

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Hasan Murat ÇALOĞLU

**BAŞ-BOYUN KANSERLİ HASTALARIN ADAPTİF
RADYOTERAPİSİNDE CONE BEAM CT (CBCT)
ÜZERİNDEN YAPILAN PLANLARIN DOZİMETRİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Doktora Tezi)

YILDIRAY ÖZGÜVEN

Referans no: 10338086

EDİRNE-2024

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Hasan Murat ÇALOĞLU

**BAŞ-BOYUN KANSERLİ HASTALARIN ADAPTİF
RADYOTERAPİSİNDE CONE BEAM CT (CBCT)
ÜZERİNDEN YAPILAN PLANLARIN DOZİMETRİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Doktora Tezi)

YILDIRAY ÖZGÜVEN

Destekleyen Kurum: -

EDİRNE-2024

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
ETİK BEYAN	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Baş-Boyun Kanseri.....	3
2.2. Baş-Boyun Kanseri Radyoterapisi.....	3
2.2.1. Baş Boyun Kanseri Radyoterapisinde Anatomik Ve Dozimetrik Değişimler	4
2.2.2. Hedef dokulardaki hacimsel değişimler	4
2.2.3. Normal dokulardaki hacimsel değişimleri	5
2.2.4. Dozimetrik Sonuçlar	5
2.3. Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi.....	6
2.4. Adaptif Radyoterapi (ART).....	7
2.4.1. Adaptif Radyoterapi Bileşenleri.....	8
2.4.2. Görüntü Edinme	8
2.4.3. Deforme Olabilen Görüntü Kaydı (DIR)	8
2.4.4. Doz Birikimi ve Doz Takibi	10
2.4.5. Adaptif Radyoterapi Stratejileri	10
2.4.6. ART İçin Verimlilik Önerileri.....	13
2.4.7. IGRT'de görüntüleme teknikleri	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
3.1. Gereç	20
3.1.1. Varian Truebeam STx 2.7 Doğrusal Hızlandırıcı	20
3.1.2. Philips Brilliance Big Bore Bilgisayarlı Tomografi Cihazı.....	21
3.1.3. Varian Eclipse™ v16.0 Tedavi Planlama Sistemi.....	22
3.1.4. Velocity™ v4.1 Onkoloji Görüntüleme Bilişim Sistemi.....	23
3.1.5. Catphan®604 Fantom	24

3.1.6. Sun Nuclear 3DVH yazılımı	25
3.2. Yöntem.....	25
3.2.1. CT ve CBCT kalibrasyon eğrilerinin elde edilmesi.....	26
3.2.2. Hasta Seçimi:	27
3.2.3. Hastaların Anatomik Görüntülerinin Elde Edilmesi.....	28
3.2.4. Radyoterapi Tedavi Planlama için Hacim tanımlamaları.....	29
3.2.5. Radyoterapi Tedavi Planlarının oluşturulması ve tedaviyi verme	29
3.2.6. CBCT'ler üzerinden plan yapılması ve değerlendirilmesi	30
3.2.7. Haftalık CBCT'ler üzerinden yapılan doz birikimi	33
3.2.8. Hacimsel verilerin değerlendirilmesi.....	34
3.2.9. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. pCT – CBCT görüntülerinden yapılan planların değerlendirilmesi	35
4.1.1. DVH değerlendirilmesi	35
4.1.2. Gamma analiz ile değerlendirme	37
4.2. pCT – CBCT görüntüler hacimsel verilerin değerlendirilmesi	40
4.2.1. Boyun çapı ölçümü	40
4.2.2. Parotis hacmi ölçümü.....	41
4.3. Hastaların CBCT'leri üzerinden Doz birikimi.....	42
5. TARTIŞMA.....	51
KAYNAKLAR.....	60
EKLER	I
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	I
EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	II
ÖZGEÇMİŞ	VI
BENZERLİK RAPORU	VII

ETİK BEYAN

“Baş-Boyun Kanserli Hastaların Adaptif Radyoterapisinde Cone Beam CT (CBCT) Üzerinden Yapılan Planların Dozimetrik Değerlendirilmesi” adlı bana ait olan tez çalışmamın bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bütün verileri ve bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, verilerde ve sonuçlarda herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezimin yazımında yapay zeka yazılımları kullanmadığımı, diğer kaynaklardan elde ettiğim bilgi ve yorumlara tezimde uygun şekilde kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Yıldıray ÖZGÜVEN

İmza

İTHAF

“ Annem’e, Babam’a, Kardeşim’e ve Sevgili Eşim’e ” ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamım her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle beni destekleyen kıymetli danışmanım, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. Hasan Murat ÇALOĞLU'na;

Tez sürecinde bilgi birikimini benimle paylaşmaktan kaçınmayan değerli hocam, Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Öğretim Üyesi, Dr. Öğr. Üyesi Şule PARLAR'a;

Manevi destekleriyle her daim yanımda olduklarını hissettiren değerli arkadaşlarım, Uzm. Fiz. Nükhet KÜRKÇÜ, Uzm. Fiz. Mustafa DOĞAN, Uzm. Fiz. Yavuz AKSOY'a;

Tez sürecimde hastaların tedavi sürecine dair gerekli bilgileri toplamamda yardımcı olan, Rad. Tekn. Oğuzhan KOÇMAR, Rad. Tekn. Gazi YILDIRIM, Rad. Tekn. Arzu Aleyna ŞİŞMAN, Rad. Tekn. Fatma ATAALP, Rad. Tekn. Aycan GÜRHANLILAR'a, Rad. Tekn. Seda DOĞAN'a;

Tez çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

SİMGE VE KISALTMALAR

AAA: Anisotropic Analytical Algortihm

AAPM TG132: The American Association of Physicists in Medicine Task Group 132-
Amerika Medikal Fizik Derneği Görev Grubu 132

ART: Adaptif Radyoterapi

C2: Servikal 2. omur

C4: Servikal 4. omur

CBCT: Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (Cone-Beam computed tomograpghy)

CCW : Saat yönünün tersine

CT: Bilgisayarlı Tomografi

CTV: Klinik hedef hacim

CW : Saat yönünde

DICOM: Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in
Medicine)

DIR: Deforme edilebilir görüntü eşleştirme

DOF: Serbestlik derecesi

DRR: Dijital olarak yeniden yapılandırılmış radyografi

DSC: Dice Benzerlik Katsayısı (Dice Similarity Coefficient)

DVF: Deformasyon vektör alanı

DVH: Doz hacim histogramı

EBV: Epstein-Barr virüsü

EPID: Electronic Portal Imaging Device

FBP: Filtrelenmiş geri projeksiyon

FDK: Feldkamp-Davis-Kress algoritması

FFF: Düzleştirilmiş filtresiz

FOV: Görüş alanı

HD: High Definition

HU: Hounsfield Unit

ICRU: İnternational commission on Radiation Unit

IGRT:Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi

IMRT: Yoğunluk ayarlı radyoterapi

iCBCT: yinelemeli konik ışınli bilgisayarlı tomografi

kV: Kilo voltaj

kV-CBCT: kV enerjili konik ışınli bilgisayarlı tomografi

LDPE: Düşük yoğunluklu polietilen

MeV: Milyon elektron volt

MLC: Multileaf Colimator- Çok yapraklı kolimatör

MR: Manyetik rezonans

MU: Monitor unit

MV: Mega voltaj

MV-CBCT: MV enerjili konik ışınli bilgisayarlı tomografi

OAR: Risk altındaki organlar

OBI: Varian On Board Imager

P_{CBCT}* : CBCT görüntüleriyle yapılan ve bölgeye özgü CBCT kalibrasyona ile hesaplatılan tedavi planı

P_{CBCT}: CBCT görüntüleriyle yapılan ve standart CT kalibrasyona ile hesaplatılan tedavi planı

pCT : Planlama Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PMP: Polimetilpenten

P_{pCT}: pCT görüntüleriyle yapılan ve standart CT kalibrasyon ile hesaplatılan tedavi planı

PRV: Planlanan riskli organ hacimi

P_{sCT}: sCT üzerinde yapılan ve standart CT kalibrasyona ile hesaplatılan tedavi planı

P_{sCT}^{dztkp}: Sentetik CT üzerinden yapılan doz takibi planı

PTV: Planlanan hedef hacim

QA: Kalite güvence (Quality Assurance)

RED: Rölatif elektron yoğunluğu

ROI: İlgili bölge

RT: Radyoterapi

SBRT: Stereotaktik vücut radyoterapisi

sCT: Sentetik CT

TNM : Tümör, lenf nodu, metastaz

TPS: Tedavi planlama sistemi

VMAT: Volümetrik yoğunluklu ark terapi

ÖZET

“Baş-Boyun Kanserli Hastaların Adaptif Radyoterapisinde Cone Beam CT (CBCT) Üzerinden Yapılan Planların Dozimetrik Değerlendirilmesi”, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Fiziği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Edirne, 2024.

Giriş ve Amaç: Baş-boyun kanseri radyoterapisinde, hedef ve normal dokuların birbirine yakınlığından dolayı, yüksek doz gradyanları üretebilen yoğunluk ayarlı radyoterapi ve tedavi doğruluğunu arttıran görüntü kılavuzluğunda radyoterapi kullanılır. Tedavi sürecinde anatomik değişiklikler ve pozisyon hataları dozun hedef hacmine doğru bir şekilde verilmesini engeller. Cone Beam CT görüntülerinde anatomik değişiklikleri gidermek için rijit düzeltmeler yeterli olmadığı durumda, adaptif radyoterapi için değerlendirilir. Adaptif radyoterapi, tedavi değişimlerinin sistematik olarak izlendiği ve gerektiğinde tedavi planının yeniden optimize edildiği bir süreçtir. Adaptif radyoterapinin vazgeçilmez bir parçası olan Cone Beam CT görüntüleri, elde edilme biçimlerinden dolayı planlama CT görüntülerinden daha düşük kalitededir. Cone Beam CT görüntülerinin sahip olduğu artefaktlar nedeniyle, planların geometrik ve dozimetrik doğruluğu azalabilir, bu nedenle tedavi planlamalarında bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda, baş-boyun kanseri için radyoterapi alan 20 hastanın pCT görüntüleri üzerinden tedavi planları yapıldı. Cone Beam CT ve sentetik CT (sentetik CT: Cone Beam CT görüntülerinin deforme edilmesiyle elde edilen görüntüler) görüntüleri üzerinden farklı CT/ Cone Beam CT kalibrasyon teknikleri uygulandı ve hesaplatılan planlar arasında farkların tespiti amaçlandı. Ayrıca tüm tedavileri süresince çekilen haftalık Cone Beam CT görüntüleri üzerinde doz takibi yapıldı. Hastaların doz takibi planları üzerinden hedef hacim ve risk altındaki organ dozları değerlendirildi. Hesaplanan referans plan ile Cone Beam CT / sentetik CT planları arasındaki farklar gamma indeks kriterleri için değerlendirildi.

Bulgular: Planlar referans plan ve gamma indeks kriterleri ile karşılaştırıldığında sentetik CT planların gamma analizinden geçme oranı daha yüksektir. Hastanın tedavi planı ve hastanın biriktirilen doz planı arasında PTV54 hedef hacmi doz farkı D%98 ve D%95 için sırasıyla %-3.88 ve %-1.57 bulundu. Tüm tedavi süresince sol ve sağ parotisin dozunda sırasıyla % 6.53 ve % 7.71 artış gözlemlendi. Boyun çapı değişimi ortalama 1.18 ± 0.65 cm olarak bulundu.

Sonuç: Sentetik CT'nin adaptif radyoterapi uygulamalarında kullanılabilirliği doğrulandı. Baş-boyun kanseri radyoterapisinde adaptif radyoterapi uygulamalarında, hedef hacmin ve riskli organların aldıkları doz takibi ve yeniden planlanması için en uygun zamanının 4.-5. haftalar olduğu bulundu. Ayrıca adaptif radyoterapinin hasta bazlı düşünülmesi sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Cone-Beam CT, Adaptif Radyoterapi, Sentetik CT, Doz takibi, Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi.

ABSTRACT

“Dosimetric evaluation of treatment plans made with images gained from Cone Beam CT in patients with head and neck cancer undergoing adaptive radiotherapy”, Trakya University, Institute of Health Science, Health Physics Department, Doctorate Thesis, Edirne, 2024.

Background and Aim: In head and neck cancer radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy producing high dose gradients and image-guided radiotherapy enhancing treatment accuracy are employed due to the proximity of target and normal tissues. Anatomical changes and position errors during treatment hinder the precise delivery of dose to the target volume. When rigid corrections are insufficient to address anatomical changes in Cone Beam CT images, adaptive radiotherapy is considered. Adaptive radiotherapy systematically monitors treatment changes and re-optimizes the treatment plan when necessary. Cone Beam CT images, a vital component of adaptive radiotherapy, are of lower quality than planning CT images due to acquisition differences. Attention is crucial for both adaptive radiotherapy and dosimetric calculations due to artifacts in Cone Beam CT images, as they may reduce geometric and dosimetric accuracy in plans.

Material and Methods: In our study, treatment plans were generated using planning CT images for 20 patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. Various CT/ Cone Beam CT calibration techniques were applied to Cone Beam CT and synthetic CT (synthetic CT: deformed images obtained from Cone Beam CT) images, and differences among calculated plans were investigated. Dose tracking was also performed on weekly Cone Beam CT images throughout the treatment. Target volume and organ-at-risk doses were evaluated based on patients' dose-tracking plans. Differences between the calculated reference plan and Cone Beam CT / synthetic CT plans were assessed using gamma index criteria.

Results: When compared with the reference plans and gamma index criteria, synthetic CT plans showed a higher pass rate in gamma analysis. For the patient's treatment plan and accumulated dose plan, dose differences in the PTV54 target volume were found to be -3.88% and -1.57% for D%98 and D%95, respectively. Throughout the entire treatment, an increase of 6.53% and 7.71% in dose was observed for the left and right parotids, respectively. The average change in neck circumference was found to be 1.18 ± 0.65 cm.

Conclusion: The usability of synthetic CT has been confirmed in adaptive radiotherapy applications. In adaptive radiotherapy applications for head and neck cancer, it was found that the optimal time for monitoring and replanning the dose received by the target volume and critical organs is during the 4th and 5th weeks. Additionally, it was concluded that adaptive radiotherapy should be considered on a patient-specific basis.

Keywords: Cone-beam CT, Adaptive radiotherapy, Synthetic CT, Dose monitoring, Image guided radiotherapy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş-boyun kanseri, orofarinks, hipofarinks, nazofarenks, larenks, ağız boşluğu, tükürük bezleri ve dudak dahil olmak üzere birkaç farklı bölgeyi içeren bir kanser grubudur. Baş-boyun kanseri için radyoterapi tipik olarak yedi haftaya varan günlük fraksiyonlar halinde verilir. Tedavi süresinin uzun olması anatomik değişikliklerin meydana gelmesine neden olur ve buna bağlı olarak dozimetrik değişiklikler oluşur.

Baş-boyun kanseri radyoterapi tedavisinde, tümöre tanımlanan dozu alacak şekilde tedavi planı hazırlanır. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) ve Volümetrik Yoğunluklu Ark Terapi (VMAT) gibi tekniklerin kullanılması ile yakındaki hassas yapılara verilen dozu mümkün olduğunca azaltılmasına olanak sağlar. Böyle bir plan yüksek doz gradyanları ile mümkündür ve bu durum tedavi planını tedavi sırasında meydana gelebilecek herhangi bir değişikliğe karşı son derece hassas hale getirir.

Adaptif Radyoterapi (ART), tedavi süresince hastanın anatomisinde ve/veya fizyolojisinden kaynaklanan hedef veya kritik organlarda meydana gelen değişiklikleri hesaba katarak, tedavi planında değişiklik yapmayı öneren bir tedavi şemasıdır (1). ART'nin amacı, tüm tedavi boyunca ilk çekilen planlama Bilgisayarlı Tomografisi (pCT) görüntülerinin planlama amacı ile kullanılması yerine, planı günlük olarak (her bir fraksiyonda) veya belirli sürelerde güncellemek için görüntüleme bilgilerini kullanmaktır (2).

Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT), kilo voltaj (kV) bazlı görüntüleyicilerin lineer hızlandırıcılar ile birleştirilmesi sayesinde günümüzde sıklıkla kullanılan bir tedavi takip yöntemidir. IGRT'de, yüksek görüntü kalitesine sahip iki boyutlu düzlemsel radyograflar ile floroskopik görüntüler kullanılarak hacimsel Cone Beam CT (CBCT) görüntüleri elde edilebilmektedir. Bu görüntüler, bir hastanın tedavi sürecinin başında CT cihazında alınan pCT'lere kıyasla düşük görüntü kalitesine sahiptir. Bunun nedeni her iki sistemin de farklı görüntüleme yöntemleri kullanmasıdır. Buna rağmen, CBCT görüntüleri kullanılarak doz dağılımlarının hesaplanabilmesini, doz dağılımlarının doğruluğunu ve hesaplama hassasiyetlerinin sınırlamaları değerlendiren, bunları iyileştirmek için potansiyel metodları araştıran birçok çalışma yapılmıştır (3-8).

ART'nin vazgeçilmez bir parçası olan CBCT görüntüleri, elde edilme biçimlerinden dolayı pCT görüntülerinden daha düşük kalitededir. Bu yüzden CBCT görüntülerinin sahip olduğu artefaktlar nedeniyle, hem ART, hem de dozimetrik hesaplamalar için dikkat edilmelidir. Doz hesaplamalarında doğruluğu azaltabilir ve doz sapması oluşturabilir. Çalışmalarda, baş-boyun kanseri radyoterapi alan hastaların sınırlı sayıda hasta ile yapılan sınırlı hedef hacimlerde tüm teknikler kullanılırken, tüm boyun radyoterapi alan hastalarda ise teknikler sınırlı sayıda kullanılmış ve karşılaştırma olanağı az olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hastalarda ART için doz takibi yapan çalışmalar vardır. Ancak çalışmamız gibi doz takibi sonunda anatomik ve dozimetrik eşik değerlere göre ART gerekliliği belirlemeyi amaçlayan çalışma bulunamamaktadır.

Çalışmamızda, 20 adet baş-boyun kanseri için radyoterapi alan hastaların pCT görüntüleri üzerinde yapılan tedavi planı (PpCT), CBCT görüntüleri üzerinde aynı MU'lar ve farklı teknikler ile hesaplatılarak, yapılan planlar arasında farkların tespiti amaçlandı. PpCT ile en az doz sapmasına sahip olan tekniğin bulunabilmesi için doz hacim histogramları (DVH) değerlendirmesi ve 3 boyutlu gamma analiz yöntemi araştırıldı. Ayrıca baş-boyun radyoterapi tedavisi alan hastaların tüm tedavileri süresince çekilen haftalık CBCT görüntüleri üzerinde doz birikimi kullanılarak doz takibi (P_{sCT}^{dztkp}) yapılmıştır ve hastanın PpCT ve (P_{sCT}^{dztkp}) planları üzerinden hedef hacim ve risk altındaki organ dozları değerlendirildi. Ancak çalışmamız doz takibi sonunda anatomik ve dozimetrik eşik değerlere göre ART gerekliliği belirlemeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş-Boyun Kanseri

Baş-boyun kanseri, orofarinks, hipofarinks, nazofarenks, larenks, ağız boşluğu, tükürük bezleri ve dudak dahil olmak üzere baş-boyun bölgesi içinde birkaç farklı bölgeyi içeren bir kanser grubudur. Tedavi, hastalıklı dokunun bulunduğu bölgeye ve hastalığın evresine bağlı olarak genellikle cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin bir kombinasyonundan oluşur.

Baş-boyun kanserleri ile ilişkili risk faktörleri arasında, sigara tüketimi, alkol kullanımı, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, Human Papilloma virüsü enfeksiyonu yer almaktadır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde bu risk faktörlerinin maruziyetinin artışına göre insidans artmaktadır.

Dünya çapında 2020 yılında yaklaşık 19,3 milyon yeni kanser vakası ve neredeyse 10 milyon kanserden ölüm olduğu raporlanmıştır. Bu yeni vakaların 1.518.133'i baş-boyun kanseri tanısı alırken, baş-boyun kanseri tiplerine bağlı ölüm 510771 olarak raporlanmıştır. Ayrıca kanser vakaların erkek vakaların kadın vakalarından %19 fazla olduğu tespit edildi (9).

Türkiye'de 2020 yılında 233834 yeni kanser vakası ve bu vakaların 22020 baş boyun kanseri tanısı olarak raporlanmıştır (10).

2.2. Baş-Boyun Kanseri Radyoterapisi

Radyoterapinin amacı, normal dokuyu koruyarak hedefe homojen bir radyasyon dozu vermektir. En yüksek iyileşmeyi sağlamak için sağlıklı dokuyu koruyan hedefe istenilen yüksek dozu veren uygun tedavi planlar gereklidir. Baş-boyundaki risk altındaki organların (OAR) sayısı oldukça fazladır. Bu OAR'ların hedefe yakınlığından dolayı OAR'ları korumak için yüksek doz gradyanları içeren karmaşık tedavi planları gerektirir. Bu gibi tedavi planları ışın yoğunluklarının ters olarak optimize edildiği IMRT ve VMAT gibi teknikler ile üretilebilir. IMRT planlarındaki yüksek doz gradyanlar, konumsal hatalara ve anatomik değişikliklere karşı oldukça hassastır, konumdan kaynaklanan küçük değişiklikler, hedef ve OAR'lerin dozunda büyük değişikliklere neden olabilir.

Bir radyoterapi tedavi planı, geleneksel olarak tedaviden önce alınan bir CT görüntüsüne dayanır ve bu görüntüde tanımlanan anatomik yapılara uygun şekilde doz dağılımı planlanır. Rastgele ve sistematik bileşenlerden oluşan geometrik belirsizlikler, hasta planının her fraksiyonunda ortaya çıkabilir. Rastgele belirsizlikler, doz dağılımını etkili bir şekilde bulanıklaştırır ve sistematik belirsizlikler, hedefe göre doz dağılımını kaydırır (11).

Klinik hedef hacim (CTV) yeterince tedavi edildiğinden emin olmak için, CTV'ye geometrik bir marj eklenerek planlanan hedef hacim (PTV) elde edilir. Bu marj, tedavi sırasında CTV'nin yeterince tedavi edilmesini sağlarken, aynı zamanda yakındaki OAR'lerin korunma derecesini de sınırlar. Bu marjların boyutu, tümörün ışına göre doğru konumda olmasını sağlamak için uygun görüntü kılavuzluğu gerçekleştirilerek azaltılabilir (12). Hastanın iç anatomik yapısıyla plan izomerkezinin doğru şekilde hizalandığına emin olmak için tedavi masa kaydırmalarının yapılabilirdiği bu teknik görüntü kılavuzluğunda radyoterapi olarak bilinir.

2.2.1. Baş Boyun Kanseri Radyoterapisinde Anatomik Ve Dozimetrik Değişimler

Tedavinin belirli zamanlarında alınan görüntüleme, radyoterapinin doğruluğunun artırılmasını sağlar. Bu tedavi görüntülerinin, ilk planlama CT'sinden konumuna dayalı rijit masa kaydırmaları, tedavi sırasında meydana gelen rastgele ve sistematik konumlandırma hatalarının azaltılmasını sağlar. Ancak hedefin ve OAR'ın boyutu, şekli ve birbiri arasındaki konumlarındaki değişiklikler IGRT'nin sağladığı faydalarını sınırlar ve bunlar sadece rijit masa kaydırmalarıyla düzeltilemez.

2.2.2. Hedef dokulardaki hacimsel değişimler

Baş-boyun kanseri hastaları tedavi süreci ilerledikçe hedef hacimlerinde değişimler gözlenir. Bhide ve ark. 2010 yılında, 20 baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastaları haftalık CT kontrolü ile takip etmişlerdir. Çalışmada en önemli değişikliklerin tedavinin başlangıcı ile 2. hafta arasında meydana geldiğini makroskobik ve mikroskobik hastalık için CTV'lerin sırasıyla başlangıç hacimlerinin %3.2'sini ve %10'unu kaybettiğini bildirdiler (13).

Aksine, Yan ve ark. 2013 yılında, 20 baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastalar ile yaptıkları çalışmada CTV hacmi azalmasıyla başlangıçtaki tümör hacmi

arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bununla birlikte, CTV hacim kaybının tedavi öncesi vücut kitle indeksi ile korele olduğunu bildirdiler (14).

2.2.3. Normal dokulardaki hacimsel değişimleri

Baş-boyun kanseri hastaları radyoterapi tedavisi sırasında hastalar genellikle başlangıç ağırlıklarının %5 -15'ini kaybederler (13-16), bu kilo kaybının cilt konturu ve C2 vertebral seviyesindeki hacim ile ilişkili olduğunu ve kilo kaybının boyundaki doku kaybıyla ilişkili olduğunu belirtmektedir.

Bhide ve ark., çalışmalarında en büyük parotis hacim değişikliği tedavinin başlangıcı ile 2. hafta arasında meydana geldiğini ve bu zamana kadar parotislerin hacmi %15 azaldığını bildirdi (13). Ricchetti ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmalarında Larinks ($\%16 \pm \%10$), konstriktör kaslar ($\%17 \pm \%19$) ve çiğneme kasları ($\%7 \pm \%7$) için tedavinin sonunda hacimde azalma olduğunu bildirdiler (17). Jin ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında omurilik ve beyin sapı gibi yapılar tedavi sırasında hacimlerinde bir değişim eğiliminde olmadığını buldular (18).

2.2.4. Dozimetrik Sonuçlar

Radyoterapi boyunca meydana gelen anatomik değişiklikler dozimetrik değişiklikler ile sonuçlanabilir.

