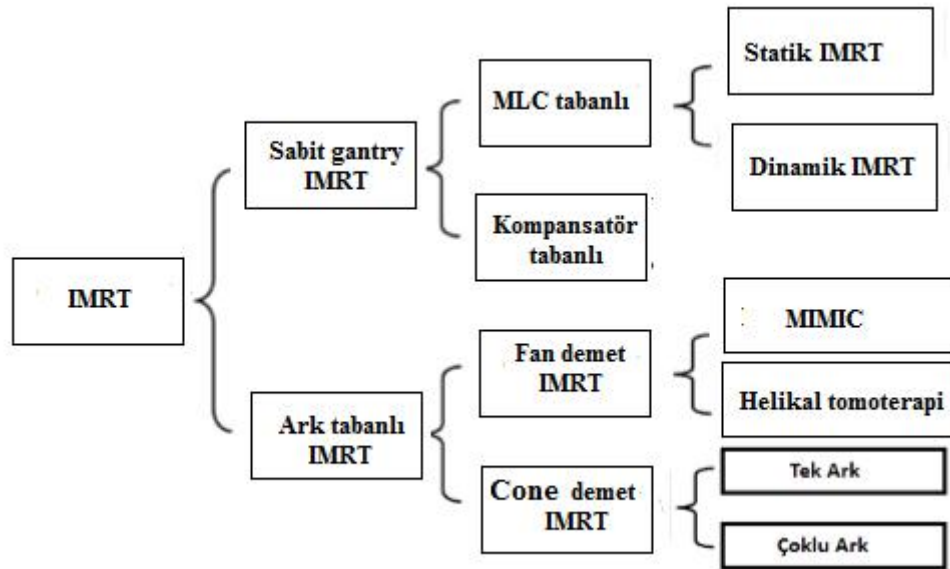
Leibel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3B-KRT ile 2B radyoterapi uygulamalarında tümörün %95’lik doz değerinin altındaki aldığı doz değerlerini karşılaştırmışlar ve hastaların sırasıyla %7’si ile %22 verilmek istenenden daha az doz aldığını ifade etmişlerdir (19).

Jen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 3B-KRT ile 2B radyoterapi tekniklerini ile tedaviye alınmış hastalar kıyaslanmış ve 3 yıllık nüksüz yaşam süresini sırasıyla evre 3 hastalık için sırasıyla %86 ile %47 ve evre 4 için %82 ile %33 olduğunu ifade etmişlerdir (20).

2.3.5. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT)

3B-KRT uygulamalarında, her bir alan doğrultusunda homojen (unifom) yoğunlukta radyasyon demetleri kullanılmaktadır. Bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler alan içerisinde daha küçük alanlar oluşturarak doz yoğunluğuna etki etme imkanı sağladı. Tedavi sırasında tedavi alanındaki doz yoğunluğuna yapılan etkiye “yoğunluk modülasyonu” denir. Radyasyon dozunun yoğunluğunu isteğe bağlı olarak ayarlama yapma imkanı sağlayan radyoterapi tekniği yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) olarak adlandırılır.

IMRT tekniği farklı şekillerde uygulanabilir. Şekil 2-11’de farklı uygulama şekilleri görülmektedir.



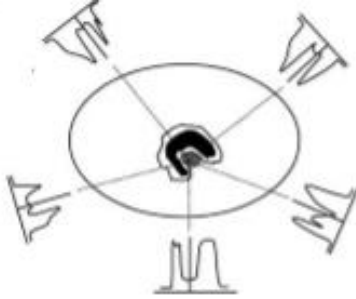
Şekil 2- 11: IMRT uygulama teknikleri

IMRT’nin ilk klinik uygulaması X-ışının keşfinden 100 yıl sonrasında 1994 yıllarında bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere bağlı olarak başlamıştır. IMRT planlamasını yapabilecek bilgisayar yazılımı gerekmektedir. Sağlıklı dokular daha iyi korunduğundan 3B-KRT’ye göre daha yüksek tedavi dozu verilmesine olanak sağlamıştır.

2.3.5.1. Sabit Gantry Açılı IMRT

IMRT tekniğinde sabit gantry açıları ve sabit doz hızında MLC yapraklarının hareketi ile doz yoğunlukları oluşturulur (Şekil2-12). Bu yöntem, hedef dokulara aynı

anda farklı doz verme olanağı ile birlikte sağlıklı dokuları da koruma olanağı sağlar. Farklı doz yoğunluk bölgeleri arasındaki sınırlar keskindir.

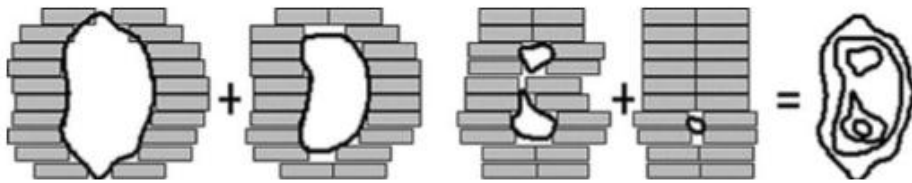


Şekil 2- 12: IMRT uygulaması (21)

Sabit Gantry Açılı IMRT tekniği iki şekilde uygulanır.

Step-and-Shoot IMRT

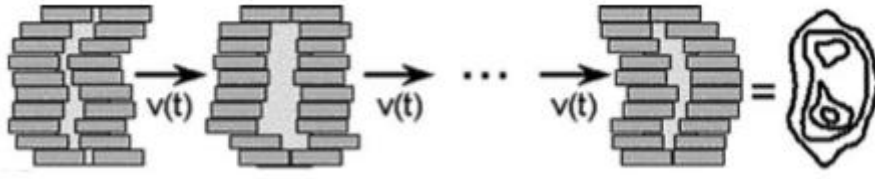
Her bir tedavi alanı MLC kullanılarak küçük alt alanlara (segment) bölümdür. Her bir segment ayrı ışınlanır ve farklı oranlarda doz verilir. Segmentlerin sırasıyla ışınlaması ile alan tamamlanır. Bu süreç tedavi alanında ışınlamanın sona ermesine kadar devam etmektedir **(22)**. MLC'ler hazır duruma gelene kadar ışınlama olmaz. Statik IMRT tekniğinde MLC hareketleri Şekil 2-13'te gösterilmiştir.



Şekil 2- 13: Step and Shoot gösterimi (18)

Dinamik IMRT

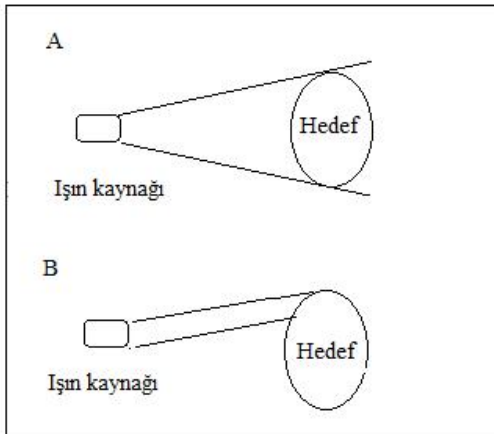
Bu teknikte ışınlama süresince MLC'deki her bir lifin farklı hızlarda birbirinden bağımsız hareket etmesiyle doz dağılımı elde edilir. Bu metod aynı zamanda "sliding window" olarak da adlandırılmaktadır. MLC hareketleri sırasında ışınlama devam eder. Dinamik IMRT tekniğinde MLC hareketleri Şekil 2-14'te gösterilmiştir.



Şekil 2- 14: Dinamik IMRT gösterimi (18)

2.3.5.2. Rotasyonel IMRT

Fan beam (demet) ve cone beam (demet) IMRT olmak üzere iki kısma ayrılır. Cone Beam IMRT tekniğinde tedavi alanı genişliğinde (en fazla 40x40 cm²) ışınlama yapılır ve tedavi masası sabittir. Fakat Fan Beam IMRT tekniğinde alan dilimlere bölünür. Masa tedavi süresince hareket eder (Şekil 2-15).

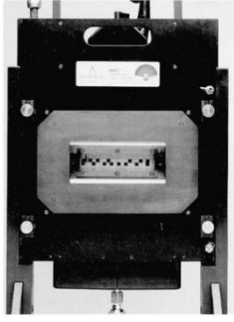


Şekil 2- 15: A) Cone beam ve B) Fan beam şematik gösterimi

Fan BeamIMRT

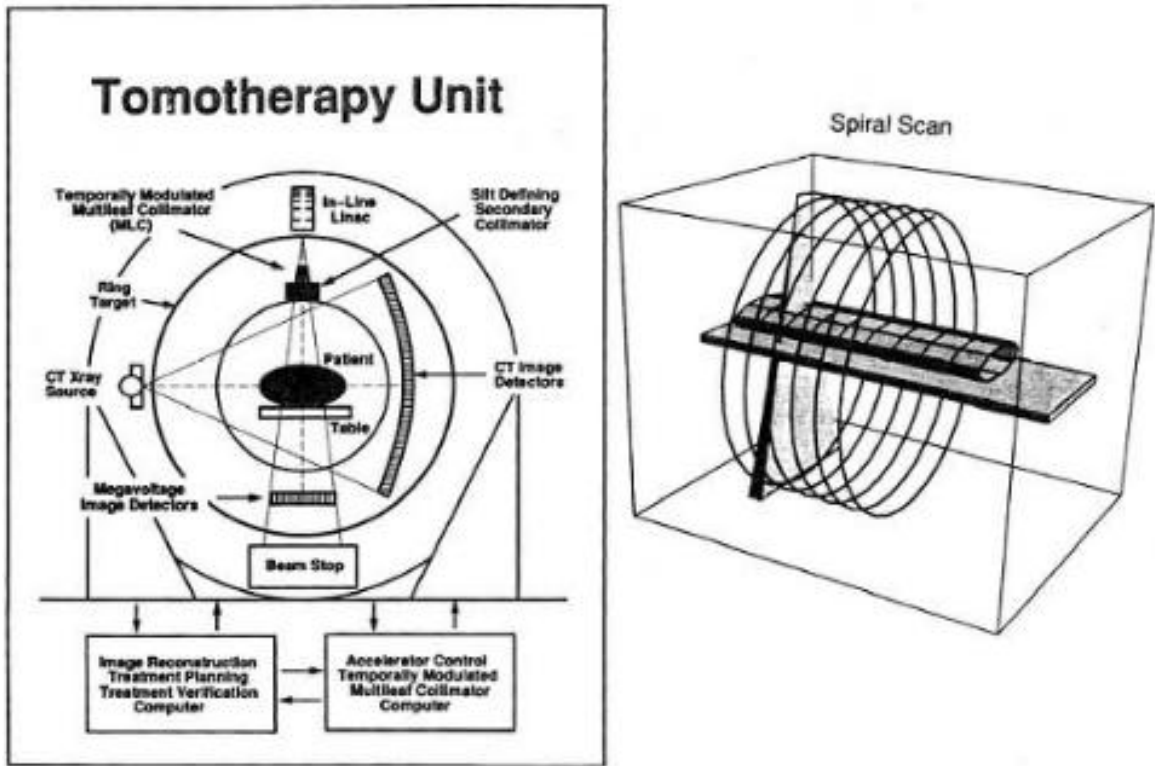
Fan beam IMRT Peacock sisteminde ve tomoterapi olarak iki kısma ayrılır.

Peacock sistemi: Genelde Kuzey Amerikada kullanılırdı. Peacock planlama sistemi ve MIMIC kolimatörlerinden (Şekil 2-16) oluşan bir tekniktir.



Şekil 2- 16: Mimic kolimatör sistemi (23)

MIMiC kolimatör aksial kesit doğrultusunda uzanan karşılıklı iki MLC bloğu içeren çift taraflı 20 liften oluşan bir sistemdir. Boyu 20 cm'dir. Her bir MLC bir birinden bağımsız hareket eder. Bir rotasyonda 2-4 cm'lik genişlikte bir alan tedavi edilir. 4 cm'den büyük genişlikteki alanlarda ise bir rotasyonun ardından masa boyuna hareket eder. Bu istemdeki en büyük problem alan kenarlarındaki dozun homojen olmamasıdır. MIMiC lifleri tungstenden yapılmış olup yaklaşık 8 cm kalınlığındadır.



Şekil 2- 17: Tomoterapinin şematik gösterimi (24)

Tomoterapi: Bilgisayarlı tomografi (CT) cihazına benzetilebilir. Monte edilmiş lineer hızlandırıcı ışınlama sırasında dairesel hareket ederken tedavi masası da boyunca (longitudinal) hareket eder (Şekil 2-17). Temelini MİMC kolimatör sistemi oluşturur. Lineer hızlandırıcı içinde 40 cm boyunda 5 cm genişliğinde birincil kolimatörler bulunur. Kolimatörlerin altında 64 adet tungstenden yapılmış lif bulunur. Lifler bilgisayar kontrolü altında dinamik olarak hareket eder.

Cone Beam Tabanlı IMRT: IMAT (Intensity Modulated Arc Therapy) ilk olarak 1995 yılında Dr. Cedric Yu (25) tarafından tomoterapiye alternatif olarak geliştirildi. Step-and-shot tekniğine benzetilebilir. MLC lifleri 5 veya 10 derece aralıklarla tedavi alanının şeklini alır. Her bir alan homojen doz ile ışınlanır. Işınlama sırasında MLC lifleri diğer alan pozisyonu alması kadar değişmez. Yoğunluk modülasyonu arkların üst üste gelmesi ile gerçekleşir. Planlama ileriye dönük "forward" olarak yapılır. Aynı düzlemde veya farklı düzlemlerde ışınlamalar yapılabilir. Ark sayısı tedavi hacminin kompleksliğine göre değişir. IMAT tersten (inverse) planlama yapamadığı için hak ettiği ilgiyi radyoterapide göremedi.

Varian firması MLC liflerinin pozisyonunu ve hızını gantry dönüşü sırasında değiştirmesini sağlayan teknolojiyi geliştirdi. Varian RapidArc® modeli olarak piyasaya çıkardı. Elekta firması Precise Beam Infinity® modelini geliştirdi. Tersten planlama yapan bu yeni teknolojiye Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) dendi.

VMAT tekniğinde gantry rotasyonu sırasında MLC yapraklarının sürekli hareketi ve doz hızının değişimi ile doz yoğunluğu oluşturulmaktadır. Tedavi hacminin kompleks olmasına bağlı olarak birden fazla ark tedavi alanı seçilebilir. Daha iyi doz sarımı (konformal) elde edilmektedir. IMRT ye göre tedavi süreleri daha kısadır.

MLC pozisyonları TPS sisteminde belirlenip tedavi cihazına aktarılır. MLC'ler bilgisayar kontrolü altında tedavi sırasında pozisyon alır.

2.3.6. Nazofarinks Kanseri Tedavisinde IMRT Uygulamaları

Nazofarinks IMRT planlamasında genelde aralarındaki açı büyüklüğü eşit olan 7 veya 9 alan kullanılır. Işın alan sayısı ve açı seçimi plan yapan kişinin uygulamasına bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. VMAT uygulamasında ise genelde 2 tam ark tedavi alanı kullanılır. Tam ark gantry'nin 360° dönmesiyle oluşur. Ters planlama yapılırken tedavi hacminin hedef dozları ve riskli organ hedef dozları (constraint)

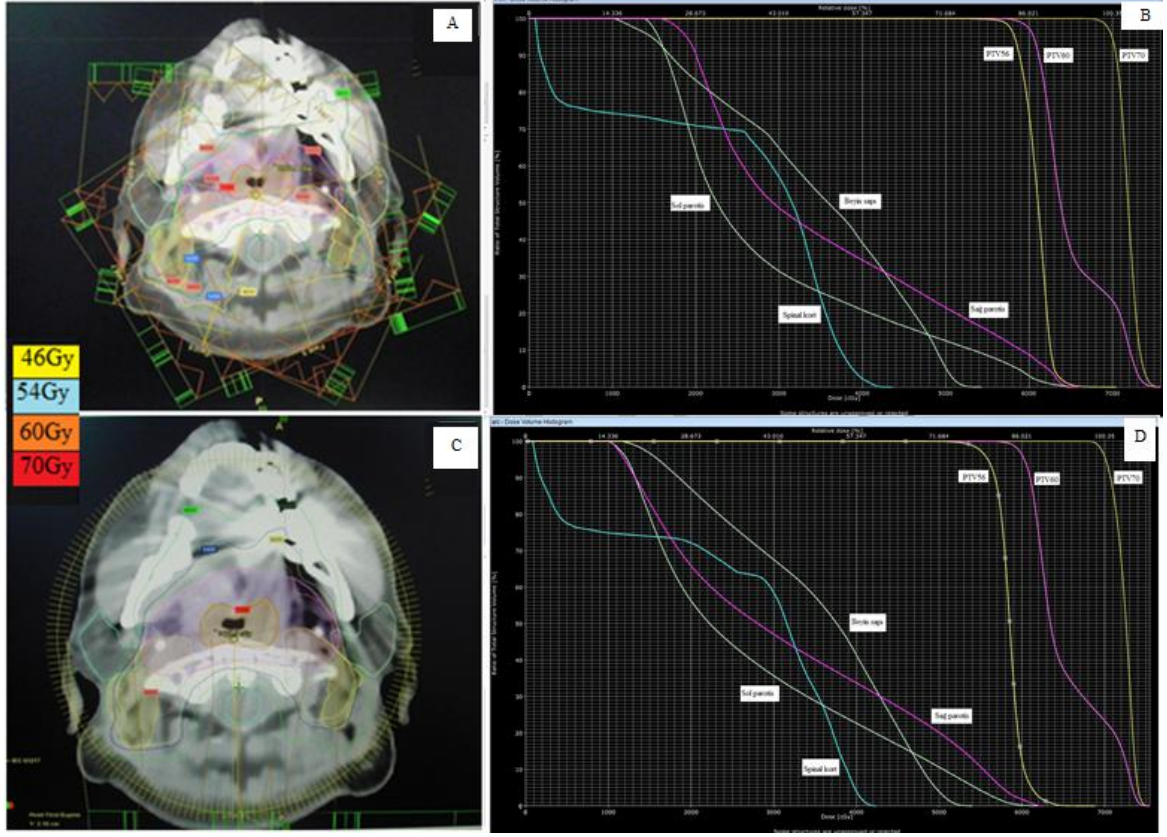
tanımlanır (Tablo 2-2). TPS, doz yoğunluk dağılımını ve sonrasında MLC pozisyonları ile doz hesaplamasını yapar.

Tablo 2-2: Nazofarinks radyoterapi planlamasında kullanılan bazı hacimlerin hedef doz değerleri

Hedef hacim	D%95	D%98	D%2	Ortalama doz
PTV-T	$\geq$ planlanan dozun%95	$\geq$ planlanan dozun%95	$\leq$ planlanan dozun%107	-
PTV-N	$\geq$ planlanan dozun%95	$\geq$ planlanan dozun%95	$\leq$ planlanan dozun%107	-
PRV beyin sapı	-	-	$\leq$ 58Gy	-
Beyin sapı	-	-	$\leq$ 54Gy	-
Optik sinir Kiazma	-	-	$\leq$ 50Gy	-
PRV optik sinir PRV kiazma	-	-	$\leq$ 54Gy	-
PRV s.cort	-	-	$\leq$ 50Gy	-
S.cort	-	-	$\leq$ 46Gy	-
PRV contralateral parotis	-	-	-	$\leq$ 26Gy
PRV ipsilateral parotis	-	-	-	$\leq$ 40Gy

Standart tedavi olarak kullanılan IMRT/VMAT tekniklerinde günlük 200-212cGy doz verilerek 33-35 fraksiyonda tedavi sonunda tümöre 70 Gy ve boyun lenfatiklerine yüksek riskten düşüğe göre 66 Gy-54 Gy arasında doz verilmektedir. 3B-KRT'ye göre lenfatiklere daha yüksek doz verme olanağı sağlamıştır. Ayrıca IMRT tekniğinde tek bir planda aynı anda farklı büyüklükte tedavi dozu verme (simultaneous integrated boost, SIB) imkanı sağlamıştır. Diğer tekniklere göre tümör kontrol oranı artmış ve yan etkiler azalmıştır. Özellikle tükürük bezinin ve ağız boşluğunun daha iyi korunması sağlamıştır. Ağız kuruluğu (kserostomia) azalmış ve tedavi sonrası hastanın

hayat kalite artmıştır. Ayrıca yemek borusu (özefagus) daha iyi korunması sonucunda tedavi sırasında beslenme problemleri azalmıştır (Şekil 2-18).



