

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. İSMET ŞAHİNLER**

**KRANİYOSPİNAL RADYOTERAPİDE**  
**FARKLI TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. ELİF EDA TİKEN**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. SEDAT TURKAN**

**İSTANBUL - 2013**

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. İsmet Şahinler'e,*

*Uzmanlık tezimi hazırlamamda ve tüm uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen sayın Prof. Dr. Sedat Turkan'a,*

*Her zaman yakın ilgi ve desteklerini hissettiğim, üzerimde büyük emekleri olan değerli hocalarım, sayın Prof. Dr. Gülyüz Atkovar'a, sayın Prof. Dr. Sedat Koca'ya, sayın Prof. Dr. Ömer Uzel'e, sayın Prof. Dr. Fazilet Öner Dinçbaş'a, sayın Prof. Dr. Nuran Beşe'ye ve sayın Doç. Dr. Didem Çolpan Öksüz'e,*

*Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Uzm. Dr. Arzu Ergen'e ve Uzm Dr. Cumhuri Yıldırım'a,*

*Tezimin oluşmasında emeği olan ve tecrübelerinden faydalandığım Yrd. Doc. Dr. Songül Karaçam Çavdar ve Uzm. Fizikçi Yasin Çoban'a*

*Beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım çalışma arkadaşlarıma, tüm radyasyon fizikçileri ve teknikerlerine, hemşire ve hastane personeline,*

*Bana her zaman destek verip yardımcı olan sevgili eşime ve aileme,*

*Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.*

DR. ELİF EDA TİKEN

İSTANBUL-2013

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET .....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. ANATOMİ.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.3. ETYOLOJİ.....	5
2.4. SINIFLANDIRMA .....	5
2.5. MEDULLOBLASTOM .....	7
2.5.1. PİNEOBLASTOM .....	7
2.5.2. EPENDİMOMA.....	7
2.6. KLİNİK BULGULAR .....	7
2.7. TANI VE GÖRÜNTÜLEME .....	8
2.8. TEDAVİ YAKLAŞIMI .....	9
2.9. RADYOTERAPİNİN YAN ETKİLERİ.....	10
2.10. KRANİYOSPİNAL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ.....	12
2.10.1. Aralık Bırakma Tekniği .....	13
2.10.2. Asimetrik Kolimasyon Tekniği.....	14
2.10.3. Diverjans Uyum Tekniği.....	15
3. MATERYAL VE METOD .....	19
3.1. OLGU KARAKTERİSTİKLERİ.....	19
3.2. BT SİMULASYON VE TEDAVİ PLANLAMA .....	19

3.2.1. IMAT PLANLAMA.....	20
3.2.2. IMRT PLANLAMA.....	21
3.3. PLAN DEĞERLENDİRME .....	22
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	24
5. BULGULAR.....	25
5.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	25
5.2. DVH ANALİZLERİ .....	25
6. TARTIŞMA .....	31
7. SONUÇ.....	36
8. KAYNAKLAR .....	37

## **KISALTMALAR**

KSRT	: Kraniyospinal Radyoterapi
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
IMAT	: Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
CTV	: Klinik Tümör Volümü
PTV	: Planlanan Tümör Volümü
DVH	: Doz-Volüm Histogramı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
3DKRT	: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ICRU	: International Commission on Radiation Units and Measurements
MU	: Monitor Unit
SS	: Standart Sapma
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
PNET	: Primitif Nöroektodermal Tümör

# TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

## TABLolar

Tablo 1. Çocukluk çağı SSS tümörleri ve görülme sıklıkları ((13).....	6
Tablo 2. Tümör yerleşimine bağlı görülen semptomlar .....	8
Tablo 3. Hedef dokuların aldığı doza bağlı gelişen komplikasyonlar ve TD5. TD50 değerleri (25).....	12
Tablo 4. Risk Altındaki Organ maksimum dozlarının karşılaştırılması .....	26
Tablo 5. Risk Altındaki Organların Mean Dozlarının Karşılaştırılması.....	27
Tablo 6 : Body dozları / integral doz karşılaştırması.....	28
Tablo 7. Hedef Volüm Doz Dağılımı karşılaştırması .....	29
Tablo 8. conformity index -homojenite index karşılaştırmasıo .....	30
Tablo 9. MU -Tedavi zamanlarının karşılaştırması .....	30
Tablo 10. Literatürle Hedef volümlerin doz sarışlarının karşılaştırılması (28-32).....	32
Tablo 11. Literatür risk altındaki organ dozlarının karşılaştırılması (28-32) .....	33

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Kraniospinal aks .....	3
Şekil 2. BOS Dolaşımı.....	4
Şekil 3. Tekal sak.....	5
Şekil 4. Asimetrik kolimasyon tekniği .....	15
Şekil 5. Diverjans uyum tekniği spinal alan .....	16
Şekil 6. Diverjans uyum tekniğinde kranial alan .....	16
Şekil 7. Supin ve Pron Pozisyon; termoplastik maske.....	17
Şekil 8. 10.HASTANIN IMAT ALANLARI .....	20
Şekil 9. 7.HASTANIN IMAT ALANLARI .....	21
Şekil 10. 10. HASTANIN IMRT ALANLARI .....	22

Şekil 11. 7. HASTANIN IMRT ALANLARI .....	22
Şekil 12. 8. HASTANIN IMAT PLAN DVH 'İ .....	25
Şekil 13. 8. HASTANIN IMRT PLAN DVH'İ.....	26
Şekil 14. 5.hastanın IMAT doz dağılımı.....	29
Şekil 15. 5.hastanın IMRT doz dağılımı.....	29

## ÖZET

### AMAÇ:

Kraniyospinal (KSRT) 3 boyutlu konformal radyoterapi (3D KRT) uygulanmış hastalara yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve yoğunluk ayarlı ark tedavisi (IMAT) planlandı. Dozimetrik olarak planlardaki hedef volüm ve risk altındaki organların aldığı dozların karşılaştırılması amaçlandı.

### MATERYAL VE METOT:

Çalışmamıza Ocak 2010-Haziran 2012 tarihleri arasında kliniğimizde kraniyospinal radyoterapi endikasyonu ile 3DKRT ile tedavi gören 11 hasta alındı. Hastalarda risk altındaki organlar ile hedef volümler tanımlandı. Planlanan hedef volüm (PTV) olarak; CTVbeyin ile PTV spinalin tamamı alındı. Tüm hastalarda 1,8 Gy/fraksiyondan toplam 36 Gy verildi. IMAT ve IMRT planları eclips planlama sisteminde yapıldı. Planlar hedef sarışı, doz homojenitesi, risk altındaki organ dozları ve integral dozlara bakılarak karşılaştırıldı.

### BULGULAR:

Optik sinir, tiroid, özefagus, kalp, oral kavite ortalama dozlarında IMAT, IMRT ye anlamlı derecede üstün bulundu. Akciğer ve böbreklerin ortalama dozlarında ise IMRT planları daha iyi bulundu. Tüm risk altındaki organlarda IMAT planlarının Dmax'ları düşük sınırlarda olduğu saptandı. IMRT ve IMAT planları body'nin aldığı düşük doz değerleri açısından karşılaştırıldığında V2 ve V5 de IMRT, V15 ve V20 de ise IMAT daha iyi bulundu. IMRT planlarında integral dozların daha düşük olduğu görüldü. PTV Dmean IMRT de %102,7 iken IMAT ta %102,3 bulundu. V95'in IMRT de %99, IMAT %97 olduğu saptandı. Her iki yöntemde de V110 %1 in altında bulunurken V107; IMRT de %2,6, IMAT ta ise %4 olarak bulundu. Monitör unit (MU) ler açısından bakıldığında IMAT'ın, IMRT tedavisinden anlamlı olarak daha az olduğu bulundu. Tedavi zamanında ise IMRT IMAT'tan anlamlı olarak kısa bulundu.

### SONUÇ:

IMRT ve IMAT, KSRT için uygun tedavi seçeneklerindedir. Geç yan etkileri azaltmak ve hastalısız sağ kalımı arttırmak için bu yöntemler kullanılabilir. Buna rağmen ikincil kanser gelişim riski unutulmamalıdır.



## ABSTRACT

**Purpose:** To develop and compare a IMAT technique with IMRT for craniospinal irradiation with respect to improved dose conformity and homogeneity in the planning target volume (PTV) and to reduced dose to organs at risk (OAR).

**Methods and Materials:** Conventional craniospinal axis radiotherapy plans of 11 patients were acquired. The 6-MV IMAT-IMRT plans were inversely planned. The plans were optimized with high weighting for PTV coverage and low weighting for OAR sparing. Conformity and heterogeneity indices, dose–volume histograms, mean doses, and non-PTV integral doses from the two plans (prescription dose 36 Gy in 20 fractions) were compared.

**Results:** The median (range) conformity index of IMAT was 0,91<sub>2</sub> compared with 1.2 for IMRT plans. The median (range) homogeneity index was also lower for IMRT compared with IMAT plans: 1.13±0.04 vs 1.19±0.04 respectively. A significant reduction of mean and maximum doses was observed in the heart, thyroid, esophagus, liver, oral cavity with IMAT when compared with IMRT plans. Integral dose was increased with IMAT when compared with the IMRT.

**Conclusions:** A IMAT technique to treat the craniospinal axis significantly reduces OAR dose, potentially leading to lower late organ toxicity. However, this is achieved at the expense of increased low-dose volumes, which is inherent to the technique, carrying a potentially increased risk of secondary malignancies.

# 1. GİRİŞ

Ülkemizde çocukluk çağı ölüm nedenleri arasında kanser 4.sırada yer almaktadır. Lösemi, santral sinir sistemi tümörleri ve lenfomalar en sık görülen çocukluk çağı kanserleridir. Çocuklarda SSS'nin primer malign tümörleri en sık görülen solid organ tümörleridir. (1) Santral sinir sistemi tümörleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %20sini oluşturmaktadır. Görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 110-150 arasındadır.

SSS tümörlerinin tanısında ayrıntılı nörolojik muayeneyi içeren fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli yer tutar. SSS tümörü tanısı için MRG günümüzdeki en iyi görüntüleme yöntemidir. BT' ye göre parankimal lezyonları daha detaylı görüntüler ve posterior fossa, subaraknoid boşluk ve leptomeninks lezyonlarını saptamada daha duyarlıdır. Gadolinum MRG yumuşak doku yapılarını daha iyi görüntüleyebildiği için şüpheli spinal kord lezyonlarını saptamada ve leptomeningeal yayılım eğilimi olan tümörlerin evrelemesinde tercih edilir. (2) Kesin tanı biyopsi ya da cerrahi rezeksiyon ile konulur.

Çocukluk çağında birçok SSS tümörü için tedavi yöntemi; maksimum cerrahi rezeksiyon ve ardından lokal veya kraniyospinal radyoterapidir. Tedaviye neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi eklenerek radyoterapi dozu ve dolayısıyla potansiyel uzun dönem toksisite riski azaltılmaya çalışılmıştır. Tedavi de asıl amaç maksimum kür şansı ile uzun dönem toksisitelerin sınırlandırılmasıdır. Ancak her tedavi modalitesi akut ve kronik hasar meydana getirebilir.(3) Görüntüleme yöntemlerindeki ve tedavideki gelişmeler, destek tedaviler ve yapılan çok merkezli çalışmalar ile tedavi yöntemlerinin kullanımına bağlı olarak beklenen yaşam süresi uzamaktadır. Buna bağlı olarak geç toksisiteler de önem kazanmıştır. (4,5,6).

Uygulanan tedavilerin çocukların fonksiyonel durum, hayat kalitesi, doku ve organlarında bırakacağı hasar ile ilgili kaygılar giderek artmaktadır. Çocukluk çağı SSS tümörü tanılı olguların uzun dönemde %40-100 arasında çeşitli şekillerde kognitif disfonksiyon yaşadıkları gösterilmiştir.(7,8,9)

Kraniyospinal ışınlama beyin omurilik sıvısı boyunca ekilimi çok yüksek risk taşıyan ve tüm subaraknoid boşluğun ışınlanmasını gerektiren bazı primer ve metastatik beyin tümörlerinin küratif, palyatif ve profilaktik tedavisinde kullanılan bir yöntemdir.

Son yıllarda radyoterapi alanında hızlı teknolojik gelişmeler sonucunda konvansiyonel radyoterapi tedavi yöntemlerinden 3DKRT ve IMRT ve IMAT' ye doğru büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

Kraniyospinal radyoterapide günümüzde 3DKRT sıklıkla kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, IMRT ve IMAT tekniklerinin kullanımıyla komplikasyon oranları en aza indirilerek optimum planlamalar yapılması amaçlanmaktadır. Risk altındaki organların daha iyi korunabilmesinden dolayı IMRT-IMAT etkin tekniklerdir. IMRT-IMAT de her plan için yapılan kalite kontrolleri ile verilen dozların doğruluğu saptanmaktadır.

