

Glioblastoma Multiform Tedavisinde Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi ile Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniklerinin Karşılaştırılması

Comparison of Three Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy Techniques for the Treatment of Glioblastoma Multiform

Ayşe DAĞLI,^a
Ayfer HAYDAROĞLU,^b
Nezahat OLACAK,^b
Hakan EREN,^b
Arif B. ARAS^b

^aOnkomer Özel Onkoloji Merkezi,
^bRadyasyon Onkolojisi,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 21.09.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2012

Bu çalışma, *Estro 29* (12-16 Eylül 2010,
Barcelona)'da poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ayşe DAĞLI
Onkomer Özel Onkoloji Merkezi,
İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
dagliayse@gmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, Glioblastoma Multiform (GBM) tedavisinde standart teknik olarak kullanılan Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT) ile Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) tekniğini hedef sarması ve kritik organların aldığı dozlar açısından karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada, 14 GBM hastasına ait 3B-KRT planları, aynı tümör ve kritik yapılar kullanılarak, YART tekniği ile yeniden planlanmıştır. 3B-KRT tekniğinde 3, YART tekniğinde 5 saha kullanılmıştır. Doz sınırlamaları beyin sapı, optik kiazma, optik sinirler için 54Gy ve lensler için 2,5Gy olarak belirlenmiştir. Tedavi dozları iki teknikte de aynı olup, günlük fraksiyon başına 2,0Gy olacak şekilde planlanan hedef hacim (Planned Target Volume-PTV) (50Gy)'ye 50Gy ve PTV (60Gy)'ye 10Gy ve toplamda PTV(60Gy)'de 60Gy'i tamamlayacak şekildedir. YART planlarının kalite güvenilirliği için dozimetrik ölçümler yapılmıştır. **Bulgular:** YART ve 3B-KRT planında maksimum ve minimum ortalama doz değerleri beyin sapı için sırasıyla 51,7Gy ve 59,0Gy ile 13,8Gy ve 15,3Gy, optik kiazma için 43,4Gy ve 53,2Gy ile 20,5Gy ve 44,4Gy, sağ optik sinir için 19,3Gy ve 27,2Gy ile 2,9Gy ve 9,7Gy, sol optik sinir için 10,7Gy ve 25,6Gy ile 3,4Gy ve 4,5Gy, sağ lens için 1,5Gy ve 1,8Gy ile 1,4Gy ve 1,7Gy, sol lens için 1,4Gy ve 1,7Gy ile 1,4Gy ve 1,5Gy olarak belirlenmiştir. Ayrıca, Beyin-Gross Hedeflenen Hacim (Gross-Target Volume-GTV)'in ve Beyin-PTV'nin ortalama dozları sırasıyla YART için 27,4Gy ve 20,0Gy iken, 3B-KRT için 32,3Gy ve 25,0Gy olarak saptanmıştır. Sağ ve sol lensler dışında kalan kritik organ dozları ve hedef dışındaki normal beyin dokusu dozları için farklar anlamlı bulunmuştur. PTV(50Gy) ve PTV(60Gy) için homojenite indeksi (HI) ortalama değerleri sırasıyla YART'de 0,39 ve 0,09 iken, 3B-KRT'de 0,31 ve 0,11, konformite indeksi (CI) ise YART'de 0,99 ve 1,00, 3B-KRT'de her iki PTV için 1,00'dir. **Sonuç:** Çalışmamızın sonucunda, 3B-KRT ile YART arasında PTV (60Gy) için HI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı, PTV (50Gy) için YART'nin homojenitesinin daha az olduğu, ancak CI açısından ise her iki PTV için de YART planının daha iyi olduğu ve kritik organlar ile tümör dışındaki normal beyin dokusunu da daha iyi koruduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, yoğunluğu modüle edilmiş; gliom

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to compare Three Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) as the standard technique in Glioblastoma Multiform (GBM) treatment with Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) Techniques in terms of target coverage and dose to critical organs. **Material and Methods:** 3D-CRT treatment plans of 14 GBM patients were replanned using the IMRT technique and same tumor and critical organ volumes. Three fields in the 3D-CRT technique and 5 fields in the IMRT technique were used. Dose limits were determined as 54Gy for the brain stem, optic chiasm, and optic nerves and 2.5Gy for the lens. The prescribed dose was 50Gy for the planned target volume [PTV](50Gy), 10Gy for the PTV(60Gy), with a total cumulative dose of 60Gy for the (PTV 60Gy) both at 2,0Gy daily fractions. Dosimetric measurements were made for quality assurance for IMRT plans. **Results:** In IMRT and 3D-CRT plans, maximum (Dmax) and mean (Dmean) median doses were respectively 51.7Gy and 59.0Gy, and 13.8Gy and 15.3Gy for the brain stem; 43.4Gy and 53.2Gy, and 20.5Gy and 44.4Gy for the optic chiasm; 19.3Gy and 27.2Gy, and 2.9Gy and 9.7Gy for the right optic nerve; 10.7Gy and 25.6Gy, and 3.4Gy and 4.5Gy for the left optic nerve; 1.5Gy and 1.8Gy, and 1.4Gy and 1.7Gy for the right lens; 1.4Gy and 1.7Gy, and 1.4Gy and 1.5Gy for the left lens. Furthermore, the median dose respectively was 27.4Gy and 20.0Gy for IMRT plans and 32.3Gy and 25.0Gy for 3D-CRT for Brain-Gross Target Volume (GTV) and Brain-PTV. The difference between the doses for critical organs excluding the right and left lenses and the normal brain tissue outside the tumor was significant. For PTV(50Gy) and PTV(60Gy), inhomogeneity coefficient (IC) was 0.39 and 0.09 in IMRT, 0.31 and 0.11 in 3D-CRT, respectively and the conformity index (CI) was 0.99 and 1.00 in IMRT and 1.00 in 3D-CRT, respectively for all PTVs. **Conclusion:** This study suggested that there was no significant difference between 3D-CRT and IMRT for PTV(60Gy) in terms of IC and IMRT had less homogeneity compared to 3-D-CRT and the IMRT plans were better for both PTVs in terms of CI and spared critical organs and normal brain tissue.