Şekil 2-18: A)Eşit gantry açılı 9 alan IMRT planı ve doz dağılımı, B)IMRT plana ait DVH grafiği, C) 2 tam ark VMAT planı ve doz dağılımı ve D)VMAT plana ait DVH grafiği

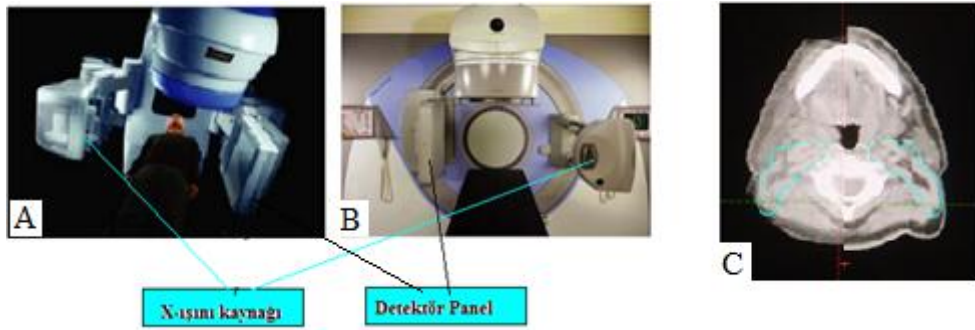
2.3.7. Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (Image Guided Radiation Therapy, IGRT)

Klinik uygulamalarda standart olarak kabul eden IMRT tedavi tekniği bazı riskler içermektedir. En büyük risk planlanan doz yoğunluk farklılıklarının gerçekte tedavi sırasında hasta üzerinde doğru uygulanamamasıdır. Baş boyun bölgesinde dar alanda birçok kritik organ vardır. Riski ortadan kaldırmak için görüntüleme yöntemlerini kullanılmalıdır. Görüntüleme yöntemlerinin tedavi sırasında kullanılması IGRT olarak tanımlanır. IGRT yeni bir tedavi tekniği değildir, tedavilerin görüntü eşliğinde yapılmasıdır.

1980’li yıllarda elektronik portal görüntüleme detektörlerin geliştirilmesi ile başlamıştır. Bu teknoloji IGRT teknolojisinin temelini oluşturur. 1990’lı yıllarda EPIDs

(electronic portal imagin) geliştirilmiş ve elektronik 2B portal görüntüleme yapılmaya başlanmıştır.

2B görüntülerle tedavi alanının anatomik doğruluğu kontrol edilmektedir. Fakat bu teknoloji tümör ve organların konumu hakkında bilgi içermez. Tümör ve organların konumunu bilmek için 3D görüntülemeye ihtiyaç vardır. Bunun için lineer hızlandırıcılara gantry rotasyonu yaparak ve MV enerjisi kullanılarak elde edilen CBCT (MV) ve X-ışını tüpü rotasyonu ile elde edilen CBCT (KV) modülleri entegre edilmiştir (Şekil 2-19).



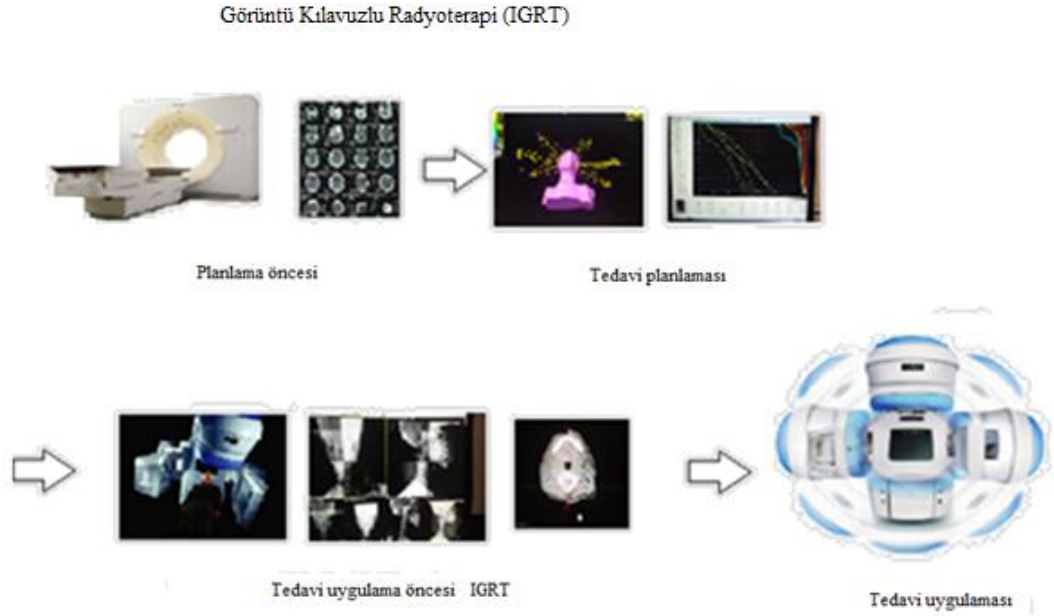
Şekil 2-19: CBCT görüntü alma özelliği olan A)Varian Trilogy® ve B) Elekta Synergy®tedavi cihazları ve C)CBCTgörüntüsü

IGRT teknolojileri çok çeşitlidir. Tedavi cihazına göre farklı özellikler göstermektedir. CyberKnife® cihazında 2B-KV stereoskopik görüntüleme tekniği kullanılmaktadır. 2 adet ortogonal X-ışını görüntüleme sistemi monte edilmiştir. Tedavi uygulanması sırasında görüntü alır ve gerekli düzeltmeler yapılarak tedaviye devam edilir. Ayrıca ultrason görüntüleme, optik kamera görüntüleme ve MR görüntüleme teknikleri de kullanılmaktadır.

Günümüzde MR lineer hızlandırıcılar kullanılmaya başlanmış olup MR görüntüleme tekniğinin üstünlüklerinden yararlanılarak tedavi öncesi tümör, doku ve organların daha net görüntülenmektedir.

Tedavi sırasında set-up hatalarının en az olması ve tedavi doğrulamasının hatasız yapılması gerekmektedir. Modern radyoterapi tekniklerin başarısı ancak tedavi

öncesinde/sırasında tedavi alanının görüntülemesiyle mümkün olabilmektedir. Görüntü eşliğinde radyoterapi işlem sıralaması Şekil 2-20’de görülmektedir.



Şekil 2- 20: IGRT uygulama şeması

2.3.8. Stereotaktik Radyocerrahi/ Radyoterapi

1-5 seansta tümöre yüksek doz verilerek uygulanan radyoterapi tekniğidir. Tek seansta yapılan uygulamaya stereotaktik radyocerrahi (SRS) ve 5 seansa kadar yapılan uygulamaya stereotaktik radyoterapi (SRT) denir. Yüksek hassasiyette, doğrulukta ve konformal doz sarımı sağlar. Çevre normal doku ve organları çok iyi korur. Bu teknikte hücrelerin radyobiyolojik etkilerinden yararlanılır. Komplikasyonları azaltmak için konvansiyonel tedaviye göre hedef hacme hiç marj verilmez veya çok az verilir. Gamma Knife® (Elekta Inc. Norcross, GA) lineer hızlandırıcı tabanlı robotik CyberKnife® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) ve IGRT yapma imkanı olan diğer lineer hızlandırıcılarla SRS ve SRT uygulanabilir. Gamma Knife sadece kafa içi tümörlerinde kullanılır. Ayrıca karın bölgesi (abdomen) ve göğüs kafesi (toraks) bölgeleri hareketli olduğundan SRS ve SRT uygulanırken solunum kontrollü radyoterapi tekniği uygulanması önerilmektedir.

2.3.9. Solunum Kontrollü Radyoterapi

Solunum kontrollü radyoterapi 4 boyutlu radyoterapi olarak da ifade edilir. IGRT'ye zaman boyutunu entegre eden radyoterapi yöntemidir. Gerçekte solunuma bağlı olarak toraks ve abdomen bölgede tümör ve organlar hareket halindedir (Tablo 2-3). Hareket etkisinin tedavi planlama içine katmak ve tedavi sırasında organ ile tümörün hareketini izlemek bu tekniğin temel prensibidir.

Tablo 2-3: Organ hareket değerleri (26)

Araştırmacı	Tedavi bölgesi	Normal solunum	Derin solunum
Suramo et al, Davies et al, Balter et al. Wagman et al, Shimizu et al.	Karaciğer	16,7mm(5-40)	35,00(12-80)
Davies et al, Balter et al, Giraud et al Ford et al, Wagman et al.	Diyafram	11,9mm(7-38,2)	39mm(3,1-95)
Ohara et al, Barnes et al, Ekberg et al Giraud et al, Wagman et al.	Akciğer (alt lop)	10mm(0-34)	15mm(5-22)
Malone et al.	Prostat	3,3mm(1-11)	-
Suramo et al, Bryan et al.	Pankreas	18mm(0-35)	43mm(20-80)
Suramo et al, Davies et al, Balter et al, Wagman et al.	Böbrek	3mm(2-40)	20mm(4-86)

Akciğer kanseri hastalarında akciğerlerin aldığı ortalama dozun yüksek olması ve pnomoni sıklığı sağ aklım süresini kısaltmaktadır. 4B-tedavi tekniğinde tümörün gerçek konumuna göre tedavi alanı belirlenmektedir. Tedavi hacminin küçülmesine bağlı olarak akciğerlerin aldığı ortalama doz değerleri azalmaktadır. Özellikle 1. ve 2. evre akciğer kanserinde bu tekniğin kullanılması önemlidir.

Solunum hareketini izlemek için özel blok, hastaya giydirilen yelek ve hareketi takip eden kamera sistemine ihtiyaç vardır. Ayrıca hastaların nefes alıp verme problemi olmamalı ve nefes alıp verme kontrolü yapabilmelidir.

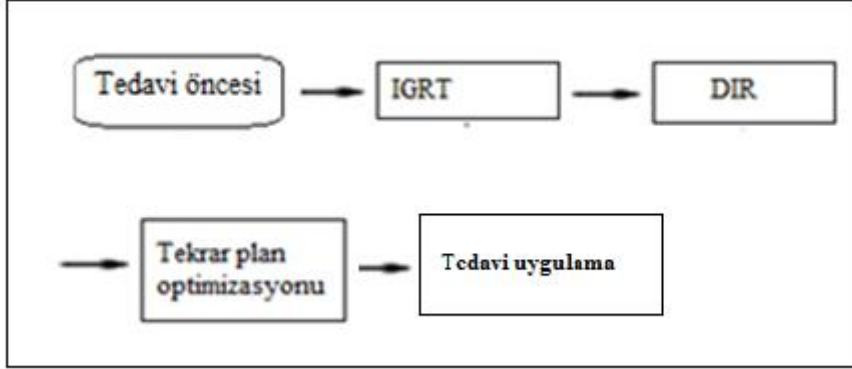
2.3.10. Adaptif Radyoterapi (ART)

Standart radyoterapi tekniği olarak kullanılan IMRT yöntemleri sayesinde kompleks anatomik yapılar içerisinde bulunan tümörlere yüksek ve konformal doz verilmektedir. IMRT tekniğinde yüksek doz ile düşük doz bölgeleri yan yana olduğundan keskin doz sınırları oluşur. Radyoterapi uzun süreli uygulan bir tedavi yöntemidir. Tedavi sırasında oluşan değışiklikler tedavi bölgesine göre farklılıklar göstermektedir. Baş-boyun kanseri tedavisi 30-35 seans sürmektedir. Zaman içerisinde tedavi bölgesinde anatomik değışikler görülür. Oluşan değışikler nedeniyle başlangıçta yapılan tedavi planlaması ilk uygulamalardaki doğruluğunu koruyamaz. Hastanın günlük fizyolojisinde olan değışiklikler (mesane, rektum doluluğu gibi) tedavi planının kesin doğrulukla uygulanmasını engeller. Süreç içerisinde tedavi bölgesindeki kritik organ ve tümörde değışiklikler dikkate alınmalıdır. Baş-boyun kanserlerinde tedavi sırasında oluşabilen değışiklikleri kilo kaybı, tümör hacmindeki küçülme ve parotis bezindeki hacim küçülmesi olarak sıralanabilir. Hacim değışmesine paralel olarak doz dağılımında değışiklikler oluşur. Tümör daha az doz ve çevre normal dokuların daya yüksek doz alabilir (27). Baş-boyun bölgesinde birçok riskli organ bulunması ve riskli organların tedavi hacmine çok yakın olması tedavi bölgesindeki anatomik değışiklerden etkilenir. Anatomik değışim geri dönüşümsüz fizyolojik/fonksiyonel hasarlar oluşturabilir.

ART, tedavi sırasında oluşabilecek anatomik değışikliklerin olumsuz etkilerini dikkatte alıp ve olumsuz etkileri düzelmek için yapılan tedavi şeklidir. ART yapılabilmesi için tedavi sırasında IGRT uygulamalarının yapıyor olması gerekmektedir. IGRT uygulaması ile hacimsel değışiklikler takip edilir.

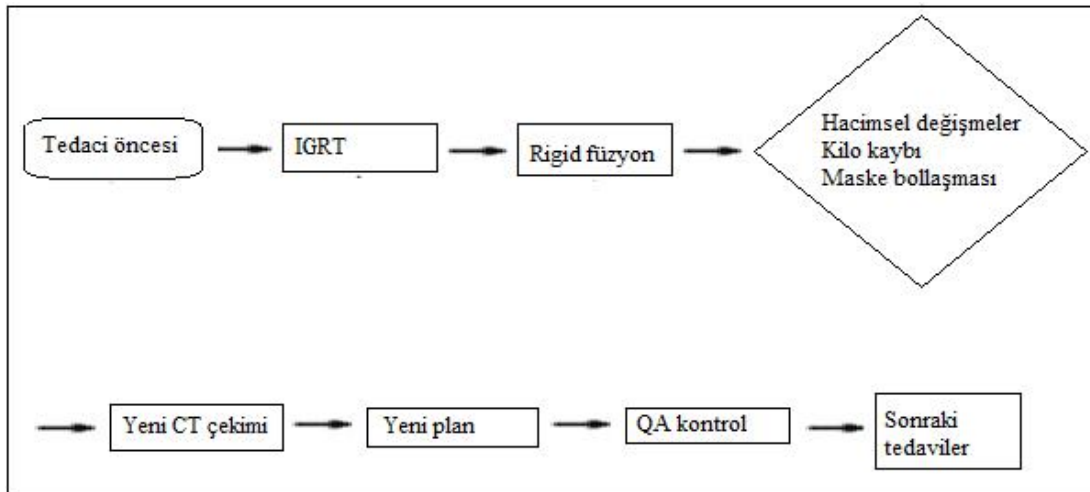
ART offline ve online olmak üzere iki şekilde yapılır. Online ART’de tedavi öncesi alınan IGRT görüntüleri kullanılarak gerekli hacimsel düzeltmelerden sonra yeni tedavi planı yapılır ve uygulanır. Yeni plan sadece yapıldığı gün uygulanır. IGRT görüntüleri üzerinde plan yapılabilmesi için TPS’nin rigid füzyon yapma yeteneği yanında otomatik olarak tümör dokusunu temel alarak füzyon yapabilecek (deformable image ragistiration, DIR) özelliği olmalıdır. DIR otomatik yeniden konturlama imkanı verir. Dolayısıyla iş yükünü hafiflettiği gibi zaman kazandırır. Online adaptif tedavinin uygulaması zordur. Yeni plan yapmak zaman alır. İlgili çalışanlar tedavi anında birlikte bulunması güçlük oluşturur. Hastanın tedavi masasında maske ile immobilizasyon

pozisyonunda beklemesi rahatsızlık oluşturur. Hasta yoğunluğu fazla olan kliniklerde uygulaması zordur (Şekil 2-21).



Şekil 2- 21: Online adaptif radyoterapi

Offline adaptif planda ise IGRT yöntemleri ile tedavi bölgesindeki anatomik değişimler takip edilir. Bu değişimler dikkate alınarak yeni CT çekimi ile birlikte yeni plan yapılır. Yeni plan ile tedaviye devam edilir. Offline adaptif planda iki aşama vardır. 1. aşamada hasta takip edilerek adaptif plan yapmanın yararı olup olmadığına karar verilir. 2. aşamada ise yeni planlama CT çekimi yapılarak tedavi planlama prosedürü tekrarlanır (Şekil 2-22).



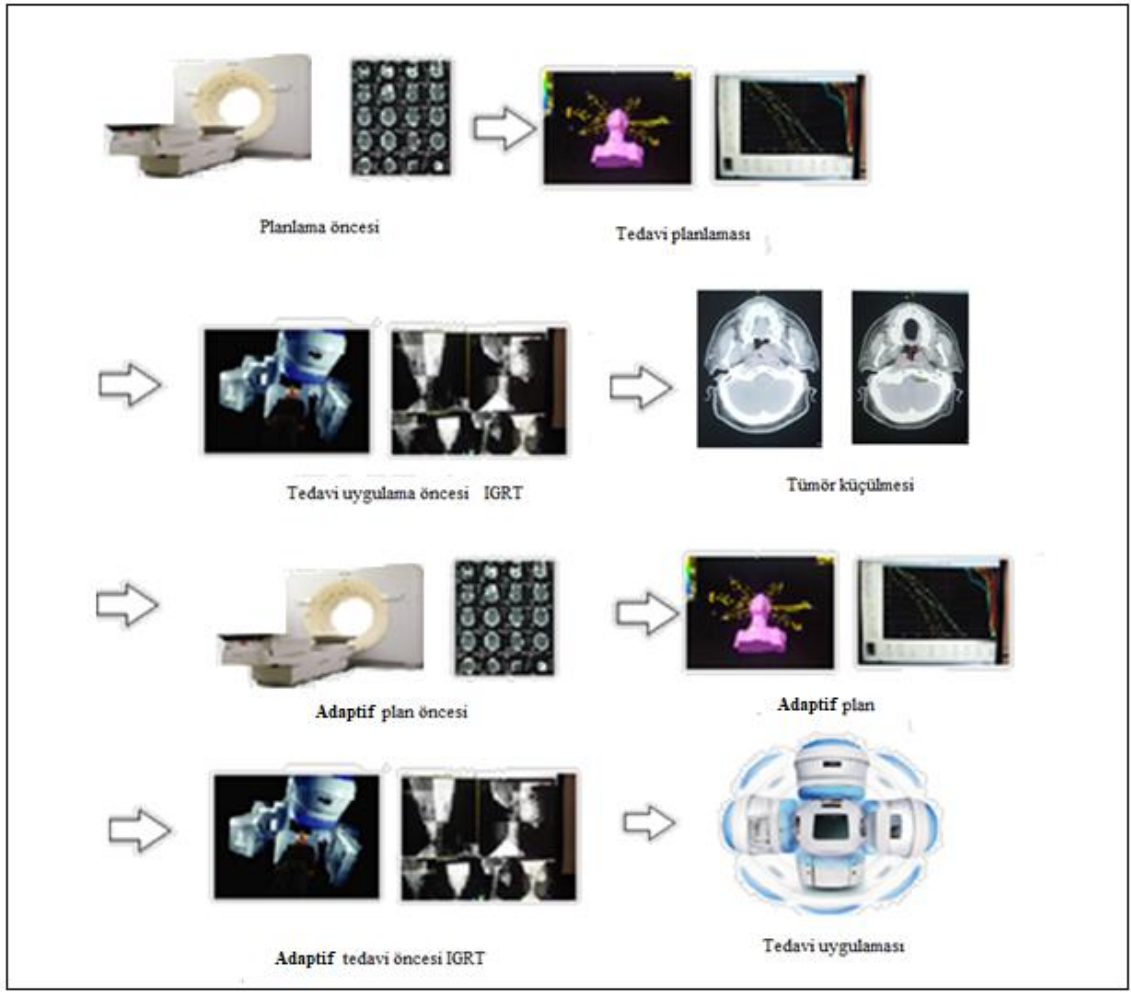
Şekil 2- 22: Offline adaptif radyoterapi

Deformable Image Registration (DIR):

Füzyon (Image registration) iki farklı görüntü kaynağındaki noktalar arasında kurulan bir fonksiyondur. CT-CT, CT-MR ve CT ile PET-CT arasında yapılabilir. Füzyon için bir görüntü kaynağını sabit kalarak diğer görüntü kaynağındaki noktaları eşleştirme yapabilen yazılım gerekmektedir. Rigid füzyonda yüksek yoğunluklu iskelet sistemi kullanılarak 6-boyut (sagittal, coronal, axial, pitch, yaw ve roll) hareketle görüntü üzerindeki noktalar eşleştirilir.

