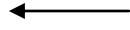


Adınızı soyadınızı giriniz

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
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**NAZOFARENKS KANSERİ TEDAVİSİNDE ADAPTİF
RADYOTERAPİ TEKNİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UĞUR AKBAŞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. HATİCE BİLGE BECERİR**

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle beni destekleyen çok değerli hocam, danışmanım, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hatice Bilge Becerir'e,

Bilgi ve birikimlerini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli hocam, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Musa Altun'a ve çalışmama verdiği desteği hiçbir zaman unutmayacağım İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nergiz Dağoğlu'na,

Manevi destekleriyle her zaman yanımda olduklarını hissettiren kıymetli ağabeylerim Doç. Dr. Aydın Çakır ve Dr. Öğr. Üyesi Murat Okutan'a,

Çalışmamda hastalar ile ilgili her konuda yardımcı olan değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Kübra Özkaya ve Asist. Dr. Gizem Kaval'a,

Meslek hayatımda birlikte çalıştığım sevgili arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye Dönmez Kesen ve Fiz. Uzm. Leyla Süncak'a,

Çalışmamın her aşamasında sabır ve güler yüzle yardımcı olan, her koşulda sonsuz desteğini hissettiren, sevgili eşim Araş. Gör. Dr. Canan Köksal Akbaş'a,

Her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşime tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar LİSTESİ.....	Vİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Baş-Boyun Kanseri.....	4
2.1.1. Nazofarenks Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi.....	5
2.1.2. Nazofarenks Anatomisi.....	6
2.1.3. Nazofarenks Kanseri Patolojik Sınıflama ve Evreleme	8
2.1.4. Nazofarenks Kanseri Tanı.....	10
2.1.5. Nazofarenks Kanseri Tedavi Yöntemleri.....	11
2.2. Radyoterapi Teknikleri	12
2.2.1. Konvansiyonel Radyoterapi.....	12
2.2.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT).....	14
2.2.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)	17
2.2.3.1. Statik IMRT	19
2.2.3.2. Dinamik IMRT	19
2.2.4. Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (Intensity Modulated Arc Therapy, IMAT)	23
2.2.5. Hibrid Radyoterapi.....	26
2.2.6. Stereotaktik Radyocerrahi ve Radyoterapi	27
2.2.7. Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (Image Guided Radiotherapy, IGRT) ..	29
2.2.8. Adaptif Radyoterapi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Araç ve Gereçler	37
3.1.1. Philips Big Bore Brilliance 4D Bilgisayarlı Tomografi Cihazı	37

3.1.2. Varian DHX (RapidArc) Lineer Hızlandırıcı	38
3.1.3. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi	41
3.2. Yöntem.....	42
3.2.1. Hastaların BT Görüntülerinin Elde Edilmesi ve Hacim Tanımlamaları.....	45
3.2.2. Hasta Radyoterapi Planlarının Oluşturulması.....	46
3.2.3. Tedavi Planlarının Değerlendirilmesi	48
3.2.4. Adaptif Planların Değerlendirilmesi	50
3.2.5. İstatistiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Üç BT görüntüsüne sahip 1. Grup	52
4.1.1. Hedef hacimlerdeki değişimler	52
4.1.2. Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki değişimler	53
4.1.3. Hasta dış konturundaki değişimler.....	54
4.1.4. Hedef hacim dozlarındaki değişimler	55
4.1.5. Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki doz değişimleri	57
4.1.6. Riskli organ hacimlerindeki doz değişimleri	58
4.2. İki BT görüntüsüne sahip 2. Grup.....	59
4.2.1. Hedef hacimlerdeki değişimler	59
4.2.2. Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki değişimler	61
4.2.3. Hasta dış konturundaki değişimler.....	62
4.2.4. Hedef hacim dozlarındaki değişimler	63
4.2.5. Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki doz değişimleri	64
4.2.6. Riskli organ hacimlerindeki doz değişimleri	65
5. TARTIŞMA	68
KAYNAKLAR	83
İNİTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	96

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: TNM tanımlamaları.....	9
Tablo 2-2: Nazofarenks kanserinde tümör evrelemesi	10
Tablo 2-3: Optimizasyon doz değerleri	22
Tablo 3-1: Task Group 142'nin yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanacak cihazlar için önerdiği dozimetrik ve mekanik testler	43
Tablo 3-2: Çalışmamızda yer alan hastaların TNM sınıflamaları, evreleri ve uygulanan radyoterapi teknikleri.....	44
Tablo 4-1: Hedef hacimlerin üç BT görüntüsündeki ortalama değerleri.....	52
Tablo 4-2: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin üç BT görüntüsündeki ortalama değerleri	53
Tablo 4-3: Hasta boyun çaplarının üç BT görüntüsündeki ortalama değerleri.....	54
Tablo 4-4: Hedef hacimlerin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri	56
Tablo 4-5: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri.....	57
Tablo 4-6: Riskli organ hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri	58
Tablo 4-7: Hedef hacimlerin iki BT görüntüsündeki ortalama değerleri	60
Tablo 4-8: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin iki BT görüntüsündeki ortalama değerleri	61
Tablo 4-9: Hasta boyun çaplarının iki BT görüntüsündeki ortalama değerleri	62
Tablo 4-10: Hedef hacimlerin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri	63
Tablo 4-11: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri.....	64
Tablo 4-12: Riskli organ hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Lateral boyun görüntüsü (36).....	6
Şekil 2-2: Nazofarenks anatomisi (37)	7
Şekil 2-3: 2 boyutlu planlama	13
Şekil 2-4: Konformal radyoterapi planlamaları için hastanın ışınlanacak tümör hacmi	16
Şekil 2-5: 3BKRT planlama	17
Şekil 2-6: Statik IMRT segmentleri ve uniform olmayan doz dağılımı	19
Şekil 2-7: Dinamik IMRT tekniğinde lif hareketleri	20
Şekil 2-8: Nazofarenks kanseri radyoterapisinde uygulanan 7 alan IMRT	21
Şekil 2-9: Üç boyutlu izodoz hatları ve doz-volüm histogramı.....	23
Şekil 2-10: Nazofarenks kanseri radyoterapisinde uygulanan VMAT alanları.....	26
Şekil 2-11: Hibrid ve IMRT planlarının doz dağılımları	27
Şekil 2-12: Hedef hacimdeki değişim.....	32
Şekil 2-13: Adaptif radyoterapi genel akış şeması	33
Şekil 3-1: Philips Big Bore Brilliance 4D Bilgisayarlı Tomografi Cihazı	38
Şekil 3-2: Varian DHX (RapidArc)	39
Şekil 3-3: DHX cihazının gantri bileşenleri	40
Şekil 3-4: Tedavi planlama sisteminde tanımlanmış GTV ve PTV hacimleri	46
Şekil 3-5: PTW OCTAVIUS katı su fantomu ve PTW 2D seven-29 iyon odası	49
Şekil 3-6: TPS’de hazırlanan kalite uygunluk planı ve Verisoft programı kullanılarak elde edilen doz akı haritası karşılaştırması	50
Şekil 4-1: Hedef hacimlerin 1., 11. ve 21. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimleri	53
Şekil 4-2: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin 1., 11. ve 21. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimleri.....	54
Şekil 4-3: Boyun çaplarının 1., 11. ve 21. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimi	55
Şekil 4-4: Hedef hacimlerin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri	56
Şekil 4-5: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri	57

Şekil 4-6: Riskli organ hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri	59
Şekil 4-7: Hedef hacimlerin 1. ve 17. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimleri	60
Şekil 4-8: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin 1.ve 17. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimleri.....	61
Şekil 4-9: Boyun çaplarının 1. ve 17. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimi	62
Şekil 4-10: Hedef hacimlerin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri	64
Şekil 4-11: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri	65
Şekil 4-12: Riskli organ hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri	67

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

2BRT: İki boyutlu radyoterapi

2D: İki boyutlu

3BKRT: Üç boyutlu konformal radyoterapi

4D: Dört boyutlu

AAA: Anisotropic Analytical Algorithm

AAPM: Amerikan medikal fizikçiler derneği (The American Association of Physicist in Medicine)

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi Birliği (American Joint Committiee on Cancer)

ART: Adaptif radyoterapi

BT: Bilgisayarlı tomografi

C4: Servikal seviye 4. omurga

cGy: Santi Gray

CI: Konformite indeks (Conformity Index)

cm: Santimetre

cm²: Santimetre kare

cm³: Santimetre küp

Co-60: Kobalt-60

DIR: Deforme edilebilir görüntü eşleştirme (Deformable Image Registration)

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DRR: Dijital olarak tekrar oluşturulmuş radyografi (Digitally Reconstructed Radiograph)

DVF: Deformasyon vektör alanı (Deformation Vector Field)

DVH: Doz Volüm Histogramı

EBV: Epstein-Barr virüs

EPID: Elektronik portal dozimetre

FOV: Görüş alanı (Field of View)

Gy: Gray

HI: Homojenite indeks (Homogeneity Index)

HU: Hounsfield Unit

ICRU: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüm Komisyonu (International Commission on Radiation Units and Measurements)

IGRT: Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (Image Guided Radiotherapy)

IMAT: Yoğunluk ayarlı ark terapi (Intensity Modulated Arc Therapy)

IMRT: Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy)

kV: Kilo Volt

kV-CBCT: Kilovoltage-cone beam computed tomography

MeV: Mega elektron Volt

MLC: Çok yapraklı kolimatör (Multi Leaf Collimator)

mm: Milimetre

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)

MU: Monitor Unit

MV: Mega Volt

MV-CBCT: Megavoltage-cone beam computed tomography

NTCP: Normal dokularda oluşabilecek hasar olasılığı (Normal Tissue Complication Probability)

PBC: Pencil Beam Convolution

QA: Kalite güvence (Quality Assurance)

SIB: Simultaneous Integrated Boost

SRS: Stereotaktik radyocerrahi (Stereotactic Radiosurgery)

SRT: Stereotaktik radyoterapi (Stereotactic Radiotherapy)

TCP: Tümör kontrol olasılığı (Tumor Control Probability)

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz

TPS: Tedavi planlama sistemi

VMAT: Volumetrik ayarlı ark terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy)

ÖZET

Akbaş, U. Nazofarenks Kanseri Tedavisinde Adaptif Radyoterapi Tekniğinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2021.

Yoğunluk ayarlı radyoterapi, nazofarenks kanserinde primer tedavidir ve başarısı tedavinin doğru biçimde uygulanabilmesine bağlıdır. Tedavi sürecinde ışınlanacak hedefte meydana gelebilen boyut ve pozisyon değişiklikleri tanımlanan dozun hedefe tam olarak verilememesi, sağlıklı dokuların yeterince korunamaması gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Bu durum özellikle nazofarenks kanserindeki gibi hayati organlara yakınlığı bulunan tümörlerin radyoterapisinde büyük önem taşımaktadır. Radyoterapinin uygulandığı bölgedeki değişimleri hesaba katarak planlanan ve uygulanan tedavi arasında oluşabilecek dozimetrik farklılıkları en aza indiren yöntem adaptif radyoterapi(ART) tekniğidir.

Bu çalışmada, nazofarenks kanseri için adaptif ve adaptif olmayan radyoterapi tedavilerinde tanımlanan tümör ve sağlıklı dokuların hacim ve doz değişimleri 20 hastada karşılaştırılmış, adaptif radyoterapinin dozimetrik etkileri ve uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, hastaların ilk çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerine tanımlanan hedef ve sağlıklı dokuların hacimlerindeki ve aldıkları dozlardaki değişimler, 10 hastalık ilk grupta 11. ve 21.fraksiyonlarda çekilen kontrol BT'lerinde, diğer 10 hastalık ikinci grupta ise 17. fraksiyonda çekilen kontrol BT'sinde gözlemlendi. Tüm hastalar için adaptif ve adaptif olmayan radyoterapi tedavilerinde tanımlanan hedef ve sağlıklı doku hacimlerinin hacim ve doz değişimleri karşılaştırıldı. Kontrol BT'leri üzerine hazırlanan adaptif planlar ile adaptif radyoterapinin dozimetrik etkileri her iki grup için araştırıldı.

Gross tümör hacimleri (GTV), ilk grup için 1.,11. ve 21.fraksiyonlarda sırasıyla $9,27 \pm 6,10$, $8,51 \pm 5,70$ ve $7,67 \pm 5,51$ cm³; ikinci grup için 1. ve 17.fraksiyonlarda $22,77 \pm 18,42$ ve $20,27 \pm 17,82$ cm³ olarak bulunmuştur. Kontralateral parotis dozları, adaptif planlamayla ilk grupta %9,27, ikinci grupta %5,37 daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda, ART'nin parotis dozlarını düşürmede etkin olduğu, uygulanması için en uygun zamanın tedavinin 17-21. fraksiyonları arasında olduğu, tedavinin hasta bazı değerlendirilmesi gerektiği sonuçlarına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adaptif radyoterapi, nazofarenks kanseri, dozimetrik değişim

ABSTRACT

Akbas, U. Investigation of Adaptive Radiotherapy Technique for the Treatment of Nasopharynx Cancer. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Basic Oncology, Ph.D. Thesis. İstanbul. 2021.

Intensity-modulated radiotherapy is the primary treatment for nasopharynx cancer and its success depends on correct application. Changes in size-and-position that can occur at the target during treatment can cause undesirable consequences; inability to deliver defined dose to the target and protect healthy tissues. This condition is important in radiotherapy of tumors that are close to vital organs, such as nasopharynx-cancer. Adaptive radiotherapy (ART) technique is a method that minimizes dosimetric differences that may occur between planned and applied treatment by considering changes in radiotherapy area.

The aim of this study is to investigate the dosimetric effects and applicability of ART for 20-nasopharynx-cancer patients.

Changes in the volumes-and-doses of target and healthy tissues identified on the first computed tomography (CT) images of patients were observed in the first group with 11 and 21 fractions control CTs, in the second group with 17 fraction control CTs. For all patients, volume and dose changes of target and healthy tissue volumes identified in adaptive and non-adaptive radiotherapy treatments were compared. The dosimetric effects of ART were investigated for both groups.

GTVs were found to be 9.27 ± 6.10 , 8.51 ± 5.70 ve 7.67 ± 5.51 cm³ for 1., 11. and 21 fractions in the first group; 22.77 ± 18.42 ve 20.27 ± 17.82 cm³ for 1. and 17 fractions in the second group, respectively. Contralateral-parotid doses were found to be 9.27% lower in the first group and 5.37% lower in the second group with ART.

It was concluded that ART is effective in reducing parotid doses, the most appropriate time for its application is between the 17-21 fractions of the treatment, and patient-based evaluation of treatment is required.

Key Words: Adaptive radiotherapy, nasopharynx cancer, dosimetric changes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Farenksi oluşturan 3 kısımdan biri olan nazofarenks, burnun gerisinde, yutağın üst kısmında, kafa tabanında yer alan, önde burun boşluğuna, aşağıda boğaza, yanlarda östaki tüpü aracılığıyla orta kulağa açılım gösteren bir boşluktur. Bu bölgede gelişen kanser nazofarenks (nazofaringeal) kanseri olarak adlandırılmaktadır. Etnik köken, çevresel ve genetik faktörler nazofarenks kanseri riskini artırmaktadır. Çin başta olmak üzere, uzak doğu ülkelerinde endemik bir hastalık olan nazofarenks kanseri, kuzey Avrupa ve Amerika'da sık görülmez (1). Nazofarenks kanserinin Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (2, 3). Nazofarenks kanserinde tedavi seçenekleri kanserin tipi ve evresine göre çeşitlilik gösterir.

Radyoterapi, nazofarenks kanseri için birincil tedavi yöntemidir ve ileri evre nazofarenks kanseri tedavisinde kemoterapi ile kombine uygulanabilir. Radyasyon tedavisi, genellikle lineer hızlandırıcılar kullanılarak elde edilen yüksek enerjili eksternal ışın demetlerinin kanserli bölgeye lokalize olarak uygulanması ile gerçekleşir (4, 5).

Radyasyon tedavisi, hastadan elde edilen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerine çizilen hedef hacme, tedavi planlama sistemlerinde hazırlanan planlar ile uygulanır. Tedavi sırasında oluşabilecek setup farklılıkları ve organ hareketleri göz önüne alınarak hedef hacme marjlar verilir ve planlanan hedef hacimler (PTV) elde edilir (6). Konvansiyonel radyoterapide kullanılan PTV'ler oldukça geniş hacimlere sahipken, bilgisayar ve görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler, hedef hacme maksimum dozu verirken çevre sağlıklı dokulardaki hasarı en aza indirmemize yardımcı olan yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinin (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) geliştirilmesini sağlayarak PTV marjlarının küçültülmesini mümkün hale getirmiştir. Ancak, IMRT'nin başarılı olması, tedavinin doğru biçimde uygulanabilmesine doğrudan bağlıdır. Nazofarenks kanseri tedavisinde kullanılan günümüzdeki en yaygın radyoterapi tekniği IMRT'dir (7, 8, 9). Bu tekniğin uygulanması sırasında hastanın anatomik yapısındaki, ışınlanacak hedefin boyutu ve pozisyonundaki değişiklikler hedeflenen hacimde planlanandan daha düşük doza, çevre sağlıklı dokularda ise planlanandan daha yüksek doza neden olabilir. Nazofarenks kanserinde tümör, anatomik lokalizasyonu nedeni ile beyin sapı, spinal kord, optik kiazma, optik sinirler

ve parotis bezleri gibi birçok hayati ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyen organlara komşudur. Bu nedenle, IMRT'nin nazofarenks kanseri tedavisinde doğru uygulanması büyük önem taşır. Tedavinin 2 ya da 3 boyutlu görüntüleme ile kontrol edildiği görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (Image Guided Radiotherapy, IGRT) geliştirilmiştir ve günümüzde kullanılmaktadır (10). Bu teknik, genellikle hasta pozisyonunda meydana gelen değişiklikleri düzeltmeye yardımcı olur. Ancak, hastanın kilo kaybına bağlı dış konturunun değişiminin, ışınlanacak hedef hacimde meydana gelebilecek değişikliklerin IGRT tekniği ile takip edilmesi pek mümkün değildir. Radyoterapi sırasında hastada meydana gelebilecek bu tür değişiklikler uygulanan dozla ilişkilidir ve hastaya özgüdür. Işınlama yapılan bölgede meydana gelecek, takip edilemeyen değişimler planlanan ve uygulanan tedavi arasında dozimetrik farklılıklara neden olabilir. Bu değişimlerin hesaba katıldığı ve takip edildiği yöntem adaptif radyoterapi (ART) tekniği'dir. ART, tedavi planının, tedavi sırasında ışınlanan hedef hacimde ve/veya hastada meydana gelebilecek değişimlerin değerlendirilerek, değiştirilmesi ve adapte edilmesine dayanır. Bu yöntem ile radyoterapi hastaya özgü hale gelmektedir ve planlanan ile uygulanan tedavi arasında oluşabilecek dozimetrik fark en aza inmektedir (11, 12, 13).

Yapılan çalışmalarda, baş-boyun, akciğer ve pelvik bölgelerde tümörün ve çevre dokuların radyasyon dozuna bağlı olarak, şekillerinde ve boyutlarında değişiklikler olduğu bildirilmiştir (14, 15, 16). Bu değişiklikler, başlangıç BT görüntüsü haricinde belirli fraksiyonlardan önce çekilecek kontrol BT'leri kullanılarak ART tekniğinin uygulanması ile kontrol edilebilir. ART tekniğinin, özellikle baş-boyun bölgesi ışınlamalarında olası kilo kaybının neden olacağı anatomik değişimlerde, çevre sağlıklı dokuların daha az zarar görmesinde etkili olacağı düşünülmektedir (17, 18). Tüm çalışmalara rağmen, günümüzde ART tekniği, uygulanma biçimi bakımından kullanıcıların sahip oldukları donanımsal altyapıya bağlı olarak farklılık göstermektedir ve halen geliştirilmeye açıktır.

Bu çalışmada, nazofarenks kanseri için adaptif ve adaptif olmayan radyoterapi tedavilerinde tanımlanan hedef ve sağlıklı doku hacimlerinin hacim ve doz değişimleri karşılaştırılmıştır. Kontrol BT'leri üzerine hazırlanan adaptif planlar ile adaptif radyoterapinin dozimetrik etkileri ve uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Enerjinin uzayda ya da ortamda parçacık veya elektromanyetik dalga halindeki emisyonu radyasyon olarak tanımlanır. Radyasyon, özellik bakımından iyonize ve iyonize olmayan olmak üzere ikiye ayrılır. İyonizasyon, atomun nötr yapısının yük dengesinin bozulmasıyla pozitif ya da negatif olarak yüklendiği süreçtir. İyonize olmayan radyasyon atomun yük dengesini değiştirecek enerjiye sahip değilken, iyonize radyasyon etkileşime girdiği atom ya da molekülü iyonlaştırır. İyonize radyasyon günümüzde klinik olarak radyoterapi tedavilerinde kullanılmaktadır.

Radyoterapi, iyonize radyasyonun maling ya da bening hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Tedavi alanına komşulukları bulunan sağlıklı dokuların minimum radyasyon dozuna maruz kalmaları ve hedeflenen tümör hacimlerine istenilen düzeyde radyasyon dozu verilmesi radyoterapinin birincil amacını oluşturmaktadır.

Radyoterapide sağlıklı dokuların istenilen seviyelerde korunması, teknolojiye bağlı olarak gelişen yeni radyoterapi teknikleriyle mümkün olmuştur. Tedavide yalnızca bir ya da karşılıklı iki ışın alanının, koruma bloklarının ya da kompensatörlerin kullanıldığı ve radyoterapinin iki boyutlu doz dağılımı üzerinden değerlendirildiği radyasyon tedavileri, yerini çok yapraklı kolimatörlerin (Multi Leaf Collimator, MLC) aktif olarak kullanıldığı üç boyutlu konformal tedavilere (3BKRT) bırakmıştır. 3BKRT, üç boyutlu görüntüleme teknikleri ve kompleks hesaplama algoritmaları ile birlikte kullanılmaktadır. Bu teknikte, ışınlanacak hedef hacimler, International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU Report 62) referans alınarak radyasyon onkolojisi hekimleri tarafından belirlenmektedir. Görüntüleme teknikleri, hesaplama algoritmaları ve lineer hızlandırıcıların teknolojiyle paralel olarak hızla gelişimi radyoterapide, yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT), volümetrik ayarlı ark radyoterapi (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT), bu iki tekniğin birlikte kullanılmasıyla elde edilen hibrid radyoterapi (Hybrid Radiotherapy, HR), görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (Image Guided Radiotherapy, IGRT) gibi günümüzde sıklıkla kullanılan tekniklerin oluşmasını sağlamıştır. Bu teknikler, radyoterapi sırasında oluşabilecek sağlıklı doku hasarını en aza indirmektedir (19, 20).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleri, hedef tümörün anatomik yapısı, yerleşimi ve yakın komşuluğu bulunan kritik organlar bakımından özellikle baş-boyun kanserlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Nazofarenks kanserinde tümör radyasyona duyarlıdır ve lokasyon bakımından çoğu zaman cerrahi müdahale imkansızdır. Bu sebeplerden dolayı, nazofarenks kanseri tedavisinde radyoterapi oldukça önemlidir ve tedavinin başarısı kullanılacak teknikle yakın ilişkilidir.

2.1. Baş-Boyun Kanserleri

Baş-boyun kanserleri, orofarenks, hipofarenks, nazofarenks, ağız boşluğu, gırtlak, sinüsler, tükürük bezleri, dil ve dudak dahil olmak üzere baş ve boyun içinde farklı bölgeleri içeren, her biri kendine özgü epidemiyolojik, anatomik ve patolojik özellikleri, doğal geçmişi ve tedavisi olan bir kanser grubudur.

Baş-boyun kanserleri, dünyanın çeşitli bölgelerinde yaygın olarak görülmektedir. Baş-boyun kanserleri ile ilişkili birincil risk faktörleri arasında alkol kullanımı, tütün tüketimi, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu (nazofarenks kanseri için) ve insan papilloma virüsü (Human Papilloma Virus, HPV) enfeksiyonu (orofarenks kanseri için) bulunur. Üst hava yolunun bu kanserojen faktörlere kronik olarak maruz kalması, orofaringeal mukozada displastik veya premalign lezyonlara ve sonuçta baş-boyun kanserlerine neden olabilir. Bu risk faktörlerinin prevalansı, dünyanın farklı bölgelerinde baş-boyun kanserlerinin gözlenen dağılımında varyasyonlara neden olur.

Dünya çapında, baş-boyun kanserleri ile ilişkili yılda 650000'den fazla vaka ve bu kanser tiplerine bağlı ölüm sayısı 330000 olarak raporlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, baş-boyun kanserleri ülkede belirlenen malignitelerin yüzde 3'ünü oluşturmaktadır, her yıl yaklaşık 53000 Amerikan vatandaşında baş-boyun kanseri gelişmekte ve 10800 kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Avrupa'da, 2012 yılında kanser insidansının yaklaşık yüzde 4'ünü oluşturan 250000 baş-boyun kanseri vakası vardır ve 63500 ölüm rapor edilmiştir (21, 22, 23).

Baş-boyun kanserlerinde erkekler, 2:1 ila 4:1 arasında değişen bir oranda kadınlardan önemli ölçüde daha fazla etkilenir. Erkeklerde insidans oranı, Fransa, Hong Kong, Hint Yarımadası, Orta ve Doğu Avrupa, İspanya, İtalya ve Brezilya bölgelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Afrikalı Amerikalılar arasında yüzde 0,02'dir. Ağız ve dil kanserleri en fazla Hint alt kıtasında görülürken, Nazofarenks kanseri Hong

Kong'da daha sık görülür, faringeal ve laringeal kanserlerin görülme sıklığı ise diğer popülasyonlarda daha fazladır (24, 25).

2.1.1. Nazofarenks Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Nazofarenks kanseri, nazofarenks yüzeyini kaplayan epitel hücrelerden kaynaklanan bir tümördür. Baş-boyun kanserleri içinde en yaygın olanlardan biri nazofarenks kanseridir. İnsidansı coğrafi ve ırksal varyasyonlara bağlıdır. Nazofarenks kanserinin cinsiyet ayrımı yapılmaksızın yaş standardize insidansı yılda yaklaşık 1/100000'dir. Nazofarenks kanseri dengesiz bir coğrafi dağılıma sahiptir. Yeni vakaların yüzde 81'i Asya'dan, yüzde 9'u ise Afrika'dan rapor edilmektedir. Güneydoğu Asya ülkeleri, dünya raporlanan nazofarenks kanseri vakalarının yüzde 67'sini oluşturmaktadır. Coğrafi varyasyona ilave olarak dünyanın çeşitli bölgelerinde yaşayan bazı etnik gruplarda nazofarenks kanseri görülme sıklığı bir hayli fazladır; Borneo adasında Bidayuhlarda, Kuzey Hindistan'da Nagaslar ve Arktik'te Inuitslerde, erkeklerde nazofarenks kanseri görülme sıklığı yılda 16/100000'dir (26, 27, 28, 29, 30).

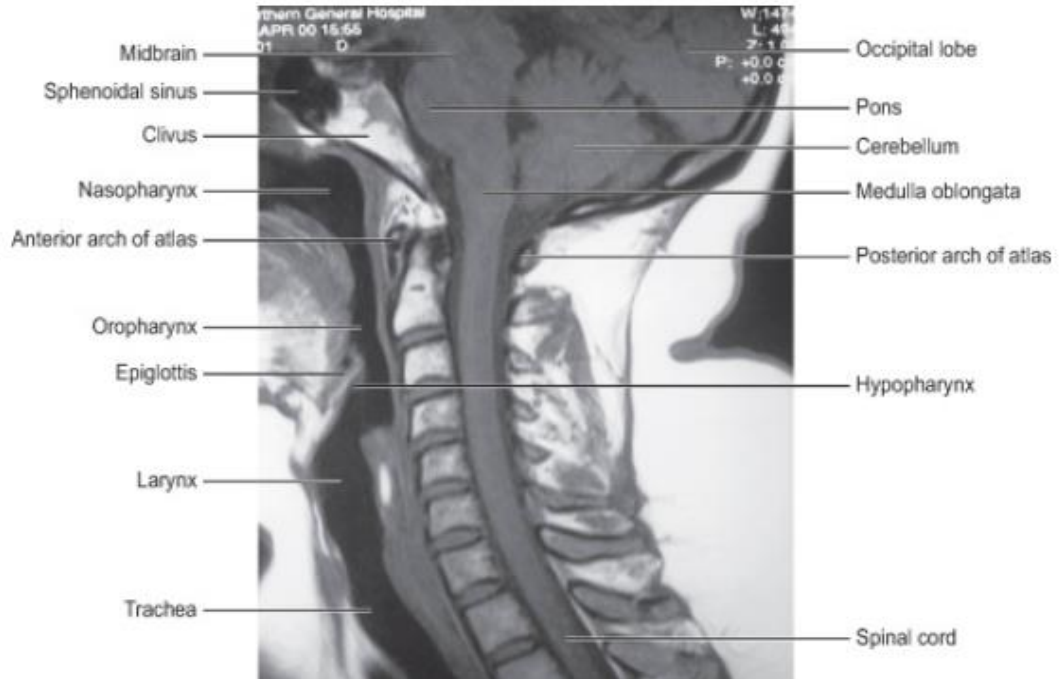
Nazofarenks kanseri, erkeklerde kadınlara göre iki ila üç kat daha fazla görülür. İnsidansın en yüksek olduğu yaş aralığı 50-60'dır. Yaş ile nüks riski artar, sağkalım oranı düşer. 85 yaşın üzerindeki kişilerde en yüksek mortalite oranı gözlenmiştir. Türkiye'de nazofarenks kanseri tüm vakaların %0,7'sini, kanser nedeniyle ölümlerin %0,5'ini oluşturmaktadır; görülme sıklığı olarak ise erkeklerde 1,2/100000, kadınlarda 0,4/100000'dir. Nazofarenks kanseri tanısı ileri evrelerde ortaya çıkar. İleri evre nazofarenks kanseri için hasta prognozu çok zayıftır. Bununla birlikte, nazofarenks kanseri erken evrelerde tedavi edilebilme potansiyeline sahiptir (31, 32, 33, 34).

Nazofarenks kanseri, özellikle Güney Çinliler arasında yaygın bir hastalıktır. Nazofarenks patogenezi için başlıca etiyolojik faktörler arasında genetik duyarlılık, çevre faktörleri ve EBV enfeksiyonu bulunmaktadır. Yüksek riskli popülasyonda, nazofarenks kanserine genetik yatkınlık, HLA lokuslarına ve kromozom 6p21 üzerinde MHC bölgesindeki bitişik genler ile eşlenmiştir. Dimetil nitrozamin bakımından zengin olan tütülenmiş tuzlu balık başta olmak üzere, korunmuş gıdaların tüketimi, sigara ve odun dumanına maruziyet nazofarenks kanseri için çevresel etkenler olarak görülmektedir. Hong Kong, Tayvan ve Singapur'da nazofarenks kanseri görülme sıklığındaki azalma eğilimi son yıllarda bu bölgelerdeki beslenme alışkanlıklarının değişmesiyle ilişkilidir. EBV enfeksiyonunun nazofarenks kanseri ile yakın ilişkisine

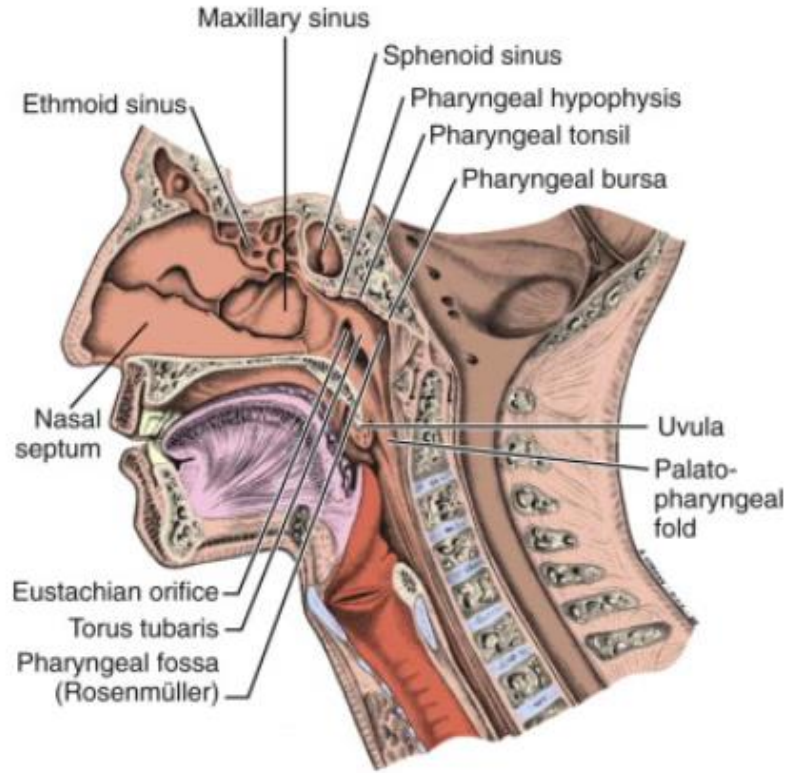
rağmen, EBV'nin nazofarenks kanseri patogeneğinde etiyolojik rolü halen araştırılmaktadır. Primer nazofaringeal epitel hücrelerinde EBV enfeksiyonu nadiren görülmektedir. EBV, primer nazofaringeal epitel hücrelerini proliferatif klonlara dönüştürmez, bu da virüsün primer B hücrelerini dönüştürme ve ölümsüzleştirme yeteneği ile büyük ölçüde tezat oluşturur. Premalign nazofaringeal epitelde tanımlanan genetik değişiklikler, stabil EBV enfeksiyonunu desteklemek için önemli rol oynayabilir. EBV'nin latent ve litik gen ürünleri, premalign nazofaringeal epitel hücrelerinin klonal genişlemesini ve transformasyonunu kanser hücrelerine yönlendirebilir. Nazofaringeal mukozadaki Stromal inflamasyonun büyümenin modüle edilmesinde önemli bir rol oynadığına ve EBV ile enfekte nazofaringeal epitel hücrelerinin malign transformasyonuna yol açtığına inanılmaktadır (35).