Key Words: Radiotherapy, intensity-modulated; glioma

doi: 10.5336/medsci.2011-26544

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(1):9-17

Glioblastoma Multiform (GBM) primer beyin tümörleri, malign hastalıkların yaklaşık %2'sini oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan primer beyin tümörleri sınıflamasında GBM, IV. derece astrositoma olarak yer almıştır. Astrositoma, beyinde, hücre tipi karışık olan üç farklı glioma tipinden biridir. GBM beyin dokusuna hızla yayılan ve onu yıkıma uğratan primer beyin tümörlerinin %30'unu ve astrositomaların yaklaşık olarak %50'sini oluşturmaktadır. GBM erişkin yaş grubunun en sık görülen ve en malign olan beyin tümörüdür. En sık 50-60'lı yaşlarda görülür. Yetişkin erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekle beraber, 15 yaşın altındaki çocuk tümörlerinin %50'sini oluşturmaktadır.¹⁻⁵

Yüksek derece beyin tümörleri olarak sınıflandırılan IV. derece gliomalar ya da GBM'nin sağkalım oranı düşük, prognozu da kötüdür.⁶ Maksimal düzeyde cerrahi rezeksiyon içeren standart terapiyi izleyen radyoterapi ve kemoterapi ile GBM için ortalama sağkalım süresi 12 ay, iki yıllık sağkalım oranı %10'dur. Kemoterapi ve radyoterapi tekniklerindeki son gelişmeler özellikle olumlu prognostik faktörlü hastalar için GBM'de sağ kalım süresini artırmaktadır. Ancak bu hastalarda radyasyon nekrozu ve nörokognitif zararlar içeren yüksek geç radyasyon toksisitesi oluşmaktadır.^{1,2,4,5,7,8} Uzun vadeli sağkalımdaki artış, radyasyonun geç etkilerini taşıyan hastaların sayısını artırır. Bu nedenle, tümöre, radyasyonun zararını en aza indirecek en uygun dozun verildiğinden emin olmak için radyoterapi tekniklerini ve gelişmeleri araştırmak çok önemlidir.⁹

Tümör çoğu kez gözler, optik sinirler, kiazma ve beyin sapı gibi radyasyona duyarlı normal dokuların etrafında ya da yakınında olabilir. Bu yapıların tolerans dozları, uygulanan tedavi dozlarından daha düşüktür ve bu da kritik yapıların zarar görmesine neden olur. Tedavi planlanmasının amacı, hedef hacim için belirlenen tüm dozu hedefe gönderirken, çevredeki kritik yapıların korunmasıdır. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART), Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT) ile karşılaştırıldığında, bu amaca daha karmaşık bir yol izleyerek ulaşmaya çalışır. YART tekniğinde invers planlama ile tedavi planının amacı önceden belir-

lenir ve algoritma bu amaçları sağlamak için gerekli foton yoğunluğunu belirleyerek homojen ve istenilen doz dağılımını elde etmeye çalışır. Bu teknikle, özellikle karmaşık şekilli, konkav bölgelerdeki riskli organlar veya hedef hacim için diğer tedavi tekniklerine göre hedef uygunluğu daha iyidir ve normal doku daha iyi korunur.¹⁰

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde GBM tedavisi için hastalara uygulanan 3B-KRT tekniği ile YART planlama tekniğini, belirlenen dozun hedef hacmi kapsamı, hedef içinde dozun homojen dağılımı ve riskli organların ve normal beyin dokusunun aldığı dozlar açısından karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Dozimetrik çalışma için, daha önce kliniğimizde 3B-KRT ile tedavi edilmiş, yaş ortalaması $49,8 \pm 14,6$ yıl olan (25-70 yaş aralığındaki) GBM tanılı 14 hasta seçilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların patolojik olarak kanıtlanmış 4. derece glioma tanıları ve tümör hacimleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların bir kısmına radyasyon tedavisinden önce gros total rezeksiyon ya da eksizyon yapılmıştır.

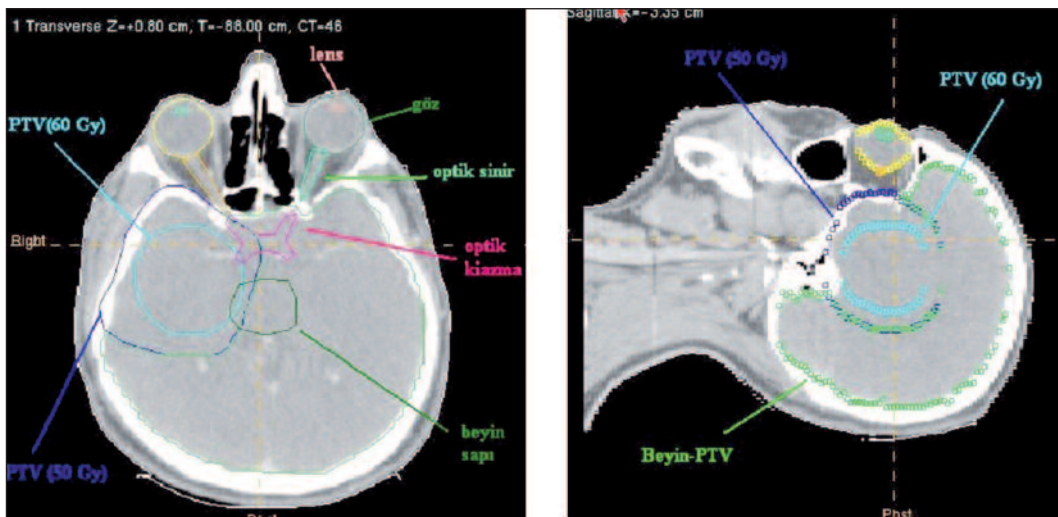
TABLO 1: Hastaya ait özellikler.	
	Hasta sayısı (14)
Tümör yerleşimi	
Temporal	5
Oksiptal	3
Parietal	4
Serebral	2
Taraf	
Sağ	7
Sol	6
Çift taraflı	1
Cerrahi tedavi	
Biyopsi	11
Total rezeksiyon	1
Eksizyon	3
Hedef hacimler	
PTV (50Gy)	ort. 338 cc (224 cc-475 cc)
PTV (60Gy)	ort. 165 cc (73 cc-258 cc)