Rigid füzyonda planlama CT görüntüsü ile tedavi sırasında alınan CBCT görüntüsü üzerindeki tümör ve organ noktaları eşleşmeyebilir. Anatomik değişiklikleri doğru şekilde eşleştirmek için DIR algoritması kullanılır. Her ne kadar füzyon teknikleri kullanılırsa kullanılsın kesin doğrulukta yapamamaktadır. İnsan tarafından kontrol edilmelidir **(28)**.

Adaptif radyoterapi ifadesi sıklıkla kullanılmasına rağmen rutin olarak klinik uygulamaya girmemiştir **(29)**. Prosedürü zaman almakta ve uygulamada bir standart oluşturulamamıştır. Adaptif radyoterapinin hasta açısından yararı hakkında da görüş birliğine varılamamıştır. Adaptif radyoterapi iş akışı Şekil 2-23'te gösterilmiştir.



Şekil 2- 23: Adaptif plan iş akış şeması

2.3.11. Baş Boyun Tümörlerinde Adaptif Radyoterapi

Baş-boyun kanserleri tedavisinde IMRT tekniğinin uygulanması parotis, superior farengeal konstriktör kaslar, kohlea ve diğer yapıların çok daha düşük doz alma olanağı sağlamıştır. Baş-boyun bölgesi kanserleri tedavi sırasında ödem gerilemesi, yağ dokusundaki azalmalar ve kilo kaybına bağlı olarak anatomik değişiklikler oluşması, tümöral/nodal hacimde küçülme tedavi kalitesini etkilemektedir.

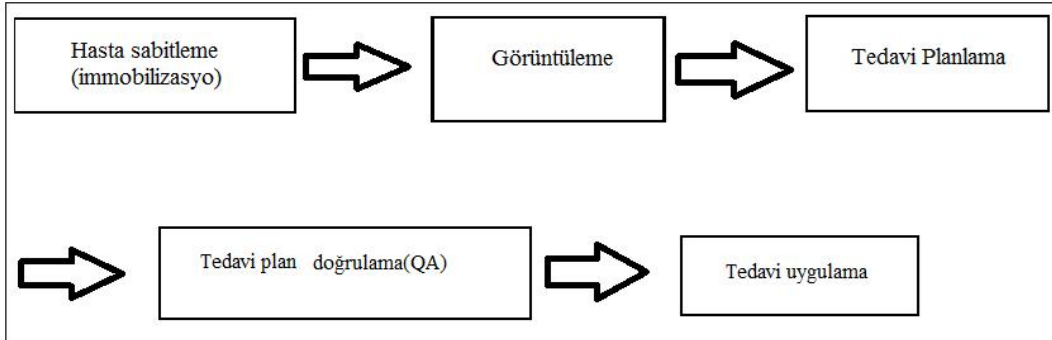
1997 yılında Yan ve arkadaşları tedavi sırasında oluşan değişikliklerin olumsuz etkisini gidermek için adaptif radyoterapi fikrini önermişlerdir (30). ART yapılabilmesi için tedavi bölgesinde tedaviyi etkileyebilecek büyüklükte değişimler olmalıdır.

Ahn ve arkadaşları çalışmalarında, IGRT uygulanan 23 lokal ileri baş-boyun kanseri hastasına 11, 22 ve 33. fraksiyonda yeniden CT çekilmiştir; en önemli değişimi

22. fraksiyonda ve 33. fraksiyonda çekilen CT görüntülerinde bulmuşlardır. Çalışma sonucunda, görünür tümör hacmi (GTV) ve parotis hacimleri sırasıyla ortalama %17,2 ve %24 oranında azalma gözlenmiştir. PTV sarışı %61 oranında artarken parotis korumasında %22 oranında artış sağlanmıştır. Hastaların %65'i adaptif plandan doz dağılımı açısından yarar görmüştür (2). Wang ve arkadaşları baş-boyun kanserli 82 hastadan oluşan çalışmalarında tedavinin üçüncü haftasından sonra, tedavi bitiminde ve tedavi sonrası ikinci ayda parotis hacmindeki azalmayı sırasıyla ortalama %20, %26.9 ve %27.2 olarak bildirmişlerdir (31). Adaptif radyoterapi ile parotis dozlarındaki değişimi göstermeyi amaçlayan, IMRT tekniğiyle tedavi edilen baş-boyun kanserli 11 hastanın dahil olduğu çalışmada parotis dozuna bakılmış ve adaptif bir plan ile parotis dozunda %3, iki plan ile %5 ve altı plan ile %8 oranında azalma olduğunu belirtmişlerdir (32).

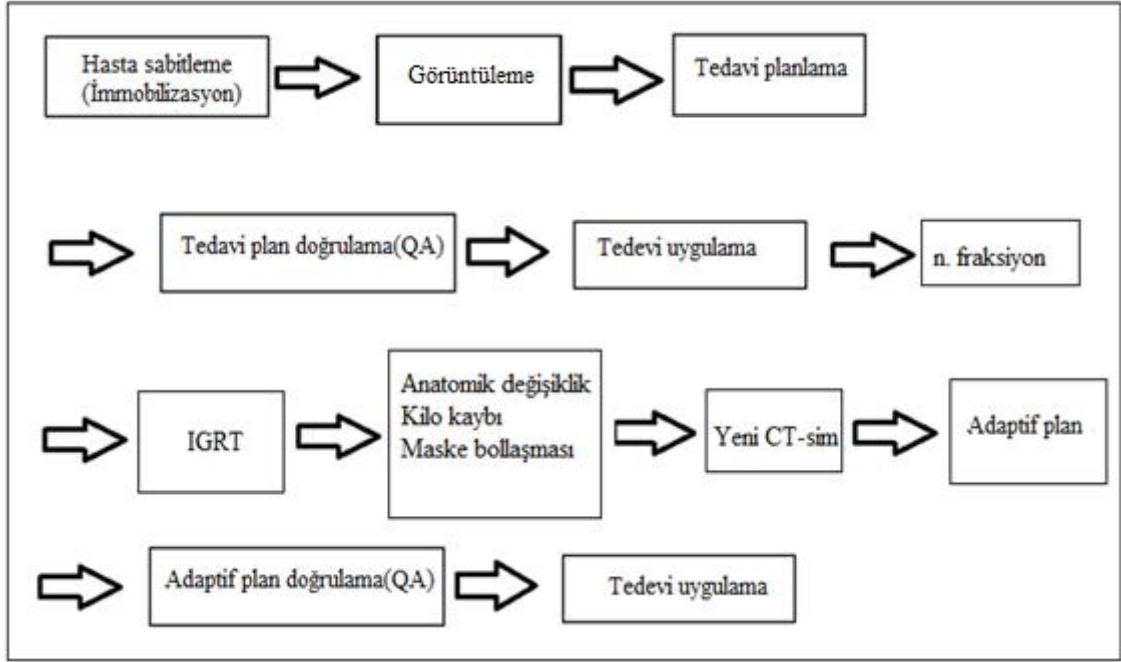
2.4. Radyoterapi Uygulanması

Radyoterapi uygulamasına karar verilen hastalara standart olarak Şekil 2-24'teki iş- akış şeması uygulanır.



Şekil 2- 24: Radyoterapi uygulaması iş akış şeması

ART uygulamasına karar verilen hastalardaki iş-akış şeması standart iş-akışından biraz farklıdır (Şekil 2-25).



Şekil 2- 25: ART uygulaması iş akış şeması

2.4.1. Hasta Sabitleme (İmmobilizasyon)

İmmobilizasyon hasta tedavisinde çok önemlidir. Baş-boyun kanseri hastaları için termoplastik maske (Şekil 2-26) yapılır. Maske baş-boyun yatağı (board) üzerine sabitlenerek tedavi bölgesinin hareket etmesini engeller ve tedavi pozisyonunu doğru şekilde tekrarlama bilirliliğini sağlar. Tedavi planının uygulamasındaki doğruluk ve hassasiyet direkt immobilizasyon ile alakalıdır.



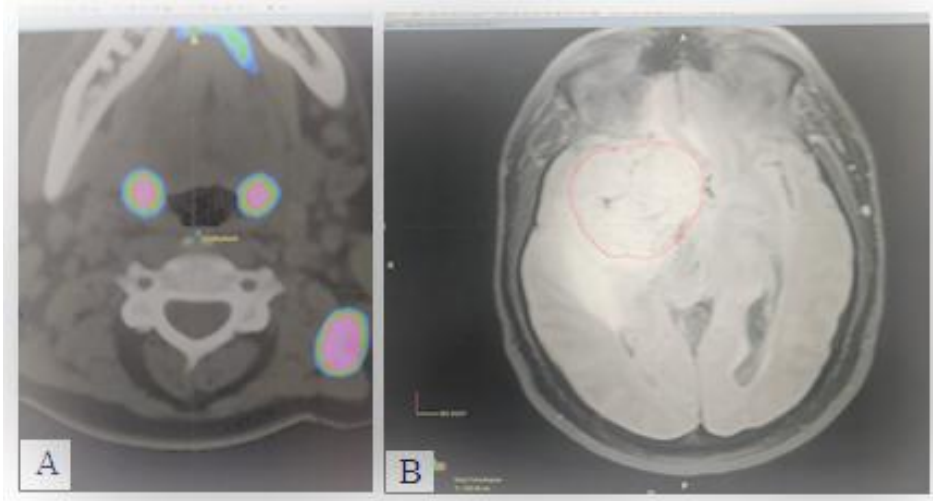
Şekil 2- 26: Termoplastik maske yapımı

2.4.2. Görüntüleme

Termoplastik maskesi yapılan hastanın doğrultusu düzgün olacak şekilde ve omuzları tedavi alanından uzaklaştırılarak CT görüntüsü alınır. CT-sim ayrıca tedavi planlama CT'si olarak kullanılır.

CT görüntüleri tedaviyi etkileyebilecek tüm bilgileri içermelidir. CT-sim masası düz olmalıdır. Çapı (FOV) geniş olmalıdır. İmmobilizasyon için kullanıl aparatlar CT görüntüde artefekt oluşturmamalıdır. CT geometrisi ile tedavi planlama sisteminin geometrisi aynı olmalıdır.

Ayrıca tümör ve riskli organların yerinin ve büyüklüğünün doğru belirlenmesi için Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Manyetik Rezonans (MR) görüntülerinden (Şekil 2-27) yararlanılabilir.



Şekil 2- 27: A) PET ve B) MR görüntüleri

2.4.3. Tedavi Planlaması

Planlama CT görüntülerinin TPS'ye yüklenmesi ile başlar. Planlama CT görüntüleri DICOM formatında TPS'ye yüklenir. CT-sim ve TPS arasındaki iletişim doğru olmalıdır.

2.4.3.1. Tedavi Hacimlerinin Tanımlanması

Planlama CT'nin aksial kesitler üzerine tümör ve kritik organlar çizilerek (Şekil 2-28) belirlenir. Tümör ve organların doğru çizimi için diğer görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Çizimler manuel olarak yapılır.



Şekil 2- 28: Kontur çizimi

Hacim tanımlamalarında standartlar oluşmuştur. International Comission on Radiation Units and Measurements (ICRU) raporlarında hacim tanımları yapılmıştır. ICRU 50 numaralı raporunda görünür tümör hacmi (GTV), klinik tedavi hacmi (CTV), planlanan tedavi hacmi (PTV), tedavi hacmi (TV) ve ışınlanan hacim(IV) tanımlanmıştır. ICRU 62 numaralı raporunda ise 3D-KRT için iç hedef marjı (IM) ve set-up marjı tanımlanmıştır.

a- Görünür Tümör Hacmi (GTV):

Görünür/gösterilebilir tümörün (GTV-T) , tutulu lenf düğümünün (GTV-N) ve uzak metastazın (GTV-M) tanımlanmasında kullanılır. Büyüklüğü CT, PET, MR ve, ultrason gibi yöntemlerle belirlenebilir. GTV'nin doğru tanımlanması kanserin evrelemesi ve tedavi dozunun doğru verilmesi için de önemlidir. Hastalığın tekrar etmemesi için GTV tanımlanan dozu almalıdır. Tedavi süresince GTV ve çevre dokulardaki değişimler izlenmeli ve gerekirse yeni adaptif plan yapılmalıdır. Cerrahi ile hastalıklı bölgeler çıkarılmışsa GTV tanımı yapılmaz. GTV diğer tedavi hacimlerinin tanımlanması içinde gereklidir.

b-Klinik Tedavi Hacim (CTV):

CTV, GTV ve çevresindeki görülmeyen ve farklı görüntüleme yöntemlerle tespit edilemeyen hastalık olma ihtimali yüksek olan bölgeyi (sub-klinik malin bölge) ifade etmekte kullanılır. CTV tanımında kabul edilmiş standart yoktur. Cerrahi ile çıkarılmış tümör ve tutulu kısımlar da CTV olarak tanımlanır. Farklı CTV tanımları vardır. Yüksek riskli, riskli ve düşük riskli olarak sınıflanmıştır ve her biri için farklı doz tanımlaması yapılır.

c-İç Hedef Marjı (internal target margin-IM):

IM, 1999 yılındaki ICRU 62 raporunda da tanımlanmıştır. CTV üzerine fizyolojik ve anatomik değişimleri hesaba katarak şekil ve pozisyon belirsizlikleri ortadan kaldırmak için eklenen marjdır.

d-Set-Up Marjı (SM):

Hastanın tedavi sırasındaki pozisyon hataları, lineer hızlandırıcı cihazındaki mekanik/dozimetrik hatalar dikkate alınarak IM marjının üzerine ilave edilen marjdır.

e-Planlanan Tedavi Hacim (PTV):

Geometrik bir kavramdır. Tedavi uygulanması esnasındaki oluşabilecek hatalarından kaynaklanan olumsuzlukları ortadan kaldırmak için tanımlanır. CTV'ye verilmek istenen dozun tam alması için gereklidir. Set-up marjı ve İnternal marjin değerlerin toplamı PTV'yi oluşturur.

Sonuç olarak PTV;

$$PTV=CTV+IM+SM$$

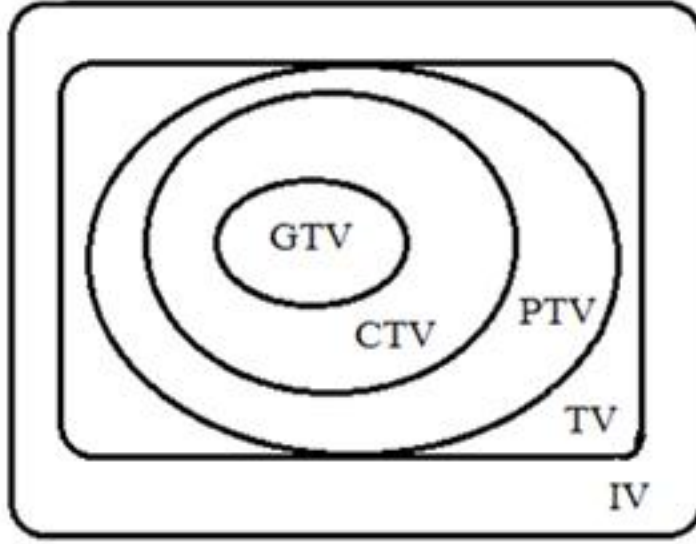
GTV ve CTV hacimlerinin tanımlanması tedavi tekniklerinden bağımsız olmasına rağmen PTV hacmi tedavi tekniklerine bağlıdır. IGRT tekniği uygulanan durumlarda PTV marj değeri küçük tutulabilir. Fakat bütün durumlarda PTV tanımlanmalıdır.

f-Tedavi Hacmi (TV):

Tedavi hacmi tanımlanmış belirli izodoz eğrisinin içindeki alandır. Tedavide verilen dozu PTV hacmi ile sınırlandırmak imkansızdır. Dolayısıyla PTV dışındaki alan belirli miktarda absorbe doza maruz kalır. Bu sebeple TV, PTV'den daha geniştir

g-Işınlanan Hacim (IV):

Tanımlanan dozun %50'sini alan hacme ışınlanan hacim denir.



Şekil 2- 29: Tedavi hacimlerinin şematik gösterimi

h-Riskli Organ (OAR):

Tedavi alanında bulunan ve radyasyona maruz kalması sonucunda ölümcül/geri dönüşümsüz fonksiyon kaybına neden olacak organlardır. Bu organlara kritik organ da denir. Kritik organ dozları tedavi doz değerlerini sınırlayabilir. Baş-boyun bölgesine optik sinirler, kiazma, beyin sapı ve spinal kord gibi birincil riskli organlar bulunur. Bu organların doz sınırları ürerine çıkılamaz.

i-Planlanan Riskli Organ Hacmi (PRV):

Riskli organlarda tedavi sırasında oluşabilecek belirsizlikleri ortadan kaldırmak için tanımlanır. PRV oluşturmadaki yaklaşım ile PTV oluşturma yaklaşım aynıdır.

Şekil 2-29'da tedavi ve kritik organ hacim tanımlamaları şematik olarak gösterilmiştir.

2.4.3.2. Tedavi Tekniği Seçimi ve Optimizasyon

Hacimler tanımlandıktan sonra uygulanacak tedavi tekniğine karar verilir. Tedavi bölgesi riskli organlara uzaksa 3B-KRT tercih edilebilir. Fakat tedavi hacmine riskli organlar yakın ve istenilen tedavi dozu verilemiyor ve organlar korunamıyorsa IMRT/VMAT tercih edilir.

IMRT/VMAT tedavi tekniği öncesi optimizasyon aşaması vardır. Bilgisayar temellidir. Optimizasyon, istenilen amaca ulaşmak için hangi bağımsız parametreler seçilmeli ve nasıl tanımlanmalı sorusuna verilen cevaptır. Hedef hacmin ve riskli organların alması gereken doz sınırları (constraint) ve önemi (weight) tanımlanarak en uygun doz dağılımına (intensity map) ulaşılmaya çalışılır.

2.4.3.3. Plan Değerlendirme

Doz dağılımı elde edildikten sonra yapılan plan/planlar değerlendirilir. Değerlendirmede DVH ve kesitsel doz dağılımına bakılır.

Plan değerlendirilirken (33);

D_{95} : PTV'nin %95'lik hacmin aldığı doz değeridir.

D_{98} : PTV'nin %98'lik hacminin aldığı doz değeridir. PTV'nin aldığı minimum dozu ($D_{near-min}$) ifade eder.

D_2 : PTV'nin %2'lik hacminin aldığı doz değeridir. PTV'nin aldığı maksimum ($D_{near-max}$) dozu ifade eder.

D_{50} : PTV'nin %50'lik hacmin aldığı doz (medyan doz) değeridir.

D_{mean} : Ortalama dozu tanımlamada kullanılır.

Ayrıca plan değerlendirilirken organ dozlarına da bakılır. Normal doku ve organların doz sınırları tolerans sınırları kabul edilir. Organların aldığı doz miktarı tolerans dozu geçmemelidir (Tablo 3-2 ve Tablo 3-3).

2.4.3.4. Tedavi Öncesi Kalite Kontrol (QA)

Yapılan tedavi planının doğruluğu kontrol edilmelidir. Bu QA hastaya özgüdür.

QA uygulamasında;

a-Her bir alanın yoğunluk dağılımının doğruluğu kontrol edilebilir.

b-Fantom üzerinde tedavi merkezindeki absorbe doz kontrol edilebilir.

c-Kullanılan hesaplama algoritmasından bağımsız bir algoritma ile yapılan hesaplamaların kontrolü yapılabilir.

d-Gerçek hasta üzerinde (in vivo) kontroller yapılabilir.

Günlük uygulamada sıklıkla alan yoğunluk dağılımının doğruluğu kontrol edilmektedir.

2.4.3.5. Tedavi Uygulanması

Tedavi öncesi port film, elektronik portal görüntüleme, CBCT ve MVCT görüntüleme teknikleri kullanılabilir.

Portal görüntülemede tedavi alanının doğrulamak amacıyla yapılan görüntülemedir. Port görüntülemede KV/MV enerjileri kullanılabilir. MV kullanılarak elde edilen görüntü net değildir. KV ile daha net görüntü edilir. Set-up hataları düzeltildikten sonra tedaviye başlanır. IGRT ile tümör ve organ pozisyonlarının doğruluğu kontrol edilir.

Radyoterapinin doğru bir şekilde gerçekleşmesi için, tedavide kullanılan cihazların kalite kontrolü, hasta için hazırlanan planların kalite kontrolü ve hastanın tüm tedavi boyunca görüntü kontrolünün yapılması gerekmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesinin sadece tedavi planlama sistemleri (TPS) kullanılmıştır. Gerçek hasta tedavisi sırasında kullanılan gereçler;

a-Philips Brilliance BigBore CT

b-Varian Trilogy Lineer Hızlandırıcı

c-Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi

3.1.1. Philips Brilliance Big Bore CT

CT simulasyon cihazı olarak Philips marka Brilliance Big Bore model CT cihazı kullanılmıştır (Şekil 3-1).