2.1.2. Nazofarenks Anatomisi

Kafa tabanının altında, burnun arkasında yer alan farenksin üst kısmı nazofarenks olarak tanımlanır (Şekil 2-1). Nazofarenks, üst kısmı sfenoid kemik, arka duvarı klivus ve C1-C2 servikal vertebralar, alt duvarı ise yumuşak damağın üst kısmı ile sınırlanmış, ön duvarı ise konkalar yoluyla nazal kaviteye açılan yaklaşık hacmi 15 cm³ olan küboid yapıda bir odacıktır (Şekil 2-2).



Şekil 2-1: Lateral boyun görüntüsü (36)



Şekil 2-2: Nazofarenks anatomisi (37)

Östaki tüpü nazofarenks yan duvarından içeri girer. Östaki tüpünün kıkırdaksı yapıdaki arka kısmı lateral nazofarenks duvarının bir kısmını oluşturur; bu kısım torus tubarius'tur, ters "j" şeklindedir. Torus tubarius'un arka kısmındaki lateral girintiler faringeal girinti veya Rosenmuller fossa olarak tanımlanır. Nazofaringeal malignitelerin büyük çoğunluğu, özellikle Rosenmüller fossasında lateral duvardan kaynaklanan epitelyal neoplazmlardır (38, 39).

Lokal yayılım, nazal kavite dahil olmak üzere submukozadan öne doğru, üstte Rosenmüller fossanın üzerindeki foramen lacerum aracılığıyla kafa tabanına, yanal olarak parafaringeal boşluğa ve alt tarafta orofarenkse uzantı içerebilir. Kafa tabanı tutulumu olan hastalarda, iki kranyal nöropati yaygın olarak tanımlanmıştır; Petrosphenoidal sendrom ve Retroparotidyen sendrom. Petrosphenoidal sendrom kafa tabanına invazyondur, kranyal sinirler III, IV, V ve VI'yı içerir. Retroparotidyen sendrom parafaringeal boşluğa lateral invazyondur, kranyal sinirler IX, X, XI ve XII'yi içerir. Başvuru anında hastaların yüzde 80 ila yüzde 90'ında komşu üst servikal lenf düğümlerine metastatik yayılma görülür, yüzde 50'den fazlasında bilateral boyun hastalığı ile birlikte ortaya çıkar. Özellikle alt boyun tutulumu olan hastaların yüzde 3'ü

ila yüzde 6'sında en sık olarak kemiğe daha sonra akciğer ve karaciğere hematojen yayılım görülür (40).

2.1.3. Nazofarenks Kanserinde Patolojik Sınıflama ve Evreleme

Nazofarenks kanseri çoğunlukla epitel hücrelerden doğar. Epidermoid karsinom ve varyasyonları nazofarenks kanserlerinin yüzde 90'ını oluştururken, lenfomalar, plazmasitomalar ve rhabdomyosarkoma kalan yüzde 10'unu oluşturur (41).

Dünya Sağlık Örgütü nazofarenks kanserinde üç histolojik tip tanımlar;

Tip 1- Genellikle yaşlı popülasyonda görülen yassı epitel hücreli karsinom

Tip 2- Keratinize olmayan karsinom

Tip 3- İndiferansiye karsinom

Nazofarenks kanserlerinin yüzde 80'i tip 3 tümörlerden meydana gelir. Çocuk ve ergen vakaların çoğu tip 3 iken, tip 2 vakalar da bulunmaktadır. Tip 2 ve 3 EBV ile ilişkiliyken, tip 1 için virüsle bağlantısı bulunmamaktadır (42). Tip 3 karsinomlarda uzak organ metastazı daha sık görülmesine rağmen beş yıllık sağkalım daha yüksektir ve tip 3 karsinomlar radyasyona daha duyarlıdır. Skuamöz hücreli karsinomlar ise radyasyona dirençlidir, yüksek rekürrens oranına ve daha düşük kür oranına sahiptir (43). Nazofarenks kanserleri çoğunlukla ülseratif tip olmak üzere, nodüler ve ekzofitik tiplerde makroskobik olarak da görülürler (44).

Evreleme, hastalık için gerekli uygun tedavi yönteminin seçiminde ve hastalığın seyrinin takibinde önemli rol oynar. Ayrıca, radyoterapi uygulanacak hastalarda tedavi alanlarının doğru olarak belirlenmesi için gereklidir. Uzak Doğu ve Asya ülkeleri Ho evreleme sistemini kullanırken, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri ise Amerikan Kanser Komitesi Birliği (American Joint Committiee on Cancer, AJCC) tarafından geliştirilen ve 2009 yılında revize edilen tümör, nodül, metastaz (Tumor, Node, Metastasis, TNM) klasifikasyonunu içeren evreleme sistemini kullanmaktadır. AJCC TNM evreleme sisteminde T, tümör boyutunu ve yayılımını; N, kanserli yakın lenf nodlarının sayısını ve boyutunu; M ise metastaz olup olmadığını ifade eder. TNM tanımlamaları Tablo 2-1'de, nazofarenks kanserinde tümör evrelemesi Tablo 2-2'de gösterilmektedir.

Tablo 2-1: TNM tanımlamaları

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör nazofarenkste sınırlı, parafarengial uzanımı olmayan orafarenks ve nazal kavite uzanımı
T2	Parafarengial yayılım, yumuşak dokuya invaze
T3	Kemik yapı ve paranasal sinüslere invaze
T4	İntrakranyal uzanım, kranyal sinir tutulumu, hipofarenks tutulumu, infratemporal boşluk, mastikatör boşluk veya orbitaya uzanım
Lenf Nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Supraklavikular bölge üzerinde tek taraflı lenf nodu veya lenf nodları, 6 cm veya daha küçük
N2	Supraklavikular bölge üzerinde, bilateral bir ya da daha fazla lenf nodu, 6 cm veya daha küçük
N3	Supraklaviküler bölge tutulumu 6 cm'den daha büyük lenf nodu
Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

Tablo 2-2: Nazofarenks kanserinde tümör evrelemesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T2a	N0	M0
Evre IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
Evre III	T1	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N0	M0
Evre IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IVB	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.1.4. Nazofarenks Kanserinde Teşhis

Nazofarenks kanserinin ilk evrelerinde hastada belirgin bir semptom gözlenmez. Boyunda, servikal lenf bölgesinde belirgin şişlik, tükürükte kan, işitme kaybı, tekrarlayan kulak enfeksiyonları, baş ağrısı, burun tıkanıklığı ve burunda kanlı akıntı hastalığın dikkat çekici semptomlarıdır (45).

Teşhis için kullanılan yöntemler;

- 1- Servikal lenf düğümlerinin boyut ve konumunun klinik değerlendirmesi,
- 2- Primer tümörü değerlendirmek için nazofaringoskopi,

- 3- Kranyal sinirlerin nörolojik muayenesi,
 - 4- Bilgisayarlı tomografi / manyetik rezonans görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ile baş-boyun bölgesinin görüntülenmesi,
 - 5- Göğüs radyografisi (anteroposterior ve lateral); nazofarenks kanserinin akciğerlere yayılıp yayılmadığını görmek için,
 - 6- Kanser kemiklere yayılıp yayılmadığını görmek için kemik sintigrafisi,
 - 7- Tam kan sayımı,
 - 8- Üre, elektrolit, kreatinin, karaciğer fonksiyonu, kalsiyum, fosfat, alkalın fosfat testleri,
 - 9- EBV viral kapsid antijeni ve EBV DNA incelenmesi,
 - 10- Histolojik muayene için lenf düğümleri veya primer tümörün biyopsisi,
- şeklindedir (42).

2.1.5. Nazofarenks Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Nazofarenks birçok kritik organ ile çevrelenmiştir. Anatomik lokalizasyonu nedeni ile nazofarenks kanseri tedavisinde cerrahi müdahale çoğunlukla mümkün değildir. Yalnızca ilgili lenf nodu biyopsisi olağan cerrahi prosedürdür, primer tümöre biyopsi nadiren yapılır.

Kemoterapi, kanser hücrelerinin büyümesini, onları öldürerek ya da bölünmelerini engelleyerek durduran sistematik ilaç tedavisidir. Nazofarenks kanserinde kemoterapi, indifferansiye tümörlere, N2-3 boyun hastalarına radyoterapiden önce (neoadjuvan), radyoterapi ile eş zamanlı ya da radyasyon tedavisini takiben (adjuvan) olarak uygulanır. Uzak organ metastazlarında radyoterapi ile birlikte kullanılır (44).

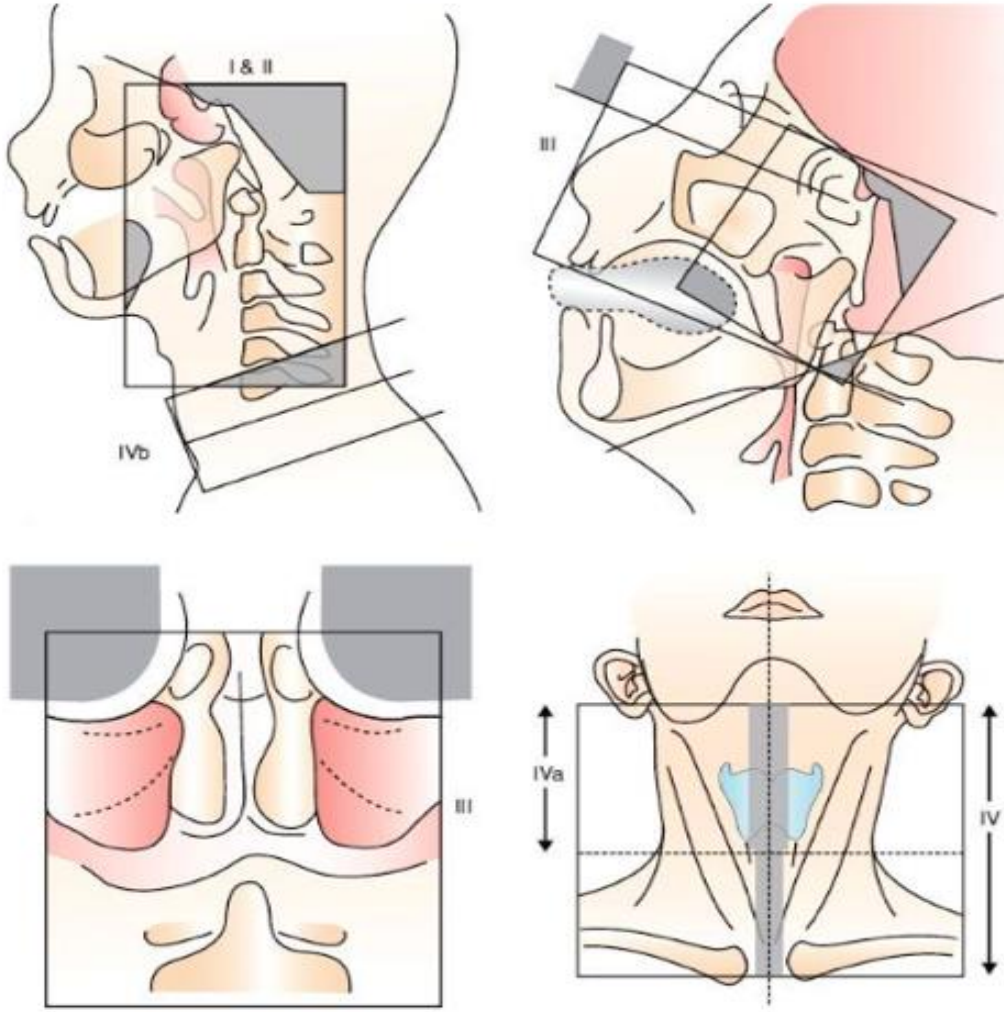
Radyoterapi, kanser hücrelerini öldürmek veya büyümelerini engellemek için yüksek enerjili X-ışınları ya da diğer radyasyon türlerini kullanan bir kanser tedavisidir. Nazofarenks kanserinin gerek anatomik yerleşimi gerek radyasyona duyarlılığı radyoterapiyi birincil tedavi kılar. Gelişen teknolojiler ile tümöre istenilen doz homojen olarak verilmekte, sağlıklı kritik organ ve dokular korunabilmektedir. Tümörün boyutu, şekli ve yerleşimi, radyoterapide kullanılacak enerji seviyesi ve tedavi tekniğinin belirlenmesinde önemli rol oynar.

2.2. Radyoterapi Teknikleri

2.2.1. Konvansiyonel Radyoterapi

Konvansiyonel radyoterapi, iki karşılıklı veya tek bir tedavi alanının kullanıldığı, doz dağılımının iki boyutlu olarak değerlendirilebildiği, uygulama esnasında basit bloklar ya da kompensatörlerin kullanıldığı tedavi tekniğidir. Kemik metastazlarının tedavisinde yüzde 50'lik izodoz hattının kullanıldığı tek alan uygulanabilmektedir. Hasta setup'ının hızlı ve pratik olması gereken palyatif tedavilerde, küçük volümlü baş-boyun veya tanjansiyel meme tedavilerinde karşılıklı paralel alanlar kullanılabilmektedir. Bu ışınlamalara ait doz dağılımları incelendiğinde, hedef hacmin istenilen izodoz hattı içine alınamadığı, homojen olmayan bir doz dağılımının olduğu ve sağlıklı dokuların neredeyse hedef hacim kadar doz aldığı görülmüştür. Bu teknikte, kama filtreler yardımı ile ışın modülasyonu sağlanarak düzensiz vücut konturlarında ve doku eksikliği olan bölgelerde daha homojen doz dağılımı elde etmek hedeflenmiştir.

Nazofarenks kanserinde konvansiyonel radyoterapi üç fazda gerçekleştirilir. Tedavi alanları konvansiyonel simülatör kullanılarak her faz için belirlenir. Faz I'de, tümör ve boyun bölgesine paralel karşılıklı iki alan, alt boyun ile supraklaviküler bölgeye ise önden tek alan olmak üzere toplam üç alan kullanılarak ortalama 3 cm derinliğe 46 Gy doz uygulanır. Faz II'de ise, spinal kord radyoterapi alanından çıkarılır, enerji seviyesi uygulanacak derinliğe göre belirlenen, genellikle 9-12 MeV olan elektron sahaları ile uygulanan doz 50 Gy'e tamamlanır. Faz III'de, karşılıklı iki yan alana gerekli görülmesi durumunda önden bir noncoplanar alan eklenir ve sadece tümöre toplam doz 65 Gy (T1-T2) ya da 66-70 Gy (T3-T4) olacak şekilde boost tedavisi yapılır (Şekil 2-3).



Şekil 2-3: 2 boyutlu planlama

Derin yerleşimli, kompleks şekilli, büyük boyutlu ve kritik organ komşuluğu olan çoğu nazofarenks tümörü için tanımlanan dozlar, ancak çok sayıda ışın alanının karmaşık kombinasyonları ile hastaya uygulanabilir. Ayrıca, bu kombinasyonlar cilt ve cilde yakın normal dokuların fazla doz almasını engelleyebilir. Bilgisayar ve görüntüleme teknolojilerindeki yenilikler, radyoterapide kullanılan tedavi planlama sistemlerinde kompleks ve gelişmiş tekniklerin oluşturulabilmesini mümkün kılmıştır. Bu gelişmeler ile, el hesabı gerektiren ve iki boyutlu görüntüler kullanılan konvansiyonel tedaviler yerini üç boyutlu görüntülerin ve hesaplama algoritmalarının kullanıldığı kompleks tedavilere bırakmıştır (46, 47).

2.2.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

Hasta ışınlanması sırasında sağlıklı dokuların korunduğu, hedef hacmin istenilen doz hattı ile sarıldığı ve dozun hedef hacim üzerinde homojen olarak dağıldığı tedavi şekli konformal radyoterapidir.

Konvansiyonel radyoterapide, hastanın ışınlanacak olan bölgesinden alınan iki boyutlu tek bir kesit üzerinde izodoz hatları elle işaretlenirdi. Doku farklılıkları nedeniyle oluşacak doz değişimleri manuel olarak hesaplanırdı. İki boyutlu radyoterapinin başlıca eksiklikleri, hedef hacmin ve komşu sağlıklı dokuların boyutlarının, şekillerinin ve aldıkları dozların tam olarak doğrulanamamasıydı. 3BKRT’de, üç boyutlu görüntüleme tekniklerinin kullanılmasıyla, bu eksiklikler büyük ölçüde giderilmiştir.

3BKRT’nin temeli bilgisayarlı tomografidir (BT); tedaviler, BT’den elde edilen üç boyutlu görüntüler üzerinden uygulanır. Bununla birlikte, tedavinin uygulanabilmesi için üç boyutlu hesaplama algoritmalarına sahip olan, doz-volüm histogramları (DVH) oluşturabilen ve dijital radyografiler (Digitally Reconstructed Radiograph, DRR) elde etmemizi sağlayan bir tedavi planlama sistemine (TPS), alan şekillendirmesi için bilgisayar kontrollü çok yapraklı kolimatör sistemine, tedavi doğruluğunu kontrol etmek için lineer hızlandırıcıda elektronik görüntüleme sistemine ve veri akışını sağlayacak bir elektronik ağ sistemine ihtiyaç vardır.

3BKRT’nin uygulandığı tedavilerde, Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüm Komisyonu (International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU) prensipleri referans alınarak hedef tümör hacmi ve normal dokular tanımlanır. Tedavilerde, konformal radyoterapi planlamaları için hastanın ışınlanacak tümör hacmi, kritik doku ve organ hacimleri üç boyutlu olarak belirlenir (Şekil 2-4). Hacimler ICRU Rapor 62’de aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (46, 48).

- Gross Tumor Volume, GTV
- Clinical Target Volume, CTV
- Planning Target Volume, PTV
- Treated Volume, TV
- Irradiated Volume, IV

- Organs at Risk, OAR
- Internal Target Volume, ITV
- Planning Organs at Risk Volume, PRV

Gross Tumor Volume, GTV: Tanımlanabilir tümör hacmi; görülebilir, elle hissedilebilir, MRI ya da BT gibi tanı araçları kullanılarak tespit edilebilen tümör hacmidir.

Clinical Target Volume, CTV: Klinik hedef hacmi; GTV'yi ve GTV etrafında var olduğu düşünülen subklinik malign hücreleri içeren doku hacmidir. Genelde GTV çevresine belirli bir marj verilerek belirlenir, bazı vakalarda CTV GTV ile aynı hacim olarak tanımlanır. Hastada birbirinden farklı birden fazla CTV'ler tanımlanabilir, bu durumda her bir CTV için ayrı doz tanımlamak gerekebilir.

$CTV = GTV + \text{marj}$

Planning Target Volume, PTV: Planlanan hedef hacmi; CTV'ye verilmek istenen doz için tanımlanan geometrik bir hacimdir. CTV'ye marj verilerek tanımlanır. Burada amaç tedavi süresince meydana gelme ihtimali olan setup hataları ve diğer belirsizlikler nedeniyle CTV'nin tedavi alanı dışında kalmasını önlemektir. PTV tanımlanırken hasta ve ışın demetindeki günlük değişikliklere dikkat edilmelidir (Setup margins, SM). Ayrıca PTV, CTV'nin bulunduğu bölgedeki organ hareketlerinin yaratacağı değişiklikleri de kapsamalıdır (Internal margins, IM). Uygulanacak radyasyon dozu için ışın alanı şekli ve lokalizasyonu PTV'ye göre belirlenir.

$PTV = CTV + SM + IM$

Treated Volume, TV: Tedavi hacmi; planlanan izodoz hattı ile çevrilmiş hacimdir. Tedavi tekniklerindeki fiziksel sınırlamalar sebebiyle tanımlanan doz, sadece hedef ya da planlanan hacme verilemez. Tedavi hacmi PTV'den daha büyük ve basittir yapıdadır.

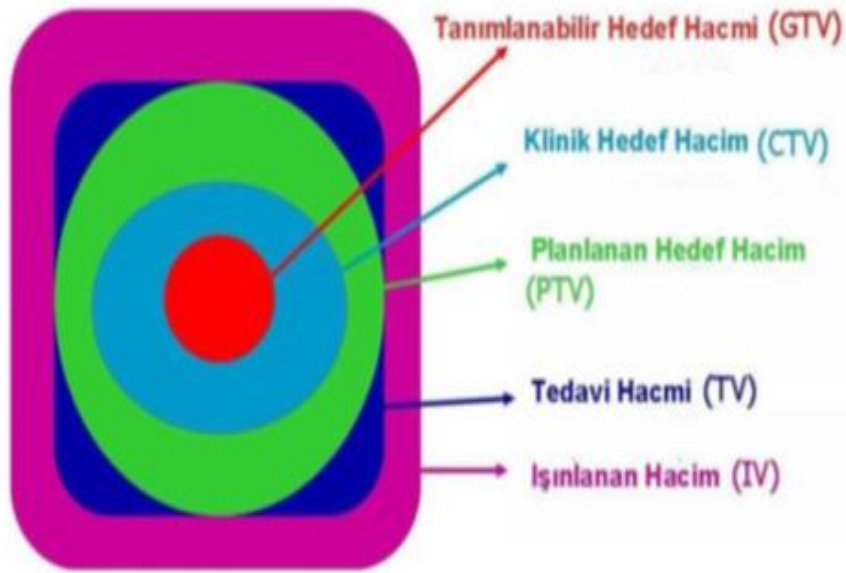
Irradiated Volume, IV: Işınlanan hacim; normal doku toleransına göre dikkate değer ölçüde doz alan, TV'den daha büyük bir hacimdir. IV tanımlanan dozun yüzdesidir. IV, tedavi hacmi dolayısıyla kullanılan ışın alanı sayısı, boyutu ve yönüyle ilişkilidir.

Organs at Risk, OAR: Riskli organ; PTV civarında, tedavi alanı içinde kalan ya da tedavi alanına komşuluğu olan, tedavi planını ve/veya tanımlanan dozu etkileyebilecek, radyasyona duyarlı normal dokulardır.

*Internal Target Volume, **ITV***: Yalnızca CTV hareketlerini (IM) hesaba katan, setup hatalarını (SM) hesaba katmayan hedef hacimdir.

$$ITV = CTV + IM$$

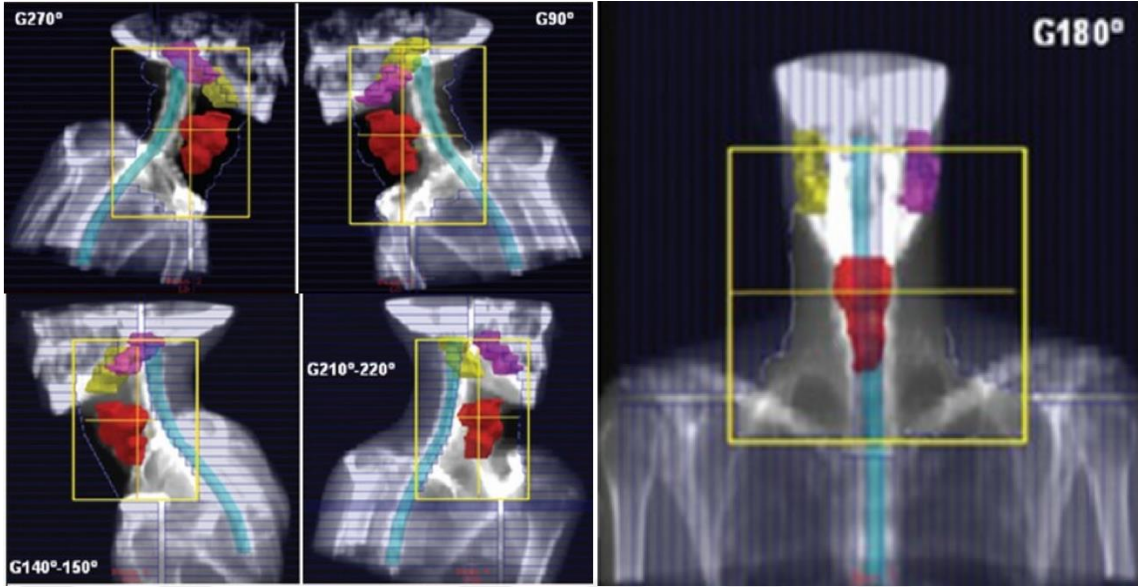
*Planning Organs at Risk Volume, **PRV***: Planlanan riskli organ hacmi; Tedavi süresince oluşacak organ hareketleri ve günlük setuplar kaynaklı belirsizlikler PTV de olduğu gibi riskli organlarda da dikkate alınmalıdır. Riskli organlara SM ve IM tanımlanarak PRV'ler oluşturulur (48).



Şekil 2-4: Konformal radyoterapi planlamaları için hastanın ışınlanacak tümör hacmi

3BKRT’de tanımlanan dozlar, üç boyutlu görüntüler kullanılarak belirlenen hedef hacimlere MLC’ler yardımıyla daha homojen ve konformal olarak verilmektedir. Böylece tümör kontrol olasılığı (Tumor Control Probability, TCP) artar, normal dokularda oluşabilecek hasar olasılığı (Normal Tissue Complication Probability, NTCP) azalır (49, 50).

Nazofarenks kanserinin 3BKRT’sinde 6 MV foton enerjili, farklı ağırlıklı 5 ışın alanı kullanılmaktadır (Şekil 2-5). Tedavide, tanımlanan PTV’ye 200 cGy/fraksiyon olmak üzere günde 1 fraksiyon ile ilk fazda 54 Gy, ikinci fazda 6 Gy, üçüncü fazda ise 10 Gy verilerek toplamda 70 Gy doz verilmektedir.



Şekil 2-5: 3BKRT planlama

Jen ve ark. (51) yaptıkları çalışmada, üç yıllık sağkalım sonuçlarını Evre IV hastalar için, 2 boyutlu radyoterapi ile %32,6, 3BKRT ile %82,4 olarak göstermiştir. Aynı çalışmada 3BKRT ile tedavi edilen hastaların %50'sinin parotis dozları 25 Gy'in altında bulunmuştur.

Leibel ve ark. (52) 3BKRT ile 2 boyutlu radyoterapi tekniğini karşılaştırmış, 3BKRT'nin tümör hacmindeki ortalama dozu %13 artırdığını bildirmişlerdir. Çalışmada ayrıca hedef hacimlerin, %95'lik izodoz hattına tanımlanan dozlardan, 2 boyutlu tedavide %22, 3BKRT'de ise %7 kadar az doz aldığı belirtilmiştir.

2.2.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)

Yoğunluğu değiştirilmiş doz dağılımları, 1960'larda blok ve kama filtrelerin kullanılmasıyla mümkün olmuştur. Işın şiddetinin değiştirilmesiyle uniform olmayan doz haritaları oluşturulmuştur. Graviti uyumlu bloklar, lineer hızlandırıcılara yine bu yıllarda monte edilmiş ve yüksek dozlar elde edilmiştir. Tedavide kullanılan metal kompensatörler o yıllarda IMRT'nin uygulanabilmesini sağlamıştır. 1988'de ise günümüzde kullanılmakta olan ve IMRT tekniğinin temeli kabul edilen tersten planlama (inverse planning) kavramı ortaya çıkmıştır (53).

IMRT tekniği 3BKRT tekniği üzerine inşa edilmiş, konformal radyoterapinin en gelişmiş şeklidir. Uniform olmayan doz dağılımlarının elde edilmesini sağlar. TCP'yi yükseltme, NTCP'yi düşürme gibi üstünlükleri vardır. IMRT'de yoğunluk ayarlı ışın

demetleri kullanılarak, konkav ve kompleks biçimli hedef hacimlerde tanımlanan dozlar istenilen dağılımda elde edilir, ışınlanan hedef çevresinde hızlı doz düşüşü sayesinde sağlıklı doku ve kritik organların tanımlanan doz toleransının aşılması sağlanır. Tedavi esnasında kullanılan ışın alanlarının doz yoğunluğu ayarlamaları çeşitli optimizasyon teknikleri ile yapılır. Yoğunluk hesaplamaları, MLC'ler ile oluşturulan segmentler içinde kalan hedef hacimler ve kritik organlara göre yapılır. Bu hesaplar sonucunda yoğunluğu ayarlanmış ışın alanları elde etmek için doz akı haritalarının oluşturulacağı tersten planlama algoritmalarına ve üç boyutlu görüntülemeye ihtiyaç vardır. IMRT tekniğinde kullanılan çoklu tedavi alanları ve bu alanların kapsadığı alt segmentlerdeki yoğunluk ayarlı dozları hesaplamak için planlama bilgisayarları, 3BKRT'ye göre daha fazla zamana ihtiyaç duyar. IMRT tekniğinde hesaplama bilgisayarlarının hızlı, algoritmaların gelişmiş olması gereklidir (54).

IMRT'de yoğunluk ayarlı alanlar elde etmek için farklı yöntemler bulunmaktadır. Tedaviye uygun huzme şeklini oluşturabilmek için gerekli segmentler MLC'lerin statik hareketi (SMLC) veya dinamik hareketi ile elde edilebilir. Plan optimizasyonu, konformal tekniklerde ileri-basit tekrarlı planlama (forward planning) ile matematiksel fonksiyonlar kullanılarak yapılırken, IMRT'deki karmaşık doz akı haritaları tersten planlama ile elde edilir. IMRT'de hastaya uygulanacak huzmenin dizaynında planlama tekniği, kullanılacak ışının enerji seviyesi ve ışın alanlarının dizilimleri önemli rol oynar. İleri planlama tekniğinde, alan içindeki segmentler kullanıcı tarafından hedefin boyut ve şekline göre ayarlanabilirken, tersten planlama tekniğinde, optimizasyon girdilerinin sonucu olarak hesaplama algoritmaları alt segmentlerin şekil boyut ve pozisyonunu ayarlar. Küçük huzmelerin kullanıldığı IMRT planlarında huzme boyutları $1 \times 1 \text{ cm}^2$ veya $0,5 \times 0,5 \text{ cm}^2$ olabilir (55).

Günümüzde kullanılan lineer hızlandırıcılarda ışın alanını şekillendirmek ve ışın alanı etrafındaki sağlıklı dokuları korumak için MLC'ler kullanılmaktadır. Lif genişliği, maksimum lif hızı, maksimum alan boyutu (MLC kullanılarak), maksimum overtravel mesafesi, lif sızıntısı ve geçirgenliği, lif pozisyonu doğruluğu gibi MLC'lerin geometrik özellikleri IMRT'nin doğru olarak uygulanmasında büyük önem taşır.

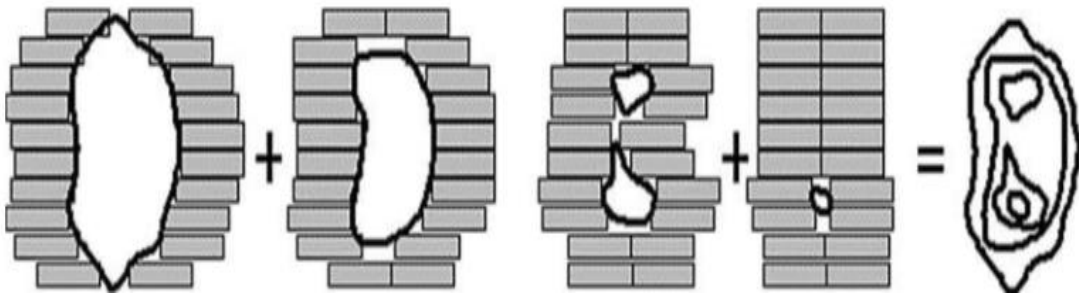
Planlama sistemleri kullanılarak elde edilen yoğunluk ayarlı ışın huzmeleri, lineer hızlandırıcılar ile hastaya iki teknikle uygulanabilir. Bunlardan birincisi MLC hareketlerinin durmasını takiben hedef hacmin ışınladığı segment tabanlı Statik IMRT

(Step and Shoot IMRT), diğeri ise hedef hacmin ışınlanması sırasında MLC hareketinin devam ettiği dinamik IMRT'dir (Sliding Window IMRT). Her iki IMRT tekniğinde de gantri açısı sabittir.

2.2.3.1. Statik IMRT

1994 yılında Bortfeld ve arkadaşları tarafından ortaya çıkarılan bu teknikte gantri açısı sabittir. MLC'ler ile oluşturulmuş her bir segment, farklı alan şekli, doz ağırlığı ve monitor unit (MU) değerine sahiptir. Planlama algoritması, hedef ve sağlıklı dokular için hazırlanan girdiler sonucunda yoğunluk ayarlı bir ışın alanı oluşturmak için optimizasyon yapar, daha sonra bu alan, MLC'ler ile oluşturulan segmentlere bölünür. Lineer hızlandırıcılarda alan ışınlanması bitiminden sonra MLC'ler yeni segmentler oluşturmak için hareket ederler, bu esnada cihaz ışınlama yapmaz. Işınlama yalnızca hazırlanan segmentlerin MLC'ler ile oluşturulması ile yapılır. Her biri düzgün yoğunlukta olan segmentler, kümülatif olarak bakıldığında ışınlama sonucunda istenilen, hedefe özgü ve uniform olmayan doz dağılımının elde edilmesini sağlar (56).

Statik IMRT, farklı şekillerdeki ışın huzmelerinin üst üste bindirilmesi ile yoğunluk ayarlı radyasyon alanlarının oluşturulmasıdır (Şekil 2-6). Bu teknik, dinamik IMRT tekniğine göre daha düşük MU değerine sahip olması, daha az sızıntı dozu içermesi, doz hızı ve MLC hızının ışınlama sonucunu daha az etkilemesi gibi avantajlara sahiptir. Fakat ışın alanlarının oluşturulması esnasında geçen zaman toplam tedavi süresini artırmakta, hasta konforunu olumsuz etkilemektedir (57, 58).

