

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKCİĞER KANSERLERİNDE STEREOTAKTİK ABLATİF BEDEN
RADYOTERAPİSİNİN TOKSİSİTE VE DOZ - YANIT İLİŞKİSİNİN
MATEMATİKSEL MODEL İLE GÖRÜNTÜ VE DOZİMETRİK ANALİZİ**

Fizik Mühendisi Uğur AKBAYIRLI

**Radyoterapi Fiziği Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2017**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKCİĞER KANSERLERİNDE STEREOTAKTİK ABLATİF BEDEN
RADYOTERAPİSİNİN TOKSİSİTE VE DOZ - YANIT İLİŞKİSİNİN
MATEMATİKSEL MODEL İLE GÖRÜNTÜ VE DOZİMETRİK ANALİZİ**

Fizik Mühendisi Uğur AKBAYIRLI

Radyoterapi Fiziği Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT

ANKARA

2017

Akciğer Kanserlerinde Stereotaktik Ablatif Beden Radyoterapisinin Toksikite ve Doz - Yanıt İlişkisinin Matematiksel Model ile Görüntü ve Dozimetrik Analizi

Uğur AKBAYIRLI

Bu çalışma 19.01.2017 tarihinde jürimiz tarafından "Radyoterapi Fiziği Yüksek Lisans Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Fadıl Akyol

Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gökhan Özyiğit

Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi

Üye: Prof. Dr. Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi

Üye: Prof. Dr. Mehmet Tombakoğlu

Hacettepe Üniversitesi Nükleer Enerji Mühendisliği

Üye: Yard. Doç. Dr. Mete Yeğiner

Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Diclehan Orhan

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

o Tezimin/Raporumuntarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

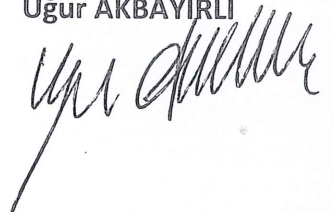
(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

o Tezimin/Raporumun 13/02/2019 tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

o Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

13.02.2019

Uğur AKBAYIRLI



ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.


(İmza)
Uğur AKBAYIRLI

TEŞEKKÜR

Bana kaliteli standartlarda uygulama ve gelişim olanaklarıyla yüksek lisans yapma olanağı veren ve tezimin her aşamasında sunduğu destek ve imkânlarla yanımda olan tez danışmanım Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gökhan Özyiğit başta olmak üzere, Anabilim Dalı'nda görevli saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. H. Fadıl Akyol, Prof. Dr. Faruk Zorlu, Prof. Dr. H. Murat Gürkaynak, Prof. Dr. Ferah Yıldız, Prof. Dr. Mustafa Cengiz, Doç. Dr. Gözde Yazıcı, Doç. Dr. Pervin Hürmüz, Doç. Dr. Melis Gültekin'e,

Tez verilerinin elde edilmesi ve değerlendirilmesi süreçlerindeki önemli katkılarından dolayı Doç. Dr. Erdem Karabulut, Yrd. Doç. Dr. Mete Yeğiner, Uzm. Dr. Sezin Yüce Sarı, Uzm. Bora İmran, Uzm. Tamer Başer, Uzm. Hüseyin Kıvanç, Uzm. Demet Yıldız'a

Yardımları ile bana destek olan bünyesinde görev yaptığım Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Yrd. Doç. Dr. Neslihan Kurtul, Uzm. Dr. Necla Gürdal başta olmak üzere görevli tüm çalışanlara,

Sağladığı hızlı proje desteği katkısından ötürü Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne

Yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman en büyük destekçim olan ve tez sürecinde de yardımlarını ve desteğini hiç eksik etmeyen çok değerli Melisa Akmanlar'a,

Sunduğu destek ve katkılardan ötürü iş arkadaşım Selami Eken'e,

Yüksek Lisans eğitimim sırasında ve tez çalışmam esnasında destekleriyle yanımda olan arkadaşlarım; Mehmet Fazıl Enkavi, Sercan Sunel, Özveri Tuğlu, Meryem Cansu Şahin, Ahmet Fatih Yürekli'ye,

Bilgi birikimleriyle destek veren değerli doktor arkadaşlarım Uzm. Dr. Gülnihal Eren Kupik, Uzm. Dr. Sümerya Duru Birgi, Uzm. Dr. Azamat Dauletqazin, Dr. Teuta Zoto Mustafayev, Dr. Ahmetcan Çağlar, Dr. Eyüp Yaşar Akdemir'e

Deneyim ve bilgi birikimleriyle yardımlarını esirgemeyen medikal fizik odası çalışanları; Ali Doğan, Gözde D. İmran, Bülent Ünlü, Talip Yolcu, Fatih Biltekin, F. Yağız Yedekçi'ye,

Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm tüm tekniker abi ve ablalarımınla tüm diğer görevlilere,

Her zaman yanımda olan sevgili ailem Aynur Akbayırlı, Kamil Akbayırlı ve Ufuk Akbayırlı'ya

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

AKBAYIRLI U. Akciğer kanserlerinde stereotaktik ablatif beden radyoterapisinin toksisite ve doz - yanıt ilişkisinin matematiksel model ile görüntü ve dozimetrik analizi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Radyoterapi Fiziki Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2017. Konvansiyonel radyoterapi uygulamalarında klinisyenler ve fizikçiler tümör ve çevre sağlıklı dokuya uygulanacak doz için matematiksel doz - yanıt modellerine güvenebilmektedir. Ancak stereotaktik ablatif beden radyoterapisi (SABR) için değişen tedavi uygulanış şekli nedeniyle güvenilir bir doz - yanıt modeli tartışmalıdır. Bu tez çalışmasında, SABR uygulamasının akciğerin hastalıklı ve hastalıklı olmayan çevre sağlıklı dokularına etkileri incelenmiş ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) için matematiksel bir doz - yanıt temeline dayandırılmaya çalışılmıştır. Bu sebeple, CyberKnife KHDAK tedavisi almış uygun 19 hasta seçilmiştir. Bu olguların 7' si EBT3 gafchromik filmler ile Brainlab ExacTrac fantomu üzerinde dozimetrik olarak analiz edilmiştir. GTV' de karşılaştırılan dozlar için minimum doz % 0,90 ,maksimum doz % 1,02 ve ortalama doz % 0,96, normal akciğer hacminin dozu % 4,01 istatistiksel anlamlı derecede tedavi planlama sistemine göre (TPS) sonuçlarına göre daha az bulunmuştur. Göğüs duvarı dozları da incelenmiş ve TPS' e göre yaklaşık %2,22 daha az bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Rezidü ve buzlu cam yüzeylerine ait konturlar izlem Bilgisayarlı tomografi (BT) kesitleri üzerine radyasyon onkologları tarafından çizilmiş ve deformasyon hizalaması ile tedavi BT izodoz eğrileriyle karşılaştırılmıştır. Rezidüer tedavi yanıtı, buzlu cam yüzeyleri radyasyon kaynaklı akciğer hasarı (RKAH) olarak alınmış ve ilgili doz değerlerinde dozlar üzerindeki kesirlerinin polinom fonksiyonu davranışı gösterdiği görülmüştür. Tedavi sonrası ilk 6 ayda, RKAH eğrisi kübik ve tedaviye yanıt eğrisi kuartik bir polinoma benzemektedir. Diğer taraftan, tedavi sonrası ikinci 6 ayda, RKAH eğrisi kuadratik ve tedaviye yanıt eğrisi kübik polinoma benzemektedir. Son olarak, tedavi bitişi sonrası ilk 6 ayda, ikinci 6 ayda ve üçüncü 6 ayda izlem BT' lerinde tedavi BT' sine göre Hounsfield Birimi' nde (HU) izodoz düzeyleri cinsinden meydana gelen değişimler de karşılaştırılmıştır. Takip BT' lerinin analizleri göstermektedir ki, hem görüntü analizleri hem de matematiksel HU modellemesi yaklaşık aynı sonuçları vermektedir. Tedavi etkinliği açısından 40 Gy önemli iken, RKAH olasılığı bakımından 35 Gy önemli olduğu gözlenmiştir. Silindirik kolimatör tabanlı robotik akciğer SABR tedavisinde tedavi etkinliğini ve RKAH olasılığını gözlemek için HU modellemesini kullanımı etkin ve faydalı bir teknik olabilir.

Anahtar Kelimeler: Doz Cevabı, Stereotaktik Ablatif Beden Radyoterapisi, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Cyberknife, Radyasyon Kaynaklı Akciğer Hasarı

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin sağlamış olduğu THD - 015 - 8341 proje koduna sahip Hızlı Destek Projesi katkısı ile gerçekleştirilmiştir.

ABSTRACT

AKBAYIRLI U. Lung cancers stereotactic ablative body radiotherapy toxicity and dose - response relations with mathematical modelling of image and dosimetric analyses. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Msc. Thesis in Radiotherapy Physics Program, Ankara, 2017. In conventional radiotherapy applications, clinicians and physicist rely upon mathematical dose - response models for applied doses to tumor and periphery healthy tissues. However in stereotactic ablative body radiotherapy (SABR), reliable dose - response model is controversial because of the changing treatment techniques. In this thesis study, the effects of SABR on to diseased area and healthy tissues in lungs were examined and based a mathematical dose response relation for non small cell lung cancer (NSCLC). For this reason, 19 appropriate NSCLC patients with treated in Cyberknife were chosen. The part of 7 patients in this 19 patients were analyzed dosimetrically on to Brainlab ExacTrac gating phantom with EBT3 gafchromic films. Compared doses for GTV with minimum 0.90 %, maximum 1.02 % and mean 0.96 %, normal lung volume 4.01 % found statistical significantly less compared to the treatment planning system (TPS) results. Chest wall was also examined, and less than TPS about 2.22 %, but it is not statistically significant. Contours of residues and ground glass opacities were drawn by radiation oncologists on follow - up computer tomography (CT) scans and they compared to the isodose lines in treatment CT with deformable registration. In comparison, residues were taken as treatment response and ground glass opacities were taken as radiation induced lung damage (RILD), showed polynomial function behaviour to dose values to their fractions in these doses. First 6 months after treatment, RILD curve is likely to be a cubic and treatment response curve is likely to be a quartic polynomial. On the other hand, second 6 months after treatment, RILD curve is likely to be a quadratic and treatment response curve is likely to be a cubic polynomial. Lastly we also compared Hounsfield Unit (HU) changes in follow - up CT' s to the treatment CT as a function of isodose bins in first 6 months, second 6 months and third 6 months after treatment finished. Analyses of follow - up CT' s showed that both imaging analyses and mathematical HU modelling give nearly same results. It was observed that, 40 Gy is important for treatment activity and 35 Gy is important for RILD possibility. Using mathematical HU modelling for seeing treatment activity and RILD may possibility be an effective and useful technique in cylindrical collimator based robotic stereotactic ablative lung radiotherapy.

Keywords: Dose Response, Stereotactic Ablative Body Radiotherapy, Non Small Cell Lung Cancer, Cyberknife, Radiation Induced Lung Damage

This thesis study was carried out with the contribution of Hacettepe University Scientific Research Projects Unit, with project code of THD - 015 - 8341 Quick Support Project subscription.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer Kanseri ve Akciğer SABR	3
2.2. Cyberknife® Robotik Radyocerrahi Sistemi'nin Akciğer Kanseri Kullanımı	6
2.2.1. Fidüsiyel İzlem Algoritması	9
2.2.2. Synchrony® (Solunum Hareketi) İzlem Algoritması	10
2.2.3. MultiPlan Tedavi Planlama Sistemi	11
2.3. Hounsfield Birimi (Hounsfield Unit - HU)	13
2.4. Doz Hacim Histogramları (Dose Volume Histograms - DVH)	15
2.5. Gafkromik Film Dozimetresi	16
2.6. Tümör İşaretleme İğnesi ve Tümör İşaretleyici (Fiducial Marker)	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Ön Hazırlık	18
3.1.1. MultiPlan® Tedavi Planlama Sistemi (TPS) ile Tedavi Planlarının Yapılması	19
3.1.2. Cyberknife® Robotik Kollu Radyocerrahi Sistemi ile KHDAK Tedavisi	22
3.1.3. Hasta Seçiminde Gözetilen Kriterlerin Belirlenmesi	23

3.2. Dozimetrik Doğrulama	25
3.2.1. BrainLab® ExacTrac Gating Fantomu	25
3.2.2. GE BrightSpeed™ Marka BT Simülatör ve BT Simülasyon İşlemi	28
3.2.3. Ashland Marka Gafkromik EBT3 Film	29
3.2.4. Filmlerin Doz Kalibrasyonlarının Sağlanması	29
3.2.5. Hastaya Özgü Doz Ölçüm Planlarının Oluşturulması	33
3.2.6. Doz Ölçümü Öncesi Cihaz Kalite Kontrollerinin Sağlanması	36
3.2.7. Hastaya Özgü Fantom Planlarının Işınlanması	40
3.2.8. Epson 10000XL Tarayıcı Kullanılarak Filmlerin Taranması	43
3.2.9. Ashland FilmQA Pro Yazılımı ile Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi	44
3.3. Tedavi Yanıtı ve Radyasyon Kaynaklı Akciğer Hasarının Matematiksel Analizi	47
3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi	55
3.5. İstatistiksel Değerlendirilme	56
4. BULGULAR	57
4.1. Dozimetrik Ölçümlere Ait Bulgular	57
4.2. Doz Yanıt İlişkisinin Matematiksel Analizi	60
4.2.1. Gözlenen Farklılaşma ve İzodoz İlişkisi	60
4.2.2. Yüzde Hounsfield Birimi Değişimi Sonuçları	67
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	80
7. KAYNAKLAR	82
8. EKLER	80
Ek - 1. Tez Çalışmasına İlişkin Etik Kurul İzni	
Ek - 2. Tez Çalışması Bulgularına İlişkin DVD	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	Alternatif Akım
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AQA	Automatic Quality Assurance
BED	Biyolojik Eşdeğer Doz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cc	Cubic Centimeter, Santimetre Küp
CTV	Klinik Hedef Hacmi
ÇYK	Çok Yapraklı Kolimatör
DRR	Dijital olarak Rekonstrükte edilmiş Radyograf
dpi	İnç Başına Nokta Sayısı
DVH	Doz Hacim Histogramı
EBT	External Beam Therapy
E2E	End to End
FDA	Food and Drug Administration
GGO	Camsı Yüzey opasitesi (Ground Glass Opacity)
GTV	Görüntülenen Hedef Hacmi
Gy	gray
HU	Hounsfield Birimi (Hounsfield Unit)
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
keV	Kilo Elektron Volt
kV	KiloVolt
mAs	miliAmper saniye, tüp akım zamanı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MU	Monitor Birimi
MV	MegaVolt
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PTV	Planlanan Hedef Hacmi
R	Röntgen
RKAH	Radyasyon Kaynaklı Akciğer Hasarı
ROI	İlgilenilen Bölge (Region of Interest)

RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCC	Sküamoz Hücreli Karsinom
SABR	Stereotaktik Ablatif Beden Radyoterapisi
SUV	Standardized uptake value
Sv	Sievert
TLD	Termolüminesans Dozimetre
TPS	Tedavi Planlama Sistemi
TRS	Technical Reports Series
3BKRT	Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
% HU	Yüzde Hounsfield Birimi

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Anabilim dalımızda kullanılan Cyberknife® sistemi.	8
2.2.	Silindirik kolimatörler, çapları 5 - 60 mm aralığında değişmektedir.	9
2.3.	Fidüsiyel izlem algoritmasının fantom üzerinde tedavi bilgisayarında uygulanışı.	10
2.4.	Hasta tedavisi sırasında synchrony modeli yazılımından elde edilen görüntü.	11
2.5.	BT sayısı - elektron yoğunluğu ilişkisi.	14
2.6.	Kümülatif doz hacim histogramı.	15
2.7.	İşaretleyici yerleştirme iğnesi (solda) ve fidüsiyel işaretleyici (sağda).	17
3.1.	Multiplan® TPS kullanılarak gerçekleştirilen akciğer SABR tedavisi planı	22
3.2.	Synchrony yeleği ve LEDler (solda), synchrony kamerası ile takip (sağda).	23
3.3.	Brainlab® ET Gating fantomu.	26
3.4.	Phantom Controller yazılımıyla oluşturulan solunum fonksiyonu.	27
3.5.	Fantom plan merkezi ve yerleştirilmiş fidüsiyeler.	27
3.6.	GE BrightSpeed™ marka BT simülatör.	28
3.7.	PTW marka RW3 katı fantom.	30
3.8.	30013 PTW 0,6 cc iyon odası.	31
3.9.	PTW Unidos Weblin elektrometre.	32
3.10.	"Phantom overlay" işlevi.	33
3.11.	Füzyon (solda) ve uygun tedavi parametrelerinin seçimi (sağda)	34
3.12.	Fiduciallerin konumlarının belirlenmesi (solda) ve TPS' e tanıtılması (sağda)	35
3.13.	Uygulanabilir bir fantom planının son hali.	35
3.14.	E2E fantomu.	36
3.15.	E2E yazılımında doğrulama işlemi.	37
3.16.	AQA ballcube fantomu.	38

3.17.	AQA yazılımında doğrulama işlemi.	39
3.18.	Günlük doz ölçümü düzeneği.	40
3.19.	Fantoma filmlerin ve LED' lerin yerleştirilmesi.	41
3.20.	Ölçüm düzeni.	42
3.21.	Epson 10000 XL Tarayıcı.	43
3.22.	Tarayıcı yazılımında film okuma işlemi için gerekli seçimler.	44
3.23.	Ashland® FilmQA Pro 5.0 yazılımında film kalibrasyonu işlemi.	45
3.24.	Ashland® QA Pro yazılımı ile okunmuş dozimetrik ölçüm sonucu örneği.	46
3.25.	MIM istatistik fonksiyonu.	47
3.26.	MIM yazılımına aktarılan plan verileri.	48
3.27.	Kontrol BT' sine çizilen ROI1 ve ROI2 yapıları örneği 1.	50
3.28.	Kontrol BT' sine çizilen ROI1 ve ROI2 yapıları örneği 2.	50
3.29.	İzodozların belirlenmesi ve kontura dönüştürülmesi işlemi.	51
3.30.	İzodoz eğrilerinden oluşturulan konturlar.	52
3.31.	Anatomik hizalandırma sonucu.	53
3.32.	Deformasyon hizalandırması ve yapı seçimi.	54
3.33.	Deformasyon hizalandırması yapılmış kontrol BT' sindeki izodozlar.	54
3.34.	Konturlara uygulanan mantıksal işlemler.	55
4.1.	Tedaviden sonraki ilk 6 aylık gözlem sonuçları.	62
4.2.	İlk 6 aylık sonuçların regresyon analizi.	63
4.3.	Tedaviden sonraki ikinci 6 aylık gözlem sonuçları.	65
4.4.	İkinci 6 aylık sonuçların regresyon analizi.	66
4.5.	Tüm hastaları içeren zamana bağlı % HU değişimi - doz (Gy) grafikleri.	68

TABLolar

Tablo		Sayfa
2.1.	AJCC TNM Evrelemesi	5
2.2.	Bazı hücresele yapılara ait HU değeri.	14
3.1.	AJCC TNM Evrelemesi	21
4.1.	GTV bölgesine ait okuma sonuçları.	57
4.2.	Göğüs duvarı ve normal akciğer bölgelerine ait okuma sonuçları.	58
4.3.	GTV bölgesine ait bulunan değeriin ortalamaları ve yüzde farkları.	59
4.4.	Göğüs duvarı ve normal akciğer bölgelerine ait bulunan değeriin ortalamaları ve yüzde farkları.	59
4.5.	Wilcoxon işaretli rank testi sonuçları.	60

1. GİRİŞ

Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde stereotaktik ablatif beden radyoterapisi (SABR) çoklukla kullanılan uygulamalardan biri haline gelmektedir. Özellikle rezeke edilemeyen ya da opere edilemeyen erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda ve ikincil akciğer kanserli hastalarda uygulanan SABR ile hastaların % 85 - % 90' ında 5 yıllık lokal kontrol sağlandığı gözlenmiştir (1).

Radyoterapi, çevre sağlıklı doku ve organlara en az zarar verecek, hedefi homojen ve en iyi şekilde sararak optimum iyileşme ve lokal kontrol sağlayacak tedavi yaklaşımını reçetelendirilen doz üzerinden hastaya uygulamayı amaçlar. SABR, stereotaksi yöntemini kullanarak 1 - 5 fraksiyonda tümöral bölgenin ablasyonunu hedefler. Stereotaksi tedavi edilecek bölgenin belirli referans noktalar kullanılarak uzayda üç boyutlu olarak tanımlanması işlemidir. SABR' da bu referans noktalar hareketi çok sınırlı ve görece sabit olan omurga, kafatası kemikleri gibi anatomik noktalar olabileceği gibi sonradan vücuda yerleştirilmiş (fidüsiyel gibi) noktalar da olabilir.

Konvansiyonel radyoterapi, hastalıklı bölge ve çevre sağlıklı bölgenin tedavi boyunca biyolojisindeki değişimleri temel alarak DNA hasarını ve sonrasındaki radyobiyojik süreçleri takip eder. Ancak SABR ile hastalıklı bölge ve bu bölgenin gelişimine katkı sağlayan yapıların (hastalıklı bölgeyi besleyen damarlaşmalar gibi) ablasyonu (harabiyeti) temel alınır. Bu açıdan bakıldığında konvansiyonel radyoterapide geçmiş yüzyıl boyunca oluşturulmuş matematiksel doz - yanıt modelleri kullanılırken, son yıllarda geniş uygulama sahası kazanan SABR' ın ablatif dozlarda uygulanmasında değişen radyobiyojik klinik toksisite olayları sebebiyle güvenilir bir doz - yanıt modeli tartışmalıdır.

Akciğer kanseri radyoterapisi sonrası gözlenen radyasyon kaynaklı akciğer hasarları (RKAH) en önemli doz sınırlayıcı yan etkilerden birisidir. Konvansiyonel radyoterapide yapılan çalışmalar sonucunda RKAH oluşma olasılığının ortalama akciğer dozu (OAD) ve öncelikle 20 Gy ve üzerinde doz alan akciğer hacmi (V20) ile ilişkili

olduğu gözlenmiştir (2). Öncelikle SABR uygulamalarında da bu değerler dikkate alınmakla birlikte, ablatif ultra hipofraksiyone şemaların getirdiği farklılıklar değişen doz - yanıt ilişkisi nedeniyle net değildir. Bununla birlikte RKAH olasılığını azaltmak için yapılacak doz sınırlama çalışmalarının lokal kontrolü azaltma riski de söz konusudur. SABR uygulanacak akciğer kanserli hastalar için en uygun doz - yanıt ilişkisini belirleyebilmek, toksisiteyi azaltmak adına önem arz etmektedir.

Cyberknife® (Accuray® Incorporated Sunnyvale CA.) sistemi ile akciğer SABR tedavisi görüntü kılavuzluğunda uygulanabilmektedir. Çerçevesiz SABR uygulama imkanı sunan Cyberknife® sistemi temel olarak, farklı açılarda hareket edebilen robotik bir kol üzerinde bulunan yüksek hızlı 6 MV enerjili X - ışını üreten bir doğrusal hızlandırıcı, radyasyon demetini incelten 5 mm - 60 mm aralığında çap açıklıklarını sağlayabilen kolimatör sistemi ve genellikle 6 boyutlu hareket edebilen robotik masaya sahip bir cihazdır. Bunun yanı sıra cihaz görüntü kılavuzluğunda radyoterapi uygulanması için kV gücünde X - ışını tüpleri ve bunlarla ilişkili dedektörler ile, hastanın solunumunu takip etmeyi sağlayan Synchrony® yeleği, bu yeleğe iliştirilen LED lambalar ve bunları izleyen LED kamerasına sahiptir.

Bu tez çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Cyberknife® cihazı ile akciğer SABR tedavisi almış hastaların, tedavi planları ve tedavi sonrası izlemlerde çekilen kontrol amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri retrospektif olarak karşılaştırılıp analiz edilerek doz - yanıt ilişkisi araştırılmış ve bu doz yanıt ilişkisine uygun matematiksel bir modelin belirlenmesine çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanserleri ve Akciğer SABR

Akciğer kanserleri dünya çapında en sık görülen, tüm kanser türlerinin % 13' ünü oluşturan (3) ve en ölümcül olan (2012 yılına kadar toplamda 8,2 milyon ölümden 1,6 milyonu (4)) kanserlerdir. Tüm akciğer kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım ortalama % 16' dır (5).

Tüm akciğer kanseri histolojileri için ilk tanı anında olguların yaklaşık % 15' inin primer akciğer içinde sınırlı olduğu, % 22' sinin bölgesel lenfatiklere yayılım gösterdiği ve % 56'sının ise uzak metastatik olgular olduğu görülür. Geri kalan % 7 ise evresi tespit edilemeyen olgulardır. Patolojik olarak akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak % 85' ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) , % 15' ini küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) oluşturur. KHDAK patolojik olarak adenokanser, skuamöz hücreli kanser, büyük hücreli kanser olarak gözlenebilir (5).

KHDAK için en son revize edilen AJCC 2010 7. Baskı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evrelemedeki T, N ve M tanımları aşağıda verilmiştir. Bunların kombinasyonlarının oluşturduğu evreler ise Tablo 2.1' dedir (5, 6).

- T (Primer tümör)

Tx: Primer tümörün belirlenememesi, balgam ve bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile gösterilememesi.

T0 : Primer tümör kanıtı yok.

Tis: Karsinoma in situ.

T1: En büyük çapı 3 cm ya da daha küçük olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (ana bronşda invazyon yok).

T1a: En büyük tümör çapı ≤ 2 cm,

T1b: $2 \text{ cm} < \text{En büyük tümör çapı} \leq 3 \text{ cm}$.

T2: En büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 7 cm olan veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör; Ana bronş tutulmuş, ancak karınaya uzaklık 2 cm veya daha distalde, visseral plevra invazyonu, Tümörün, hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kaplamayan, atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.

T2a: $3 \text{ cm} < \text{En büyük tümör çapı} \leq 5 \text{ cm}$,

T2b: $5 \text{ cm} < \text{En büyük tümör çapı} \leq 7 \text{ cm}$.

T3: En büyük çapı 7 cm'den büyük olan tümör, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon gösteren tümör, karınaya 2 cm'den daha yakın ancak karınayı tutmayan tümör, bütün akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör, tümörle aynı lobda farklı tümöral nodül(ler).

T4: Tümör herhangi bir büyüklükte olup; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, reküran larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu ve karından herhangi birini invaze eden tümör, tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı tümöral nodül(ler) bulunması.

- N (Bölgesel lenf bezleri)

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı.

- M (Uzak metastaz)

Mx: uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: uzak metastaz yok.

M1;

-M1a: Karşı taraf akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ile birlikte olan tümör.

-M1b: Uzak organ metastazı.

Tablo 2.1. AJCC TNM Evrelemesi (6).

TNM; AJCC 2010 7. Baskı	N0 Düzeyi	N1 Düzeyi	N2 Düzeyi	N3 Düzeyi
T1a (≤ 2 cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b (> 2 - 3 cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a (> 3 - 5 cm)	IB	IIA (IIB)	IIIA	IIIB
T2b (> 5 - 7 cm)	IIA (IB)	IIB	IIIA	IIIB
T3 (> 7 cm)	IIIB (IB)	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3	IIIB (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB
T4	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB	IIIB
T4	IIIA (IV)	IIIA (IV)	IIIB (IV)	IIIB (IV)
M1a	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)
M1a	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

Tanı anında KHDAK olgularının % 40' ı evre 4, % 30' u evre 3 olgular olup erken evre olarak adlandırılan evre 1 ve evre 2 olgular sadece % 10 ve % 20 sıklıkta gözlenir. KHDAK için evre 1 ve evre 2 olgularda birincil tedavi yaklaşımı cerrahi tedavidir. Genellikle lobektomi ya da sınırlı bazı olgularda pnömonektomi uygulanır. Ancak kanser bölgesi rezeke edilemeyecek durumdaysa ya da hasta medikal olarak inoperabl ise radyoterapi birincil lokal tedavi olarak kullanılabilir. Bu durumda olanak varsa SABR uygulanması tavsiye edilir. Yapılan çalışmalara göre SABR uygulamasında lokal kontrolün sağlanabilmesi için biyolojik eşdeğer dozun (BED) 100 Gy üzerinde tutulması

önerilmiştir. Bunun için de standart olarak perifer yerleşimli tümörlerde 20 Gy x 3 fraksiyon, santral yerleşimli tümörlerde ise 12,5 Gy x 4 fraksiyon benzeri fraksiyon şemaları yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 7).

2.2. Cyberknife® Robotik Radyocerrahi Sistemi'nin Akciğer Kanserlerinde Kullanımı

Radyocerrahi, konvansiyonel radyoterapiden farklı olarak daha keskin bir şekilde belirlenmiş göreceli olarak daha küçük hacimli lezyonların 1 - 5 fraksiyonda çevre biyolojik yapılarıyla birlikte ablasyonu amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Cerrahi tedavi yöntemine alternatif olarak geliştirilmiş ve cerrahiye göre inzisyon ve anestezi uygulanmaması, konvansiyonel radyoterapiye göre de komplikasyon riskini azaltarak hastalara konfor sağlaması açısından önemli bir uygulamadır.

Radyocerrahi ilk olarak 1950' li yılların başında Lars Leksell tarafından uygulamaya koyulmuştur. İlk uygulamaların yoğunlaştığı alan genellikle cerrahi zorlukların yaşandığı intrakranial lezyonların tedavisi olmuştur. İlk uygulamalar kafa kadesi lezyonlarına dönük olarak, kafatasına vidalar ile sabitlenen çerçeveler (frame) ve radyoaktif kaynak (kobalt - 60) içeren Gammaknife® cihazında olmuştur. Doğrusal hızlandırıcılı X - ışını cihazlarındaki gelişmeler sonrasında bu cihazlarda da çerçevesiz ve sadece konvansiyonel termoplastik maskelerle gerekli immobilizasyonu sağlayarak uygulama mümkün olmuştur. Özellikle görüntü kılavuzluğunda radyoterapinin gelişmesiyle daha başarılı tedaviler hem intrakraniyal hem de ekstrakraniyal tümörlerde uygulanmaya başlanmıştır.

