



T.C.  
BURSA ULUDAĞ  
ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ  
ENSTİTÜSÜ TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI



**PROSTAT KANSERLİ HASTA TEDAVİ PLANLARI ÜZERİNDE  
YAPILAN SBRT VE VMAT PLANLARININ DOZİMETRİK  
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**ESMA ERTÜRK**

**ORCID ID:**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**BURSA-2021**





T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI



**PROSTAT KANSERLİ HASTA TEDAVİ PLANLARI ÜZERİNDE  
YAPILAN SBRT VE VMAT PLANLARININ DOZİMETRİK  
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Esmâ ERTÜRK**

**ORCID ID:**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DANIŞMAN:**

**Doç. Dr. Meral KURT**

**BURSA-2021**

**T.C.**  
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak sunduğum  
“Prostat Kanserli Hasta Tedavi Planları Üzerinde Yapılan SBRT ve VMAT  
Planlarının Dozimetrik Parametrelerinin Karşılaştırılması” adlı çalışmanın, proje  
safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına  
uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde  
gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Adı Soyadı**  
**Tarih ve İmza**

## İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK	
İÇ KAPAK	
ETİK BEYANI .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TÜRKÇE ÖZET .....	v
İNGİLİZCE ÖZET .....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostat Anatomisi.....	3
2.2. Prostat Kanseri.....	3
2.2.1. Klinik Bulgular .....	4
2.2.2. Prostat Kanserinde Tanı ve Evreleme .....	5
2.3. Prostat Kanserinde Tedavi Yöntemleri .....	7
2.4. Prostat Kanserinde Radyoterapi .....	8
2.5. Radyoterapi .....	10
2.5.1. Linear Hızlandırıcılar .....	11
2.6. Radyoterapide Hacim Tanımlamaları .....	13
2.7. Radyoterapi Teknikleri .....	14
2.7.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) .....	14
2.7.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART).....	14
2.7.3. Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT).....	15
2.7.4. Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT).....	15
2.8. Linear Akseleratör Tabanlı SBRT .....	17
2.8.1. Elekta Synergy Linear Hızlandırıcı.....	17
2.8.1.1. Görüntü Klavuzluğunda Radyoterapi .....	18
2.9. CyberKnife® Robotik Radyocerrahi .....	20
2.9.1. Takip Sistemleri .....	23
2.9.1.1. 6D Skull™ İzleme Algoritması .....	24
2.9.2.2. X-Sight™ Omurga İzleme Algoritması.....	24
2.9.2.3. Fiducial İzleme Algoritması .....	25
2.9.2.4. X-Sight™ Akciğer İzleme Algoritması.....	26
2.9.2.5. Precision Tedavi Planlama Sistemi Optimizasyonu .....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
3.1. Gereç.....	30
3.1.1. General Electric Discovery RT BT Simülasyon Ünitesi.....	31
3.1.2. Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi.....	32
3.1.3. Accuray Precision 2.0.0.1 Tedavi Planlama Sistemi .....	33
3.1.4. SPSS Veri Analiz Programı .....	34
3.2. Yöntem .....	34
3.2.1. VMAT Planlarının Oluşturulması.....	35
3.2.2. Cyberknife® Planlarının Oluşturulması .....	35
3.2.3. DVH Kullanılarak Hasta Planlarının Değerlendirilmesi .....	35

3.2.4. İstatistiksel Analiz .....	36
4. BULGULAR .....	37
4.1. PTV İçin $V_{100\%}$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	37
4.2. Rektum İçin Elde Edilen Veriler ve İstatistiksel Sonuçları .....	38
4.2.1. Rektum İçin $V_{50\%}<50$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	38
4.2.2. Rektum İçin $V_{80\%}<20$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	39
4.2.3. Rektum İçin $V_{90\%}<10$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	40
4.2.4. Rektum İçin $V_{100\%}<5$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	41
4.3. Mesane İçin Elde Edilen Veriler ve İstatistiksel Sonuçları .....	42
4.3.1. Mesane İçin $V_{50\%}<40$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	42
4.3.2. Mesane İçin $V_{100\%}<10$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	43
4.3.3. Mesane İçin $V_{110\%}=0$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	44
4.4. Femur Başları İçin Elde Edilen Veriler ve İstatistiksel Sonuçları .....	45
4.4.1. Sağ Femur İçin $10\text{cc}<30$ Gy Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	45
4.4.2. Sol Femur İçin $10\text{cc}<30$ Gy Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	46
4.5. MU Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	47
4.6. CI Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	48
4.7. HI Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları .....	49
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	51
6. KAYNAKLAR .....	59
7. SİMGELER ve KISALTMALAR .....	67
8. EKLER .....	69
8.1. EK 1 .....	69
8.2. EK 2 .....	70
8.3. EK 3 .....	71
9. TEŞEKKÜR .....	72
10. ÖZGEÇMİŞ .....	73

## TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada radyoterapi görmüş prostat kanseri tanılı 9 hasta için SBRT tekniği ile VMAT ve Cyberknife® tedavi yöntemleri kullanılarak yapılan tedavi planlarının dozimetrik karşılaştırılması yapılmıştır.

Primer tanısı prostat kanseri olan, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi almış 9 hastaya ait arşiv materyali retrospektif olarak elde edilmiştir. Elde edilen veriler Accuray Precision TPS ve Monaco TPS'e aktarılmış, retrospektif planların oluşturulması için hedef hacim (PTV) ve kritik organlar (rektum, mesane, sağ ve sol femur başları) konturlanmıştır. Her iki TPS'deki planlamalar için aynı konturlar kullanılmıştır. Tüm hastalar için reçete edilen toplam doz 36,25 Gy olarak 5 fraksiyonda verilmiştir. Yapılan sanal planlarda kritik organ doz değerlerinin sağlanması ve hedef hacmin reçete edilen dozun tamamını alması hedeflenmiştir. Oluşturulan sanal planlardaki DVH'lar ile doz dağılımları elde edilmiş ve SPSS programı ile Bağımsız T testi ve Mann Whitney U testleri kullanılarak istatistiksel analizler yapılmıştır.

Yapılan çalışmalar neticesinde her iki yöntemdeki planlar dozimetrik olarak incelendiğinde, değerler klinik olarak uygun bulunmuştur. Kritik organ dozları ve reçete edilen dozu alan hedef hacim için elde edilen değerler küçük farklılıklara rağmen benzer sonuçlar vermiştir. Accuray-Cyberknife® CI değerinde daha iyi sonuç verirken Monaco-VMAT, HI ve MU değerlerinde daha düşük sonuçlar vermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat Kanseri, SBRT, VMAT, Cyberknife®

## İNGİLİZCE ÖZET

### COMPARISON OF DOSIMETRIC PARAMETERS OF SBRT AND VMAT PLANS MADE ON PROSTAT CANCER PATIENT TREATMENT PLANS

In this study we aimed dosimetric comparison of treatment plans made using SBRT technique, VMAT and Cyberknife® treatment methods for 9 patients diagnosed with prostate cancer who received radiotherapy.

Archive material of 9 patients whose primary diagnosis was prostate cancer and who received treatment at Bursa Uludağ University Medical Faculty Radiation Oncology Department was obtained retrospectively. The obtained data were transferred to Accuray Precision TPS and Monaco TPS, and the target volume (PTV) and critical organs (rectum, bladder, right and left femoral heads) were contoured to create retrospective plans. The same contours are used for the planning in both TPS. In the virtual plans, it was aimed to provide critical organ dose values and to get the target volume to take the entire prescribed dose. Dose distributions were obtained with the DVHs in the virtual plans created and statistical analyzes were made using the SPSS program, Independent T test and Mann Whitney U tests.

As a result of the studies performed, when the plans in both methods were examined dosimetrically, the values were found to be clinically appropriate. Values obtained for critical organ doses and target volume receiving the prescribed dose gave similar results despite minor differences. Accuray-Cyberknife® gave better results in CI values, while Monaco-VMAT gave lower results in HI and MU values.

**Key Words:** Prostate Cancer, SBRT, VMAT, Cyberknife®

## 1. GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde sık görülen bir malignitedir. Amerikalı erkeklerde kansere bağlı ölümlerde sırasıyla akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Çoğunlukla yaşlı erkeklerde görülür. Her 10 hastadan 6'sı 65 yaşın üzerindedir. Prostat kanseri, prostat bezindeki hücrelerin anormal şekilde bölünmesi ve prostat bezinin kontrolsüz büyümesine neden olması ile karakterizedir. Prostat kanserinden ölüm, esas olarak kanser hücrelerinin pelvik ve retroperitoneal lenf düğümleri, omurga, mesane, rektum, kemik ve beyin dahil olmak üzere vücudun diğer bölgelerine yayılmasıyla metastaz nedeniyle meydana gelir. Yavaş seyir gösteren ilerleyişinden dolayı hastalık genellikle ileri evrelerde farkedilir (Schatten, 2018).

Radyoterapi tümörlerin, lokal ve bölgesel alanda kontrolünü büyük ölçüde sağlayabilmesi sebebiyle prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, radyoterapinin gastrointestinal ve genitoüriner yan etkiler dahil olmak üzere komşu kanserli olmayan dokulara toksik etkileri görülmüştür. Bu nedenle, çevredeki sağlıklı dokunun ışınlanmasını en aza indirirken, hedef hacmin dozunun artırılması, radyoterapi tekniklerinin geliştirilmesinin ana odağı haline gelmiştir. Radyoterapi, kanser hastalarının en az % 50'sinin tedavisinde yer almaktadır (Delaney, Jacob, Featherstone, & Barton, 2005). Palyatif radyoterapi tipik olarak ortalama 1-10 fraksiyon olarak verilirken, radikal tedaviler 4-8 haftayı aşabilir. Radyoterapi teknikleri invaziv olmayan eksternal radyoterapi cihazları ile veya vücut kavilerine yerleştirilen izotoplar ile yapılabilir (Murray, & Robinson, 2011). Günümüzde radyoterapi teknikleri 2B'lu tekniklerden bilgisayar algoritmaları içeren BT görüntülerine dayanan 3BKRT'ye ve gelişerek YART yöntemine yerini bırakmıştır. Hem reçete edilen hedef dozu arttırarak tümör kontrolünü iyileştirmek hem de yüksek doz seviyelerine maruz kalan rektum ve mesanenin daha iyi korunması açısından YART tedavisi standart bir teknik olarak yerini almıştır. Sonrasında ortaya sürülen VMAT tekniği ise dinamik bir sistem olarak gantri rotasyonunu, ÇYK hareketlerini ve doz hızını eş zamanlı olarak koordine ederek yüksek düzeyde uyumlu tedaviyi sağlarken hedefin yanındaki kritik yapıların optimum korunmasını sağlar. Bu

yöntemler için tipik tedavi yaklaşımı konvansiyonel olarak fraksiyon başına 1,8-2,33 Gy doz ile toplamda yaklaşık 72 Gy'e tamamlanan ve 5-8 hafta süren tedavi protokollerinin uygulanmasıdır. SBRT tekniğinde ise, yüksek derecede anatomik hassasiyet ve lokalizasyon öncelikli tutularak 1-5 fraksiyonda verilen yüksek radyasyon dozları ile tedavi sağlanır (Murray, & Robinson, 2011). Doğru görüntü kılavuzu, bitişik normal dokularda belirsizlik marjlarını azaltmaya ve radyasyona bağlı hasarı en aza indirmeye izin verir. Ayrıca yüksek fraksiyon dozunun prostatın düşük radyoduyarlılığı sebebiyle prostat kanserinin tedavisinde radyobiyolojik olarak avantajının gösterildiği çalışmalar mevcuttur (Freeman, & King, 2011; Ju et al., 2013). Ancak ışınlanacak tümör boyutunun 5 cm'yi geçmemesi gibi belirli kısıtları vardır ve tedavi yaklaşımı hasta ve hastalığa bağlı değerlendirilmelidir. Ancak SBRT ile daha az fraksiyon kullanılması tedavi sürecini 5-8 haftadan 1-2 haftaya indirerek hasta uyumunu arttırmaktadır.

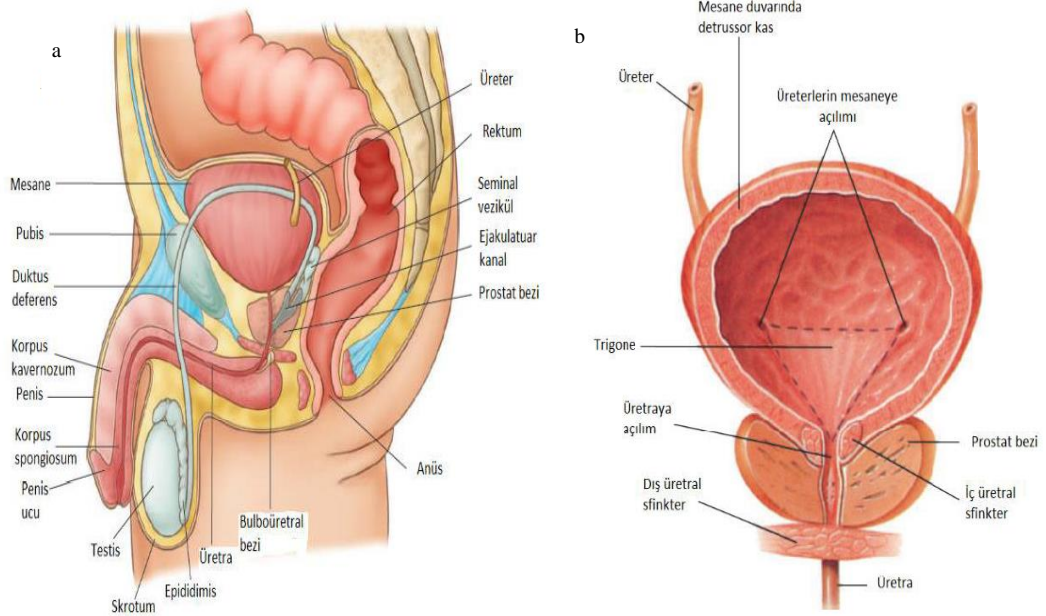
Prostat kanserinde SBRT uygulayabilmek için farklı teknikler mevcuttur. Robotik kola sahip Cyberknife® bu tür hiperfraksiyon doz sağlayabilir ve prostat kanseri tedavisinde kullanımı artmaktadır. Tüm IMRT tekniklerinde özellikle VMAT gibi rotasyonel yaklaşımlar da SBRT tedavisi uygulayabilir.

Bu tez çalışmasında 9 prostat kanseri tanılı hastaya 36,25 Gy doz 5 fraksiyonda verilmiştir. VMAT ve Cyberknife® teknikleri kullanılarak yapılan sanal planlarda her iki yöntem için aynı hedef hacim (PTV) ve kritik organ (mesane, rektum, sağ ve sol femur başları) konturları dikkate alınmış ve 6 MV foton enerjisi kullanılmıştır. 36,25 Gy'lik doz PTV hacmin en az %95'i ve üzerini sarması ve kritik organ dozlarının toleransın altında kalması hedeflenmiştir. Hedef hacim, rektum, mesane, sağ ve sol femur gibi riskli organların aldığı doz değerler istatistiksel olarak karşılaştırılıp, tedavi için uygun tekniğin saptanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Prostat Anatomisi

Prostat erkek üreme sisteminde alt derin pelviste yerleşim gösteren ortalama bir yetişkinde boyutları yaklaşık olarak yükseklik 20-25 mm, gövde ön-arka çap 25 mm ve enine çap yaklaşık 40 mm, ağırlığı 20-25 gram olan fibromusküler ve glandüler bir organdır. Komşulukları süperiorda mesane, inferiorda eksternal üriner sfinkterdir. Posterior, anterior ve 2 adet inferolateral olmak üzere 4 adet yüzü bulunmaktadır (Walter, & Israel, 1987).



Şekil 1. Prostat anatomisi (Moore ve ark., 2015). a) Ürogenital bölge sagittal kesit b) Prostat ve mesane koronal kesit

Posterior yüz tarafında rektum ile komşu olup rektumdan Denonvillier's fasiaşı ile ayrılır, anterior yüz tarafında symphysis pubisin arka kısmı ile komşuluğu bulunur ve bu yapıya puboprostatik ligamanlarla bağlanmıştır. Diğer 2 adet inferolateral yüzü ise levator ani kasları ve endopelvik fasya ile ilişkilidir (Şentürk, 2015).

### 2.2. Prostat Kanseri

Prostat kanseri, dünyada en sık rastlanan ve artış eğilimi gösteren kanserlerden biridir. Günümüzde, prostat kanseri, gelişmiş ülkelerde akciğer kanserinden sonra en

çok kansere bağılı ölüme neden olan ikinci kanserdir. Önemli risk faktörleri arasında yaş, aile hikayesi ve etnik köken bulunmaktadır (Jemal et al., 2010). İstatistiklere göre her 6 erkekten birinin yaşamı boyunca prostat kanserine yakalanması ve her 34 erkekten birinin ise bu hastalıktan ölmesi beklenmektedir (Bray, Lortet-Tieulent, Ferlay, Forman, & Auvinen, 2010). Ulusal Kansere Enstitüsü (NCI) Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar programı (SEER) veritabanına göre 2015 yılında teşhis edilen 220800 yeni prostat kanseri vakası ve bu hastalıktan dolayı tahmini ölüm beklentisi 27540 hastadır (Siegel, Miller, & Jemal, 2015). Prostat kanserinin gelişme olasılığı 60 yaşından sonra hızla artmakta ve 70 yaşından sonra bir yükselme daha olmaktadır (Kvåle et al., 2010) Günümüz popülasyonunun yaşam süresindeki artış, prostat kanseri olan erkek sayısının artmasına ve hastalığın yakın gelecekte daha da büyük bir halk sağlığı sorunu olacağı anlamına gelmektedir. Bu nedenle hastalığı yönetmek veya iyileştirmek için yeni yaklaşımlar geliştirmek daha da önem kazanmaktadır..

Tedavisi nispeten zor gibi görünse de, prostatta genel tablo genellikle olumludur. Bunun nedeni prostat kanserinin diğer kanserlerden farklı olarak yavaş ilerlemesidir (Halperin, Brady, & Perez, 2007). Prostat kanserinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler gün geçtikçe artmakta ve yapılan taramalar sonucunda prostat kanseri daha fazla oranda erken evrede tespit edilmektedir. Rutin prostat spesifik antijen (PSA) taramasının ortaya çıkmasından bu yana, vakaların çoğu prostatla sınırlıdır ve radyasyon tedavisi (RT) genellikle cerrahi rezeksiyona bir alternatif olarak kullanılır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları, aşamaya ve risk profiline bağılı olarak gözlem, radikal prostatektomi, fraksiyone eksternal radyoterapi ve androjen baskılayıcı hormonoterapi tedavilerinin kombinasyonunu önermektedir. (Syed, Patel-Yadav, Rivers, & Singh, 2017) Toplumsal eğitimle farkındalığın artırılması hastalığın erken tanısında ve tedavi başarısında oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

### **2.2.1. Klinik Bulgular**

Çoğu zaman biyolojik karakteri sebebiyle yavaş ilerleyen bir hastalık olan prostat kanseri klinik belirtilerini geç gösterir. Bu nedenle hastalık ilerledikten sonra belirtileri gözlenmeye başlanır. Hastaların büyük çoğunluğunda idrar yaparken zorlanma mevcuttur. Bu durum büyüyen prostat bezinin üretraya baskı yapmasından

dolayı oluşan darlıktan kaynaklanır. Bunun dışında ilk belirtiler tümörün metastatik yayılımı sebebi ile karın alt kısmında, bel bölgesinde ve bacaklarda ağrı, halsizlik ve nedeni bilinmeyen kilo kaybı olabilir (Halperin et al., 2007).