Teknik Özellikleri;

-0.5 saniye Rotasyona (0.4 saniye isteğe bağlı) ve 24 Lp / cm çözünürlüğe sahiptir.

-8.0 MHU MRC X-ışını tüpüne ve çok kesitli (16) dedektöre sahiptir.

-CT cihazının gantri açıklığı(FOV) değeri 85 cm'dir. Bu özellik büyük yapılı hastaların immobilizasyonun istenilen şekilde yapılmasına ve CT kesitlerinin tam çekimine olanak sağlar.



Şekil 3- 1: Bilgisayarlı Tomografi cihazı

3.1.2. Varian Trilogy® Lineer Hızlandırıcı

Cihazın özellikler;

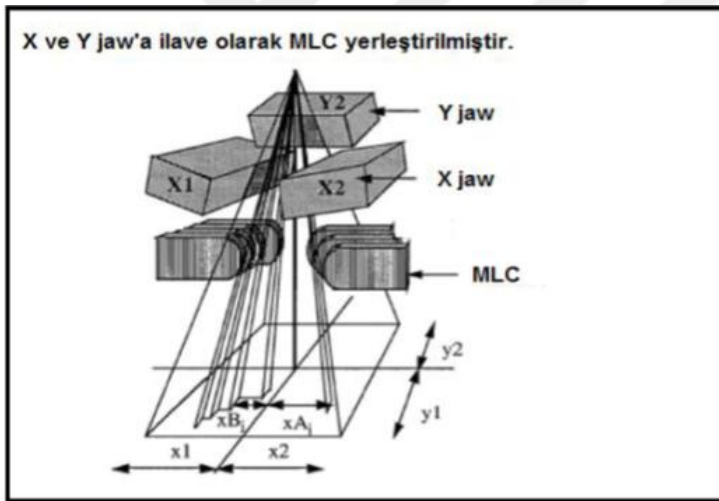
- 6MeV, 9MeV, 12MeV, 15 MeV, 18MeV, 22MeV elektron enerjilerine ve 6MV, 18MV foton enerjilerine sahiptir.

-Fotonlardaki doz hız aralığı 100-600 MU/dk'dır.

-Cihazın kolimatör sistemi 120 liften (MLC) oluşmaktadır ve lifler X-Y çenelerinin (JAW) altında, bağımsız hareket edebilecek şekilde yerleştirilmiştir (Şekil 3-2). Liflerin genişliği izomerkezde $20 \times 20 \text{ cm}^2$ alan boyutunda 0,5 cm, $20 \times 20 \text{ cm}^2$ 'den sonra 1 cm'dir.

-Alan boyutları 100 cm'de minimum 0,5 cmx0,5 cm, maksimum 40cmx40 cm'dir.

-Cihazda 10° , 15° , 20° , 25° , 30° , 45° , 60° 'lik sanal kama filtreler ve 15° , 30° , 45° , 60° 'lik fiziksel kama filtrelere sahiptir.



Şekil 3- 2: Varian lineer hızlandırıcısının kolimatör yapısı (34)

Trilogy cihazı kolimatör yapısında üstte Y jaw'ı altında X jaw'ı ve en altta da MLC'ler bulunur. Cihaz üç boyutlu hareket edebilen masaya sahiptir. Masa boyuna (longitudinal, x), yatay (lateral, y) ve dikey (vertical, z) yönde hareket etmektedir. Cihazda X-ışını kaynağı ve paneli ile Epid paneli bulunmaktadır. KV ve MV portal görüntü alınmaktadır. Bu görüntülerle planlamadan gelen (DRR) görüntüler kıyaslanarak (rigid registration) set-up hataları giderilir. 3D görüntü alma imkanı sağlayan CBCT özelliği bulunmaktadır ve IGRT yapılmaktadır (Şekil 3-3)

Cihazla 3D-KRT, IMRT/VMAT, SRS ve SRT radyoterapiteknikleri uygulanır.



Şekil 3- 3: Varian Trilogy® lineer hızlandırıcı

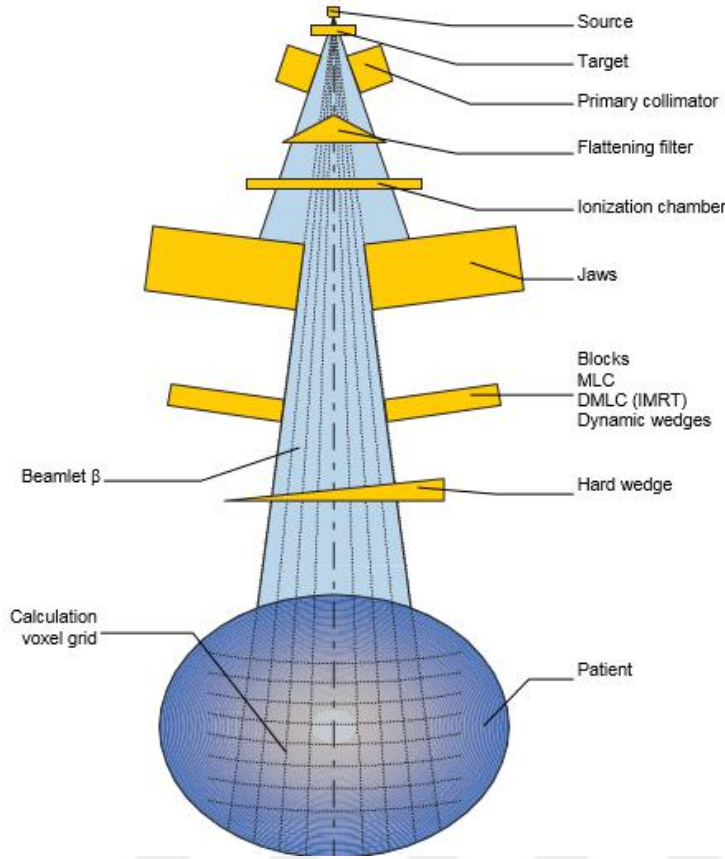
3.1.3. Varian Eclipse® Tedavi Planlama Sistemi

Çalışmada Eclipse®(v:10; Varian Medical Systems, California, USA) tedavi planlama sistemi kullanılmıştır. Bu tedavi planlama sistemi 3B-KRT, IMRT, VMAT ve 3B-brakiterapi planlarını yapma imkanı olan gelişmiş ve kapsamlı bir TPS sistemidir. DICOM uyumlu PET ve MR görüntüleri TPS'ye yüklenerek 3B görüntüleri oluşturulabilmektedir. Planlama CT'si ile füzyona olanak sağlar.

Doz hesaplama algoritmaları foton enerjileri için Analitik Anisotropik Algoritma (AAA) ve Pencil Beam Convolution (PBC) ve elektron enerjileri için ise Gaussian Pencil Beam algoritmaları kullanılmaktadır (34).

Analitik Anisotropik Algoritma (AAA): AAA hesaplama algoritması hızlı ve karmaşık heterojen ortamlarda doğru doz hesaplaması yapar. Bu model 3B pencil beam convolution superposition algoritmasının geliştirilmiş halidir. Özellikle heterojen ortamlarda doz hesaplama doğruluğunu artırmak için geliştirilmiştir (35). AAA algoritması iki kısımdan oluşur.

a- Işın demetinin akısını ve enerji spektrumunu etkileyen fiziksel kısımların modellenmesi:



Şekil 3- 4: Işın demeti üzerindeki fiziksel etmenler

Bu modelde farklı ışın kaynakları bulunur. Bunlar cihazdan çıkan primer enerji kaynağı, extra-focal foton enerji kaynağı, kontamine elektron kaynağı olarak 3 kısıma ayrılır. Primer enerji kaynağı target üzerinde ve nokta şeklinde kabul edilir. Bremsstrahlung etkisini modeller. Extra-focal kaynağı düzleştirici filtre üzerindedir. Bu kaynak düzleştirici filtredeki ve jaw'lerden kaynaklanan saçılmaları modeller (35). Daha alt kısımda olduğundan primer enerji kaynağına göre diverjansı daha geniştir. Elektron kontaminasyonunun belirli kaynağı yoktur. Cihaz kafasından ve havada oluşan Compton saçılmasından kaynaklanır. Derin doz değerlerine etkisi modellenir (35).

b-Doz Hesaplamasının Modellenmesi

Işın alanı, beamlet adı verilen küçük ışın alanlarına bölünür. Tedavi hacmi üç boyutlu hesaplama voksellerinden oluşan alanlara bölünür (Şekil 3-4). Bu voksellerin büyüklüğü hesaplama grid boyutları ile belirlenir. Her hesaplama vokselinde hastanın CT görüntülerinden hesaplanan ortalama elektron yoğunluğu dikkate alınır (35). Son

doz dağılımı, her beamlet için birincil ve ikincil fotonlar, ayrıca kontamine elektronlar tarafından ortama bırakılan dozun süperpozisyonu olarak hesaplanır.

$$E(x,y,z)=\sum(E_{\text{prim}}(x,y,x)+E_{\text{ext-foc}}(x,y,z)+E_{\text{cont}}(x,y,z)) \quad (3.1)$$

$$D(x,y,z)= E(x,y,z)*\rho_{\text{su}}/\rho(x,y,z) \quad (3.2)$$

E; x, y ve z noktasında depolanan toplam enerji, E_{prim} ; birincil foton kanyagından gelen enerji, $E_{\text{ext-foc}}$; extra-focal kaynaktan gelen enerji, E_{cont} ; elektron kontaminasyon etkisinden gelen enerjidir. D; x, y ve z noktasındaki abserbe doz ve ρ ise ortam yoğunluğudur (35).

3.2. Yöntem

Bu çalışmada nazofarinks kanseri tanısı konmuş ve tedavisi tamamlanmış 10 hastanın kontrol amaçlı çekilen CT görüntüleri kullanılarak tedavi süresince oluşan hacimsel değişiklikler retrospektif olarak değerlendirildi. TPS ile sanal adaptif tedavi planları yapılarak tümör ve kritik organ dozlarındaki değişim incelendi. Ayrıca tedavi planında değişiklik yapmada kontrol CT'si üzerine uygulanması ile hibrit plan yapıldı. Hibrit planlarda tümör ve kritik organ dozlarındaki değişime bakıldı. Çalışmaya dahilolan hastaların özellikleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3- 1: Çalışmaya dahil olan hastaların özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	TNM sınıflaması	Evre
1	20	K	T ₄ N ₂ M ₀	IV
2	44	E	T ₂ N ₀ M ₀	II
3	40	E	T ₃ N ₂₋₃ M ₀	IV
4	56	E	T ₂ N ₁ M ₀	II
5	52	E	T ₂ N ₁ M ₀	II
6	49	E	T ₃ N ₂ M ₀	III
7	69	E	T ₃ N ₂ M ₀	III
8	52	E	T ₂ N ₂ M ₀	II
9	17	E	T ₂ N ₂ M ₀	II
10	37	E	T ₂ N ₃ M ₀	IV

Çalışmada 3 farklı CT görüntüsü kullanılmıştır. CT₀ gerçek tedavi planının yapıldığı tedavi öncesi çekilen planlama CT'sini, CT₁₅ 15. fraksiyonda kontrol amaçlı çekilen CT'yi ve CT₂₅ ise 25. fraksiyonda kontrol amaçlı çekilen CT'yi ifade eder.

Plan₀; CT₀ ile yapılan ve gerçekte hastaya uygulanan planların toplamını, adap_plan_n, n. fraksiyonda çekilen CT_n kullanılarak yapılan simülasyon adaptif planı ve hib_plan_n Plan₀'ın CT_n uygulanmasıyla elde edilen planı ifade eder.

Çalışmada CT₀ üzerine tümör ve kritik organlar ICRU 62 numaralı rapora doğrultusunda uzman doktor tarafından çizilmiştir. Doz-fraksiyon şeması günlük 200cGy'den toplam 70Gy (toplamda 35 gün) olacak şekilde uygulanmıştır. Tedavide planı 6 MV foton enerjisi kullanılarak VMAT planlama tekniği ile yapılmıştır.

3.2.1. CT-sim'de Yapılan İşlemler:

Hasta sırt üstü (supine) pozisyonunda primer tümör ile retrofarangial lenfatik bölgenin ve üst boyun lenfatik bölgenin ayrılmasını sağlamak için kafa geri atılarak düz CT-sim masasına yatırıldı. Her bir hasta için baş-boyun maskesi yapıldı. Omuzlar mümkün olduğunca omuz sabitleyici kullanılarak tedavi alanından çıkartıldı. Planlama CT'si vertex ile sternoclavicular bileşkeyi içerecek şekilde 3mm'lik kesit kalınlığında çekildi. CT çekiminde kontrast madde kullanılmadı. Kontrol amaçlı çekilen CT₁₅ ve CT₂₅'te de tedavi öncesi yapılan maske tekrar kullanılarak diğer prosedür aynen tekrarlandı.

3.2.2. Bilgisayarlı Tedavi Planlama Sisteminde Yapılan İşlemler

3.2.2.1. Hacim Tanımlamaları

Tedavi plan CT görüntüleri TPS'ye aktarılmıştır. Tümör ve kritik organlar hacimleri CT₀ üzerine ICRU 62 numaralı rapora doğrultusunda uzman doktor tarafından çizildi. CT₁₅ ve CT₂₅ görüntüleri üzerine konturlar CT₀ ile füzyon yapılarak kopyalandı ve sonrasında CT₀ üzerine çizim yapan uzman doktor tarafından düzeltildi.

GTV, planlama CT'si ile PET CT / MR görüntüleri ile füzyon yapılarak tespit edilen hastalıklı bölgelerdir. GTV-tm ve GTV-lap olarak iki ayrı GTV tanımlandı. GTV-tm primer tümörü ve GTV-lap ise tutulu lenfatikleri ifade eder.

GTV-tm ve GTV-lap hacimlerine 3-5 mm'lik otomatik marj verilerek CTV-tm ve CTV-lap hacimleri oluşturuldu. CTV-tm ve CTV-lap ise CTV₇₀ olarak birleştirildi.

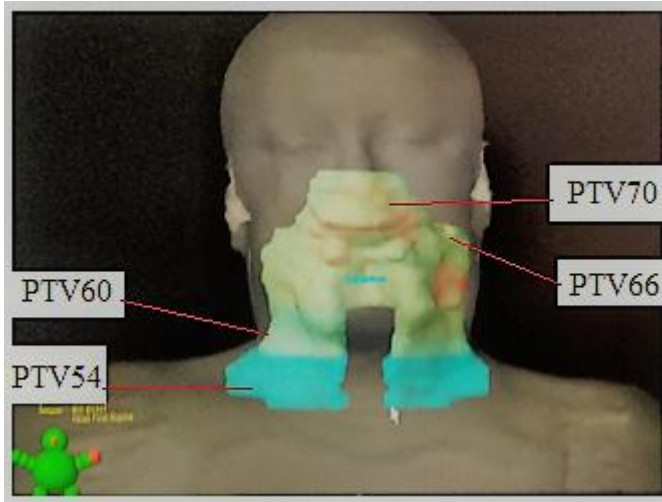
CTV₇₀'den hava boşluğu ve kemik bariyerler çıkarıldı. CTV₇₀ hacmine 3 mm marj verilerek PTV₇₀ oluşturuldu.

Diğer taraftan lenfatik bölgelerde yüksek riskli, riskli ve düşük riskli bölge olarak sınıflandırılmış olup her birine sırasıyla CTV₆₆, CTV₆₀ ve CTV₅₄ hacimleri tanımlandı.

CTV₆₆, nazofarinksin tümü, retrofaryanjial lenf düğüm bölgesi, clivus, kafatası tabanı (skull base), pterygoid fossa, parafaryanjial bölge, inferior sphenoid sinüs, 1/3 arka burun boşluğu, maksiller sinüsü ve primer tümörle tutulu lenf düğümünden bir sonraki lenfatik bölgeyi içerir. CTV₆₆ hacmine 3mm marj vererek PTV₆₆ oluşturuldu.

CTV₆₀, CTV₆₆ ve supraclavicular lenf bölgesi dışında kalan lenfatik bölge olarak tanımlandı. CTV₆₀ hacmine 3mm verilerek PTV₆₀ oluşturuldu. Supraclavicular lenf bölgesi ise düşük riskli CTV₅₄ olarak tanımlandı. CTV₅₄ hacmine 3mm marj verilerek PTV₅₄ oluşturuldu. Oluşturulan PTV hacimleri hastanın cildinden 3 mm içeri çekildi.

PTV₅₄ hacmi PTV₆₀, PTV₆₆ ve PTV₇₀ hacimlerini, PTV₆₀ hacmi PTV₆₆ ve PTV₇₀ hacimlerini ve PTV₆₆ hacmi ise PTV₇₀ hacmini kapsar (Şekil 3-5).



Şekil 3-5: Tedavi hacimleri

Kritik organ olarak lenslerle birlikte gözler, kiazma, sağ-sol optik sinirler, beyin sapı, mandibula, sağ-sol kohlea, ağız boşluğu, larenks, özefagus, spinal kord planlama CT'si üzerine çizildi.

3.2.2.2. Hastalara Uygulanan Tedavi Plan Oluşturulması

Planlama sırasında Plan60, Plan66 ve Plan70 olacak şekilde 3 aşamalı plan yapıldı. Plan60'ta hedef hacim olarak PTV₆₀ ve PTV₅₄ seçilmiştir. PTV₅₄ hacminden PTV₆₀ hacmi çıkarılarak optimizasyon opt_PTV₅₄ oluşturuldu. 30 fraksiyonda PTV₆₀'a günlük 200cGy'den 60Gy olacak şekilde ve opt_PTV₅₄ 'e günlük 180cGy'den 54Gy olacak şekilde plan yapıldı. Ardından PTV₆₆ ve PTV₇₀'i içeren ayrı ayrı Plan66 ve Plan70 yapıldı. Plan66'ya günlük 200cGy'den 3 fraksiyonda 600cGy ve Plan70 için günlük 200cGy'den 2 fraksiyonda 400cGy alacak şekilde plan yapıldı. Toplamda hastaya günlük 200cGy'den 35 fraksiyonda 70Gy'lik tedavi dozu uygulandı. Ayrı ayrı yapılan Plan60, Plan66 ve Plan70 toplanarak tedavi plan değerlendirilmesi yapıldı.

Her hasta için Eclipse®versiyon 10.1(VarianMedicalSystems, Palo Alto, CA) planlama programında VMAT tedavi tekniği kullanılarak planı yapılmıştır. Plan yaparken saat yönünde (181°-179°) ve saat yönüne ters (179°-181°) 2 tam ark kullanıldı. Doz yoğunluk dağılımı Progressive Resolution Optimizer (PRO) algoritması tarafından elde edilmiş ve arkasından AAA algoritması kullanılarak doz hesabı yapılmıştır.

Yapılan planlar değerlendirilirken DVH grafikleri kullanılarak hedef hacimlerin aldığı dozlar ve riskli organ doza değerlendirildi.

Plan değerlendirilirken;

PTV, tanımlanan dozun %95'ni, tamamının da tanımlanan dozun %93'nü kapsamasına ve maksimum doz ise tanımlanan dozun %110'nun altında olmasına ve maksimum doz %110'nun üzerinde ise PTV'nin %1'ini veya 1cm³'ü geçmemesine ve CTV ve GTV hacimleri ise tanımlanan dozun tamamının (minimum, tanımlanan dozun %98) almasına dikkat edildi. Plan değerlendirilirken riskli organ (OAR) dozları (Tablo 3-2 ve Tablo 3-3) dikkate alındı. DVH grafiği değerlendirilmesinin yanında doz dağılımları kesitsel olarak incelendi. Özellikle birincil kritik organların set-up belirsizliğinden kaynaklanabilecek hataların etkisini hesaba katarak tanımlanan doz sınırlarına olan mesafelerine dikkat edilmiştir.