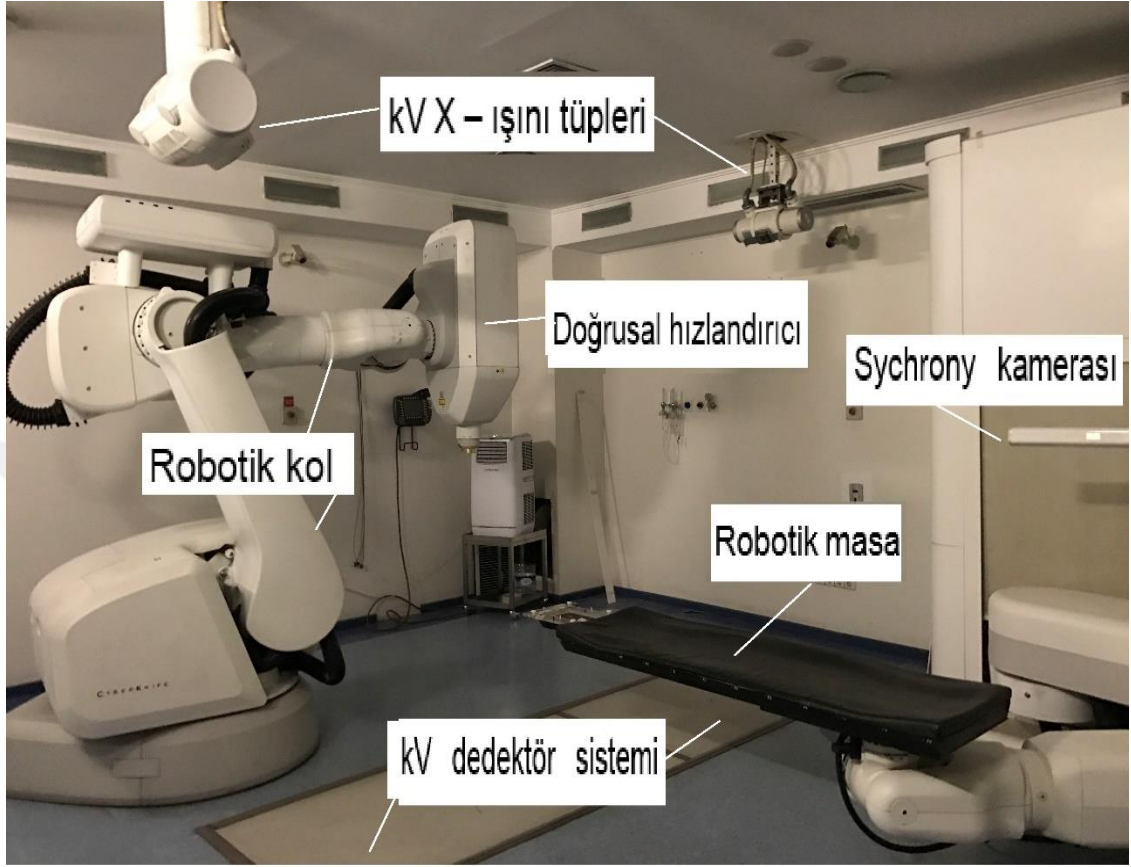
Son çeyrek yüzyıldaki gelişmeleri takiben stereotaktik radyocerrahi adı daha geniş uygulama imkanlarını ve uygulama yöntemini de kapsayacak şekilde stereotaktik ablatif beden radyoterapisi (SABR) adıyla anılır olmuştur.

SABR uygulayabilen doğrusal hızlandırıcılı X - ışını cihazları genel olarak 2 ana grupta incelenebilir. Bunlardan ilki çok yapraklı kolimatör (ÇYK) sisteminin geliştirilmiş ve daha hassas yapısını kullanan sistemler, diğeri ise özel silindirik şekilli kolimatörleri

(kon) kullanan sistemlerdir. ÇYK kullanan sistemlerde radyasyon demetini mm mertebesinde şekillendirebilen, kapalı olduğu bölgelerde demetin geçişini engelleyip koruma sağlayan, karşılıklı çiftler halinde bulunan, her birinin kalınlığı 1 cm ve altında olan ve de genellikle tungsten ve tungsten bazlı alaşımlardan oluşan çok yapraklı bir sistem gantry içerisine monte edilmiştir. Kon kullanan sistemlerde ise her biri mm mertebesinde farklı çapta açıklığa sahip silindirik yapılı metal alaşımlar tedavi bölgesine ve lezyon büyüklüğüne bağlı olarak cihaz kafasına yerleştirilerek tedavi yapılır.

Cyberknife® robotik radyocerrahi sistemi Accuray® firması tarafından 1992 yılında tasarlanmış ve 2001 yılında sistemin tamamına FDA onayı alarak klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sistem robotik bir kol üzerine oturtulmuş 6 MV nominal enerjili X - ışını demeti oluşturan doğrusal hızlandırıcıya sahiptir. Cihaz X - Band dalga kılavuzu (9,5 GHz) hızlandırılması ile cihaz versiyonuna bağlı olarak 600 cGy/dakika - 1000 cGy/dakika doz hızı aralığında 6 MV enerjili X - ışını üretir (Şekil 2.1). Dairesel çap açıklığı 5 mm - 60 mm aralığında olan 12 farklı kon veya cihaz modeline göre açılır kapanır boyut veren iris kon kullanılır. Sistem ile eş izomerkezli (düzgün dairesel yapılı lezyonlarda tercih edilir) ya da eş izomerkezli olmayan (non izosentrik) tedaviler eş düzlemsel kısıtlama olmaksızın (non koplanar) uygulanabilir. Bunun için sayıları cihaz modeline göre değişiklik göstermekle birlikte, genel olarak tedavi bölgesinin anatomisi üzerine oturacak şekilde uzayda tanımlı 200 adet farklı nokta ile tanımlanmış hayali bir yarı küre kullanılır. Bu 200 noktadan 120 nokta tedavi için kullanılabilir (diğer 80 nokta cihaz - tedavi masası yerleşimi gereği kullanılamaz) ve cihaz her bir noktaya 12 farklı açıdan (x, y, z, pitch, yaw, roll ve negatif yönleri) yaklaşarak toplamda 1200 farklı açıdan tedavi uygulayabilir.

Cyberknife® sisteminde aynı zamanda tedavi masası da robotik özelliktedir (robocouch). Robotik masa ile hasta pozisyonu kontrol odasından altı boyutta (x, y, z, pitch, yaw, roll) değiştirilip düzeltilebilir. Robotik masanın sağladığı bu imkan ile hasta set-up ve görüntü kılavuzluğunda radyoterapi rahatlıkla uygulanabilmektedir. Görüntü kılavuzu olarak kV enerjili X - ışını görüntüleri kullanılır.



Şekil 2.1. Anabilim dalımızda kullanılan Cyberknife® sistemi.

Bunun için tedavi odası tavanına monte edilmiş ve tedavi bölgesine 45° açı ile yerleşen iki adet kV X - ışını tüpü ve tabanda bulunan detektör sistemi bulunur. İki tüpten çıkan X ışınlarının kesiştiği düzlemde $15 \times 15 \text{ cm}^2$ lik bir görüntü elde edilir. Bu görüntüler hastanın BT simülasyon görüntülerinden elde edilen dijital olarak rekonstrükte edilmiş radyografiler (DRR) ile karşılaştırılarak hastanın tedavi pozisyonu robotik masa ile sağlanır. Daha sonrasında uygun tedavi izlem algoritması kullanılarak tedavi uygulanır (8).



Şekil 2.2. Silindirik kolimatörler, çapları 5 - 60 mm aralığında değişmektedir.

Aşağıda akciğer SABR tedavilerinde kullandığımız Cyberknife® tedavi izlem algoritmaları'ndan kısaca bahsedilmektedir.

2.2.1. Fidüsiyel İzlem Algoritması

Yumuşak doku yerleşimli lezyonların izlemi için geliştirilmiştir. Çapları 0,7 - 1,2 mm, uzunluğu 3 - 6 mm aralığında değişen metal işaretleyicilerin (fidüsiyel) vücut içerisindeki yumuşak dokulara özgü uygun şekillerde yerleştirilip izlem sistemi tarafından algılanmasını temel alır. Rotasyonel hareketler (pitch - roll - yaw) için en az 3, doğrusal hareketler (x - y - z) için en az bir işaretleyici kullanılması önerilir. İzlem sistemi algoritması açısından işaretleyiciler arasında en az 155 mm bulunmalı, lezyondan en fazla 60 mm uzaklığa yerleştirilmeli ve işaretleyiciler arasındaki açı en az 15 derece olmalıdır. İşaretleyici türüne bağlı olmakla birlikte, migrasyon hatalarını önlemek için genellikle işaretleyicilerin vücuda yerleştirilmesini takiben bir hafta sonrasında bilgisayarlı tomografi simülasyonu çekilmesi önerilir. Tedavi sırasında planlamadan gelen fidüsiyel yerleri belirlenmiş DRR görüntüleri, kV görüntüleme sistemlerinde gözlenen fidüsiyeller ile eşlenerek tedavi sağlanır. BT kalibrasyonundaki hatalar, BT

çekim kalitesi ve gerekli parametreler dışında çekim ve fiducial yerleşim yeterliklerinin sağlanamaması ve en önemlisi de fidüsiyel migrasyonu gibi sorunlar tedavide en çok karşılaşılan problemlerdir (8).

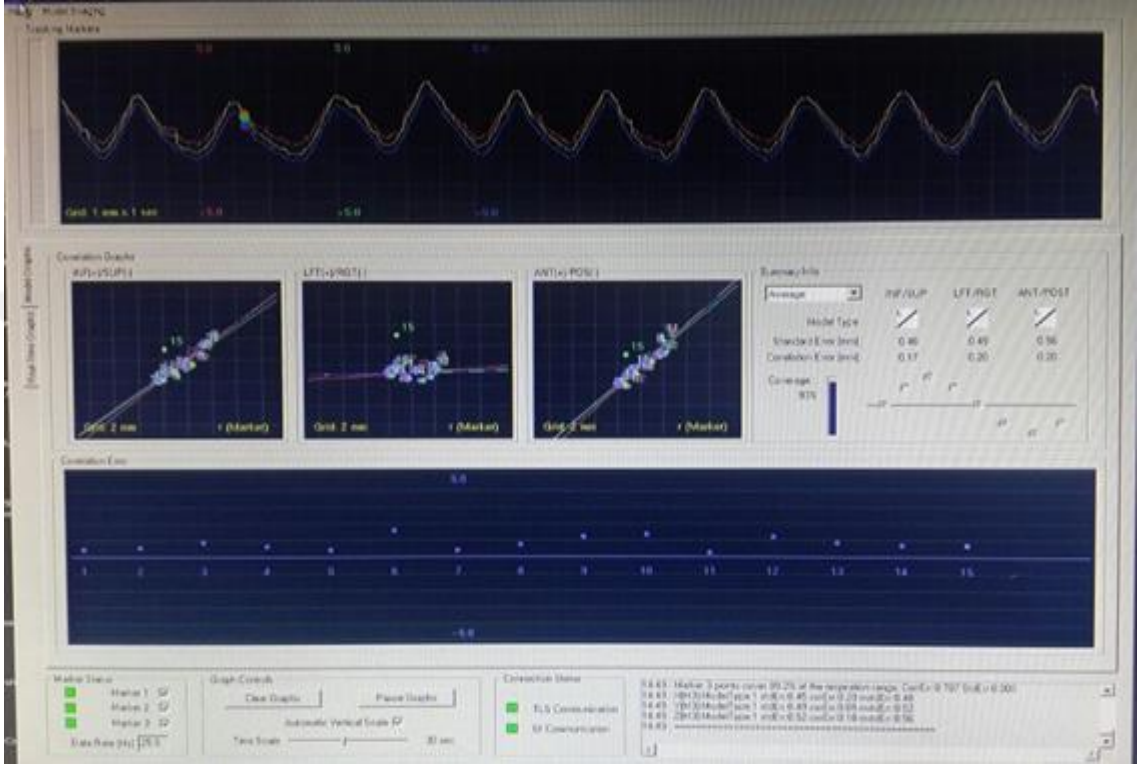


Şekil 2.3. Fidüsiyel izlem algoritmasının fantom üzerinde tedavi bilgisayarında uygulandığı.

2.2.2. Synchrony® (Solunum Hareketi) İzlem Algoritması

X - Sight® Lung ile kullanılabilmesinin yanı sıra bundan ayrı olarak fiducial algoritmasını içerecek şekilde de kullanımı mümkündür. Solunum fonksiyonu ile senkronize hareket eden lezyonların tedavisinde kullanılır. Tedavi öncesinde öncelikle fidüsiyel belirlemesi görüntü sisteminde yapılarak gerekli düzeltmeler sağlanır. Sonrasında doğru fidüsiyel konumları için hastaya giydirilmiş bir yelek üzerinde bulunan üç adet LED lambanın kamera ile takibi ile solunum fonksiyonunu gösteren synchrony modeli oluşturulur. Synchrony modelinde hastanın sinüzoidal solunum fonksiyonundaki farklı

faz noktaları için alınan fiducial görüntüleri ile solunum fonksiyonu korele hale getirilerek, solunuma bağlı hedef konumu belirlenir (8).



Şekil 2.4. Hasta tedavisi sırasında synchrony modeli yazılımından elde edilen görüntü.

2.2.3. MultiPlan® Tedavi Planlama Sistemi

MultiPlan® (Accuray® Incorporated Sunnyvale, Ca.) tedavi planlama sistemi (TPS) CyberKnife® cihazında kullanılmak üzere özelleştirilmiş ters planlama mantığıyla çalışan bir sistemdir. Sistemde tedavi planlamasında birincil olarak kullanılan hastanın BT simülasyonu görüntüleridir. Bunun yanı sıra manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET), anjiyografi gibi farklı görüntüleme modaliteleri de sistemde BT görüntüsü ile füzyon yapılarak kullanılabilir. Bir hastanın tedavisi sağlanırken, öncelikle görüntüleme sistemlerinden alınan görüntüler tedavi uygulama bilgisayarının bağlı bulunduğu birincil iş istasyonunun veri tabanına gönderilmektedir. Sonrasında TPS ve kontrolleme işlemleri için MultiPlan®

yüklü bilgisayarlara aktarım yapılmaktadır. Bu bilgisayarlarda birlikte kullanılacak görüntüler beraber yüklendikten sonra füzyon işlemleri gerçekleştirilebilmektedir. Hastalıklı bölgeler ve korunmak istenen normal sağlıklı dokulara gerekli konturlama işlemi yapıldıktan sonra cihazın uygun demetler ile tedavi vermesini sağlayabilecek uygun hizalama merkezi belirlenmektedir. Farklı planlama varyasyonlarından en uygunu ile tedavi planı sağlandıktan sonra plan uygulaması uygulanabilir plan olarak birincil iş istasyonu veri tabanına geri gönderilmektedir. Bu aşamada kV görüntüleme sistemlerince alınacak görüntülerin karşılaştırılması amacıyla planlamada seçilen izlem algoritmasına uygun hasta DRR görüntüleri iş istasyonunda BT simülasyon görüntüleri kullanılarak oluşturulmaktadır. Hasta yatış pozisyonu ve immobilizasyonu ile robotik tedavi masasının konumu görüntüleme sistemlerine uygun hale getirildikten sonra seçili tedavi izlem algoritması için uygun görüntüler ile açısız ve düzlemsel düzeltmeler sağlanarak tedavi verilebilmektedir (8).

Hedef bölgenin şekline göre isosentrik ve non isosentrik konformal planlar farklı kolimatör seçimleri ile yapılabilmektedir. Küçük düzgün küresel şekilli lezyonların tek bir hedef koordinatına koplanar olmayan şekilde yönlendirilmesi ile isosentrik tedaviler kısa sürede planlanabilmektedir. Küresel şekile sahip olmayan lezyonlarda ise non isosentrik olarak yönlendirilen demetlerle ters planlamaya dayanan konformal planlar yapılabilmektedir.

MultiPlan sistemi 2 farklı grid çözünürlüğü opsiyonu ile hesaplama yapmaktadır. Düşük grid seçili hesaplama penceresi içerisinde 64 x 64 x 64 piksel çözünürlükte hesaplama sunarken grid ise planlamaya temel teşkil eden BT simülasyonundaki her bir BT voxeli 1 doz voxeline eş olacak çözünürlükte hesap yapmaktadır. Hassas BT parametreleri ile çekilmiş görüntülere ait yüksek grid hesaplamalar uzun zaman harcamaktadır. Bu sebeple geniş bir aralıkta düşük grid hesaplamalar ile yapılan düzeltmeler sonrasında yüksek grid hesaplama yapılacak bölgenin hesaplama penceresinin daha dar tutulması tavsiye edilmektedir (8).

2.3. Hounsfield Birimi (Hounsfield Unit - HU)

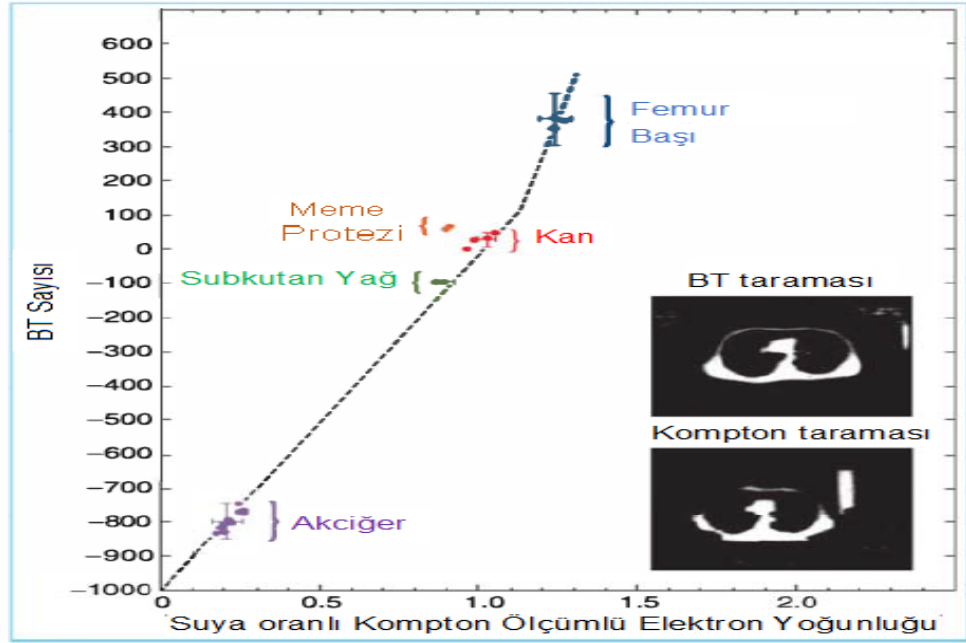
BT kullanılarak alınan görüntülerin yeniden yapılandırılması (rekonstrüksiyonu) süreci bilgisayarlarca işlenen kompleks matematiksel bir süreçtir. Rekonstrüksiyon algoritması her bir aksiyal BT düzlemini küçük voksellere (hacim birimleri) ayırır ve BT sayısı diye bilinen bir değer üretir. BT sayıları her bir vokselin hesaplanan soğurma (atenüasyon) katsayıları ile orantılıdır. Tipik BT sayıları hava için “-1000” ile başlar ve su yoğunluğuna geldiğinde “0” değerini alır. Bu ölçütler çevresinde normalize edilen BT sayıları matematiksel bir yaklaşım olarak Hounsfield (H) sayısı ile verilir.

$$H = \frac{\mu_{doku} - \mu_{su}}{\mu_{su}} \times 1000 \quad (2.1.)$$

Eşitlik 2.1.’ de μ doğrusal soğurma katsayısıdır. Buna göre bir yerdeki Hounsfield Birimi (HU), suya göre doğrusal soğurma katsayısındaki % 0,1 değişimi belirtir. Birçok doku için HU değeri 0’ a yakın iken, kemiksi yapılar için ortalama +1000 değerine yakındır. Ancak kemik türü ve BT enerjisine göre bu değerler değişebilmektedir. Medikal düzeyde kullanılan standart bir BT için bazı yapılara ait HU değerleri Tablo 2.2’ de verilmiştir.

BT sayıları doğrusal soğurma katsayısı ile orantılı olduğundan, elektron yoğunluğunun (e/cm^3) Şekil 2.10’ daki grafikteki ilişkisine varılabilir. Aradaki korelasyon tüm doku yoğunluklarında doğrusal bir ilişki sağlamamaktadır. Bu değişim doku yoğunluğunun değişen atom numarası nedeniyle soğurma katsayısındaki Compton ve fotoelektrik etkilerin katkısı kesirlerinin farklılığından kaynaklanmaktadır.

Farklı doku yoğunlukları için BT sayıları ve bunların elektron yoğunluklarıyla korelasyonları içeriğinde akciğer, yumuşak doku, kemik yapı gibi geniş bir doku yoğunluğu aralığını barındıran ve elektron yoğunlukları bilinen fantomların taranması ve sisteme tanıtılması ile gerçekleşmektedir (9).



Şekil 2.5. BT sayısı - elektron yoğunluğu ilişkisi.

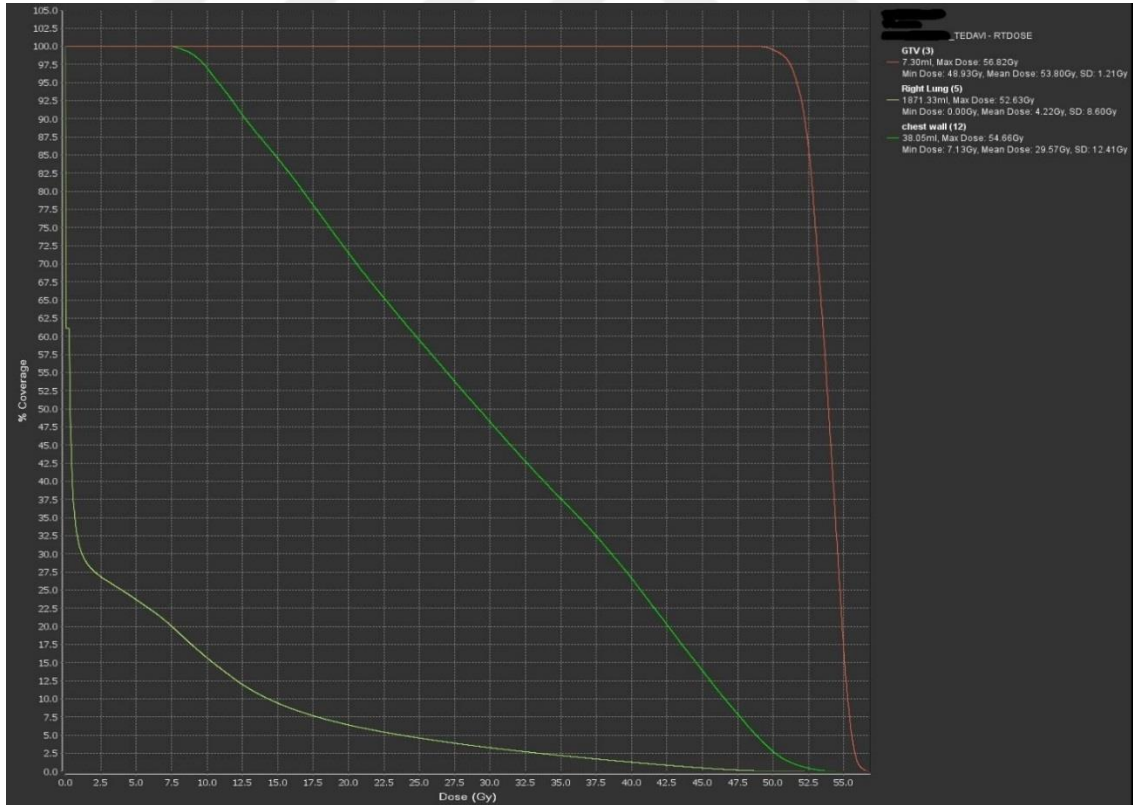
Tablo 2.2. Bazı hücresel yapılara ait HU değerleri.

Yapı	HU
Hava	-1000
Akciğer	-500
Yağ	-100 ; -50
Su	0
Serebrospinal Sıvı	15
Böbrek	30
Kan	+30 ; +45
Kas	+10 ; +40
Gri madde	+37 ; +45
Beyaz madde	+20 ; +30
Karaciğer	+40 ; +60
Yumuşak Doku, Kontrast	+100 ; +300
Kemik	+700 (süngerimsi) ; +3000 (kortikal)

2.4. Doz Hacim Histogramları (Dose Volume Histograms - DVH)

Üç boyutlu radyoterapi tekniklerinde daha önceden belirlenmiş yapıların tamamının, uygulanan tedavi planı neticesinde ilgilenilen alandaki tüm doz dağılımını; her bir doz bölgesinin (izodozun) kapsadığı hacim bilgisi ile birlikte her bir yapıya özgü tek bir eğri üzerinde veren grafiklerdir. DVH sayesinde tek başına bir planın değerlendirilmesi ya da çoklu planların karşılaştırılabilmesi sağlanmaktadır.

İki tür DVH türü kullanılmaktadır. Bunlardan biri kümülatif DVH olup ilgili yapıların belirli bir doz ve bunun daha üzeri dozlarını alan hacimlerinin dozun fonksiyonu olarak çizilmesi ile oluşturulur. Bir diğeri ise özelleştirilmiş bir doz aralığında ilgili doz alan hacmin dozun fonksiyonu olarak çizilmesi ile oluşturulan diferansiyel DVH' dir (9).



Şekil 2.6. Kümülatif doz hacim histogramı.

2.5. Gafkromik Film Dozimetresi

Gafkromik (radyokromik) filmler iyonize radyasyona maruz bırakıldığında herhangi bir kimyasal ya da fiziksel işleme gerek duymaksızın hızlı bir şekilde renk değişimi göstermektedir. Bu renk değişimi filmlerin ölçüme duyarlı olduğu doz bölgesi için dozun şiddetiyle orantılıdır.

İyon odaları ve yarı iletkenler geniş duyarlı hacimleri nedeniyle birçok tedavi planının ihtiyaç duyduğu ölçüde uzaysal çözünürlüğü sağlayamamaktadır. Termolüminesans dozimetreler (TLD) küçük boyutlarına karşın bir veya iki boyutlu doz ölçümleri için zahmetli ve zaman alıcıdır. Geleneksel TLD okuma süreçleri ile dozimetrik veriler arşivleme amacıyla saklanamaz. Gümüş katkılı radyografik filmler ile iyonize radyasyonun değerlendirilmesi zordur, yüksek uzaysal çözünürlük sağlamalarına karşın 10 - 200 keV foton enerjisi bölgesinde hassasiyetleri büyük ölçüde değişmektedir. Ayrıca radyografik filmlerin enerji emilim ve transfer özellikleri biyolojik dokularla eşleştirildiğinde büyük farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte oda ışığına duyarlıdır ve ıslak bir kimyasal işlem gerektirirler.

Gafkromik filmler yüksek uzaysal çözünürlüğe ve rölatif olarak düşük spektral hassasiyete sahip olup görünür ışıktan etkilenmezler ve bu nedenle oda ışığında rahatlıkla kullanılıp şekillendirilebilirler. Radyasyon maruziyetine bağlı renk duyarlı (mavi, kırmızı, yeşil) olduklarından ek bir kimyasal işlem gerektirmezler. Görüntü oluşumu boya oluşturan veya polimerizasyon sağlayan bir süreçtir. Foton veya parçacık radyasyonu löko - boya veya renksiz fotomonomer molekülüne enerji aktarımı yaptığında kimyasal değişimler ile renk oluşumu sağlanmaktadır (10).

Gafkromik EBT3 filmler iyonlaştırıcı radyasyon absorbe doz ölçümü için tasarlanmıştır. Film için 0,2 - 10 Gy doz aralığı dinamik doz ölçüm aralıkları olduğundan, birçok SABR uygulamalarında kalite kontrol gereci olarak kullanılabilir.

Film taramalarında filmin ışınlanma ve tarayıcıya yerleştirilme yönelimi okuma sonuçlarına etki ettiğinden dikkat edilmesi gerekmektedir.

2.6. Tümör İşaretleme İğnesi ve Tümör İşaretleyici (Fidüsiyel)

Radyoterapi uygulamalarında genellikle silindirik yapılı metal bazlı işaretleyiciler kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra karbon ve polimer yapılı işaretleyiciler de kullanılabilir.

SABR uygulamalarında en çok tercih edilen altın seed işaretleyicilerdir. Çapları 0,6 - 12 mm aralığında, uzunlukları 3 - 6 mm aralığında değişen altın seedler; genellikle radyologlar tarafından işaretleme iğneleri kullanılarak lezyon çerçevesini tanımlayacak şekilde hastalık bölgesine implante edilmektedir. Tedavi izleme algoritmasında öngörülen ölçütlerde yerleştirme önemlidir. İzleme sırasında izlenenin işaretleyiciler olduğu düşünülerek buna uygun tedavi yaklaşımına gidilmelidir. İmplant sonrası simülasyon BT' si çekilmeden önce bir hafta beklenmesi ve BT çekilir çekilmez biran önce tedaviye geçilmesi işaretleyicilerin migrasyonuna bağlı hataları önleme açısından önemlidir. End to end ve fiducial algoritması kullanılan diğer tüm ölçüm ve kalite kontrol süreçlerinde de işaretleyiciler algoritmaya özgü hassasiyet sınırları içerisinde kullanılmaktadır.



Şekil 2.7. İşaretleyici yerleştirme iğnesi (solda) ve fidüsiyel işaretleyici(sağda).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı bünyesinde bulunan Cyberknife® (Accuray® Incorporated Sunnyvale, Ca.) cihazında 2007 - 2015 yılları arasında tedavisi tamamlanan küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların tedavi planları için çekilmiş bilgisayarlı tomografi (BT) simülasyon ve tedavi sonrası belli periyotlarla kontrol amaçlı çekilmiş BT verileri kullanılarak tedavinin hastalıklı bölgeye ve çevre sağlıklı dokulara etkileri incelenmiştir. Tedavide kullanılan BT ve buna ait bölgesel tedavi parametreleri olan izodoz dağılımları, hounsfield birimi (HU) değişimi değerleri, doz hacim histogramları; tedavi sonrası kontrol BT' lerinde gözlenen değişimler ile karşılaştırılmıştır. Bunun için her bir hastanın tedavisine ait doz-hacim dağılımlarını içeren BT' leri ile kontrol BT' leri çeşitli bilgisayar yazılımları kullanılarak anatomik olarak ve hastalığa özgü deformasyonları içerecek şekilde füzyonları yapılmıştır. Dokusal farklılaşmalar ve radyasyona bağlı hasarlar tespit edilerek, bu farklılaşmaların tedavi dozlarına, oluşum bölgesine ve oluşum şiddetine bağlı değerleri üzerinden analiz gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte verilen tedaviyi hastalıklı akciğeri saran göğüs duvarı açısından değerlendirmek ve bu bölge ile tedavi bölgesine uygulanan dozların tedavi planlama sisteminden (TPS) alınan değerlerle karşılaştırılıp kontrolünü sağlamak için BrainLab® Novalis cihazının sahip olduğu akciğer fantomu kullanılarak gafkromik EBT3 filmler ile ölçüme uygun hasta planları için dozimetrik ölçümler alınmıştır.

3.1. Ön Hazırlık

Bu çalışmada hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilebilmesi için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 26.08.2015 tarihinde GO 15/552 - 22 karar numarası ile gerekli izin alınmıştır. Sonrasında Anabilim Dalı' mızda var olanlara ek kullanılacak araç ve gereçlerin temini

için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden THD - 2015 - 8341 kayıt numaralı hızlı destek projesi desteği temin edilmiştir.

3.1.1. MultiPlan® Tedavi Planlama Sistemi (TPS) ile Tedavi Planlarının Yapılması

Anabilim Dalımızda erken evre KHDAK hastalığının Cyberknife® robotik radyocerrahi sistemiyle tedavilerinde MultiPlan® TPS kullanılmaktadır. Bunun için TPS' e aktarılan, hastalık bölgesine ait BT, PET, MR, anjiyografi gibi farklı görüntüleme modaliteleri radyasyon onkologları tarafından sisteme entegre füzyon sekmesinde füzyon yapıldıktan sonra hastalıklı bölgeye ait hedef tanımları uluslararası kabul görmüş protokol verileri kullanılarak belirlenmekte ve çevre organlar bu protokoller çerçevesinde konturlanmaktadır. Daha sonra reçetelendirilmiş doz üzerinden, radyoterapi fiziği uzmanları tarafından ters planlama yöntemi ile fiducial izleme tabanlı Synchrony® solunum izlem algoritmasına uygun tedavi planı yapılmaktadır. Sistem hedef ve çevre organların aldığı dozu Ray - Tracing® algoritmasını kullanarak hesaplamaktadır. Uzman radyasyon onkoloğu tarafından uygun bulunan planlar tedavi uygulama istasyonuna gönderilmektedir. Tedavisi biten hastaların görüntüleri sisteme entegre ayrı bir iş istasyonuna (PARS®) gönderildikten sonra burada gerekli yedekleme işlemleri yapılarak, istenildiğinde tekrar erişilebilir hale getirilir. MultiPlan® TPS günlük ve haftalık kalite kontrol düzenekleri simüle etmekte kullanılabildiği gibi, "phantom overlay" sekmesi üzerinden herhangi bir fantom üzerine hasta planını simüle ederek hasta planının dozimetrik kalite kontrolünü sağlamada da kullanılabilmektedir.

Anabilim Dalımızda KHDAK için Cyberknife® SABR uygulanan hastaların hedef hacimleri şu şekilde tanımlanmaktadır:

Pulmoner nodülleri görüntüleyebilmek için BT görüntülerinde HU penceresi genişliği 850 HU ve pencere uzunluğu - 750 HU olacak şekilde ayarlanarak "akciğer penceresi" oluşturulmaktadır (13). Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüsü sonuçları kullanılarak kitle, atelettaziden ayrılmaktadır (14). Sonrasında "The Radiation

Therapy Oncology Group (RTOG) 1106 çalışmasındaki öneriler kullanılarak hedef ve kritik organ çizimleri gerçekleştirilmektedir. Bunun için gros tümör atelektaziden ayrılıp belirlendikten sonra mikroskopik hastalık olasılığı yüksek olan CTV hacmi belirlenmektedir. Gros tümör etrafında 9 mm'lik bir marjın, adenokarsinomların % 90'ında mikroskopik hastalığı kapsamak için yeterli görülmektedir (15). Skuamöz hücreli karsinom (SCC) patolojisinde ise CTV'nin gros tümörden 2.69 mm uzandığı göz önünde bulundurulur [16]. Bu bulgular temel alınarak CTV için, mikroskopik hastalığın % 95'ini kapsamak için sırasıyla SCC ve adenokarsinom için GTV'ye 6 ve 8 mm marj eklenmektedir. Bununla birlikte, tanımlanmamış histolojiye sahip tümörler için de, güvenli tarafta kalınması için 8 mm marjin kullanılmaktadır. CTV belirlemede göğüs duvarı, vertebralar, büyük damarlar gibi anatomik sınırlara taşmamaya da özen gösterilmektedir. Uygulamada solunum takibi yapıldığından PTV marjı çok gerekli görülmedikçe kullanılmamaktadır (1,7).

Akciğer SABR tedavileri Cyberknife® cihazında fidüsiyel izlem algoritması ve Synchrony® solunum takip sistemi ile yukarıda verilen hedef hacimler için uygulanır. Erken evre rezeke edilemeyen veya medikal inop KHDAK ile lokal reküren akciğer hastalıklarında olgu bazlı 12,5 Gy x 4 fraksiyon veya 20 Gy x 3 fraksiyon aralığında hipofraksiyone olarak uygulanmaktadır (7). Tedavilerde dikkat edilen ve literatür değerlerinden derlenmiş çevre sağlıklı kritik organ doz limitlerine ait protokolümüz Tablo 3.1' de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Akciğer SABR için Kritik Organ Doz Limitleri

Organ	İstenen Doz Değerleri	
	3 Fraksiyon	4 Fraksiyon
Spinal Kord	Maks.< 25 Gy	Maks.< 25 Gy
Akciğer (-hedef)	V20 < 20 Gy, V50 < 5 Gy	V20 < 20 Gy, V50 < 5 Gy
Kalp	21 Gy ≤ 5 cc, Maks. < 50 Gy	40 Gy ≤ 1 cc, 35 Gy ≤ 10 cc
Brakial Pleksus	22,5 Gy ≤ 3 cc, Maks. < 24 Gy	35 Gy ≤ 1 cc, 30 Gy ≤ 10 cc
Özefagus	16 Gy ≤ 10 cc, Maks. < 27 Gy	35 Gy ≤ 1 cc, 30 Gy ≤ 10 cc
Cilt	35 Gy ≤ 1 cc, 30 Gy ≤ 10 cc	40 Gy ≤ 1 cc, 35 Gy ≤ 10 cc
Trekea	21 Gy ≤ 5 cc, Maks. < 30 Gy	35 Gy ≤ 1 cc, 30 Gy ≤ 10 cc
Aort ve Büyük Damarlar	21 Gy ≤ 5 cc, Maks. < 45 Gy	40 Gy ≤ 1 cc, 35 Gy ≤ 10 cc
Göğüs Duvarı	40 Gy ≤ 1 cc	40 Gy ≤ 1 cc



Şekil 3.1. Multiplan® TPS kullanılarak gerçekleştirilen akciğer SABR planı

3.1.2. Cyberknife® Robotik Kollu Radyocerrahi Sistemi ile KHDAK Tedavisi

Cyberknife® cihazında fiducial tabanlı Synchrony® izlem algoritması kullanılarak yapılan KHDAK SABR tedavisi için, tedavi odasında üzerinde 3 adet LED lambası yerleştirilmiş yekek hastaya giydirilerek, bu lambaları görebilecek şekilde konumlandırılan kamera sistemi üzerinden solunum izlemi sağlanmaktadır. Fidüsel konumları farklı solunum fazları için kV görüntüleme ile belirlendikten sonra oluşan synchrony modeli üzerinden öngörülen hastaya özgü solunum fonksiyonuna göre cihaz hastaya tedavi sağlamaktadır. Belirlenen doğruluk payı ve görüntüleme aralıklarında tekrar kV görüntüler alınarak led hareketine bağlı fidüsel konumu tahminleri doğrulanmaktadır. Solunum fonksiyonundaki aşırı değişimlerde ve fiducial konumu belirsizliğinde sistem tedaviyi durdurarak teknikeri uyarılmaktadır. Cihazın ve tedavi masasının sahip olduğu 6 boyutta düzeltme sayesinde yeniden konumlandırmalar

otomatik olarak sağlanarak “0,7 mm” hassasiyetinde tedavi sağlanabilmektedir. Doz hızına ve demet sayısına bağlı olarak KHDAK tedavisinin tek fraksiyonu (12 - 20 Gy) ortalama 1 - 2 saat aralığında sürmektedir.



Şekil 3.2. Synchrony yeleği ve LEDler (solda), synchrony kamerası ile takip (sağda).

3.1.3. Hasta Seçiminde Gözetilen Kriterlerin Belirlenmesi

Çalışmamızda kullanılan hastaların seçiminde şu kriterler gözetilmiştir:

1. Hasta 18 yaşından büyük olmalıdır.
2. Hasta KHDAK histopatolojisine sahip olmalıdır.
3. Hastanın tedavi öncesi evresi T1N0M0 veya T2N0M0 olmalıdır.
4. Hastanın tedavisi Cyberknife® cihazında yapılmış olmalıdır.
5. Hastanın tedavisi Synchrony® izlem algoritması ile altın seed fiduciallar kullanılarak gerçekleştirilmiş olmalıdır.
6. Hastaya ablatif olarak 3 x 20 Gy veya 4 x 12,5 Gy fraksiyon şemalarından biri uygulanmış olmalıdır.
7. Hastanın tedavisine ait simülasyon BT' si, BT üzerine konturlanmış tümör bölgesi (GTV) ile tedavi bölgesi (CTV ve/veya PTV) ve çevre kritik yapılarına ait datalar, tedavi

planı bilgisi (izodoz yüzeyleri, reçetelendirilen doz, reçetelendirilen yüzde, kullanılan kolimatör, kullanılan model ve algoritma bilgisi) gibi bilgileri erişilebilir ve yeniden kullanılabilir olmalıdır.

8. Hastanın tedaviden sonraki ilk 6 ay, ikinci 6 ay (6 - 12 ay) ve üçüncü 6 aya (12 - 18 ay) ait kontrol BT görüntülerinden en az 1 adet bulunmalı, bu görüntüler erişilebilir ve yeniden kullanılabilir olmalıdır.

2007 - 2015 yılları arasında Anabilim Dalı' mızda akciğer SABR tedavisi almış 149 hastadan yapılan değerlendirmeler sonucu yukarıda sayılan özellikleri taşıyan 21 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Dozimetrik kontrol ve değerlendirme için ise 21 hastadan 7 olgunun verileri kullanılmıştır. Bu seçimin sebebi, cihaz ışınlama ve görüntü sistemlerinin kalibrasyon koşulları değiştikten sonra Multiplan® TPS sisteminde eski hasta planının sadece görüntüleme modunda açılabilmesi ve üzerinde değişiklik izni vermemesidir. Bu koşullar altında gerekli izin sağlansa dahi ölçüm sonuçları gerçeği yansıtmayacağı da açıktır. Bu nedenle sadece 2013 Eylül döneminden itibaren tedavi almış olan 7 hastaya ait veriler kullanılarak dozimetrik ölçüm sağlanabilmiştir.

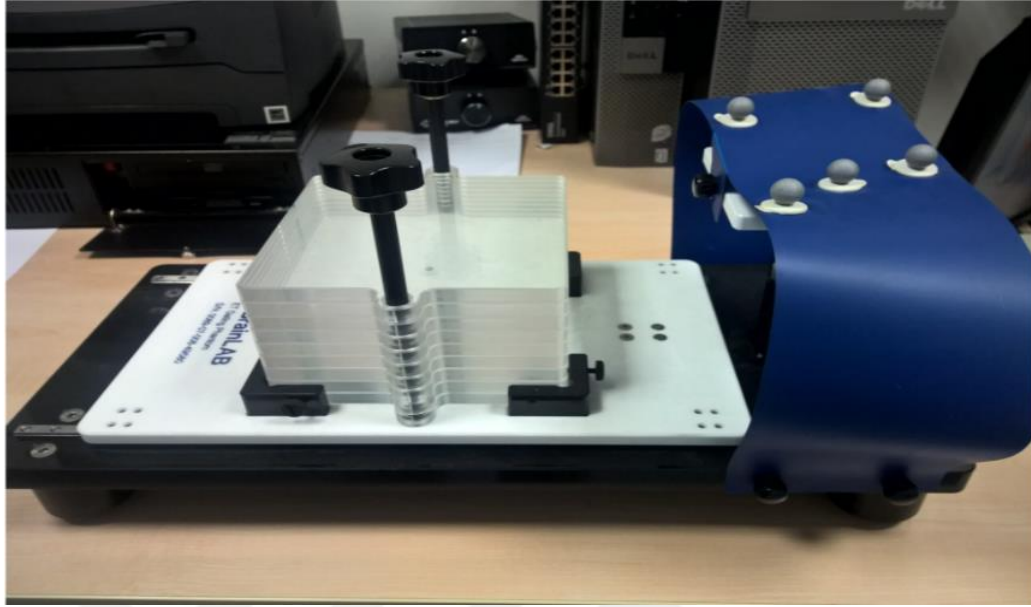
Ayrıca MIM® yazılımı üzerinde kontrol BT' leri üzerinden gerçekleştirilen analizlere yönelik olarak 21 hastadan BT görüntüleri simülasyon BT' si ile sağlıklı karşılaştırma sağlayacak ölçütlerde olmayan 2 olgu analizden çıkartılarak 19 hasta üzerinde çalışılmıştır. Kesit kalınlığı 3 mm 'ye kadar olan kontrol BT'leri kabul görürken bu hastaların bütün kontrol görüntülerinin kesit kalınlıkları daha büyüktür. Bu durum hastalığı izleme ve değerlendirme açısından yetersizdir. 19 hastanın görüntüleri üzerinden yapılacak karşılaştırma kümülatif değerler üzerinden olacağı için tüm hastaların her 3 farklı zaman periyoduna ilişkin görüntüye sahip olması koşulu aranmamıştır. Hastalardan ilk 6 aya ait görüntüsü olan 15 tanesi, ikinci 6 aya ait görüntüsü olan 16 tanesi, üçüncü 6 aya ait görüntüsü olan 15 tanesi kullanılarak analiz gerçekleştirilmiştir.

3.2. Dozimetrik Doğrulama

Ray - Tracing yöntemi ile doz dağılımı hesaplanan ve Synchrony® algoritması ile tedavi edilen hastaların tedavi algoritmasına bağlı doz dağılımlarındaki doğruluğunu gözlemleyebilmek ve hedef bölgesi (GTV, CTV) ile karşılaştırmalı analizi üzerinde durulacak olan göğüs duvarı bölgesinin (interkostal bölge) dozlarını daha net belirleyebilmek adına dozimetrik ölçümler alınmıştır. Dozimetrik ölçümlerde solunum fonksiyonu sağlayabilecek Brainlab® ExacTrac fantomunda SABR için uygun uygulama imkanı sunan gafkromik EBT3 filmler ile uygun araç ve gereçler kullanılmıştır. Dozimetrik ölçümler öncesi cihaz ve görüntüleme sistemleri merkezi değiştikten sonraki hastalar belirlenmiş ve uygun 7 hasta seçilmiştir.

3.2.1 BrainLab® ExacTrac Gating Fantomu

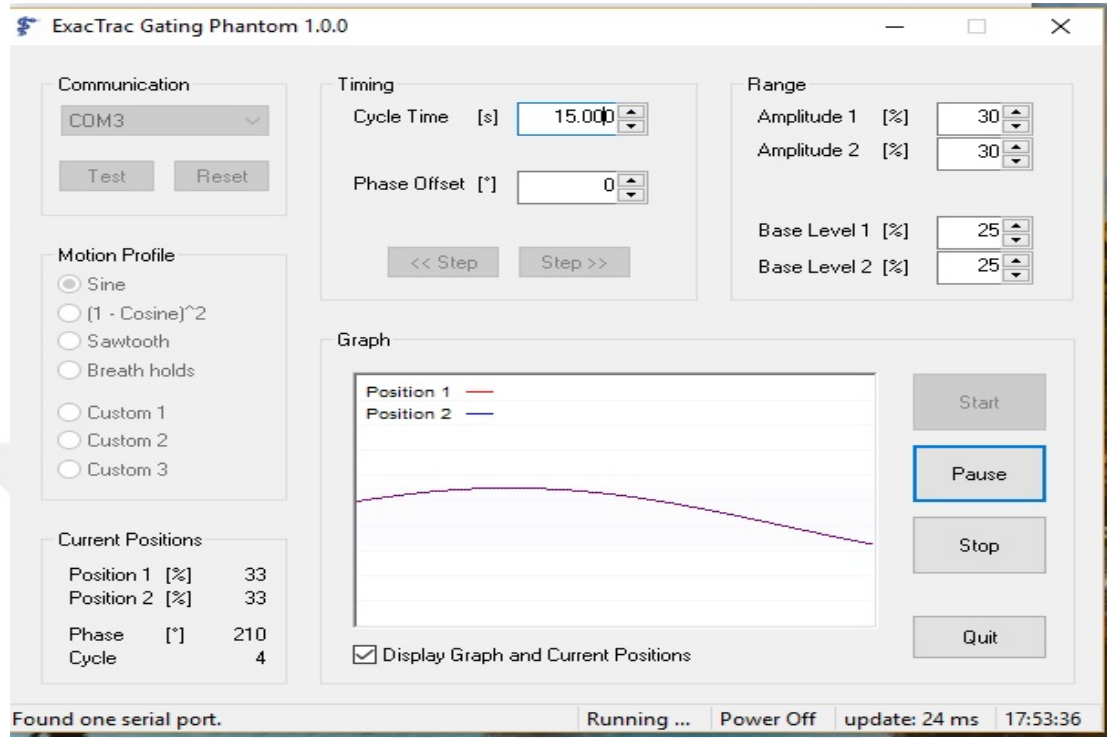
Dozimetrik ölçümlerde Synchrony® izlem algoritmasını kullanarak, ölçüm alınacak her bir hastaya özgü tedavi planını Cyberknife® ile yeniden uygulayabilmek adına Brainlab® tarafından geliştirilmiş ExacTrac Gating fantomu kullanılmıştır. Fantomun avantajı, göğüs hareketine benzer anterior - posterior (ön - arka) olarak hareket eden ve üzerinde infrared işaretleyiciler bulunan bir baş kısmı ve akciğerlerin diyaframa bağlı hareketine benzer şekilde inferior - superior (aşağı - yukarı) hareket eden ve üzerine 10 x 10 cm² boyutunda 1 cm derinliğinde katı fantom tabakaları yerleştirilebilen bir gövde kısmından oluşmasıdır. Fantomun gerçekleştireceği solunum hareketine ilişkin dalga fonksiyonunun özellikleri kendi yazılımı olan "ExacTrac Phantom Controller" ile istenilen uzunluk ve genlikte sağlanabilmektedir. Fantom tabakaları arası EBT3 film yerleştirmeye uygundur.



Şekil 3.3. Brainlab® ET Gating fantomu.

Brainlab® ET Gating fantomunda “ExacTrac Phantom Controller” yazılımıyla KHDAK hastalarının solunum fonksiyonunu ortalama olarak sağlayacağı düşünülmüş olan uzun dalga boyuna sahip ve sabit genlikte olan (Şekil 3.4) bir sinüsoidal fonksiyonda solunum hareketi oluşturulmuştur. Ölçümler sırasında bu fonksiyon kullanılmıştır.

Synchrony® izleminde kullanılmak üzere katı fantom kesitlerinden merkez olarak seçilen kesite fidüsiyeler yerleştirilmiştir. Yerleştirilmede, çapları 2 mm uzunlukları 5 mm olan altın seed yapılı fidüsiyeler kullanılmıştır. Fidüsiyeler arası açı $> 15^{\circ}$ ve birbirlerine göre uzaklıkları 2 cm olacak şekilde merkezi eksen çevresine yerleştirilme sağlanmıştır.



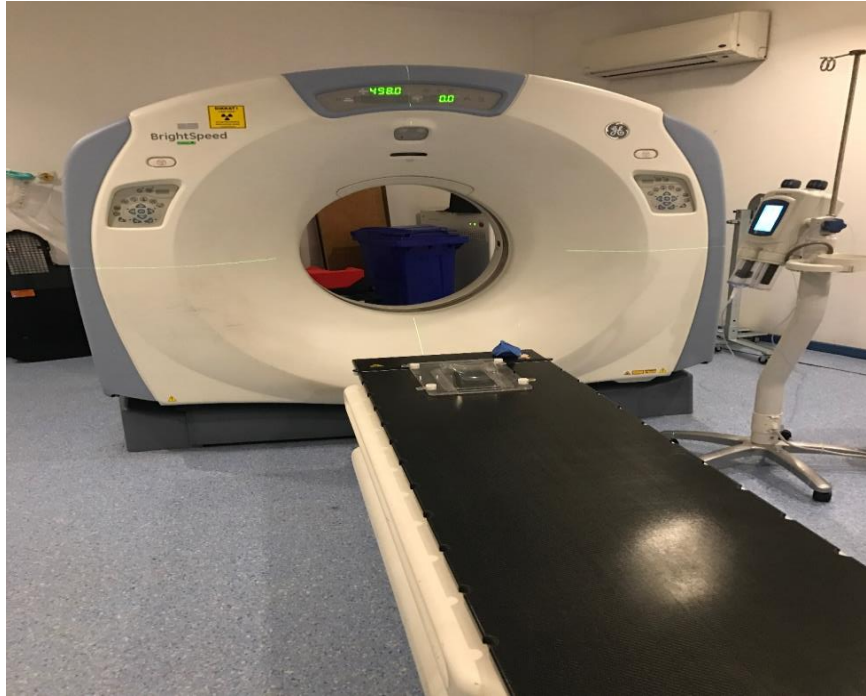
Şekil 3.4. Phantom Controller yazılımıyla oluşturulan solunum fonksiyonu.



Şekil 3.5. Fantom plan merkezi ve yerleştirilmiş fidüsiyeler.

3.2.2. GE BrightSpeed™ Marka BT Simülatör ve BT Simülasyon İşlemi

GE BrightSpeed™ 3.nesil BT tarayıcı kategorisindeki simülasyon cihazı 70 cm çapında gantri açıklığına sahiptir. Sagital, koronal ve transaksial düzlemlerde lazer hizalandırma lambaları bulunmaktadır. Aksiyel ve helikal modlarda çekim yapılabilmektedir. 80, 100, 120, 140 kV enerjiler üretebilen ve 10 - 440 mA aralığında 5 farklı akım değeri alabilen yüksek frekanslı X - ışını üretici tüp ile görüntüler alınmaktadır. Cihaz ile aynı anda 16 kesit işlenebilmektedir. Tarama aralığı yatay ekseninde aksial için maksimum 170 cm, helikal için 160 cm' dir. 360⁰ dönüş yapabilen simülatör için seri taramalarda dönüş başına süre 0,5 – 4 s aralığında değişmektedir. Kesit kalınlıkları 0,625 cm, 1,25 cm, 2,5 cm, 5 cm, 7,5 cm, 10 cm olarak seçilebilmektedir. Seri tarama sırasında 2 boyutta geri filtrelenmiş projeksiyon algoritması ile saniye başına maksimum 16 görüntü rekonstrüksiyonu (yeniden birleştirme) sağlanabilmektedir. Cihaz ayrıca rekonstrüksiyon sırasında çapraz demet düzeltmesine sahip "cone - beam" rekonstrüksiyonunu da kullanmaktadır.



Şekil 3.6. GE BrightSpeed™ marka BT simülatör.

3.2.3. Ashland® Marka Gafkromik EBT3 Film

Doz ölçümünde kullandığımız EBT3 filmler 2 adet 125 µm kalınlıkta mat polyester yüzey arasına sıkıştırılmış 28 µm aktif tabakadan oluşmaktadır. Optimum 0,2 - 10 Gy aralığında ışınlama sırasında gerçek zamanlı yanıt sağlar ve MeV bölgesinde en küçük 100 keV enerji değişimine duyarlıdır. Doku eşdeğerine yakındır ve yüksek uzaysal çözünürlüğü ile 25 µm altındaki değişimleri çözümleyebilir. 60⁰ C sıcaklığa kadar kararlıdır ve UV/görünür ışık bölgesi duyarlılığı düşüktür. Epson 10000XL veya Epson 11000XL tarayıcıları ile kullanılabilirler.

Hastalara özgü doz ölçümü ve buna ilişkin kalibrasyon eğrisi oluşturmada 8 x 10 inc² alan boyutuna sahip filmler uygun boyutlarda kesilerek kullanılmıştır. Filmler koruyucu tabakadan çıkarıldıklarında sahip oldukları anterior - posterior ve inferior - superior yönelimleri, filmleri keserek fantom kesitlerine taşırken de korunmuştur. Buna göre doğrusal hızlandırıcı cihazın gantri 0⁰ konumunda cihaza doğru bakan yön superior ve tedavi masasının (robocouch) yukarıya bakan yönü anterior olarak belirlenmiştir.

3.2.4. Filmlerin Doz Kalibrasyonlarının Sağlanması

Her bir film kutusunun kendine özgü bir doz cevabı olası nedeniyle, filmlerin analizi için gerekli kalibrasyon eğrisini oluşturabilmek adına kalibrasyon ölçümü alınmıştır. EBT3 filmlerin enerji ve doz hızı bağımlılığının ihmal edilebilir düzeyde olduğu bilindiğinden ve Cyberknife cihazında gerekli koşulları oluşturma zorluğundan ötürü kalibrasyon eğrisi ölçümleri Varian Clinac DHX doğrusal hızlandırıcı cihazında, RW3 katı fantomlar, 0,6 cc iyon odası ve elektrometre kullanılarak alınmıştır.

a. PTW Marka RW3 Katı Fantom

Radyoterapi' de uygulanan foton ve elektron enerjileri için referans koşul olan su ortamıyla eşdeğer yapıda olan ve beyaz polyesterden yapılmış fantomlar 40 x 40 alan boyutunda ve 0,1 cm, 0,2 cm, 0,5 cm, 1 cm kalınlıklarda kullanabilmektedir. İçerisine

iyon odası yerleştirilebilir olan fantomlar mevcuttur. Ayrıca iki fantom kesiti arasına gafkromik filmler rahatlıkla yerleştirilerek kullanılabilir.



şekil 3.7. PTW marka RW3 katı fantom.

b. 30013 PTW 0,6 cc İyon Odası

İyon odası, radyoterapide uygulanan foton ve elektron enerjileri için mutlak doz ölçümlerinde kullanılabilir. Suya dayanıklı yapıdadır. 23 mm iç uzunluk ve 3,05 mm iç yarıçapa sahiptir. Orta elektrodu çapı 1,1 mm olan alüminyumdur. Duvar malzemesi 0,335 mm, 1,19 g/cm³ yoğunluklu PMMA (Polimetil metakrilat) ve 0,09 mm, 1,85 g/cm³ yoğunluklu grafit karışımı olup toplam yoğunluğu su eşdeğerine yakındır. Hava ortamında ölçüm almak için kullanılan “build up cap” başlığı da PMMA materyalinden yapılmıştır. İyon toplama süresi 140 µs olup ± 0 - 400 V gerilimde çalışabilir. Ölçümlerdeki polarite etkisi % 0,5’in altında olup kayıp akım 4 fA altındadır.



Şekil 3.8. 30013 PTW 0,6 cc iyon odası.

c. PTW Unidos Webline Universal Dozimetre (Elektrometre)

Radyoterapi’ de kullanılan radyasyon dozlarının ölçümünde kullanılabilen, networke bağlanabilen, yüksek performanslı ikincil standart ve referans sınıfı dozimetre/ elektrometre’ dir. İstatistik ve veri kaydı opsiyonlarına sahiptir. IEC60731 IPEM ikincil standart dozimetreler prensipleri, diagnostik radyoloji için IEC 61674 ve sağlık fiziği için IEC 60846 uluslararası standartlarına sahiptir. Coulomb cinsinden yük ve amper cinsinden akım okuması sağlamasının yanı sıra Gy, Sv, R, Gy/min, Sv/h, R/min veya Gy·m cinslerinden direkt doz ve doz hızı okuması da yapabilmektedir. Bunun için TRS 398 veya TRS 277 standartlarında kalibrasyon değerleri belirlenen maksimum 30 adet iyon odasının verilerini bünyesinde barındırabilmektedir. Ortama ait sıcaklık, basınç, hava yoğunluğu, giriş gerilimi değerleri cihaza girilerek kalibrasyon faktörleri ve otomatik düzeltmeler sağlanabilmektedir. Kaçak akım ve arka plan radyasyonu düzeltilmesi sistemin içerisinde yapılabilmektedir. Tümüleşik (integrated) doz (veya yük) ile doz hızını (veya akımı) aynı anda ölçebilmektedir. Ayrıca cihaz içerisinde bulunan içsel (internal) saat sayesinde radyoaktif izotopun aktivitesi hakkında bilgi edinilebilmektedir. Cihaz kontrolü ve veri çıkışı için RS232 ara yüzünü kullanmaktadır.



Şekil 3.9. PTW Unidos Webline elektrometre.

ç. Film Kalibrasyonunda Uygulanan Yöntem

Film kalibrasyonu ölçümünde $1 \text{ cGy} = 1 \text{ MU}$ (monitör birimi) olan cihaz doz kalibrasyon koşulları kullanılmıştır. Anabilim dalımızda bulunan her iki Varian Clinac DHX cihazı için bu koşullar; fantom yüzeyi - kaynak mesafesi (cilt - kaynak uzaklığı, SSD) 100 cm, kaynak - merkezi eksen uzaklığı (SAD) 100 cm, $d = 5 \text{ cm}$ ölçüm derinliği olmak üzere ilgili sıcaklık ve basınç koşullarında hesaplanan kalibrasyon faktörlerini içerir. Bu sebeple öncelikle PTW Unidos Webline elektrometre ve 0,6 cc silindirik iyon odası kullanılmış, geri saçılmayı engellemek adına ölçüm bölgesi altına 5 cm' lik ve ölçüm bölgesi üzerine 4,3 cm' lik (silindirik iyon odası aktif bölgesi yarıçapı 0,7 cm' dir) RW3 katı fantomlardan yerleştirmiştir. Dijital termometreden okunan sıcaklık ve basınç değerleri kullanılarak belirlenen $k_{T,P}$ sıcaklık basınç faktörü ile diğer kalibrasyon faktörleri 6 MV foton enerjisinde 400 MU/dakika doz hızında 100 MU verilirken elektrometrede okunan yük değeri (nC) ile çarpılmıştır. Bulunan değer $100 \text{ cGy} \pm \%2$ hata sınırı içerisinde olmasını sağlayacak düzeltmeler yapılmıştır. İlgili sınır içerisinde bu

sefer aynı koşullarda 5 cm'ye üzerine 5 x 5 cm² alanda 7 x 7 cm² kare boyutta kesilmiş EBT3 filmler yerleştirilmiştir. 0 - 500 MU aralığında 10 + 3 farklı değerde ışınlanmıştır (3 film oluşabilecek hatalarda kullanılabilme adına ışınlanmıştır).

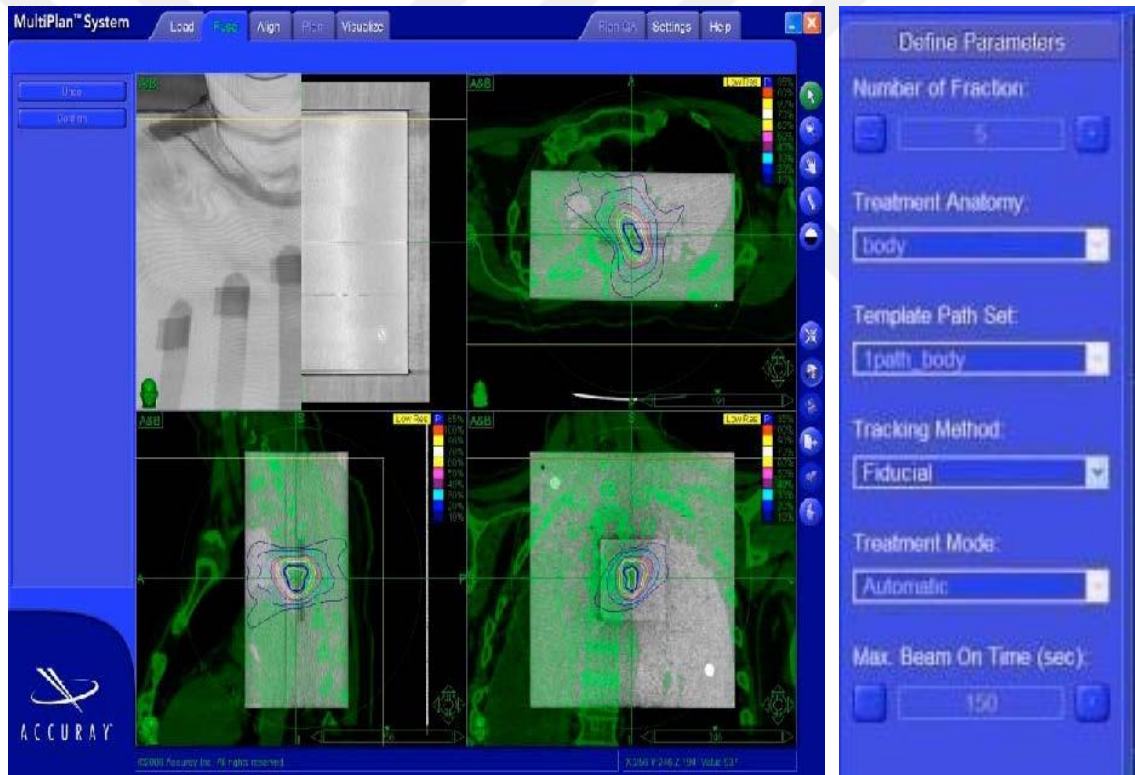
3.2.5. Hastaya Özgü Doz Ölçüm Planlarının Oluşturulması

Öncelikle Multiplan® TPS sistemine geri yüklenen hastaların tedavide kullanılan planlarının kopyaları açılarak verilen dozlar 1/10 değerinde düşürülmüş, bu planlar yüksek çözünürlükte hesaplandıktan sonra uygulanabilir plan olarak farklı bir isimle kaydedilmiştir. Sonrasında her bir hasta için hasta yükleme ekranında soldaki "phantom overlay" seçeneği seçilmiş ve birincil görüntü olarak Brainlab® ET Gating fantomun çektiğimiz simülasyon BT' si görüntüsü, ikincil görüntü olarak da dozu düşürülmüş hasta tedavi planı görüntüsü seçilmiştir (Şekil 3.10).

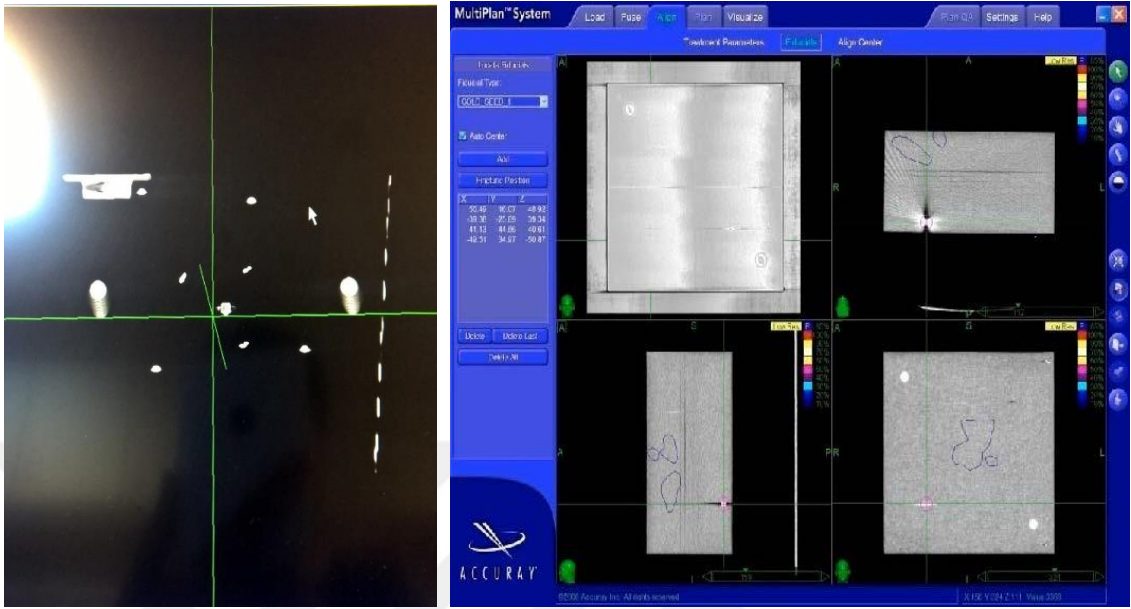


Şekil 3.10. "Phantom overlay" işlevi.

Yükleme bittiğinde açılan füzyon sekmesinde iki görüntünün 3 kesitte (aksiyel, sagittal, koronal) de üst üste uygun şekilde doz okunacak bölge (ilgili akciğer) dikkate alınarak oturtulması sağlanmıştır. Füzyon sırasında BT merkezi olarak seçilmiş ve çevresine fiducialler yerleştirilmiş fantom merkezi, yaklaşık hastalık bölgesinin (CTV) merkezi olacak şekilde yerleşim sağlanmıştır. Hizalama penceresine geçildiğinde ise uygun tedavi parametrelerinin seçimi yapılarak fiducial konumları belirlenmiştir (Şekil 3.11, Şekil 3.12).

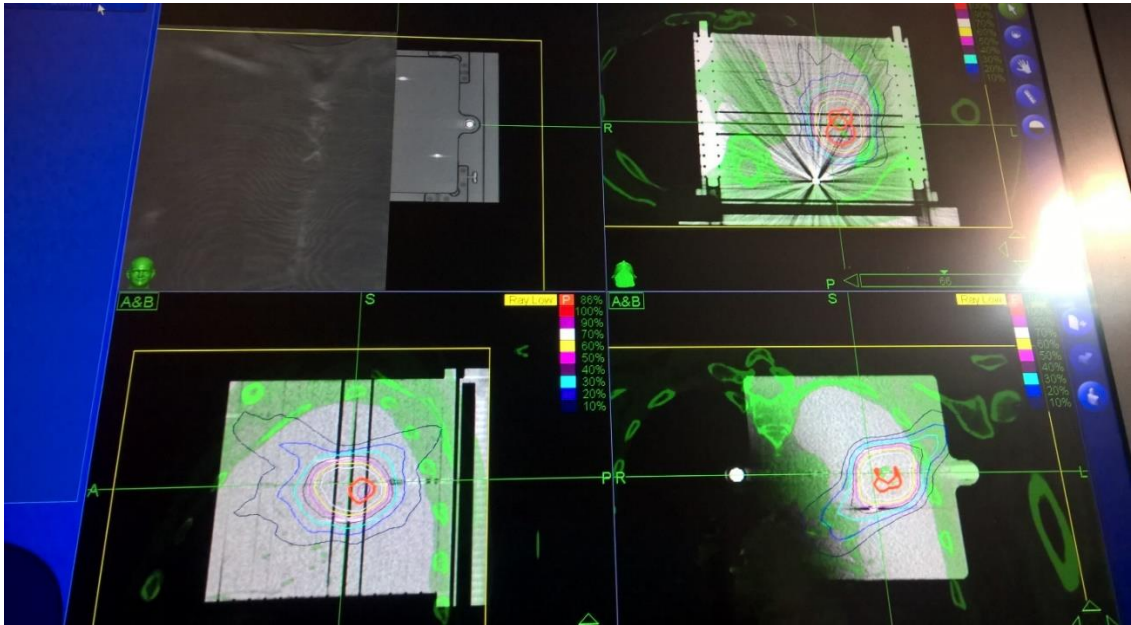


Şekil 3.11. Füzyon (solda) ve uygun tedavi parametrelerinin seçimi (sağda).



Şekil 3.12. Fidüsiyelerin konumlarının belirlenmesi (solda) ve TPS' e tanıtılması (sağda).

Görüntüleme merkezi belirlendikten sonra oluşan plan yüksek çözünürlükte hesaplanarak, uygulanabilir plan olarak kaydedilmiştir(Şekil 3.13).



Şekil 3.13. Uygulanabilir bir fantom planının son hali.

3.2.6. Doz Ölçümü Öncesi Cihaz Kalite Kontrollerinin Sağlanması

Cyberknife® cihazında uygulanan ablatif dozlar ve izlem algoritmalarının sahip olması gereken “mm” düzeyindeki hassasiyet doğruluğu nedeniyle ayrıntılı kalite kontrol süreçleri uygulanmaktadır. Hasta tedavileri öncesinde izlenen bu süreçler, dozimetrik ölçümlerin de bu parametrelere bağımlı olması sebebiyle, ölçümler öncesinde uygulanmıştır.

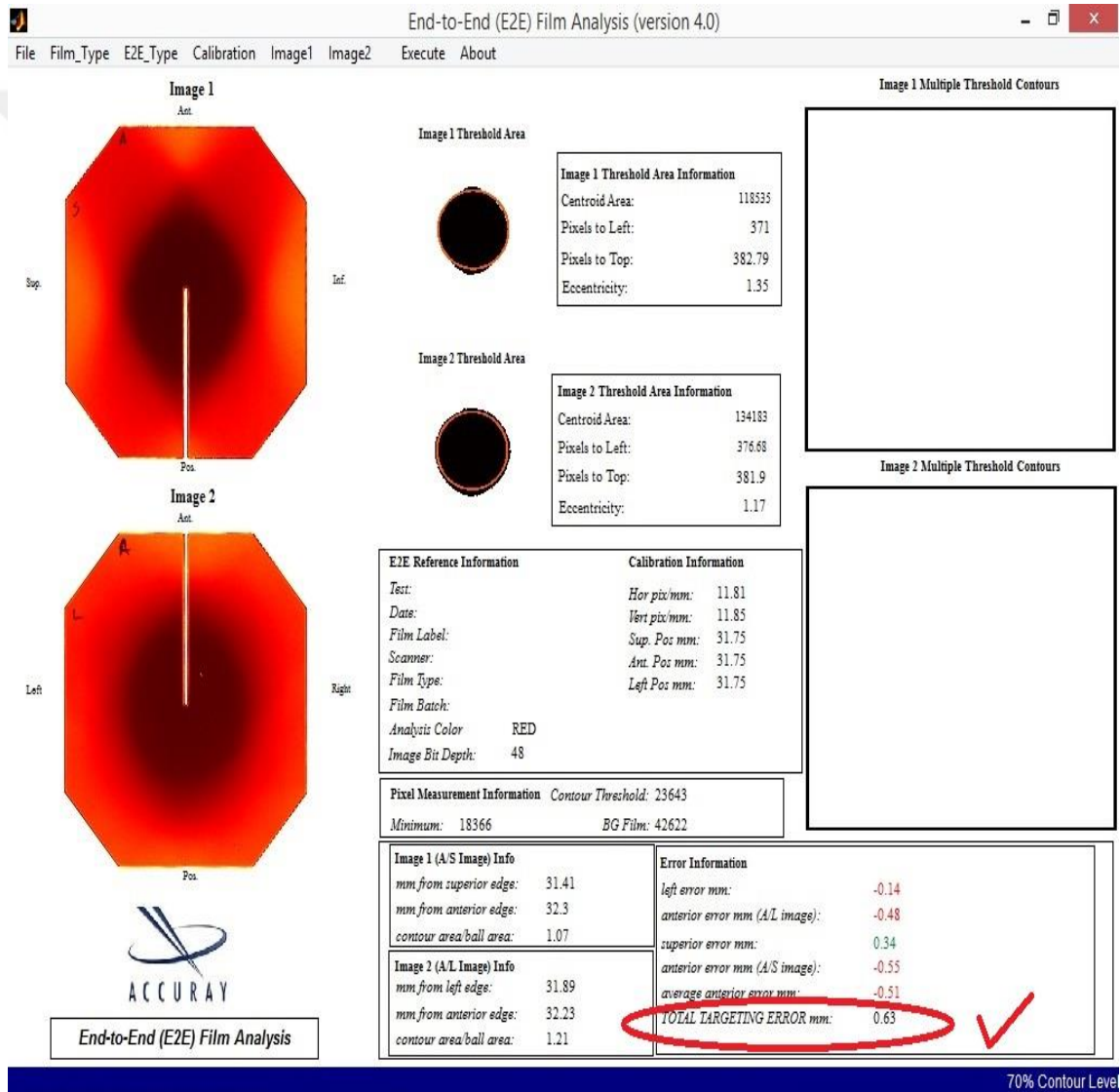
a. Aylık End to End (E2E)

E2E testi, tedavinin uygulanışındaki toplam hatayı vermektedir ve tüm izlem algoritmaları için yapılmaktadır. Test için gafkromik filmlerin ortogonal yerleştirildiği bir antropomorfik kafa yapısındaki E2E fantomu kullanılmaktadır. Fantom; X - Sight Spine doğruluğu için vertebra konumuna yerleştirilen, 6D Skull ve Fiducial doğruluğu için kafatası içerisine yerleştirilen 1,25 inç³ ve 2,5 inç³ hacimlerinde iki adet ballcube fantom içerir. Ballcube fantomlar yapısında radyoopak küre bulundurur. Bu ballcubelerin % 70 'lik izodoz içerisinde olmasını sağlayacak şekilde yapılan kalite kontrol planları, cihazda hasta varmışçasına ışınlanır (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. E2E fantomu.

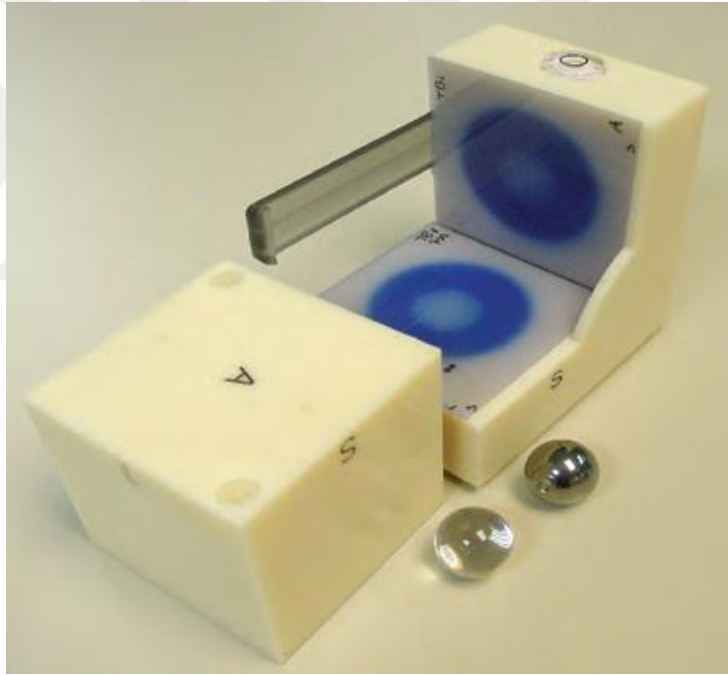
Bütün ölçüm süreci başlamadan 1 kereye mahsus olarak E2E kalite kontrol testi yapılmıştır. E2E fantomu ve gafkromik EBT3 filmler kullanılarak izleme algoritmaları için ayrı ayrı hazırlanan kalite kontrol planları ışınlanmış ve taranan filmler E2E yazılımıyla analiz edilerek her bir izlem algoritmasının toplam hedefleme hatasının istenildiği gibi $< 0,9$ mm olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. E2E yazılımında doğrulama işlemi.

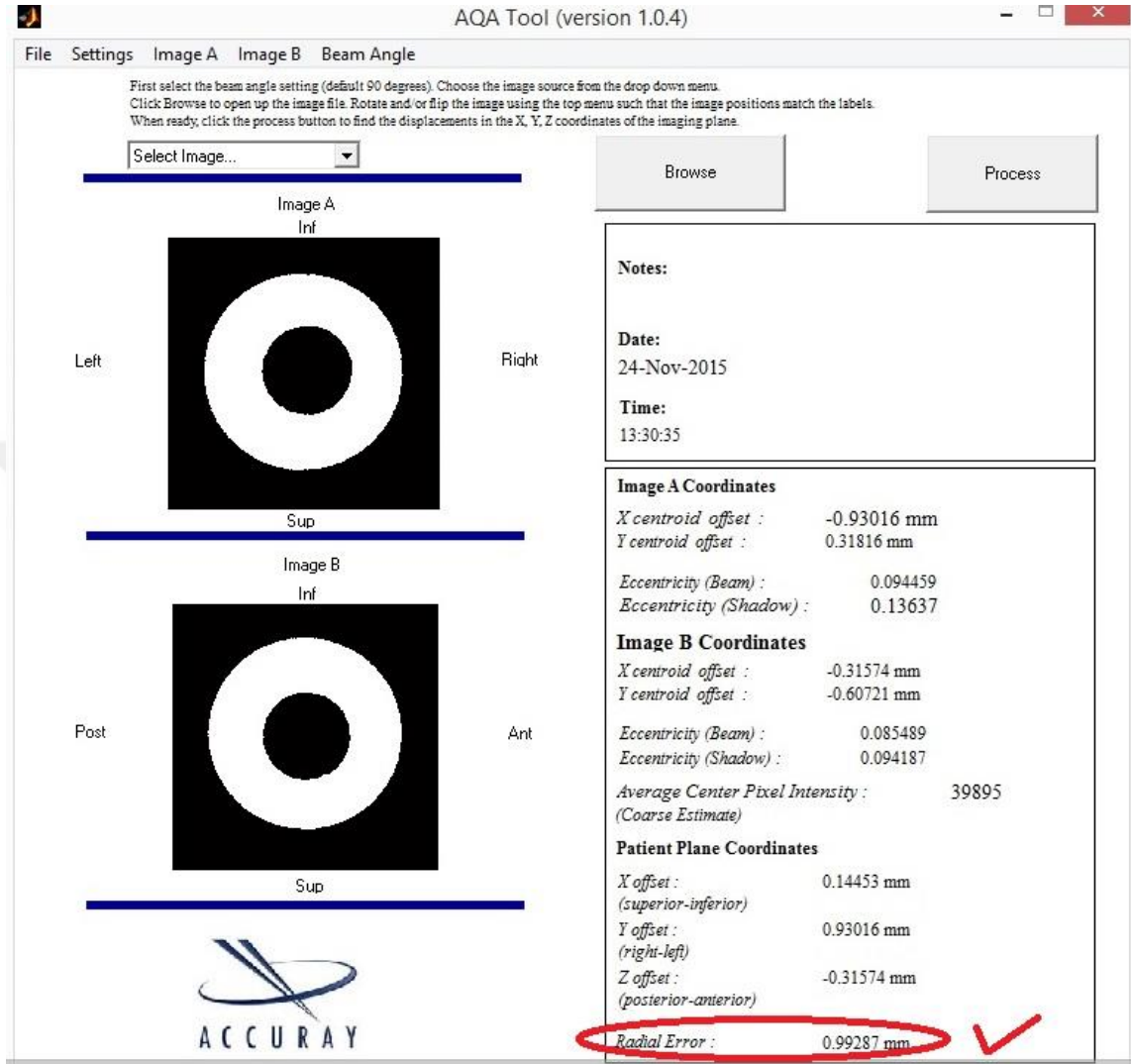
b. Günlük Auto Quality Assurance (AQA)

AQA testi günlük olarak yapılması tavsiye edilen ve CyberKnife® cihazı robotunun pozisyonlanma doğruluğunu ölçen bir testtir. Bu test için kullanılan su eğdeğeri yapıdaki ballcube fantom radyopak metal bir küre içermektedir. Fantom içerisine birbirine ortogonal olacak Şekilde yerleştirilebilen 2 adet gafkromik film ve AQA test yazılımı ile AP ve lateral demetlerin uyumu günlük olarak kontrol edilebilmektedir. Ballcube zerine sardırılan % 70 izodoz hattı için merkez kayması toplamda < 1mm olmalıdır (Şekil 3.16).



Şekil 3.16. AQA ballcube fantomu.

lm alınacak her gün öncesinde, tedavi robotu hareket doğruluğunun kontrolü için AQA fantomu ve gafkromik EBT3 filmler kullanılarak yapılan kalite kontrol planının ışınlanması sonucunda, tarayıcıda taranan filmler AQA yazılımından açılmış ve açısal olarak < 1 mm toplam doğruluk gözlenmiştir (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. AQA yazılımında doğrulama işlemi.

c. Günlük Doz Ölçümü ve Doz Kalibrasyonu

60 mm kolimatör kullanılarak, “birdcage” gerci kolimatör ucuna bağlanılmış ve “build up cup” takılı olan PTW 0,6 cc silindirik iyon odası bunun içerisine yerleştirilmiştir. Ortamın sıcaklık ve basınç değerleri okunduktan sonra, 100 MU verilerek elektrometreden \pm % 2 doğrulukta 100 cGy okunmaya çalışılmıştır. Gerekli doğruluğun sağlanamadığı durumlarda sistemin sahip olduğu “kalibrasyon” gerci kullanılarak, 50 MU - 300 MU aralığında okunan doz değerleri sisteme girilerek cihazın

kendi kendini kalibre etmesi sağlanmıştır. Kalibrasyon sonucunda 100 MU değeri tekrar okunarak doz değeri doğruluğunun sağlandığı kontrol edilmiştir (Şekil 3.18).

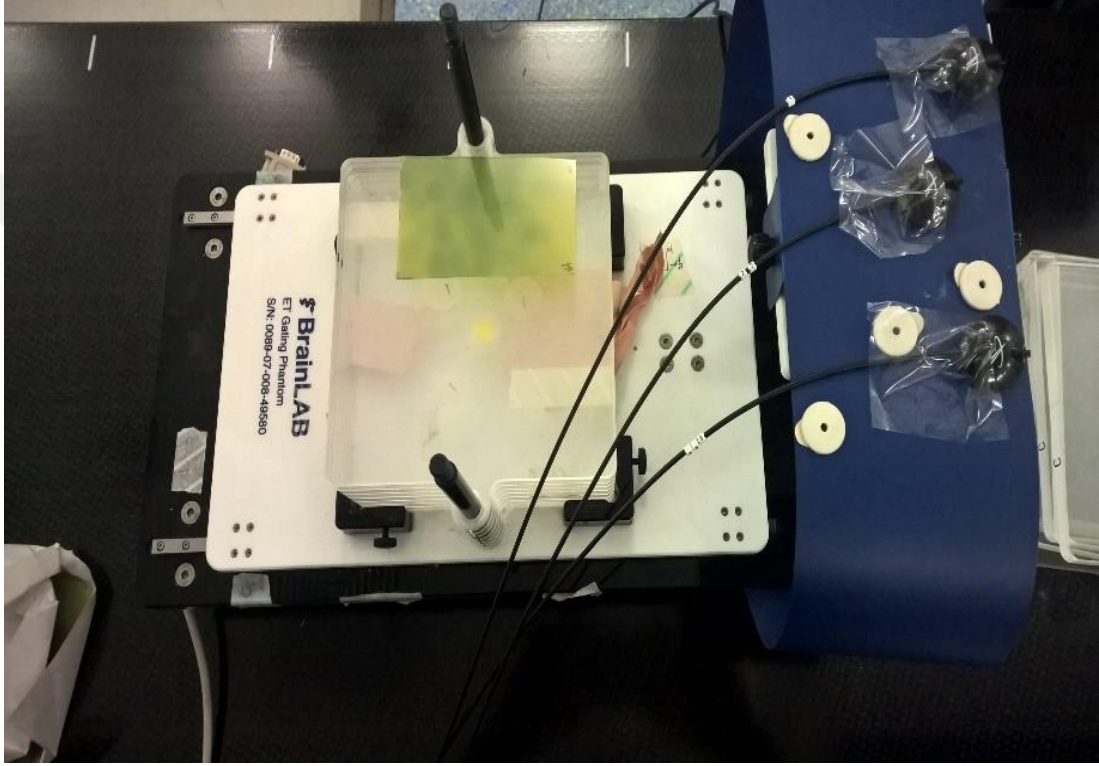


Şekil 3.18. Günlük doz ölçümü düzeneği.

3.2.7. Hastaya Özgü Fantom Planlarının Işınlanması

Kalite kontrol süreçleri ile cihazın tedavi doğruluğu onaylandıktan sonra tedavi bilgisayarında fantom planlarının DRR' ları oluşturulmuş ve planlar açılarak uygulama kurulumuna geçilmiştir. Fantom, simülasyon BT' sindeki gibi tedavi planlarında da onaylanan pozisyonda robotik tedavi masasına yerleştirildikten sonra üzerindeki her bir katı fantom tabakasının arasına gafkromik EBT3 filmler uygun boyutta kesilerek ve yönelimlerine dikkat edilerek yerleştirilmiştir. Fantomun göğüs hareketini sağlayan bölgesi üzerine 3 adet Synchrony® LED lambası uygun biçimde yerleştirilmiş ve

Synchrony® kamerası bu LED' leri algılayabilecek konuma getirilmiştir. Sonrasında da daha önce belirlenen sinüsoidal solunum fonksiyonu ile fantomun düzenli hareketi sağlanarak kontrol odasına geçilmiştir (Şekil 3.19, Şekil 3.20).



Şekil 3.19. Fantoma filmlerin ve LED' lerin yerleştirilmesi.



Şekil 3.20. Ölçüm düzeni.

Kontrol odasındaki tedavi uygulama bilgisayarında Synchrony® mod seçilerek, Synchrony® kontrol bilgisayarı açılmış ve uygun görüntüleme parametreleri uygulanılarak görüntü alma sürecine başlanmıştır. Her 3 fiducialin konumu alınan birçok görüntü ile solunumun farklı fazlarında DRR - kV görüntü eşleşmesi ile belirlenerek, Synchrony® bilgisayarında bu anlardaki LED konumları belirlenmiş ve tedavi modeli oluşturulmuştur. Synchrony® tedavi modeli için yeterli güven aralığı sağlandıktan sonra tedavi ışınlaması başlatılmıştır.

Yukarıda belirtilen süreç her hastada her bir fraksiyon öncesi tekrarlanmıştır.

3.2.8. Epson 10000XL Tarayıcı Kullanılarak Filmlerin Taranması

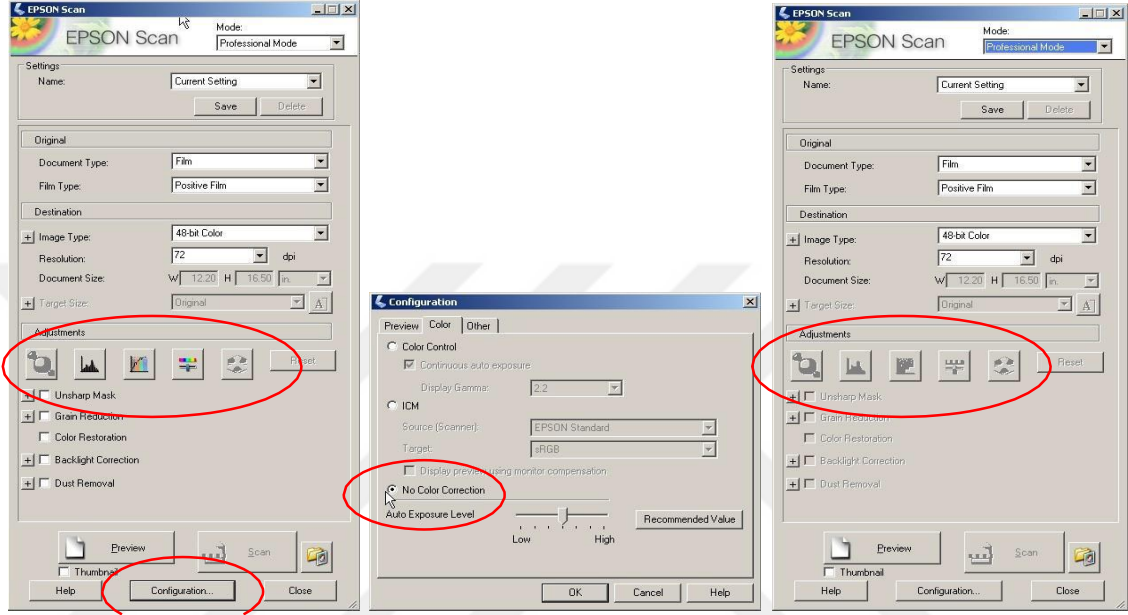
Çalışmamızda kullandığımız Epson 10000XL tarayıcı, 2400 dpi çözünürlüğe ve 3,8 D_{maks} optik yoğunluğa sahip profesyonel düz yatak grafik tarayıcısıdır. Tarayıcının A3 tarama alanı 48 x 35 mm çerçeve alabilmektedir. Hızlı tepki sağlayan ksenon gazlı flüoresan lamba ışık kaynağına sahiptir. Tam renk yansıtmalı A3 orijinali 300 dpi yüzeye sadece 32 saniyede ve 35 mm filmi 1600 dpi' ye 51,2 saniyede baskısını yapmaktadır. Ön izleme hızı 15 s/sayfa, tarama hızı Tek renk için 12,7 s/sayfa ve çok renk için 22,5 s/sayfa' dır. JPEG, TIF, PDF formatlarında dijital çıktı alabilmektedir. 16 bit girdi ve 16 bit çıktı renk derinliğine sahiptir. Tarayıcı gafkromik film taramaları için uygundur. Film taramaları için tarayıcının kendi yazılımı kullanılabilir.



Şekil 3.21. Epson 10000 XL Tarayıcı.

Doz ölçüm süreçlerinde ve film kalibrasyonu sırasında ışınlanan filmler dengeye gelmeleri için yaklaşık 48 saat karanlık ortamda ve oda sıcaklığında bekletildikten sonra,

Epson 10000 XL tarayıcıda, film yönergesinde belirtilen yönelim ve tarama özellikleri ile taratılmış ve .tif formatında kaydedilmiştir.



Şekil 3.22. Tarayıcı yazılımında film okuma işlemi için gerekli seçimler.

3.2.9. Ashland® FilmQA Pro Yazılımı ile Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Gafkromik EBT3 filmlerin içerdiği sarı işaretleyici boya kırmızı - yeşil - mavi tarayıcılarda (Epson 10000 XL gibi) güçlü bir cevap sağlamaktadır. FilmQA Pro yazılımı ile uygun doz bölgesinde ışınlanmış filmler üzerindeki doz dağılımının her üç renk kanalında da hesaplanıp uygun değerlerde optimizasyonu sağlanabilmektedir.

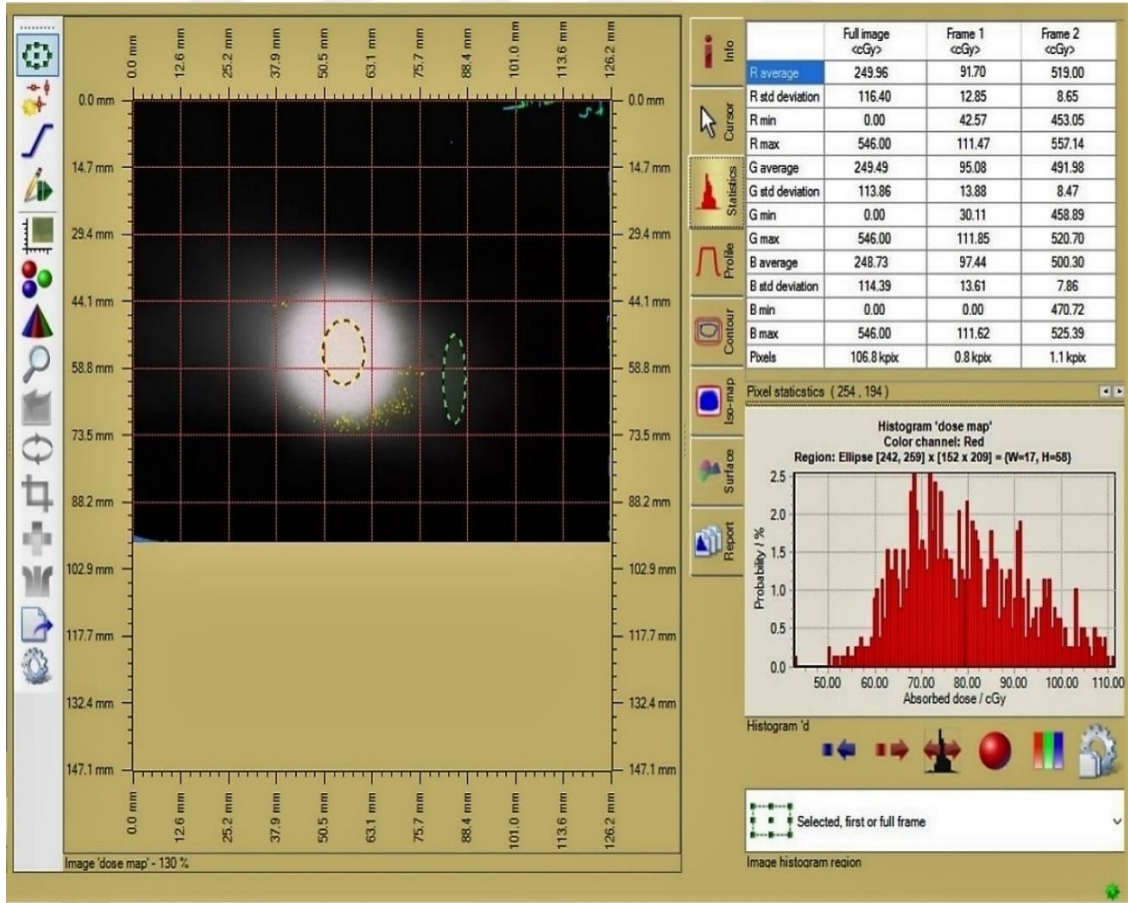
Yazılım ile renk - doz kalibrasyonu yapılabilmektedir. Kalibrasyon verisi kullanılarak direkt film okumaları üzerinden ilgilenilen bölgeler (region of interest - ROI) belirlenerek bu bölgelerin maksimum, minimum, ve ortalama doz değerleri ile bu ortalama çevresindeki standart sapma okunabilmektedir. Ayrıca ilgili okumaya ait izodoz haritaları, doz profilleri, doz dağılım istatistiği ve belirli bir normalizasyon üzerinden doz dağılımı görülebilmektedir. Yazılım yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerine ilişkin kalite kontrol testleri için de uygun seçenekler içermektedir.

Taranmış kalibrasyon filmlerine ait TIF dosyaları Ashland® FilmQA Pro 5.0 yazılımında "film calibration (ordinary)" sekmesinde açılarak, ışınlandıkları doz değerleri girilmiş ve 3 farklı renk kanalındaki kalibrasyon eğrileri oluşturulmuştur (Şekil 3.23).



Şekil 3.23. Ashland® FilmQA Pro 5.0 yazılımında film kalibrasyonu işlemi.

Yazılımdaki film üzerinden doz haritasını okuma (dose map, single scan) fonksiyonu kullanılarak kalibrasyon datasına göre fantom üzerinde ışınlanan filmlerde doz değerleri ve izodoz haritaları belirlenmiştir. Belirleme sırasında doz yoğunluğu ve ışın girişleri açısından konumu belli olan GTV bölgesi için TPS görüntülerindeki koordinatları dikkate alınarak bununla benzeşen yaklaşık küresel simetrik bir ROI seçilmiştir. GTV konumuna bağlı olarak TPS görüntüsündeki konum ve büyüklük ölçütlerine uygun olarak yaklaşık eliptik bir ROI üzerinde GD seçilmiştir. Tedavi bölgesini içeren akciğerin yaklaşık boyutları kullanılarak normal akciğer (nAC) okumasına ilişkin ROI ise yaklaşık dikdörtgensel biçimde seçilerek aldığı değerler okunmuştur. Bütün değerlerin okunmasında uygulanan doz aralığı için uygun sonuç veren kırmızı kanal kullanılmıştır (Şekil 3.27).



Şekil 3.24. Ashland® QA Pro yazılımı ile okunmuş dozimetrik ölçüm sonucu örneği.

3.3. Tedavi Yanıtı ve Radyasyon Kaynaklı Akciğer Hasarının Matematiksel Analizi

Analizde kullandığımız geliştiricisinden temin edilen MIM® yazılımı BT, PET, MRG, anjiyografi gibi farklı görüntüleme protokollerinin sahip olduğu birçok formatı destekleyen ve birçok TPS ile uyumlu çalışabilen konturlama temelli bir yazılımdır. Yazılımda gerçekleştirilebilen anatomik hizalandırma (rigit registration) ve deformasyon hizalandırması (deformable registration) opsiyonları ile farklı görüntülerin füzyonunu gerçekleştirmek mümkündür. Yazılımda oluşturulan görüntülerin TPS' e aktarılabilir olması yanında TPS' den alınmış plan çıktıları ve bu çıktıların içerdiği DVH, izodoz haritaları, geçmiş konturlar üzerinde kolaylıkla değişiklik yapılabilmektedir. Yazılımın sahip olduğu istatistiksel analiz penceresi sayesinde doz dağılımları, HU değişimleri, SUV değişimleri gibi farklı parametrelere ait istatistiksel verilerin zamana bağlı değişimleri izlenip değerlendirilebilmektedir.

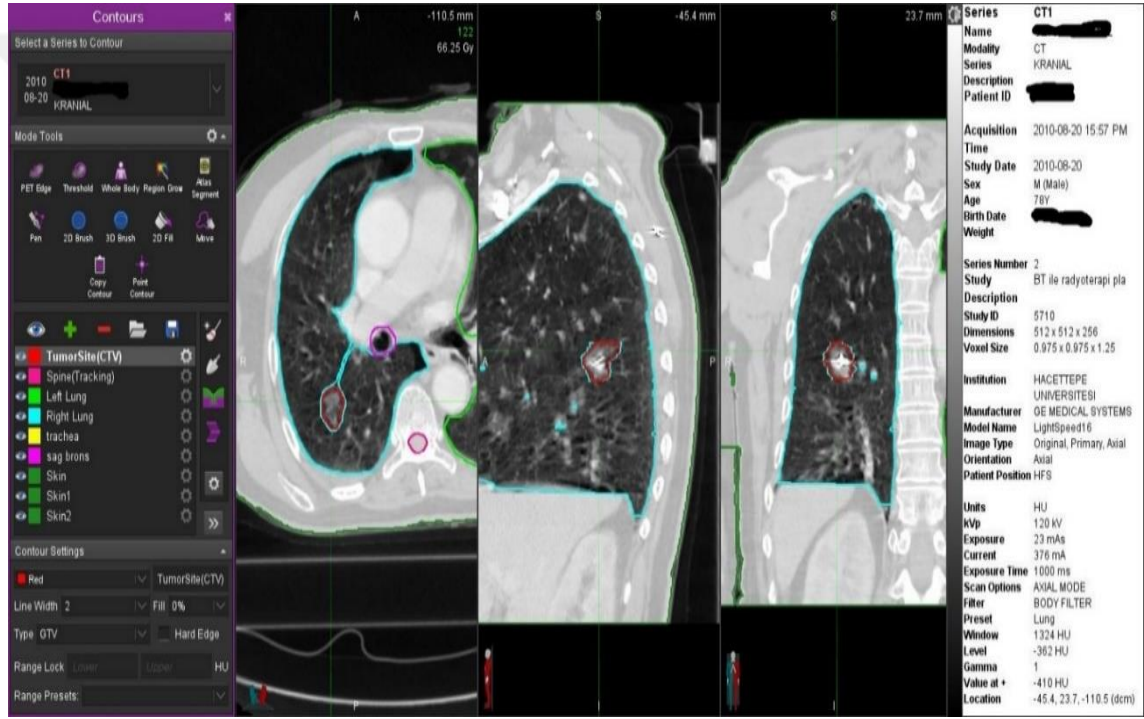
The screenshot displays two statistical analysis windows. The top window is for PT (SUVIbm) and the bottom window is for CT (HU). Both windows show a table of statistics for various lesions (LESION1 to LESION6) across different time points (02-05-2007). The statistics include Max Value, % Change, Max Slice (#) Value, Mean Value, and Mean Ratio (-) Value.

Statistic	LESION1	LESION1	LESION2	LESION2	LESION3	LESION3	LESION4	LESION4	LESION5	LESION5	LESION6
Max (SUVIbm) Value	9.08	8.23	9.01	5.22	11.19	9.88	7.11	5.48	9.04	9.09	7.69
% Change	-	-9.36	-	-42.06	-	-11.70	-	-22.91	-	0.589	-22.91
Change	-	-0.850	-	-3.79	-	-1.31	-	-1.63	-	0.0532	-2.28
Max Slice (#) Value	41.00	41.00	40.00	41.00	31.00	30.00	27.00	27.00	22.00	18.00	44.00
% Change	-	0	-	2.50	-	-3.23	-	0	-	-18.18	0
Change	-	0	-	1.000	-	-1.000	-	0	-	-4.00	0
Mean (SUVIbm) Value	6.71	6.00	6.01	3.73	6.53	5.80	5.60	3.63	6.00	5.89	5.82
% Change	-	-10.56	-	-37.87	-	-11.24	-	-35.05	-	-1.91	-41.12
Change	-	-0.708	-	-2.28	-	-0.734	-	-1.96	-	-0.115	-2.28
Mean Ratio (-) Value	1.000	1.000	0.896	0.622	0.973	0.966	0.834	0.606	0.895	0.982	0.868
% Change	-	0	-	-30.53	-	-0.758	-	-27.38	-	9.67	-34.12
Change	-	0	-	-0.319	-	-0.089	-	-0.339	-	0.087	-0.339

Statistic	LESION1	LESION1	LESION2	LESION2	LESION3	LESION3	LESION4	LESION4	LESION5	LESION5	LESION6
Max (HU) Value	139.00	143.00	190.00	168.00	159.00	188.00	135.00	149.00	157.00	181.00	146.00
% Change	-	2.88	-	-11.58	-	18.24	-	10.37	-	15.29	-3.42
Change	-	4.00	-	-22.00	-	29.00	-	14.00	-	24.00	-4.00
Max Slice (#) Value	116.00	114.00	110.00	113.00	106.00	94.00	101.00	96.00	91.00	91.00	115.00
% Change	-	-1.72	-	2.73	-	-11.32	-	-4.95	-	0	11.32
Change	-	-2.00	-	3.00	-	-12.00	-	-5.00	-	0	-2.00
Mean (HU) Value	76.95	70.96	82.04	82.15	67.44	56.18	60.08	81.59	73.25	67.00	75.15
% Change	-	-7.78	-	0.133	-	-16.69	-	35.81	-	-8.53	10.15
Change	-	-5.99	-	0.109	-	-11.26	-	21.52	-	-6.25	10.15
Mean Ratio (-) Value	1.000	1.000	1.07	1.16	0.876	0.792	0.781	1.15	0.952	0.944	0.977
% Change	-	0	-	8.58	-	-9.67	-	47.27	-	-0.814	0.000
Change	-	0	-	0.089	-	-0.089	-	0.089	-	-0.089	0.000

Şekil 3.25. MIM istatistik fonksiyonu.

Matematiksel analiz için, öncelikle 19 hastaya ait Multiplan® sisteminde oluşturulmuş ve yedekleme sistemi (PARS) aracılığıyla DVD'lere kopyalanmış bilgilerin kopyalanmasıyla elde edilen tedavi planı ve plan konturları bilgilerini içeren datalar, MIM® 6.5 yazılımı ara yüzüne yüklenmiştir. Sonrasında Hacettepe PACS sisteminden bu 19 hastaya ait kontrol BT görüntüleri kopyalanarak yazılıma aktarılmış ve ilgili hastanın plan verileriyle ilişkilendirilmiştir. (Şekil 3.26).



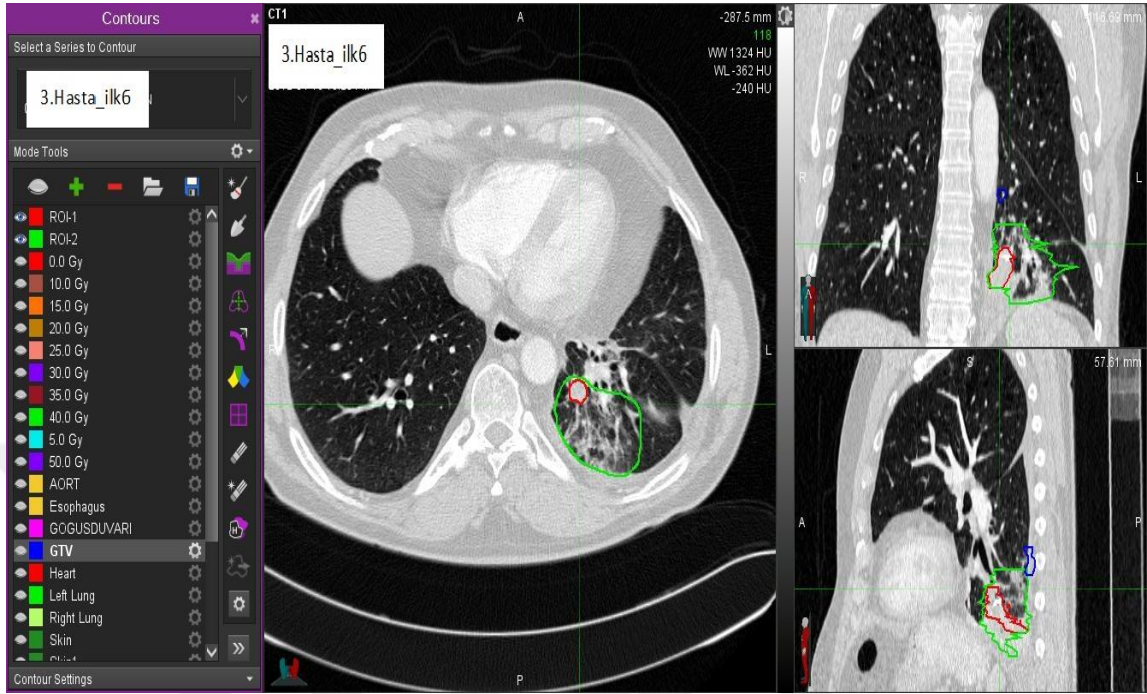
Şekil 3.26. MIM yazılımına aktarılan plan verileri.

Hastaların sisteme yüklenen kontrol BT' leri iki farklı radyasyon onkoloğu tarafından değerlendirilerek, her bir görüntüde 2 adet yapı çizilmiştir. Bunlardan biri tedavi bölgesinin kontrol görüntüsünde oluşturduğu kalıntı bölge olarak belirlenerek çizilmiş ve "ROI 1" olarak isimlendirilmiştir. Diğerisi ise tedavi bölgesi dışında oluşan RKAH' ın gözle görülen kısmı (buzlu cam opasitesi) belirlenerek çizilmiş ve "ROI 2" olarak isimlendirilmiştir (Şekil 3.27).

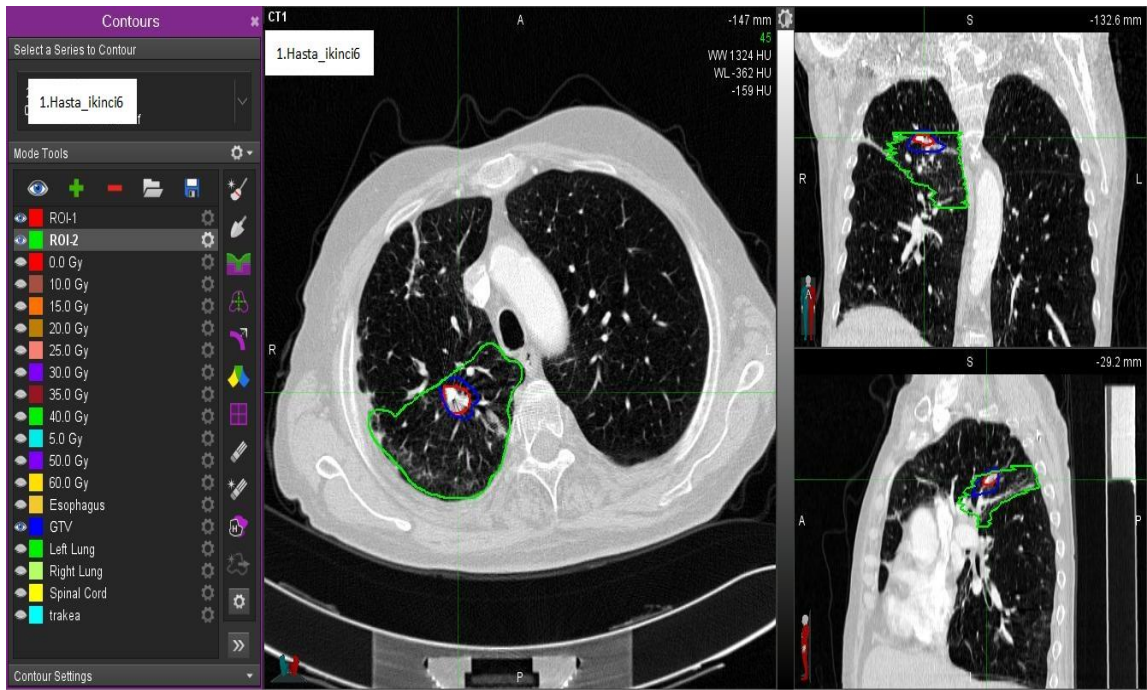
SABR Sonrası Radyasyona Bağlı Akciğer Hasarının Değerlendirilmesi

Konvansiyonel RT' ye bağlı akciğer hasarı tedavi portallarının kenarlarında görülür; bununla birlikte, SABR sonrasında değişiklikler BT' de kitle benzeri bir görüntü olarak gözlemlenir ve bu nüks olarak belirlenebilir (33). SABR sonrası ilk 6 ay içerisinde RKAH olarak radyasyon pnömonisi gözlenmeye başlar. Radyasyon pnömonisi BT görüntülerinde şu şekillerde gözlenmektedir: dağınık konsolidasyon, yamalı konsolidasyon ve buzlu cam opasitesi (ground glass opasity, GGO), yaygın GGO, yamalı GGO. Tedaviden 12 ay sonra veya daha sonraki süreçte RKAH olarak radyasyon fibrosizi gözlenir ve BT çalışmalarında, özellikle kraniokaudal ekseninde, büyüyen opaklık, lineer marjin veya şişkinlik marjının kaybolması ve hava bronkogramının kaybolması sonrası genişleme şeklinde gözlenmektedir. Buna bağlı olarak RKAH bölgesi tümör etrafında odaklanmış sınırlı kitle yapısı veya hacim kaybı gösteren skar yapı olarak BT görüntülerinde seçilebilmektedir (34, 35, 36). Bu bilgiler dahilinde RKAH' ı verdiği düşünülen ROI2 yapıları çizilirken HU penceresi genişliği 1500 HU, pencere düzeyi - 600 HU olmak üzere görüntüler gözlenmiş ve tedavi bölgesi civarındaki damarlaşmanın gözlenemediği artmış yoğunluktaki konsolidasyon bölgesi tedavi cevabı açısından değerlendirilmek üzere ROI1 olarak belirlenmiştir. Damarlanmaların gözlenebildiği ve ROI1' e göre akciğer parankimi yoğunluğunda görece az artış ile farklılaşan GGO bölgesi ise ROI2 olarak belirlenmiştir (27). Şekil 3.27 ve Şekil 3.28' de 2 farklı hasta için çizilmiş ROI1 (kırmızı) ve ROI2 (yeşil) yapıları aksiyel, koronal ve sajjital düzlemlerde görülebilmektedir. Tüm hasta grubuna ait çizimler ise tez sonu EK 2. DVD' si içerisinde bulunmaktadır.

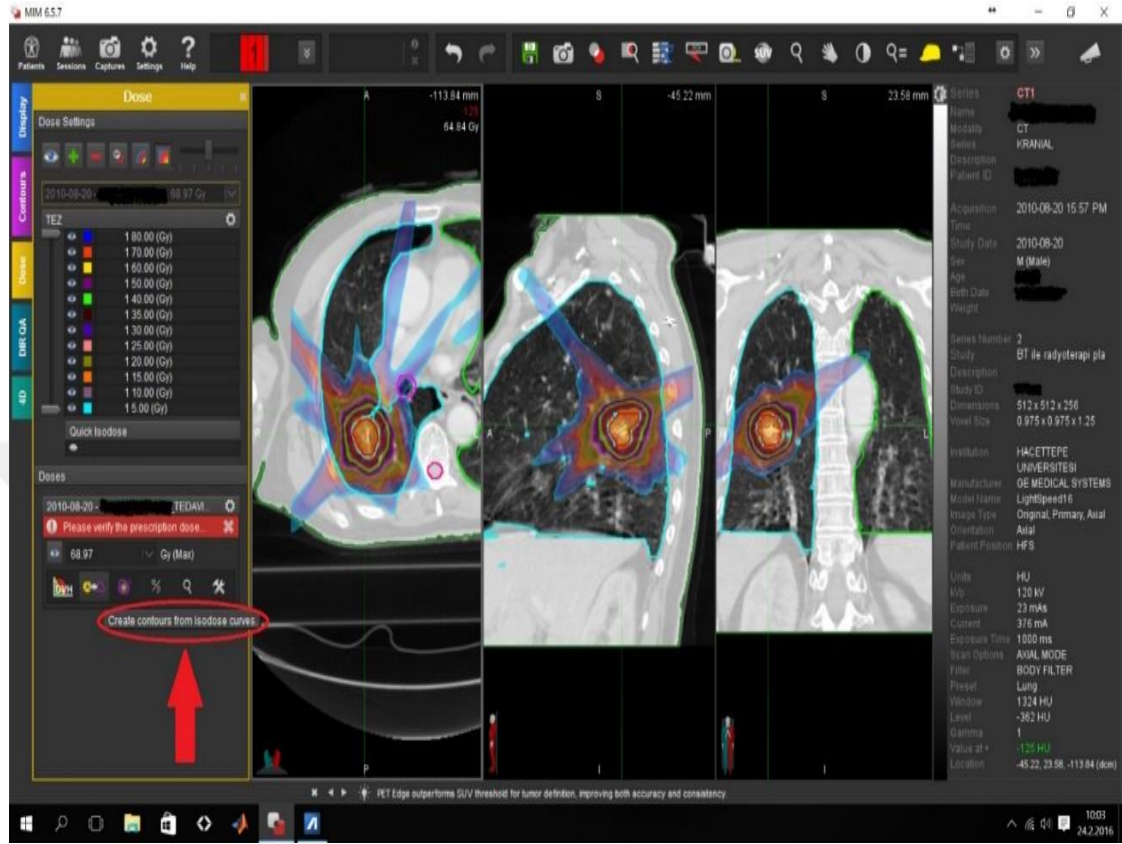
Yeni çizilen yapıların kontrolü yapıldıktan sonra, her bir hastanın plan BT' sinde izodoz eğrileri çizdirilmiştir. Çizdirilen standart izodoz eğrileri şunlardır: 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70 Gy. 40 Gy' e kadar olan kısım daha önceki çalışmalarda da belirlendiği üzere düşük doz bölgesi olduğundan 5' er Gy aralıklarla incelenmiş olup 40 Gy sonrası yüksek doz bölgesi olarak alınıp 10' ar Gy aralıklarla izodozlar belirlenmiştir (Şekil 3.29).



Şekil 3.27. Kontrol BT' sine çizilen ROI1 ve ROI2 yapıları örneği 1.

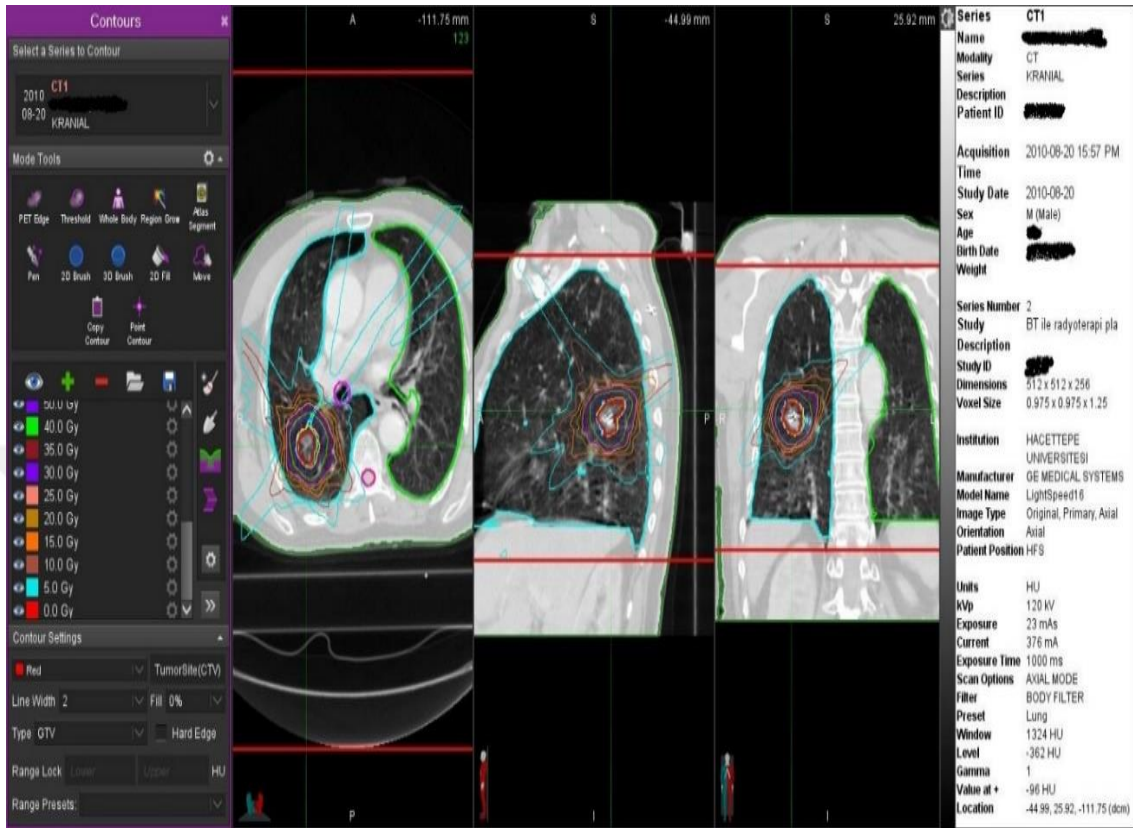


Şekil 3.28. Kontrol BT' sine çizilen ROI1 ve ROI2 yapıları örneği 2.



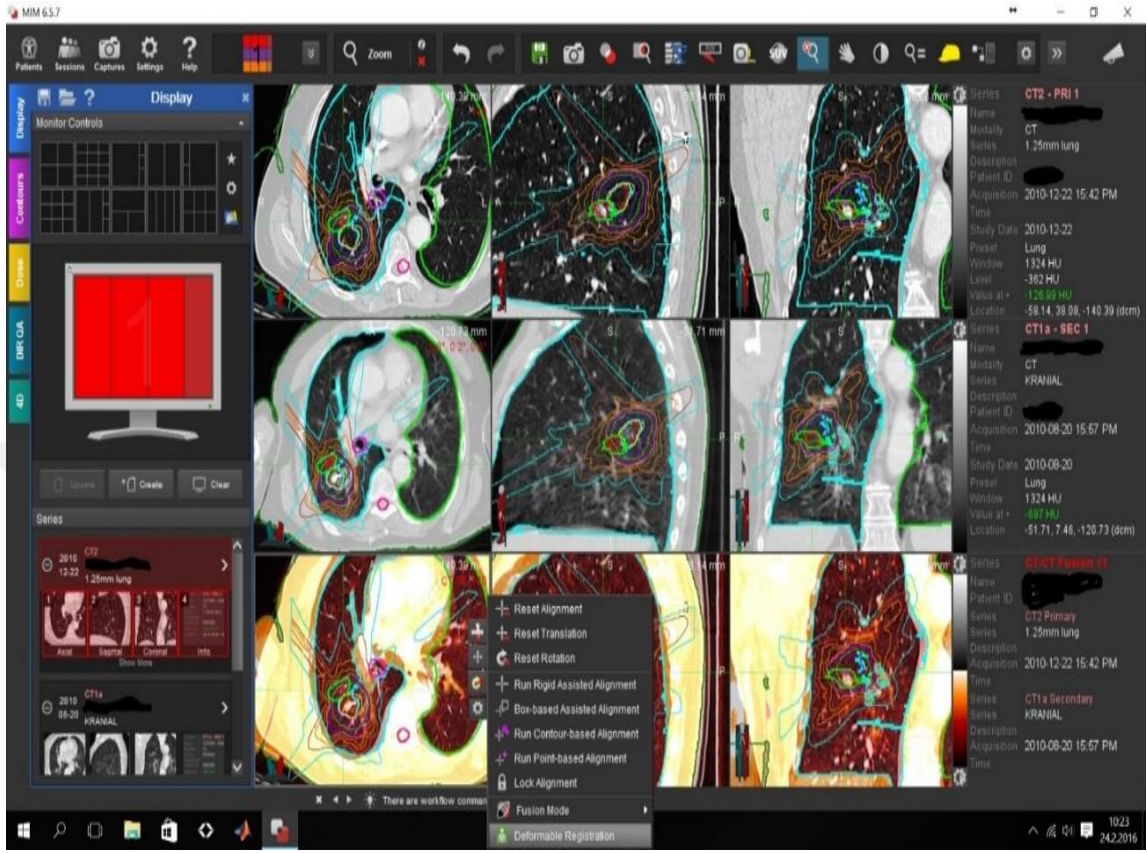
Şekil 3.29. İzodozların belirlenmesi ve kontura dönüştürülmesi işlemi.

Belirlenen izodoz eğrilerini kontrol BT' leri üzerinde kolaylıkla irdeleyebilmek adına, izodoz eğrileri yapı konturu formuna dönüştürülmüştür (Şekil 3.30).



Şekil 3.30. İzodoz eğrilerinden oluşturulan konturlar.

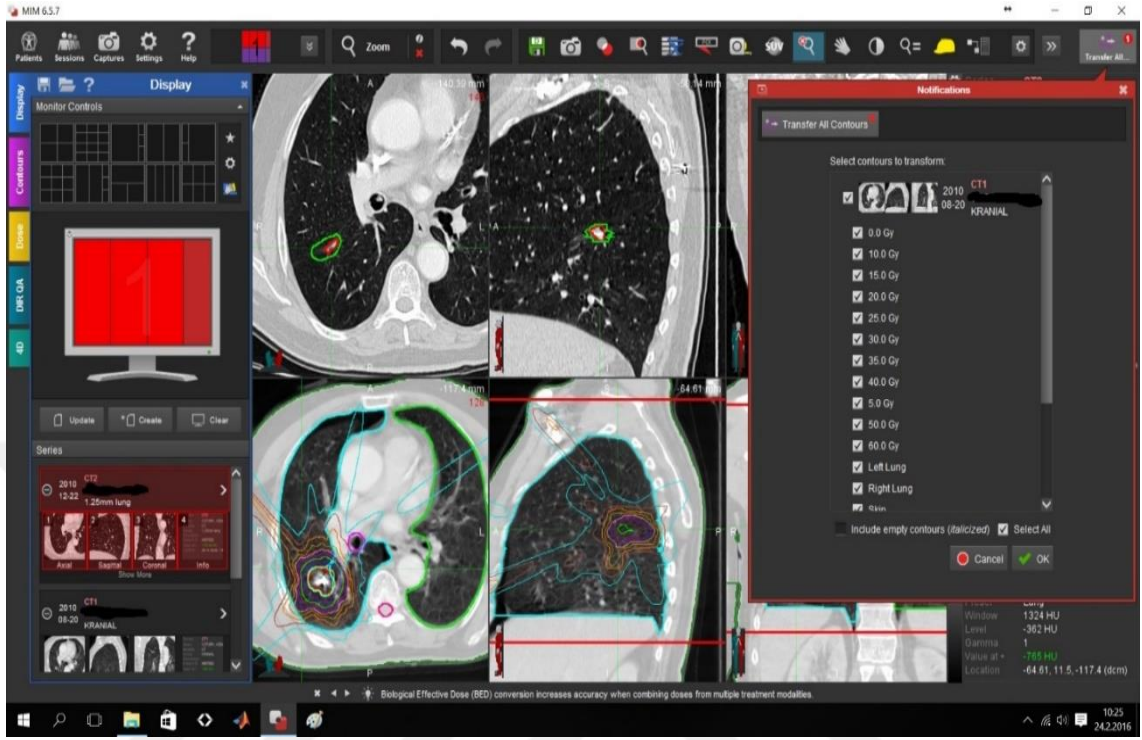
Kontura dönüştürme sonrasında, tedavi BT' si ile aynı hastaya ait her bir kontrol BT' si tek tek füzyon yapılmıştır. Füzyonda ilk olarak kemikli yapıyı ve genel anatomik hatları temel alan hizalama (rigid registration) gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.33). Sonrasında ise hizalanan görüntüler üzerine doku deformasyonlarını ve yönelimlerini, doku yoğunluklarını temel alan deformasyon hizalaması (deformable registration) uygulanmıştır (Şekil 3.31).



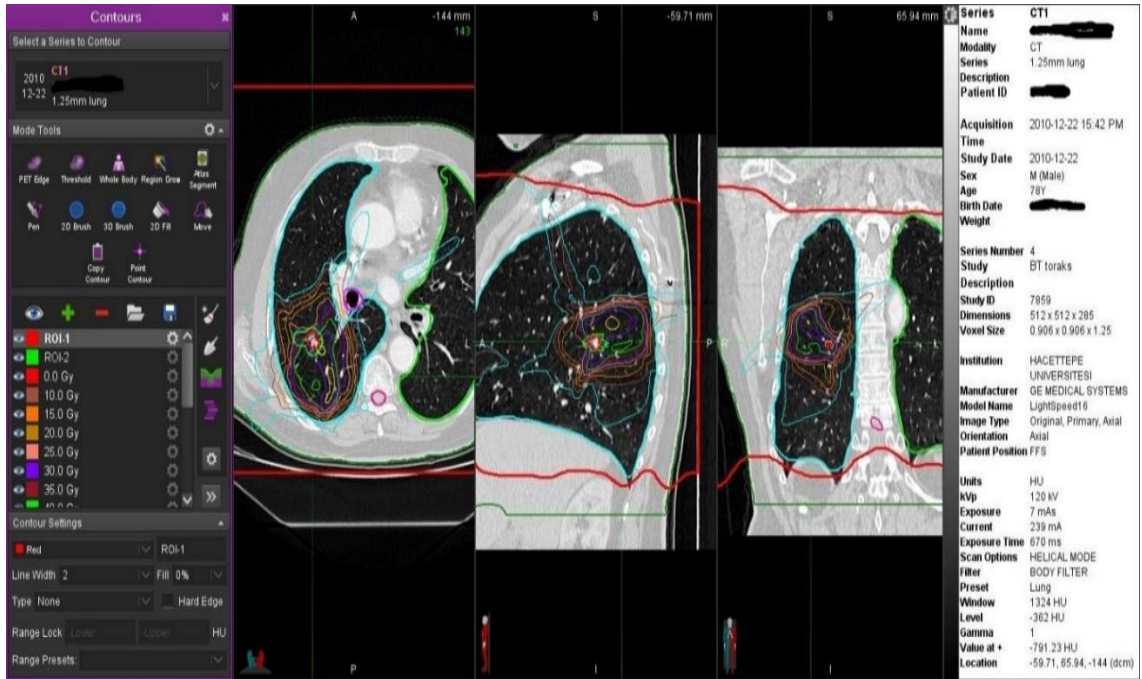
Şekil 3.31. Anatomik hizalandırma sonucu.

Deformasyon hizalaması sırasında oluşturulmuş izodoz konturları ve tedavi bölgesini belirleyen yapılar (GTV, CTV, PTV) kontrol BT' si görüntüsünün üzerine aktarılmıştır (Şekil 3.32).

Kontrol BT' lerinde, tedavi BT' sine göre her bir izodoz kontürü bölgesinde HU' da meydana gelen değişimler yazılımın istatistik fonksiyonunda oluşturulmuş ve elde edilen değerler not edilmiştir.



Şekil 3.32. Deformasyon hizalandırması ve yapı seçimi.



Şekil 3.33. Deformasyon hizalandırması yapılmış kontrol BT' sindeki izodozlar.

oluşmuş “30y” ve 40 Gy izodozunu veren “40” eğrileri ile bunların “ROI” ile kesiştiği alanlar görülmektedir. 3 boyutlu analizde kesişen bu alanların oluşturduğu hacimler 40 Gy ve 30 Gy izodozlarındaki ROI hacmini vermektedir. Bu hacimlerin “40” ve “30y” eğrilerinin oluşturduğu toplam hacimdeki yüzdelerinden ise kesişim yüzdesi bulunmuştur.

Hesaplanan yüzde değerlerinden ROI1 için tedavi cevabına, RKAH’ a ilişkin tedaviden sonraki ilk 6 ay (0 - 6 ay) ve tedaviden sonraki ikinci 6 ay (6 - 12 ay) dönemlerine ait doz - yanıt eğrileri oluşturulmuştur.

Sonrasında gözle tespit edilemeyen mikro değişimleri de belirleyebilmek adına bütün hastalara ilişkin HU değişimi değerleri ile toplam bir doz - yanıt eğrisi oluşturulmuştur. Bunun için izodoz eğrilerine ilişkin yapıları oluşturulmuş her bir doz bölgesinin kontrol BT’ sine tedavi BT’ sine göre % HU değişimlerinin kümülatif toplamları hesaplanıp 0 Gy değeri % 0 değişime sabitlenerek bu değere göre mutlak farklar belirlenmiştir. Bu işlem tedaviden sonraki ilk 6 ay (0 - 6 ay), tedaviden sonraki ikinci 6 ay (6 - 12ay) ve 12+ ay zamanları için tekrarlanmıştır. Bulunan sonuçlar ile % HU değişimi - doz ilişkisini zamana bağlı olarak veren doz yanıt eğrileri oluşturulmuştur.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Matematiksel ve dozimetrik sonuçlar ilgili yazımlardan alınarak MS Excel yazılımına aktarılmıştır. Burada gerekli kümülatif toplama ve ortalama değer bulma gibi işlemler yapılmıştır. Bu işlemler sonucunda da matematiksel analiz için gereken grafikler ve ilgili regresyon analizleri yazılım üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Dozimetrik verilerin istatistiksel anlamlılığını saptayabilmek adına SPSS yazılımına aktarılan MS Excel sonuçları üzerine parametrik olmayan Wilcoxin işaretli rank testi uygulanmıştır. Uygulamada p değeri için $p < 0,05$ değeri alamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Dozimetrik Ölçümlere Ait Bulgular

Ashland® FilmQA Pro yazılımı kullanılarak tüm fraksiyonları 8 aksiyel fantom kesitine yerleştirilerek ışınlanmış farklı EBT3 filmler üzerinde belirlenmiş GTV bölgelerine ait okunan minimum, maksimum, ortalama dozlar ile bölge içerisindeki doz dağılımının standart sapmaları Tablo 4.1. ile verilmiştir. Tablo 4.1' de ölçüm değerleri yanında tedavi öncesi planlamada Multiplan TPS ile belirlenmiş dozla verilmiştir.

Tablo 4.1. GTV bölgesine ait okuma sonuçları.

Hasta No	TPS (Gy)				FİLM (Gy)			
	GTV min.	GTV maks.	GTV ort.	GTV std.s.	GTV min.	GTV maks.	GTV ort.	GTV std.s.
6	49,53	57,44	53,26	1,79	48,42	56,75	52,91	6,94
9	48,96	56,18	52,99	1,45	48,34	55,87	52,41	7,10
10	45,14	60,00	52,53	2,39	44,89	59,28	52,17	5,83
12	48,93	56,82	53,80	1,21	48,73	56,35	53,26	7,75
15	45,71	61,73	54,37	2,34	45,62	61,60	54,08	9,13
16	56,97	68,97	64,66	1,73	56,48	68,20	64,13	6,29
17	45,61	56,82	52,90	1,81	45,31	55,71	51,90	8,65

GTV bölgesine benzer şekilde göğüs duvarı ve normal akciğer bölgeleri için de okunan doz değerleri için ortalama dozlar ve doz dağılımının standart sapması belirlenerek TPS' den alınmış değerlerle birlikte Tablo 4.2.' de verilmiştir.

Tablo 4.2. Göğüs duvarı ve normal akciğer bölgelerine ait okuma sonuçları.

Hasta No	TPS (Gy)		FİLM (Gy)		TPS (Gy)		FİLM (Gy)	
	Göğüs Duvarı ort.	Göğüs Duvarı std.s.	Göğüs Duvarı ort.	Göğüs Duvarı std.s.	Normal Akciğero rt.	Normal Akciğers td.s.	Normal Akciğero rt.	Normal Akciğers td.s.
6	8,92	8,18	8,84	10,26	3,46	5,34	2,69	4,43
9	10,52	13,32	10,43	12,83	24,64	11,47	24,11	10,92
10	2,75	3,46	2,82	5,85	2,33	4,91	2,19	3,54
12	4,22	8,6	4,49	10,12	29,57	12,41	29,2	10,98
15	27,15	13,84	26,55	11,53	7,56	9,16	6,97	9,04
16	9,54	7,95	8,96	9,41	4,79	7,28	3,81	6,95
17	9,74	13,69	9,17	12,85	25,38	11,72	24,99	11,64

Bütün bölgeler için genel olarak film okumalarından elde edilen değerlerin TPS değerlerinin altında olduğu gözlenmektedir. Veri dağılımı açısından aşırı bir değer yoktur ve değerlerdeki azalış miktarı genel eğilimle uyumludur. Aradaki farkları belirleyebilmek adına TPS ve film değerleri arasındaki yüzde farklar hesaplanarak ilgili Tablo 4.3 ve Tablo 4.4 oluşturulmuştur.

Tablo 4.3. GTV bölgesine ait bulunan değerlerin ortalamaları ve yüzde farklar.

	TPS (Gy)	FİLM (Gy)	Yüzde Fark
GTV min.	48,69	48,26	% 0,90
GTV maks.	59,71	59,11	% 1,02
GTV ort.	54,93	54,41	% 0,96
GTV std.s.	1,82	7,38	% 24,61

Tablo 4.4. Göğüs duvarı ve normal akciğer bölgelerine ait bulunan değerlerin

	TPS (Gy)	FİLM (Gy)	Yüzde Fark
Göğüs Duvarı ort.	10,41	10,18	% 2,22
Göğüs Duvarı std.s.	9,86	10,41	% 5,33
Normal Akciğer ort.	13,96	13,42	% 4,01
Normal Akciğer std.s.	8,90	8,21	% 8,88

ortalamaları ve yüzde farklar.

GTV için maksimum dozda %1 fark gözlenirken, minimum ve ortalama dozlar için fark < % 1' dir. Ancak film okumalarındaki standart sapmanın TPS' den elde edilen değerin standart sapmasına göre % 24 oranında fazla olması daha geniş bir hata aralığı içerisinde olduğunu göstermektedir.

Kontrol ve genel değerlendirme açısından gözlenen organlarda film okumalarında gözlenen dozlardaki azalma % 2' nin üzerindedir. Ancak standart sapmalar arasındaki fark GTV değerinde gözleendiği kadar belirgin değildir. Normal akciğer dokusundaki doz - yanıt ilişkisinin belirlenmesinde iki değer arasındaki % 4' lük fark önem arz etmektedir. Göğüs duvarı doz ortalamasının 10 Gy' de, normal akciğer doz ortalamasının 13 Gy civarında seyrettiğini not etmek gerekmektedir.

Bulunan sonuçlara ait ortalama değerler kullanılarak, değerlerin anlamlılığını istatistiksel olarak belirleyebilmek adına parametrik olmayan Wilcoxon işaretli rank testi uygulanmıştır. Test sonuçları Tablo 4.5’ da verilmektedir. Buna göre film ve TPS verileri arası yüzde farklar göğüs duvarı bölgesi hariç anlamlıdır ($p < 0,05$). Göğüs duvarı bölgesinde ise anlamsızdır ($p > 0,05$).

Tablo 4.5. Wilcoxon işaretli rank testi sonuçları.

	Asimtotik Anlamlılık (2-kuyruklu)
GTV min. Film - TPS	0,018
GTV maks. Film - TPS	0,018
GTV ort. Film - TPS	0,018
Göğüs Duvarı Film - TPS	0,128
Normal Akciğer Film - TPS	0,018

4.2. Doz Yanıt İlişkisinin Matematiksel Analizi

4.2.1. Gözlenen Farklılaşma ve İzodoz İlişkisi

Kontrol BT’ lerinde gözlenerek radyasyon onkologları tarafından olası rezidü tümör bölgesi olarak çizilmiş “ROI1” hacminin tedavi cevabını verdiği düşünülmüştür. “ROI2” hacmi ise tedavi bölgesi dışında gözlenen buzlu cam görüntüleri olduğundan, radyasyon kaynaklı akciğer hasarını (RKAH) verdiği düşünülmüştür. Bu hacimlerin tedavi bilgilerinden elde edilen izodoz bölgeleri ile ilişkisi için gerçekleştirilen mantıksal birleştirme - çıkarma işlemleri sonucunda elde edilen sonuçlar; incelenmek için tedaviden sonraki ilk 6 ay ve tedaviden sonraki ikinci 6 ay olarak iki kısıma ayrılmıştır.

a. Tedaviden Sonraki İlk 6 Ay (0 - 6 Ay)

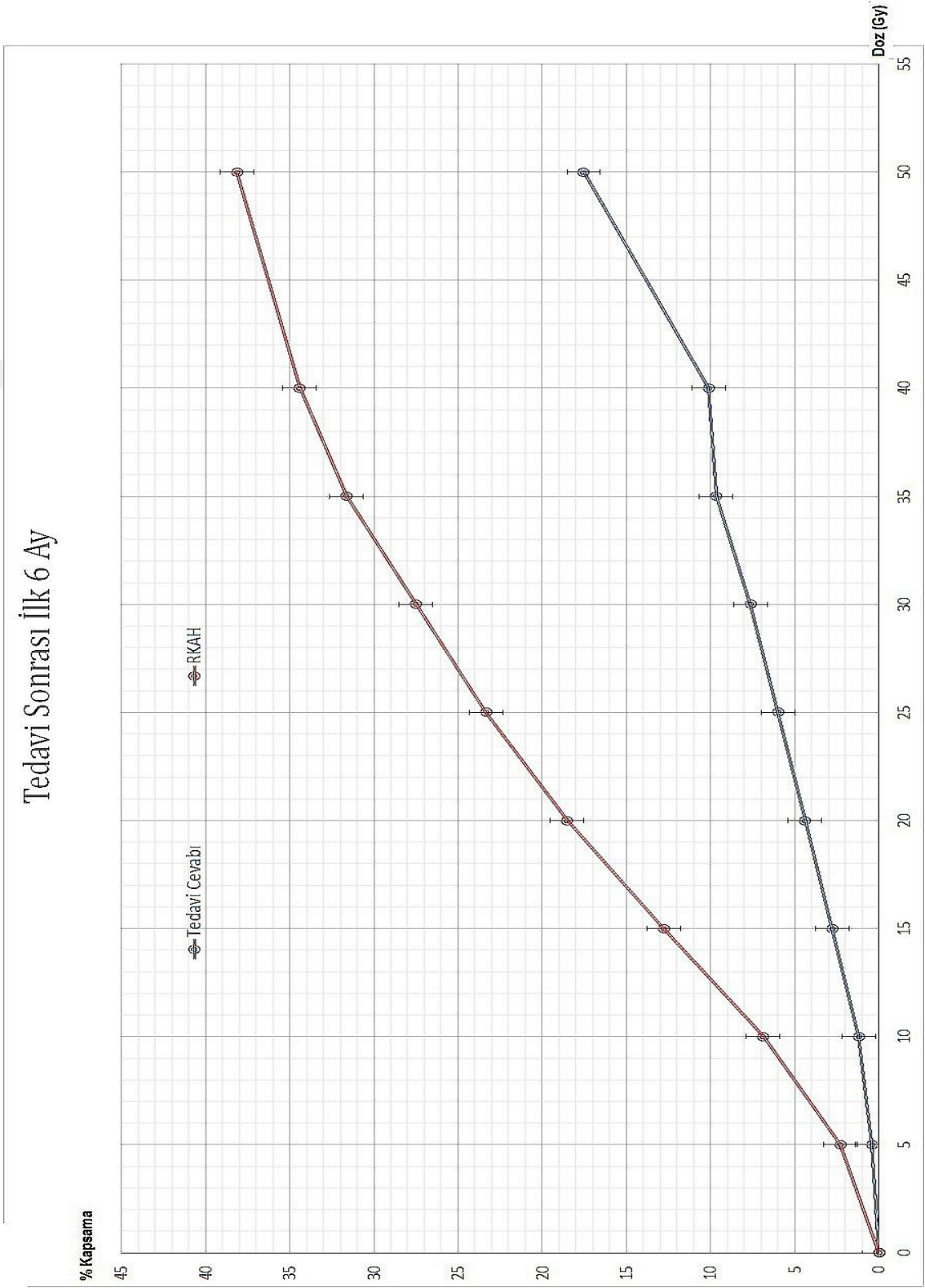
Mantıksal işlemler sonucunda tedavi sonrası ilk 6 aylık süredeki kontrol BT'lerine göre tedavi cevabı ve RKAH bölgelerinin her bir izodoz hacminde kapsadığı yüzdelere ilişkin % Kapsama - doz grafikleri Şekil 4.1. ile verilmiştir.

Şekil 4.1.'deki ilk 6 aylık sonuçlara göre;

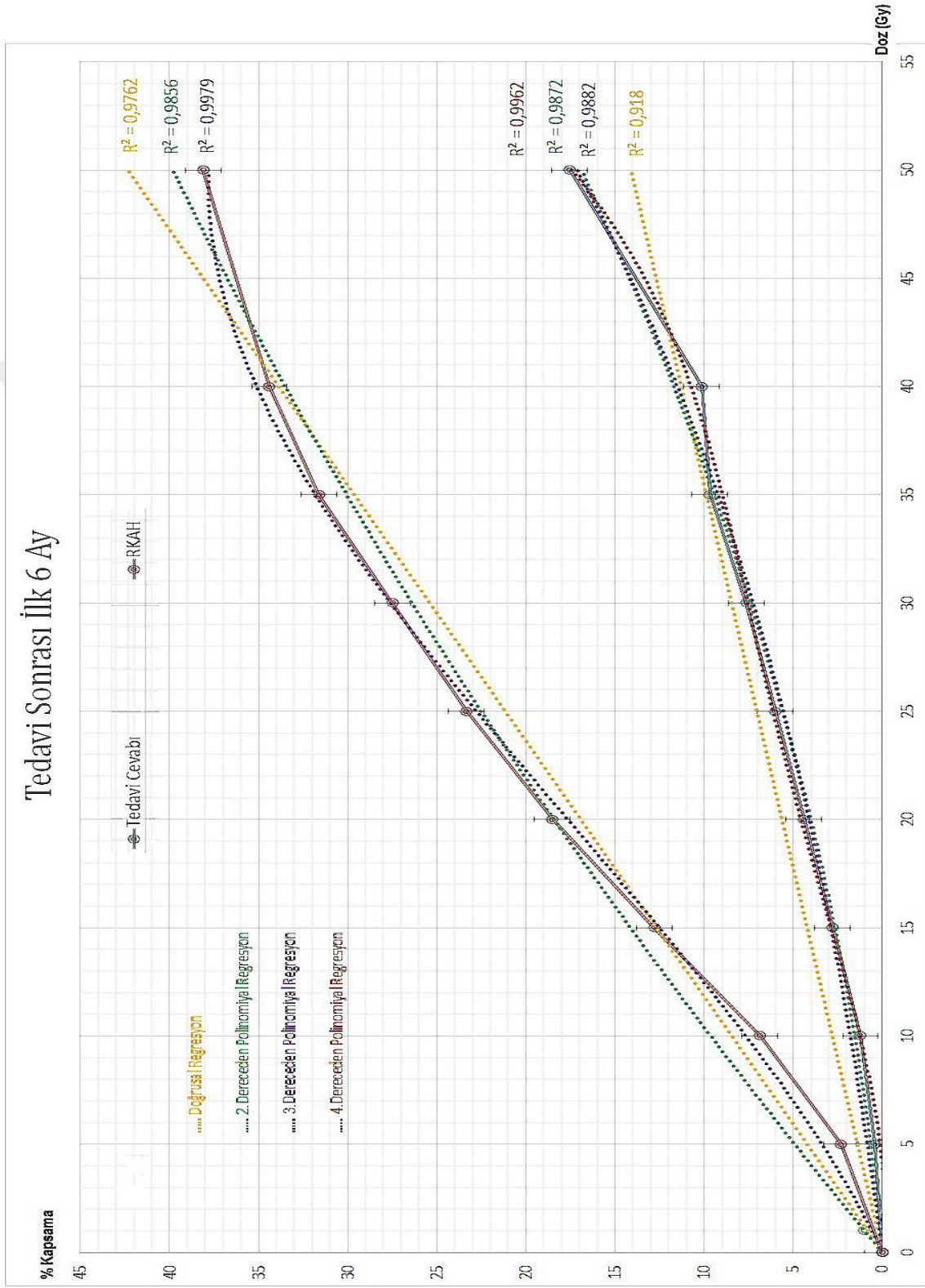
- Tedavi cevabı eğrisi, 35 Gy bölgesine kadar yaklaşık aynı eğimde doğrusal davranış göstermektedir. Doz değeri ile bu değerde gözlenen rezidü hacmi yüzdesi doğrusal olarak artmaktadır. 35 - 40 Gy aralığında yaklaşık sıfır derece eğimle sabit değerdedir. 35 ve 40 Gy içerisindeki rezidü hacmi yüzdesi yaklaşık aynıdır. Ancak burada toplamda 35 Gy izodozunun 40 Gy izodozuna göre daha geniş bir hacmi kapsadığı göz ardı edilmemelidir. 40 - 50 Gy aralığında öncekine göre daha büyük bir eğimle doğrusal artış görülmektedir.
- RKAH eğrisi, 15 Gy' e kadar yaklaşık parabolik artış gösterirken, sonrasında hiperbolik artış göstermektedir. Başka bir ifadeyle polinomiyal bir fonksiyona benzer davranıştır.

Her iki eğrinin yaklaşık fonksiyonel davranışlarını belirleyebilmek adına MS Excel'deki "eğilim çizgisi" özelliği kullanılarak Şekil 4.2. oluşturulmuştur.

Her iki eğri için de $R^2 \geq 0,99$ sağlayan değerleri kabul edersek, RKAH' ı 3. dereceden, tedavi cevabını 4. dereceden polinom sağlamaktadır. 2 eğri arasında 1 derece fark vardır.



Şekil 4.1. Tedaviden sonraki ilk 6 aylık gözlem sonuçları.



Şekil 4.2. İlk 6 aylık sonuçların regresyon analizi.

b. Tedaviden Sonraki İkinci 6 Ay (6 - 12 Ay)

Mantıksal işlemler sonucunda tedavi sonrası ikinci 6 aylık süredeki kontrol BT'lerine göre tedavi cevabı ve RKAH bölgelerinin her bir izodoz hacminde kapsadığı yüzdelere ilişkin % Kapsama - doz grafikleri Şekil 4.3. ile verilmiştir.

Şekil 4.3.'deki ikinci 6 aylık sonuçlara göre;

- Tedavi cevabı eğrisi, 40 Gy bölgesine kadar yaklaşık aynı eğimde doğrusal artmaktadır. 40 - 50 Gy aralığında öncekine göre daha büyük bir eğimle doğrusal artış görülmektedir.
- RKAH eğrisi, ilk 6 aydaki gibi parabolik davranıştır. Buradaki davranışın ilk 6 aya göre doğrusala daha yakın olduğu görülebilmektedir.

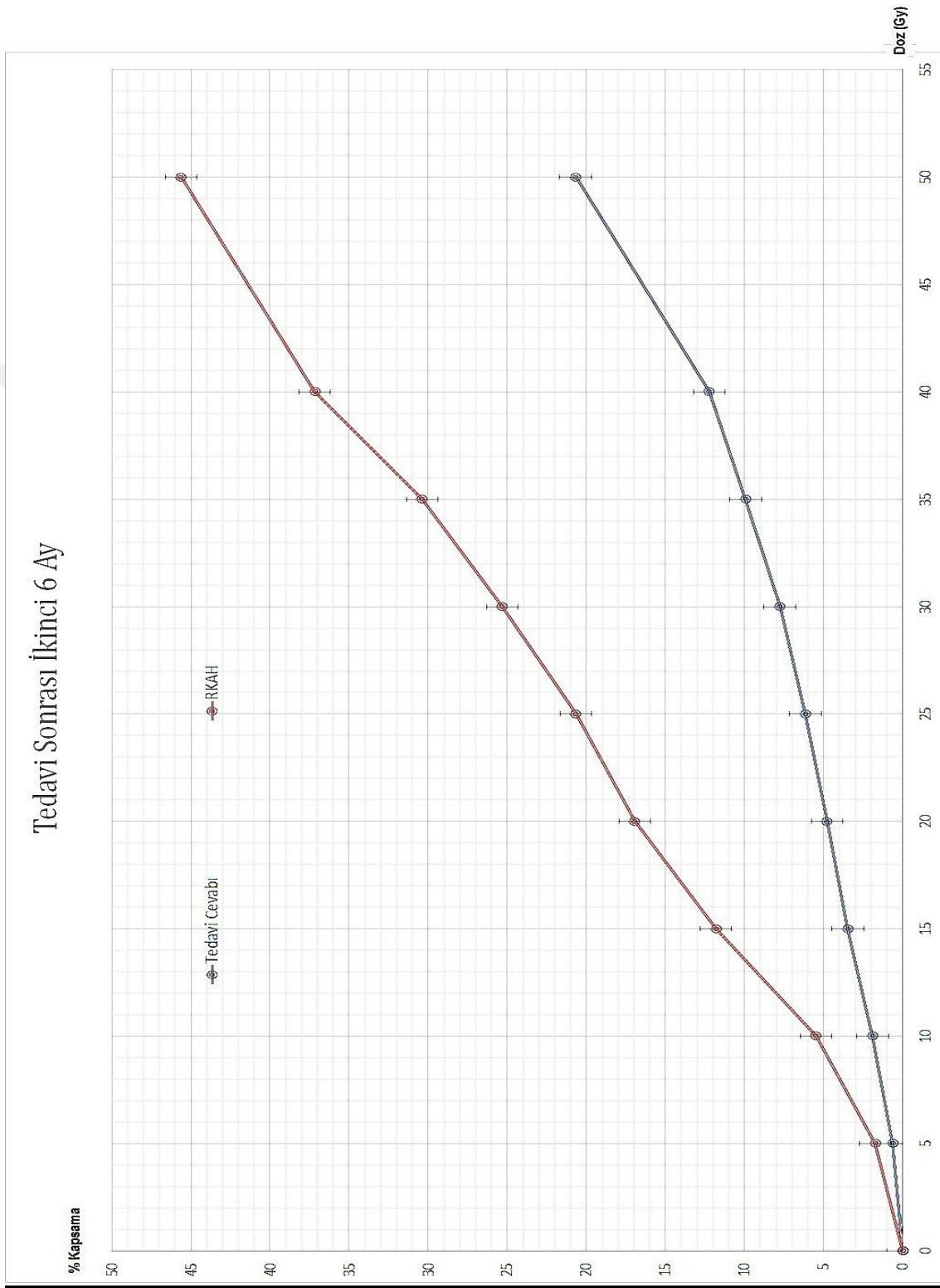
Her iki eğrinin yaklaşık fonksiyonel davranışlarını belirleyebilmek adına MS Excel'deki "eğilim çizgisi" özelliği kullanılarak Şekil 4.4. oluşturulmuştur.

Her iki eğri için de $R^2 \geq 0,99$ sağlayan değerleri kabul edersek, RKAH'ı 2. dereceden, tedavi cevabını 3. dereceden polinom sağlamaktadır. 2 eğri arasında 1 derece fark vardır. İlk 6 aylık veriye göre de her bir eğrinin derecesi 1 azalmıştır.

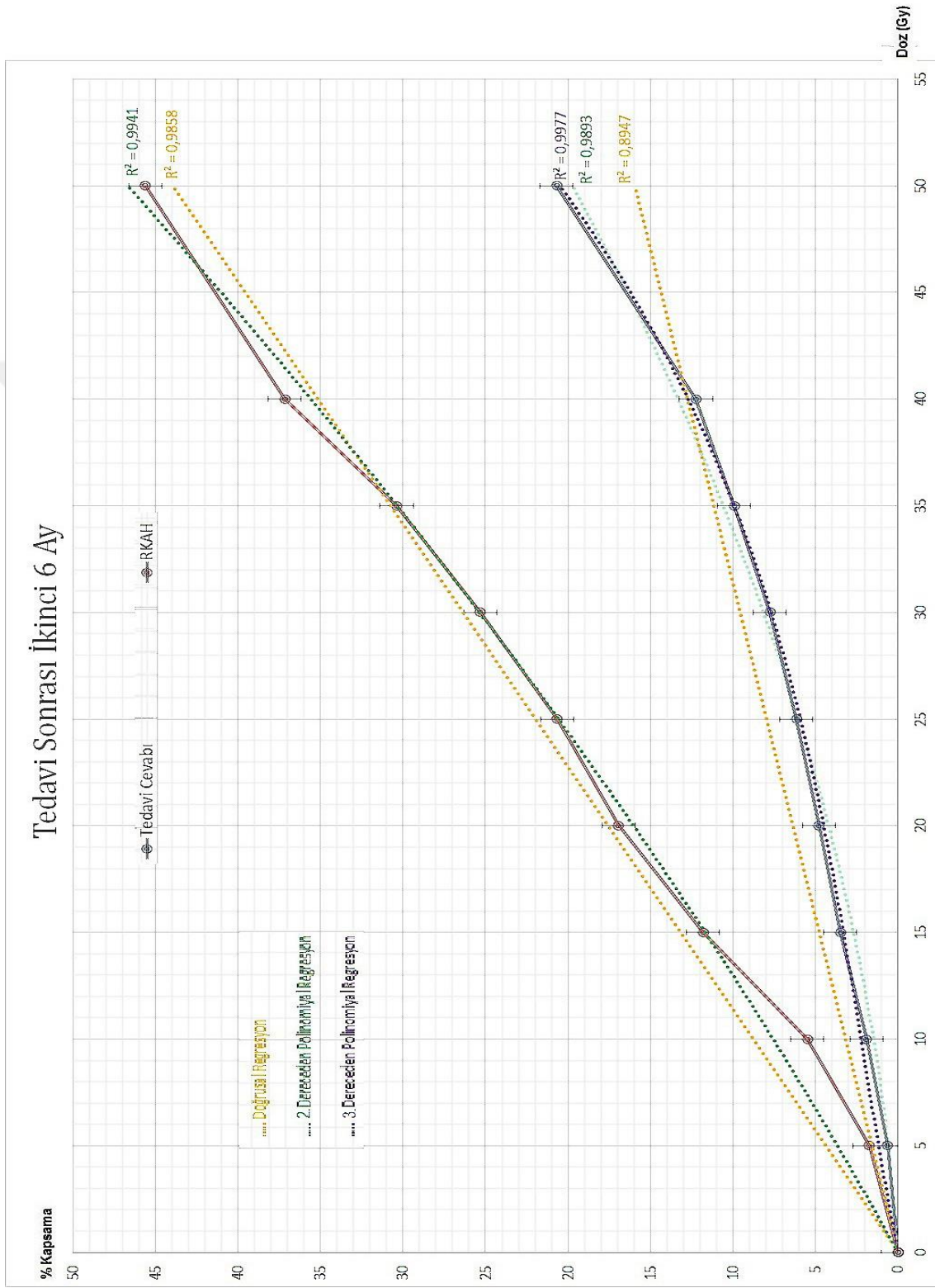
Tedaviden sonra zaman geçtikçe her iki eğri de doğrusal davranışa yaklaşmaktadır. İki eğri arasındaki derece farkı geçen zaman süresince korunmaktadır.

RKAH için ilk 6 ayda yaklaşık 15 Gy sonrası gözlenen azalan artış, ikinci 6 aylık periyotta hiç azalma eğilimine girmeksizin, sadece 25 - 35 Gy aralığında doğrusal yakın bir davranış göstermekte ve sonrasında artışını sürdürmektedir.

Tedavi cevabında ise ilk 6 ayda gözlenen yaklaşık sabit olan doz aralığı ikinci 6 ayda bulunmamakta, tüm dozlarda doğrusal olarak artmaktadır. İlk 6 aya benzer şekilde doğrusal artışın eğimi 40 Gy sonrası daha önceki değerinin üzerindedir.



Şekil 4.3. Tedaviden sonraki ikinci 6 aylık gözlem sonuçları.

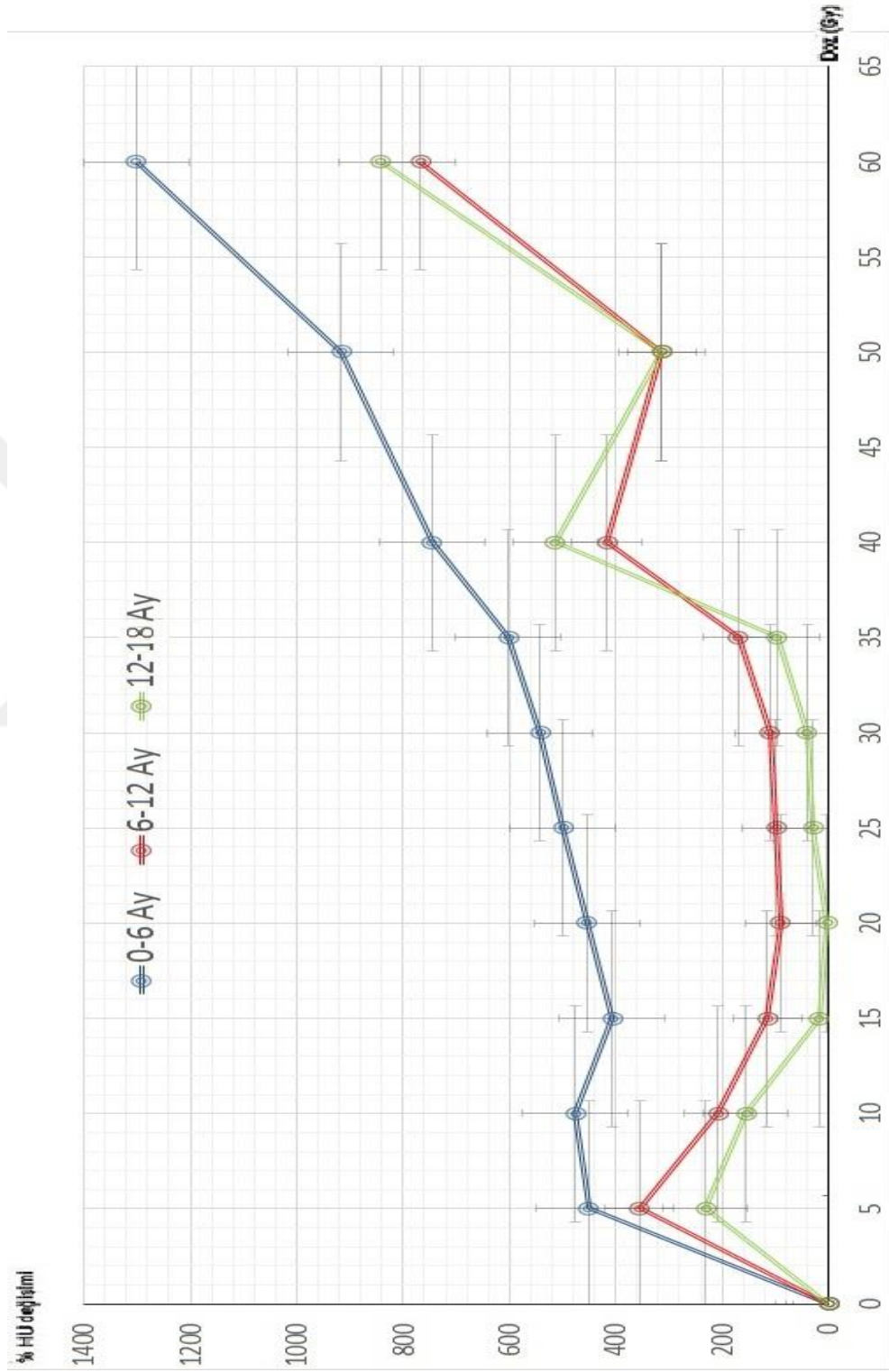


Şekil 4.4. İkinci 6 aylık sonuçların regresyon analizi.

4.2.2. Yüzde Hounsfield Birimi Değişimi Sonuçları

Cyberknife® Synchrony® algoritması kullanılarak KHDAK SABR tedavisi almış 19 hasta için kontrol BT' lerinde anatomik ve deformasyon hizalaması ile oluşturulan 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60 Gy' lik izodoz eğrilerinin her birinde zamana göre HU değerlerinin yüzde değişimleri belirlendikten ve 0 Gy değeri % 0 değişim olacak şekilde değerler düzenlendikten sonra tüm hastalar için kümülatif toplanmış zamana bağlı % HU değişimi - doz (Gy) değerleri Şekil 4.1' de verilmiştir.





Şekil 4.5. Tüm hastaları içeren zamana bağılı % HU değışimi - doz (Gy) grafikleri.

Grafikten gözlenen davranışlar zamana göre şu şekildedir:

a. Tedaviden Sonraki İlk 6 Ay (0 - 6 Ay)

- 0 - 5 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 500 birim artmıştır. Bu iki doz değeri arasındaki en yüksek artıştır.
- 5 - 15 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 200 birim azalmıştır. Bu azalış 5 - 10 Gy ve 10 - 15 Gy aralığında yaklaşık olarak eşit oranda gerçekleşmiştir.
- 15 - 35 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 200 - 250 birim artmıştır. Artış 15 - 20, 20 - 25, 25 - 30 ve 30 - 35 Gy aralıklarında yaklaşık aynı oranda gerçekleşmiştir. Bütün bu aralıktaki artışla % HU değişimi yaklaşık olarak 5 Gy' deki değerine gelmiş, başka bir deyişle bu aralıktaki artış ile 5 - 15 Gy aralığındaki azalış dengelenmiştir.
- 35 - 40 Gy ve 40 - 50 Gy aralıklarında % HU değerleri yaklaşık 150 - 200 birim artmıştır. Başka bir deyimle 35 - 40 Gy aralığındaki 5 Gy içerisinde değişim 40 - 50 Gy aralığındaki 10 Gy içerisinde olan değişimle aynı orandadır ve bu artış oranı 15 - 35 Gy aralığındaki 20 Gy içerisindeki değişimle neredeyse benzerdir.
- 50 - 60 Gy aralığında artık tedavi bölgesi yakınlığı çok yüksektir ve % HU değeri yaklaşık 400 - 450 birim artmıştır. Tedavi bölgesine yakın yüksek doz bölgesinde 10 Gy içerisindeki değişim ilk 5 Gy' lik bölgedeki artış değerinin altında seyretmiştir.

Grafik genel olarak incelenirse, 15 Gy bölgesinden sonra % HU değişiminin doz değerindeki artışla yaklaşık doğrusal arttığı söylenebilir. Bu doğrusallığın eğimi 35 Gy değerinden sonra daha önceki eğime göre daha büyüktür. 5 -15 Gy aralığında ise HU değerlerinin taşıdığı anlam dikkate alındığında değişimin olmadığı söylenebilir.

b. Tedaviden Sonraki İkinci 6 Ay (6 - 12 Ay)

- 0 - 5 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 350 birim artmıştır. Bu artış ilk 6 aylık süredeki artıştan daha azdır.

- 5 - 15 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 250 birim azalmıştır. Bu azalış 5 - 10 Gy ve 10 - 15 Gy aralığında yaklaşık olarak eşit oranda gerçekleşmiştir.
- 15 - 30 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık sabit seyretmiştir. Bu doz bölgesinde ilk 6 ayda gözlenen artışın aksine ikinci 6 ay içerisinde % HU değerini etkileyen bir davranış gözlenmemektedir.
- 30 - 35 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 75 birim artmıştır. Bu artış diğer artışlara göre minimal düzeydedir.
- 35 - 40 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 250 birim artmıştır. Bu aralıktaki artış ile 30 - 35 Gy aralığındaki minimal artış ihmal edilirse 5 - 15 Gy aralığındaki azalış dengelenmiş olmaktadır. 30 - 35 Gy aralığındaki artışla birlikte bu aralık sonunda % HU değişimi 5 Gy' deki değerini geçmiştir. Buradaki artış miktarının ilk 6 aydaki artış miktarının üzerinde seyrettiği görülmektedir.
- 40 - 50 Gy aralığında % HU değeri ilginç bir şekilde yaklaşık 125 birim azalmıştır. Böylece % HU değişimi 5 Gy' deki değerinin biraz altına düşmüştür. 35 - 40 Gy ve 40 - 50 Gy aralıklarındaki değişimler ile % HU değişiminin 5 Gy' deki değer çevresinde salındığı gözlenmektedir. İlk 6 ay içerisinde bu aralıklarda sürekli olan artışın aksine burada gerçekleşen azalış dikkat çekicidir.
- 50 - 60 Gy aralığında tedavi bölgesi yakınlığı fazla olan yüksek doz bölgesi için % HU değeri yaklaşık 400 - 450 birim artmıştır. Bu değer ilk 6 ayda gözlenen değerle benzerlik teşkil etmektedir. İlk 6 aylık verinin aksine ikinci altı ayda bu bölgedeki artış 0 - 5 Gy aralığındaki artıştan fazla olarak gözlenmiştir.

Grafik genel olarak incelenirse, 15 - 35 Gy aralığında bir değişimin olmaması dikkat çekicidir. Ancak 35 - 40 Gy aralığında ani bir artış sonraki 40 - 50 Gy aralığında azalış vardır ve sonraki 10 Gy de artış devam etmiştir.

c. Tedaviden 1 Yıl Geçtikten Sonra (12+ Ay)

- 0 - 5 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 200 - 250 birim artmıştır. Bu artış ilk 6 aylık süredeki artışın neredeyse yarısıdır ve ikinci 6 aydaki artıştan belirgin biçimde düşüktür.
- 5 - 15 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 200 birim azalmıştır. Bu azalış 10 - 15 Gy aralığında ufak bir farkla daha fazladır ancak yaklaşık eşit olduğunu da söylenebilir. Bu aralıktaki azalış her üç zaman periyodunda da yaklaşık olarak aynı düzeyde seyretmiştir. 12. ay sonrasındaki zamanda bu bölgedeki azalışla % HU değeri neredeyse 0 Gy başlangıç değerine gerilemiştir. Diğer bir deyişle ilk 5 Gy aralığında % HU değerinde oluşan artış sonraki 10 Gy içerisinde gözlenen azalışla kapanmıştır.
- 15 - 30 Gy aralığında % HU değerinin ikinci 6 aydaki gibi yaklaşık sabit seyrettiği söylenebilir. 15 - 20 Gy aralığında minimal bir azalış 5 - 15 Gy aralığındaki azalışı sürdüren ancak o bölgedekine göre çok düşük düzeyde seyreden yapısıyla 20 Gy değerinde % HU değeri mutlak olarak 0 Gy değerini görmüştür. Sonrasındaki 10 Gy içerisinde de minimal bir artışla 15 Gy' deki değerinin biraz üzerine gelmiştir.
- 30 - 35 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 75 birim artmıştır. Bu artış ikinci 6 ayda gözlenenine benzerdir.
- 35 - 40 Gy aralığında % HU değeri yaklaşık 400 birim artmıştır. Bu aralıktaki artış ile eğrinin 20 Gy boyunca gösterdiği durağan yapısı bozulmuştur. % HU değişimi 0 - 5 Gy' deki değerinin yaklaşık iki katıdır ve daha önceki zaman dilimlerindeki artış miktarının üzerinde seyrettiği görülmektedir.
- 40 - 50 Gy aralığında % HU değeri ikinci 6 aydakine benzer bir davranış göstererek yaklaşık 200 birim azalmıştır. 50 Gy sonunda gözlenen değer ikinci 6 aylık zaman diliminde gözlenen değerle aynı olduğu görülmektedir. Buradaki azalış yine de 35 - 40 Gy bölgesindeki artışı dengeleyememiş ve 50 Gy sonundaki değer 35 Gy öncesindeki değerlerin üzerinde seyretmiştir.

- 50 - 60 Gy aralığında tedavi bölgesi yakınlığı fazla olan yüksek doz bölgesi için % HU değeri yaklaşık 450 birim artmıştır. Bu değer ilk 6 ay ve ikinci 6 ayda gözlenen değerlerle benzerlik teşkil etmektedir. 12 ay sonrası veriler açısından bu bölgedeki artış diğer tüm doz bölgelerinde gözlenen artışın üzerindedir.

Grafik genel olarak incelenirse, davranışının ikinci 6 aylık periyotla benzer olduğu görülür. İkinci 6 ay ile 1 yıl sonrasındaki davranış arası belirgin bir farklılık yoktur. Çok kısıtlı ve HU' nun taşıdığı anlam ile mukayese edildiğinde pek anlamlı olmayan şekilde 35 Gy bölgesine kadar davranış benzer oranda ikinci 6 aylık davranışın altında 35 Gy sonrasında üzerinde seyretmektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda KHDAK hastalarında Cyberknife® sistemi kullanılarak uygulanmış SABR tedavilerine ilişkin doz - yanıt ilişkisi görüntü ve matematiksel model analizi ile incelenmeye çalışılmıştır. Dozimetrik ölçümler sonrasında, radyasyon onkologları tarafından, incelenecek 19 hastanın kontrol BT' leri üzerine çizilen konturlar ve tedavi planı görüntüleri kullanılarak matematiksel analizlere gidilmiştir. Onkologlar kontrol Bt' leri üzerine rezidü tümöral bölgeyi ve akciğer dokusu üzerinde buzlu cam görüntüsü veren bölgeleri 2 ayrı ROI olarak konturlamıştır. Bu konturlar ve tedavi planı BT' sinden aktarılmış izodoz hacimlerine ait konturlar mantıksal toplama - çıkarma işlemlerine tabi tutulmuştur. Mantıksal işlemler sonucunda her bir ROI' nin izodozların toplam hacimleri içerisinde kapsadığı yüzdeler belirlenmiştir. Son olarak tedavide kullanılan MeV mertebesindeki enerjiler için dokudaki elektron yoğunluğuyla ilişkili matematiksel bir model olan Hounsfield Birimi ifadesi kullanılarak, zaman içerisinde her bir izodoz konturunda meydana gelen HU değişimlerinin yüzdeleri belirlenerek, doz - yanıt ilişkisi incelenmiştir.

2015 yılında Cusumano ve ark. tarafından yapılan çalışma ile gafkromik EBT3 filmlerin SABR uygulamalarında kullanımına ilişkin gamma test kriteri 1 mm içerisinde % 5 doğruluk olmak üzere % 94,3 uygunluk gözlenmiştir (11). Daha öncesinde EBT2 filmler ile yapılan çalışmada Krona ve ark. akciğer SABR için gafkromik film dozimetresinin uygun bir doz kontrol gereci olduğunu göstermişlerdir (12). Wang ve arkadaşları akciğer radyoterapisine ilişkin toksisite belirlemede farklı normal akciğer yapıları seçmenin değerlendirmede farklı değerler gösterebildiğini belirlemişlerdir (18). Pennington tarafından 2014 yılında yapılan tez çalışmasında, akciğer SABR için Ray - Tracing ve Monte Carlo hesaplama algoritmalarınca verilen doz değerleri 102 planda karşılaştırılmış ve akciğer dozlarında Ray - Tracing algoritmasının belirgin şekilde daha yüksek dozlar gösterdiği bulunmuştur. Özellikle hedef hacmi küçüldüğünde dozu büyütme faktörünün arttığını belirlemiştir (19).

Biz yaptığımız çalışmada gafkromik EBT3 filmler ile ölçüm alırken, hedef bölge belirsizliğini azaltmak ve daha net analiz yapabilmek adına hedef GTV bölgesi için maksimum, minimum ve ortalama dozlar ile dozun hacim içerisindeki standart sapmasını inceledik. Ayrıca Ray - Tracing ve benzeri “pencil beam” hesaplama algoritmalarının kemiksi yapılarda daha iyi sonuçlar vermesi özelliğini kullanmak ve normal akciğer hasarını azaltmaya dönük değerlendirme yapabilmek adına göğüs duvarı bölgesi de GTV ve normal akciğer bölgelerine ek olarak dozimetrik analize katılmıştır.

Dozimetrik ölçümlerde uygulanan MU için doğru dozu veren değerlerinin sağlanması ve görüntüleme sistemlerinin doğruluğunun belirtilen sınırlarda olması gerektiğinden sistem için uygulanan doz ölçüm ve kalibrasyonu, AQA ve E2E süreçleri gerçekleştirilerek, doz \pm % 2 için doğruluk sağlanırken, görüntüleme sistemlerinin doğruluğunun ise AQA için $< 1,0$ mm, E2E için $< 0,9$ mm olduğu tespit edilmiştir.

Akciğer kanserli bir hastanın solunum fazının yavaş ve derin bir genlikte olacağı öngörülerek, Brainlab ET Gating “phantom controller” yazılımında buna uygun oluşturulan sinüsoidal solunum dalgası kullanılmıştır. Hastaların kendine özgü solunum fonksiyonu bilgisini kayıtlardan elde edip bunu yazılıma uyarlama zorluğu nedeniyle ve amacımızın Synchrony® sisteminin hastaya özgü doğru tepki verip vermediğini görmek değil, sadece Synchrony® ile tedavi koşullarını sağlamak olması nedeniyle bu şekilde kullanımın doğru olduğu düşünülebilmektedir. 2 hasta için tedavi sırasında kesinti yaşanmıştır. Bunun sebebi LED lambalarını izleyen kameranın sadece belirli bir konumda takip sağlaması ve bu 2 hastada Cyberknife® cihazı kafasının belirli bir nod bölgesinde LED’ ler ile kameranın bu konumu arasına girerek LED’ lerin algılanmasını engellemesidir. Bu sıkıntı ilgili nod bölgesi geçene kadar Synchrony® modu kapatılıp fiducial algoritması ile takip sağlanmıştır. Ölçüm sonuçlarına göre bunun aşırı bir sapma getirmediği görülmektedir. 200 üzeri nodda tedavi sağlandığı düşünüldüğünde bu bölgedeki 2 - 3 nodun önemli bir fark yaratmayacağı öngörülebilmektedir. Ancak gerçek tedavide buradaki dozun 10 katı uygulandığından nod başına artan demet sayısı nedeniyle bu durumun dikkatle irdelenmesi gerekebilmektedir.

Tüm ölçüm sonuçlarına bakıldığında genel olarak film sonuçları TPS sonuçlarının altındadır ve göğüs duvarı haricinde bu sonuç test istatistiğine göre $p < 0,05$ olmak üzere istatistiksel anlamlıdır. Göğüs duvarı dışı ölçülen yerlerin akciğer dokusu olduğu düşünülürse bu sonuca göre Ray - Tracing algoritmasınca akciğer bölgesinde belirlenen doz değerinin gerçek değerinin üzerinde olduğu söylenilebilmektedir. Görece çok sınırlı ve küçük bir hacmi kapsayan tedavi bölgesi (GTV) için bu fark yaklaşık % 1 olmaktadır ve tedaviye verilen yanıt açısından ihmal edilebilir. Burada bulunan sonuçlar daha önceki çalışmalarda belirtilen sonuçlarla örtüşmektedir. Bu farkın tedavi için ihmal edilebilecek düzeyde olduğu söylenebilir. Ancak burada normal akciğer sonucundaki % 4 fark, RKAH açısından değerlendirilmeye değerdir. RKAH oluşma olasılığının Ray - Tracing algoritması verilerinden bulunacak dozlardan gerçekte yaklaşık % 4 daha düşük bir değerde olacağı yargısına ulaşılabilir. Göğüs duvarı bölgesinin ise daha yoğun yapısı nedeniyle film sonuçlarından elde edilen azalma $p > 0,05$ olmak üzere anlamlı değildir ve hasta BT' sinde çizilen göğüs duvarı konturunun akciğer komşuluğu açısından değerlendirilmesine bağlıdır denilebilir.

Dozimetrik ve TPS sonuçlarına göre GTV bölgesi reçetelendirilen dozu homojen olarak almaktadır ve standart sapmalar arası fark $< \% 25$ olmak üzere doz değeri çevresinde kısıtlı bir aralıkta gözlenmektedir. Film sonucunda standart sapmadaki artışın nedeni olarak keskin doz gradientini okumada film okumasının yeterli olmaması olduğu söylenebilir. Ancak yine de EBT3 küçük alanlar kullanılan Cyberknife® tedavisinde kullanılabilme etkinliği yüksek bir gereç olarak karşımıza çıkmaktadır. Göğüs duvarı için ortalama 10 Gy de, normal akciğer için ortalama 13 Gy de olan doz değerleri için şu yargıya varılabilir; göğüs duvarı için 40 Gy < 1 cc koşulunu sağlayacak ve interkostal kırıklara yol açmayacak doz değerlerine kadar bu bölgenin alacağı ortalama doz arttırılarak, normal akciğer bölgesi ortalamasının azaltılmasına gidilebilir. Böylece RKAH oluşma olasılığı da azaltılabilir. Normal akciğer dozundaki % 4 istatistiksel anlamlı fark, bize Ray - Tracing ile hesaplanan normal akciğer dozunun gerçekte daha düşük olduğunu söylemektedir.

SABR sonrası akciğer yoğunluğundaki değişimlerin deformasyon hizalaması yöntemleri kullanılarak kontrol BT' leri ile belirlenmesi ve bunların doza bağımlılıklarının incelenmesi çalışmaları, son yıllarda özellikle Palma ve ark. çalışmaları sonrasında geniş bir ivme kazanmıştır. Palma ve ark. kontrol BT' leri üzerinden yoğunluk değişimini gözleyerek; doz, PTV hacmi ve zaman artışının yoğunluk değişimini arttırdığını bulmuşlardır (20). Diot ve ark. yaptıkları çalışmada ise 35 Gy' e kadar BT sayısı değişiminin dozla korele olduğu, ancak 35 Gy üzerinde plato veya azalma görüldüğünü belirtmişlerdir (21). Vinogradskiy ve ark. fibrotik konturları kullandığı çalışmada fibrotik bölge merkezinin GTV merkezinden ortalama 2,6 cm kaydığı gözlenmiştir. Ayrıca fibrotik hacmin tedavi sonrası ilk 18 ay boyunca azaldığını sonrasında ise plato çizdiğini belirtmişlerdir (26). Yu ve ark. expectaion - maximization algoritması kullanarak diferansiyel DVH' ler üzerine yaptıkları Gausiyen yaklaşımda, hedef bölgesi dışında kritik radyasyon hasarı dozunu veren ikincil pik değerinin % 70' lik izodoz hattında olduğunu, bunun da 35 Gy izodoz bölgesine denk geldiğini bulmuşlardır (28).

Daha önce yapılan çalışmalarda genellikle ÇYK kullanarak SABR uygulayan sistemler kullanılmıştır. Cyberknife® sistemi için yapıldığı gözlenen tek çalışmada ise BT' lerde gözlenen pulmoner hasarın konumu ve oluşma dozu üzerinde durulmuştur (29).

ÇYK kullanarak SABR gerçekleştiren sistemler için daha önce yapılmış çalışmaların derlemesi niteliğinde silindirik kolimatörler ile tedavi sağlayan Cyberknife® sisteminin kullanıldığı çalışmamızda genel doz yanıt ilişkisini belirleyebilmek adına; kontrol BT' lerindeki gözle görülen tedavi cevabı bölgesi ve RKAH hacimlerinin dozla ilişkisinden ve zamana bağlı HU değişimi değerlerinden yararlanılmıştır. Hem gözleme dönük değişimleri hem de HU değişimi değerlerini içeren ve dozimetrik olarak da doğrulaması yapılmış olan çalışma dizaynımız, bu özellikleriyle de önceki çalışmalardan ayrılmaktadır.

Genel doz - yanıt ilişkisini belirleyebilmek için ilk olarak gözle görülen RKAH ve tedavi cevabı bölgeleri hacimlerinden yararlanılmıştır. Radyasyon onkologlarınca belirlenen hacimlerin izodoz hacimleri ile ilişkileri, her bir izodozun RKAH ve tedavi

cevabı bölgeleri içerisinde kalan kesri yüzde kapsama olarak belirlenerek incelenmiştir (31).

0 - 6 ay erken dönemi için, ilk 35 Gy' lik bölgede izodozlar doğrusal ve benzer eğimle rezidü bölgesini içermektedir. Ancak 35 - 40 Gy aralığında plato gözlenmektedir. Hacmi daha geniş olan 35 Gy ile daha az olan 40 Gy aynı oranda rezidü barındırmaktadır. Burada 40 Gy civarında tedavi etkinliğinin sağlanmaya başlamasıyla ablasyon gözlendiğini düşünebiliriz. 40 - 50 Gy aralığında ani artış gösteren eğim bize tedavi ettiğimiz bölgede tedavi cevabının henüz tam olarak sağlanmadığını göstermektedir. RKAH bölgesi ise bu dönemde belirgin eğrisel davranıştaadır. 15 Gy' e kadar artan eğimle doza bağlı artış, 15 Gy sonrasında azalan eğimle devam etmektedir. Erken dönemde RKAH açısından ilk 15 Gy bölgesinin hacim genişliği etkisiyle daha etkin olduğunu söyleyebiliriz.

İlk 6 ay için çizilen regresyon eğrileri için "1" değerine yakınlığı açısından $R^2 \geq 0,99$ değerine ilk ulaşan etkiler seçildiğinde tedavi cevap eğrisinin 4. dereceden (kuartik) polinom eğrisine, RKAH eğrisinin ise 3. dereceden polinom eğrisine (kübik) benzediği söylenebilir. İki eğri arası 1 derece fark vardır.

İkinci 6 aylık eğriler incelendiğinde, ilk 40 Gy boyunca her bir izodozun tedavi cevabına etkisi yaklaşık doğrusal seyretmektedir. İzodoz değeri büyüdükçe, kapladığı toplam hacmin azalacağı düşünüldüğünde, 40 Gy altındaki izodozların daha geniş olması tedavi cevabını etkilememektedir. 40 - 50 Gy aralığında artan eğim reçetelendirilen doz bölgesini göstermektedir. Rezidü hacim ağırlığının bu bölgede görülmesi, hedefin sınırları yakınında tedavi etkinliği sağladığımızı göstermektedir. RKAH eğrisi ise doğrusal davranışa yaklaşmıştır. Özellikle 25 - 35 Gy aralığında tamamen doğrusal davranıştaadır. Ancak 15 - 25 ve 35 - 45 Gy aralıklarında doğrusalın üzerinde artış göstermektedir.

Bu eğrilere regresyon yapıldığında bu sefer tedavi cevabı eğrisi için 3. dereceden (kübik) polinom, RKAH için ise 2. dereceden (kuadratik) polinom eğrileri uygun düşmektedir. İki eğri arasında yine 1 derece vardır ancak iki eğri de aynı oranda, 1

derece ařađı dūřmūřtur. Burada daha önceki çalıřmalarda sūre artıřının fibrotik bölgede platoya yol açtıđı sonucu hatırlanıđında, zamanla izodozlar tarafından oluřan RKAH ve izodozların içerisinde kalan rezidū bölgesi sabit bir deđere gelmektedir denilebilir.

40 Gy eşdeğeri dozlardaki tedavi etkinliğinin yanında 35 Gy ile gözlenen RKAH etkinliği önemlidir. Burada fayda - zarar hesabına dikkat edilerek karar verilmedi. nkū genel itibariyle doz arttırımı ile sağlanacak tedavi etkinliğin 1 dereceden katkısı, 2 dereceden RKAH artışına yol açacaktır.

Doz - yanıt iliřkisini belirleyebilmek adına ikincil olarak HU deđerlerindeki deđiřimlerin akciđer yođunluk deđiřimini verdiđi bilgisini kullanarak, her bir izodoz bölgesinin sebep olduđu % HU deđiřimlerinin farklı zaman aralıklarında incelenmesidir. Burada zaman aralıđı belirlenmesinde ilk 6 ayda konsolidasyon ve buzlu cam yūzeyleri ile gözlenen akut radyasyon pnemonisinin etkin olması, sonraki geç dönemde ise fibrosis, bronēiktazi ve akciđer hacim kaybı řeklinde radyasyon etkilerinin gözlenmesi etkin olmuřtur (30). Buna göre eldeki kontrol BT' leri tedaviden sonraki ilk 6 ay (0 - 6 ay), ikinci 6 ay (6 - 12 ay) ve uncū 6 ay (12 - 18 ay) řeklinde ayrılarak incelenmiřtir. Deformasyon hizalaması sonucu elde edilen verilere göre 0 - 6 ay aralıđındaki akut dönemde akciđer dokusu yođunluđunu en çok deđiřime uđratan ilk 5 Gy' dir. 35 Gy sonrası deđiřim miktarı 5 - 35 Gy aralıđının ūzerine çıkmaktadır. Geç dönem etkilerini veren 6 - 12 ay ve uncū 6 ay için grafikler benzer davranıřtadır. Ancak kontrol sonrası sūre artıřının 5 Gy etkinliđini azalttıđı, 35 Gy etkinliđini ise arttırdıđı görülmektedir. Tedavi bölgesinin hemen ūzerini kapsayan en yakın izodoz 40 Gy etkinliđinin tedavi bölgesi sonrası ani dūřūř göstermesi Cyberknife cihazında sađlanan yūksel gradientin sonucu olarak görülebilir. Geç dönemde 15 - 35 Gy aralıđında neredeyse hiç HU deđiřimi olmaması, konvansiyonel radyoterapide tamir mekanizması olarak bilinen mekanizmayla benzer řekilde hasarın tamire uđraması ile açıklanabilir. Ancak 35 Gy ūzerinde ani bir yūkseliř göstererek daha önce grntū analiziyle bulduđumuz sonucu dođrulamaktadır. Hem grntū hem de matematiksel HU analizleri göstermektedir ki ilk

15 Gy bölgesi ve 35 Gy izodozu RKAH oluşturma olasılığı açısından daha etkindir ve 40 Gy üzeri dozlarda tedavi etkinliği söz konusudur. Genel doz - yanıt davranışı için HU değişimi yaklaşımla gözle görülen bölgeye kapsanan doz kesirleri yaklaşımları birbirine yakın sonuçlar vermektedir. Öyleyse hastanın doz yanıt durumunu belirlemede BT' de gözlenen dokulardaki elektron yoğunluğunun değişimiyle oluşan doğrusal soğurma katsayılarındaki farklılıkları yansıtan HU matematiksel ifadesindeki değişim miktarı kullanılabilir ve böylece hasta takibi sağlanabilir.

Cyberknife®' da supin (sırtüstü) pozisyonda tedavisi gerçekleştirilen akciğer SABR hastaları için cihaz kısıtlaması nedeniyle posterior demet girişleri sınırlı olduğundan; özellikle posterior yerleşimli lezyonlarda normal akciğer dokusu yoğunluğu fazla olan anterior bölgeden yönlendirilen demetler RKAH oluşma olasılığını arttırabilmektedir. Ayrıca LED algılama kamerasının konumunun cihazca engellendiği durumlarda Synchrony® modeli durarak intrafraksiyone hatalara sebebiyet verebilmektedir. Bu açıdan bakıldığında tedavi sistemi dizaynının akciğer tedavilerine daha uygun düzende olmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca göğüs duvarı bölgesi için 40 Gy \leq 1 cc koşulu sağlanmak koşuluyla ortalama dozlar biraz daha arttırılabilecek şekilde demet girişleri seçilerek RKAH azaltılabilir.

40 Gy üzerinde gözlenen tedavi yanıtı biyolojik eşdeğer doz (BED) > 100 Gy için tedavinin sağlandığını öngören verilerle uyumaktadır (4 fraksiyon için 40 Gy; $\alpha/\beta = 10$ için 80 Gy, $\alpha/\beta = 7$ için 97 Gy BED eşdeğeri doza karşılık gelmektedir). RKAH için ise öngörülen 5 Gy ve 35 Gy değerlerinin kritik önem taşıdığı görülmektedir. 5 Gy için $\alpha/\beta = 3$ olmak üzere BED > 7 Gy, $\alpha/\beta = 1,3$ olmak üzere BED > 9 Gy dir, yani 5 - 10 Gy aralığı biyolojik eşdeğer dozu kritiktir. 35 Gy için ise $\alpha/\beta = 3$ olmak üzere BED > 135 Gy, $\alpha/\beta = 1,3$ olmak üzere BED > 270 Gy; yani 135 - 270 Gy biyolojik eşdeğer dozu kritiktir. Daha düşük bir α/β için BED değerlerinin artması ve özellikle geç etkiler için $\alpha/\beta < 3$ olduğu genel kabulü çerçevesinde geç yan etkilerde 35 Gy etkinliğinin artmasını açıklamaktadır. 6 ay üzeri takipte 35 Gy doz alan bölge hacmi dikkatle tetkik edilmesinin gerekliliği görülebilmektedir (32).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Daha önceki çalışmalarda da kabul gören kontrol BT' leri üzerinden tedavi öncesi BT' sine göre HU değerlerindeki değişimlerin değerlendirilmesi, hastada tedavi sonrası oluşabilecek RKAH' ın belirlenmesinde robotik radyocerrahide de kullanılabilen matematiksel bir model olabilir.
- HU değerlerine göre değerlendirmede uygun kullanım açısından izlem BT' si çekimlerine ait zaman aralıkları standart hale gelmelidir.
- HU değerlerine göre güvenli bir değerlendirme yapabilmek için deformasyon hizalamasını ve gerekli değerlendirmeyi sağlayabilecek uygun yazılımların klinikte kullanılması yerinde olacaktır.
- Bu gibi analizleri daha geniş spektrumda yaparak karşılaştırmalı doğrulamaya gidebilmek adına PET verilerinin de çalışmaya katılması yerinde olacaktır. Bunun için de belirlenen standart zaman dilimlerinde PET çekimleri gerçekleştirilmiş yeterli sayıda hastanın verisine ulaşmak gerekmektedir.
- Bulunan sonuçlara göre SABR tedavilerinde radyasyona bağlı sağlıklı akciğer dokusundaki erken yan etkiler için hem 15 Gy doz alan hacim hem de 35 Gy doz alan hacimler, geç yan etkiler açısından 35 Gy civarında doz alan hacim dikkate alınmalıdır.
- 40 Gy (BED > 80 Gy) sonrası arttırılan dozun hastalıklı bölgedeki tedavi yanıtı açısından daha etkin olacağı görülmekle birlikte yaklaşık 45 Gy (BED < 100 Gy) altına inmenin tedavi yanıtı etkinliğini azaltarak RKAH oluşma olasılığını arttıracığı göz önünde bulundurulmalıdır.
- Ray - Tracing benzeri kalemse demet (pencil beam) yaklaşımına sahip bir algoritmanın SABR ile tedavisi düşünülen erken evre hastalıkta hastalık bölgesinde problem yaratmayacağından tedavi yanıtına fazla bir etkisinin olmayacağı düşünülebilir. Ancak RKAH oluşma olasılığı açısından incelenen daha geniş bir hacimde gerekli değerlendirmeyi yapmada yaratacağı sorunlar göz ardı edilmemelidir.

- Tedavi yanıtında gözlenen 50 Gy ve 40 Gy izodoz hatları arasındaki belirgin yanıt farkı, Cyberknife® sistemi ile yapılan akciğer SABR tedavilerinde ani ve yüksek doz gradiantı düşüşü ve doz homojenitesinin, % kapsama yanıt eğrisinin doğrusala yakın davranışı, doz dağılımı konformitesinin iyi düzeyde olduğunu gösterdiği belirtilebilir.
- Diyafram yakını ve diyafram uzağı lezyonların yanıtındaki benzerlik ya da farklılığın belirlenebilmesi adına bu iki farklı bölgeyi verecek daha geniş bir hasta kontrol grubuna erişilmesi gerekmektedir. Hasta grubumuzda diyafram yakını lezyona sahip sadece 4 hasta olduğundan belirgin bir davranış elde edilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Nagata Y., Takayama K., Matsuo Y., Norihisa Y., Mizowaki T., Sakamoto T., Sakamoto M., Mitsumori M., Shibuya K., Araki N., Yano S., Hiraoka M., Clinical outcomes of phase I/II study of stereotactic radiotherapy of 48 Gy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Dec 1;63(5):1427-31.
2. Kong F. M., Hayman J. A., Griffith K. A., Kalemkerian G. P., Arenberg D., Lyons S., Turrisi A., Lichter A., Fraass B., Eisbruch A., Lawrence T. S., Ten Haken R. K. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1075–1086.
3. GLOBOCAN v1.1, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11, WHO, 2012
4. Stewart B. W., Wild C. P., World Cancer Report, IARC Nonserial Publication, WHO, 2014
5. Halperin E. C., Brady L. W., Perez C. A., Wazer D. E., Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2013 May 6.
6. Edge S., ByrdCarolyn D. R., Compton C. C., Fritz A. G., Greene F. L., Trotti A., AJCC Cancer Staging Manual 7th edition, Springer, 2010:251-270.
7. Timmerman R. D., A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (sbrt) in the treatment of patients with medically inoperable stag I / II non - small cell lung cancer, Radiation Therapy Oncology Group, RTOG 0236, 2009
8. CK-028096A-TRK. CyberKnife® Tedavi Uygulama Klavuzu
9. Khan F. M., KHAN' S The Physics of Radiation Therapy, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
10. Radiochromic Film Dosimetry, Radiation Therapy Committee Task Group No. 55, AAPM Report No. 63, American Association of Physicists in Medicine, 1998
11. Cusumano D., Fumagalli M. L., Marchetti M., Fariselli L., De Martin E., Dosimetric verification of stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy dose distributions using Gafchromic EBT3., *Med Dosim.* 2015 Autumn;40(3):226-31.
12. Krona T., Clements N., Aarons Y., Dunn L., Chesson B., Millerc J., Roozen K. , Ball D., Radiochromic film for individual patient QA in extracranial stereotactic lung radiotherapy, *Radiation Measurements Volume 46, Issue 12, 2011 Dec.:1920 - 1923*
13. Harris K. M, Adams H., Lloyd D.C., Harvey D.J., The effect on apparent size of simulated pulmonary nodules of using three standard CT window settings. *Clin Radiol.* 1993;47:241–4.

14. Nestle U., Walter K., Schmidt S., et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDGPET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:593–7.
15. Grills I.S., Fitch D.L., Goldstein N.S., et al. Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma: defining clinical target volume for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:334–41.
16. Giraud P., Antoine M., Larrouy A., et al. Evaluation of microscopic tumor extension in nonsmall-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1015–24.
17. Kong F.M., Machtay M., Werner-Wasik M., et al. Atlases for CT gross tumor volume (CTGTV) and PET metabolic tumor volume (PETMTV) for RTOG 1106. In: RTOG Lung Steering Committee and ATIC Committee.
18. Wang W. MD, Xu Y. MD, Schipper M., Matuszak M. M., Ritter T., Cao Y., Haken R. K. T., Kong F.-M., Effect of normal lung definition on lung dosimetry and lung toxicity prediction in radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Aug 1;86(5):956–63.
19. Pennington A., Comparison of treatment plans calculated using ray tracing and monte carlo algorithms for lung cancer patients having undergone radiotherapy with cyberknife, Florida Atlantic University Boca Raton, Florida, 2014 Dec.
20. Palma D. A., van Sörnsen de Koste J., Verbakel W. F., Vincent A., Senan S., Lung density changes after stereotactic radiotherapy: a quantitative analysis in 50 patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):974–8.
21. Diot Q., Kavanagh B., Schefter T., Gaspar L., Stuhr K., Miften M., Regional normal lung tissue density changes in patients treated with stereotactic body radiation therapy for lung tumors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 15;84(4):1024–30. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.080.
22. De Ruyscher D., Sharifi H., Defraene G., Kerns S. L., Christiaens M., De Ruyck K., Peeters S., Vansteenkiste J., Jeraj R., Van Den Heuvel F., van Elmpt W. Quantification of radiation-induced lung damage with CT scans: the possible benefit for radiogenomics., *Acta Oncol.* 2013 Oct;52(7):1405–10.
23. Bernchou U., Schytte T., Bertelsen A., Bentzen S. M., Hansen O., Brink C., Time evolution of regional CT density changes in normal lung after IMRT for NSCLC, *Radiother Oncol.* 2013 Oct;109(1):89–94.
24. Palma D. A., Senan S., Haasbeek C. J., Verbakel W. F., Vincent A., Lagerwaard F., Radiological and clinical pneumonitis after stereotactic lung radiotherapy: a matched analysis of three-dimensional conformal and volumetric-modulated arc therapy techniques., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jun 1;80(2):506–13.

25. Ghobadi G., Hogeweg L. E., Faber H., Tukker W. G., Schippers J. M., Brandenburg S., Langendijk J. A., Coppes R. P., van Luijk P., Quantifying local radiation-induced lung damage from computed tomography., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Feb 1;76(2):548-56.
26. Vinogradskiy Y., Diot Q., Kavanagh B., Schefter T., Gaspar L., Miften M., Spatial and dose-response analysis of fibrotic lung changes after stereotactic body radiation therapy., *Med Phys.* 2013 Aug;40(8):081712.
27. Mattonen S. A., Palma D. A., Haasbeek C. J., Senan S., Ward A. D., Distinguishing radiation fibrosis from tumour recurrence after stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer: a quantitative analysis of CT density changes. *Acta Oncol.* 2013 Jun;52(5):910-8.
28. Yu V., Kishan A. U., Cao M., Low D., Lee P., Ruan D., Dose impact in radiographic lung injury following lung SBRT: Statistical analysis and geometric interpretation., *Med Phys.* 2014 Mar;41(3):031701.
29. Seo J. Y., Cho Y. J., Lee S. Y., Kim K. W., Hwang C. M., Kim D. H., Kim H. J., Radiation-induced pulmonary injury after cyberknife radiosurgery for lung malignancy: ct appearance, *J Korean Soc Radiol.* 2011 Sep;65(3):257-265.
30. Milano M.T., Constine L.S., Okunieff P., Normal tissue toxicity after small field hypofractionated stereotactic body radiation., *Radiat Oncol.* 2008 Oct 31;3:36.
31. Larici A. R., del Ciello A., Maggi F., Santoro S. I., Meduri B., Valentini V., Giordano A., Bonomo L., Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer., *Radiographics.* 2011 May-Jun;31(3):771-89.
32. Scheenstra A. E., Rossi M. M., Belderbos J. S., Damen E. M., Lebesque J. V., Sonke J. J., Alpha/beta ratio for normal lung tissue as estimated from lung cancer patients treated with stereotactic body and conventionally fractionated radiation therapy., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jan 1;88(1):224-8.
33. Takeda A., Kunieda E., Takeda T., et al. Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:1057-65.
34. Huang K., Senthil S., Palma D.A., et al. High-risk CT features for detection of local recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol.* 2013;109:51-7.
35. Bradley J., Radiographic response and clinical toxicity following sbrrt for stage I lung cancer, *J Thorac Oncol.* 2007;2: Suppl 3, S118-S124
36. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Muller N.L., Remy J . Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging radiology 2008 ; 246 : 697 – 722.

EKLER

EK - 1: Tez Çalışmasına İlişkin Etik Kurul İzni



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 939

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 26.08.2015 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2015/17
Proje No : GO 15/552 (Değerlendirme Tarihi: 26.08.2015)
Karar No : GO 15/552 - 22

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT'in sorumlu araştırmacı olduğu, Fizik Müh. Uğur AKBAYIRLI'nın tezi olan GO 15/552 kayıt numaralı ve "Akciğer Kanserlerinde Stereotaktik Ablatif Beden Radyoterapisi'nin Totsisite ve Doz-Yanıt İlişkinin Matematiksel Model ile Görüntü ve Dozimetrik Analizi" başlıklı proje önerisi Kurulumuz tarafından değerlendirilmiş olup, protokolün tomografik görüntüler kullanılarak hastaya özel fantom oluşturulması tasarım geliştirme ve doz ayarlaması aşamalarını kapsayan kısmı etik açıdan uygun bulunmuştur. İlgili teknolojinin başarılı olması ve insanlar üzerinde uygulama yapılması halinde Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan da onay alması gereklidir

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye) | 11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmenşüer (Üye) | 13. Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 14. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye) | 15. Av. Meltem Onurlu (Üye) |
| 8. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) | |

Ek - 2: Tez Çalışması Bulgularına İlişkin DVD

Değerlendirilmiş bütün hastalara ait konturların çizimlerinin ve elde edilmiş HU istatistiklerinin yer aldığı DVD kapağına ilişik olarak verilmiştir.



9. ÖZGEÇMİŞ

I - Bireysel Bilgiler

Uğur AKBAYIRLI

Fizik Mühendisi

Doğum Yeri : Türkiye - İzmir

Doğum Tarihi : 26.06.1988

Uyruk : Türkiye

İletişim Bilgileri

E-Posta : ugurakbayirli@hotmail.com

fzkbay06@hacettepe.edu.tr

Adres Bilgileri : Türkiye - Ankara - Çankaya - Maltepe

Ev Telefonu : 90 (232) 246 40 87

Cep Telefonu : 90 (536) 873 65 49

II - Eğitimi

2013 - 2017 Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Radyoterapi Fiziği Yüksek Lisans Programı ,G.A.O. : 3,27/4,00

2006 - 2013 Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi

Fizik Mühendisliği Bölümü ,G.A.O. : 2,81/4,00

2002 - 2006 Nevvar Salih İşgören (Yabancı Dil Ağırlıklı) Lisesi (İzmir) ,Diploma Notu : 4,51/5,00

1999 - 2002 Güzelyalı İlköğretim Okulu (İzmir)

1994 - 1999 Fevzi Özakat İlköğretim Okulu (İzmir)

III - Mesleki Deneyimi

03.01.2013 - 26.02.2013 : Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Medikal Fizik Departmanı

16.09.2013 - 02.11.2015 : Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Medikal Fizik Departmanı

02.11.2015 - : Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Hastanesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Medikal Fizik

IV – Bilimsel Faaliyetleri

Yayınları:

- **Bilateral Meme Radyoterapisinde Rapidarc Uygulaması**
Poster Sunum, UROK 2016
- **Lenfatikli Sağ Meme Tedavilerinde 2 İzomerkezli VMAT**
Poster Sunum, UROK 2016

Katıldığı Kongre, Sempozyum ve Eğitimler:

- **Post RSS Meeting**
TROD & RSS, Şişli Radisson Blu Hotel, İstanbul - 18.09.2016
- **Eclipse Advanced Techniques Physics – VAT EC204EU**
Varian Medical Systems International AG. Cham, İsviçre - 18.10.2016 - 21.10.2016

- **Eclipse in Clinical Practice EC102EU**

Varian Medical Systems International AG. Cham, İsviçre - 14.10.2016

- **Eclipse Basic Operations EC101EU**

Varian Medical Systems International AG. Cham, İsviçre - 10.10.2016 -13.10.2016

- **ESTRO School – Imaging for Physicist Course**

Convitto della Calza, Floransa, İtalya - 18.09.2016 – 22.09.2016

- **Workshop : Linac Beam Data Ölçümü ve TPS Kurulumu Kullanıcı Deneyimleri**

Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi - 07.11.2015 – 07.11.2015

Elekta Versa HD Cihazı ve Monte Carlo Algoritması

- **Tedavi Planlama ve Planların Değerlendirilmesi Kursu**

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği - Ankara Mövenpick Otel - 10.10.2015 - 11.10.2015

- **Radyoterapide IGRT Ve Hareketli Organ Takibi**

Özel Medipol Mega Hastaneler Kompleksi - 13.09.2015

- **International Joint Oncology Symposium of Hacettepe University Cancer Institute &**

MD Anderson Cancer Center

Hacettepe Üniversitesi - 14.05.2015 - 15.05.2015

- **Radyoterapi Tedavi Planlarının Değerlendirilmesi ve Optimizasyonu**

Medikal Fizik Derneği, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma

Hastanesi - 21.03.2015

- **Proton Terapi Teknikleri, Radyobiolojisi ve Dozimetrisi**

Medikal Fizik Derneği, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma

Hastanesi - 13.12.2014 - 13.12.2014

- **Hacettepe Kanser Enstitüsü 2014 Sempozyumu**

Hacettepe Üniversitesi - 28.11.2014-29.11.2014

Hedefe Yönelik Tedavilerde Güncel Gelişmeler, ASCO-ASTRO-ESMO-ESTRO-SIOP Dikkat

Çeken Konular, Klinik Uygulamalarda Proton Tedavisi

- **TRS-398 Elektron/Foton Dozimetrisi**

Medikal Fizik Derneği, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma

Hastanesi - 10.04.2014 - 10.04.2014

- **Hacettepe Kanser Enstitüsü 2013 Sempozyumu**

Hacettepe Üniversitesi - 29.11.2013 - 30.11.2013

Sterotaktik vücut radyoterapisinde gelişmeler, Hedef temelli tedaviler, Mide kanserinde yeni yaklaşımlar