Erken tanı ile hastalığın profiline uygun ve doğru tedavi yaklaşımı ile lokal hastalığın kesin tedavisi sağlanır. Bu sebeple 55 yaş üstü erkek bireylerin yılda 1 kez olmak üzere prostat kontrolü yaptırması hastalığın tedavisi için büyük önem taşır.

### **2.2.2. Prostat Kanserinde Tanı ve Evreleme**

Tanı ve klinik evreleme için hasta öyküsü, fiziki muayene, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri yapılır. Tanı için kullanılan temel araçlar vardır. Bunlar; parmakla rektal muayene (PRM), prostat spesifik antijen (PSA) seviyesinin belirlenmesi, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ve transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir. Kesin tanı biyopsi sonucunda konulur (Gunderson, Tepper, 2012). Ayrıca klinik olarak değerlendirilen faktörler PSA değeri, Gleason Skor (GS), TNM Evreleri ve Cerrahi sınır pozitifliği olarak sıralanabilir (Yencilek, Koca, & Kuru, 2018).

PSA büyük ölçüde prostata özgü bir enzim olmakla birlikte kansere özgü bir enzim değildir (Aus et al.). PSA'nın kan dolaşımına girmesi stromanın bazal membranı, kapiller bazal membran ve kapiller endotelial hücre tabakası gibi bariyerlerle engellenir. Prostatik hücrelerin ve bazal membranın bozulması veya membrana hasar verecek herhangi bir etken, kanda PSA artışına neden olur. PSA değeri prostat kanseri taramasında, evrelenmesinde ve tedavi sonrası takipte sıklıkla kullanılır (Irani et al., 1997).

GS prostat adenokarsinom derecelendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir skaladır. Skorlamada en az agresif histoloji ve en agresif histoloji olmak üzere yapısal diferansiyasyon 1'den 5'e kadar derecelendirilen 5 patern altında toplanır. En fazla görülen baskın patern ile sıklığına göre ikinci en fazla görülen paternin toplanması ile final GS değeri belirlenir (Epstein et al., 2005).

Prostat kanseri evrelemesinde amaç prognozun tahmin edilmesi ve hastalığın yayılma durumuna uygun tedavinin belirlenmesidir. Prostat kanseri evrelemede en sık kullanılan TNM evreleme sistemi 2017 yılında minör değişiklikler ile güncellenmiştir (Buyyounouski et al., 2017).

## TNM Evreleme Sistemi (2017)

### T Primer Tümör

TX tespit edilemeyen primer tümör,

T0 primer tümör kanıtı yok,

T1 tümör klinik olarak saptanamıyor, palpe edilemiyor ya da görüntülenemiyor,

T1a tümör rezeke edilen dokunun %5'inden azında insidental olarak mevcut,

T1b tümör rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak mevcut,

T1c tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor (PSA yüksekliği nedeniyle),

T2 tümör palpabl ve prostat dışına çıkmamış,

T2a tümör tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı,

T2b tümör tek bir lobun yarısından fazla yer kaplıyor,

T2c tümör her iki lobuda kaplıyor,

T3 tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor,

T3a tek/çift taraflı ekstrakapsüler yayılım/mikroskobik mesane boynu tutulumu,

T3b tümör seminal vezikülleri invaze ediyor,

T4 tümör fikse ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvis duvarı).

### N-Bölgesel Lenf Düğümler

NX bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor,

N0 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok,

N1 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var.

### M- Uzak Metastaz

MX uzak metastaz değerlendirilemiyor,

M1 uzak metastaz var,

M1a bölgesel lenf nodları dışında tutulum var,

M1b kemiklerde metastaz var,

M1c kemik metastazı olsun/olmasın başka bölgelerde metastaz var (Buyyounouski et al., 2017).

Prostat kanseri hastaları tedavi öncesi PSA, GS, ve TNM evreleme sistemi parametreleri kullanılarak risk gruplarına ayrılırlar. Hangi tedavi tekniğinin

uygulanacağı risk gruplarına göre de değerlendirilir. Prostat kanserinde risk gruplarına göre sınıflandırma yapılır (National Comprehensive Cancer Network [NCCN], 2019).

- Çok düşük risk grubu; PSA $\leq$ 10 ng/mL GS $\leq$  6 ve klinik tümör evresi T1c, N0, M0
- Düşük risk grubu; PSA $\leq$ 10 ng/mL GS $\leq$  6 ve klinik tümör evresi T1-T2a, N0,
- Orta risk grubu; 10 ng/mL<PSA<20 ng/mL, GS = 7, klinik tümör evresi T2b veya T2c, N0, M0
- Yüksek risk grubu; PSA>20 ng/mL, 8<GS<10, klinik tümör evresi T3a, N0, M0
- Çok yüksek risk grubu; PSA>20 ng/mL, 8<GS<10 veya primer Gleason derecesi=5, klinik tümör evresi T3b veya T4, N0, M0

### **2.3. Prostat Kanserinde Tedavi Yöntemleri**

Prostat kanserli hastalara, Radikal Prostatektomi, Interstisyel Brakiterapi ve Eksternal Radyoterapi gibi çok çeşitli tedavi seçenekleri sunulabilmektedir. Ancak günümüzde, bir stratejinin diğerinden daha üstün olduğunu gösteren randomize veri bulunmamaktadır. Böylece hastalar, yaşam tarzındaki farklılıklara göre tedavileri seçmek durumunda kalmaktadırlar (Geitz, Roach, & Van, 2015).

Çok düşük ve düşük riskli gruplarda, hastanın beklenen yaşam süresi de göz önüne alınarak 6 aydan sık olmamak kaydıyla PSA ve yılda bir kez PRM tetkikleri ile aktif izlem tercih edilebilir. Orta riskli gruplarda ise Radikal Prostatektomi, Brakiterapi, Radyoterapi tedavileri uygulanır. Yüksek riskli gruplarda androjen baskılayıcı Hormonoterapi, ayrıca Radikal Prostatektomi uygulanabilir. Cerrahi tedaviye ek olarak hastanın durumu değerlendirilerek tedaviye Radyoterapi de eklenebilir. Radikal tedaviler olarak ele alındığında Radyoterapi, Brakiterapi ve Cerrahi benzer neticelere sahip olsalar da tedavi yöntemleri gereği farklı yan etkilere sahiptirler (Barret et al., 2009).

Radikal Prostatektomi, prostatın tamamını, seminal vezikülleri ve bazı yakın dokuların çıkarılması için kullanılan bir operasyondur. Hastalığın yayılımına göre pelvik lenf nodları da bu operasyonla çıkarılabilir. Radikal Prostatektomi genellikle tümör sadece prostatta bulunuyorsa, tümör cerrahi ile tamamen çıkarılabilecek durumdaysa, 10 yıldan fazla yaşam beklentisi varsa ve hastanın yaşadığı başka bir sağlık sorunu yoksa tercih edilmektedir. Tedavi sonrası erken dönemde idrar tutamama

görülebilen, geç dönemde erektil disfonksiyon bozukluğu ve kısırlık gibi olası yan etkiler görülebilmektedir (NCCN, 2019).

Hormonoterapi tedavisinde ise prostat kanserinin büyüebilmesi için ihtiyaç duyduğu androjen hormonlarının üretiminin yavaşlatılması ve etkisinin durdurulması amaçlanır. Erkeklerde ana androjen testosterondur. Testosteron üretiminin azaltılması veya durdurulması ile tümör büyümesi yavaşlatılabilir veya tümörün küçülmesi sağlanabilir. Hormonoterapinin prostat kanseri üzerindeki etkisinin gösterilmesi ile birlikte lokal ileri evre prostat kanserinde hormon tedavisi ve radyoterapinin birlikte kullanılmasının standart olduğu kabul edilmiştir (Lee, 2006).

İmmünoterapi tedavisi son yıllarda önemli ilerlemeler kaydetmiştir ve hastanın bağışıklık sistemini kanser hücrelerini yok etmek için güçlendirmeyi amaçlamaktadır (Schatten, 2018).

#### **2.4. Prostat Kanserinde Radyoterapi**

Radyoterapi yaklaşık 100 yıldır kullanılmaktadır ve yetişkin kanser tedavisine iyileştirici katkısı açısından cerrahiden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Radyoterapide amaç, tümör dokusuna ölümcül dozda iyonlaştırıcı radyasyon vermektir. İyonlaştırıcı radyasyon DNA'ya zarar verir ve özellikle hücre mitoz döneminde olduğunda hücre ölümüne yol açar. Normal ve kötü huylu dokular üzerindeki farklı etkileri vardır (Steel, 2002). Bunlar;

- Belirli bir radyasyon dozu için geçerli olmak üzere, verilen doz tümör hücrelerine normal hücrelere göre daha fazla hasar verilebilir.
- Hücre ve doku kinetiği genellikle tümör dokusundan ziyade hasarlı normal dokunun iyileşmesini ve repopülasyonu destekler.
- Fraksiyone radyoterapi kullanımı (toplam dozu günlük küçük miktarlarda vererek) terapötik oranı daha da iyileştirir.
- Radyoterapinin bir tümör üzerindeki etkisi, tümörün radyosensitivitesine ve repopülasyona bağlıdır; bu, tedavi başladıktan sonra görülen tümör büyüme oranındaki artışı tanımlamaktadır (Steel 2002).

Prostat kanseri ışınlanmasında eksternal radyoterapi ve brakiterapi olarak 2 farklı tedavi yaklaşımı vardır (Barret et al., 2009). Radyoterapi 100 yıldan uzun süredir prostat kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve ilk uygulamalar brakiterapi ile yapılmıştır. Yaşanan teknolojik gelişmeler ile birlikte derin dokulara geçebilen

megavoltaj tedavi cihazlarının ortaya çıkması, sonrasında ise bu megavoltaj cihazlarının yazılımlar ve diğer görüntüleme cihazları ile entegre olarak çalışmasının sağlanabilmesi ile konvansiyonel yaklaşımın yerini 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT), Yoğunluk ayarlı Radyoterapi (YART) gibi teknikler almıştır (Khan ve Gibbons, 2010).

Eksternal radyoterapi tekniğinde lineer hızlandırıcıdan elde edilmiş olan yüksek enerjili elektron demetleri dışarıdan hedef bölgeye gönderilir. Belirlenen bölgedeki hedef hacim istenen dozu alırken tümör çevresindeki sağlıklı doku ve organlar da ışınlanan bölgede kalabilir. Brakiterapi tekniğinde ise radyoaktif çekirdekler doğrudan prostatın içine yerleştirilerek tedavi sağlanır (Battermann 2000).

Prostat kanserinin eksternal radyoterapi ile tedavisinde 90'lı yıllara kadar hastalar 2B yöntemle, kutu ışınlama tekniği kullanılarak fraksiyone total 60-70 Gy dozlarda ışınlanmışlardır. Sonraki yıllarda planlama Bilgisayarlı Tomografi görüntülerinin radyoterapi sistemine entegrasyonu ile 3BKRT bu yaklaşımın yerini almaya başlamıştır. 3BKRT'nin önemli avantajı tümörün gereken yüksek dozu alması sağlanırken, tümöre komşu olan organ ve yapılara minimum dozun verilmesidir. 2000'li yıllarla birlikte Çok Yapraklı Kolimatörler (ÇYK) sayesinde YART tekniği gelişmiştir. Bu gelişmeler ışığında randomize doz yükseltme çalışmaları yapılmış ve lokal ve biyokimyasal kontrolün sağlanabilmesi adına en düşük doz değerinin  $\geq 74$  Gy olması gerektiği ortaya konmuştur (Tambas, 2015). Stereotaktik Beden Radyoterapisinde (SBRT) ise küçük hacimlere verilecek yüksek dozlar için sınırlı fraksiyonlar kullanılarak hedef hacme yüksek dozların verilmesi amaçlanır. Burada normal fraksiyon dozundan farklı olarak ultrahipofraksiyone dozlar kullanılmaktadır. American Society for Radiation Oncology (ASTRO), American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve American Urological Association (AUA)'nın 2018'de ortaklaşa yayımladıkları klavuzda ultrahipofraksiyonasyon, fraksiyon boyutu 500 cGy ve üzeri olan Eksternal Beden Radyoterapisi (EBRT) olarak tanımlanmıştır. Ultrahipofraksiyonasyon, literatürde dönüşümlü olarak aşırı hipofraksiyonasyon, Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) ve Stereotaktik Ablatif Vücut Radyoterapisi (SABR) olarak anılır. Prostat kanserinde SBRT için yapılan klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar incelendiğinde, ultrahipofraksiyone tedavinin konvansiyonel tedaviden daha az etkili olmadığı bildirilmiştir (Guo et al., 2019). Sınırlı fraksiyon ile

uygulanan yüksek dozlar ile geç toksisitede artış gözlenmeksizin prostat kanseri tedavisinin başarıyla sağlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (Cho, Timmerman, & Kavanagh, 2013). Yapılan klinik çalışmalarda toplam 35-36,25 Gy dozun 5 fraksiyonda uygulandığında, prostat kanseri için SBRT'den kaynaklanan geç mesane ve rektal toksisiteler düşük bulunurken biyokimyasal kontrol oranlarının %90- %100 olarak raporlandığı çalışmalar mevcuttur (Katz, & Kang, 2014; King, Brooks, Gill, & Presti, 2012).

SBRT uygulayabilen robotik radyocerrahi yöntemi cerrahisi mümkün olmayan veya cerrahi gerektiren tümörlerin tedavisi, spinal ve paraspinal bölgede erken evre primer, oligometastatik kanserlerin kontrolünde alternatif olarak geliştirilmiş bir sistemdir (Bourgier et al., 2019) . 6MV enerjili lineer hızlandırıcı robotik kola monte edilmiş olup bu sayede sadece baş boyun tedavisinde kullanılan geleneksel radyocerrahi yerine tüm vücutta radyocerrahi yapma özelliğine sahiptir. Stereotaktik Beden Radyoterapisi'ni (SBRT) konvansiyonel yöntemlerden ayıran en önemli özellik genellikle 5 fraksiyona kadar müsaade edilen ve fraksiyon başına yüksek radyasyon dozu kullanılmasıdır. Ayrıca tedavi edilecek tümör hacminin yaklaşık 5 cm<sup>3</sup>'yi aşmaması gerekmektedir. Ancak 50 cm<sup>3</sup>'ten büyük prostata sahip prostat kanserli hastaların tedavisinde de SBRT tedavisinin kullanıldığı ve iyi tolere edildiği çalışmalar mevcuttur (Janowski et al., 2014).

## **2.5. Radyoterapi**

Radyoterapi 100 yıldan uzun süredir kanser tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Röntgen 30 Kasım 1895'te X ışınlarının keşfini açıklarken aynı yıl içerisinde Becquerel radyoaktiviteyi keşfetti. 1898 yılına gelindiğinde ise Marie ve Pierre Curie radyoaktif element olan Radyum'u keşfetti. Bu keşiften kısa bir süre sonra bitkiler ve hayvanlar üzerinde çok sayıda deney yapıldı ve radyum ve diğer radyoaktif malzemelerden türetilen radyasyonun biyolojik özellikleri gösterildi. 1901'de ise Becquerel'in yeğinin cebinde taşıdığı Radyum'dan yapılmış tüpün cildini yakması sonucu radyoaktivitenin insan cildindeki etkisi ilk kez kayda geçti. Yelek cebinin altındaki dokular iki hafta sonra şiddetli bir enflamasyon geliştirdi ve bu etki radyuma atfedildi. Radyumun bu özelliğinin tıbbi uygulamaları olabileceğini fark eden Pierre Curie, bu noktada kendi kolunda çeşitli deneyler yaptı (Lederman, 1981).

1901 yılında Becquerel ve Curie kişisel deneyimlerini aktararak materyallerinin bir kısmını Paris'teki St. Louis Hastanesi'nden Danlos ve Bloch'a verdiler. Bu Radium tedavisinin başlangıç noktası olarak sayıldı. Radyasyon ile ilk tedavi bir dermatoloji uzmanı tarafından Lupus hastalığını tedavi etmek için kullanıldı (Lederman, 1981). Geçmiş yıllardaki bu deneyimler günümüz modern tedavi yöntemlerinin temelini oluşturması bakımından önemli yere sahip oldu.

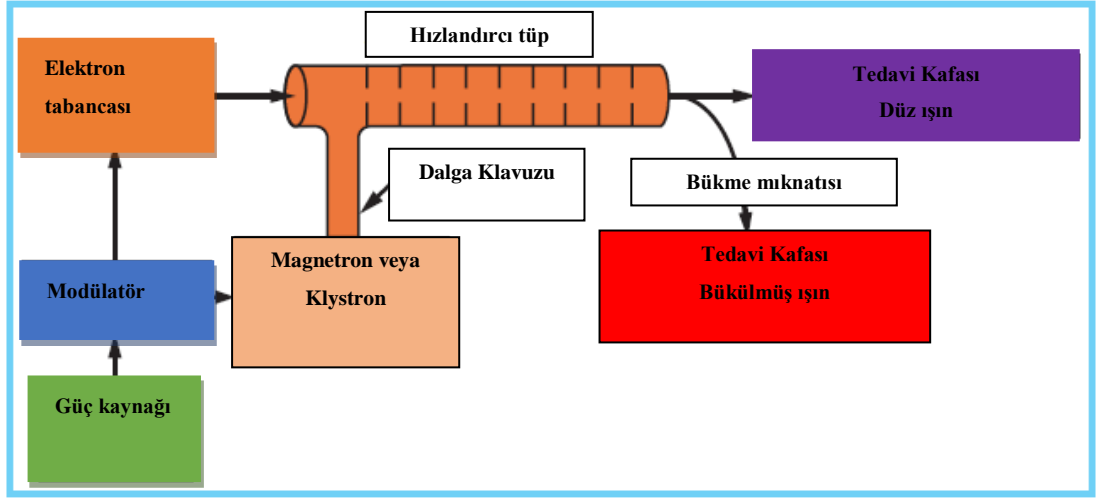
Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar (X ışınları, gama ışınları) ve yüklü parçacıkların (proton, nötron, elektron vb.) hücreler üzerindeki etkilerinden yararlanmayı amaçlayan tedavi yaklaşımı olan radyoterapi ile belirlenen tümör hacmine gerekli maksimum radyasyon dozu verilerek tümör hücrelerinin yok edilmesi veya tümör gelişiminin yavaşlatılması amaçlanır (Beyzadeoğlu, & Ebruli, 2008).

Radyoterapide tümörün etkili şekilde tedavisi için uygulanması gereken radyasyon dozu belirlidir ve bu doz fraksiyonlarla hastaya verilmektedir. Doz, dokuda biriken enerji miktarının bir ölçüsü olan Gray (Gy) birimi cinsinden verilir (Murray, & Robinson, 2011). Toplam doz, tipik olarak her gün bir fraksiyon olacak şekilde birkaç fraksiyona bölünür. Burada amaç radyasyonun yan etkilerine karşı hastayı korumak ve doku onarımına imkan sağlamaktır. Konvansiyonel yöntemde hastalara günlük olarak küçük dozlar verilirken stereotaktik radyoterapide küçük ışınlama hacimlerine sınırlı fraksiyonlarda yüksek tedavi dozları kullanılır (Topuz, Aydın, & Karadeniz, 2006). Radyoterapi tek başına primer modalite, kombine tedavi modalite, postoperatif adjuvan tedavi veya palyatif olarak farklı yaklaşımlarla uygulamaları bulunur.