Tablo 3- 2: Birincil riskli organ doz sınırları

Birincil Riskli Organlar	Doz Sınırları
Beyin sapı(brainstem)	$\leq 54\text{Gy}$ veya $1\text{cm}^3 \leq 60\text{Gy}$
Optik kiazma/optik sinir	$\leq 54\text{Gy}$ veya $1\text{cm}^3 \leq 60\text{Gy}$
Spinal cort	$\leq 45\text{Gy}$ veya $1\text{cm}^3 \leq 50\text{Gy}$
Mandibula/temporamandibular eklem	$\leq 70\text{Gy}$ veya $1\text{cm}^3 \leq 75\text{Gy}$
Temporal lop	$\leq 60\text{Gy}$ veya $1\text{cm}^3 \leq 65\text{Gy}$

Tablo 3- 3: İkincil riskli organ doz sınırları

İkincil Riskli Organlar	Doz Sınırları
Dil	$\leq 55\text{Gy}$ veya %1'lik hacim $\leq 65\text{Gy}$
Ağız boşluğu	Ortalama doz $\leq 50\text{Gy}$, $1\text{cm}^3 \leq 55\text{Gy}$, maksimum 65 Gy
Kohlea	Ortalama $<45\text{Gy}$
Göz	Ortalama $<35\text{Gy}$
Lens	$\leq 7\text{Gy}$
Servikal Özefagus	$V45 \leq \%33$
Parotis bezi	En az tek bir parotis ortalama dozu $\leq 26\text{Gy}$, toplam parotis hacmimin 20cm^3 lük kısmı $\leq 20\text{Gy}$
Larenks	Ortalama $<45\text{Gy}$

3.2.2.3. Adaptifve Hibrit Planlama Aşaması

CT_n görüntüleri kullanılarak $\text{Plan}_{g,n60_CT_n}$, $\text{Plan}_{g,n66_CT_n}$ ve olacak şekilde 3 aşamalı sanal adaptif plan yapıldı. adap_plan_n ; 'g' gün giren Plan_{g,n_CT_n} ile n.fraksiyon sonrası yapılan sanal planların toplamıdır.

$$\text{Plan}_0 = \text{Plan}_{30,060_CT_0} + \text{Plan}_{3,066_CT_0} + \text{Plan}_{2,070_CT_0}$$

$$\text{adap_plan}_{15} = \text{Plan}_{15,060_CT_0} + \text{Plan}_{15,1560_CT_{15}} + \text{Plan}_{3,1566_CT_{15}} + \text{Plan}_{2,1570_CT_{15}}$$

$$\text{adap_plan}_{25} = \text{Plan}_{25,060_CT_0} + \text{Plan}_{5,2560_CT_{25}} + \text{Plan}_{3,2566_CT_{25}} + \text{Plan}_{2,2570_CT_{25}}$$

Gerçek tedavi plan doz dağılımının CT_n görüntüleri üzerinde direkt uygulanması ile ayrı ayrı $H\text{-Plan}_{g,n60_CT_n}$, $H\text{-Plan}_{g,n66_CT_n}$ ve $H\text{-Plan}_{g,n70_CT_n}$ hibrit planları oluşturuldu. hib_plan_n ; ‘g’ gün giren $H\text{-Plan}_{g,n_CT_n}$ ile n.fraksiyon sonrası yapılan hibrit planların toplamıdır.

$$\text{hib_plan}_{15} = \text{Plan}_{15,060_CT_0} + H\text{-Plan}_{15,1560_CT_{15}} + H\text{-Plan}_{3,1566_CT_{15}} + H\text{-Plan}_{2,1570_CT_{15}}$$

$$\text{hib_plan}_{25} = \text{Plan}_{25,060_CT_0} + H\text{-Plan}_{5,2560_CT_{25}} + H\text{-Plan}_{3,2566_CT_{25}} + H\text{-Plan}_{2,2570_CT_{25}}$$

Hastaya uygulanan gerçek planların merkezleri ile adaptif plan ve hibrit plan merkezleri aynıdır. CT_n üzerinde C2 vertebra çizildi ve C2 vertebranın merkezi referans merkez(0,0,0) olarak alındı. Referans merkeze göre gerçek tedavi planı, adaptif ve hibrit plan merkezleri ayarlandı.

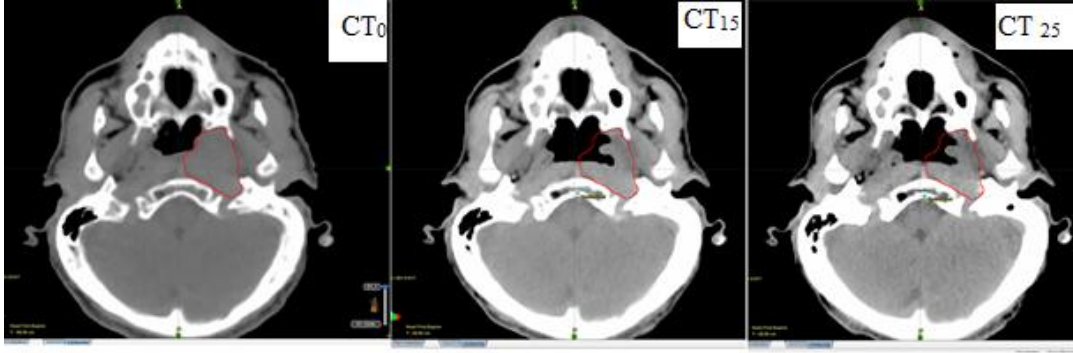
Adaptif plan değerlendirirken plan toplamalarının DVH grafiği kullanıldı ve hastalara uygulanan değerlendirme kriterleri referans alındı. Hibrit plan, tedavi planının CT_n üzerinde uygulaması olduğundan değerlendirme yapılmadı.

3.2.3. Veri Toplanması

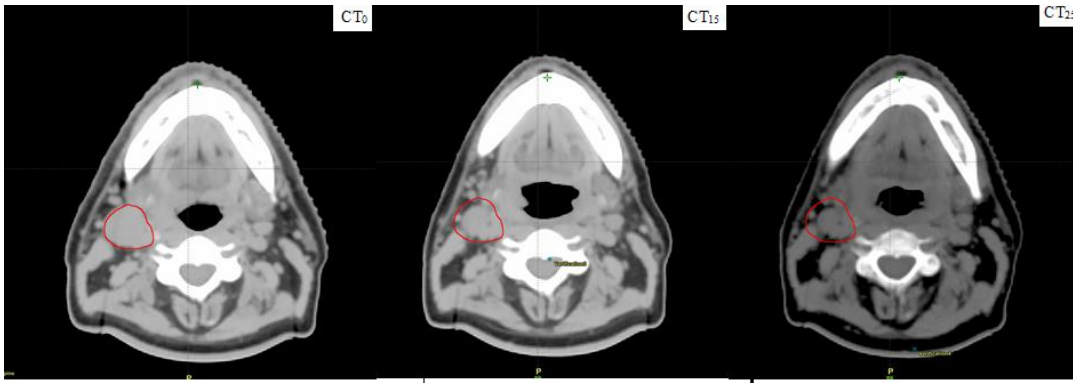
10 tane nazofarinks kanseri tanısı ile tedavi edilmiş hastanın retrospektif olarak hacimsel ve dozimetrik verileri toplandı.

3.2.3.1. Hacimsel Veri Toplanması

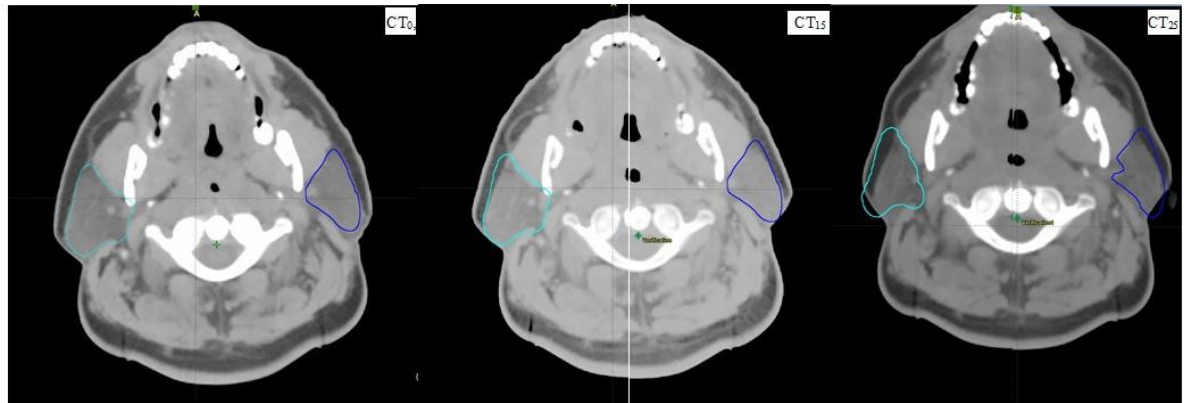
a-GTV-tm, GTV-lap ve parotis bezi hacim verileri: Hacimsel verilerde her bir hasta için CT_0 , CT_{15} ve CT_{25} görüntüleri üzerinde oluşturan tümör (Şekil 3-6) ve tutulu lenf düğümleri (Şekil 3-7) ile parotis bezlerinin (Şekil 3-8) hacim değerleri cm^3 olarak ölçüldü.



Şekil 3- 6: GTV-tm hacmindeki değişim



Şekil 3- 7: GTV-lap hacmindeki değişim



Şekil 3- 8: Parotis hacmindeki değişim

b-Boyun çapındaki küçülme: Tedavi süresince zamanla kilo verme ve yağ dokusundaki azalmaya bağlı olarak boyun çapında azalmaya neden olmaktadır. CT₀,

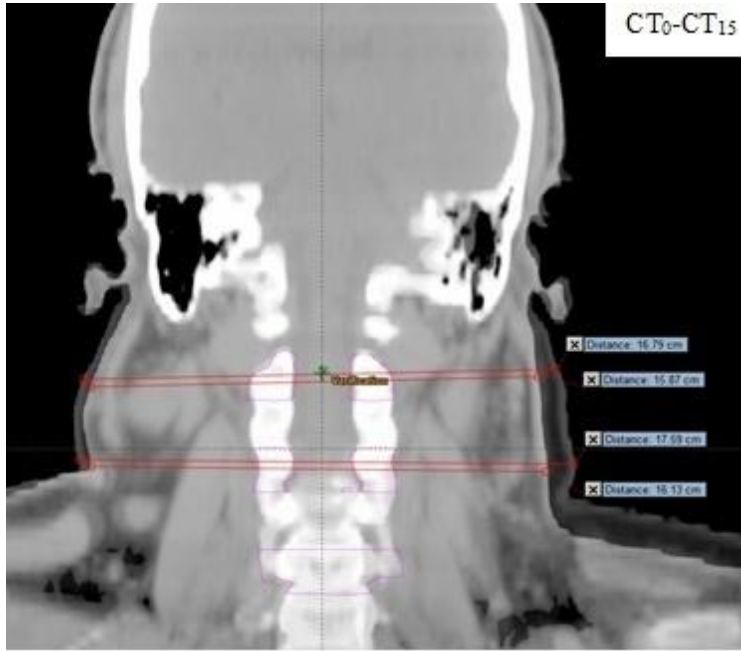
CT₁₅ ve CT₂₅ 'in sagittal kesit görüntüleri kullanılarak C2, C4 ve C6 servikal vertebra­ların ortasından boyun çapı ölçüldü (Şekil 3-9 ve Şekil 3-10).

3.2.3.2. Dozimetrik Verilerin Elde Edilmesi

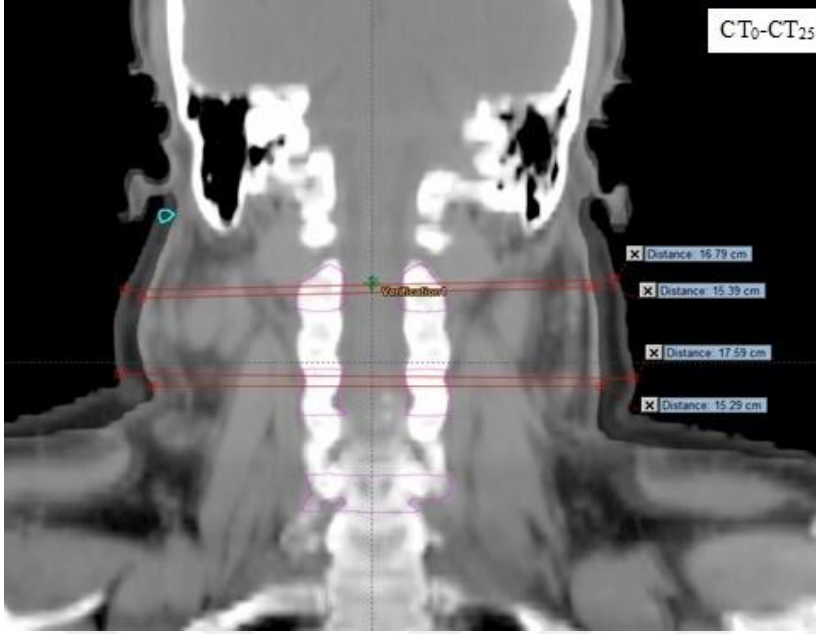
Dozimetrik verileri Plan0, adap_plan15, adap_plan25 ile hib_plan15 ve hib_plan25'nin DVH grafiği kullanılarak

- a- CTV-tm ve CTV-lap hacimlerinin %98'nin aldığı doz değerleri ile PTV₇₀, PTV₆₆, PTV₆₀ ve PTV₅₄ hacimlerinin %95'inin aldığı doz değerlerine,
- b- Spinal kord ve beyin sapının maksimum dozlarına ve spinal kordun 48Gy üzerinde alan hacmine (V₄₈) ve beyin sapını 54Gy üzerinde alan hacmine (V₅₄).
- c- Parotis bezi ise ipsilateral ve contralateral olarak sınıflandırıldı. İpsilateral tümör tutulu lap ile aynı tarafta olan parotisi, contralateral ise tümör tutulu lap'ın karşı tarafındaki parotisi ifade etmektedir. Parotis doz değerleri olarak ortalama doz (D_{ortalama}), parotisin %50'sinin aldığı doz (D_{%50}) değerleri ve parotislerin 26Gy alan kısmının hacmi (V₂₆) incelendi.

Çalışmamızın amacı doğrultusunda hacimsel değişmelere ve bu değişimlerin verilmek istenen doza etkisine bakıldı.



Şekil 3-9: CT₀-CT₁₅'deki sagittal kesit üzerindeki boyun çapının değişim



Şekil 3- 10: CT₀-CT₂₅'deki sagittal kesit üzerindeki boyun çapının değişim

3.2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizlerinde IBM SPSS Statistics® version 22 kullanılmıştır.

Tüm verilerin analizinde Paired Sample t test'i kullanıldı. Boyun çap değişim ile hacimsel değişimler, tedavi hacimlerin doz değişimi ve parotis bezlerinin doz değişimi arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile incelenmiştir. $P < 0,05$ ise istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. GTV-tm, GTV-lap, İpsilateral ve Contralateral Parotis Hacimlerindeki Değişim

Tablo 4-1 Tedavi başlangıcında, 15. ve 25.fraksiyonda çekilen CT görüntüleri kullanılarak oluşturulan GTV-tm, GTV-lap, ipsilateral ve contralateral parotislerin hacimsel değişimini göstermektedir. Hacimsel karşılaştırılmada ortalama hacim değerleri kullanılmıştır. Tablo 4-2 hacimlerin oransal azalmasını göstermektedir. Tablo 4-3'te 15. Fraksiyondaki görüntüler referans alınarak 25. Fraksiyondaki azalma hesaplanmıştır.

Tablo 4- 1: Hacimsel değişimlerin ortalama değerleri

	CT ₀	CT ₁₅	CT ₂₅	CT ₀ -CT ₁₅	CT ₀ -CT ₂₅	CT ₁₅ -CT ₂₅
	cm ³ (ss)	cm ³ (ss)	cm ³ (ss)	P	P	p
GTV-tm						
ortalama	19,59(8,3)	15,32(6,5)	13,28(6,9)	0,011	0,001	<0,001
GTV-lap						
ortalama	18,29(18,2)	12,52(14,3)	11,08(13,5)	0,004	0,005	0,087
Ipsilateral parotis						
ortalama	23,89(10,6)	16,84(8,4)	14,17(6,4)	0,001	<0,001	0,028
Contralateral parotis						
ortalama	20,6(8,6)	15,55(8,7)	13,70(6,3)	0,023	0,002	0,065

ss: standart sapma , $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı

Tablo 4- 2: CT₀ görüntülerine göre CT₁₅ ve CT₂₅ görüntülerindeki hacimsel azalma

Hacim(%)	CT ₀	CT ₁₅	CT ₂₅
GTV-tm	100	-%22,7	-%32,2
GTV-lap	100	-%31,5	-%39,4
Ipsilateral parotis	100	-%29,5	-%40,6
Contralateral parotis	100	-%24,5	-%33,4

(-,azalma oranı)

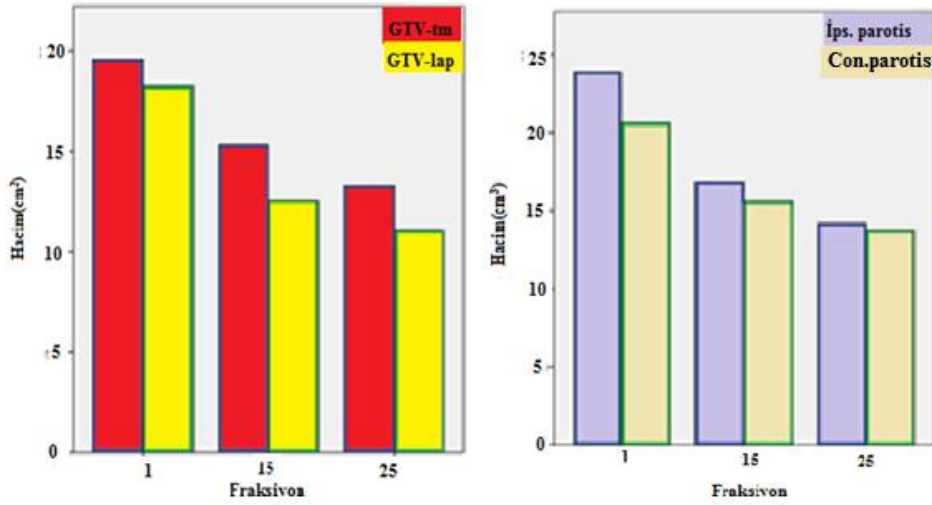
Tablo 4- 3: CT₁₅ görüntülerine göre CT₂₅ görüntülerindeki hacimsel azalma

Hacim(%)	CT ₁₅	CT ₂₅
GTV-tm	100	-%13,3
GTV-lap	100	-%11,5
Ipsilateral parotis	100	-%15,8
Contralateral parotis	100	-%12,0

(-,azalma oranı)

Tablo 4-1'e göre GTV-tm, GTV-lap, ipsilateral ve contralateral parotis hacimlerindeki azalma CT₀ ile CT₁₅ ve CT₂₅ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır. CT₁₅ ile CT₂₅ karşılaştırıldığında GTV-tm dışındaki hacimsel azalma anlamlı değildir.

Oransal azalma $((CT_n - CT_0) / CT_0) * 100$ eşitliği kullanılarak hesaplandı. Tablo 4-2 ve Tablo 4-3'e göre ilk 15 fraksiyonda hacimsel azalma oransal olarak daha fazladır. Tedavinin sonlarına doğru hacimsel değişim oransal olarak azalmaktadır. Şekil 4-1 bar grafiği Tablo 4-1 verileri kullanılarak hazırlandı.



Şekil 4- 1: Hacimsel değişim grafiği

4.2. Boyun Çap Genişliğindeki Değişim

Radyoterapi sürecince hastalarda kilo kaybı görülür. Kilo kaybı ise özellikle boyun çapında küçülmelere neden olmaktadır. Çalışmada boyun çap ortalama azalması Tablo 4-4'te, bu azalmanın GTV-tm, GTV-lap, ipsilateral ve contralateral parotis hacim azalmasıyla olan ilişkisi Tablo 4-5'te gösterilmiştir.

Tablo 4- 4: Boyun çap değişimi

	CT ₀	CT ₁₅	CT ₂₅	CT ₀ -CT ₁₅	CT ₀ -CT ₂₅	CT ₁₅ -CT ₂₅
Boyun çapı	cm (ss)	cm (ss)	cm (ss)	p	p	p
Ortalama	13,9(1,5)	13,16(1,6)	12,87(1,5)	0,001	<0,001	0,105
Boyun çap fark	-	0,74	1,03	-	-	-
Boyun çap değişim(%)	1	0,95	0,925	-%5,3	-%7,4	-%2,2

$P < 0,05$ anlamlı

Boyun çap değişim sadece CT₁₅-CT₂₅ arasında istatistiksel olarak anlamsız diğer karşılaştırmalar için anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4- 5: Boyun çap değişimi ile hacimsel değişim arasındaki ilişki

	Pearson korelasyonu(r)	r	p
Boyun çapı(cm)	GTV-tm	0,99	0,030
	GTV-lap	0,991	0,054
	İpsilateral parotis	1	0,005
	Contralateral parotis	1	0,008

$r > 0,05$ yüksek korelasyon, $r < 0,05$ düşük korelasyon, $p < 0,05$ anlamlı

Boyun çap azalması ile hacimsel değişimler arasında yüksek korelasyon vardır. İpsilateral parotis ve contralateral parotis ilişkisi anlamlıdır.