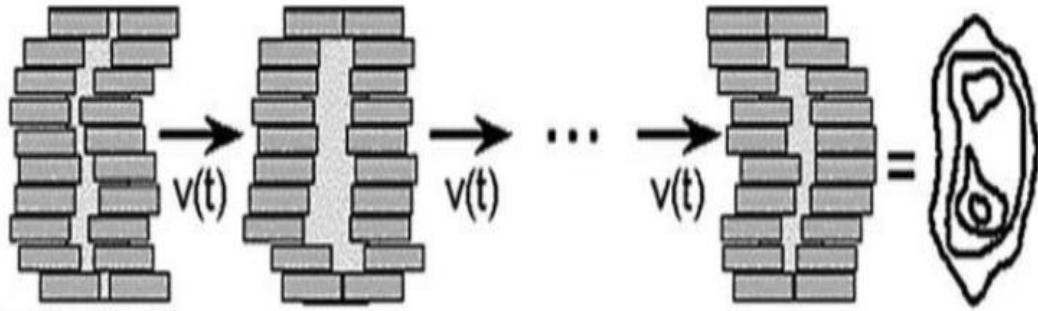


Şekil 2-6: Statik IMRT segmentleri ve uniform olmayan doz dağılımı

2.2.3.2. Dinamik IMRT

Dinamik IMRT tekniğinde yoğunluk ayarlı ışın alanları, MLC'lerin ışınlama sırasında bilgisayar kontrollü olarak hareket etmesi ile elde edilir. Bu teknikte ışın alanlarının alt segmentleri yoktur.

Dinamik IMRT tekniğinde, cihaz kafasında bulunan karşılıklı MLC lifleri bilgisayar kontrolü ile tek bir yöne doğru sistematik olarak hareket ederek tedavi alanında ışınlanacak hedefi süpürür (Şekil 2-7). Uygulama sırasında ortaya çıkan görüntü sebebi ile teknik Sliding Window (kayan pencere) olarak da isimlendirilir. Tedavi planlama sistemleri, liflerin hareketi sırasında oluşturacakları açıklığın boyutunu ve liflerin hareket hızlarını ayarlar. MLC liflerinin hareketi verilen monitor unit değerlerine bağlıdır, bunun nedeni ise tedavi cihazında meydana gelebilecek olası doz hızı değişikliklerinden tedavi dozunun etkilenmesini önlemektir. Hedef hacimde herhangi bir noktanın alacağı doz, lif hareketleri esnasında o nokta üzerindeki açıklıklığın aldığı monitor unit değerine bağlıdır. Fakat bu hareketler sırasında lif kaynaklı saçılma dozları, lif geçirgenliği ve lifler arası sızıntıdan kaynaklanacak dozlar hesaba katılmalıdır. Hedef hacmin boyutu, ışınlama sırasında hareket edecek liflerin sayısını etkiler.



Şekil 2-7: Dinamik IMRT tekniğinde lif hareketleri

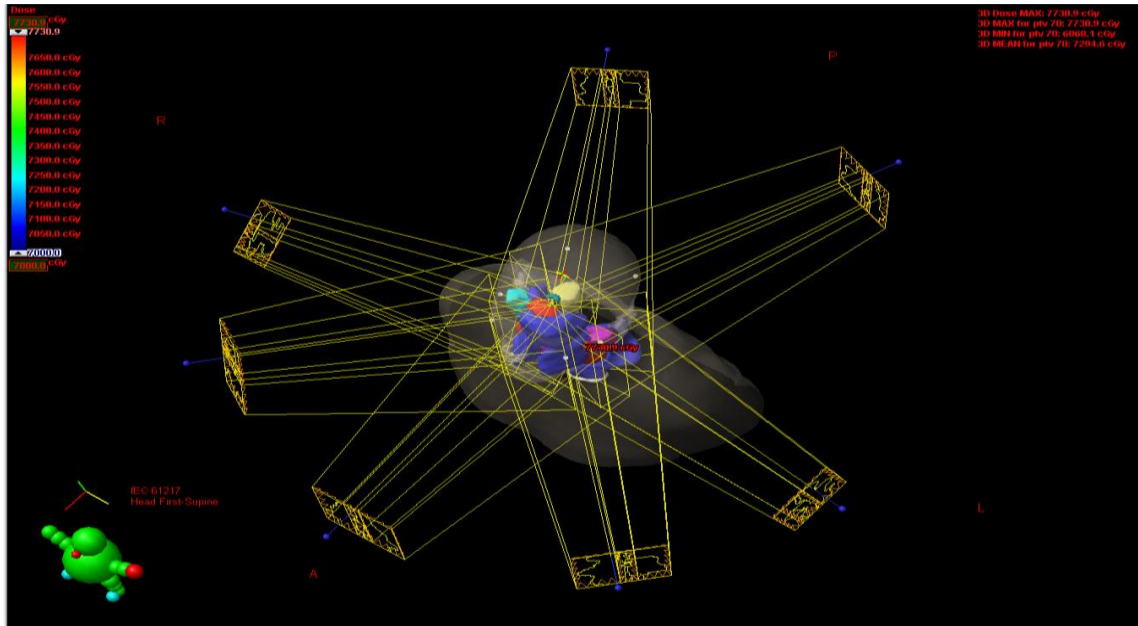
Karşılıklı lif çifti arası mesafe fazla ise doz artar, bu mesafe az ise doz azalır, böylece IMRT tekniğindeki doz dağılımı MLC'lerin dinamik hareketleri ile sağlanmış olur. Dinamik IMRT tekniğinin uygulandığı lineer hızlandırıcıların kafasında MLC sistemi mevcuttur. Sistem içinde liflerin hareketini sağlayan küçük motorlar bulunmaktadır, bu sayede lif hızları saniyede 2 cm'yi geçer. Tedavinin doğru olarak uygulanabilmesi için lif hareketlerinin doğruluğu kontrol edilmelidir. Bu kontrol, genellikle planlama algoritmalarında oluşturulan doz akı haritalarıyla, cihazda ölçülen doz akı haritalarının karşılaştırılmasıyla yapılır.

Dinamik IMRT tekniği günümüzde sıkça kullanılan radyasyon tedavi tekniklerinin temelini oluşturmaktadır. Statik IMRT tekniğinde segment birleşim yerlerinde oluşan düşük dozlar ve lif pozisyonlarına bağlı oluşabilecek, ışınlama bölgesinde doz artefaktlarına neden olan, tongue-and-groove etkisi dinamik IMRT

teknikinde gözlenmemektedir. Ayrıca dinamik IMRT'nin, sürekli ışınlama ile daha kısa tedavi süresi, hedef hacimdeki doz yoğunluğun daha yumuşak geçişli ayarlanabilmesi gibi avantajları vardır. Bunun yanında, dinamik IMRT daha kompleks bir tekniktir, tersten planlama algoritmasına sahip tedavi planlama sistemine ihtiyaç duyar. Teknikteki sürekli lif hareketleri, liflerin pozisyon ve hızlarının yanı sıra, kullanılan lineer hızlandırıcının doz hızının kontrol edilmesini gerektirmektedir (49, 58).

Her iki teknikte de sağlıklı dokular tolerans sınırları içinde radyasyon dozuna maruz kalmaktadır. Jothybasu ve ark. (59) dinamik ve statik IMRT'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında, dinamik IMRT tekniğinin, sağlıklı normal dokulardaki integral dozu, statik IMRT tekniğine göre çok az da olsa artırdığını fakat düşük doz alan hacimler arasında iki teknik arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Nazofarenks kanserinde, radyasyon tedavisi için hastadan elde edilen üç boyutlu BT görüntüleri üzerine PTV70, PTV60 ve PTV54 hedef hacimleri ve korunmak istenen sağlıklı organlar radyasyon onkoloğu tarafından konturlanır. PTV70, GTV ve CTV üzerine belirlenen miktarda marj verilerek; PTV60, nodal seviyelerin ve retrofaringeal nodal bölgelerin birleşimi olarak; PTV54 ise düşük riskli lenf nodu seviyeleri olarak TPS'de tanımlanır. Nazofarenks kanseri IMRT planlamasında genellikle 6 MV enerji seviyesinde, eşit 52° aralıklı 7 eş düzlemsel alan kullanılır (Şekil 2-8).



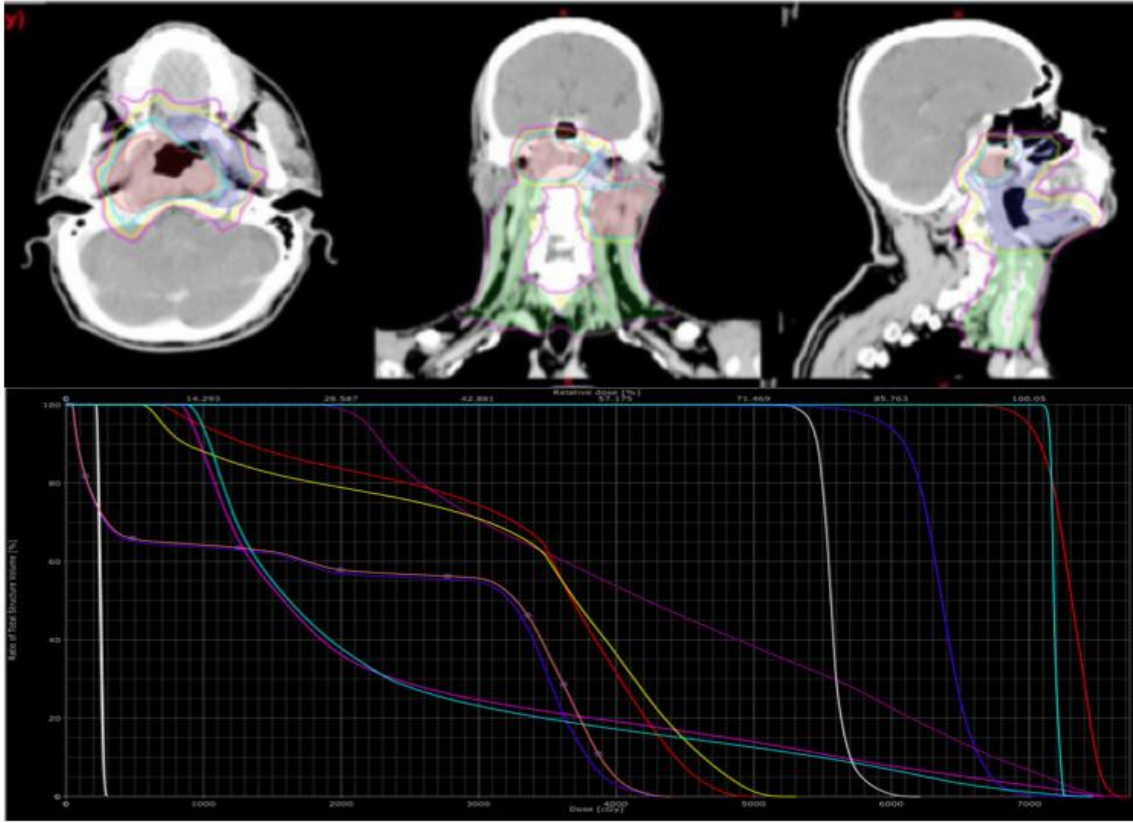
Şekil 2-8: Nazofarenks kanseri radyoterapisinde uygulanan 7 alan IMRT

Seçilen gantri ve kolimatör açıları ile hedef PTV’lerde homojen doz dağılımı sağlanırken, risk altındaki sağlıklı dokuları korumak amaçlanır. PTV’ler için tanımlanan dozlar ve sağlıklı dokular için belirlenen tolerans dozları TPS’lerin optimizasyon sayfasına girilir (Tablo 2-3). Optimizasyon değerleri belirlenirken, Klinikte Normal Doku Etkilerinin Kantitatif Analizi (QUANTEC, Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) gibi referanslar kullanılır (60).

Tablo 2-3: Optimizasyon doz değerleri

Yapılar	Doz değerleri
PTV70	$V_{70} \geq \%95; D_{\max} \leq 77 \text{ Gy}$
PTV60	$V_{60} \geq \%95$
PTV54	$V_{54} \geq \%95$
Beyin sapı	$D_{\max} < 54 \text{ Gy}$
Spinal kord	$D_{\max} < 45 \text{ Gy}$
Optik sinirler	$D_{\max} < 54 \text{ Gy}$
Optik kiazma	$D_{\max} < 54 \text{ Gy}$
Parotisler	$D_{\text{mean}} < 26 \text{ Gy}$
Larenks	$D_{\text{mean}} < 45 \text{ Gy}$
Lensler	$D_{\text{mean}} < 5 \text{ Gy}$

Optimizasyon sonucunda sliding window tabanlı yoğunluk ayarlı ışın alanları elde edilir. Elde edilen ışın alanlarının oluşturacağı doz dağılımları, hasta tedaviye alınmadan önce, TPS kullanılarak üç boyutlu izodoz hatları ve doz-volüm histogramları ile değerlendirir (Şekil 2-9).



Şekil 2-9: Üç boyutlu izodoz hatları ve doz-volüm histogramı

2.2.4. Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (Intensity Modulated Arc Therapy, IMAT)

Yoğunluk ayarlı ark terapi tekniği, doz hızı ve gantri dönüş hızının tedavi sırasında sabit kaldığı, ışınlamanın rotasyonel olarak dinamik lif hareketleri ile yapıldığı bir tedavi modalitesidir. Bu modalite, ilk kez 1995 yılında Yu ve arkadaşları tarafından lineer hızlandırıcıların gantri kısmının rotasyonel tedavilerde kullanılabileceği fikri ile ortaya konmuştur. Klinik olarak ilk kez 2001 yılında kullanılmıştır. Dinamik MLC lifleri ve gantri rotasyonun kombinasyonu ile oluşturulan bu teknikte birçok superimpose (üst üste bindirilmiş) ark alanı kullanılmaktadır. İstenilen yoğunluk ayarlı doz dağılımı, her bir gantri açısı için spesifik olan alan şekillerinin üst üste gelmesiyle elde edilir. Her bir rotasyon belirli seviyede doz yoğunluğu sağlar, hedef hacimdeki doz dağılımı, rotasyon açılarında oluşturulan çok sayıda iki boyutlu uniform doz alanlarının sonucudur (61, 62).

Lineer hızlandırıcılardaki gelişmeler, gantri rotasyonu ile yapılan tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır. Rotasyonel tedavi esnasında değişebilen doz ve gantri hızları radyoterapide yeni bir tekniği ortaya çıkarmıştır; “Volumetrik Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)”. Bu teknik, IMAT presiplerine

dayanmakta ve uygulamada modern lineer hızlandırıcılara ihtiyaç duymaktadır. VMAT tekniğinde, ışın tedavisi süresince MLC lifleri ışın alanlarına şekil verir, bu sayede hedef hacimde istenilen doz dağılımı elde edilir; bu süreçte gantri rotasyonel hareketine devam eder, doz hızı TPS'den alınan planlama verilerini kullanarak sürekli olarak değişir. IMAT tekniğinden farklı olarak, yoğunluk ayarlı bir tedavi alanı oluşturmak için süperimpose birden fazla ışın alanına gerek yoktur, yalnızca tek bir ark alanı ile aynı doz dağılımı sağlanabilecektir (63).

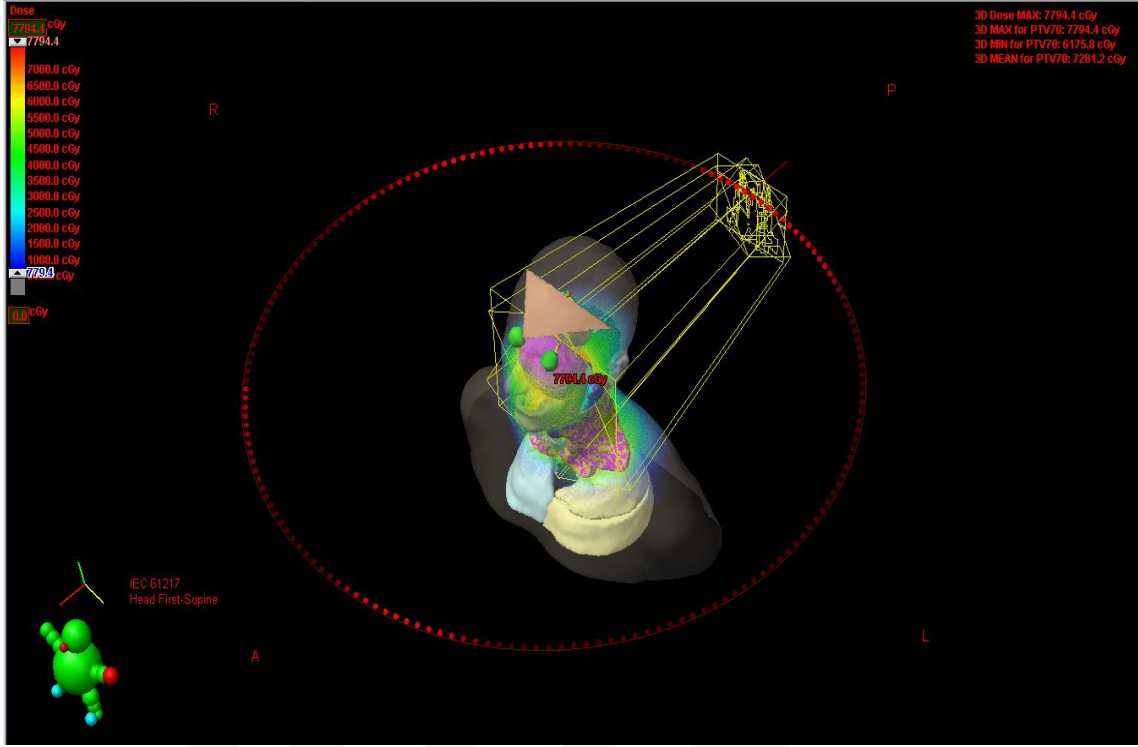
Yoğunluk ayarlı ark terapi tekniğinin temel olarak üç bileşeni bulunmaktadır; gantri rotasyon hareketi, hareketli lifler (dinamik MLC), değişken doz-gantri hızı. Tedavi edilecek planlanan hedef hacmin ışınlanması, gantri'nin rotasyonel hareketi ile gerçekleştirilir. Volumetrik ayarlı teknikte ışınlama esnasında gantri hasta etrafında rotasyonel hareket ederken, tedavi masası tedavi süresince sabit kalır, hareket etmez. VMAT tekniği kullanımında, ark hareketi sırasında ışınlama sürekli olduğu için dinamik MLC kullanılmaktadır. VMAT tekniğinde MLC lif hareketleri gantri'nin pozisyonuna bağlıdır. Hareketli lifler ile hedef hacim üzerinde yoğunluk modülasyonu elde edilir. Ark teknik, bazı hedef hacimlerin ışınlanması bakımından radyasyon tedavisine esneklik getirmiştir fakat gantri pozisyonuna bağlı lif hareketlerindeki limitler bu esnekliği kısıtlamaktadır. Gantri dönüş hızı, liflerin tedavi esnasında hareket edebileceği mesafeyi belirler. VMAT tekniği ile yoğunluk ayarlı ışın alanları oluşturabilmek, lineer hızlandırıcının değişken doz hızı ve gantri dönüş hızı ile mümkün olur. VMAT ışınlamaları esnasında doz hızı, gantri'nin rotasyonel hareketine bağlı olarak değişir ve istenen doz dağılımı bu iki bileşenin dinamik MLC hareketleri ile kombinasyonu sonucu elde edilir (63, 64).

Tedavi süresinin azalması ve ışın alanlarının MU etkinliğinin artması VMAT'ın getirdiği en belirgin faydalardır. Baş-boyun kanseri tedavilerinde sabit gantri IMRT tekniği ile karşılaştırıldığında VMAT tekniği tedavi süresini kısaltmaktadır (8). Tedavi süresindeki kısalma, hastaların tedavi sırasındaki konforunu artırmaktadır. Bu durum, hastanın daha stabil kalmasını sağlamakta, hastaya bağlı intrafraksiyonel belirsizlikleri azaltmakta dolayısıyla tedavi etkinliğini artırmaktadır. VMAT tedavilerde hastaya tanımlanan doz, IMRT tedavilere göre çok daha az MU değeri ile verilebilmektedir. Wang ve ark. (65), tedavi süresinin uzamasının, tümör kontrol olasılığının düşmesine sebep olabileceğini belirtmişlerdir. Vanetti ve ark. (66), baş-boyun kanserinde VMAT

tekniki ile IMRT tekniği karşılaştırdıkları çalışmalarında, VMAT teknikte MU değerinin ortalama %50 daha az olduğunu, bununla birlikte tedavi sürelerinin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Verbakel ve ark. (8), IMRT tekniğine kıyasla VMAT tekniğinde, baş-boyun hastaları için, MU değerlerini %40 daha düşük bulduklarını raporlamışlardır. MU değerindeki azalma hastada radyasyona bağlı ikincil kanser riskini düşürmektedir.

VMAT tekniği ile hazırlanan tedavi planının kalitesi kullanılan ark sayısı, doz hızı ve gantri hızına bağlıdır. Birden fazla ark kullanılan planlarda lifler istenen doz dağılımını sağlamak için sürekli olarak hareket ederler. Ark hareketi esnasında her bir gantri açısında bir alt alan ışınlanır. Işınlanan alanda istenen doz yoğunluğu ve bu doz yoğunluğu için ihtiyaç duyulan ark sayısı hazırlanan tedavi planı ile ilişkilidir. Tanımlanan hedef hacmin anatomik lokasyonu, boyutu ve şekli tedavi planının kompleksliğini artırır. Kompleks yapılar VMAT tekniğinin uygulanabilmesi için TPS’lerde ark hesaplaması, inhomojenite düzeltmesi yapabilen doz hesaplama algoritmaları bulunmalıdır.

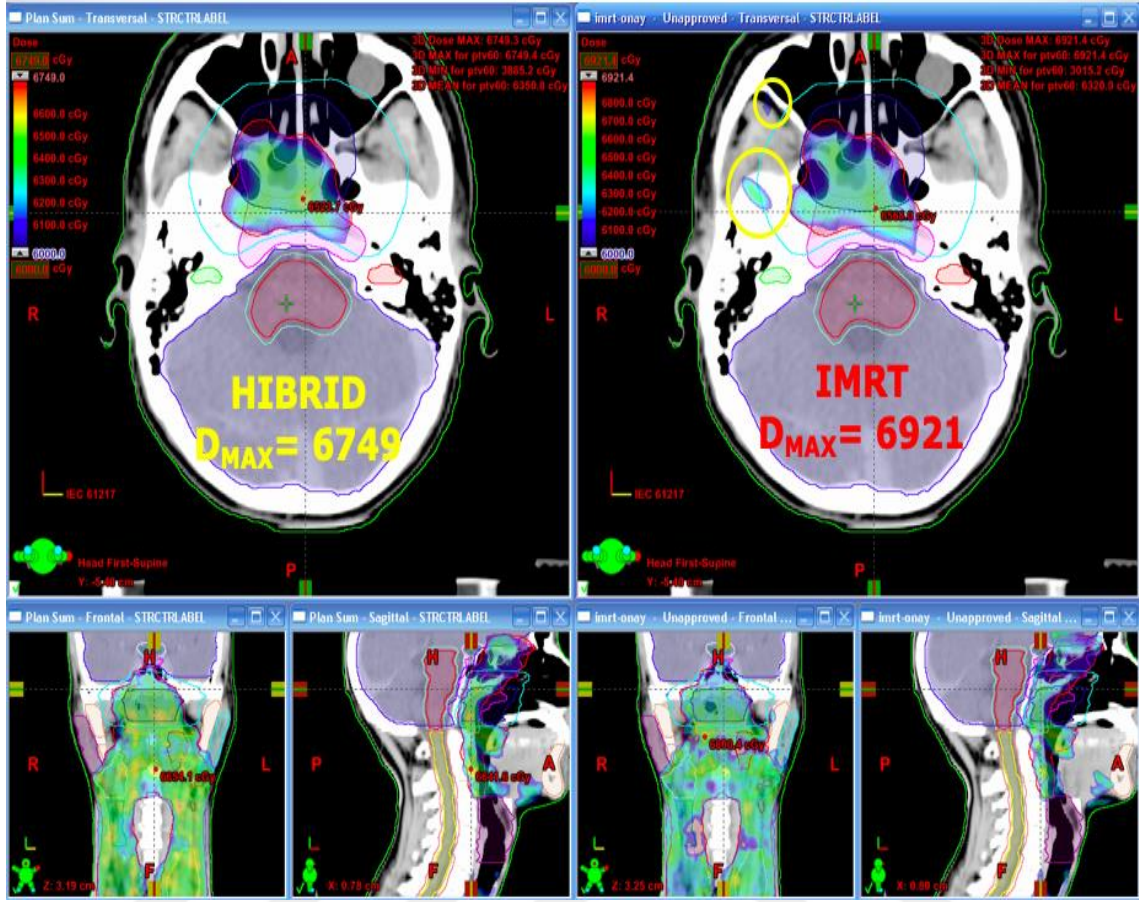
Nazofarenks kanseri tedavisinde VMAT tekniği sıkça kullanılmaktadır. Üç boyutlu BT görüntüleri üzerine tanımlanan hedef hacimler (PTV70, PTV60, PTV54) ve sağlıklı organlar IMRT tekniğindekiler ile aynıdır, dolayısıyla tedavi planlama sistemine girilen optimizasyon verileri her iki teknikte de aynıdır. Tedavi için seçilen ark sayısı, ışınlanacak hedef hacme göre değeriklik gösterir. Hedef hacimlerin boyut ve şekillerine göre genellikle iki eş düzlemsel, hasta etrafında 360 derecelik rotasyonel hareket yapan, ark alanları kullanılır (şekil 2-10). Kompleks hedef hacimlerde ark sayısı e çıkabilmektedir. Lif yapısından kaynaklanan tongue-and-groove etkisini en aza indirmek ve plan konformitesini artırmak için ark alanlarına, hedef hacme göre değerşen, genellikle 30°- 330° kolimatör açıları verilir.



Şekil 2-10: Nazofarenks kanseri radyoterapisinde uygulanan VMAT alanları

2.2.5. Hibrid Radyoterapi

Hibrid radyoterapi tekniği IMRT ve VMAT tekniklerinin TPS’de birleştirilmesi ile oluşur. Özellikle ileri evre kanser tedavilerinde, hastaların hedef hacimleri genellikle genişletilir ve radyoterapi planlarının hazırlanması zor bir hale gelir. Bu vakalarda, yalnızca IMRT ya da yalnızca VMAT tekniğinin kullanımı amaçlanan sonucu vermeyebilir. Optik sinirler, kiazma, beyin sapı, medulla spinalis gibi seri organların limit dozunun aşılmasını sağlamak, hedef hacimde doz homojenitesi ve konformitesini artırmak ve hedef hacim dışında kalan sıcak noktaların oluşmasını engellemek hibrid radyoterapinin başlıca kullanım amaçlarını oluşturur (Şekil 2-11). Hibrid teknik, IMRT ve VMAT tekniklerini, risk altındaki seri organ koruması ve daha homojen doz dağılımı yaratma gibi birbirleri üzerindeki üstünlükleri bakımından kombine eder.



Şekil 2-11: Hibrid ve IMRT planlarının doz dağılımları

Nazofarenks kanseri tedavisinde Hibrid teknik kullanılabilmektedir. Özellikle büyük ve düzensiz şekilli hedef hacimlerin tedavisinde radyoterapiye olumlu katkılarda bulunduğunu gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır (67). Hibrid teknik, nazofarenks kanseri radyoterapisinde hedef hacmilere aynı optimizasyon değerleri kullanılarak hazırlanan IMRT ve VMAT planlarının farklı fraksiyon sayısında kullanılması veya iki planın ağırlıklarının değiştirilmesi ile uygulanır. Optimal sonuçların elde edildiği IMRT-VMAT oranı tedavide kullanılır.

Hibrid teknik, yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerinin kombinasyonu sonucu oluşur ve kullanıcılara üçüncü bir seçenek sunar. Her hasta benzersiz bir anatomiye sahiptir, bu nedenle gelecekte yeni teknolojiler kullanılarak yeni planlama teknikleri geliştirilebilir.

2.2.6. Stereotaktik Radyocerrahi ve Radyoterapi

Stereotaktik radyocerrahi (Stereotactic Radiosurgery, SRS), tek fraksiyonda intrakranyal lezyonların tedavi edildiği bir radyasyon tedavi modalitesidir. SRS'de

stereotaktik bir aparat kullanılır ve ışın huzmeleri dar bir şekilde eşdüzlemsel olmayan izosentrik alanlar ile hastaya verilir. Bu modalitede amaç radyasyon kullanarak hedef hacimlerde cerrahi etkisi yaratabilmektir. İntrakranyal bölgede stereotaktik olarak tanımlanmış hedef tümörlere konvansiyonel radyasyon tedavilerine kıyasla daha yüksek fraksiyon dozu tek seferde verilir; böylece hedef hacimde oldukça yüksek biyolojik efektif doz sağlanmış olur. Uygulamada, hedef çevresinde keskin doz düşüşü sağlanması dolayısıyla hasta sabitleme ve görüntülemesi çok önemlidir. SRS'nin birden fazla fraksiyon ile uygulanması stereotaktik radyoterapi (Stereotactic Radiotherapy, SRT) olarak adlandırılır. SRT uygulamalarında tüm radyocerrahi kuralları geçerlidir.

Her iki teknik için geçerli üç temel amaç; tanımlanan PTV'ler için marjları en aza indirmek, hedef hacimde yüksek fraksiyon dozu sağlamak ve keskin doz düşüşü ile çevre sağlıklı dokuların tolerans doz limitlerini aşmalarını önlemektir.

Radyocerrahi, 1951 yılında bir beyin cerrahı olan Lars Leksell tarafından icat edilmiştir. Leksell, ilk olarak 1940'ların sonlarında, ortovoltaj X-ışınları ve parçacık hızlandırıcıları kullanarak beyindeki işlevsiz lokusları yok etmek için bir prosedür geliştirmiş, daha sonra gamma-knife olarak adlandırılan özel olarak tasarlanmış bir Kobalt ünitesi üzerinde çalışmıştır. SRS ve SRT'de kullanılan üç radyasyon türü vardır; ağır yüklü parçacıklar, gamma ışınları (Kobalt 60) ve megavoltaj X-ışınları. Bunlardan en sık kullanılanı, lineer hızlandırıcılar kullanılarak üretilen megavoltaj X-ışınlarıdır (68).

Günümüzde SRS ve SRT ile tedavi yapılan cihazlar aşağıda belirtilmiştir;

- *GammaKnife* (Elekta Inc. Norcross, GA): Co-60 kaynağı ve çoklu huzme kullanır
- *Linak tabanlı SRS/SRT sistemleri (X-knife)*: Lineer hızlandırıcılardan elde edilen megavoltaj X-ışınlarını kullanır, fraksiyone tedavilerde kullanılır
- *Tomoterapi*: Linak tabanlıdır, tomografik sistemler ile kombine kullanılır
- *CyberKnife* (Accuray Inc., Sunnyvale, CA): Robotik kollu linak sistemini kullanır, fraksiyone tedavilerde intrakranyal ya da beden stereotaktik radyoterapilerinde kullanılır
- *Ağır parçacık hızlandırıcılar*: Tedavilerde proton huzmelerini kullanır

Uygun salvaj radyasyon tedavisi, lokal kontrol elde etmek ve nazofarenks kanserinin sağkalımını iyileştirmek için faydalıdır, ancak normal sağlıklı dokuların

yüksek dozda radyasyona maruz kalması nedeniyle tedaviye bağlı komplikasyonları artırabilir. Rezidüel nazofarenks kanseri için ek boost tedavisi olarak fraksiyone stereotaktik radyoterapi (FSRT) veya stereotaktik radyocerrahi (SRS) lokal kontrolü artırmakta ve komplikasyonları azaltmakta etkilidir (69).

2.2.7. Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (Image Guided Radiotherapy, IGRT)

Radyoterapi sürecinin hasta verilerinin toplanması, tedavi planının oluşturulması, tedavi simülasyonun yapılması, hasta setup'ının gerçekleştirilmesi, hedef hacmin tedavi öncesi ve sırasında lokalizasyonunun belirlenmesi gibi çeşitli kısımlarında görüntü kılavuzluğunun kullanıldığı tedavi biçimi görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) olarak tanımlanmaktadır.

IMRT gibi yüksek hassasiyet gerektiren konformal tekniklerle radyoterapi öncesi ve sırasında, hedef hacimlerin doğru bir şekilde belirlenmesi çok önemlidir. Bir tümörün tanımlanmasındaki küçük hatalar, tanımlanan izodoz 2BRT veya 3BKRT'de PTV'den daha büyük bir hattı kapsadığında dengelenebilirken, aynı hataların IMRT teknikte doğuracağı sonuçlar tedavi sürecini olumsuz etkileyebilir. IMRT sırasında tümör hacmi ve şeklindeki veya hasta geometrisindeki değişiklikler doz dağılımını önemli ölçüde değiştirir. Bu nedenle, IMRT'nin terapötik oranı artırmadaki en temel hedefi, optimal sayıda tanısal görüntülemeye, hedef hacimlerin standartlaştırılmış tanımına ve görüntü kılavuzluğunda radyoterapi kullanarak tedavi sırasında tümör ve hasta geometrilerinin dinamik olarak izlenmesine bağlıdır.

IGRT tekniği EPID (Electronic Portal Imaging Device) olarak adlandırılan, hastaların iki boyutlu portal görüntülerinin elde edilmesini sağlayan elektronik dedektörlerin kullanıldığı cihazların geliştirilmesi ile hayata geçmiştir. EPID ile elde edilen iki boyutlu görüntüler tedavi alanının lokalizasyon olarak doğrulunun kontrolünde kullanılmaktadır. Bu görüntüler tümör ve çevre sağlıklı dokular hakkında bilgi vermemektedir.

Tedavi alanının kontrolüne ek olarak tümör ve çevre sağlıklı dokuların konumunu tespit edebilmek için üç boyutlu görüntüleme gerekmektedir. Bu görüntüler, X-ışını kaynağı olarak kV mertebesinde enerji üreten lineer hızlandırıcıya monte edilmiş bir X-ışını tüpünün ve bu tüpün tam karşısında yer alan flat panel dedektörlerin kullanıldığı kilovoltaj ConeBeam CT (kV-CBCT) ya da X-ışını kaynağı olarak lineer hızlandırıcının kendisinin kullanıldığı ve hızlandırıcı kafasının tam karşısında yer alan

EPID dedektörlerin kullanıldığı megavoltaj ConeBeam CT (MV-CBCT) sistemleri ile elde edilebilmektedir. Her iki sistemde de X-ışını kaynakları seçilen izomerkez etrafında döner ve elde ettiği görüntüleri filtered back-projection algoritma ile üç boyutlu veriler haline getirir. Bu sistemlerin kullanım yerine göre birbirlerine üstünlükleri vardır.