Wu ve ark. 2009 yılında, 11 baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastalar ile yaptıkları çalışmada, hedefe verilen bir dozda değişim gözlenmez iken, parotislerin büzülmesinden dolayı ortalama dozlarında yaklaşık %10'luk bir artışla sonuçlandığını bildirdiler (19). Castadot ve ark. 2011 yılında, 10 baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastalar ile yaptıkları çalışmada primer ve nodal CTV'lere verilen dozun aynı kaldığını, parotislerin haciminin azalması sonucu ve medial göçleri nedeniyle ortalama dozlarının artma eğiliminde olduğunu bildirdiler (20). Robar ve ark. 2007 yılında, baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastalar ile yaptıkları çalışmada, parotislere verilen ortalama dozdaki değişikliğin %2,6 olduğunu ve omurilik ve beyin sapına verilen maksimum dozdaki ortalama değişikliğin ise %2'den küçük olduğunu bulmuşlardır (21).

2.3. Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi

Baş-boyun kanseri tedavisinde, hedef ve normal dokuları ayırmada üstün planlama teknikler olan IMRT ve VMAT gibi teknikler kullanılır. Bu planlarda hedef ve normal doku ara bölgelerinde yüksek doz gradyanlar oluşur. Bu durum planı tedavi sürecinde meydana gelebilecek herhangi bir değişikliğe karşı son derece hassas hale getirir.

IGRT, tedaviden önce ve bazı durumlarda tedavi sırasında hedefi doğru bir şekilde konumlandırmayı sağlamak için yumuşak doku veya implante edilmiş işaretleyicilerin görüntülemesi eşliğinde yapılan bir tedavi tekniğidir. IGRT geometrik hataları azaltır ve bununla birlikte PTV boyutunun küçültülmesine olanak tanır (12).

IGRT ile tümör hacmi ve mikroskopik yayılımın doğru belirlenmesiyle marjlar küçültülür ve buna bağlı olarak hedefe verilen radyasyon dozunun yükseltilmesi sağlanır. Bu durum lokal kontrol olasılığını arttırabilir ancak marjların dar oluşu tedaviyi kritik hale getirir.

Hiperfraksiyone stereotaktik vücut radyoterapisinde (SBRT), fraksiyon başına yüksek dozların kullanılması ve radyasyon alanının mümkün olan en sınırlı şekilde tutulması amaçlayan ileri tekniklerin kullanımı ancak IGRT ile mümkün olmaktadır (22).

IGRT tekniği, cihazın gantri kısmına monte edilmiş Electronic Portal Imaging Device (EPID) ile uygulanabilir hale gelmiştir. EPID ile elde edilen iki boyutlu görüntüleri MV mertebesinde tedavi alanı lokalizasyon doğruluğu için kullanılırken, hedef ve normal dokular hakkında bilgi vermemektedir. Bu eksikliğin giderilmesi için cihazın gantri kısmına kV mertebesinde x-ışını üreten x-ışını tüpü ve bu tüp karşısına yerleştirilmiş flat panel dedektörler eklenmiştir. Bu sistem hem 2 boyutlu (2D) görüntüler elde edebilirken hemde 3 boyutlu (3D) görüntüler olan kV-CBCT görüntüleri elde edilir. CBCT, gantri ark şeklinde hastanın etrafında dönerken alınan görüntülerin projeksiyonlarından oluşturulur. kV-CBCT görüntüleri hedef ve risk altındaki organların lokalizasyonu için kabul edilebilir yumuşak doku kontrastı sağlar.

Diğer bir sistem hızlandırıcı kafasından çıkan MV mertebesindeki ışını ve EPID dedektörleri kullanarak üç boyutlu görüntü oluşturmaktadır. Bu sisteme MV-CBCT adı verilmektedir.

IGRT yapabilme kabiliyetine sahip diğer cihazlar ise cihaz oda için yerleştirilmiş stereoskopik X-ışını görüntüleme sistemine sahip CyberKnife cihazı, helikal CT'ye sahip Helikal tomoterapi cihazı ve MR Linak cihazlardır.

2.4. Adaptif Radyoterapi (ART)

Baş-boyun kanseri radyoterapisi tipik olarak yedi haftaya varan günlük fraksiyonlar halinde verilir. Tedavi süresinin uzun olması anatomik değişikliklerin meydana gelmesine neden olur ve bu anatomik değişiklikler planda dozimetrik değişikliklere yol açar. Böylece tedavi öncesi alınan CT'ye göre planlanan bir tedavi yetersiz kalmaktadır.

IGRT uygulamalarında tedavi planına göre izosantr hizalamak için rijit masa kaydırmalarıyla yapılır. Ancak bu durum hedefte ve OAR'lerin boyutu ve şeklinde meydana rijit olmayan değişiklikleri tam olarak gideremez (23). Hastada gelişen anatomik değişiklikler sonucunda dozimetrik hataların büyüklüğünün artmaması ve tedavi süresince amaçlanan plan kalitesine ulaşmak için yeni anatomik görüntüler ile yeni bir tedavi planına ihtiyaç vardır.

Adaptif radyoterapi (ART), tedavi değişimlerinin sistematik olarak izlendiği ve geri bildirimleri kullanılarak tedaviyi iyileştirmek amacıyla tedavi planının yeniden optimize edilerek değiştirilebildiği kapalı döngü radyoterapi tedavi sürecidir (2).

ART, ağırlık değişimi, tümör ve organın, dolum değişikliği ile solunum ve peristaltik hareketleri gibi hastaya özel tedavi değişimleri için uygulanabilir. Bu değişimler saniyelerden saatlere, günlere kadar değişen farklı zaman ölçeklerinde ortaya çıkabilir.

ART süreci, planlama için çekilen pCT görüntüleri ile tedaviyi verme sırasında çekilen CBCT görüntüsü arasında deforme olabilen görüntü kaydı (DIR) ile başlar ve bir deformasyon vektör alanı (DVF) ile sonuçlanır ve iki görüntüdeki eşdeğer vokseller arasındaki uzamsal uygunluğu haritalandırır. DVF, pCT'deki yapıların görüntülerini CBCT görüntüsüne yaymak için kullanılır (sentetik CT) ve böylece yeni hasta anatomisinden doz dağılımı hesaplanır. Ters DVF ise daha sonra fraksiyon dozunu ortak bir referans çerçevesinde fraksiyon dozları şeklinde toplayarak pCT'nin anatomisine eğmek için kullanılabilir ve buna doz birikimi denir. Elde edilen fraksiyon dozları toplanır ve ilk planlama P_{pCT} dağılımı ile karşılaştırılır ve klinik olarak anlamlı farklılık gösterirse yeni bir tedavi planı uygulanır.

2.4.1. Adaptif Radyoterapi Bileşenleri

ART uygulanabilmesi için, tedaviyi verme sürecinde alınan CBCT görüntüleri ile pCT arasında işlem uygulayabilen DIR ile doz birikimini kullanarak doz takibi yapabilen sisteminin olması gereklidir.

2.4.2. Görüntü Edinme

Tedaviyi verme sürecinde elde edilen CBCT görüntüleri, ART'nin önemli bir bileşenidir.

CBCT görüntüleme genellikle sadece tedaviyi verme sırasındaki hastanın tedavi plan izomerkezi ile hizalanması için kullanılır, ancak artan saçılma ve görüntü artefaktlar nedeniyle görüntü kalitesi düşmektedir (24). CBCT görüntü kalitesinin iyileştirilmesi için saçılmayı, görüntü artefaktlarını azaltan ve Hounsfield Unit (HU) stabilitesi iyileştiren incelemeler daha önce araştırılmıştır (25, 26). CBCT görüntü kalitesinin iyileştirilmesi ve HU kalibrasyonunun doğru olması doğrudan CBCT görüntüleri üzerinde doz hesaplama yapılmasını mümkün kılar. Hem görüntü kalitesini iyileştirmeyi hem de görüş alanı (FOV) arttırmayı amaçlayan yinelemeli konik ışıklı bilgisayarlı tomografi (iCBCT) gibi ART performansı üzerinde etkilerini iyileştiren yeniden yapılandırma algoritmaları ortaya çıkmıştır (27).

Diğer bir alternatif yöntem, pCT'yi CBCT tarafından temsil edilen anatomiye dönüştürmek için DIR kullanmak, HU'yu pCT'den belirli bir tedavi fraksiyonunda gözlemlenen yeni anatomiye doğrudan haritalamak ve bu fraksiyonda doz hesaplamasını mümkün kılmaktır (28).

2.4.3. Deforme Olabilen Görüntü Kaydı (DIR)

DIR, tedavi süreci sırasında elde edilen başlangıç ve adaptif planlama görüntüleri arasında iç organların şekli ve boyutunda meydana gelen değişiklikleri hesaba katmak için ART sırasında yaygın olarak kullanılan önemli bir adımdır.

Çevrimiçi ART iş akışlarında, DIR genellikle tedaviyi vermeden önce her fraksiyonda, konturları deforme etmek veya ilk planlama veri seti ile hasta konumlandırma için kullanılan günlük görüntüler arasında elektron yoğunluğu haritalaması yapmak gibi görevler için kullanılır.

DIR'dan elde edilen DVF'ler veya vokselden voksele 3 boyutlu dönüşüm matrisleri sıklıkla kontur yayılımı, plan ayarlaması ve fraksiyonel doz birikimi gibi görevler için kullanılır (1, 29). DVF sürecinde ortaya çıkan herhangi bir hata ART iş akışında tüm sürece yayılabilir. DIR'den kaynaklanan hata ve belirsizlik genellikle görüntülerin kalitesinden, DIR algoritmalarının eksikliğinden ve eşleştirme işlemi sırasında herhangi bir parametre seçiminden veya manuel ayarlamadan kaynaklanır.

AAPM TG-132 (29) AAPM Görev Grubu 132 (TG-132), görüntü eşleştirme doğruluğunu değerlendirmek için niteliksel ve niceliksel yöntemler kullanılmasına ilişkin yönergeler sağlamıştır. Niteliksel yöntemler görüntüler arasında görsel değerlendirmeye dayanır. Niceliksel yöntemler arasında hedef eşleştirme hatası, anlaşmaya olan ortalama mesafe, zar benzerliği katsayısı (Dice Similarity Coefficient-DSC), Jacobian matrisi (yanlış ilgi alanlarını gösterebilecek genişleme veya daralma gibi yerel hacim değişikliklerini tanımlayan) ve tutarlılık (eşleştirme yönünde algoritmanın bağımsızlığı) bulunur.

Dice Benzerlik Katsayısı:

DSC iki görüntü arasındaki uyum seviyesini ölçmek için kullanılır. DSC değeri [0,1] arasında değerler alır. DSC hesaplaması için A ve B bölgeler ise;

$$DSC = \frac{2(A \cap B)}{A + B}$$

DSC görüntülerde konturlar örtüşmeye yaklaştıkça DSC değeri 1'e yaklaşır; hacimler örtüşmeyen iki yapıya ayrıldıkça DSC değeri 0'a gider (29).

Jacobian Determinant:

Jacobian determinantı, iki görüntü arasındaki deforme edilebilir bir eşleştirme sonrasında hesaplanabilir ve değerlendirilebilir. Jacobian determinantı, eşleştirme sonucunda yerel hacim değişimini tanımlar. 1'den büyük Jacobian determinantları hacim genişlemesini, 0 ile 1 arasında hacim azalmasını, 1 değeri hiçbir değişiklik olmadığını ve 0'dan küçük veya ona eşit bir değer fiziksel olmayan hareketi (ör. görüntünün kendi üzerine katlanmış bölgeleri) belirtir. Sıfırdan küçük veya sıfıra eşit bir Jacobian determinantı, hastanın fiziksel modellemesinin hatalı olduğunu açıkça gösterir ve eşleştirmede bir hata olduğunu veya karmaşık deformasyonu ele alacak algorithmada bir sınırlama olduğunu gösterebilir (29).

Ayrıca haritalanan yapıların değerlendirilmesine yönelik subjektif puanlama yöntemleri önerilmiştir (30).

2.4.4. Doz Birikimi ve Doz Takibi

Hastanın pCT'sindeki anatomi, tedaviyi girdiği anatomiye tam olarak karşılık gelmediği durumlarda, ART, tedavi süreci sırasında tümör ve OAR değişikliklerine uyum sağlamada yarar sağlayabilir. Ancak anatomi ve karşılık gelen konturlar değişikçe planlama verileri kullanılarak hesaplanan başlangıç dozunun doğruluğu sınırlı olabilir ve verilen gerçek dozu temsil etmeye devam edemeyebilir.

Doz birikimi sonucu güncellenmiş bir tedavi dozunu sağlamak için, her bir tedavi zamanı için voksel-voksel doz birikiminin, bugüne kadarki toplam fraksiyonlar için doz birikimi, başlangıç pCT 'sine geri döndürülen dozla, tedavi süreci boyunca DIR'den hesaplanan DVF'ye dayalı dozun deforme edilmesiyle belirlenmesi gerekir.

Bununla birlikte, kümülatif dozun tahmin edilmesi hala büyük ölçüde DIR algoritması seçimine ve temeldeki görüntü kalitesine bağlıdır. Çevrimiçi ART için ideal olarak, bu hesaplama açısından yoğun uyarlanabilir iş akışını verimli bir şekilde uygulamak için optimize edilmiş bir DIR algoritmasının eşlik ettiği tam entegre bir tedavi planlama, görüntüleme ve doz dağıtım sistemine ihtiyaç duyulacaktır.

Doz birikimi yoluyla ilgili doz sapmaları, hedefin bulunduğu bölgeye özgü, görüntü modalitesine ve görüntü kalitesine, DIR algoritmasına, parametre seçimlerine, doz değerlendirme ölçümlerine, organ hacmi/hareketine vb. bağlı olarak klinik etkiye sahip olabilir (31-33).

ART iş akışı bileşenleri için dikkate alınması gereken minimum gereksinimler NRG Image Deformation Working Group tarafından özetlenmiştir (34).

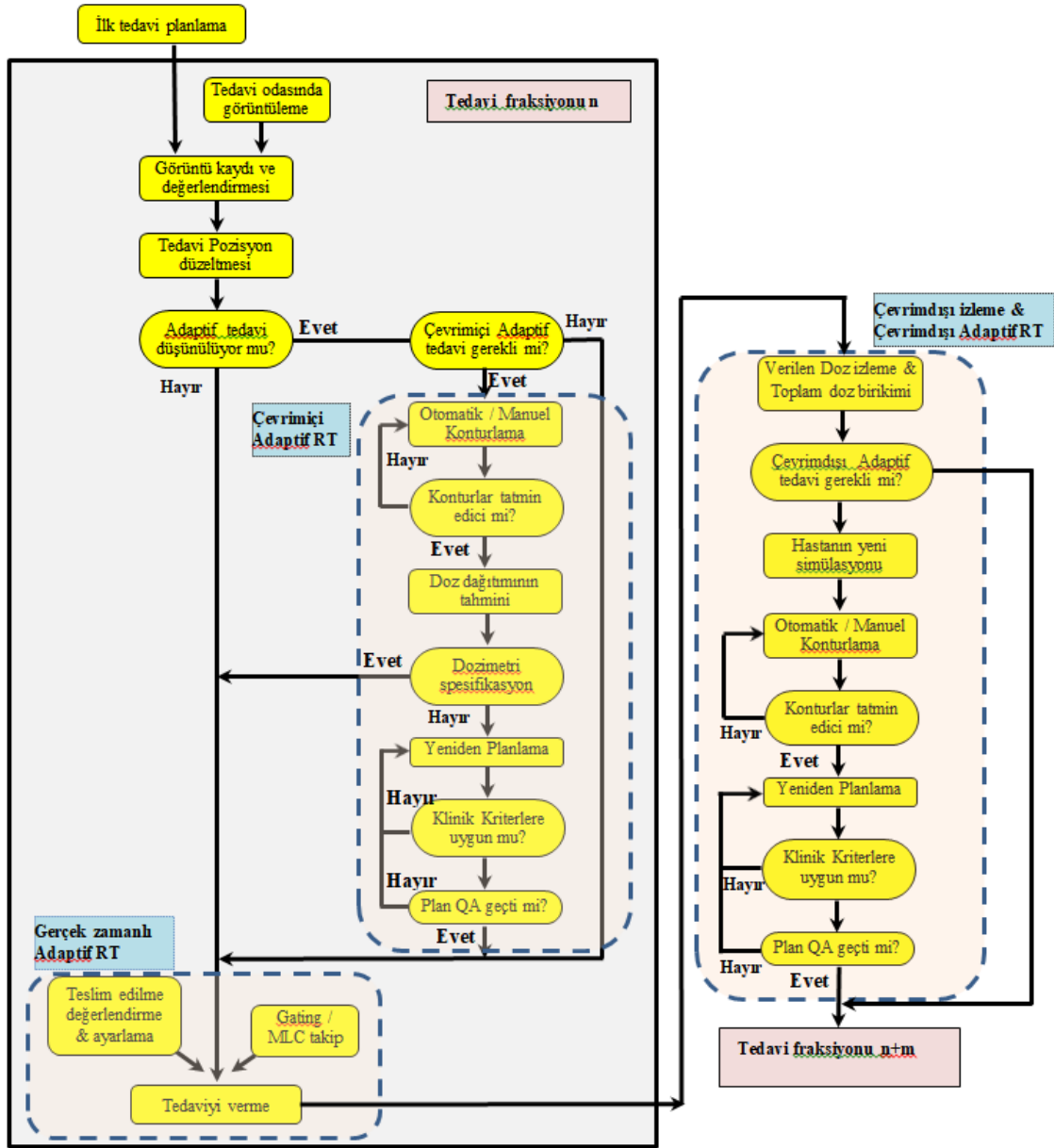
2.4.5. Adaptif Radyoterapi Stratejileri

ART, kilo kaybı, tümör ve organın geometrik ve biyolojik tepkisindeki sistematik değişikliklerin yanı sıra organ deformasyonu, dolum değişikliği ve solunum ve peristaltik hareket gibi değişimleri ele almak için uygulanabilir. Bu değişimler saniyelerden saatlere, günlere kadar değişen farklı zaman ölçeklerinde ortaya çıkabilir. Şekil 2.1'de gösterildiği gibi ART stratejileri üç farklı zaman ölçeğinde gerçekleştirilebilir:

- a) Çevrimdışı ART: bir önceki fraksiyonda elde edilen görüntülere dayalı olarak gelecekteki fraksiyonlar için yeni bir tedavi planının uygulandığı (2).
- b) Çevrimiçi ART: mevcut fraksiyondan alınan görüntülere dayalı olarak yeni bir tedavi planının uygulandığı (35).
- c) Gerçek zamanlı ART: tedavi ile eş zamanlı olarak elde edilen görüntülere dayalı olarak bir tedavi planının sürekli olarak güncellendiği (36).

Bu uygulamaların her biri kendi avantajları ve sınırlamaları ile birlikte gelir. Çevrimdışı ART, kademeli değişikliklere verimli bir şekilde uyum sağlayabilirken, Çevrimiçi ART rastgele değişikliklere uyum sağlayabilir. İntrafraksiyon anatomik değişiklikleri rastgele (örn. mesane dolum seviyesi) veya kademeli (örn. kilo kaybı) veya hatta etkilerin bir kombinasyonu olabilir.

Baş-boyun kanseri radyoterapisinde anatomik değişikliklerin genellikle haftalar içinde meydana gelir. Çevrimiçi ART yoğun bir emek ister, bu yüzden çevrimdışı ART stratejilerine odaklanılmıştır (37).



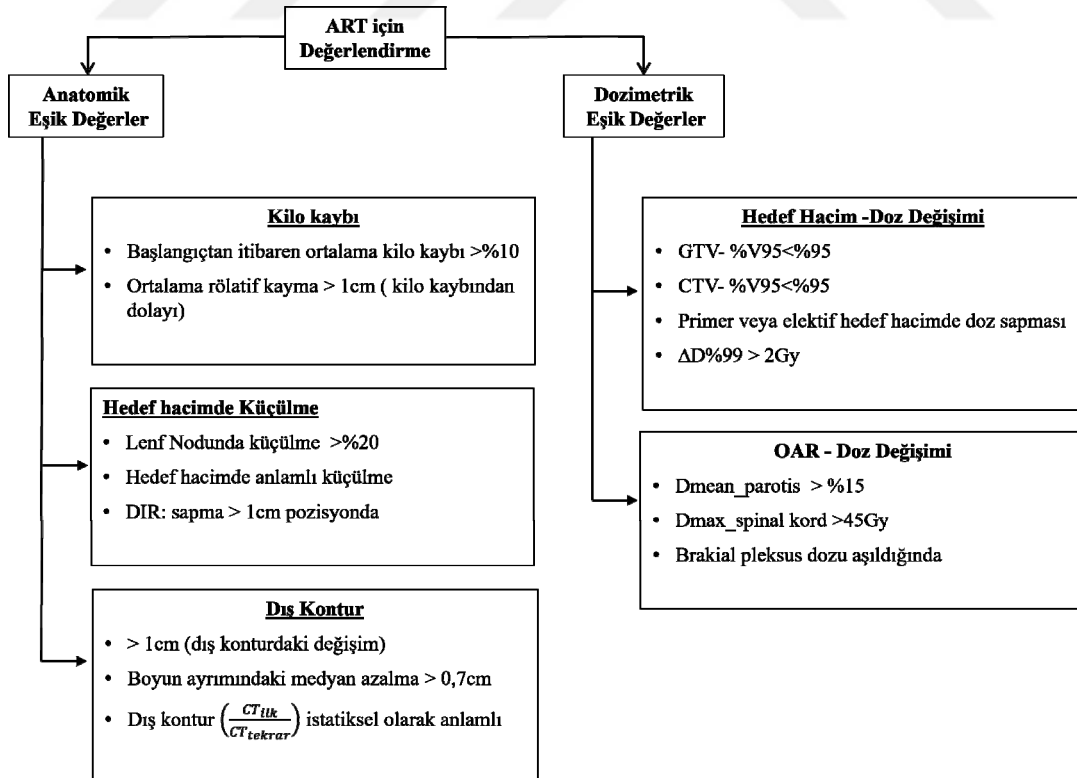
Şekil 2.1. ART iş akışı (34)

Wu ve ark. 2009 yılında, 11 baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastalar ile yaptıkları çalışmada ART stratejilerinin dozimetrik faydasını araştırdılar. Tedavinin ortasında yeniden planlamanın parotis ortalama dozunu ilk plana göre %3 azalttığını, eşit aralıklı iki yeniden planın parotis ortalama dozunu %5, haftalık yeniden planlamanın parotis ortalama dozunu %6, çevrimiçi ART uygulamasının, ortalama dozunu %8 oranında azalttığını ve tedavi süresince iki kez çevrimdışı yeniden planlamanın muhtemelen yeterli olacağını bildirdiler (19).

Ahn ve ark. 2011 yılında, baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastalar ile yaptıkları çalışmada rutin tedavi fraksiyonun ortasında yeniden görüntüler alınarak, konturlar ve planlar yeni görüntüler üzerine aktararak plan hesaplatıldı. ART'nin gerekli olup olmadığı dozimetrik olarak hedefin tanımlanan dozu aldığı ve risk altındaki organların tolerans doz değerleri aşp aşmamasına göre değerlendirildi (38).

2.4.6. ART İçin Verimlilik Önerileri

ART, tedavi sürecinde gelişen anatomik değişikliklerin sonucunda oluşan dozimetrik farkları hafifletse de, son derece yoğun bir emek gerektirir. Bazı hastalar için dozimetrik fayda açıkken, ART muhtemelen tüm hastalar için gerekli değildir (39). ART'nin fayda sağlayacağı hastaların belirlenmesinin, bir ART iş akışının etkinliğini artırmak için önemli olduğu anlamına gelir. Bu tür hastalar, tedavi boyunca aşırı anatomik değişiklikler yaşayan hastalar olabilir ve bu nedenle anatomik değişiklikleri tahmin etmek, bu hastaların seçimini belirleme potansiyeline sahiptir. Hastaların ART için değerlendirilmesi yapılan çalışmalar sonucunda anatomik eşik değerlere ve dozimetrik eşik değerlere bağlı olarak karar verilmesi gerektiği bildirilmektedir. Bu eşik değerler Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2. Tedavi sürecinde ART değerlendirmesi için çalışmalarda önerilen eşik değerler (40).

Radyoterapi sırasında kilo kaybı yaygındır ve baş-boyundaki yapıların hacimsel değişimleri ve hasta setup'ın artan zorluk ile ilişkilendirilebilir (15, 16, 38).

Adaptasyonun optimal zamanlaması ve sıklığı, tedavi bölgesinin karakteristik anatomik değişikliklerine, anatomik değişikliğin zaman aralığına ve belirli bir hedefin veya bir OAR'nin dik bir doz gradyanına yakınlığına bağlıdır. Bu faktörler, şekillendirme, optimizasyon ve doğrulama gibi tekrarlanan plan hazırlama adımlarının artan iş yüküyle birlikte, ART'nin optimal sıklığını etkiler (34).

Baş boyun kanser radyoterapisinde kademeli olarak gelişen anatomik değişimlerden dolayı hastalık bölgeleri için, zaman kısıtlamalarında daha fazla esneklik ve daha az personel gerekliliği nedeniyle çevrimdışı ART tercih edilir.

Çevrimiçi ART, anlamlı rastgele interfraksiyon anatomik değişikliğinin meydana geldiği klinik senaryolar için, özellikle de değişiklik dik bir doz gradyanına sahip bir bölgeye karşılık geldiğinde, daha büyük teorik fayda sağlar.

2.4.7. IGRT'de görüntüleme teknikleri

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi, görüntü kılavuzluğunda radyoterapide hasta konumlandırmasının doğrulanması ve adaptif radyoterapiye yönelik potansiyel ihtiyacın değerlendirilmesi için kullanılan hacimsel bir görüntüleme yöntemidir.

Şu anda mevcut olan gantriye monteli konik ışınlı cihazlar şunlardır: Varian On Board Imager (OBI) (Varian Medical System, Palo Alto, ABD); Elekta XVI (Elekta AB, Stockholm, İsveç); Siemens (Siemens AG, Erlangen, Almanya); ve Vero (BrainLAB AG, Feldkirchen, Almanya & MHI, Mitsubishi Heavy Industries, Tokyo, Japonya).