4.3. Dozimetrik Değişikliklerin Değerlendirilmesi

4.3.1. Tedavi hacimlerindeki doz değişimi

CTV-tm ve CTV-lap hacimlerinin %98'inin aldığı doz değerleri ve PTV₇₀, PTV₆₆, PTV₆₀ ve PTV₅₄ hacimlerinin %95'inin aldığı doz değerleri Tablo 4-6'da gösterilmiştir.

Tablo 4- 6: Tedavi hacimlerinin doz değişimi

Tedavi Hacimleri	Plan ₀ Gy(ss)	adap_plan ₁₅ Gy(ss)	p	adap_plan ₂₅ Gy(ss)	p	hib_plan ₁₅ Gy(ss)	p	hib_plan ₂₅ Gy(ss)	p
CTV-tm	70,5(0,7)	70,78(0,4)	0,124	70,88(0,6)	0,042	70,61(0,8)	0,525	70,93(0,8)	0,009
CTV-lap	70,10(1,3)	70,53(1,1)	0,433	69,84(0,9)	0,448	70,11(1,1)	0,963	69,89(1,3)	0,707
PTV ₇₀	70,60(0,5)	70,45(1,1)	0,615	70,23(0,6)	0,121	69,98(1,1)	0,041	70,30(0,7)	0,072
PTV ₆₆	66,87(0,7)	66,56(1,02)	0,130	65,93(1,4)	0,063	65,81(1,2)	0,001	66,19(1,1)	0,018
PTV ₆₀	63,08(1,7)	62,72(1,6)	0,071	62,65(1,5)	0,253	62,48(1,9)	0,073	62,9(1,6)	0,599
PTV ₅₄	56,65(2,2)	57,46(3,3)	0,462	55,73(1,4)	0,047	55,58(1,0)	0,175	55,62(1,4)	0,099

Ortalama değerler, ss, standart sapma, $P < 0,05$ istatistiksel anlamlı

Tablo 4.6’da yapılan adaptif planlar ve hibrit planlar ile tedavi planı karşılaştırıldı. CTV-tm, CTV-lap, PTV₇₀, PTV₆₆, PTV₆₀ ve PTV₅₄ hacimlerinin tanımlandıkları doz değerlerindeki değişimi anlamlı bulunmamıştır. PTV₆₀ ve PTV₅₄’ün tanımlandıkları doz değerlerinden yüksek olması tedavi planlarının 3 aşamada yapılmasından kaynaklanmaktadır.

4.3.2. Spinal kord ve beyin sapındaki doz değişimi

Adaptif ve hibrit plandaki spinal kordun maksimum dozu ile 48 Gy alan hacmi(V₄₈) ve beyin sapının maksimum dozu ile 54 Gy alan hacmi(V₅₄) tedavi plandaki değerleri ile karşılaştırıldı. Tablo 4-7’de spinal kord ve beyin sapının ortalama maksimum doz değerleri görülmektedir.

Tablo 4- 7: Spinal kord ve beyin sapı ortalama maksimum doz değerleri. Maksimum doz değişimi anlamlı değildir.

Riskli	Plan0	adap_plan15		adap_plan25		hib_plan15		hib_plan25	
organ	Gy(ss)	Gy(ss)	p	Gy(ss)	p	Gy(ss)	p	Gy(ss)	p
S.kord	46,43(3,2)	45,28(2,0)	0,162	44,37(3,9)	0,041	44,98(3,2)	0,086	44,81(3,9)	0,101
Beyin sapı	54,36(2,4)	55,73(2,5)	0,080	55,33(2,6)	0,264	56,47(1,9)	0,067	55,97(2,7)	0,187

Ortalama değer,ss standart sapma ,P<0,05 istatistiksel anlamlı

Tablo 4-8’de adaptif planlar ve hibrit planlar ile tedavi planındaki spinal kordun V₄₈ ve beyin sapının V₅₄ hacimlerinin ortalama değerleri karşılaştırıldı. Hacimsel değişimler anlamlı değildir.

Tablo 4- 8: Planlardaki V₄₈ ve V₅₄ ortalama hacim değerleri

Hacim	Plan0	adap_plan15	p	adap_plan25	P	hib_plan15	p	hib_plan25	p
	cm ³ (ss)	cm ³ (ss)		cm ³ (ss)		cm ³ (ss)		cm ³ (ss)	
S.kord									
V ₄₈	0,41(1,1)	0,05(0,1)	0,358	0,027(0,05)	0,300	0,08(0,2)	0,390	0,05(0,08)	0,323
Beyin sapı									
V ₅₄	0,14(0,2)	0,36(0,4)	0,274	0,41(0,6)	0,253	0,41(0,6)	0,246	0,51(0,7)	0,172

Ortalama değer,ss standart sapma ,P<0,05 istatistiksel anlamlı

Boyun çap azalması ile spinal kord maksimum dozu ve beyin sapı maksimum dozu arasındaki korelasyon Tablo 4.9’da gösterilmektedir. Aralarında yüksek korelasyon olmakla beraber korelasyon anlamlı değildir.

Tablo 4-9: Boyun çap azalmasının spinal kord ve beyin sapı ortalama maksimum dozuna etkisi

	Pearson korelasyon(r)	R	p
Boyun çapı	S.kord maksimum doz(Gy)	0,954	0,193
	Beyin sapı maksimum doz(Gy)	0,501	0,666

r>0,05 yüksek korelasyon, r<0,05 düşük korelasyon ,p<0,05 anlamlı

4.3.3. Parotis bezlerinin doz değerlerinin değişimi

Tablo 4-10’da tedavi planı ile adaptif plan ve hibrit plan parotis bezlerinin D-ortalama, D_{%50} ve V₂₆ hacim değerleri karşılaştırıldı. Doz değerlerindeki değişim adap_plan25 ve hibrit planlarda anlamlı bulundu.V₂₆ hacim değişimi hiçbir planda anlamlı bulunmadı. D-ortalama ve D_{%50} 15.ve 25.fraksiyonda yapılan adaptif ve hibrit planda artmıştır.

Tablo 4-10: İpsilateral ve contralateral parotis bezlerinin D-ortalama, D_{%50} ve V₂₆ ortalama değerlerindeki değişim

Riskli organ	Parametre	Plan0	adap_plan15	p	adap_plan25	p	hib_plan15	p	hib_plan25	p
İpsilateral Parotis	D-ortalama Gy(ss)	33,65(7,2)	38,21(3,0)	0,086	40,47(11,0)	0,043	39,20(7,8)	0,020	41,11(11,3)	0,029
	D _{%50} Gy(ss)	28,68(8,6)	35,32(12,8)	0,054	39,13(15,2)	0,027	37,09(10,4)	0,007	39,73(15,5)	0,022
	V ₂₆ cm ³ (ss)	12,66(5,5)	10,64(4,3)	0,059	10,28(2,5)	0,097	11,52(3,9)	0,213	12,66(25,5)	0,180
Contralateral Parotis	D-ortalama Gy(ss)	30,58(4,0)	33,94(4,7)	0,024	35,94(6,1)	0,008	35,12(5,4)	0,001	36,42(6,4)	0,005
	D _{%50} Gy(ss)	25,61(5,2)	29,9(5,8)	0,054	33,37(8,3)	0,027	32,1(6,4)	0,007	33,9(8,8)	0,022
	V ₂₆ cm ³ (ss)	10,20(5,3)	9,16(3,2)	0,453	9,46(3,1)	0,582	9,81(3,5)	0,757	9,64(3,3)	0,663

Tablo 4-11: İpsilateral ve contralateral parotis bezlerinin D-ortalama ve D_{%50} ortalama değerlerindeki oransal değişim

Riskli organ	Parametre	Plan0	adap_plan15	adap_plan25	hib_plan15	hib_plan25
İpsilateral Parotis	D-ortalama	100	+%13,5	+%20,2	+%16,5	+%22
	D _{%50}	100,	+%23,	+%36,4	+%29,3	+%38,5
Contralateral Parotis	D-ortalama	100	+%10,9	+%16,5	+%14,8	+%19
	D _{%50}	100	+%16,7	+%30,3	+25,3	+%32,3

Tablo 4-1 ve tablo 4-2 tedavi süresince parotis hacimlerinin azaldığını göstermektedir İpsilateral parotisin hacmi contralateral parotise göre oransal olarak daha fazla azalmıştır. Hacim azalmasına bağlı olarak her iki parotis D-ortalama ve D_{%50}

artması Tablo 4-1 ve Tablo 4-2 ile tablo Tablo 4-11'in birbirini desteklediğini göstermektedir. Tablo 4-12 boyun çap azalma ile her iki parotis ortalama dozu arasında korelasyon olduğunu, ama bu korelasyonun anlamsız olduğunu göstermektedir.

Tablo 4- 12: Boyun çap azalmasının parotis dozuna etkisi

	Pearson korelasyon(r)	R	p
Boyun çapı	Ips.parotis ortalama doz(Gy)	0,708	0,181
	cont.parotis ortalama doz(Gy)	0,664	0,222

r>0,05 yüksek korelasyon, r<0,05 düşük korelasyon ,p<0,05 anlamlı

5. TARTIşMA

Bu çalışmada baş-boyun kanserlerinden nazofarinks kanseri hastaları adaptif radyoterapi açısından değerlendirildi. Hala standart uygulaması oluşturulamayan adaptif radyoterapi uygulaması için ‘nasıl bir protokol oluşturulmalı?’ sorusuna cevap aramaya çalışıldı.

Baş-boyun kanserlerinde primer tedavi radyoterapidir. Özellikle nazofarinks kanserinin temel tedavi yöntemidir. Radyoterapide amaç, tanımlanan hedef hacme mümkün olan maksimum doz vermek ve kritik organların aldığı dozu düşük tutmaktır. Günümüze kadar rutin uygulanan radyoterapi tekniklerini 2B radyoterapi, 3B-KRT, IMRT/VMAT ve IGRT olarak sıralayabiliriz. Tedavi tekniklerindeki gelişmeler tümöre verilen tedavi dozunun arttırılmasına ve kritik organ dozunun azaltılmasına imkn sağlamıştır. İleri teknolojilerin kullanılmasıyla yan etkiler azalırken yaşam kalitesi de artmıştır. Diğer taraftan hastalığın yenilenmesi azaldı ve yaşam süresi artmıştır.

Radyoterapide uygulanacak radyasyon dozu hastaya fraksiyonlar halinde verilmektedir. Radyoterapinin başarısı hastaya uygulanacak dozun her uygulamada aynı anatomik bölgeye yüksek doğrulukla verilmesiyle mümkündür. Radyoterapi sırasında iki tür pozisyon farklılığı oluşabilir bu durum radyoterapinin başarısını olumsuz yönde etkiler.

Birincisi tedavi sırasında hasta yatış farklılığından kaynaklanan set-up hatalarıdır. Baş-boyun radyoterapisinde immobilizasyon için maske kullanılması diğer radyoterapi tedavilerine göre daha az set-up hatalarının olmasını sağlar. Diğer pozisyon farklılığı ise tedavi süresince oluşan anatomik değişiklerden kaynaklanır. Hastanın zayıflaması, boyun çap küçülmesi, yağ dokusunun azalması ve tümör ve tutulu lenfatik bölgenin tedaviye bağlı olarak küçülmesi gibi nedenlerden dolayı tedavi süresince anatomik değişiklikler oluşur. Yapılan birçok çalışmada radyoterapi tedavisi süresince hastada tedavi öncesine göre anatomik değişiklerin olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada tedavi süresince tedavi bölgesindeki anatomik değişikler ve değişiklerden kaynaklanan doz değişimleri araştırıldı. Hasta boyun çap küçülmesi, GTV-tm ve GTv-lap ve parotis bezindeki hacimsel küçülme araştırıldı. Anatomik

değişimlerin tedavi hacimlerdeki (PTV, CTV) doz kapsamına ve hayati öneme sahip spinal kord ve beyin sapı dozuna etkisi incelendi.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, GTV-tm hacmi tedavi öncesine göre 15.fraksiyonda %22,7 azalırken 25.fraksiyonda %32,2 azalmıştır. GTV-lap ise 15.fraksiyonda %31,5 azalırken 25. fraksiyonda %39,4 azalmıştır. GTV-tm ve GTV-lap hacimlerinin 15.fraksiyona kadar günlük azalma oranı yaklaşık sırasıyla %1,51 ve %2,1 iken 15. İle 25.fraksiyon arasındaki günlük azalma oranları sırasıyla %1,28 ve %1,57'dir. İpsilateral parotis 15. fraksiyonda %29,5 azalırken 25. fraksiyonda %40,6 azalmıştır. Contralateral parotis ise 15. fraksiyonda %25,5 azalırken 25. fraksiyonda %33,5 azalmıştır. İpsilateral ve contralateral parotisin 15.fraksiyona göre günlük azalma oranı yaklaşık sırasıyla %1,96 ve %1,63 iken 25.fraksiyona göre günlük azalma oranları sırasıyla %1,62 ve %1,33'tür. GTV-tm, GTV-lap, ipsilateral ve contralateral parotis hacimlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca CT₁₅ ile CT₂₅ hacim verileri karşılaştırıldığında GTV-tm ve ipsilateral parotis hacimsel azalması anlamlıdır. Tedavinin sonlarına doğru hacimsel değişim oransal olarak azalmaktadır. GTV-lap'ın GTV-tm'e göre oransal olarak daha fazla azalmıştır. GTV-lap'ın CT kesit üzerinde sınırları net olduğundan gerçek boyutunda tanımlanmaktadır. Fakat GTV-tm'nin sınırları net değildir. CT₀'da MR ve PET-CT kullanılarak GTV hacimleri tespit edildi. CT₁₅ ve CT₂₅'te ise GTV-tm'nin hava boşluğuna komşu sınırlarındaki küçülme gözlenirken diğer sınırlardaki değişim tespit edilememektedir. Bu durum GTV-tm'nin oransal olarak daha az azalmasının nedeni olabilir.

İpsilateral parotisteki küçülme daha fazladır. İpsilateral parotis tümör ve tutulu lenfatik ile aynı tarafta olduğu için daha fazla doz alır. Dolayısıyla radyasyona daha fazla tepki vermesi beklenir.

Jin ve arkadaşlarının 9 nazofarenks kanseri hastasıyla yaptığı çalışmada 23.fraksiyonda çekilen CT ile tedavi CT'sini karşılaştırmışlar, GTV hacminde istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadığını fakat sağ ve sol parotis hacimlerinde azalmanın anlamlı ($p<0,01$) olduğunu belirtmişlerdir. Sağ ve sol parotis hacimlerini yeni CT'deki ortalama değerlerini oransal olarak %38,4 ve %40,7 azaldığını bulmuşlardır (36). Parotis hacim değişimleri bizim çalışmamızla benzerdir.

Barker ve arkadaşları 14 baş-boyun kanseri hastasının tedavi süresince haftada 3 CT çekimi yaparak hacimsel değişimleri incelemiştir. GTV-tm, GTV-lap ve parotis

hacimlerinin günlük ortalama oransal azalmasının(%1,7) aynı olduğunu ve parotis haciminin tedavi sonunda oransal olarak ortalama %28,1(%5,9-%53,6) azaldığını belirtmişlerdir **(1)**. Barker'ın ortalama azalma değerleri çalışmamızın 15 günlük hacimsel azalma değerleri ile benzerdir.

Tan ve arkadaşlarının 20 nazofarinks kanseri hastası ile yaptığı çalışmada 5, 10, 15, 20, ve 30. fraksiyonda yeni CT çekerek hacimsel değişimleri incelemişler GTV-tm ve GTV-lap hacimlerinin 30 fraksiyondaki ortalama hacim azalması sırasıyla %55,3 ve %68,3 olduğunu ve hacimlerin günlük ortalama azalma oranı sırasıyla %2,6 ve %3,7 bulmuşlardır **(37)**. Bizim çalışmamızda bu değerler 25. fraksiyon için sırasıyla %32,2 ve %39,4'tür, değerler çalışmamıza göre çok büyüktür. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da GTV-lap hacimlerindeki azalma GTV-tm'deki azalmadan fazladır.

Harry ve arkadaşlarının 19 nazofarinks kanseri hastası ile yaptığı çalışmada 15.ve 25.fraksiyonda çekilen yeni CT verileri kullanılarak GTV ve parotis hacim değişimlerini incelemişlerdir. GTV-tm ve GTV-lap hacimlerinin ortalamalarının oransal azalmasını CT₁₅'de %9,1 ile %16,2 ve CT₂₅'de ise %13,1 ile %28,4 bulmuşlardır. İpsilateral parotis ve contralateral parotis hacimlerinin oransal azalması CT₁₅'de %17,5 ile %2,6 ve CT₂₅'de ise %27,8 ile %13 bulmuşlardır. Hacimsel değişimlerin contralateral parotis hariç anlamlı olduğunu belirtmişlerdir(38).

Peter ve arkadaşları 11,22 ve 23.fraksiyon CT görüntülerinde GTV ve parotis bezlerinin dozimetrik ve hacimsel değişimlerini incelemişlerdir. GTV hacmi ortalama %17,2 azalmıştır. Parotis hacminin oransal azalmasını sağ parotis için sırasıyla %8,5, %25,2 ve %22,6 ve sol parotis için sırasıyla %10,6, %26,5 ve %27,3 olduğunu ifade etmişlerdir. Hacimsel azalmanın istatistiksel olarak anlamlıdır(2).

Elizabet ve arkadaşlarının 16 nazofarinks hastası ile yaptıkları çalışmada maske bollaşınca ve boyun çapı 1cm'den fazla azalırsa yeni CT çekip GTV-tm, GTV-lap ve sağ ve sol parotis hacimlerini tedavi öncesi hacimleri ile karşılaştırmışlardır. Tedavi süresince ortalama azalmanın sırasıyla %30, %51, %26,4 ve %21,8 olduğunu ifade etmişlerdir(39).

Marzi ve arkadaşları 15 baş-boyun kanseri hastasına haftada bir yeni CT çekmişler ve tedavi öncesi CT ile son çekilen CT karşılaştırıldığında GTV hacmi ortalama azalmayı oransal olarak $25,5 \pm 15,4$ ve haftalık azalmayı oransal olarak

%12,6 bulmuşlardır. Ortalama sağ parotis hacim azalmasını %59,5±11, ve haftalık azalma oranını %6,5 bulmuşlardır. Ortalama sol parotis hacim azalmasını %58,5±13,9 ve haftalık azalma oranı %6,9 bulmuşlardır. Hacimsel değişimlerin anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir(3).

İmjai ve arkadaşları 17 nazofarinks hastası ile yaptıkları çalışmada tedavinin 4.haftası (17.fraksiyon) yeni CT çekerek adaptif plan ve hibrit plan yapışlar GTV, ipsilateral parotis ve contralateral parotis hacimleri sırasıyla %18,4, %30,5 ve %24,5 azaldığını ve bu değişimin karşılaştırılan bütün hacimler için istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızın CT₁₅ hacimsel azalma değerleri ile uyumludur(40).

Anatomik değişikliklerin bir nedeni de hastaların kilo kaybetmesidir. Kilo kaybı hastanın vücut boyutunda küçülmeye neden olur. Vücuttaki küçülme en çok hastaların boyun bölgesine yansır. Boyun çapında azalmalara neden olur. Çalışmada hastaların boyun çap azalmasına araştırıldı. Boyun çap azalması oransal olarak CT₁₅ ve CT₂₅'te sırasıyla %5,7 ile %7,4 bulundu(tablo 4-4). Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0,001 ve p≤0,001). Boyun çapı azalmasının GTV-tm, GTV-lap ve parotis ile olan ilişkisi Pearson korelasyon yöntemi(tablo 4-5) kullanılarak incelendi. Boyun çap azalması ile GTV-tm, GTV-lap, ve parotis hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı(p<0,05) yüksek korelasyon(r≥0,05)bulundu. Parotis hacim azalması daha çok radyasyonun etkisinden kaynaklanmaktadır. Çünkü tablo 4.2 ile tablo 4.4 karşılaştırıldığında parotis hacim azalması boyun çap azalmasından 3 kattan fazla olduğu görülür.

Barker ve arkadaşı kilo kaybı ile boyun çap arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir.C2 seviyesinde hasta konturundaki değişim ile kilo kaybı arasındaki ilişkiyi (Spearman korelasyon kat sayısı 0,917, p=0,001) yüksek ve anlamlı bulmuşlardır(1). Harry ve arkadaşları hastaların kilo azalmasına bakmışlar ve 15 günlük ortalama kilo kaybını %5,4(p<0,001) ve 25 günlük kilo kaybını %9,3(p<0,001) bulmuşlardır(38). Bu oran çalışmamız ile benzerdir.