Günümüzde kraniyospinal IMRT ve IMAT'la ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların hiçbirinde bu iki yöntem birbirleriyle karşılaştırılmamıştır.

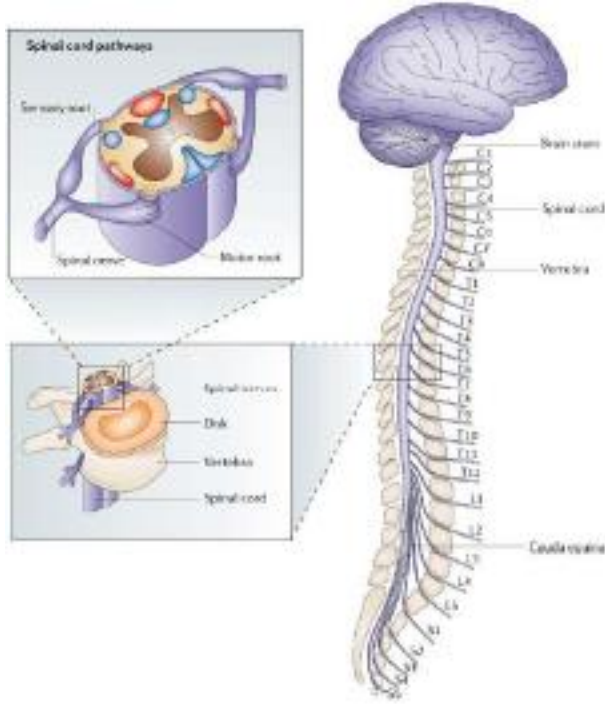
#### **AMAÇ:**

Çalışmamızda daha önce küratif ya da postoperatif amaçlı kraniyospinal 3DKRT uygulanmış hastalarda IMAT ve IMRT planlamaları yapılarak hedef volümlerin ve risk altındaki organların aldıkları dozların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANATOMİ

Merkezi sinir sistemi de beyin ve medulla spinalisten oluşur(Şekil 1). Embriyolojik dönemde nöral tübün kaudal parçasından medulla spinalis, rostral parçasından ise önden arkaya doğru prosencephalon (ön beyin), mesencephalon (orta beyin) ve rhombencephalon (arka beyin) gelişir. Ön beynin bölünmesi ile serebral hemisferler ve diensefalon yapıları ortaya çıkar. Arka beyinden pons, bulbus (medulla oblongata) ve serebellum gelişir. Merkezi sinir sisteminin mesencephalon, pons ve bulbustan oluşan parçasına beyinsapı adı verilir.

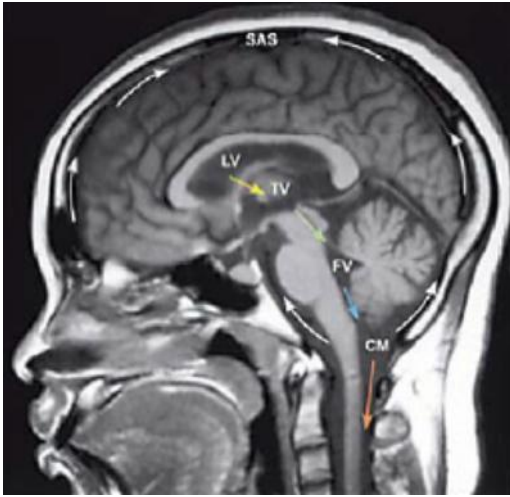


**Şekil 1. Kraniospinal aks**

Merkezi sinir sistemi ile onu çevreleyen zarlar kemik ile örtülüdür. Beyin, yassı kemiklerden oluşan kafatası boşluğunda, medulla spinalis ise vertebral kanalda yerleşmiştir. Merkezi sinir sistemini çevreleyen üç zar (meninks) vardır. Bu zarlar, dıştan içe doğru giderek incelik ve sırayla dura mater, araknoid (arachnoidea) ve pia mater adlarını alır. Pia mater ile araknoid arasında, içinde beyin-omurilik sıvısının (BOS) dolaştığı boşluğa subaraknoid aralık (SAA) adı verilir. Kalın ve esnemeyen bir zar olan dura materin kafa boşluğuna doğru iki uzantısı vardır. Bunlardan tentorium cerebelli kafa boşluğunu üst ve alt olmak üzere ikiye böler. Supratentoryal bölgede

serebral hemisferler, arka çukur adı da verilen infratentoryal bölgede ise beyinsapı ve serebellum yer alır. İki serebral hemisfer arasındaki dura mater uzantısına falx cerebri adı verilir.

Toplam dört tane ventrikül vardır. Bunlardan iki tanesi hemisferlerin içine sağlı sollu yerleşmiş olan yan ventriküllerdir. Beyin-omurilik sıvısının (BOS) büyük bölümü yan ventriküllerdeki koroid pleksuslardan salgılanır. Yan karıncıklar interventriküler foramenler ile (Foramen Monro) diensefalonun ortasında yer alan üçüncü ventriküle açılır. Üçüncü ventriküle geçen BOS aquaductus Sylvii aracılığı ile ponsla serebellum arasındaki dördüncü ventriküle, buradan da foramen Magendie ve Luschka yoluyla beyin ve m. spinalisi çevreleyen subaraknoid aralığa geçer (Şekil 2).



**Şekil 2. BOS Dolaşımı**

M. spinalis foramen magnum seviyesinde bulbusun alt ucundan başlar ve lomber birinci vertebra korpusunun altında sonlanır. Bu sonlanım bölümüne conus medullaris adı verilir. Omurilik vertebral kanal içinde yer alır ve intrakraniyal oluşumlar gibi meninksler ile örtülmüştür. M. spinalis'in L1-L2 vertebralar arasında sonlanmasına karşın çevresindeki subaraknoid aralık ikinci sakral vertebraya kadar uzanır (Şekil 3). Yukarıda belirtildiği gibi erişkinde m. spinalis L1 vertebranın alt kenarı hizasında sonlandığından lomber ve sakral radikler kendi foramenlerine ulaşana kadar subaraknoid aralık içinde aşağıya yönelirler. Bu radiklerin omurilik sonlandıktan sonraki görünümü atkuyruğuna benzetilerek cauda equina olarak adlandırılır.(10) .



**Şekil 3. Tekal sak**

## **2.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık % 14'ünü SSS tümörleri oluşturmaktadır. SSS' nin primer malign tümörleri, lösemilerden sonra çocukluk çağının en sık görülen maligniteleridir.(11) Çocukluk çağında primer SSS tümörleri daha baskındır ve yarıya yakını posterior fossada görülür. Türkiye'de kansere bağlı çocuk ölümleri %7,2 ile 4. sırada yer almaktadır. SSS tümörleri daha sık erkek çocuklarda görülmektedir.

## **2.3. ETYOLOJİ**

Çocukluk çağı SSS tümörlerinin etyolojisi net bilinmemekle birlikte çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Çevresel faktörlerden en önemlisi iyonizan radyasyon maruziyetidir. Beyine yönelik radyoterapi uygulaması menenjiom, gliomalar ve sinir kılıfı tümörlerinin gelişme sıklığını arttırmaktadır (12). Nörofibromatozis (NF), Tuberoskleroz, Von Hippel-Lindau Sendromu, Gorlin Sendromu, Li Fraumeni Sendromu, Turcot Sendromu sinir sisteminde artmış tümör gelişme riski ile tanınan genetik sendromlardandır.

## **2.4. SINIFLANDIRMA**

SSS tümörlerinin sınıflamasında histolojiye dayalı Dünya Sağlık Örgütü (WHO-2007) sınıflaması ve primer tümör yerleşimine dayalı Uluslararası Çocukluk Çağı Kanserleri Sınıflaması (ICCC) kullanılmaktadır.

**Tablo 1. Çocukluk çağı SSS tümörleri ve görülme sıklıkları ((13)**

ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜMÖRLERİ	SIKLIK
SUPRATENTORİYAL TÜMÖRLER	%50-55
Astrositom	%23
Malign Glioma	%6
Kraniyofarengioma	%4
Embriyonel tümörler	%4
Pineal Bölge Tümör	%3
Ependimoma	%2
Oligodendroglioma	%2
İNFRATENTORİYAL TÜMÖRLER	%45-50
Medulloblastom	%15
Astrositom	%15
Beyinsapı gliomu	%10
Ependimoma	%6

Çocukluk çağında primer SSS tümörleri daha baskındır ve yaklaşık yarısı posterior fossada görülür. Nöroepitelyal doku tümörleri astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücreler gibi glial hücrelerden köken aldıkları için genel olarak gliomalar olarak adlandırılır. Bu tümörler tüm çocukluk çağı primer SSS tümörlerinin % 65'ini oluştururlar ve yıllık insidansı yüz binde 3,4' tür. Embriyonel SSS tümörlerinin insidansı yıllık yüzbinde 0,6'dir ve medulloblastoma, SSS PNET ve atipik teratoid rabdoid tümörler bu gruptandır (Tablo 1).

Çocuklarda SSS tümörlerinin bir kısmı leptomeningeal yayılıma eğilimindedir. Bu tümörlerden bazıları,

- Medulloblastom
- PNET
- Ependimom
- Germinom

## **2.5. MEDULLOBLASTOM**

Tüm pediatrik SSS tümörlerinin %20'sini, posterior fossa tümörlerinin ise %40'ını oluşturur. Düşük gradlı gliomlardan sonra en sık görülen 2. SSS tümörüdür. Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazla görülür. Ortalama görülme yaşı çocuklarda 5-6, erişkinlerde 25'tir. %34 olguda tanı anında BOS yayılımı vardır. Kötü prognostik faktörler erkek cinsiyet, 5 yaşın altında olma, M1 hastalığıdır. Tanıda beyin ve tüm spinal MR değerlendirilir. BOS sitolojisi ve bilateral kemik iliği biyopsisi istenir.

Standart Risk Hastalık: 3 yaşın üstü ve Tam /tama yakın rezeksiyon 1,5 cm<sup>3</sup> altında rezidü ve M0 hastalığıdır ve hastaliksız sağ kalım beklentisi %60-90 dır.

Yüksek Risk Hastalık: 3 yaşın altı ya da 1,5 cm<sup>3</sup> üstü rezidü ya da M1 hastalık olarak tanımlanır ve hastaliksız sağ kalım %20-40 lardan kemoterapi ile %50-80'e çıkmıştır.

### **2.5.1. PİNEOBLASTOM**

Malign pineal bez tümörüdür. PNET grubundan ve WHO grad 4 tümörlerdir. Bilateral retinoblastomla birlikte görülmesine trilateral retinoblastom denir. MR görüntülemesinde multi lobule, heterojen, nekroz ya da kanama alanları görülür. Tanıda leptomeningeal yayılım oranı %50 nin üstündedir. 5 yıllık sağ kalım KSRT ile %50-70' tir.

### **2.5.2. EPENDİMOMA**

Ependimal hücreler ventriküler sistem ve spinal kanal içinde yer alır. Erişkin beyin tümörlerinin %5'ten azında görülür ve en sık 35 yaşında görülür. Çocukluk çağı beyin tümörlerinin ise %10'unu oluşturur en sık 5 yaşında görülür. Posterior fossa yerleşiminde siktir. Dördüncü ventrikülün tabanından foramen magnum aracılığıyla spinal kanala geçer. Tanıda BOS yayılımı %7'nin altındadır. Primer spinal kord tümörlerinin %60'ı ependimomlardır. Düşük gradlı olması, 2-4 yaşından büyük olması ve tam rezeksiyon yapılması iyi prognostik faktörlerdir.

## **2.6. KLİNİK BULGULAR**

SSS tümörleri yerleşim yerine ve hastanın yaşına göre farklı semptomlara neden olabilir (Tablo 2).



En sık kafa içi basınç artışına bağlı KİBAS bulguları görülür. KİBAS'a bağlı semptomlar baş ağrısı, bulantı, kusma, papil ödemi, okul başarısında azalma ve kişilik ve davranışlarda değişiklikleri içerir. Baş ağrısı SSS tümörlü çocukların üçte birinde görülür. Klasik olarak sabah erken saatlerde başlar ve hasta kusmayla rahatlar. Bu baş ağrıları fokal ya da diffüz olabilir. Bundan dolayı bazen migren veya gerilim tarzı baş ağrılarından ayırmak güç olabilir. Fakat baş ağrısına başka semptomların da eşlik etmesi tanıya yardımcıdır. Bulantı ve kusma

KİBAS'ın spesifik olmayan semptomlarıdır. SSS tümörü tanılı çocuklarda özellikle posterior fossa tümörlerinde sıklıkla rastlanır(14).