### **2.5.1. Lineer Hızlandırıcılar**

Lineer hızlandırıcılar elektron gibi yüklü parçacıkları doğrusal bir tüp aracılığıyla yüksek enerjilere hızlandırmak için yüksek frekanslı elektromanyetik dalgaları (EM) kullanan bir cihazdır. Yüksek enerjili elektronlar yüzeysel tümörleri tedavi etmek için kullanılabilirken, derin yerleşimli tümörleri tedavi etmek için, elektronların bir hedefe çarpması ve X ışını elde edilmesi gerekir (Khan, & Gibbons, 2010).

Temel olarak bir tıbbi lineer hızlandırıcının ana bileşenlerini ve yardımcı sistemlerini gösteren blok diyagram Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2. Lineer hızlandırıcı blok diyagramı(Khan ve Gibbons, 2010).

Bir güç kaynağı modülatöre doğrudan DC akımı sağlar. Bu modülatör impuls oluşturan bir ağ ve hidrojen thyatron olarak bilinen anahtar tüpü içerir. Modülatör bölümünden gelen yüksek voltajlı impulslar birkaç mikro saniyelik düz tepeli DC impulslarıdır. Bu mikrodalgalar magnetron veya klystron ile aynı anda elektron tabancasına iletilir (Khan, & Gibbons, 2010).

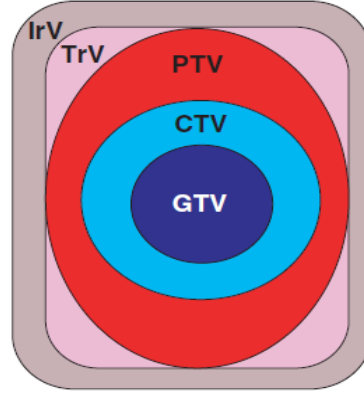
Magnetron elektromanyetik dalga üreten bir tüp olmakla birlikte klystron ise yüksek enerjili lineer hızlandırıcılar için gerekli olan yüksek enerji seviyelerini sağlayabilen yani elektromanyetik dalgayı güçlendirebilen bir düzenektir. Klystronlar 15 MeV ve daha yüksek enerjiler için tercih edilir (Khan, & Gibbons, 2010).

Hızlandırıcı tüpün iç kısmı farklı açıklık ve aralıklara sahip bakır diskler ve diyagramlarla bölünmüş bir bakır borudan oluşur. Bu bölümde yüksek vakum vardır. Hızlandırıcı tüpe gönderildiğinde yaklaşık 50 keV'lik bir başlangıç enerjisine sahip olan elektronlar, elektromanyetik dalgalar ile etkileşime girerek enerji kazanmak için elektromanyetik dalgaların üzerine bindirilir. Hızlandırılan elektronlar hızlandırıcı tüpten çıktıklarında yaklaşık 3 mm kalınlığında bir kalem demet oluşturup maksimum enerjilerini kazanmış olurlar. Bu demet daha sonra hızlandırıcı yapı ile hedef arasında uygun bir açıyla (genellikle yaklaşık 90° veya 270°) bükülür. Elektron demetinin hassas şekilde bükülmesi, bükme mıknatısları, odaklama bobinleri ve diğer bileşenlerden oluşan ışın taşıma sistemi ile gerçekleştirilir. Cihazın kafa kısmına gelen elektron demeti atom numarası yüksek bir hedefe (kurşun, tungsten veya kurşun-tungsten alaşımı) çarptırılarak yüksek enerjili foton demetleri elde edilir (Khan, & Gibbons, 2010).

## 2.6. Radyoterapide Hacim Tanımlamaları

Hedef hacim tanımlamaları Uluslararası Radyasyon Birimleri Komisyonu (ICRU) tarafından yayınlanan Rapor-50 (1993), Rapor-62 (1999) ve Rapor-71 (2004) doğrultusunda yapılmaktadır. Bunlar, merkezlerin tümörlerin tanımlanmasında aynı kriterleri kullanmasına olanak sağlayan en net tanımları içerir (Barret et al., 2009). Bu tanımlar:

- Tanımlanabilir tümör hacmi (Gross Tumor Volume, GTV),
- Klinik hedef hacim (Clinical Target Volume, CTV),
- Planlanan hedef hacim (Planning Target Volume, PTV),
- Tedavi hacmi (Treated Volume),
- Işınlanan hacim (Irradiated Volume),



Şekil 3. Hedef Hacim tanımları(Barret et al., 2009)

Tanımlanabilir tümör hacmi (GTV) klinik muayene ve görüntüleme teknikleri ile gösterilen en yüksek tümörlü hücre yoğunluğunu içeren hacimdir.

Klinik hedef hacim (CTV) ise GTV etrafına yayılmış tümör hücrelerinin kapsamının GTV'ye eklenmesi ile belirlenir. Bu kapsam tümörün biyolojik özellikleri, lokal nüks modelleri ve radyasyon onkoloğunun deneyimine dayanır.

Planlanan hedef hacim (PTV) hasta hareket ettiğinde veya iç organların boyutu ve şekli tedavi sürecinde değiştiğinde CTV'nin konumu değişebilir. Bu nedenle CTV'ye homojen doz verebilmek için CTV'nin çevresine marj eklenerek PTV oluşturulur. Bu marj fizyolojik organ hareketlerine hasta konumlandırılmasına ve tedavi ışınlarının hizalanmasına dikkat edilerek oluşturulur.

Tedavi hacmi (TrV) tedavi tekniklerindeki sınırlamalar nedeniyle dozu sadece GTV, CTV veya PTV'ye vermek imkansızdır. Bu nedenle TrV, PTV'yi de içine alacak şekilde daha büyük bir hacim kaplar.

Işınlanan hacim (IrV) ışının direkt veya saçılma yolu ile ulaştığı total hacim olarak tanımlanır.

## **2.7. Radyoterapi Teknikleri**

Radyoterapide eksternal şekilde uygulaması olan teknikler; Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT), Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) ve Stereotaktik Radyocerrahi (SRC) veya Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) olarak üç ana kategoriye ayrılmaktadır.

### **2.7.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)**

3BKRT tümöre gerekli maksimum dozu verirken çevre organ ve dokuları minimum dozda tutmak için MR ve BT ile elde edilen 3 boyutlu anatomik bilgileri kullanır. Konformal doz dağılımı kavramı tümör kontrol olasılığının maksimize edilmesi ve doku komplikasyon olasılığının en aza indirilmesi gibi klinik hedefler içerir (Barret et al., 2009).

Bu tedavi, ışın demetlerinin planlanan hedef şekline göre şekillendirilerek belirli açılarda uygulanması ile yapılır. Verilen ışın, koruma blokları, ÇYK kullanılarak şekillendirilebilir (Sharyan et al., 2015).

3BKRT'nin optimum doz dağılımı sağlamasına rağmen bu hedefe ulaşmasında birçok engel vardır. Bunlar tümör boyutu bilgisi ve hassas dokulara yakınlıktır. Görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelere rağmen karmaşık yapıdaki tümör hacimleri sağlıklı dokulara yakınlıklar sebebiyle bu tip tümörlerin tedavisinde farklı teknikler geliştirilmiştir (Fuks, & Horwich, 1993).

### **2.7.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)**

3BKRT'nin gelişmiş bir formu olan YART tedavi planlama tekniği ana demeti farklı yoğunluklardaki küçük demetler halinde kullanabilmesi ile 3BKRT'den ayrılır.

YART'de her ışın demeti hedef bölgede farklı yoğunluklar oluşturmak amacıyla kendi içerisinde küçük demetlere veya segmentlere bölünür. Böylece her ışın demeti ile farklı radyasyon yoğunluğu elde edilebilir ve daha karmaşık yapılar ve

kavisli şekillerde bile hedef hacimlerin istenen dozu alması sağlanırken çevre dokular iyi korunur (Bortfeld, 2006).

3BKRT’de planlar hastaya uygun plan elde edilinceye kadar planlayıcının parametreleri (MU, demet yönü, sayısı, yaprakların pozisyonu, vs.) el ile değiştirerek düzenlediği ileri planlama tekniği ile yapılır. Doz dağılımları kontrol edilerek planın uygun olup olmadığına karar verilir. Doz dağılımı istenene uygunsa tedaviye başlanır değilse parametreler yeniden modifiye edilerek uygun doz dağılımı sağlanır (Leibelet al., 1991) .

Buna karşılık YART’de tersine planlama uygulanır. Hedef hacmin alacağı doz değeri, riskli organ tolerans değerleri, korunacak organlar belirlenir ve hesaplama program vasıtasıyla otomatik yapılır. Bu yöntem de aynı şekilde sağlıklı dokuların doz miktarını minimumda tutarken hedef hacme maksimum dozu verecek şekilde doz dağılımını oluşturur (Ting, 2005).

YART tekniği statik ve dinamik olmak üzere iki farklı şekilde uygulanabilir. Statik YART’ta (Step and Shoot) radyasyon sabit bir noktadan verilir. ÇYK’ler ışınlama sırasında hareket etmez önceden belirlenen sabit şeklindedir. Her ışınlamada gantry uygun açıda durur ve ışınlamayı yapar. Dinamik YART’ta (Sliding Window) ise radyasyon, kesilmeden gantry hasta etrafında rotasyonel hareket ederken sürekli şekilde verilir. ÇYK’ler ışınlama sırasında hareketlidir (Wang et al., 2008).

### **2.7.3. Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT)**

VMAT rotasyonel hareket ile birlikte dinamik YART uygulayan bir sistemdir. ÇYK’ler rotasyon süresince hareket ederler ve değişken doz hızı sağlarlar (Ren et al., 2016) .YART’tan ayrılan en önemli özelliği temel olarak gantry rotasyon hareketindeyken ışınlama yapabilmesidir. Yoğunluk ayarı ÇYK’ler, gantry hızı ve doz hızı ile sağlanır (Khan, & Gibbons, 2010).

### **2.7.4. Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT)**

Literatüre Yunancadan girmiş bir kelime olan stereotaksi hedefe üç boyutta ulaşabilmek anlamına gelmektedir (Boyar, & Tuncer, 2014). Stereotaktik radyocerrahiyi (SRS) ilk kez İsveçli beyin cerrahı Lars Laxsell, 1951 yılında uygulamaya başlamıştır (Khan, & Gibbons, 2010). Radyocerrahide amaç fazla adette dar, kolime edilmiş ışın demetleri yardımıyla tek seferde veya kısa sürelerde yüksek dozlarla hücre yıkımı sağlamak, tümör hacimlerini küçültmek ve tümör büyümesini

durdururken çevre dokularda ani doz düşüşü sağlayarak korumaktır. Uygulanan hedef hacmin küçük olması ve hedef hacimden uzaklaşıldığında ani doz düşüşleri ile tolere edilebilir (Garcia-Barros et all., 2003).

İntrakranial Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) 20.yy'da yüksek hassasiyete sahip bir teknik olarak beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılmak üzere tanıtılmıştır. İntrakranial dokunun hareketsiz olması ve çevre dokuların hassasiyeti nedeniyle tedavi planlama için hasta immobilizasyonu lokal anestezi altında kafa kemiklerine yerleştirilen bir çerçeve ile sağlanmıştır (Colombo, Francescon, & Cavedon, 2006).

SRS'de elde edilen deneyim ve konvansiyonel radyoterapideki teknik gelişmeler ile birlikte fraksiyon başına yüksek dozla karakterize edilen SBRT hızla gelişmeye başlamıştır. Bu teknik diğer tekniklerden farklı olarak küçük hedef hacimlere 1-5 fraksiyonda ve küçük emniyet paylarıyla yüksek dozlar vermeyi hedefler. Stereotaktik radyocerrahide tek bir fraksiyonda yüksek doz verilirken, stereotaktik radyoterapide ise yine doz miktarı yüksek olmakla birlikte fraksiyon sayısı birden fazladır. Bu normal fraksiyone dozdan farklı olarak verilen yüksek fraksiyone dozu tanımlayabilmek amacıyla bu doza ablatif doz denilmektedir (Macià I Garau, 2017). Verilen dozun yüksek olması sebebiyle tedavi sürecinde uygulama yapılırken hedef hacmin her bir fraksiyonda tam doğrulukla ışınlanması gerekir. İnvazif olmayan immobilizasyon yöntemleri ve tedavi devam ederken alınabilen anlık görüntülerle hasta pozisyonunun kontrol edilebilmesi sayesinde SBRT vücudun çeşitli bölgelerinde kullanılmaktadır. Primer akciğer kanserleri ve metastazları, primer karaciğer kanseri ve metastazları, pankreas ve prostat kanserleri, jinekolojik kanserler, tekrarlayan baş boyun kanserleri ve bir çok farklı kanser türü için SBRT kullanılabilir.

X ışını tabanlı radyoterapide iki farklı uygulama vardır.

- Lineer akseleratör tabanlı stereotaktik radyoterapi
- CyberKnife® robotik radyocerrahi

Lineer akseleratör tabanlı sistemde, konvansiyonel sisteme eklenen stereotaktik radyoterapi yapabilen planlama sistemleri sayesinde SBRT uygulanabilir. X ışını hasta çevresinde rotasyonel olarak farklı masa açılarında izomerkez çevresinde dönmesi ile uygulanır. CyberKnife® ise SBRT'ye iki büyük yenilik getirmiştir. İzomerkezi olmayan bir tedavi cihazı olması sebebi ile hastaya istediği açıdan ışın

verirken bir diğeri özelliği ise hastayı sabitlemek yerine hedefi izleyip tedavi esnasında radyolojik olarak doğrularak ışınlama yapar.

## **2.8. Lineer Akseleratör Tabanlı SBRT**

Lineer Akseleratör (LINAK) tabanlı SBRT radyoterapi konvansiyonel tedavide kullanılan cihazlar ile yapılır. Üretici firmalar özel aparat ve yazılımlar ile SBRT yapabilen cihazlar sağlarlar. SBRT yapılırken cihazdaki izomerkezin uygunluğu önemlidir. Konvansiyonel cihazda SBRT yapabilmek için 3 farklı yöntem vardır. Bunlar çoklu eşdüzlemsel olmayan arklar, dinamik SBRT, ve konik biçimde rotasyon tekniğidir. Farklı türde yöntemlerin oluşması gantri ve masanın hareketlerinden dolayı uygulanan tedavi yöntemleri ile tanımlanır (Podgorsak, 2005).

Çoklu eşdüzlemsel olmayan arklar tekniğinde dar X ışını demeti kullanılır. Gantri verilen açıda izomerkez çevresinde döner, tedavi masası sabittir. Ancak aynı işlem tedavi masası farklı açılarda konumlandırılarak tekrar edilir. Dinamik SBRT tekniğinde ise hem gantri hem de tedavi masası eş zamanlı rotasyon yapar. Konik rotasyonda ışınlama süresi boyunca gantri sabitken tedavi masası rotasyon hareketi yapar (Podgorsak, 2005).

Yaygın olarak çoklu eşdüzlemsel olmayan ark tekniği uygulanır. Hedef hacme maksimum dozu vermek ve çevre yapılarda dozu minimize edebilmek için çapları değişen yuvarlak sabit kolimatörler veya ÇYK'ler kullanılabilir.

### **2.8.1. Elekta Synergy Lineer Hızlandırıcı**

Tedavi masası çevresinde rotasyon hareketi ile hasta ışınlayabilen 6-15 MV'li foton ve 6 9 12 15 ve 18 MeV'li elektronlu enerjilerde ışın demetleri üretebilen cihazdır. Tedavi yaklaşımına göre 0-360 derece aralığında hareket edebilen karbon fiber tedavi masasına ve kolimatör rotasyonuna sahiptir. Karşılıklı 80 çift olacak şekilde ÇYK'e sahip olan kolimatörü boyutları minimum 0,5 x 0,5 cm ile maksimum 40 x 40 cm olacak şekilde geometrik alanlar oluşturabilir. Cihazda 3-BKRT, Step and Shoot ve VMAT uygulanabilir. Aynı zamanda sistem, hastanın tümör pozisyonunu kontrol etmek için yüksek çözünürlüklü bir elektronik portal görüntüleme sistemine sahiptir.



Şekil 4. Elekta Synergy Radyoterapi Cihazı

#### 2.8.1.1. Görüntü Klavuzluğunda Radyoterapi

Radyoterapi yöntemlerinde yıllar boyunca yaşanan teknolojik gelişmelerle birlikte tedavi odasındaki iki ve üç boyutlu görüntüleme teknikleri ve tedavi alanlarının kontrolü büyük önem kazanmıştır. Tedavi bölgesindeki hareket ve set up sırasında ortaya çıkabilecek hataların önüne geçilerek planlanan ve uygulanan dozların eşit olması sağlanarak doğru hedefin doğru dozu alması amaçlanır.

İlk planlanan tedavi merkezi ile gerçekte görülen tedavi merkezi arasında değişiklikler olabilmektedir. Planlı hasta pozisyonu ve tedavi esnasındaki setup pozisyonu arasında sapma bulunabilir ayrıca fraksiyonlar arasında her tedavi sırasında da sapmalar görülebilir (Hurkmans et al., 2001). Günümüzde görüntü kılavuzluğunda radyoterapi yaparken kilovoltaj-kilovoltaj (kV-kV) görüntüleme, kilovoltaj-megavoltaj (kV-MV) görüntüleme, cone beam bilgisayarlı tomografi (CBCT) görüntüleme kullanılmaktadır. Uygulanan hasta set-up protokolleri, American College of Radiology (ACR) ve American Society for Radiation Oncology (ASTRO) tarafından yayınlanan klavuzdaki öneriler dikkate alınarak oluşturulur. Güncel standart yaklaşım yeni hasta için ilk gün portal görüntüleme, günlük ve haftalık portal görüntüleme, haftada 2-3 kez marker takibi şeklindedir. Ancak görüntü kılavuzluğunda radyoterapi tekniklerinin kullanım sıklığı ve kullanılan yöntem, çeşitli

anatomik bölgeler için hasta özelinde değerlendirilmelidir. Daha dar PTV ve ITV marjlarında kullanım sıklığı fazlayken daha geniş marjlarda görüntüleme tekniklerinin daha seyrek kullanılabileceği belirtilmiştir (Luh et al., 2020). Görüntü kılavuzluğunda radyoterapide önemli nokta doğruluk oranı yüksek, kullanıcıdan bağımsız, kullanımı ve yorumlaması kolay, hızlı ve anlık görüntüleme yapabilen, radyasyon dozu az olan ve farklı anatomik bölgelerdeki tümörler için kullanılabilen bir sisteme sahip olmasıdır.

Megavoltaj (MV) portal görüntüleme, en basit ve her cihazda kullanılabilen bir yöntemdir. Klasik olarak film kasetleri kullanılırken son yıllarda lineer hızlandırıcılarla entegre bir şekilde kullanılabilmesi, verilen dozun tedavi dozundan düşülebilmesi gibi avantajları olmasına rağmen, görüntü kalitesinin düşük olması, oblik alanlarda ve kemik yapılara göre değerlendirme zorunluluğu dezavantajları arasında sıralanabilir (Antonuk, 2002).

kV–kV veya kV-MV görüntüleme, lineer akseleratör tabanlı bir görüntüleme sistemi olmakla birlikte cihazın üzerinde hareket ettirilebilen kollar kullanılarak, hareketli kV-X ışını kaynağı sayesinde anterior posterior (AP) ve lateral filmlerin oluşturulmasına dayanır. Özellikle kemik anatomiye eşleştirmede ve bunun yanı sıra yanı sıra marker eşleştirmede oldukça kullanışlıdır. Portal görüntülemeye göre üstün görüntü kalitesi ve düşük radyasyon dozunun yanı sıra dijital olarak yapılandırılmış referans görüntü (DRR) sayesinde imajların eşleştirmesi sonrasında yapılan milimetrik değişiklikleri düzeltme amacıyla tedavi odasına girilmesine gerek kalınmaması önemli ve tedavi süresini kısaltan avantajıdır. Ancak, oblik alanlarda değerlendirme zorluğu ve tüm değerlendirilmelerin kemik yapı referans alınarak yapılması gerekliliği gibi dezavantajları da mevcuttur.