Tan ve arkadaşlarının hacimsel değişimleri ve kilo kaybını incelemiş ve haftalık ortalama kilo kaybı oranını %1,4(±1,6) olarak bulmuşlardır.3.haftadaki kilo kaybı %3,2 ve 5.haftadaki kilo kaybı ise %6,9 kadardır(37).

Peter ve arkadaşları kilo kaybı ile C4 seviyesindeki boyun çap azalmasında anlamlı korelasyon (pearson korelasyon=0,49) bulduklarını ifade etmişleridir. Tedavi sonunda ortalama kilo kaybını %8,3 ve boyun çap azalmasını %10 bulmuşlardır(2).

Literatürde yapılan çalışmalarda her ne kadar kilo kaybı ile boyun çap değişimi arasında tutarlı bir ilişki gösterilmiş olsa da çalışmamızda hasta kilo takip verileri yeterli kayıt edilmediği için bu ilişki incelenememiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri boyun çap değişimi ve kilo arasındaki ilişkinin değerlendirilmiş olmamasıdır.

Ayrıca bizim çalışmamızda 15.ve 25.fraksiyon görüntüleri kullanılarak sanal adaptif plan ve hibrit plan yapıldı. Plan0, adap_plan15, adap_plan25, hib_plan15 ve hib_plan25'in DVH verileri kullanılarak CTV-tm, CTV-lap hacimlerin %98'nin ve PTV₇₀, PTV₆₆,PTV₆₀ ve PTV₅₄ hacimlerinin %95'inin aldığı ortalama doz değerlerinin karşılaştırılması anlamlı bulunmamıştır. Yapılan planlarda parotislerin ortalama dozuna (D-ortalama), %50'lik hacmin aldığı doza (D_{%50}) ve 26Gy alan hacme (V₂₆) bakıldı. Parotis D-ortalama ve D_{%50} doz değerleri adaptif plan ve hibrit planda başlangıç plana göre yükselme eğilimindedir. Değişimler istatistiksel olarak anlamlıdır. V₂₆ hacimlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızda spinal kordun maksimum dozu ile 48Gy alan hacmi(V₄₈) ve beyin sapının maksimum dozu ile 54Gy alan hacmi(V₅₄) karşılaştırıldı. Tedavi planı ile adaptif planların ve hibrit planların spinal kort ve beyin sapı değerleri karşılaştırıldığında değişimler anlamlı değildir. Fakat beyin sapı tedavi planına göre yüksek çıktı. Özellikle hibrit planlarda spinal kort ve beyin sapının maksimum dozunda artması beklenirken spinal kord maksimum dozu biraz düşmüş ve beyin sapı maksimum doz değerleri biraz artmıştır. 25.fraksiyondaki ortalama boyun çapı 1,03 cm azalmasına rağmen spinal kord ve beyin sapının maksimum doz değerlerine etkisi olmamıştır.

Harry ve arkadaşları çalışmalarında çalışmamızdaki tedavi hacimlerine benzer tedavi hacimleri (PTV-tm ve PTV-lap'a 70Gy, yüksek riskli CTV2'yi içeren PTV2'ye 66 ve düşük riskli CTV3'ü içeren PTV3'e 60 Gy) ile SIB tekniğiyle tedavi planı yapmışlardır. Orijinal plan ile ayrı hibrit plan30 ve hibrit plan50 planlarında PTV₇₀, PTV₆₆ ve PTV₆₀ hacimlerinin D₉₅,V₉₅ ve D_{ortalama} değerlerini karşılaştırmışlardır. Orijinal plandaki D₉₅(Gy) ortalama değerleri sırasıyla PTV₇₀ için 71,5-71,3-71,6, PTV₆₆ için 66,2-66,1-66,2 ve PTV₆₀ için 62,0-60,9-61,5 bulmuşlar ve değişimlerin

istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Beyin sapı maksimum doz ortalama değerlerini $49,9 \pm 2,5$ - $52,5 \pm 5,6$ ve $52,6 \pm 4,8$ bulmuşlar ve değişim anlamlı olduğunu ve spinal kord için maksimum doz ortalama değerleri 41 ± 2 - $41,9 \pm 3,4$ ve 43 ± 4 olarak bulmuşlar ve farkın anlamlı olmadığını ifade etmişlerdir. İpsilateral parotis ortalama doz değerlerinin ortalamalarını $53,8 \pm 6$ - $57,5 \pm 5,7$ ve $59,1 \pm 5,4$ olduğunu ve farkların anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Contralateral parotis $29,9 \pm 1,3$ - $37,1 \pm 4,9$ ve $40,1 \pm 6,4$ olarak bulmuşlar ve farkın anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (38). Bu çalışma sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir.

Beltran ve arkadaşları 16 baş-boyun kanseri hastası ile yaptığı çalışmada 15 ve 25.fraksiyonda yeni CT çekip tedavi planında hiçbir değişiklik yapmadan yeni CT'ler üzerinde hibrit plan yapmışlardır. D_2 , D_{50} , D_{95} ve D_{98} doz değerlerini kapsadıkları hacim oranlarını karşılaştırmışlardır. PTV2 (66-70Gy)'in D_{95} 'inin CT₁₅'teki değişimi ve PTV1 (50-54Gy)'in D_{95} 'inin CT₁₅ ve CT₂₅'teki değişimini anlamlı bulmuşlardır. Hibrit planların PTV'lerin D_{95} 'ini kapsayan hacimlerin azaldığını belirtmişlerdir. İpsilateral parotis doz değerleri ortalamaları Gy olarak sırasıyla 44,5(6,6), 47,0(10,9) ve 49,2(11,1) ve contralateral parotis ortalama doz değerleri ortalamaları(Gy) sırasıyla 42,8,46,4 ve 48,9 , orijinal plan ile hibrit planlar karşılaştırıldığında anlamlı doz artışı olduğunu belirtmişlerdir (41).

Schwartz ve arkadaşları 22 baş boyun kanseri hastasıyla yatıpları çalışmada 15. ve 25.fraksiyonda yeni CT çekip adaptiv ve hibrit plan yapmışlar ve ipsilateral parotiste ortalama dozu 1.adaptif planda %3,9 ve 2.adaptif planda %9 daha az doz aldığını ifade etmişlerdir. Aynı şekilde contralateral parotis ortalama dozu %2,8 ve %3,8 daha az doz almıştır. Artış değerleri çalışmamızla paraleldir (42).

Jin ve arkadaşları 23.fraksiyonda çekilen CT'i kullanarak sanal adaptif plan yapmışlardır. Orijinal planla ile adaptif plandaki tedavi hacimlerini maksimum ve ortalama doz değerleri, PTV'nin tanımlanan dozun %95'ini alan hacmi, parotis bezlerinin ortalama doz değerleri, spinal kort ve beyin sapının maksimum doz değerleri karşılaştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. PTV_{GTV} ve PTV_{CTV}'nin ortalama doz değerleri sırasıyla tedavi planında $1253,5 \pm 40,3$ Gy ve $1083,4 \pm 31,5$ Gy iken adaptif planda $1244,4 \pm 13,7$ Gy ve $1078 \pm 23,7$ Gy ($p=0,42$ vep= $0,67$) olduğunu belirtmişlerdir. Spinal kord ve beyin sapı ortalama maksimum

değerlerinin(Gy) sırasıyla $692,0 \pm 29,8\text{Gy}$ ve $859,7 \pm 89,1\text{Gy}$ iken $690,6 \pm 31,3\text{Gy}$ ve $852,8 \pm 98,7\text{Gy}$ ($p=0,9$ ve $P=0,5$) olduğunu ifade etmişlerdir (36).

Elizabet ve arkadaşları 16 nazofarinks hastasına ortalama 22.fraksiyonda yeni CT çekip adaptif plan yapmışlardır. GTV-tm ve GTV-lap hacimlerinin $D_{98\%}$ 'i ve spinal kord ve beyin sapının maksimum dozlarını ve parotis bezlerinin ortalama doz değerlerinin ortalamalarını karşılaştırmışlar ve iki planın arasında dozimetrik olarak anlamlı fark göstermemişlerdir (39).

Marzi ve arkadaşları çalışmalarında orjinal tedavi planı ile tedavi süresince her hafta yaptıkları adaptif plan toplam doz değerlerini karşılaştırmışlar GTV'nin ortalama dozlarının ortalama değerlerini $70,3\text{Gy}$ ve $71,1\text{Gy}$ bulmuşlardır, aralarındaki fark anlamlı değildir. Aynı şekilde sağ parotis ortalama dozunun ve sol parotisin ortalama dozunun ortalama değerlerini sırasıyla $27,8\text{Gy}$ ile $29,3\text{Gy}$ ve $26,5\text{Gy}$ ile $27,1\text{Gy}$ bulmuşlardır, aralarındaki fark anlamlı değildir (3).

Çalışmamızda boyun çap azalmasının parotis bez ortalama dozları ve spinal kord, beyin sapı maksimum dozları arasındaki ilişki araştırıldı ve aralarında yüksek korelasyon bulundu. Fakat bu korelasyonlar anlamlı değildir.

Peter ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada servikal C4 ve C6 seviyelerinde ölçtükleri boyun çap azalması ile spinal kord maksimum doz ve parotis ortalama doz değerlerin arasında korelasyon olduğunu ifade etmişlerdir (2).

Literatürde yer alan çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları tedavi süresince GTV ve parotis hacimlerinin anlamlı olarak küçüldüğünü göstermektedir. Küçülme oranları tedavi sonlarına doğru azalmaktadır. Tedavi şemalarının farklı olması, incelenen hacim büyüklüklerinin farklı olması çalışma sonuçlarının birbirinden farklı olmasına neden olabilir. Hacim küçülmesine bağlı olarak parotis bezinin ortalama doz ve $D_{50\%}$ değerleri aldığı artmaktadır. Adaptif plan yapılarak parotisin daha az doz alması sağlanabilir.

Baş-boyun kanserlerinden nazofarinks kanseri hastalarının radyoterapi tedavisi sürecinde oluşan hacim değişimleri ve dozimetrik değişimleri incelendiği bu çalışmanın sonucunda;

- 1- GTV-tm, GTV-lap ve parotis bezlerinin hacimleri anlamlı olarak küçülmektedir. 15. fraksiyondan sonra hacim küçülmesinin oranı azalmaktadır. Adaptif plan için 15. fraksiyon tercih edilebilir.
- 2- Hastalar kilo vermektedir. Kilo vermenin etkisiyle vücut hacmi azalmakta ve boyun çapı küçülmektedir. Boyun çap küçülmesi en çok parotis hacmini ve boyun bölgesindeki (C2-C6 seviyeleri arası) GTV-lap hacmini etkiler.
- 3- Tedavi planı ve hibrit planlar karşılaştırıldığında ipsilateral ve contralateral parotis ortalama dozlarının ve %50 doz değerleri anlamlı olarak artmaktadır. Parotis doz artışının nedeni hacim küçülmesidir. Adaptif plan yapmak parotis dozlarını azaltmamıştır. Fakat artış hibrit plana göre daha azdır. Adaptif plan ile parotislerin gerçekte alacakları doz (hibrit plan) düşürülebilir.
- 4- Radyoterapi en çok GTV'lerin ve parotislerin hacminin azalmasına neden olur. PTV₆₆, PTV₆₀ ve PTV₅₄ hacimlerindeki değişim vücut hacminin azalmasından kaynaklanır. Vücut hacminin azalmasını boyun çap azalması göstermektedir. Çalışmamızda vücut hacmi doz dağılımını etkileyecek kadar büyük çıkmamıştır.
- 5- Beyin sapı ve spinal kord orta hatta olduğu için doz değişimi anlamlı çıkmamıştır.
- 6- Çalışmada hacimsel azalmalar ve boyun çap azalmaları literatürle benzer çıkmasına rağmen dozimetrik karşılaştırmalarda farklılıklar mevcuttur.
- 7- ART zaman alan bir yöntemdir. Klinikte her baş-boyun hastasına standart uygulaması zordur. Fakat seçilmiş hastalarda 15. fraksiyondan sonra uygulanabilir olduğu görülmüştür

Öneriler;

- 1- Baş-boyun radyoterapi tedavisinde ART'a karar vermeden önce IGRT ile hacimsel değişimler değerlendirilmelidir.
- 2- Tedavi planlama aşamasında mümkün olduğunca parotis dozları düşük tutulmalıdır.
- 3- Tedavi planlaması aşamasında beyin sapı ve spinal kord'a PRV tanımlanıp dozları mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır.

Gelecekte,

DIR geliştirilmelidir. DIR'ın gelişmesi online adaptif radyoterapi uygulanabilir hale getirir. Gelecekte Adaptif Radyoterapi günlük uygulamada altın standart olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Barker JL Jr, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:960-70.
- 2- Ahn PH, Chen CC, Ahn AI, Hong L, Sripes PG, Shen J, et al. Adaptive planning in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers: single-institution experience and clinical implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(3):677-85.
- 3- Marzi, P. Pinnaro, D. D'Alessio, L. Strigari, V. Bruzzaniti, C. Girdan, G. Giovinazzo, L. Marucci. Anatomical and Dose Changes of Gross Tumour Volume and Parotid Glands for Head and Neck Cancer Patients during Intensity-modulated Radiotherapy: Effect on the Probability of Xerostomia Incidence. *Clinical Oncology* 53 (2012) p;54-62
- 4- Basker R, Kuo AL, Yeo R. et al. Cancer and Radiotherapy: Current Advances and Future Directions. *Int. J. Med. Sci.* 2012;9(3): 193-199
- 5- Nigro LC, Denora N, Merlotti A and Merlona M. Head and neck cancer: improving outcome with a multidisciplinary approach. *Cancer Management and Research*. 2017;9363-371
- 6- Titcomb CP Jr. High incidence of Nasopharyngeal Carcinoma in Asia. *J Insur Med*. 2001; 33(3): 235-8
- 7- Farrow DC, Vaughan TL, Berwick M, et al. Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Int J Cancer*. 1998; 78(6) :p675-679.
- 8- Ho CH F, Tham WK I, Earnest A, Lee MK and Lu JJ. Pattern of regional lymph node metastatic of nasopharyngeal carcinoma. A meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer*. 2012;12:98.
- 9- Perez CA, Brady LW. editör. *Principles and Practise of Radiation Oncology*. 3rd edition, Philadelphia. Lippincott-Raven; 1998
- 10- Marks JE, Phillips JL, Menck HR. The national cancer database report on the relationship of race and national origin to the histology of NPC. *Cancer (US)* .1998; 83(3): p582-588.
- 11- Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual*, 7th edn. (2009) . Berlin Heidelberg New York. Springer,
- 12- Fraass B A. The development of conformal radiation therapy. *Med. Phys.* 1995;22(11): 1911–1921.
- 13- Martins PN. A brief history about radiotherapy. *International Journal of Latest Research in Engineerin and Technology*. 2018;4(2):08-11.
- 14- Thwaites DI, Tuohy JB. Back to the future: the history and development of the clinical linear accelerator. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51(13):p343–p362.

- 15- Meredith WJ. 40 years of development in radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 1984; 29(2): 115–120.
- 16- Perez CA, Brady LW, editor. Nasopharynx. In: Principles and practice of radiation oncology, 6th ed. 2013, Philadelphia: Lippincot-RavenPublishers,; p.2241
- 17- Hounsfield, G N. Nobel Awardaddress. Computed medical imaging. *Med. Phys.* 1980,7:p 283–290
- 18- W. Schlegel ,T. Bortfeld A. L. Grosu. Editor. New Technologies in Radiation Oncology. X-IMRT. 2006. Springer-Verlag, p. 291-293,
- 19- Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, et al. Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1991;20(4):823–833.
- 20- Jen YM, Shih R, Lin YS, et al. Parotid gland-sparing 3-dimensional conformal radiotherapy results in less severe dry mouth in nasopharyngeal cancer patients: a dosimetric and clinical comparison with conventional radiotherapy. *Radiother Oncol.*2005;75(2):204–209.
- 21- Journal of the ICRU Report 83. 2010, Vol 10, No 1, Oxford University Press
- 22- Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2001, 51(4):880–914.
- 23- Sternick ES, editor. The Theory and Practice of Intensity Modulated Radiation Therapy. Madison, WI: Advanced Medical Publishing; 1997:75–90
- 24- Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, et al. Tomotherapy: a new concept for the delivery of conformal radiotherapy using dynamic collimation. *Med Phys.* 1993;20:1709–1719,
- 25- Yu CX. Intensity Modulated Arc Therapy with dynamic multileaf collimation: An alternative to tomotherapy. *Phys. Med. Biol.* 1995, 40(9):1435–1449.
- 26- Giraud P, Houle A. Respiratory Gating for Radiotherapy: Main Technical Aspects and Benefits. *Hindawi Publishing Corporation ISRN Pulmonology* Volume.2013,p.13. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/519602>
- 27- P.M. Harari, N.P. Concor, C. Grau (editor). Ulrik VE and Cai G. Functional Preservation and Quality of Life in Head and Neck Radiotherapy .In. Adaptive image-guided radiotherapy for head and neck cancer. 2010, Springer . page 183-190
- 28- Boswell S, Wolfgang T, Jeraj R. et al., Automatic registration of megavoltage to kilovoltage CT images in helical tomotherapy: An evaluation of the setup verification process for the special case of a rigid head phantom. *Medical Physics*, 2006. 33: p. 4395-4404.

- 29- Reinders SL. et al: Online adaptive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2017;99(4): 994-1003.<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.023>
- 30- Yan D, Vicini F, Wong J, Martinez A. Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol.* 1997;42(1):123-132.
- 31- Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Kirwan J, et al. Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with head and neck cancer receiving postoperative radiotherapy: a longitudinal study. *Laryngoscope* 2009;119(10):1966-74.
- 32- Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2009;75(3):924-32)
- 33- Journal of the ICRU Vol 10 No 1 (2010) Report 83, Oxford University Press
- 34- Varian Medical Systems. (2008). Eclipse Treatment Planning System.
- 35- **Josefsson A.** (2008). Evaluation of the anisotropic analytic algorithm for 6 MV photon energy. Göteborg University Department of Radiation Physics. Master Degree Thesis in Radiation Physics. 2008
- 36- Jin X., Han C., Zhou Y, Yi J., Yan H. and Xie C. A modified VMAT adaptive radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients based on CT-CT image fusion. *Radiation Oncology*. 2013;8:277
- 37- Tan W., Li Y., Han G., Xu J., Wang X. , Li Y. and Hu D. Target volume and position variations during intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2013;6: 1719–1728
- 38- Harry C.Y. Cheng, Vincent W.C. Wu, Roger K.C. Ngan, K.W. Tang, Charlie C.L. Chan, K.H. Wong, S.K. Au, Dora L.W. Kwong. A prospective study on volumetric and dosimetric change during intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2012;104:317-323.
- 39- Brown E., Owen R., Mengersen K., Harden F. and Porceddu S. Evaluating the dosimetric effect of treatment induced changes in virally mediated head and neck cancer patients. *Journal of Medical Radiation Sciences*. 2013; 60(4), pp. 139-144
- 40- Imjai C., Kittisak C., Wannapa N., Somsak W., Ekasit T., Somvilai J., Patrinee T. and Dirk V. G. A dosimetric comparison of two-phase adaptive intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal cancer. *Journal of Radiation Research*. 2015;56,(3): 529–538
- 41- Merce B, Monica R., Juan J. R., Santiago P.H., Marc S., Enrique P., Sergi B., Merce G., Jordi G. Dose variations in tumor volumes and organs at risk during IMRT for head-and-neck cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2012,13(6):101-111
- 42- Schwartz DL, Garden AS, Shah SJ, Chronowski G., et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer –Dosimetric results from a prospective clinical trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;106:80-84

HAM VERILER

1:Hacimsel Veriler

1-a: GTV-tm hacmi verileri

Hasta	CT ₀	CT ₁₅	CT ₂₅
1	27,99	13,21	11,42
2	21,31	17,44	15,09
3	28,63	21,82	20,92
4	6,26	5,79	5,33
5	27,41	22,46	21,77
6	20,1	17,84	15,32
7	11,64	11,55	7,91
8	10,85	7,65	4,41
9	14,17	10,4	7,94
10	27,53	25,06	22,69

Tablo1: GTV-tm hacim verileri(cm³)

1-b: GTV-lap hacim verileri

Hasta	CT ₀	CT ₁₅	CT ₂₅
1	6,26	3,53	2,33
2	-	-	-
3	53,85	42,02	36,14
4	5,63	3,51	3,2
5	9,06	5,07	3,19
6	9,28	3,71	2,36
7	19,49	16,02	16,92
8	14,84	8,12	4,19
9	2,47	1,02	0,86
10	43,79	29,68	30,49