Tüm hastaların Planlanan hedef hacim (PTV) (50Gy) için ortalama hacmi 338 cc (cubic centimeter) ve PTV (60Gy) 165 cc'dir.

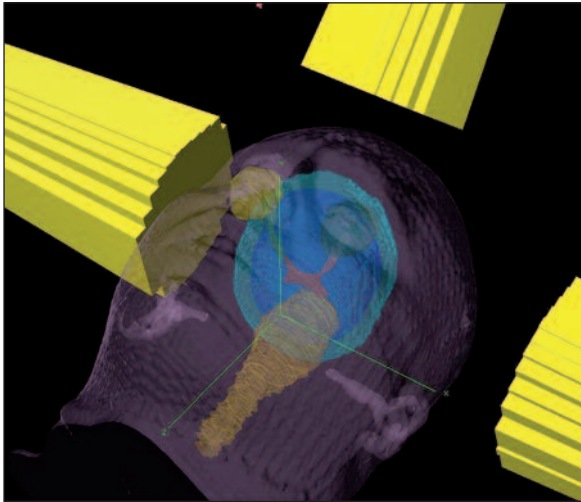
Her bir hasta bilgisayarlı tomografi (BT) simülatöründe (Toshiba-Asteion) termoplastik maskeyle sabitlenmiş ve tepeden C3 seviyesine kadar 2,0 mm'lik aralıklarla BT kesitleri alınmıştır. Gross hedef hacim (Gross Target Volume-GTV), T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde, kontrastı artıran herhangi bir doku ya da rezeke edilmemiş tümör bulunan operasyon kavitesi şeklinde tanımlanmıştır. Klinik hedef volüm (Clinical Target Volume-CTV), GTV olarak potansiyel riskli organlar ve doğal anatomik sınırlarda herhangi potansiyel subklinik tümör içeren doku 2,0 cm'lik marj (genişlik) eklenerek tanımlanmıştır. Planlanan hedef hacim (Planned Target Volume-PTV) (50Gy) ise, **set-up (hasta pozisyonlandırma)** belirsizliklerinin hesaplanması için CTV'ye 0,5 cm'lik genişlik eklenmesiyle elde edilmiştir. PTV (60Gy) olarak tanımlanan ikinci ve daha küçük bir PTV, GTV'ye 1,0 cm genişlik eklenmesiyle oluşturulur. Ayrıca PTV'lere 0,5 cm **penumbra marjı** verilmiştir. Çalışmada tümör boyutları PTV(50Gy) için 224cc-475 cc (ortalama 338 cc) ve PTV(60Gy) için 73 cc-258 cc (ortalama 165 cc) olarak sınıflanmıştır. Ayrıca, beyin sapı, optik kiazma, optik sinirler, gözler ve lensler gibi kritik organlar ile normal beyin dokusu için Beyin-GTV, Beyin-PTV değerleri girilmiştir (Resim 1).

Beyin sapı, optik kiazma ve optik sinirlerin ortalama dozu 54Gy, lenslerin ortalama dozu 2,5Gy ile sınırlıdır. Hem 3B-KRT hem de YART için tanımlanan dozlar günlük fraksiyon başına 2,0Gy olacak şekilde PTV (50Gy)'ye 50Gy ve hemen ardından PTV (60Gy)'ye 10Gy ve toplamda PTV (50Gy)'de 50Gy ve PTV (60Gy)'de 60Gy'i tamamlayacak şekildedir. YART planlarında doz sınırlamaları; hedef hacimler için yüksek doz, toplam dozun %5 fazlası, kritik yapılar için yüksek doz, toplam dozun %1 fazlası olacak şekilde hesaplanmıştır. Tümörün kritik yapılara yakınlığına bağlı olarak her hasta için değişebilen öncelik değerleri verilmiştir. Gözler ve sağlam beyin dokusu için doz sınırlaması tanımlanmamış, sadece aldıkları dozlara bakılmıştır.

Hastaların 3B-KRT planları, en uygun tedavi tekniği olarak kliniğimizde kullanılmakta olan üç boyutlu tedavi planlama sistemi (TPS) (PrecisePlan, Elekta) ile iki yan saha (gantri 90° ve 270°) ve gantri açısı PTV'yi kapsayacak ve kritik organları koruyacak şekilde 25° ile 55° arasında değişen üst ön oblik saha (270° masa açılı verteks saha) olacak şekilde üç sahadan yapılmıştır (Resim 2a). Tümör yerleşimine göre ışın ağırlıkları değiştirilerek ve/veya kama filtre kullanılarak homojen bir doz dağılımına sahip en uygun tedavi planı (toplam dozun en az %95'i PTV'yi saracak şekilde) elde



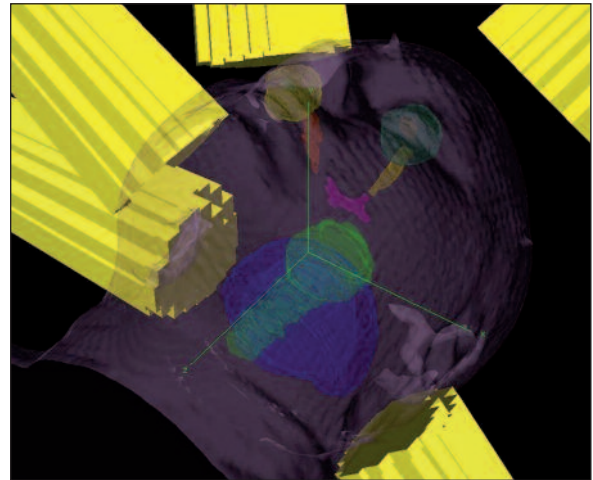
RESİM 1: Konturlanan yapıların transvers ve sagittal eksendeki görüntüleri. (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



a

RESİM 2: a) Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT) **b)** Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) planlarına ait ışın yönelimleri.

(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



b

edilmiştir. Tüm hastalarda PTV (50Gy) ve PTV(60Gy) %100'e normalize edilip, olguların, hedeflenen dozun %95'ini alması sağlanmıştır.

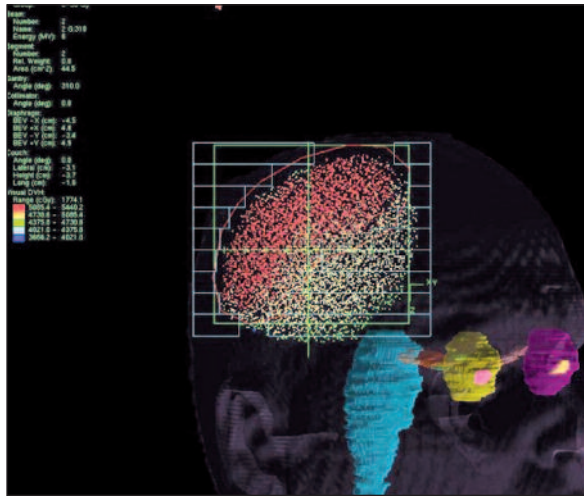
YART planları aynı hedef hacimler için kritik yapılar ve kritik normal doku doz sınırlamaları ile tekrar oluşturulmuştur. YART planları için koplana olmayan 5 alan ışın sahası belirlenmiştir. Tümörün yerleşimine göre, farklı gantri açıları ve tümöre yakın olan 3 ışın masa açısız, sağlıklı beyin dokusunu korumak için tümöre uzak olan 2 ışın masa açılı olarak seçilmiştir (Resim 2b). Kliniğimizde mevcut olan masanın özelliğinden dolayı, tutucu kolların gelen ışını engellememesi için, ışınların geliş açıları seçilirken, daha önceden belirlenen yasak açılara dikkat edilmiştir. Her iki planlama tekniğinde de 6 MV enerjili fotonlar kullanılmıştır.

“*Step and shoot*” tekniği kullanılan YART tedavi planlamalarında her gantri açısında hedef hacimlerden [hem PTV (50Gy) hem de PTV (60Gy) için] kritik yapılar 0,5 cm mesafe çıkarılarak, PTV, PTV-Gözler, PTV-Optik sinirler, PTV-Optik kiazma ve PTV-Beyin sapı şeklinde segmentler oluşturulmuştur. Optimizasyondan sonra hedef içinde doz homojenliğini sağlamak için her gantri açısında hedef hacimler içinde oluşan yüksek ve/veya düşük doz bölgelerinde “sıcak PTV” (Resim 3a) ve/veya “soğuk PTV” (Resim 3b) şeklinde ek segmentler oluşturulmuştur.

Işınlanan saha şekillerinin karmaşıklığı, küçük alan dozimetri ve zamana bağlı uygulanabilir linak yaprak düzeninden dolayı hastaya özgü kalite güvencesi, YART tedavi tekniğinin bir parçası olmuştur. Bu nedenle, her hastanın YART planlarının dozimetrik olarak doğruluğunu saptamak için hesaplanan ve ölçülen doz profilleri ile izodoz eğrilerini karşılaştırmada göreceli dozimetri (film ile) ve nokta doz ölçümünde (Monitor Unit, MU) ise mutlak (iyon odası ile) dozimetri işlemleri uygulanmıştır. Monitor Unit doz farkının, sınır değeri olan $\pm\%3$ içinde kalması sağlanmıştır. “*Omni-Pro I'MRT*” (Scanditronix Wellhöfer) programında film ölçüm verileri ve planlama sistemi verileri karşılaştırılarak, doz profillerindeki uyum uzaklığı (DTA ± 3 mm) ve gamma indeksi (γ indeksi ≤ 1) hesaplanmıştır.

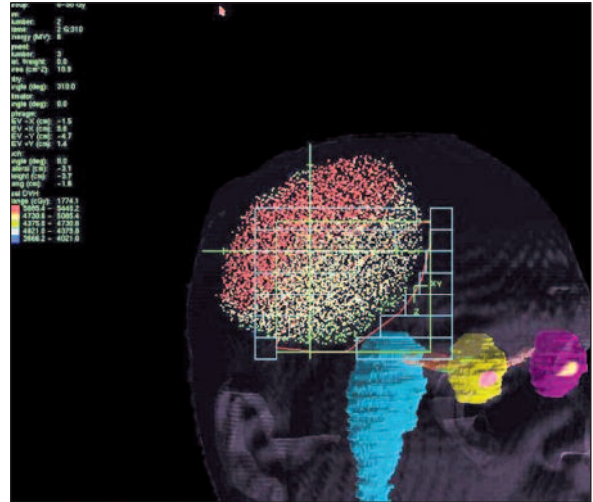
BULGULAR

Glioblastoma Multiform tanıılı 14 hastanın 3B-KRT tedavi planları ve YART planları hedef hacimler, kritik yapılar ve hedef dışındaki normal dokuların aldığı dozlar açısından karşılaştırılmıştır. Hedef hacimler içindeki doz homojenliği PTV(50Gy) ve PTV (60Gy) için hedef içindeki minimum dozlar (D_{min}) ve maksimum dozlar (D_{maks}) kullanılarak hesaplanmış ve doz homojenliği iki plan tekniği için karşılaştırılmıştır. Elde edilen tüm



a

RESİM 3: a) Sıcak bölgeler ve **b)** Soğuk bölgeler için oluşturulan ek segmentler. (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



b

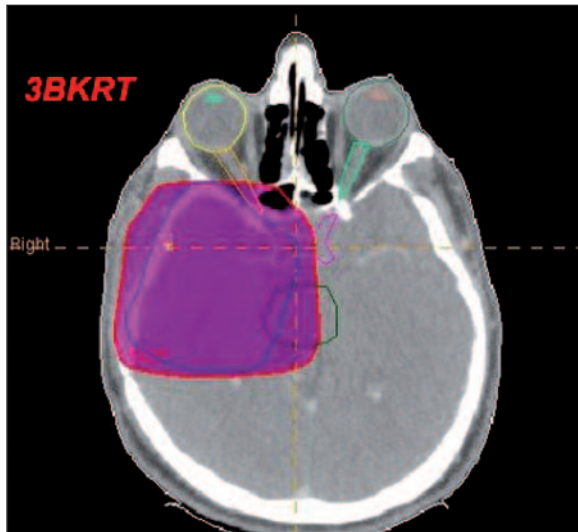
verilerin istatistiksel analizleri SPSS 13.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 3B-KRT ve YART verileri arasındaki fark, Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar şekil ve tablolarda gösterilmiştir.

Sağ temporal loba yerleşmiş, çok küçük ve tamamen rezeke edilmiş tümörü olan bir hastanın, 187 cc hacimli PTV (50Gy) ve 64 cc hacimli PTV

(60Gy) için 3 açılı 3B-KRT planının ve 5 açılı kopolar olmayan YART planının transvers kesitteki doz dağılımları incelenmiştir (Resim 4, 5).

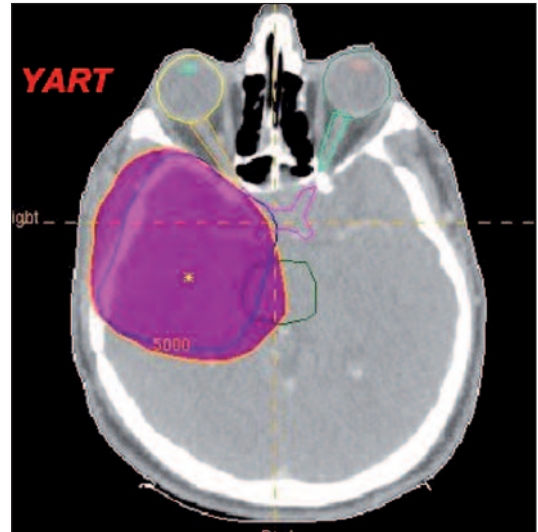
Homojenite İndeksi (HI), doz hacim (volüm) histogramı (DVH)'ndan elde edilen PTV'nin minimum (D_{\min}) ve maksimum (D_{\max}) doz değerleriyle belirlenmiştir. PTV (50Gy) ve PTV (60Gy) için

$$HI = (D_{\max} - D_{\min}) / D_{\min}$$

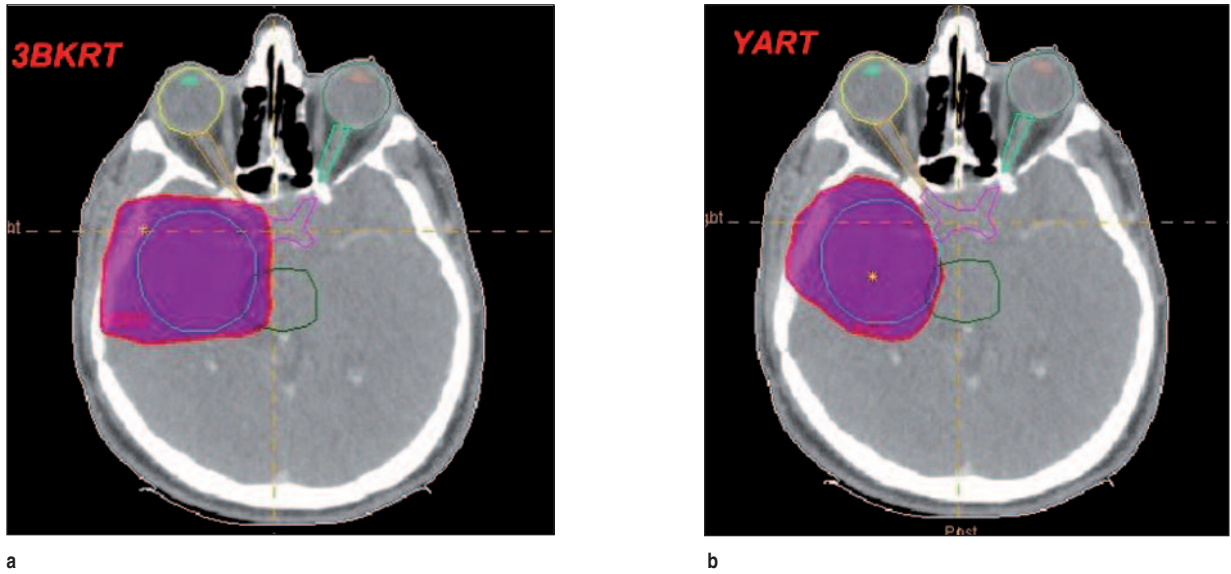


a

RESİM 4: Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3B-KRT planındaki, (b) YART planındaki PTV (50Gy)'in transvers kesitteki doz dağılımları. YART: Yoğunluk ayarlı radyoterapi; 3B-KRT: Üç boyutlu konformal radyoterapi; PTV: Planlanan hedef hacim. (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



b



RESİM 5: Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3B-KRT planındaki; (b) YART planındaki PTV (60Gy)'in transvers kesitteki doz dağılımları. YART:Yoğunluk ayarlı radyoterapi; 3B-KRT: Üç boyutlu konformal radyoterapi; PTV: Planlanan hedef hacim. (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

HI (en uygun HI=0) değerleri hesaplanmıştır (Tablo 2).

Hedef etrafındaki yüksek dozların uygunluğu, belirlenen dozların en az %95'ini alan normal doku hacmi oranlarını tanımlayan ve izodoz yüzeyinde verilen konformite indeksi (CI) ile hesaplanarak değerlendirilmiştir (Tablo 3).¹¹

Doz-hacim histogramlarından yararlanılarak beyin sapı, optik kiazma, optik sinirler, lenslerin aldığı maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama dozlar (D_{ort}), Beyin-GTV ve Beyin-PTV gibi hedef dışındaki normal yapıların aldığı ortalama dozlar (D_{ort}) karşılaştırılmış ve dozlar arasındaki farklar hesaplanmıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Bilgisayar kontrollü radyasyon tedavisi uygulama sistemlerinin gelişmelerini sağlayan bilgisayar yazılım ve donanımındaki ilerlemelerden dolayı radyoterapi planlama ve tedavi uygulama sistemleri hızla değişmektedir. Son yıllarda 3B-KRT'nin yeni hali olan ve hedef hacme maksimum, çevre dokulara minimum dozu sağlayan, en uygun uniform olmayan ışınların kullanımına dayanan YART tekniği önem kazanmaktadır.

TABLO 2: Tüm hastaların ortalama doz homojenliği (HI) değerleri.

	3BKRT (ortanca)	YART (ortanca)	p değeri
PTV (50Gy)			
HI	0,31	0,39	0,030
PTV (60Gy)			
HI	0,11	0,09	0,975

PTV: Planlanan hedef hacim; HI: Homojenite indeksi; YART:Yoğunluk ayarlı radyoterapi, 3B-KRT:Üç boyutlu konformal radyoterapi.

TABLO 3: Tüm hastaların ortalama konformite indeksi (CI) değerleri.

	3BKRT (ortanca)	YART (ortanca)	p değeri
PTV (50Gy)			
CI	1,00	0,99	0,008
PTV (60Gy)			
CI	1,00	1,00	0,481

PTV: Planlanan hedef hacim; CI: Konformite indeksi; YART:Yoğunluk ayarlı radyoterapi, 3B-KRT:Üç boyutlu konformal radyoterapi.

YART, çoğu kez beyin, prostat, baş-boyun gibi önemli kritik normal dokuların yakınında bulunan tümörlerde, bu dokuların korunmasını sağlaması ve doz dağılımını düzeltme kabiliyetinin olması nedeniyle giderek daha çok kullanılır ol-

TABLO 4: Tüm hastaların kritik yapıları için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri.

	3B-KRT (Gy) (medyan)	YART (Gy) (medyan)	p değeri
Beyin sapı			
D_{maks}	59,0	51,7	0,001
D_{ort}	15,3	13,8	0,001
Optik kiazma			
D_{maks}	53,2	43,4	0,001
D_{ort}	44,4	20,5	0,001
Sağ optik sinir			
D_{maks}	27,2	19,3	0,001
D_{ort}	9,7	2,9	0,001
Sol optik sinir			
D_{maks}	25,6	10,7	0,001
D_{ort}	4,5	3,4	0,001
Sağ lens			
D_{maks}	1,8	1,5	0,152
D_{ort}	1,7	1,4	0,740
Sol lens			
D_{maks}	1,7	1,4	0,124
D_{ort}	1,5	1,4	0,433
Normal beyin dokusu			
Beyin-GTV	32,3	27,4	0,001
Beyin-PTV	25,0	20,0	0,001

D_{maks} : Maksimum doz; D_{ort} : ortalama doz; 3B-KRT: Üç boyutlu konformal radyoterapi; YART: Yoğunluk ayarlı radyoterapi.

maktadır. YART tekniğinin temeli, normal dokular için dozu en üst düzeyde sınırlarken, hedef sahasına ayrılan dozu vermek için uniform olmayan ışınları etkili kılan bir planlama sistemine sahip olmasıdır. YART ve konformal radyoterapi (RT) teknikleri ile elde edilen planların karşılaştırıldığı çalışmalarda, akciğer özofagus, nazofarenks, paranasal sinüs, prostat ve intrakraniyal alanların dâhil olduğu pek çok tedavi alanında, birbirine yakın riskli organlara ulaşan maksimum dozun azalması ve dozun hedefe düzgün dağılması için YART'ın gerekli olduğunu göstermektedir.¹²⁻¹⁸

GBM için radyasyon terapisi, destekleyici tedaviyle karşılaştırıldığında, ortalama yaşam süresi artırmak için etkilidir. Ne yazık ki konformal radyoterapi hastaların çoğunda çok büyük yarar sağlamamıştır. Sistemik kemoterapi ile birlikte ya da tek başına beyin radyoterapisinin ardından mak-

simum düzeyde cerrahi rezeksiyonu kapsayan standart yaklaşımda iki yıllık sağkalım %10'dan daha az olmakla birlikte, ortalama sağkalım 8 aydan 11 aya yükselmiştir.¹⁹

Hermanto ve ark., çalışmalarında 3 ya da 5 ışın kullanılan 3B-KRT ile 4 ya da 6 gantri açısı kullanılan YART planlarını karşılaştırdıklarında, YART planının beyin sapı ortalama dozlarını %19,8 ve maksimum dozlarını %10,7 kadar, optik kiazma ortalama dozlarını %25,3 ve maksimum dozlarını %22,6, sağ optik sinir ortalama dozlarını %37,3 ve maksimum dozlarını %28,5, sol optik sinir ortalama dozlarını %40,6 ve maksimum dozlarını %36,7 oranında azalttığını belirlemişlerdir ($p<0,01$). Genel olarak toplam integral doz YART ile Beyin-GTV için %7,5 ve Beyin-PTV için %10,1 kadar azaltılmıştır ($p<0,001$).¹¹

Yine aynı çalışmada 20 hastada hedef sarması incelendiğinde, PTV(50Gy) için YART planlarında %9,7'lik bir azalma gözlenirken ($p=0,367$), PTV (60Gy) için %10,9'luk bir artış belirlenmiştir ($p=0,359$).¹¹

Narayana ve ark. YART'ın PTV sarmasında çok farklılık oluşturmadığını göstermektedir. Değerlendirilen tüm PTV parametreleri içinde sadece ortalama doz 3B-KRT'te YART'den yaklaşık olarak %1 daha yüksek çıkmıştır. Maksimum PTV dozu, ortalama dozu ve %95 izodozun sarmasında farklılık gözlenmemiştir. Buna rağmen YART kullanımında, beyin sapı (%7), omurilik (%16), optik sinir (%7) ve gözlerde (%15) maksimum doz daha düşük olmuştur.²⁰

New York Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, 3B-KRT ile karşılaştırıldığında YART'nin daha üstün hedef sarması sağladığı belirlenmiştir. Özellikle YART için minimum ve ortalama hedef dozları 54,52Gy ve 61,74Gy, 3B-KRT için ise 50,56Gy ve 60,06Gy'dir ($p\leq0,01$). YART planlarında 45Gy'den yüksek doz alan beyin sapı hacmi %31 ($p=0,004$) 18Gy'den yüksek alan beyin hacmi %10 ($p=0,059$), 24Gy'den yüksek doz alan beyin hacmi %14 ($p=0,015$) ve 45Gy'den yüksek doz alan beyin hacmi %14 ($p=0,015$) daha az bulunmuştur. 3B-KRT ile karşılaştırıldığında YART, tümör kontrol olasılığını önemli derecede artırmış ($p\leq0,005$),

beyin ve beyin sapı için normal dokuda komplikasyon gelişme olasılığını ise azaltmıştır ($p<0,033$).⁹

Chan ve ark.nın çalışmalarında, GBM için standart 3B-KRT tekniğinde 2 lateral ya da kama filtreli zıt oblik saha ve üst ön oblik saha (verteks-masa açısı=90°, gantri açısı 0°dan 90 dereceye kadar değişebilir) kullanılmış ve YART alanlarında kullanılan "sliding window" tekniği çok yapraklı kolimatörle oluşturulmuştur. Çalışma sonucunda, ortalama PTV dozları YART ve 3B-KRT için sırasıyla 64Gy ve 62Gy bulunmuştur. DVH analizlerinden YART planlarında PTV'nin maksimum dozlarının 71,4Gy'den 61,4Gy'e, ortalama dozların 64,4Gy'den 61,5Gy'e azaldığı ve minimum dozların 48,3Gy'den 51,6Gy'e kadar arttığı gözlenmiştir. YART planlarında GTV'nin maksimum dozu 71,4Gy'den 64,2Gy'e, ortalama dozu 68,5Gy'den 62,5Gy'e ve minimum dozu, 62,1Gy'den 59,9Gy'e kadar azalmıştır. Ayrıca YART ile maksimum dozlar, beyin sapı için 59Gy'den 58Gy'e, optik kiazma için 49Gy'den 43Gy'e, optik sinirler için 24Gy'den 23Gy'e, retina için 17Gy'den 8Gy'e ve lens için 3,1Gy'den 2,9Gy'e kadar düşürülmüştür.¹⁹

Çalışmamızda ise, YART planında, 3B-KRT planında maksimum ve minimum ortanca doz değerleri beyin sapı için sırasıyla 51,7Gy ve 59,0Gy ($p=0,001$) ile 13,8Gy ve 15,3Gy ($p=0,001$); optik kiazma için 43,4Gy ve 53,2Gy ($p=0,001$) ile 20,5Gy ve 44,4Gy ($p=0,001$); sağ optik sinir için 19,3Gy ve 27,2Gy ($p=0,001$) ile 2,9Gy ve 9,7Gy ($p=0,001$); sol optik sinir için 10,7Gy ve 25,6Gy ($p=0,001$) ile 3,4Gy ve 4,5Gy ($p=0,001$); sağ lens için 1,5Gy ve 1,8Gy ($p=0,152$) ile 1,4Gy ve 1,7Gy ($p=0,740$); sol lens için 1,4Gy ve 1,7Gy ($p=0,124$) ile 1,4Gy ve 1,5Gy ($p=0,433$) olarak belirlenmiş olup, sağ ve sol lens dışında diğer tüm değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, YART planının, kritik organların korunması açısından 3B-KRT'den daha üstün olduğunu ortaya koymaktadır.