Conebeam CT (CBCT) diğer bir görüntü kılavuzluğunda radyoterapi yöntemidir. kV ve MV olarak farklı enerjilerde elde edilebilir. kV-kV çekiminde kullanılan robotik kollar hasta etrafında 360 derece dönerek bir BT görüntüsü elde edilir. Klasik çekilen planlama BT'sinden daha farklı olarak cone beam ile çekilen BT'nin alan kenarlarında görüntü kalitesinde düşüş gözlenir. Lineer akseleratörün üzerinde monte edilmiş olarak bulunan ve hareket edebilen kV-X ışını kaynağı, karşısında amorf silikon flat panel görüntüleyici den oluşur ve bu sistem yazılım ile desteklenmiştir. CBCT imajı elde edebilmek için, hasta uygun pozisyona

getirildiğinde gantry hasta etrafında 180 ile 360 derece arasında döndürülür ve görüntü elde edilir. Hacimsel görüntü düzenlenmesi ardından referans planlama BT'si ile kemik ve yumuşak dokuya göre önce sistem tarafından otomatik, sonra da manuel olarak eşleştirilir (Groh et al., 2002). Eşleştirme ve düzeltme işlemleri tamamlandığında sistem kaydırma hesaplarını ve 3 boyutta da kaydırmayı yapar. CBCT kullanılarak yapılan görüntü kılavuzluğunda radyoterapide hacimsel görüntüleme olanağı vardır böylece hasta tedavi pozisyonunun kesin ve objektif olarak sağlanması mümkündür.

## **2.9. CyberKnife® Robotik Radyocerrahi**

Cyberknife® görüntü kılavuzlu robotik radyocerrahi sistemi sabitleme yöntemlerine dayanan geleneksel radyocerrahi yöntemlerinin sınırlamalarına karşın daha özgür ve doğru bir tedavi uygulayabilmek amacıyla geliştirilmiştir. Stanford üniversitesinden Dr. John Adler öncülüğünde fizikçiler ve robotik uzmanlar tarafından geliştirilmiştir. 1999 yılında baş boyun ve vertebra tümörlerinin tedavisinde kullanabilmek için ilk FDA (Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi) onayını almış olup 2001 yılında klinik deneylerin sonuçlanmasıyla vücudun herhangi bir yerinde bulunan tümörlerin radyasyon tedavisinde kullanılabilmesi için FDA onayını almıştır (Gibbs, 2006). Hedef lezyonun yerinin kesin olarak belirlenmesi için gerçek zamanlı görüntüleme sistemi ile robotik teknolojiyi kullanan tek radyocerrahi sistemi olmasıyla, intrakranyal ve ekstrakranyal tüm hedeflere invazif hasta sabitleme teknikleri olmaksızın uygulanabilir.



Şekil 5. Cyberknife tedavi cihazı

Cyberknife® 6MV'lik lineer akseleratör taşıyan altı derece serbest hareket kabiliyetine sahip bir robotik kol sayesinde çok farklı ve geniş çeşitlilikte kullanıcılara tedavi olanağı sağlar. Sadece 6MV'de enerji üretmesi ve X bandında mikrodalga kullanması nedeniyle düzleştirici filtre ve mıknatısa ihtiyaç duymadığı için lineer akseleratör kısmı geleneksel lineer akseleratörlerden çok daha küçük boyutlarda üretilebilmiştir.

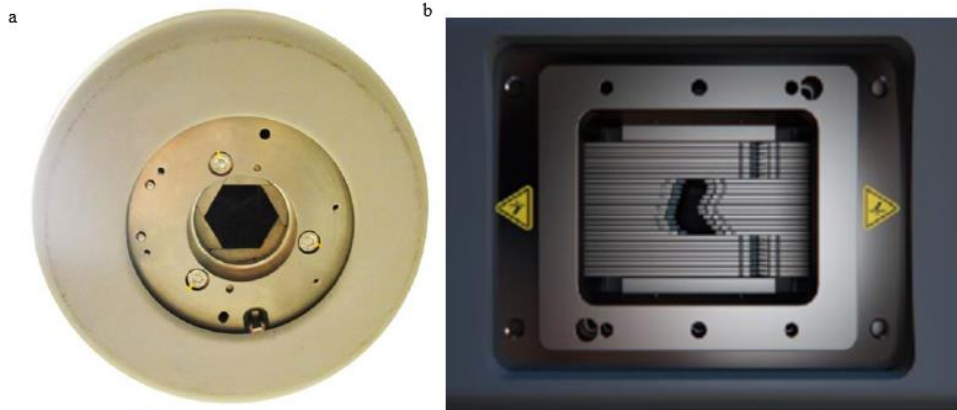
Geleneksel lineer akseleratörlerde rotasyonel hareket eden cihazda sabit bir gantri ve izomerkez vardır. Ancak robotik kol sayesinde 6 eksenle hareket ederek küresel koordinatlarda 1200 farklı noktadan hasta ışınlayabilen bu sistem ile gantrisiz sisteme geçilmiştir. Non-coplanar olarak adlandırılan bu uygulama ile tedavi planlarında daha iyi kritik yapı koruma ve daha iyi homojen doz dağılımı elde edilir.

Üretilen X ışınları iki tip ikincil kolimatörler yardımıyla şekillendirilirler. Bu kolimatörler X ışını başlığına takılırlar. Bunlardan ilki sabit açıklıklı kolimatörler olup dairesel ışın demetleri oluştururlar. Açıklıkları değişen, standart 12 adettir ve milimetre cinsinden açıklık çapları 5-60 mm arasında değişir.



Şekil 6. Sabit açıklıklı kolimatörler

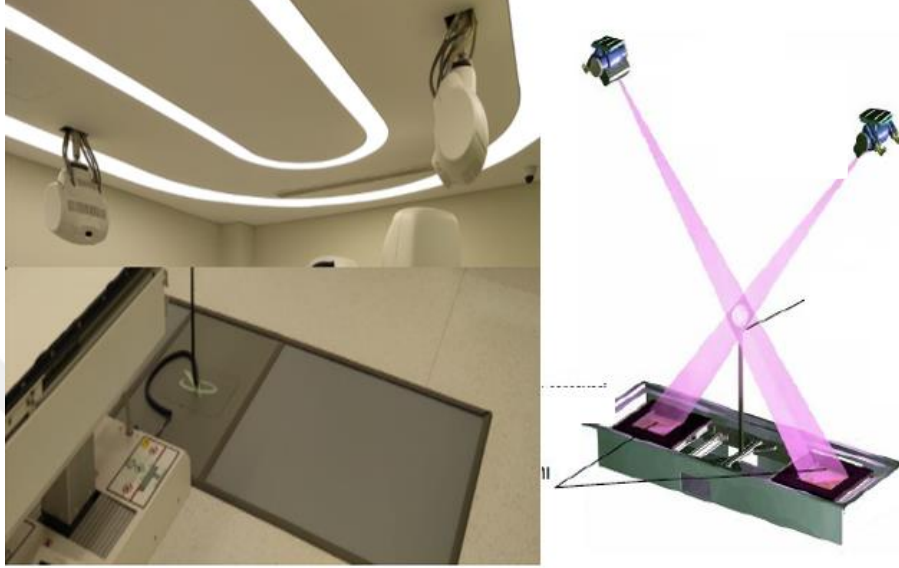
İkinci tip ise değiştirilebilir açıklıklı kolimatörlerdir. Bunlar açıklıkları bilgisayar kontrolünde otomatik olarak değiştirilebilen kolimatörlerdir. Üretilen X ışınının şekillendirmek için Iris ve ÇYK olacak şekilde 2 tipi vardır. Iris kolimatörler şekildeki gibi fotoğtaf makinalarındaki diyafram sistemi benzeri bir yapıdadır ve 12 farklı çapta X ışını demet çıkışını bilgisayar destekli otomatik hareketle sağlayabilir. Böylece çok sayıda sabit kolimatör gerektiren tedavilerde kolimatörlerin manuel değiştirilmesine gerek kalmaksızın tedavi tek seferde tamamlanır. ÇYK'ler ise farklı şekiller oluşturarak kullanılacak bilgisayar destekli otomatik olarak hareket eden 2,5mm genişliğinde 41 çift tungstenden oluşur (Accuray Inc, 2018).



Şekil 7. Değiştirilebilir açıklıklı kolimatörler a) Iris b) ÇYK (Accuray Inc., 2018)

Cihazda tedavi esnasında anlık görüntü alabilmeyi sağlamak ve tedavi hedefinin konumunu belirleyebilmek için hedef konumlandırma sistemi mevcuttur. Sistem tavanda birbiri ile 45 derecelik açı yapacak şekilde konumlandırılmış 2 adet X-

ışını tüpü ve zeminde amorf silikon algılayıcılara sahiptir. Hastanın çekilen görüntüleri tedavi uygulama sistemine gönderilir. Burada hastanın planlama BT'si ile karşılaştırılarak Dijital Olarak Yapılandırılmış Referans Görüntü (DRR) ile karşılaştırılır. Hasta doğru konuma getirilerek tedaviye alınır ve tedavi süresince aynı karşılaştırma işlemi tekrar edilir.



Şekil 8. Hedef Konumlandırma sistemi

### 2.9.1. Takip Sistemleri

Cyberknife® cihazının milimetrik hassasiyetlerle ışınlama yapabilmesi nedeniyle tedavinin doğru noktaya uygulanabilmesini sağlamak için çeşitli takip algoritmaları kullanılmaktadır. Işınlanacak hedefin bulunduğu yere özgü yapılar yardımı ile geliştirilen takip sistemleri farklı algoritmalar yardımı ile çeşitlendirilmiştir.

Bu sistemler planlama için kullanılan BT ile tedavi sırasında çekilen DRR görüntülerinin karşılaştırılması ile konum sapmaları kontrol edilerek yapılır. 4 farklı tümör izleme algoritması vardır (Accuray Inc, 2018; Ding, Saw, & Timmerman, 2018)

Bunlar:

- 6D Skull™ izleme algoritması
- X-Sight™ omurga izleme algoritması
- Fiducial izleme algoritması
- X-Sight™ akciğer izleme algoritması

### 2.9.1.1. 6D Skull™ İzleme Algoritması

İntrakranyal yerleşimli tümörlerin tedavisinde C3 vertebra seviyesine kadar kullanılabilen izleme yöntemidir. Kemik yapının yüksek kontrast farkı sayesinde, kafatasının hareketsiz olduğu kabul edilir ve kafatası kemiklerinin yapısı referans alınarak tümör yerleşimi belirlenir. Hastanın immobilizasyonu termoplastik maske ile sağlanır. İnvazif işlem uygulanmaz. Tedavi esnasında alınan DRR'lar ile TPS'den (Tedavi Planlama Sistemi) alınan BT görüntüsü karşılaştırılarak görüntüler eşleştirilir ve hasta uygun pozisyona getirilir. Tedavi sırasında aynı işleme devam edilerek hedef takibi yapılır (Accuray Inc, 2018).



Şekil 9. 6D Skull izleme algoritması (Accuray Inc., 2018)

### 2.9.2.2. X-Sight™ Omurga İzleme Algoritması

Bu sistemle tüm servikal, torakal, lomber ve sakral alanlarda uygulanabilirken tümör uzaklığının omurgaya en fazla 5-6 cm olması gerekir. Diyafram hareketinin tümöre etkisinin olduğu durumlarda bu algoritma kullanılmamalıdır. Bu sistem hastanın vücudundaki iskelet yapının ne ölçüde yer değiştirdiğini hesaplayarak çalışır. İzlenecek iskelet yapı seçilirken hedefe en yakın olan ve varsa deforme olmamış vertebra tercih edilir. 81 nodlu 9x9 matrisi şeklinde ızgara (mesh) ile takip edilecek vertebra bölümü sisteme tanıtılır. Tedavi sırasında anlık DRR'lar ile TPS'deki görüntü bu 81 nodlu ızgara (mesh) ile karşılaştırılır ve sapma değerleri hesaplanır. Böylece

hasta tedaviye uygun pozisyona getirilir. Aynı işleme tedavi süresince devam edilir (Accuray Inc, 2018).



Şekil 10. X sight omurga izleme algoritması (Accuray Inc., 2018)

### 2.9.2.3. Fiducial İzleme Algoritması

İnvazif işlem gerektiren bu yöntemde diğer izleme algoritmalarının uygulanamadığı prostat, pankreas ve karaciğer gibi yumuşak doku kanserlerindeki tümör takibi yapılır. Hedef hacmin takibi için 0,7-1,2 mm çap ve 6 mm uzunluğundaki altın işaretleyiciler (seed) kullanılır. Bu işaretleyiciler lezyonun içine veya etrafına lezyondan en fazla 5-6 cm uzakta olacak şekilde yerleştirilir. En az 3 adet altın işaretleyici kullanılmalıdır. Böylece lezyonun yeri 3 boyutlu olarak belirlenebilir. Her bir işaretleyici birbirine en az 2 cm uzaklıkta ve her birinin arasında 15 derece açı olmalıdır. Yumuşak dokuya yerleştirilen işaretleyicilerin zamanla belli yönlere hareket edebilmesi sebebiyle doku içerisinde yerleşimi tamamen durana kadar yaklaşık 7-10 gün beklenmelidir (Ding et al., 2018). Planlama BT'si bu bekleme süresinden sonra çekilmelidir. Aksi halde işaretçilerin yeri değiştiğinden tedavi uygulaması yapılamayabilir. Bu algoritmada da tedavi sırasında alınan anlık DRR görüntüsündeki konum ile TPS'deki konumun karşılaştırılması ile hasta pozisyonunun ayarlanmasına dayanır. Tedavi süresince aynı görüntü karşılaştırma tekrarlanır (Accuray Inc, 2018).



Şekil 11. Fiducial izleme algoritması (Accuray Inc., 2018)

#### 2.9.2.4. X-Sight™ Akciğer İzleme Algoritması

Akciğer yerleşimli 2 cm'den büyük ve hacimli tümörlerin tedavisinde kullanılan bu algorithmada lezyon yerini saptamak için görüntülerdeki kontrast farkından yararlanır. Herhangi bir işaretleyici kullanılmaz. Bu nedenle algoritma X-Sight™ omurga izleme algoritması ile birlikte çalışır (Ding et al., 2018). X-Sight™ omurga izleme algoritması ile tümöre en yakın vertebra belirlenerek hasta hizalanması sağlanırken X-sight akciğer izleme algoritması ile lezyon hareketi izlenir. Tedavi sırasında alınan DRR ile TPS'deki görüntüler karşılaştırılarak tümör takibi yapılır. Lezyonun kemik yapılar ve vertebra tarafından engellenmeden tam görünümün olması gerekir. Bu nedenle tedavi sırasında alınan anlık DRR'larda lezyon tam olarak görünmelidir (Accuray Inc, 2018).



Şekil 12. X-Sight akciğer izleme algoritması (Accuray Inc., 2018)

### 2.9.2.5. Precision Tedavi Planlama Sistemi Optimizasyonu

Precision, Cyberknife® tedavi cihazının sahip olduğu planlama sistemidir. Kullanıcı dostu ara yüze sahip olan bu sistem, BT'den alınan görüntüler üzerinde matematiksel dönüşümler yaparak sistem tarafından oluşturulan Hounsfield Unit (HU) değerini kullanarak ters planlama yöntemi ile planlama yapan sisteme sahiptir. Precision'da 2 grid çözünürlüğünde hesaplama opsiyonu ile düşük grid çözünürlüğü 64x64x64 piksel olmakla birlikte maksimum çözünürlük, kullanılan BT piksellerinin sayısı kadardır. Hedef boyutlarına göre optimize edilen ışın demetleri konformal olarak hedefe gönderilir. Konformite İndeks (CI), Homojenite İndeks (HI) Monitör Unit (MU) ve korunacak organ doz toleransları gibi birçok değişken algoritma tarafından değerlendirilip optimum plan oluşturur (Ding et al., 2018)

Tedavi yaklaşımı lezyon yeri ve büyüklüğü korunacak kritik organlar göz önüne alındığında farklı şekillerde oluşturulur. Cihazın sahip olduğu farklı kolimatör çeşitlerinden uygun olanı plan hesaplaması yapılmadan önce seçilir. Plan algoritması uygun kolimatör açıklıklarını otomatik olarak belirleyerek tedavi planını oluşturur. Cihazda küresel koordinatlarda tanımlı sabit noktalardan (node) ışın demetleri gönderilir. İntrakraniyel tedavide bu nodelar sanal bir yarıküre yüzeyindeyken,

ekstrakraniyel tedavi uygulamasında ise sanal bir elipsoidtir. Robotik kol sayesinde 6 eksenle hareket edebilen cihaz eş merkezli olmayan tedavi planı yapma olanağı sunar. Planlamada yoğunluk modeli BT’de kullanılan HU değerinin planlama sistemiyle aynı olacak şekilde belirlenir. Konturlama sekmesinde ise hastanın MR ve PET görüntüleri füzyon tekniği ile çakıştırma özelliği sayesinde farklı görüntüleme tetkikleri aynı anda kullanılarak planlama BT’sine doğru şekilde kontur çizilmesi sağlanır (Ding et al., 2018).

Sistemde sıralı optimizasyon algoritması kullanılır. Algoritma klinik olarak belirlenen dozların önem sırası verilerek ağırlıklandırılması ile çalışır (Ding et al., 2018). Öncelikle hedef hacmin alması gereken minimum ve maksimum dozlar sisteme girilir. Cihazın uygun doz dağılımını sağlamak için shell denilen hedef hacmi saran ve belli aralıklarla oluşturulan hedefler kullanılır. Bu hedefler ışınlanacak hacmin çevresindeki korunacak kritik organ yapıları da göz önüne alınarak şekillendirilebilir. Böylece hedefte maksimum doz sağlanırken sheller dışındaki yerlerde ani doz düşüşü elde edilir. Hedef hacim dozu sağlandıktan sonra çevre riskli organlar için gerekli tolerans değerleri göz önüne alınarak optimizasyon parametrelerine eklenir. Bu değerler kritik organın tolere edebileceği maksimum dozu aşmayacak şekilde olabileceği gibi belirlenmiş doz değerlerini alan hacimlerin minimum değerleri de olabilir. Korunacak organların doz toleransına göre ışın demetlerinin kritik organdan geçmesi, sadece çıkış yapması yada hiç geçmemesi gibi seçenekler algoritmaya dahil edilebilir. Burada amaç hedef hacimde doz düşüşü sağlamadan kritik yapıların korunabilmesidir. Hedef hacim ve kritik organlar için doz değerleri sağlandığında düşük doz değerindeki ışınların çıkarılması işlemi yapılır. Bu ışınlar plan doz değerini bozmayacak kadar düşük seviyededir. Ancak tedavi süresini ve MU değerini ciddi bir biçimde artırır. Tedavi dozunu bozmayacak şekilde ve makul bir tedavi süresi göz önüne alınarak ışın azaltılması yapıldıktan sonra plan hesaplaması tekrar yüksek çözünürlükte yapılır. Böylece hasta üzerinde alınan her bir doz görülebilir ve herhangi bir hata olasılığı ortadan kalkar.