Günümüzde, tedavi odasının tavanına ortogonal olarak yerleştirilen iki adet X-ışını tüpü ve bu tüplerin karşısına yerleştirilen amorf silikon dedektörler ile gerçek zamanlı IGRT tekniğinin uygulanabildiği CyberKnife cihazı; lineer hızlandırıcı ve helikal BT özelliklerinin eş zamanlı kullanılabildiği helikal tomoterapi cihazları; hastanın tedavi öncesi MR görüntülerinin elde edilmesi ile doz dağılımı kontrolünün günlük olarak yapılmasına olanak sağlayan MR linak cihazı; hedef hacmin yerleşimine göre yumuşak doku ve tümörleri belirlemek için ultrason ile de IGRT tekniği kullanılmaktadır.

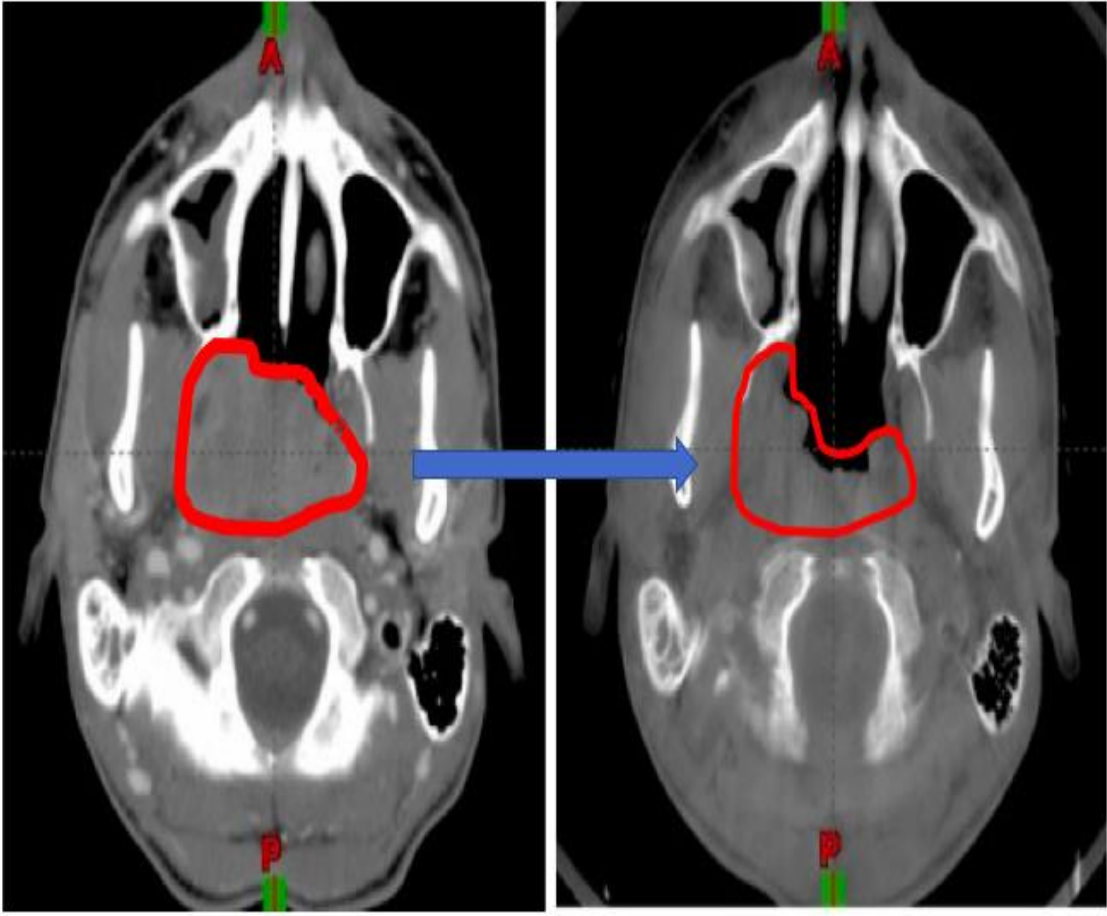
Hastaların tedavisinde meydana gelebilecek sistematik ve random hataların azaltılmasında etkili olan IGRT teknik ile adaptif radyoterapinin uygulanabilmesi mümkün olmaktadır.

2.2.8. Adaptif Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, hastadan elde edilen bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerine çizilen hedef hacme, tedavi planlama sistemlerinde hazırlanan planlar ile uygulanır. Tedavi sırasında oluşabilecek setup farklılıkları ve organ hareketleri göz önüne alınarak hedef hacme marjlar verilir ve planlanan hedef hacimler elde edilir. Konvansiyonel radyoterapideki geniş marjlı PTV'ler, bilgisayar ve görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler ile yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerinin geliştirilmesi sonucunda yerini daha düşük marjlı PTV'lere bırakmıştır. Baş-boyun kanserleri tedavisinde günümüzde en yaygın kullanılan radyoterapi tekniği olan IMRT'nin başarılı olması tedavinin doğru biçimde uygulanabilmesi ile mümkündür. Bu tekniğin uygulanması sırasında hastanın anatomik yapısında, ışınlanacak hedefin boyutu ve pozisyonundaki değişiklikler hedeflenen hacimlerde planlanandan daha düşük doza, korunmaya çalışılan sağlıklı dokularda ise planlanandan daha yüksek doza neden olabilmektedir. Özellikle nazofarenks kanseri, anatomik lokalizasyonu nedeni ile birçok hayati ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyen organlara komşudur. Bu nedenle yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerinin nazofarenks kanseri gibi kritik bölgelerin

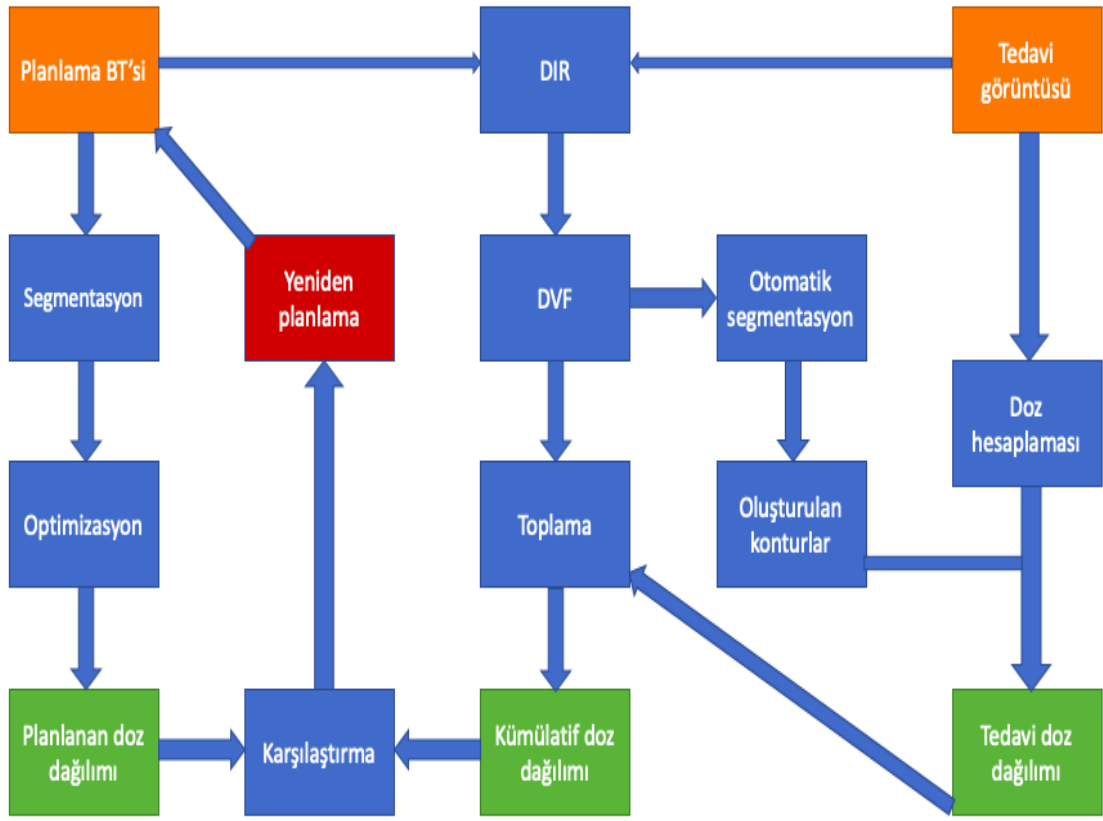
tedavisinde doğru uygulanması büyük önem taşır. Tedavinin 2 ya da 3 boyutlu görüntüleme ile kontrol edildiği IGRT tekniği geliştirilmiştir ve günümüzde kullanılmaktadır (10). Bu teknik, genellikle hasta pozisyonunda meydana gelen değişiklikleri düzeltmeye yardımcı olur. Ancak hastanın kilo değişimine bağlı dış konturunun değişiminin, ışınlanacak hedef hacimde meydana getirebileceği değişikliklerin IGRT tekniği ile takip edilmesi pek mümkün değildir. Radyoterapi sırasında hastada meydana gelebilecek bu tür değişiklikler uygulanan dozla ilişkilidir ve hastaya özgüdür. Işınlama yapılan bölgede meydana gelecek takip edilemeyen değişimler planlanan ve uygulanan tedavi arasında dozimetrik farklılıklara neden olabilir. Bu değişimlerin hesaba katıldığı ve takip edildiği yöntem adaptif radyoterapi (ART) tekniğidir. ART, tedavi planının, tedavi sırasında ışınlanan hedef hacimde ve/veya hastada meydana gelebilecek değişimlerin değerlendirilerek değiştirilmesi ve adapte edilmesidir. Bu yöntem ile radyoterapi hastaya özgü hale gelmektedir ve planlanan ile uygulanan tedavi arasında oluşabilecek dozimetrik fark en aza inmektedir (11, 12, 13).

Baş-boyun radyoterapi tedavisi esnasında sıklıkla karşılaşılan anatomik değişiklikler tedaviyi etkileyebilecek dozimetrik değişikliklere neden olur, bu nedenle tedavi öncesi çekilen BT'de planlanan tek bir tedavi optimal değildir (Şekil 2-12). IGRT'de radyoterapi planının izosentirinin konumunu amaçlanan yere hizalamak için masa kaydırmaları uygulanır, fakat hastada meydana gelen değişiklikler rijit yapıda olmayan hasta vücudunda izosentir takibini güçleştirir. Adaptif radyoterapi, anatomik ve dozimetrik değişikliklere yanıt olarak yeni bir tedavi planı oluşturularak, tedavi süresince amaçlanan plan kalitesinin korunmasını amaçlayan bir radyoterapi tekniğidir. İlk olarak 1997 yılında Yan ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır fakat bu teknik, uygulama zorlukları nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılamamaktadır.



Şekil 2-12: Hedef hacimdeki değişim

Adaptif radyoterapide tedavi sırasında meydana gelen değişikliklerin ele alınması için gerekli olan işlemler genel hali ile Şekil 2-13'te gösterilmektedir. Bu prosedür planlama BT'si ile tedavi sırasında elde edilen görüntünün deforme edilebilir eşleştirmesi (Deformable Image Registration, DIR) ile başlar. Daha sonra, iki görüntü arasındaki eşdeğer voksellerin uzaysal olarak haritalandığı deformasyon vektör alanı (Deformation Vector Field, DVF) elde edilir. DVF, planlamanın hazırlandığı BT görüntüsünden tedavi sırasında elde edilen hasta görüntüsüne yapıları aktarmak için kullanılır ve yeni hasta anatomisi için doz dağılımı hesaplanır. DVF daha sonra fraksiyonel dozu hasta anatomisi üzerinde görmek için kullanılabilir; bu sayede toplam doz dağılımı elde edilir. Bu kümülatif doz dağılımı ya da fraksiyon başına dozlar TPS'de planlanan doz dağılımı ile karşılaştırılır. Dozlarda meydana gelen farklılıklar değerlendirilir ve gerekli görülmesi durumunda tedavi planı üzerinde modifikasyonlar yapılabilir ya da plan tümüyle yenilenir.



Şekil 2-13: Adaptif radyoterapi genel akış şeması

Tedavi sırasında görüntüleme, adaptif radyoterapinin önemli bir parçasıdır; belirli bir fraksiyondaki doz dağılımını hesaplamak için ve/veya otomatik segmentasyon ve kümülatif doz birikimini sağlamak için tedavi görüntüsü ile önceden çekilmiş hasta BT'si arasında DIR için kullanılır. Tedavi cihazından elde edilebilen CBCT (Cone Beam Computed Tomography, CBCT) görüntüleme ile tedavi sırasında hasta görüntüsü elde edilebilmektedir fakat görüntü kalitesi istenen seviyede değildir. CBCT görüntü kalitesinin iyileştirilmesi, doğru Hounsfield-unit (HU) kalibrasyonu ile sağlanabilir, bu da dolayısıyla doğrudan CBCT görüntülerinde doz hesaplamasının gelişmesine olanak tanır. Veiga ve ark. (70) yaptıkları çalışmada, DIR kullanılarak hasta BT'si ile CBCT'den elde edilen hasta görüntülerini doğrudan HU haritalaması ile eşleştirilebileceğini ve herhangi bir fraksiyondaki doz hesaplamasının sağlanabileceğini bildirmişlerdir. DIR algoritmasının doğruluğu bu tekniğin düzgün olarak kullanılabilmesi için şarttır. Veiga ve arkadaşlarının çalışması değişen hasta anatomisi üzerinde doz dağılımının doğru olarak hesaplanması bakımından oldukça önemlidir.

Adaptif radyoterapi tekniği offline, online ve gerçek zamanlı olmak üzere üç şekilde uygulanabilmektedir. Offline ART tedavide, hastadan elde edilen görüntüler üzerine yeni hacimler girilir ve kalan tedavi için yeni tedavi planı hazırlanır. Online ART tedavide hastanın tedaviye gireceği fraksiyondaki görüntüleri alınır ve yeni tedavi planı bu görüntüler üzerinden uygulanır. Gerçek zamanlı ART tedavide ise radyoterapi planı sürekli olarak tedavi ile eş zamanlı elde edilen görüntülere dayanarak güncellenir.

Ahunbay ve ark. (71), 2009 yılında baş-boyun radyoterapisi için bir ART stratejisi önermiştir. Bu stratejide, IMRT için bir diyafram geçiş tekniğine dayanarak, her fraksiyonda anatomik değişikliklerin yanı sıra IGRT’de hesaba katılmayan ve rijit olmayan rastgele setup hatalarının da göz önüne alındığı yeni bir plan oluşturulmuştur. Beş hasta için yapılan bu retrospektif çalışmada, IGRT tekniğinde PTV’nin olması gerekenden çok daha düşük doz aldığını ve spinal kordun tolerans dozunun aşıldığını fakat ART ile PTV’nin hedeflenen dozu aldığını ve spinal kordun aldığı dozun limitler içine çekildiğini bildirmişlerdir. Schwartz ve Dong (72), tekniğin uygulamasındaki zorluklar, zaman alıcı bir yaklaşım olması ve baş-boyun bölgesinde meydana gelecek anatomik değişikliklerin genellikle birkaç haftadan önce oluşmaması nedeniyle online yaklaşımın baş-boyun bölgesinde gerekli olmadığını, ART uygulamalarında offline yaklaşımın daha uygun olduğunu belirtmişlerdir. Wu ve ark. (73), 11 hasta için ART tekniğinin farklı yaklaşımlarının dozimetrik sonuçlarını retrospektif olarak araştırmıştır. Toplam tedavi fraksiyonunun ortasında yapılan yeniden planlama ile yeniden plan yapılmamasına kıyasla, parotis dozlarının yaklaşık %3 düştüğünü rapor etmişlerdir. Eşit aralıklarla yapılan iki tedavi planı ile parotis dozlarındaki düşüş %5, haftalık planlama ile ise %6 olarak bulunmuştur. Çalışmada ayrıca online ART uygulanmış ve ART uygulanmayan planlara kıyasla parotis korumasının %8 arttığı bildirilmiştir. Ahn ve ark. (74), 2011’de yaptığı çalışmada, baş-boyun hastaları için oluşturdukları radyoterapi protokolüne göre her hastanın rutin olarak toplam tedavi fraksiyonunun ortasında yeniden görüntüleri alınmıştır. Konturlar yeni görüntü üzerine tanımlanmış ve orijinal plan yeni görüntü üzerine aktarılmıştır. Yeni planın fayda sağlayıp sağlamayacağı dozimetrik olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede kullanılan ana kriterler hedef hacmin tanımlanan dozu alması ve risk altındaki sağlıklı doku dozlarının tolerans değerlerinin aşılmaması olmuştur. Değerlendirilen planlar sonucunda yeniden planlamaya karar vermeden önce, risk altındaki organların konumunun tekrarlanabilir olup olmadığını da

değerlendirmek için CBCT'den yararlanılmıştır. Bu protokolü rutin olarak klinikte kullanmak oldukça zaman alıcıdır.

Her ne kadar ART tekniği ile radyoterapi sırasında hastadaki anatomik değişiklikler sonucu oluşabilecek dozimetrik değişiklikler azaltılabilse de uygulama esnasında yoğun işgücü gerekmektedir. ART, radyoterapi hastalarının belirli bir bölümünde fayda sağlasa da tüm hastalara uygulanması gerekli olmayabilir. ART ile sağlanan dozimetrik faydanın ve ART iş akış verimliliğinin artırılması için bu tekniğe uygun olan hastaların seçilmesi önemlidir. Anatomik olarak belirgin değişiklikler gözlenen hastalarda ART tekniğinin uygulanabilirliğinin öngörülmesi daha muhtemeldir. Kilo kaybı radyoterapi sırasında sıkça görülen bir durumdur ve baş-boyun hastalarının tanımlanan hacimlerinde değişikliklere, hasta setup'ında ise zorluklara neden olabilir. Tedavi sırasında GTV hacminde de değişimler meydana gelebilmektedir. GTV'de ortaya çıkacak bu değişimler hazırlanan radyoterapi planının değiştirilmesini ya da yeniden hazırlanmasını gerektirir. Sıkça görülen bir diğer değişim ise parotis hacimlerinde meydana gelmektedir. Parotis hacimlerindeki küçülme planın yeniden değerlendirilmesini gerektirebilir. Sanguineti ve ark. (75) yapmış oldukları çalışmada, radyoterapi sırasında parotis hacimlerinde meydana gelen değişimleri araştırmışlar, parotislerdeki hacim kaybının hasta yaşı ile ilişkili olduğunu fakat cinsiyet, tümör evresi gibi parametrelerle ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.

ART tekniğinin uygulanabilmesini sağlayan önemli bileşenlerden biri de görüntünün deforme edilebilir eşleştirilmesidir (DIR). DIR, otomatik segmentasyon ve toplam doz hesaplaması için kullanılabilir. DIR, “floating image (kayan görüntü)” olarak adlandırılan bir görüntüden, genellikle “fixed image (sabit görüntü)” olarak adlandırılan başka bir görüntüye uzaysal dönüşüm sağlar; bu, görüntüler arasında bire bir eşleşme sağlar. DIR algoritmalarında kullanılan benzerlik matrisleri yoğunluk tabanlı ve özellik tabanlı olmak üzere ikiye ayrılır. Yoğunluk tabanlı algoritmalar, her bir vokselde veya görüntü parçalarında görüntü yoğunluğu farklılıklarını en aza indirmeye çalışır, fakat görüntü artefaktları barındıran düşük kontrastlı bölgelerde etkili değildir. Özellik tabanlı algoritmalar, DIR dönüşümünü belirlemek için kayan ve sabit görüntülerdeki bilinen özellikleri kullanır. Bu özellikler genellikle eşleştirme öncesi tanımlanan anatomik şekiller ya da konturlardır. ART tekniğinde bu özelliklerin manuel olarak kullanılması zaman alıcıdır, pratik değildir, bu sebeple otomatik tanımlama metotları üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

ART uygulamalarında DIR ile birlikte kullanılan bir diğer önemli bileşen ise otomatik segmentasyondur. Baş-boyun hastalıkları gibi birçok kompleks yapıyı barındıran bölgelerin radyoterapisinde tedavi planlamasına dahil edilecek yapıların BT görüntüleri üzerine çizilmesi oldukça zaman alıcıdır. ART, güncel hasta anatomisi görüntüsü üzerine hazırlanan tedavi planının düzenli dozimetrik değerlendirmesini ve meydana gelen değişikliklerin değerlendirilerek tedavi planının değiştirilmesini ya da tamamen yeniden hazırlanmasını gerektirir. Bu durumun sonucu olarak, tedavi alanında kalan yapıların yeni görüntüler üzerine konturlanması önem kazanmaktadır. Bu yapıları manuel olarak tekrar tekrar konturlamak çok fazla iş gücü gerektirmekte ve oldukça zaman almaktadır. Bu nedenle, ART tedavilerinde otomatik segmentasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Otomatik segmentasyon model tabanlı ve atlas tabanlı olmak üzere ikiye ayrılır. Model tabanlı algoritmalar, segmentlere ayrılacak yapının özellikleri ve şekli hakkında önceden bilgiye dayalı olarak segmentasyona rehberlik etmek için fiziksel bir model kullanır. Atlas tabanlı segmentasyon ise, ilgili segmentasyonlara sahip bir atlas ile ön bilgilerin kullanıldığı farklı bir yaklaşım içerir. Atlas tabanlı yaklaşım, atlasın hasta BT'si ile eşleştiği ilk segmentasyon için kullanılabilir. Hasta BT'sinin atlas tabanlı segmentasyonunun uygulanabilirliği, eşleştirme doğruluğuna, atlasın içindeki segmentasyonun kalitesine ve atlas ile hasta görüntüsü arasındaki anatomik benzerliğe büyük ölçüde bağlıdır.

Nazofarenks kanseri radyoterapisinde uygulanan yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleri ile hedef hacim tanımlanan dozda ışınlanırken risk altındaki sağlıklı dokular en yüksek seviyede korunmaktadır. Doz cevabına bağlı olarak hedef hacim ya da sağlıklı dokuların boyut, şekil ve lokasyon değişimi nazofarenks kanserinde ART tekniğinin önemini artırmaktadır. Yang ve ark. (76) 2013 yılında yaptıkları çalışmada, yeniden radyoterapi planı hazırlanan nazofarenks kanseri hastalarında konuşma güçlüğü, ağız kuruluğu, ağız açıklığında küçülme gibi hayat kalitesini düşüren yan etkilerin, yeniden planlama yapılmasını reddeden hastalara kıyasla daha az görüldüğünü bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalar, tedavi etkinliğini ve hastanın yaşam kalitesini artırması bakımından radyasyon tedavisinde adaptif radyoterapi kullanımının yaygınlaşacağını göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde yapılmış olup, kullanılan tüm araç ve gereçler İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'ne aittir.

3.1. Araç ve Gereçler

Bu çalışmada kullanılan araç ve gereçler aşağıda belirtilmiştir;

- Philips Big Bore Brilliance 4D Bilgisayarlı Tomografi Cihazı
- Varian DHX (RapidArc) Lineer Hızlandırıcı
- Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi

3.1.1. Philips Big Bore Brilliance 4D Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Philips Big Bore Brilliance 4DBT (Philips Healthcare, Cleveland, OH) cihazı hastanın, tedavi seçeneğine göre, 3 ya da 4 boyutlu anatomik görüntülerinin elde edilmesinde kullanılmaktadır. Cihaz, radyoterapi simülasyonunun gerçekleştirilebilmesi için düşük enerjili X-ışınlarını kullanır. Fiziksel olarak 85 cm gantri açıklığına ve 60 cm görüntüleme alanı (Field of view, FOV) genişliğine, 0,4-0,5 saniye rotasyon hızına, 24 Lp/cm çözünürlüğe, 8.0 MHU- 800MRC X-ışını tüpüne ve 16 kesitli dedektöre sahiptir. Görüntüleme sırasında uygulanan sabitleme işleminde, görüntüleme ve lazer düzlemleri arasındaki uzaysal konumlandırma hassasiyeti 2 mm'den daha azdır. 4D görüntüleme için cihaz aksiyel ve helikal tarama yapabilmektedir. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde kullanılan Philips Big Bore Brilliance 4D Bilgisayarlı Tomografi Cihazı Şekil 3-1'de görülmektedir.



Şekil 3-1: Philips Big Bore Brilliance 4D Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

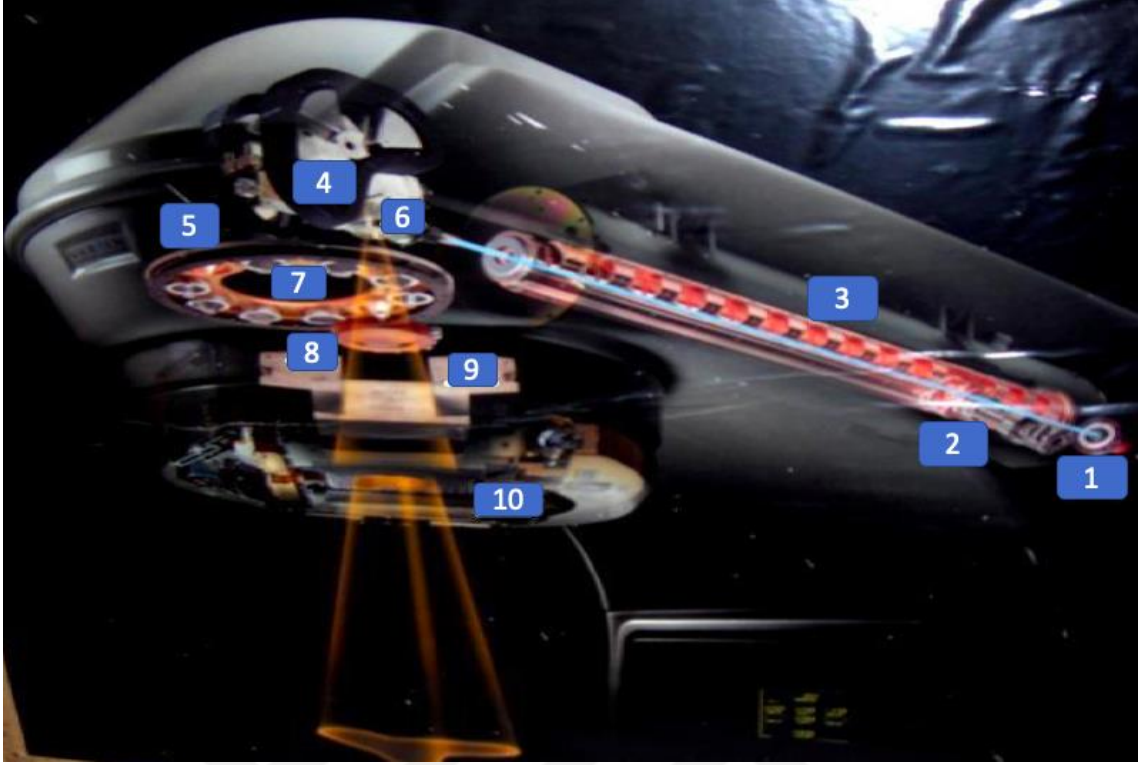
3.1.2. Varian DHX (RapidArc) Lineer Hızlandırıcı

DHX lineer hızlandırıcı, Varian Medical Systems (Palo Alto, CA, ABD) tarafından geliştirilmiştir. Hasta etrafında saat yönünde ve saat yönü tersine 360° dönerken ışınlama yaparak yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerinden biri olan VMAT'ı gerçekleştirebilmesi sebebiyle cihaza RapidArc ismi tanımlanmıştır. Cihazın foton (X-ışını) ışınlamalarda enerji seviyeleri 6 ve 15 MV iken, elektron ışınlamalarda enerji seviyeleri 6, 9, 12, 16 ve 20 MeV'dir. Açık alan maksimum doz derinliği 6 ve 15 MV foton enerjileri için sırasıyla 1,5 ve 3 cm'dir. Foton ile ışınlamalarda, 100 cm kaynak cilt mesafesinde (Source-Skin Distance, SSD) oluşturulabilen en geniş tedavi alanı $40 \times 40 \text{ cm}^2$ 'dir. Elektronlar ile ışınlamalar için bu değer cihaz kafasına takılan aplikatörler ile belirlenmektedir. Elektron ışınlamaları için kliniğimizde kullanılan aplikatör boyutları 6×6 , 10×10 , 15×15 , 20×20 ve $25 \times 25 \text{ cm}^2$ 'dir. Şekil 3-2'de Varian DHX (RapidArc) cihazı gösterilmektedir.



Şekil 3-2: Varian DHX (RapidArc)

Varian DHX (RapidArc) medikal lineer hızlandırıcı, konvansiyonel ve üç boyutlu konformal radyoterapi gibi tedavi seçeneklerinin yanı sıra statik ve dinamik MLC'nin kullanıldığı modern yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerinin tamamını gerçekleştirebilmektedir. DHX cihazında, merkezden $20 \times 20 \text{ cm}^2$ 'ye kadar 0,5 cm ve $20 \times 20 \text{ cm}^2$ 'den sonrasında ise 1 cm kalınlığa sahip, her bir tarafta 60 adet, toplamda 120 MLC yaprağı bulunmaktadır. Cihazda, lif yaprakları kolimatörlerden bağımsız hareket etmektedir, bu sayede liflerin karşılıklı hareketi kolimatörler ile görel olarak daha az kısıtlanır ve dinamik IMRT'nin daha etkili yapılmasına olanak sağlar. Şekil 3-3'te DHX lineer hızlandırıcı cihazının gantri bileşenlerinin ayrıntıları görülmektedir (77).



Şekil 3-3: DHX cihazının gantri bileşenleri

Gantri bileşenleri;

1. *Izgaralı elektron tabancası:* Doz hızını, hızlı ve doğru olarak kontrol eder. Dinamik tedavilerde hassas ışın kontrolü sağlar.
2. *Enerji şalteri:* Patentli şalteri, tamamı tedavi edici aralıkta sabit yüksek doz hızında, enerji sağlar. Tüm enerjilerde ideal performans ve spektral saflık sağlar.
3. *Dalga Kılavuzu:* Çıkarılabilir elektron tabancası ve enerji şalteri ile yüksek etkili çift taraflı durağan dalga kılavuzuna sahiptir.
4. *Renksiz 3 Alan Eğme Mıknatısı:* Sabitlenmiş +/- %3'lük enerji yarıkları ile gelen ışının her tedavi için aynı şekilde tekrarlanmasını sağlar. 270⁰'lik eğici sistemi, ideal portal görüntüleme için 2 mm dairesel odak noktası sağlar.
5. *Gerçek Zamanlı Işın Kontrol Yönlendirme Sistemi:* Radyal ve transvers yönlendirme bobinleri ve gerçek zamanlı geri bildirim sistemi ile ışın simetrisinin, tüm gantri açılarında +/- %2 sınırı içinde kalmasını sağlar.
6. *Odak Noktası Büyüklüğü:* Tüm açılarda, en yüksek doz hızlarında bile, dairesel odak noktası büyüklüğünün 2 mm'den küçük ve sabit kalması sağlanır.

7. *On Port Karusel*: Yeni saçıcı folyolar, tedavi edici derinliklerde daha homojen elektron demetleri sağlamaktadır.

8. *İyon Odası*: Sıkı ışın kontrolü için 8 sektörlü ve çift mühürlü iyon odaları sıcaklık ve basınçtan etkilenmez. +/- %2 sınırları içinde, uzun dönem tutarlı ve stabil ışın dozimetrisi sağlar.

9. *Asimetrik jawlar (çeneler)*: Birbirinden bağımsız 4 kolimatör ile simetrik ve asimetrik alanlar oluşturulmasını sağlar.

10. *Çok Yapraklı Kolimatörler (Multi-Leaf Collimator; MLC)* : 120 yapraklı dinamik MLC sistemi ile IMRT tedavileri için en hassas şekillerin oluşturulmasını sağlar.

Cihazda, gantri kafasına elle takılan fiziksel kama filtreler kullanılabilmektedir. Bu filtrelerin açı değerleri 15°, 30°, 45°, 60°'dir. Günümüzde fiziksel kama filtreler oluşturdukları dozimetrik belirsizlikler nedeniyle yerlerini kolimatör hareketi ile oluşturulan sanal filtreler bırakmışlardır. DHX cihazında 7 farklı sanal filtre bulunmaktadır, açı değerleri ise 10°, 15°, 20°, 25°, 30°, 45°, 60°'dir.

DHX medikal lineer hızlandırıcı, Amorf Silisyum elektronik portal dozimetri (Electronic Portal Dosimetry, EPID) sistemine sahiptir. Bu sayede hastanın görüntüleri hasta tedavi masasında yatarken alınabilmekte ve yatış pozisyonu doğruluğu düşük hata payıyla sağlanabilmektedir.

3.1.3. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi

Çalışmada, Varian Eclipse v15.1 tedavi planlama sistemi (Palo Alto, CA, ABD) kullanılmıştır. Foton ışınları kullanarak üç boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi tedavileri ile birlikte elektron ışınlamaları ve brakiterapi uygulamaları, Windows tabanlı olan Eclipse tedavi planlama sisteminde hazırlanabilmektedir.

Eclipse TPS, statik ve dinamik yoğunluk ayarlı radyoterapi planlamalarına olanak sağlar. Yoğunluk ayarlı radyoterapi planlarının hazırlanması aşamasında, kullanıcı hedeflenen tedavi planı girdilerini TPS'ye aktarır ve planı tedaviyi alacak hasta için optimize eder. Planlama optimizasyonunun kullandığı hesaplama algoritmaları sayesinde ışınlama öncesi değerlendirmenin yapılabileceği doz volüm histogramları oluşturulur. Oluşturulan histogramların değerlendirilmesi sonucunda

kullanıcı plana ve optimizasyona müdahale eder, gerekli görülmesi durumunda değişiklikler yapar.

Eclipse TPS’de foton ışınları için iki hesaplama algoritması bulunmaktadır. Bunlar, AAA (Analytic Anisotropic Algorithm) ve PBC (Pencil Beam Convolution) algoritmalarıdır. AAA algoritması hızlı hesaplama yapar ve heterojen ortamlarda doz hesaplama doğruluğunu artırmak için geliştirilmiştir. PBC algoritması ise radyasyon geçişini simüle eden model tabanlı algoritmaların en basit formudur.

Eclipse TPS’nin kurulumunda, lineer hızlandırıcıda kullanılan MLC sistemi, fiziksel ve sanal filtreler, bloklar gibi tüm donanımlar TPS’ye tanımlanır. Kullanıcı, gerekli durumlarda bu donanımlara TPS’nin arayüzündeki ilgili bölümlerden ulaşabilir.

3.2. Yöntem

Tez çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü’nde yer alan Varian DHX (RapidArc) lineer hızlandırıcısı kullanılarak yapılmıştır. Çalışma, baş-boyun bölgesinde bulunan nazofarenks kanseri tedavisinde adaptif radyoterapinin uygulanabilirliğinin araştırılmasını içermektedir. Bu nedenle, lineer hızlandırıcının 6 MV enerji seviyesi kullanılmıştır. Cihazın hazırlanan planlardaki doz değerlerini doğru olarak hastaya verebilmesi için katı su fantomları ile günlük doz veriminin $1\text{cGy}=1\text{MU}$ olması rutin olarak sağlanmıştır. Çalışmamız için tedavi planları, yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleri olan IMRT, VMAT ve gerekli görüldüğü durumlarda hibrid olarak hazırlanmıştır. Lineer hızlandırıcıların yoğunluk ayarlı tedavileri gerçekleştirebilmeleri için cihaz üretici firmaların hazırlamış olduğu testler belirli aralıklarla tekrar edilmelidir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerinde MLC liflerinin pozisyon doğruluğu, hazırlanan tedavi planlarının doğru olarak uygulanmasında oldukça önemlidir. DHX cihazında bu testler, Amerikan Medikal Fizikçiler Derneği (The American Association of Physicist in Medicine, AAPM) Task Group 142 nolu rapor referans alınarak gerçekleştirilmiştir. Task Group 142’nin yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanacak cihazlar için önerdiği, uyguladığımız testler Tablo 3-1’de gösterilmiştir.

Tablo 3-1: Task Group 142'nin yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanacak cihazlar için önerdiği dozimetrik ve mekanik testler

	IMRT
Dozimetrik	
X-ışını output sabitliği	%2
Doz hızı değişimi	%2
Foton ışını profili düzgünlüğü	%2
Mekanik	
Işık/ışın alanı uyumu	2 mm veya her bir alan kenarı için %1
Işık/ışın alanı uyumu asimetric	1 mm veya her bir alan kenarı için %1
SSD mesafe göstergesi	1 mm
Jaw pozisyon göstergesi	1 mm
Cross hair	1 mm
Tedavi masası pozisyon doğruluğu	1 mm
Gantri/collimator açısı göstergeleri	1°
Lazer göstergeleri	± 1 mm
MLC pozisyon doğruluğu	± 1 mm
MLC transmisyon	± 0.5 mm cihaz kabul değerinden sapma
MLC hızındaki değişim	< 0.5 cm/sn

Çalışmamızda, nazofarenks kanseri tanısı olan toplam 20 hastanın BT görüntüleri kullanılmıştır. Çalışma iki grupta sürdürülmüştür. Birinci grup 10 hastadan oluşmaktadır ve hastaların ilk BT'sinin yanı sıra 11. ve 21. fraksiyon kontrol BT görüntüleri de kullanılmıştır. Hasta ilk BT görüntüsü üzerine hazırlanan radyoterapi planı ile tedaviye girmiş ve tedavisini bu plan ile tamamlamıştır. Kontrol BT'leri üzerine hazırlanan planlar ile hedef hacimlere verilen dozlar, kritik sağlıklı dokuların maruz kaldığı dozlar, hedef ve sağlıklı dokuların hacimlerindeki değişiklikler, hasta dış

konturundaki farklılıklar incelenmiş, ilk BT görüntülerinden elde edilen veriler ile karşılaştırılmıştır. İkinci grup, birinci grup ile aynı hasta sayısına sahiptir. Bu grupta ise hastaların ilk BT görüntüsünün yanında yalnızca 17. fraksiyon kontrol BT'leri kullanılmıştır. Birinci grupta yapılan inceleme, karşılaştırmalar ikinci grupta da aynı şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda yer alan hastaların TNM sınıflamaları, evreleri, uygulanan radyoterapi tekniği gibi özellikler Tablo 3-2'de gösterilmiştir.

Tablo 3-2: Çalışmamızda yer alan hastaların TNM sınıflamaları, evreleri ve uygulanan radyoterapi teknikleri

Hasta No.	TNM sınıflaması	Evre	BT sayısı	RT tekniği
1	T1N2M0	III	3	IMRT
2	T4N0M1	IVC	3	IMRT
3	T2N2M1	IVC	3	Hibrid
4	T2N3M0	IVB	3	IMRT
5	T2N2M0	III	3	IMRT
6	T2N2M0	III	3	IMRT
7	T2N2M0	III	3	IMRT
8	T4N2M0	IVA	3	VMAT
9	T1N2M0	III	3	VMAT
10	T1N0M0	I	3	VMAT
11	T2N3M0	IVB	2	Hibrid
12	T2N2M0	III	2	Hibrid
13	T1N1M0	II	2	VMAT
14	T1N2M0	III	2	VMAT
15	T2N1M0	II	2	Hibrid
16	T4N1M0	IVA	2	IMRT
17	T2N1M0	II	2	IMRT
18	T3N3M1	IVC	2	VMAT
19	T2N2M1	IVC	2	Hibrid
20	T1N1M0	II	2	IMRT

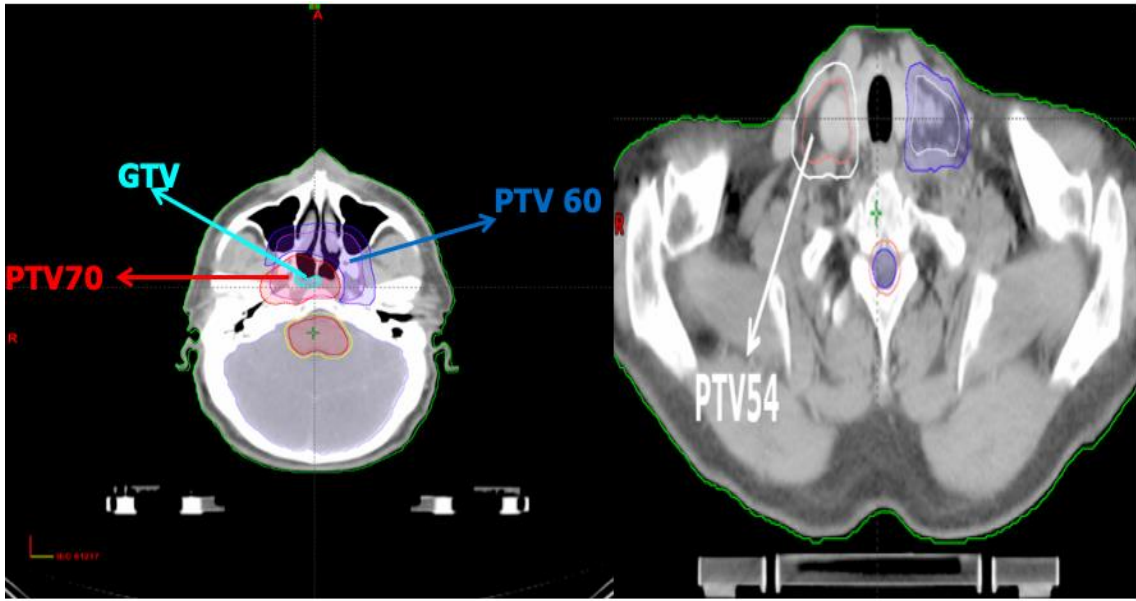
3.2.1. Hastaların BT Görüntülerinin Elde Edilmesi ve Hacim Tanımlamaları

Çalışmaya dahil olan hastalar BT cihazına, tedavi cihazındaki ile aynı olacak şekilde, sırt üstü (supine) pozisyonda, omuz bölgelerinin tedavi alanından mümkün olduğu kadar çıkarılması amacıyla omuz düşürücü kullanılarak yatırıldı. Hasta kaynaklı, tedavi esnasında oluşabilecek setup belirsizliklerini engellemek için tüm baş-boyun hastalarında kullanılan termoplastik maskeler, çalışmamızdaki hastalara da radyoterapi teknikleri tarafından uygulandı. Hastaların BT görüntüleri verteksten karinaya kadar olan kısımdan, kritik sağlıklı doku hedef doku komşuluğunun yakınlığı sebebiyle 3 mm kesit aralıklarıyla elde edildi. Hastaların tedavi planının hazırlandığı ilk BT görüntülerinin elde edilmesinde kontrast madde kullanıldı, çalışmada kullanılan kontrol BT'lerinde ise kontrast madde kullanılmadı. Kontrol BT'leri için yukarıda açıklanan işlemler aynı şekilde uygulandı. Elde edilen BT görüntüleri hastane ağı üzerinden tedavi planlama sistemlerine aktarıldı.

Tedavi planlama sisteminde BT görüntüleri kullanılarak tümör hacmi, primer tümör (GTV) ve lenf nodlarını (GTV-LN) kapsayacak şekilde tanımlandı. Tüm hastalara indüksiyon tedavisi uygulandığı için hastaların prekemoterapi MRI ve PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) görüntüleri de dikkate alındı. Hastalara reçete edilen 70 Gy doz için klinik hedef hacim (CTV), GTV'nin her yöne belirli marjlar ile genişlemesini içeren hacim olarak tanımlandı. Beyin sapı ve omurilik çevresinde, kritik dokuları korumak amacıyla genişleme 1 mm ile sınırlandırıldı. Nazofarenks CTV'si tüm nazofarenks, clivus, kafa tabanı, pterygoid fossa, parafarengeal boşluk, sfenoid sinüs, maksiller sinüslerin posterior 1/3'ü, burun boşluğunun posterior 1/3'ü, posterior etmoid sinüsleri içeren hacim olarak tanımlandı, ileri T3-T4 lezyonları olan hastalar için kavernoöz sinüsler de dahil edildi. CTV60 hacmi, nazofarenks CTV'nin nodal seviyelerini ve retrofarengeal nodal bölgeleri kapsayacak şekilde tanımlandı. CTV54 hacmi, dahil edilmemiş lenf nodu seviyelerini içeren hacim olarak belirlendi. Her bir planlanan hedef hacmini (PTV70, PTV60 ve PTV54) tanımlamak için, ilgili CTV çevresine 5 mm marj her yönde eklendi (Şekil 3-4). Tanımlanan riskli organ hacimleri beyin sapı, spinal kord, optik sinirler, optik kiazma, parotis bezleri, larenks ve lensler olarak belirlendi. TPS'lerin doz optimizasyon sayfasında beyin sapı, spinal kord gibi kritik sağlıklı dokuların daha iyi korunması amacıyla bu yapılar için planlanan riskli organ hacimleri (PRV) her yöne 3 mm marj verilerek oluşturuldu. Hacim tanımlama

prosedürü uzman radyasyon onkoloğu tarafından ICRU Rapor 62 referans alınarak gerçekleştirildi.

Tanımlanan hedef ve riskli organ hacimlerindeki değişimler ilk grup için her hastada üç BT görüntüsü üzerinden, ikinci grup için her hastada iki BT görüntüsü üzerinden değerlendirildi. Her iki grup için görüntüler rijit eşleştirme ile füzyon yapıldı. Ayrıca hastaların tedavileri sırasında kilo kaybı gibi etkenler sonucunda dış konturlarında meydana gelebilecek değişiklikler için boyun kalınlıkları BT görüntüleri üzerinden C4 vertebra seviyesinde incelendi.



Şekil 3-4: Tedavi planlama sisteminde tanımlanmış GTV ve PTV hacimleri

3.2.2. Hasta Radyoterapi Planlarının Oluşturulması

Nazofarenks kanseri tanılı 20 hastanın ilk BT görüntülerinin üzerine, planlanan hedef hacimler ve risk altındaki sağlıklı dokular tedavi planlama sisteminin konturlama bölümü kullanılarak hazırlandıktan sonra hastaların tedaviye girecekleri radyoterapi planları oluşturuldu. Kontrol BT'leri ile yapılacak dozimetrik karşılaştırmalar için aynı işlemler tekrar edildi.

Radyoterapi planları oluşturulurken, GTV'nin tanımlanan dozun %100'ünü; PTV70, PTV60 ve PTV54 hacimlerinin ise tanımlanan dozun en az %95'ini alması hedeflendi. GTV ve PTV70 hacimlerde maksimum doz sınırı tanımlanan dozun %110'u olarak belirlendi. Beyin sapı, optik sinirler ve kiazmanın maksimum doz sınırı 54 Gy, spinal kordun maksimum doz sınırı 45 Gy; parotis bezlerinin mean doz sınırı 26 Gy,

larenks mean doz sınırı 45 Gy, lenslerin mean doz sınırı 5 Gy olarak belirlendi. Tanımlanan doz hedeflerine ulaşabilmek için IMRT, VMAT ve gerekli görüldüğü durumlarda hibrid radyoterapi planları hazırlandı. Nazofarenks kanseri hastalara günlük 212 cGy, 33 fraksiyon ile toplamda 6996 cGy *simultaneous-integrated boost* (SIB) doz tanımlaması yapıldı.

7 ya da 9 koplanar alanlı IMRT planları, sırasıyla 52° ya da 40° eşit açı aralıklarıyla, 6 MV foton enerjisi kullanılarak oluşturuldu. Seçilen alan açıları, hedefler üzerinde homojen doz dağılımı sağlarken sağlıklı dokuları korumamıza yardımcı oldu, ayrıca MLC liflerinin oluşturacağı dozimetrik belirsizliklere neden olacak tongue-and-groove etkisinin önlenmesini sağladı. Tez çalışmamızda, görece daha küçük hedef hacimler için 7 alanlı IMRT planları kullanılırken, daha büyük ve daha karmaşık şekilli hedef hacimler için 9 alanlı IMRT planları kullanıldı. Tüm planlarda sliding-window seçeneği kullanıldı. Doz hızı sabit 400 MU/dakika olarak uygulandı. Geniş hedef hacimler ve sağlıklı doku komşulukları nedeniyle kolimatör açıları her bir alan için aynı seçilmedi. IMRT planlarının çoğunda spinal kord ve beyin sapı koruması için arka alanlarda 90° kolimatör açısı kullanıldı. Tanımlanan dozları GTV ve PTV'lere vermek için optimizasyon sayfasında bu hacimlere en yüksek öncelik değerleri verildi; ardından beyin sapı, spinal kord, optik sinirler ve parotis bezleri, larenks, lensler için maksimum ve mean dozlara öncelik verildi. Planlar sonucu oluşan sıcak ve soğuk noktalar için TPS'nin *fluence edit* seçeneğinden yararlanıldı.

VMAT planları IMRT ile aynı foton enerjisi kullanılarak oluşturuldu. Maksimum doz hızı VMAT için 600 MU/dakika olarak ayarlandı. VMAT planları her biri 358° ark uzunluğuna sahip 3 tam ark'tan oluşturuldu; bu üç ark, sırasıyla 179° ile 181° (saat yönünün tersine), 181° ile 179° (saat yönünde) ve 179° ile 181° (saat yönünün tersine) arasında olacak şekilde ayarlandı. Üçüncü ark alanı, hedef hacimlerin homojenliğini ve seri organların (spinal kord ve beyin sapı) korunmasını arttırmak için eklendi. Üçüncü ark alanında MLC hareketlerinin yukarı ve aşağı doğru seçilmesi ile lif hareketlerinin spinal kord ve beyin sapı koruması esnasında hedef hacimlerin ışınlanmasını engellemesi önlemleri. Tüm ark alanlarında masa açıları 0° olarak belirlendi. Ark alanlarının kolimatör açıları, tongue-and-groove etkisini en aza indirmek için tüm VMAT planlarında 30°, 330° ve 90° olarak tanımlandı.

Optimizasyon hedefleri IMRT planları ile aynı olarak belirlendi. İstenilen konformite ve doz homojenliği elde edilinceye kadar optimizasyon işlemi tekrarlandı.

IMRT ya da VMAT planının tek başına yeterli olmadığı hastalarda IMRT ve VMAT tekniklerin bir kombinasyonu olan *hibrid* teknik kullanıldı. Hibrid planlar 7-9 alan IMRT ve üç ark VMAT planların birleştirilmesiyle oluşturuldu. Toplam fraksiyon sayısı, Hibrid planı oluşturmak için 17 IMRT fraksiyonu ve 16 VMAT fraksiyonu olacak şekilde bölündü; bu fraksiyon oranı ile en iyi sonuç elde edildi. Hibrid plan hazırlanırken orijinal IMRT ve VMAT planları değiştirilmedi. Tanımlanan dozlar IMRT olarak tek sayılı fraksiyonlarda ve VMAT olarak çift sayılı fraksiyonlarda hastalara verildi. Hibrid planların doz dağılımları ve uygunluğu, birleştirilen planların toplamı olarak değerlendirildi.

3.2.3. Tedavi Planlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi planlarının dozimetrik olarak değerlendirilmesi, hastaların tedaviyi hangi teknikle alacakları yönünden karar vermemize yardımcı oldu. Bu dozimetrik değerlendirmeler *Homogeneity Index* (HI) ve *Conformity Index* (CI)'nın hesaplanması ile yapıldı. HI değeri, A. Doses (78) tarafından bildirilen aşağıdaki formül ile tanımlanan izodoz hattı tarafından PTV kapsamının değerlendirilmesi için kullanıldı;

$$HI = D_{\%2} - D_{\%98} / D_{\%50} \quad (1)$$

Formülde tanımlanan $D_{\%2}$, hedef hacmin %2'lik kısmının aldığı dozu (hedefin aldığı yaklaşık minimum dozu); $D_{\%98}$, hedef hacmin %98'lik kısmının aldığı dozu (hedefin aldığı yaklaşık maksimum dozu); $D_{\%50}$, hedef hacmin %50'lik kısmının aldığı dozu ifade etmektedir. Formül sonucunun sıfıra yakın değer çıkması beklenir, sıfıra yakın değerler veren planlar daha homojendir.

CI değeri ise bir skoru bir tedavi planına bağlayan tamamlayıcı bir araçtır ve geometrik kesişme yöntemleri ile izodozlar, tümör konturları ve sağlıklı doku konturları arasındaki uyum derecesini ölçmektedir. van't Riet (79) tarafından önerilen hedef CI, %95 referans izodoz ile kaplanmış PTV hacmi için hesaplanır;

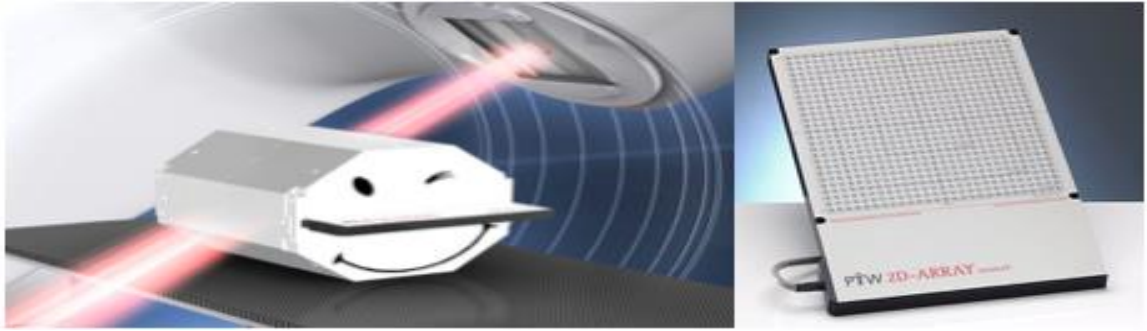
$$CI = (TV_{RI} / TV) \times (TV_{RI} / V_{RI}) \quad (2)$$

Formülde tanımlanan TV_{RI} , referans izodoz hattı tarafından kapsanan hedef hacim; TV , hedef hacim; V_{RI} , referans izodozun hacimidir. CI ideal değeri 1'dir, bu

değere daha yakın sonuç veren planlar daha konformaldır. CI değerinin 1 ile 2 arasında olması planın radyoterapiye uygun olduğunu göstermektedir. Çalışmada, HI ve CI için en ideal sonuçları veren planlama teknikleri kullanıldı.

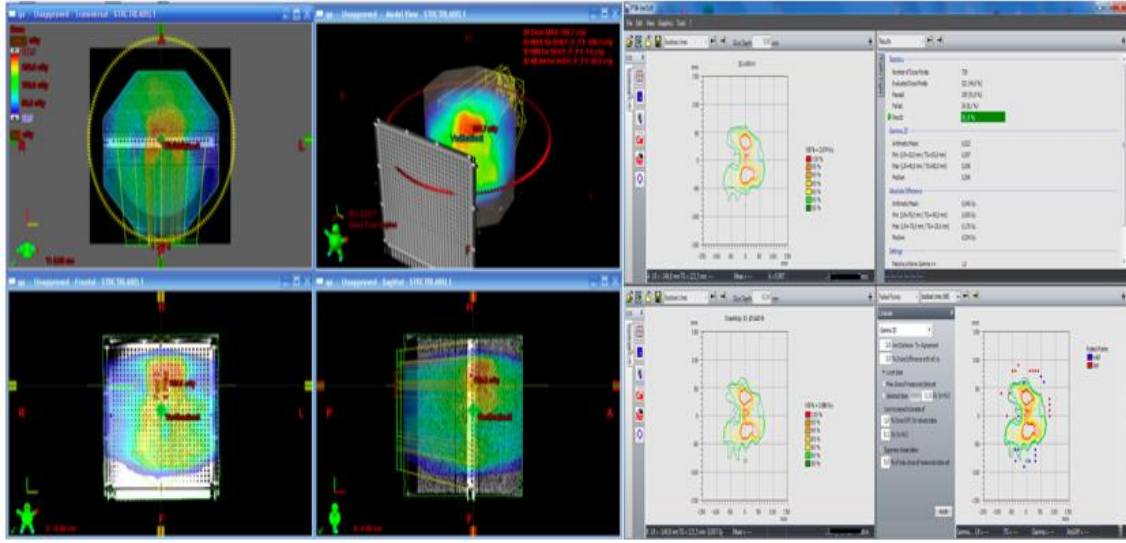
Radyasyona duyarlı organlar, seri ve paralel organlar olarak sınıflandırılabilir. Seri organ terimi, tolerans sınırının üzerindeki bir dozun, hatta çok küçük bir hacme etki eden dozun organın işlevini tamamen bozabileceğini ifade eder. Paralel organ, birkaç fonksiyonel birimden oluşur ve bir kısmı hasar görürse, organın geri kalanı bu kaybı telafi edebilir. Çalışmamızda, seri organlar D_{max} , paralel organlar ise D_{mean} , doz ifadeleriyle değerlendirildi.

Hastalar için hazırlanan radyoterapi planları, hasta tedaviye girmeden önce cihazda kalite uygunluk testleri ile simüle edildi. Tüm planlar için PTW OCTAVIUS su eşdeğeri katı fantom ve PTW 2D seven-29 iyon odası (PTW, Freiburg, Almanya) kullanılarak doz doğrulamaları yapıldı (Şekil 3-5).



Şekil 3-5: PTW OCTAVIUS katı su fantomu ve PTW 2D seven-29 iyon odası

Kullanılan fantom altıgen geometriye sahiptir ve hastaya özgü kalite uygunluk testleri için kullanılmaktadır. İyon odası geniş kapsama alanı ve kübik dedektör tasarımı sahiptir; kenardan kenara dedektör aralığı eşit 5 mm'dir. TPS'de hazırlanan planlar kalite güvence (Quality Assurance, QA) testleri için iş istasyonunda ilgili fantom üzerine aktarıldı ve cihazda 1 fraksiyon için ışınlama yapıldı. Cihazda ölçülen ve TPS'de hesaplanan dozlar gamma indeks yöntemi kullanılarak %3 ve 3 mm kriteri ile karşılaştırıldı ve tedavi uygunluğuna karar verildi. Bu karşılaştırma için PTW Verisoft (PTW, Freiburg- Germany) programı kullanıldı. Geçer kriter %95 olarak belirlendi. TPS'de hazırlanan kalite uygunluk planının görüntüsü ve Verisoft programındaki iki boyutlu doz akı haritası karşılaştırması Şekil 3-6'da gösterilmektedir.



Şekil 3-6: TPS’de hazırlanan kalite uygunluk planı ve Verisoft programı kullanılarak elde edilen doz akı haritası karşılaştırması

3.2.4. Adaptif Planların Değerlendirilmesi

Hastaların tedaviye girecekleri radyoterapi planları ilk BT görüntüleri üzerinden hazırlandı ve dozimetrik olarak değerlendirildi. Üç BT görüntüsüne sahip ilk hasta grubunda hastanın ilk BT görüntüsü (BT_1) üzerinden hazırlanan ilk plan ($plan1BT_1$), 11. fraksiyonda çekilmiş ikinci BT görüntüsü (BT_{11}) üzerine aktarıldı ve optimizasyon girdileri değiştirilmeden hesaplatıldı ($plan1BT_{11}$). Daha sonra ikinci BT görüntüsü (BT_{11}) için yeni radyoterapi planı oluşturuldu ($plan2BT_{11}$). İlk BT görüntüsü üzerinden hazırlanan radyoterapi planı hastanın 21. fraksiyonda çekilen üçüncü BT görüntüsü (BT_{21}) üzerine de aktarılarak yalnız hesaplama işlemi tekrar edildi ($plan1BT_{21}$). Hastanın üçüncü BT görüntüsü üzerinden yeni radyoterapi planı ($plan3BT_{21}$) oluşturuldu. Adaptif radyoterapinin yapılmadığı farklı BT’ler üzerinden hesaplatılan $plan1BT_1$, $plan1BT_{11}$, $plan1BT_{21}$ planlarının toplamından (toplam_plan) elde edilen sonuçlar, adaptif radyoterapinin yapıldığı $plan1BT_1$, $plan2BT_{11}$, $plan3BT_{21}$ planlarının toplamı (adaptif_plan) ile dozimetrik olarak karşılaştırıldı.

İki BT görüntüsüne sahip ikinci hasta grubunda da hastanın ilk BT görüntüsü (BT_1) üzerinden hazırlanan ilk plan ($plan1BT_1$), 17. fraksiyonda çekilen ikinci BT görüntüsü (BT_{17}) üzerine aktarıldı ve optimizasyon girdileri değiştirilmeden hesaplatıldı ($plan1BT_{17}$). Daha sonra ikinci BT görüntüsü (BT_{17}) için yeni radyoterapi planı oluşturuldu ($plan2BT_{17}$). Adaptif radyoterapinin yapılmadığı farklı BT’ler üzerinden hesaplatılan $plan1BT_1$, $plan1BT_{17}$ planlarının toplamından (toplam_plan) elde edilen

sonuçlar, adaptif radyoterapinin yapıldığı plan1BT₁, plan2BT₁₇ planlarının toplamı (adaptif_plan) ile dozimetrik olarak karşılaştırıldı.

Dozimetrik karşılaştırmada PTV hedef hacimlerinin %95'inin, GTV hedef hacimlerin %98'inin aldığı dozlar karşılaştırıldı. Tanımlanan riskli organ hacimlerinde beyin sapı, optik sinirler, optik kiazma ve spinal kord aldıkları maksimum dozlar, parotisler, lensler ve larenks aldıkları mean dozlar üzerinden toplam_plan ve adaptif plan için karşılaştırıldı.

3.2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veri yönetimi ve analizi, Windows SPSS İstatistik v11.0 (IBM, Chicago, IL) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmamızda, Wilcoxon Signed-Rank Test kullanıldı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Üç BT görüntüsüne sahip 1. Grup

4.1.1. Hedef hacimlerdeki değişimler

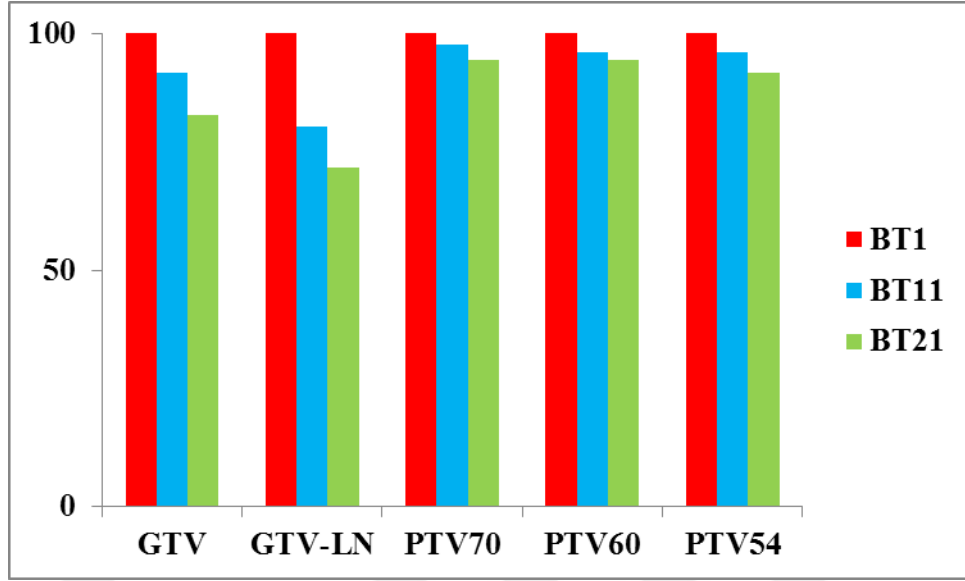
Tanımlanan GTV, GTV-LN, PTV70, PTV60 ve PTV54 hedef hacimlerin santimetreküp cinsinden ortalama değerleri hastaların 1., 11. ve 21. fraksiyonları dikkate alınarak Tablo 4-1’de gösterilmektedir. 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için hacim değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-1’de farklı BT’lerdeki hedef hacimlerin yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-1: Hedef hacimlerin üç BT görüntüsündeki ortalama değerleri

	BT ₁ cm ³	BT ₁₁ cm ³	BT ₂₁ cm ³	BT ₁₋₁₁ (p)	BT ₁₋₂₁ (p)	BT ₁₁₋₂₁ (p)
GTV	9,27±6,10	8,51±5,70	7,67±5,51	0,008	0,007	0,014
GTV-LN	15,17±19,62	12,19±18,71	10,87±16,18	0,007	0,008	0,513
PTV70	217,83±121,27	212,87±120,78	205,90±112,08	0,014	0,005	0,011
PTV60	162,93±134,54	156,65±127,18	153,76±124,86	0,009	0,005	0,241
PTV54	319,68±138,91	307,09±135,56	292,73±120,81	0,007	0,005	0,028

±: standart sapma

p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-1: Hedef hacimlerin 1., 11. ve 21. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimleri

Tablo 4-1 ve Şekil 4-1 incelendiğinde, hedef hacimlerin 11. ve 21. fraksiyonlarda çekilen BT’lerde küçüldüğü görülmektedir. Küçülme miktarı GTV ve GTV-LN hacimlerinde, PTV70, PTV60 ve PTV54 hacimlerine göre daha fazladır.

4.1.2. Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki değişimler

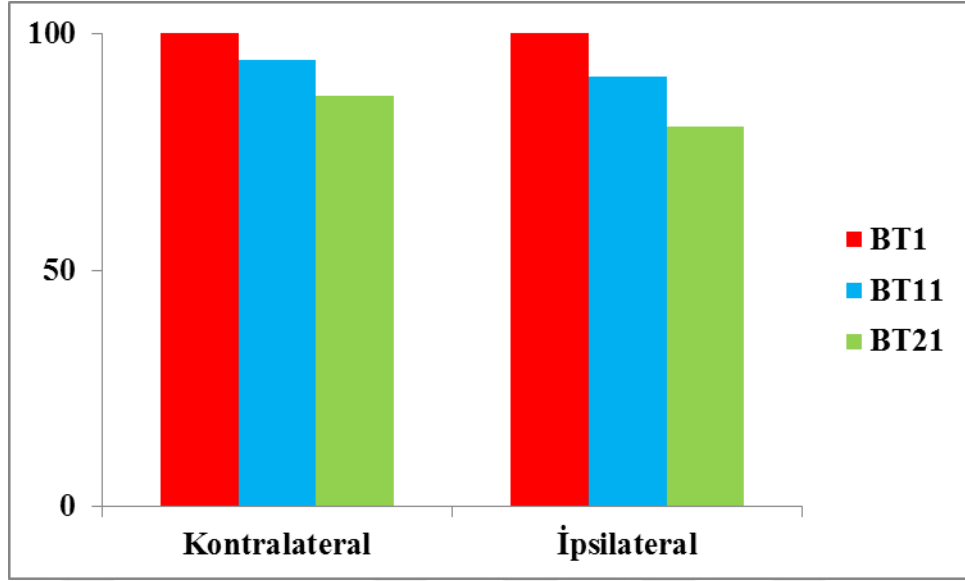
Tanımlanan kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin santimetreküp cinsinden ortalama değerleri hastaların 1., 11. ve 21. fraksiyonları dikkate alınarak Tablo 4-2’de gösterilmektedir. 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için hacim değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-2’de farklı BT’lerdeki parotis hacimlerinin yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-2: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin üç BT görüntüsündeki ortalama değerleri

	BT ₁ cm ³	BT ₁₁ cm ³	BT ₂₁ cm ³	BT ₁₋₁₁ (p)	BT ₁₋₂₁ (p)	BT ₁₁₋₂₁ (p)
Kontralateral parotis	27,36±8,97	25,82±8,37	23,72±8,33	0,066	0,007	0,013
İpsilateral parotis	28,68±9,23	26,06±7,68	23,05±8,24	0,017	0,005	0,008

±:standart sapma

p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-2: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin 1., 11. ve 21. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimleri

Tablo 4-2 ve Şekil 4-2 incelendiğinde, parotis hacimlerinin 11. ve 21. fraksiyonlarda çekilen BT’lerde küçüldüğü görülmektedir. Küçülme, kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinde benzerlik gösterse de hedef hacime yakınlığı olan ipsilateral parotis hacminde bir miktar daha fazladır.

4.1.3. Hasta dış konturundaki değişimler

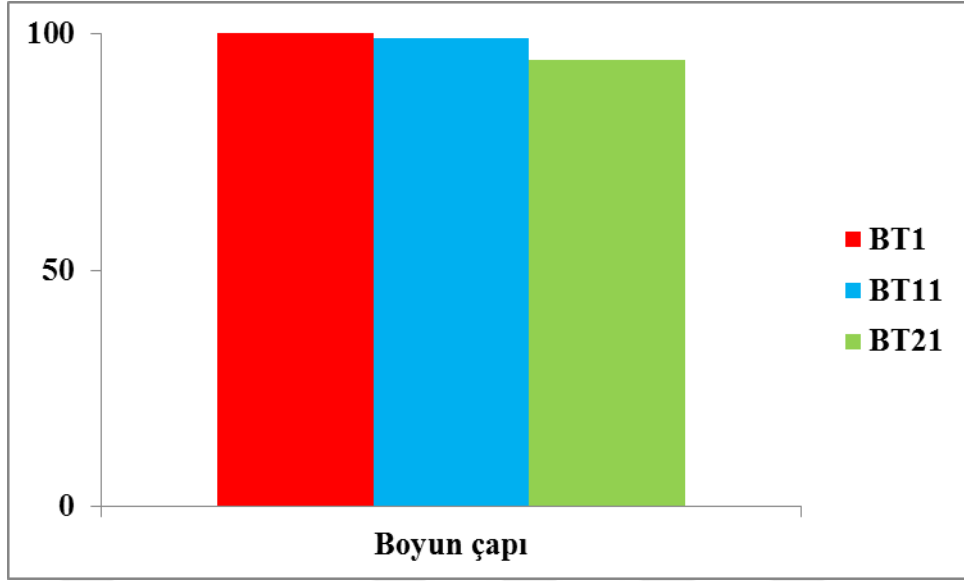
Çalışmada, tedaviye bağlı hastaların dış konturundaki değişimler servikal C4 seviyesindeki hasta kontur çapının ölçülmesi ile belirlendi. Boyun çapının santimetre cinsinden ortalama değerleri hastaların 1., 11. ve 21. fraksiyonları dikkate alınarak Tablo 4-3’te gösterilmektedir. 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için çap değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-3’te farklı BT’lerdeki boyun çaplarının yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-3: Hasta boyun çaplarının üç BT görüntüsündeki ortalama değerleri

	BT ₁ cm	BT ₁₁ cm	BT ₂₁ cm	BT ₁₋₁₁ (p)	BT ₁₋₂₁ (p)	BT ₁₁₋₂₁ (p)
Boyun çapı	13,92±1,91	13,77±1,82	13,15±1,62	0,169	0,005	0,005

±: standart sapma

p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-3: Boyun çaplarının 1., 11. ve 21. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimi

Tablo 4-3 ve Şekil 4-3 incelendiğinde, boyun çaplarının 11. ve 21. fraksiyonlarda çekilen BT'lerde ortalama %6 küçüldüğü görülmektedir.

4.1.4. Hedef hacim dozlarındaki değişimler

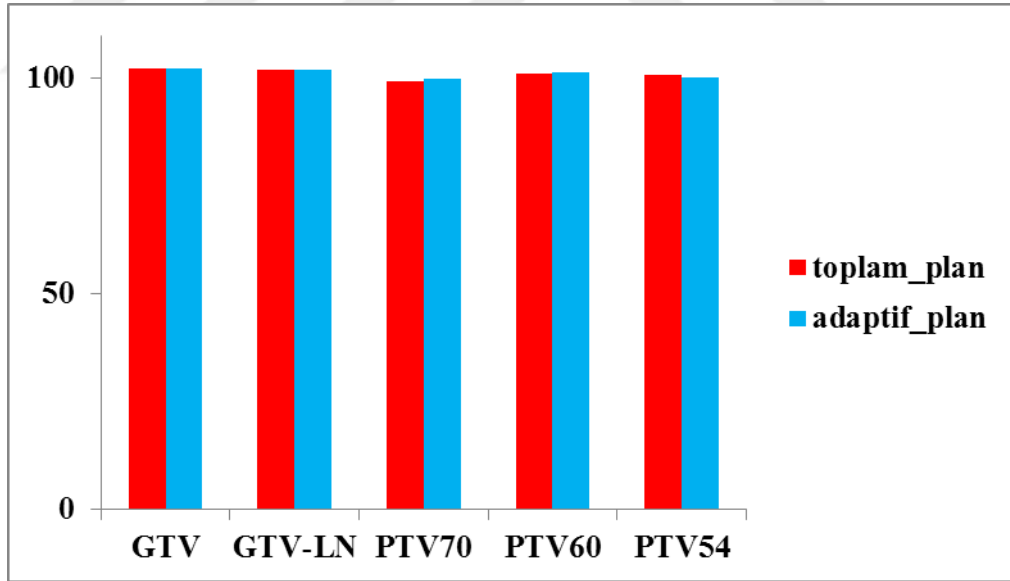
Tanımlanan GTV ve GTV-LN hacimlerinin %98'inin, PTV70, PTV60 ve PTV54 hacimlerinin %95'inin aldıkları dozların cGy cinsinden ortalama değerleri üç BT için hastaların toplam_plan ve adaptif planları dikkate alınarak Tablo 4-4'te gösterilmektedir. Hedef hacimdeki doz değişimleri için toplam_plan ve adaptif_plan'dan elde edilen doz değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-4'te farklı BT'lerdeki hedef hacim dozlarının yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-4: Hedef hacimlerin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri

3 BT	toplam_plan cGy	adaptif_plan cGy	p
GTV (%98)	7160,8±57,1	7161,8±60,7	1,000
GTV-LN (%98)	7143,1±101,1	7131,1±103,2	0,515
PTV70 (%95)	6944,2±68,2	6999,7±14,3	0,028
PTV60 (%95)	6069,5±76,1	6090,9±72,6	0,093
PTV54 (%95)	5441,3±66,7	5420,4±221,8	0,241

±: standart sapma

$p < 0,05$: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-4: Hedef hacimlerin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri

Tablo 4-4 ve Şekil 4-4 incelendiğinde toplam_plan ile adaptif_plan arasında PTV70 hacmi haricinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

4.1.5. Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki doz değişimleri

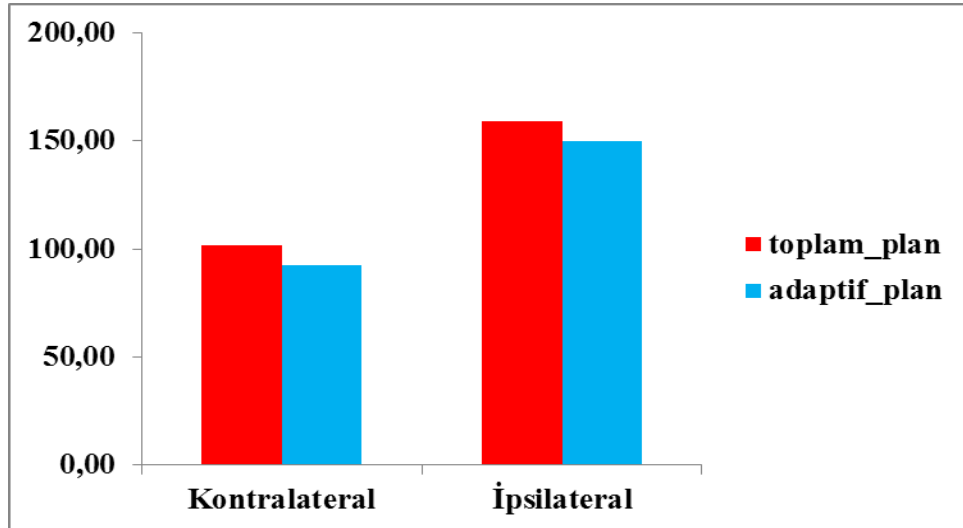
Tanımlanan kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin aldıkları dozların cGy cinsinden ortalama değerleri üç BT için hastaların toplam_plan ve adaptif planları dikkate alınarak Tablo 4-5'te gösterilmektedir. Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki doz değişimleri için toplam_plan ve adaptif_plan'dan elde edilen doz değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-5'te farklı BT'lerdeki parotis hacimlerinin aldıkları dozların yüzde değişimleri grafik üzerinde görölmektedir.

Tablo 4-5: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri

3 BT	toplam_plan cGy	adaptif_plan cGy	p
Kontralateral parotis	2646,1±369,8	2400,6±381,7	0,007
İpsilateral parotis	4140,7±1524,8	3896,6±1622,4	0,013

±: standart sapma

$p < 0,05$: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-5: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri

Tablo 4-5 incelendiğinde hastaların ilk planları ile tedaviye devam edilmesi halinde kontralateral ve ipsilateral parotis dozlarının her ikisinin de adaptif plana göre daha yüksek olacağı görölmektedir. Şekil 4-5'te kontralateral ve ipsilateral parotis

hacimlerinin aldıkları dozlar parotis için doz sınır değeri olan 2600 cGy'e normalize edildiğinde, adaptif_plan toplam_plan'a kıyasla kontralateralde yaklaşık %9, ipsilateralde yaklaşık %7'lik doz düşüşü sağlamıştır.

4.1.6. Riskli organ hacimlerindeki doz değişimleri

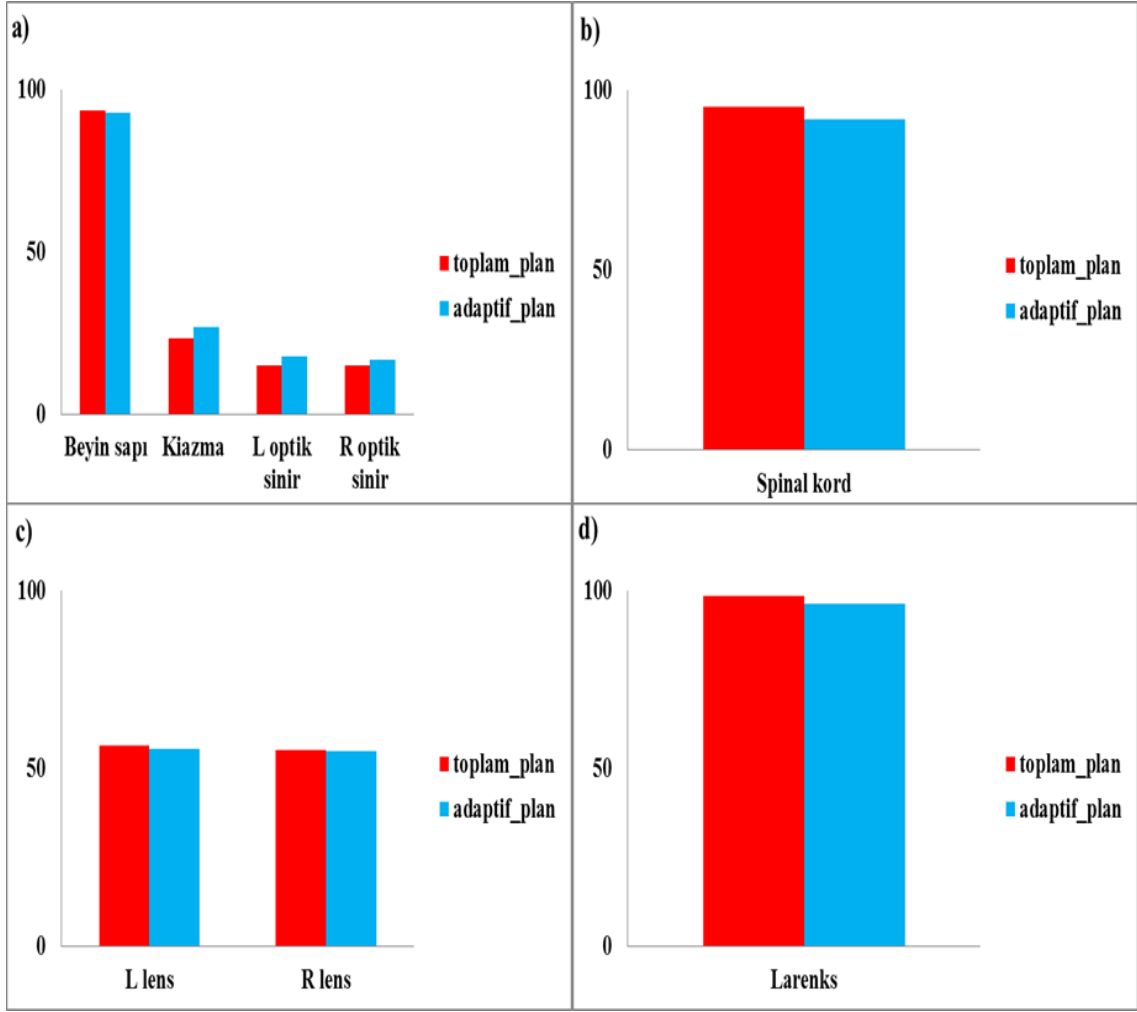
Tanımlanan riskli organ hacimlerinde dozlar, toplam_plan ve adaptif_plan için üç BT görüntüsü kullanılarak değerlendirildi. Beyin sapı, optik sinirler, optik kiazma ve spinal kord aldıkları maksimum dozlar; lensler ve larenks aldıkları mean dozlar üzerinden karşılaştırıldı. Tanımlanan riskli organ hacimlerinin aldıkları dozların cGy cinsinden ortalama değerleri hastaların toplam_plan ve adaptif planları dikkate alınarak Tablo 4-6'da gösterilmektedir. Riskli organ hacimlerindeki doz değişimleri için toplam_plan ve adaptif_plan'dan elde edilen doz değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-6'da farklı BT'lerdeki riskli organ hacimlerinin aldıkları dozların yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-6: Riskli organ hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri

3 BT	toplam_plan cGy	adaptif_plan cGy	p
Beyin sapı	5052,4±284,1	5017,4±208,4	0,386
Spinal kord	4288,7±157,6	4141,1±145,2	0,074
Kiazma	1252,6±1043,2	1456,3±1421,2	0,066
L optik sinir	811,6±654,8	952,2±886,4	0,203
R optik sinir	819,6±636,1	908,3±716,8	0,183
L lens	282,6±64,5	277,7±67,3	0,798
R lens	275,9±56,1	274,2±61,5	0,859
Larenks	4431,6±308,9	4338,5±274,7	0,221

±: standart sapma

$p < 0,05$: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-6: Riskli organ hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri

Tablo 4-6 incelendiğinde adaptif_plan ile beyin sapı, spinal kord, lensler ve larenks hacimlerinin dozlarında azalma, kiazma ve optik sinir hacimlerinin dozlarında ise artış görülmektedir. Şekil 4-6a'da beyin sapı, kiazma ve optik sinirlerin aldığı doz değerleri doz sınırı olan 5400 cGy'e, Şekil 4-6b'de spinal kordun aldığı doz değerleri doz sınırı olan 4500 cGy'e, Şekil 4-6c'de lenslerin aldığı doz değerleri doz sınırı olan 500 cGy'e, Şekil 4-6d'de larenksin aldığı doz değerleri doz sınırı olan 4500 cGy'e normalize edilmiştir.

4.2. İki BT görüntüsüne sahip 2. Grup

4.2.1. Hedef hacimlerdeki değişimler

Tanımlanan GTV, GTV-LN, PTV70, PTV60 ve PTV54 hedef hacimlerin santimetreküp cinsinden ortalama değerleri hastaların 1. ve 17. fraksiyonları dikkate

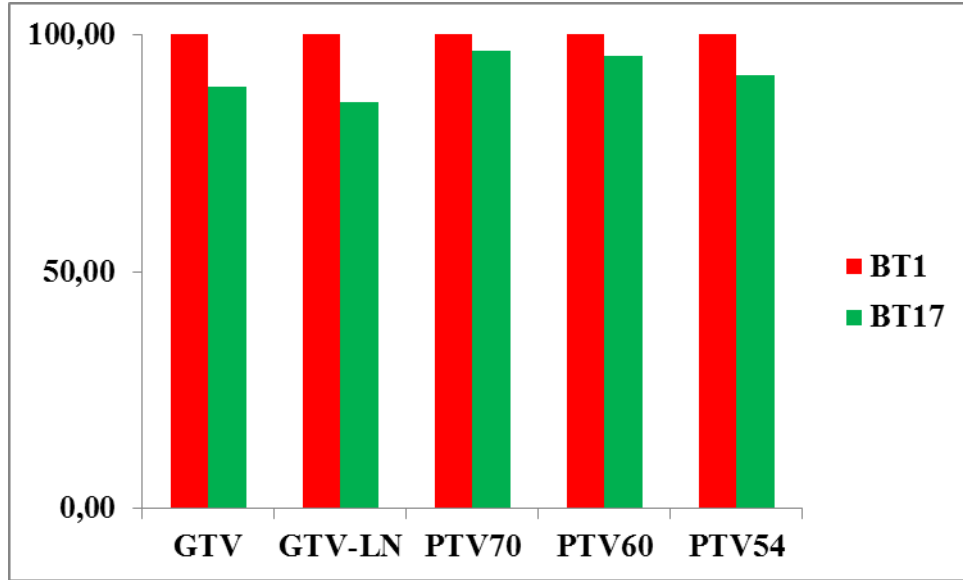
alınarak Tablo 4-7’de gösterilmektedir. 1. ve 17. fraksiyonlar için hacim değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-7’de farklı BT’lerdeki hedef hacimlerin yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-7: Hedef hacimlerin iki BT görüntüsündeki ortalama değerleri

	BT ₁ cm ³	BT ₁₇ cm ³	BT ₁₋₁₇ (p)
GTV	22,77±18,42	20,27±17,82	0,017
GTV-LN	16,78±18,91	14,38±18,27	0,008
PTV70	292,86±155,18	282,82±155,26	0,008
PTV60	167,78±132,20	160,36±123,64	0,021
PTV54	298,06±115,60	272,80±110,49	0,008

±: standart sapma

$p < 0,05$: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-7: Hedef hacimlerin 1. ve 17. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimleri

Tablo 4-7 ve Şekil 4-7 incelendiğinde, hedef hacimlerin 17. fraksiyonda çekilen BT’de küçüldüğü görülmektedir. Küçülme miktarı GTV ve GTV-LN hacimlerinde PTV70, PTV60 ve PTV54 hacimlerine göre daha fazladır.

4.2.2. Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki değişimler

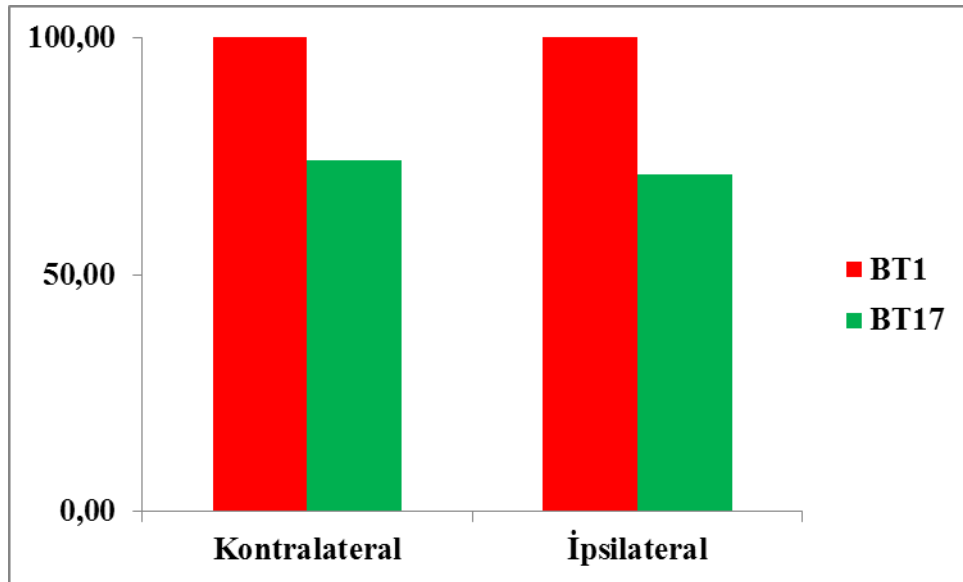
Tanımlanan kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin santimetreküp cinsinden ortalama değerleri hastaların 1. ve 17. fraksiyonları dikkate alınarak Tablo 4-8’de gösterilmektedir. 1. ve 17. fraksiyonlar için hacim değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-8’de farklı BT’lerdeki parotis hacimlerinin yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-8: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin iki BT görüntüsündeki ortalama değerleri

	BT ₁ cm ³	BT ₁₇ cm ³	BT ₁₋₁₇ (p)
Kontralateral parotis	21,54±7,02	15,99±4,75	0,008
İpsilateral parotis	21,89±6,21	15,54±4,66	0,011

±: standart sapma

$p < 0,05$: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-8: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin 1.ve 17. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimleri

Tablo 4-8 ve Şekil 4-8 incelendiğinde, parotis hacimlerinin 17. fraksiyonda çekilen BT’de küçüldüğü görülmektedir. Küçülme, kontralateral ve ipsilateral parotis

hacimlerinde benzerlik gösterse de hedef hacime yakınlığı olan ipsilateral parotis hacminde bir miktar daha fazladır.

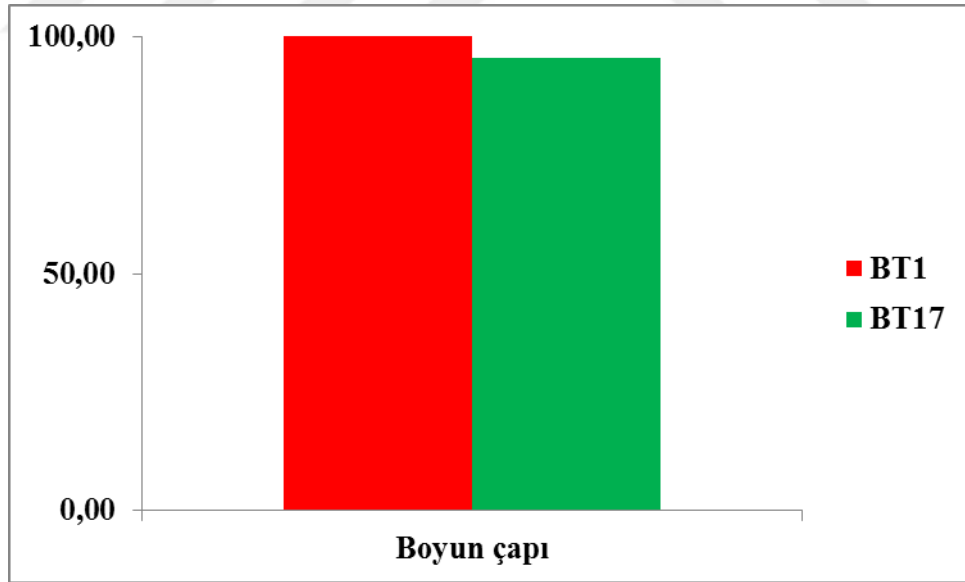
4.2.3. Hasta dış konturundaki değişimler

Çalışmada, tedaviye bağlı hastaların dış konturundaki değişimler servikal C4 seviyesindeki hasta kontur çapının ölçülmesi ile belirlendi. Boyun çapının santimetre cinsinden ortalama değerleri hastaların 1. ve 17. fraksiyonları dikkate alınarak Tablo 4-9'da gösterilmektedir. 1. ve 17. fraksiyonlar için çap değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-9'da farklı BT'lerdeki boyun çaplarının yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-9: Hasta boyun çaplarının iki BT görüntüsündeki ortalama değerleri

	BT ₁ cm	BT ₁₇ cm	BT ₁₋₁₇ (p)
Boyun çapı	12,45±1,42	11,87±1,44	0,008

±: standart sapma
p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-9: Boyun çaplarının 1. ve 17. fraksiyonlarda çekilmiş BT görüntülerindeki yüzde değişimi

Tablo 4-9 ve Şekil 4-9 incelendiğinde, boyun çaplarının 17. fraksiyonda çekilen BT'de ortalama %5 küçüldüğü görülmektedir.

4.2.4. Hedef hacim dozlarındaki değişimler

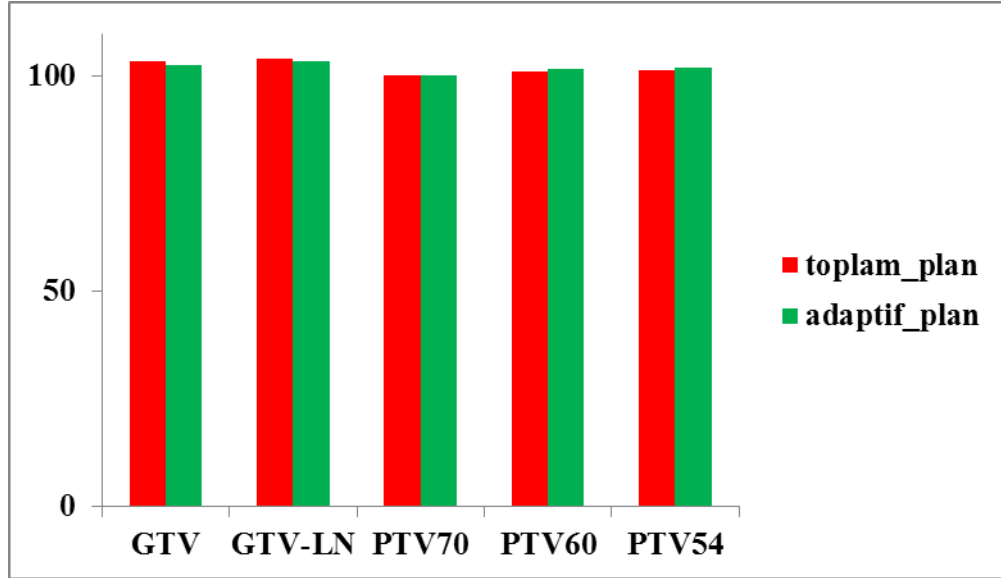
Tanımlanan GTV ve GTV-LN hacimlerinin %98'inin, PTV70, PTV60 ve PTV54 hacimlerinin %95'inin aldıkları dozların cGy cinsinden ortalama değerleri iki BT için hastaların toplam_plan ve adaptif planları dikkate alınarak Tablo 4-10'da gösterilmektedir. Hedef hacimdeki doz değişimleri için toplam_plan ve adaptif_plan'dan elde edilen doz değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-10'da farklı BT'lerdeki hedef hacim dozlarının yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-10: Hedef hacimlerin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri

2 BT	toplam_plan cGy	adaptif_plan cGy	p
GTV	7251,4±142,2	7179,5±120,5	0,008
GTV-LN	7275,8±91,4	7234,2±59,2	0,110
PTV70	7004,1±30,4	7006,1±37,6	0,514
PTV60	6064,3±86,9	6097,1±38,8	0,343
PTV54	5482,3±91,1	5516,3±61,4	0,155

±: standart sapma

$p < 0,05$: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-10: Hedef hacimlerin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri

Tablo 4-10 ve Şekil 4-10 incelendiğinde GTV hacmi haricinde toplam_plan ile adaptif_plan arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

4.2.5. Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki doz değişimleri

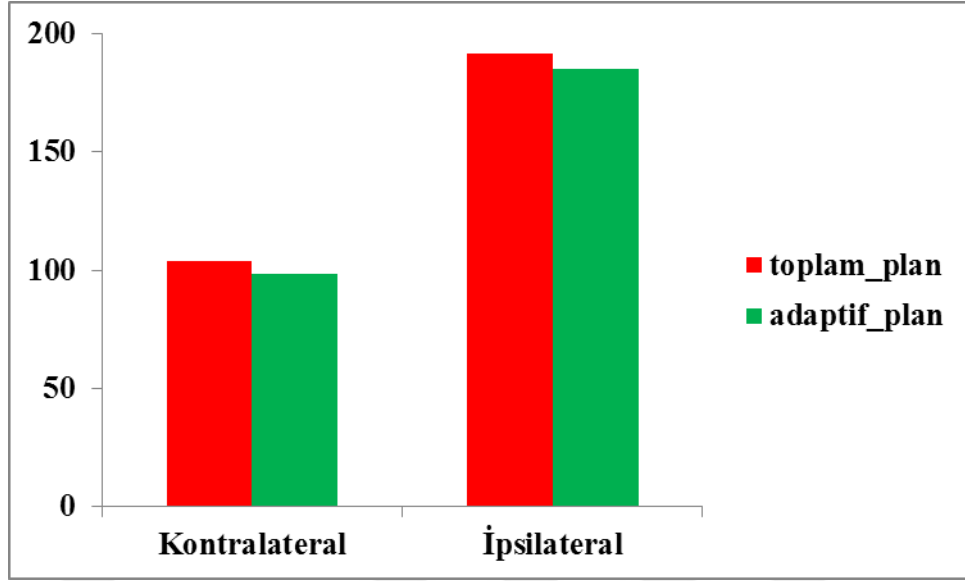
Tanımlanan kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin aldıkları dozların cGy cinsinden ortalama değerleri iki BT için hastaların toplam_plan ve adaptif planları dikkate alınarak Tablo 4-11’de gösterilmektedir. Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki doz değişimleri için toplam_plan ve adaptif_plan’dan elde edilen doz değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-11’de farklı BT’lerdeki parotis hacimlerinin aldıkları dozların yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-11: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri

2 BT	toplam_plan cGy	adaptif_plan cGy	p
Kontralateral parotis	2705,7± 233,9	2560,4± 228,2	0,008
İpsilateral parotis	4975,1± 1320,6	4813,6± 1311,5	0,015

±: standart sapma

$p < 0,05$: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-11: Kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri

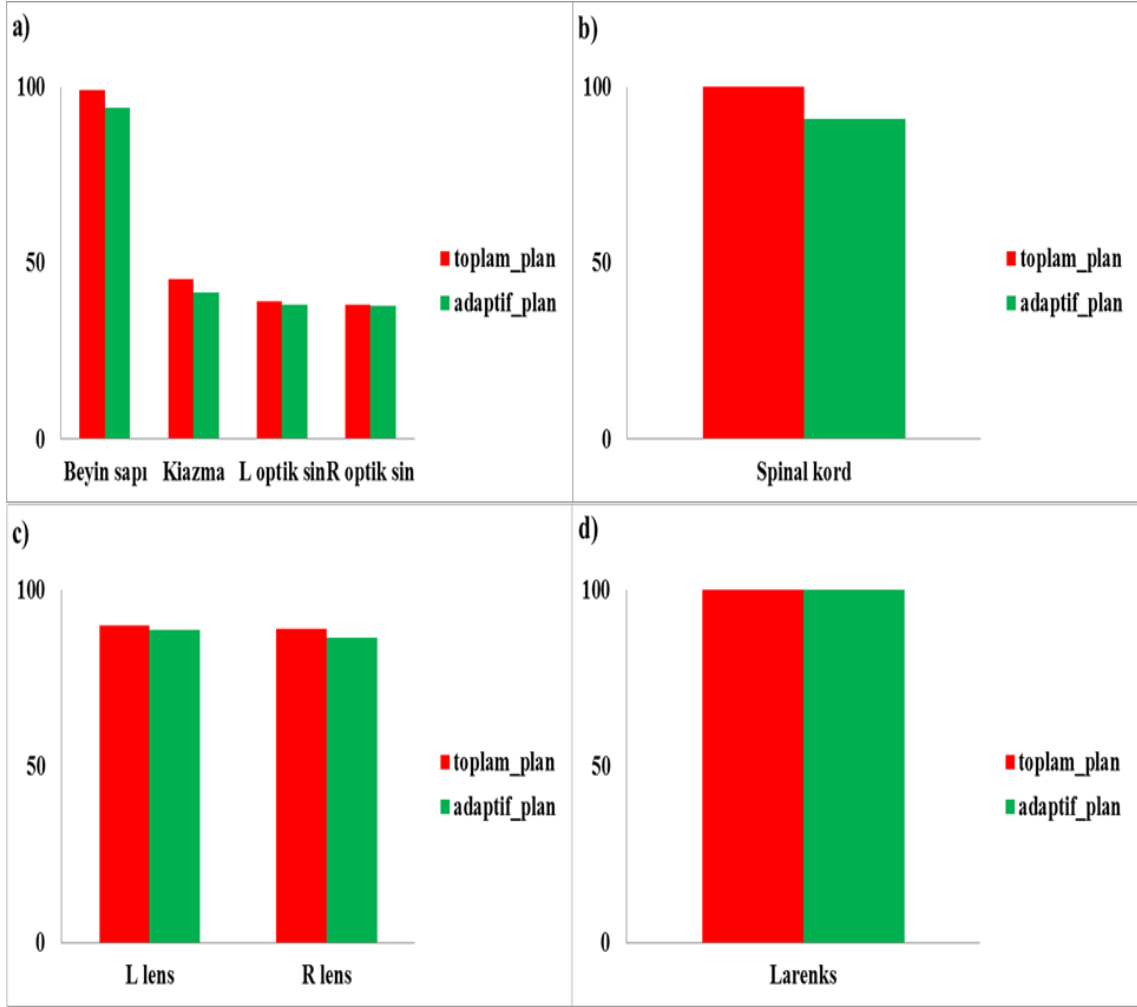
Tablo 4-11 incelendiğinde hastaların ilk planları ile tedaviye devam edilmesi halinde kontralateral ve ipsilateral parotis dozlarının her ikisinin de adaptif plana göre daha yüksek olacağı görülmektedir. Şekil 4-11’de kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin aldıkları dozlar parotis için doz sınır değeri olan 2600 cGy’e normalize edildiğinde adaptif_plan, toplam_plan’a kıyasla kontralateralde yaklaşık %6, ipsilateralde yaklaşık %3’lük doz düşüşü sağlamıştır.

4.2.6. Riskli organ hacimlerindeki doz değişimleri

Tanımlanan riskli organ hacimlerinde dozlar toplam_plan ve adaptif_plan için iki BT görüntüsü kullanılarak değerlendirildi. Beyin sapı, optik sinirler, optik kiazma ve spinal kord aldıkları maksimum dozlar; lensler ve larenks aldıkları mean dozlar üzerinden karşılaştırıldı. Tanımlanan riskli organ hacimlerinin aldıkları dozların cGy cinsinden ortalama değerleri hastaların toplam_plan ve adaptif planları dikkate alınarak Tablo 4-12’de gösterilmektedir. Riskli organ hacimlerindeki doz değişimleri için toplam_plan ve adaptif_plan’dan elde edilen doz değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-12’de farklı BT’lerdeki riskli organ hacimlerinin aldıkları dozların yüzde değişimleri grafik üzerinde görülmektedir.

Tablo 4-12: Riskli organ hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların ortalama değerleri

2 BT	toplam_plan cGy	adaptif_plan cGy	p
Beyin sapı	5352,2±249,8	5087,3±89,7	0,008
Spinal kord	4518,3±292,6	4088,3±124,9	0,008
Kiazma	2456,6±1774,0	2253,8±1565,7	0,021
L optik sinir	2107,9±1507,5	2064,4±1468,0	0,441
R optik sinir	2066,1±1428,5	2054,9±1431,7	0,678
L lens	449,7±182,5	443,3±168,4	0,528
R lens	445,2±181,6	432,9±153,1	0,477
Larenks	4510,7±299,8	4521,8±297,4	0,767
±: standart sapma			
<i>p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı</i>			



Şekil 4-12: Riskli organ hacimlerinin toplam_plan ve adaptif_plan ile aldıkları dozların yüzde değişimleri

Tablo 4-12 incelendiğinde adaptif_plan ile beyin sapı, kiazma, optik sinirler, spinal kord ve lens hacimlerinin dozlarında azalma görülmektedir. Larenks dozunda anlamlı bir değişim yoktur. Şekil 4-12a'da beyin sapı, kiazma ve optik sinirlerin aldığı doz değerleri doz sınırı olan 5400 cGy'e, Şekil 4-12b'de spinal kordun aldığı doz değerleri doz sınırı olan 4500 cGy'e, Şekil 4-12c'de lenslerin aldığı doz değerleri doz sınırı olan 500 cGy'e, Şekil 4-12d'de larenksin aldığı doz değerleri doz sınırı olan 4500 cGy'e normalize edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Nazofarenks kanseri, nazofarenks yüzeyini kaplayan epitel hücrelerden kaynaklanır ve orofarenks, hipofarenks, ağız boşluğu, gırtlak, sinüsler, tükürük bezleri, dil, dudak gibi baş-boyun kanserleri içinde en yaygın olanlardan biridir. İnsidansı ırk ve coğrafya gibi etkenlere bağlı olmakla birlikte cinsiyet ayrımı yapılmaksızın yılda yaklaşık olarak 1/100000'dir. Nazofarenks kanserinin erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla iki-üç kat daha fazladır. İnsidansı, 15-19 ve 50-60 yaş aralıklarında en yüksektir. İleri yaş hastalarda nüks riski artmakta, sağkalım oranı düşmektedir. Mortalite oranının en yüksek olduğu yaş grubu 85 yaş üzeridir. Nazofarenks kanseri Epstein Barr virüsü ile neredeyse %100 ilişki göstermektedir. Diğer etiyolojik faktörlerin alanı kısmen bilinmektedir fakat yapılan çalışmalar nazofarenks karsinomunu transkripsiyonel olarak aktif Human Papilloma virüsü ile ilişkilendirmiştir. Nazofarenks kanserinin ileri evre prognozunun zayıf olmasının yanında, erken evrelerde tedavi edilebilme potansiyeli bulunmaktadır (80, 81, 82).

Nazofarenksin derin yerleşimi ve kritik organlara olan anatomik yakınlığı nedeniyle, nazofarenks kanserinde radikal cerrahi rezeksiyon oldukça zordur. Cerrahi işlemin rolü, histolojik doğrulama için biyopsi ve tekrar eden hastalığın salvaj tedavisi ile sınırlıdır. Metastazi bulunmayan nazofarenks kanseri hastalarında, tümörün karmaşık anatomik yapısı ve lokasyonu, yüksek radyoduyarlılığı nedeniyle radyoterapi primer tedavidir. Görüntüleme ve radyoterapideki teknolojik gelişmeler, nazofarenks kanserinde hedef hacimlerin daha iyi tanımlanmasına ve daha konformal ışınlanmasına olanak sağlamakla birlikte çevre sağlıklı dokuların tedavi sırasında zarar görme riskini azaltmaktadır (83, 84, 85).

Doksanlı yılların başına kadar nazofarenks kanseri tedavisinde radikal radyoterapi iki boyutlu radyoterapi teknikleri kullanılarak uygulanmıştır. Takip eden yıllarda riskli normal dokuların daha iyi korunduğu üç boyutlu konformal radyoterapi teknikleri kullanılmıştır. Bilgisayar ve lineer hızlandırıcı cihazlarındaki teknolojik gelişmeler sonucunda nazofarenks kanseri tedavisi için birincil teknikler tersten planlama algoritmalarının kullanıldığı yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleri (IMRT, VMAT, Hibrid, IGRT) olmuştur. Yoğunluk ayarlı radyoterapi, MLC şekillendirmesi ile ışın alanlarının modifikasyonuna izin verir. Böylece hedef hacimlere verilen yüksek

dozlarda dahi, yüksek konformite sayesinde, sağlıklı dokular en iyi şekilde korunmaktadır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi, düşük toksisite ile yüksek lokal ve bölgesel kontrol sağlayarak nazofarenks kanseri tedavisinde standart teknik olarak kabul edilmektedir (86, 87).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerinin başarısı tedavinin doğru biçimde uygulanabilmesine bağlıdır. Geliştirilen radyoterapi teknikleri sonucu hedef hacimlere verilen marjların küçülmesi ile tedavi doğruluğunun önemi daha da artmıştır. Tedavi sürecinde, ışınlanacak hedefte meydana gelebilen boyut ve pozisyon değişiklikleri tanımlanan dozun hedefe tam olarak verilememesi, sağlıklı dokuların yeterince korunamaması gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Bu durum, özellikle nazofarenks kanserindeki gibi hayati organlara yakınlığı bulunan tümörlerin radyoterapisinde büyük önem taşımaktadır. Radyoterapinin uygulandığı bölgedeki değişimleri hesaba katarak planlanan ve uygulanan tedavi arasında oluşabilecek dozimetrik farklılıkları en aza indiren yöntem adaptif radyoterapi (ART) tekniğidir. ART, tedavi sırasında bir veya daha fazla plan kullanarak morfolojik değişiklikleri ve varsa hasta setup'ına bağlı belirsizlikleri düzeltmek için kullanılır. Görüntüleme, bu değişiklikleri tespit etmek ve tedavi planını buna göre değiştirmek için kullanılır. Adaptif plan modifikasyonu, hastaya daha önce verilen doz dağılımlarındaki kusurların, hastada meydana gelen anatomik değişimlerin, hasta pozisyonundaki setup kaynaklı değişimlerin elde edilen yeni BT görüntülerinin üzerinde değerlendirilmesi sonucunda, ihtiyaç duyulması halinde yapılır. Schwartz ve ark. (72) adaptif radyoterapi tekniğini, tümör küçülmesi, kilo kaybı, internal hareketler gibi anatomik değişikliklerin, hipoksi gibi tümör biyolojisinde meydana gelen değişikliklerin hesaba katılarak radyoterapi planının yeniden hazırlandığı bir yaklaşım olarak tanımlamışlardır. Brown ve ark. (88), tedavi planlarındaki değişimlerin nedeninin, genellikle kilo kaybına bağlı olarak sabitleme maskelerinde meydana gelen boşlukların oluşturduğu hasta sabitleme belirsizliği olduğunu açıklamışlardır. Barker ve ark. (14) baş-boyun kanseri için fraksiyone radyoterapi sırasında meydana gelen hacimsel ve geometrik değişikliklerin incelendiği çalışmalarında, GTV hacminin tedavi sonunda %69,5 (%9,9-91,9) küçüldüğünü ve GTV hacmindeki küçülmenin asimetric olduğu belirtmişlerdir. ART, hastaların kontrol BT'lerinin çekilmesi ve yeniden radyoterapi planlarının hazırlanması bakımından zaman alıcı ve iş yükünü artırıcı bir teknik olmasına karşın uygulanmasının gerekli olduğu hasta gruplarında tedavi doğruluğunu önemli ölçüde etkilemektedir.

Bu çalışmada, radyoterapi tedavisi gören nazofarenks kanseri 20 hastanın radyoterapi tedavileri süresince ilk çekilen BT görüntüleri üzerine tanımlanan hedef ve sağlıklı doku hacimlerindeki değişimler, 10 hastalık ilk grupta 11. ve 21. fraksiyonlarda çekilen kontrol BT'lerinde, diğer 10 hastalık ikinci grupta ise 17. fraksiyonda çekilen kontrol BT'lerinde gözlemlendi. Tüm hastalar için, adaptif ve adaptif olmayan radyoterapi tedavilerinde tanımlanan hedef ve sağlıklı doku hacimlerinin, hacim ve doz değişimleri karşılaştırıldı. Kontrol BT'leri üzerine hazırlanan adaptif planlar ile adaptif radyoterapinin dozimetrik etkileri her iki grup için araştırıldı. Çalışmada, hazırlanan planlar arasında en optimal HI (0'a en yakın) ve CI (1'e en yakın) değerlerine sahip olanlar kullanıldı.

Üç BT görüntüsüne sahip ilk hasta grubu için hedef hacim değişimleri incelendiğinde, ortalama GTV hacimleri 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için sırasıyla $9,27 \pm 6,10 \text{ cm}^3$, $8,51 \pm 5,70 \text{ cm}^3$ ve $7,67 \pm 5,51 \text{ cm}^3$ 'tür; GTV hacimleri için yüzde değişimler, BT_{1-11} (-%8,19), BT_{1-21} (-%17,25) ve BT_{11-21} (-%9,87) şeklindedir ve tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama GTV-LN hacimleri 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için sırasıyla $15,17 \pm 19,62 \text{ cm}^3$, $12,19 \pm 18,71 \text{ cm}^3$ ve $10,87 \pm 16,18 \text{ cm}^3$ 'tür; GTV-LN hacimleri için yüzde değişimler BT_{1-11} (-%19,63), BT_{1-21} (-%28,35) ve BT_{11-21} (-%10,84) şeklindedir ve BT_{11-21} haricinde farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama PTV70 hacimleri 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için sırasıyla $217,83 \pm 121,27 \text{ cm}^3$, $212,87 \pm 120,78 \text{ cm}^3$ ve $205,90 \pm 112,08 \text{ cm}^3$ 'tür; PTV70 hacimleri için yüzde değişimler, BT_{1-11} (-%2,28), BT_{1-21} (-%5,48) ve BT_{11-21} (-%3,27) şeklindedir ve tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama PTV60 hacimleri 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için sırasıyla $162,93 \pm 134,54 \text{ cm}^3$, $156,65 \pm 127,18 \text{ cm}^3$ ve $153,76 \pm 124,86 \text{ cm}^3$ 'tür; PTV60 hacimleri için yüzde değişimler, BT_{1-11} (-%3,85), BT_{1-21} (-%5,63) ve BT_{11-21} (-%1,84) şeklindedir ve BT_{11-21} haricinde farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama PTV54 hacimleri 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için sırasıyla $319,68 \pm 138,91 \text{ cm}^3$, $307,09 \pm 135,56 \text{ cm}^3$ ve $292,73 \pm 120,81 \text{ cm}^3$ 'tür; PTV54 hacimleri için yüzde değişimler, BT_{1-11} (-%3,94), BT_{1-21} (-%8,43) ve BT_{11-21} (-%4,67) şeklindedir ve tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

İki BT görüntüsüne sahip ikinci hasta grubu için hedef hacim değişimleri incelendiğinde, ortalama GTV hacimleri 1. ve 17. fraksiyonlar için sırasıyla $22,77 \pm 18,42 \text{ cm}^3$ ve $20,27 \pm 17,82 \text{ cm}^3$ 'tür; GTV hacimleri için yüzde değişimler, BT_{1-17}

(-%10,98) şeklindedir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama GTV-LN hacimleri 1. ve 17. fraksiyonlar için sırasıyla $16,78 \pm 18,91 \text{ cm}^3$ ve $14,38 \pm 18,27 \text{ cm}^3$ 'tür; GTV-LN hacimleri için yüzde değişimler, BT_{1-17} (-%14,30) şeklindedir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama PTV70 hacimleri 1. ve 17. fraksiyonlar için sırasıyla $292,86 \pm 155,18 \text{ cm}^3$ ve $282,82 \pm 155,26 \text{ cm}^3$ 'tür; PTV70 hacimleri için yüzde değişimler, BT_{1-17} (-%3,42) şeklindedir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama PTV60 hacimleri 1. ve 17. fraksiyonlar için sırasıyla $167,78 \pm 132,20 \text{ cm}^3$ ve $160,36 \pm 123,64 \text{ cm}^3$ 'tür; PTV60 hacimleri için yüzde değişimler, BT_{1-17} (-%4,42) şeklindedir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama PTV54 hacimleri 1. ve 17. fraksiyonlar için sırasıyla $298,06 \pm 115,60 \text{ cm}^3$ ve $272,80 \pm 110,49 \text{ cm}^3$ 'tür; PTV54 hacimleri için yüzde değişimler, BT_{1-17} (-%8,47) şeklindedir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gai ve ark. (89), nazofarenks kanseri tanımlı hastalarda yeniden BT çekimi ve yeniden planlamanın gerekliliğini araştırdıkları çalışmalarında, GTV hacimlerinin küçüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışma, 13 hasta ile yapılmış ve 11 hastada 21. fraksiyondan önce GTV hacmi %50'den fazla küçülmüştür. Yang ve ark. (90), nazofarenks kanserinin IMRT tedavisinde parotis hacimlerinin hacimsel ve geometrik değişimlerini inceledikleri çalışmalarında, gross tümör hacimlerinin $5,1 \text{ cm}^3$ ile $21,4 \text{ cm}^3$ (medyan $9,85 \text{ cm}^3$) arasında küçüldüğünü, bu durumun %23,0 ile %58,2'lik bir yüzde değişim olduğunu bildirmişlerdir. Bhide ve ark. (91), baş-boyun kanseri olan hastaların IMRT ile tedavilerinde, haftalık tanımlanan hedef ve riskli organ hacimlerinin hacim ve dozimetrik değişikliklerini inceledikleri prospektif çalışmalarında, tanımladıkları iki klinik hedef hacim, CTV1 ve CTV2'nin hacimsel değişimini 2. hafta çekilen BT'de gözlemlediklerini belirtmişlerdir. CTV1 ve CTV2 için gözledikleri hacimsel küçülme sırasıyla, %3,2 ve %10'dur. Mahmoud ve ark. (92), baş-boyun kanseri olan hastalarda adaptif radyoterapi ihtiyacını öngörecektir parametreleri belirlemeye çalıştıkları araştırmalarında, yüksek riskli CTV ve düşük riskli CTV hacimlerinde küçülmeyi sırasıyla 3. hafta için %7,2 (%3- %18) ve %4,1 (%15- %18), 6. hafta için %12,8 (%7- %29) ve %7,9 (%3- %17) olarak bulmuşlardır. Chitapanarux ve ark. (93), lokal ileri nazofarenks kanseri tanımlı 17 hasta için adaptif IMRT protokolünün dozimetrik faydalarını araştırmışlardır. Çalışmalarında, 17. fraksiyonda çekilen ikinci BT görüntülerinde GTV, CTV70, CTV59,4 ve CTV54 hedef hacimlerinin sırasıyla %18,4, %7,4, %3,7 ve %14,3 oranında istatistiksel olarak anlamlı şekilde

küçüldüklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, her iki grup için hedef hacimler incelendiğinde, tanımlanan tüm hacimlerde azalma görülmektedir. İki grupta da en fazla yüzde değişim GTV-LN hacimlerinde olmaktadır. İlk grupta, BT₁₋₂₁ arasındaki hedef hacim değişimleri, PTV54 hacmi haricinde, ikinci gruptaki BT₁₋₁₇ değişimlerinden yüksektir. Hedef hacimler için 21. fraksiyonda görülen hacimsel değişim, küçülmenin 17. fraksiyondan sonra da devam ettiğini göstermektedir.

Üç BT görüntüsüne sahip ilk hasta grubu için kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki değişimler incelendiğinde, ortalama kontralateral parotis hacimleri 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için sırasıyla $27,36 \pm 8,97 \text{ cm}^3$, $25,82 \pm 8,37 \text{ cm}^3$ ve $23,72 \pm 8,33 \text{ cm}^3$ 'tür; kontralateral parotis hacimleri için yüzde değişimler, BT₁₋₁₁ (-%5,62), BT₁₋₂₁ (-%13,30) ve BT₁₁₋₂₁ (-%8,13) şeklindedir ve BT₁₋₁₁ haricinde farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama ipsilateral parotis hacimleri 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için sırasıyla $28,68 \pm 9,23 \text{ cm}^3$, $26,06 \pm 7,68 \text{ cm}^3$ ve $23,05 \pm 8,24 \text{ cm}^3$ 'tür; ipsilateral parotis hacimleri için yüzde değişimler, BT₁₋₁₁ (-%9,13), BT₁₋₂₁ (-%19,63) ve BT₁₁₋₂₁ (-%11,55) şeklindedir ve tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

İki BT görüntüsüne sahip ikinci hasta grubu için kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerindeki değişimler incelendiğinde, ortalama kontralateral parotis hacimleri 1. ve 17. fraksiyonlar için sırasıyla $21,54 \pm 7,02 \text{ cm}^3$ ve $15,99 \pm 4,75 \text{ cm}^3$ 'tür; kontralateral parotis hacimleri için yüzde değişimler, BT₁₋₁₇ (-%25,68) şeklindedir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama ipsilateral parotis hacimleri 1. ve 17. fraksiyonlar için sırasıyla $21,89 \pm 6,21 \text{ cm}^3$ ve $15,54 \pm 4,66 \text{ cm}^3$ 'tür; ipsilateral parotis hacimleri için yüzde değişimler, BT₁₋₁₇ (-%28,98) şeklindedir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Dewan ve ark. (94), lokal ileri baş-boyun kanseri hastalar için adaptif radyoterapinin dozimetrik etkilerini inceledikleri çalışmalarında, ipsilateral ve kontralateral parotis hacimlerinin tedavi başlangıcından itibaren 4. haftada $\%33,65 \pm 13,04$ ve $\%31,06 \pm 18,75$ küçüldüğünü bildirmişlerdir. Lu ve ark. (95), nazofarenks kanseri hastalar için helikal tomoterapi ile IMRT tedavilerinde hedef ve riskli organ hacimlerindeki değişimleri inceledikleri çalışmalarında, sol ve sağ parotis hacimlerinin 20. fraksiyonda çekilen yeni BT'lerinde $\%35,5$ ve $\%36,8$ oranında küçüldüğünü gözlemlemişlerdir. Cao ve ark. (96), nazofarenks kanseri 15 hastanın radyoterapisinde IMRT tekniğini uygulamış ve tedavinin 25. fraksiyonunda yeni BT

çekmişlerdir. Parotis hacimlerinde $0,13- 23,8 \text{ cm}^3$ azalma ve oransal olarak ilk hacimlerinden %55 küçülme bildirmişlerdir. Ren ve ark. (97), nazofarenks kanseri tedavisi gören 35 hastada IMRT tekniğini kullanmış ve parotis hacimlerindeki değişimleri incelemiştir. Tedavi sonunda, başlangıca göre sol ve sağ parotislere sırasıyla, %29,47 ve %24,47'lik bir oransal küçülme bulmuşlardır. Tedavilerin 16. fraksiyonunda ise küçülme oranının maksimuma ulaştığını bildirmişlerdir. Wang ve ark. (98), baş-boyun radyoterapisinde parotis hacimleri için ilk üç haftadaki hacimsel değişimin son üç haftaya oranla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ortalama küçülme ilk ve son üç hafta için sırasıyla, %20,01 ve %8,57'dir. Bhide ve ark. (91), baş-boyun kanseri hastalarda hedef ve riskli organ hacimlerinin IMRT tedavisi sırasındaki değişimlerini haftalık olarak gözlemlemişler ve ipsilateral parotis hacimlerindeki oransal azalmanın kontralateral parotis hacimlerine kıyasla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalar, parotis hacimlerinde tedavinin ilk 3-4 haftasında küçük değişimler olduğunu (99, 100), 5. haftadan sonra ise hacmin sabit kalma eğilimi gösterdiğini bildirmektedir. (91, 101). Çalışmamızda her iki grup için kontralateral ve ipsilateral parotis hacimleri incelendiğinde, tümünde azalma görülmektedir. Gruplar ayrı olarak incelendiğinde azalma lineerdir, fakat ikinci grupta 17. fraksiyonda parotis hacimlerinde meydana gelen oransal değişim ilk grupta 21. fraksiyondakinden fazladır. Her iki grupta da ipsilateral parotis hacminde yüzde azalma daha fazladır. Ipsilateral parotisin yüksek doz tanımlanan hedeflere yakın komşuluğunun hacimsel azalmayı artırdığı düşünülmektedir.

Üç BT görüntüsüne sahip ilk hasta grubu için boyun çaplarındaki değişimler incelendiğinde, ortalama boyun çapı değerleri 1., 11. ve 21. fraksiyonlar için sırasıyla $13,92 \pm 1,91 \text{ cm}$, $13,77 \pm 1,82 \text{ cm}$ ve $13,15 \pm 1,62 \text{ cm}$ 'dir; boyun çapları için yüzde değişimler, BT_{1-11} (-%1,09), BT_{1-21} (-%5,53) ve BT_{11-21} (-%4,48) şeklindedir ve BT_{1-11} haricinde farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

İki BT görüntüsüne sahip ikinci hasta grubu için boyun çaplarındaki değişimler incelendiğinde, ortalama boyun çapı değerleri 1. ve 17. fraksiyonlar için sırasıyla $12,45 \pm 1,42 \text{ cm}$ ve $11,87 \pm 1,44 \text{ cm}$ 'dir; boyun çapları için yüzde değişimler, BT_{1-17} (-%4,63) şeklindedir ve farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ahn ve ark. (74), 33 fraksiyon yoğunluk ayarlı radyoterapi uyguladıkları baş-boyun kanseri hastalarında, servikal C4 seviyesinde boyun çapındaki azalma ile kilo

kaybı ve fraksiyon sayısı arasında Pearson korelasyon faktörünü sırasıyla 0,49 (orta korelasyon) ve 0,69 (yüksek korelasyon) olarak bulmuşlardır. Lu ve ark. (95), aksiyel kafa çapını kulakların bilateral anterior sınır çizgisi ile atlasın anterior kemerinin ilk kesiti arasında tanımlamışlar ve 20. fraksiyonda çekilen ikinci BT'de kafa çapında %9,39 (medyan %9,1) küçülme bildirmişlerdir. Barker ve ark. (14) çalışmalarında, hastalardaki kilo kaybının medyan değerini %7,1 olarak açıklamıştır. Hastaların dış konturundaki değişim için C2 vertebra ve kafa tabanı seviyelerini referans almışlardır. Kilo kaybı ile hasta dış konturundaki değişim arasında Spearman korelasyon katsayılarını C2 vertebra ve kafa tabanı seviyesi için sırasıyla, $r=0,917$ ve $r=0,936$ olarak bildirmişlerdir ($r=0,8-1,0$: *yüksek korelasyon*). Çalışmamızda, her iki grup için de hastaların C4 vertebra seviyesinde boyun çaplarında azalma vardır. Azalma lineerdir ve azalma yüzdeleri ileri fraksiyonlarda daha yüksektir. Hastaların ilerleyen fraksiyonlarda kilo kayıplarının artması ve hedef hacimlerdeki küçülmeler boyun çaplarındaki yüzde azalmayı açıklamaktadır. GTV ve GTV-LN hacimleri ile boyun çapı arasındaki ilişki Pearson korelasyon yöntemi ile incelendiğinde ilk grup için sırasıyla, $r=0,954$ ve $r=0,851$; ikinci grupta ise her iki hacim için $r=1,0$ olarak bulunmuştur.

Üç BT görüntüsüne sahip ilk hasta grubu için hedef hacim dozlarındaki değişimler incelendiğinde, GTV hacimlerinin ortalama dozu toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $7160,8 \pm 57,1$ cGy ve $7161,8 \pm 60,7$ cGy'dir; GTV dozları yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan sonuçları toplam_plan'a göre %0,01 daha yüksektir, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. GTV-LN hacimlerinin ortalama dozu toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $7143,1 \pm 101,1$ cGy ve $7131,1 \pm 103,2$ cGy'dir; GTV-LN dozları yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan sonuçları toplam_plan'a göre %0,17 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. PTV70 hacimlerinin ortalama dozu toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $6944,2 \pm 68,2$ cGy ve $6999,7 \pm 14,3$ cGy'dir; PTV70 dozları yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan sonuçları toplam_plan'a göre %0,80 daha yüksektir, fark istatistiksel olarak anlamlıdır. PTV60 hacimlerinin ortalama dozu toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $6069,5 \pm 76,1$ cGy ve $6090,9 \pm 72,6$ cGy'dir; PTV60 dozları yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan sonuçları toplam_plan'a göre %0,35 daha yüksektir, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. PTV54 hacimlerinin ortalama dozu toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $5441,3 \pm 66,7$ cGy ve $5420,4 \pm 221,8$ cGy'dir; PTV54 dozları

yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan sonuçları toplam_plan'a göre %0,38 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İki BT görüntüsüne sahip ikinci hasta grubu için hedef hacim dozlarındaki değişimler incelendiğinde, GTV hacimlerinin ortalama dozu toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $7251,4 \pm 142,2$ cGy ve $7179,5 \pm 120,5$ cGy'dir; GTV dozları yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan sonuçları toplam_plan'a göre %0,99 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlıdır. GTV-LN hacimlerinin ortalama dozu toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $7275,8 \pm 91,4$ cGy ve $7234,2 \pm 59,2$ cGy'dir; GTV-LN dozları yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan sonuçları toplam_plan'a göre %0,57 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. PTV70 hacimlerinin ortalama dozu toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $7004,1 \pm 30,4$ cGy ve $7006,1 \pm 37,6$ cGy'dir; PTV70 dozları yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan sonuçları toplam_plan'a göre %0,03 daha yüksektir, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. PTV60 hacimlerinin ortalama dozu toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $6064,3 \pm 86,9$ cGy ve $6097,1 \pm 38,8$ cGy'dir; PTV60 dozları yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan sonuçları toplam_plan'a göre %0,54 daha yüksektir, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. PTV54 hacimlerinin ortalama dozu toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $5482,3 \pm 91,1$ cGy ve $5516,3 \pm 61,4$ cGy'dir; PTV54 dozları yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan sonuçları toplam_plan'a göre %0,62 daha yüksektir, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Jin ve ark. (102), nazofarenks kanseri için adaptif radyoterapiyi araştırdıkları çalışmalarında, PTV_{GTV} ve PTV_{CTV} olarak tanımladıkları hedef hacimlere sırasıyla 70 Gy ve 56 Gy dozları, iki ark alanına sahip VMAT radyoterapi planı ile vermişlerdir. Çalışmalarında 23. fraksiyonda kontrol BT'si çekilmiştir. PTV_{GTV} hacminin %95'i için ilk ve yeniden planlamada yüzde dozlarını sırasıyla $91,8 \pm 7,2$ ve $93,0 \pm 5,4$ ($p=0,66$); PTV_{CTV} hacminin %95'i için ilk ve yeniden planlamada yüzde dozlarını $98,4 \pm 1,3$ ve $98,7 \pm 1,2$ ($p=0,24$) olarak bulmuşlardır. Yeniden planlamanın hedef hacimlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim yaratmadığını bildirmişlerdir. Cheng ve ark. (103), IMRT tekniği ile tedavi gören nazofarenks kanseri hastalarda hacimsel ve dozimetrik değişimleri inceledikleri araştırmalarında, hastalar için 30 Gy ve 50 Gy doz aldıktan sonra yeniden plan hazırlamışlardır. Çalışmalarında, GTV hacimleri için 50 Gy doz sonrası hazırlanan yeni plandaki doz artışı ilk plana göre anlamlıdır; PTV

hacimlerinin D_{95} dozlarında bir miktar artış olsa da 30 ve 50 Gy sonrası hazırlanan planlar ile ilk planlar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Hansen ve ark. (104), IMRT ile tedavi görmekte olan baş-boyun kanseri hastalarda yeni BT çekerek oluşturdukları yeni planların, hedef ve riskli organ hacimleri üzerine dozimetrik etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarındaki hastaların %92'sinin tanımlanan PTV_{GTV} ve PTV_{CTV} hacimlerinde D_{95} doz değerlerinin, 0,8-6,3 Gy ve 0,2-7,4 Gy azaldığını rapor etmişlerdir. Zhao ve ark. (105) çalışmalarında, nazofaringeal karsinomlu hastalarda fraksiyone radyoterapi sırasında adaptif yeniden planlamanın potansiyel yararını araştırmayı ve klinik sonuca göre potansiyel avantajını modellemeyi amaçlamışlardır. Hazırlanan yeni planlarda CTV hacimlerinin aldığı dozlar anlamlı olarak azalırken, GTV hacimlerinin aldığı dozlardaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki her iki grup incelendiğinde, tanımlanan hedef hacimlerin aldıkları dozlar arasında toplam_plan ve adaptif_plan için 1. gruptaki PTV_{70} ve 2. gruptaki GTV haricinde anlamlı bir fark bulunmamaktadır. PTV_{70} ve GTV hacimleri için farklar istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen doz değerleri birbirine oldukça yakındır. Gerek toplam_plan, gerek adaptif_plan'da birincil amaç tanımlanan dozları hedefe verebilmek olduğu için, hazırlanan planlarda izodozlar hedef hacimlerin doz kriterlerini sağlayacak şekilde seçilmiştir. Hedef hacimlerin tanımlı dozları alabilmesinde konturlama önemli bir etkidir. Hasta dış konturundaki değişimler gerek çalışmamızda gerekse literatürde araştırılmıştır; hedef hacimlerin tanımlanması sonrasında dış kontur değişimleri hedef hacimlerin alacakları dozları etkileyebilmektedir.

Üç BT görüntüsüne sahip ilk hasta grubu için kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin aldıkları dozların değişimleri incelendiğinde, kontralateral parotis hacimlerinin mean doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $2646,1 \pm 369,8$ cGy ve $2400,6 \pm 381,7$ cGy'dir; kontralateral parotis dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %9,27 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlıdır. İpsilateral parotis hacimlerinin mean doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $4140,7 \pm 1524,8$ cGy ve $3896,6 \pm 1622,4$ cGy'dir; ipsilateral parotis dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %5,89 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

İki BT görüntüsüne sahip ikinci hasta grubu için kontralateral ve ipsilateral parotis hacimlerinin aldıkları dozların değişimleri incelendiğinde, kontralateral parotis hacimlerinin mean doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $2705,7 \pm 233,9$ cGy ve $2560,4 \pm 228,2$ cGy'dir; kontralateral parotis dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %5,37 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlıdır. İpsilateral parotis hacimlerinin mean doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $4975,1 \pm 1320,6$ cGy ve $4813,6 \pm 1311,5$ cGy'dir; ipsilateral parotis dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %3,24 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yao ve ark. (106), nazofarenks kanserinde parotis koruması temelli adaptif radyoterapi için yeniden planlama kriterlerini tanımlamaya çalıştıkları araştırmalarında, 8 farklı fraksiyonda 50 hasta için parotis dozlarını incelemişlerdir. Yeniden planlamanın yapılmadığı araştırmada mevcut radyoterapi planı ile tedaviye devam edilmesi halinde 8 farklı fraksiyon için (her 5 fraksiyonda bir kontrol) parotis mean dozundaki ortalama artışı %22,13 olarak bildirmişlerdir. Bhide ve ark. (91), çalışmaları süresince parotis mean dozlarının arttığını fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, ipsilateral parotis mean dozlarının kontralaterale kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. İpsilateral mean dozlarının, 4. ve 5. haftada hazırlanan ilk planlardakine kıyasla sırasıyla, 2,7 Gy ve 2,8 Gy artış gösterdiğini raporlamışlardır. Jin ve ark. (102), çalışmalarındaki yeni planlarda ilk planlara kıyasla sol ve sağ parotis mean dozlarının sırasıyla, 62,5 cGy ($p=0,05$) ve 67,3 cGy ($p=0,02$) azaldığını bildirmişlerdir. Castelli ve ark. (107), baş-boyun kanserinde adaptif radyoterapinin parotis koruması ve ağız kuruluğu riskini düşürmesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında, 15 baş-boyun kanseri hastasına 70 Gy dozu, IMRT tekniği kullanılarak vermişlerdir. Tanımladıkları parotis hacimlerinin %74'ünün, tedavi sonunda ilk BT görüntülerine kıyasla CTV hacmine doğru ortalama 4,3 mm yaklaştığını, bunun sonucu olarak parotislerde %59 oranında fazla doz tespit ettiklerini, parotislerde mean dozun ortalama 3,7 Gy arttığını bildirmişlerdir. Adaptif planlama ile parotis mean dozunu ortalama 5,1 Gy düşürdüklerini ve bunun sonucu olarak NTCP modele göre ağız kuruluğu riskini %11 oranında azalttıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki her iki grup incelendiğinde, adaptif_plan, kontralateral ve ipsilateral parotislerin her ikisi için de adaptif olmayan toplam_plan'a kıyasla istatistiksel olarak anlamlı doz düşüşü sağlamaktadır. Dozlardaki azalış, yüzde olarak, kontralateral parotis hacminde daha fazladır. En fazla düşüş %9,27

ile ilk gruptaki kontralateral parotis dozunda görülmektedir; üç BT görüntüsü ile hazırlanan adaptif planlar, iki BT görüntüsü ile hazırlananlara kıyasla daha iyi parotis koruması sağlamıştır. Çalışmamızda uyguladığımız adaptif planlama yöntemi literatürdeki çalışmalar ile paralel sonuçlar vermektedir.

Üç BT görüntüsüne sahip ilk hasta grubu için riskli organ hacimlerindeki dozların değişimleri incelendiğinde, beyin sapı hacimlerinin maksimum doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $5052,4 \pm 284,1$ cGy ve $5017,4 \pm 208,4$ cGy'dir; beyin sapı dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %0,69 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Spinal kord hacimlerinin maksimum doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $4288,7 \pm 157,6$ cGy ve $4141,1 \pm 145,2$ cGy'dir; spinal kord dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %3,44 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kiazma hacimlerinin maksimum doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $1252,6 \pm 1043,2$ cGy ve $1456,3 \pm 1421,2$ cGy'dir; kiazma dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %16,26 daha yüksektir, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sol optik sinir hacimlerinin maksimum doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $811,6 \pm 654,8$ cGy ve $952,2 \pm 886,4$ cGy'dir; sol optik sinir dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %17,32 daha yüksektir, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sağ optik sinir hacimlerinin maksimum doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $819,6 \pm 636,1$ cGy ve $908,3 \pm 716,8$ cGy'dir; sağ optik sinir dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %10,8 daha yüksektir, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sol lens hacimlerinin mean doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $282,6 \pm 64,5$ cGy ve $277,7 \pm 67,3$ cGy'dir; sol lens dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %1,73 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sağ lens hacimlerinin mean doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $275,9 \pm 56,1$ cGy ve $274,2 \pm 61,5$ cGy'dir; sağ lens dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %0,61 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Larenks hacimlerinin mean doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $4431,6 \pm 308,9$ cGy ve $4338,5 \pm 274,7$ cGy'dir; larenks dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %2,10 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İki BT görüntüsüne sahip ikinci hasta grubu için riskli organ hacimlerindeki dozların değişimleri incelendiğinde, beyin sapı hacimlerinin maksimum doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $5352,2 \pm 249,8$ cGy ve $5087,3 \pm 89,7$ cGy'dir; beyin sapı dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %4,95 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Spinal kord hacimlerinin maksimum doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $4518,3 \pm 292,6$ cGy ve $4088,3 \pm 124,9$ cGy'dir; spinal kord dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %9,52 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kiazma hacimlerinin maksimum doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $2456,6 \pm 1774,0$ cGy ve $2253,8 \pm 1565,7$ cGy'dir; kiazma dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %8,25 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Sol optik sinir hacimlerinin maksimum doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $2107,9 \pm 1507,5$ cGy ve $2064,4 \pm 1468,0$ cGy'dir; sol optik sinir dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %2,06 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sağ optik sinir hacimlerinin maksimum doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $2066,1 \pm 1428,5$ cGy ve $2054,9 \pm 1431,7$ cGy'dir; sağ optik sinir dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %0,54 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sol lens hacimlerinin mean doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $449,7 \pm 182,5$ cGy ve $443,3 \pm 168,4$ cGy'dir; sol lens dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %1,41 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sağ lens hacimlerinin mean doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $445,2 \pm 181,6$ cGy ve $432,9 \pm 153,1$ cGy'dir; sağ lens dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %2,77 daha düşüktür, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Larenks hacimlerinin mean doz ortalaması toplam_plan ve adaptif_plan için sırasıyla $4510,7 \pm 299,8$ cGy ve $4521,8 \pm 297,4$ cGy'dir; larenks dozları, yüzde olarak incelendiğinde, adaptif_plan için toplam_plan'a göre %0,24 daha yüksektir, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bhide ve arkadaşları (91), beyin sapı ve spinal kord maksimum dozlarında, inceledikleri her hafta için bir önceki haftadan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını açıklamışlardır. Jin ve ark. (102), spinal kord ve beyin sapı maksimum dozlarında, yeniden planlama yapılması ve yapılmaması durumlarında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Wang ve ark. (108), nazofarenks kanserinde adaptif planlamayı, tedavinin 25. fraksiyonunda yeni BT üzerine yeniden planlama yaparak değerlendirmişler, spinal kord ve beyin sapı maksimum dozlarını yeni planlarda daha düşük bulduklarını açıklamışlardır. Deng ve ark. (109), nazofarenks kanseri radyoterapisinde adaptif planlamanın dozimetrik analizini yaptıkları çalışmalarında, adaptif yeniden planlama ile beyin sapı ve optik sinirlerde istatistiksel olarak anlamlı doz düşüşü olduğunu bildirmişlerdir. Kai ve ark. (110), rijit ve deforme edilebilir görüntü eşleştirmelerini radyoterapi gören nazofarenks kanseri hastalarda karşılaştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda, görüntü eşleştirmedeki doğruluğu, kümülatif doz değerlendirmesi için önemli olduğunu, her BT görüntüsünde farklı klinik hedef ve riskli organ hacmi olacağı için deforme edilebilir görüntü eşleştirme yönteminin seçilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte Poon ve ark (111), deforme edilebilir eşleştirmelerde, özellikle arka planı ile kontrast eksikliği bulunan (hava boşluğu; nazal kavite, paranazal sinüsler) küçük yapılar için eşleştirme hatalarının halen var olduğunu, bunun da hedef hacimler ve özellikle spinal kord ve optik organlar gibi riskli organ hacimlerinde dozimetrik hatalara neden olacağını rapor etmişlerdir. Hamming-Vrieze ve ark. (112), radyoterapi sırasında baş-boyun hastalarındaki GTV küçülmesini inceledikleri çalışmalarında, GTV için 3. ve 6. haftada çekilen MRI görüntülerinde sırasıyla ortalama, 0,3 cm ve 0,5 cm yer değişimi olduğunu ve bu durumun riskli organ dozlarını artırma potansiyeli olduğunu bildirmişlerdir. Barker ve ark. (14), GTV hacimlerinin radyoterapi sırasında küçüldüğünü ve bu küçülmenin genellikle asimetric olduğunu raporlamıştır. Çalışmalarında, yer değiştirme medyan değerini 3,3 mm (0-17,3 mm) olarak bildirmişlerdir. Ayrıca bu yer değiştirme ile kilo kaybı veya tedavi öncesi tümör hacmi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığını belirtmişlerdir. Mali (113), baş-boyun kanseri için adaptif radyoterapiyi araştırdığı çalışmasında, adaptif radyoterapinin etkinliğinin hastaya özgü araştırmalarda daha net ortaya çıkabileceğini bildirmektedir. Hansen ve ark. (104) da hastaların tek tek incelenmesi halinde, yeniden planlamalarda ilk planlara kıyasla hedef ve riskli organ hacimlerinde daha fazla dozimetrik farklılıklar çıkacağını açıklamaktadır. Çalışmamızdaki her iki grup incelendiğinde, riskli organ hacimlerinin aldıkları dozlar arasında toplam_plan ve adaptif_plan için 2. gruptaki beyin sapı, spinal kord ve kiazma hacimleri haricinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. İlk grupta beyin sapı, spinal kord ve kiazma hacimlerinin maksimum dozlarında düşüş vardır,

fakat toplam_plan ile adaptif plan arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmadaki tüm planlarda riskli organ hacimleri korunmaktadır, adaptif olarak hazırlanan planlarda bazı riskli organ hacimlerinin aldıkları dozların artmasındaki nedenlerden biri olarak hedef hacimlerdeki küçülmenin asimetrik olduğu düşünülmektedir.

Nazofarenks kanseri hastaları, 6-7 hafta süren IMRT tedavileri sırasında ortaya çıkan anatomik değişiklikler bakımından önemli bir grubu oluşturmaktadır. Adaptif radyoterapi, tedavide toksisitenin düşürülmesi, tümör kontrolünün artırılması için potansiyele sahiptir. Bununla birlikte adaptif radyoterapi, klinik uygulama, iş akışı ve kesin yöntem olma bakımından gelişim sürecinin başındadır. Adaptif radyoterapi, zaman alıcı ve emek yoğun bir yöntem olduğu için halen kliniklerde nazofarenks kanseri hastaları için yaygın olarak kullanılmamaktadır. Hangi hastada ne zaman ve ne durumda uygulanması gerektiği adaptif radyoterapiyi literatürdeki tüm çalışmalara rağmen halen aktif bir araştırma konusu yapmaktadır. Yapılan çalışmalar, önemli anatomik değişiklikleri ve uygulanacak yeni radyoterapi planından alınacak verimi hesaba katarak, adaptif radyoterapinin 15-25. fraksiyonlar arasında uygulanması gerektiğini bildirmektedir. Çalışmamızda da tanımlanan hedef ve riskli organ hacimlerindeki, hasta dış konturundaki değişimlerin 21. fraksiyonda da meydana geldiği görülmektedir. İkinci grupta, 17. fraksiyondaki parotis hacimlerindeki değişim adaptif radyoterapi için literatürde tavsiye edilen fraksiyon aralıklarını desteklemektedir. Hastaların 11. fraksiyonda çekilen BT görüntüleri incelendiğinde, özellikle parotis hacimleri ve C4 servikal seviyesindeki boyun çapı değerlerindeki değişimler 17. fraksiyonda çekilen BT görüntülerindeki değişimlere kıyasla daha azdır. İlk ve 11. fraksiyon BT görüntüleri karşılaştırıldığında, kontralateral parotis hacimleri ve boyun çapı değerleri için farklar istatistiksel olarak anlamlı değilken, 17. ve 21. fraksiyonlarda çekilen BT'lerde bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Hedef hacim değerleri ise 11. fraksiyondan sonra da fraksiyon sayısı ile lineer olarak azalmaktadır. Bu durumda, 11. fraksiyonda çekilen kontrol BT'leri, hastadaki anatomik değişimlerin devam etmesi nedeniyle adaptif radyoterapi kararının alınması bakımından yanıltıcı olabilmektedir ve hastaların ilerleyen fraksiyonlarda tekrar BT'lerinin çekilmesi gerekliliğini meydana getirebilir. Riskli organ hacimlerindeki değişimler bakımından 17. fraksiyon, hedef hacimlerdeki değişimler bakımından 21. fraksiyon önem taşımaktadır. Radyoterapi tedavisi sırasında hedef hacimlerdeki değişimlerin simetrik olmadığını ve bu hedef

hacimlerin kütle merkezlerinde kaymaların meydana gelebileceğini bildiren çalışmalar göz önüne alındığında, adaptif radyoterapi uygulaması için gerekli kontrol BT'sinin 17-21. fraksiyonlar arasında çekilmesi olası dozimetrik değişikliklerin yapılabilmesine olanak sağlayacaktır.

Adaptif radyoterapi, tedavinin daha doğru sürdürülmesi bakımından diğer radyoterapi tekniklerinden üstündür. Özellikle parotis hacimlerinin maruz kaldığı dozlar adaptif radyoterapi ile düşürülebilir ve hastaların hayat kaliteleri artırılabilir. Bununla birlikte, GTV hacimlerindeki değişimler CTV ve PTV hacimlerine yansıtılırsa, plan kalitelerinde artış sağlanabileceği gibi riskli organ hacimlerindeki dozlarda da düşüş sağlanabilir. Günümüzde adaptif radyoterapi ile ilgili güçlük çekilen konular, conebeam CT gibi anlık görüntü kaynaklarının görüntü kalitelerindeki yetersizlikler, otomatik segmentasyon algoritmalarının performanslarının istenen düzeyde olmaması, yeniden planlama stratejilerinin oluşturulmasındaki zorluklar ve bu stratejilere uygun kalite güvence prosedürlerinin belirlenmesidir.

Çalışmamızda, adaptif radyoterapinin, tedavi sırasında parotis hacimlerinin maruz kaldığı dozları düşürmede etkin olduğu, uygulanması için en uygun zamanın tedavinin 17-21. fraksiyonları arasında olduğu ve tedavilerin hasta bazlı değerlendirilmesi gerektiği sonuçlarına varılmıştır. 11. fraksiyonda çekilen BT görüntüleri, özellikle parotis hacimleri ve boyun çapı değerlerindeki değişimlerin ilerleyen fraksiyonlarda devam etmesi nedeniyle, adaptif radyoterapi kararı için yeterli bulunmamıştır. Adaptif radyoterapi, radyoterapi teknikerleri, medikal fizikçiler ve radyasyon onkologlarının iş yükünü, kliniğin sahip olduğu kaynakların kullanımını artırmaktadır; bununla birlikte, adaptif radyoterapinin sağlayacağı faydalar hesaba katılarak tekniğin uygulanabilirliği değerlendirilmelidir. Adaptif radyoterapi, halen gelişime açık bir araştırma konusudur. Özellikle görüntüleme teknolojileri ve planlama algoritmalarındaki ilerlemeler adaptif radyoterapinin gelişimine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dickson RI, Flores AD. Nasopharyngeal carcinoma: an evaluation of 134 patients treated between 1971- 1980. *Laryngoscope*. 1985; 95(3): 276-83.
2. Chan J, Bray F, McCarron P, et al. Nasopharyngeal carcinoma. In: *Pathology and genetics of head and neck tumours*. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005:85 – 97.
3. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn*. 2001 Feb;3(1): 1-10.
4. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; (3)65: 41–54.
5. Lee AW, Ng WT, Chan YH, et al. The battle against nasopharyngeal cancer. *Radiotherapy and oncology* 2012;104:272–8.
6. ICRU-50 1993. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements.
7. Cheng JC, Chao KS, Low D. Comparison of intensity Modulated radiation therapy (IMRT) treatment techniques for nasopharyngeal carcinoma. *International journal of cancer*. 2001;96(2):126–131.
8. Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, et al. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a Comparative Planning and Dosimetric Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2009;74(1):252–259.
9. Zhao N, Yang R, Jiang Y, et al. A hybrid IMRT/VMAT technique for the treatment of nasopharyngeal cancer. *BioMed research international*. 2015;2015:1-8.
10. Yoo DS, Wong TZ, Brizel DM. The role of adaptive and functional imaging modalities in radiation therapy: approach and application from a radiation oncology perspective. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 2010;31(6):444–61.
11. Li, XA. *Adaptive Radiation Therapy*. Boca Raton, FL: CRC, 2011.
12. Wu QJ, Li T, Wu Q and Yin FF. Adaptive radiation therapy: technical components and clinical applications. *Cancer journal*. 2011;17(3):182-9.
13. Timmerman RD, Xing L. *Image-guided and Adaptive Radiation Therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, 2010.

14. Barker JL, Garden AS, Ang KK, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/Linear Accelerator System. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;59:960-970.
15. Kupelian PA, Ramsey C, Meeks SL, et al. Serial megavoltage CT imaging during external beam radiotherapy for non-small-cell lung cancer: observations on tumor regression during treatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;63:1024-8.
16. Yan D, Lockman D, Brabbins D, et al. An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48:289-302.
17. Lee C, Langen KM, Lu W, Haimeri J, et al. Assessment of parotid gland dose changes during Head and Neck cancer radiotherapy using daily megavoltage computer tomography and deformable image registration. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;7:1563-1571.
18. O'Daniel JC, Garden AS, Schwartz DL, et al. Parotid gland dose in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: is what you plan what you get? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69:1290-6.
19. Perez CA, Brady LW, Halperin EC. 'Principles and practice of Radiation oncology' The fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.
20. IAEA. Podgorsak E.B. technical editor. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. Vienna; 2005.).
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394.
22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
23. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; 51:2130.

24. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132:1133.
25. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:633.
26. Busson P, Keryer C, Ooka T, Corbex M. EBV-associated nasopharyngeal carcinomas: from epidemiology to virus-targeting strategies. *Trends Microbiol.* 2004 Aug;12(8):356-60. doi: 10.1016/j.tim.2004.06.005. PMID: 15276610.
27. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Oct;15(10):1765-77. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0353. PMID: 17035381.
28. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842.
29. Lam KO, Lee AW, Choi CW, Sze HC, Zietman AL, Hopkins KI, Rosenblatt E. Global Pattern of Nasopharyngeal Cancer: Correlation of Outcome With Access to Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Apr 1;94(5):1106-12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.047. Epub 2015 Dec 14. PMID: 27026314.
30. Wee JT, Ha TC, Loong SL, Qian CN. Is nasopharyngeal cancer really a "Cantonese cancer"? *Chinese Journal of Cancer.* 2010 May;29(5):517-526. DOI: 10.5732/cjc.009.10329.
31. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):1012-1024. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00055-0. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26321262.
32. Mak HW, Lee SH, Chee J, Tham I, Goh BC, Chao SS, Ong YK, Loh KS, Lim CM. Clinical Outcome among Nasopharyngeal Cancer Patients in a Multi-Ethnic Society in Singapore. *PLoS One.* 2015 May 12;10(5):e0126108. doi: 10.1371/journal.pone.0126108. PMID: 25965270; PMCID: PMC4428880.
33. Xu ZJ, Zheng RS, Zhang SW, Zou XN, Chen WQ. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China in 2009. *Chin J Cancer.* 2013 Aug;32(8):453-60. doi: 10.5732/cjc.013.10118. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23863562; PMCID: PMC3845582.

34. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanseri İstatistikleri. Ankara, 2019, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf
35. Tsao SW, Yip YL, Tsang CM, Pang PS, Lau VM, Zhang G, Lo KW. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2014 May;50(5):330-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.02.006. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24630258.
36. Jacob, Chapter 7 - Head and neck, Editor(s): S. Jacob, Human Anatomy, Churchill Livingstone, 2008: 181-225.
37. MacComb WS, Fletcher GH: Cancer of the head and neck, Baltimore, Williams and Wilkins, 1967:154.
38. Leeman JE, Katabi N, Wong RJ, Lee NY, Romesser PB, 65 - Cancer of the Head and Neck, Editor(s): John E. Niederhuber, James O. Armitage, Michael B. Kastan, James H. Doroshow, Joel E. Tepper, Abelloff's Clinical Oncology (Sixth Edition), 2020, 999-1033.
39. Chong VFH, Fan YF, Mukherji SK, Chapter 13 - Malignancies of the Nasopharynx and Skull Base, Editor(s): David G. Bragg, Philip Rubin, Hedvig Hricak, Oncologic Imaging, Elsevier, 2002, 182-201, ISBN 9780721674940.
40. Romesser PB, Riaz N, Ho AL, Wong RJ, Lee NY, 68 - Cancer of the Head and Neck, Editor(s): John E. Niederhuber, James O. Armitage, James H. Doroshow, Michael B. Kastan, Joel E. Tepper, Abelloff's Clinical Oncology (Fifth Edition), 2014, 1037-1070, ISBN 9781455728657.
41. Perez CA, Brady LW, Principles and Practise of Radiation Oncology 3rd edition, Philadelphia. Lippincott-Raven;1998.
42. Brennan, B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J Rare Dis* 1, 23 (2006). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-23>.
43. 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)* Aug 1, 1998, 83(3):528-8.
44. Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN. Radyoterapinin Temel İlkeleri. Klinik Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul, TR 2006; 16-33.

45. Tabuchi K, Nakayama M, Nishimura B, Hayashi K, Hara A, "Early Detection of Nasopharyngeal Carcinoma", International Journal of Otolaryngology, vol. 2011, Article ID 638058, 6 pages, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/638058>.
46. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Practical Radiotherapy Planning Fourth Edition. Hodder Arnold, London; 2009.
47. Bucci MK, Bevan A, Roach M 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. CA Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):117-34. doi: 10.3322/canjclin.55.2.117. PMID: 15761080.
48. International Commission on Radiation Units and Measurements. Report No.62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), 1999.
49. Khan FM, Physics of Radiation Therapy, The 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
50. Hamilton CS, Ebert MA. Volumetric uncertainty in radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Sep;17(6):456-64. doi: 10.1016/j.clon.2005.03.014. PMID: 16149290.
51. Jen YM, Shih R, Lin YS, Su WF, Ku CH, Chang CS, Shueng PW, Hwang JM, Liu DW, Chao HL, Lin HY, Chang LP, Shum WY, Lin CS. 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 May;75(2):204-9. doi: 10.1016/j.radonc.2005.03.005. PMID: 15908027.
52. Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, Fass DE, Burman CM, Hunt MA, Mohan R, Brewster LJ, Ling CC, Fuks ZY. Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 Apr;20(4):823-33. doi: 10.1016/0360-3016(91)90030-8. PMID: 2004961.
53. Webb S. Intensity Modulated Radiation Therapy. Bristol and Philadelphia: Institute of Physics Publishing; 2001.
54. Çakır A, Bitişik Alan IMRT Planlamasında İki Farklı Kolimatör (X ve Y) Yönünün Birleşim Bölgesindeki Doz Dağılımına Etkisinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. İstanbul, 2010.

55. Gunderson LL, Tepper JE. Clinical Radiation Oncology Third Edition. Saunders, ELSEVIER; 2012.
56. Boyer AL, Butler EB, Petrillo TA, Engler MJ, Fraass B, Grant W et al. Intensity-modulated radiotherapy: Current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51(4): 880-914.
57. Court LE, Balter P, Mohan R. Principles of IMRT. In: Nishimura Y, Komaki R, eds. *Intensity Modulated Radiation Therapy*. Springer Japon; 2015; 15-42.
58. Schegel W, Bortfeld T, Grosu AL. *New Technologies in Radiation Oncology*. Verlag Berlin: Springer; 2006, 257-266.
59. Jothybasu KS, Bahl A, Subramani V, Rath GK, Sharma DN, Julka PK. Static versus dynamic intensity-modulated radiotherapy: Profile of integral dose in carcinoma of the nasopharynx. *J Med Phys*. 2009 Apr;34(2):66-72. doi: 10.4103/0971-6203.51932. PMID: 20098539; PMCID: PMC2805892.
60. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754. PMID: 20171502; PMCID: PMC4041542.
61. Webb S. IMRT delivery techniques. In: Bortfeld T, Ullrich RS, Neve W, Wazer DE, eds. *Image Guided IMRT*. Berlin-Heidelberg, Springer; 2006; 73-90.
62. Yu CX. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol*. 1995 Sep;40(9):1435-49. doi: 10.1088/0031-9155/40/9/004. PMID: 8532757.
63. Bortfeld T, Webb S. Single-Arc IMRT? *Phys Med Biol*. 2009 Jan 7;54(1):N9-20. doi: 10.1088/0031-9155/54/1/N02. Epub 2008 Dec 10. PMID: 19075362.
64. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*. 2008 Jan;35(1):310-7. doi: 10.1118/1.2818738. PMID: 18293586.
65. Wang JZ, Li XA, D'Souza WD, Stewart RD. Impact of prolonged fraction delivery times on tumor control: a note of caution for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Oct 1;57(2):543-52. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00499-1. PMID: 12957268.
66. Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP, Upreti RR, Budrukkar A, Murthy V, Deshpande DD, Shrivastava SK, Dinshaw

- KA, Cozzi L. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oropharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):111-7. doi: 10.1016/j.radonc.2008.12.008. Epub 2009 Jan 20. PMID: 19157609.
67. Akbas U, Koksall C, Kesen ND, Ozkaya K, Bilge H, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma radiotherapy with hybrid technique. *Med Dosim.* 2019 Autumn;44(3):251-257. doi: 10.1016/j.meddos.2018.09.003. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30366620.
68. Kilby W, Dooley J.R, Kuduvalli G, Maurer C.R. The CK Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technology in Cancer Research and Treatment.* 2010; 9(5):433-452.
69. Liu F, Xiao JP, Xu GZ, Gao L, Xu YJ, Zhang Y, Jiang XS, Yi JL, Luo JW, Huang XD, Huan FK, Fang H, Wan B, Li YX. Fractionated stereotactic radiotherapy for 136 patients with locally residual nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol.* 2013 Jun 27;8:157. doi: 10.1186/1748-717X-8-157. PMID: 23806065; PMCID: PMC3702464.
70. Veiga C, McClelland J, Moinuddin S, Lourenço A, Ricketts K, Annkah J, Modat M, Ourselin S, D'Souza D, Royle G. Toward adaptive radiotherapy for head and neck patients: Feasibility study on using CT-to-CBCT deformable registration for "dose of the day" calculations. *Med Phys.* 2014 Mar;41(3):031703. doi: 10.1118/1.4864240. PMID: 24593707.
71. Ahunbay EE, Peng C, Godley A, Schultz C, Li XA. An on-line replanning method for head and neck adaptive radiotherapy. *Med Phys.* 2009 Oct;36(10):4776-90. doi: 10.1118/1.3215532. PMID: 19928108.
72. Schwartz DL, Dong L, Adaptive Radiation Therapy for Head and Neck Cancer- Can an Old Goal Evolve into a New Standard?, *Journal of Oncology*, vol. 2011, Article ID 690595, 13 pages, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/690595>.
73. 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 Nov 1;75(3):924-32. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.047. PMID: 19801104.
74. Ahn PH, Chen CC, Ahn AI, Hong L, Sripes PG, Shen J, Lee CC, Miller E, Kalnicki S, Garg MK. 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 Jul 1;80(3):677-85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.014. Epub 2010 Jul 9. PMID: 20619553.
75. Sanguineti G, Ricchetti F, Thomas O, Wu B, McNutt T. Pattern and predictors of volumetric change of parotid glands during intensity modulated radiotherapy. *Br J Radiol*. 2013 Nov;86(1031):20130363. doi: 10.1259/bjr.20130363. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24029628; PMCID: PMC3830435.
 76. Yang H, Hu W, Wang W, Chen P, Ding W, Luo W. Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1;85(1):e47-54. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.033. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23122981.
 77. Oommen S, Selvakumar A, Linac-3: Advances In Medical Linear Accelerator Technology, Indraprastha Apollo Hospital, New Delhi, India.
 78. Doses, A. 3. Special considerations regarding absorbed-dose and dose-volume prescribing and reporting in IMRT. *J ICRU* 10:27–40; 2010.
 79. van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Feb 1;37(3):731-6. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00601-3. PMID: 9112473.
 80. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2002 Dec;12(6):421-9. doi: 10.1016/s1044579x02000858. PMID: 12450728.
 81. Wu L, Li C, Pan L. Nasopharyngeal carcinoma: A review of current updates. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3687-3692. doi:10.3892/etm.2018.5878
 82. Petersson F. Nasopharyngeal carcinoma: a review. *Semin Diagn Pathol*. 2015 Jan;32(1):54-73. doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.021. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25769204.
 83. Zhang L, Chen QY, Liu H, Tang LQ, Mai HQ. Emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:37-52. doi: 10.2147/DDDT.S30753. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23403548; PMCID: PMC3565571.

84. Wang TJC, Riaz N, Cheng SK, Lu JJ, Lee NY. Intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: a review. *J Radiat Oncol.* 2012;1(2):129–146.
85. Lee AW, Lin JC, Ng WT. Current management of nasopharyngeal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2012 Jul;22(3):233-44. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.03.008. PMID: 22687948.
86. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol.* 2008 Apr;9(4):367-75. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70098-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2008 Jun;9(6):513. PMID: 18374290.
87. Lai SZ, Li WF, Chen L, Luo W, Chen YY, Liu LZ, Sun Y, Lin AH, Liu MZ, Ma J. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul 1;80(3):661-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.024. Epub 2010 Jul 17. PMID: 20643517.
88. Brown E, Owen R, Harden F, Mengersen K, Oestreich K, Houghton W, Poulsen M, Harris S, Lin C, Porceddu S. Predicting the need for adaptive radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2015 Jul;116(1):57-63. doi: 10.1016/j.radonc.2015.06.025. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26142268.
89. Gai X, Wei Y, Tao H, Zhu J, Li B. Clinical study of the time of repeated computed tomography and replanning for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 2017 Apr 18;8(16):27529-27540. doi: 10.18632/oncotarget.16770. PMID: 28404877; PMCID: PMC5432355.
90. Yang BB, Wang J, Zhong RM, Jiang QF, Chen NY, Bai S. [Volumetric and geometric changes of parotids occurring during IMRT for nasopharyngeal carcinoma (NPC) using daily CBCT]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010 Nov;41(6):1024-8. Chinese. PMID: 21265108.
91. Bhide SA, Davies M, Burke K, McNair HA, Hansen V, Barbachano Y, El-Hariry IA, Newbold K, Harrington KJ, Nutting CM. Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Apr;76(5):1360-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.005. PMID: 20338474.
92. Mahmoud O, Reis IM, Samuels MM, Elsayyad N, Bossart E, Both J, ELGhoneimy E, Moustafa M, AbdAllah M, Takita C. Prospective Pilot Study Comparing the Need for Adaptive Radiotherapy in Unresected Bulky Disease and in Postoperative Patients With Head and Neck Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2017 Dec;16(6):1014-1021. doi: 10.1177/1533034617717624. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28671024; PMCID: PMC5762062.
 93. Chitapanarux I, Chomprasert K, Nobnaop W, Wanwilairat S, Tharavichitkul E, Jakrabhandu S, Onchan W, Traisathit P, Van Gestel D. A dosimetric comparison of two-phase adaptive intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal cancer. *J Radiat Res*. 2015 May;56(3):529-38. doi: 10.1093/jrr/rru119. Epub 2015 Feb 8. PMID: 25666189; PMCID: PMC4426913.
 94. Dewan A, Sharma S, Dewan A, Srivastava H, Rawat S, Kakria A, Mishra M, T S, Mehrotra K. Impact of Adaptive Radiotherapy on Locally Advanced Head and Neck Cancer - A Dosimetric and Volumetric Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):985-92. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.3.985. PMID: 27039824.
 95. Lu N, Feng LC, Cai BN, Hou J, Wang YL, Xie CB. Clinical study on the changes of the tumor target volume and organs at risk in helical tomotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jan;125(1):87-90. PMID: 22340471.
 96. Cao J, Luo J, Xu G, Gao L, Zhang g, Xiao J, Huang X. Probe into the clinical significance of target volume and change of the normal organs in image-guided radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2007;16(2), 81-85.
 97. Ren G, Xu SP, Du L, Feng LC, Qu BL, Liu HX, Xie CB, Ma L. Actual anatomical and dosimetric changes of parotid glands in nasopharyngeal carcinoma patients during intensity modulated radiation therapy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:670327. doi: 10.1155/2015/670327. Epub 2015 Feb 22. PMID: 25793202; PMCID: PMC4352457.
 98. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Kirwan J, Mendenhall WM. Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with head and neck cancer receiving postoperative radiotherapy: a

- longitudinal study. *Laryngoscope*. 2009 Oct;119(10):1966-74. doi: 10.1002/lary.20601. PMID: 19688858.
99. Broggi S, Fiorino C, Dell'Oca I, Dinapoli N, Paiusco M, Muraglia A, Maggiulli E, Ricchetti F, Valentini V, Sanguineti G, Cattaneo GM, Di Muzio N, Calandrino R. A two-variable linear model of parotid shrinkage during IMRT for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2010 Feb;94(2):206-12. doi: 10.1016/j.radonc.2009.12.014. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20117852.
 100. Xia P, Fu KK, Wong GW, Akazawa C, Verhey LJ. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Sep 1;48(2):329-37. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00585-x. PMID: 10974445.
 101. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, Bosch W, Morrison WH, Quivey J, Thorstad W, Jones C, Ang KK. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3684-90. doi: 10.1200/JCO.2008.19.9109. Epub 2009 Jun 29. PMID: 19564532; PMCID: PMC2720082.
 102. Jin X, Han C, Zhou Y et al. A modified VMAT adaptive radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients based on CT-CT image fusion. *Radiat Oncol* 8, 277 (2013). <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-277>.
 103. Cheng HC, Wu VW, Ngan RK, Tang KW, Chan CC, Wong KH, Au SK, Kwong DL. A prospective study on volumetric and dosimetric changes during intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients. *Radiother Oncol*. 2012 Sep;104(3):317-23. doi: 10.1016/j.radonc.2012.03.013. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22551564.
 104. Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, Weinberg V, Xia P. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Feb 1;64(2):355-62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.957. Epub 2005 Oct 26. PMID: 16256277.
 105. Zhao L, Wan Q, Zhou Y, Deng X, Xie C, Wu S. The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2011 Jan;98(1):23-7. doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.009. Epub

- 2010 Oct 30. Erratum in: *Radiother Oncol*. 2011 Feb;98(2):256. Erratum in: *Radiother Oncol*. 2011 May;99(2):256. PMID: 21040992.
106. Yao WR, Xu SP, Liu B, Cao XT, Ren G, Du L, Zhou FG, Feng LC, Qu BL, Xie CB, Ma L. Replanning Criteria and Timing Definition for Parotid Protection-Based Adaptive Radiation Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2015;2015:476383. doi: 10.1155/2015/476383. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26793717; PMCID: PMC4697077.
 107. Castelli J, Simon A, Louvel G, Henry O, Chajon E, Nassef M, Haigron P, Cazoulat G, Ospina JD, Jegoux F, Benezery K, de Crevoisier R. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiat Oncol*. 2015 Jan 9;10:6. doi: 10.1186/s13014-014-0318-z. PMID: 25573091; PMCID: PMC4311461.
 108. Wang W, Yang H, Hu W, Shan G, Ding W, Yu C, Wang B, Wang X, Xu Q. Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jun 1;77(2):617-21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.036. Epub 2010 Feb 6. PMID: 20138444.
 109. Deng S, Liu X, Lu H, Huang H, Shu L, Jiang H, Cheng J, Peng L, Pang Q, Gu J, Qin J, Lu Z, Mo Y, Wu D, Wei Y. Three-Phase Adaptive Radiation Therapy for Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Undergoing Intensity-Modulated Radiation Therapy: Dosimetric Analysis. *Technol Cancer Res Treat*. 2017 Dec;16(6):910-916. doi: 10.1177/1533034617709396. Epub 2017 May 17. PMID: 28511585; PMCID: PMC5762048.
 110. Kai Y, Arimura H, Toya R. et al. Comparison of rigid and deformable image registration for nasopharyngeal carcinoma radiotherapy planning with diagnostic position PET/CT. *Jpn J Radiol* 38, 256–264 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00911-6>.
 111. Poon M, Holborn C, Cheng KF, Fung WWK, Chiu G. Evaluation of deformed image-based dose calculations for adaptive radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Med Dosim*. 2017 Winter;42(4):273-281. doi: 10.1016/j.meddos.2017.06.001. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28781156.
 112. Hamming-Vrieze O, van Kranen SR, Heemsbergen WD, Lange CAH, van den Brekel MWM, Verheij M, Rasch CRN, Sonke JJ. Analysis of GTV reduction

- during radiotherapy for oropharyngeal cancer: Implications for adaptive radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2017 Feb;122(2):224-228. doi: 10.1016/j.radonc.2016.10.012. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27866848.
113. Mali SB. Adaptive Radiotherapy for Head Neck Cancer. *J Maxillofac Oral Surg.* 2016;15(4):549-554. doi:10.1007/s12663-016-0881-y.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

NAZOFARENKS KANSERİ TEDAVİSİNDE ADAPTİF RADYOTERAPİ TEKNİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

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

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
7	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1