**Tablo 2. Tümör yerleşimine bağlı görülen semptomlar**

TÜMÖR YERLEŞİMİ	SEMPTOMLAR
Serebral korteks	Baş ağrısı, nöbet, hemiparezi, duyu kaybı, konuşma bozukluğu, hafıza kaybı, kişilik değişikliği
Posterior Fossa	Bulantı-kusma, baş ağrısı, yürüyüş bozukluğu, koordinasyon bozukluğu, papil ödem
Beyin Kökü	Kraniyal sinir defektleri, yürüyüş ve koordinasyon bozukluğu, nistagmus, fokal güç kaybı, baş ağrısı, papil ödemi, KİBAS bulguları
Spinal kord	Lezyon seviyesine bağlı semptomlar, mesane barsak sfinkter kontrol kaybı, yürüyüş bozuklukları
Optik yolak	Görme bozuklukları, propitozis, nistagmus
Hipotalamus	Diyabetes insipidus, endokrin bozukluklar

## 2.7. TANI VE GÖRÜNTÜLEME

Histolojik tanı biyopsi ile konulur ve spesifik tümör tipini saptamak için gereklidir.

SSS tümörlerinin görüntülemesinde MRG veya BT kullanılır. MRG beyin tümörlerinde BT' ye göre parankimal lezyonları daha detaylı görüntüler ve posterior fossa, subaraknoid boşluk ve leptomeninks lezyonlarını saptamada daha duyarlıdır. Gadolinum kullanılan yani kontrastlı MRG yumuşak doku yapılarını daha iyi görüntüleyebildiği için çocuklarda şüpheli spinal kord lezyonlarını saptamada ilk

tercihtir.(15) Spinal MRG aynı zamanda leptomeningeal yayılım eğilimi olan Medulloblastom, PNET, Atipik teratoid rabdoid tümör, Ependimom, Germinom, Yüksek dereceli astrositoma gibi tümörlerin evrelemesinde ilk tercihtir. Spinal MRG lomber ponksiyon veya cerrahi girişimden önce yapılmalıdır. Böylece işleme bağlı artefakt ve yanlış tanının önüne geçilebilir. MRG sırasında küçük çocuk ve infantlara sedasyon uygulanır. BT ise çekim süresinin kısa olması nedeniyle sedasyona gerek duyulmaz.

## **2.8. TEDAVİ YAKLAŞIMI**

SSS tümürlü hastalar histolojik tanı elde etmek amacıyla değerlendirilme, doku biyopsisi ve mümkünse tam rezeksiyon için beyin cerrahına yönlendirilir. Tümörü komşu normal dokulardan negatif cerrahi sınırlarla (tam rezeksiyon) çıkartılması kalıcı nörolojik bozukluklar gelişme riski nedeniyle sıklıkla gerçekleştirilememekle birlikte cerrahi mikroskopideki ve intraoperatif görüntülemelerdeki gelişmeler ile tümörle çevre normal dokular arasındaki sınır daha net görüntülenmekte daha az nörolojik morbiditeyle daha güvenli rezeksiyonlar yapılabilmektedir (16).Tümör histolojisine ve cerrahi tipine bağlı adjuvan kemoterapi ve radyoterapi eklenebilir.

Embriyonal tümör (medulloblastom, PNET) veya yüksek dereceli astrositoma tanıılı çocuklarda cerrahi ve radyoterapiye ilave olarak ve 3 yaşının altındaki çocuklarda ve infantlarda embriyonal tümör, düşük dereceli gliom ve optik gliomun cerrahi rezeksiyonu sonrası radyoterapiyi geciktirmek veya yerini almak amacıyla kemoterapi rutin olarak uygulanır.

1950’li yıllardan önce medulloblastom radyoterapisi yalnız tüm beyin ya da yalnız posterior fossaya yönelik yapıyordu.1950 den sonra Dr. Edith Paterson medulloblastom olgularının postmortem incelemelerinde spinal kordda saptadığı metastatik odakların olduğunu fark etmesinden sonra spinal ışınlamanın da gerekli olduğunu savundu.( 17)

Landberg ve ark. tarafından 1975 İsveç’te yapılan çalışmada ise kraniyospinal ışınlama uygulanan grupta sağkalım oranları daha iyi bulundu.(18)

Günümüzde medulloblastoma, epandimoblastoma, germinoma, pinealoblastoma ve akut lenfoblastik lösemi gibi leptomeningeal yayılım riski olan SSS tümörlerinin klasik tedavisi cerrahiye takiben kraniyospinal radyoterapidir. Tümör histolojisine göre

posterior fossaya boost tedavisi eklenebilir. Kraniospinal radyoterapi tüm nöral aksın yani tüm kranyum ve sakral 3. vertebra hizasına kadar tüm spinal kordun ışınlanmasını ifade eder. (19)

Hastaliksız sağ kalım oranlarının yükselmesiyle uzun dönemde görülen yan etkileri azaltmak amacıyla yeni kemoterapi ve radyoterapi rejimleri araştırılmaya başlandı. Eş zamanlı kemoterapi ekleyerek radyoterapinin dozunun düşürülmesi ya da yeni radyoterapi yöntemleri ile daha iyi normal doku koruması sağlanması hedeflenmiştir. Kemoterapi uygulanmadan yalnız düşük doz radyoterapi ile yapılan Kuzey Amerika İntergrup çalışmasında kraniospinal alana 23,4 Gy radyoterapi uygulanmış. Bu çalışmanın sonucunda izole nöral aks nüksünün anlamlı şekilde arttığı ve olaysız sağkalımların düştüğü gözlenmiştir.(20) 1999'da yayınlanan Children's Cancer Group'un (CCG) yaptığı çalışmada düşük doz radyoterapiyle kemoterapi uygulamasının sonuçları bildirildi(21). Kraniospinal alana 23,4 Gy, posterior fossaya ek tedavi ile 55,8 Gy'in uygulandığı çalışmada eşzamanlı haftalık vinkristin ve radyoterapi sonrasında vinkristin, CCNU (lomustin) ve sisplatin verilmiş, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım % 79 bulunmuş. Sonrasında yapılan faz 3 randomize CCG/POG çalışmasında bu kemoterapi rejimiyle CCNU yerine siklofosfamidin kullanıldığı rejim kıyaslanmış. Her iki kolda da 4 yıllık olaysız sağkalım % 85 bulundu ve bu yaklaşım medulloblastom tedavisinde standart kabul edilmiştir.

## **2.9. RADYOTERAPİNİN YAN ETKİLERİ**

Kraniospinal ışınlamalarda amaç kraniospinal aks boyunca yayılmış olabilecek olası odakları yok etmektir. Fakat beyin ve spinal kord toksisitesi ve risk altındaki organlar dozu sınırlamaktadır.

- Akut reaksiyonlar tedavi süresince gelişir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, uyku hali, nörolojik defisitler ve disfaji, mukozit, diyare gibi semptomlardır.
- Subakut reaksiyonlar radyoterapiden sonraki birkaç hafta ile 3 ay arasında ortaya çıkar.

Geçici fokal nörolojik bozukluklar, KİBAS ve aşırı uyuma isteği ile karakterize somnolans sendromu ve MRG' de psödoprogresyon bulguları bu dönemde görülür.

- Geç reaksiyonlar radyoterapiden en az 3 ay sonra ortaya çıkar ve genellikle geri dönüşümsüzdür. Radyoterapi alanına göre beklenen yan etkiler değişmektedir. Kranial ışınlamalarda beyin dokusunun hasarına bağlıdır. Nörokognitif işlevlerde kayıp ve sosyal ve davranışsal bozuklular bu sürecin belirtileridir. Kranial ışınlamalarda görme, duyma bozuklukları, optik nöropati, katarakt, retinopati, hipotalamik veya hipofizer endokrinolojik bozukluklar görülürken (22) spinal ışınlamalarda ise risk altındaki organların toleransına göre görülen yan etkiler değişmektedir (Tablo 3).

Radyoterapi gören hastalarda hem genetik yatkınlık hem de radyasyona bağlı ikincil tümör görülme sıklığı artmaktadır. İkincil kanserlerin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte sarkom ve kemik tümörlerinin oluşumu verilen dozla ilişkilidir. Genellikle ışın alanı içinde, yüksek doz alan bölgelerde gelişirler. Ortaya çıkış zamanları radyoterapiden 5-20 yıl sonradır. Hodgkin lenfoma nedeniyle RT görenlerde meme kanseri gelişim riski artmıştır. Boyun bölgesine RT alanlarda ise tiroid kanseri sıklığı artmıştır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi ya da diğer tüm çok açılı tedavilerde en tartışmalı,keşfedilmemiş konu düşük doz alan bölgelerdir.<10 Gy doz alan bölge genişliği ve integral doz yüksekliğinin biyolojik etkisi henüz net değildir (23). IMRT-IMAT'ta Hedef volüm dışında geniş bir volüm düşük doz ile sarıldığı bilinmektedir. Düşük doz bölgelerinin artması ikincil malignite gelişimini de arttırdığı konusunda yapılan çalışmalar vardır. Hall ve Wu daha önce IMRT tedavisi görmüş hastalarda ikincil kanser gelişiminin 10 yılda %1 den %1,75 e çıktığını bildirmiş ve IMRT nin gerekmedikçe kullanılmaması gerektiğini savunmuşlar. (24)r.Çocukluk ağında ışın tedavisi gören tüm hastalar ikincil tümörler açısından yakın takip edilmelidir.

**Tablo 3. Hedef dokuların aldığı doza bağlı gelişen komplikasyonlar ve TD5. TD50 değerleri (25)**

Hedef Doku	Komplikasyon	TD5-TD50 (Doz,Gy)
2-10 Gy		
Lenfoid	Lenfopeni	2-10
Testis	Sterilite	1-2
Over	Sterilite	6-10
Kemik İliği	Lökopeni ve Trombositopeni	3-5
10-20 Gy		
Lens	Katarak	6-12
Kemik İliği Kök Hücre	Akut Aplazi	15-20
20-30 Gy		
Böbrek; Renal Glomerul	Arterionefrosklerozis	23-28
Akciğer: TipII Pnömonitis	Pnömonitis ya da Fibroz	20-30
30-40 Gy		
Karaciğer	Hepatopati	35-40
Kemik İliği	Hipoplazi	25-35
40-50 Gy		
Kalp	Perikarditis, Pancarditis	40-45
50-75 Gy		
GİS	Nekroz	50-55
Kalp, parsiyel	Kardiyomyopati	50-55
Spinal kord	Myelopati	50-60
Beyin	Endokrinopati, nekroz	54-70
Rektum	Ulser	65-75
Mesane	Ulser	65-75
Matur Kemik	Fraktur	65-70

## **2.10. KRANİYOSPİNAL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ**

Radyoterapide temel amaç; mümkün olan en kolay ve pratik tedavi tekniklerini kullanarak, hedef hacme üniform bir doz dağılımıyla maksimum doz uygularken,

etrafındaki sağlıklı doku ve kritik organların minimum dozu almasını sağlamak, hastaların yaşam kalitesini yükseltmek ve yaşam süresini uzatmaktır (26-27).

Bu amaçla konvansiyonel tedaviden konformal tedaviye geçilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda ise daha iyi normal doku koruması ve hedef volüm sarışı sağlamak amacıyla IMRT, Helikal Tomoterapi ve IMAT teknikleri gündeme gelmiştir.(28-32)

Konvansiyonel teknikle beyin ve spinal kord ayrı fakat bitişik radyoterapi alanları ile tedavi edilirler. Bu sahaların birleşim yerleri hassasiyetle ayarlanmalıdır. Spinal korda üst üste binmiş sahanın sebep olacağı yüksek dozu engellemek için saha birleşme noktaları tedavi boyunca rutin olarak iki veya üç kez kaydırılır.(33)

Kraniyospinal radyoterapide, alanın büyük olmasından dolayı birden fazla tedavi sahası kullanılır ve saha birleşme bölgelerinde birçok sorun ile karşılaşmaktadır. Bu sorunları gidermek için farklı teknikler kullanılmıştır.

Bu tekniklerden başlıcaları şunlardır:

1. Hokey Sopası Tekniği
2. İncelen Kurşun Blok Tekniği
3. Aralık Bırakma Tekniği
4. Hareketli Birleşim Noktaları Tekniği
5. Yarı Blok Işın Tekniği
6. Asimetrik Kolimasyon Tekniği (AKT)
7. Diverjans Uyum Tekniği ( DUT)

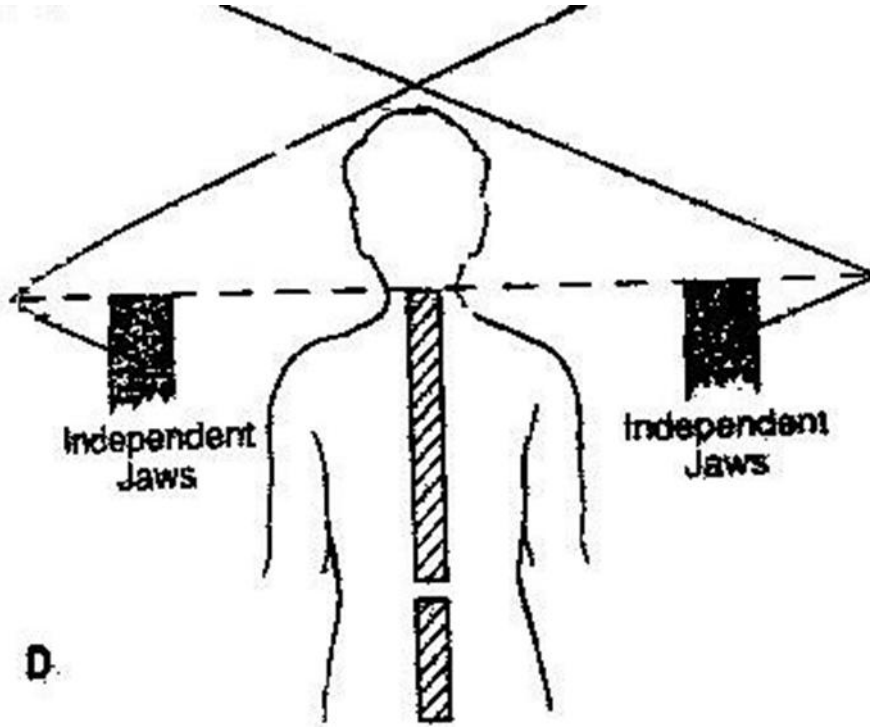
### **2.10.1.Aralık Bırakma Tekniği**

Karşılıklı paralel kraniyal alanlar ile spinal alan arasına aralık bırakılarak uygulanır. Homojen bir doz dağılımının elde edilmesi hedeflenir. Karşılıklı kraniyal alan ile spinal alanlar arasındaki aralık bilgisayarlı tedavi planlama sistemi ile doğru bir şekilde hesaplanmalıdır.(genellikle 10-15 mm arasındadır.) Sahaların birleşim yerinde uyumsuzluk oluştuğunda üst üste gelmiş (overlap) alanlar için sonuçlar çok dramatik olabilmektedir.\_Günlük set-up'taki birkaç mm 'lik yanlışlar çok ciddi bir komplikasyon olan miyelopatiye neden olabilir. Bu nedenlerle bu tekniğin pratik olarak kullanımı sakıncalıdır (34))

## 2.10.2.Asimetrik Kolimasyon Tekniği

Kraniyospinal ışınlamalarda Asimetrik Kolimasyon Tekniği, lineer hızlandırıcı tedavi ünitelerinde karşılıklı paralel kraniyal alanlar ve üst spinal alanda ışın demetinin yarısının asimetrik olarak kapatılıp diğer yarısının kullanıldığı bir tekniktir (Şekil 4).Asimetrik kolimasyon tekniğinin yarı blok tekniğinden farkı, kullanılan tedavi ünitesinin lineer hızlandırıcı olması nedeni ile kullanılan ışın demetinin kalitesinin farklı olması ve alan şekillendirmek için yarı blok kesici yerine asimetrik kolimatörün kullanılmasıdır (35-36). Bu teknikte amaç, yarı blok ışın tekniğinde olduğu gibi geometrik yarı gölgenin azaltılarak alan birleşim noktalarında oluşabilecek sıcak noktaların azaltılmasını sağlamaktır. Tedavi ünitesinde doğal bir kaynak kullanılmamakla birlikte ışının kaynağı, 2-3 mm 'lik bir yarıktan geçtikten sonra düzleştiricifiltrelerden geçirilerek oluşturulan bir ışın demetinden ibarettir. Oysa Co-60 tedavi ünitelerinde kaynak çapı genellikle 2 cm civarındadır. Lineer hızlandırıcı üniteleri, ışının oluşturulduğu sisteme bağlı olarak Co-60 ünitelerine göre daha az bir geometrik yarı gölgeye sahiptir (37)

Asimetrik kolimatör tekniğinde kolimatör, tedavi alanının iki katı kadar açılır, açık alanın merkezi alan birleşim noktasına gelecek şekilde alanın kenarına yerleştirilir. Alanın diğer yarısı kolimatör ile asimetrik olarak kapatılır. Kolimatör açıklığı günümüzde kullanılan lineer hızlandırıcılarda, eşmerkezde maksimum 40 X 40 cm<sup>2</sup> olup maksimum asimetrik olarak açılacak alan boyutu eşmerkezde 20 cm dir. Kraniyal ışınlamada yüz, gözler ve boynun ön kısmı her bir hasta için 6 MV 'lik ışın demetine özel en az 6,5 cm kalınlıkta özel kurşun bloklar ile korunur (38).



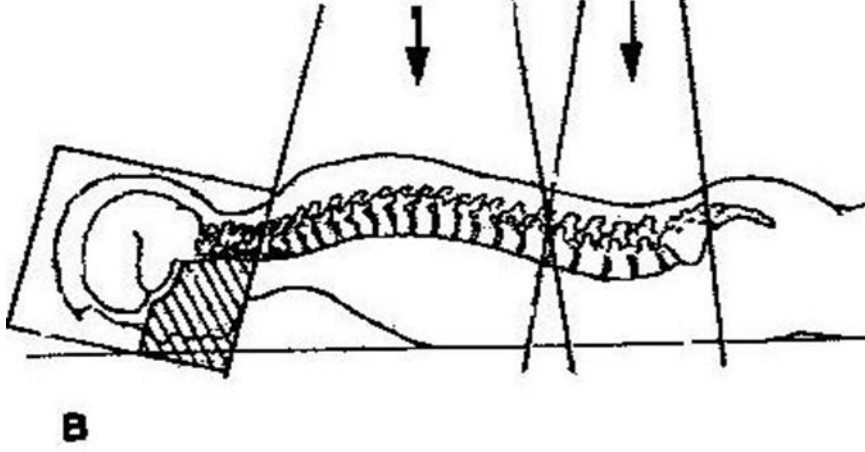
**Şekil 4. Asimetrik kolimasyon tekniği**

### **2.10.3.Diverjans Uyum Tekniği**

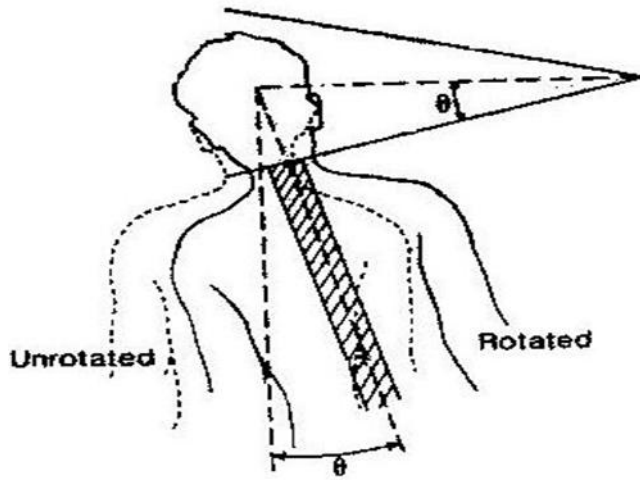
Diverjans uyum tekniği, karşılıklı paralel kranyum alanlar da kolimatöre ve masaya rotasyon açısı verilerek alanın alt kenarının ışın diverjansının üst spinal alanın diverjansı ile uyumlu hale gelecek şekilde açı verilerek oluşturulan bir tekniktir (Şekil 5-6) (39). Karşılıklı paralel kranyum alanlarda kolimatöre verilecek olan kolimatör açısının belirlenmesinde spinal alan boyutu ve kaynak cilt mesafesi kullanılır. Kraniospinal ışınlamalarda, spinal alanın toplam boyutu 30 cm den az ise istenilen uzunluğu ışınlamak için ışının alt kenarına bir kurşun blok yerleştirilir veya lineer hızlandırıcı kullanılıyorsa alt alan asimetrik olarak kapatılır. Bu durumda alanın diğer yarısındaki ışın diverjansı bozulmayacaktır. Diğer yandan spinal alanın toplam uzunluğu genellikle 30 cm 'den fazladır. Bu durumda, spinal alanın alt kısmına ikinci bir spinal alan eklenir. Spinal alan, üst ve alt spinal alan diye ikiye ayrıldığında alanlar arasında ışınların medulla spinalis derinliğinde üst üste binmelerini önlemek için aralık bırakılır (40). Spinal üzerinde oluşabilecek sıcak ve soğuk noktalardan kaçınmak için kullanılan tedavi ünitesinin özelliğine göre çözümler üretilmiştir. Co-60 tedavi ünitesinde ya oluşan eşdoz eğrileri ve yarı gölge dikkate alınarak kullanılan tekniğe ek olarak 5 mm, 10 mm, 15 mm veya 20 mm 'lik alan kaydırmalarından oluşan hareketli birleşim noktaları tekniği ya da alt spinal alanın alt ucuna bir kurşun blok yerleştirilir.



Lineer hızlandırıcı tedavi ünitelerinde ise alt spinal alan boyutu diverjans uyumunu sağlayacak şekilde daha uzun bir alt spinal alan açıldıktan sonra alt spinal alanın alt ucu asimetrik kolimatör kullanılarak kapatılmaktadır.



Şekil 5. Diverjans uyum tekniği spinal alan



Şekil 6. Diverjans uyum tekniğinde kranial alan

Yukarıda özetlenen farklı kraniospinal ışınlama teknikleri arasında en basit, güvenilir ve kullanışlı teknikler olması nedeniyle (41) yaygın olarak AKT ve DUT teknikleri kullanılmaktadır.

Gelişen teknoloji ve yapılan çalışmalar sonucunda konvansiyonel tedaviden 3DKRT'ye geçildi. BT simulasyonun tedaviye eklendi (42).Pron pozisyondan supin pozisyona geçildi (Şekil 7). Pron pozisyonun aksine bu pozisyonda hasta çok daha konforlu bir şekilde simülasyona ve tedaviye alınır, işlem boyunca daha hareketsiz

durabilir. Hasta pozisyonu daha sonra tekrar oluşturmak daha kolaydır. Sedasyon ve anestezi gereklilik halinde kolaylıkla uygulanabilir.(43)



**Şekil 7. Supin ve Pron Pozisyon; termoplastik maske**

Kliniğimizde 3DKRT masa ve kolimatör rotasyonu ile diverjansa uyumlu hale getirilen kraniyal ve spinal alanlar için farklı izosantrlar kullanılır. Bunun için kraniyal alan omuz hizasına kadar açılarak 1 cm lif marjı bırakılarak, 10 derecelik kolimatör açısı ve 9 derecelik masa rotasyonu verilerek spinal alan ile diverjansa uyumlu hale getirilir. Spinal kordun tek bir alana sığmaması nedeniyle alan ikiye bölünür. İlk spinal alan en büyük kolimatör açıklığı kullanılarak 180 derece gantryde ışınlama yapılacak şekilde planlanırken, ikincil spinal alanını ilk spinal alan ile diverjansa uyumlu hale getirebilmek için gantry 195 derecede iken 90 derece masa açısı kullanılarak tedavi planı tamamlanıp, dozlar hesaplanır. Tanımlanan normal dokular ile hedef volüm değerleri göz önünde tutularak plan onaylanır ve hasta tedaviye alınır.3DKRT tekniği ile risk altındaki organ korunması sağlanırken, hedef doku sarışları da arttırıldı. Daha güvenilir ve kabul edilebilir tedavi planları yapıldı.

