

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Graves Oftalmopati Tanılı Olguların Yoğunluk Ayarlı ve Üçboyutlu Konformal Retro-Orbital Radyoterapi Planlarının Dozimetrik Olarak İncelenmesi

Duygu BOLAT, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Meral KURT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Oğuz AYDIN, Habibe ALTAŞ

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

ÖZET

Graves oftalmopati (GO) tanılı olguların radyoterapi ile tedavisinde; karşılıklı lateral üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) teknikleri kullanılarak hedef hacmin ve riskli organların aldığı dozların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada; GO tanılı 15 hastaya fraksiyon dozu 2 Gy toplam doz 20 Gy olacak şekilde 3BKRT ve YART tekniği ile iki ayrı tedavi planı oluşturuldu. Planlanan hedef hacmin (PTV) ve riskli organların aldığı doz değerleri karşılaştırıldı ve homojenite indeksi (HI), konformite indeksi (CI) değerleri hesaplanıp Monitor Unit (MU) değerlerine bakıldı. PTV'nin $D_{95\%}$ ($p=0,583$) değerinde iki teknik arasında fark görülmedi; $D_{98\%}$ ($p<0,001$) değerinde YART tekniğinin üstünlüğü görüldü. Sonuç olarak; hastanın katarakt olmasına neden olabilecek dozlardan kaçınmak istendiğinden, kullanılan karşılıklı lateral açıdan dolayı 3BKRT tekniğinin daha düşük doz radyasyon aldığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Graves Oftalmopatisi. Orbita Radyoterapisi. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi.

A Dosimetric Study of Intensity Modulated and Three Dimensional Conformal Retro-Orbital Radiotherapy Plans of Graves Ophthalmopathy Diagnosed Patients

ABSTRACT

In the treatment of Graves Ophthalmopathy (GO) with radiotherapy, we aimed to compare the doses of target volume and critical organs by using mutual lateral three dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT) techniques. In this study, two separate treatment plans were developed with 3DCRT radiotherapy and IMRT with a fraction dose of 2 Gy and the total doses of 20 Gy in 15 patients with GO diagnosis. The dose values of the planned target volume (PTV) and critical organs were compared and homogeneity index (HI), conformity index (CI) values were calculated and Monitor Unit (MU) values were evaluated. There was no difference between two techniques at $D_{95\%}$ ($p=0,583$) of PTV; $D_{98\%}$ ($p<0,001$) took advantage of in IMRT technique. As a result; it can be said that the 3DCRT technique used for the lateral angle of the patient wants to avoid the doses that cause cataract.

Key Words: Graves ophthalmopathy. Intensity Modulated Radiotherapy. Orbit Radiotherapy. Three Dimensional Conformal Radiotherapy.

GO (Graves Oftalmopati); tiroid bezini ilgilendiren, göz ve deri gibi pek çok sistemi etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığının ekstratiroidal önemli tanı kriterlerinden biri olan GO, "Graves orbitopatisi, Tiroid ile ilişkili oftalmopati, Tiroid göz hastalığı, Endokrin orbitopati" olarak da isimlendirilmektedir¹. İlk olarak; 1835 yılında Graves, 1840 yılında Basedow tarafından tarif edilmiştir². Guatr, orbitopati ve dermopati klasik üçlüsü ile anılır. Bu semptomlar; hastalığın gelişimi ile birlikte veya tek başlarına ve bağımsız

olarak ortaya çıkabilir³. Hastaların %3 ila %5'inde şiddetli oftalmopati gelişir ve hastaların yaşam kalitesini önemli derecede düşürür⁴. Ortalama ortaya çıkma yaşı 45'dir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Kadınlarda yaygınlık %2,5, erkeklerde %0,23'dür⁵. Ancak klinik tablo erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir. Yaşlanma ile hastalığın şiddeti artış göstermektedir⁶.

GO'lu hastaların %3'ünde alttaki etken yine bir otoimmün hastalık olan Hashimoto tiroiditidir⁷. Diğer risk faktörleri uzun süreli kontrolsüz hipertiroidizm, radyoaktif iyot tedavisi, stres, tedavi öncesi triiyodotironin (T3) yüksekliği ve sigara kullanımıdır⁸. Sigara çok önemli ve önenebilir bir risk faktörü olup GO riskini 7 kat arttırmaktadır⁹. Hastalığın derecesi kişiden kişiye farklılık gösterebilir. İlk belirtiler; parlak görme ve göz açıklığının artmasıdır. Bunun sebebi göz kapaklarındaki kasılmadır. Daha sonra göz kapakları

Geliş Tarihi: 25 Nisan 2018
Kabul Tarihi: 21 Haziran 2018

Yüksek Lisans Öğrencisi / Duygu BOLAT
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Tel.: 0545 917 81 38
E-posta: duygubolat1992@gmail.com

ve göz çevresinde ödem ortaya çıkmaktadır. Hastalığın bir basamak daha ağırında, gözlerin öne itilmesi gerçekleşmektedir. İleri evrelerinde çift görme, görme alanında daralma, göz tansiyonu gibi sorunlara sebep olabilecektir¹⁰. Altta yatan patogenezin; aşırı lenfosit infiltrasyonu ve aşırı hidrofilik glikozaminoglikanlar üretimi ile birlikte, retrobulber alanda yağ ve bağ dokusu artışı, ekstraokuler kaslarda genişleme olduğuna inanılmaktadır. Tedavi seçeneği olarak; ağız yolu ile alınan kortikosteroid tedavisi, non-steroid antiinflamatuvar, pentoksifilin, orbital radyasyon tedavisi ve nadir olarak cerrahi yöntemler uygulanabilir¹¹.