Cyberknife®’ta ÇYK ile tedavi planlaması yapılırken Precision TPS’ten önce kullanılan Multiplan planlama sisteminde MLC ile tedavi sadece FSPB algoritması ile yapılmaktaydı (Kawata et al., 2020) . FSPB algoritmasında, birincil foton bileşeninin akışları, merkez dışı oran (OCR), doku-fantom oranı (TPR) ve çıktı faktörü (OPF) gibi

ölçülen verilerden elde edilmektedir. Ek olarak, eksen dışı yön boyunca saçılan radyasyon bileşenine katkıyı dikkate almak için iki boyutlu çekirdek modelleri oluşturulmuştur. FSPB algoritması, akışları ve çekirdekleri birleştirerek doz hesaplamaları gerçekleştirir. Bu algoritma sadece akıcılık için yoğunluk düzeltmesi yaptığından, homojen olmayan bölgelerde hesaplanan dozun doğruluğu yetersizdir (Jeleń, Söhn, & Alber 2005). Yakın zamanda Cyberknife® lateral düzeltmeli FSPB+ ve Monte Carlo algoritmalarını içeren planlama algoritmalarını geliştirmiştir ve Accuray TPS olarak kullanıma sunmuştur. FSPB + algoritması, akıcılık için yoğunluk düzeltmesine ek olarak, eksen dışı yön boyunca saçılan radyasyon bileşenine katkıda bulunan çekirdek için yoğunluk düzeltmesi gerçekleştirebilir (Accuray Inc, 2018). Genel olarak, MC algoritması, fotonların ve elektronların madde ile etkileşimlerini fiziksel ilkelere dayalı olarak simüle ettiği için en doğru doz hesaplama algoritmasıdır. Bu algoritma, çeşitli malzemeleri elektron taşıma hesaplamaları için değişken yoğunluklu suya eşdeğer olarak kabul eden bir voksel modeli kullanır (Li et al., 2000).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

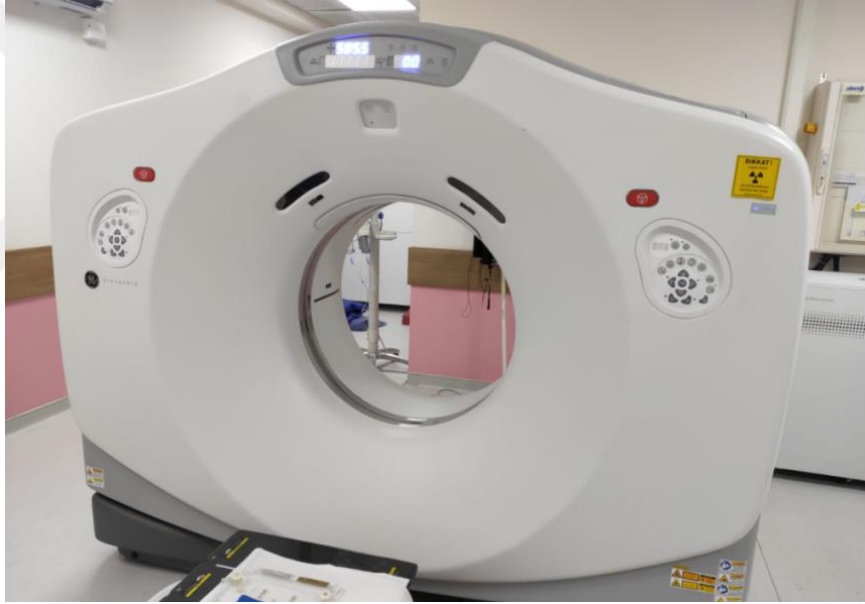
#### 3.1. Gereç

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler aşağıda belirtilmiştir.

- General Electirc Discovery RT BT Simülatör Ünitesi
- Monaco5.1 tedavi planlama sistemi
- Accuray Precision 2.0.0.1 tedavi planlama sistemi
- SPSS veri analiz programı

### 3.1.1. General Electric Discovery RT BT Simülator Ünitesi

General Electric Discovery RT BT simülator ünitesi 0,625 mm'ye kadar ince kesit aralığına sahip MicroVoxel teknolojisi kullanarak 2D ve 3D görüntüler sunan bir cihazdır. Akıllı metal artefaktı azaltma özelliği ile vücutta bulunan implatların artefaktlarını en aza indirir. Solunun hareketine bağlı olarak hareket eden tümörlerin görüntülenebilmesi için herhangi harici bir cihaza gerek kalmadan Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4DBT) görüntüsü sağlar. 4DBT ile her biri akciğer tümörünün solunum döngüsünün farklı bir aşamasında konumlandırıldığı bir dizi CT planlama taraması oluşturur. Hedef hacim, her taramada ana hatlarıyla belirtilir ve solunum sırasında tümörün en üst ve alt konumlarını hesaba katan bir kompozit hedef hacim oluşturulur (Murray, & Robinson, 2011).



Şekil 13. General Electric Discovery RT BT Simülator Ünitesi

### 3.1.2. Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi

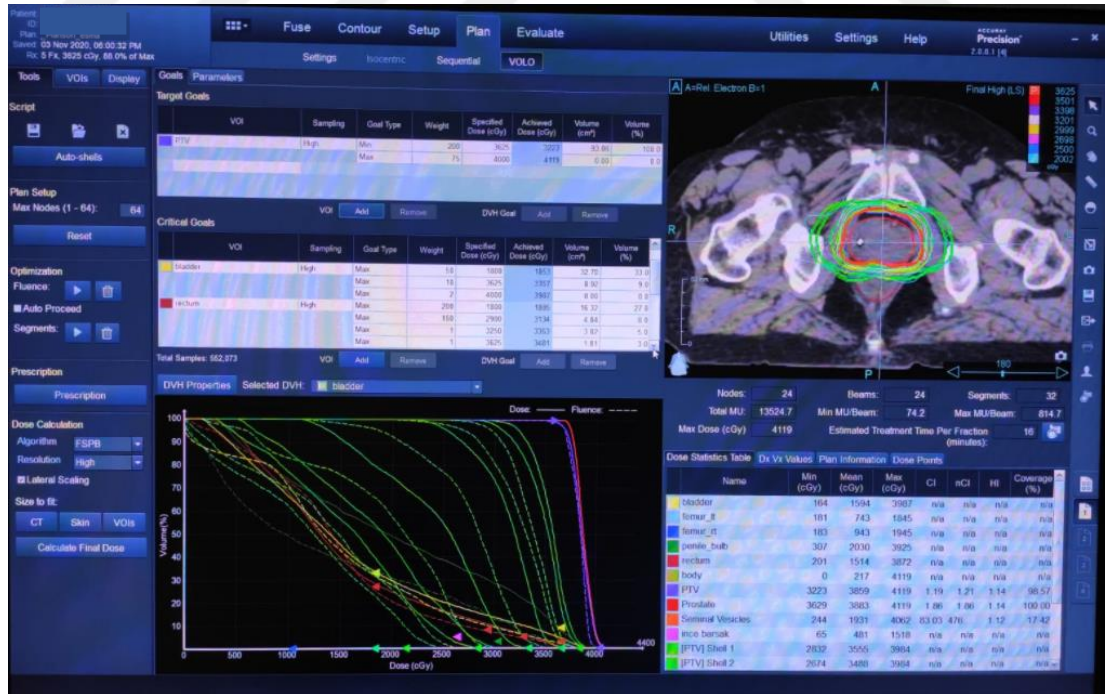
Monaco TPS, 3BKRT, YART (Step and Shoot, Sliding Windows) , VMAT tedavi planlamalarını destekleyen tedavi planlama sistemidir. Yazılımında 6 ve 15 MV enerji seçenekleri mevcuttur. Ters planlama sistemi ile tedavi planları simüle edilirken hesaplama yöntemi olarak Monte Carlo algoritması kullanılmaktadır. Sistemde hedef hacim ve kritik organlar tanımlanarak planlar oluşturulur. Burada hedef hacmin uygun dozu alması sağlanırken kritik organlar maksimum doz toleransı altında tutulur. İki aşamalı planlama yapan sistemde ilk aşamada doz yoğunluğu haritası oluşturulur. Bu aşamada Doz-Volüm Histogramında (DVH) istenilen değerler sağlandıysa ikinci aşamaya geçilir. Bu aşamada segmentler oluşturularak plan tamamlanır.



Şekil 14. Monaco 5.1 Tedavi planlama sistemi

### 3.1.3. Accuray Precision 2.0.0.1 Tedavi Planlama Sistemi

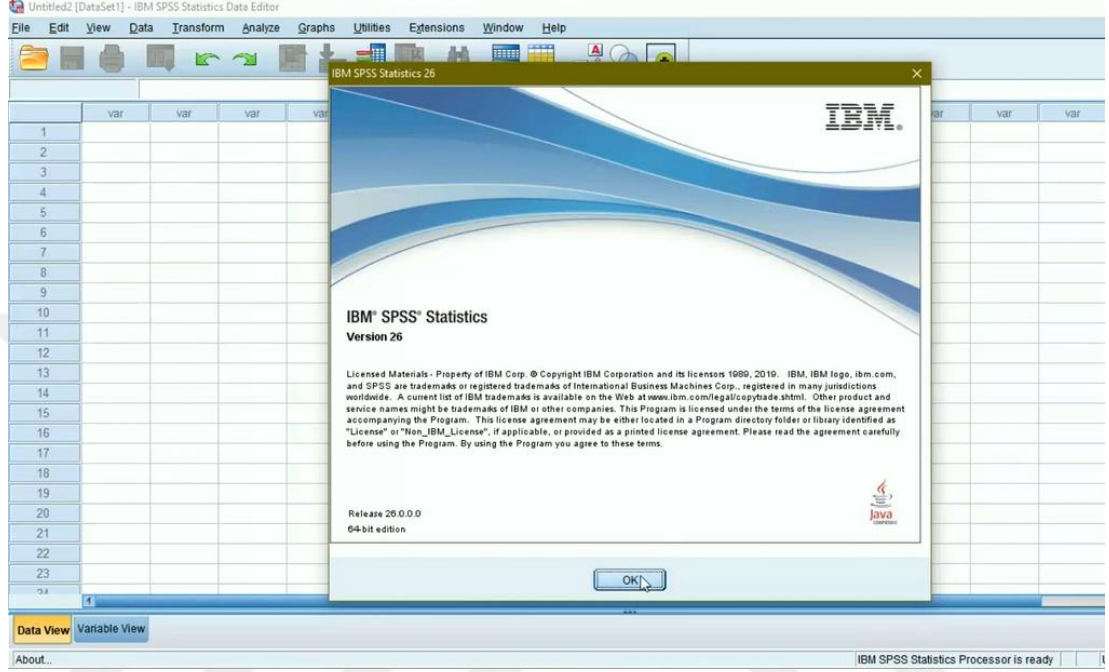
Cyberknife® tedavi cihazının tedavi planlama sistemi olan Accuray Precision TPS ters planlama özelliğine sahiptir. Sistemde sadece 6MV foton enerjisi yüklüdür. Farklı görüntüleme teknikleri (MR, PET, BT) üst üste getirilerek füzyon yapabilmek ve bu füzyon görüntü üzerinde hedef hacim ve organ konturları çizilebilme imkanı sağlar. Tedaviye uygun sabit açıklıklı veya değiştirilebilir açıklıklı kolimatör seçimi yapabilmek imkanı sunar. ÇYK tabanlı tedavi seçeneğinde Monte Carlo ve Finite Size Pencil Beam (FSPB+) algoritmaları kullanarak çalışır. Sıralı optimizasyon yöntemi ile klinik olarak belirlenen dozlara önem sırası verme imkanı ve hedefte maksimum dozu ve çevresinde minimum dozu görebilmek için shells oluşturup bu sayede ani doz düşüşleri görmeyi sağlayan bir sistemdir. Kritik organlar için ışının bölgeden geçmesi, sınırlı geçmesi yada hiç geçmemesi gibi seçenekleri mevcuttur. DVH üzerinde hedef hacim ve riskli organların istenilen doz değerlerine ulaşılmaya çalışılır. Doz sağlandığında hedef doz değerini bozmadan düşük dozdaki ışınlar çıkarılarak tedavi süresi ve toplam MU değerleri azaltılabilir. Hesaplama tamamlandığında grid boyutu yüksek çözünürlükte olacak şekilde tekrar son doz hesaplaması yapılır.



Şekil 15. Accuray Precision 2.0.0.1 Tedavi Planlama Sistemi

### 3.1.4. SPSS Veri Analiz Programı

Bu çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilebilmesi için IBM SPSS 26.0 (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi) veri analiz programı kullanılmıştır. Uygun istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak verilerle ilgili analizler yapılmıştır.



Şekil 16. IBM SPSS 26.0 veri analiz programı

### 3.2. Yöntem

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda daha önce radyasyon tedavisi görmüş 9 erkek hastaya ait BT görüntüleri retrospektif olarak kullanılmıştır. Bu BT görüntüleri üzerine dozimetrik karşılaştırma yapabilmek amacıyla yeniden plan yapılmıştır. Hedef hacim ve korunacak organlar için konturlar uzman radyasyon onkoloğu tarafından oluşturulmuştur. Her iki planlama yönteminde de herhangi bir değişiklik yapılmadan aynı konturlar kullanılmıştır. Hedef hacim olarak belirlenen GTV üzerine 2 mm marj verilerek PTV oluşturulmuştur. Tedavi planlaması için fraksiyon ve riskli organlardaki doz sınırlamalarında UCLA'nin belirlediği prostat için SBRT protokolü kullanılmıştır. Her hastaya 36,25 Gy doz 5 fraksiyonda, fraksiyon başına 7,25 Gy olacak şekilde verilmiştir. Reçete edilen dozun %100'ünü alan hedef hacmin minimum %95 ve üzerinde olması, maksimum dozun %120'yi geçmemesi hedeflenmiştir. Ayrıca CI, HI

ve toplam MU değerleri ile rektum, mesane, sağ ve sol femur başları kritik organlar olarak belirlenmiştir. Rektum için  $V_{50\%}<50$ ,  $V_{80\%}<20$ ,  $V_{90\%}<10$ ,  $V_{100\%}<5$  mesane için  $V_{50\%}<40$ ,  $V_{100\%}<10$ ,  $V_{110\%}=0$  ayrıca femur başı dozları için  $10cc<30$  Gy dozlarına bakılmıştır.

### 3.2.1. VMAT Planlarının Oluşturulması

Tüm VMAT planları Monaco TPS kullanılarak yapıldı. Her hasta için fraksiyon sayısı ve doz değeri girildi. VMAT planları yapılırken tüm hastalar için 180 dereceden başlayacak şekilde 3 tam ark ve 6MV'lik foton enerjisi kullanıldı. Grid aralığı 0,3 cm olarak belirlendi.

### 3.2.2. Cyberknife® Planlarının Oluşturulması

Tüm Cyberknife® planları Precision TPS'de 6 MV foton enerjisi ile yapıldı. Fraksiyon sayısı belirlendikten sonra fiducial izleme sistemi seçilerek fiducial işaretleyiciler sisteme tanıtıldı. Planlama menüsünde ÇYK kolimatör seçilerek maksimum node sayısı ve maksimum MU değerleri belirlendi. Hedef hacim için kritik organlardan kaçarak shelller oluşturuldu. FSPB algoritması ile planlar yüksek çözünürlükte yapıldı.

### 3.2.3. DVH Kullanılarak Hasta Planlarının Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında primer prostat kanserli 9 hastanın VMAT ve Cyberknife® SBRT tedavi planlarının dozimetrik karşılaştırılması yapılmıştır. Monaco ve Precision TPS'lerdeki DVH'lar kullanılarak Hedef hacim için HI ve CI değerleri hesaplanmıştır.

CI (Konformite İndeks) Reçete edilen doz dağılım hacminin hedef hacmin boyutuna ve şekline ne kadar iyi uyduğunun ölçüsüdür (Paddick, 2000). Reçetelendirilmiş izodoz hacminin (PIV), tümör hacmine (TV) oranı ile bulunur. İyi bir planda CI'nın 1 olması beklenir (Nakamura et al., 2001)

$$CI = \frac{PIV}{TV}$$

HI (Homojenite İndeks) hedef içerisindeki maksimum dozun ( $D_{max}$ ) reçetelendirilmiş doza ( $D_p$ ) oranı şeklinde ifade edilir. HI'nın 1'e yakın olması dozun homojen dağıldığını gösterir.

$$HI = \frac{D_{max}}{D_p}$$

Hedef hacmin dozu  $V_{100\%} \geq 95\%$  olmak üzere rektum için  $V_{50\%} < 50$ ,  $V_{80\%} < 20$ ,  $V_{90\%} < 10$ ,  $V_{100\%} < 5$ , mesane için  $V_{50\%} < 40$ ,  $V_{100\%} < 10$ ,  $V_{110\%} = 0$  ayrıca sağ ve sol femur başları için  $10\text{cc} < 30$  Gy doz değerleri karşılaştırılmıştır.

#### **3.2.4. İstatistiksel Analiz**

Prostat kanseri tanılı 9 hastanın 2 farklı teknik ile yapılan planlarının dozimetrik karşılaştırılmasında SPSS V.26 kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan verilere Bağımsız T testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan verilere ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Bu çalışmada Bağımsız T testi ve Mann Whitney U testi için kurulan hipotez için kurulan hipotez:

$H_0$ =İki cihaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

$H_1$ =İki cihaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0.05$ ).

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda radyoterapi tedavisi görmüş 9 prostat kanseri tanı hastanın sistemdeki mevcut BT görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilerek iki farklı teknik için tedavi planları oluşturulmuştur. Plan sonuçları hedef hacim, riskli organlar CI, HI, ve MU değerleri için değerlendirilmiştir.

### 4.1. PTV İçin $V_{100\%}$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

Prostat kanseri tanı 9 hasta için 2 farklı tedavi planlama tekniğinde reçete edilen 36,25 Gy'lik doz için  $V_{100\%} \geq 95\%$  değerine ait sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: PTV'ye ait  $V_{100\%} \geq 95\%$  değerleri

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	97,03	96,8
2	97,55	96,8
3	96,16	96,5
4	98,72	96,7
5	99,29	97,6
6	97,96	97,8
7	97,31	96,2
8	96,39	98,2
9	99,16	98

Tablo 2: PTV'ye ait  $V_{100\%} \geq 95\%$  den elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	97,73	97,17778
Standart Sapma	1,14405	0,725909
Medyan	97,55	96,8
Minimum	96,16	96,2
Maksimum	99,29	98,2

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun bulunmuş ve Bağımsız T testi uygulanmıştır. Bağımsız T testinde Levene's Test for Equality of Variances değerine bakılmış bulunan p değeri Tablo 3'de verilmiştir.  $p > 0,005$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 3: PTV'nin  $V_{100\%} \geq 95\%$  ait yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,239145

#### 4.2. Rektum İçin Elde Edilen Veriler ve İstatistiksel Sonuçları

Rektum için reçete edilen dozda  $V_{50\%} < \%50$ ,  $V_{80\%} < \%20$ ,  $V_{90\%} < \%10$ ,  $V_{100\%} < \%5$  değerleri karşılaştırılacaktır.