Son yıllarda radyoterapi alanında hızlı teknolojik gelişmeler sonucunda üç boyutlu tedavilerin üst basamaklarına geçilmiştir. IMRT heterojen doz dağılımının sağlanabildiği ve genellikle tersten planlama (inverse-planning) ile oluşturulan üç boyutlu bir tedavi tekniğidir. Gantrynin hastanın etrafında 360 derece dönerek uygulandığı, MLC pozisyonu ve doz hızının devamlı olduğu dinamik rotasyonel radyoterapi yöntemine ise IMAT denmektedir. Bu tekniklerin etkin kullanımı ve iyi bir fizik planlama sayesinde tümör dozu ile tümör kontrol oranı artarken, normal doku toksisitesinde artma olmamaktadır (44). Ancak düşük doz bölgelerinin genişliği endişe

yaratmaktadır.(30) Baş boyun ve pelvis tümörlerinde IMRT ve IMAT kullanımı ile ilgili çok sayıda literatür olmasına rağmen kraniyospinal tedavi de bu yöntemler ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. (45-46)

KSRT de diğer tedavi yaklaşımları elektron ve proton tedavisidir. Elektron tedavisi dozimetrik değerlendirme ve alan çakışması açısından kompleks bir yöntemdir günümüzde yaygın kullanımı yoktur. Proton tedavisi doz dağılımı ve hedef volüm sarışı açısından foton tedavilerden üstündür (47-48).Risk altındaki organ ve hedef dışı doku korumada en ideal yöntemdir. Ancak proton merkezi kurmadaki zorluklar ve tedavi pahalığı nedeniyle günümüzde yaygın kullanımı yoktur(49).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. OLGU KARAKTERİSTİKLERİ**

Çalışmamıza Ocak 2010- Haziran 2012 tarihleri arasında kliniğimizde kraniyospinal radyoterapi endikasyonu ile 3D KSRT yöntemi ile tedavi gören 11 hasta alındı. Hastaların BT simülasyonları planlama sistemine yeniden yüklenip risk altındaki organlar ve hedef volümlerin tanımlaması yapılarak IMRT ve IMAT planları yapıldı.

#### **3.2. BT SİMULASYON VE TEDAVİ PLANLAMA**

Tüm hastalar supin pozisyonda, termoplastik baş boyun maskesiyle kollar vücudun yanında rahat pozisyonda immobilize edildi. BT simülasyonda kraniyal tepe noktasının 2 cm üstünden sakrum bitiş noktasının 2 cm altına kadar 2,5 mm kesit kalınlığında çekilmiş olan görüntüleri risk altındaki organların ve hedef volümlerin yeniden konturlanması için Eclipse (version 8,6) tedavi planlama sistemine gönderildi.

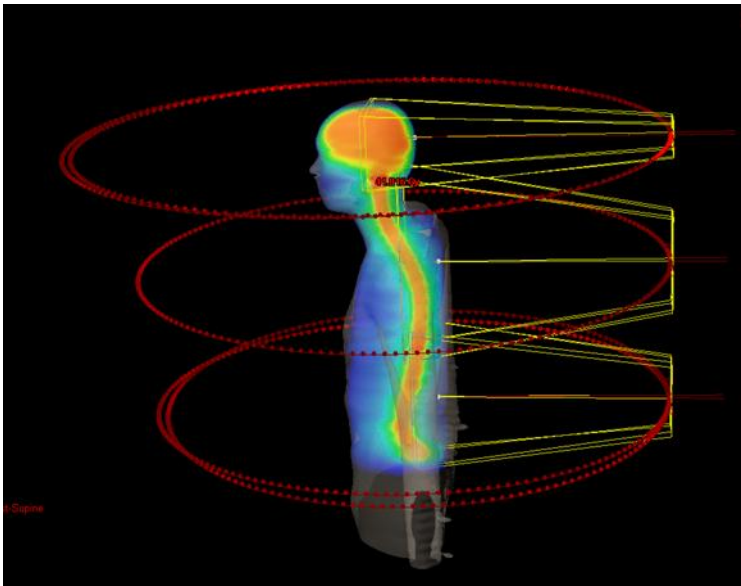
Risk altındaki organlar olarak göz, optik sinir, tiroid, özefagus, akciğer, kalp, karaciğer, böbrek, parotis ve oral kavite tanımlandı ve konturlandı. Klinik hedef volüm beyin (CTV beyin) tüm beyin cribriform plate alacak şekilde ve meninksler, klinik hedef volüm spinal(CTV spinal) olarak tüm spinal kanal ve T2 ağırlıklı MR ya da BT görüntülerinde görünen lateralde subaraknoid mesafeyi alacak şekilde foramen magnumdan tekal sak'a kadar konturlandı. Planlanan hedef volüm (PTV) olarak ise; CTV beyin ve CTV spinale her yönden 0,5 cm marj verilerek oluşturulan PTV spinalin toplamı tanımlandı. Doz tanımlaması tüm hastalar için 1,8 Gy fraksiyondan toplam 36 Gy olarak yapıldı. Hedef sarışında PTV volümünün tanımlanan dozun en az %95 ini, en fazla %107 sini alması istendi. Risk altındaki organların en iyi şekilde korunması hedeflendi.

Hastalara ait tüm planlar 6 MV foton enerjili,120 multileaf kolimatörlü, kV görüntüleme ve CBCT yapabilen Varian marka iX model lineer hızlandırıcı (Rapid Arc) ile tedaviye girecek şekilde, progressive resolution optimizer (PRO) ve anisotropic analytical algorithm (AAA) kullanılan Varian Eclipse, versiyon 8,6 planlama sisteminde yapıldı.

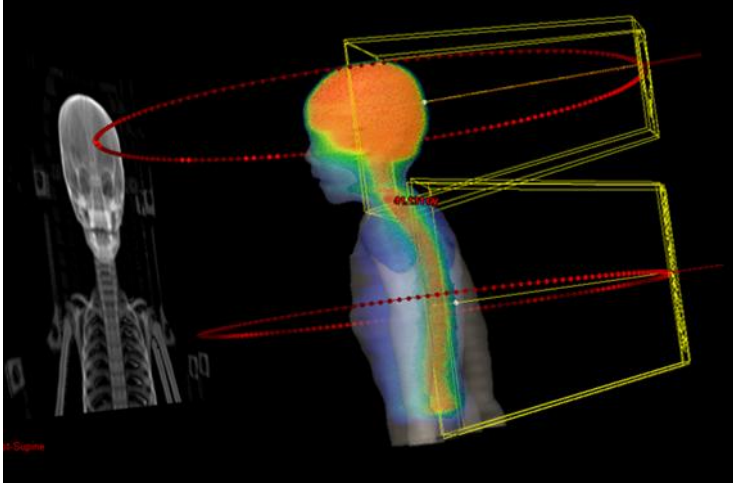
### 3.2.1. IMAT PLANLAMA

Tedavi planlama sisteminde 6 MV enerji, maksimum 600 MU/min doz hızında çoklu izosentrik yöntem kullanılarak tedavi alanları oluşturuldu. İlk izosentr kraniyal bölgeye (kraniyumun ortasına); ikinci izosentr üst dorsal bölgeye ve son izosentr ise lomber bölgeye konuldu(Şekil 8). (sadece bir olgu hedef volümün küçük olması nedeniyle çift izosentr ile planlandı (Şekil 9) ). Tüm alanlarda çift arc kullanıldı. PTV yi kapsamak için 181-179 saat yönünde ve 179-181 saat yönünün tersi olmak üzere 2 ark açısı kullanıldı.

Ters planlama modülü ile en uygun optimal çözüm sağlanmaya çalışıldı. Optimizasyon modülünde optimizasyon; değişken doz hızı, lif pozisyonu ve gantry rotasyon hızına müdahalelerle 5 fazdan oluşan kısımda sağlanmaktadır. Optimizasyonda kullanılan Progressive Resolution Optimisation (PRO) algoritması 2 derecelik açılarla toplam 177 kontrol noktasında hesaplama yapmaktadır. İnverse optimizasyon tekniği ile doz konformalitesini arttırmak ve PTV dışındaki doz dağılımını kontrol etmek için ring kontrol volümleri oluşturuldu. Hedef volümün dışını ve kritik organları maksimum koruma amaçlı volüm çevresine 2 cm'lik ringler oluşturuldu. Kraniyal ve orta, orta ve alt alanlar beraber optimize edildi. Optimizasyonda PTV risk altındaki organlar ve kontrol noktalarının doz volüm sınırlamaları RTOG doz toleranslarına göre belirlendi. Kesişim bölgelerindeki overlap olan ve soğuk kalan bölgelere ek ( ghost) volümler çizilerek gerekli tanımlamalarla yeniden optimizasyon yapıldı.



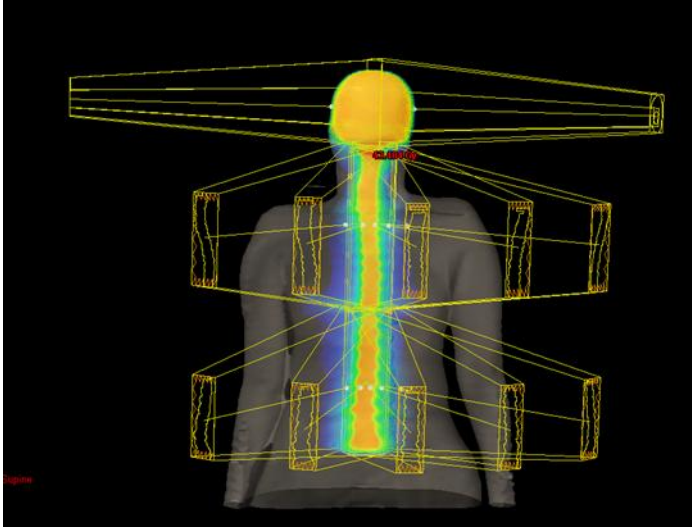
Şekil 8. 10.HASTANIN IMAT ALANLARI



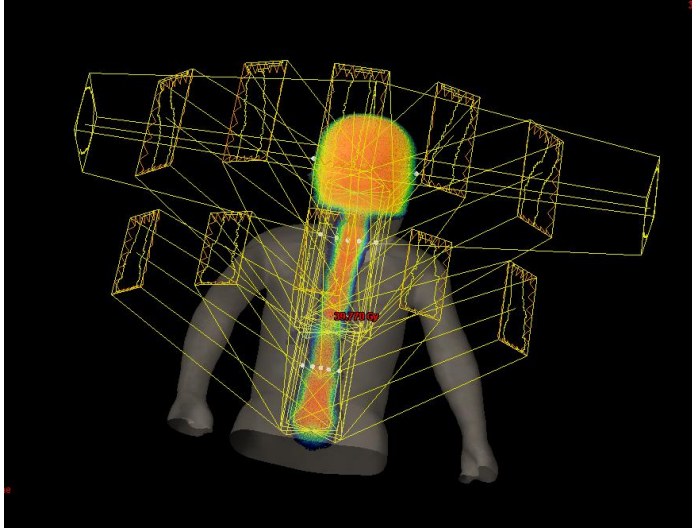
**Şekil 9. 7.HASTANIN IMAT ALANLARI**

### **3.2.2. IMRT PLANLAMA**

Planlama öncesinde bütün kraniyospinal volüme (CTV kraniyal ve PTV Spinal) en efektif dozu verebilmek için birçok farklı açı araştırıldı. En iyi doz dağılımı 6 MV foton enerjisiyle kraniyal alan için gantry 900 ve 2700, spinal alan için ise 5 sabit gantry açısı(140, 160, 180, 200, 220) kullanılarak elde edildi (Şekil 10-11). Maksimum doz hızı 300 MU/min olacak şekilde belirlendi. Kranial alanda CTV kraniyal iki lateral alanlardan forward IMRT (field in field) tekniği ile spinal alan ise sliding window tekniği ile inverse IMRT uygulanarak planlandı. PTV spinal volümünün büyük olması sebebiyle 2 volüme bölünerek 2 alan oluşturuldu. Tedavi planlama sisteminde IMRT optimizasyon modülü kullanılarak hem PTV hemde kritik organlar için alt ve üst limitleri, mean dozları önemlilik sırasına göre sisteme tanımlandı. Ayrıca her bir alanda kraniyospinal kesişim bölgelerindeki doz homojenitesinin sağlanması amacıyla overlap olan ve soğuk kalan noktalar için optimizasyon sırasında gerekli tanımlamalar yapıldı. PTV volümü dışında sıcak noktaları engellemek amacıyla oluşturulan ring volümüne doz tanımlaması yapıldı. Sistemin yapılan tanımlamalar doğrultusunda bu amaca en uygun “optimal çözümü” bulması sağlandı. Optimal fluencelar, LMC(leaf Motion Calculator) kullanılarak AAA (anisotropic analytical algorithm) algoritmasıyla gerçek fluence dağılımlarına dönüştürüldü. Doz hesaplama aralığı 2.5 mm olarak belirlendi. Plan değerlendirmesine CTV beyin ve PTV spinal birleştirilerek oluşturulan PTV toplam üzerinden bakıldı.



**Şekil 10. 10. HASTANIN IMRT ALANLARI**



**Şekil 11. 7. HASTANIN IMRT ALANLARI**

### **3.3. PLAN DEĞERLENDİRME**

Hastaların tümüne 1,8 Gy/ fraksiyondan toplam 36 Gy doz tanımlanarak IMRT ve IMAT planları yapıldı. Aşağıda belirtilen tanımlamalar kullanılarak her iki tedavi yöntemi karşılaştırıldı.

Planlar PTV'nin tanımlanan dozun %95'ini alacak şekilde normalize edildi. Risk altındaki organların korunması hedeflendi. Plan değerlendirmesinde doz volüm histogramında risk altındaki her bir organ ve hedef volüm değerlendirildi.

PTV için değerlendirme için belirlenen dozimetrik parametreler PTV mean, D2, D98, V95, V107, V110'dur. (Tanımlanan dozun %x ini alan PTV volümü Vx; Volümün % y sinin aldığı doz Dy olarak belirlendi).

Plan uyumlulukları ve PTV heterojenitesi RTOG'nin (50) belirlediği conformity index(CI) ve homojenite index(HI) formülleriyle hesaplandı.(CI; tanımlanan doz volümünün PTV volümüne oranı ve HI; maksimum dozun tanımlanan doza oranıdır).

Risk altındaki organlar için ortalama doz D mean ve en yüksek doz D max değerleri ayrı ayrı bakıldı.(28-32).

Çalışmamızda düşük doz volümü (low dose bath) de tanımlandı. Body'nin V2, V5, V10, V15, V20 volümleri değerlendirildi.

Tüm planların MU' leri hesaplandı ve tedavi zamanlarına bakıldı.



## 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Hasta özelliklerinin dağılım istatistikleri incelenmiştir. Parametrelerin normal dağılımlı olup olmadığı Saphiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Her iki plan arasındaki dozimetrik farklılıklar için normal dağılımlı değerler için çift kuyruklu eşleştirilmiş t Test, diğerleri için çift kuyruklu non-parametrik testler (simetrik ve asimetrik parametreler için sırasıyla Wilcoxon Signed-Rank Test ve Sign Test) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Tüm hesaplamalar JMP 9,0 (SAS Institute Inc. North Carolina, ABD) yazılımı ile yapılmıştır.

Çalışmayı yapabilmek için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Kurulundan onay alınmıştır.

## 5. BULGULAR

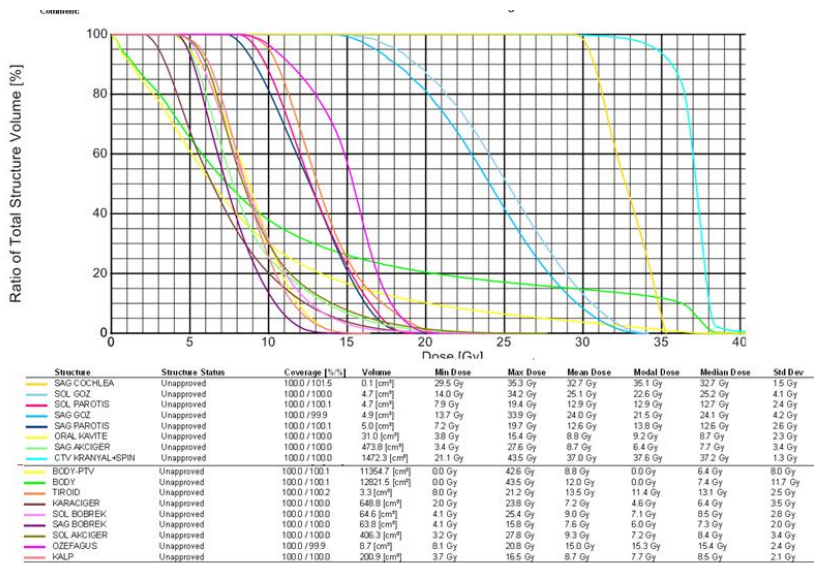
### 5.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Bu çalışmaya kliniğimizde daha önce kraniyospinal radyoterapi endikasyonu ile tüm beyin ve spinal aks ışınlanması yapılan 11 beyin tümürlü hasta dahil edildi. Olguların radyoterapiye başlangıç zamanındaki ortalama yaşı 10'du. 11 olgunun 7 si erkekti. Hastaların tanılarına göre dağılımında;6 olguda medullablastom, 2 olgu anaplastik ependimom,2 olgu kraniyospinal yayılımı olan ALL, 1 olgu spinal yayımlı yüksek dereceli gliomdu. Olguların tümüne kraniyospinal 36 Gy radyoterapi planlanmış ve çalışmamızdan önce tüm olgular tedavilerini tamamlamıştı.

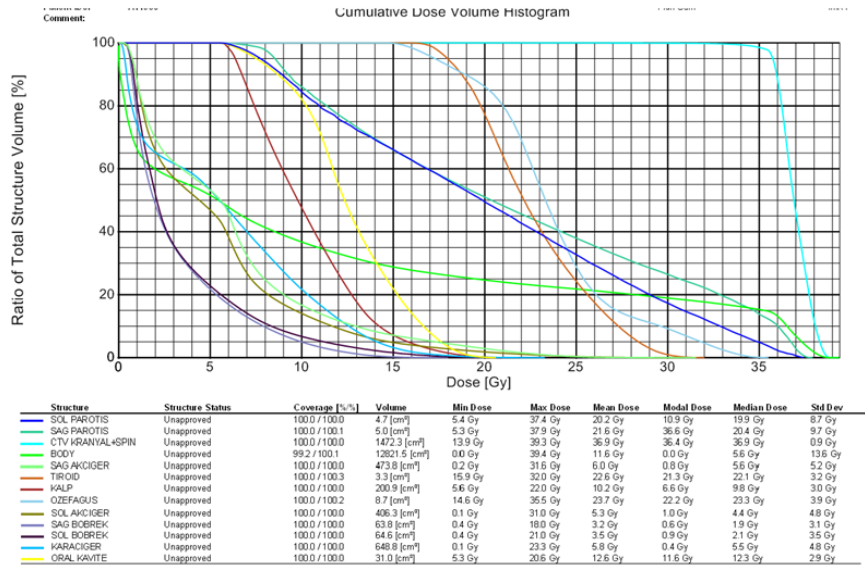
### 5.2. DVH ANALİZLERİ

Olgularının tümünde DVH larından risk altındaki organlar ve hedef volüm sarışları belirlenen kriterler çerçevesinde karşılaştırıldı.

Risk altındaki organların aldığı ortalama ve en yüksek dozlar karşılaştırıldı. Ortalama dozlarda optik sinir (p=0,0008), tiroid (p <0.0001), özefagus (p <0.0001), kalp (p <0.0001), oral kavite (p =0.0004) açısından IMAT, IMRT ye anlamlı derecede üstün bulundu. Akciğer (p<0.0001) ve böbreklerin (p<0.0001) ortalama dozlarında ise IMRT daha iyi bulundu (Tablo 3).(32).Belirlenen tüm risk altındaki organlarda IMAT planlarının Dmax'ları düşük sınırlarda tutuldu (Tablo 4). Tüm risk altındaki organ dozları klinik kabul kriterleri içindeydi.



Şekil 12. 8. HASTANIN IMAT PLAN DVH İ



Şekil 13. 8. HASTANIN IMRT PLAN DVH'İ

Tablo 4. Risk Altındaki Organ maksimum dozlarının karşılaştırılması

Risk Altındaki Organ (Dmax)	n	IMRT±SS*	IMAT±SS*	p
Sağ optik sinir	11	37,35±11,26	36,6±0,71	0,0056
Sol Optik Sinir	11	37,42±0,93	36,41±0,75	0,0118
Sağ göz	11	37,7±0,97	33,07±2,32	0,001
Sol göz	11	37,51±0,69	33,45±2,53	<0,0001
Tiroid	11	31,39±3,32	22,17±2,2	<0,0001
Sağ akciğer	11	31,88±3,48	28,83±4,37	0,0044
Sol akciğer	11	30,93±3,5	27,89±4,19	0,0282
Kalp	11	22,53±3,51	15,03±2,3	<0,0001
Özefagus	11	35,88±1,57	24,6±3,24	<0,0001
Sağ böbrek	11	20,76±4,93	21,12±6,13	2
Sol böbrek	11	23,15±5,8	21,46±4,8	0,3943
Sağ parotis	11	34,25±4,7	23,87±5,05	0,001
Sol parotis	11	30,89±8,76	20,87±5,05	0,037
Karaciğer	11	25,8±3,84	22,03±4,55	0,0304
Oral kavite	11	26±3,24	16,22±1,7	<0,0001

\*ss:standart sapma

**Tablo 5. Risk Altındaki Organların Mean Dozlarının Karşılaştırılması**

Risk Altındaki Organ (D mean)	N	IMRT±SS*	IMAT±SS*	p
Sağ optik sinir	11	37±0,59	34,96±1,32	0,0008
Sol Optik Sinir	11	37,04±0,93	34,71±1,32	<0,0001
Sağ göz	11	26,03±8,38	23,27±2,19	0,143
Sol göz	11	26,46±5,71	23,81±2,35	0,0872
Tiroid	11	22,94±3,06	14,37±1,66	<0,0001
Sağ akciğer	11	5,66±1,13	7,99±1,25	<0,0001
Sol akciğer	11	4,43±1,39	8,1±1,09	<0,0001
Kalp	11	9,13±1,64	7,06±1,03	<0,0001
Özefagus	11	23,72±3,09	14,68±1,96	<0,0001
Sağ böbrek	11	2,88±0,91	8,84±1,51	<0,0001
Sol böbrek	11	3,2±1,33	9,2±1,65	<0,0001
Sağ parotis	11	15,12±7,44	12,7±2,59	0,2526
Sol parotis	11	13,77±7,48	13,67±3,24	0,9625
Karaciğer	11	5,28±1,25	6,52±0,92	0,0054
Oral kavite	11	14,67±1,83	9,34±1,45	0,001

\*SS: Standart sapma

IMRT ile IMAT planları body'nin aldığı düşük doz değerleri açısından karşılaştırıldığında V2, V5 de IMRT daha iyi bulunurken V15 ve V20 de IMAT planları daha iyi bulundu. V10 da anlamlı bir sonuç elde edilmedi. Body-PTV volümünün Body-PTV Dmean oranı hesabından integral dozlar bulundu ve planlama teknikleri arasındaki farklar karşılaştırılması sonucunda IMRT planları daha iyi bulundu (Tablo 6).

**Tablo 6 : Body dozları / integral doz karşılaştırması**

	n	IMRT±SS*	IMAT±SS*	P
Body V2	11	0.51±0.1	0.8±0.09	<0.0001
Body V5	11	0.43±0.09	0.55±0.11	<0.0001
Body V10	11	0.3±0.08	0.3±0.09	0,703
Body V15	11	0.233±0.07	0.21±0.07	<0.0001
Body V20	11	0.2±0.07	0.17±0.07	<0.0001
Integral Doz	11	128271.01±47233.02	141448.45±53147.18	0,0011

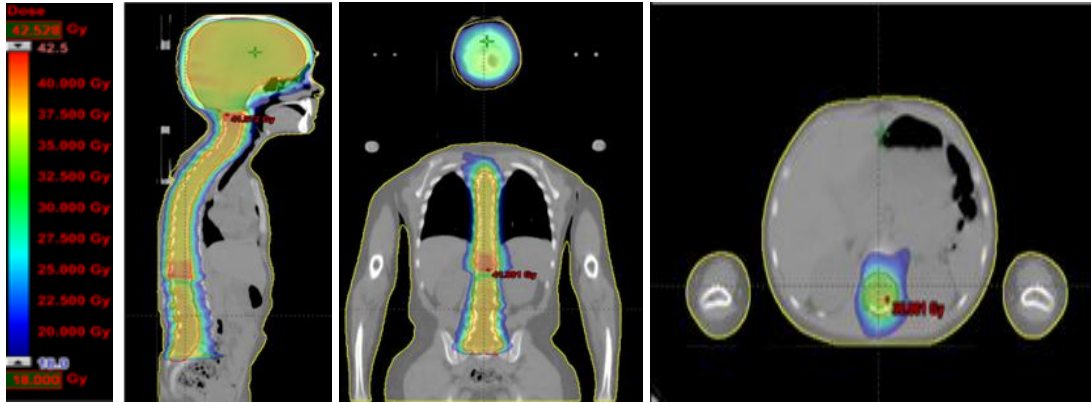
\*ss:standart sapma

Risk altındaki organ dozlarında istenilen sınırlar sağlandıktan sonra hedef volüm sarışları değerlendirildi. Daha önce belirttiğimiz kriterler doğrultusunda her iki yöntem karşılaştırıldı.

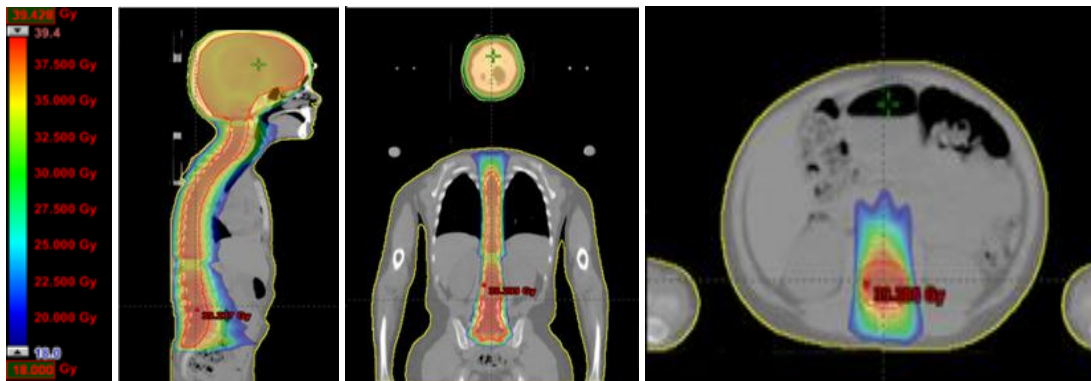
Hedef sarışında her iki planlamada da doz hedeflerimiz sağlandı. PTV Dmean IMRT de %102,7 iken IMAT ta %102,3 bulundu. V95 her iki yöntemde de klinik kabul kriterlerimizin üzerindeydi, IMRT de %99, IMAT %97 (p=0,002). Her iki yöntemde de V110 %1 in altında bulunurken, V107; IMRT de %2,6, IMAT ta ise %4 olarak bulundu. ICRU kriterlerinde belirtilen D2 ve D98 hedeflerinde ise IMAT ve IMRT de ulaşıldı (Tablo 7).

**Tablo 7. Hedef Volüm Doz Dağılımı karşılaştırması**

	n	IMRT±SS*	IMAT±SS*	P
D2	11	38.59±0.32	39.05±0.86	0,2266
D5	11	38.22±0.28	38.45±0.64	0,2266
D95	11	35.92±0.47	34.92±0.5	0,0014
D98	11	35.216±0.57	33.74±0.6	0,001
V95	11	0.99±0.01	0.97±0.01	0,0038
V107	11	0.03±0.02	0.04±0.02	0,0628
V110	11	0.00045±0.001	0.01±0.02	0,004



**Şekil 14. 5.hastanın IMAT doz dağılımı**



**Şekil 15. 5.hastanın IMRT doz dağılımı**

Tüm IMRT planlarında CI ve HI hesaplamaları sonrasında IMAT dan daha üstün bulundu.(Tablo 8)

**Tablo 8. conformity index -homojenite index karşılaştırması**

	n	IMRT±SS*	IMAT±SS*	P
CI	11	1,21±0,16	0.91±0,09	0.00012
HI	11	1,13±0,04	1,19±0,04	0,0042

MU karşılaştırılması yapıldığında IMAT 899,27 MU ile IMRT tedavisinden anlamlı olarak daha az bulundu. Buna rağmen tedavi zamanında açısından bakıldığında IMRT IMAT'tan anlamlı derecede kısa bulundu (Tablo 9).

**Tablo 9. MU -Tedavi zamanlarının karşılaştırması**

	n	IMRT±SS*	IMAT±SS*	P
MU	11	1264,82±179,56	899,27±120,178	0.001
Tedavi zamanı	11	4,21±0,6	7,37±0,001	0,001

## 6. TARTIŞMA

Çocukluk çağında birçok SSS tümörü için geleneksel tedavi yöntemi maksimum cerrahi rezeksiyon sonrasında lokal veya kraniyospinal radyoterapidir. Tedavide asıl amaç maksimum kür şansı ile uzun dönem toksisitelerin sınırlandırılmasıdır. Kraniyospinal ışınlama beyin omurilik sıvısı boyunca ekilimi çok yüksek risk taşıyan ve tüm subaraknoid boşluğun ışınlanmasını gerektiren bazı primer ve metastatik beyin tümörlerinin küratif, palyatif ve proflaktik tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Kraniyospinal radyoterapi tüm nöral aksın yani tüm kranyum ve sakral 3. vertebra hizasına kadar tüm spinal kordun ışınlanmasını ifade eder. Kraniyospinal radyoterapide bugün 3DKRT tercih edilen bir yöntem olmasına rağmen, IMRT ve IMAT tekniklerinin kullanımıyla risk altındaki organların daha iyi korunup komplikasyon oranları en aza indirilerek optimum planlamalar yapılması amaçlanmaktadır. Modern radyoterapi tekniklerinin kullanımının en büyük avantajı (IMAT, IMRT, Helikal tomoterapi) kesişim bölgelerinde oluşan yüksek doz bölgelerinin otomatik optimizasyon ile düzenlenmesinin mümkün olmasıdır.

Parker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KSRT (30) de supin yatış pozisyonu hastalar daha iyi tolere edebildiği ve konforlu tedavi süreci sağlandığı görülmüştür. Bu yüzden biz de çalışmamıza supin pozisyonda BT simülasyonu yapılan hastaları dahil ettik.

PTV tanımlaması tedavi planlamada önemlidir. Bazı çalışmalarda vertebrada doz homojenitesini sağlamak amacıyla tüm vertebra PTV alanı içine dahil edilirken bizim çalışmamızda MD Andersan Kanser Merkezi'nde belirtildiği gibi PTV spinal CTV spinal'e 5mm marj verilerek oluşturuldu. (51) Fogliata ve arkadaşları 5 olgu üzerinde kraniyospinal radyoterapiyle ilgili yaptıkları çalışmada hedef volüm sarışında ve risk altındaki organ korumasında IMAT'ın konformal radyoterapiye göre üstün olduğu gösterilmiştir(31) . Benzer şekilde 11 olgudan oluşan bizim serimizde IMAT kolunun sonuçları da risk altındaki organ dozları açısından daha üstündür. Bununla birlikte bizim çalışmamızda Fogliata'dan farklı olarak değerlendirdiğimiz IMRT planlarında PTV sarışı IMAT'tan da daha üstün bulunmuştur.

Chen ve arkadaşlarının çalışmasında rapidarc cihazında supin pozisyonda KS IMAT uygulanmış ve dozimetrik sonuçları incelendiğinde kraniyospinal alanda



homojen ve konformal doz dağılımı sağlanırken risk altındaki organlarda daha iyi koruma sağlandığı görülmüştür. Optimizasyon tanımlamalarıyla alan kesişim yerlerindeki sıcak noktaların üstesinden gelinmiştir. Chen ve ark. bu çalışmada 23,4 Gy ve 30,6 Gy doz tanımlamasıyla 2 hastaya IMAT yöntemiyle KSRT planlanmıştır. CI 1, HI; D5-D95/Dmean hesabına göre bakıldığında %12,7 bulunurken, D5 %108, D95 %95 saptanmıştır (32). Bizim çalışmamızda ise RTOG CI ve HI formülleri kullanıldı. Sonuçta IMRT tedavisi için D5 %106, D95 %99, CI 1,21, HI ise 1,13 olarak bulundu. IMAT planlarında ise D5%106, D95 %97, CI 0,91, HI ise 1,19 olarak bulundu (Tablo 10).

**Tablo 10. Literatürle Hedef volümlerin doz sarışlarının karşılaştırılması (28-32)**

Çalışma	CTF	CTF	Parker ve ark	Fogliata ve ark.	Chen ve ark.	Studenski ve ark.	Studenski ve ark
Teknik	IMRT	IMAT	IMRT	IMAT	IMAT	IMRT	IMAT
Doz	36Gy	36Gy	23,4Gy	36	30,6	36	36
PTV Dmean	36.982	36.86	-	37	36,72	37,52	37,11
D2	107	108	-	110	-	-	-
D5	106	106	-	-	108	-	-
D95	99,7	97	-	96	95	-	-
D98	97,8	94	-	93	-	-	-
V95	99	97	100	96,5	95	99	98
V107	3	4	3	15,5	7,8	6,2	4,1
V110	0,45	1	-	-	0,8	-	-

Çalışmamızın risk altındaki organların mean-max dozları tanımlanan doz göz önünde bulundurularak karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu bulundu (Tablo 11)

**Tablo 11. Literatür risk altındaki organ dozlarının karşılaştırılması (28-32)**

ÇALIŞMALAR	CTF	CTF	Lee ve ark.	Parker ve ark.	Fogliata ve ark.	Parker ve ark	Chen ve ark.	Studens ve ark	Studens ve ark
DOZ	36Gy	36Gy	23,4Gy	23,4Gy	36 Gy	36 Gy	30,6 Gy	36 GY	36Gy
TEKNİK	IMRT	IMAT	IMAT	IMRT	IMAT	TOMO.	IMAT	IMRT	IMAT
SAĞ OPTİK SİNİR Dmax	37.35	36.6	24	-	-	-	-	-	-
SOL OPTİK SİNİR-Dmax	37.42	36.41	24	-	-	-	-	-	--
SAĞ GÖZ Dmean	26,03	23,27	17	-	15,5	-	-	-	-
SOL GÖZ Dmean	26,46	23,81	23	-	15,5	-	-	-	-
TİROİD Dmean	22,94	14,37	15	-	14,9	25	12,3	5Gy	13Gy
SAĞ AKCİĞER Dmean	5,66	7,99	4	-	11,0	6	-	2	11
SOL AKCİĞER Dmean	4,43	8,1	4	-	11,0	6	-	2	11
KALP Dmean	9,13	7,06	4	-	9,0	11	4,6	2	6
ÖZEFAGUS Dmax	35.88	24.6	22	23Gy	-	-	-	33,72	25,58
SAĞ BÖBREK Dmean	2,88	8,84	10	-	8,5	6,5	6,2	2	19
SOL BÖBREK Dmean	3,2	9,2	9 Gy	-	8,5	6,5	6,3	2	17
SAĞ PAROTİS Dmean	15,12	12,7	-	-	14,3	-	-	-	-
SOL PAROTİS Dmean	13,77	13,67	-	-	15,3	-	-	-	-
KARACİĞER Dmean	5,28	6,52	6	-	9,7	-	4,4	-	-
ORAL KAVİTE Dmean	14,67	9,34	-	-	13,6	-	-	-	-

Parker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2D, 3D ve kraniyospinal IMRT yöntemleri karşılaştırılmış, 3D ve IMRT gerek risk altındaki organlar gerekse hedef dışı doku dozu açısından 2D'ye üstün bulunmuştur. IMRT planları hedef dışı integral doz açısından 3D'ye benzer bulunurken risk altındaki organ korumasında 3D'den üstün bulunmuştur.(30) Bizim çalışmamızda ise hastaların 3D planları incelenmedi. Genel olarak risk altındaki organ dozlarında IMAT daha düşük sonuçlar verirken integral dozda Parker'ın çalışmasına benzer şekilde IMRT daha iyi bulundu. Lee ve Ark. yaptığı çalışmada KSRT de IMAT kullanılmasının radyoduyarlı organlarda koruma sağladığı gösterilmiştir. PTV ye yakın, küçük ya da PTV içindeki organlarda ise (kohlea, koroner arter, lens) IMAT planları ile düşük dozlar sağlanamamıştır (29). Bizim çalışmamızda benzer şekilde her iki yöntemde de lens ve optik sinir dozları düşük sınırlarda tutulamadı. Ancak düşük dozların kritik olduğu organlarda yapılacak optimizasyon ile PTV de doz sınırlarında azalma yaratarak risk altındaki organ dozları daha da azaltılabilir. Kalp, özefagus, tiroid, karaciğer, parotis dozlarının düşük sınırlarda tutulmasıyla geç dönem yan etkiler en aza indirilebilir. Çalışmamızda bu organlarda IMAT planlarıyla anlamlı derecede daha iyi koruma sağladı. KSRT de en çok tartışılan toksisiteler; kardiyak toksisite, düşük doz alan bölge genişliğinden kaynaklı ikincil malignite gelişimidir. Jakacki ve ark. çalışmasında medulloblastom tanısıyla KSRT alan çocuk hastalarda radyasyona bağlı kalp hastalıkları 2 boyutlu yöntemlerle yapılan tedavilerde arttığı gösterilmiştir. (52). Bizim sonuçlarımızda da kardiyak yan etkileri en aza indirmek amaçlandı ve literatürle uyumlu olarak IMAT ile daha iyi ( $p<0,0001$ ) kardiyak dozlar elde edildi.

Bunun dışında Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IMAT planı ile Böbrek ve Akciğer dozları konvensiyonel yöntemlerden daha yüksek bulunmuştur. Bizde ise IMRT planlarında IMAT'a göre daha düşük dozlar elde edildi. D mean ve D max değerlerimiz daha önce 3D ile karşılaştırmalı yapılan diğer yayınlara benzer bulundu.(28-32).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi ya da diğer tüm çok açılı tedavilerde en tartışmalı, keşfedilmemiş konu düşük doz alan bölgelerdir.  $<10$  Gy doz alan bölge genişliği ve integral doz yüksekliğinin biyolojik etkisi henüz net değildir. (53).Bununla birlikte IMRT nin yüksek MU düşük doz alanlarının genişliği nedeniyle ikincil kanser gelişiminin arttırdığı ve ikincil malignite gelişimini de arttırdığı konusunda yapılan

çalışmalar vardır (54). Parker ve arkadaşları 23,4 Gy ile yaptıkları KSRT de standart tekniklerle 180 MU bulunmasına rağmen IMRT’de ortalama 455 MU bulunmuştur. Risk altındaki organ korumasındaki üstünlüğüne rağmen ikincil kanser riskinin IMRT ile arttığını belirtmişlerdir (30). Bununla beraber Miralbell ve ark. yaptığı çalışmada konvansiyonel ve IMRT’de kullanılan X-ışınları, protonlar ve IMPT tedavileri medullablastomlu ve rabdomyosarkomlu tanıli iki hasta için International Commission on Radiologic Protection model 60 kullanılarak ikincil kanser gelişim riski açısından karşılaştırılmıştır. Beklenildiği üzere proton tedavisinde risk en az bulunurken IMRT konvansiyonel tedaviden daha iyi bulunmuştur. Tek alan spinal ışınlamada yüksek ışın çıkış dozu yıllar içerisinde ikincil kanser riskini arttırmaktadır (55).

IMAT ve IMRT planlarının MU değerleri açısından karşılaştırıldığı kraniyospinal dışı çalışmalarda IMAT’ta MU değerleri yarı yarıya daha düşük bulunmakla birlikte IMRT’de düşük doz alan volümde daha düşük çıkmıştır (56). IMAT ve IMRT nin karşılaştırıldığı çalışmamızda ise IMAT hem normal doku koruması hem de MU açısından IMRT den iyi bulundu.(p=0,001) Bu da ikincil kanser gelişiminde IMAT’ın daha güvenilir olabileceğini desteklemektedir.(32)

Parker ve arkadaşları düşük doz alan hedef dışı dokularda V1, V2 de 2D ve 3D ile IMRT’yi benzer bulurken V5 ve üstünde IMRT diğer yöntemlerden üstün bulunmuştur. İntegral doz karşılaştırmasında ise IMRT ve 3D benzer ve 2D’nin %60’ı olarak bulunmuştur.(30) Bizim çalışmamızda da IMRT planları V2-V5 ve integral doz değerlerinde IMAT tan üstün bulunurken V15, V20 de IMAT üstün bulundu.

Tedavi zamanları parker ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada IMRT ve tomoterapi için 10-15 dk bulunurken IMAT için birkaç dk bulunmuştur.(30,57) .. Ancak bizim çalışmamızda IMRT tedavi süresi anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Çalışmamızda IMAT planlarımızda saat yönü ve saat yönünün tersi olarak belirlenen her arc ortalama 1,23 dk sürmektedir. 3 alan çift arc yöntemi ile tedavi süremiz ortalama 7-8 dk, 5 alan IMRT de ise ortalama 4-5 dk’dır.

## 7. SONUÇ

IMRT ve IMAT kraniyospinal radyoterapi için uygun tedavi seçenekleridir. Kraniyospinal radyoterapi alan hastalarda daha homojen doz dağılımı sağlamak ve geç yan etkileri azaltmak için bu yöntemler kullanılabilir. IMAT planlarında IMRT'ye göre kraniyospinal aksta risk altındaki organ dozlarının anlamlı bir şekilde düşük saptanmasına rağmen integral dozun arttığı bilinmektedir. Düşük doz alan bölgelerinde uzun dönemde ikincil kanser riskini arttırdığı düşünülse de bunu gösteren randomize çalışmalar mevcut değildir. Yine de bu risk göz önüne alınıp, fayda - zarar oranı göz önünde tutularak olgular tedaviye alınmalıdır.

Çalışmamızda daha önce tedavi edilen hastaların IMAT ve IMRT planları yeniden yapılarak karşılaştırıldı. IMAT tedavisinin kraniyospinal radyoterapide risk altındaki organlarda daha iyi koruma sağladığı gösterildi. Bunun klinik yansımaları değerlendirmek için randomize kontrollü faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004).
2. Mehlman CT, Crawford AH, McMath JA. Pediatric vertebral and spinal cord tumors:a retrospective study of musculoskeletal aspects of presentation, treatment, and complications. *Orthopedics* 1999;22:49-55.
3. Goldsby RE, Taggart DR, Ablin AR. Surviving childhood cancer: the impact on life. *Paediatr Drugs* 2006;8:71-84
4. Bhatia S, Meadows AT. Long-term follow-up of childhood cancer survivors: future directions for clinical care and research. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:143-8.
5. Hewitt M, Rowland JH, Yancik R. Cancer survivors in the United States: age, health, and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:82-91
6. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, ve ark. Neurocognitive consequences of riskadapted treatment in childhood. *Cancer* 2006;106:396-402.
7. Aarsen FK, Paquier PF, Reddingius RE, ve ark. Functional outcome after low-grade astrocytoma treatment in childhood. *Cancer* 2006;106:396-402.
8. Fouladi M, Gilger E, Kocak M, ve ark. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:7152-60
9. Glauser TA, Packer RJ. Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors. *Childs Nerv Syst* 1991;7:2-12.
10. <http://www.itfnoroloji.org/semi1/semi2.htm>
11. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004).
12. Banerjee J, Paakko E, Harila M, ve ark. Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol* 2009;11:543-9.
13. pediatric radiation oncology 5.baskı;

14. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:685-9
15. Mehlman CT, Crawford AH, McMath JA. Pediatric vertebral and spinal cord tumors: a retrospective study of musculoskeletal aspects of presentation, treatment, and complications. *Orthopedics* 1999;22:49-55.
16. Pizzo P, Poplack, D (Eds). Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 2002..
17. Dyk, J. V., Jenkin, R. D.T., Leung, P. M. K. ve Cunningham, J. R., "Medulloblastoma: Treatment Technique and Radiation Dosimetry", *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2: 993-1005, 1977
18. Landberg TG, Lindgren ML, Cavallin-Stahl EK, ve ark. Improvements in the radiotherapy of medulloblastoma, 1946-1975. *Cancer* 1980;45:670-8.
19. Halperin, E. C., "Impact of Irradiation Technique upon the Outcome of Treatment for Medulloblastoma", *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 36:233-239,1996.
20. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, ve ark. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:3004-11
21. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, ve ark. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2127-36.
22. Hall P, Granath F, Lundell M, Olsson K, Holm LE. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiat Res* 1999;152:190-5.
23. Hall EJ, Wu CS (2003) Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 (1):83–88
24. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:83–88.
25. Pediatric radiation oncology 5.baskı

26. Perez, C. A., Brady, L. W., “Principles and Practice of Radiation Oncology”, 3. Baski, 1997.
27. Dobbs, J., Barrett, A., Ash, D., “Practical Radiotherapy Planning”, 1998.
28. Intensity-modulated radiation therapy and volumetric-modulated arc therapy for adult craniospinal irradiation-A comparison with traditional techniques. Studenski MT, Shen X, Yu Y, Xiao Y, Shi W, Biswas T, Werner-Wasik M, Harrison AS. *Med Dosim.* 2013 Spring;38(1):48-54. doi: 10.1016/j.meddos.2012.05.006. Epub 2012 Aug 9 PMID: 22878118 [PubMed - in process]
29. Development and evaluation of multiple isocentric volumetric modulated arc therapy technique for craniospinal axis radiotherapy planning. Lee YK, Brooks CJ, Bedford JL, Warrington AP, Saran FH. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1;82(2):1006-12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.033. Epub 2011 Feb 23
30. Intensity-modulated radiotherapy for craniospinal irradiation: target volume considerations, dose constraints, and competing risks. Parker W, Filion E, Roberge D, Freeman CR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Sep 1;69(1):251-7.
31. Cranio-spinal irradiation with volumetric modulated arc therapy: a multi-institutional treatment experience. Fogliata A, Bergström S, Cafaro I, Clivio A, Cozzi L, Dipasquale G, Hållström P, Mancosu P, Navarria P, Nicolini G, Parietti E, Pesce GA, Richetti A, Scorsetti M, Vanetti E, Weber DC. *Radiother Oncol.* 2011 Apr;99(1):79-85. doi: 10.1016/j.radonc.2011.01.023. Epub 2011 Mar 21
32. Volumetric modulated arc therapy planning method for supine craniospinal irradiation Jianzhou Chen & Chuangzhen Chen & Todd F. Atwood & Iris C. Gibbs & Scott G. Soltys & Carolina Fasola & Lei Xing Received: 7 March 2012 / Accepted: 23 April 2012 / Published online: 10 May 2012
33. Narayana A, Jeswani S, Paulino AC. The cranial-spinal junction in medulloblastoma: does it matter? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:81-4.
34. Tatcher, M. ve Glicksman A. S., “Field matching considerations in craniospinal irradiation”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 17: 865-869, 1989.



35. Sohn, J.W., Schell, M.C., Dass, K.K., Suh, J.H., Tefft, M.. “Uniform irradiation of the craniospinal axis with a penumbra modifier and an asymmetric collimator”,*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 29(1):187-90, 1994.
36. Kwa, W., Tsang V., Fairey R. N., Jackson S. M., Khatib E. E., Harrison R.W. ve Kristensen S., “Clinical use of asymmetric collimators”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37(3): 705-710, 1997.
37. Kwa, W., Tsang V., Fairey R. N., Jackson S. M., Khatib E. E., Harrison R.W. ve Kristensen S., “Clinical use of asymmetric collimators”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37(3): 705-710, 1997.
38. Khan, F. M., “The Physics of Radiation Therapy”, Department of Therapeutic Radiology University of Minnesota, Baltimore, Williams & Wilkins,339-346, 1984
39. Beverly, A.B., Robert, L., Siddon, R. L. ve Svenson, G. K., “A Beam Alignment Device For Matching Fields”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys.*,11: 1039-1043,1985.
40. Tez???
41. Bernier, V.,“Technical Aspects in Cerebrospinal Irradiation”, *Pediatr. Blood Cancer*, 42: 447– 451, 2004.
42. Mah K, Danjoux CE, Manship S, et al. Computed tomographic simulation of craniospinal fields in pediatric patients: Improved treatment accuracy and patient comfort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:997–1003.
43. Michalski JM, Klein EE, Gerber R. Method to plan, administer, and verify supine craniospinal irradiation. *J Appl Clin Med Phys* 2002;3:310-6.
44. Meyer JL, Verhey L, Pia L. New Technologies in the Radiotherapy Clinic in Meyer JL ed *IMRT, IGRT, SBRT Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy*, 2007, Karger, Basel-Switzerland. P 117.
45. Palma D, Vollans E, James K, et al. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: Comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72: 996– 001.

46. Bedford JL, Nordmark Hansen V, McNair HA, et al. Treatment of lung cancer using volumetric modulated arc therapy and image guidance: A case study. *Acta Oncol* 2008;47:1438–1443
47. Miralbell R, Lomax A, Russo M. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuro-ectodermal tumors: Spinal theca irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:805–811.
48. Yuh GE, Loredó LN, Yonemoto LT, et al. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: Using proton beams to treat MB in young children. *Cancer J* 2004;10:386–390.
49. Mu X, Bjork-Eriksson T, Nill S, et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study. *Acta Oncol* 2005;44:554–562.
50. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 64, No. 2, pp. 333–342, 2006
51. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:362–72.
52. Jakacki RI, Goldwein JW, Larsen RL, et al. Cardiac dysfunction following spinal irradiation during childhood. *J Clin Oncol* 1993;11:1033–1038.
53. Followill D, Geis P, Boyer A (1997) Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:667–672
54. Hall EJ, Wu CS (2003) Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 (1):83–88
55. Miralbell R, Lomax A, Cella L, et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:824–9.

56. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, et al. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiother Oncol* 2008;89:180–91.
57. Parker W, Brodeur M, Roberge D, et al. Standard and non-standard craniospinal radiotherapy using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:926–31.