Ayrıca çalışmamızda integral doz yerine normal beyin dokusunun aldığı ortanca doz-

lar incelenmiştir. Bu dozların, beyin-GTV için YART tekniğinde ve 3B-KRT tekniğinde 27,4Gy ve 32,3Gy ($p=0,001$) iken, beyin-PTV için 20,0Gy ve 25,0Gy ($p=0,001$) bulunmuş olması, yine YART tekniğinin üstün olduğunu göstermektedir.

Her iki tedavi tekniğini doz homojenliği (HI) açısından değerlendirdiğimizde, PTV (50Gy) için YART planlarının doz homojenliği 3B-KRT'ye göre daha az bulunurken ($p=0,03$), PTV(60Gy) için ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,975$). YART planlarında homojenliğin daha az olması, tedavi masasının (karbon fiber olmaması) açı seçimindeki sınırlamalardan kaynaklanmaktadır.

Yine aynı şekilde doz konformitesi (CI) ne bakıldığında, PTV (50Gy) için YART planları, 3B-KRT planlarına göre daha iyi değerlere sahipken ($p=0,008$), PTV (60Gy) için her iki teknikte konformite indeksi eşit olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p=0,481$).

Tümörün şekline uygun olarak şekillendirilen uniform ışınların kullanıldığı 3B-KRT tekniği ve optimize uniform olmayan ışınların kullanıldığı YART planları arasındaki farkın incelendiği bu çalışma sonucunda, 3B-KRT'ye göre daha karmaşık olan YART tekniğinin beyin sapı, optik kiazma, optik sinirler, lensler gibi kritik yapıları ve tümör dışındaki normal beyin dokusunu daha iyi koruduğu sonucu elde edilmiştir. Ancak YART tekniğinin PTV (50Gy) için doz homojenitesinin 3B-KRT tekniğine göre daha az olduğu görülmüştür. Bu durumun, YART tekniğinde istenilen gantri açısını masa kısıtlaması nedeniyle veremememizden kaynaklandığı söylenebilir.

Sonuç olarak, GBM tedavisinde doz konformitesinin daha iyi olması ve tümöre yakın kritik yapıları daha iyi koruması nedeniyle, uzun vadede yan etkileri azaltacağı ve genel sağkalımı artıracığı düşünüldüğünden, YART tedavisinin uygulanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Burger PC, Gren SB. Patient age, histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987;59(9): 1617-25.
2. Mikkelsen T. Cytostatic agents in the management of malignant gliomas. *Cancer Control* 1998;5(2):150-62.
3. Salford LG, Siesjö P, Skagerberg G, Persson BRR, Larsson EM, Lindvall M, et al. Search for effective therapy against glioblastoma multiforme: clinical immunisation with autologous glioma cells transduced with the human interferon-gene. *International Congress Series* 2002;1247(10):211-20.
4. Durmaz R. [Glioblastoma multiforme]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(34):35-40.
5. Tuğcu B, Postalıcı LŞ, Günaldı Ö, Tanrıverdi Ö, Akdemir H. Efficacy of clinical prognostic factors on survival in patients with glioblastoma. *Turkish Neurosurgery* 2010;20(2):117-25.
6. Fuller CD, Choi M, Forthuber B, Wang SJ, Rajagiriyl N, Salter BJ, et al. Standard fractionation intensity modulated radiation therapy (IMRT) of primary and recurrent glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol* 2007;2:26.
7. Brada M, Sharpe G, Rajan B, Britton J, Wilkins PR, Guerrero D, et al. Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; shortening the treatment time through acceleration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(2):287-92.
8. Gamburg ES, Regine WF, Patchell RA, Strottmann JM, Mohiuddin M, Young AB. The prognostic significance of midline shift at presentation on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1359-62.
9. MacDonald SM, Ahmad S, Kachris S, Vodgs BJ, DeRouen M, Gittleman AE, et al. Intensity modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of high grade glioma: a dosimetric comparison. *Appl Clin Med Phys* 2007;8(2): 47-60.
10. Sultanem K, Patrocino H, Lambert C, Corns R, Leblanc R, Parker W, et al. The use of hypofractionated intensity-modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: preliminary results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):247-52.
11. Hermanto U, Frija EK, Lii MJ, Chang EL, Mahajan A, Woo SY. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: does IMRT increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1135-44.
12. Cozzi L, Fogliata A, Bolsi A, Nicolini G, Bernier J. Three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(2):617-24.
13. Huang D, Xia P, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM, Verhey LJ, et al. Comparison of treatment plans using intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):158-68.
14. Cheng JCH, Wu JK, Huang CM, Liu HS, Huang DY, Tsai SY, et al. Huang dosimetric analysis and comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy for patients with hepatocellular carcinoma and radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(1):229-34.
15. Nutting CM, Bedford JL, Cosgrove VP, Tait DM, Dearnaley DP, Webb S. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001;61(2):157-63.
16. Mosleh-Shirazi MA. Radiotherapy techniques for intracranial tumors. *J Radiat Res* 2006; 4(2):53-62.
17. Wu VWC, Kwong DLW, Sham JST. Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2004;71(2): 201-6.
18. Zabel SM, Bois AZ, Huber P, Schlegel W, Debus J. Intensity-modulated radiotherapy for complex-shaped meningioma of skull base: long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):858-63.
19. Chan MF, Schupak K, Burman C, Chui CS, Ling CC. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with three-dimensional conformal radiation therapy planning for glioblastoma multiforme. *Med Dosim* 2003;28(4):261-5.
20. Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):892-7.