Geçmişten günümüze geliştirilen 3BKRT (Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi) ve YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) gibi ileri radyoterapi teknikleri iyonize radyasyon kullanarak malign ve benign tümörlerin tedavisinde, tümöre istenilen dozu verirken, sağlıklı dokuların minimum doz almasını sağlar. Bu gibi teknikler sayesinde benign tümör olan GO hastalığı, sağlıklı dokuları koruyarak radyoterapi ile tedavi edilir. GO gibi benign olan hastalıklarda radyoterapi, 35 yaşın üzerindeki hastalarda ikincil malignite nedeniyle, ötiroid durumunda ve kısa semptom süresiyle birlikte kullanılmalıdır (12-15). Radyoterapinin tek başına tedavi etkinliği %60'dır^{16,17}. Radyoterapi ile birlikte uygulanan steroid tedavisinin GO hastaları için en etkin tedavi yöntemi olduğu belirtilir¹⁸. Geleneksel olarak GO radyoterapisinde ışınlama dozu 10 fraksiyonda 20 Gray (Gy)'dir¹⁹⁻²². Ancak; randomize bir çalışma 10 Gy'lik bir doz da önemli tedavi sonuçları sağlayabildiğini gösterdi²³. Düşük doz radyoterapinin, GO şiddetini kalıcı sonuçlarla ve minimal morbidite ile azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir²⁴⁻²⁷.

3BKRT tedavi planlama tekniği; üç boyutlu görüntüleme sisteminde tanımlanan tümör hacmini yok eder ve böylece iki boyutlu doz planlama sistemini üç boyutlu tedavi planlaması ile değiştirir. 3BKRT tedavi planları; uygun bir plan elde edilene kadar gantri açısını ve kuvvet kombinasyonlarını (weight point, MU, vs.) geliştirdiği "ileri planlama" adlı bir teknik kullanılarak oluşturulur. Işın diyaframı, koruma bloklarıyla veya çok yapraklı kolimatör (ÇYK) kullanılarak modifiye edilebilir. YART; radyasyon alanlarını kullanan gelişmiş bir 3BKRT formu olmasına rağmen, YART kullanımında tedavi planlarının geliştirildiği yöntemde önemli bir fark vardır. YART; tedavi planlama yazılımının doz kısıtlamaları ile öngörülen dozu tümör hacmine ulaştırırken, aynı anda dozu normal dokularla sınırlandırdığı "ters planlama" özelliğiyle karakterizedir²⁸.

Bu çalışmada GO tanılı 15 hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerine yapılan; olabildiğince sağlıklı dokuları koruyup, hedef hacmin en az %98'inin reçete edilen dozun en az %95'ini alacak şekilde iki farklı tedavi planlama tekniği oluşturulmuş ve sanal planlar dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi ve Görüntülerinin Elde Edilmesi

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde 2013 ve 2017 yılları arasında tedavi görmüş 15 GO tanılı hasta, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınan 11 Ocak 2018 tarihli 2018-1/30 nolu karar onayı ile seçildi. Kadın hastaların ortalama yaşı 55⁶⁴⁻⁴⁸ olmakla birlikte erkek hastaların ortalama yaşı 46⁶³⁻³⁰ olarak bulunmuştur. Her hastaya özel termoplastik maske hazırlandı ve üç boyutlu rekonstrüksiyon kesit görüntüleri; Siemens Somatom Emotion Duo Bilgisayarlı Tomografi Simülasyon Ünitesi kullanılarak 3 mm kesit kalınlığı ile alındı. Tedavi öncesi tüm hastalara gerekli bilgiler verilip, tedavi sırasında hareketsiz kalınması istenildi. Üç boyutlu rekonstrüksiyon kesit görüntüleri, dijital ortamda DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) aracılığı ile Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi'ne tedavi planları oluşturulmak üzere gönderildi.

Tedavi Planlaması

DICOM aracılığı ile; Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi'ne gönderilen 15 GO tanılı hastanın, mevcut BT görüntüleri üzerine Radyasyon Onkoloğu tarafından RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) protokollerine uygun GTV (Net tümör hacmi), CTV (Klinik tümör hacmi), PTV ve riskli organların (göz yaşı bezi, lens, göz küresi, beyin sapı, hipofiz, optik kiazm) konturlamaları yapıldı. Tüm hastalar için günlük fraksiyon dozu 2 Gy ve toplam doz 20 Gy olacak şekilde tedavi planları oluşturuldu. Tüm planlar için PTV'nin en az %98'inin, reçete edilen dozun en az %95'ini alması istenmiştir.

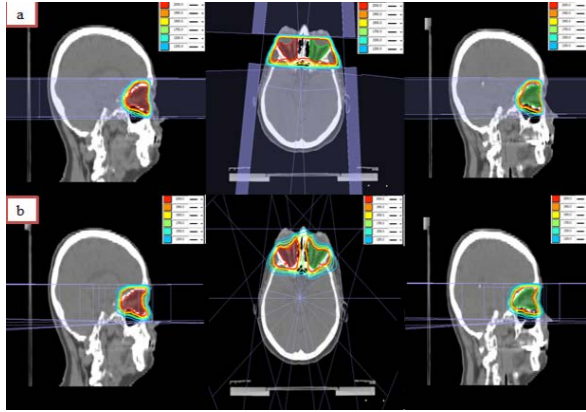
3BKRT Tedavi Planlaması

Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi ile, lens dozundan kaçabilme amaçlı 80°-90° ve 270°-280° karşılıklı lateral açılarıyla 6 MV foton enerjisiyle, Collapsed Cone hesaplama algoritması kullanılarak tedavi planları oluşturuldu. Işınlama alan boyutları, asimmetrik alanlar olarak açıldı. Işın yönleri ve ağırlıkları, manuel olarak hedef hacmin ve kritik organların konumuna göre verildi. Ağırlık olarak MU değerleri, karşılıklı lateral ışınlar için eşit olarak dağıtıldı.

YART Tedavi Planlaması

Planlanan hedef hacime bağlı olarak 0°, 40°, 80°, 110°, 250°, 280°, 320° açıları ile 6 MV foton enerjisiyle, Monte Carlo hesaplama algoritması kullanılarak Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi'nde tedavi planları oluşturuldu. Minimum segment genişliği 1 cm, plan başına maksimum segment 250 ve segment başına 4 MU olacak şekilde tedavi planları oluşturulmuştur (Şekil-1).

GO İçin Yart ve 3BKRT RT Planlarının İncelenmesi



Şekil 1:

a) 3BKRT tedavi planının sağ ve sol orbita için sagittal ve transvers görüntüleri b) YART tedavi planının sağ ve sol orbita için sagittal ve transvers görüntüleri

Homojenite İndeksi (HI)

Homojenite indeksi; hedef hacimdeki doz dağılımının tek düzeliğini gösteren nesnel bir objektir. Literatürde verilen ICRU 83 (International Commission on Radiation Units and Measurements)'e göre homojenite indeksi şu şekilde tanımlanmıştır.

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

$D_{2\%}$ = Hedef hacmin %2'sinin aldığı doz

$D_{50\%}$ = Hedef hacmin %50'sinin aldığı doz

$D_{98\%}$ = Hedef hacmin %98'inin aldığı doz

HI'nın sifıra yaklaşması planlan tedavi doz dağılımının oldukça homojen olduğunu gösterir. HI değeri sıfırdan uzaklaştıkça doz homojenitesi azalmakta bu yüzden yapılan planın tercih edilme oranı azalmaktadır ve bu durumda yapılan plan tercihe göre tekrar gözden geçirilebilir²⁹.

Konformite İndeksi (CI)

Konformite; tedavi uygunluğunu ifade eder. Tek başına yeterli bir bilgi vermez fakat plan kalite değerlendirilmesinde yardımcı bir parametredir. Bu değer 1 değerine eşit ise ideal tedavi planını temsil etmektedir. Eğer 0,9 ile 1 değeri aralığında ise; planlanan hacim istenilen doz değerinden az doz almasına rağmen kabul edilebilir sınırlar dahilindedir. 0,9 değerinden küçük ise; oluşturulan tedavi planı kabul edilebilir sınırlar dahilinde değildir. CI 1 değerinden büyük ise; planlanan hacim istenilen doz değerinden daha fazla doz değerini görmektedir³⁰.

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

TV_{RI} = Hedef hacim tarafından kapsanan referans izodoz

TV = Hedef Hacim

V_{RI} = Referans izodoz hacim

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler IBM Statistics Viewer Version 22 adlı istatistiksel veri analiz programı ile analiz edildi. Veriler normal dağılıma uygun ise "Independent- Samples T Test" ve veriler normal dağılıma uygun değilse "Mann-Whitney U Test" uygulandı. Veriler normal dağılıma uygun ise sonuçlar; "Ortalama ± Standart Sapma" ve veriler normal dağılıma uygun değilse "Ortanca (Minimum-Maksimum)" olarak verildi. $p < 0,050$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

PTV'nin $D_{95\%}$ ($p=0,583$) değerinde iki tedavi tekniği arasında fark görülmemiştir; ancak $D_{2\%}$ ($p < 0,001$), $D_{50\%}$ ($p < 0,001$), $D_{98\%}$ ($p < 0,001$), D_{min} ($p < 0,001$) değerlerinde YART tedavi tekniğinin üstünlüğü görülürken, D_{max} ($p=0,001$) değerinde 3BKRT tedavi tekniği daha üstün olarak bulunmuştur. PTV'nin HI ($p < 0,001$) değeri için bakıldığında YART lehine anlamlı fark bulunurken; CI ($p < 0,001$) değeri için 3BKRT lehine anlamlı fark bulunmuştur. MU ($p < 0,001$) değeri açısından her iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunurken; sonuçlar 3BKRT için $MU_{ort}=252,00$ ve YART için $MU_{ort}=643,15$ olarak bulunmuştur. Sağ gözyaşı bezi için $D_{2\%}$ ($p < 0,001$), $D_{50\%}$ ($p < 0,001$), D_{min} ($p=0,002$) ve D_{max} ($p < 0,001$) değerlerinde anlamlı fark bulunmakla beraber; tüm değerlerde YART tekniğinin daha üstün olduğu görülmüştür. Sol gözyaşı bezi için $D_{2\%}$ ($p < 0,001$), $D_{50\%}$ ($p < 0,001$), D_{min} ($p < 0,001$) ve D_{max} ($p < 0,001$) değerlerinde anlamlı fark bulunmakla beraber; tüm değerlerde YART tekniğinin daha üstün olduğu görülmüştür. Sağ ve sol lens için; $D_{2\%}$ ($p < 0,001$), $D_{50\%}$ ($p < 0,001$), D_{min} ($p < 0,001$) ve D_{max} ($p < 0,001$) değerlerinde anlamlı fark bulunmakla beraber; tüm değerlerde 3BKRT tekniğinin daha üstün olduğu görülmüştür. Sağ ve sol göz küresi için $D_{2\%}$ ($p < 0,001$), $D_{50\%}$ ($p < 0,001$) ve D_{max} ($p < 0,001$) değerlerinde YART tekniği lehine anlamlı fark görülürken; D_{min} ($p < 0,001$) değerinde 3BKRT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Beyin sapı, hipofiz, optik kiazm gibi planlanan alana uzak yerleşimli riskli organlar için $D_{2\%}$ ($p < 0,001$), $D_{50\%}$ ($p < 0,001$), D_{min} ($p < 0,001$) ve D_{max} ($p < 0,001$) değerlerinde anlamlı fark bulunmakla beraber; 3BKRT tekniğinin diğer tekniğe göre üstün bir başarı sağladığı görülmüştür.

Tablo I. 3BKRT ve YART tekniklerinde PTV dozları Gy cinsinden olmak üzere, CI, HI ve MU için elde edilen istatistiksel veriler

	3BKRT	YART	p Değeri
PTV			
$D_{2\%}$	21,95 ± 0,02	21,75 ± 0,10	p<0,001
$D_{50\%}$	21,25 ± 0,10	20,76 ± 0,06	p<0,001
$D_{95\%}$	19,83 ± 0,19	19,86 ± 0,09	0,583
$D_{98\%}$	18,99 (18,06-19,77)	19,54 (19,47-19,76)	p<0,001
D_{min}	8,70 ± 3,19	16,16 ± 0,89	p<0,001
D_{max}	22,17 ± 0,08	22,37 ± 0,18	0,001
CI	1,008 ± 0,019	1,041 ± 0,003	p<0,001
HI	0,138 (0,101-0,195)	0,105 (0,094-0,131)	p<0,001
MU	252,00 (248,00-259,00)	643,15 (564,21-921,35)	p<0,001

$D_{2,50,95,98\%}$: %2,50,95,98'lik hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri

D_{min} : Gy cinsinden minimum doz değeri

D_{max} : Gy cinsinden maksimum doz değeri

Tablo II. 3BKRT ve YART tekniklerinde lens, göz küresi ve gözyaşı bezi için Gy cinsinden elde edilen istatistiksel veriler

	SAĞ			SOL		
	3BKRT	YART	p Değeri	3BKRT	YART	p Değeri
LENS						
$D_{2\%}$	4,2 ± 1,2	7,8 ± 0,7	p<0,001	4,3 ± 1,0	7,6 ± 1,3	p<0,001
$D_{50\%}$	2,5 ± 0,5	5,6 ± 0,5	p<0,001	2,4(2,0-3,2)	5,2 (4,2-7,0)	p<0,001
D_{min}	1,7 ± 0,2	4,0 ± 0,7	p<0,001	1,8 ± 0,2	3,8 ± 0,6	p<0,001
D_{max}	4,3 ± 1,2	8,3 ± 0,8	p<0,001	4,4 ± 1,0	8,1 ± 1,5	p<0,001
GÖZ						
$D_{2\%}$	21,9(21,8-22,2)	19,7(19,3-20,8)	p<0,001	22,0 ± 0,1	19,8 ± 0,3	p<0,001
$D_{50\%}$	19,1 ± 1,3	15,4 ± 0,7	p<0,001	19,5(17,7-20,4)	15,4 (12,9-17,1)	p<0,001
D_{min}	1,3 ± 0,1	3,3 ± 0,7	p<0,001	1,3 ± 0,1	3,0 ± 0,6	p<0,001
D_{max}	22,1(21,9-22,3)	20,2(19,7-21,9)	p<0,001	22,1(21,9-22,3)	20,3(20,1-21,0)	p<0,001
GÖZYAŞI BEZİ						
$D_{2\%}$	21,3 ± 0,5	16,8 ± 1,1	p<0,001	21,3 ± 0,5	17,0 ± 1,2	p<0,001
$D_{50\%}$	19,0(17,9-20,1)	11,1(10,2-13,9)	p<0,001	18,7 ± 0,9	11,4 ± 1,5	p<0,001
D_{min}	9,6 ± 3,7	5,9 ± 1,0	0,002	9,3 ± 2,6	5,7 ± 0,8	p<0,001
D_{max}	21,4 ± 0,5	17,8 ± 1,0	p<0,001	21,4 ± 0,4	17,9 ± 1,2	p<0,001

$D_{2,50\%}$: %2,50'lik hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri

D_{min} : Gy cinsinden minimum doz değeri

D_{max} : Gy cinsinden maksimum doz değeri

Tablo III. 3BKRT ve YART tekniklerinde brain stem, hipofiz, optik kiazma için Gy cinsinden elde edilen istatistiksel veriler

	3BKRT	YART	p Değeri
BEYİN SAPI			
$D_{2\%}$	0,402 ± 0,044	7,066 ± 0,864	p<0,001
$D_{50\%}$	0,246 ± 0,027	2,885 ± 1,106	p<0,001
D_{min}	0,091 ± 0,014	0,416 ± 0,059	p<0,001
D_{max}	0,451 ± 0,052	8,216 ± 1,068	p<0,001
HİPOFİZ			
$D_{2\%}$	1,844 (1,052-4,862)	7,435 (5,208-9,216)	p<0,001
$D_{50\%}$	0,948 ± 0,143	5,772 ± 0,961	p<0,001
D_{min}	0,636 ± 0,083	4,315 ± 0,828	p<0,001
D_{max}	2,178 (1,097-7,292)	8,139 (5,610-10,550)	p<0,001
OPTİK KİAZMA			
$D_{2\%}$	0,866 (0,649-1,630)	9,410 (7,407-10,578)	p<0,001
$D_{50\%}$	0,502 (0,451-0,909)	7,350 (5,878-8,967)	p<0,001
D_{min}	0,332 (0,286-0,614)	5,236 (3,125-6,122)	p<0,001
D_{max}	0,919 (0,701-1,906)	10,052 (7,721-10,992)	p<0,001

$D_{2,50\%}$: %2,50'lik hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri

D_{min} : Gy cinsinden minimum doz değeri

D_{max} : Gy cinsinden maksimum doz değeri

Tartışma ve Sonuç

GO tedavisinin amacı; oküler ağrıyı hafifletmek, diplopiyi azaltmak, görüşü korumak ve kozmetik görünümü iyileştirmektir. Hastalığın etkili olduğu tedavi yöntemi; radyoterapi ile birlikte uygulanan kortikosteroid kullanımıdır. En yaygın uygulanan radyoterapi dozu 10 fraksiyonda 20 Gy'lik dozdur. GO radyoterapisinde; karşılıklı lateral alanlar (LOF) tekniği, basit planlama tekniği ve tedavi süresinin kolaylığı açısından, Radyasyon Onkologları ve Medikal Fizikçiler tarafından yıllardır tercih edilmektedir. LOF'a göre daha iyi hedef kapsayan ve normal dokulara karşı daha iyi doz sağlayabilen 3BKRT tekniği de ileriki yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Bununla beraber YART tedavi tekniği; 3BKRT'den önemli derecede üstün HI ve CI oluşturması nedeniyle GO radyoterapisinde kullanılmaya başlanmıştır. 3BKRT ve YART tekniği daha sonraları baş-boyun ve orbital tümörler için geçerli bir standart radyasyon tedavi tekniği olarak geniş çapta kabul görmüştür. Biz de bu çalışma ile GO tedavisinde kullanılan 3BKRT ve YART tekniklerini 15 hasta ile değerlendirip, yaptığımız sanal planlar ile iki tekniğin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajlarını inceledik.

Kouloulis ve arkadaşları³¹ 2013 yılında yaptıkları çalışmada; 3BKRT tedavi planlama tekniği ile radyoterapi gören 17 hasta ile, GO tedavisinde radyoterapinin etkinliği, akut ve geç toksisite etkisini değerlendirmişlerdir. Hastalara CTV, PTV, sağ ve sol göz, sağ ve sol lens, beyin gibi riskli organ konturlamaları

GO İçin Yart ve 3BKRT RT Planlarının İncelenmesi

yapılıp Eclipse Tedavi Planlama Sistemi kullanılarak tedavi planlaması yapılmıştır. Doz aralığı; reçete edilen dozun %95 ile %107'si arasında tutulmuştur. Tüm hastalar radyoterapi ile beraber kortikosteroid almışlardır. Elde edilen sonuçlara bakıldığında; hiçbir hastada retinopati gelişmemiştir ancak bazı hastalarda katarakt ve kronik kseroftalmi bildirilmiştir. Sigara içenlerde tedaviye yanıtın, sigara içmeyenlere göre daha yavaş olduğu belirtilmiştir. Tedavi bitiminden 5-7 ay sonra, sigara içmeye devam eden beş hastada tekrarlayan belirti ve semptomlar gelişmiş, bunu cerrahi dekompresyon işlemiştir.

Li ve arkadaşları³²; 2017 yılında 116 hasta üzerinde yaptığı çalışma ile 7 alan YART planlama tekniği kullanımının, GO hastalarını tedavi etmedeki etkinliğini ve klinik sonuçlar açısından başarısını incelediler. Olguların; başlangıçtaki hastalığının şiddeti, tedavi yanıtı, akut ve uzun dönem komplikasyon verilerini çalışmaya dahil ettiler. Tedavi planlaması için; PTV, sağ ve sol lens, sağ ve sol göz, sağ ve sol optik sinir, sağ ve sol gözyaşı bezi konturlamaları çizilmiştir. Katarakt oluşumunu engelleme amaçlı olarak lens dozu 7 Gy'in altında tutulmaya çalışılmıştır. Hastalar; lineer hızlandırıcıda 6 MV foton enerjisi kullanılarak tedavi edilmiştir. Radyasyona bağlı retinopati ve ikincil kanser riski görmemişlerdir. Bununla beraber; katarakt oluşumu ve kronik kseroftalmi, uzun dönem komplikasyon olarak bulunmuş ve iyi yönetilmiştir. Bu çalışmadan elde ettikleri veriler ışığında; YART tedavi planlama tekniği kullanımının, tatmin edici bir semptom kontrolü ile nispeten hafif ve kabul edilebilir radyasyona bağlı komplikasyonlar sonucu GO hastalarının tedavisinde kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Zygulska³³; 2008 yılında 121 hasta ile yaptığı çalışmada 3BKRT tedavi planlama tekniğini dozimetrik olarak incelemiştir. Hastalar; Ocak 2000 ile Aralık 2003 tarihleri arasında 6 MV'lik foton enerjisiyle LOF tekniğiyle tedavi edilmiştir. Radyoterapi; intravenöz steroid tedavisi ile birlikte gerçekleştirilmiştir. Planlanan tekniklerde sağ ve sol PTV doz değeri ayrı ayrı değerlendirilmiş; sağ ve sol lens, sağ ve sol göz doz değerlerinin D_{max} ve D_{mean} değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmadan elde ettikleri bulgular sonucunda; sağ ve sol PTV planlanan dozun %98'ini almıştır. Sol lens için D_{mean} değerinin 1,1 Gy, sağ lens için D_{mean} değerinin 1,13 Gy olduğu ve her iki lensin başarılı bir şekilde korunduğu görülmüştür. Sol göz için D_{mean} değeri 9,98 Gy ve sağ göz için D_{mean} değeri 9,88 Gy olarak bulunmuştur. Zygulska³⁴ 2010 yılında aynı çalışmadan derlediği başka bir makalede GO tedavisinde radyoterapinin rolünü ve toksisitesini değerlendirmiştir. Çalışmada kadın hastalar, sigara içmeyenler ve diyabetik olmayanlar çoğunlukta. Sonuçlar değerlendirildiğinde; intravenöz steroid ile radyoterapinin birlikte uygulanmasının sağ göz üzerinde herhangi iyileştirici bir etkisi bulunmamasına rağmen, sol gözde yağ dokusu azalması ve optik sinir ödemi azalması açısından

bir miktar iyileşme sağlandığı görülmüştür. Hastaların 11'inde hafif ile orta derecede akut reaksiyon gelişmiştir. Tedavi tamamlandıktan sonra; 3 katarakt vakası görülmüştür ancak; bu sonuç fizyolojik yaşlanma sürecine bağlanmıştır. Kadın ve diyabetik olmayan hastaların kombine tedaviye olumlu yanıt verdiği gösterilmiştir. Zygulska'nın yaptığı çalışmada buldukları sağ ve sol lens için 3BKRT lehine olan sonuç bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Sağ ve sol göz için sonuçlarımız YART lehine olmuştur ancak; Zygulska'nın sonuçlarından daha yüksek doz değeri görmüştür.

Lee ve arkadaşları³⁵; 10 hasta ile yaptıkları çalışmada; LOF, 6 alan 3BKRT ve 7 alan YART tedavi planlama tekniğini karşılaştırmışlardır. GTV, PTV doz değerleri ile sağ ve sol göz, sağ ve sol lens, sağ ve sol optik sinir, sağ ve sol gözyaşı bezi, optik kiazm gibi kritik organları incelemişlerdir. Bütün değerlerde D_{min} , D_{max} , D_{mean} (Ortalama doz değeri), D_{median} (Ortanca doz değeri), D_{05} (%5'lik hacmin aldığı doz değeri), D_{01} (%1'lik hacmin aldığı doz değeri) değerlerine bakıp; HI, CI ve MU değerlerini incelemişlerdir. LOF ve YART teknikleri arasında bir inceleme yaptıklarında; GTV ve PTV için D_{min} değerinin her iki teknik için de YART lehine olduğunu ancak; D_{mean} değeri için GTV'de LOF ve PTV'de YART tekniğinin üstün olduğunu görürlerken diğer değerlerde anlamlı fark bulmamışlardır. CI ve HI değerlerine baktıklarında; YART ve LOF teknikleri arasında en iyi sonucun YART lehine olduğunu ancak; MU değerlerine baktıklarında en iyi sonucun $MU_{ort}=197$ ile LOF tekniğine ait olduğunu gözlemlemişlerdir. Kritik organlara baktıklarında; anlamlı fark görülen çoğu değerde LOF tekniğinin üstünlüğü görülürken; optik sinir için bu sonuç YART lehine dönmüştür. Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki PTV, MU, HI için verdiği sonuç ile bizim çalışmamızın verdiği sonuç YART'ın üstünlüğü ile sonuçlanmakla beraber; CI için sonuçlarımız uyum sağlamamaktadır. Kritik organlara bakıldığında; sağ ve sol göz, sağ ve sol gözyaşı bezi, sağ ve sol optik sinir dışındaki organlar için bulunan sonuçlar, Lee ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur.

Miguel ve arkadaşları³⁶; 14 hasta ile yaptıkları çalışmada; LOF, 3BKRT ve VMAT tedavi tekniklerini dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır. Çalışmada; PTV doz değeri ile sağ ve sol göz, sağ ve sol lens, sağ ve sol optik sinir, optik kiazm, sağ ve sol retina, sağ ve sol gözyaşı bezi gibi riskli organların aldığı doz değerlerini incelemişlerdir. Bütün değerler için; D_{min} , D_{max} , D_{mean} , D_{median} , D_{05} , D_{01} değerlerine bakıp; HI, CI ve MU değerlerini incelemişlerdir. LOF ve 3BKRT teknikleri arasında; PTV ve HI için anlamlı fark bulunmazken, CI için sonuçların 3BKRT lehine, MU için LOF lehine olduğunu gözlemlemişlerdir. Riskli organlar incelendiğinde; anlamlı fark görülen çoğu değerde LOF tekniğinin üstünlüğü görülürken, sağ ve sol gözyaşı bezi için sonuç 3BKRT lehine olmuştur. Çalışma

sonuçlarına bakıldığında; MU ve gözyaşı bezi haricindeki riskli organlar için bulunan sonuçlar ile bizim sonuçlarımız uyumlu olarak görülmektedir.

Önceki verilere göre; 5 yıl içinde %5'e kadar radyasyon retinopatisi yaratabilecek radyasyon dozunun 45 Gy olduğu tahmin edilmektedir. Bununla beraber; kseroftalmi için gözyaşı bezinin alabileceği maksimum dozu Parsons ve arkadaşları³⁷ 40 Gy olarak vermişlerdir. Bizim çalışmamızda; düşük doz radyasyon vererek tedavi ettiğimiz hastalarda radyasyon retinopatisi ve kseroftalmi izlenmedi. Bu çalışmanın dozimetrik değerlendirmesi yayınıımızda incelendi. İkincil malignite bir başka önemli sorun olmakla birlikte GO için radyoterapi ölüm riski, geleneksel LOF tekniğine göre 1000 kişi başına (% 0,7) 7 vaka olarak görülmüştür³⁸. YART tekniği uygulanan hastalarda; normal dokuların aldığı doz azaltılabildiğinden, teorik riskin hasta popülasyonu için kabul edilebilir olduğu ve bu nedenle ikincil bir kanserin saptanmadığı söylenebilir.

Biz yaptığımız çalışmada 3BKRT tekniği ile 7 alan YART tekniğini karşılaştırdık. PTV için $D_{2\%}$, $D_{50\%}$, $D_{95\%}$, $D_{98\%}$, D_{\min} ve D_{\max} değerlerine baktık ve $D_{95\%}$ değerinde anlamlı fark bulamazken; D_{\max} değeri için 3BKRT tekniğinin, ancak diğer değerlerde YART tekniğinin üstün olduğunu gözlemledik. CI ve MU için 3BKRT tekniğinin, HI için YART tekniğinin üstün olduğunu gördük. Sağ ve sol lens, beyin sapı, hipofiz, optik kiazm gibi riskli organlar için tüm değerlerde en iyi sonucu büyük bir fark ile 3BKRT tekniği verdi. Sağ ve sol gözyaşı bezi için sonuçlarımız tüm değerler için YART lehinedir. Sağ ve sol göz için D_{\min} değeri 3BKRT lehine olurken, diğer değerler için sonuç YART lehine olmuştur.

Sonuç olarak; GO radyoterapisinde lens, göz, gözyaşı bezi gibi tümöre yakın komşuluklu organların ve beyin sapı, hipofiz, optik kiazm gibi tümöre uzak komşuluklu organların fonksiyonel olarak korunabilmesi için planlanan tedavi tekniğinin ne olacağı Radyasyon Onkoloğu ve Medikal Fizikçi tarafından belirlenmelidir. Özellikle hastanın katarakt olmasına neden olabilecek dozlardan kaçınmak isteniyorsa; bizim çalışmamızın sonuçları neticesinde, hastanın anatomik ve klinik özelliklerine göre 3BKRT tekniğinin daha düşük doz radyasyon aldığı söylenebilir. Yine tümöre uzak komşuluklu organların 3BKRT tekniğinde düşük doz radyasyon aldığı görülür. Ancak YART tekniğinin, tümöre istenilen dozu 3BKRT'den daha homojen verdiği görülmektedir. Bununla beraber; YART tekniğinde gözyaşı bezinin 3BKRT'den daha düşük radyasyon dozu aldığı ve dolayısıyla kseroftalmi açısından daha avantajlı olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. Schotthoefer EO, Wallace DK. Strabismus associated with thyroid eye disease. Current opinion in ophthalmology 2007;18.5:361-365.

2. Dallow RL, Netland PA. Management of thyroid ophthalmopathy (Graves' disease). Principles and practice of ophthalmology: clinical practice. Philadelphia: WB Saunders 1994;1905-22.
3. Vilar-González S, Lamas-Oliveria C, Fagúndez-Vargas MA et al. Thyroid orbitopathy, an overview with special attention to the role of radiotherapy. Endocrinología y Nutrición (English Edition) 2015;62.4:188-199.
4. San Miguel I, Arenas M, Carmona R et al. Review of the treatment of Graves' ophthalmopathy. The role of the new radiation techniques. Saudi Journal of Ophthalmology 2017.
5. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 10th edition. Pennsylvania: Saunders, Elsevier Science; 2003. 374-421.
6. Perros P, Crombie AL, Matthews JNS, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. Clinical endocrinology 1993;38.4:367-372.
7. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. Internal Medicine 2014;53.5:353-360.
8. Manso PG, Furlanetto RP, Wolosker AMB et al. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. Thyroid 1998; 8.1:49-52.
9. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. Journal-American Medical Association 1993;269:479-479.
10. Bartalena L, Tanda ML. Graves' ophthalmopathy. New England Journal of Medicine 2009;360.10:994-1001.
11. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. New England Journal of Medicine 2010;362.8:726-738.
12. McDougall IR, Donaldson SS. Radiotherapy for Graves ophthalmopathy: Current Treatment Recommendations. In: The Radiation Therapy of Benign Diseases. Karger Publishers 2001;57-64.
13. Bartalena L, Marcocci C, Gorman CA, Wiersinga WM, Pinchera A. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: useful or useless? Safe or dangerous? Journal of endocrinological investigation 2003;26.1:5-16.
14. Kuhn T, Müller AC, Janich M et al. Radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2004;221.11:915-921.
15. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. Bailliere's clinical endocrinology and metabolism 1997;11.3:521-536.
16. Prummel MF, Berghout A, Wiersinga WM et al. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. The Lancet 1993;342.8877: 949-954.
17. Tsujino K, Hirota S, Hagiwara M et al. Clinical outcomes of orbital irradiation combined with or without systemic high-dose or pulsed corticosteroids for Graves' ophthalmopathy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2000;48.3:857-864.
18. Bordón E, Henríquez-Hernández LA, Lara PC et al. Prediction of clinical toxicity in locally advanced head and neck cancer patients by radio-induced apoptosis in peripheral blood lymphocytes (PBLs). Radiation oncology 2010;5.1: 4.
19. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocrine Reviews 2000;21.2:168-199.
20. Jaulerry C. The role of radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. Journal francais d'ophtalmologie 2004;27.7:825-827.
21. Kao SCS, Kendler DL, Nugent RA, Adler JS, Rootman J. Radiotherapy in the management of thyroid orbitopathy: computed tomography and clinical outcomes. Archives of Ophthalmology 1993;111.6:819-823.

GO İçin Yart ve 3BKRT RT Planlarının İncelenmesi

22. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ulrich RK. Principles and practice of radiation oncology. Radiation treatment of benign disease 2004;2333-4.
23. Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S, Hommel G. Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85.1:102-108.
24. Gripp S, Doeker R, Glag M, Vogelsang P, Pape H. Conventional and virtual simulation in retrobulbar irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft...[et al]* 2000;176.3:131-134.
25. Lacka K, Manuszewska E, Korczowska I, Lacki JK. The effect of methylprednisolone pulse treatment on cytokine network in Graves ophthalmopathy. *Current eye research* 2007;32.3:291-297.
26. Marquez SD, Lum BL, Mcdougall IR, Katkuri S et al. Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001;51.3:766-774.
27. Wakelkamp IMMJ, Tan H, Saeed P et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004;111.8:1557-1562.
28. Gupta T, Agarwal J, Jain S et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology* 2012;104.3:343-348.
29. Yoon M, Park SY, Shin D et al. A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histogram. *Journal of applied clinical medical physics* 2007;8.2:9-17.
30. Feuvret L, Noël G, Mazeron J-J, Bey P. Conformity index: a review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;64.2:333-342.
31. Kouloulas V, Kouvaris J, Zygogianni A et al. Efficacy and toxicity of radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: the University of Athens experience. *Head Neck Oncol* 2013;5.2:12.
32. Li Y-J, Luo Y, He W-M, Li P, Wang F. Clinical outcomes of graves' ophthalmopathy treated with intensity modulated radiation therapy. *Radiation Oncology* 2017;12.1:171.
33. Zygulska AL, Kowalska B. Irradiation of malignant exophthalmos in the course of Graves Basedow disease. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2008;13.4:187-195.
34. Zygulska A. Radiotherapy in the treatment of Graves ophthalmopathy—to do it or not?. *Journal of ocular biology, diseases, and informatics* 2010;3.1:1-11.
35. Lee VHF, Ng SCY, Choi CW et al. Comparative analysis of dosimetric parameters of three different radiation techniques for patients with Graves' ophthalmopathy treated with retro-orbital irradiation. *Radiation Oncology* 2012;7.1:199.
36. San-Miguel I, Carmona R, Luque L et al. Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) make a difference in retro-orbital irradiation treatment of patients with bilateral Graves' ophthalmopathy. *Comparative analysis of dosimetric parameters from different radiation techniques. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2016;21.5:435-440.
37. Parsons JT, Bova FJ, Mendelhall WM et al. Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Williston Park, NY)* 1996;10.6:837-47;discussion 847-8,851-2.
38. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1999;44.3:599-605.