##### 4.2.1. Rektum İçin $V_{50\%} < \%50$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

Reçete edilen 36,25 Gy'lik dozun %50'sinin (18,12 Gy) rektum % hacmine denk gelen değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Rektuma ait 18,12 Gy alan % hacim değerleri

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	28,11	26,9
2	21,69	23,3
3	23,4	30,2
4	25,15	25,6
5	33,73	29,3
6	26,77	28,9
7	29,78	28
8	36,25	28,1
9	29,08	27,8

Tablo 5: Rektuma ait 18,12 Gy alan % hacim değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	28,21778	27,56667
Standart Sapma	4,682774	2,084466
Medyan	28,11	28
Minimum	21,69	23,3
Maksimum	36,25	30,2

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun bulunmuş ve Bağımsız T testi uygulanmıştır. Bağımsız T testinde Levene's Test for Equality of Variances değerine bakılmış bulunan p değeri Tablo 6'da verilmiştir.  $p > 0,005$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 6: Rektuma ait 18,12 Gy alan % hacim için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,708155

#### 4.2.2. Rektum İçin $V_{80\% < 20}$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

Reçete edilen 36,25 Gy'lik dozun %80'inin (29 Gy) rektum % hacmine denk gelen değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Rektuma ait 29 Gy alan % hacim değerleri

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	8,27	10,6
2	7,16	10,7
3	7,3	11,2
4	12,04	13,2
5	14,44	13,4
6	10,41	13,7
7	13,54	13,4
8	12,5	11,8
9	11,51	12,1

Tablo 8: Rektuma ait 29 Gy alan % hacim değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	10,79667	12,23333
Standart Sapma	2,686573	1,229837
Medyan	11,51	12,1
Minimum	7,16	10,6
Maksimum	14,44	13,7

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun bulunmuş ve Bağımsız T testi uygulanmıştır. Bağımsız T testinde Levene's Test for Equality of Variances değerine bakılmış bulunan p değeri Tablo 9'da verilmiştir.  $p > 0,005$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 9: Rektuma ait 29 Gy alan % hacim için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,172087

#### 4.2.3. Rektum İçin $V_{90\% < 10}$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

Reçete edilen 36,25Gy'lik dozun %90'ının (32,62Gy) rektum % hacmine denk gelen değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Rektuma ait 32,62 Gy alan % hacim değerleri

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	4,4	5,5
2	4,1	6,9
3	4,15	7,1
4	8,09	8,4
5	9,9	9
6	5,78	7,9
7	9,08	8,7
8	7,13	6,9
9	7,45	7,2

Tablo 11: Rektuma ait 32,62Gy alan % hacim değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	6,675556	7,511111
Standart Sapma	2,178802	1,097092
Medyan	7,13	7,2
Minimum	4,1	5,5
Maksimum	9,9	9

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun bulunmuş ve Bağımsız T testi uygulanmıştır. Bağımsız T testinde Levene's Test for Equality of Variances değerine bakılmış bulunan p değeri Tablo 12'de verilmiştir.  $p > 0,005$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 12: Rektuma ait 32,62Gy alan % hacim için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,324738

#### 4.2.4. Rektum İçin $V_{100\%} < 5\%$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

Reçete edilen 36,25 Gy'lik dozun %100'ünün (36,25 Gy) rektum % hacmine denk gelen değerleri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13: Rektuma ait 36,25 Gy alan % hacim değerleri

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	1,19	0,4
2	1,28	2,5
3	1,15	1,8
4	4,16	2,3
5	4,8	3,9
6	0,54	0,8
7	3,87	2,8
8	1,01	1,5
9	3,05	1,7

Tablo 14: Rektuma ait 36,25Gy alan % hacim değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	2,338889	1,966667
Standart Sapma	1,623272	1,058301
Medyan	1,28	1,8
Minimum	0,54	0,4
Maksimum	4,8	3,9

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun bulunmuş ve Bağımsız T testi uygulanmıştır. Bağımsız T testinde Levene's Test for Equality of Variances değerine bakılmış bulunan p değeri Tablo 15'de verilmiştir.  $p>0,005$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 15: Rektuma ait 36,25Gy alan % hacim için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,573746

#### 4.3. Mesane İçin Elde Edilen Veriler ve İstatistiksel Sonuçları

Mesane için reçete edilen dozda  $V_{50\%}<40$ ,  $V_{100\%}<10$ ,  $V_{110\%}=0$  değerleri karşılaştırılacaktır.

##### 4.3.1. Mesane İçin $V_{50\%}<40$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

Reçete edilen 36,25 Gy'lik dozun %50'sinin (18,12 Gy) mesane % hacmine denk gelen değerleri Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16: Mesaneyeye ait 18,12 Gy alan % hacim değerleri

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	34,58	32,2
2	35,83	34,9
3	38,91	39,3
4	19,52	20,4
5	36,84	29
6	9,26	10,3
7	37,91	34,2
8	6,06	5,7
9	19,26	16,5

Tablo 17: Mesaneyeye ait 18,12Gy alan % hacim değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	26,46333	24,72222
Standart Sapma	13,03641	11,91782
Medyan	34,58	29
Minimum	6,06	5,7
Maksimum	38,91	39,3

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılım göstermemiştir. Bu nedenle Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Mann Whitney U testinde Test sonucunda bakılmış bulunan p değeri Tablo 18’de verilmiştir.  $p > 0,005$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 18: Mesaneyeye ait 18,12Gy alan % hacim için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,604813

#### 4.3.2. Mesane İçin $V_{100\% < 10}$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

Reçete edilen 36,25 Gy’lik dozun %100’ünün (36,25 Gy) mesane % hacmine denk gelen değerleri Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19: Mesaneye ait 36,25 Gy alan % hacim değerleri

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	4,34	3,9
2	3,54	3,6
3	4,89	5,9
4	3,92	2,8
5	8,57	8,4
6	0,73	0,9
7	9,09	7,1
8	0,58	0,5
9	2,59	2,5

Tablo 20: Mesaneye ait 36,25Gy alan % hacim değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	4,25	3,955556
Standart Sapma	2,994445	2,699125
Medyan	3,92	3,6
Minimum	0,58	0,5
Maksimum	9,09	8,4

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun bulunmuş ve Bağımsız T testi uygulanmıştır. Bağımsız T testinde Levene's Test for Equality of Variances değerine bakılmış bulunan p değeri Tablo 21'de verilmiştir.  $p > 0,005$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 21: Mesaneye ait 36,25Gy alan % hacim için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,829331

#### 4.3.3. Mesane İçin $V_{110\%}=0$ Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

Reçete edilen 36,25 Gy'lik dozun %110'unun (39,87Gy) mesane % hacmine denk gelen değerleri her iki teknikte de 0 çıkmıştır. Bu nedenle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

#### 4.4. Femur Başları İçin Elde Edilen Veriler ve İstatistiksel Sonuçları

Sağ ve sol femur başları için reçete edilen dozda 10cc<30 Gy değerleri karşılaştırılacaktır.

##### 4.4.1. Sağ Femur İçin 10cc<30 Gy Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

Sağ femurun 10cc'ye denk gelen hacminin aldığı doz değerleri Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22: Sağ femura ait 10 cc'nin aldığı doz değerleri (Gy)

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	11,34	12,50
2	10,81	10,94
3	10,47	13,27
4	10,42	13,22
5	11,48	9,07
6	11,04	11,59
7	10,71	10,18
8	10,62	9,25
9	10,58	10,67

Tablo 23: Sağ femura ait 10 cc'nin aldığı doz değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	10,83	11,18
Standart Sapma	0,37	1,57
Medyan	10,71	10,94
Minimum	10,42	9,07
Maksimum	11,48	13,27

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun bulunmuş ve Bağımsız T testi uygulanmıştır. Bağımsız T testinde Levene's Test for Equality of Variances değerine bakılmış bulunan p değeri Tablo 24'te verilmiştir.  $p>0,005$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 24: Sağ femura ait 10 cc'nin aldığı doz değerleri için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,526041

#### 4.4.2. Sol Femur İçin 10cc<30 Gy Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

Sol femurun 10cc'ye denk gelen hacminin aldığı doz değerleri Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 25: Sol femura ait 10 cc'nin aldığı doz değerleri (Gy)

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	11,39	11,57
2	10,85	11,29
3	10,46	12,97
4	10,21	13,01
5	11,54	11,02
6	11,12	10,72
7	8,56	10,26
8	9,53	9,19
9	10,48	10,92

Tablo 26: Sol femura ait 10 cc'nin aldığı doz değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	10,46	11,21
Standart Sapma	0,94	1,21
Medyan	10,48	11,02
Minimum	8,56	9,19
Maksimum	11,54	13,01

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun bulunmuş ve Bağımsız T testi uygulanmıştır. Bağımsız T testinde Levene's Test for Equality of Variances değerine bakılmış bulunan p değeri Tablo 27'de verilmiştir.  $p > 0,005$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 27: Sol femura ait 10 cc'nin aldığı doz değerleri için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,160597

#### 4.5. MU Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

MU değerleri her iki cihaz için Tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28: MU değerleri

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	18618	15169
2	19688	14143
3	15744	13273
4	12913	14326
5	15092	14662
6	14387	18610
7	14312	15039
8	12483	17339
9	17199	17623

Tablo 29: MU değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	15603,94	15575,97
Standart Sapma	2467,835	1827,33
Medyan	15092,3	15038,7
Minimum	12482,7	13273
Maksimum	19687,85	18610

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun bulunmuş ve Bağımsız T testi uygulanmıştır. Bağımsız T testinde Levene's Test for Equality of Variances değerine bakılmış bulunan p değeri Tablo 30'da verilmiştir.  $p > 0,005$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 30: MU değerleri için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,160597

#### 4.6. CI Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

CI değerleri her iki cihaz için Tablo 31’de verilmiştir.

Tablo 31: CI değerleri

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	0,8	1,15
2	0,91	1,16
3	0,88	1,17
4	0,79	1,12
5	0,84	1,12
6	0,89	1,16
7	0,88	1,14
8	0,87	1,18
9	0,81	1,18

Tablo 32: CI değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	0,852222	1,153333
Standart Sapma	0,043525	0,022913
Medyan	0,87	1,16
Minimum	0,79	1,12
Maksimum	0,91	1,18

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun bulunmuş ve Bağımsız T testi uygulanmıştır. Bağımsız T testinde Levene’s Test for Equality of Variances değerine bakılmış bulunan p değeri Tablo 33’de verilmiştir.  $p=0,00$  çıktığı için iki teknik arasında anlamlı fark vardır. Karşılaştırmada Cyberknife® VMAT’a göre daha iyi sonuç vermiştir.

Tablo 33: CI değerleri için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,00

#### 4.7. HI Değerleri ve İstatistiksel Sonuçları

HI değerleri her iki cihaz için Tablo 34’te verilmiştir.

Tablo 34: HI değerleri

Hasta No	VMAT	Cyberknife
1	1,06	1,14
2	1,06	1,14
3	1,06	1,14
4	1,06	1,14
5	1,06	1,14
6	1,05	1,13
7	1,06	1,16
8	1,05	1,13
9	1,05	1,13

Tablo 35: HI değerlerinden elde edilen istatistiksel sonuçlar

	VMAT	Cyberknife
Ortalama	1,056667	1,138889
Standart Sapma	0,005	0,00928
Medyan	1,06	1,14
Minimum	1,05	1,13
Maksimum	1,06	1,16

İki tekniğin karşılaştırılmasında veriler normal dağılım göstermemiştir. Bu nedenle Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Mann Whitney U testinde Test sonucunda bakılmış bulunan p değeri Tablo 36’da verilmiştir.  $p=0,00$  çıktığı için iki

teknik arasında anlamlı fark vardır. Karşılaştırmada VMAT Cyberknife®'a göre daha iyi sonuç vermiştir.

Tablo 36: CI değerleri için yapılan karşılaştırmanın istatistiksel sonuçları

Karşılaştırılan teknik	p-değeri
VMAT ile Cyberknife	0,00

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Radyoterapide amaç hedef hacme maksimum dozu verirken çevre doku ve organların aldığı dozu minimumda tutmaktır. Son yıllarda gelişen teknoloji ve artan görüntüleme teknikleri sayesinde hedef hacmin ve riskli organların detaylı anatomisi ayrıntılı şekilde görülebilmektedir. Bu sayede küçük hedef hacimlere noktasal tedaviler uygulanmaktadır. SBRT az fraksiyon sayısında yüksek dozları küçük hedef hacimlere vermeyi hedefler. SBRT yapılabilen farklı yöntemlerin ortaya çıkması ile birlikte hangi yöntemin seçileceği düşüncesi önemli hale gelmiştir. Böylece farklı planlama sistemlerinde yapılan tedavi planları arasında karşılaştırma yapan araştırmalar uygulamaların doğruluğunu ve verimliliğini doğrular düzeydedir.

Primeri prostat kanseri olan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda SBRT uygulanmaktadır. Bu çalışmada prostat kanseri tanılı 9 erkek hasta için VMAT ve Cyberknife® robotik radyocerrahi tedavi yöntemleri kullanılarak retrospektif olarak elde edilen BT görüntüleri kullanılarak tedavi planları yapılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel analiz yöntemleri ile dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Her iki TPS’de uzman radyasyon onkoloğu tarafından çizilen hedef hacim ve riskli organ konturları birebir aynı olarak plan yapılmıştır. Her plan için tüm parametreler aynı şekilde bırakılmış ve planlar tek bir fizikçi tarafından yapılmıştır. Karşılatılma için kullanılan riskli organ parametreleri UCLA tarafından belirlenmiş olan prostat SBRT protokolüne göre elde edilmiştir. Her planda 36,25 Gy doz 5 fraksiyonda, fraksiyon başına 7,25 Gy olacak şekilde verilmiştir. Hedef hacmin dozu  $V_{100\%} \geq 95\%$  olmak üzere rektum için  $V_{50\%} < 50$ ,  $V_{80\%} < 20$ ,  $V_{90\%} < 10$ ,  $V_{100\%} < 5$ , mesane için  $V_{50\%} < 40$ ,  $V_{100\%} < 10$ ,  $V_{110\%} = 0$  ayrıca sağ ve sol femur başları için 10cc < 30 Gy doz değerleri karşılaştırılmıştır.

Birçok farklı kanser tipinden farklı olarak prostat kanser hücrelerinin  $\alpha/\beta$  oranının düşük olması sebebiyle prostat kanseri tedavisinde ultrahipofraksiyonasyon uygulamasında etkili sonuçlar elde edilmiştir. Miralbell ve diğerleri (2012) yaptıkları çalışmada 5969 prostat kanserli hastanın sonuçlarını değerlendirerek, düşük, orta, yüksek riskli prostat kanserleri için  $\alpha/\beta$  oranlarını sırasıyla 1,3 1,6 ve 1,8 olarak hesaplamışlardır. Bu değerler için prostat kanserinin sınırlı fraksiyonlarda verilen

yüksek dozlara daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Fowler et al., 2001; Wang et al., 2003). Buradan yola çıkılarak, coplanar lineer akselaratör veya non-coplanar robotik tabanlı radyoterapide, SBRT'nin etkinliğini araştıran pek çok araştırma ortaya konmuştur. SBRT konsorsiyumunda, medyan 36,25Gy (35–40Gy) / 4-5 fraksiyon non-coplanar robotik SBRT uygulanmış 1100 prostat kanseri tanılı hasta sonucu bildirilmiştir. Medyan 3 yıllık takipli, 5 yıllık biyokimyasal relapsız sağkalım (bRFS) düşük, orta ve yüksek riskli hastalar için sırasıyla %95, %84 ve %81 olarak ortaya konmuştur (King et al., 2013). Uzun dönem takip ile tedavi sonrası görülen benign PSA sıçramalarının (PSAs) nüksten ayırt edilebilmesi ile, bRFS'in düşük riskte %99, orta riskte %93 olduğu anlaşılmıştır (Loblaw et al., 2013). Düşük  $\alpha/\beta$  oranına sahip dokular yüksek  $\alpha/\beta$  oranına sahip dokulara göre fraksiyonasyona daha fazla duyarlıdır.  $\alpha/\beta$  oranı yaklaşık 3 ve altı olan dokular genellikle geç cevap veren dokular olarak kabul edilir. Prostat kanseri hücrelerinin, radyasyonun geç yan etkilerinin en fazla görüldüğü rektum ve mesane mukozasından daha düşük  $\alpha/\beta$  oranına sahip olması da genitoüriner (GÜS) ve gastrointestinal (GES) toksisite açısından ultrahipofraksiyone rejimin kullanımında önemlidir. King (2011) yaptığı çalışmada 36,25 Gy/ 5 fraksiyon olacak şekilde faz II çalışmasını 69 hasta ile tamamladığını bildirmiştir. Çalışmasında hasta verilerini ilk 5 yıl için analiz ederek geç dönem GÜS ve GES toksiste oranlarını nispeten düşük ve konvansiyonel fraksiyone yöntemle karşılaştırılabilir seviyede bulmuştur. Ayrıca yaşam kalitesi yönünden sonuçları da karşılaştırılabilir seviyede bulmuştur. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ve European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)'nin belirlediği toksiste kriterleri ve derecelendirmeleri radyoterapide riskli organlar için akut ve geç etkiler açısından dikkate alınır. Verilen organ doz toleransları aşıldığında, hayatı tehdit edebilecek düzeyde organ yetmezliğine yol açan, acil cerrahi müdahale gerektiren durumlara ve ölümlere yol açabilir. Hasta profiline göre kolon ve rektumda genellikle tedaviden 6-18 ay sonra ağrısız rektal kanama, ülserasyon, rektal striktürlere bağlı daralma görülebilir. Mesanede ise kısa aralıklarla idrara çıkma, mesaneden idrar akışını kontrol edememe, idrar yollarında az veya şiddetli ağrı görülebilir.

Çalışmada PTV'nin reçete edilen dozu aldığı % hacimlere bakıldığında her iki yöntemde tedaviye uygun doz sağlanmıştır. Ancak iki yöntem arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunamamıştır. VMAT için reçete edilen

dozu alan hacim ortalama %97,73 iken bu değer Cyberknife® için ortalama %97,178 çıkmıştır. PTV'nin reçete edilen dozun minimum %95'ini alması amaçlandığı için her iki sonuç tedaviye uygundur.

Rektumun aldığı dozların hacimsel yüzdelere bakıldığında her iki yöntemde de rektumun oldukça iyi korunduğu sonucuna varılmıştır. Ancak iki yöntem arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Rektum için reçete edilen dozun %50, %80, %90 ve %100'ünün rektum hacim yüzdesine bakılmıştır.

Rektum için reçete edilen dozun %50'si (18,12 Gy) rektum hacminin %50'sini geçmemelidir. 18,12 Gy'lik doz için yüzde hacim değeri her iki yöntem için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. VMAT için ortalama değer %28,22, Cyberknife® için ise ortalama değer %27,6 olarak bulunmuştur. Rektum için reçete edilen dozun %80'i (29 Gy) rektum hacminin %20'sini geçmemelidir. 29 Gy'lik doz için yüzde hacim değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamamıştır. VMAT için ortalama değer %10,8 ve Cyberknife® için ortalama değer %12,2 olarak bulunmuştur. Rektum için reçete edilen dozun %90'ı (32,62 Gy) rektum hacminin %10'unu geçmemelidir. 32,62 Gy'lik doz için yüzde hacim değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. VMAT için ortalama değer %6,7 bulunurken, Cyberknife® için %7,5 bulunmuştur. Rektum için reçete edilen dozun %100'ü (36,25 Gy) rektum hacminin %5'ini geçmemelidir. Değerler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamamıştır. VMAT için ortalama değer %2,3 bulunurken, Cyberknife® için %2,0 olarak bulunmuştur. Her iki yöntem için bulunan ortalama değerlere bakıldığında bu değerler, prostat kanseri tedavisi için kullanılan SBRT protokolüne bakıldığında oldukça düşük seviyededir.

Mesane için reçete edilen dozların aldığı değerlere bakıldığında yine SBRT protokollerine uygun olacak şekilde düşük sonuçlar elde edilmiştir. Mesane için reçete edilen dozun %50, %100 ve %110'unun mesane hacim yüzdesine bakılmıştır. İki yöntem için istatistiksel karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Mesane için reçete edilen dozun %50'si (18,12 Gy) mesane hacminin %40'ını geçmemelidir. 18,12 Gy'lik doz için yüzde hacim değeri her iki yöntem için karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. VMAT için ortalama değer %26,5, Cyberknife® için ise ortalama değer %24,7 olarak bulunmuştur. Ancak VMAT için minimum değer %6,06 maksimum değer ise %38,91 aynı şekilde Cyberknife® için

minimum değer %5,7 ve maksimum değer %39,3'tür. Hastalar arasında bu denli büyük doz farklılıklarının olmasının sebebi PTV hacminin mesane duvarına çok yakın olması veya mesane hacminin hastadan hastaya değişebilmesi olarak açıklanabilir. Ancak her iki durumda da elde edilen değerlerin organ toleransından düşük tutulması sağlanmıştır. Mesanede reçete edilen dozun %100'ü (36,25 Gy) mesane hacminin %10'unu geçmemelidir. 36,25 Gy'lik değerlere bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. VMAT için ortalama değer %4,3 Cyberknife® için ortalama değer %4,0 bulunmuştur. Mesane için reçete edilen dozun %110 'u (39,87 Gy) mesane hacminde bulunmamalıdır. Her iki yöntemde de mesanenin 39,87 Gy alan yüzde hacmi sıfır çıkmıştır.

Femur başları için organ toleransı 30 Gy alan hacminin 10 cc'den düşük tutulmasıdır. İki yöntem karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.

Sağ femur başı için 10 cc'ye denk gelen ortalama doz VMAT için 10,83 Gy Cyberknife® için 11,18 Gy olarak bulunmuştur. Sol femur başı için 10 cc'ye denk gelen ortalama doz VMAT için 10,46 Gy Cyberknife® için 11,22 Gy olarak bulunmuştur. Her iki yöntemde de femur başlarının aldığı dozlar kritik organ dozunun çok altındadır.

Her iki yöntem için toplam MU değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. VMAT için ortalama MU değeri 15604 MU/min Cyberknife® için ise 15576 MU/min olarak bulunmuştur. MU değerlerinin her iki yöntemde de yüksek çıkmasının sebebi olarak VMAT planlarında 3 ark kullanılması ve Cyberknife® planlarında maksimum nod sayısına izin verilmiş olması olabilir.

CI değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde  $p=0,00$  bulunmuştur.  $p$  değeri 0,05'ten küçük olduğu için bu durumda iki yöntem arasında anlamlı farklılık vardır. İdeal bir planda CI değerinin 1 olması beklenir. Eğer CI değeri 1'den küçük ise reçete edilen dozun hedef hacim tarafından yeterince kapsanmadığı, CI değeri 1'den büyükse hedef hacim çevresinin de yüksek doza maruz kaldığı anlamına gelir. VMAT için ortalama CI değeri 0,852 bulunurken Cyberknife® için bu değer 1,153 bulunmuştur. Tablo 31 incelendiğinde VMAT tekniği için CI değerlerinin tamamı 1'in altında bulunmuştur. Bu durumda reçete edilen dozun hedef hacmi tam kapsamadığı ya da eksik kapsadığı söylenebilir. Cyberknife® için Tablo 31'e bakıldığında tüm CI değerlerinin 1'in üzerinde çıktığı ancak kabul edilebilir aralıkta olduğu görülmektedir.

Bu durumda reçete edilen dozun hedef hacmi kapsadığı sonucu çıkarılabilir. Bu karşılaştırmada Cyberknife®, VMAT'a göre daha iyi sonuç vermiştir. Reçete edilen dozun hedef hacme eksik gönderilmesi hedef hacmin dozu tam almamasına ve ileri dönemlerde nükslere sebebiyet verebilir.

HI değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde  $p=0,00$  bulunmuştur.  $p$  değeri  $0,05$ 'ten küçük olduğu için iki yöntem arasında anlamlı farklılık vardır. İdeal bir planda HI değerinin  $1$ 'e yakın olması beklenir. Bu değer  $1$ 'e yaklaşması hedef hacimde dozun homojen dağıldığını gösterir. VMAT için ortalama  $1,056$  bulunurken Cyberknife® için bu değer  $1,138$  bulunmuştur. VMAT'ın homojen doz dağılımında daha iyi sonuç yakalamasına rağmen Cyberknife®'ta sıcak noktaların hedef hacim içerisinde yer alması HI'nın yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Hedef hacimdeki sıcak noktaların çevre organ dozlarında bir etkisinin olmaması ve hedef hacimdeki dozu artırması sebebiyle bu sonuç radyoterapinin hedefiyle örtüşür.

Literatür araştırması yapıldığında SBRT planlarının VMAT ve Cyberknife® teknikleri ile yapılarak dozimetrik olarak karşılaştırıldığı araştırmalar mevcuttur. Scobioala ve diğerleri (2019) yaptıkları çalışmalarında 27 prostat kanserli hasta için, planlarında  $36,25$  Gy ve 5 fraksiyon ile çalışmışlardır. VMAT ve Cyberknife®'ın karşılaştırıldığı bu çalışmada PTV'nin  $36,25$  Gy aldığı hacimleri karşılaştırdıklarında anlamlı farklılık bulmuşlardır. VMAT'ta değer  $\%99,35$  iken Cyberknife® için bu değer  $\%96,84$ 'te kalmıştır. Rektum ve mesanenin  $18$  Gy alan yüzde hacim değerlerine baktıklarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuşlardır. VMAT için rektum değeri  $\%10,40$  mesane için  $\%15,52$  çıkarken Cyberknife® için rektum değeri  $\%29,62$  mesane değeri  $\%22,51$  çıkmıştır. Sol femur için  $14,5$  Gy alan yüzde hacim değeri VMAT için  $\%10,16$  Cyberknife® için  $\%21,16$  bulunmuş ve bu iki değer arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak VMAT değerleri Cyberknife®'a göre daha iyi çıkmıştır. Diğer kritik organ değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu durum bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ayrıca HI ve CI değerleri için incelendiğinde çalışmada bu iki parametre de karşılaştırılmış olup, anlamlı farklılık bulunamaması yönüyle çalışmamızdan ayrılmaktadır. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar; Scobioala ve diğerleri (2019) VMAT planlarında  $15$  MV kullanmaları ve

Cyberknife® tedavi planları için sabit açıklıklı kolimatör tercih etmelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Seppälä ve diğerleri (2017) yaptıkları çalışmada 8 prostat kanserli hasta için reçete dozu 35 Gy ve 5 fraksiyon olacak şekilde planlama yapmışlardır. PTV için sonuçlar değerlendirildiğinde VMAT için %95,3 Cyberknife® için %96 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Ancak riskli organlara bakıldığında mesane için  $D_{mean}$  değerleri arasında anlamlı farklılık bulmuşlardır.  $D_{mean}$  değeri Cyberknife®'da VMAT'a göre daha yüksek çıkmıştır. Bu özelliği ile çalışmamızdan ayrılır. Ancak geri kalan tüm riskli organ dozlarında istatistiksel anlamlı farklılık bulamamışlardır. Bu durum bizim çalışmamızla örtüşür. CI değerlerine baktığımızda VMAT ile Cyberknife® arasında anlamlı bir farklılık çıkmamasına rağmen Cyberknife®'ın CI değerini VMAT'tan yüksek bulmuşlardır. Bu sonuç bizim çalışmamızla benzerdir. HI değerlerini karşılaştırdığımızda ise Cyberknife® ile VMAT arasından anlamlı farklılık bulmuşlardır. Cyberknife® HI değeri 0,19 iken VMAT değeri 0,12'dir. Her iki planda da HI değerleri bizim planlarımıza göre daha kötü değerde çıkmıştır. MU değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuşlardır. MU değerlerine bakıldığında Cyberknife® için fraksiyon başına ortalama 8704 MU toplamda 43520 MU gibi bizim çalışmamızdan çok daha yüksek bir değer elde ederken VMAT için ise fraksiyon başına ortalama 2953 MU ve toplamda 10960 MU ile bizden daha düşük MU değeri elde etmişlerdir. Seppälä ve diğerleri (2017) yaptıkları çalışma genel olarak bizim çalışmamız ile kıyaslandığında mesanenin  $D_{mean}$  dozu hariç riskli organlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak Cyberknife® için çok yüksek MU değeri elde etmelerinde belirli dozdan düşük ışınları plandan çıkararak hedef hacimdeki dozu bozmadan planı tekrar hesaplatmamış olmaları MU değerlerinin yüksek çıkmasına sebep olmuş olabilir. Jang ve diğerleri (2016) yaptıkları çalışmalarında belirli dozdan düşük ışınların plan optimum kalmak şartıyla plandan çıkarılmasıyla MU değerinin düştüğünü göstermişlerdir. Ayrıca tedavi için değişebilir açıklıklı IRIS kolimatör ve ray tracing algoritması kullanmaları MU ve HI değerlerinin bizim planlarımıza göre daha kötü çıkmasını açıklayabilir.

Ślosarek ve diğerleri (2016) alışmalarında VMAT tekniği ile 25 hastanın ve Cyberknife® ile 15 hastanın tedavi planlarını yapmışlardır. VMAT hastaları için konvansiyonel tedavi öncesi boost terapisi olarak fraksiyon başı 6,67 Gy ve toplamda 20 Gy olacak şekilde tedavi uygulanmış kalan tedavi konvansiyonel olarak VMAT'ta devam edilerek hastaya toplamda 70 Gy doz vermişlerdir. Cyberknife® hastaları için ise 36,25 Gy doz 5 fraksiyonda verilmiştir. Çalışmada VMAT ile SBRT yaptıkları 20 Gy'lik dozun dozimetrik değerleri ile Cyberknife® tedavisindeki 36,25 Gy'lik dozun dozimetrik değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada rektum, mesane ve saę ve sol femur başları için dozimetrik inceleme yapılmış ve tüm değerler için istatistiksel analiz yapıldığında aralarında anlamlı farklılık bulamamışlardır. Bu sonuç bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. alışmalarında mesane için reçetede edilen dozu alan hacim için VMAT'ta %3,98 ve Cyberknife®'ta %6,92 bulmuşlardır. Bu değerler bizim alışmamızda VMAT için %4,3 Cyberknife® için %4 olarak çıkmıştır. Bulunan değerler karşılaştırıldığında VMAT için buldukları değer bizim değerimizden düşük olsa da her iki değer de kritik organ doz toleransının çok altındadır. Cyberknife® için buldukları değer ise bizim bulduğumuz değerden yüksektir. Rektum için değerler karşılaştırıldığında reçete edilen dozu alan hacim VMAT için %0,56 Cyberknife® için %4,86'dır. Bizim alışmamızda VMAT için bulunan değer %2,3 Cyberknife® için bulunan değer ise %2'dir. Aynı şekilde VMAT için buldukları değer bizden düşükken Cyberknife® değerleri bizden yüksek çıkmıştır. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer değerler bulunduğu görülmüştür.

Prostat kanseri tedavisi için SBRT tedavisi almış hastalar için yapılan toksisite ve yaşam kalitesi çalışmaları incelendiğinde Boyer ve diğerleri (2017) faz 2 çalışmalarında düşük ila orta riskli prostat kanseri için SBRT tedavisinde sınırlı toksisite veya yaşam kalitesinde azalma ile iyi tolere edildiğini paylaşmışlardır. Pontoriero ve diğerleri (2016) yüksek doz ile yaptıkları SBRT çalışmalarında lokalize prostat kanseri için minimum toksiste ve optimal PSA yanıtı almışlardır. Miszczyk ve diğerleri (2015) 200 hasta ile yaptıkları çalışmada SBRT tedavisinin çok düşük bir yan etki yüzdesi sunduğunu göstermişlerdir. Bhattasali ve diğerleri (2014) alışmalarında minimum 24 aylık takipli, lokalize prostat kanseri tedavisi için SBRT alan hastalarının sonuçlarını incelemişlerdir. SBRT'nin ilk iki yıllık süreçte idrara çıkma ve dışkılama

üzerindeki etkisini minimal bulmuşlardır. Ancak idrar ve barsak disfonksiyonunda geçici geç artışlar gözlemişlerdir. Bununla birlikte idrar ve barsak disfonksiyonu SBRT'den 2 yıl sonra düzeldiğini ancak cinsel disfonksiyonun iyileşme olmaksızın tedaviyi takiben giderek arttığını gözlemlemişlerdir. Klinik olarak lokalize prostat kanseri için SBRT, tedaviye bağlı işlev bozukluğunu iyi tolere ettiğini ve geleneksel olarak fraksiyonlu radyasyon terapisi veya brakiterapi ile karşılaştırılabilir düzeyde toksisite ve yaşam kalitesini etkilediğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak VMAT ve Cyberknife® tekniklerini incelediğimizde her iki tekniğin birbirine karşı artıları ve eksileri vardır. Her ne kadar kritik organ dozlarına bakıldığında anlamlı farklılıklar göremesek de ortalama elde ettiğimiz değerler önerilen kritik organ doz değerlerinden oldukça düşük bulunmuştur. Bu durum ileri dönem yan etkilere karşı oldukça önemli bir sonuçtur. CI indeksine bakıldığında Cyberknife®'ın reçete edilen dozun hedef hacmi daha iyi kapsadığı görülmektedir. Ancak HI değerine bakıldığında VMAT ile daha homojen plan yapılabildiğini görmekteyiz. MU değerlerine bakıldığında da VMAT'ın Cyberknife®'a göre daha düşük MU değerlerinde kaldığını söyleyebiliriz. İki teknik arasındaki temel farklılık Cyberknife® sisteminin doz verme özellikleri ile ilişkili olarak hedefte yüksek maksimum dozlar sağladığını söyleyebiliriz. Bu da lokal tümör kontrolünü sağlanmasında önemli bir faktördür. Ancak VMAT ve Cyberknife®'ın tedavi sürecinde hasta takip sistemleri bakımından yapabilirlikleri karşılaştırıldığında bu konuda Cyberknife®'ın üstün olduğu kabul edilebilir. Tedavi sırasında hedef hacmin takip edilebilmesi ve hedef hacmin hareket etmesi durumunda sistemin bu harekete adapte olarak tedaviye devam edebilmesi üstün bir özelliktir. VMAT ile yapılan planlamada hasta tedavi öncesi görüntülenerek sabitlenmekte ve tedavi sırasında görüntü alınamamaktadır. Bu durumda hasta hareketi yakalanamaz ise herhangi bir harekette istenen hedef tam olarak ışınlanamayabilir. Yüksek dozların az fraksiyonlarla verildiği SBRT yönteminde doğru hedefe doğru dozun verilmesi hastalığın tedavisi açısından hayatı önem taşımaktadır. Hangi tekniğin seçileceği hastaya özel değerlendirilerek karar verilmelidir.

## 6. KAYNAKLAR

Accuray Inc., (2018). Cyberknife® Robotik Radyocerrahi Sistemi, *Tedavi Uygulama Kılavuzu*

Accuray Inc., (2018). Cyberknife® Robotik Radyocerrahi Sistemi, *Tedavi Planlama Kılavuzu*

Accuray Inc., (2018). Cyberknife® Robotik Radyocerrahi Sistemi, *Fizik Esasları Kılavuzu*

Antonuk L. E. (2002). Electronic portal imaging devices: a review and historical perspective of contemporary technologies and research. *Physics in medicine and biology*, 47(6), R31–R65. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11936185/>

Aus, G., Abbou, C.C., Bolla, M., Heidenreich, A., van Poppel, H., ... Zattoni, F. *Avrupa Üroloji Derneği Prostat Kanseri Kılavuzu*. [http://www.uroonkoloji.org/files/eau\\_pca.pdf](http://www.uroonkoloji.org/files/eau_pca.pdf)

Barrett, A., Dobbs, J., Morris, S., & Roques, T (2009). *Practical Radiotherapy Planning*. London: Hodder Education

Battermann, J.J. (2000). I-125 implantation for localized prostate cancer: *The Utrecht University Experience Radiotherapy and Oncology*, 57, 269-272. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104884/>

Beyzadeoğlu, M., & Ebruli, C., (2008). *Temel radyasyon onkolojisi*. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi

Bhattachali, O., Chen, L. N., Woo, J., Park, J. W., Kim, J. S., Moures, R., ... Collins, S. P. (2014). Patient-reported outcomes following stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Radiation oncology (London, England)*, 9, 52. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-52>

Bortfeld, T. (2006). IMRT: a review and preview. *Physics in Medicine & Biology*, 51(13), 363 <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/R21>

Bourgier, C., Latorzeff, I., Fenoglietto, P., Boisselier, P., Charissoux, M., Llacer, C., ... Azria, D. (2019). Traitement des oligometastases et oligoprogression [Treatment of oligometastatic or oligoprogression cancer]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 23(6-7), 482–485. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.143>

Boyar, B., & Tucer, B., (2014). Stereotaktik Cerrahinin Tarihçesi. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 24(2), 204-208 Erişim adresi: [http://norosirurji.dergisi.org/pdf/pdf\\_TND\\_936.pdf](http://norosirurji.dergisi.org/pdf/pdf_TND_936.pdf)

Boyer, M. J., Papagikos, M. A., Kiteley, R., Vujaskovic, Z., Wu, J., & Lee, W. R. (2017). Toxicity and quality of life report of a phase II study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for low and intermediate risk prostate cancer. *Radiation oncology (London, England)*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0758-8>

Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Forman, D., & Auvinen, A. (2010). Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *European journal of cancer* 46(17), 3040–3052. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.013>

Brenner, D. J., Martinez, A. A., Edmundson, G. K., Mitchell, C., Thames, H. D., & Armour, E. P. (2002). Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 52(1), 6–13. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02664-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02664-5)

Buyyounouski, M. K., Choyke, P. L., McKenney, J. K., Sartor, O., Sandler, H. M., Amin, M. B., ... Lin, D. W. (2017). Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(3), 245–253. <https://doi.org/10.3322/caac.21391>

Cho, L., Timmerman, R., & Kavanagh, B. (2013). Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Prostate Cancer* 2013 (11), <https://doi.org/10.1155/2013/103547>

Colombo, F., Francescon, P., & Cavedon, C. (2006). Head frames to image guidance, a brief history of stereotactic radiosurgery: *Nowotwory Journal of Oncology* 56(3), 235-241 Erişim adresi: [https://journals.viamedica.pl/nowotwory\\_journal\\_of\\_oncology/issue/view/4008](https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/issue/view/4008)

Delaney, G., Jacob, S., Featherstone, C., & Barton, M. (2005). The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*, 104(6), 1129–1137. <https://doi.org/10.1002/cncr.21324>

Ding, C., Saw, C. B., & Timmerman, R. D. (2018). Cyberknife stereotactic radiosurgery and radiation therapy treatment planning system. *Medical Dosimetry*, 43 (2) 129-140, <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2018.02.006>.

Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr, Amin, M. B., Egevad, L. L., & ISUP Grading Committee (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 29(9), 1228–1242. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1>

Fowler, J., Chappell, R., & Ritter, M. (2001). Is alpha/beta for prostate tumors really low?. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 50(4), 1021–1031. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01607-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01607-8)

Freeman, D. E., & King, C. R. (2011) Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol* 6 (3) <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-3>

Fuks, Z., & Horwich, A. (1993). Clinical and technical aspects of conformal therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 29(2), 219 Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673698051800>

Geinitz, H., Roach, M., & Van, A. N. (2015). *Radiotherapy in prostate cancer: Innovative techniques and current controversies*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Garcia-Barros, M., Paris, F., Cordon-Cardo, C., Lyden, D., Rafii, S., Haimovitz-Friedman, A., . . . Kolesnick, R. (2003). Tumor Response to Radiotherapy Regulated by Endothelial Cell Apoptosis. *Science*, 300(5622), 1155-1159. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12750523/>

Gibbs, I.C., (2006). Frameless Image-Guided Intracranial And Extracranial Radiosurgery Using The Cyberknife™ Robotic System, *Cancer/Radiothérapie*, 10(5):283-287 <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2006.05.013>

Groh, B. A., Siewerdsen, J. H., Drake, D. G., Wong, J. W., & Jaffray, D. A. (2002). A performance comparison of flat-panel imager-based MV and kV cone-beam CT. *Medical physics*, 29(6), 967–975. <https://doi.org/10.1118/1.1477234>

Gunderson, L., & Tepper, J.E. (2012). *Clinical Radiation Oncology*. Philadelphia: Saunders & Elsevier.

Guo, W., Sun, Y.C., Bi, J.Q., He, X., & Xiao, L., (2019). Hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with intermediate- to high-risk localized prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 19(1063) <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6285-x>

Hurkmans, C. W., Remeijer, P., Lebesque, J. V., & Mijnheer, B. J. (2001). Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 58(2), 105–120. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00260-7](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00260-7)

Irani, J., Levillain, P., Goujon, J. M., Bon, D., Doré, B., & Aubert, J. (1997). Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *The Journal of urology*, 157(4), 1301–1303. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)64957-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)64957-7)

Jang, S. Y., Lalonde, R., Ozhasoglu, C., Burton, S., Heron, D., & Huq, M. S. (2016). Dosimetric comparison between cone/Iris-based and InCise MLC-based CyberKnife plans for single and multiple brain metastases. *Journal of applied clinical medical physics*, 17(5), 184–199. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i5.6260>

Janowski, E., Chen, L.N., Kim, J.S., Lei, S., Suy, S., Collins, B., ... Collins, S. (2014). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for prostate cancer in men with large prostates ( $\geq 50 \text{ cm}^3$ ). *Radiation oncology (London, England)* 15 (9) 241. <https://doi.org/10.1186/s13014-014-0241-3>

Jeleń, U., Söhn, M., & Alber, M. (2005). A finite size pencil beam for IMRT dose optimization. *Physics in medicine and biology*, 50(8), 1747–1766. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/8/009>

Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69–90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>

Ju, A.W., Wang, H., Oermann, E.K., Sherer, B. A., Uhm, S., Chen, V. J., ... Collins S. P. (2013). Hypofractionated stereotactic body radiation therapy as monotherapy for intermediate-risk prostate cancer. *Radiat Oncol* 8, 30. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-30>

Katz, A. J., & Kang, J. (2014). Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. *Frontiers in oncology*, 4, 240. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00240>

Kawata, K., Kamomae, T., Oguchi, H., Kawabata, F., Okudaira, K., Kawamura, M., ... Naganawa, S. (2020). Evaluation of newly implemented dose calculation algorithms for multileaf collimator-based CyberKnife tumor-tracking radiotherapy. *Medical Physics*, 47(3), 1391-1403 <https://doi.org/10.1002/mp.14013>

Kemikler G., Srs ve Sbrt'ye Genel Bakış. *İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü* [http://medikalfizik.org/uploads/files/20\\_setereotaksi\\_kursu/SRS\\_SBRT\\_ye\\_Genel\\_Bakis%23Gonul\\_Kemikler.pdf](http://medikalfizik.org/uploads/files/20_setereotaksi_kursu/SRS_SBRT_ye_Genel_Bakis%23Gonul_Kemikler.pdf)

Khan, F.M., & Gibbons, J.P., (2010). *Khan's the physics of radiation therapy*. Philadelphia:Wolters Kluwer

King, C. R., Brooks, J. D., Gill, H., & Presti, J. C., Jr (2012). Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 82(2), 877–882. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.054>

King, C. R., Collins, S., Fuller, D., Wang, P. C., Kupelian, P., Steinberg, M., & Katz, A. (2013). Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 87(5), 939–945. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.08.019>

Kvåle, R., Møller, B., Angelsen, A., Dahl, O., Fosså, S. D., Halvorsen, O. J., ... Bray, F. (2010). Regional trends in prostate cancer incidence, treatment with curative intent and mortality in Norway 1980-2007. *Cancer epidemiology*, 34(4), 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.04.017>

Lederman, M. (1981). The early history of radiotherapy: 1895–1939 *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, 7(5), 639-648. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7024222/>

Lee, A., K. (2006). Radiation therapy combined with hormone therapy for prostate cancer. *Seminars in radiation oncology*, 16(1), 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2005.08.003>

Leibel, S. A., Ling, C. C., Kutcher, G. J., Mohan, R., Cordon-Cordo, C., & Fuks, Z. (1991). The biological basis for conformal three-dimensional radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 21(3), 805–811. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90701-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90701-5)

Li, J. S., Pawlicki, T., Deng, J., Jiang, S. B., Mok, E., & Ma, C., M. (2000). Validation of a Monte Carlo dose calculation tool for radiotherapy treatment planning. *Physics in medicine and biology*, 45(10), 2969–2985. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/10/316>

Loblaw, A., Cheung, P., D'Alimonte, L., Deabreu, A., Mamedov, A., Zhang, L., .... Nam, R. (2013). Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 107(2), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.03.022>

Luh, J. Y., Albuquerque, K. V., Cheng, C., Ermoian, R. P., Nabavizadeh, N., Parsai, ... Hartford, A. (2020). ACR-ASTRO Practice Parameter for Image-guided Radiation Therapy (IGRT). *American journal of clinical oncology*, 43(7), 459–468. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000697>

Macià I Garau M. (2017). Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). Reports of practical oncology and radiotherapy : *journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*, 22(2), 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2017.02.010>

- Miralbell, R., Roberts, S. A., Zubizarreta, E., & Hendry, J. H. (2012). Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta = 1.4$  (0.9-2.2) Gy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 82(1), 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.075>
- Miszczyk, L., Napieralska, A., Namysł-Kaletka, A., Głowacki, G., Grabińska, K., Woźniak, G., & Stąpór-Fudzińska, M. (2015). CyberKnife-based prostate cancer patient radioablation - early results of irradiation in 200 patients. *Central European journal of urology*, 68(3), 289–295. <https://doi.org/10.5173/cej.2015.582>
- Murray, L.J., & Robinson, M.,H. (2011). Radiotherapy: technical aspects. *Radiotherapy*, 39(12), 698-704 <https://doi.org/10.1016/j.mpm.2011.09.004>
- Nakamura, J.,L., Verhey, L.,J., Smith, V., Petti, P.,L., Lamborn, K.,R., Larson, D.,A., ... Sneed, P.,K. (2001), Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications, *Int. J. Radiation OncologyBiol. Phys.*51(5) 1313-1319. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01757-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01757-6)
- NCCN Guidelines for Patients, (2019) Journal of the National Comprehensive Cancer Network: *Prostate Cancer* Erişim adresi: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/prostate-patient.pdf>
- Paddick, I.,A. (2000). Simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans, Technical note. *Journal of neurosurgery*, 93 (3), 219–222. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.supplement>
- Podgorsak, E.,B., (2005).*Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. Vienna, Austria: IAEA
- Pontoriero, A., Iati, G., Mondello, S., Midili, F., Siragusa, C., Brogna, A., ... De Renzis, C. (2016). High-Dose Robotic Stereotactic Body Radiotherapy in the Treatment of Patients With Prostate Cancer: Preliminary Results in 26 Patients. *Technology in cancer research & treatment*, 15(1), 179–185. <https://doi.org/10.1177/1533034614566994>
- Ren, W., Sun, C., Lu, N., Xu, Y., Han, F., Liu, Y.P., & Dai, L. J. (2016). Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc radiotherapy in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Journal of applied clinical medical physics*, 17(6), 254–262. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i6.6464>
- Schatten H. (2018). Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. *Advances in experimental medicine and biology*, 1095, 1–14. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-95693-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-95693-0_1)

Scobioala, S., Kittel, C., Elsayad, K., Kroeger, K., Oertel, M., Samhour, L., Haverkamp, U., & Eich, H. (2019). A treatment planning study comparing IMRT techniques and cyber knife for stereotactic body radiotherapy of low-risk prostate carcinoma. *Radiation Oncology*, 14. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1353-6>

Sharyan, H. A. S., Allehyani S., & Radwan, A. (2015). Dimensional Conformal Radiation Therapy ( 3D-CRT ) and Dynamic RapidArc Therapy for Different Types of Malignant Tumors Introduction & Literature Review. Kingdom of Saudi Arabia Ministry of Education

Seppälä, J., Suilamo, S., Tenhunen, M., Sailas, L., Virsunen, H., Kaleva, E., & Keyriläinen, J. (2017). Dosimetric Comparison and Evaluation of 4 Stereotactic Body Radiotherapy Techniques for the Treatment of Prostate Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 238–245. <https://doi.org/10.1177/1533034616682156>

Siegel, R.L., Miller, K.D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, 65, 5-29 doi:10.3322/caac.21254

Ślosarek, K., Osewski, W., Grządziel, A., Stąpór-Fudzińska, M., & Szlag, M. (2016). Stereotactic radiosurgery of prostate cancer – dose distribution for VMAT and CyberKnife techniques, *Polish Journal of Medical Physics and Engineering*, 22(2), 35-40. doi: <https://doi.org/10.1515/pjmpe-2016-0007>

Steel, G.,G. (2002). *Basic clinical radiobiology*. London: Hodder Arnold.

Syed, Y. A., Patel-Yadav, A. K., Rivers, C., & Singh, A. K. (2017). Stereotactic radiotherapy for prostate cancer: A review and future directions. *World journal of clinical oncology*, 8(5), 389–397. <https://doi.org/10.5306/wjco.v8.i5.389>

Şentürk, A.B. (2015). *Prostat Embriyolojisi, Fizyolojisi ve Anatomisi*, Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık. doi: 10.4328/DERMAN.3362

Tambas, M. (2015). *Lokalize Prostat Kanserli Hastalarda Konvansiyonel Fraksiyonasyonlu Volumetrik Ark Terapi (VMAT) ile Hipofraksiyone Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) Modalitelerinin, Yan Etkiler ve Hayat Kalitesi Açısından Karşılaştırılması*. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul

Ting, J. (2005). *Intensity Modulated Radiation Therapy*. London: BC Decker Inc

Topuz, E., Aydın, A., Karadeniz, A.N., (2006). *Radyoterapinin Temel İlkeleri, Klinik Onkoloji*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları.

Walter, J.B., Israel, M.S. (1987). *General Pathology*, New York: Churchill Livingstone

Wang, C., Luan, S., Tang, G., Chen, D. Z., Earl, M. A., & Cedric, X. Y. (2008). Arcmodulated radiation therapy (AMRT): a single-arc form of intensity-modulated arc therapy. *Physics in medicine and biology*, 53(22), 6291. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/22/002>

Wang, J. Z., Guerrero, M., & Li, X. A. (2003). How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer?. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 55(1), 194–203. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)03828-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)03828-2)

Yencilek, F., Koca, O., ve Kuru, M. (2018). Diagnosis in Prostate Cancer: *Nuclear Medicine Seminars*, 4(3), 163–173. <https://doi.org/10.4274/nts.2018.02>



## 7. SİMGELER ve KISALTMALAR

2B: 2 Boyutlu  
3B: 3 boyutlu  
4DBT: Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi  
ACR: American College of Radiology  
ASCO: American Society of Clinical Oncology  
ASTRO: American Society for Radiation Oncology  
AUA: American Urological Association  
bRFS: Biyokimyasal relapsız sağkalım  
BT: Bilgisayarlı tomografi  
CBCT: Conebeam computed tomography  
CI: Konformite indeks  
CTV: Klimik hedef hacmi  
ÇYK: Çok yapraklı kolimatör  
DC: Doğru akım  
DRR: Dijital Olarak Yapılandırılmış Referans Görüntü  
DVH: Doz volüm histogramı  
EBRT: Eksternal Beden Radyoterapisi  
EM: Elektromanyetik dalga  
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer  
FDA: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi  
FSPB: Finite Size Pencil Beam  
GES: Gastrointestinal  
GS: Gleason Skor  
GTV: Tanımlanabilir tümör hacmi  
GÜS: Genitoüriner  
Gy: Gray  
HI: Homojenite indeks  
HU: Hounsfield Unit  
LINAK: Lineer Akseleratör  
MeV: Milyon elektron volt  
mpMRG: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme  
MR: Manyetik rezonans  
MU: Monitör unit  
MV: Milyon volt  
NCI: National Cancer Institute, Ulusal Kanser Enstitüsü  
OCR: Off-center ratio (Merkez dışı oran)  
OPF: Output factor (Çıktı faktörü)  
PET: Pozitron emisyon tomografi  
PRM: Parmakla rektal muayene  
PSA: Prostat spesifik antijen  
PTV: Planlanan tümör hacmi  
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group  
SABR: Stereotaktik Ablatif Vücut Radyoterapisi

SBRT: Stereotaktik Beden Radyoterapisi  
SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Program, Gözetim,  
Epidemiyoloji ve Sonuçlar programı  
SRS: Stereotaktik radyocerrahi  
TPR: Tissue-phantom ratio (Doku-fantom oranı)  
TPS: Tedavi planlama sistemi  
TRUS: Transrektal ultrasonografi  
V<sub>100</sub>: %100'lük dozun aldığı hacim  
V<sub>50</sub>: %50'lik dozun aldığı hacim  
V<sub>80</sub>: %80'lik dozun aldığı hacim  
V<sub>90</sub>: %90'lık dozun aldığı hacim  
V<sub>110</sub>: %110'lük dozun aldığı hacim  
YART: Yoğunluk ayarlı radyoterapi



## 8. EKLER

### 8.1. EK 1



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2011-KAEK-26/455  
Konu : Etik Kurul kararı

30 / 03 / 2020

Sayın Doç.Dr.Meral KURT  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkoloji AD Öğretim Üyesi

Kurulumuza başvurduğunuz ve sorumlu araştırmacısı olduğunuz "*Prostat kanserli hasta tedavi planları üzerinde yapılan SBRT ve VMAT planlarının dozimetrik parametrelerinin karşılaştırılması: Retrospektif çalışma*" başlıklı araştırmanız ile ilgili kurulumuzun 18 Mart 2020 tarih, 2020-5/17 nolu kararı ekte gönderilmektedir.

Gereği için bilgilerinize sunulur.

EK:  
-Karar (1 adet)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası, Görükle Kampüsü 16059 Nilüfer/BURSA  
Tel: 0-224-2950020 Fax: 0-224-2950029  
e-posta: [uukaek@uludag.edu.tr](mailto:uukaek@uludag.edu.tr) Elektronik Ağ: [www.tip.uludag.edu.tr](http://www.tip.uludag.edu.tr)

## 8.2. EK 2

## ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prostat Kanseri Hasta Tedavi Planları Üzerinde Yapılan SBRT ve VMAT Planlarının Dozimetrik Parametrelerinin Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26		
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat.1 Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa		
	TELEFON	0.224. 295 00 20		
	FAKS	0.224. 295 00 29		
	E-POSTA	uukaek@uludag.edu.tr		

BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Meral Kurt		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD		
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm.Sağlık Fizikçisi Sema Gözcü Tunç, Sağlık Fiziyi Yük.Lis.Öğrencisi Esmâ Ertürk		
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif araştırma		
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Yüksek lisans tez çalışması		
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	23.03.2020 / 60 gün		
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	12		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Dili
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU	13.03.2020	Türkçe

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Acıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 13.03.2020
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 13.03.2020
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ	<input type="checkbox"/>
	IKU klavuzunun okunduğuna dair taahhütname	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ ÖZET RAPORU	<input type="checkbox"/>
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/> Araştırma ilk başvuru ön yazısı (Etik Kurulumuza ileildiği tarih: 13.03.2020), ilgili AD izin yazısı, hasta listesi, sorumlu araştırmacı özgeçmiş, araştırmacılar tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür	

## 8.3. EK 3

## ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>		Prostat Kanseri Hasta Tedavi Planları Üzerinde Yapılan SBRT ve VMAT Planlarının Dozimetrik Parametrelerinin Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma						
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>		<b>Karar No: 2020-5/17</b>		<b>Tarih: 18 Mart 2020</b>				
		Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirildi. 1-Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna, 2-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine, 3-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
<b>ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>								
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu						
<b>BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI</b>		Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU						
<b>ÜYELER</b>								
<b>Unvanı/Adı/Soyadı</b>	<b>Uzmanlık Alanı</b>	<b>Kurumu</b>	<b>Clasfiyet</b>		<b>Araştırma ile ilişki</b>		<b>Kabim *</b>	<b>İmza</b>
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Ehİ BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.M.Serap YILMAZ Üye	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji AD.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Pınar VURAI Üye	Pediatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Rah. Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Hital ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Kağan HUYVAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doktor Öğretim Üyesi Çiğdem Mıncı YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doktor Öğretim Üyesi Engin SAĞDİREK Üye	Biyofizik	U.Ü.T.F. Biyofizik AD.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doktor Öğretim Üyesi Sezer ERER KAFI Üye	Top Tarih ve Etik	U.Ü.T.F. Top Tarih ve Etik AD.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Selen MİĞAL Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

\*Toplantıda Bulunan

## 9. TEŞEKKÜR

Tezim ve öğrenciliğim boyunca bilgi, destek ve zamanını esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Meral KURT başta olmak üzere, diğer bölüm hocalarım Doç. Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ ve Doç. Dr. Candan DEMİRÖZ ABAKAY'a

Tez çalışmam ve eğitim aldığım süre boyunca destek veren Uzm. Fiz. Sema GÖZCÜ TUNÇ, Uzm. Fiz. Zenciye KIRAY, Uzm. Fiz. Ali ALTAY ve Uzm. Fiz. Arda KAHRAMAN'a

Eğitim dönemim ve tez yazma sürecim boyunca manevi destekleriyle yanımda olan arkadaşlarım ve aileme teşekkürler.



## 10. ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise eğitimini Bursa'da tamamlamıştır. 2012 yılında Celal Bayar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik bölümünü bitirmiştir. Aynı yıl Celal Bayar Üniversitesi Mühendislik fakültesi Endüstri Mühendisliği bölümünde eğitime başlamış ve 2015 yılında eğitimini tamamlamıştır. Eğitim hayatı boyunca Nestle Waters, Whirlpool, Renault, gibi çok uluslu firmalarda part-time mühendis olarak çalışmıştır. 2016 yılından itibaren Mnd Insulations firmasında Kıdemli Proje Sorumlusu olarak görev yapmış ve farklı bir kariyer hedefiyle görevinden ayrılarak 2018 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başlamıştır. Yüksek lisans eğitimine başladığı günden itibaren Uudağ Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gönüllü olarak çalışmıştır.