

## Malign Glial Tümörlerde Farklı Radyoterapi Teknikleri İle Saçlı Deri ve Riskli Organların Dozimetrik Karşılaştırılması\*

Oğuz AYDIN, Süreyya SARIHAN, Duygu BOLAT, Habibe ALTAŞ,  
Sema GÖZCÜ TUNÇ, Zenciye KIRAY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, BURSA.

### ÖZET

Volümetrik ark (t-VMAT) tekniği ile radyoterapi (RT) uygulanan malign glial tümürlü hastalarda mevcut tedavi planına karşın 1 ark VMAT ve statik 5 alan yoğunluk ayarlı RT tekniği dozimetrik olarak karşılaştırıldı. Çalışmaya en az 50 Gy RT alan 18 malign glial tümürlü olgu dahil edildi. Saçlı deri ortalama, 1 ve 9 cc dozları için 16, 30 ve 24 Gray eşik değerleri kullanıldı. Yöntemler arasında planlama tedavi volümü ve riskli organ dozları açısından anlamlı fark bulunamadı. Planlamanın hangi yöntem ile yapıldığı önemli olmaksızın saçlı derinin planlamaya dahil edilmesiyle birlikte saçlı deri dozlarının anlamlı azaldığı görüldü ( $p < 0.05$ ). Oniki aylık izlem süresi içinde akut dönemde saç kaybı yaşamalarına rağmen hiçbir olguda kalıcı saç kaybı görülmedi. Bu çalışma ile saçlı derinin tedavi planına dahil edilmesinin hedef volüm dozları açısından olumsuz etkisi olmadığı gibi hastalarımızın kalıcı saç dökülmesinin yaratacağı kozmetik ve psikososyal yan etkilerden korunabileceği ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Malign glial tümör. Radyoterapi tekniği. Saçlı deri. Saç koruyucu tedavi. Dozimetri.

### Dosimetric Comparison of Scalp and Organs At Risk With Different Radiotherapy Techniques in Malign Glial Tumors

### ABSTRACT

In malign glial tumors treated with radiotherapy (RT); despite the current treatment plan with volumetric arc (t-VMAT) technique, 1 arc VMAT and static 5 field intensity modulated RT technique were compared dosimetrically. Sixteen malign glial tumors treated with at least 50 Gy RT were included. Sixteen, 30 and 24 Gray thresholds doses were used for mean, 1 and 9 cc scalp volumes. There was no statistically significant difference between methods in terms of planning treatment volume and risky organ doses. Significant reductions in scalp doses were observed ( $p < 0.05$ ) with the inclusion of scalp regardless of the planning methods. Despite the hair loss in acute period, there was no permanent hair loss in any case in 12-month follow-up. It has been shown by this study, the inclusion of scalp into the treatment plan does not have a negative effect on the target volume doses, and our patients may be protected from cosmetic and psychosocial side effects caused by permanent hair loss.

**Key Words:** Malign glial tumor. Radiotherapy techniques. Scalp. Hair-sparing treatment. Dosimetry.

Malign glial tümörler erişkinlerde en yaygın görülen beyin tümörleridir<sup>1</sup>. Histopatolojik olarak düşük gradlı (G1-2) ve yüksek gradlı (G3-4) olarak sınıflanırlar. Grad 3; anaplastik astrositom (AA), anaplastik oligodendrogliom (AOD), anaplastik oligoastrostimu (AOA) ve Grad 4 glioblastoma (GBM) içermektedir.

Malign glial tümörlerin prognozu grad ve histopatolojik sınıflamaya bağlı olup tedavide cerrahi rezeksiyon, postoperatif radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) kullanılmaktadır.

Randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre malign glial tümürlü olgularda RT'ye eşzamanlı ve adjuvan temozolomid KT'si eklenmesi ile sağkalımın arttığı gösterilmiştir<sup>2</sup>. Bu hastalarda sağkalım uzadıkça tedavi ile ilişkili uzun dönem yan etkilerini en aza indireyecek ve terapötik oranı artıracak çalışmalara gereksinim doğmuştur. Radyoterapi ile tedavide riskli organlarda en fazla koruma sağlanırken tümöre istenilen dozu vermek, lokal kontrolün, sağkalımın ve aynı zamanda hastanın yaşam kalitesinin artırılması hedeflenir. Üç boyutlu konformal RT (3B-KRT), yoğunluk ayarlı RT (YART) ve volümetrik ark RT (VMAT) gibi yeni teknolojik tedavi yöntemlerinin kullanılması

Geliş Tarihi: 6 Haziran 2018  
Kabul Tarihi: 09 Temmuz 2018

\* 16. Ulusal Medikal Fizik Kongresi'nde (28-30 Ekim 2017, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Yüksek Lisans Öğrencisi Oğuz AYDIN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
Tel.: 0544 202 03 89  
E-posta: aoguz246@gmail.com

ile hedefte istenilen dozun daha doğru verilmesi, tümör komşuluğundaki kritik organların daha iyi korunması ve yan etkilerin azaltılması mümkün olmuştur<sup>3</sup>.

Tedavinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkisinin hipokampal yapıların korunması ile azaltılabileceği gösterilmiştir<sup>4</sup>. İstenmeyen bir diğer yan etki de saç kaybı olup hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Kalıcı saç kaybı tek fraksiyonda (fx) 2 Gy ile bile görülebilmektedir. Folikül dozu 25 Gy ile  $\geq$  G3-4 saç kaybı  $<$  %20 olup olguların %50'sinde kalıcı saç kaybı için eşik doz 43 Gy ve ortalama eşik doz 16-18 Gy olarak bildirilmiştir<sup>5,6</sup>. Saçlı derinin korunması amacıyla 3B-KRT'e kıyasla, YART, helikal tomoterapi (HT) ve VMAT gibi RT yöntemlerinin kullanılması ile bu sorunun üstesinden gelinebileceği bildirilmektedir<sup>7-12</sup>.

Bu çalışma ile, VMAT tekniği ile tedavi edilen malign glial tümürlü olgularımızın mevcut tedavi planının sanal olarak oluşturulmuş iki farklı RT tekniği ile dozimetrik olarak karşılaştırılması ve saçlı derinin planlamaya dahil edilmesi durumunda kalıcı saç kaybı yan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2014-2017 arasında en az 50,4 Gy RT ve KRT ile tedavi edilmiş 18 malign glial tümürlü olgu incelendi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi, Etik Kurulu'ndan 6 Mart 2018 tarihli ve 2018-5/21 nolu karar ile izin alındı. Hastaların klinik ve dozimetrik özellikleri dosyalardan elde edildi (Tablo I). Ortanca yaş 51 yıl (32-67 yıl) ve erkek/kadın oranı 7/11 idi. Histopatolojik derecelendirme, G2 (n=7), G3 (n=4) ve G4 (n=7) olgu olarak sıralanıyordu. Toksikite, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 ile değerlendirildi<sup>13</sup>.

### Tedavi Planlaması

Hastaların tedavi için kullanılacak olan 3 mm kesit aralıklı görüntüleri "Siemens Somatom Emotion Duo" Bilgisayarlı Tomografi (BT) cihazı ile elde edildi. Elde edilen görüntüler Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemine aktarıldı. Aktarılan kesit görüntüleri üzerinde hedef volüm konturlamaları manyetik rezonans görüntüleme baz alınarak, görünür tümör volümü (GTV), klinik tümör volümü (CTV) ve planlama tümör volümü (PTV) oluşturuldu. Ayrıca, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) rehberi dikkate alınarak kritik organlar işaretlendi ve hipokampüs için 5 mm, diğerleri için 3 mm sınır ile planlama riskli organ volümleri (PRV) oluşturuldu<sup>14</sup>. Saçlı deri volümü

ciltten 5 mm derinlikte olacak şekilde oluşturuldu<sup>7</sup>. Planlamada ICRU83 referans alındı<sup>15</sup>. Hastalar, riskli organ tolerans dozları aşılmayacak ve olabildiğince koruyacak şekilde ve hedef volümünün en az %95'inin reçete edilen dozun en az %95'ini alacak şekilde VMAT tekniği ile hazırlanmış planlar kullanılarak 6 MV foton enerjisi ile ortalama 57 Gy (50.4-60.9 Gy) RT aldı. Planlama tedavi volümü, homojenite indeksi (HI), konformite indeksi (CI), monitör ünitesi (MU) ve riskli organ dozları elde edildi. Ayrıca sanal olarak aynı hedef volümler kullanılarak 1 ark VMAT (s-VMAT) ve yoğunluk ayarlı RT (YART) planları oluşturuldu ve dozimetrik olarak karşılaştırıldı. Orijinal tedavi planı ve oluşturulmuş 2 farklı planda saçlı deri dahil edilmişti. Ayrıca her 3 teknik için saçlı deri dahil edilmemiş planlar da oluşturularak karşılaştırıldı.

**Tablo I.** Hastaların klinik ve dozimetrik özellikleri

Hasta No	YAŞ (yıl)	CİNSİYET	GRADE/HİSTOPA TOLOJİ	YERLEŞİM	RT Dozu (Gray)	Fraksiyon sayısı
1	42	Erkek	G4-GBM	Sağ Parietal	60,9	29
2	32	Erkek	G3-AA	Sol Temporal	57,6	32
3	58	Kadın	G4-GBM	Sağ Frontotemporal	57	30
4	52	Kadın	G3-AOD	Sağ Parietal	60	30
5	47	Kadın	G4-GBM	Sol Oksiparietal	60,9	29
6	58	Kadın	G4-GBM	Sol Temporoparietal	60,9	29
7	40	Kadın	G3-PXA	Sol Frontal	60	30
8	47	Erkek	G4-GBM	Sol Temporal	60	30
9	47	Kadın	G4-GBM	Sağ Temporoparietal	60	30
10	51	Erkek	G2-OD	Sol Frontal	54	27
11	59	Erkek	G3-OD	Sağ Parietal	54	30
12	46	Kadın	G2-AA	Sol Lateral Ventrikül içi	50,4	28
13	56	Erkek	G2-OD	Sol Frontal	54	30
14	54	Kadın	G2-AA	Sağ Frontal	57	30
15	57	Kadın	G4-GBM	Sol Lateral	56	28
16	59	Kadın	G2-OD	Sağ Frontal	50,4	28
17	67	Kadın	G2-OD	Sağ Frontal (karşıya geçen)	50,4	28
18	43	Erkek	G2-OD	Bifrontal	50,4	28

GBM: Glioblastoma, AA: Anaplastik astrositom, AOD: Anaplastik Oligodendrogliom, OD: Oligodendrogliom, PXA: Anaplastik Pleomorfik Ksantostrositom

### Tedavi Planları

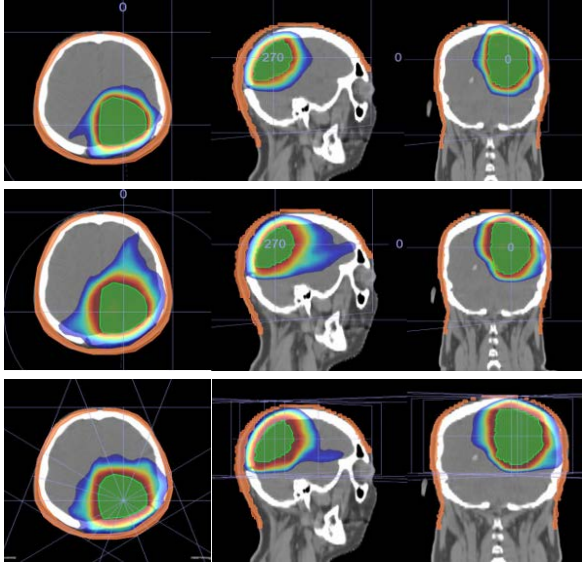
**t-VMAT:** Her hastaya özgü, en az 2, en fazla 4 ve bir tanesi masa açılı olacak şekilde farklı düzlemlerde birden fazla kısmi ark kullanıldı. Işımlar seçilirken kritik organlar ve hedef volüm dikkate alındı.

**s-VMAT:** 360° dönecek şekilde tek bir ark kullanıldı. Planlar minimum segment aralığı 1 cm, grid çapı 0,3 ve ark başına kontrol noktası 140 olacak şekilde oluşturuldu.

**YART:** Monaco 5.1 tedavi sistemine gönderilen görüntüler ile statik 5 alan YART planları oluşturuldu. Planlarda 0°, 72°, 144°, 216°, 288° açılı ışınlar seçildi. Bu açılar seçilirken kritik organlar ve hedef volümün

## Malig Glial Radyoterapisinde Saçlı Deri Dozu

yerleşimi göz önünde bulunduruldu. YART tedavi planı; ışın başına maksimum segment sayısı 250'yi geçmeyecek, minimum segment aralığı 0.5 cm olacak şekilde oluşturuldu (Şekil 1).



Şekil 1:

Aynı hastaya ait t-VMAT, s-VMAT ve YART planlarında kesit görüntüleri ve izodoz dağılımı (İzodoz çizgileri 60,9 - 45 Gy arası dozları göstermektedir)

### Kritik Organ Doz Sınırlamaları

Tedavi planları oluşturulurken kritik organ doz sınırlamaları dikkate alındı<sup>1,4,9</sup> (Tablo II).

Tablo II. Kritik organ doz sınırlamaları

Beyin-GTV	Optik kiazma	Optik sinir	Beyin sapı	Lens	Saçlı deri	Hipo-kampus
D <sub>mean</sub> < 30 Gy	D <sub>max</sub> < 54 Gy	D <sub>max</sub> < 54 Gy	D <sub>max</sub> < 54 Gy	D <sub>max</sub> < 10 Gy	D <sub>mean</sub> < 16 Gy	D <sub>mean</sub> < 9 Gy
	V <sub>60</sub> < %1	V <sub>60</sub> < %1	V <sub>60</sub> < %1		D <sub>1cc</sub> < 30 Gy	D <sub>max</sub> < 16 Gy
					D <sub>9cc</sub> < 24 Gy	V <sub>7</sub> < %40

D<sub>mean</sub>: Ortalama doz, D<sub>max</sub>: Maksimum doz, V<sub>60</sub>: 60 Gy alan volüm yüzdesi, D<sub>1cc</sub>-D<sub>9cc</sub>: 1 cm<sup>3</sup> ve 9 cm<sup>3</sup> volüm dozu, V<sub>7</sub>: 7 Gy alan volüm yüzdesi

### Homojenite İndeksi (HI)

Homojenite indeksi; hedef volümdeki doz dağılımının tek düzelikliğini gösteren nesnel bir objektir. Çalışmamızda ICRU önerisine göre aşağıdaki formül kullanılmış olup; HI, sifira ne kadar yakın olursa, planlanan tedavi dozunun o kadar homojen olduğu ifade edilir<sup>15</sup>.

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

D<sub>2%</sub> = Hedef volümün %2'sinin aldığı doz

D<sub>50%</sub> = Hedef volümün %50'sinin aldığı doz

D<sub>98%</sub> = Hedef volümün %98'inin aldığı doz

### Konformite İndeksi (CI)

Konformite; tedavi uygunluğunu ifade eder. Bu değer 1'e eşit olması ideal tedavi planını temsil eder. Eğer 0,9 ile 1 değeri aralığında ise planlanan volüm istenilen doz değerinden az doz almasına rağmen kabul edilebilir sınırlar dahilindedir; 0,9 değerinden küçük ise oluşturulan tedavi planı kabul edilebilir sınırlar dahilinde değildir. Eğer 1 değerinden büyük ise; planlanan volüm istenilen doz değerinden daha fazla doz değerini görmektedir. Çalışmamızda ICRU önerisine göre aşağıda belirtilen formül kullanılmıştır<sup>15</sup>.

$$CI = \frac{TV_{RI} \times TV_{RI}}{TV \times V_{RI}}$$

TV<sub>RI</sub> = Referans izodozla sarılı hedef volüm

TV = Hedef Volüm

V<sub>RI</sub> = Referans izodoz volüm

### İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 20 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

#### Veriler bağımsız değişken ise:

Veriler normal dağılıma uygun ve varyanslar homojen ise; One-Way ANOVA Testi uygulandı. Veriler normal dağılıma uygun ancak varyanslar homojen değil ise veya normal dağılıma uygun değilse; Kruskal-Wallis Testi uygulandı.

#### Veriler bağımlı değişken ise:

Veriler normal dağılıma uygun ise; Paired-Sample T Testi uygulandı. Veriler normal dağılıma uygun değilse; Wilcoxon Testi uygulandı. Tablolar; veriler normal dağılıma uygun ise ortalama ± standart sapma şeklinde, eğer normal dağılıma uygun değilse ortanca (minimum- maksimum) şeklinde oluşturuldu. P < 0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Olgular, Aralık 2017'de ortanca izlem süresi 12 ay (8-15.5 ay) ile değerlendirildi. Tedavi bitiminde tüm olgularda RT alanına uyan fokal saç kaybı bulunuyordu. Saçlı deri dahil edilmiş veya edilmemiş planlar karşılaştırıldığında PTV dozları, HI ve CI açısından her 3 teknik arasında fark bulunamadı (p > 0.05) (Tablo III). Ortalama MU değerinin en az s-VMAT planında olduğu görüldü (p = 0.011, p = 0.014). Saçlı deri dahil planlarda; tedavi süresi t-VMAT, s-VMAT ve YART için sırasıyla; 2.29 dk, 1.35 dk ve 7.30 dk iken, saçlı deri dahil edilmemiş planlar için, 1.36 dk ve 7.37 dk bulundu. Tedavi süresinin en az s-VMAT planında olduğu görüldü (p < 0.001, p < 0.001).

**Tablo III.** Farklı planlar için PTV, HI ve CI değerleri (saçlı deri dahil planlar)

PTV	SAÇLI DERİ DAHİL EDİLMİŞ PLANLAR			
	t-VMAT (Gy)	s-VMAT (Gy)	YART (Gy)	P DEĞERİ
D <sub>2%</sub>	59,4 (52,4 – 64,1)	59,9 (51,6 – 64,2)	59,8 (52,1 – 64,5)	0,999
D <sub>95%</sub>	55,4 ± 39,9	55,5 ± 39,3	55,6 ± 405,2	0,983
HI	0,083 ± 0,032	0,083 ± 0,022	0,081 ± 0,027	0,966
CI	1,035 (0,939 - 1,118)	1,039 (0,979 - 1,050)	1,041 (0,991 - 1,053)	0,484
MU	524,04 ± 74,10	445,56 ± 68,37	485,23 ± 82,13	0,011
PTV	SAÇLI DERİ DAHİL EDİLMEMİŞ PLANLAR			
	t-VMAT (Gy)	s-VMAT (Gy)	YART (Gy)	P DEĞERİ
D <sub>2%</sub>	59,9 (52,2 – 63,8)	60,2 (52,3 – 64,5)	59,8 (52,2 – 63,8)	0,972
D <sub>95%</sub>	55,8 ± 40,0	56,0 ± 43,3	55,9 ± 42,4	0,989
HI	0,066 (0,039 - 0,155)	0,060 (0,028 - 0,132)	0,077 (0,034 - 0,115)	0,897
CI	1,049 (0,928 - 1,209)	1,041 (0,978 - 1,053)	1,045 (1,005 - 1,053)	0,414
MU	499,29 ± 72,41	421,92 ± 64,47	454,96 ± 90,66	0,014

PTV: Planlama tümör volümü, D<sub>2%</sub> - D<sub>95%</sub>: %2 ve %95'lik volümün aldığı doz değeri, HI: Homojenite indeksi, CI: konformite indeksi, MU: monitör ünit

Her bir plan kendi içinde değerlendirildiğinde saçlı derinin dahil edilip edilmemesi açısından saçlı deri ortalama, 1 cc ve 9 cc dozları anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo IV, p < 0.005). Saçlı deri ortalama dozları tüm planlarda 16 Gy eşik dozun altında ve en az t-VMAT planında iken, 1cc ve 9 cc değerleri açısından istenilen sınırların sağlanamadığı görüldü. Saçlı deri 1 ve 9 cc dozlarının yüksek olması hedef volüm yerleşimi ve saçlı deriye yakınlığı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Ayrıca saçlı deri 5-10-15-20 Gy alan % volüm, 7-20-24-30-43 Gy alan volüm miktarı (cc) açısından da planlar arasında fark bulunuyordu (p < 0.005). Ancak RT tekniği açısından her 3 plan birbiri ile karşılaştırıldığında saçlı deri dahil edilsin veya edilmesin fark bulunamadı (p > 0.05).

**Tablo IV.** t-VMAT tedavi planında saçlı deri doz değerleri

	Saçlı deri var	Saçlı deri yok	P değeri
t-VMAT			
D <sub>1cc</sub> (Gy)	42,5 (26,3 – 49,4)	50,0 (28,5 – 59,7)	0,001
D <sub>9cc</sub> (Gy)	33,3 ± 7,3	40,4 ± 9,3	0,005
D <sub>mean</sub> (Gy)	10,4 ± 2,4	11,5 ± 2,8	0,001
s-VMAT			
D <sub>1cc</sub> (Gy)	42,6 ± 6,2	50,7 ± 7,7	0,001
D <sub>9cc</sub> (Gy)	36,2 ± 5,2	45,1 ± 8,2	0,001
D <sub>mean</sub> (Gy)	12,0 ± 2,5	13,4 ± 302,36	0,001
YART			
D <sub>1cc</sub> (Gy)	42,9 ± 5,0	51,6 ± 7,1	0,001
D <sub>9cc</sub> (Gy)	37,1 (27,4 – 42,9)	45,4 (2,2 – 56,6)	0,005
D <sub>mean</sub> (Gy)	12,3 ± 2,1	13,7 ± 2,6	0,001

D<sub>1cc</sub>, D<sub>9cc</sub>: 1 cm<sup>3</sup> ve 9 cm<sup>3</sup> volümün aldığı doz, D<sub>mean</sub>: Saçlı deri ortalama dozu

Diğer kritik organların aldığı doz değerleri açısından planlamaya saçlı derinin dahil edilip edilmemesine göre 3 farklı plan arasında fark görülmemiş olup (p > 0.05) istenilen sınırlar içerisinde tutulabilmiştir. Beyin sapı dozları açısından en düşük doz değeri s-VMAT tekniğinde elde edildi. Tümörün karşı tarafındaki hipokampus ortalama doz değerlerinin sadece t-VMAT planında istenilen sınırın (< 9 Gy) altında tutulabildiği ancak her 3 plan arasında istatistikî anlamlılık bulunmadığı görüldü. Optik kiazma D<sub>mean</sub> ve D<sub>max</sub> değerleri açısından anlamlı olmayan en düşük doz değeri t-VMAT tekniği ile elde edildi. Sağ ve sol lens D<sub>mean</sub> değerleri açısından fark bulunmazken, D<sub>max</sub> için sağ lens en düşük dozu t-VMAT ile, sol lens en düşük dozu s-VMAT ile elde edildi. Sağ optik sinir D<sub>mean</sub> ve D<sub>max</sub> dozu en düşük t-VMAT tekniği ile, sol optik sinir D<sub>mean</sub> ve D<sub>max</sub> en düşük dozu s-VMAT ile elde edildi. Beyin-GTV'nin D<sub>mean</sub> değeri açısından yöntemler arasında anlamlı fark görülmediği halde en düşük doz değeri t-VMAT tekniği ile elde edilirken, D<sub>max</sub> açısından her 3 tekniğin birbirine yakın sonuç verdiği anlaşıldı.

Sonuç olarak; saçlı derinin aldığı dozda önemli ölçüde azalma sağlanırken kritik organ dozlarında ve tümör dozunda olumsuz etki gözlenmemiştir (Tablo V).

**Tablo V.** Farklı planlar için riskli organ dozları (saçlı deri dahil planlar)

	Gy	t-VMAT	s-VMAT	YART	p değeri
Beyin-GTV	D <sub>mean</sub>	23,3 ± 5,4	25,8 ± 6,6	26,2 ± 6,0	0,257
	D <sub>max</sub>	61,7 (54,2 – 65,9)	61,7 (54,0 – 65,6)	62,0 (53,6 – 65,8)	0,669
Beyin Sapı	D <sub>mean</sub>	13,9 (0,4 – 33,2)	10,9 (0,8 – 37,5)	14,2 (1,4 – 38,5)	0,667
	D <sub>max</sub>	48,7 (8,8 – 62,2)	48,3 (2,4 – 60,3)	50,9 (4,0 – 60,3)	0,773
Optik kiazma	D <sub>mean</sub>	30,6 (7,9 – 51,4)	35,1 (2,2 – 51,5)	39,4 (2,9 – 51,4)	0,698
	D <sub>max</sub>	52,4 (11,1 – 58,1)	53,5 (3,8 – 61,9)	53,1 (8,1 – 61,5)	0,645
Sağ Hipokampus	D <sub>mean</sub>	7,3 (3,2 – 25,3)	10,4 (1,6 – 29,9)	12,5 (3,4 – 26,5)	0,338
	D <sub>max</sub>	14,9 (9,6 – 51,2)	14,5 (3,2 – 5,0)	26,6 (10,0 – 52,3)	0,172
	V <sub>7</sub> (%)	42,58 (10,94 - 100,00)	65,99 (0,00 - 100,00)	73,53 (9,17 - 100,00)	0,330
Sol Hipokampus	D <sub>mean</sub>	8,2 (4,9 – 42,7)	16,5 (2,2 – 50,4)	13,8 (4,8 – 31,4)	0,648
	D <sub>max</sub>	15,9 (9,0 – 62,1)	21,4 (4,1 – 63,3)	37,8 (13,6 – 62,8)	0,172
	V <sub>7</sub> (%)	67,80 (11,94 - 100,00)	81,98 (0,00 - 100,00)	77,04 (19,33 - 100,00)	0,451
Sağ Lens	D <sub>mean</sub>	3,33 (0,87-6,82)	3,30 (0,56-5,73)	3,70 (0,90-5,62)	0,951
	D <sub>max</sub>	4,6 ± 2,3	4,8 ± 2,6	5,1 ± 2,5	0,851
Sol Lens	D <sub>mean</sub>	3,91 (0,68-6,69)	3,89 (0,36-6,00)	3,41 (0,51-6,41)	0,791
	D <sub>max</sub>	5,0 ± 2,1	4,7 ± 2,3	5,2 ± 2,4	0,809
Sağ Optik Sinir	D <sub>mean</sub>	11,0 (1,5 – 36,9)	12,8 (1,0 – 29,6)	17,6 (1,5 – 32,3)	0,751
	D <sub>max</sub>	16,2 (1,9 – 52,9)	21,3 (1,4 – 50,2)	31,7 (2,0 – 55,4)	0,806
Sol Optik Sinir	D <sub>mean</sub>	13,2 ± 7,7	12,6 ± 8,2	16,0 ± 11,1	0,499
	D <sub>max</sub>	21,7 ± 13,2	21,6 ± 15,2	26,2 ± 17,4	0,594

D<sub>mean</sub>: Ortalama doz, D<sub>max</sub>: Maksimum doz, V<sub>7</sub>: 7 Gy alan volüm yüzdesi

### Tartışma ve Sonuç

Malig n glial tümörlerin tedavisinde RT önemli bir tedavi seçeneğidir. Tedavi ile yaşam süresi uzatılırken oluşabilecek yan etkiler nedeniyle yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Bu çalışmada malig n glial tümör tanılı 18 olgunun farklı RT tekniğ i ile hazırlanmış 3 ayrı tedavi planı, hedef volüm kapsanması, riskli organ dozları, MU değ eri ve tedavi süresi açısından dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca, saçlı deri dahil edilen ve edilmeyen planlar karşılaştırılarak geç yan etki olarak saç kaybına etkisi incelenmiştir.

Geliş en teknoloji ile birlikte farklı RT tekniklerinin avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılması gereksinimi doğmuştur. Tedavi süresinin kısalması radyobiyojik etkinliğin artırılması, hareketin önlenmesi, hasta konforu ve yoğun iş yükü açısından ekonomik avantaj sağ larken, riskli organların korunması amacıyla çoklu ışın alanları kullanılması ile MU artışı ve normal dokuların düşük doz radyasyona maruziyeti ile RT'e sekonder ikincil kanserlerin artması dezavantajını oluşturmaktadır.

Wagner ve ark. G3-4 glial tümörlü 14 olguda 3B-KRT, 5 veya 9 alanlı YART ve 1 ark VMAT tekniğ ini karşılaştırmışlardır<sup>16</sup>. Lens ve beyin sapı  $D_{1\%}$  değ erleri benzer, optik sinir  $D_{1\%}$  değ eri YART, optik kiazma  $D_{1\%}$  değ eri VMAT tekniğ inde daha üstün bulunmuştur. Konformite indeksi VMAT tekniğ inde daha iyi iken PTV dozu YART tekniğ inde daha üstün bulunmuştur. Ayrıca VMAT tekniğ i ile tedavi süresinin kısa ve MU değ erinin düşük olduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışmada, PTV dozu kabul edilebilir sınırlar içerisindeyse VMAT tekniğ inin, PTV kritik organlara çok yakınsa YART tekniğ inin kullanılması önerilmiştir. Panet-Raymond ve ark.nın çalışmasında; 10 fronto-temporal yerleşimli malig n glial tümör tanılı olgu için 4 farklı tedavi planı dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır<sup>17</sup>. Aynı (coplanar) veya farklı düzlemlerde (non-coplanar) ışın açıları ile 7 alan co-YART veya nc-YART, 1 ark ve 45° kolimatör açılı co-VMAT ve 1 ark ile 90° masa açılı yarım ark nc-VMAT planları oluşturulmuştur. Homojenite indeksi benzer iken CI değ eri nc-VMAT tekniğ inde daha üstün bulunmuştur. Her iki non-coplanar teknikte karşı göz dozunun anlamlı olarak azalması kritik organ dozları açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca VMAT planları ile tedavi süresi daha kısa bulunmuştur (sırasıyla; 6,1, 10,5 vs 2,9, 5 dk). Yuan ve ark. 10 parietal lob yerleşimli malig n glial tümör tanılı olguda YART, 10° kolimatör açılı 1 ark VMAT (RA1) ve 10° ile 325° kolimatör açılı 2 ark VMAT (RA2) tedavi planlarını dozimetrik açıdan incelemişlerdir<sup>18</sup>. Hedef volüm doz değ erleri açısından fark bulunmamış ancak kritik organ dozları açısından RA1 tekniğ inde daha düşük sonuçlar elde edilmiştir. Yine, RA1 tekniğ inde MU değ erinin anlamlı olarak daha az olduğu ve tedavi

süresinin de daha kısa olduğu gösterilmiş olup RT'e sekonder gelişebilecek ikincil kanserlerin azaltılabileceğ i vurgulanmaktadır. Briere ve ark. 60 Gy RT ile tedavi edilen 90 malig n glial tümörlü olguda YART ve nc-VMAT tekniğ ini karşılaştırmışlardır<sup>19</sup>. Beyin, lens, optik sinir  $D_{mean}$  doz değ erleri YART tekniğ inde üstünken, beyin sapı  $D_{mean}$ ,  $D_{maks}$  ve bilateral hipokampüs  $D_{maks}$  doz değ erleri VMAT tekniğ inde anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Ayrıca nc-VMAT planında tedavi süresinin %50 kısaldığ ı gözlenmiştir. Çalışmamızda PTV dozları, HI, CI açısından RT teknikleri arasında fark bulunmamış olup ortalama MU değ eri ve tedavi süresi açısından s-VMAT tekniğ inin üstün olduğu görüldü.

Kanser tedavisi ile yaşam süresi uzadıkça bilişsel yan etkilerin önlenmesi daha da önem kazanmaktadır. RTOG 0933 çalışması ile 30 Gy/10 fx RT uygulanan 113 beyin metastazlı olguda ortalama 9 Gy ve maksimum 16 Gy eşik dozları ile hipokampal korumanın 4. ayda bilişsel fonksiyon bozukluğ unu azaltılabileceğ i gösterilmiştir (% 7 vs %30)<sup>4</sup>. Canyon ve ark. nın çalışmasında standart 7 alan YART, hipokampüs korumalı YART ve 2 ark VMAT planları karşılaştırılmıştır<sup>20</sup>. Her 3 planda PTV, HI, CI ve kritik organ  $D_{maks}$  değ erleri benzer iken MU açısından VMAT tekniğ i daha üstün bulunmuştur. Bu çalışmada hipokampüs için en ideal doz değ eri korumalı YART tekniğ i ile elde edilmiş ve nöro-bilişsel yan etkilerin azaltılabileceğ i vurgulanmıştır. Uto ve ark. kraniofaringiomalı 10 olguda 45°-315° kolimatör açılı co-VMAT ile 1 co-planar ve 2 non-coplanar (45°- 315°) ark içeren nc-VMAT planlarını dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır<sup>21</sup>. Beyin Dmean, CI ve HI açısından fark yokken, sağ-sol lens  $D_{maks}$ , bilateral hipokampüs  $D_{mean}$ ,  $D_{maks}$  ve  $D_{40\%}$  değ erlerinde nc-VMAT tekniğ i anlamlı olarak üstün bulunmuştur ( $D_{40\%}$ ; 6.5 Gy vs 10.8 Gy,  $p < 0.005$ ). Çalışmamızda masa açısı kullanarak oluşturduğ umuz non-coplanar planlarda daha iyi CI değ eri ve kritik organ korunması sağ landığ ı görülürken hipokampüs  $D_{mean}$  değ eri sadece t-VMAT tekniğ inde eşik dozun altında tutulabilmiştir.

Radyoterapi sırasında saç kaybı foliküllerin anagen veya telogen fazda olmasına bağılı olup, anagen fazda 2 Gy ile görülürken telogen fazda 2-3 kat daha fazla doz ve sürede gelişmekte ancak daha uzun süre ile kalıcı olabilmektedir<sup>22</sup>. Shakespeare ve ark 2 Gy fx ve toplam 36 Gy ile ortanca %5 (%0-80) ve 45 Gy ile %15 (%5-100) kalıcı saç kaybı riski bildirmektedir<sup>23</sup>. Haide ve ark.nın kalıcı saç kaybı olan 11 olguluk derlemesinde olguların 12-54 Gy arasında RT aldığı bildirilmektedir<sup>24</sup>. Lawenda ve ark.nın çalışmasında olguların %50'sinde kalıcı saç kaybı için eşik doz ( $D_{50}$ ) 43 Gy bulunmuştur<sup>5</sup>. Anagen foliküllerin çoğ u cilt yüzeyinden 4-5 mm derinde bulunmakta olup bu derinlikteki RT dozunun azaltılması ile kalıcı saç kaybının önlenileceğ i bildirilmektedir<sup>5-7</sup>.

Mahadevan ve ark. 11 alan YART ile 30 Gy verilen 10 beyin metastazlı olguyu oluşturdukları karşılıklı lateral konvansiyonel tüm beyin RT (konv-WBRT) planı ile değerlendirmişlerdir<sup>9</sup>. Saçlı deri  $D_{mean}$ ,  $D_{maks}$ ,  $V_{24Gy}$ ,  $V_{30Gy}$  dozlarının YART ile la %27.2, %2.6, %77.8 ve %98.9 daha az olduğu gösterilmiş olup hiçbir olguda kalıcı saç kaybı görülmemiş ve hastaların yaşam kalitesinde artış bildirilmiştir. Kao ve ark. beyin metastazlı ve 37.5 Gy/15 fx RT alan 17 olguda 3 alan YART ve konv-WBRT planlarını karşılaştırmışlardır<sup>10</sup>. Saçlı deri  $D_{mean}$  doz sınırı 18 Gy olarak belirlenmiş olup YART tekniği ile %37,4'lük azalma elde edilmiştir. İzlemede YART alan hastalarda 1 ve 3. ayda hiçbir hastada %100 saç kaybı görülmezken, konv-WBRT alanlarda Duke Üniversitesi SALT skorlamasına göre %27 olguda %25-49, %40 olguda %50-74 ve %33 olguda %75-99 saç kaybı gözlenmiştir. De Puyseleer ve ark. beyin metastazlı 10 olguda; konv-WBRT ile VMAT-WBRT tekniğini karşılaştırmıştır<sup>25</sup>. Bu çalışmada RT'den 1 ay sonra EORTC- QLQ BN20 (Brain Cancer Module For Assessing Health-Related Quality Of Life And Symptoms in Brain Cancer) ve SALT skorlaması (Severity in Alopecia Tool) ile saç kaybı değerlendirilmiş ve %75 saç kaybı gözlenmiştir. VMAT-WBRT planlarında konv-WBRT planına göre saçlı deri  $D_{mean}$  dozunda %25, dozimetre ile ölçüldüğünde %20,5 azalma ve EORTC BN20 skoru 15 puan daha az bulunmuştur. Porkhrel ve ark. nın çalışmasında 30 Gy RT alan akciğer kanserli ve beyin metastazlı 10 olguda konv-WBRT veya IMAT (30<sup>0</sup> ve 330<sup>0</sup> derece kolimatör açılı 2 ark) planları karşılaştırılmıştır<sup>26</sup>. Saçlı deri  $D_{mean}$  ve  $D_{maks}$  dozları IMAT planları ile konv-WBRT'ye göre sırasıyla %32 ve %6 daha az bulunmuştur. Mancini ve ark.nın bildiri olarak sundukları çalışmalarında beyin metastazlı ve 37.5 Gy/15 fx alan 9 olguda konv-WBRT, 4, 7 veya 13 alan YART ve VMAT teknikleri karşılaştırılmıştır<sup>8</sup>. Bu çalışmada saçlı deri V5-10-20-30 Gy dozlarında %10-70 azalma ile en iyi korumanın 13 alan YART planı ile olduğu gösterilmiştir. Helikal tomoterapi ile ortanca 35.2 Gy kranyospinal RT ve KT alan beyin tümörlü 45 olguluk çalışmasında Schioppo ve ark. G3-4 saç kaybı görülmediğini, olguların %38'sinde geçici, %7'sinde ise G1-2 kalıcı saç kaybı görüldüğünü bildirmektedir<sup>11</sup>. Beyin metastazlı 10 olguda 30 Gy/10 fx ile konv-WBRT veya VMAT uyguladıkları çalışmalarında Sood ve ark VMAT ile saçlı deri  $D_{mean}$  için %32 (9 Gy) ve  $D_{max}$  için %6 (2 Gy) azalma bildirmiştir<sup>12</sup>. Ayrıca YART ile karşılaştırıldığında MU (719 vs 1724) ve tedavi süresi (2.3 dk vs 12 dk) avantajları gösterilmiştir. Çalışmamızda; her 3 teknikte de saçlı deri ortalama doz sınırı 16 Gy altında tutulabilmiş olup ortalama, 1 cc, 9 cc ve diğer volüm dozlarının non-coplanar t-VMAT tekniğinde en az olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda; tedavi planları arasında PTV, HI, CI ve riskli organ dozları açısından anlamlı fark bulun-

mamıştır. Kritik organ korunmasının YART tekniğine göre her iki VMAT tekniği ile daha iyi olduğu, ayrıca masa açısı kullanılan t-VMAT planlarında hipokampus dozları açısından istenilen sınırların sağlanabildiği anlaşılmıştır. Planlamanın hangi yöntemle yapıldığı önemli olmaksızın saçlı derinin planlamaya dahil edilmesiyle birlikte saçlı deri dozlarının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ( $p < 0.05$ ). Akut dönemde saç kaybı gelişmesine rağmen 12 aylık izlem süresi içinde hiçbir olguda kalıcı saç kaybı görülmemiştir. Bu çalışma ile saçlı derinin tedavi planına dahil edilmesinin hedef volüm dozları açısından olumsuz etkisi olmadığı gibi hastalarımızın kalıcı saç dökülmesinin yaratacağı kozmetik ve psikososyal yan etkilerden korunabileceği ortaya konulmuştur.

## Kaynaklar

- Gondi V, Vogelbaum MA, Grimm S, Mehta MP (eds). Primary intracranial neoplasms. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th ed. Philadelphia, LWW, 2013; 938-973.
- Stupp R, Brada M, Van Den Bent, Tonn JC, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. High-grade Glioma: Esmo Clinical Practice Guidelines For Diagnosis, Treatment And Follow-Up. Ann Oncol, 2014, 25, Suppl 3.
- Gzell C, Back M, Wheeler H, Bailey D, Foote M. Radiotherapy in Glioblastoma: The Past, The Present And The Future. Clin Oncol, 2017, 29 (1): 15-25.
- Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. J Clin Oncol, 32 (34): 3810-6.
- Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004, 60 (3): 879-87.
- Severs GA, Griffin T, Werner-Wasik M. Cicatricial alopecia secondary to radiation therapy: case report and review of the literature. Cutis 2008, 81 (2): 147-53.
- Roberge D, Parker W, Niazi TM, Olivares M. Treating the contents and not the container: dosimetric study of hair-sparing whole brain intensity modulated radiation therapy. Technol Cancer Res Treat, 2005, 4 (5): 567-70.
- Mancini BR, Kim LH, Shaitelman SF, et al. Intensity modulated or volumetric modulated radiation therapy (IMRT or VMAT) to reduce alopecia, xerostomia, and otitis after whole brain radiation therapy for brain metastases: a planning analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010, 78 (3), suppl, abstract no 3422, page S840.
- Mahadevan A, Sampson C, LaRosa S, et al. Dosimetric Analysis Of The Alopecia Preventing Effect Of Hippocampus Sparing Whole Brain Radiation Therapy. Radiat Oncol, 2015, 10: 245.
- Kao J, Darakchiev B, Conboy L, et al. Tumor Directed, Scalp Sparing Intensity Modulated Whole Brain Radiotherapy For Brain Metastases. Technol Cancer Res Treat, 2015, 14 (5): 547-555.
- Schioppo SR, Habl G, Hafner M, et al. Craniospinal irradiation using helical tomotherapy for central nervous system tumors. J Radiat Res, 2017, 58 (2): 238-246.
- Sood S, Pokhrel D, McClinton C, et al. Volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for whole brain radiotherapy: not only for

## Malign Glial Radyoterapisinde Saçlı Deri Dozu

- hippocampal sparing, but also for reduction of dose to organs at risk. *Med Dosim*, 2017, 42 (4): 375-383.
13. <https://ctep.cancer.gov>
  14. <https://www.rtog.org>
  15. <https://icru.org>
  16. Wagner D, Christiansen H, Wolff H, Vorwerk H. Radiotherapy Of Malignant Gliomas: Comparison Of Volumetric Single Arc Technique (Rapidarc), Dynamic Intensity-Modulated Technique And 3d Conformal Technique. *Radiother Oncol*, 2009, 93 (3): 593-596.
  17. Panet-Raymond V, Ansbacher W, Zavgorodni S, et al. Coplanar Versus Noncoplanar Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) And Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT) Treatment Planning For Fronto-Temporal High-Grade Glioma. *J Appl Clin Med Phys*. 2012, 13(4):3826.
  18. Yuan J, Lei M, Yang Z, et al. Dosimetric Comparison Between Intensity-Modulated Radiotherapy And Rapidarc With Single Arc And Dual Arc For Malignant Glioma Involving The Parietal Lobe. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5 (1): 181-188.
  19. Briere TM, McAleer MF, Lawrence LB, Yang JN. Sparing of normal tissues with volumetric arc radiation therapy for glioblastoma: single institution clinical experience. *Radiat Oncol*, 2017, 12 (1): 79.
  20. Canyılmaz E, Hanedan Uslu GD, Colak F, et al. Comparison Of Dose Distributions Hippocampus in High Grade Gliomas Irradiation With Linac-Based IMRT And Volumetric Arc Therapy: A Dosimetric Study. *Springerplus*, 2015, 4: 114.
  21. Uto M, Mizowaki T, Ogura K, Hiraoka M. Non-coplanar volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for craniopharyngeomas reduces radiation doses to the bilateral hippocampus: a planning study comparing dynamic conformal arc therapy, coplanar VMAT, and non-coplanar VMAT. *Radiat Oncol*, 2016, 11: 86.
  22. Malkinson FD, Keane JT. Radiobiology of the skin: review of some effects on epidermis and hair. *The Journal of Investigative Dermatology*, 1981, 77: 133-138.
  23. Shakespeare TP, Dwyer M, Mukherjee R, Yeghiaian-Alvandi R, Gebiski V. Estimating risks of radiotherapy complications as part of informed consent: the high degree of variability between radiation oncologists may be related to experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2002, 54 (3): 647-53.
  24. Haider M, Hamadah I, Almutawa A. Radiation- and chemotherapy-induced permanent alopecia: case series. *J Cutan Med Surg*, 2013, 17 (1): 55-61.
  25. De Puyssseleyr A, De Velde JV, Speleers B, et al. Hair-Sparing Whole Brain Radiotherapy With Volumetric Arc Therapy In Patients Treated For Brain Metastases: Dosimetric And Clinical Results Of A Phase II Trial. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 170.
  26. Pokhrel D, Sood S, Lominska C, et al. Potential For Reduced Radiation-induced Toxicity Using Intensity-Modulated Arc Therapy For Whole-Brain Radiotherapy With Hippocampal Sparing. *J Appl Clin Med Phys*, 2015, 16 (5): 131-141.