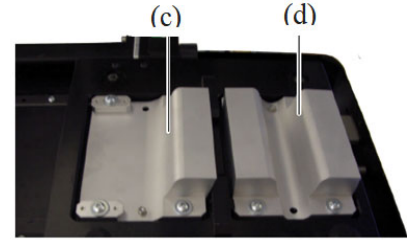
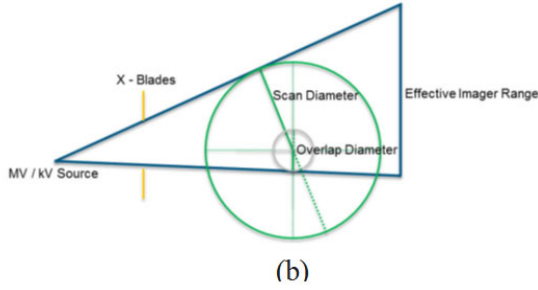
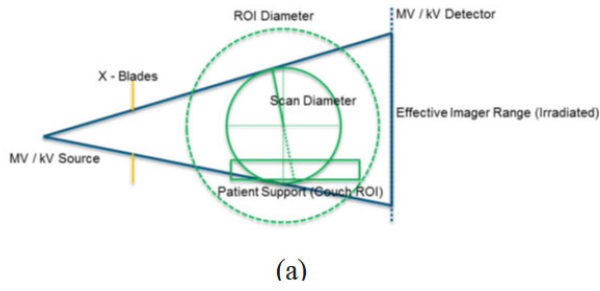
CBCT sistemi, tomografik görüntülemenin yanı sıra radyografik görüntüleme ve floroskopik görüntüleme gibi diğer görüntüleme tekniklerini de sağlayabilir. Radyografik görüntülemede, hasta planının konum doğrulamasını 2 boyutlu görüntüler ve tedavi planlama CT'sinden üretilen dijital olarak yeniden yapılandırılmış radyografisi (DRR) ile karşılaştırılır. Floroskopik görüntülemede, hastanın tedavi sırasında/öncesinde gerçek zamanlı olarak X-ışınları ile sürekli olarak anatomik yapıların veya implante edilmiş referans işaretleri hasta pozisyonunun doğrulanmasına

olarak tanır. Tomografik görüntülemelerde, CBCT görüntüleri, farklı gantri açılarında ölçülen bir dizi X-ışını projeksiyonu elde edilerek çeşitli rekonstrüksiyon süreçleri yoluyla üretilebilir. Bu görüntüler hastanın konumlandırma doğrulanması ve adaptif radyoterapinin uygulanmasına mümkün kılar.

CBCT ekipmanı, Linak gantri kolimatörlerine dik olarak yerleştirilmiş kV üretebilen x-ışını kaynağı ve tam karşısına yerleştirilmiş bir düz panel dedektörden oluşur. CBCT görüntülemelerde, x-ışını kaynağı ve görüntüleyici hasta etrafında döner. Yazılım, bir 3D dijital rekonstrüksiyon oluşturmak için 2D projeksiyon verilerini toplar ve yeniden oluşturur. Rekonstrüksiyon için önemli bir kriter, hedeflenen görüntüleme hacmi x-ray projeksiyonlarının görüntüyü yeniden oluşturmak için yeterli veri sağlaması gerektiğidir. Her voksel için en az 180°'lik projeksiyonlar gereklidir. Bu nedenle görüntüleme hacminin geometrisi, CBCT alımının fan tipine büyük ölçüde bağlıdır. Bu nedenle görüntüleme hacminin geometrisi, CBCT görüntü elde edilirken fan tipine büyük ölçüde bağlıdır. Fan tipleri şunlardır;

A. Tam Fan: kV görüntüleyicinin merkezi kV ışın eksenile hizalanır ((Şekil 2.3c). Bu durumda, projeksiyonlar için yeterli veri sağlamak için 200°'lik bir tarama yayı yeterlidir (Şekil 2.3.a). Tam Fan CBCT modlarıyla elde edilebilecek maksimum görüntüleme hacmi, 18,6 cm'lik bir tarama aralığına ve 26,3 cm'lik bir tarama çapına sahiptir. Bu hacim, X ve Y kolimatörleri kapatılarak hastanın diğer bölgelerine giden dozu azaltmak için küçültülebilir.

B. Yarım Fan: kV görüntüleyici yanal olarak kaydırılır (Şekil 2.3.d). Bu, Tam Fan'dan daha büyük bir hacmin taranmasına olanak tanır (Şekil 2.3.b). Ancak, yarım taramanın konisi, tek bir projeksiyon için tüm ilgili hacmi kapsamaz. Bu nedenle, projeksiyon verilerini tamamlamak için 360°'lik tam bir tarama yayı gereklidir. 16 cm'lik maksimum görüntüleyici ofseti için mümkün olan en büyük görüntüleme hacminin tarama aralığı 17,6 cm ve tarama çapı 46,5 cm'dir.



Şekil 2.3. a) Tam Fanlı CBCT için düzlem içi görüntüleme hacmi geometrisi b) Yarım Fanlı CBCT için düzlem içi görüntüleme hacmi geometrisi c) Yarım fanlı papyon filtre d) Tam fanlı papyon filtre (41).

CBCT görüntü artefaktlarının nedenleri arasında solunum hareketi, radyasyon saçılması ve ışın sertleştirme etkisi yer alır.

Görüntüleri elde etme yöntemleri nedeniyle, hastaları tedavi süresince pozisyon doğrulaması için elde edilen CBCT görüntüleri, pCT'lere kıyasla daha düşük kalitededir. Ancak, CBCT görüntüleri kullanılarak gerçekleştirilen tedavi planlama doz hesaplamalarının doğruluğunu araştıran ve bu hesaplama yöntemlerinin doğruluğunda gözlenen sınırlamaları iyileştirmeye yönelik potansiyel yöntemleri araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (3-6).

CBCT görüntü elde etme sürecinde hastanın büyük bir kısmının aynı anda ışınlanması, saçılan radyasyonun artmasına neden olur. Saçılmanın artmasıyla görüntü kontrastı, görüntü artefaktları, HU stabilitesi dokularının zayıflama katsayısı arasındaki ilişkide etkilenir (5, 6). pCT görüntülerinde bu ilişki nispeten sabit kalır. Bununla birlikte, saçılan fotonların CBCT projeksiyonlarına eklenen katkısı, HU ile elektron yoğunluğu arasındaki ilişkinin artık sabit olmadığı ve hastanın büyüklüğüne ve/veya görüntülenen anatomik bölgesine bağlı olarak değişebileceği anlamına gelir (6).

CBCT için en yaygın kullanılan rekonstrüksiyon algoritması, orijinal Feldkamp algoritması veya değiştirilmiş formudur (42). Bu algoritma, fan ışını CT 'de kullanılan filtrelenmiş geri projeksiyon (FBP) yönteminin üç boyutlu uyarlamasını dikkate alır. FBP kullanılırken, merkezi düzlemden uzaklık ile görüntü kalitesi bozulması arasında bir bağımlılık göstermiştir. CBCT'leri büyük FOV'larda gerçekleştirirken, daha fazla miktarda tespit edilen saçılma radyasyonu görüntü kalitesini etkileyebilir.

Saçılmaları azaltmak için papyon filtreleri ve kolimatörler gibi bir ışın şekillendirme kullanımını veya detektörde saçılmayı önleyen x-ışını ızgarası yerleştirmeyi dikkate alır, aynı zamanda cupping artefaktlarını da azaltır.

Görüntüde yer alan artefaktlar, TPS doz hesaplamasında göz ardı edilemeyecek bir etkiye sahip olabilir, bu yüzden pCT'de HU'ların doğru belirlenmesi ile güvenilir ve doğru TPS doz hesaplamaları yapılmasına olanak sağlanır. Görüntü artefaktlarının en aza indirilmesini sağlamak için CBCT görüntüleri alınırken düzeltme teknikleri uygulanabilir ve farklı protokoller seçilebilir. İşlem sonrası algoritmalar saçılma, ışın sertleştirme, halka artefaktları, hareket artefaktları ve cupping artefaktları gibi CBCT görüntüleme artefaktlarını düzeltmek için kullanılabilir (43).

Yeni gelişen bilgisayar ve yazılımlar ile CBCT'lerde yenilemeli yeniden yapılandırma algoritmalarının uygulanması (27, 44) ve makine öğrenme tekniklerinin yeniden yapılandırma sürecine dahil edilmesi (45), FBP'ye göre görüntü kalitesini iyileştirdiği bildirilmiştir.

Radyoterapi tedavi planlamasının pCT'ler üzerinde yapılmaya alındığı ve güvenilir planlar ürettiği bilinmektedir. CBCT görüntülerinin hasta pozisyonlaması, palyatif hasta alımı ve adaptif radyoterapi için vazgeçilmez oluşu bu görüntülerin TPS planlarında kullanımını zorunlu hale getirmiştir. CBCT görüntüleri üzerinde tedavi planlama hesaplamaları gerçekleştirmek için bir takım potansiyel teknikler önerilmiştir (3-7, 46-49) ve bu tekniklerin uygulanması karmaşıklık derecesine göre değişmektedir.

Birçok çalışma, CBCT görüntülerinden doz hesaplamaları yapmak için standart CT kalibrasyon eğrisi ile HU'dan elektron yoğunluğuna kalibrasyon eğrisini kullanmış ve bu uygulamanın yeterli doğruluğu bildirmiştir (3, 6, 46, 47).

Richter ve ark. 2008 yılında, hasta CBCT görüntülerindeki piksel değerlerini pCT görüntülerindeki karşılık gelen ilgili bölge (ROI) ile karşılaştırarak sahaya özgü ve

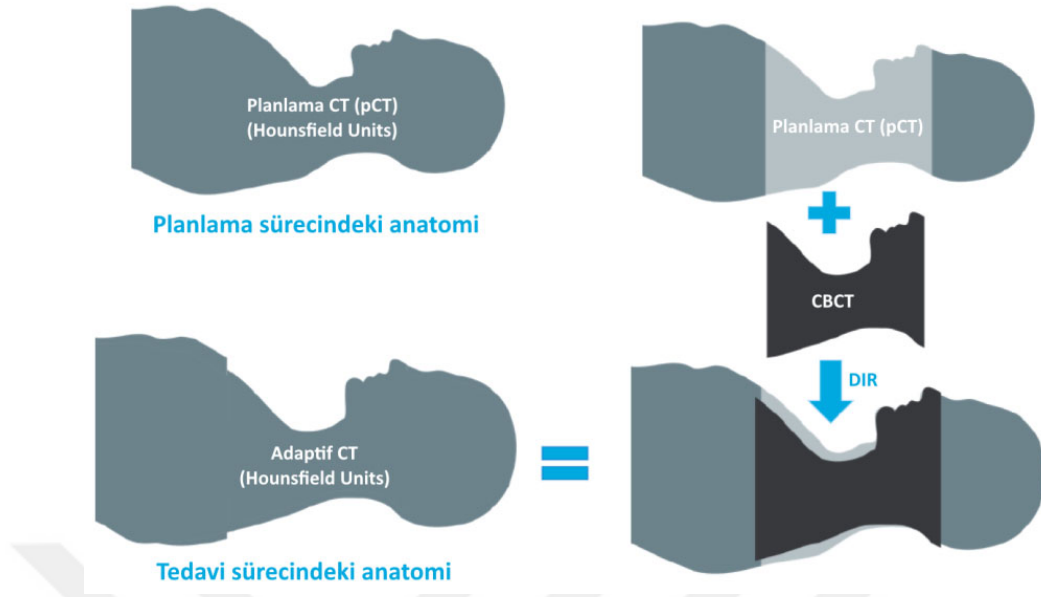
hastaya özgü CBCT kalibrasyon eğrileri elde etmişlerdir (5). de Smet ve ark. 2016 yılında, akciğer kanseri hastalarda iki farklı üreticinin cihazında pCT ve bölgeye özgü CBCT kalibrasyon eğrilerinin kullanılarak yapılan doz hesaplamaları karşılaştırıldığında yeterli doğruluk sağlandığı bildirilmiştir (50).

CBCT görüntülerin yetersizliklerinin gidermek için, yoğunluğu geçersiz kılma tekniklerini kullanarak doz hesaplamaları araştıran çalışmalar yapılmıştır (7, 50, 51). Marchant ve ark. 2008 yılında, karşılık gelen pCT ve CBCT aksiyel kesitleri karşılaştırarak CBCT görüntülerinin doku yoğunluğunu düzelten bir yazılım geliştirdiler (48).

Diğer bir yöntem, hastanın pCT görüntülerinde yer alan doğru HU bilgisini CBCT görüntülerine kaydeden ve bunun anatomik yapıyı dönüştürmek için DIR algoritmalarının kullanılmasıdır (52, 53). DIR, çoklu tedavi fraksiyonları üzerinden biriken dozun bir tahminini belirlemek için CBCT anatomisinde hesaplanan dozu ortak bir referans anatomi pCT'ye deforme etme olanağına sahiptir (54, 55).

Yoğunluk geçersiz kılma teknikleri kullanarak CBCT görüntü kalitesi sorunlarının üstesinden gelmeye çalışmıştır (7, 49, 51). Birçok teknik, CBCT'yi düzeltmek için pCT görüntülerinin içerdiği doğru HU bilgisinden yararlanmaya dayanmaktadır. Görüntülere karşılık gelen pCT ve CBCT aksiyel kesitlerini karşılaştırarak CBCT görüntülerini düzeltmek için bir yazılım geliştirdiler (48).

Diğer yöntemlerden biri, Şekil 2.4'de gösterildiği gibi hastanın pCT görüntülerinde yer alan doğru HU bilgisini CBCT görüntülerinde kaydedilmesi ve anatomik yapıyı dönüştürmek için DIR algoritmalarının kullanılmasıdır (52, 53). DIR, çoklu tedavi fraksiyonları üzerinden biriken dozun bir tahminini belirlemek için CBCT anatomisinden elde edilen sCT üzerinden hesaplanan dozu ortak bir referans anatomiye (örn. pCT) deforme etme olanağına sahiptir (54, 55).



Şekil 2.4. pCT görüntülerinin CBCT görüntüleriyle DIR yardımıyla deforme edilerek sentetik CT oluşturulması (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereç

Çalışmada kullanılan cihazlar Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Radyasyon Onkolojisi AnaBilim Dalında radyoterapi tedavilerinde aktif olarak kullanılan cihazlardır. Çalışmada kullanılan cihazlar:

1. Varian TrueBeam STx 2.7 Doğrusal Hızlandırıcı Cihazı
2. Philips Brilliance Big Bore Bilgisayarlı Tomografi Cihazı
3. Varian Eclipse™ v16.0 Tedavi Planlama Sistemi
4. Varian Velocity™ v4.1
5. Catphan®604 Fantom
6. Sun Nuclear 3DVH yazılımı

3.1.1. Varian Truebeam STx 2.7 Doğrusal Hızlandırıcı

Varian marka TrueBeam STx 2.7 doğrusal hızlandırıcı cihazı düzleştirici filtrenin kullanıldığı 6 MV, 10 MV, 15 MV foton ışınları üretebilirken, düzleştirici filtrenin kullanılmadığı 6 MV FFF, 10 MV FFF foton ışınları üretebilmektedir. Bu düzleştirilen foton ışınlarının maksimum doz 600 MU/dakika iken daha çok üç boyutlu (3D) düzleştirilmemiş foton ışınlar olan FFF'ler olan 6 MV FFF için doz 1400 MU/dakika, 10 MV FFF için 2400 MU/dakikadır. Ayrıca cihaz 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 15 MeV, 18 MeV elektron ışınlarını üretebilmektedir. (Şekil 3.1). Cihazda “ High Definition Multileaf Collimator” (HD120™) adı verilen izomerkezde 0,25 cm genişliğe sahip 32 çift tungsten lif, dış tarafta ise 0,5 cm genişliğinde 28 çift lif olmak üzere karşılıklı olarak sıralanmış toplam 120 lif bulunmaktadır. İzosantrda HD120™ MLC maksimum alan boyutları 3D konformal planlar için 40 cm x 22 cm iken , IMRT planları için 32 cm x 22 cm'dir. Cihaz, 7 farklı açıda dinamik wedge üretebilmekte olup; dinamik wedge açıları 10°, 15°, 20°, 25°, 30°, 40°, 60°'dir. Konvansiyonel 3D konformal radyoterapi, IMRT ve VMAT gibi tüm tedavi tekniklerinin uygulama yeteneğine sahip olan bir cihazdır. Cihaz kV, MV x-ışını mertebelerinde iki boyutlu görüntü ve kV x-ışını mertebelerinde üç boyutlu görüntü kV-CBCT görüntüleme yapabilmektedir. Solunum yönetim sistemine sahip olan cihaz, istenilen hastanın solunum hareketini gözleyerek, yalnızca tümörün solunum döngüsü içinde geometrik olarak en kararlı konumundayken

ışınlanmasını sağlayarak sağlam organ dozunu azaltabilmektedir. Cihazda bulunan Elektronik Portal Dozimetri (EPID) sistemi ve yazılımı sayesinde hem 2D görüntüleme hem de hastaya özel tedavi planı kalite kontrolü yapılabilmektedir.



Şekil 3.1. Varian TrueBeam Doğrusal Hızlandırıcı Cihazı

3.1.2. Philips Brilliance Big Bore Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Philips Brilliance Big Bore BT cihazı (Şekil 3.2), hasta konumlandırma ve tümör görüntüleme performansı yüksek, kullanımı kolay, yoğun iş akışına uygun RT planlaması için tasarlanmış bir cihazdır. Cihazın gantri açıklığı 85 cm genişliğindedir. Tarama alanı ise 60 cm'dir ve en geniş hastalarda dahi 2 yandan görüntü kaybı olmamaktadır. Röntgen tüpü 90, 120, 130 kV enerjilerinde ve 200 mA akım değeriyle çekim yapmaktadır. 1-10 mm arasında kesit kalınlığı seçilebilir. Ayrıca BT cihazına takılan solunum takip kamerası ile bir hastanın solunum hareketini gözlemlemek,

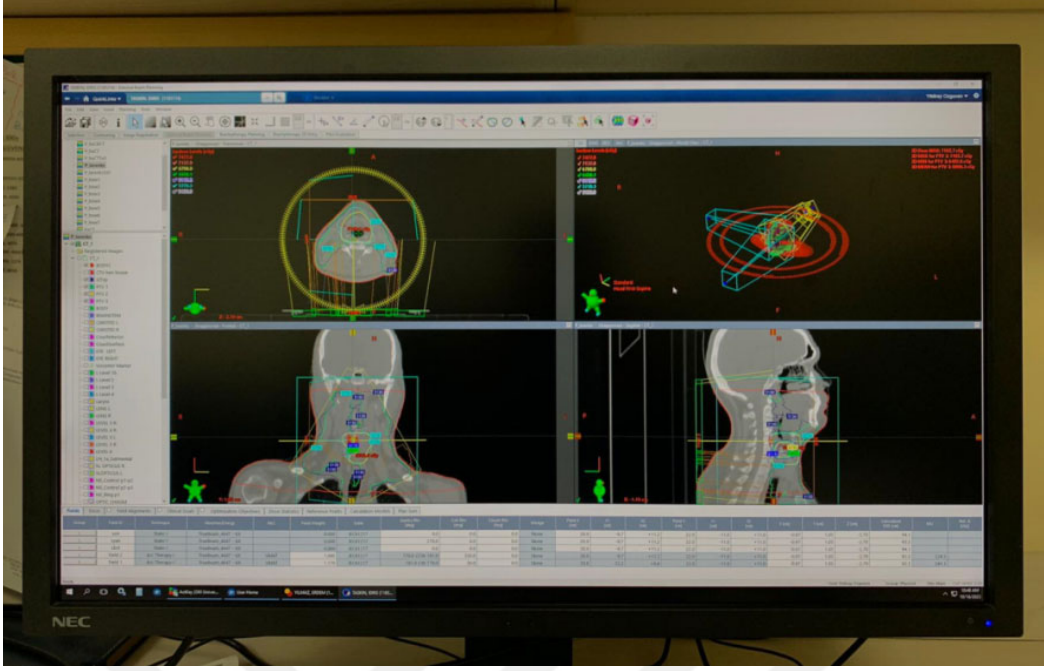
kaydetmek ve bu bilgiyi görüntüleme cihazına ve radyasyon tedavi planlayıcılarına aktarılabilir.



Şekil 3.2. Philips Brilliance Big Bore BT cihazı

3.1.3. Varian Eclipse™ v16.0 Tedavi Planlama Sistemi

Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (Varian, Medical System, Palo Alto, CA) üç boyutlu tedavi, yoğunluk ayarlı radyoterapi, stereotaktik vücut radyoterapi uygulamalarını içeren plan değerlendirme ve doz hesaplaması yapabilen bir bilgisayar yazılımıdır (Şekil 3.3). Bu TPS’te Varian marka TrueBeam STx 2.7 Linak cihazının tüm foton ve elektron enerjileri modellenmiş olup, tüm enerjiler kullanılarak planlama yapılmaktadır. Eclipse iş akışını kolay ve hatasız gerçekleştirebilmesi için ARIA network sistemi ile birlikte çalışmaktadır. Eclipse tedavi planlama sistemi foton tedavileri için AAA ve Acuros XB doz hesaplama algoritmalarını kullanır.



Şekil 3.3. Eclipse Tedavi Planlama Sistemi

3.1.4. Velocity™ v4.1 Onkoloji Görüntüleme Bilişim Sistemi

Velocity™ çok çeşitli görüntüleme modalitelerinden, planlama sistemlerinden ve cihazlardan görüntü verilerini (CT, CBCT, PET, MR) bir araya getiren, radyoterapiye özel tarafsız bir görüntüleme platformu sağlar (Şekil 3.4). ARIA/Eclipse platformuna entegre olup, klinisyene ihtiyaç duyulan her yerde ve her zaman uzaktan erişim olanağı sağlar.

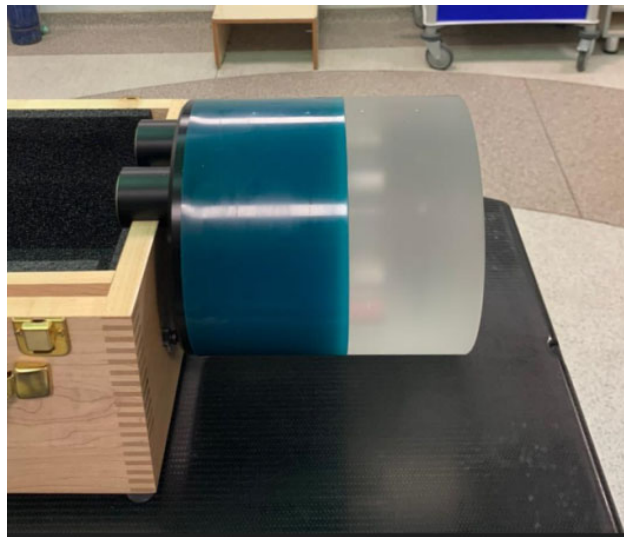
ARIA, Eclipse ve cihazlarla birlikte Velocity™'nin doz biriktirme özellikleri, adaptif planlama için daha iyi klinik kararları destekleyen güçlü bir platform sağlar. Velocity™, bir RT arşivi olduğundan, zaman çizelgesi görünümünde görüntülenen tüm DICOM / DICOM RT dosyalarını depolayabilir. Bu zaman çizelgesi görünümü, ARIA / Eclipse'den senkronize edilen verileri içerir ve görüntülenmesi kolay bir hasta haritasında görüntülenerek karmaşık verilerin okunmasını kolaylaştırır. Velocity™, kullanıcının bir tedavi süreci sırasında ve tedavi süreçleri arasında dozu izlemesine olanak tanıyan doz izleme yeteneklerine sahiptir. Bu doz önceki planlardan haritalandırılabilir ve yeni bir tedavi planıyla karar verme sürecine dahil edilebilir.



Şekil 3.4.Velocity™ v4.1 onkoloji görüntüleme bilişim sistemi

3.1.5. Catphan®604 Fantom

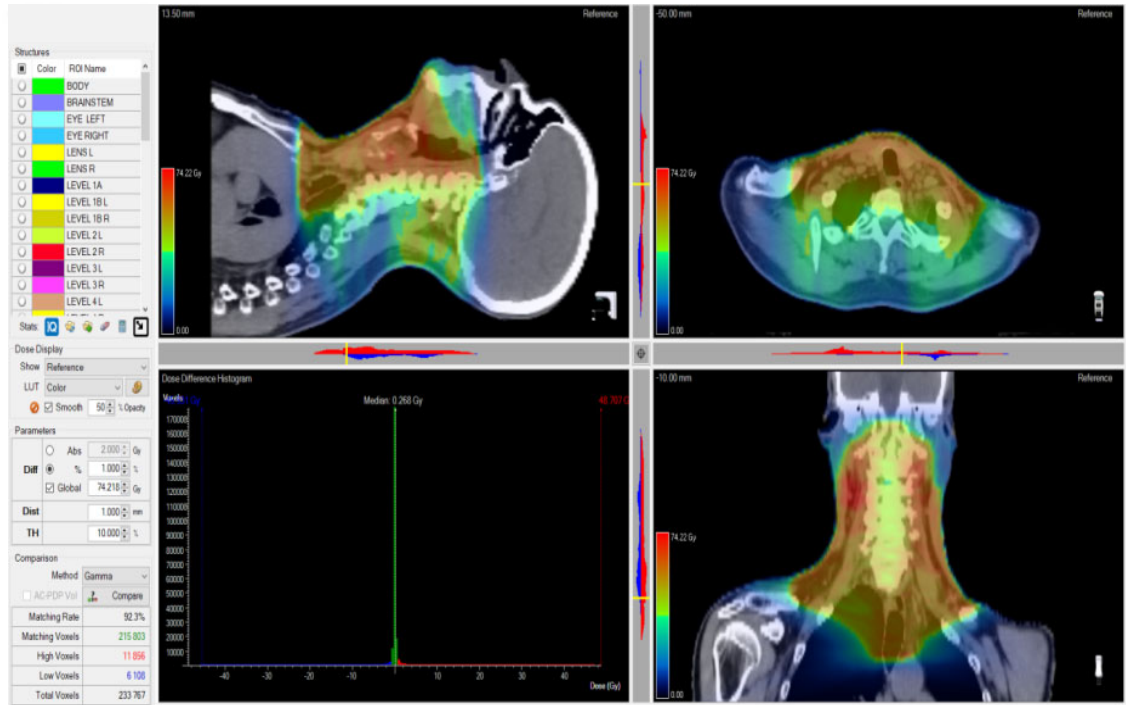
The Phantom Laboratory tarafından üretilen Catphan® 604 fantom, Varian Medical Systems tarafından CBCT ölçümlerinden kullanılmak üzere tercih edilmektedir (Şekil 3.4). CT ve CBCT cihazlarının kalite kontrollerine yönelik 7 farklı test bulunmaktadır ve 20 cm çapındadır. Bunlar, kesit geometrisi, hizalama ışığı doğrulaması, sensitometri, piksel doğrulaması, yüksek çözünürlük testi, uniformity testi ve düşük kontrast testidir. Fantom farklı testleri içeren bölümlerden ve sensitometri testinde gerekli 9 farklı materyali içermektedir. Bu materyaller; hava, akrilik, teflon, delrin, %20 kemik, %50 kemik, düşük yoğunluklu polietilen (LDPE), polimetilpenten (PMP), polistiren.



Şekil 3.5. Catphan®604 fantom

3.1.6. Sun Nuclear 3DVH yazılımı

3DVH, TPS'lerin ürettiği hasta dozu ve DVH üzerindeki etkiyi tahmin etmek için geleneksel IMRT QA ölçümlerinin ve karşılaştırmalarının kullanılmasına olanak tanır. Bu, QA performans ölçümlerinin, yanlış negatifler veya yanlış pozitiflerle sonuçlanabilecek geleneksel "geçme oranları" yerine hasta planı incelemesinde (yani DVH, ilgilenilen bölge istatistikleri, hacimsel doz incelemesi vb.) yeni bir bakış açısı sağlar. Ayrıca 3DVH, farklı TPS'ler ve farklı algoritmalar dahil olmak üzere 3D planlar diğer 3D planlar ile karşılaştırmak için kullanılabilir. Karşılaştırma konusunda tek gereklilik, dosyaların (plan, yapı ve doz) DICOM RT standardı formatı olması yeterlidir.



Şekil 3.6. Sun Nuclear 3DVH yazılımı

3.2. Yöntem

Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 09/12/2019 tarihli toplantısından 21/15 karar no ile TÜTF-BAEK 2019/441 protokol kodu ile bu çalışma için onay alındı. Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalında, Varian TrueBeam Lineer Hızlandırıcı Cihazında tedavi gören 20 baş-boyun kanseri hastasının radyoterapi tedavi

planlama süreci bilgileri kullanıldı. Bu bilgiler pCT, CBCT görüntüleri, hedef hacim ve risk altındaki organ konturları, doz reçeteleri ve bunlardan üretilen diğer bilgilerdir.

Çalışmamızda, 20 adet baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastaların pCT görüntüleri kullanılarak yapılan P_{pCT} tedavi planı, CBCT görüntüleri üzerinde aynı MU'lar ve farklı teknikler ile hesaplatılarak, yapılan planlar arasında farkların tespiti amaçlandı. P_{pCT} ile en az doz sapmasına sahip olan tekniğin bulunabilmesi için planların karşılaştırılmasında DVH değerlendirmesi ve 3 boyutlu gamma analiz yöntemi kullanıldı. Ayrıca baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastaların tüm tedavileri süresince çekilen haftalık CBCT görüntüleri üzerinde doz birikimi kullanılarak doz takibi (P_{sCT}^{dztkp}) yapıldı ve hastanın P_{pCT} ve (P_{sCT}^{dztkp}) planları üzerinden hedef hacim ve risk altındaki organ dozları değerlendirildi. Doz takibi sonunda anatomik ve dozimetrik eşik değerlere göre ART gerekliliği değerlendirildi.

Varian TrueBeam cihazı Amerikan Medikal Fizikçileri Derneği (AAPM) tarafından yayınlanan TG-142'nolu rapora uygun olarak tüm testler yapıldı. Görüntüleme sistemlerinin kalite kontrolüne yönelik CBCT kontrolleri yine TG-142'nolu rapora uygun olarak uygulandı. Cihazın üreticisinin kalite kontrol için hazırladığı cihaz performans kontrolü (MPC) rutin kontrollerin kısa sürede yapılmasına ve değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

3.2.1. CT ve CBCT kalibrasyon eğrilerinin elde edilmesi

Görüntüleme cihazlarında çekilen pCT veya tedavi cihazlarında çekilen CBCT gibi anatomik görüntüler radyoterapi tedavi planı yapmak amacıyla TPS'e aktarılır. Bu görüntülerin HU'ları elektron yoğunluğuna dönüştürmek için bir kalibrasyon eğrisi kullanılır, böylece istenen bölgede TPS tarafından doz planlaması hesaplanabilir. Varian Eclipse TPS'i hizmete alma sürecinde standart CT kalibrasyon eğrisi elde edilmişti, çalışmamız süresince bu eğrinin sabitliği kontrol edildi. Standart CT kalibrasyon bilgileri Tablo 3.1 ve Şekil 3.7'de verilmektedir.

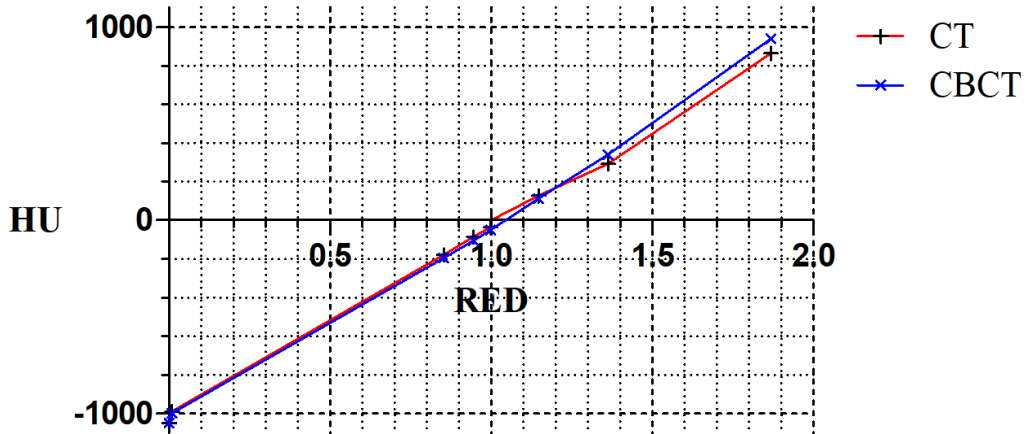
Baş-boyun kanseri radyoterapisi planlamasında kullanılmak üzere ilgili bölgenin tümünün görüntülenebilmesi için CBCT çekimlerine özel protokol oluşturuldu. Bu protokole göre; 125 kV enerjili X-ışınları, yarım fan ve tam ark açılar ile görüntüler elde edilebilen bir prosedür uygulandı.

CBCT kalibrasyon eğrisi ölçümleri Catphan® 604 fantomunda ve CBCT protokolü ile yapıldı. Bu ölçümler sonucunda Varian Eclipse TPS'e aktarılmak üzere

CBCT kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. CBCT kalibrasyon bilgileri Tablo 3.1 ve Şekil 3.7’de verilmektedir.

Tablo 3.1. TPS için CT ve CBCT kalibrasyon eğrileri

No	Materyal	Rölatif Elektron Yoğunluğu (RED)	Hounsfield Unit (HU)	
			CT	CBCT
1	(Tanımlandı)	0	-1050	-1050
2	Hava	0,01	-990	-998
3	PMP(polimetilpenten)	0,853	-179	-195
4	LDPE(Düşük yoğunluklu polietilen)	0,945	-86	-105
5	Polistiren	0,998	-35	-50
6	Su	1	0	0
7	Akrilik	1,147	127	113
8	Delrin	1,363	292	340
9	Teflon	1,868	864	940
10	(Tanımlandı)	3,92	6000	6000



Şekil 3.7. TPS için CT ve CBCT kalibrasyon eğrileri

3.2.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya baş-boyun kanseri radyoterapisi alan lokal ileri evre larinks kanserli 20 hasta dahil edildi. Hastaların seçiminde baş-boyun kanseri radyoterapi tedavisini eşzamanlı entegre ekdoz (SIB:Simultaneous Integrated Boost) tekniği ile primer tümör, tutulu lenf nodu ve boyun lenf level zincirleri ışınlanması planlanan hasta grubu seçildi. Hedef hacimlere; PTV54: 54 Gy, PTV60: 60 Gy, PTV70: 70 Gy. Tanımlanan risk altındaki

organlar, beyin sapı, spinal kord, parotis bezleridir. Hastaların radyoterapi tedavi bilgileri Tablo 3.2’ de verilmiştir.

Tablo 3.2. Hasta Bilgileri

No	Tanı	TNM	Tedavi tekniği		Fraksiyon		Hedef Organ Dozları			CBCT sayısı
					Sayısı	Dozu	PTV54 (Gy)	PTV60 (Gy)	PTV70 (Gy)	
1	Larenks	T3N2M0	VMAT	coplanar	33	212	54	60	70	6
2		T4N1M0			33	212	54	60	70	7
3		T4N0M0			33	212	54	60	70	7
4		T4N1M0			33	212	54	60	70	6
5		T3N2M0			34	205	54	60	70	7
6		T2N1M0			34	206	54	60	70	6
7		T4N0M0			33	212	54	60	70	7
8		T4N0M0			34	206	54	60	70	7
9		T3N0M0			33	212	54	60	70	6
10		T3N1M0			33	212	54	60	70	6
11		T4N1M0			33	212	54	60	70	6
12		T2N0M0			33	212	54	60	70	7
13		T4N1M0			33	212	54	60	70	7
14		T4N1M0		non-cop	33	212	54	60	70	6
15		T4N1M0			34	205	54	60	70	7
16		T2N1M0			34	206	54	60	70	7
17		T4N1M0			33	212	54	60	70	7
18		T3N1M0			34	205	54	60	70	7
19		T3N2M0			33	212	54	60	70	7
20		T3N1M0			34	205	54	60	70	7

3.2.3. Hastaların Anatomik Görüntülerinin Elde Edilmesi

Çalışma hastaları sırt üstü pozisyonda, omuz bölgelerinin tedavi alanından çıkarılması için el tutacağı kullanılarak yatırıldı. Setup belirsizlikleri azaltmak için baş-boyun-omuz termoplastik maskesi kullanıldı. Hastaların CT görüntüleri, verteksten karınaya kadar olan bölgenin, hedef hacim ve risk altındaki organların yakınlığından dolayı 3 mm kesit kalınlığıyla taraması ile elde edildi. Elde edilen görüntüler Aria network sistemi aracılığıyla konturlama istasyonlarına gönderildi.

3.2.4. Radyoterapi Tedavi Planlama için Hacim tanımlamaları

TPS'nin konturlama istasyonlarında CT görüntüleri üzerinde hedef hacim ve riskli organ hacimleri ICRU raporu 62 ve ICRU raporu 83 referans alınarak tanımlandı. Konturlama istasyonlarında CT görüntüleri, MRI ve PET görüntüleri ile füzyon yapılarak tümör hacmi primer tümör (GTV-P) ve tutulu lenf nodlarını (GTV-LN) kapsayacak şekilde tanımlandı. Daha sonra tüm lenf nodları seviyeleri çizilerek dahil edildi ve 54 Gy verilmek istenen klinik hedef hacim (CTV-54), 60 Gy verilmek istenen hedef hacim (CTV-60), 70 Gy verilmek istenen hedef hacim (CTV-70) olmak üzere üç farklı bölge oluşturuldu. Tüm CTV'lere her yönde 5 mm marj verilerek planlanan hedef hacimler (PTV-54, PTV-60, PTV-70) oluşturuldu. Ayrıca bu bölgenin yakınında bulunan spinal kord, beyin sapı, parotis bezleri gibi riskli organ hacimleri tanımlandı. Spinal kord, beyin sapı gibi riskli organ hacimlerine 3 mm marj ile planlanan riskli organ hacimleri (PRV) oluşturuldu. PRV oluşturulması TPS'in optimizasyon aşamasında riskli organ hacimlerini korumasına yardımcı olmakta ve daha güvenli bir plan yapılmasını sağlamaktadır. Planlamaya yardımcı olması için, PTV-54 dışına doz düşürülmesinde kullanılan "halka (ring)" çizildi. Optimizasyonda aşamasında doz farklılığını oluşturabilmek için, hedef hacimler birbirleri içinden 2 mm marj ile çıkarılarak, dozun kontrol edilebilecek bölgeler (Kontrol_PTV54-PTV60, Kontrol_PTV60-PTV70) elde edildi.

3.2.5. Radyoterapi Tedavi Planlarının oluşturulması ve tedaviyi verme

Radyoterapi tedavi planları 6 MV foton enerjisi ve 600 MU/dakika doz hızı kullanılarak yapıldı. Tüm planlara Varian'ın masa modellemesi (Exact IGRT Couch, thin) dahil edildi. Plan hesaplamaları Varian Eclipse Anisotropic Analytic Algortihm (AAA) v16.1.0 algoritmada 0,25 cm hesaplama rezolüsyonu ile yapıldı. Radyoterapi tedavi planları eş düzlemsel (coplanar) iki ark ve eşdüzlemsel olmayan (non-coplanar) iki ark ile VMAT tekniği uygulandı. Eşdüzlemsel olmayan iki ark ile VMAT tekniğinde ark açıları 181° - 80° CW (saat yönünde), 179° - 280° CCW (saat yönünün tersine), omuzları alan dışına çıkaracak şekilde seçildi. Eş düzlemsel iki ark planlarda ise tüm ark tercih edildi. Tüm planlarda MLC'ler arası doz kaçaklarını en aza indirmek için kolimatör açıları 30° ve 330° olarak kullanıldı. Planlar pCT görüntüleri üzerinden standart CT kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplatıldı ve Plan P_{pCT} olarak adlandırıldı. Planlama

sürecinde, PTV'ler için hacmin %95'ine verilen dozun, tanımlanan dozun % 95'inden fazla olması sağlanırken, risk altındaki organların doz sınırlamalarını aşmamasına dikkat edildi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Risk altındaki organların doz sınırlamaları

Risk Altındaki Organlar	OAR için Doz sınırlamaları	PRV için Doz sınırlamaları
Spinal Kord	$D_{\max} \leq 45 \text{ Gy}$	$D_{\max} \leq 50 \text{ Gy}$
Beyin sapı	$D_{\max} \leq 54 \text{ Gy}$	$D_{\max} \leq 60 \text{ Gy}$
Parotis dozları	a) Karşı parotis $D_{\text{mean}} \leq 20 \text{ Gy}$ b) Her iki parotis $D_{\text{mean}} \leq 26 \text{ Gy}$	

Hazırlanan planlar radyasyon onkoloğu ve sağlık fizikçisi tarafından klinik ve teknik açısından değerlendirilmesiyle hastaya özgü QA'i (Quality Assurance: Kalite güvence, kalite kontrol) yapıldı. Hastaya özgü QA'den geçen planlar tedavi cihazına gönderildi. Hastaların tedaviyi verme sürecinde görüntüleme prosedürü, her gün 2 adet DRR (ön ve yan) ve haftalık 1 adet CBCT olarak planlandı. Çalışma hastalarına özel CBCT çekim prosedürü uygulandı.

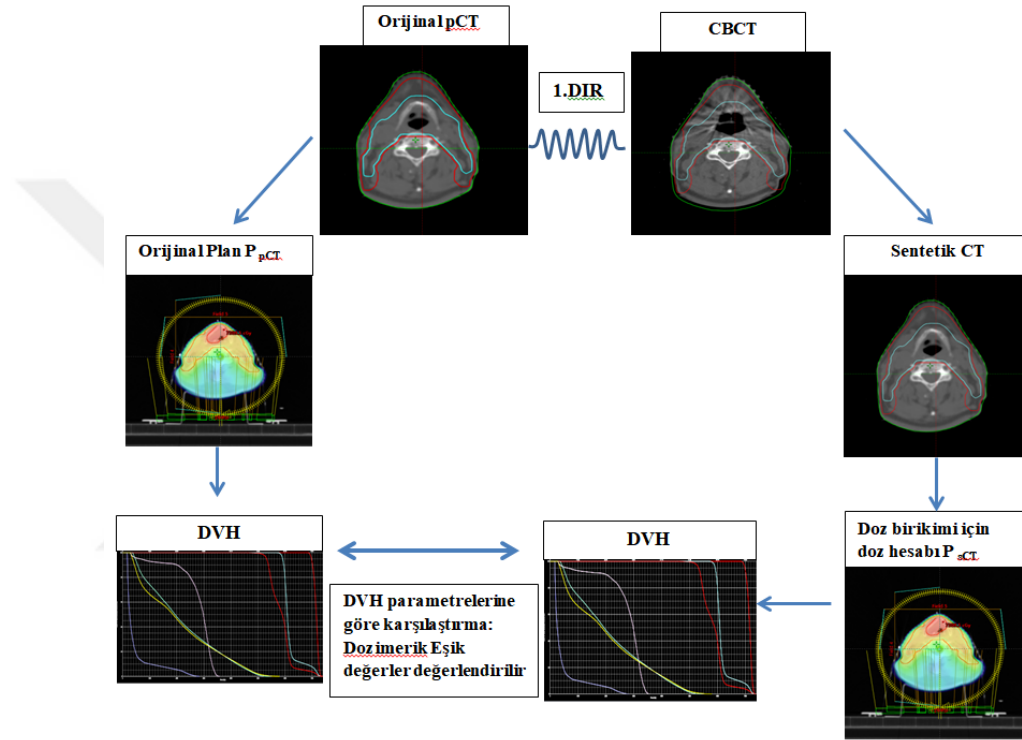
3.2.6. CBCT'ler üzerinden plan yapılması ve değerlendirilmesi

Baş-boyun kanseri hastalarını tedaviyi alma sürecinde çekilen tüm CBCT'ler Eclipse TPS'nde kaydedilmektedir. Çalışmada, hastaların ilk çekilen CBCT'leri üzerinden planlar yapıldı. Hasta CBCT görüntüleri 17,6 cm bir bölgeyi içeren görüntülerden oluşmaktadır. Ancak ışınlanacak hedef hacim ve tedavi planı 17,6 cm'den daha büyüktür. Bu durum planlamada kaçan saçılmadan dolayı hedef hacimlerin eksik doz almasına neden olur. Bu sorun CBCT görüntülerine superior ve inferior yönlerde 4 cm'lik bölgeler eklenerek aşılmaya çalışıldı. Şekil 3.8'de gösterildiği gibi eklenen bölgeler su eşdeğeri ($HU = 0$) olarak sisteme tanımlandı.

Tablo 3.4. Plan bilgileri

No	Plan Adı	Görüntüleme	Kalibrasyon Eğrisi
1	P _{pCT}	pCT	Standart CT kalibrasyon
2	P _{CBCT}	CBCT	Standart CT kalibrasyon
3	P _{CBCT*}	CBCT	Bölgeye-özü CBCT kalibrasyon
4	P _{sCT}	sCT	Standart CT kalibrasyon

(No 1: Hastanın tedavi planı)

**Şekil 3.9 Doz takibi iş akışı**

Planların değerlendirilmesinde referans planımız P_{pCT} planıdır ve diğer planlar ile karşılaştırıldı. DVH analizi ve Gamma analizi olarak iki kısımda plan değerlendirilmesi yapıldı. DVH analizi yöntemiyle Eclipse TPS'te hedef hacimler (D%99, D%98, D%95), spinal kordun (D_{max}), sağ ve sol parotisin (D_{mean}) aldıkları dozlar değerlendirildi. Gamma analizi yöntemiyle Sun Nuclear 3DVH yazılımına aktarılan planlar karşılaştırıldı. Değerlendirme için gamma (γ) analiz kriterleri %1/1mm, %2/1mm, %3/1mm ve eşik değerleri %10, %50, %70, %90 olarak belirlendi. Bu eşik değerler tekniği, hastanın cild yüzeyinde ve FOV sınırlarındaki başarısız pikselleri çıkararak planları değerlendirmek için kullanıldı.

Tablo 3.5. Planların değerlendirme bilgileri

No	Plan Adı	DVH değerlendirme (% fark)			Gamma Analiz (γ geçme oranı)		
		ΔP_{CBCT}	ΔP_{CBCT^*}	ΔP_{sCT}	P_{CBCT}	P_{CBCT^*}	P_{sCT}
1	P_{pCT}						
2	P_{CBCT}						
3	P_{CBCT^*}						
4	P_{sCT}						

(No 1: Referans plan)

3.2.7. Haftalık CBCT'ler üzerinden yapılan doz birikimi

Hastalar tedavi öncesi çekilen pCT görüntüleri üzerinden yapılan P_{pCT} tedavi planı ile tedavilerini almaktadır. Tedavi sürecinde anatomik değişikliklerden kaynaklanan dozimetrik değişimler incelendi. Tüm CBCT'ler ve pCT Velocity'e aktarıldı.

Velocity ACTOR gezgini, tek tek veya tüm CBCT-pCT görüntüleri arasında "online match" ile DIR oluşturabilmektedir. Tüm CBCT-pCT arasında "online match" ile DIR oluşturularak otomatik olarak Eclipse TPS'e gönderildi. Bu planlar Eclipse tedavi masası eklenerek hesaplandı ve Velocity'e tekrar geri gönderildi. Velocity ACTIVE gezgini, tüm CBCT'ler üzerinde hesaplanan dozu pCT üzerine aktararak doz birikimi oluşturabilmektedir. CBCT'ler üzerinde hesaplanan dozu pCT üzerine aktararak doz birikimi yapıldı. Anatomik değişikliğin tedavi süreci boyunca dozimetriye etkisi değerlendirildi. Değerlendirme için zamana bağlı olarak doz birikimi yapılan planlar aşağıdaki gibidir.

$$\begin{aligned}
 \text{İlk hafta (TH}_1\text{)} & : (P_{sCT})_{1. \text{ hafta}} \\
 \text{İlk iki hafta (TH}_2\text{)} & : (P_{sCT})_{1. \text{ hafta}} + (P_{sCT})_{2. \text{ hafta}} \\
 \text{İlk üç hafta (TH}_3\text{)} & : (P_{sCT})_{1. \text{ hafta}} + (P_{sCT})_{2. \text{ hafta}} + (P_{sCT})_{3. \text{ hafta}} \\
 \dots & \dots \\
 \text{Toplam tedavi (TH}_n\text{)} & : (P_{sCT})_{1. \text{ hafta}} + (P_{sCT})_{2. \text{ hafta}} + \dots + (P_{sCT})_{n. \text{ hafta}}
 \end{aligned}$$

İlk hafta, ilk iki hafta, ilk üç hafta, ..., tüm tedavi için doz birikimi yapılarak hedef hacimler ($D\%98$, $D\%95$), spinal kordun (D_{max}), Sağ ve sol parotisin (D_{mean}) aldıkları dozlar değerlendirildi.

3.2.8. Hacimsel verilerin değerlendirilmesi

Boyun çapı ölçümü:

Tüm hastaların pCT ve CBCT görüntüleri üzerinden boyun çapı ölçümü yapıldı. Şekil 3.10'da görüldüğü gibi C2 ve C4 vertebra korpusunun ortasında masa düzlemine paralel ölçümler yapıldı. Değerlendirme için ortalamaları alındı.



Şekil 3.10. Boyun çapı ölçümü (a) Frontal görünümü (b) Lateral görünümü

Parotis hacmi ölçümü:

Tüm hastaların pCT ve CBCT görüntüleri üzerinden parotis hacim ölçümü yapıldı. pCT üzerine çizilen parotis hacimleri Eclipse'te ölçülmüştür. Haftalık çekilen CBCT'ler Velocity'e aktararak ACTOR gezginiyle pCT üzerinde çizilen konturlar CBCT'ye DIR ile aktarıldı. Kontrol edilerek parotis hacim ölçümleri yapıldı.

3.2.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veri analizi için Windows SPSS istatistik v20 (IBM, Chicago, IL) yazılımı kullanıldı. Çalışmamızda, Bağımlı T-testi, Bland-Altman grafikler ve Tekrarlı Ölçümler Anova testi kullanıldı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. pCT – CBCT görüntülerinden yapılan planların değerlendirilmesi

Çalışmamızda P_{CBCT} , P_{CBCT}^* , P_{sCT} planları P_{pCT} planına göre arasındaki doz farkları değerlendirildi. Değerlendirme DVH değerlendirmesi ve Gamma analizi olarak iki kısımdan gerçekleştirildi. DVH parametreleri olarak, D_{max} (maksimum doz), D_{mean} (ortalama doz), $D\%99$ (hacmin %99'unun aldığı doz), $D\%98$ (hacmin %98'inin aldığı doz), $D\%95$ (hacmin %95'inin aldığı doz) tanımlanmıştır. Doz farkları gösterimi $\Delta P_{CBCT} = P_{pCT} - P_{CBCT}$, $\Delta P_{CBCT}^* = P_{pCT} - P_{CBCT}^*$, $\Delta P_{sCT} = P_{pCT} - P_{sCT}$ dir.

4.1.1. DVH değerlendirilmesi

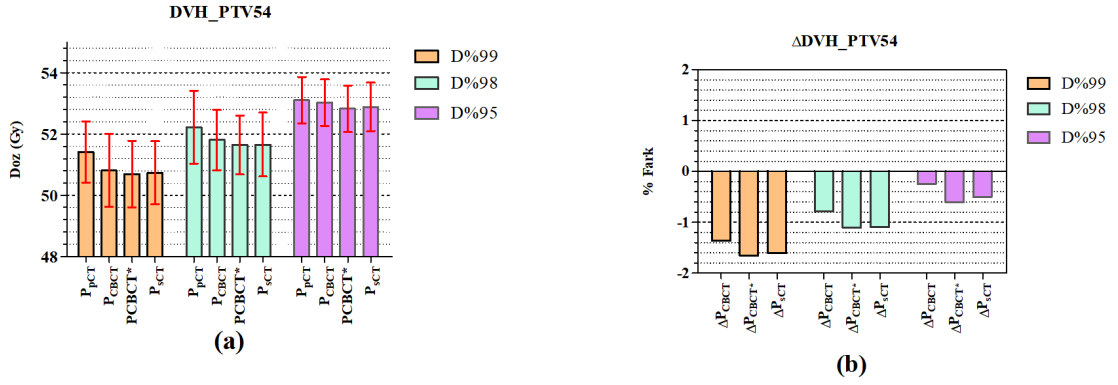
P_{pCT} , P_{CBCT} , P_{CBCT}^* , P_{sCT} planlarının DVH analizleri değerlendirildi. Değerlendirmede PTV54, PTV60, PTV70 hedef hacimlerin DVH parametreleri olan $D\%99$, $D\%98$, $D\%95$ dozları, spinal kordun D_{max} , sol ve sağ parotisin D_{mean} incelendi. Tüm planların DVH analizleri Tablo 4.1'de verilmektedir. Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4 'de, sırasıyla PTV54, PTV60, PTV70 ve OAR'lar farklı planlar açısından değerlendirmesi ve doz farkları verilmiştir.

Tablo 4.1. P_{pCT} , P_{CBCT} , P_{CBCT}^* , P_{sCT} planlarının DVH analizlerinin ortalama değerleri

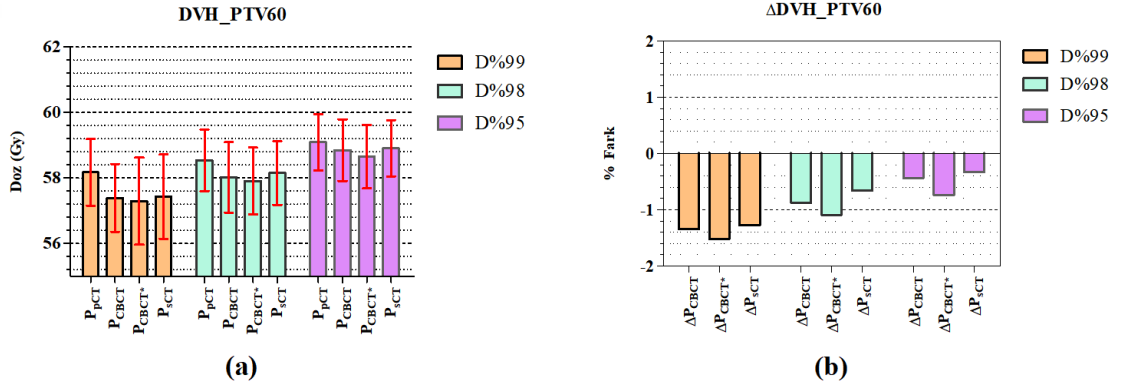
PTV / OAR	DVH parametre	P_{pCT} (Gy) (1)	P_{CBCT} (Gy) (2)	P_{CBCT}^* (Gy) (3)	P_{sCT} (Gy) (4)	p- değeri (1)-(2)	p- değeri (1)-(3)	p- değeri (1)-(4)
PTV54	$D\%99$	51,41±1,00	50,81±1,19	50,69±1,09	50,73±1,03	0,002	<0,001	<0,001
	$D\%98$	52,05±0,65	51,80±0,98	51,64±0,96	51,65±1,04	0,040	<0,001	<0,001
	$D\%95$	52,86±0,65	53,02±0,76	52,82±0,76	52,88±0,79	0,200	<0,001	0,002
PTV60	$D\%99$	58,17±1,02	57,39±1,036	57,29±1,33	57,43±1,29	0,010	<0,001	<0,001
	$D\%98$	58,55±0,44	58,02±1,08	57,91±1,02	58,15±0,97	0,010	<0,001	<0,001
	$D\%95$	59,06±0,48	58,85±0,94	58,65±0,97	58,90±0,86	0,090	<0,001	0,007
PTV70	$D\%99$	68,59±0,58	68,18±0,91	68,15±0,72	68,00±0,84	0,036	0,001	<0,001
	$D\%98$	68,83±0,51	68,67±0,72	68,55±0,14	68,46±0,68	0,099	0,003	0,001
	$D\%95$	69,24±0,38	69,29±0,60	69,15±0,52	69,02±0,70	0,394	0,016	0,018
Spinal kord	D_{max}	37,07±1,56	37,16±2,05	37,13±2,01	37,15±2,00	0,187	0,248	0,051
Sol parotis	D_{mean}	21,97±1,57	21,82±2,02	21,81±1,84	21,91±1,74	0,524	0,458	0,674
Sağ parotis	D_{mean}	22,31±1,51	22,22±2,20	22,18±2,08	22,01±1,64	0,247	0,259	0,405

±; standart sapma

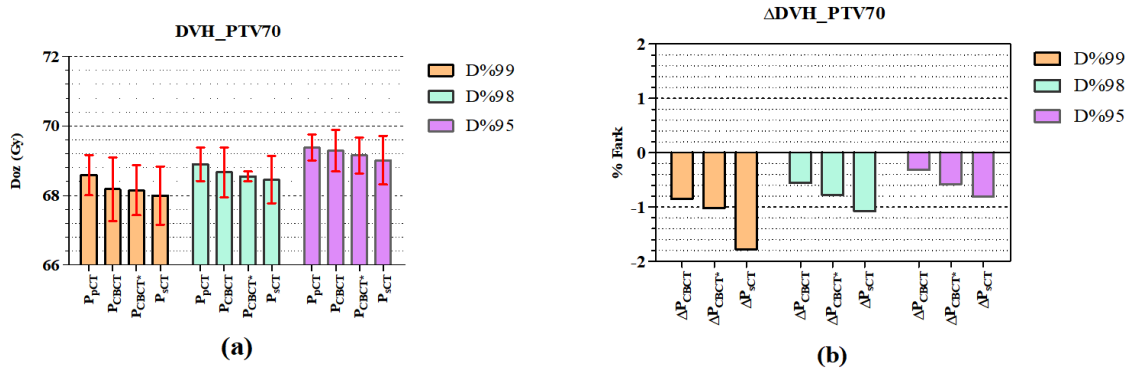
p<0,05 ; istatistiksel olarak anlamlı



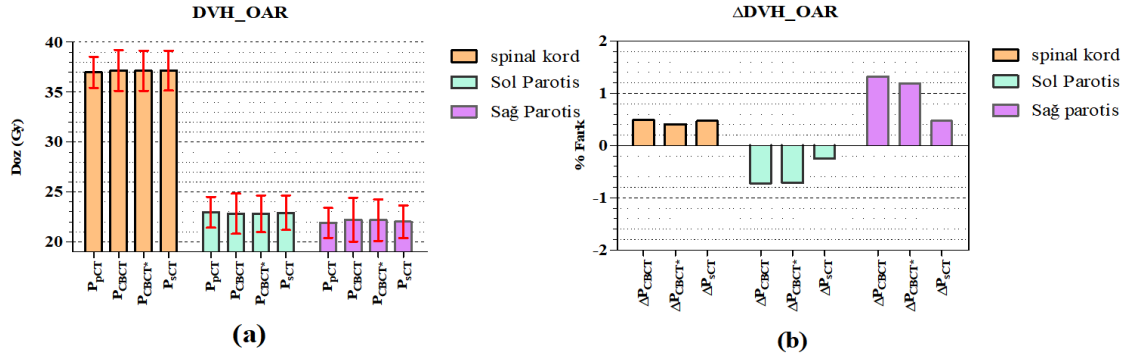
Şekil 4.1 (a) P_{pCT} , P_{CBCT} , P_{CBCT^*} , P_{sCT} planlarında PTV54 hedef hacminin DVH parametreleri açısından değerlendirilmesi, (b) PTV54 hedef hacminin DVH parametreleri ile değerlendirilmesinde P_{CBCT} , P_{CBCT^*} , P_{sCT} planlarının P_{pCT} planı ile arasındaki % farkları



Şekil 4.2 (a) P_{pCT} , P_{CBCT} , P_{CBCT^*} , P_{sCT} planlarında PTV60 hedef hacminin DVH parametreleri açısından değerlendirilmesi, (b) PTV60 hedef hacminin DVH parametreleri ile değerlendirilmesinde P_{CBCT} , P_{CBCT^*} , P_{sCT} planlarının P_{pCT} planı ile arasındaki % farkları



Şekil 4.3 (a) P_{pCT} , P_{CBCT} , P_{CBCT^*} , P_{sCT} planlarında PTV70 hedef hacminin DVH parametreleri açısından değerlendirilmesi, (b) PTV70 hedef hacminin DVH parametreleri ile değerlendirilmesinde P_{CBCT} , P_{CBCT^*} , P_{sCT} planlarının P_{pCT} planı ile arasındaki % farkları



Şekil 4.4(a) P_{pCT}, P_{CBCT}, P_{CBCT*}, P_{sCT} planlarında risk altındaki organların DVH parametreleri açısından değerlendirilmesi, (b) Risk altındaki organların DVH parametreleri ile değerlendirilmesinde P_{CBCT}, P_{CBCT*}, P_{sCT} planlarının P_{pCT} planı ile arasındaki % farkları

DVH değerlendirmesinde tablo ve şekiller incelendiğinde üç planın P_{pCT} ile arasındaki en büyük fark% $\pm 1,8$ arasındadır. Üç planın P_{pCT} ile arasındaki hedef hacimler açısından farklılıklar göstermektedir. PTV54 için P_{CBCT} % fark küçük değerde iken, PTV60 için P_{sCT} % fark en küçük değerde iken, PTV70 için ise P_{CBCT} %fark en küçük değerde olduğu görülmektedir. Sağ ve sol parotisler için P_{pCT} ile doz farkının küçük değerde olduğu plan P_{sCT}'tir. Ayrıca sol ve sağ parotislerde X-ekseninin farklı bölgelerinde yer alan doz farklılıkları göze çarpmaktadır.

4.1.2. Gamma analiz ile değerlendirme

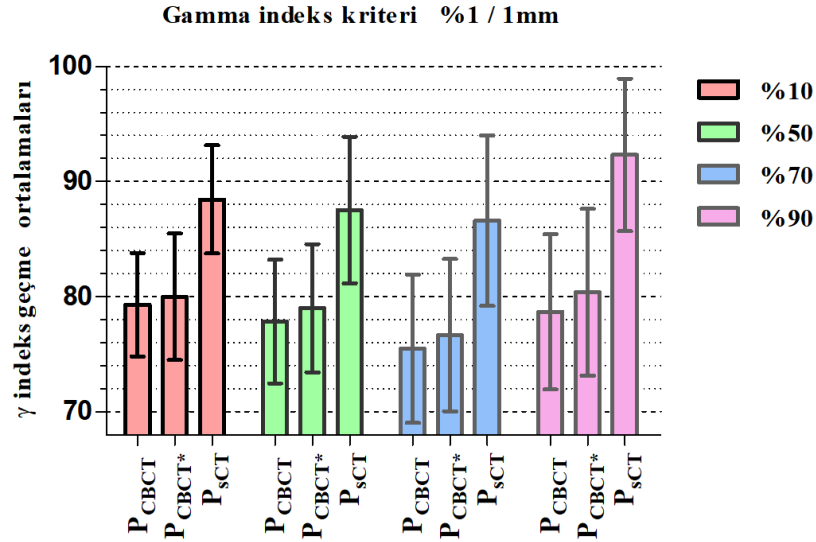
Elde edilen P_{CBCT}, P_{CBCT*}, P_{sCT} planları P_{pCT} planı ile uyumu gamma analiz yöntemi ile kontrol edildi. Gamma index kriterleri, %1/1mm, %2/1mm, %3/1mm tanımlanırken eşik değerler %10, %50, %70, %90'dır. Planlarda, hastanın cild yüzeyinde ve FOV sınırlarındaki başarısız pikselleri çıkarmak için eşik değerler tekniği kullanıldı. Tüm gamma analiz sonuçları Tablo 4.2'de verilmektedir. Planların 1/1mm, 2/1mm, 3/1mm γ index kriterlerinin farklı eşik değerleri ile değerlendirilmesinde sırasıyla Şekil 4.5'te, Şekil 4.6'da ve Şekil 4.7'de verilmektedir.

Tablo 4.2 P_{CBCT} , P_{CBCT}^* , P_{SCT} planları P_{pCT} planı ile uyumu gamma analiz yöntemi sonuçları

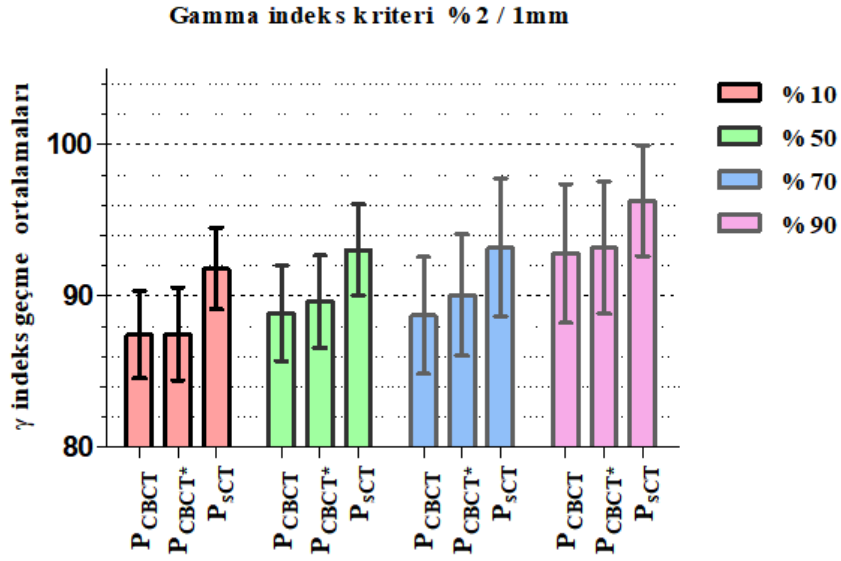
γ index kriterleri	Eşik değeri	P_{CBCT} γ geçme oranı (%) (1)	P_{CBCT}^* γ geçme oranı (%) (2)	P_{SCT} γ geçme oranı (%) (3)	p değeri (1) - (2)	p değeri (2)-(3)	p değeri (3) - (1)
%1/1mm	%10	79,30±4,49	80,00±5,49	88,45±4,70	0,223	<0,001	<0,001
	%50	77,84±5,37	79,00±5,57	87,54±6,37	0,007	<0,001	<0,001
	%70	75,48±6,45	76,66±6,62	86,61±7,40	0,014	<0,001	<0,001
	%90	78,68±6,74	80,38±7,25	92,33±6,63	0,097	<0,001	<0,001
%2/1mm	%10	87,45±2,90	87,52±3,07	91,82±2,71	0,552	<0,001	<0,001
	%50	88,89±3,16	89,64±3,05	93,05±3,02	0,004	<0,001	<0,001
	%70	88,73±3,86	90,08±4,01	93,21±4,58	0,021	0,012	0,002
	%90	92,83±4,59	93,21±4,36	96,33±3,67	0,290	0,007	0,008
%3/1mm	%10	90,55±2,46	90,48±2,50	93,00±2,24	0,259	<0,001	<0,001
	%50	92,61±2,39	92,79±2,39	94,79±2,27	0,006	<0,001	<0,001
	%70	93,42±2,63	93,95±2,41	95,77±2,55	0,092	0,002	<0,001
	%90	96,59±3,32	96,74±3,10	98,06±2,46	0,241	0,067	0,053

±; standart sapma

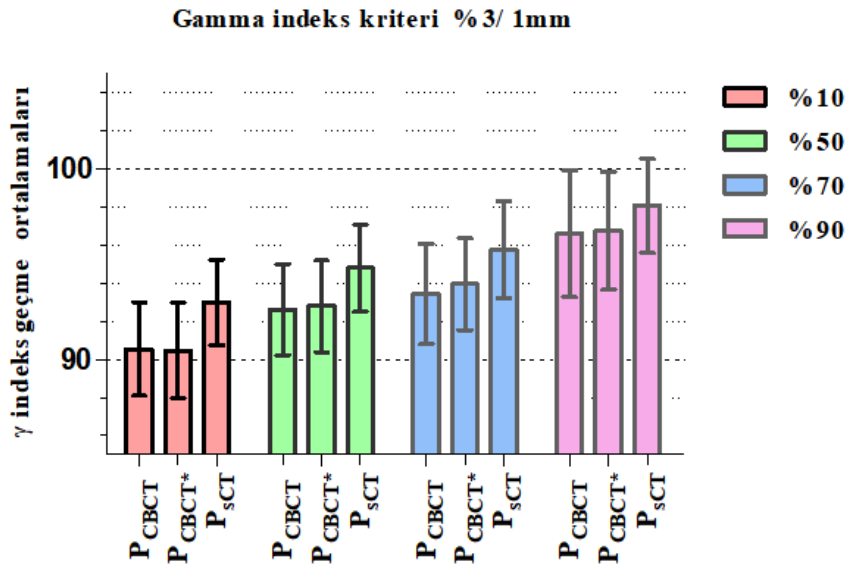
p<0,05 ; istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.5. P_{CBCT} , P_{CBCT}^* , P_{SCT} planlarının P_{pCT} planı ile %1/1mm γ index kriterleri ve farklı eşik değerlerinde gamma analizinden geçme ortalamaları



Şekil 4.6. P_{CBCT}, P_{CBCT*}, P_{SCT} planlarının P_{PCT} planı ile %2/1mm gamma indeks kriteri ve farklı eşik değerlerinde gamma analizinden geçme ortalamaları



Şekil 4.7. P_{CBCT}, P_{CBCT*}, P_{SCT} planlarının P_{PCT} planı ile %3/1mm gamma indeks kriteri ve farklı eşik değerlerinde gamma analizinden geçme ortalamaları

Gamma analiz değerlendirmesinde Tablo 4.2 ve Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7’de görüldüğü gibi tüm γ indeks kriterleri ve tüm eşik değerlerine göre γ indeks geçme oranı en büyük olan P_{SCT} planıdır. P_{CBCT*} planı tüm γ indeks kriterleri ve tüm eşiklerine göre P_{SCT} planı P_{PCT} ile ikinci en uyumlu planıdır.

4.2. pCT – CBCT görüntüler hacimsel verilerin değerlendirilmesi

4.2.1. Boyun çapı ölçümü

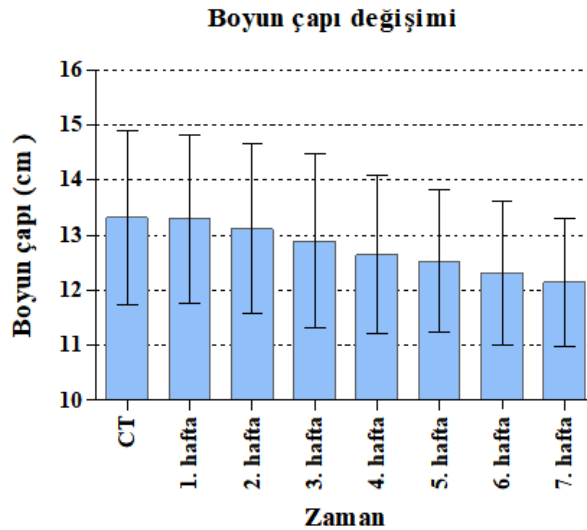
Tedaviye bağlı olarak hastaların dış konturlarındaki değişimleri servikal C2 ve servikal C4 seviyesinde hasta kontur çaplarının ölçülerek ortalaması alınmasıyla elde edildi. Boyun çapının santimetre cinsinde ortalama değerleri pCT görüntü alımı ve her haftalık CBCT görüntü alımı dikkate alınacak şekilde Tablo 4.3'te gösterilmektedir. Bu değerlerin istatistik olarak karşılaştırması verilmektedir. Şekil 4.8'te pCT ve haftalık CBCT'te ölçülen boyun çapı değişim grafiği görülmektedir.

Tablo 4.3. Hastaların pCT ve CBCT üzerinde yapılan boyun çapı ölçüm sonuçlarının ortalaması

Sıra	Hafta	Boyun çapı (cm)	Karşılaştırma	p değeri
(1)	pCT	13,32±1,58		
(2)	1.Hafta	13,30±1,53	(1)-(2)	0,809
(3)	2.hafta	13,12±1,53	(2)-(3)	0,006
(4)	3.Hafta	12,90±1,58	(3)-(4)	0,006
(5)	4.Hafta	12,65±1,43	(4)-(5)	0,011
(6)	5. Hafta	12,53±1,29	(5)-(6)	0,069
(7)	6 .Hafta	12,31±1,31	(6)-(7)	0,005
(8)	7. Hafta	12,14±1,16	(7)-(8)	0,012

±; standart sapma

p<0,05 ; istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.8 Hastaların pCT ve CBCT üzerinde yapılan boyun çapı ölçüm sonuçlarının ortalaması

Tablo 4.3 ve Şekil 4.8 incelendiğinde tedavi süreci boyunca boyun çapında bir azalma dikkat çekmektedir. Tedavi sonunda ortalama boyun çapı değişimi $1,18 \pm 0,65$ cm olarak bulunmuştur.

4.2.2. Parotis hacmi ölçümü

Tanımlanan sol ve sağ parotis hacimlerinin santimetreküp cinsinden ortalama değerleri hastaların pCT ve haftalık CBCT görüntüleri (konturlar pCT’den DIR ile CBCT’ye) üzerinden ölçülerek sol parotis hacim değişimi sonuçları Tablo 4.4’te, sağ parotis hacim sonuçları Tablo 4.5’de gösterilmektedir. Bu değerlerin istatistik olarak karşılaştırması verilmektedir. Şekil 4.9’da pCT ve haftalık CBCT’te ölçülen parotislerin hacim değişim grafiği görülmektedir.

Tablo 4.4. Hastaların pCT ve CBCT üzerinde yapılan sol parotis hacmi ölçüm sonuçlarının ortalaması

No	Ölçüm zamanı	Sol parotis hacmi (cm ³)		
(1)	CT	20,12±10,31	Karşılaştırma	p değeri
(2)	1.Hafta	19,58±10,34	(1)- (2)	0,048
(3)	2.hafta	19,14±10,24	(2)- (3)	0,103
(4)	3.Hafta	18,40±9,77	(3)- (4)	0,029
(5)	4.Hafta	17,34±8,90	(4)- (5)	0,001
(6)	5. Hafta	17,43±8,59	(5)-(6)	0,792
(7)	6 .Hafta	16,80±8,09	(6)-(7)	0,045
(8)	7. Hafta	16,62±8,31	(7)-(8)	0,687

±; standart sapma

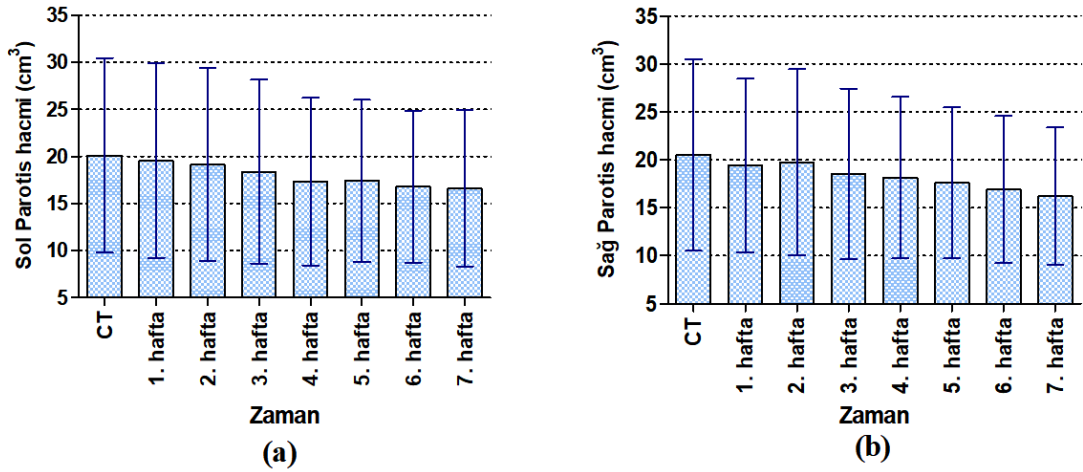
p<0,05 ; istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.5. Hastaların pCT ve CBCT üzerinde yapılan sağ parotis hacmi ölçüm sonuçlarının ortalaması

No	Ölçüm zamanı	Sağ parotis hacmi (cm ³)		
(1)	CT	20,52±10,00	Karşılaştırma	p değeri
(2)	1.Hafta	19,41±9,05	(1)- (2)	0,004
(3)	2.hafta	19,76±9,69	(2)- (3)	0,235
(4)	3.Hafta	18,51±8,91	(3)- (4)	0,002
(5)	4.Hafta	18,16±8,44	(4)- (5)	0,489
(6)	5. Hafta	17,59±7,87	(5)- (6)	0,266
(7)	6 .Hafta	16,91±7,67	(6)- (7)	0,057
(8)	7. Hafta	16,22±7,16	(7)- (8)	0,124

±; standart sapma

p<0,05 ; istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.9. Hastaların pCT ve CBCT üzerinde yapılan parotis hacim ölçüm sonuçlarının ortalaması (a) sol parotis (b) sağ parotis

Tablo 4.4, Tablo 4.5 ve Şekil 4.9’da incelendiğinde tedavi süreci boyunca hem sağ parotis hem de sol parotis hacminde azalma görülmektedir.

4.3. Hastaların CBCT’leri üzerinden Doz birikimi

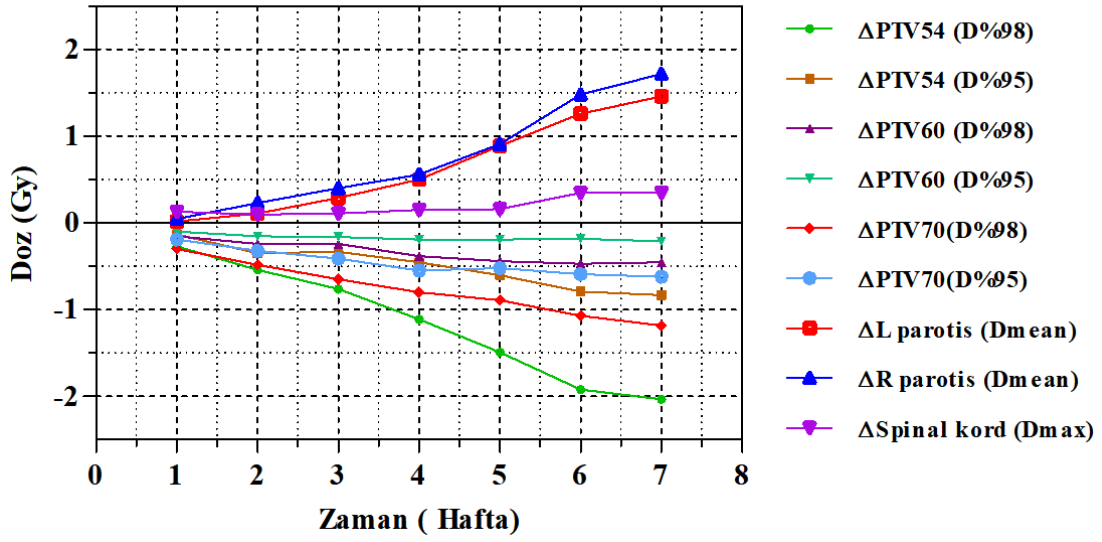
Hastalar pCT görüntüleri üzerinden yapılan planlar ile tedavilerini alırken gelişen anatomik değişikliklerin hasta dozimetrisine etkisini izlemek için hasta CBCT’leri üzerinden doz birikimi yapıldı. Planlanan doz ve doz birikiminin verilen doz (İlk hafta, ilk iki hafta, ilk üç hafta, ..., tüm tedavi için) hedef hacimler ($D\%98$, $D\%95$), spinal kordun (D_{max}), sağ ve sol parotisin (D_{mean}) aldıkları dozlar Tablo 4.6’da gösterilmektedir. Bu değerlerin istatistik olarak karşılaştırılması verilmektedir. Planlanan doz ve verilen dozun arasında oluşan doz farkının Gy cinsinden zamana bağlı değişimini hedef hacimler ve risk altındaki organlar için Şekil 4.10’de, PTV54 için Şekil 4.11’de, PTV60 için Şekil 4.12, PTV70 için Şekil 4.13 ve risk altındaki organlar için Şekil 4.14’te verilmektedir.

Tablo 4.6 P_{pCT} ve P_{sCT^{dztkp}} planların belirli zaman aralıklarıyla karşılaştırılması.

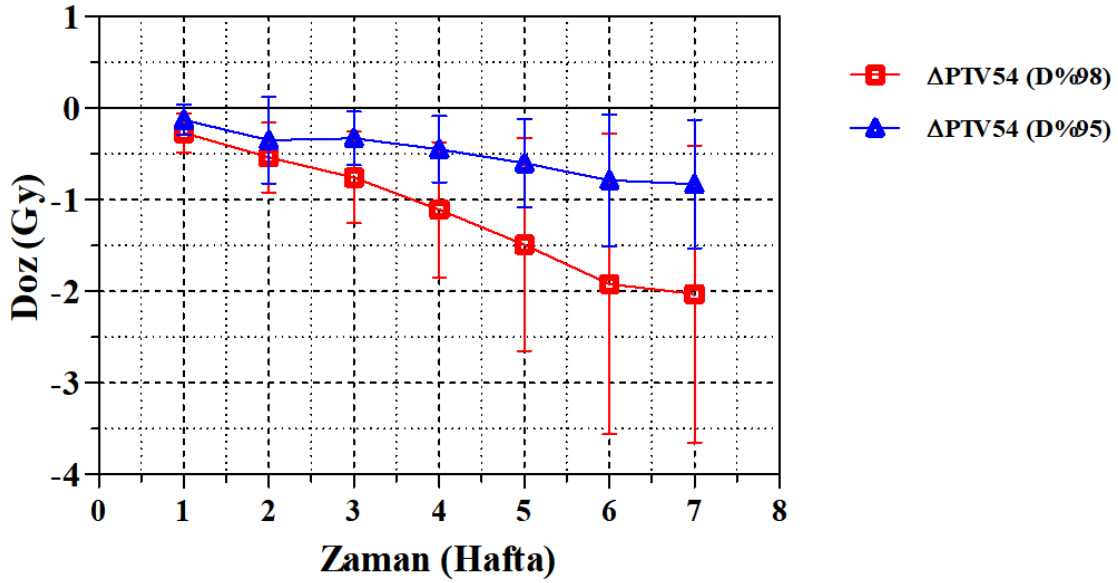
PTV / OAR	Metrik	Toplam Tedavi (TH _{toplam})			İlk 1 Hafta (TH ₁)		
		P _{pCT} Dozu (Gy)	P _{sCT^{dztkp}} Dozu (Gy)	p değeri	P _{pCT} Dozu (Gy)	P _{sCT^{dztkp}} Dozu (Gy)	p değeri
PTV 54	D%98	52,05±0,65	50,03±1,72	<0,001	7,81±0,17	7,54±0,23	<0,001
	D%95	52,86±0,65	52,03±1,07	<0,001	7,93±0,15	7,80±0,23	0,002
PTV 60	D%98	58,55±0,44	58,10±0,75	0,010	8,77±0,16	8,63±0,20	<0,001
	D%95	59,06±0,48	58,84±0,66	0,027	8,86±0,15	8,75±0,28	0,053
PTV 70	D%98	68,83±0,51	67,65±1,00	<0,001	10,32±0,19	10,03±0,26	<0,001
	D%95	69,24±0,38	68,61±0,88	0,040	10,39±0,18	10,20±0,23	<0,001
Sol parotis	Dmean	22,36±1,54	23,82±1,94	<0,001	3,36±0,25	3,38±0,28	0,706
Sag parotis	Dmean	22,31±1,51	24,03±2,53	<0,001	3,34±0,24	3,39±0,32	0,379
Spinal kord	Dmax	37,07±1,56	37,42±1,69	0,030	5,56±0,27	5,68±0,34	0,019
PTV / OAR	Metrik	İlk 2 Hafta (TH ₂)			İlk 3 Hafta (TH ₃)		
		P _{pCT} Dozu (Gy)	P _{sCT^{dztkp}} Dozu (Gy)	p değeri	P _{pCT} Dozu (Gy)	P _{sCT^{dztkp}} Dozu (Gy)	p değeri
PTV 54	D%98	15,61±0,33	15,07±0,44	<0,001	23,42±0,50	22,66±0,62	<0,001
	D%95	15,95±0,45	15,60±0,41	0,003	23,78±0,45	23,45±0,55	<0,001
PTV 60	D%98	17,58±0,32	17,33±0,32	<0,001	26,34±0,46	26,11±0,48	<0,001
	D%95	17,70±0,28	17,56±0,41	0,017	26,57±0,45	26,41±0,55	0,027
PTV 70	D%98	20,64±0,39	20,16±0,48	<0,001	30,97±0,59	30,32±0,67	<0,001
	D%95	20,77±0,35	20,45±0,43	<0,001	31,14±0,53	30,74±0,61	<0,001
Sol parotis	Dmean	6,71±0,49	6,82±0,46	0,238	10,06±0,73	10,35±0,84	0,044
Sag parotis	Dmean	6,69±0,50	6,92±0,68	0,072	10,04±0,75	10,44±1,13	0,060
Spinal kord	Dmax	11,15±0,55	11,25±0,60	0,103	16,69±0,80	16,80±0,85	0,055
PTV / OAR	Metrik	İlk 4 Hafta (TH ₄)			İlk 5 Hafta (TH ₅)		
		P _{pCT} Dozu (Gy)	P _{sCT^{dztkp}} Dozu (Gy)	p değeri	P _{pCT} Dozu (Gy)	P _{sCT^{dztkp}} Dozu (Gy)	p değeri
PTV 54	D%98	31,27±0,76	30,17±0,82	<0,001	39,07±0,86	37,58±1,18	<0,001
	D%95	31,71±0,60	31,26±0,70	<0,001	39,64±0,75	39,03±0,85	<0,001
PTV 60	D%98	35,12±0,61	34,74±0,54	<0,001	43,90±0,77	43,46±0,64	<0,001
	D%95	35,42±0,60	35,23±0,65	0,020	44,28±0,75	44,09±0,73	0,017
PTV 70	D%98	41,28±0,77	40,48±0,92	<0,001	51,60±0,97	50,71±1,16	<0,001
	D%95	41,54±0,71	40,99±0,79	<0,001	51,92±0,88	51,40±1,03	0,002
Sol parotis	Dmean	13,41±0,98	13,91±1,18	0,016	16,77±1,22	17,65±1,41	<0,001
Sag parotis	Dmean	13,39±1,00	13,95±1,55	0,041	10,04±0,75	10,44±1,13	0,060
Spinal kord	Dmax	22,25±1,07	22,39±1,15	0,034	16,69±0,80	16,80±0,85	0,055
PTV / OAR	Metrik	İlk 6 Hafta (TH ₆)			İlk 7 Hafta (TH ₇)		
		P _{pCT} Dozu (Gy)	P _{sCT^{dztkp}} Dozu (Gy)	p değeri	P _{pCT} Dozu (Gy)	P _{sCT^{dztkp}} Dozu (Gy)	p değeri
PTV 54	D%98	48,57±2,85	46,65±2,55	<0,001	52,05±0,65	50,03±1,72	<0,001
	D%95	49,32±2,88	48,53±2,65	<0,001	52,86±0,65	52,03±1,07	<0,001
PTV 60	D%98	54,63±3,17	53,82±3,75	0,024	58,55±0,44	58,10±0,75	0,010
	D%95	55,10±3,21	54,63±3,67	0,119	59,06±0,48	58,84±0,66	0,027
PTV 70	D%98	64,21±3,77	63,13±3,54	<0,001	68,83±0,51	67,65±1,00	<0,001
	D%95	64,62±3,76	64,02±3,66	0,004	69,24±0,38	68,61±0,88	0,040
Sol parotis	Dmean	20,85±1,77	22,11±2,18	<0,001	22,36±1,54	23,82±1,94	<0,001
Sag parotis	Dmean	20,83±2,00	22,30±2,59	0,002	22,31±1,51	24,03±2,53	0,010
Spinal kord	Dmax	34,58±2,72	34,92±2,77	0,003	37,07±1,56	37,42±1,69	0,030

±; standart sapma

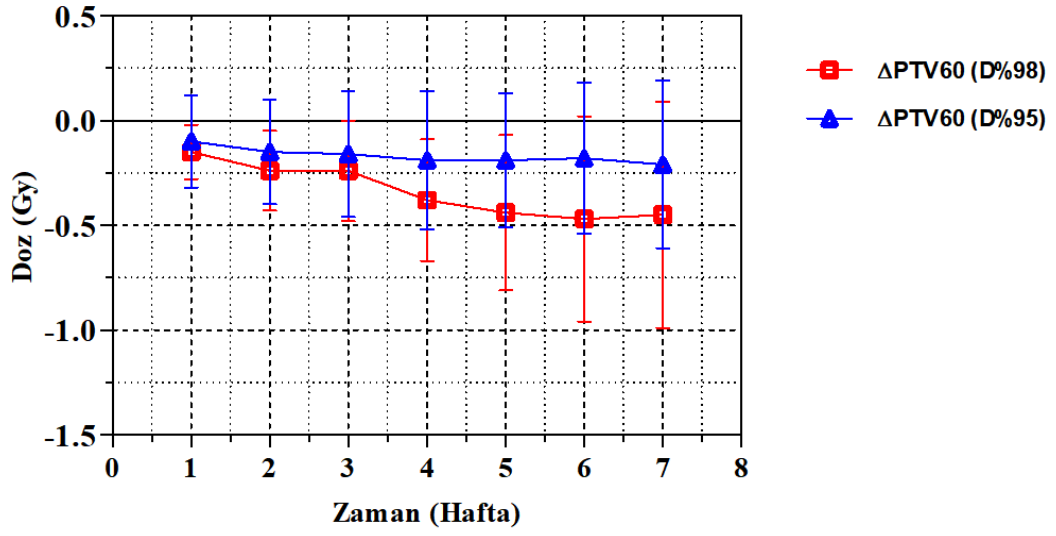
p<0,05 ; istatistiksel olarak anlamlı



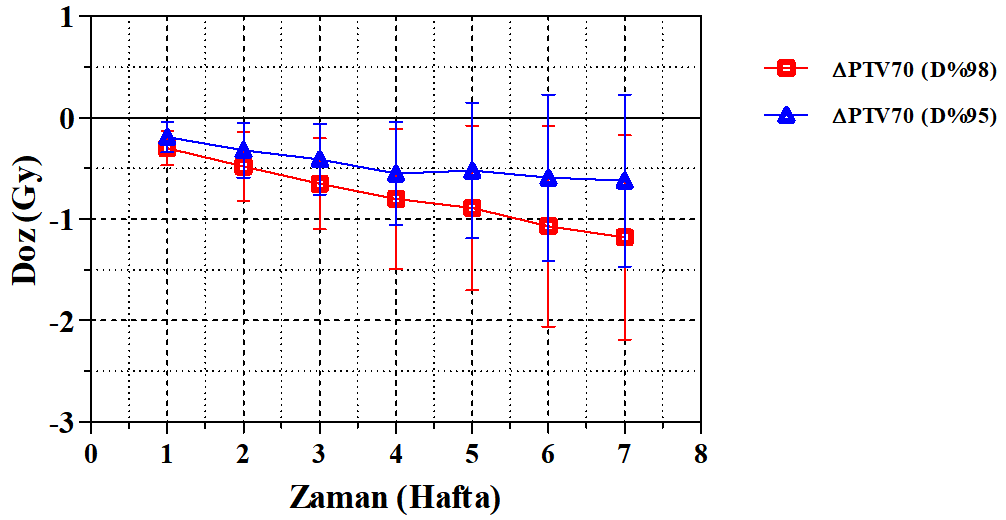
Şekil 4.10. Doz Takibinde Hedef hacim ve OAR'ların P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planlar arasındaki doz farkının Gy cinsinden zamana bağlı grafiği.



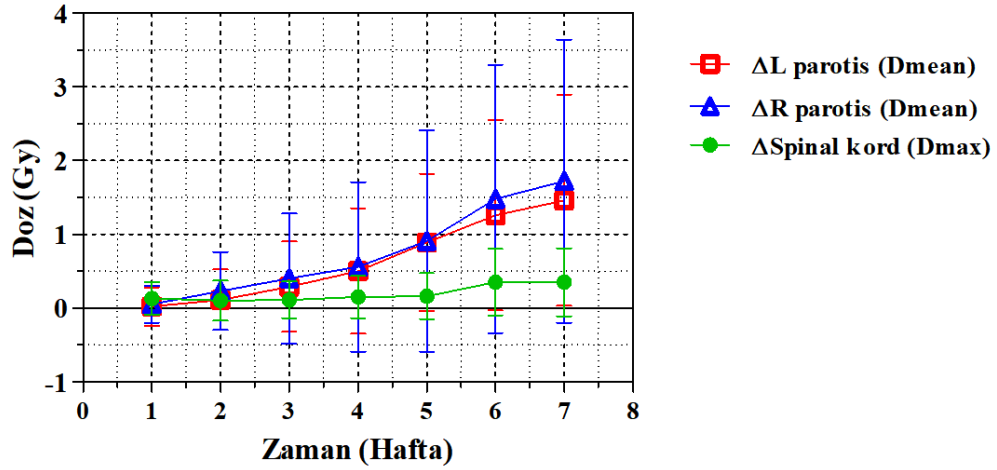
Şekil 4.11. Doz Takibinde PTV54 hedef hacminin P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planlar arasındaki doz farkının Gy cinsinden zamana bağlı grafiği.



Şekil 4.12. Doz Takibinde PTV60 hedef hacminin P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planlar arasındaki doz farkının Gy cinsinden zamana bağlı grafiği.



Şekil 4.13. Doz Takibinde PTV70 hedef hacminin P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planlar arasındaki doz farkının Gy cinsinden zamana bağlı grafiği.



Şekil 4.14. Doz Takibinde OAR'ların P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasındaki doz farkının Gy cinsinden zamana bağlı grafiği.

Şekil 4.10'da görüldüğü gibi hedef hacim ve risk altındaki organlarda planlanan doz ile verilen doz arasındaki doz farkı açıkça görülmektedir. Hedef hacimler X-eksenin altında ve haftalar geçtikçe doz farkı artarken, risk altındaki organlar X-ekseninin üstünde yer almakta ve zaman geçtikçe doz farkı artmaktadır. Zamana bağlı olarak bazı organların doz farklarının artış hızlarının değiştiği gözlenmektedir.

Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13'te grafiklerinde hedef hacimlerin DVH parametreleri olan D%98 ve D%95 incelendiği görülmektedir. Tüm grafiklerde D%98'de oluşan doz sapması D%95'e göre daha büyüktür.

Tablo 4.7 P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasında hedef organların D%99 DVH parametresine göre $\Delta D\%99 > 2$ Gy'i aşan hastaların sayısı ve doz sapmaları

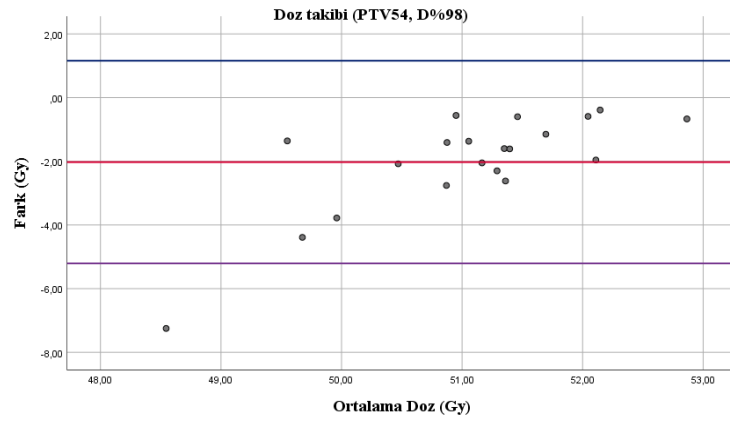
Hedef Hacimler	$\Delta D\%99$ doz sapmasının ortalaması (Gy)*				$\Delta D\%99 > 2$ Gy geçen hasta sayısı			
	3. hafta	4. hafta	5. hafta	Toplam tedavi	3. hafta	4. hafta	5. hafta	Toplam tedavi
PTV54	2,63±0,7	2,29±1,13	3,33±1,83	4,68±2,63	5	8	11	13
PTV60	0	2,22	2,77±0,94	3,64±1,85	0	1	2	4
PTV70	0	2,77	2,45±0,57	2,71±0,57	0	1	3	7

±; standart sapma

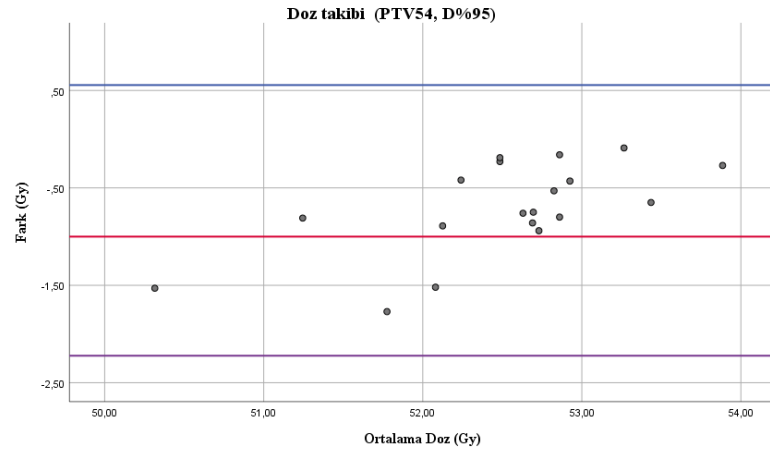
*Sadece hedef organların $\Delta D\%99 > 2$ Gy 'i geçen hastalar dahil edildi ve doz sapması için ortalama hesaplandı.

ART’de anatomik değişiklerden kaynaklanan dozimetrik farklar meydana gelir. Bu durumun etkilerinin sayısal olarak belirlenmesi ve anatomik eşik değerler ($\Delta D_{99} > 2\text{Gy}$) ile karşılaştırılması gerekir. Hedef hacimlerin D_{99} değerinin ve $\Delta D_{99} > 2\text{Gy}$ ’i geçen hedef hacim sayısının zamanla değişimi Tablo 4.7’de verilmiştir. Tabloda, $\Delta D_{99} > 2\text{Gy}$ ’yi geçen hedef hacim sayısı tedavi sonunda 20 hasta için PTV54, PTV60, PTV70 için sırasıyla 13, 4, 7 hastadır. Dördüncü haftada 20 hasta için PTV54, PTV60, PTV70 için sırasıyla 8, 1, 1 olarak bulunmuştur.

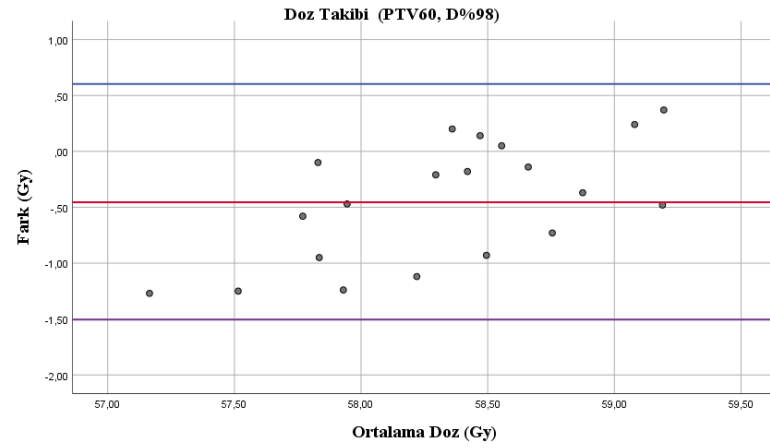
Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.19, Şekil 4.20 P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} ’yi karşılaştıran dozimetri ölçümlerinin uyumunu Bland-Altman grafiklerinde gösterilmektedir. Ayrıca P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları Bland-Altman grafikleri incelendiğinde genellikle değerlerin %95 güven aralığında kalmaktadır. Hedef hacimlerin doz sapmaların ortalama değerleri X-ekseninin (-) negatif kısmında yer alırken, risk altındaki organların D_{mean} X-ekseninin (+) pozitif kısmında yer almaktadır. Sol parotis D_{mean} doz sapması 1,46 Gy olup (-1,34 Gy ; 4,26 Gy) %95 güven aralığında, Sağ parotis D_{mean} doz sapması 1,72 Gy olup (-2,04 Gy ; 5,49 Gy) %95 güven aralığında yer almıştır.



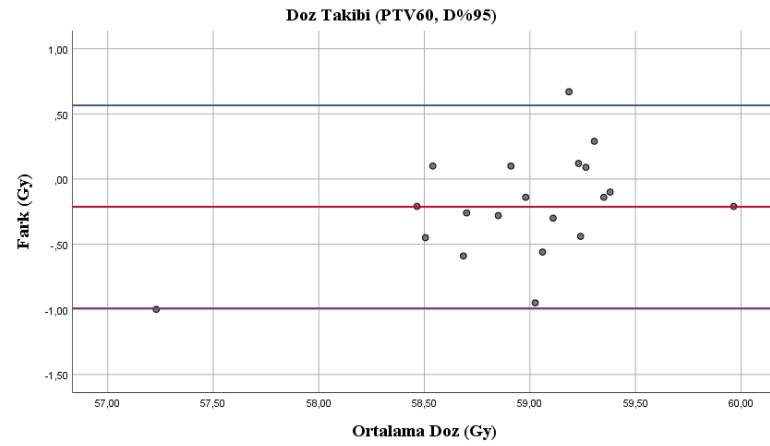
Şekil 4.15. Doz takibi için Bland-Altman grafiği; PTV54 için D_{98} ‘e göre, P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasındaki doz farkı.



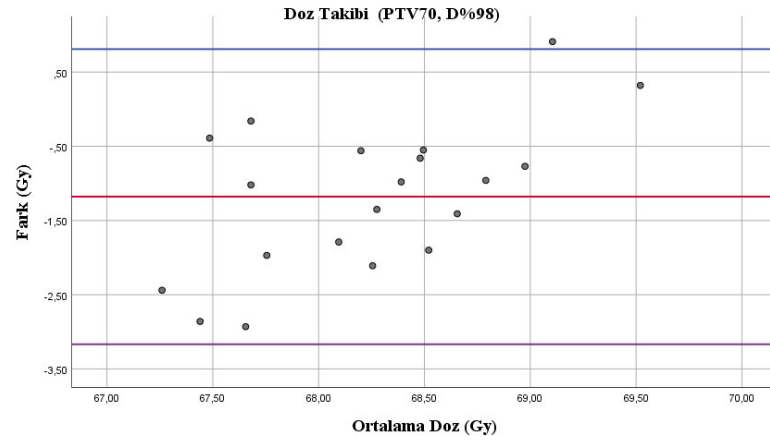
Şekil 4.16 Doz takibi için Bland-Altman grafiği; PTV54 için D%95 DVH parametresine göre, P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasındaki doz farkı.



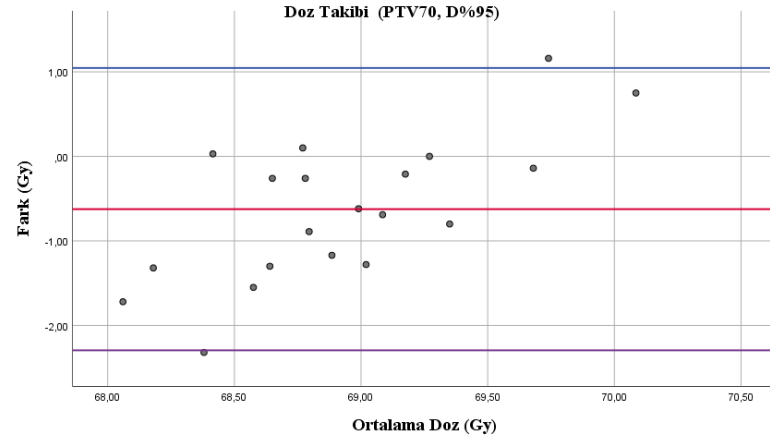
Şekil 4.17 Doz takibi için Bland-Altman grafiği; PTV60 için D%98'e göre, P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasındaki doz farkı.



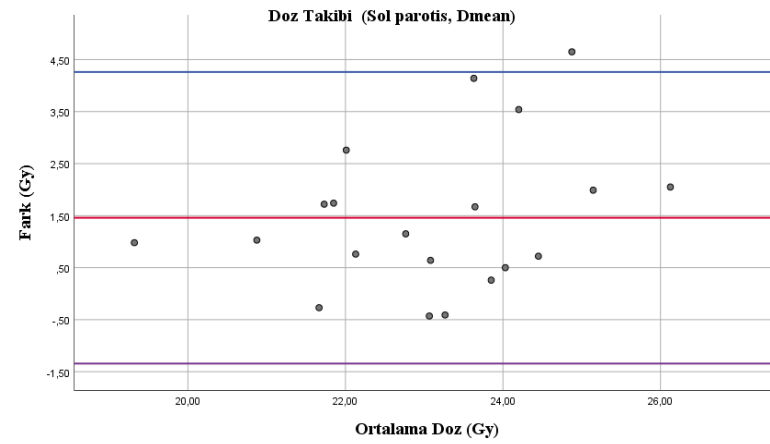
Şekil 4.18. Doz takibi için Bland-Altman grafiği; PTV60 için D%95'e göre, P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasındaki doz farkı.



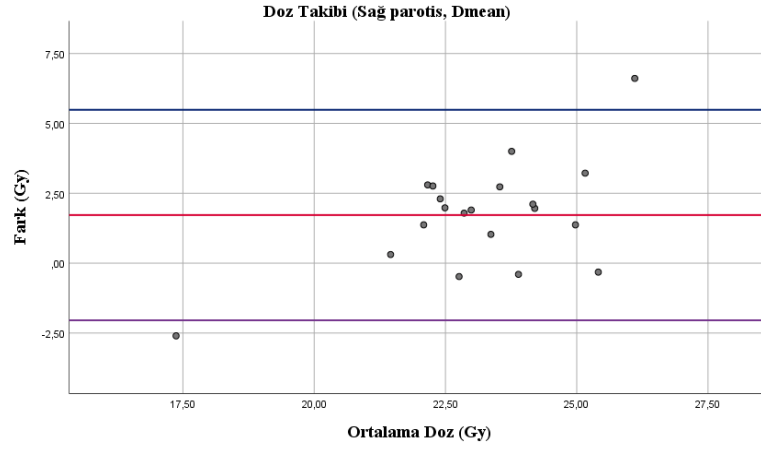
Şekil 4.19. Doz takibi için Bland-Altman grafiği; PTV70 için D%98'e göre, P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasındaki doz farkı.



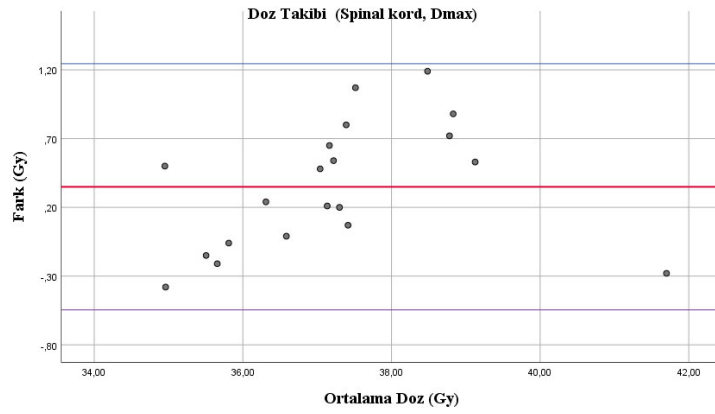
Şekil 4.20. Doz takibi için Bland-Altman grafiği; PTV70 için D%95'e göre, P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasındaki doz farkı.



Şekil 4.21. Doz takibi için Bland-Altman grafiği; Sol parotisin D_{mean} 'e göre, P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasındaki doz farkı.



Şekil 4.22. Doz takibi için Bland-Altman grafiği; Sağ parotisin D_{mean} 'e göre, P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasındaki doz farkı.



Şekil 4.23. Doz takibi için Bland-Altman grafiği; Spinal kordun D_{max} 'e göre, P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları arasındaki doz farkı.

5. TARTIŞMA

Baş-boyun kanserinde, cerrahinin ardından uygulanan radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu lokal kontrolü artırmaktadır. Bununla birlikte parotis bezleri ve yutma kaslarında dahil olmak üzere diğer bitişik sağlam dokular kserestomi ve disfaji gibi yan etkiler meydana gelmekte ve hayat kalitesi ciddi şekilde etkilenmektedir. Baş-boyun kanseri radyoterapi genellikle yedi haftaya varan günlük fraksiyonlar halinde verilir. Tedavi sürecinde tümörün küçülmesi, hastanın kilo kaybı, pozisyon değişiklikleri gelişir ve bu durum planlanmış dozdan dramatik bir şekilde sapmalara neler olabilir (57).

Baş-boyun kanseri radyoterapisinde risk altındaki organların sayısının oldukça fazla oluşu ve bunların hedef hacimler ile yakınlığı tedavilerini zorlaştırmaktadır. Bu OAR'ları korumak için yüksek doz gradyanları içeren IMRT ve VMAT gibi tekniklerin ürettiği komplike tedavi planları gerektirir. IMRT planlarındaki yüksek doz gradyanlar, konumsal hatalara ve anatomik değişikliklere karşı oldukça hassastır. Konumdan kaynaklanan küçük değişiklikler, hedef ve OAR'lerin dozunda büyük değişikliklere neden olabilir. Bu yüzden planlanan ve hastaya verilen doz dağılımları arasındaki sapmaların en aza indirilmesi gerekir. Tedavi doğruluğunu arttırmanın bir yolu geometrik hataları azaltmaktır (58, 59).

Bu sorunlara yönelik potansiyel çözümlerden biri, yumuşak dokuyu görüntülenmesine, günlük setup hatalarının düzeltilmesine ve hasta anatomik değişikliklerinin izlenmesine olanak tanıyan IGRT kullanılmasıdır. Bazı varyasyonların standart IGRT protokolleriyle düzeltilmesi zordur.

CBCT, günlük anatomik değişiklikleri gözlemlemek ve konumlandırma belirsizliğini azaltabilen ve sonuçları iyileştirebilen görüntü kılavuzluğunda radyoterapi tedavisi için kliniklerde rutin olarak uygulanmaktadır (60). CBCT'nin ana işlevi, pCT ile üç boyutlu eşleştirme yoluyla hasta konumlandırmasını iyileştirmek olmasına rağmen, ART'de CBCT'nin kullanımı ile doz verilmesi üzerindeki önemli anatomik varyasyonlarda başa çıkma potansiyeli vardır. Bu yüzden CBCT görüntülerinin planlamaya dahil edilmesini araştıran planlama pCT kalibrasyonu, CBCT kalibrasyonu, HU geçersiz kılma, deforme edilebilir görüntü kaydı ve doz deformasyon yöntemleri kullanılarak çeşitli çalışmalarla incelenmiştir (8).

CBCT tabanlı ART'nin, fan ışıklı CT kullanılarak yeniden taramaya kıyasla maliyet ve zaman verimliliği ve hastalara aşırı radyasyon dozunun önlenmesi açısından avantajları vardı (5). X ışınları vücudun geniş bir bölgesinden geçtiğinde ve dedektör geniş olduğundan, CBCT görüntüleri saçılma içerir. Saçılma miktarı görüntülenecek bölgenin boyutlarına ve CBCT görüntülerinin elde edilme parametrelerine bağlıdır (61, 62). CBCT tabanlı doz hesaplamasının doğruluğunun, kullanıldığı yöntemlerden bağımsız olarak görüntü kalitesine büyük ölçüde bağlıdır. Özellikle HU değerinin doğruluğu gerekmektedir (8).

Çoğu ART iş akışında, tedavi süreci sırasında çekilen CBCT üzerinden doz birikimi ile doz takibi yapılır ve gerektiğinde yeni bir CT alınarak yeni bir RT planı ile tedaviye devam edilir. ART'nin klinik rutinde geniş ölçekli uygulanması, teknik sınırlamalar ve gereksinimlerin sınırlı olması nedeniyle her zaman mümkün değildir.

Bu çalışmanın amacı, baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastaların pCT görüntüleri kullanılarak yapılan P_{pCT} tedavi planı, CBCT görüntüleri üzerinde aynı planlar ve farklı teknikler hesaplatılarak, planlar arasında farkların tespiti amaçlandı.

Çalışma öncesinde bazı hazırlıklar yapıldı. CBCT çekim protokolü belirlendi ve bu çekim protokolü ile birlikte TPS için CBCT kalibrasyonu yapıldı. Hatton ve ark. 2009 yılında yaptıkları çalışmada taranan nesnenin boyutunun ve yoğunluk bileşiminin HU yoğunluk tabloları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu, hastalara benzer çap ve uzunluktaki fantomların doğru HU-RED (rölatif elektron yoğunluğu) eğrileri türetebileceğini bildirmiştir (6). Shinde ark. 2022 yılında yaptıkları çalışmada, çalışmamıza benzer fantomu kullanıp, %20 kemik ve %50 kemik materyalleri lineerliği bozduğu için hariç tutarak benzer CBCT kalibrasyon eğrisi elde etmişlerdir (63). Negatif HU değerleri (düşük yoğunluklu doku) için CT ve CBCT kalibrasyon eğrileri iyi bir uyum içindeyken, pozitif HU değerleri için kalibrasyon eğrileri tedavi edilen bölgeden bağımsız olarak oldukça farklıdır (64). Bu öneriler doğrultusunda çalışmamız için baş-boyun anatomisine uygun fantom ile bölgeye özgü-CBCT kalibrasyon uygulaması yapılmıştır ve literatür ile uyumludur.

Standart CT kalibrasyonu için kullanılan fantomların boyutları yaklaşık 15 cm çapındadır. Bu CBCT ölçümleri için kullanıldığında, görüntüleme alanı fantomun boyutlarının ötesine uzanabilir ve dolayısıyla hasta CBCT edinimi sırasında ortaya çıkan saçılma katkısını olduğundan az tahmin edebilir. Bu dağılım eksikliği, fantom

boyutundan (çap ve derinlik) daha büyük nesneler/hastalar için doz hesaplamaları yapılırken dozimetrik yanlışlıklara neden olur.

Hatton ve ark. 2009 yılında, büyük çaplı bir fantomdan daha küçük bir nesneye bir kalibrasyon eğrisi uygularken iyonizasyon odası ölçümlerinden %22,0'a varan yüksek doz farkları ve daha büyük bir nesne için küçük bir fantomdan bir kalibrasyon eğrisi kullanıldığında %12,0'a varan düşük doz farklılıklarını bildirdiler. Bu, bölgeye-özü CBCT kalibrasyon yaklaşımdan, hastaya-özü kalibrasyon çözümün daha uygun olabileceğini önermişlerdir (6).

Richter ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmaya göre, CBCT doz hesaplama doğruluğu, fantom kalibrasyon eğriler yerine hastaya-özü CBCT kalibrasyon eğrileri kullanılarak referans dozdan farklar genellikle %2,0'den az olduğunu bildirmişlerdir (5). Ancak bu yaklaşımın genelleştirilemez ve otomasyon olmadan klinik olarak mümkün olamayacağı fikrine varmışlardır (50).

Çalışmamızda, baş-boyun kanseri hastalarının pCT görüntüleri üzerinde radyoterapi planı yapıldı. Tedavi setup'ı için ve haftalık CBCT görüntüleri alındı. Bu CBCT görüntüleri üzerine radyoterapi planı aktarılarak aynı MU ile standart CT kalibrasyon eğrisi ve CBCT kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplatıldı. Ayrıca deforme edilebilir eşleştirme için Velocity'e CT ve CBCT görüntüler gönderildi, CBCT'lerin dış konturuna pCT iç yapısı HU bilgisi deforme edilerek sentetik CT oluşturulmuş oldu. Eclipse'e gönderilen sCT üzerine aktarılan plan aynı MU ile CT kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplatıldı. Planların karşılaştırılmasında, DVH analizi ve Gamma analizi olmak üzere iki tür değerlendirme yapıldı.

DVH analizinde P_{CBCT} , P_{CBCT}^* , P_{sCT} planları P_{pCT} ile karşılaştırıldı. Tüm planlar arasında hedef hacimlerin DVH parametreleri açısından değerlendirildiğinde en yüksek dozlara sahip olan P_{pCT} planıdır. Ayrıca tüm hedef hacimler için sapma büyükten küçüğe sıralanırsa $D\%99$, $D\%98$, $D\%95$ olmaktadır. PTV54 için $D\%99$: %-1,66, $D\%98$: %-1,10, $D\%95$: %-0,61'dir.

P_{CBCT} , P_{CBCT}^* , P_{sCT} planlarının P_{pCT} ile arasındaki uyumu incelendiğinde hedef hacimler arasında farklılıklar gözlenmektedir. PTV54 hedef hacmi ΔP_{CBCT} sapma küçük değerlerde iken, PTV60 hedef hacminin en küçük sapmaya ait olan ΔP_{sCT} ve PTV70 hedef hacmi için ise ΔP_{CBCT} sapma küçük değerlerde olduğu görülmektedir. Hedef hacimlerin ΔP_{CBCT} $D\%95$ DVH parametresi hariç diğer tüm karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Risk altındaki organlar olan sağ parotis ve sol parotis için P_{pCT} planı ile en uyumlu plan P_{sCT} planı olup sapmanın en küçük olduğu değerlere sahiptir. Sol ve sağ parotislerde gözlenen doz sapmalarındaki farklılıklar, farklı hedef hacimlere olan yakınlıkları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. 20 hastanın 8'inde sol parotis sağ parotis'e göre daha yüksek doz alan hedef hacim komşuluğu vardır. Aynı hasta içinde sol parotis PTV60 ile komşu iken sağ parotis PTV54 ile komşuluğu vardır. Spinal kord, sağ parotis ve sol parotisler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Giacometti ve ark. 2019 yılında, pCT üzerinde yaptıkları planları CBCT üzerinde 4 farklı teknik ile hesaplatarak karşılaştırmışlardır. En iyi sonucu deforme edilebilir eşleştirme ve sonrasında HU geçersiz kılma tekniği ve bölgeye özgü CBCT kalibrasyon eğrilerinin kullanıldığı teknikler olarak bildirmişlerdir (8). Standart ve bölgeye özel CBCT kalibrasyon eğrisi tekniklerinin en zayıf uyumu sağladığı vurgulanmıştır. Nodal hedef hacimlerin %99'una verilen doz için daha büyük farklılıklar standart eğri, sahaya özgü CBCT kalibrasyon eğrisi, yoğunluk geçersiz kılma ve deforme edilebilir eşleştirme teknikleri için sırasıyla %5,4, %3,9, %3,2 ve %2,7 olarak gözlemlendiğini bildirdiler. Raporda nodal PTV hacimlerinde %5,4'e varan farklılıklar gözlemlendiği ve bu durumun PTV pozisyonundaki hasta cildine ne kadar yakınsa o kadar hataya sebep olduğu vurgulanmaktadır.

Elde edilen P_{CBCT} , P_{CBCT}^* , P_{sCT} planları P_{pCT} planı ile uyumu gamma analiz yöntemi ile kontrol edildi. Değerlendirme işleminde γ indeks kriterleri, %1/1mm, %2/1mm, %3/1mm tanımlanırken eşik değerleri %10, %50, %70, %90 olarak kabul edildi. Gamma analizinde P_{sCT} planı en büyük geçme oranına sahip olduğu görülmektedir. Diğer ikinci büyük geçme oranı P_{CBCT}^* planıdır. γ indeks kriteri %2/1mm ve %50 eşik değeriyle P_{CBCT} , P_{CBCT}^* , P_{sCT} planlarının gamma analizinden geçme oranı sırasıyla $88,89 \pm 3,16$, $89,64 \pm 3,05$, $93,05 \pm 3,02$ 'dir. Bu değerlendirmeler istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ayrıca γ indeks kriteri arttıkça, gamma analizinden geçme oranları artmakta ve standart sapma azalmaktadır. P_{sCT} planı için %50 eşik değeriyle γ indeks kriteri %1/1mm, %2/1mm, %3/1mm değerleriyle gamma analizinden geçme oranları sırasıyla $87,54 \pm 6,37$, $93,05 \pm 3,02$, $94,79 \pm 2,27$ 'dir. Değerlendirmeler istatistiksel olarak anlamlıdır. P_{CBCT} planının değerlendirmesinde tüm γ indeks kriterlerinde %90 eşik değerleri sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Giacometti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gamma analiz sonucunda baş ve boyun hastaları için DIR tekniğinde her eşik değerinde en iyi sonuçları verdiğini ve %2/0,1mm γ indeks kriteri ile %50 doz eşiğinde gözlemlenen ortalama geçme oranı %94,6-96,0 arasında olduğunu bildirmişlerdir (8). Çalışmamızla uyumludur.

Washio ve ark. 2021 yılında yaptıkları çalışmada, CBCT görüntüleri Feldkamp-Davis-Kress algoritmasına dayalı CBCT (FDK-CBCT) ve yinelemeli CBCT (iCBCT) algoritması ile baş boyun hastası planları %1/1 mm gamma geçiş oranı analiz ederek sonuçları değerlendirmişlerdir. Ortalama gamma geçiş oranı değerlendirildiğinde iCBCT'de FDK-CBCT'ye göre önemli ölçüde (Eclipse AAA: FDK-CBCT için %98,7, iCBCT için %99,4; Eclipse Acuros: FDK_CBCT için %96,8, iCBCT için %97,5) iyileşme olduğunu bulmuşlardır (65). Çalışmamızda Feldkamp-Davis-Kress algoritmasına dayalı CBCT (FDK-CBCT) kullanıldı. Cihazımız iCBCT algoritmasına sahip değildir.

Çalışmada, P_{CBCT} , P_{CBCT}^* , P_{sCT} planları P_{pCT} ile DVH değerlendirmesi ve gamma analiz sonuçlarına göre hastanın tedavi planı olan P_{pCT} ile en uyumlu ve en az doz sapmasına sahip planın sCT görüntüleri üzerinden planı yapılan P_{sCT} olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, DVH değerlendirmesinde sonuçların birbirine yakın olmasından dolayı ayırt edilmesi zor olsa da, gamma analiz sonucu açıkça P_{sCT} yönünden farkı ortaya koymaktadır.

Ahn ve ark. 2011 yılında, baş-boyun kanseri radyoterapisi alan hastaların tedavi süreçlerinde C4 vertebra seviyesinde boyun çapındaki azalma, kilo kaybı ve tedavi fraksiyon sayısı ile bir ilişki olduğunu öne sürmüştür (38). Barker ve ark. 2004 yılında, hastanın dış konturundaki değişim için C2 vertebra seviyesini referans alırken kilo kaybının medyan değerini %7,1 olarak bildirmişlerdir (15).

Çalışmamızda hastaların dış konturlarındaki değişimleri C2 vertebra ve C4 vertebra seviyesinde hasta kontur çaplarının ölçülerek ortalaması alınmasıyla elde edilmiştir. Boyun çapının ortalama değerleri pCT görüntü alımında $13,32 \pm 1,58$ cm ve son haftalık CBCT görüntü alımı üzerinden ölçümü yapıldığında $12,14 \pm 1,16$ cm değerine azalmaktadır. Tüm tedavi süresince boyun çapında gerçekleşen azalma $1,18 \pm 0,65$ cm (% -8,86)'dır. Hasta bazında değerlendirildiğinde hastanın boyun çapında en büyük azalma % -14,84 değerinde bir azalma olmuştur. Her hafta bir sonraki haftanın boyun çapı ile karşılaştırıldığında pCT-1.hafta ve 4. Hafta- 5. Hafta ölçüm değerleri hariç diğerlerinin ölçüm değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır. Her hafta bir

sonraki haftanın boyun çapı ile değerlendirildiğinde $\approx -\%1,9$ haftalık boyun çapında değişimler saptanmıştır. Bu değişimler 3. haftadan sonra belirgin hale gelmiştir.

Bhide ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmalarında parotis hacim değişikliğinin tedavinin başlangıcından itibaren 2. haftasında $\%15$ azaldığı, 4.haftada ise $\%31$ azaldığı bildirildiler (13).

TPS'e tanımlanan sol ve sağ parotis hacimlerinin santimetreküp cinsinden ortalama değerleri hastaların pCT ve haftalık CBCT görüntüleri (konturlar pCT'den DIR ile CBCT'ye aktarıldı.) üzerinden ölçüldü. pCT görüntü alımı sırasında ortalama sol parotis hacmi $20,12 \pm 10,31 \text{ cm}^3$ ve ortalama sağ parotis hacmi $20,52 \pm 10,00 \text{ cm}^3$ olarak ölçülürken son haftalık CBCT görüntü alımında yapılan ölçümde ortalama sol parotis hacmi $16,62 \pm 8,31 \text{ cm}^3$ ve ortalama sağ parotis hacmi $16,22 \pm 7,16 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü. Tüm tedavi sürecinde ortalama sol parotis hacmi $\% -14,40$ değişim gösterirken ortalama sağ parotis hacmi $\% -20,96$ değişim gösterdiği bulundu. Hasta bazında düşünüldüğünde sol parotis ve sağ parotiste yaşanan en büyük hacim değişimi sırasıyla $\% -37,53$ ve $\% -39,87$ olarak ölçüldü. Sol parotis hacmi düzenli bir azalış gösterirken 3. haftadan sonra bu artış ($\approx -\%3,5$) şiddetlenmektedir. Sağ parotis hacmi için zamana bağlı olarak azalmaktadır.

Çalışmamızda hastalar pCT görüntüleri üzerinden yapılan planlar ile tedavilerini alırken gelişen anatomik değişikliklerin hasta dozimetrisine etkisini izlemek için hasta CBCT'leri üzerinden doz birikimi ile doz takibi yapıldı. Hastaya verilen planın (P_{pCT}) dozu ve hastada biriken (P_{sCT}^{dztkp}) doz incelendiğinde, PTV54 D $\%98$ için (P_{pCT}) ve (P_{sCT}^{dztkp}) sırasıyla $52,05 \pm 0,65 \text{ Gy}$ ve $50,03 \pm 1,72 \text{ Gy}$ olup aralarındaki $\% -3,88$ olarak bulundu. Bu değer hedef hacimler arasındaki en yüksek değer olarak bulundu.

Risk altındaki organlardan sol parotisin dozu P_{pCT} planı için $22,36 \pm 1,54 \text{ Gy}$, tüm tedavi süresince P_{sCT}^{dztkp} planı için $23,82 \pm 1,94 \text{ Gy}$ olup aralarında $\% 6,53$ fark bulunurken, sağ parotisin dozu P_{pCT} planı için $22,31 \pm 1,51 \text{ Gy}$, tüm tedavi süresince P_{sCT}^{dztkp} planı için $24,03 \pm 2,53 \text{ Gy}$ olup aralarında $\% 7,71$ fark bulundu. Hasta bazında düşünüldüğünde en büyük doz sapmaları sol parotis ve sağ parotis sırasıyla $\% 20,6$ ve $\% 28,99$ olduğu bulundu.

Zhang ve ark. 2016 yılında, orofarigeal kanserli hastaların ART tedavisi üzerinde yaptığı çalışmada, parotis bezinin korunmasıyla ilgili olarak çok sayıda yeniden planlama stratejisinin dozimetrik faydasını araştırmışlar ve 1., 2. ve 5. haftalarda gerçekleştirilen üç yeniden planlama, lokal ilerlemiş orofaringeal karsinomda

parotis bezi dozunun 3,1 Gy kadar azaltılmasını mümkün kılan, aynı zamanda hedef hacmin kapsamasını biraz artırdığını bildirmişlerdir (66).

Surucu ve ark. 2016 yılında, baş-boyun kanserli hastaların ART tedavilerinde yaptıkları çalışmada ART kullanımı ile omuriliğe, beyin sapına, maksimum doz, ipsilaterale ve kontralateral parotise ortalama doz sırasıyla -%4,5, -%3,0, -%6,2 ve -%2,5'lik bir medyan azalma olduğunu bildirirken, medyan GTV ve boost PTV kapsama sırasıyla %0,8 ve %0,5 oranında iyileştiğini bildirmişlerdir (67).

ART'de anatomik değişikliklerden kaynaklanan dozimetrik farklar meydana gelir. Bu durumun etkilerinin sayısal olarak belirlenmesi ve dozimetrik eşik değerler ($\Delta D_{99} > 2\text{Gy}$) ile karşılaştırılması gerekir. $\Delta D_{99} > 2\text{Gy}$ 'yi geçen hedef hacim tedavi sonunda 20 hasta için PTV54, PTV60, PTV70 için sırasıyla 13, 4, 7 hastadır. Dördüncü haftada 20 hasta için PTV54, PTV60, PTV70 için sırasıyla 8, 1, 1 olarak bulundu. Ayrıca PTV54 doz sapması PTV70'e göre daha büyüktür ve literatür ile uyumludur. PTV54 hedef hacmi için Bland-Altman grafikleri incelendiğinde D_{98} doz sapmaları %2 civarında yoğunlaşmış iken, D_{95} doz sapmaları %0,5 civarındadır.

Hay ve ark. 2020 yılında, 20 baş boyun hastası ile yaptıkları çalışmada, tedavi süreci sırasındaki dozimetrik değişiklikleri değerlendirmek için planlama ve sentetik CT DVH değerlendirmişlerdir. DVH değerlendirmelerine göre, doz doğrulaması için rutin tekrarlanan pCT'leri ortadan kaldıracak ve böylece gerekli taramaların en uygun zaman noktasında elde edilmesiyle gereken pCT sayısında azalmaya yol açacağını vurgulamışlardır. Planlanan ve gözlemlenen dozlar arasında PTV'nin D_{95} 'inde -%1,8'lik bir azalma tespit ettiklerini ve bu azalma sCT planlarını oluştururken yaralandıkları kısa CBCT FOV'nin bir sonucu olarak yorumlamışlardır. Ayrıca pCT ile CBCT arasındaki 1 cm'yi aşan kontur farkları DIR'ın deformasyon sırasında yumuşak dokuyu tam olarak tanımlayamadığını ve bunun dozimetrik olarak doza minimal etkileri olduğunu sCT üzerinden yapılan planların Bland-Altman grafiklerine göre %95 güven aralığında çıktığı bildirilmişlerdir (68).

Çalışmamızda Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13 ve Şekil 4.14 grafiklerinde hedef hacim ve risk altındaki organlarda planlanan doz ile verilen doz arasındaki doz farkı açıkça görülmektedir. Hedef hacimler X-eksenin altında ve zaman geçtikçe doz farkı artarken, risk altındaki organlar X-ekseninin üstünde yer almakta ve zaman geçtikçe doz farkı artmaktadır. Zamana bağlı olarak bazı organların doz farklarının artış hızlarının değiştiği gözlenmektedir. Hedef hacimlerin DVH

parametreleri incelendiğinde D%98'de oluşan doz sapması D%95'e göre daha büyük olduğu görülmektedir. Ayrıca P_{pCT} ve P_{sCT}^{dztkp} planları Bland-Altman grafikleri incelendiğinde genellikle değerlerin %95 güven aralığında kalmaktadır. Hedef hacimlerin doz sapmalarının ortalama değerleri X-ekseninin (-) negatif kısmında yer alırken, risk altındaki organların D_{mean} X-ekseninin (+) pozitif kısmında yer almaktadır. Sol parotis D_{mean} doz sapması 1,46 Gy olup (-1,34 Gy ; 4,26 Gy) %95 güven aralığında, Sağ parotis D_{mean} doz sapması 1,72 Gy olup (-2,04 Gy ; 5,49 Gy) %95 güven aralığında yer aldığı görülmektedir.

Van Kranen ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmadan, baş boyun hastaları için yapılan VMAT planlarında anatomik değişikliklerin ve güvenlik marjların ART uygulamasında hedef hacim kapsamasında ve risk altındaki organ koruması değerlendirmişlerdir. 5 mm marjlı VMAT baş-boyun kanseri tedavi planları, anatomi değişiklikleri için güvenlidir ve OAR dozunda ılımlı bir artış gösterirken, marjın azaltılması, hedef hacmin 2 Gy'lik düşük doz alma pahasına, risk altındaki organ dozlarını (1Gy/mm) azalttığını bildirdiler (69).

Nelissen ve ark. 2023 yılında, 47 ağırlı kemik metastazı olan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kliniğin sahip olduğu Varian Ethos cihazıyla planlama için pCT çekilmeden, en son çekilen tanısal görüntülemesi kullanılarak çevrimiçi ART planlandığı bildirdiler. Tanısal görüntüleme ile tedavi arası 4 haftayı aşan hastalarda hedef hacimlerde %10'u aşan değişimler görüldüğünü gösterdiler. Tanısal görüntülerden CBCT çekilerek sCT üretilir ve en kısa süre içinde çevrimiçi ART uygulanabildiğini bildirdiler (70).

ART, tedavinin doğru bir şekilde yürütülebilmesi için bir seçenektir. Anatomik ve dozimetrik eşik değerleri aşıldığı zaman kaçınılmaz hale gelir. RT tedavisi sırasında CT görüntülemenin tekrarlanması ve yeniden planlamanın, dozimetrik değişikliklerin belirlenmesi, hedef hacimlere yeterli dozun ve risk altındaki organlara güvenli dozun sağlanması için gerekli hale gelir. Klinik deneyimlere göre, dış konturlarda ve özellikle boyun bölgesinde büyük değişikliklere uğrayan hastaların, tedavi sonuçlarından emin olmak için yeni bir maskeye ve yeni bir plana ihtiyaçları vardı. Hastaların anatomisinde değişiklikler meydana gelse de, ilk plan hala kabul edilebilir olduğu sürece yeniden planlama her zaman gerekli değildi. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda ART uygulanmamıştır ancak sonuçta dozimetrik değişiklikler nedeniyle gerekli olmuştur

Çalışmamızda hastaların pCT görüntüleri üzerinden yapılan P_{pCT} planları ile en uyumlu ve doz sapmalarının en küçük olduğu sCT görüntüleri ile yapılan P_{sCT} planlar olduğu bulunmuştur. Bu P_{sCT} planları ART'nin doz takibinde kullanılmaktadır. Parotislerin aldıkları dozların artmasını ve hedef hacimlerin aldıkları dozların düşüşünü engellemek için doz takibi yapılması önerilmektedir. Baş-boyun kanserli hasta grubu içinden larinks hastaları için 4.-5. haftalar arası ART tedavisinde anatomik ve dozimetrik eşik değerler açısından hastaların kontrolü önerilmektedir. ART, radyoterapi kliniklerinde çalışan tüm personelin iş yükünü ve kliniğin sahip olduğu kaynakların kullanımını arttırdığı gerçeğini dikkate alarak, her klinik ART'nin sağlayacağı faydaları hesap ederek bu tekniğin uygulanabilirliğini değerlendirmelidir. ART zaman alıcı ve emek yoğun bir süreçtir. Eğer ART'nin genel kuralları olan genel bir model üzerinden gerçekleştirileceği düşünülürse, bu baş-boyun kanserli hastalarının derin öğrenmenin gelişiminde kesinlikle radikal bir adım olabilir.

KAYNAKLAR

1. Lim-Reinders S, Keller BM, Al-Ward S, Sahgal A, Kim A. Online adaptive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:994-1003.
2. Di Y, Frank V, John W, Alvaro M. Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol*. 1997;42:123. doi:10.1088/0031-9155/42/1/008.
3. Ding GX, Duggan DM, Coffey CW, Deeley M, Hallahan DE, Cmelak A, et al. A study on adaptive IMRT treatment planning using kV cone-beam CT. *Radiother Oncol*. 2007;85:116-25. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.06.015>.
4. van Zijtveld M, Dirkx M, Heijmen B. Correction of conebeam CT values using a planning CT for derivation of the “dose of the day”. *Radiother Oncol*. 2007;85:195-200. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.08.010>.
5. Richter A, Hu Q, Steglich D, Baier K, Wilbert J, Guckenberger M, et al. Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation. *Radiat Oncol*. 2008;3:42. doi:10.1186/1748-717X-3-42.
6. Hatton J, McCurdy B, Greer PB. Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol*. 2009;54:N329. doi:10.1088/0031-9155/54/15/N01.
7. Fotina I, Hopfgartner J, Stock M, Steininger T, Lütgendorf-Caucig C, Georg D. Feasibility of CBCT-based dose calculation: Comparative analysis of HU adjustment techniques. *Radiother Oncol*. 2012;104:249-56. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.06.007>.
8. Giacometti V, King RB, Agnew CE, Irvine DM, Jain S, Hounsell AR, et al. An evaluation of techniques for dose calculation on cone beam computed tomography. *The British Journal of Radiology*. 2019;92:20180383. doi:10.1259/bjr.20180383.
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
10. Cancer IAfRo. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages [Cited Date: Available from: https://geo.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D].
11. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in

- radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:1121-35. doi:[https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00518-6).
12. Jaffray DA. Emergent Technologies for 3-Dimensional Image-Guided Radiation Delivery. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15:208-16. doi:<https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2005.01.003>.
 13. Bhide SA, Davies M, Burke K, McNair HA, Hansen V, Barbachano Y, et al. Weekly Volume and Dosimetric Changes During Chemoradiotherapy With Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: A Prospective Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:1360-8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.005>.
 14. Yan D, Yan S, Wang Q, Liao X, Lu Z, Wang Y. Predictors for replanning in loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma patients undergoing intensity-modulated radiation therapy: a prospective observational study. *BMC Cancer.* 2013;13:548. doi:10.1186/1471-2407-13-548.
 15. Barker JL, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:960-70. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.12.024>.
 16. Broggi S, Fiorino C, Dell'Oca I, Dinapoli N, Paiusco M, Muraglia A, et al. A two-variable linear model of parotid shrinkage during IMRT for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2010;94:206-12. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.12.014>.
 17. Ricchetti F, Wu B, McNutt T, Wong J, Forastiere A, Marur S, et al. Volumetric Change of Selected Organs at Risk During IMRT for Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:161-8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.071>.
 18. Jin X, Hu W, Shang H, Han C, Yi J, Zhou Y, et al. CBCT-based volumetric and dosimetric variation evaluation of volumetric modulated arc radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer patients. *Radiation Oncology.* 2013;8:279. doi:10.1186/1748-717X-8-279.
 19. Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A. Adaptive Replanning Strategies Accounting for Shrinkage in Head and Neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:924-32. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.047>.
 20. Castadot P, Geets X, Lee JA, Grégoire V. Adaptive functional image-guided IMRT in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: Is the gain in dose distribution worth the effort? *Radiother Oncol.* 2011;101:343-50. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.011>.
 21. Robar JL, Day A, Clancey J, Kelly R, Yewondwossen M, Hollenhorst H, et al. Spatial and Dosimetric Variability of Organs at Risk in Head-and-Neck Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1121-30. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.030>.
 22. Korreman S, Rasch C, McNair H, Verellen D, Oelfke U, Maingon P, et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology–European Institute of

Radiotherapy (ESTRO–EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: a practical and technical review and guide. *Radiother Oncol.* 2010;94:129-44.

23. Schwartz DL. Current Progress in Adaptive Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2012;14:139-47. doi:10.1007/s11912-012-0221-4.

24. Siewerdsen JH, Jaffray DA. Cone-beam computed tomography with a flat-panel imager: Magnitude and effects of x-ray scatter. *Medical Physics.* 2001;28:220-31. doi:<https://doi.org/10.1118/1.1339879>.

25. Rührnschopf E-P, Klingensbeck K. A general framework and review of scatter correction methods in x-ray cone-beam computerized tomography. Part 1: Scatter compensation approaches. *Medical Physics.* 2011;38:4296-311. doi:<https://doi.org/10.1118/1.3599033>.

26. Rührnschopf and E-P, Klingensbeck K. A general framework and review of scatter correction methods in cone beam CT. Part 2: Scatter estimation approaches. *Medical Physics.* 2011;38:5186-99. doi:<https://doi.org/10.1118/1.3589140>.

27. Mao W, Liu C, Gardner SJ, Siddiqui F, Snyder KC, Kumarasiri A, et al. Evaluation and Clinical Application of a Commercially Available Iterative Reconstruction Algorithm for CBCT-Based IGRT. *Technol Cancer Res Treat.* 2019;18:1533033818823054. doi:10.1177/1533033818823054.

28. Veiga C, McClelland J, Moinuddin S, Lourenço A, Ricketts K, Annkah J, et al. Toward adaptive radiotherapy for head and neck patients: Feasibility study on using CT-to-CBCT deformable registration for “dose of the day” calculations. *Medical Physics.* 2014;41:031703. doi:<https://doi.org/10.1118/1.4864240>.

29. Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Medical Physics.* 2017;44:e43-e76. doi:<https://doi.org/10.1002/mp.12256>.

30. Hardcastle N, Tomé WA, Cannon DM, Brouwer CL, Wittendorp PWH, Dogan N, et al. A multi-institution evaluation of deformable image registration algorithms for automatic organ delineation in adaptive head and neck radiotherapy. *Radiation Oncology.* 2012;7:90. doi:10.1186/1748-717X-7-90.

31. Zhang L, Wang Z, Shi C, Long T, Xu XG. The impact of robustness of deformable image registration on contour propagation and dose accumulation for head and neck adaptive radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2018;19:185-94. doi:<https://doi.org/10.1002/acm2.12361>.

32. Veiga C, Lourenço AM, Mouinuddin S, Van Herk M, Modat M, Ourselin S, et al. Toward adaptive radiotherapy for head and neck patients: uncertainties in dose warping due to the choice of deformable registration algorithm. *Medical Physics.* 2015;42:760-9.

33. Nobnop W, Chitapanarux I, Neamin H, Wanwilairat S, Lorvidhaya V, Sanghangthum T. Evaluation of deformable image registration (DIR) methods for dose accumulation in nasopharyngeal cancer patients during radiotherapy. *Radiology and oncology.* 2017;51:438-46.

34. Glide-Hurst CK, Lee P, Yock AD, Olsen JR, Cao M, Siddiqui F, et al. Adaptive radiation therapy (ART) strategies and technical considerations: a state of the ART review from NRG oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109:1054-75.
35. Court LE, Tishler RB, Petit J, Cormack R, Chin L. Automatic online adaptive radiation therapy techniques for targets with significant shape change: a feasibility study. *Phys Med Biol*. 2006;51:2493. doi:10.1088/0031-9155/51/10/009.
36. Wu QJ, Li T, Wu Q, Yin F-F. Adaptive Radiation Therapy: Technical Components and Clinical Applications. *The Cancer Journal*. 2011;17.
37. Schwartz DL, Dong L. Adaptive Radiation Therapy for Head and Neck Cancer—Can an Old Goal Evolve into a New Standard? *J Oncol*. 2011;2011:690595. doi:10.1155/2011/690595.
38. Ahn PH, Chen C-C, Ahn AI, Hong L, Sripes PG, Shen J, et al. Adaptive Planning in Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancers: Single-Institution Experience and Clinical Implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:677-85. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.014>.
39. Marzi S, Pinnarò P, D'Alessio D, Strigari L, Bruzzaniti V, Giordano C, et al. Anatomical and Dose Changes of Gross Tumour Volume and Parotid Glands for Head and Neck Cancer Patients during Intensity-modulated Radiotherapy: Effect on the Probability of Xerostomia Incidence. *Clin Oncol*. 2012;24:e54-e62. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.11.006>.
40. Avgousti R, Antypas C, Armpilia C, Simopoulou F, Liakouli Z, Karaikos P, et al. Adaptive radiation therapy: When, how and what are the benefits that literature provides? *Cancer/Radiothérapie*. 2022;26:622-36. doi:<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.08.023>.
41. Varian. TrueBeam Technical Reference Guide—Volume 2: Imaging. Varian Medical Systems, Inc. 2019. Report No: P1011696-005-E. Available from.
42. Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm. *Journal of the Optical Society of America A*. 1984;1:612-9. doi:10.1364/JOSAA.1.000612.
43. Srinivasan K, Mohammadi M, Shepherd J. Cone beam computed tomography for adaptive radiotherapy treatment planning. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2014;34:377-85.
44. Gardner SJ, Mao W, Liu C, Aref I, Elshaikh M, Lee JK, et al. Improvements in CBCT image quality using a novel iterative reconstruction algorithm: a clinical evaluation. *Advances in radiation oncology*. 2019;4:390-400.
45. Kida S, Nakamoto T, Nakano M, Nawa K, Haga A, Kotoku Ji, et al. Cone beam computed tomography image quality improvement using a deep convolutional neural network. *Cureus*. 2018;10.
46. Yoo S, Yin F-F. Dosimetric feasibility of cone-beam CT-based treatment planning compared to CT-based treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:1553-61. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.031>.
47. Qian J, Lee L, Liu W, Chu K, Mok E, Luxton G, et al. Dose reconstruction for volumetric modulated arc therapy (VMAT) using cone-beam CT and dynamic log files*. *Phys Med Biol*. 2010;55:3597. doi:10.1088/0031-9155/55/13/002.

48. Marchant TE, Moore CJ, Rowbottom CG, Mackay RI, Williams PC. Shading correction algorithm for improvement of cone-beam CT images in radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2008;53:5719.
49. Dunlop A, McQuaid D, Nill S, Murray J, Poludniowski G, Hansen VN, et al. Comparison of CT number calibration techniques for CBCT-based dose calculation. *Strahlenther Onkol*. 2015;191:970.
50. de Smet M, Schuring D, Nijsten S, Verhaegen F. Accuracy of dose calculations on kV cone beam CT images of lung cancer patients. *Medical Physics*. 2016;43:5934-41. doi:<https://doi.org/10.1118/1.4964455>.
51. Chen S, Le Q, Mutaf Y, Lu W, Nichols EM, Yi BY, et al. Feasibility of CBCT-based dose with a patient-specific stepwise HU-to-density curve to determine time of replanning. *J Appl Clin Med Phys*. 2017;18:64-9. doi:<https://doi.org/10.1002/acm2.12127>.
52. Kessler ML. Image registration and data fusion in radiation therapy. *The British journal of radiology*. 2006;79:S99-S108.
53. Castadot P, Lee JA, Parraga A, Geets X, Macq B, Grégoire V. Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol*. 2008;89:1-12.
54. Janssens G, Orban de Xivry J, Fekkes S, Dekker A, Macq B, Lambin P, et al. Evaluation of nonrigid registration models for interfraction dose accumulation in radiotherapy. *Medical physics*. 2009;36:4268-76.
55. Velec M, Moseley JL, Craig T, Dawson LA, Brock KK. Accumulated dose in liver stereotactic body radiotherapy: positioning, breathing, and deformation effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:1132-40.
56. Varian. Offline adaptive: Step by step guide. Varian Medical System. 2021. Report No: DC-DOC-07-D. Available from.
57. Morgan HE, Sher DJ. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Cancers Head Neck*. 2020;5:1. doi:10.1186/s41199-019-0046-z.
58. Beltran M, Ramos M, Rovira JJ, Perez-Hoyos S, Sancho M, Puertas E, et al. Dose variations in tumor volumes and organs at risk during IMRT for head-and-neck cancer. *J Appl Clin Med Phys*. 2012;13:3723. doi:10.1120/jacmp.v13i6.3723.
59. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol*. 2008;9:367-75. doi:10.1016/s1470-2045(08)70098-6.
60. Bujold A, Craig T, Jaffray D, Dawson LA. Image-guided radiotherapy: has it influenced patient outcomes? *Semin Radiat Oncol*. 2012;22:50-61. doi:10.1016/j.semradonc.2011.09.001.
61. Yang Y, Schreibmann E, Li T, Wang C, Xing L. Evaluation of on-board kV cone beam CT (CBCT)-based dose calculation. *Phys Med Biol*. 2007;52:685-705. doi:10.1088/0031-9155/52/3/011.
62. Rong Y, Smilowitz J, Tewatia D, Tomé WA, Paliwal B. Dose calculation on kV cone beam CT images: an investigation of the Hu-density conversion stability and dose

- accuracy using the site-specific calibration. *Med Dosim.* 2010;35:195-207. doi:10.1016/j.meddos.2009.06.001.
63. Shinde P, Jadhav A, Shankar V, Gupta KK, Dhoble NS, Dhoble SJ. Evaluation of kV-CBCT based 3D dose calculation accuracy and its validation using delivery fluence derived dose metrics in Head and Neck Cancer. *Phys Med.* 2022;96:32-45. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.02.014>.
64. Barateau A, Garlopeau C, Cugny A, De Figueiredo BH, Dupin C, Caron J, et al. Dose calculation accuracy of different image value to density tables for cone-beam CT planning in head & neck and pelvic localizations. *Phys Med.* 2015;31:146-51. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2014.12.007>.
65. Washio H, Ohira S, Funama Y, Ueda Y, Isono M, Inui S, et al. Accuracy of dose calculation on iterative CBCT for head and neck radiotherapy. *Phys Med.* 2021;86:106-12. doi:10.1016/j.ejmp.2021.05.027.
66. Zhang P, Simon A, Rigaud B, Castelli J, Ospina Arango JD, Nassef M, et al. Optimal adaptive IMRT strategy to spare the parotid glands in oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2016;120:41-7. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.028.
67. Surucu M, Shah KK, Roeske JC, Choi M, Small W, Emami B. Adaptive Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Implications for Clinical and Dosimetry Outcomes. *Technol Cancer Res Treat.* 2016;16:218-23. doi:10.1177/1533034616662165.
68. Hay LK, Paterson C, McLoone P, Miguel-Chumacero E, Valentine R, Currie S, et al. Analysis of dose using CBCT and synthetic CT during head and neck radiotherapy: A single centre feasibility study. *Technical Innovations and Patient Support in Radiation Oncology.* 2020;14:21-9. doi:10.1016/j.tipsro.2020.02.004.
69. van Kranen S, Hamming-Vrieze O, Wolf A, Damen E, van Herk M, Sonke J-J. Head and Neck Margin Reduction With Adaptive Radiation Therapy: Robustness of Treatment Plans Against Anatomy Changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:653-60. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.07.011.
70. Nelissen KJ, Versteijne E, Senan S, Rijksen B, Admiraal M, Visser J, et al. Same-day adaptive palliative radiotherapy without prior CT simulation: Early outcomes in the FAST-METS study. *Radiother Oncol.* 2023;182. doi:10.1016/j.radonc.2023.109538.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2019/441	
	PROTOKOL ADI	Baş-Boyun Kanseri Hastalarının Adaptif Radyoterapisinde Cone Beam CT (CBCT) Üzerinden Yapılan Planların Dozimetrik Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Murat ÇALOĞLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:21/15		
	Tarih:09.12.2019		
Fakültemiz Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Murat ÇALOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Öğr. Gör. Yıldray ÖZGÜVEN'in doktora tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi			

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugul KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşim ONAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretim Senan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Ercan Yrd

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamamız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararı kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermesizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- Araştırmanın bilimsel adı: Baş Boyun Kanserli Hastaların Adaptif Radyoterapisinde Cone Beam CT (CBCT) Üzerinden Yapılan Planların Dozimetrik Değerlendirilmesi.
- Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: Baş Boyun Kanserli Hastaların Adaptif Radyoterapisinde Cone Beam CT (CBCT) Üzerinden Yapılan Planların Dozimetrik Değerlendirilmesi.
- Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri: Prof. Dr. Hasan Murat Çaloğlu , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi
- Araştırmanın amacı: Baş boyun kanserli hastaların Adaptif RT'sinde CBCT görüntüleri üzerinden doz dağılımları hesaplanarak hedef hacim ve kritik organların aldığı dozlar dozimetrik olarak değerlendirilecektir.
- Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.): Tez çalışması
- Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi: 2 yıl
- Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı: 20 (yirmi)
- Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü: Radyoterapisi başlayan / başlayacak olan hastaların bilgisayarlı tomografileri ve Cone Beam CT (CBCT) görüntünüz üzerinde çalışılacaktır. Sizi ya da tedavinizi etkileyecek bir durum söz konusu değildir.
- Araştırmanın deneysel kısımları: Tedavisi başlayan / başlayacak olan hastaların çekilmiş bilgisayarlı tomografileri ve CBCT görüntünüz üzerinde sanal doz hesaplaması yapılacaktır. Size yeniden bir tedavi uygulanması söz konusu değildir.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜ_BAEK)
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
09 Ağustos 2018 v.1.0

Gönüllünün/Vasisinin imzası:

Sayfa 1/4

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

- Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı: Çalışma radyoterapi doz planlama çalışmasıdır. Rastgele gruplara atanmanız söz konusu değildir.
- Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni: Küratif radyoterapi uygulaması için planlama tomografiniz ve CBCT görüntünüz çekilecektir. Bu tomografiler üzerinde sanal olarak doz planlama çalışması yapmak istiyoruz.
- Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar: Gönüllüye uygulanacak bir tedavi söz konusu değildir. Bu sebeple çalışmamızdan bir fayda ya da zarar görme ihtimaliniz yoktur.
- Gönüllünün sorumlulukları: Çekilecek / çekilmiş olan planlama tomografinizi ve CBCT görüntünüz kullanmamız için izin vermeniz yeterlidir.
- Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar: Gönüllüye uygulanacak bir tedavi söz konusu değildir. Bu sebeple çalışmamızdan bir fayda ya da zarar görme ihtimaliniz yoktur.
- Risklere karşı alınan önlemler: Gönüllüye uygulanacak bir tedavi söz konusu değildir. Bu sebeple çalışmamızdan bir fayda ya da zarar görme ihtimaliniz yoktur.
- Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları: Size yeniden tedavi uygulamayı teklif etmiyoruz. Dolayısı ile alternatif bir tedavi de söz konusu değildir.
- Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler: Yapılan bir çalışma olduğu için çalışma dolayısı ile bir zarar görme olasılığınız yoktur.
- Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler: Çalışmamız için hastaneye gelmeniz gerekmeyecektir.
- Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler: İstedığınız anda tomografinizin ve CBCT görüntünüz çalışmamız için kullanılmasından vazgeçmeniz mümkündür.
- Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?
- Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:
- Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı: Çalışmamız için, size ait bir biyolojik materyal kullanmayacağız.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜ_BAEK)
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
09 Ağustos 2018 v.1.0

Gönüllünün/Vasisinin imzası:

Sayfa 2/4

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmamın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmedeğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum.

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularına doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜ_BAEK)
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
09 Ağustos 2018 v.1.0

Gönüllünün/Vasisinin imzası:

Sayfa 3/4

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- **Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)**

Veli ya da Vasisin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜ_BAERK)
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
09 Ağustos 2018 v.1.0

Gönüllünün/Vasisinin imzası:

Sayfa 4/4

ÖZGEÇMİŞ



BENZERLİK RAPORU

BAŞ-BOYUN KANSERLİ HASTALARIN ADAPTİF RADYOTERAPİSİNDE CONE BEAM CT (CBCT) ÜZERİNDEN YAPILAN PLANLARIN DOZİMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 3	% 3	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	"54th ANNUAL MEETING AND EXHIBITION", Medical Physics, 2012 Yayın	<% 1
4	pureadmin.qub.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
5	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	mersin.mitosweb.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	"Scientific Abstracts and Sessions", Medical Physics, 2018 Yayın	<% 1

9	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
10	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
11	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
12	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	pt.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
16	www.bok.am İnternet Kaynağı	<% 1
17	www.genelbilge.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	pdfslide.tips İnternet Kaynağı	<% 1
19	repozitorij.sfgz.unizg.hr İnternet Kaynağı	<% 1
20	R Pizzutiello, M Svatos. "SU-A-BRE-01: AAPM Medical Physics Student Meeting", Medical	<% 1