Tablo2: GTV-lap hacim verileri(cm³)

1-c: Ipsilateral parotis hacim verileri

Hasta	CT ₀	CT ₁₅	CT ₂₅
1	10,83	9,82	7,85
2	32,1	21,7	21,56
3	27,7	14,12	12,87
4	21,14	15,69	15,27
5	17,55	8,72	7,65
6	19,73	14,88	13,7
7	17,7	14,71	8,92
8	27,73	15,28	14,6
9	16,34	14,97	11,22
10	48,12	38,59	28,1

Tablo3:İpsilateral parotis hacimleri(cm³)

1-d: Contralateral parotis hacim verileri

Hasta	CT ₀	CT ₁₅	CT ₂₅
1	9,57	9,11	7,75
2	27,55	19,4	17,89
3	28,87	11,94	11,49
4	19,47	17,46	16,86
5	19,34	9,15	9,4
6	14,31	13,83	12,3
7	13,71	9,95	9,88
8	22,4	13,23	11,27
9	13,4	12,91	11,11
10	37,41	38,59	29,1

Tablo4:Contralateral parotis hacimleri(cm³)

1-e: Sagital kesit C2, C4 ve C6 servikal seviyelerdeki boyun çapları

Hasta(CT ₀)	C2	C4	C6
1	10,64	9,81	14,86
2	13,49	13,44	15,17
3	15,78	13,73	14,01
4	14,57	13,77	14,26
5	13,41	11,72	11,86
6	14,01	13,51	14,41
7	13,17	12,26	11,61
8	14,87	12,92	13,22
9	15,17	14,86	14,88
10	16,81	17,67	-

Tablo 5: CT₀sagital kesit boyun çapı(cm)

Hasta(CT ₁₅)	C2	C4	C6
1	10,21	9,38	10,51
2	12,84	12,08	13,37
3	15,11	12,83	13,63
4	13,99	13,4	13,71
5	12,36	11,1	11,42
6	13,68	12,87	13,67
7	12,76	11,99	11,32
8	14,02	13,20	13,85
9	14,56	14,1	14,42
10	15,81	16,46	-

Tablo 6:CT₁₅sagital kesit boyun çapı(cm)

Hasta(CT ₂₅)	C2	C4	C6
1	10,33	9,51	10,85
2	12,49	12,4	12,48
3	15,78	13,5	13,75
4	13,8	13,51	13,78
5	12,42	11,05	11,23
6	13,38	12,38	13,45
7	12,4	11,32	11,32
8	12,95	11,89	12,14
9	13,84	13,31	14,07
10	14,99	15,57	16,23

Tablo 7:CT₂₅sagital kesit boyun çapı(cm)

2: Dozimetrik Veriler

2-a: Tedavi hacimlerinin dozimetrik verileri

2-a.1: Plan₀ verileri

Hasta (Plan ₀)	CTV-tm	CTV-lap	PTV ₇₀	PTV ₆₆	PTV ₆₀	PTV ₅₄
1	69,74	68,52	69,98	66,01	63,88	55,91
2	71,52	-	70,35	-	60,55	55,95
3	70,05	70,92	69,95	65,52	60,53	62,42
4	70,66	70,81	70,84	66,89	64,38	56,2
5	69,74	69,22	70,19	67,21	64,13	55,25
6	71,4	71,1	71,31	66,98	62,69	56,06
7	71,37	70,04	70,4	67,91	66,18	56,99
8	69,5	68,05	71,34	66,88	62,84	57,08
9	70,1	70,04	70,22	66,83	62,6	54,04
10	70,88	72,19	71,49	67,61	63,04	56,65

Tablo 8: CT₀ kullanılarak yapılan orijinal plan(Plan₀) verileri(Gy)

2-a.2: adap_plan₁₅ doz verileri

Hasta (adap_plan ₁₅)	CTV-tm	CTV-lap	PTV ₇₀	PTV ₆₆	PTV ₆₀	PTV ₅₄
1	70,69	71,1	70,76	66,52	63,43	54,89
2	71,08	-	70,14	-	60,6	56,2
3	70,22	68,07	67,55	64,09	59,63	61,5
4	71,15	71,74	71,27	66,58	63,59	56,39
5	70,39	70,22	70,92	67,39	64,14	65,41
6	70,97	70,82	70,78	66,42	61,82	55,54
7	70,95	70,34	70,12	67,38	65,22	56,75
8	70,03	69,80	71,01	66,53	62,30	56,40
9	70,73	71,34	70,71	66,69	63,13	55,18
10	71,59	71,42	71,29	67,5	63,39	56,37

Tablo 9: adap_plan₁₅ doz verileri(Gy)

2-a.3: adap_plan25 toplamının doz verileri

Hasta (adap_plan25)	CTV-tm	CTV-lap	PTV ₇₀	PTV ₆₆	PTV ₆₀	PTV ₅₄
1	70,33	70	69,88	64,97	62,74	54,61
2	71,92	-	70,44	-	60,4	53,49
3	70,67	69,9	69,43	65,35	62,07	58,68
4	70,95	71,25	71,03	66,58	63,46	56,03
5	69,83	69,05	70,35	67,08	64,71	55,37
6	71,18	71,14	71,15	66,18	61,52	55,52
7	70,98	69,25	69,93	67,05	65,01	56,55
8	70,94	68,3	69,27	62,6	60,61	56,3
9	70,43	69,35	70,24	66,27	62,31	54,4
10	71,57	70,34	70,64	67,37	63,68	56,35

Tablo 10: adap_plan25 doz verileri(Gy)

2-a.4: hib_plan15 doz verileri

Hasta (hib_plan15)	CTV-tm	CTV-lap	PTV ₇₀	PTV ₆₆	PTV ₆₀	PTV ₅₄
1	70,05	68,71	69,01	64,8	62,56	54,17
2	70,52	-	70,26	-	61,06	55,45
3	70,55	68,99	67,47	63,35	58,81	55,13
4	71,05	71,83	71,02	65,7	63,86	55,8
5	69,09	69,35	70,23	66,12	64,15	54,29
6	70,81	71,03	70,28	65,98	61,82	55,9
7	71,74	69,86	70,16	67,16	65,3	56,47
8	71,12	69,85	70,08	65,40	60,80	56,75
9	69,98	69,84	69,92	66,75	62,63	54,8
10	71,67	71,58	71,45	67,11	63,81	57,12

Tablo 11: hib_plan15 doz verileri(Gy)

2-a.5: hib_plan25 doz verileri

Hasta (hib_plan25)	CTV-tm	CTV-lap	PTV ₇₀	PTV ₆₆	PTV ₆₀	PTV ₅₄
1	69,75	68,1	68,64	63,98	62,16	54,38
2	72,19	-	70,75	-	60,72	52,68
3	70,74	69,81	69,58	65,29	61,54	57,44
4	70,79	71,22	70,7	66,32	64,01	56,14
5	69,84	69,19	70,3	67,27	64,97	55,44
6	71,4	71,3	70,98	66,1	60,99	55,52
7	71,6	69,08	69,97	67,13	65,24	56,5
8	70,69	71,56	71,04	65,5	62,22	56,73
9	70,5	68,37	70,24	66,53	63,01	54,66
10	71,82	70,39	70,81	67,61	64,14	56,74

Tablo 12: hib_plan25 doz verileri(Gy)

2-b: Spinal kord ve beyin sapının dozimetrik verileri

2-b.1: Plan₀ 'daki Spinal kord ve beyin sapı doz ve hacim verileri

Hasta (Plan ₀)	S. kord maksimum(Gy)	S. kord V ₄₈ (cm ³)	Beyin sapı Maksimum(Gy)	Beyin sapı V ₅₄ (cm ³)
1	50,04	3,68	54,68	0,02
2	46,72	0	56,55	0,44
3	47,33	0,02	55,4	0
4	38,47	0	51,51	0
5	46,03	0	55,46	0,6
6	48,8	0,07	55,75	0,16
7	47,12	0,12	48,97	0
8	48,52	0,18	56,85	0,25
9	44,24	0	54,83	0
10	47,04	0,06	53,67	0

Tablo13:Plan₀'daki spinal kord ve beyin sapı doz ve hacim değerleri

2-b.2: adap_plan₁₅'deki spinal kord ve beyin sapı doz ve hacim verileri

Hasta (adap_plan ₁₅)	S. kord Maksimum(Gy)	S. kord V ₄₈ (cm ³)	Beyin sapı Maksimum(Gy)	Beyin sapı V ₅₄ (cm ³)
1	46,72	0,01	56,4	0,11
2	43,13	0	55,7	0,23
3	47,4	0,15	57,16	0,74
4	42,11	0	52,88	0
5	46,22	0	54,4	0
6	45,51	0	58,78	0,76
7	43,88	0	51,55	0
8	46,60	0,02	56,40	0,3
9	43,12	0	54,42	0
10	48,11	0,38	59,65	1,42

Tablo14: adap-plan₁₅'deki spinal kord ve beyin sapı doz ve hacim değerleri

2-b.3: adap_plan25'deki spinal kord ve beyin sapı doz ve hacim verileri

Hasta (adap_plan25)	S. kord maksimum	S. kord V ₄₈ (cm ³)	Beyin sapı Maksimum(Gy)	Beyin sapı V ₅₄ (cm ³)
1	47,56	0,14	53,45	0
2	44,87	0	57,75	0,42
3	46,61	0,01	57,39	0,7
4	39,32	0	52,77	0
5	45,18	0	52,96	0
6	45,42	0	57,72	0,64
7	44,04	0	52,86	0
8	47,82	0,1	57,19	0,4
9	35,51	0	52,26	0
10	47,44	0,02	59,02	1,95

Tablo 15: adap_plan25'deki spinal kord ve beyin sapı doz ve hacim değerleri

2-b.4: hib_plan15'deki spinal kord ve beyin sapı doz ve hacim verileri

Hasta (hib_plan15)	S. kord Maksimum(Gy)	S. kord V ₄₈ (cm ³)	Beyin sapı Maksimum(Gy)	Beyin sapı V ₅₄ (cm ³)
1	47,51	0,1	53,9	0
2	46,09	0	58,36	1,18
3	46,71	0,02	57,24	0,39
4	39,47	0	55,41	0,02
5	45,82	0	52,69	0
6	43,26	0	56,54	0,29
7	46,18	0,01	57,31	0,06
8	46,7	0	57,2	0,25
9	39,23	0	56,68	0
10	48,89	0,68	59,38	1,97

Tablo 16: hib_plan15'deki spinal kord ve beyin sapı doz ve hacim değerleri

2-b.5: hib_plan25'deki spinal kord ve beyin sapı doz ve hacim verileri

Hasta (hib_plan25)	S. kord Maksimum(Gy)	S. kord V ₄₈ (cm ³)	Beyin sapı maksimum(Gy)	Beyin sapı V ₅₄ (cm ³)
1	48,18	0,22	54,64	0
2	45,9	0	59,05	1,26
3	46,3	0	57,81	0,68
4	39,76	0	53,15	0
5	44,91	0	50,91	0
6	44,22	0	57,06	0,5
7	46,64	0,07	56,8	0,4
8	48,18	0,2	55,13	0,06
9	36,11	0	55,37	0
10	47,97	0,04	59,81	2,29

Tablo 17: hib_plan25'deki spinal kord ve beyin sapı doz ve hacim değerleri

2.c: Parotis bezidozimetrik verileri

2-c.1: Plan₀'daki ipsilateral ve contralateral parotis doz ve hacim değerleri,

Plan0	İpsilateral parotis			Contralateral parotis		
Hasta	D-Ortalama (Gy)	D _{%50} (Gy)	V ₂₆ (cm3)	D-Ortalama (Gy)	D _{%50} (Gy)	V ₂₆ (cm3)
1	46,25	45,72	8,42	31,45	26,41	5,48
2	25,42	20,37	11,3	25,41	20,09	10,1
3	34,82	31,83	20	34,81	31,55	22
4	40,38	36,93	16,85	36,42	30,76	13,36
5	27,41	21,71	6,91	29,07	20,62	7,97
6	28,21	21,45	7,79	26,34	21,74	5,42
7	40,99	34,33	11,88	34,31	32,52	5,58
8	25,46	19,51	9,24	26,35	18,79	8,29
9	35,66	30,06	10,81	33,82	30,1	8,59
10	31,93	24,9	23,43	27,91	23,58	15,23

Tablo 18: Plan₀'daki parotis doz ve hacim değerleri

2-c.2: adap_plan₁₅'deki ipsilateral ve contralateral parotis doz ve hacim değerleri,

adap_plan15	İpsilateral parotis			Contralateral parotis		
Hasta	D-Ortalama (Gy)	D _{%50} (Gy)	V ₂₆ (cm3)	D-Ortalama (Gy)	D _{%50} (Gy)	V ₂₆ (cm3)
1	56,63	60,12	9,08	35,72	31,11	5,99
2	28,35	24,06	9,9	32,22	29,13	10,53
3	42,73	41,37	12,85	36,43	34,29	10,55
4	34,36	30,62	9,32	35,52	30,62	10,29
5	48,99	49,72	8,09	37,68	34,49	5,47
6	28,86	23,84	6,43	29,18	25,84	6,84
7	44,87	43,72	10,86	43,32	41,12	9,05
8	28,40	21,15	8,75	27,60	20,45	9,3
9	34,45	29,77	9,24	32,16	26,92	6,98
10	34,48	28,9	21,88	29,57	25,17	16,68

Tablo 19: adap_plan₁₅'deki parotis doz ve hacim değerleri

2-c.3: adap_plan25'deki ipsilateral ve contralateral parotis doz ve hacim değerleri,

adap_plan25		İpsilateral parotis		Contralateral parotis		
Hasta	D-Ortalama (Gy)	D%50 (Gy)	V26 (cm3)	D-Ortalama (Gy)	D%50 (Gy)	V26 (cm3)
1	55,2	58,91	7,67	43,57	45,79	6,22
2	31,75	27,86	11,6	33,24	30,95	10,8
3	40,1	35,93	10,8	34,24	32,45	10
4	42,49	42,22	12,43	42,1	40,42	13,76
5	58,45	62,6	10,4	40,76	39,4	9,35
6	28,66	25,28	7,17	28,12	24,01	5,46
7	50,74	57,09	9,23	43,32	42,65	8,15
8	27,23	21,59	10,77	27,05	20,55	8,71
9	37,18	32,04	7,56	34,99	30,63	6,83
10	32,94	27,81	15,21	32,02	26,87	15,34

Tablo 20: adap_plan25'deki parotis doz ve hacim değerleri

2-c.4: hib_plan₁₅'deki ipsilateral ve contralateral parotis doz ve hacim değerleri,

hib_plan ₁₅		İpsilateral parotis		Contralateral parotis		
Hasta	D-Ortalama (Gy)	D _{%50} (Gy)	V ₂₆ (cm3)	D-Ortalama (Gy)	D _{%50} (Gy)	V ₂₆ (cm3)
1	51,6	55,78	8,47	34,59	31,97	5,88
2	29,83	26,37	11,01	33,31	30,82	10,86
3	45,31	43,69	13,6	39,32	38,64	11,47
4	38,04	35,89	12,38	40,37	37,03	14,22
5	48,04	48,49	7,93	37,12	35,02	5,32
6	30,14	24,34	6,84	29,18	26,02	6,92
7	44,16	42,78	10,49	44,49	42,8	8,98
8	31,15	29,46	11,03	28,16	22,15	9,86
9	39,74	36,42	12,63	35,84	31,48	8,98
10	34,04	27,76	20,85	28,83	25,1	16,52

Tablo 21: hib_plan₁₅'deki parotis doz ve hacim değerleri2-c.5: hib_plan₁₅'deki ipsilateral ve contralateral parotis doz ve hacim değerleri,

hib_plan ₂₅		İpsilateral parotis		Contralateral parotis		
Hasta	D-Ortalama (Gy)	D _{%50} (Gy)	V ₂₆ (cm3)	D-Ortalama (Gy)	D _{%50} (Gy)	V ₂₆ (cm3)
1	54,87	59,05	7,69	42,67	44,75	6,12
2	32,33	28,63	11,8	34,68	33,02	10,81
3	41,39	36,87	11,58	34,5	32,89	10,64
4	43,01	42,5	13,24	42,54	40,94	14,59
5	58,55	62,91	10,3	40,02	39,09	8,84
6	29,18	25,26	7,23	27,46	23,2	5,13
7	52,33	58,67	9,58	46,2	46,04	8,75
8	25,55	19,77	9,28	27,21	19,64	8,64
9	41,03	36,34	9,55	36,91	32,62	7,56
10	32,87	27,3	14,9	32	26,83	15,32

Tablo 22: hib_plan₂₅ doz ve hacim değerleri

ETİK KURUL KARARI



TC Sağlık Bakanlığı

T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 48670771 -514.10
Konu: Etik kurul

Sayın. Prof. Dr. Hatice Bilge BÉCERİR
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Sağlık Fiziki Bilim Dalı

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız "Yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi (IMART) ve hacimsel rotasyonel radyasyon terapisi (VMAT) ışın tedavi yöntemi uygulanan baş-boyun kanseri hastalarının tedavi süresince tümör ve tutulu lenf dokularındaki ve riskli organlardaki değişimin retrospektif olarak araştırılması " isimli çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 05.12.2017 tarihli toplantısında incelenmiş olup, alınan 776 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Ek:1 adet karar evrakı

Doç. Dr. Ö.Emek KOCATÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tel: 0212 314 55 88
Dersaadet Cad. No: 25 Şişli / İSTANBUL

Ayrıntılı Bilgi için: Kerem Tokgözü
Etik kurul birimi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi (IMART) ve hacimsel rotasyonel radyasyon terapisi (VMAT) ışın tedavisi yöntemi uygulanan baş-boyun kanseri hastalarının tedavi süresince tümör ve tutulu lenf dokularındaki ve riskli organlardaki değişimin retrospektif olarak araştırılması
	776

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Ö. Emek KOCATÜRK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili		Katılım *	İmza
Doç. Dr. Özgür Emek KOCATÜRK (GÖNCÜ)	DERMATOLOJİ	S.B.Ü.ÖKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN	ÇOCUK HEMATOLOJİ	S.B.Ü.ÖKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Berrin HÜNER	FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON	S.B.Ü.ÖKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	H ☒	
Doç. Dr. Ayşin ESENYEL	ANESTEZİ VE REANİMASYON	S.B.Ü.ÖKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Nermi GÜREL	FARMAKOLOJİ	S.B.Ü.ÖKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Müge ÖNER TAMAM	DEONTOLOJİ	S.B.Ü.ÖKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	H ☐	
Av. İnci EKDİN	AVUKAT	İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Bilgiyar KAYA	İÇ HASTALIKLARI	S.B.Ü.ÖKMEYDANI E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☒ H ☒	E ☒ H ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Cem ASLAN	HALK SAĞLIĞI UZMANI	ÇATALCA TOPLUM SAĞLIĞI MERKEZİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Hakan ÇAHUK	ORTOPEDİ	S.B.Ü.ÖKMEYDANI E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	H ☐	
Doç. Dr. Ziya SALTÜRK	KBB HASTALIKLARI	S.B.Ü.ÖKMEYDANI E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	H ☐	
Prof. Dr. Sadettin PENÇE	FİZYOLOG	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	H ☐	
Danışman ÜNAL	SİVİL VATANDAŞ		E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	H ☐	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı

Doç. Dr. Ö. Emek KOCATÜRK İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

YOĞUNLUK AYARLI VE ARK RADYOTERAPİ UYGULANAN
BAŞ-BOYUN KANSERİ TANILI HASTALARDA HEDEF VE
RİSKLİ ORGANLARDAKİ DEĞİŞİMİN RETROSPEKTİF
ARAŞTIRILMASI

ORIJİNALLIK RAPORU

% 5	% 2	% 1	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul Aydin University Öğrenci Ödevi	% 2
2	openaccess.acibadem.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
5	tanjuyildon.tr.gg İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Atilim University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Brown, Elizabeth, Rebecca Owen, Kerrie Mengersen, Fiona Harden, and Sandro Porceddu. "Evaluating the dosimetric effect of	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	İbrahim	Soyadı	Meral
Doğ.Yeri	Çankırı	Doğ.Tar.	22/06/1977
Email	merzi18@hotmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2005
Lisans	Yeditepe Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi	2002
Lise	Dr. Refik Saydam Sağlık Meslek Lisesi	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Sağlık Fizikçisi	Okmeydanı Eğ. ve Ar. Hastanesi	2008-devam
2.	Radyoloji Teknisyeni	Sağlık Bakanlığı Hastaneleri	2001-2008
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	Orta	57	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi