T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE GLOTTİK LARENKS KANSER TANILI HASTALARDA RADYOTERAPİ TEKNİĞİNİN KAROTİS ARTER DOZUNA ETKİSİ

Zeynep Rukiye Özge CAN

YÜKSEK LİSANS

2018-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE GLOTTİK LARENKS KANSER TANILI HASTALARDA RADYOTERAPİ TEKNİĞİNİN KAROTİS ARTER DOZUNA ETKİSİ

Zeynep Rukiye Özge CAN

YÜKSEK LİSANS

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR

"Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

2018-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Radyoterapi Fiziği Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 28 / 06 / 2018

İmza

Tez Danışmanı	:	Dr. Öğr. Üyesi Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR Akdeniz Üniversitesi	……..
Üye	:	Dr. Öğr. Üyesi Timur KOCA Akdeniz Üniversitesi	……..
Üye	:	Dr. Öğr. Üyesi Tahir ÇAKIR Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi	……..

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ……/……./……..... tarih ve ……/…….. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Narin DERİN

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Zeynep Rukiye Özge CAN
İmza

Dr. Öğr. Üyesi Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR
İmza

TEŞEKKÜR

Çalışma ve araştırmalarımı yönlendiren, her adımında önerilerini ve bilgisini esirgemeyen, çalışmaya odaklanmam konusunda desteğini, sabrını, iyi niyetini en önemlisi güler yüzünü eksik etmeyen ayrıca saydığım tüm özellikleri sadece bu çalışma süresince değil tüm iş ve eğitim hayatım boyunca hissettiren Sayın Dr. Öğr. Üyesi Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR'e,

2012 yılında çalışmaya başladığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisine alışma sürecinde ve sonrasında bilgisini, tecrübesini, hayat görüşünü, arkadaşlığını, desteğini ve güler yüzünü eksik etmeyen, hayatımdaki en değerli insanlardan biri olan Sayın Tıbbi Radyofizik Uzmanı Vida BİDARİ'ye,

Eğitimimde ve bu süreçteki iş hayatımda karşılıklı sevgi ve saygı, iş ahlakı, vefa, dürüstlük gibi kavramların önemini anlamamı sağlayan, kariyerimde ilerleme konusunda desteklerini ve görüşlerini her zaman belirten ve bu konuda yardımcı olan, kendimi geliştirmemde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, Sayın Med. Fiz. Uzm. Bora SINDIR'a,

Çalışmama katkı sağlayan Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve İstatistik Danışma Birimi çalışanlarına,

Son olarak da her zaman, her yerde ve her koşulda yanımda olan, başta babam Remzi CAN, annem Dilek CAN, abim İbrahim Burak CAN'a, tüm aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, erken evre glottik larenks kanser tanılı hastalarda iki radyoterapi tekniğinin karotis arter dozları açısından karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Bu çalışmaya, 10 erken evre (T1 / 2) glottik larenks kanser tanılı hastayı dahil ettik. Her bir hasta için hem yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) hem de 3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) tedavi planları hazırlandı. Tüm hastalar için tedavi volümleri (CTV, PTV) oluşturuldu. Tüm larinks, gerçek ve yalancı vokal kordlar, anterior-posterior komissürler, aritenoidler, aryepiglottik kıvrımlar, subglottik bölge dahil edilecek şekilde klinik hedef volüm (CTV) olşturuldu. Planlanan hedef volümü (PTV) oluşturmak için, tüm yönlerde CTV'ye 5 mm eklenirken, karotis arter ve spinal kordu korumak adına posterolateral yönde 3 mm'lik marj verildi. T1/T2 glottik kanserlerde lenfatik nodal metastaz riski çok düşük olduğu için, elektif nodal ışınlama yapılmadı. Spinal kord ve karotis arterler kritik organlar (OAR) olarak konturlandı. Hedef hacim dozları, OAR hacimleri, homojenlik indeksi (HI) karşılaştırıldı. Ek olarak, karotis arter için V30 <% 20, V10 <% 50 değerlendirildi ve spinal kordun maksimum dozu 45Gy ile sınırlandırıldı. Conformite indeksi (CI) hesaplandı. İstatistiksel analiz için Mann Whitney testi kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: PTV parametreleri (Dmin, Dmean, Dmax, D90, D95) iki farklı teknikte karşılaştırıldı. 3BKRT'ye kıyasla YART, karotis arterde yüksek doz hacimlerini (V30, V35, V50) belirgin olarak düşürürken ($p < 0.001$), düşük doz hacimleri (V10) her iki teknikte de yüksek seyretti. Her iki teknikte de CI benzer olup (0.9 vs. 0.9, $p = 0.3$), HI YART'de daha iyiydi (0.1 vs. 0.08, $p < 0.001$). Spinal kord maksimum dozları 3BKRT'de daha düşüktü (18 Gy vs. 44Gy).

Sonuç: YART, T1 / T2 glottik kanserli hastalarda karotis arterin korunması açısından üstün bir radyoterapi (RT) tekniğidir.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, glottik kanser, karotis arter, 3BKRT, YART

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to compare two radiotherapy techniques in early stage glottic laryngeal cancer patients in terms of carotid artery doses.

Method: In this study, we included 10 early-stage (T1/2) glottic larynx cancer patients. Both intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and 3-dimension conformal radiotherapy (3DCRT) treatment plans were prepared for each patient. Treatment volumes (CTV, PTV) were created for all patients. The entire larynx was described as CTV to include both false and true vocal cords, anterior-posterior commissures, arytenoids, aryepiglottic folds, subglottic region. For planning target volüme (PTV), while 5-mm was added to CTV in all directions, 3-mm margin was given to protect the carotid artery and spinal cord in posterolaterally. Because of the low rate of nodal metastases for T1/2 glottic cancer, elective nodal irradiation was not planned. Spinal cord and carotid artery were contoured as the organ at risk (OAR). The doses of the target volumes, the OAR volumes, the homogeneity index (HI) were compared. In addition, V30 <%20, V10 < %50 were evaluated for carotid artery and the maximum dose was limited to 45Gy for spinal cord. Conformity index was calculated. Mann Whitney test was used for statistical analysis and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: PTV parameters (Dmin, Dmean, Dmax, D90, D95) was compared in the 2 different technique. IMRT in comparison to 3DCRT significantly reduced the high-dose volumes (V30, V35, V50) of carotid artery ($p < 0.001$), but not to the low dose volume (V10). CI was similar (0.9 vs. 0.9, $p = 0.3$) compared to 3DCRT. However, HI was significantly improved with IMRT (0.1 vs. 0.08, $p < 0.001$). The maximum dose of spinal cord was lower in 3DCRT compared to IMRT (18 Gy vs. 44Gy).

Conclusion: IMRT is a superior radiotherapy (RT) technique in patients with T1/T2 glottic cancer in terms of protecting carotid artery.

Key words: Radiotherapy, glottic cancer, carotid artery, 3DCRT, IMRT

İÇİNDEKİLER

ÖZET **i**

ABSTRACT **ii**

İÇİNDEKİLER **iii**

TABLOLAR DİZİNİ **v**

ŞEKİLLER DİZİNİ **vi**

SİMGELER VE KISALTMALAR **viii**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Larenks Anatomisi 3
2.1.1. Glottik Bölge 5
2.2. Karotis Arter 6
2.3. Glottik Kanser 6
2.3.1. Glottik Larenks Kanserinde Evreleme 7
2.3.2. Glottik Kanserlerde Tedavi Süreci 9
2.4. Radyoterapi (RT) 10
2.4.1. Bilgisayarlı Tomografi 12
2.4.2 Konturlama 13
2.4.3. Tedavi Planlama Sistemi (TPS) 15
2.4.4. Radyoterapi Planlama Teknikleri 17
2.4.5. Lineer Hızlandırıcı 21

3. GEREÇ VE YÖNTEM **23**

3.1. Gereçler 23
3.1.1. Bilgisayarlı Tomografi Cihazı 23

3.1.2. Konturlama Sistemi 24
3.1.3. Tedavi Planlama Sistemi 24
3.1.4. Lineer Hızlandırıcı 24
3.2. Yöntemler 25
3.2.1. Tedavi Planlama Teknikleri 25
3.2.2. Planların Dozimetrik Olarak Değerlendirilmesi 27

4. BULGULAR 28

4.1. Evrelerine Göre Hasta Gruplarının Planlama Verileri 29
4.1.1. T1 Glottik Larenks Tanılı Hasta Grubu 29
4.1.2. T2 Glottik Larenks Tanılı Hasta Grubu 32
4.2. TPS ve İstatistiksel Analiz Verileri 35
4.2.1. Radyoterapi Tekniği Farklılığına Göre İstatistiksel Analiz Sonuçları 35
4.2.2.Evre Farklılığına Göre İstatistiksel Analiz Sonuçları 43

5. TARTIŞMA 45

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 47

KAYNAKLAR 48

ÖZGEÇMİŞ 54

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Glottik Larenks Kanseri TNM evrelemesi (AJJC, 2012).	**8**
Tablo 2.2.	Glottik larenks kanseri evre grupları.	**9**
Tablo 4.1.	Hastaların numaralarına göre evreleri.	**28**
Tablo 4.2.	Hasta özellikleri.	**28**
Tablo 4.3.	PTV ve CTV hedef hacimlerinin Dmin, Dmax ve Dmean değerlerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz verileri..	**35**
Tablo 4.4.	PTV ve CTV hedef hacimlerinin D90 ve D95 değerlerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz verileri.	**36**
Tablo 4.5.	OAR'lar için Dmax ve Dmean değerlerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre ortalama istatistiksel analiz verileri.	**38**
Tablo 4.6.	OAR'lar için belirli dozlara karşılık gelen hacimlerin yüzdelerinin 3BKRT ve YART tekniklerine göre ortalama istatistiksel analiz verileri.	**38**
Tablo 4.7.	Hedef hacmin HI ve CI değerleri ve istatistiksel verileri.	**42**
Tablo 4.8.	PTV VE CTV hedef hacimlerinin, 3BKRT ve YART planlarında ortalama D95 değerlerinin, evrelere göre karşılaştırması.	**43**
Tablo 4.9.	OAR'ların 3BKRT ve YART planlarında karotisler için ortalama Dmean değeri, spinal kord için Dmax değerinin evrelere göre karşılaştırması.	**44**
Tablo 4.10.	Sağ-Sol karotisler için 3BKRT ve YART planlarında V30 ve V35 değerlerinin evrelere göre karşılaştırması.	**44**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Larenks yapısı.	**4**
Şekil 2.2.	Larenksin kıkırdakları.	**5**
Şekil 2.3.	Karotis arter ve dalları.	**6**
Şekil 2.4.	Glottik larenks bölgesi evresine göre tümörler.	**10**
Şekil 2.5.	RT süreci.	**12**
Şekil 2.6.	BT cihazı ve kesitsel görüntüsü.	**12**
Şekil 2.7.	Baş ve Boyun bölgesi kanser tanılı hastalar için kullanılan, termoplastik sabitleme aparatı.	**13**
Şekil 2.8.	Glottik larenks kanseri, hedef hacim ve OAR çizimleri.	**13**
Şekil 2.9.	ICRU 50 hacim tanımlamaları.	**15**
Şekil 2.10.	3BKRT tekniği ile planlama.	**18**
Şekil 2.11.	3BKRT tekniği DVH gösterimi.	**19**
Şekil 2.12.	YART tekniği ile planlama.	**20**
Şekil 2.13.	YART tekniği DVH gösterimi.	**21**
Şekil 2.14.	Lineer hızlandırıcı ve MLC.	**22**
Şekil 3.1.	AÜTFH Radyasyon Onkolojisi A.D. Kliniğinde kullanılan GE Lightspeed RT 64 markalı BT.	**23**
Şekil 3.2.	Elekta Synergy marka LINAC cihazı.	**25**

Şekil 3.3.	3B olarak hacimlerin, ışın alanlarının ve açılarının iki teknik için görünümü.	**26**
Şekil 3.4.	3BKRT ve YART planlarında doz dağılımı.	**27**
Şekil 4.1.	Transverse kesitte 3BKRT VE YART planlarında tanımlanan doz ve tanımlanan dozun -%5 ve %7 değerlerinin, verildiği doz dağılımı.	**29**
Şekil 4.2.	T1 glottik tanılı hastalarda hedef hacimler için DVH ve dozlar.	**30**
Şekil 4.3.	T1 glottik tanılı hastalarda OAR için DVH ve dozlar.	**31**
Şekil 4.4.	Transverse kesitte 3BKRT ve YART planlarında tanımlanan doz ve tanımlanan dozun -%5 ve %7 değerlerinin, verildiği doz dağılımı.	**32**
Şekil 4.5.	T2 glottik tanılı hastalarda hedef hacimler için DVH ve dozlar.	**33**
Şekil 4.6.	T1 glottik tanılı hastalarda OAR için DVH ve dozlar.	**34**
Şekil 4.7.	PTV ve CTV hedef hacimlerinin D95 verilerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz karşılatırması.	**37**
Şekil 4.8.	Sağ karotis için (a) V10, (b) V30, (c) V35, (d) V50 değerlerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz karşılaştırması.	**39**
Şekil 4.9.	Sol karotis için (a) V10, (b) V30, (c) V35, (d) V50 değerlerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz karşılaştırması.	**40**

Şekil 4.10.	Spinal kord için Dmax değerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz karşılaştırması.	**41**
Şekil 4.11.	3BKRT ve YART teknikleriyle yapılan planlarda HI karşılaştırması.	**42**
Şekil 4.12.	3BKRT ve YART teknikleriyle yapılan planlarda CI karşılaştırması.	**43**

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAPM	**:**	American Association Of Physicists in Medicine
BT	**:**	Bilgisayarlı Tomografi
cGy	**:**	Santi Gray
CI	**:**	Conformity Index
CTV	**:**	Klinik hedef hacim **(**Clinical Target Volume)
DICOM	**:**	Tıpta Sayısal Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine)
DRR	**:**	Dijital Grafi (Digitally Reconstructed Radiograph)
DVH	**:**	Doz Hacim Grafikleri (Dose Volume Histogram)
GTV	**:**	Görünen Tümör Hacmi **(**Gross Target Volume**)**
Gy	**:**	Gray
HI	**:**	Homojenite Index
ICRU	**:**	Uluslararası Radyasyon ve Ölçümleri Komisyonu (International Commission On Radiation Units And Measurements)
IGRT	**:**	Görüntü eşliğinde radyoterapi
YART	**:**	Yoğunluk ayarlı Radyoterapi (IMRT)
IR	**:**	Işınlanan Hacim (Irradiated Volume)
LINAC	**:**	Lineer Hızlandırıcı
OAR	**:**	Kritik Organ (Organ at Risk)
PRV	**:**	Planlanan Riskli Organlar **(**Planning Organ at Risk)
PTV	**:**	Planlanan hedef hacim **(**Planning Target Volume)
RT	**:**	Radyoterapi
RTOG	**:**	The Radiation Therapy Oncology Group
TPS	**:**	Tedavi Planlama Sistemi
TV	**:**	Tedavi Hacmi **(**Treatment Volume)
XVI	**:**	X-ray volume imaging
iViewGT	**:**	Electronic Portal Imaging
%DD	**:**	Derin Doz Yüzdesi
3BKRT	**:**	3 Boyutlu Konformal Radyoterapi

1. GİRİŞ

Üst solunum yolu kanserlerinin en sık görülen türü olan larenks kanseri, baş-boyun bölgesi kanserlerinin yaklaşık %25'ini, tüm kanserlerin de %2'sini oluşturmaktadır. Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında, görülme sıklığı kadınlarda %0.4, erkeklerde %2'dir (Rosai J., 1996). Anatomik yapısına göre 3 bölümde incelenir; Supraglottik, glottik ve subglottik larenks kanseri. Yerleşim yerine göre; glottik tümörler %60-65, supraglottik tümörler %30-35, transglottik ve subglottik olanlar ise %5'den daha az görülmektedir (Rosai J., 1996).

Etyolojik faktörler arasında "sigara" önemli bir yer tutmaktadır (Mendenhall WM. ve ark., 2004). Sigara ve alkolün birlikte kullanımında bu risk çok daha fazladır.

Patolojik olarak genellikle, yassı epitel hücreli kanser tipindedir. Lokal-bölgesel, lenfojen ve hemotojen yollarla yayılabilir. Ancak, erken evre (T1,T2) glottik larenks kanserinde lenfojen, hemotojen metastaz hemen hemen hiç görülmez. Glottik larenks kanser tanılı hastalar genellikle ses kısıklığı ile başvururlar. Daha ileri evrelerde ve tümörün bölgesine göre yutma güçlüğü, boyunda şişlik, öksürük gibi pekçok semptom görmek mümkündür.

Larenks kanserinin primer, adjuvan veya palyatif tedavisinde RT'nin önemli bir yeri vardır (Sessions RB. ve ark., 2001; Mendenhall WM. ve ark., 1998; Norris JM. ve ark., 1998). Büyük bir bölümünü oluşturan erken evre (T1,2N0M0) glottik larenks kanserlerinde, tek başına küratif RT, etkin bir tedavi seçeneğidir (Mendenhall WM ve ark., 1988, Fein DA ve ark., 1993). RT, cerrahi ile karşılaştırıldığında organ koruma özelliği ve daha iyi bir ses kalitesi sağlama avantajına sahiptir (Harwood AR. ve ark., 1979; Rosier JF. ve ark., 1998; Mendenhall WM. ve ark., 1988; Mendenhall WM. ve ark., 2004).

RT uygulamalarında, hedef hacime istenilen dozu verirken, çevredeki riskli organları ve sağlıklı dokuyu mümkün olduğunca korumak gerekmektedir. Tümör kontrolü, hedef volüme verilen doz ile yakın ilişkili olduğundan, hastaya verilen dozun çok doğru bir şekilde ve en uygun RT tekniği ile verilmesi gerekir. Çalışmada yer alan hasta grubunda

karotis arterler, özellikle kronik dönemde RT'ye bağlı gelişebilecek stenoz ve iskemik hastalık açısından risk teşkil etmektedir.

Çalışmamızda, gerek glottik kanserlerinin görülme sıklığı gerekse de glottik bölge komşuluğundaki karotis arterlerde RT' ye bağlı oluşabilecek ateroskleroz (damar sertliği), stenoz ve istemik hastalık riskleri sebebiyle erken evre glottik larenks kanser tanılı hastalar seçilmiştir. Literatür çalışmalarında, YART tekniği ile karotis arter dozlarının azaltılabildiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda, karotis arterlerinin aldığı dozun önemli ölçüde azaltılması yüksek ateroskleroz (damar sertliği) riski taşıyan erken evre glottik larenks hastasları için uygulanması gereken planlama tekniğinin belirlenmesi amaçlamaktadır. Böylece, erken evre glottik larenks kanseri tanılı hastaların RT uygulamasında farklı teknikte tedavi planları karşılaştırılarak kritik organ dozları, özellikle karotis dozları incelenerek klinikte uygulanacak planlar için standart bir yöntem önerilecektir.

Bu tez çalışmasında, erken evre glottik larenks kanseri tanılı 10 hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) kesitleri (simülasyon görüntüleri) üzerine, doktor tarafından çizilmiş (konturlama) kritik organ (OAR) ve tedavi hacimlerini (CTV, PTV) içeren görüntüler kullanılmıştır. 3BKRT ve YART olmak üzere 2 ayrı tedavi planlama tekniği her hasta için ayrı ayrı çalışılıp tedavi planlama sisteminde kritik organların ve hedef hacmin aldığı dozlar karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larenks Anatomisi

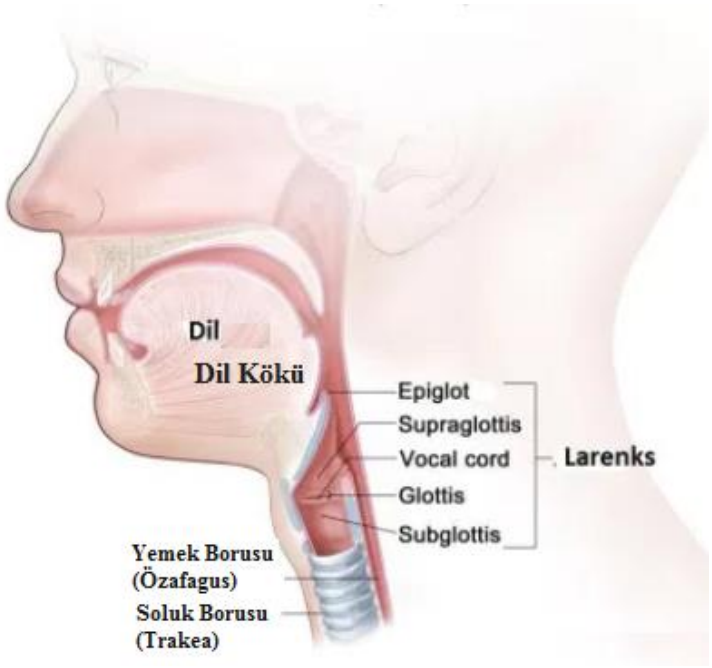
Larenks; kas, zar ve bağlardan oluşmuş, içi boş, kıkırdaklı yapıya sahip bir organ olarak tanımlanabilir. Toplam 9 tane kıkırdak içerir: Krikoid, tiroid ve epiglottis birbirinden ayrı üç büyük kıkırdaktır ve birer adet bulunur. Aritenoid, kornikülat ve kuneiform kıkırdakları ise küçük kıkırdaklarıdır ve ikişer adet bulunmaktadır. Bunların yanında fibro-elastik membran ve sayısız iç kasdan oluşmaktadır (Mendelhall W.M. ve ark., 2013).

Üst solunum ve sindirim yollarının ayrıldığı bölgede yerleşmiştir ve burada önemli görevler üstlenmiştir. Bu görevleri kısaca açıklayacak olursak:

- Proteksiyon: Alt solunum yollarını koruma diye de adlandırılabilir. Tükrük ve gıdaların alt solunum yollarına kaçmasını engelleyen bir sfinkter görevi görür.
- Respirasyon: Solunum esnasında hava akışının kontrolünü sağlayarak havanın alt solunum yollarına iletilmesini sağlar.
- Fonasyon: Ses oluşumunu sağlar.

Larenksi, 3. ve 6. vertebralar arasında bulunan kabaca iki ucu açık, supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere üç bölgeden oluşan bir tüp gibi düşünebiliriz (Mendelhall W.M. ve ark., 2013). Bu sınıflandırma klinik evrelemeyi kolaylaştırmaktadır (Cantürk Ebru ve ark., 2017). Bu bölgeleri yukarıdan aşağıya doğru sıralarsak; (Şekil 1)

- Supraglottik bölge: Ses telleri (vokal kord) üzerinde yer alan, dil kökü ile komşu olan bölümdür. Yalancı vocal kordlar, arytenoidler, aryepiglottik foldlar, infrahyoid ve suprahyoid epiglottisden oluşur.
- Glottik bölge: Ses tellerinin (vokal kord) bulunduğu bölümdür. Her iki vokal kord, arytenoid kıkırdağın ön (vokal) çıkıntısından başlar ve önde tiroid kıkırdağın iç yüzüne yapışarak sonlanır (Daha sonra daha ayrıntılı incelenecektir).
- Subglottik bölge: Ses tellerinin altından başlayıp krikoid kıkırdağın alt sınırına kadar uzanır.



Şekil 2.1. Larenksin anatomik yapısı.

Hyoid (dil kemiği), larenksin üzerinde yer alan U şeklinde bir kemiktir. Yukarıda kaslar ve bağlar aracılığı ile mandibulaya tutunur; aşağıda ise thyroid kıkırdak ile birleşiktir. Yutkunma ve konuşma sırasında hyoid kemik larenksin yukarı kalkmasını sağlar.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi larenks yapısında 9 (3 tek, 3 çift) kıkırdak, yumuşak doku, bağlar ve kaslar bulunur (Şekil 2.2.). Kıkırdaklarından kısaca bahsedecek olursak;

- Epiglottis: Larenks girişi ile dil kökü arasında yer alan yaprak şeklinde bir yapıdır. Larenksin proteksiyon yani alt solunum yollarını koruma görevini üstlenir. Yutkunma esnasında alt solunum yollarını kapatarak tükrük ve gıdaların kaçmasını önler.

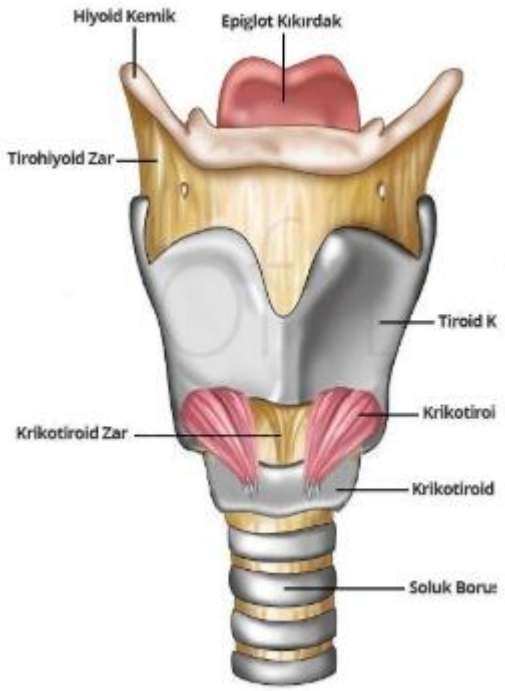
- Thyroid kıkırdak: Kalkan şeklindedir, her iki yarımının birleşmesiyle bir açı oluşur. Bu açılı bölge larenks kabartısı ya da adem elması diye adlandırılır. Larenksin en büyük ve belirgin olan kıkırdağıdır.

- Krikoid: Halka şeklinde bir kıkırdaktır. Alt kısmınında trakea halkaları yer alır.

- Arytenoidler: Krikoid kıkırdağa eklem yapacak şekilde üzerine yerleşmiştir. Ön uzantısına (vokal çıkıntı) ses telleri yapışır, yan uzantısına (muskuler çıkıntı) ise bazı intrensek larenks kasları yapışır.

- Kuneiform kıkırdaklar: Epiglot ile arytenoid arasında yer alan aryepiglottik kıvrım mukozası altında bulunur; larenksin kapanması sırasında bu kıvrımların katılaşmasını sağlarlar.

- Kornikulat kıkırdaklar: Arytenoid kıkırdakların tepesinde yerleşmişlerdir.



Şekil 2.2. Larenksin kıkırdakları.

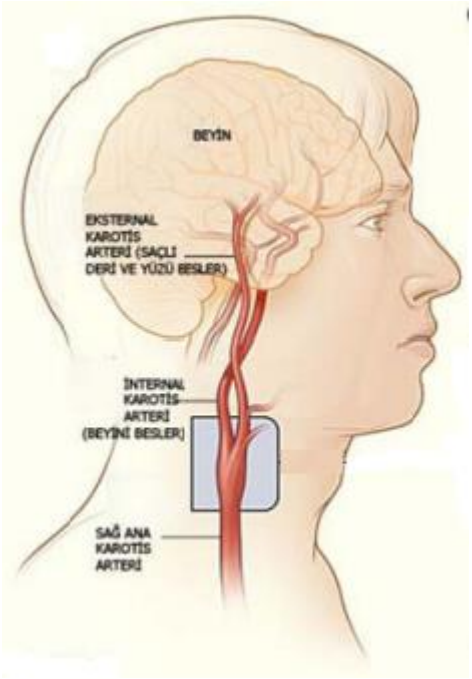
2.1.1. Glottik Bölge

Glottik bölge, 4-6 mm uzunluğunda, vokal kordları içeren kısımdır (Sessions RB. ve ark., 2001; Mendenhall WM. ve ark., 1998; Norris JM. ve ark., 1998). Glottik ve subglottik larinks trakeobronşial tomurcuktan, supraglottik larenks ise nazofaringeal tomurcuktan gelişir (Sessions RB. ve ark., 2001). Her iki embriyonal tomurcuğun birleşip kaynaştığı yer glottik larinks bölgesidir. Glottik bölgenin lenfatik damarları gelişmemiştir (Sessions

RB. ve ark., 2001; Gıdeon M. ve ark., 1999). Bu nedenle lenf nodu metastazı yapma riskleri oldukça azdır (T1;%0, T2; %1,7, T3-4; %20-30) (Mendenhall ve ark., 1988).

2.2. Karotis Arter

Halk arasında bilinen ismiyle "şah damarı", boyun bölgesinin iki yanında yerleşmiştir. İç ve dış karotis arterler olarak iki ana dal şeklindedir. Sonrasında çeşitli dallar vererek seyreder. Beyine oksijen taşıyan 4 ana damardan ikisini "iç karotis arterler" oluşturur. "Dış karotis arterler" ise boyun bölgesini, yüzü ve saçlı deriyi besler. Büyük hayati öneme sahip olan bu arterler vocal kordla yakın komşuluktadırlar (Şekil 2.3.). Bu komşuluk karotis arterler için erken evre glottik larenks kanserlerinin RT tedavisinde riskli bir durum oluşturur. Bu çalışmada da, karotis arterlerin maruz kalacağı radyasyon dozunu en aza indirebilen planlama tekniğini vurgulamayı amaçladık.



Şekil 2.3. Karotis arter ve dalları.

2.3. Glottik Kanser

Olguların %60-65'ini oluşturan glottik tümörler, vokal korddan kaynaklanırlar. En sık ön glottik bölgede gözlenirler. Küçük bir lezyon bile ses kısıklığı yapacağı için erken farkedilirler. Glottik bölgede lenfatik ve vasküler dolaşım azdır. Bu sebeple erken evre glottik larenks kanserlerinde metastaz riski diğer bölgelere göre çok daha azdır. Ayrıca,

glottik bölgede tümör yayılımını engelleyen dört önemli bariyer vardır. Bunlar vokal ligamen, ön komissür, tiroglottik ligamen ve konus elastikustur. Bu bariyerler sayesinde tümör glottik bölgede uzun süre sınırlı kalır (Koç C., 2003).

Lokal- bölgesel yayılım durumunda, ilk olarak Reinke boşluğu'nu invaze ederler. Daha sonra, öne veya arkaya doğru yayılabilir ve derinlerde ses kasını tutabilirler. Ön komissürden karşı korda, arkadan aritenoidlere, üstte supraglottik, altta subglottik alana, önde tiroid kıkırdağa ve boyuna yayılabilir (Silver CE, 2000; Bailey BJ. ve ark., 2006; Cingi C., 2009; Bakır S., 2015).

2.3.1. Glottik Larenks Kanserinde Evreleme

Evreleme sistemi, tümörün boyutunu, lıkal ve/veya uzak yaygınlığını göstermektedir. Hastaya uygulanması gereken tedavi yönteminin seçiminde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemlidir. Glottik larinks kanserlerinde TNM evrelemesi ve evre grupları Tablo 2.1.' deki gibidir.

Tablo 2.1. Glottik Larenks Kanseri TNM evrelemesi (AJJC, 2012).

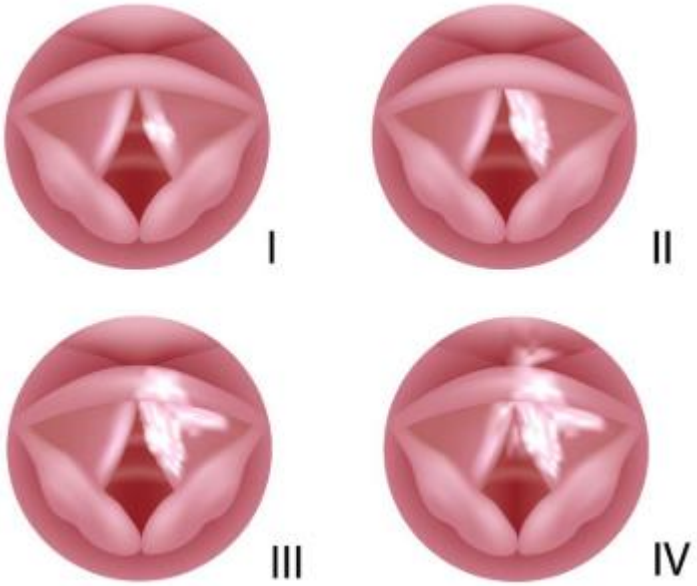
PRİMER TÜMÖR: T		
T_x	Primer tümör değerlendirilemedi.	
T_0	Klinik, radyolojik ve patolojik tetkikler ile primer tümör bulunamadı.	
T1	Primer tümör ses teli veya ses tellerinde sınırlı (ön ve arka kommissür invazyonu olabilir) olup, ses teli hareketleri normal	
	T1a	Primer tümör tek bir ses telinde sınırlı
	T1b	Primer tümör her iki ses telini de tutmuş
T2	Primer tümör supraglottik ve/veya subglottik bölgeye yayılmış; ve/veya ses teli hareketleri bozulmuş.	
T3	Primer tümör larinkste sınırlı olup, ses teli paralizisi mevcut	
T4	Primer tümör tiroid kıkırdağını invaze etmiş ve/veya larinks dışı organ ve dokulara (trakea, krikoid kıkırdak, boyun yumuşak dokuları, cilt altı, cilt, tiroit bezi, farinks) yayılmış.	
BÖLGESEL LENF BEZLERİ: N		
N_x	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilmemiş	
N_0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok.	
N1	İpsilateral, tek ve 3 cm'den küçük lenf bezi metastazı	
N2	İpsilateral 3-6 cm boyutunda tek lenf bezi metastazı veya ipsilateral multipl 6 cm'den küçük lenf bezi metastazları veya bilateral, kontrlateral 6 cm'den küçük lenf bezi metastazları	
	N2a	İpsilateral boyunda 3-6 cm boyutunda tek lenf bezi metastazı
	N2b	İpsilateral multipl 6 cm'den küçük lenf bezi metastazları
	N2c	Bilateral veya kontrlateral 6 cm'den küçük lenf bezi metastazları veya lenf bezi metastazı
N3	6 cm den büyük lenf bezi metastazı	
UZAK METASTAZLAR: M		
Mx	Uzak metastaz değerlendirilmedi	
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	

Tablo 2.2. Glottik larenks kanseri evre grupları.

Evre	**TNM**
0	TiSNoMo
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T3N0M0 T1-3N1M0
IV A	T4aN0M0 T4N1M0 T1-3N2M0 T4aN2M0
IVB	T4bN0-3M0 T0-4N3M0
IVC	T0-4N0-3M1

2.3.2. Glottik Kanserlerde Tedavi Süreci

Glottik kanser tedavisi "evreye" göre değişmektedir Erken evre ve ileri evre glottik larenks kanseri tedavi yaklaşımları birbirinden farklıdır (Jenckel F. ve ark., 2013) (Şekil 4). Günümüzde erken evrede öncelikli tedavi RT iken, cerrahi daha çok kurtarma amaçlı kullanılmaktadır. İki yaklaşımın birbirine üstünlüğü konusunda kesin bir kanıya varılamamıştır (Piccirillo J.F., 2000). Literatürde, RT ve cerrahi uygulamaları karşılaştıran çeşitli çalışmalar yer almaktadır.



Şekil 2.4. Glottik larenks bölgesi - evreye göre tümörler.

Tedavi yaklaşımlarının temel amacı, organ fonksiyonlarına en az zararı verilirken, tümör ve etkisinde en büyük etkiyi yaratmaktır. Erken evre glottik larenks kanserinde iki yaklaşım da (cerrahi, RT) yüksek bir kür oranına sahiptir (Pelitteri ve ark., 1991). RT'nin larenksin yapısını ve fonksiyonunu korumadaki başarısı, birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle ses kalitesini koruması önemli bir avantajıdır (Rosier JF. ve ark., 1998). Bu sebeple, öncelikli tedavi yaklaşımı RT'dir (Mendenhall ve ark., 1988; Johansen ve ark., 1990; Le ve ark., 1997; Warde ve ark., 1998; Mendenhall ve ark., 2001).

2.4. Radyoterapi (RT)

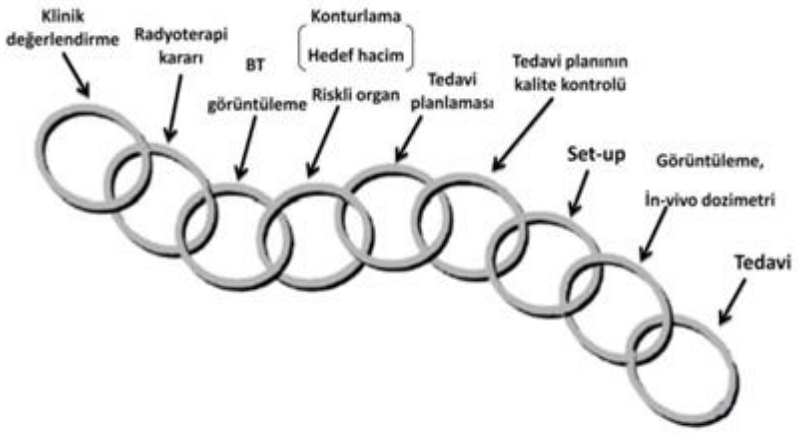
RT, yüksek enerjili radyasyon (X-ışınları, gama ışınları, elektron veya proton gibi) kullanılarak uygulanan bir tedavi yöntemidir (Kahn FM, 2014). Genellikle tedavide yüksek enerjili X-ışını üreten, lineer hızlandırıcı cihazları (Linak) kullanılmaktadır. (Hendee WR, 2002). RT'nin amacı, kritik organları en iyi şekilde korurken, reçete edilen radyasyon dozunu belirlenen hedef hacime en doğru şekilde vermektir.

RT, küratif (definitif), adjuvan veya palyatif amaçla uygulanabilir. "Küratif RT", tümörü tümüyle kontrol etmek amacıyla uygulanan tedavi şeklidir. "Adjuvan RT" ise, küratif RT'nin içinde yer alır. Ancak, öncelikli tedavi cerrahi ve/veya kemoterapi uygulamasıdır

ve mikroskobik kalıntılar olabileceği için nüks riski taşıyan bölgelere RT uygulanmasıdır. "Palyatif RT", kür amacı güdülmeden hastanın şikayetlerini azaltmak ve hayat kalitesini arttırmak amacıyla uygulanır.

RT sürecinde (Şekil 5); tanısı konmuş hastalar, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı polikliniğine konsulte edilirler. Pokliniğe gelen hastanın klinik doktorları (radyasyon onkologları) tarafından muayenesi yapılarak, RT alıp almayacağı belirlenir. RT alacak ise, öncelikle BT'de hastanın tedavi pozisyonu belirlenip sabitlenerek dijital görüntüleri alınır (simülasyon). BT görüntüleri, doktorların hedef hacimleri (PTV, CTV, GTV) ve kritik organları belirleyeceği bilgisayar sistemine aktarılır. Konturlama işlemi tamamlandıktan sonra, görüntüler tedavi planlama sistemlerine (TPS) aktarılır. Fizik uzmanı, doktor tarafından belirlenen doz ve fraksiyon sayılarına göre en uygun planı hazırlar. Yapılan bu planlama Radyasyon Onkoloğu ile radyasyon fizikçisi tarafından tedaviye uygunluğu açısından denetlenir ve onaylanarak tedavi sürecine geçilir. Tedavi cihazında, hastanın BT'de alınan kesitleri ile birebir uygunluğunun kontrolü (fizik uzmanı, hekim ve teknisyen tarafından) yapılarak tedavi işlemine başlanır. Bu işlem 2 boyutlu anatomik görüntüleme (port) veya 3 boyutlu anatomik görüntüleme sistemleri kullanılarak yapılır. Tedavinin ilk günü, tedaviye başlamadan hemen önce hastaya BT'de verilen tedavi pozisyonu verilir. Hastaya tedavi pozisyonu verildikten sonra BT'de kV enerji ile elde edilen kesitleri, tedavi cihazında MV enerji ile elde edilen görüntüler ile karşılatırılır. İlk gün yapılan bu işlem "set-up işlemi" olarak adlandırılır.

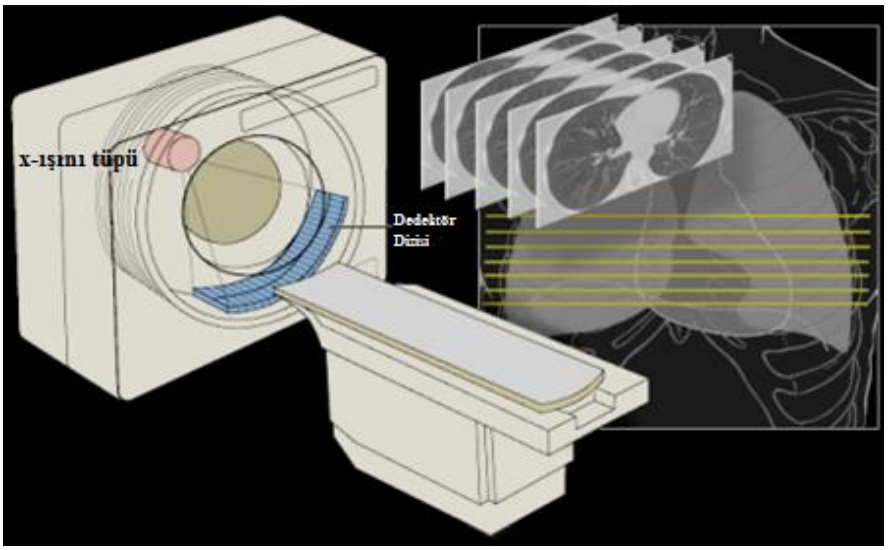
Set-up işleminde, kV ve MV enerjileriyle elde edilmiş görüntüler sonucunda hastanın tedavi merkezi tespit edilir ve bu merkez tedavi süresince hastanın doğru pozisyonda tedavi olması için işaretlenir. Ancak, fazla kilo kaybı, işaretin silinmesi gibi bir çok nedenlerden dolayı merkezin yerinde değişiklik oluşabilir. Bu sebeple ilk gün yapılan 2 veya 3 boyutlu anatomik görüntülemenin sonraki tedavi sürecinde de yapılması gerekmektedir. Tekrarlanan bu işlemle, set-up hataları, organ hareketleri, kilo kaybı gibi durumlarla oluşan değişimler, sistematik ve rastgele oluşan hatalar gibi belirsizlikleri azaltarak tedavinin başarısı artırılır. Her kliniğin kendisine özgü belirlenen sıklıkta (hergün, haftada 2-3 gün gibi) 2 veya 3 boyutlu anatomik görüntüleme işlemi yapılır.



Şekil 2.5. Özetle RT süreci.

2.4.1. Bilgisayarlı Tomografi

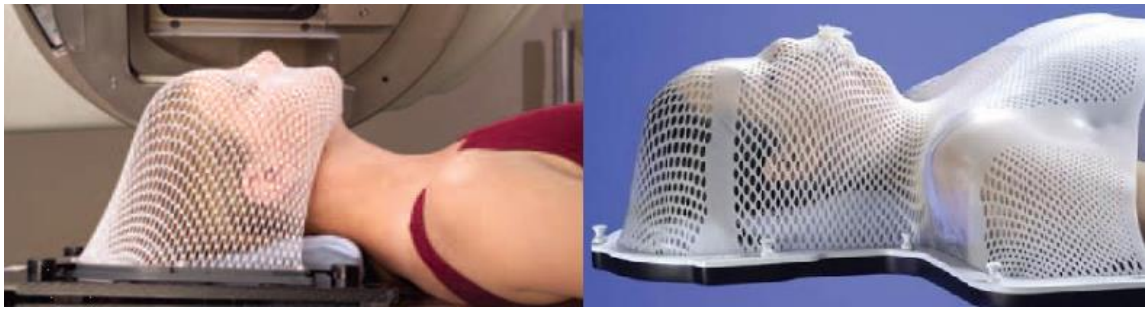
RT'de BT, simülasyon işlemi ve doz hesaplamasında kullanılacak kesitleri elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. Uygun pozisyon verilip sabitlenme işlemi gerçekleştirildikten sonra BT kesitleri alınır (Şekil 6). Tüm BT kesitleri üzerine hedeftedavi hacimleri ve kritik organlar konturlanır. Konturlanan kesitler TPS'e aktarılır. TPS'de hastaya özgü tedavi planları çalışılıp doz hesaplaması yapılarak tedavi planı oluşturulur.



Şekil 2.6. BT cihazı ve kesit görüntüleri.

BT'de çekim aşamasında hastaya, doğru tedavi pozisyonunun verilmesi, sabitlenmesi gibi işlemler önemlidir. Hasta, tedavi süresince aynı pozisyonda tedaviye alınmalıdır. Bunun

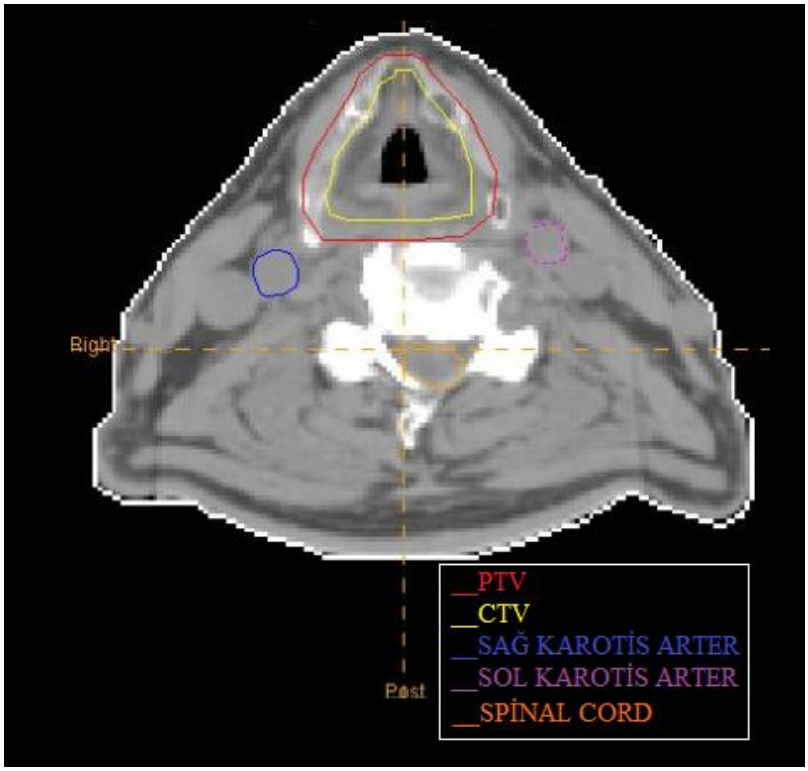
için, bölüm 2.4.'de de belirttiğimiz gibi 2 veya 3 boyutlu anatomik görüntüleme işlemi ile tedavi devam eder. Sabitlemek için her tanıya ve hastaya özel aparatlar kullanılmaktadır.



Şekil 2.7. Baş-boyun bölgesi kanser tanılı hastalar için kullanılan termoplastik sabitleme aparatı.

2.4.2 Konturlama

Konturlama işlemi, daha önce de bahsettiğimiz gibi hedef hacimlerin ve kritik dokuların çizilmesi işlemidir. Radyasyon onkologları tarafından yapılmaktadır.



Şekil 2.8. Glottik larenks kanseri hedef hacim ve OAR çizimleri.

Radyoterapide Kullanılan "Hedef Hacim Tanımlamaları"

ICRU, tedavinin tanımlanması, kaydedilmesi ve raporlanması aşamasında, her klinikte aynı işleyişte olması yani standart bir hale gelmesi amacıyla hacim tanımlamaları oluşturmuştur. Ayrıca, radyasyon ve radyoaktivitenin ölçülebilmesi için radyasyon birimlerini genelleştirmiştir.

- **Görünen Tümör Hacmi (GTV):** Tümör hücresinin en yoğun olduğu bölgedir. Genellikle tanımlaması en kolay hacimdir. Fizik muayene, bazı görüntüleme yöntemlerinden faydalanarak belirlenebilir.

- **Klinik Hedef Hacim (CTV):** GTV'ye subklinik hastalığın eklenmesiyle oluşan hacimdir. Tümör tipi ve yerleşimine göre değişir.

- **Planlanan Hedef Hacim (PTV):** CTV'ye set-up belirsizliklerini ve hasta-organ hareketlerini ekleyerek oluşturulan hacimdir. Kliniğe ve tümör türüne/bölgesine göre değişir.

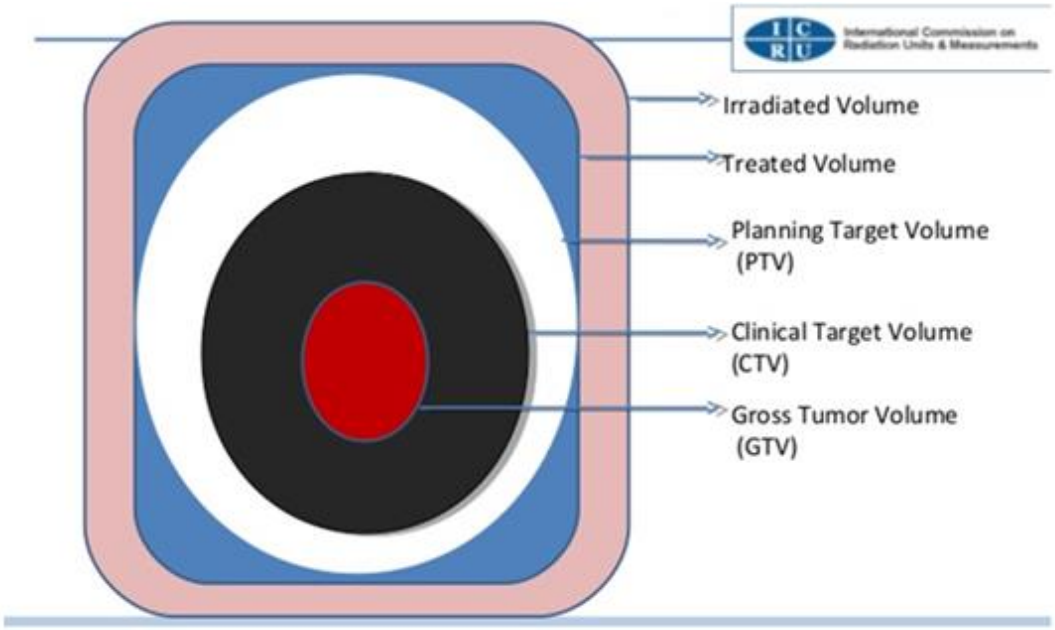
- **Tedavi Hacmi (TV):** Planlanan tedavi hacminde doz dağılımına göre referans izodoz seçilir ve bu seçilen izodozun kapsadığı hacim tedavi edilen hacim olarak tanımlanır.

- **Işınlanan Hacim (IR):** Normal doku toleranslarına göre anlamlı olabilecek dozları alan hacim olarak tanımlanır.

- **Set-up Marjin (SM):** Hastanın tedavi sırasındaki pozisyona bağlı olabilecek belirsizlikler nedeniyle oluşturulan bir hacimdir.

- **Riskli Organ Hacmi (OR):** Hedef hacmin içindeki, kenarındaki veya yakınındaki normal dokulardır.

- **Planlanan Riskli Organ Hacmi (PRV):** Hasta hareketleriyle riskli organlarda hareket eder. Kritik organlarda oluşabilecek yüksek dozları önlemek için PTV içindeki hacimleri belirlemek gerekir. PTV ile ilişkisine göre doz düzenlemesi yapmak gerekir.



Şekil 2.9. ICRU 50 hacim tanımlamaları.

2.4.3. Tedavi Planlama Sistemi (TPS)

Işın ve doz dağılımının düzenlendiği (RT planınının hazırlanması) planlama sistemidir. TPS ile, farklı enerjide foton ya da elektron demetleri kullanılarak, gerektiğinde bolus, kama filtre ya da çok yapraklı kolimatörlerle (MLC) farklı tedavi planları oluşturmak mümkündür. Bu hesaplamalar sonucunda, hedef volümlerin ve kritik organların alacağı doz bilgileri kesitsel olarak 2 boyutlu ve 3 boyutlu olarak görülebilir. Verilen dozun hacimle ilişkisine "Doz Volüm Histogramı (DVH)" üzerinden 3 boyutlu olarak bakılabilmektedir. DVH, yapılan planın özetini grafik olarak gösterir. Reçete edilen dozun %90'ını hedef volüm almalıdır. Ancak, hedef hacim içinde -%5 ve +%7 arasında doz değişimine müsade edilebilir. Bunlara ek olarak, hedef volüm karşılaştırmalarında conformity indeksi (CI) ve homojenite indeksi (HI) de önemli bir yere sahiptir.

Homojenite İndeksi (HI)

Doz homojenliği, soğurulan dozun hedef hacim içerisindeki dağılımına ait bir veridir. Hedef hacimdeki homojenlik DVH'de de ortaya konulabilir. Ortalama standart sapmayı hesaplamak, bu çeşit bir dağılım için kullanışlı bir ölçüm yoludur. ICRU 83- HI formülüne göre;

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

D2: Hedef hacmin %2'sini aldığı minimum doz (maksimum doz).

D98: Hedef hacmin %98'inin aldığı minimum doz (minimum doz).

D50: Hedef hacmin %50'sinin aldığı doz

Bu değer, 0'a ne kadar yakınsa plan o derece homojen demektir (Dushko L ve ark. 2010).

Konformite İndeksi (CI)

Kısaca, "tedavi uygunluk indeksi" olarak da adlandırabiliriz. PTV dozları için, ICRU 62'nin önerdiği CI değeri incelenmelidir. Tedavi edilen volümün (TV), planlanan hedef volume (PTV) oranıdır:

CI= TV / PTV

Ayrıca, hedef hacmin aldığı doz, reçete edilen, referans, minimum, maximum izodoz değerlerinin oranının da belirlenmesinde kullanılır (Nag S. ve ark., 2000).

Yukarıdaki formülden başka, bir çok grup tarafından farklı CI hesaplama yöntemi tanımlanmıştır. Bu tanımlamamların hemen hemen hepsi aynı sonucu vermektedir RTOG tarafından tanımlanan CI hesaplaması;

$$CI_{RTOG} = \frac{V_{RI}}{TV}; TV = Hedef\ Hacim, V_{RI} = Referans\ izodoz\ hacmi$$

- CI=1 durumunda, ideal bir tedavi tümör uyumu sağlanmış olur, ancak çoğu zaman bu durum imkansız olup 1'e en yakın olan plan kabul edilir.
- CI>1 durumu, sadece belirlenen hedef hacmin değil, tümör çevresinde bulunan sağlıklı dokunun da ışınlanmaya maruz kaldığını göstermektedir.
- CI<1 durumu, hedef hacmin sadece bir bölümünün kısmen ışınlanarak uygun bir ışınlama planının yapılmamış olduğunu gösterir.

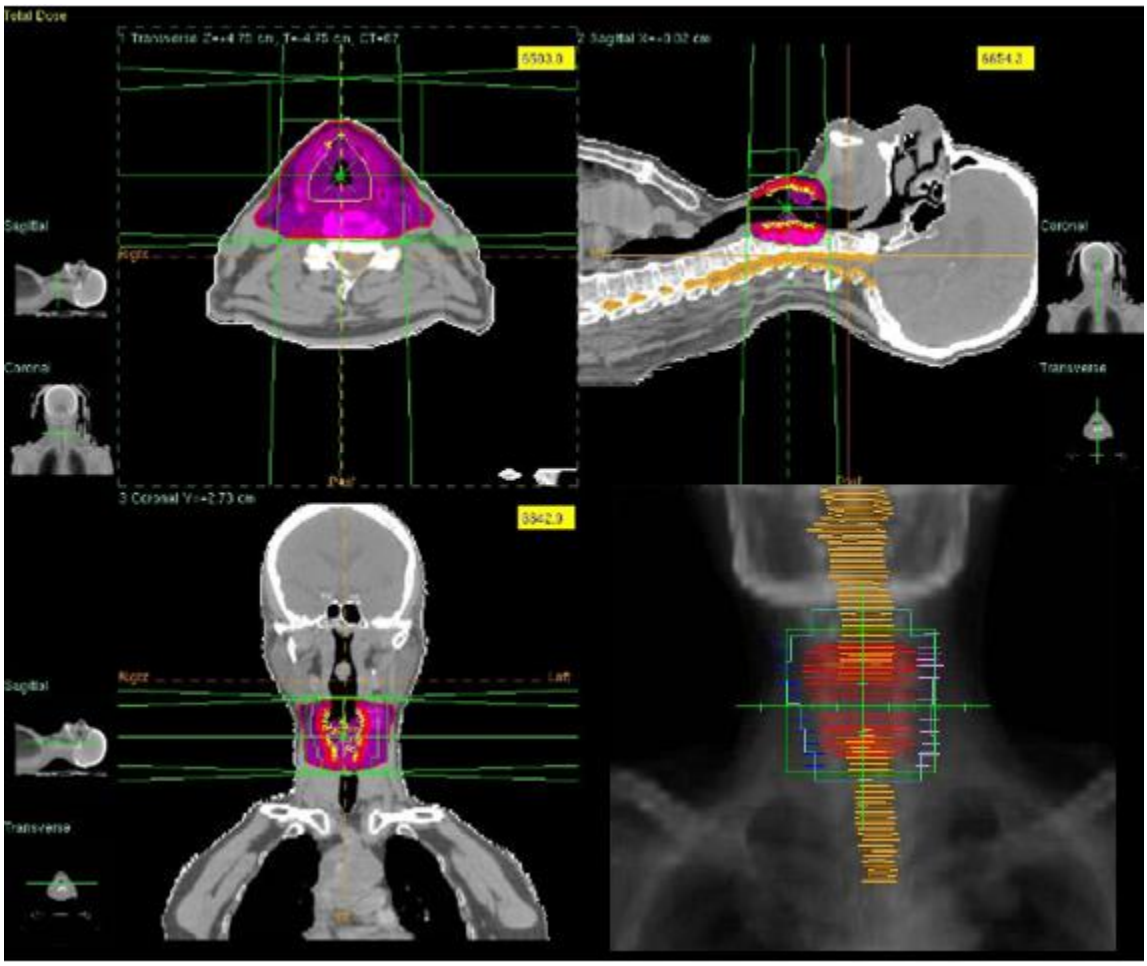
0,9< CI < 2 durumunda yapılan tedavinin hazırlanan tedavi planı ile uyum içerisinde olduğu kabul edilir. CI değeri 1'e yaklaştıkça ideal duruma yaklaşıldığı söylenebilir. CI<0,9 ve CI>2 durumunda ise RTOG protokolü ihlal edilmiştir ve tedavi planının düzeltilmesi gerekir. (Loic F. ve ark.,2006).

2.4.4. Radyoterapi Planlama Teknikleri

Geçmiş yıllarda kullanılan 2 boyutlu konvansiyonel RT tekniklerinde, tümörün genişlik ve yüksekliğine göre çoğu zaman kemik yapılar referans alınarak tedavi alanları belirlenmekte idi. Son dönemdeki teknolojik gelişmelere paralel olarak, RT'de kullanılan TPS ve cihazlarda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu anlamda, 3BKRT önemli bir dönüm noktasıdır. RT'nin temel amacının uygulamasını geliştirmek için zaman içerisinde 3BKRT'nin yanında yoğunluk ayarlı RT (IMRT-YART), Volümetrik Ark Terapisi Tekniği (VMAT) gibi konformal tedavi teknikleri geliştirilmiştir (Hartford A.C., 2012).

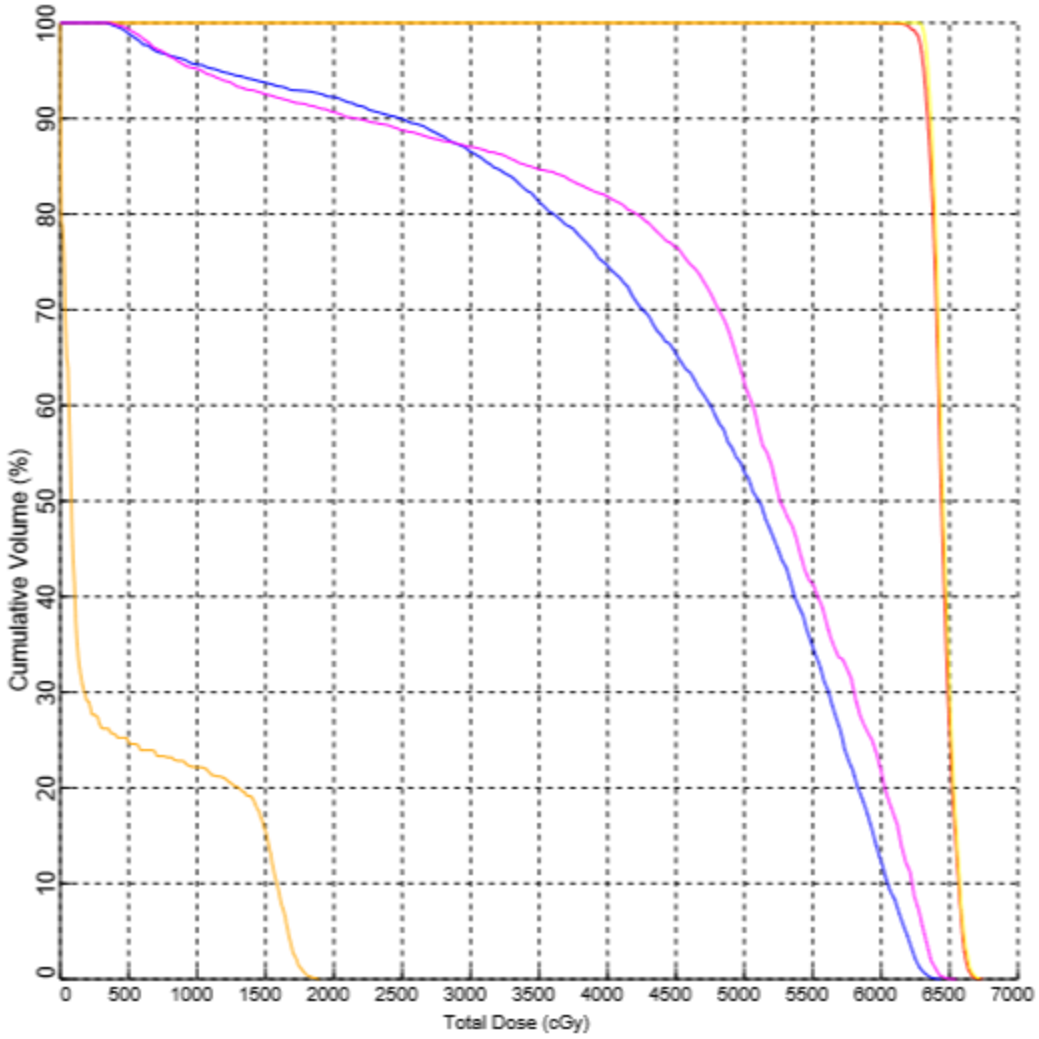
Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

Konformal RT, kritik organlardaki dozu en aza indirirken, reçete edilen dozun hedef hacmi tümüyle sarıp, anatomi ve hedef hacime uygun (konform) olarak şekillendirdiği RT tekniğidir. Üç boyutlu planlama sistemi, kolimatör, gantry, masa açısı gibi tedavi cihazının her türlü hareketini simüle edebilir. Işın açıları planlandıktan sonra doz dağılımı iki ve üç boyutlu hacim boyunca hesaplanır. Üç boyutlu RT planları ideal bir doz dağılımı elde edilene kadar optimize edilir. Tedavi planı oluşturulup radyasyon onkoloğu tarafından onaylandıktan sonra tedavi aşamasına geçilir.



Şekil 2.10. 3BKRT tekniği ile planlama.

Key	Structure (2500 pts LIVE)	Plan	Min Dose (cGy)	Max Dose (cGy)	Mean Dose (cGy)	Total Vol (cc)
	PTV	3BKRT	5949	6738	6447	59.3
	CTV		6282	6720	6462	31.3
	SPINAL_CORD		0	1877	413	36.4
	SAG_KAROTIS		346	6403	4640	4.7
	SOL_KAROTIS		373	6496	4858	4.5

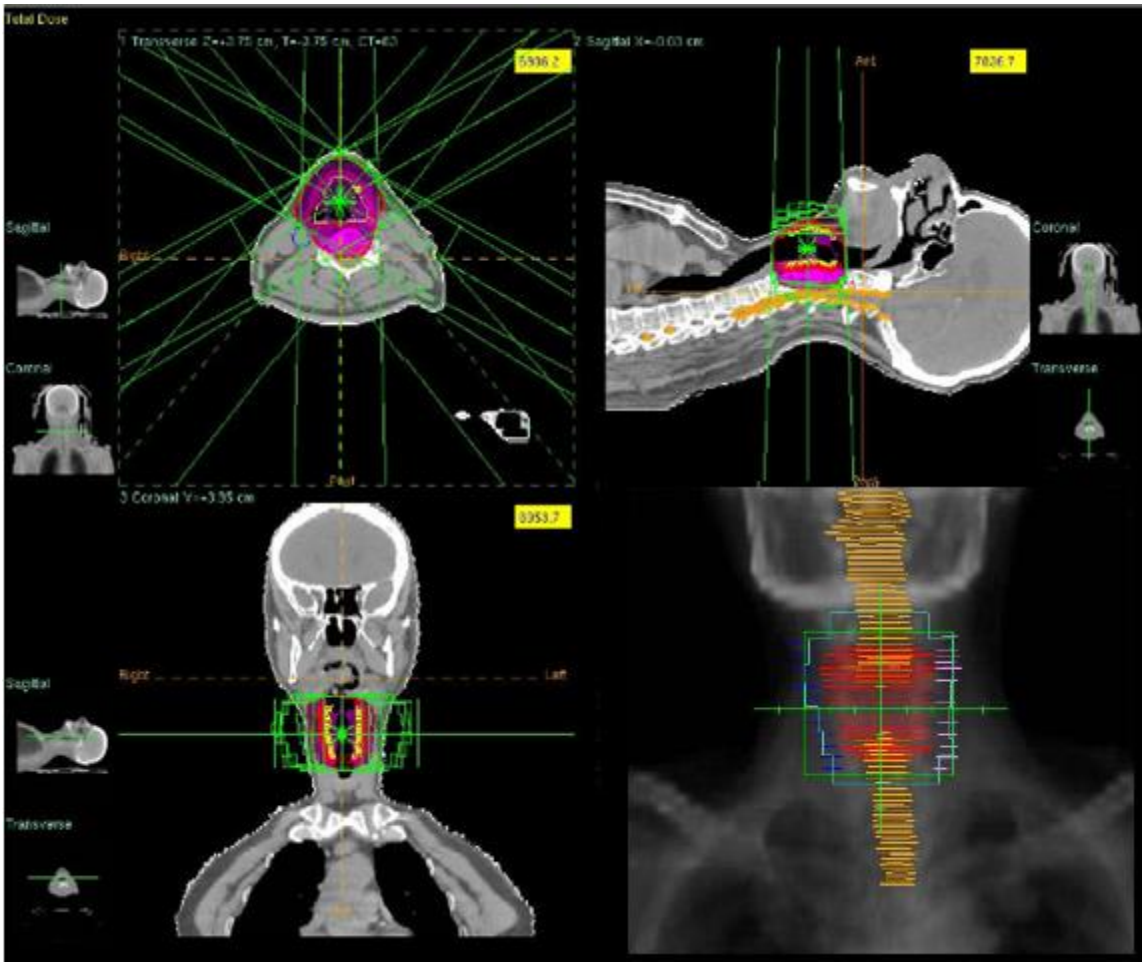


Şekil 2.11. 3BKRT tekniği DVH gösterimi.

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)

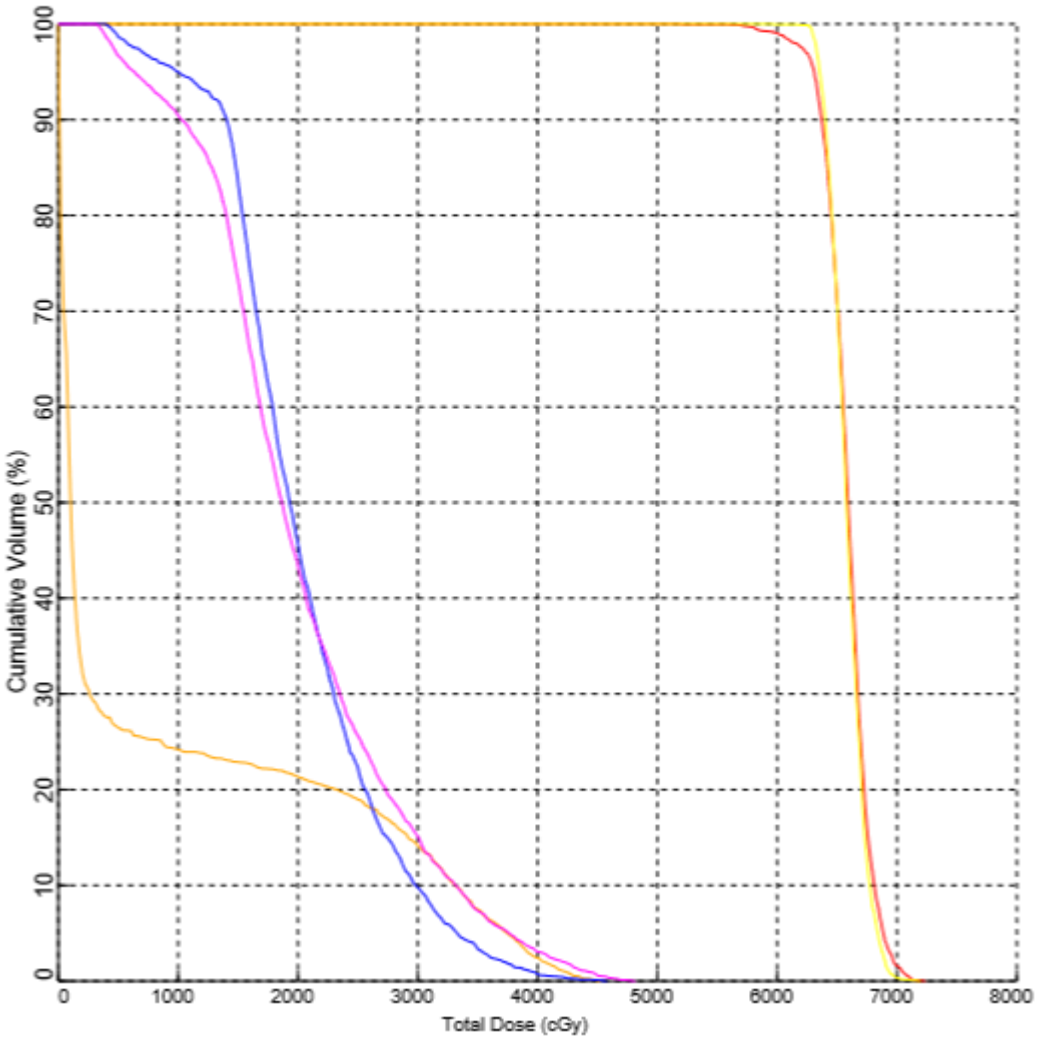
YART tekniği, 3BKRT'nin daha konformal bir şeklidir. Planlama ve tedavi uygulaması, klasik tekniklere göre daha uzun sürebilmektedir. Yüksek tümör kontrolünü, sağlam dokuları daha iyi koruyarak daha az yan etki ile sağlaması hedeflenmektedir (Şekil 10). Bu özelliği ile günümüzde, çoğu kanser türlerinin tedavisinde tercih edilmektedir. Farklı yoğunluklarda çok sayıda ışın demeti kullanarak, daha düşük normal doku dozları ve

toksisitesi sağlamayı amaçlar (Beyzadeoğlu Murat ve ark., 2008). Tümör birçok küçük, farklı yoğunluktaki ışınlarla tedavi edilir. TPS algoritmaları, yalnızca hedef ve normal doku boyutlarını değil, radyasyon onkoloğunun belirlediği doz sınırları gibi kısıtlayıcı faktörleri de dikkate alarak doz dağılımlarını oluşturmaktadır.



Şekil 2.12. YART tekniği ile planlama.

Key	Structure (2500 pts LIVE)	Plan	Min Dose (cGy)	Max Dose (cGy)	Mean Dose (cGy)	Total Vol (cc)
	PTV	YART	5191	7224	6586	59.3
	CTV		5967	7183	6584	31.3
	SPINAL_CORD		0	4495	815	36.4
	SAG_KAROTIS		400	4555	2040	4.7
	SOL_KAROTIS		322	4787	2031	4.5

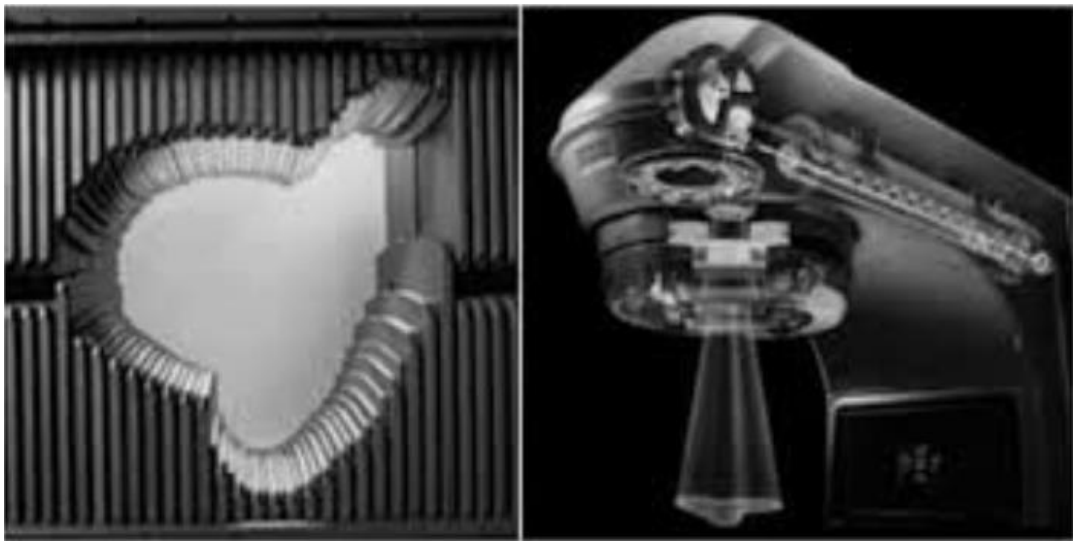


Şekil 2.13. YART tekniği DVH gösterimi.

2.4.5. Lineer Hızlandırıcı

Lineer hızlandırıcılar, yüklü parçacıkların yüksek frekanslı elektromagnetik dalgalar kullanılarak bir tüp boyunca hızlandırıldığı ve hedefe çarparak elektron ve X-ışınlarının elde edildiği cihazlardır. X-ışınları derin yerleşimli tümörlerin tedavisinde, elektronlar ise yüzeysel tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır.

Eski teknolojide sağlam dokuyu korumak amacıyla kullanılan kurşun bloklar sonraki dönemlerde cihazın kafasına yerleştirilen çoklu yaprak kolimatörlere (MLC) yerini bırakmıştır. Cihazların marka ve modellerine göre MLC'lerin kalınlıkları farklı olabilir.



Şekil 2.14. Lineer hızlandırıcı ve MLC.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde kullanılan cihaz sistemlerinde yapılmıştır. 2017-2018 yılları arasında tedavi görmüş, 10 erken evre glottik larenks kanserli hastanın, BT ve DRR görüntülerinin konturlama verileri üzerinden, 3BKRT ve YART teknikleriyle planlama yapılmıştır. Planlama verileri karşılaştırılmıştır. Çalışmamız, tedavisini tamamlamış hastaların verileri kullanılarak yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Aşağıdaki bölümlerde, bu çalışmada kullanılan cihazlar ve sistemler kısaca açıklanmıştır.

3.1.1. Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Hastaların DRR görüntüleri General Electric marka Lightspeed RT 64 model BT ile elde edilmiştir (Şekil 10). Bu BT cihazı, çok kesitli görüntüleme özelliğinde olup, 80 cm gantri genişliğine sahiptir. Çalışmamızda kullandığımız hastaların BT kesitleri, 2,5 mm kesit aralıklarıyla, hastaya göre farklılık gösteren, yaklaşık 35-40 cm genişliğinde glottik bölgeyi kapsayacak şekilde alınmıştır. Burada alınan görüntüler, bilgisayar ağıyla konturlama bilgisayarına ve TPS'e aktarılır.



Şekil 3.1. AÜTFH Radyasyon Onkolojisi A.D. Kliniğinde kullanılan GE Lightspeed RT 64 markalı BT.

3.1.2. Konturlama Sistemi

GE Adwire Work Station marka konturlama ve sanal simulasyon bilgisayarında, doktorlar tarafından konturlama işlemi yapılmıştır. Konturlama sırasında konformal ve YART için hazırlanmış rehber kaynaktan faydalanılmıştır (Lee et al, 2013).

GTV; Çalışmamızda bu hacim tanımlanmadı.

CTV; Gerçek ve yalancı vokal kordlar, anterior-posterior komissürler, aritenoidler, aryepiglottik kıvrımlar, subglottik bölge dahil olacak şekilde tüm larenks, klinik hedef volüm (CTV) olarak çizilmiştir. T2 evre olanlarda subglottik uzanım nedeniyle alt sınır daha geniş çizilmiştir.

PTV; Spinal kord ve karotisleri tedavi alanından uzaklaştırmak için posterolateralde 3-mm, diğer tüm yönlerde ise 5-mm marj vererek oluşturulmuştur.

OAR; Spinal kord ve karotis arterler (Şekil 8)

3.1.3. Tedavi Planlama Sistemi

Planlar, Electa Precise marka Pencil Beam algoritmalı TPS'de yapılmıştır. Bilgisayar ağı olarak, IMPAC adı verilen sistem kullanılarak bilgi akışı DICOM RT uyumu ile yapılmıştır. Bu TPS doz hesaplamalarda fotonlar için "Full Area Integration" algoritmasını, elektronlar için "Hogstrom's Pencil Beam" algoritmasını, YART için "Aperture Based İnverse Planning" algoritmasını kullanmaktadır (Elekta user manual 2006). Bu çalışma 4-6 MV foton enerjileri kullanılarak yapılmıştır.

3.1.4. Lineer Hızlandırıcı

Elekta marka Synergy veya Synergy Platform model lineer hızlandırıcı cihazları kullanılmıştır. Lineer hızlandırıcı cihazı Synergy modeli 4-6-18 MV foton, 4-6-10-12-15-18 MeV elektron enerjilerine, Synergy Platform modelinde ise 4-6-10 MV foton, 4-8-10-15 MeV elektron enerjilerne sahiptir. Çalışmamızda, 3BKRT planlarında 4-6 MV, YART planlarında 6 MV foton enerjileri kullanılmıştır. Bu cihazın MLC kalınlıkları 1 cm'dir. Tedaviye hazırlık aşamasında (set-up veya fraksiyonlar arası), kV ve MV enerjileri ile çekilmiş görüntülerin karşılaştırılma işlemi, 2 boyutlu eletronik portal görüntüleme (iViewGT) ile ve/veya 3 boyutlu anatomik görüntüleme (X-Ray Volume Imaging (XVI))

sistemleri ile yapılmaktadır. 2 boyutlu ve/veya 3 boyutlu anatomi kontrolü ile devam eden bu tedaviler, görüntü eşliğinde radyoterapi (IGRT) olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 3.2. Elekta Synergy marka LINAC cihazı.

3.2. Yöntemler

Çalışmamızda iki farklı planlama tekniği ile planlar oluşturulmuştur. 2017-2018 yılları arasında tedavi görmüş 10 hastanın verileri ve dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tedavi planlama tekniği olarak 3BKRT ve 7 açılı YART teknikleri çalışılmıştır. Fraksiyon dozu 225cGy olacak şekilde, evresi T1 olanlar için 28 fraksiyonda toplamda 6300cGy, T2 olanlar için ise 29 fraksiyonda toplam 6525cGy doz verilerek planlar oluşturulmuştur. TPS dataları IBM SPSS İstatistik v20 programı ile analiz edilmiştir.

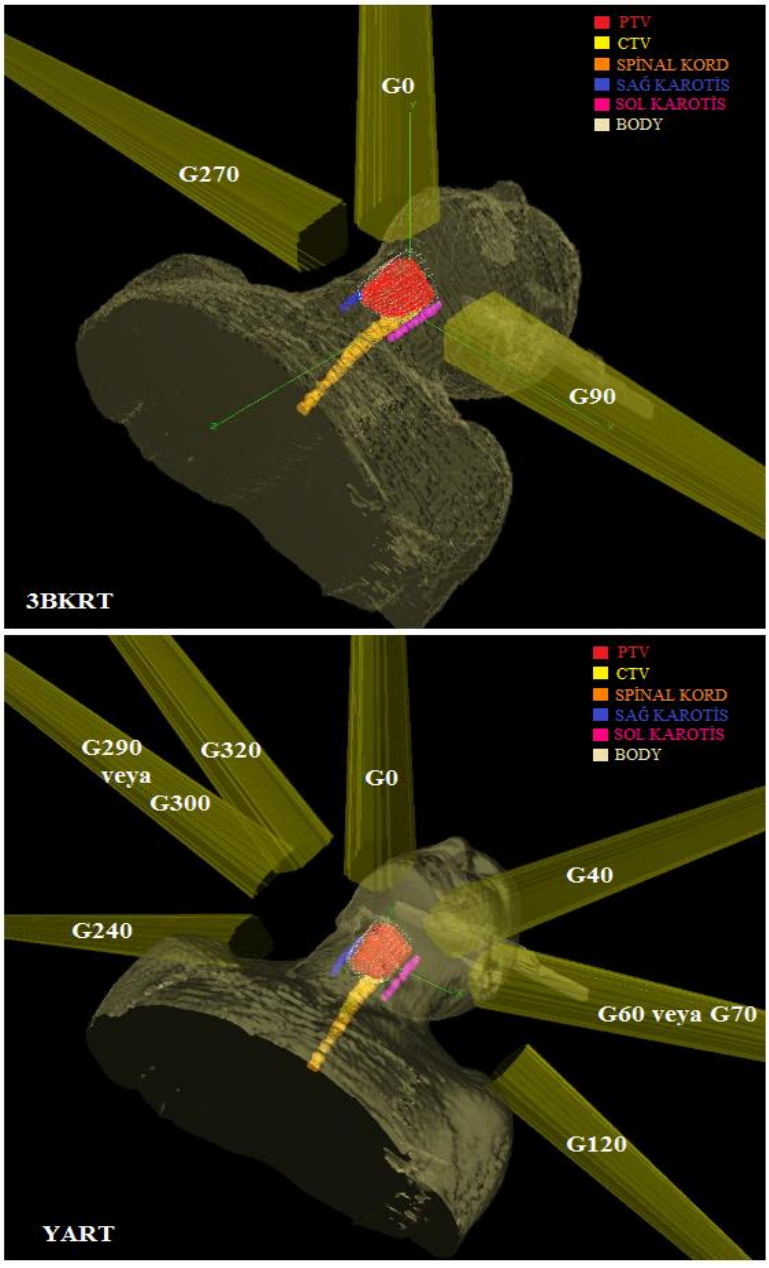
3.2.1. Tedavi Planlama Teknikleri

3BKRT Tekniği ile Planlama

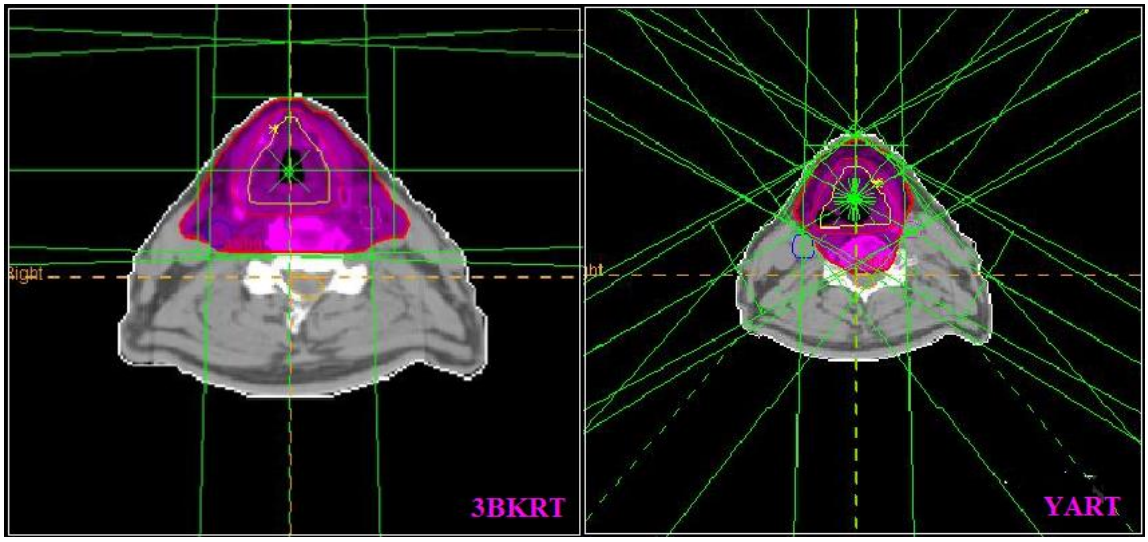
10 hastaya 3BKRT tekniği ile plan çalışıldı. Bir açı AP'den diğer iki açı ise lateral olarak planlandı. Lateral alanlar için 6 MV, AP alanı için 4 MV foton enerjisi kullanıldı. Çene pozisyonuna göre AP alana masa açısı verildi. Karotis arterler ve spinal cord da dikkate alınarak PTV'nin en az reçete edilen dozun %95'ini kapsaması sağlanmıştır.

YART Tekniği ile Planlama

Aynı hastalara 7 açı kullanarak YART tekniği ile de planlama yapıldı. Açılar, hedef hacimlerin dozları düşürülmeden, kritik organlar ışınlanacak hacimden mümkün olduğunca uzaklaşacak şekilde seçildi. PTV'nin %95 dozu kapsaması hedeflenerek planlar yapıldı. 6 MV foton enerjisi kullanılmıştır.



Şekil 3.3. 3B olarak hacimlerin ve ışın alanlarının ve açılarının iki teknik için görünümü.



Şekil 3.4. 3BKRT ve YART planlarında doz dağılımı.

3.2.2. Planların Dozimetrik Olarak Değerlendirilmesi

Planlar yapıldıktan sonra tanımlanan dozun hedef hacim ve çevresindeki sağlam doku üzerindeki dağılımı, kesitsel olarak 2 ve 3 boyutlu incelenerek homojenliği kontrol edilmiştir. DVH kontrolünde ise kritik organlarla birlikte PTV ve CTV hedef hacimlerin aldıkları dozlar incelendi. 3BKRT ve YART tekniği ile çalışılan planlar, DVH'larına bakılarak karşılaştırıldı ve planlar arasındaki farklılıklar tespit edilmiştir. Ayrıca HI ve CI değerleri de TPS dataları kullanılarak hesaplandı ve planlama teknikleri karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, erken evre glottik larenks kanseri tanılı hastaların kayıtlı simülasyon görüntüleri üzerinden, her bir hasta için ayrı ayrı 2 farklı RT planlama tekniğini çalışarak, karotis arter dozları incelenmiştir. Ek olarak, tedavi hacimleri, CI, HI ve spinal kord dozları da değerlendirilmiştir.

Hastaların 6 tanesi T1 glottik tanılı, 4 tanesi ise T2 glottik tanılıdır. Günlük 225cGy fraksiyon dozu ile T1 glottik tanılı olanlar için (28 fraksiyon) toplam 6300 cGy, T2 glottik tanılı olanlar için ise (29 fraksiyon) toplam 6525 cGy doz tanımlanmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların numaralarına göre evreleri

HASTA NO	EVRE
1	T1
2	T1
3	T1
4	T2
5	T1
6	T1
7	T2
8	T1
9	T2
10	T2

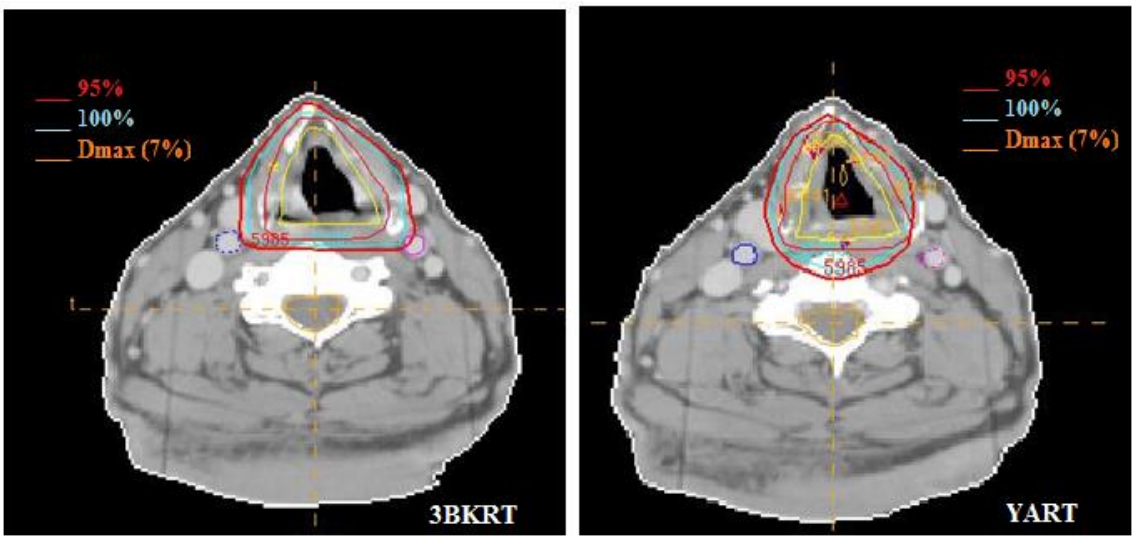
Tablo 4.2. Hasta özellikleri

	DEĞER	
HASTA SAYISI	**10**	
CİNSİYET	**KADIN**	**ERKEK**
	10%	90%
EVRE	**T1**	**T2**
	60%	40%

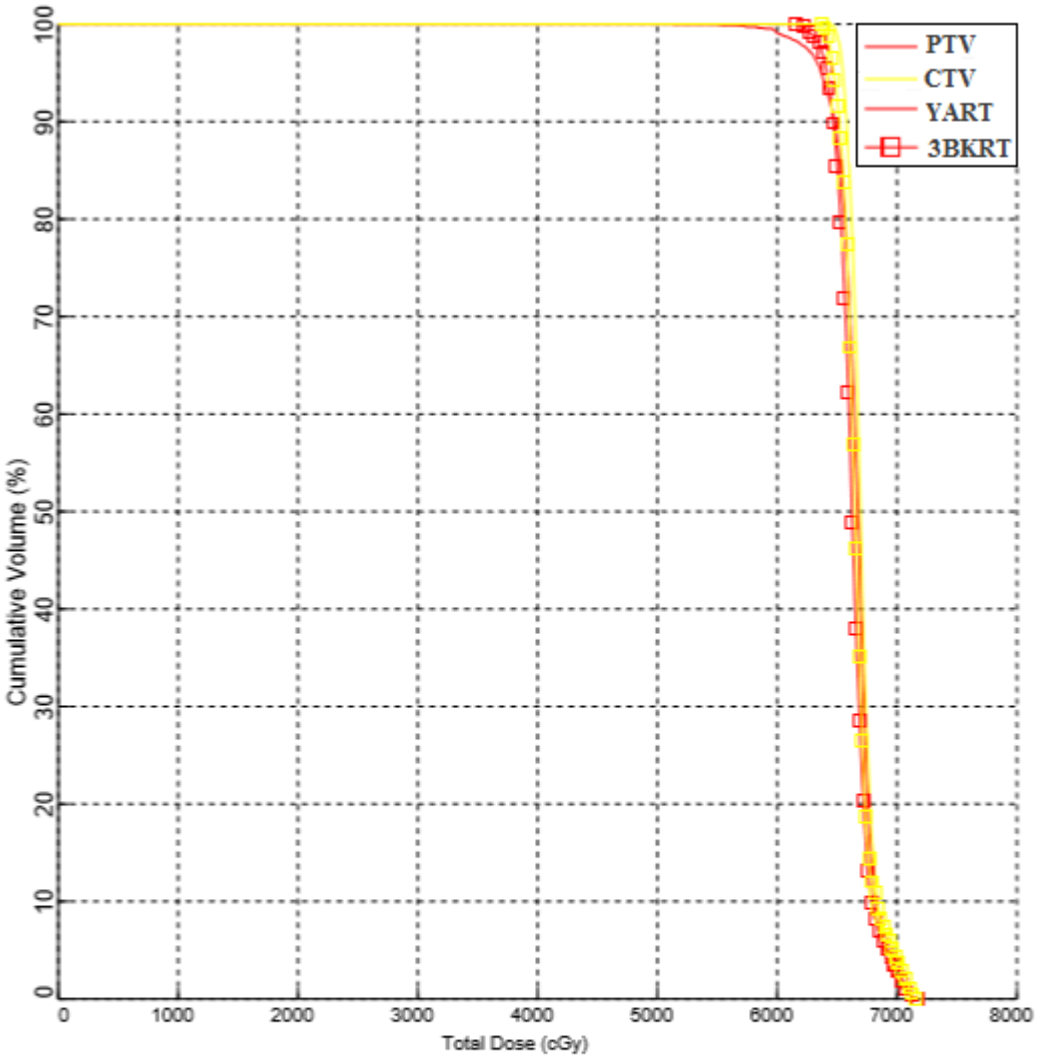
4.1. Evrelerine Göre Hasta Gruplarının Planlama Verileri

4.1.1. T1 Glottik Larenks Tanılı Hasta Grubu

Hastaların doz dağılımlarından da görüleceği gibi, YART tekniği planlanan dozu daha iyi odaklayarak, hedef hacmin çevresindeki karotis arterleri daha iyi korumuştur. 3BKRT ve YART planlarının karşılaştırmalı DVH'inde; 3BKRT planlarında PTV ve CTV hedef hacimleri dozun %95'ini alırken spinal kord maksimum dozu (Dmax), yaklaşık 1800 cGy'i geçmemiştir. Ancak, karotis arterler 3BKRT tekniği ile korunamamıştır. YART planlarında, PTV ve CTV hedef hacimlerinin Dmin değerleri planlanan dozun altında kalmıştır (nokta doz şeklinde). Ancak; DVH değerlendirmesinden de görüleceği üzere, tanımlanan dozun % 95'ini almıştır. Spinal kord, 3BKRT ile daha iyi korunmuştur. YART'de karotis arter doz hacimlerinde anlamlı bir düşüş olmuştur ($p<0,05$). Ancak, her iki teknikle de karotis arter V10 parametresi istenilen ölçüde düşürülememiştir.



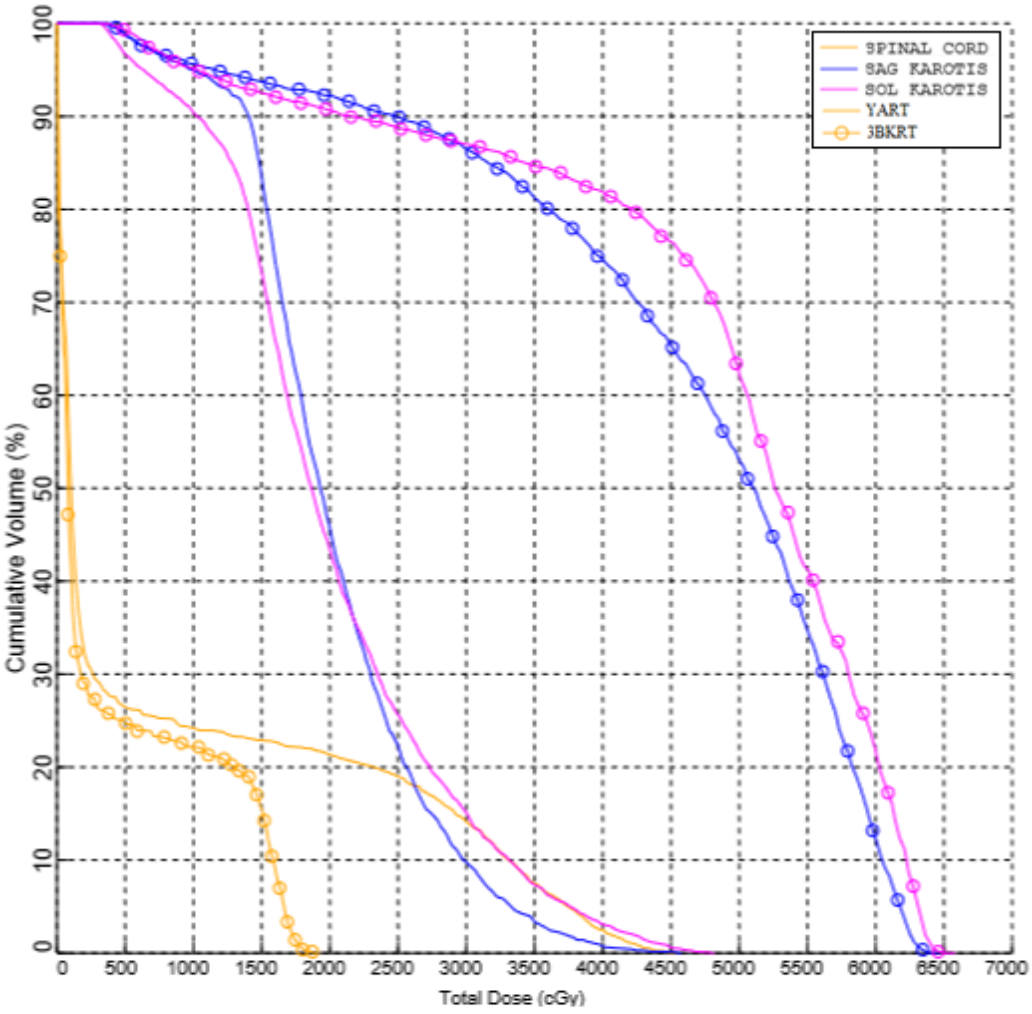
Şekil 4.1. Transverse kesitte 3BKRT VE YART planlarında tanımlanan doz ve tanımlanan dozun -%5 ve %7 değerlerinin verildiği doz dağılımı.



	Min Dose (cGy)	Max Dose (cGy)	Mean Dose (cGy)	Total Vol (cc)
PTV	5123	7172	6652	59.8
CTV	6074	7158	6705	29.8
PTV	6156	7163	6632	59.8
CTV	6357	7158	6666	29.8

Şekil 4.2. T1 glottik tanılı hastalarda hedef hacimler için DVH ve dozlar.

Şekil 19'daki DVH tablosundaki Dmin değeri nokta dozu göstermektedir. DVH'e baktığımızda, PTV hacminin Dmin değerindeki düşüklüğün D95 doz değerinin hacmi sarmasına engel olmadığını görmekteyiz. YART planlarındaki Dmin değerlerindeki düşüklüğe karotis arteri korumak için yapılan kısıtlamalar sebep olmuştur.



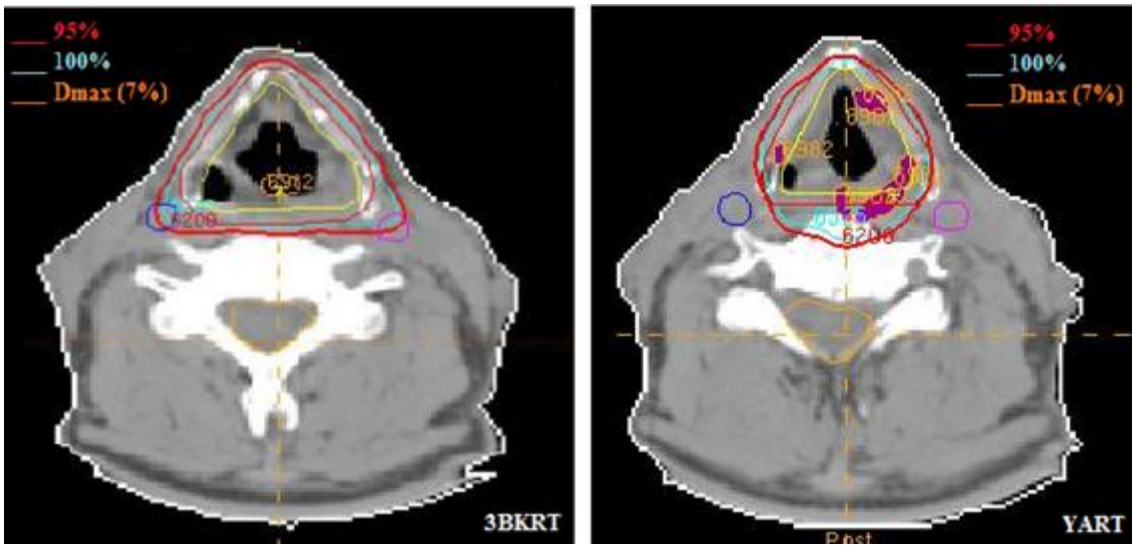
	Min Dose (cGy)	Max Dose (cGy)	Mean Dose (cGy)	Total Vol (cc)
SPINAL CORD	0	4495	818	36.4
SAG KAROTIS	400	4555	2040	4.7
SOL KAROTIS	322	4787	2031	4.5
SPINAL CORD	0	1877	413	36.4
SAG KAROTIS	346	6403	4640	4.7
SOL KAROTIS	373	6496	4858	4.5

Şekil 4.3. T1 glottik tanılı hastalarda OAR için DVH ve dozlar.

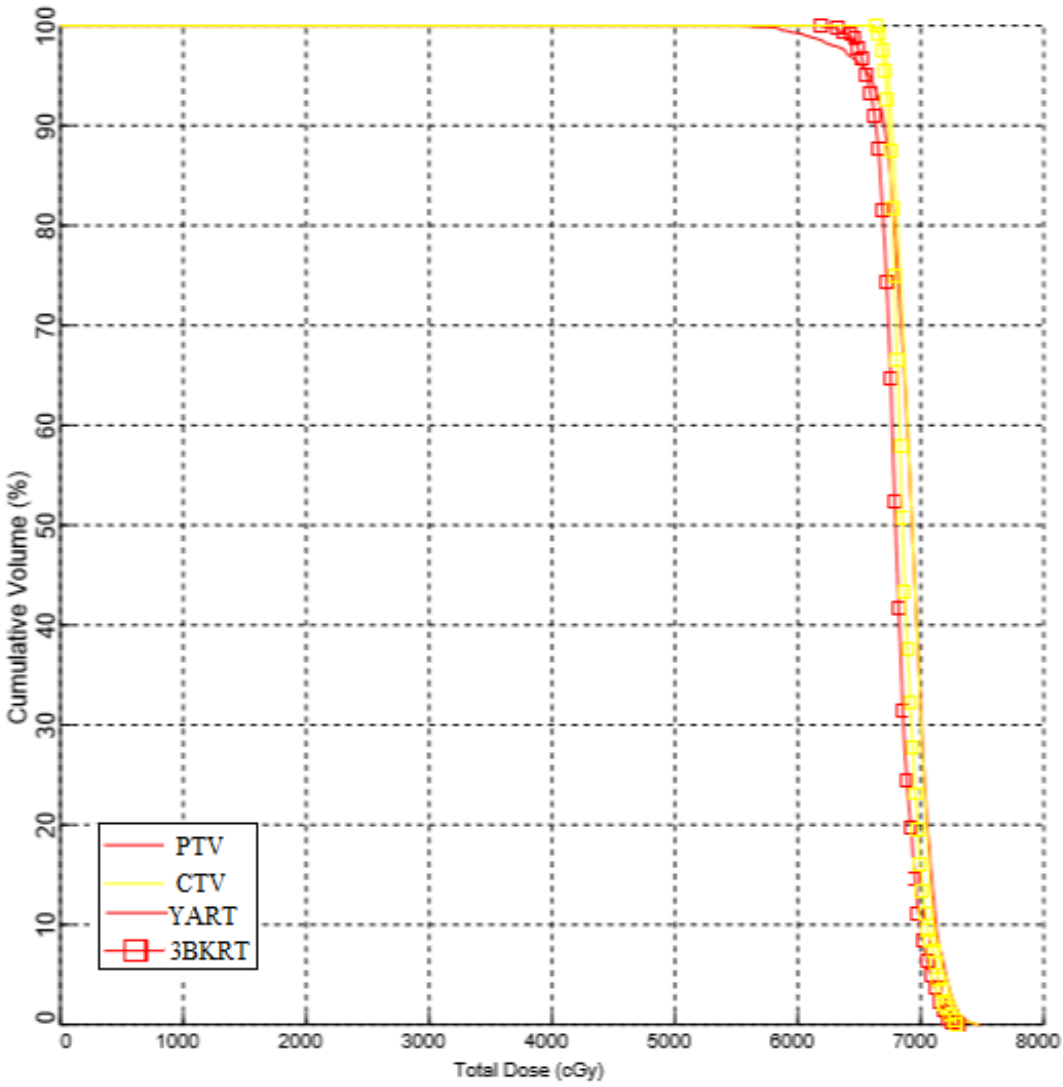
DVH'de de görüleceği üzere, karotis arterlerin doz değerlerinde YART planları ile anlamlı bir düşüş olmuştur. Spinal kordun ise Dmax değeri 4500 cGy doz sınırındadır. 3BKRT ve YART planlarının karşılaştırmasından görüleceği gibi, YART planları ile PTV ve CTV hedef hacimlerinin -%5 ve %7 sınırları, spinal kordun ise Dmax sınırı korunmaya çalışılarak karotis arterlerin alacağı dozlar azaltılmıştır.

4.1.2. T2 Glottik Larenks Tanılı Hasta Grubu

T1 tanılı hasta grubundaki gibi YART, 3BKRT planlarına göre tanımlanan dozu daha iyi odaklayarak, hedef hacmin çevresindeki karotisleri daha iyi korumuştur. 3BKRT ve YART planlarının karşılaştırmalı DVH'inde; 3BKRT planlarında T1 tanılı hasta grubuyla benzer şekilde, PTV ve CTV hedef hacimleri dozun %95'ini alırken, spinal kord Dmax değeri 1800 cGy civarında kalmıştır. YART planında ise, PTV hedef hacmi tanımlanan dozun % 95'ini alırken, spinal kordun Dmax değeri yaklaşık 4500 cGy doz almış ve karotis arterlerde ise anlamlı ($p<0,05$) bir düşüş olmuştur. Ancak karotis arterlerde T1 tanılı hasta grubuna göre dozlar daha yüksektir. Bunun sebebi olarak hem tanımlanan dozun fazla olmasını, hem de hedef hacmin daha geniş olmasını gösterebiliriz. Bu durumun istatiksel analizi 4.2.2.'de verilmiştir.



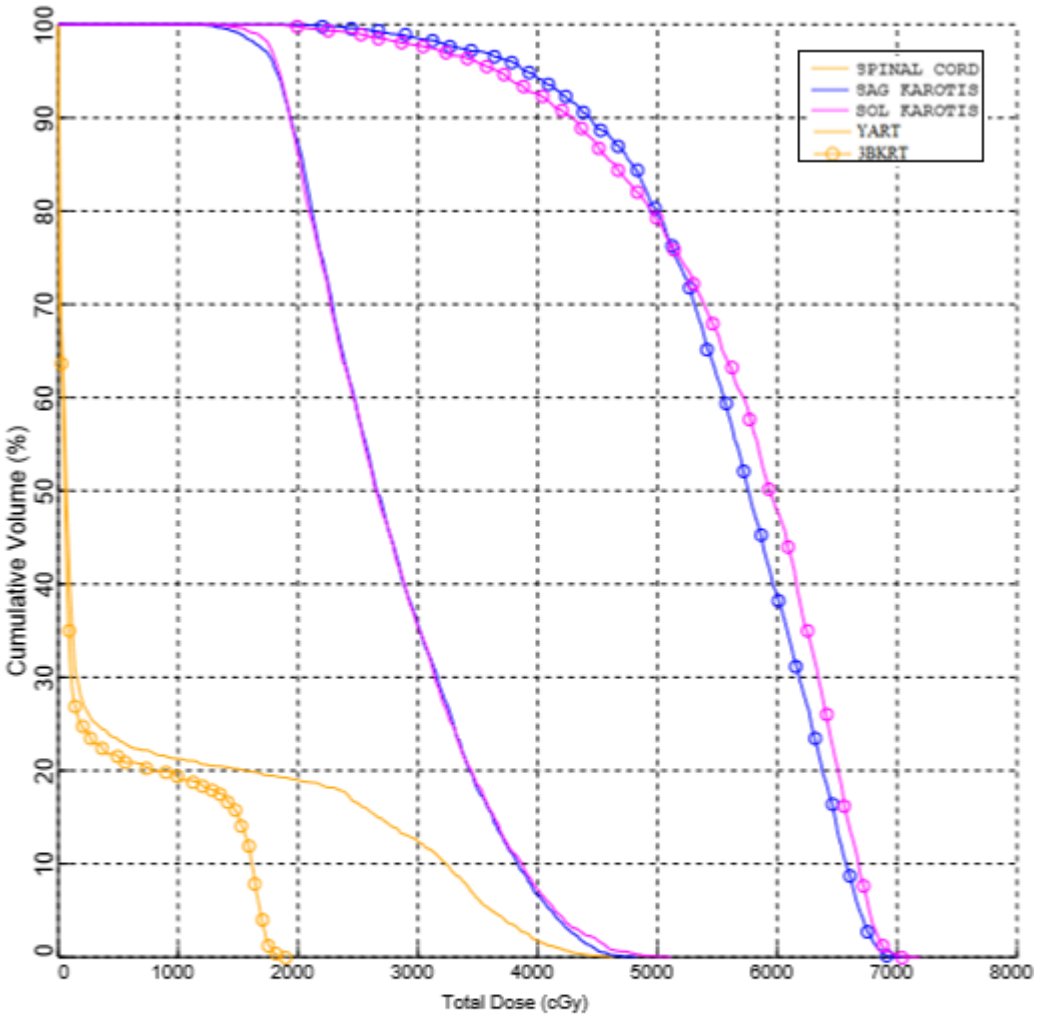
Şekil 4.4. Transverse kesitte 3BKRT ve YART planlarında tanımlanan doz ve tanımlanan dozun -%5 ve %7 değerlerinin verildiği doz dağılımı.



	Min Dose (cGy)	Max Dose (cGy)	Mean Dose (cGy)	Total Vol (cc)
PTV	5585	7470	6908	56.0
CTV	6583	7469	6937	29.0
PTV	6186	7285	6804	56.0
CTV	6622	7286	6876	29.0

Şekil 4.5. T2 glottik tanılı hastalarda hedef hacimler için DVH ve dozlar.

T2 tanılı hasta grubu için de T1 grubunda yaptığımız yorumları yapabiliriz. YART planlarında PTV ve CTV hedef hacimlerindeki düşüş kabul edilebilir seviyededir.



	Min Dose (cGy)	Max Dose (cGy)	Mean Dose (cGy)	Total Vol (cc)
SPINAL CORD	0	4602	708	69.6
SAG KAROTIS	1205	4795	2780	3.0
SOL KAROTIS	1312	5087	2786	3.4
SPINAL CORD	0	1867	361	69.6
SAG KAROTIS	2048	6994	5615	3.0
SOL KAROTIS	1881	7125	5678	3.4

Şekil 4.6. T1 glottik tanılı hastalarda OAR için DVH ve dozlar.

Karotis arter dozlarında anlamlı bir düşüş olduğu DVH'de görülmektedir. T1 tanılı hasta grubuna göre V30 ve diğer değerler, tanımlanan dozun yüksekliği ve RT alanının genişliği nedeniyle daha yüksektir.

4.2. TPS ve İstatistiksel Analiz Verileri

4.2.1. Radyoterapi Tekniği Farklılığına Göre İstatistiksel Analiz Sonuçları

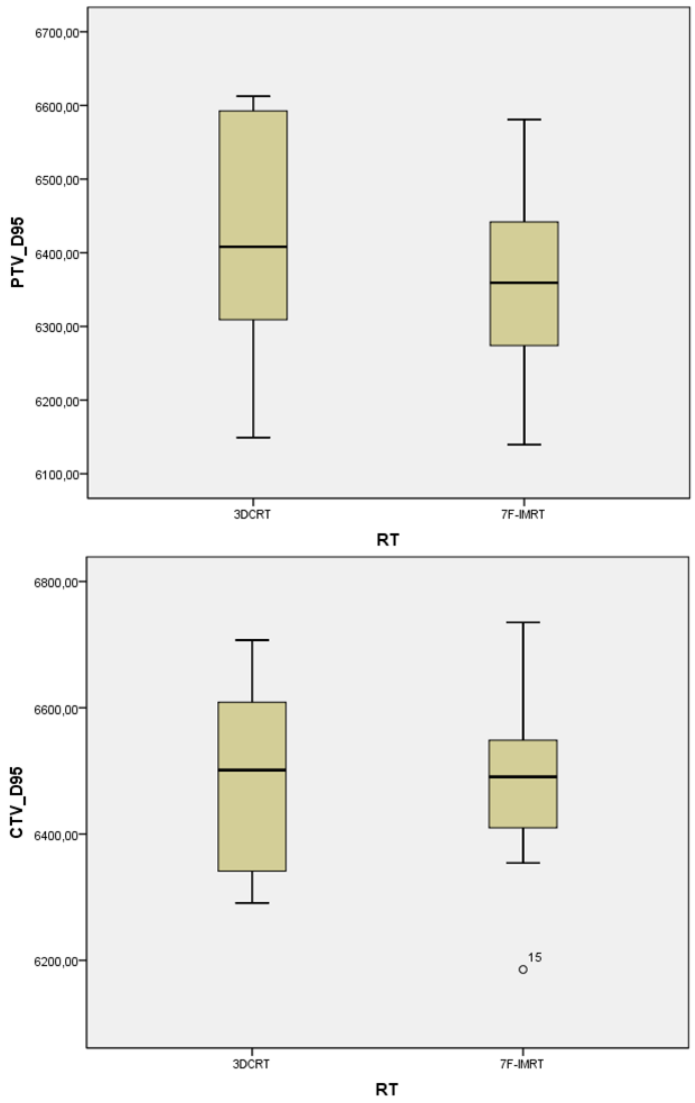
PTV ve CTV hedef hacimlerinin TPS verileri kullanılarak, SPSS 20 programında istatistiksel analizleri yapılmıştır. Tablo 5' de de görüleceği gibi, iki farklı planlama tekniği arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak, PTV ve CTV hacminin Dmin değerinde ve PTV'nin Dmax değerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir. Dmin değerindeki farklılık, YART planındaki PTV ve CTV'nin Dmin değerlerindeki düşüklükten kaynaklamaktadır. Bu düşüklük, hedef hacimlerin karotis arterler ile içi içe geçmiş bölümlerindeki noktasal düşüklüklerden kaynaklanmaktadır. Karotis arterleri korumak için yaptığımız kısıtlamalar bu farklılıklara neden olmuştur denilebilir. Ama, bu farklılıklar YART planının yapılması uygun değildir diye bir sonuç doğurmamaktadır. YART planlarının genel değerlendirmesinde, kord dozu sınırı aşmamış olup, PTV ve CTV hacimleri planlanan dozun %95'ini sarmış (Tablo 5, 6) ve en önemlisi ilgilenilen kritik hacim olan karotis arterlerde çok ciddi ve anlamlı ($p<0,05$) bir düşüşe sebep olmuştur (Şekil 26).

Tablo 4.3. PTV ve CTV hedef hacimlerinin Dmin, Dmax ve Dmean değerlerinin 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz verileri.

	PTV			**CTV**		
	(cGy)			(cGy)		
RT	*Dmin*	*Dmax*	*Dmean*	*Dmin*	*Dmax*	*Dmean*
3BKRT	6065,7±68,7	7016,3±76,4	6610,3±53,6	6372,5±48,2	7011,4±76,8	6631,8±56,4
YART	5371,5±90,7	7230,3±40	6663,4±44,1	6093,1±110	7163±66,4	6727,8±60,2
p	<0,001	0,027	0,454	0,032	0,162	0,26

Tablo 4.4. PTV ve CTV hedef hacimlerinin, D90 ve D95 değerlerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz verileri.

HASTA NO	PTV				CTV			
	(cGy)				*(cGy)*			
	D90		*D95*		*D90*		*D95*	
	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	6298,797	6369,292	6280,199	6250,027	6305,326	6452,109	6290,774	6420,11
2	6340,51	6313,252	6312,305	6307,951	6363,674	6399,947	6341,23	6354,149
3	6360,578	6431,233	6309,066	6371,289	6396,817	6444,124	6357,705	6409,73
4	6543,556	6528,397	6593,24	6441,933	6567,886	6550,798	6548,582	6523,404
5	6218,084	6192,587	6149,028	6139,514	6266,133	6219,453	6294,121	6185,535
6	6463,982	6388,922	6402,354	6274,017	6586,177	6499,679	6532,786	6457,919
7	6633,515	6702,742	6560,635	6580,993	6735,741	6763,731	6707,069	6735,214
8	6466,553	6477,311	6413,839	6366,898	6520,987	6579,248	6469,593	6548,702
9	6628,207	6487,154	6592,644	6351,826	6641,968	6588,099	6608,728	6548,643
10	6668,027	6598,775	6612,603	6543,871	6703,705	6617,041	6671,889	6581,986
ORTALAMA	6462,2±49,1	6449±45,9	6422,6±51	6362,8±42,2	6508,8±52,8	6511,4±46,3	6482,2±49,1	6476,5±46,9
p	0,846		0,378		0,971		0,934	



Şekil 4.7. PTV ve CTV hedef hacimlerinin, D95 verilerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz karşılatırması.

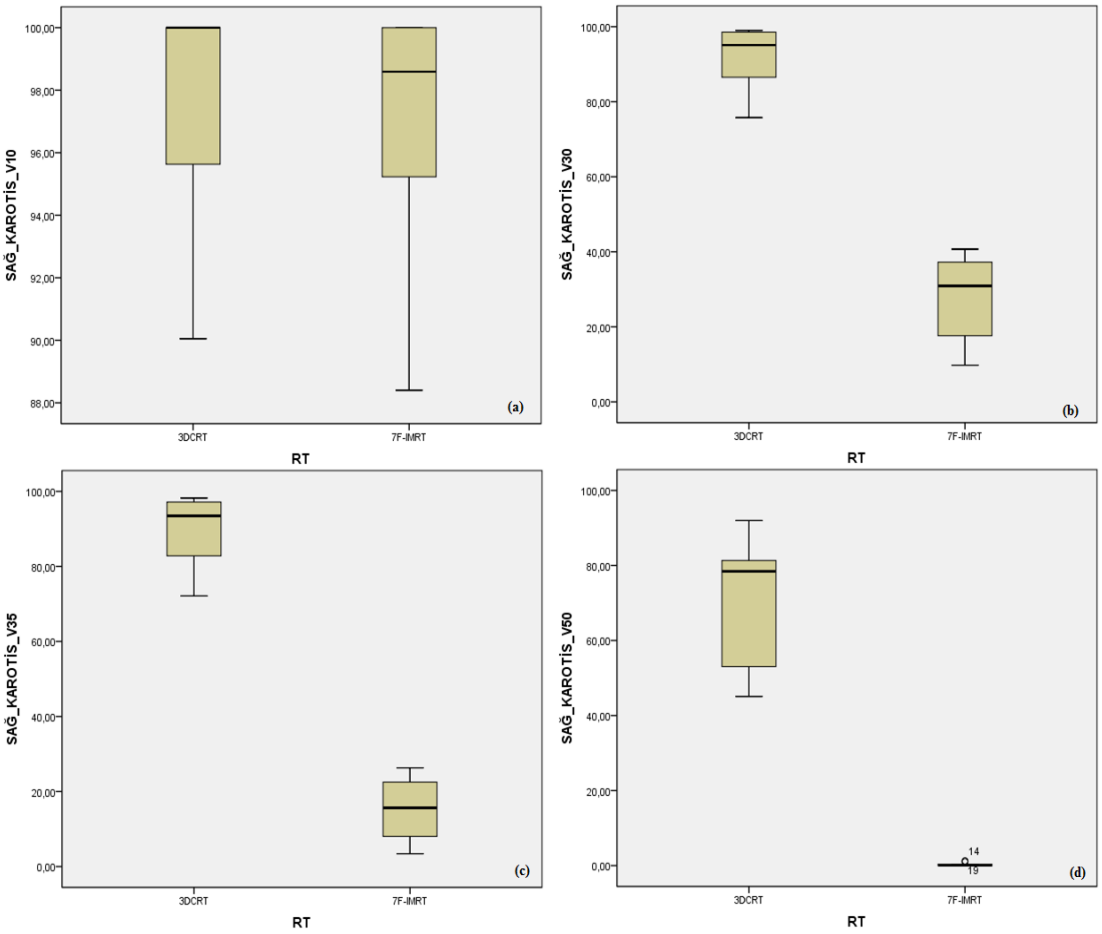
Bahsettiğimiz gibi sağ-sol karotis arterlerde YART planları ile anlamlı ($p<0,05$) bir düşüş elde edilmiştir. Literatürde karotis arterler için farklı değerlendirmeler bulunmaktadır. Çoğunlukla, V10 ve V30 değerlerinin yanında V35 ve V50 değerleri ile incelenen çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda V10 değeri, literatürdeki sınırla uyuşmamaktadır. Ama YART planları ile az da olsa V10 değerinde düşme görülmüştür. V30 değerin de ise T1 tanılı hasta grubunda literatüre uygun planlar yapılabildiği görülmüştür. T2 tanılı hasta grubunda ise, V30 değeri literatüre göre yüksek olsa da, YART planları ile anlamlı bir şekilde korunduğu gösterilmiştir. V35 ve V50 değerleri, literatürle uyumlu olarak değerlendirilebilir. (Şekil 27, 28, 29)

Tablo 4.5. OAR'lar için Dmax ve Dmean değerlerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre ortalama istatistiksel analiz verileri.

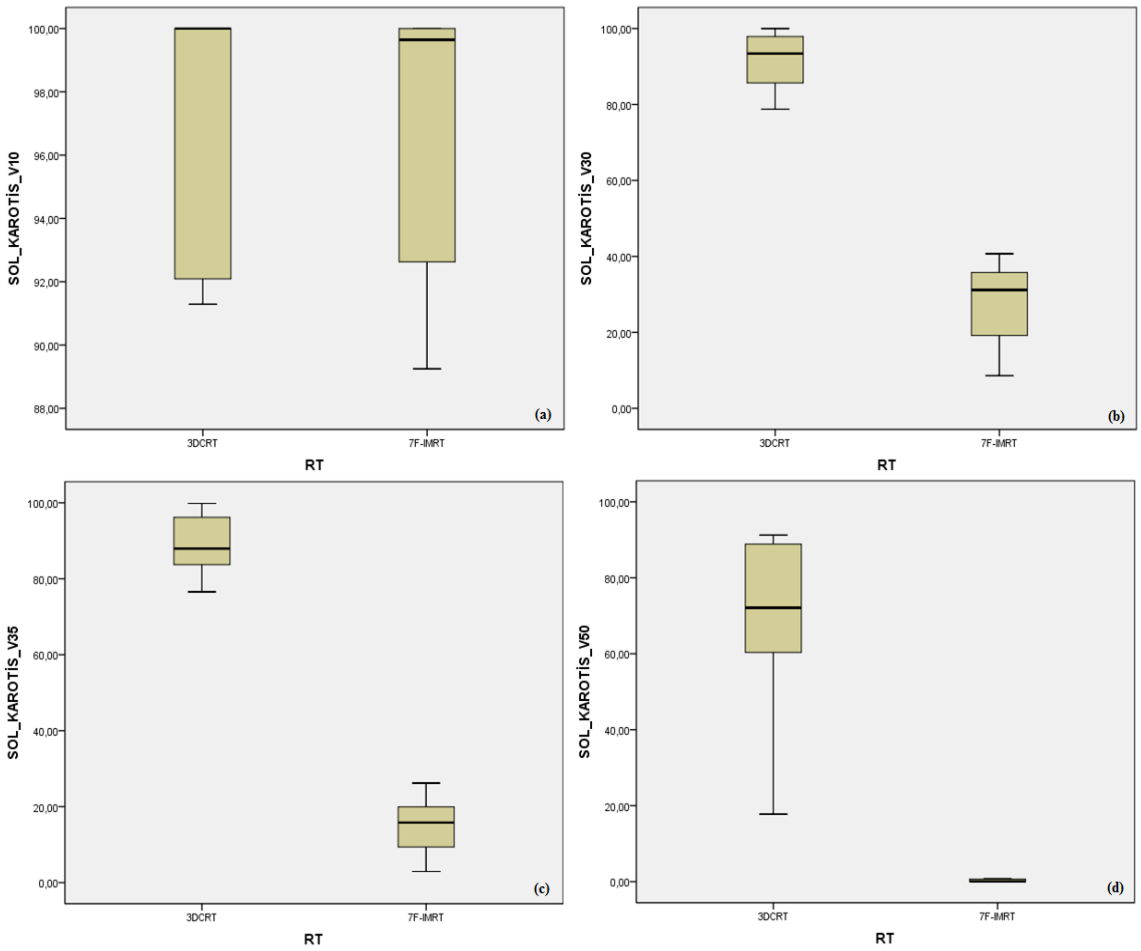
	SAĞ KAROTİS		**SOL KAROTİS**		**SPİNAL KORD**
	(cGy)		(cGy)		(cGy)
RT	*Dmean*	*Dmax*	*Dmean*	*Dmax*	*Dmax*
3BKRT	5288±171,7	6751,8±76,5	5324,5±189,2	6517,7±232,7	1901,4±81,2
YART	2506±95,5	5008,3±112	2496,8±98,3	4972±129	4521,9±82,8
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tablo 4.6. OAR'lar için belirli dozlara karşılık gelen hacimlerin yüzdelerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre ortalama istatistiksel analiz verileri,

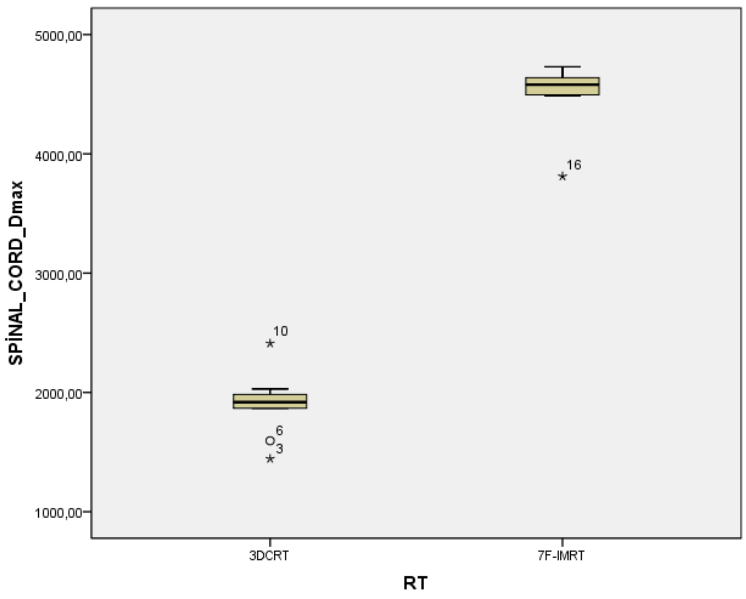
	SAĞ KAROTİS				**SOL KAROTİS**			
	(%)				(%)			
RT	*V10*	*V30*	*V35*	*V50*	*V10*	*V30*	*V35*	*V50*
3BKRT	97,7±1,2	92,1±2,5	89,8±2,8	71,4±5,4	97,5±1,3	91,9±2,3	89,4±2,5	69,4±7,1
YART	97,3±1,2	27,6±3,5	14,7±2,5	0,3±0,1	96,8±1,4	28±3,5	15,5±2,4	0,2±0,1
p	0,518	<0,001	<0,001	<0,001	0,620	<0,001	<0,001	<0,001



Şekil 4.8. Sağ karotis için (a) V10, (b) V30, (c) V35, (d) V50 değerlerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz karşılaştırması.



Şekil 4.9. Sol karotis için (a) V10, (b) V30, (c) V35, (d) V50 değerlerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz karşılaştırması.



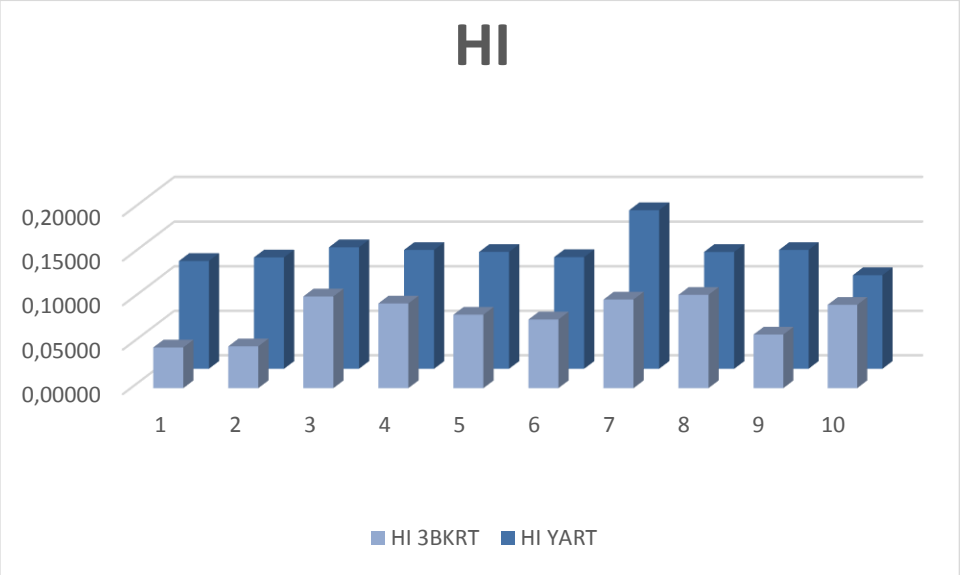
Şekil 4.10. Spinal kord için Dmax değerinin, 3BKRT ve YART tekniklerine göre istatistiksel analiz karşılaştırması.

HI değerlendirmesinde, 3BKRT ve YART planlarının karşılaştırılmasımdan da görüleceği gibi 3BKRT planlarında HI değeri 0'a daha yakın bir değerdir (Tablo 4.7.). Bu da, 3BKRTT planlarının daha homojen bir doz dağılımına sahip olduğu anlamına gelmektedir. İki planlama tekniği arasında HI de anlamlı bir farklılık ($p<0,05$) gözlenmiştir. YART planlarında karotis arter dozlarının düşmesi için yapılan kısıtlamalar, PTV'nin Dmin değerlerinde noktasal düşüklüklere sebep olmuştur. YART planlarındaki bu düşüklük sebebiyle, 3BKRT planlarına göre HI değerleri 0'dan uzaklaşmıştır. Ancak elde ettiğimiz HI değerleri, YART tekniği ile hazırlanan planların da ideal plana yakın olduğunu göstermektedir.

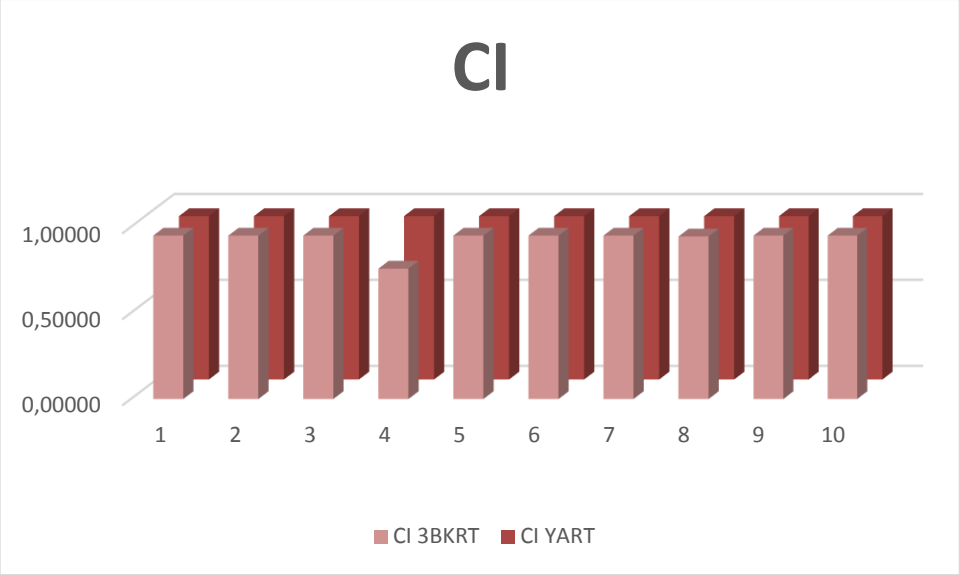
CI değerlendirmesinden bahsedecek olursak; iki planlama tekniği arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. İki planlama tekniğinde de CI değeri, 0,9 ile 1 arasında bir değerdir ve ideal plana yakındır diyebiliriz (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Hedef hacmin HI ve CI değerleri ve istatistiksel verileri.

	HI		CI	
HASTA NO	**3BKRT**	**YART**	**3BKRT**	**YART**
1	0,04581	0,12111	0,95000	0,95008
2	0,04705	0,12513	0,94999	0,94999
3	0,10320	0,13650	0,95000	0,95000
4	0,09528	0,13347	0,75770	0,94999
5	0,08264	0,13130	0,95000	0,95000
6	0,07731	0,12544	0,94999	0,94999
7	0,09969	0,17794	0,95000	0,95000
8	0,10501	0,13129	0,94499	0,95001
9	0,06036	0,13348	0,95000	0,95000
10	0,09374	0,10532	0,95000	0,95000
ORTALAMA	0,08±0,007	0,1±0,006	0,9±0,19180	0,9±0,00001
p	<0,001		0,306	



Şekil 4.11. 3BKRT ve YART teknikleriyle yapılan planlarda, HI karşılaştırması.



Şekil 4.12. 3BKRT ve YART teknikleriyle yapılan planlarda, CI karşılaştırması.

4.2.2. Evre Farklılığına Göre İstatistiksel Analiz Sonuçları

Çalışmamızda, yukarıda bahsettiğimiz analizlerin yanısıra evre farklılığına göre de istatistiksel analizler yapılmıştır. T1 ve T2 hasta gruplarının sonuçlarındaki farklılıklar istatistiksel analizle incelendiğinde; PTV ve CTV hacimlerinde evrelere göre anlamlı farklılık ($p<0,05$) olduğu görülmüştür. Ancak, OAR'lar için bu yorum yapılamaz. Bunun sebebini ise planlama yapılırken her iki teknikle de OAR'ların sınırları mümkün olduğunca korunmasını gösterebiliriz.

Tablo 4.8. PTV ve CTV hedef hacimlerinin, 3BKRT ve YART planlarında ortalama D95 değerlerinin evrelere göre karşılaştırması.

	PTV		**CTV**	
	D95(cGy)		*D95(cGy)*	
EVRE	3BKRT	YART	3BKRT	YART
T1	6311,1±96	6362,1±99,9	6381±98,7	6396±121,6
T2	6589,8±21,5	6579,3±94,3	6634,1±70	6597,3±95
p	0,011	0,033	0,011	0,033

Tablo 4.9. OAR'ların 3BKRT ve YART planlarında karotisler için ortalama Dmean değeri, spinal kord için Dmax değerinin evrelere göre karşılaştırması.

	SAĞ KAROTİS		**SOL KAROTİS**		**SPİNAL KORD**	
	Dmean(cGy)		*Dmean(cGy)*		*Dmax(cGy)*	
EVRE	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
T1	5254±666,6	2416,7±310,1	5136,8±653,3	2405,8±317,1	1804,7±231,9	4475,7±337,9
T2	5339±371,6	2640±271,4	5606±431,5	2633,3±284,6	2046,5±284,6	4591,3±70,1
p	0,831	0,201	0,286	0,201	0,286	0,831

Tablo 4.10. Sağ-Sol karotisler için 3BKRT ve YART planlarında V30 ve V35 değerlerinin, evrelere göre karşılaştırması.

	SAĞ KAROTİS				**SOL KAROTİS**			
	V30(%)		*V35(%)*		*V30(%)*		*V35(%)*	
EVRE	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
T1	92,13±9,3	23,73±10,8	89,7±10,6	12±7,5	90,8±8,4	23,5±11	87,8±8,9	11,9±6,6
T2	91,95±6,5	33,4±9,6	90±6,9	18,8±7,7	93,4±6,3	34,7±8,3	91,8±6,5	20,8±6,3
p	0,670	0,088	0,831	0,136	0,670	0,088	0,522	0,136

5. TARTIŞMA

Definitif RT, erken evre (T1/T2) glottik larenks kanserinin başlıca tedavi seçeneğidir (Mendenhall ve ark.,1988). Cerrahi ile karşılaştırıldığında, lokal-bölgesel kontrol oranlarının benzer olduğu ve akut-kronik komplikasyon oranlarının da oldukça düşük olduğu belirlenmiştir (Mendenhall ve ark, 2004; Chatani ve ark, 1993). Khan ve arkadaşları, 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada, definitif RT uyguladıkları 141 hastanın 20 yıllık tedavi sonuçlarını açıklamışlardır (Khan ve ark, 2012). Hastalarının %92'si RT öncesi ses kısıklığı ile gelmiştir. Bu hastaların %73'ünün ses kalitesinde belirgin iyileşme gözlenirken, %8,5'de daha da kötüleşmiştir. Lokal-bölgesel ve hastalığa bağlı sağkalım oranlarının yüksek olmasının yanında ses kalitesini de çok iyi koruduğu için definitif RT uygulaması bu çalışmayla da desteklenmiştir. Hastanemizde de T1/T2 glottik kanserlerli hastalarda öncelikli tedavi modelitesi definitif RT'dir.

Erken evre glottik larenks kanserinde RT uygulaması, farklı tekniklerle yapılabilmektedir. Gomez ve arkadaşları, erken evre larenks kanseri tanılı hastalarda 3 farklı tekniği (2-boyutlu konvansiyonel, 3-boyutlu konformal, YART) karşılaştırmışlar ve ortalama karotis dozları açısından YART'nin üstün olduğunu belirtmişlerdir (Gomez ve ark, 2010). Biz de bu çalışmamızda, 2 farklı (3BKRT ve 7 alan YART) RT tekniğini karşılaştırdık ve YART ile karotis arter dozlarının daha düşük olduğunu belirledik.

Küçük bir alan olmasına rağmen komşuluğunda bulunan karotis arterler değişen oranlarda doz alabilmektedir. Literatürde ilk olarak, 1959 yılında "RT'ye bağlı ateroskleroz" ifadesi dile getirilmiştir (Thomas ve ark, 1959). RT'ye bağlı olarak gelişen vaskuler hasar özellikle geç dönemde ortaya çıkan bir komplikasyondur.

Baş-boyun bölgesine RT alan hastalarda vaskuler değişiklikler 6 aydan sonra başlar (Crossen ve ark,1994). Sağkalım süresi uzun olan hastalarda, ilerleyen yıllarda kardiovasküler hastalığa bağlı (by-stander etki) morbidite ve mortalite oranlarının giderek arttığı bildirilmiştir.

Nazofarenks kanseri tanısıyla RT uygulanan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, RT sonrası süre ile karotis intima-media kalınlığının doğrusal olarak arttığı belirlenmiştir

(Huang ve ark, 2013). Öneri olarak da, RT sonrası 40. aydan itibaren (özellikle 50 yaş ve üzeri hastalarda) ekstrakranial renkli doppler ultrasonografinin, ateroskleroza bağlı olabilecek mortalite ve morbidite riskinin azaltılması adına, rutin kontrollerin bir parçası olması gerektiğini vurgulamışlardır. Ayrıca, Gujral DM ve arkadaşlarıda 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada, "karotis arter intima-media" kalınlığındaki artışın radyasyona bağlı aterosklerozun tesbitinde önemli bir markır olabileceğini belirtmişlerdir (Gujral ve ark, 2016).

Literatürde, özellikle karotis arter koruyucu YART'de hedef hacim tanımlamalarında tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bir derlemede en büyük değişkenliğin CTV tanımında olduğu ve çoğu çalışmada 3-7 alan YART çalışıldığı bildirilmiştir (Gujral ve ark, 2017). Bazı çalışmalarda, bizim çalışmamızda da olduğu gibi GTV tanımlaması yapılmamıştır (Chera ve ark, 2010; Sert ve ark, 2012; Osman ve ark, 2012). CTV tanımında; çoğu çalışmada ses telleri (vokal kordlar), arytenoidler ve subglottisin 1,5 cm altı dahil edilmiştir. PTV için; 2-10mm arasında değişen marjlar verilmiştir (Gomez ve ark, 2010; Chera ve ark, 2010, Osman ve ark; 2012). Ancak, Chattterjee ve arkadaşları, karotis arterleri korumak için PTV marjı vermeden sadece CTV'ye göre planlama yapmışlardır ve hastalarını IGRT ile tedaviye almışlardır (Chatterjee ve ark, 2013). Bizim planlarımız PTV marjı verilerek hazırlanmış ve hastalarımız IGRT ile tedaviye alınmıştır.

Literatürde, riskli organlar için verilen PRV marjı ile de çok değişkenlikler vardır. Karotis arter dozlarının 18-29 Gy de sınırlı tutulduğu bazı çalışmalarda PRV oluşturulmamıştır (Gomez ve ark, 2010; Rosenthal ve ark, 2010). Bizim çalışmamızda da, karotis arterlerin aldığı dozu düşürmek için PRV marjı verilmemiştir.

Karotis mean dozu dışında, median, V63,V50,V35 de değerlendirilmiştir ve çalışmalar arasında farklı sonuçlarla karşılaşılmıştır (Set ve ark, 2012, Rosenthal ve ark, 2010). Gujral ve arkadaşları yayınladıkları derlemede özetle şu öneride bulunmuşlardır; CTV için reçete edilen doz <%110, PTV için %95-107, spinal kord için max<39 Gy (hipofrk) (<45 Gy-2Gy/gün), karotis arter için (1mm eklenerek) max <35 Gy, mean <20 Gy (Gujral ve ark., 2016).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Toplumda RT'ye bağlı olmayan vasküler bozuklukların sıklığı da göz önünde bulundurulacak olursa, baş-boyun bölgesine RT uygulanacak hastalarda, özellikle RT öncesi uygun görülen radyolojik tetkiklerle, karotis arter gibi hayati önem taşıyan damarların incelenmesi yerinde olacaktır. Özellikle, risk altındaki hastalarda (diabet, yüksek kolesterol, hipertansiyon, kalp-damar hastalığı vb. morbiditesi olanlar), vasküler yapıları en iyi şekilde koruyabilecek RT tekniğiyle planlama yapılmalıdır. Hastanın RT sonrası kontrollerinde, lokal-bölgesel ve uzak metastaz açısından takipleri yapılırken, vasküler açıdan da kardiyovasküler kontrolleri önemsenmelidir.

KAYNAKLAR

American Joint Committee On Cancer (AJJC) Kanser Evreleme Atlası, Nobel Tıp Kitapevleri, 2012

Bailey BJ, Calhoun KH. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Atlası. Çeviren: Caner G., Kirazlı T., Asya tıp Kitabevi, 1. Baskı, İzmir; 2006.

Bakır Salih, Kulak Burun Boğaz (KBB) Notları, Derman Tıbbi Yayıncılık, Gaziantep; 2015

Cantürk Ebru, Topgül Gözde, Gürler Orhan, Tunç Sema, Abakay Demiröz Candan, Kurt Meral, Çetintaş Kahraman Sibel, Evre I larinks kanseri tedavisinde 3 ve 5 Alan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (3A-YART, 5A-YART) tekniklerinde karotis arterin dozimetrik olarak karşılaştırılması, BAUN Fen Bil. Enst. Dergisi, Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Fiziği Bölümü, 2017; 19(3) Özel Sayı, 141-146.

Chatani M, Matayoshi Y and Masaki N, Radiation therapy for larynx carcinoma: long-term results of stage I glottic carcinoma. Strahlenther Onkol *169*, 1993; 102-106.

Chatterjee S, Guha S, Prasath S, Mallick I, Achari R. Carotid sparing hypofractionated tomotherapy in early glottic cancers: Refining image guided IMRT to improve morbidity, J Cancer Res Ther., 2013 Jul-Sep;9(3):452-5.

Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for early-stage squamous cell carcinoma of the true vocal cord, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2010 Aug 1;77(5):1380-5.

Cingi C. Kulak Burun Boğazda semptomlar, EA yayıncılık,2009; İstanbul.

Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA: Neuro-behavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy, J Clin Oncol 1994; 12:627–642.

Dushko L, Krstevska V, Petkovska S. A treatment planning comparison of two different 3d conformal techniques for irradiation of head and neck cancer patients, Procedings of the 2nd Conference on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2010; p. 44.

Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 1993 Mar 15; 25(4):605-11.

Gıdeon M, Baruch B, Jacob S, Jeremy S , Dov O. Prognostic factors for localcontrol of early glottic cancer. The Rabin Medical Center retrospective study on207 patients, Int J Radiation Oncology Biol. Phys, 1999; 43(5): 1009-1013.

Gomez D, Cahlon O, Mechalakos J, Lee N. An investigation of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and 3D-conformal radiation therapy for early stage larynx cancer, Radiat Oncol., 2010 Aug 26; 5:74. doi: 10.1186/1748-717X-5-74.

Gujral DM, Long M, Roe JW, Harrington KJ, Nutting CM. Standardisation of Target Volume Delineation for Carotid-sparing Intensity-modulated Radiotherapy in Early Glottis Cancer, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017 Jan; 29(1):42-50.

Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Hooper J, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Carotid intima-medial thickness as a marker of radiation-induced carotid atherosclerosis, Radiother Oncol., 2016 Feb; 118(2):323-9.

Hartford, A.C., American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics, 2012; 73, 1, 9–14.

Harwood AR, Hawkins NV, Rider WD, Bryce DP. Radiotherapy of early glottic cancer-I, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 1979; 5(4):473-6.

Huang TL, Hsu HC, Chen HC, Lin HC, Chien CY, Fang FM, Huang CC, Chang HW, Chang WN, Huang CR, Tsai NW, Kung CT, Wang HC, Lin WC, Cheng BC, Su YJ,

Chang YT, Chang CR, Tan TY, Lu CH. Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma, Radiat Oncol., 2013 Nov 7; 8:261. doi: 10.1186/1748-717X-8-261.

International Commission On Radiation Units And Measurements (ICRU) Report 50.

Jenckel F. ve Knecht R., State of the art in the treatment of laryngeal cancer, Anticancer Research, 2013; 33, 4701–10.

Johansen, L.V., Overgaard, J., Hjelm-Hansen, M., Gadeber, C.C., Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx: analysis of 478 patient treated from 1963 to 1985, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1990; 18, 1307-1313.

Khan MK, Koyfman SA, Hunter GK, Reddy CA, Saxton JP.Definitive radiotherapy for early (T1-T2) glottic squamous cell carcinoma: a 20 year Cleveland Clinic experience, Radiat Oncol., 2012 Nov 19; 7:193. doi: 10.1186/1748-717X-7-193.

Khan, F.M., The Physics Of Radiation Therapy, The 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Company, 2010; USA

Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, 2003; 1141-1154

Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Güneş Kitabevleri, 2. Baskı, 2013.

Le, Q.T., Fu, K.K., Kroll, S., Ryu, J.K., Quivey, J.M., Meyler, T.S., Krieg, R.M., Phillips, T.L., Influence of fraction size, total dose and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997; 39, 115-126.

Mendelhall, W.M., Mancuso, A.A., ve Amdur, R.J., Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, Editörler: Halperin, E.C., Brady, L.W., Perez, C.A. ve Wazer, D.E., Wolters Kluwer 850868, 2013.

Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA, Villaret DB. Robbins KT: Larynx, in Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins., 2004.

Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Fletcher GH. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dosefractionation factors to local control and complications, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 1988; 15(6):1267-73.

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

Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas, Cancer, 2004; 100(9):1786-92.

Mendenhall WM,Parsons JT,Mancuso AA,Cassisi NJ,Stringer SP: Larynx, Perez CA, Brady LW, eds. Textbook of radiation oncology, 1998; 3rd ed. pp. 897 1180. Philadelphia: Lippincott-Raven.

Mendenhall, W.M., Amdur, R.J., Morris, C.G., Hinerman, R.W., T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. J. Clin. Oncol., 2001; 19, 4029-4036.

Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Million, R.R., Fletcher, G.H., T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: Relationship of dose fractionation factors to local control and complications. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1988; 15, 1267-1273.

Murat Beyzadeoğlu, C. Cüneyt Ebruli, Temel Radyasyon Onkolojisi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi, 2008.

Nancy Y. Lee, Jiade J. Lu (Editors), Target Volume Delineation and Field Setup, 2013.

Norris JM,Cady B:Larynx and hypofarenx cancer.Leibel SA, Phillips TL, eds. Textbook of radiation oncology, 1998; pp. 412-456. Philadelphia:WB Saunders Company

Osman SO, Astreinidou E, de Boer HC, Keskin-Cambay F, Breedveld S, Voet P, Al-Mamgani A, Heijmen BJ, Levendag PC., IMRT for image-guided single vocal cord irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2012 Feb 1; 82(2):989-97.

Pelitteri, P.K., Kennedy, T.L., Vrabec, D.P., Beiler, D., Hellstrom, M., Radiotherapy: The mainstay in the treatment of early glottic carcinoma. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1991; 117, 297-302.

Piccirillo, J.F., Importance of Comorbidity in Head and Neck Cancer, The Laryngoscope, 2000; 110, 593–602.

Rosai J., Larynx and trachea. In: Rosai J, editor. Ackerman's surgical pathology, St. Louis: Mosby, 1996; p. 314-32. 2.

Rosenthal DI, Fuller CD, Barker JL Jr, Mason B, Garcia JA, Lewin JS, Holsinger FC, Stasney CR, Frank SJ, Schwartz DL, Morrison WH, Garden AS, Ang KK. Simple carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy technique and preliminary experience for T1-2 glottic cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2010 Jun 1; 77(2):455-61.

Rosier JF, Gregoire V, Counoy H, Octave-Prignot M, Rombaut P, Scalliet P, et al., Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy or the treatment of T1N0M0 glottic carcinomas: a retrospective evaluation, Radiother Oncol., 1998; 48(2):175-83.

Sert F, Karakoyun-Çelik O, Esassolak MA., Can carotid-sparing radiotherapy approaches replace with conventional techniques for the patients with T1 glottic larynx cancer, Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg., 2012 Sep-Oct; 22(5):267-74.

Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA: Tumors of the larynx and hypopharynx. in: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; pp 861 885.

Silver CE, Rubin JS. Baş ve boyun cerrahisi atlası. Nobel tıp Kitabevleri, 2000; İstanbul.

Thomas E, Forbus WD. Irradiation injury to the aorta and the lung, AMA Arch Pathol., 1959 Mar; 67(3):256-63.

User Manual of Precise 2.15 Treatment Planning System, 2006; Elekta Limited

Warde, P., O'Sullivan, B., Bristow, R.G., Panzarella, T., Keane, T.J., Gullane, P.J., Witterick, I.P., Payne, D., Liu, F.F., McLean, M., Waldron, J., Cummings, B.J., T1-T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: Influence of pretreatment hemoglobin on local control, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998; 41, 347-353.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Zeynep Rukiye Özge	**Uyruğu**	**TC**
Soyadı	Can	**Tel no**	**5053935443**
Doğum tarihi	01.08.1986	**e-posta**	**zeyneprcan@gmail.com** **ozgecan@akdeniz.edu.tr**

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		**Mezuniyet yılı**
Lise	**Antalya Lisesi**	**2003**
Lisans	**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi**	**2008**
Yüksek Lisans	**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi**	**2011**
Doktora	**Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Bölümü**	**Devam ediyor**

İş Deneyimi

Görevi	**Kurum**	**Süre (yıl-yıl)**
Fizik Uzmanı	**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi A.D.**	**2012-2018**
Fizik Uzmanı	**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji A.D. (görevlendirme ile)**	**2018-devam ediyor**

Yabancı Dilleri	**Sınav türü**	**Puanı**
İngilizce	**UDS**	**63.75**

Proje Deneyimi

Proje Adı	**Destekleyen kurum**	**Süre (Yıl-Yıl)**

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler: