

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GLİOBLASTOMA MULTİFORM TEDAVİSİNDE ÜÇ BOYUTLU
KONFORMAL RADYOTERAPİ İLE YOĞUNLUK
AYARLI RADYOTERAPİ (YART) TEKNİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Tıbbi Radyofizik Programı

Ayşe DAĞLI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU

II. DANIŞMAN

Öğr. Gör. Dr. Nezahat OLACAK

İZMİR

2009

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GLİOBLASTOMA MULTİFORM TEDAVİSİNDE ÜÇ BOYUTLU
KONFORMAL RADYOTERAPİ İLE YOĞUNLUK
AYARLI RADYOTERAPİ (YART) TEKNİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Tıbbi Radyofizik Programı

Ayşe DAĞLI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU

II. DANIŞMAN

Öğr. Gör. Dr. Nezahat OLACAK

İZMİR

2009

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU **(Danışman)**

Üye : Prof. Dr. Arif Bülent ARAS

Üye : Doç. Dr. Füsun ÇAM

Yüksek Lisans Tezi'nin kabul edildiği tarih:

ÖNSÖZ

Teknolojinin gelişmesi, bilgisayarlı tedavi planlama sistemlerinin ve radyoterapi uygulama cihazlarının geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Farklı tedavi teknikleri kullanılarak tümörlü dokuya maksimum ve homojen doz verilirken, çevredeki kritik yapılar daha iyi korunabilmektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde Glioblastoma Multiform (GBM) hastalarına uygulanan standart tedavi olan Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) ile son zamanlarda önem kazanan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) teknikleri hedef dozu ve çevre kritik dokuların aldığı dozlar açısından karşılaştırılmış ve iki tekniğin avantajları ve dezavantajları tartışılmıştır. Çalışmada tıbbi konularına yönelik bilgiler verilmiş, çalışmanın hazırlanmasında konuyla ilgili temel kaynaklar ve bilimsel araştırmalardan yararlanılmış ve çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu tezin hazırlanmasında, çalışmanın her aşamasında ve teknik konularda benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, ilgili bölümlerin yazılmasında büyük özveri ve titizlik gösteren değerli hocalarım Öğr. Gör. Dr. Nezahat OLACAK, Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU, Fiz. Müh. İbrahim OLACAK'a, dozimetrik ölçümlerde yanımda olan Fiz Müh. Hakan EREN, Öğr. Gör. Murat KÖYLÜ'ye, her zaman yanımda olan can dostum Onur MORA'ya ve aldığım tüm kararlarda beni destekleyen aileme teşekkür ederim.

Eylül 2009, İZMİR

Ayşe DAĞLI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. BÖLÜM-I: GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. BÖLÜM-II: GENEL BİLGİLER	3
2.1. Glioblastoma Multiform (GBM)	3
2.2. Lineer Hızlandırıcılar	4
2.3. Bilgisayarlı Tomografi	7
2.4. Hacim Tanımlamaları	10
2.4.1. Gros Hedef Hacim	10
2.4.2. Klinik Hedef Hacim	11
2.4.3. Planlanan Hedef Hacim	11
2.4.4. Tedavi Hacmi	12
2.4.5. Işınlanan Hacim	12
2.4.6. Riskli Organlar	13
2.5. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi	13
2.5.1. Üç Boyutlu Görüntüleme	14
2.5.2. Hedef Hacim ve Riskli Organların Belirlenmesi	15
2.5.3. Sanal Simülasyon ve 3B Tedavi Planlaması	15
2.5.4. Plan Optimizasyonu ve Değerlendirmesi	20
2.5.5. Hasta Pozisyonunun Doğrulanması	21
2.6. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi	21
2.6.1. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi İşlemleri	24
2.6.1.1. Hedef Hacim ve Kritik Yapıların Tanımlanması	25
2.6.1.2. Tedavi Planlaması ve Optimizasyon	25

2.6.1.2.1. Bölgeye Özgü Bilgiler	25
2.6.1.2.2. Işın Düzenlemesi	26
2.6.1.2.3. Planlama Objektifleri	26
2.6.1.2.4. Plan Değerlendirmesi	31
2.6.2. Kalite Güvence İşlemleri	32
2.6.2.1. Hasaya Özgü Kalite Güvencesi	33
2.6.2.2. Cihazın Kalite Güvencesi	35
2.7. Tedavi Planlarının Karşılaştırılması	35
2.7.1. İzodoz Eğrileri	36
2.7.2. Doz Volüm Histogramları	36
2.7.3. Doz Homojenliği ve Uygunluk İndeksi	38
3. BÖLÜM-III: GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Araç ve Gereçler	39
3.1.1. Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı	39
3.1.2. Bilgisayarlı Tomografi	40
3.1.3. Özel Yapım YART Kafa Fantomu	41
3.1.4. Katı Su Fantomu	42
3.1.5. Film Dansitometre	42
3.1.6. Radyografik X-ışını Doğrulama Filmi	44
3.1.7. İyon Odası	44
3.1.8. Elektrometre	45
3.1.9. Tedavi Planlama Sistemi	46
3.2. Yöntem	47
3.2.1. Hasta Seçimi	47
3.2.2. Tedavi Planlamaları	48

3.2.3. YART Planlarının Kalite Güvence İşlemleri.....	55
4. BÖLÜM-IV: BULGULAR	60
4.1. Hedef Hacimler İçin Elde Edilen Veriler	61
4.2. Kritik Yapılar İçin Elde Edilen Veriler	68
4.3 Hedef Hacim Dışındaki Normal Dokular İçin Elde Edilen Veriler.....	79
4.4 YART planlarının Kalite Güvence İşlemleri Verileri	81
5. BÖLÜM-V: TARTIŞMA	87
6. BÖLÜM-VI: SONUÇLAR	94
7. BÖLÜM-VII	
ÖZET	95
ABSTRACT	96
8. BÖLÜM-VIII	
YARARLANILAN KAYNAKLAR	97
EKLER	104

KISALTMALAR

AAPM	The American Association of Physicists in Medicine
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
BEV	Işın Gözü Gösterimi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CI	Uygunluk İndeksi
CTV	Klinik Hedef Hacim
DAO	Doğrudan Apertür İvers Optimizasyon
DC	Doğru akım
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
D_{min}	Minimum Doz
D_{maks}	Maksimum Doz
D_{ort}	Ortalama Doz
DRR	Dijital Rekonstrüktif Radyograf
DTA	Uyum Uzaklığı
DVH	Doz Volüm Histogramı
EPID	Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı
GBM	Glioblastoma Multiform
GTV	Gros Hedef Hacim
IC	Doz Homojenliği
ICRU	The International Commission on Radiation Units and Measurements
IM	İnternal Marjin

ITV	İnternal Hedef Hacim
MLC	Çok Yapaklı Kolimatör
MU	Monitor Unit
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NTCP	Normal Doku Komplikasyon Olasılığı
QA	Kalite Güvence
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PTV	Planlanan Hedef Hacim
REV	Oda Gözü Gösterimi
SFD	Kaynak Film Mesafesi
SSD	Kaynak Cilt Mesafesi
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
TCP	Tümör Kontrol Olasılığı
TPS	Tedavi Planlama Sistemi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
3BKRT	Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

3.1. Hastalara ait özellikler.....	47
3.2. PTV(50 Gy) için YART planlarına ait doz sınırlamaları.....	50
3.3. PTV(50-60 Gy) 10 Gy ek tedavi için YART planlarına ait doz sınırlamaları.....	51
3.4. PTV(60 Gy) için YART planlarına ait doz sınırlamaları.....	51
3.5. YART planlarında segment oluşumu.....	54
3.6. Kalibrasyon filminde kullanılan dozlar ve MU'ler.....	58
4.1. PTV (50 Gy) ve PTV (60 Gy) için doz homojenliği (IC) değerleri.....	67
4.2. Tüm hastaların ortalama doz homojenliği (IC) değerleri.....	68
4.3. Beyin sapları için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri.....	70
4.4. Optik kiazmalar için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri.....	71
4.5. Sağ optik sinirler için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) Değerleri.....	73
4.6. Sol optik sinirler için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) Değerleri.....	74
4.7. Sağ lensler için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri...76	
4.8. Sol lensler için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri....77	
4.9. Tüm hastaların kritik yapıları için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri.....	78

4.10. Beyin-GTV ve Beyin-PTV için ortalama doz (D_{ort}) değerleri.....	80
4.11. Tüm hastaların Beyin-GTV ve Beyin-PTV için ortalama doz (D_{ort}) değerleri.....	81
4.12. YART planlarının kalite güvencesi için iyon odası ölçüm verileri.....	82

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
2.1. Frontal lob yerleşimli GBM'un MR görüntüleri.....	4
2.2. Foton ışınlarını düzenleyen çok yapraklı kolimatör.....	19
3.1. "Elekta" marka lineer hızlandırıcı cihazı.....	39
3.2. "Toshiba Asteion" marka BT cihazı.....	40
3.3. YART kafa fantomu.....	41
3.4. "PTW" marka RW3 katı su fantomu.....	42
3.5. "Omni-Pro I'MRT" programı yüklü bilgisayar ve "Epson V 75pro" marka film tarayıcı.....	43
3.6. Kodak EDR-2 radyografik kalite kontrol filmi.....	44
3.7. "Scanditronix Wellhöfer" marka CC ₁₃ /TNC tipi iyon odası.....	45
3.8. "Scanditronix Wellhöfer" marka Dose1 elektrometre.....	46
3.9. YART planlarının kalite güvencesi için iyon odası ölçümü.....	56
3.10. Kalibrasyon filmi ışınlaması.....	57
3.11. YART planlarının kalite güvencesi için film ölçümü.....	59
4.1. Dansitometre kalibrasyon filmi.....	83

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
2.1. Medikal lineer hızlandırıcının blok şekli.....	5
2.2. Gantrinin iç yapısı.....	7
2.3. BT'deki tarama şeması.....	8
2.4. Farklı hacimlerin şematik gösterimi.....	11
2.5. Konformal radyoterapiye öncülük eden işlemler zinciri.....	14
2.6. Konformal radyoterapide ışın gözü gösterimi (BEV).....	16
2.7. Konformal radyoterapide oda gözü gösterimi (REV).....	17
2.8. Konformal radyoterapide dijital rekonstrüktif radyograflar (DRR).....	18
2.9. YART uygulama teknikleri.....	22
2.10. Dinamik teknik ve step and shoot tekniği kullanılarak oluşturulan yoğunluk kalıpları.....	23
2.11. YART planlama ve uygulama işlemleri.....	24
2.12. Forward ve invers planlama akım şeması.....	27
2.13. Geniş bir ışının ışınıklara ayrılması.....	29
2.14. Hastaya özgü ve cihaza özgü YART kalite güvence işlemleri.....	33
2.15. Planlama sisteminde hesaplanan doz ve film ile ölçülen doz farkının şematik gösterimi.....	34
2.16. Diferansiyel ve kümülatif DHV in şematik gösterimi.....	37
3.1. Konturlanan yapıların transvers eksendeki görüntüleri.....	49
3.2. Konturlanan yapıların sagittal eksendeki görüntüleri.....	49
3.3. 3BKRT planlarına ait ışın yönelimleri.....	52
3.4. YART planlarına ait ışın yönelimleri.....	53

3.5. YART planlarında sıcak bölgeler için oluşturulan ek segmentin görünümü	54
3.6. YART planlarında soğuk bölgeler için oluşturulan ek segmentin görünümü	55
3.7. Kalibrasyon filmi için doz dağılımı	58
4.1. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b)YART planındaki PTV (50 Gy)'in transvers kesitteki doz dağılımları	61
4.2. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b)YART planındaki PTV (50 Gy)'in sagittal kesitteki doz dağılımları	62
4.3. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b)YART planındaki PTV (50 Gy)'in koronal kesitteki doz dağılımları	62
4.4. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b)YART planındaki PTV (60 Gy)'in transvers kesitteki doz dağılımları	63
4.5. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b) YART planındaki PTV (60 Gy)'in sagittal kesitteki doz dağılımları	64
4.6. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b)YART planındaki PTV (60 Gy)'in koronal kesitteki doz dağılımları	64
4.7. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın PTV (50 Gy) için DVH eğrisi	65
4.8. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın PTV (60 Gy) için DVH eğrisi	66
4.9. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın beyin sapı ve optik kiazması için DVH eğrileri	69
4.10. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın sağ optik sinir ve sol optik sinir için DVH eğrileri	72

4.11. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın sağ lensi ve sol lensi için DVH eğrileri.....	75
4.12. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın Beyin-GTV ve Beyin-PTV için DVH eğrileri.....	79
4.13. Dansitometre kalibrasyon eğrisi ve kalibrasyon verileri.....	83
4.14. Sol serebrum yerleşimli tümöre sahip hastanın “Omni-Pro I’MRT” programına aktarılan doz dağılımı (a) Film (b) Planlama sistemi.....	84
4.15. Sol serebrum yerleşimli tümöre sahip hastanın doz profillerinin karşılaştırılması.....	85
4.16. Sol serebrum yerleşimli tümöre sahip hasta için hesaplanan gamma indeksi.....	86

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign gliomalar yüksek derece beyin tümörleri olarak sınıflandırılan tüm gliomaların yaklaşık %75'ini oluşturmakla birlikte, erişkinlerde görülen en yaygın primer beyin tümörleridir. Yüksek derece gliomaların içinde IV. derece gliomalar ya da Glioblastoma Multiform (GBM), düşük sağ kalımla birlikte kötü bir prognoz sergiler (9). Maksimal cerrahi rezeksiyon içeren standart terapiyi izleyen radyoterapi ve kemoterapi ile birlikte GBM için ortalama sağ kalım 12 ay olup iki yıllık sağ kalım süresi %10'dur. Kemoterapi ve radyoterapi tekniklerindeki son gelişmeler özellikle olumlu prognostik faktörlü hastalar için GBM'da sağ kalım süresini artırmaktadır. Maalesef, bu hastalarda radyasyon nekrozu ve nörokognitif zararlar içeren yüksek geç radyasyon toksisitesi oluşur. Uzun dönem sağ kalım artışı radyasyonun geç etkilerini taşıyan hastaların sayısını artırır. Bu nedenle, minimum radyasyon zararıyla tümöre en uygun dozun verilmesinden emin olmak için radyoterapi tekniklerini ve gelişmeleri araştırmak oldukça önemlidir (21).

Tümör çoğu kez gözler, optik sinirler, kiazma ve beyin sapı gibi radyasyona duyarlı normal dokuların etrafında ya da yakınında olabilir. Bu yapıların tolerans dozları verilen tedavi dozlarından daha azdır ve bu da kritik yapıların zarar görmesine neden olur. Tedavi planlanmasının amacı, hedef hacim için belirlenen tüm dozu hedefe gönderirken çevre kritik yapıların korunmasıdır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), bu amaca Üç Boyutlu Konformal Radyoterapiden (3BKRT) daha karmaşık bir yol izleyerek ulaşmaya çalışır. 3BKRT tekniğinde bir tedavi planı

geliştirmek için bilgisayar sistemleri ile deneme yanılma yolunu kullanılır. Özel ışın geometrisi ve şekilleriyle bir plan oluşturulur, dozlar hesaplanır ve değerlendirilir. Her plan kabul edilebilir bir plana ulaşıncaya kadar modifiye edilir. Buna karşılık YART tekniği, “*invers planlama*” algoritmaları kullanır. İnvrs planlama ile birlikte tedavi planının amacı (istenen hedef dozu ve kritik normal dokuların doz limitleri) nceden belirlenir ve algoritma bu amaçları sağlamak için gerekli foton yoğunluğunu belirleyerek homojen ve istenilen doz dağılımını elde etmeye çalışır (35).

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde GBM tedavisi için hastalara uygulanan 3BKRT tekniği ile YART planlama tekniğini karşılaştırarak hedef uygunluğu, riskli organlar ve normal beyin dokusunun aldığı dozlar arasındaki farkı dozimetrik olarak belirlemek ve değerlendirmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2008 - Eylül 2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı



Resim 3.1. “Elekta” marka lineer hızlandırıcı cihazı

Çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan "Elekta" marka, "Precise" model lineer hızlandırıcı cihazı kullanılmıştır (Resim 3.1). Cihazda 6-18 MV'luk foton (X-ışını) ve 4-6-9-12-15-18 MeV'luk elektron enerjileri mevcuttur. Çalışmada yapılan tüm ölçümler, beyin tümörlerinin tedavisine uygun olan 6 MV'luk foton enerjisiyle gerçekleştirilmiş ve ölçümler öncesi cihazın mekanik ve dozimetrik kalibrasyonu yapılmıştır.

3.1.2. Bilgisayarlı Tomografi

Çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan "Toshiba Asteion" marka, "TSX-021B" model tüm vücut X-ışını bilgisayarlı tomografi tarayıcısı kullanılmıştır (Resim 3.2).

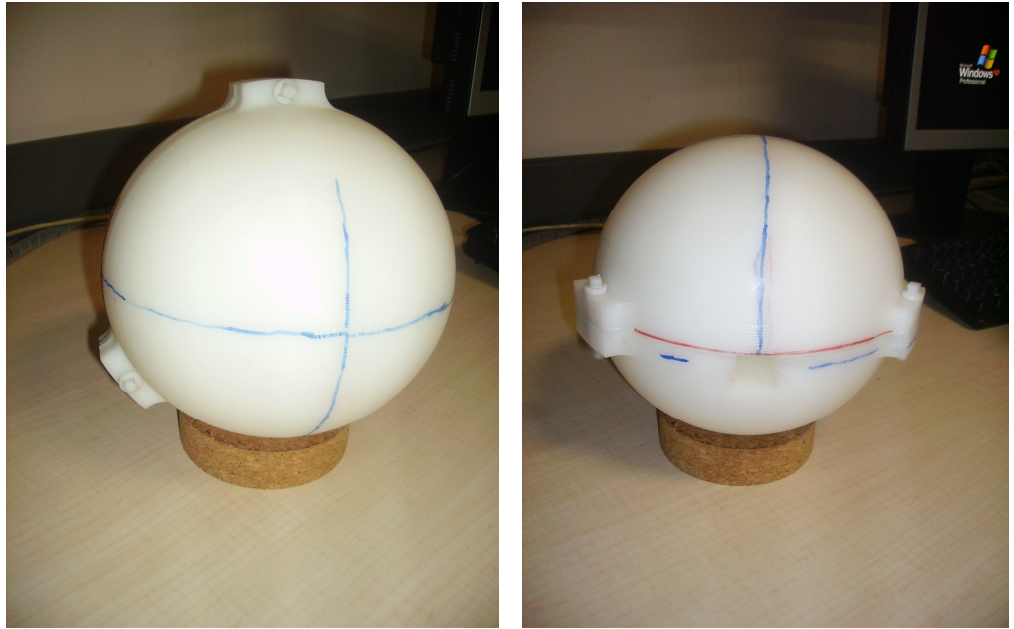


Resim 3.2. "Toshiba Asteion" marka BT cihazı

24 W'lık X-ışını çıkış kapasitesine sahip bu cihazla, 120 kV enerji ve 200 mA akım değerleri ile çekim yapılabilmekte ve 1 – 10 mm arasında kesit kalınlığı kullanarak, vücudun istenen bölgesinde, geniş bir diagnostik kapasiteyle, transaksiyel görüntüler elde edilebilmektedir (36).

3.1.3. Özel Yapım YART Kafa Fantomu

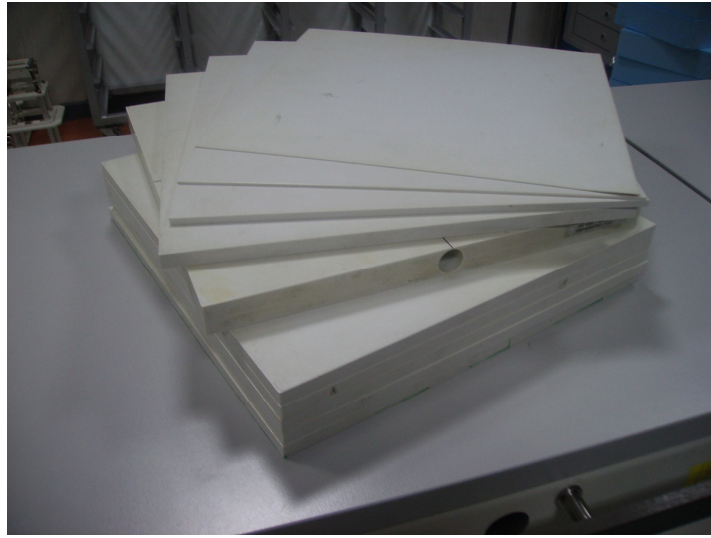
Çalışmada kullanılan YART planlarının kalite güvenliğini test etmek için kafa şekline uygun özel fantom yapılmıştır (Resim 3.3). Polietilenden yapılan bu fantomun çapı 17 cm olup, yoğunluğu 0.95 g/cm^3 'tür. Fantom içerisinde film ve iyon odasının yerleştirilebileceği aralıklar bulunmaktadır.



Resim 3.3. YART kafa fantomu

3.1.4. Katı Su Fantomu

Yüksek enerjili foton ve elektron dozimetrisinde su standart referans materyaldir. Ancak rutinde pratik yöntem olmasından dolayı su yerine su eşdeğeri fantom materyali kullanılır. Çalışmada film kalibrasyonu için kullanılan “PTW” marka RW3 katı su fantomu beyaz polystrenden yapılmış 30x30 cm² boyutlarında 1, 2, 5 ve 10 mm kalınlıklarında plakalar şeklindedir (Resim 3.4). Kullanılan iyon odalarına göre uygun delikler içermektedir. Bu fantomların yoğunluğu 1,045g/cm³, elektron yoğunluğu 3,43x10²³ e/cm³’tür (46).

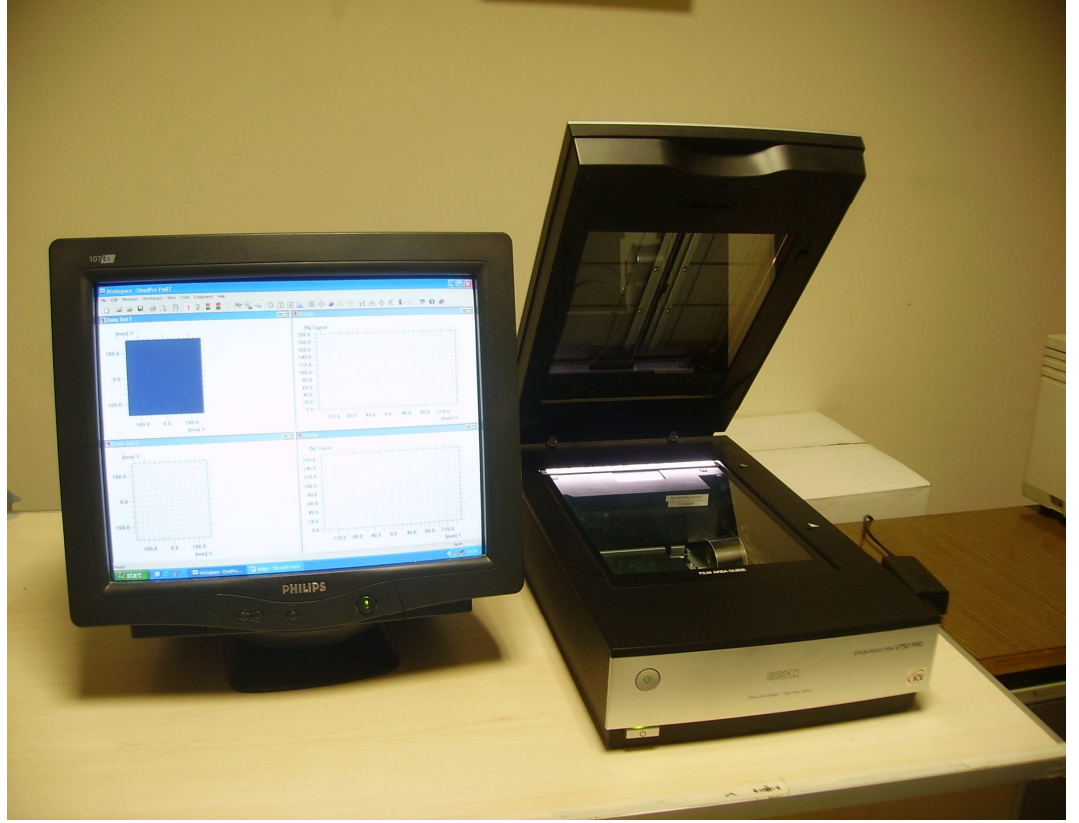


Resim 3.4 “PTW” marka RW3 katı su fantomu

3.1.5. Film Dansitometre

Çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda bulunan “Scanditronix Wellhöfer Omni-Pro I’MRT” marka dansitometre programı kullanılmıştır. Bu dansitometre sinyali optik yoğunluğa, optik yoğunluğu

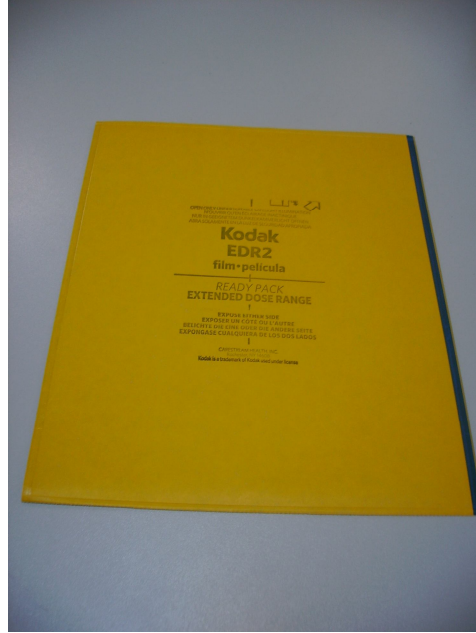
da absorbe doza dönüştürme özelliğine sahiptir. Dansitometre, ışınlanan radyografik kontrol filmlerini “Omni-Pro I’MRT” programına yükleyebilmek için bir adet “Epson V 750-pro” marka film tarayıcıya sahiptir (Resim 3.5). “Omni-Pro I’MRT” programı sayesinde doz profilleri ve istenilen izodoz eğrileri elde edilebilir, ayrıca oluşan doz dağılımı, hesaplanan ve ölçülen plan verilerinin doğruluğu belirlenebilmektedir (43).



Resim 3.5. “Omni-Pro I’MRT” programı yüklü bilgisayar ve “Epson V 75pro” marka film tarayıcı

3.1.6. Radyografik X-ışını Doğrulama Filmi

YART tedavi planlarının uygulanabilirliğini test etmek için yapılan kalite güvence işlemlerinde doz dağılımını dozimetrik olarak belirleyebilmek için “Kodak EDR-2” marka radyografik X-ışını kalite kontrol filmleri kullanılmıştır (Resim 3.6). Bu filmlerin doz aralığı geniş olup, direkt olarak 700 cGy dozla ışınlanabilirler.



Resim 3.6. Kodak EDR-2 radyografik kalite kontrol filmi

3.1.7. İyon Odası

Radyoterapide radyasyon dozunun belirlenmesinde kullanılan iyon odaları kullanım amaçlarına uygun değişik hacimlere sahiptir. Çalışmada “Scanditronix Wellhöfer” marka CC_{13}/TNC tipi SN-6721 seri numaralı iyon odası kullanılmıştır (Resim 3.7). CC_{13} iyon odasının hacmi $0,13 \text{ cm}^3$, uzunluğu 5,8 mm ve çapı 3 mm’dir.

Duvar materyali ve merkez elektrot materyali C_{552} olup yoğunluğu $0,070 \text{ g/cm}^3$ 'dir (44).



Resim 3.7. “Scanditronix Wellhöfer” marka CC_{13}/TNC tipi iyon odası

3.1.8. Elektrometre

Çalışmada kullanılan “Scanditronix Wellhöfer” marka Dose1, iyon odaları ile birlikte absorbe doz ölçümlerinde kullanılabilen taşınabilir, tek kanallı ve yüksek duyarlıklı ($\pm 0,2\%$) bir elektrometredir (Resim 3.8). Hız için zaman tabanı saniye, dakika ve saat olmakla birlikte, Gy, Sv, R, rad, rem, amper, columb cinsinden doz, doz hızı, ortalama hız, yük, akım ve MU başına doz eş zamanlı olarak gösterilebilmektedir. Bias voltajı $\pm 500 \text{ V}$, sıcaklık aralığı $15-35 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ve bağıl nem $\%10-80$ arasında değişmektedir (45).



Resim 3.8. “Scanditronix Wellhöfer” marka Dose1 elektrometre

3.1.9. Tedavi Planlama Sistemi (TPS)

Çalışmada hem 3BKRT hem de YART planları “*PrecisePLAN 2.12*” yazılımı kullanılarak yapılmıştır. PrecisePLAN, BT görüntülerini bilgisayar ağı üzerinden alabilen ve bu görüntüleri üç boyutta düzenleyerek konformal tedavi planlamasına olanak sağlayan bir programdır. PrecisePLAN, YART optimizasyonu için planlama işlemlerini insan sezgileriyle birleştiren apertür tabanlı invers planlama sistemi kullanır. PrecisePLAN ile YART tedavi planları, lineer hızlandırıcıda bulunan çok yapraklı kolimatörle gerçekleştirilen “step and shoot” tekniği kullanılarak yapılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hasta Seçimi

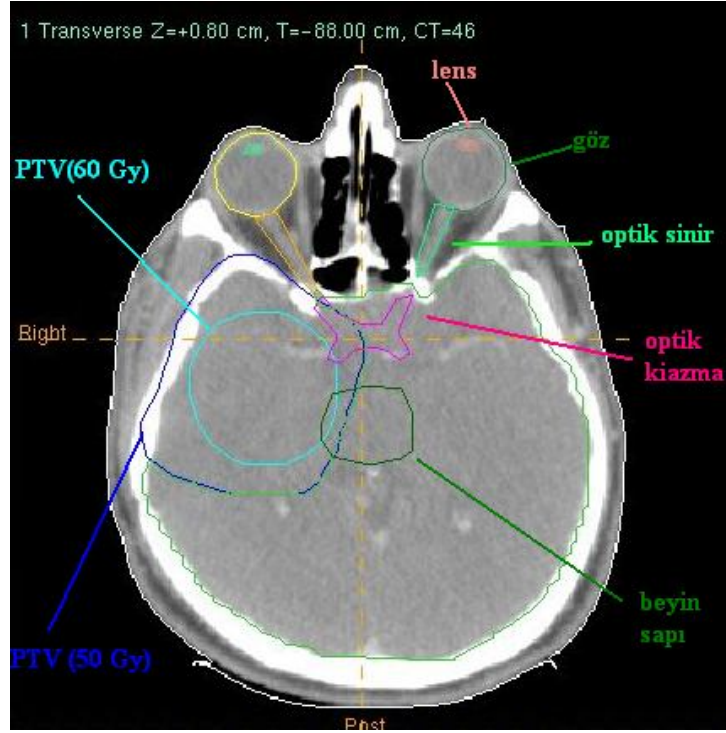
Dozimetrik çalışma için, daha önce kliniğimizde 3BKRT ile tedavi edilmiş yaş ortalaması 49,8 yıl olan (25-70 yaş aralığındaki) GBM tanılı 14 hasta seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların patolojik olarak kanıtlanmış 4. derece glioma tanıları ve tümör hacimleri Tablo.1'de gösterilmiştir. Hastaların bir kısmına radyasyon tedavisinden önce gros total rezeksiyon ya da eksizyon yapılmıştır.

Tablo 3.1. Hastalara ait özellikler

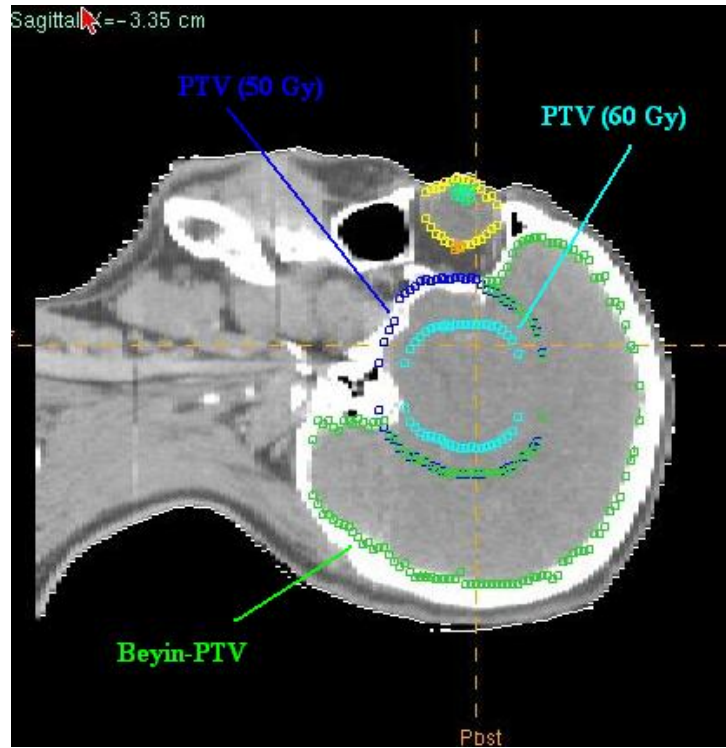
	Hasta sayısı (14)
Tümör yerleşimi	
Temporal	5
Oksipital	3
Parietal	4
Serebral	2
Taraf	
Sağ	7
Sol	6
Çift taraflı	1
Cerrahi tedavi	
Biyopsi	11
Total rezeksiyon	1
Eksizyon	2
Hedef hacimler	
PTV(50 Gy)	338 cc (224 cc- 475 cc)
PTV(60 Gy)	165 cc (73 cc- 258 cc)

3.2.2. Tedavi Planlamaları

Her bir hasta için bilgisayarlı tomografi kesitleri tedavi pozisyonunda termoplastik maskeyle sabitlenerek tepeden C3 seviyesine kadar 2.0 mm'lik aralıklarla oluşturulmuştur. GTV, T1-ağırlıklı MR görüntüsünde herhangi kontrast yükseltici doku ya da rezeke edilmemiş tümör bulunan operasyon kavitesi şeklinde tanımlanmıştır. CTV, GTV ile potansiyel riskli organlar ve doğal anatomik sınırlarda herhangi potansiyel subklinik tümör içeren 2 cm'lik marj şeklinde tanımlanmıştır. PTV(50 Gy) ise, set-up belirsizliklerinin hesaplanması için CTV'ye 0.5 cm'lik marjın eklenmesiyle elde edilmiştir. PTV (60 Gy) olarak tanımlanan ikinci ve daha küçük bir PTV, GTV'ye 1.0 cm marj eklenmesiyle oluşturulur. Ayrıca PTV'lere 0.5 cm penumbra marjı verilmiştir. Çalışmada tümör boyutları PTV(50 Gy) için 224 cc – 475 cc (ortalama 338 cc) ve PTV(60 Gy) için 73 cc- 258 cc (ortalama 165 cc) olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca, beyin sapı, optik kiazma, optik sinirler, gözler ve lensler gibi kritik organlar konturlanmıştır (Şekil.3.1). Normal beyin dokusunun aldığı dozu görebilmek için tümör hacmi dışında kalan dokuların Beyin-GTV, Beyin-PTV şeklinde yapı konturları girilmiştir (Şekil.3.2).



Şekil 3.1. Konturlanan yapıların transvers eksendeki görüntüleri



Şekil 3.2. Konturlanan yapıların sagittal eksendeki görüntüleri

Beyin sapı, optik kiazma ve optik sinirlerin ortalama dozu 54 Gy, lenslerin ortalama dozu 2,5 Gy ile sınırlıdır. Hem 3BKRT hem de YART için tanımlanan dozlar günlük fraksiyon başına 2 Gy olacak şekilde PTV(50 Gy)'ye 50 Gy ve hemen ardından PTV (60 Gy)'ye 10 Gy ve toplamda PTV (50 Gy)'de 50 Gy ve PTV(60 Gy)'de 60 Gy'i tamamlayacak şekildedir. YART planları için hedef hacimler ve kritik yapılar için orantı yoluyla hesaplanan doz sınırlamaları PTV (50 Gy) için Tablo.3.2, PTV 50-60 Gy (10 Gy ek tedavi) için Tablo 3.3 ve PTV (60 Gy) için Tablo.3.4'te gösterilmiştir. Hedef hacimler için yüksek doz toplam dozun % 5'i, kritik yapılar için yüksek doz toplam dozun %1'i olacak şekilde belirlenmiştir. Tümörün kritik yapılara yakınlığına bağlı olarak her hasta için değişebilen öncelik değerleri verilmiştir. Gözler ve sağlam beyin dokusu için doz sınırlaması tanımlanmamış sadece aldıkları dozlara bakılmıştır.

Tablo 3.2. PTV(50 Gy) için YART planlarına ait doz sınırlamaları

	Tip	Öncelik	Toplam Doz (cGy)	Ortalama Doz (cGy)	Düşük Doz (cGy)	Yüksek Doz (cGy)
PTV (50 Gy)	Hedef	100	5000		4750	5250
Sağ lens	Kritik	5		208		211
Sol lens	Kritik	5		208		211
Sağ optik sinir	Kritik	20		4500		4545
Sol optik sinir	Kritik	20		4500		4545
Optik kiazma	Kritik	50		4500		4545
Beyin sapı	Kritik	50		4500		4545
Sağ göz	Gösterim					
Sol göz	Gösterim					
Beyin-PTV	Gösterim					
Beyin-GTV	Gösterim					

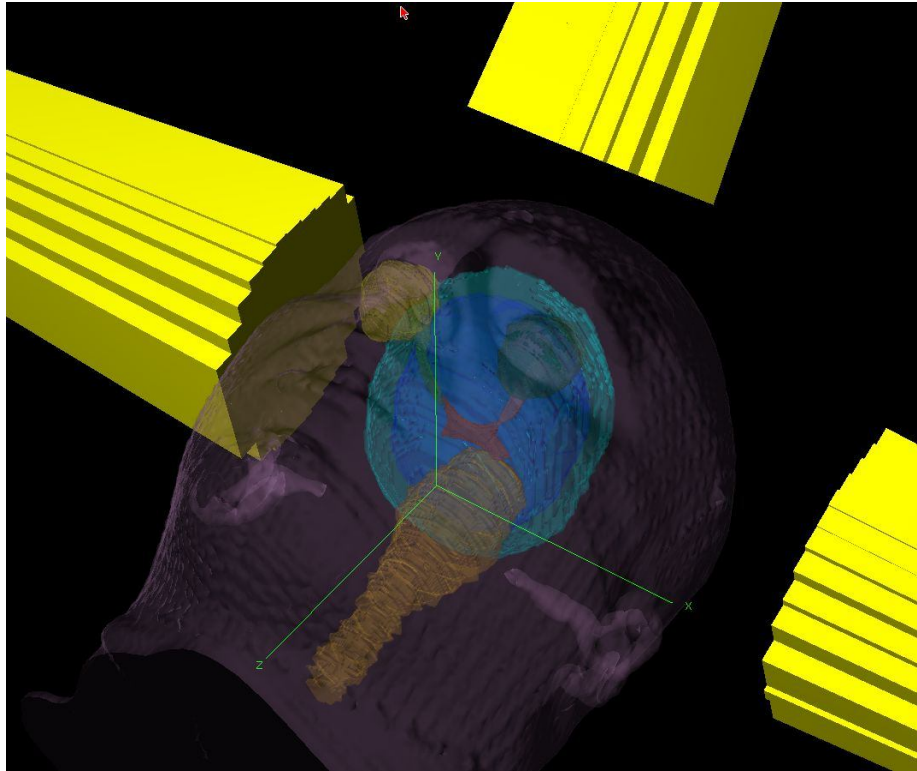
Tablo 3.3. PTV(50-60 Gy) 10 Gy ek tedavi için YART planlarına ait doz sınırlamaları

	Tip	Öncelik	Toplam Doz (cGy)	Ortalama Doz (cGy)	Düşük Doz (cGy)	Yüksek Doz (cGy)
PTV (50-60 Gy)	Hedef	100	1000		950	1100
Sağ lens	Kritik	5		42		44
Sol lens	Kritik	5		42		44
Sağ optik sinir	Kritik	20		900		909
Sol optik sinir	Kritik	20		900		909
Optik kiazma	Kritik	50		900		909
Beyin sapı	Kritik	50		900		909
Sağ göz	Gösterim					
Sol göz	Gösterim					
Beyin-PTV	Gösterim					
Beyin-GTV	Gösterim					

Tablo 3.4. PTV(60 Gy) için YART planlarına ait doz sınırlamaları

	Tip	Öncelik	Toplam Doz (cGy)	Ortalama Doz (cGy)	Düşük Doz (cGy)	Yüksek Doz (cGy)
PTV (60 Gy)	Hedef	100	6000		5700	6300
Sağ lens	Kritik	5		250		253
Sol lens	Kritik	5		250		253
Sağ optik sinir	Kritik	20		5400		5454
Sol optik sinir	Kritik	20		5400		5454
Optik kiazma	Kritik	50		5400		5454
Beyin sapı	Kritik	50		5400		5454
Sağ göz	Gösterim					
Sol göz	Gösterim					
Beyin-PTV	Gösterim					
Beyin-GTV	Gösterim					

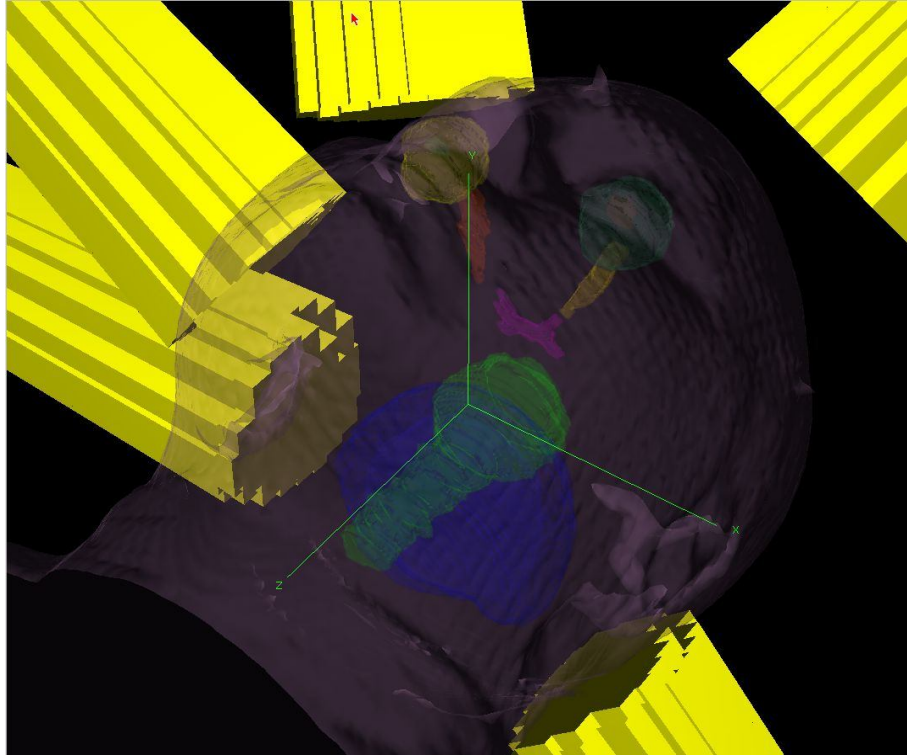
Hastaların 3BKRT planları, çok yapraklı kolimatörlerle şekillendirilen iki yan saha ve bir verteks (masa ve gantri açılı) saha olmak üzere üç alanlı olarak planlanmıştır (Şekil.3.3). Tümör yerleşimine göre ışın ağırlıklarını değiştirerek ve/veya kama filtre kullanarak homojen bir doz dağılımına sahip en uygun tedavi planı (toplam dozun en az %95'i PTV'yi saracak şekilde) elde edilmiştir.



Şekil.3.3. 3BKRT planlarına ait ışın yönelimleri

YART planları aynı hedef hacimler için kritik yapılar ve kritik normal doku doz sınırlamaları ile tekrar oluşturulmuştur. Her iki planlama tekniğinde de 6 MV enerjili fotonlar kullanılmıştır. YART planları için koplanar olmayan 5 ışın belirlenmiştir. Tümörün yerleşimine göre, tümöre yakın olan 3 ışın masa açısız,

sağlıklı beyin dokusunu korumak için tümöre uzak olan 2 ışın masa açılı olarak seçilmiştir (Şekil.3.4). Masa ve gantrinin çarpışmasını önlemek ve masanın karbon fiber kısmı haricindeki tutucu kolların gelen ışını engellememesi için ışınların geliş açıları seçilirken daha önceden belirlenen yasak açılara dikkat edilmiştir.



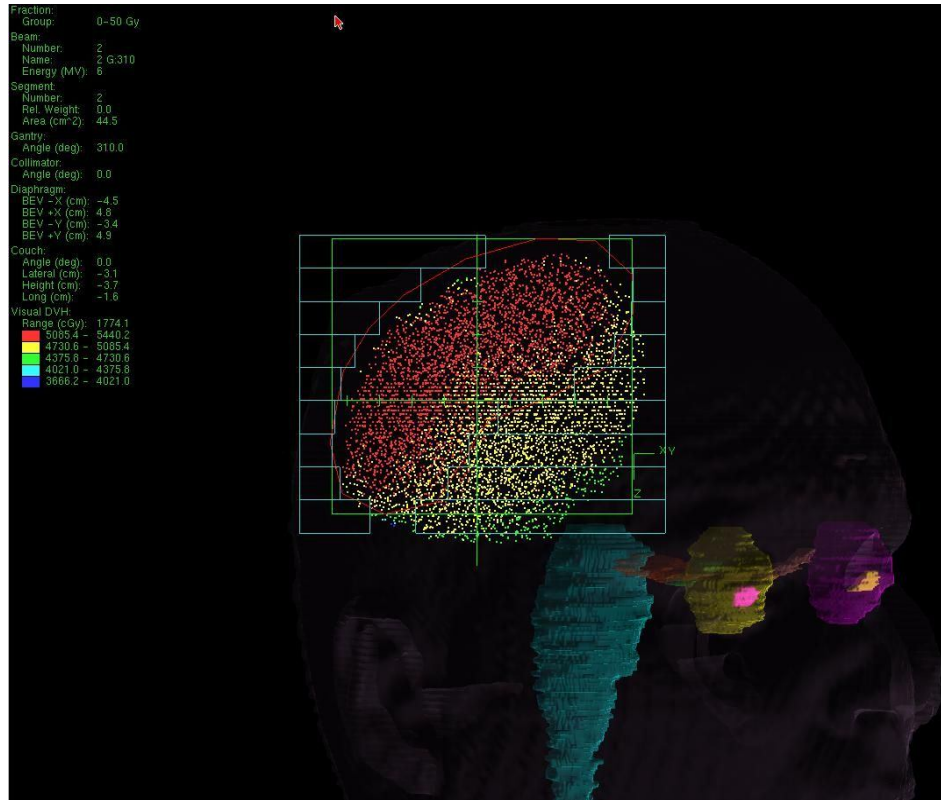
Şekil 3.4. YART planlarına ait ışın yönelimleri

“Step and shoot” tekniği kullanılan YART tedavi planlamalarında her gantri açısında hedef hacimlerden (hem PTV (50 Gy) hem de PTV (60 Gy) için) kritik yapılar 0.5 cm marjla çıkarılarak PTV, PTV - Gözler, PTV - Optik sınırlar, PTV - Optik kiazma ve PTV - Beyin sapı şeklinde segmentler oluşturulmuştur (Tablo.3.4).

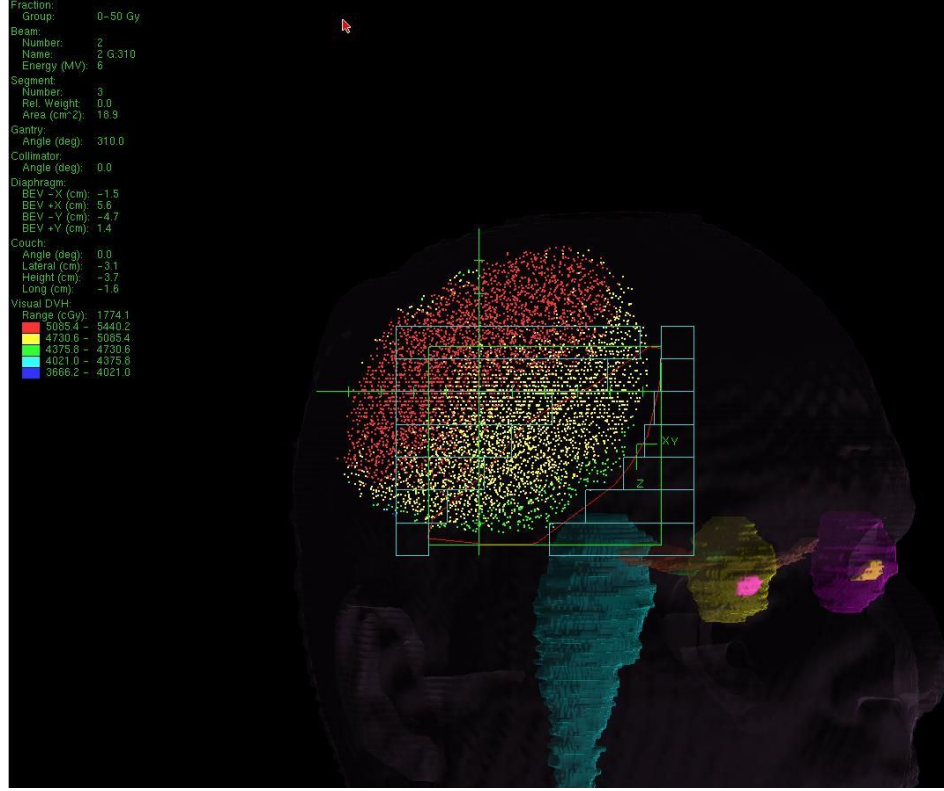
Tablo 3.5. YART planlarında segment oluşumu

Segment Oluşumu			
Hedef Yapı		Kritik Yapılar	
PTV	+0.5 cm.	-	-
PTV	+0.5 cm.	Gözler	- 0.5 cm.
PTV	+0.5 cm.	Optik sinirler	- 0.5 cm.
PTV	+0.5 cm.	Optik kiazma	- 0.5 cm.
PTV	+0.5 cm.	Beyin sapı	- 0.5 cm.

Optimizasyondan sonra hedef içinde doz homojenliğini sağlamak için her gantri açısında hedef hacimler içinde oluşan yüksek ve/veya düşük doz bölgelerinde “sıcak PTV” (Şekil 3.5) ve/veya “soğuk PTV” (Şekil 3.6) şeklinde ek segmentler oluşturulmuştur.



Şekil 3.5. YART planlarında sıcak bölgeler için oluşturulan ek segmentin görünümü

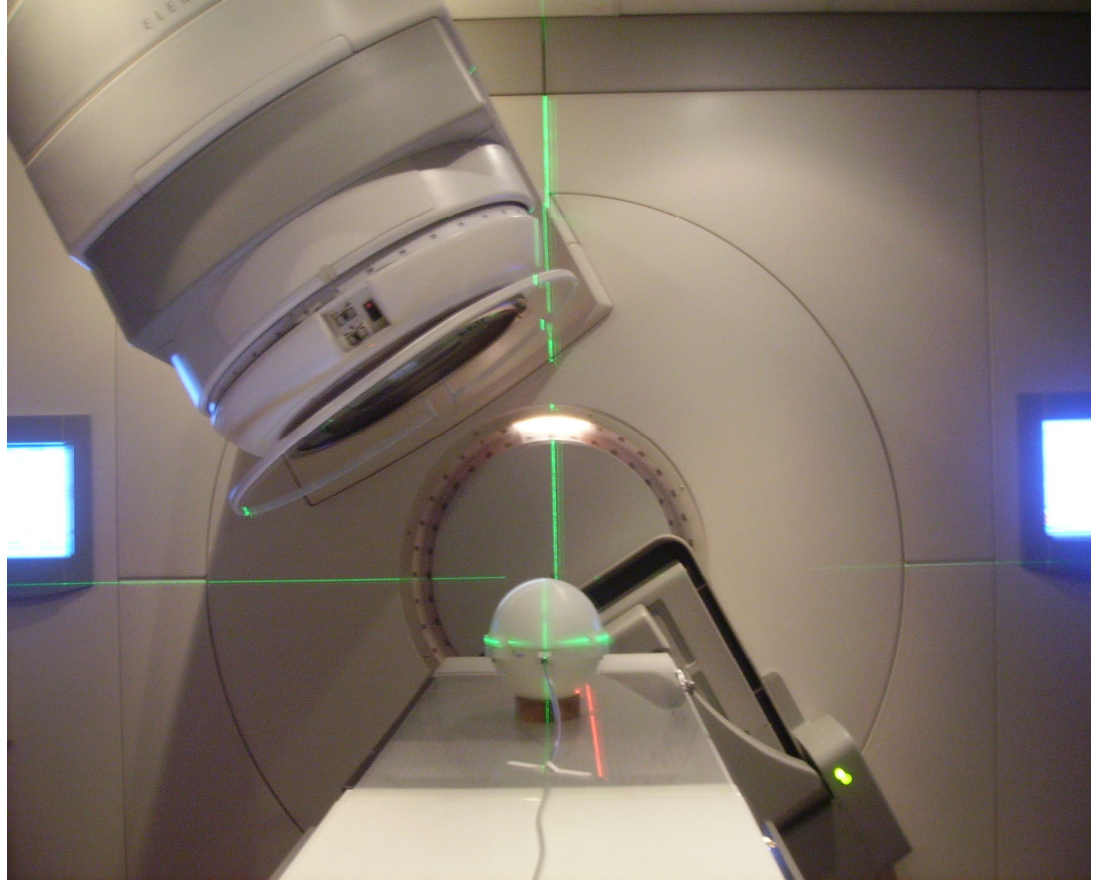


Şekil 3.6. YART planlarında soğuk bölgeler için oluşturulan ek segmentin görünümü

3.2.3. YART Planlarının Kalite Güvence İşlemleri

YART planlarının dozimetrik olarak doğruluğunu saptamak için her hastaya özel kalite güvence işlemi yapılmıştır. Bu işlem için özel olarak tasarlanmış YART kafa fantomu kullanılmıştır. YART kafa fantomunun hem iyon odası hem de film için eş merkezleri belirlenerek BT kesitleri alınmıştır. İyon odası ölçümleri için, fantom içine CC₁₃ tipi iyon odası yerleştirilerek alınan BT kesitlerinde iyon odası konturlanarak iyon odasının hacmi doğrulanmıştır. Daha sonra planlama sisteminde elde edilen YART planları fantom üzerine aktarılmıştır. Eş merkezde uygun doz dağılımını gördükten sonra iyon odasına ait DVH'ndan maksimum ve minimum dozlar arasındaki farkın %5 içerisinde kalması sağlanmıştır. Planlama sisteminde

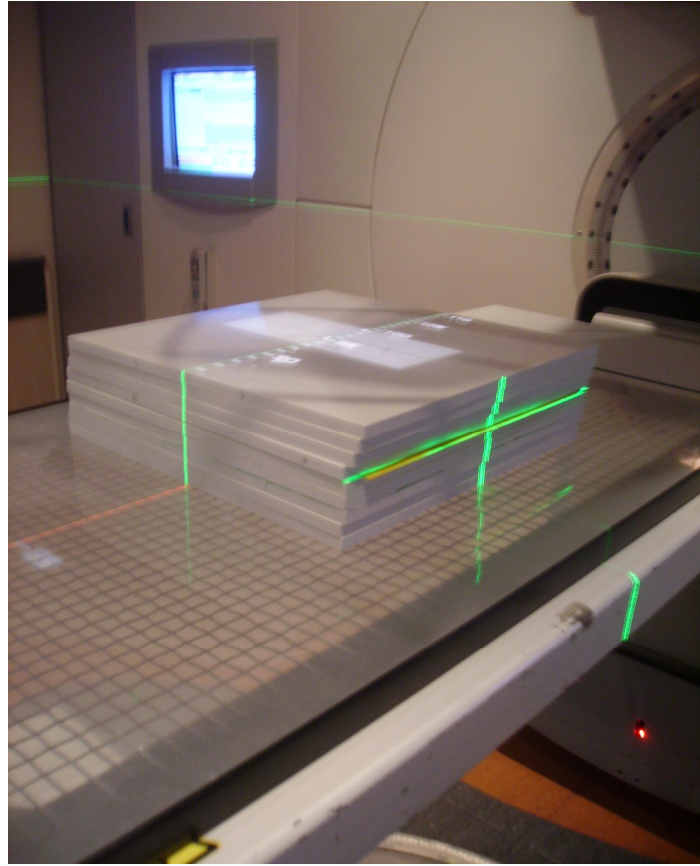
elde edilen DVH'ndan okunan ortalama doz değeri ve kafa fantomunun ışınlanması sonucunda (Resim.3.9) elektrometreden okunan değer orantı metodu kullanılarak karşılaştırılmıştır. Doz farkının $\pm\%3$ olup olmadığı incelenmiştir.



Resim 3.9. YART planlarının kalite güvencesi için iyon odası ölçümü

Film ölçümlerinde kullanılacak dansitometrenin ve lineer hızlandırıcının birbirine göre kalibre edilmesi gerektiğinden ilk olarak lineer hızlandırıcının o günkü kalibrasyon ölçümleri yapıp cihazın tolerans değerleri içinde çalıştığı saptanmış, daha sonra dansitometrenin günlük kalibrasyonu yapılmıştır. Bu işlem için kalibrasyon filmi, SFD (Source Film Distance- Kaynak Film Mesafesi) 100 cm

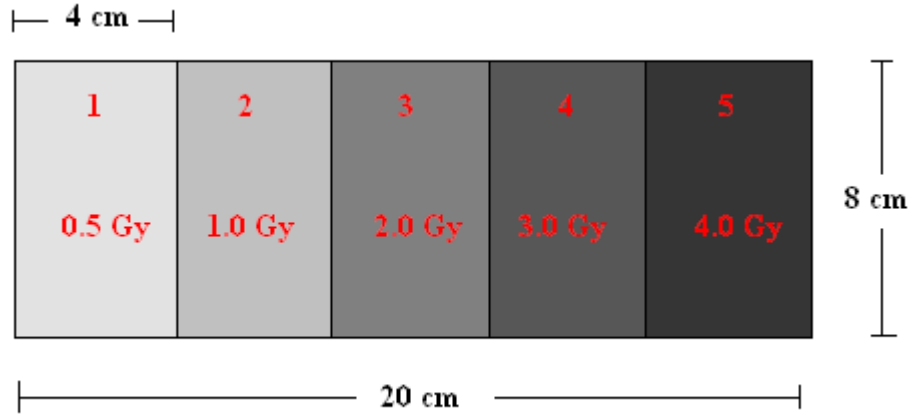
olacak şekilde, saçılmaları engellemek için altta 5 cm ve üstte 4 cm katı su fantomu kullanılarak yerleştirilmiştir (Resim 3.10). Oluşan sistemde SSD (Source Skin Distance – Kaynak Cilt Mesafesi) 96 cm'dir. Film ışınlaması için 8 cm x 20 cm 'lik alan, yandan çok yapraklı kolimatörlerle 4'er cm kapatılarak 0-4 Gy doz aralığında doz alacak şekilde farklı dozlarla “alan içinde alan” tekniği kullanılarak ışınlanmıştır (Şekil.3.7). Film içindeki alanlara istenen kalibrasyon dozlarını verebilmesi için lineer hızlandırıcının çalışacağı süreler (MU) Tablo 3.6'da gösterilmiştir.



Resim 3.10. Kalibrasyon filmi ışınlaması

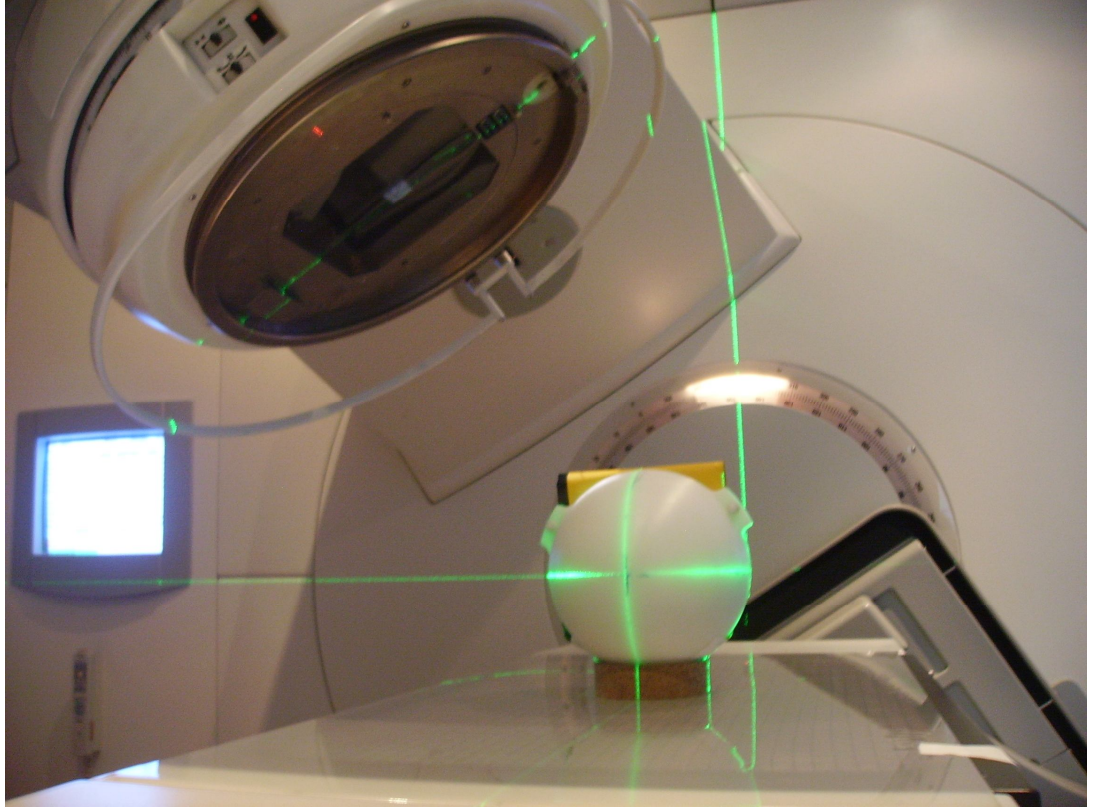
Tablo 3.6. Kalibrasyon filminde kullanılan dozlar ve MU'ler

Dansitometre kalibrasyonu				
Alan	SSD (cm)	Boyut (cm ²)	Doz (Gy)	MU
1	96	20x8	0,5	47,2
2	96	16x8	1,0	48,3
3	96	12x8	1,0	106,0
4	96	8x8	1,0	96,0
5	96	4x8	1,0	105,5



Şekil 3.7. Kalibrasyon filmi için doz dağılımı

İyon odası ölçümlerinde olduğu gibi, film ölçümleri içinde planlama sisteminde elde edilen planlar kafa fantomu üzerine atılıp, içerisine film yerleştirilen fantom ışınlanmıştır (Resim 3.11). Banyo edilen filmler tarayıcıyla taratıldıktan sonra elde edilen veriler “Omni-Pro I’MRT” programına aktarılmıştır. “Omni-Pro I’MRT” programında film ölçüm verileri ve planlama sistemi verileri karşılaştırılarak doz profillerindeki uyum uzaklığı (DTA ± 3 mm) ve gamma indeksi (γ indeksi ≤ 1) hesaplanmıştır.



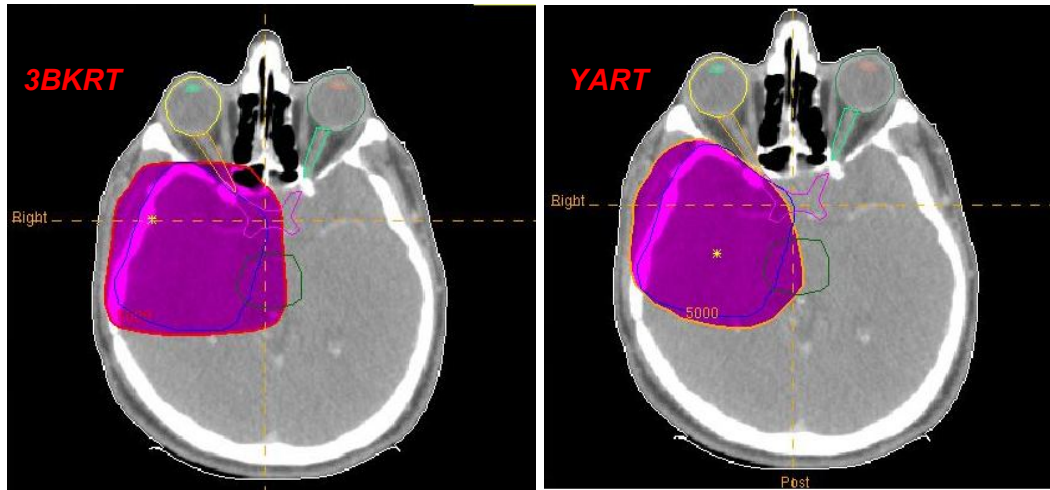
Resim 3.11. YART planlarının kalite güvencesi için film ölçümü

4. BULGULAR

Glioblastoma Multiform tanılı 14 hastanın 3BKRT tedavi planları ve YART planları hedef hacimler, kritik yapılar ve hedef dışındaki normal dokuların aldığı dozlar açısından karşılaştırılmıştır. Hedef hacimler içindeki doz homojenliği PTV(50 Gy) ve PTV (60 Gy) için hedef içindeki minimum dozlar (D_{min}) ve maksimum dozlar (D_{maks}) kullanılarak hesaplanmış ve doz homojenliği iki plan tekniği için karşılaştırılmıştır. Doz volüm histogramlarından yararlanarak beyin sapı, optik kiazma, optik sinirler, lenslerin aldığı maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama dozlar (D_{ort}), Beyin-GTV ve Beyin-PTV gibi hedef dışındaki normal yapılarının aldığı ortalama dozlar (D_{ort}) karşılaştırılmış ve dozlar arasındaki farklar hesaplanmıştır. YART planlarının kalite güvence testi için iyon odası ve film ölçümleri yapıp gamma indeksinin ≤ 1 olup olmadığı incelenmiştir. Elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizleri SPSS 13.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 3BKRT ve YART verileri arasındaki fark, eşleştirilmiş örneklem t-testi ile %95 güven aralığı içinde değerlendirilmiştir.

4.1. Hedef Hacimler İçin Elde Edilen Veriler

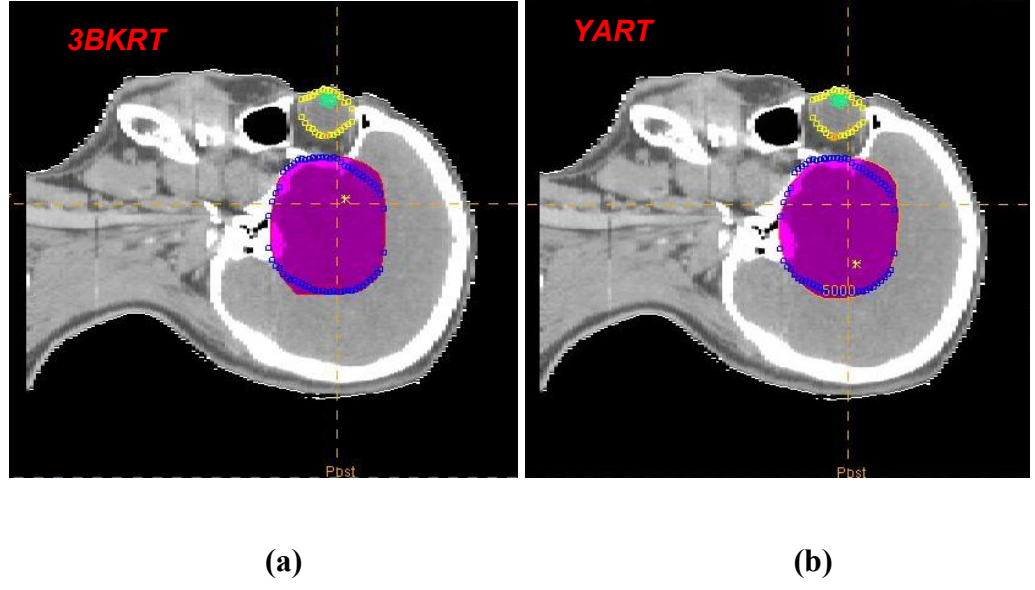
Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te sağ temporal loba yerleşmiş oldukça küçük ve tamamen rezeke edilmiş tümöre sahip bir hastanın 187 cc hacimli PTV (50 Gy) için 3 açılı 3BKRT planının ve 5 açılı koplanar olmayan YART planının transvers, sagittal ve koronal kesitlerdeki doz dağılımları gösterilmiştir. Tüm veriler PTV (50 Gy)'ye 25 gün ve PTV (60 Gy)'ye 5 gün uygulanan, günlük fraksiyon dozu 2 Gy'lik tedavi sonucunda elde edilmiştir.



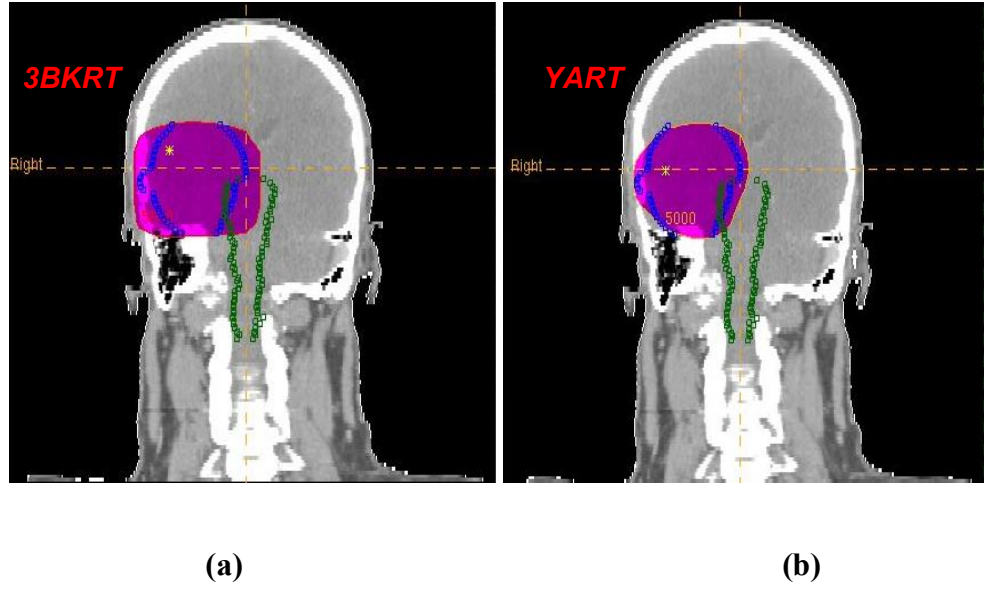
(a)

(b)

Şekil 4.1. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b) YART planındaki PTV (50 Gy)'in transvers kesitteki doz dağılımları

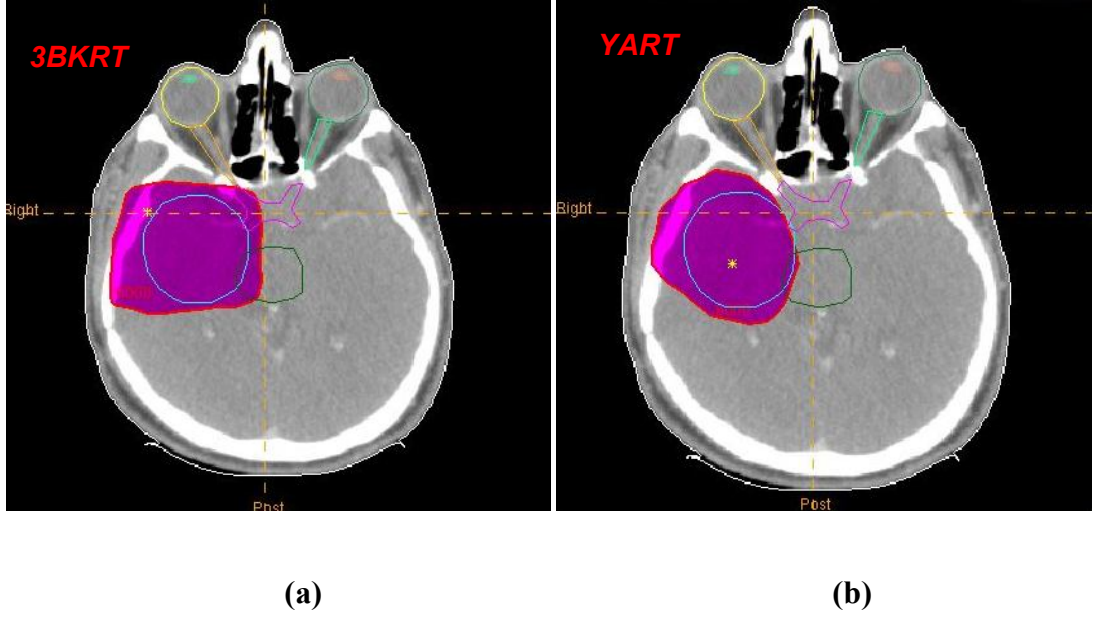


Şekil 4.2. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b) YART planındaki PTV (50 Gy)'in sagittal kesitteki doz dağılımları

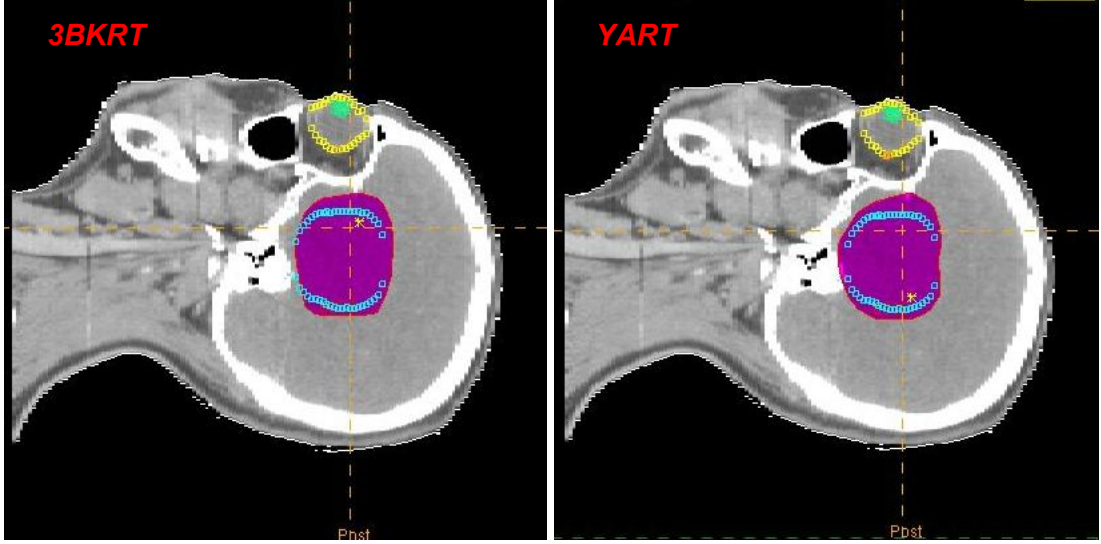


Şekil 4.3. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b) YART planındaki PTV (50 Gy)'in koronal kesitteki doz dağılımları

Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’da sağ temporal loba yerleşmiş oldukça küçük ve tamamen rezeke edilmiş tümöre sahip bir hastanın 64 cc hacimli PTV (60 Gy) için 3 açılı 3BKRT planının ve 5 açılı koplanar olmayan YART planının transvers, sagittal ve koronal kesitlerdeki doz dağılımları gösterilmiştir.



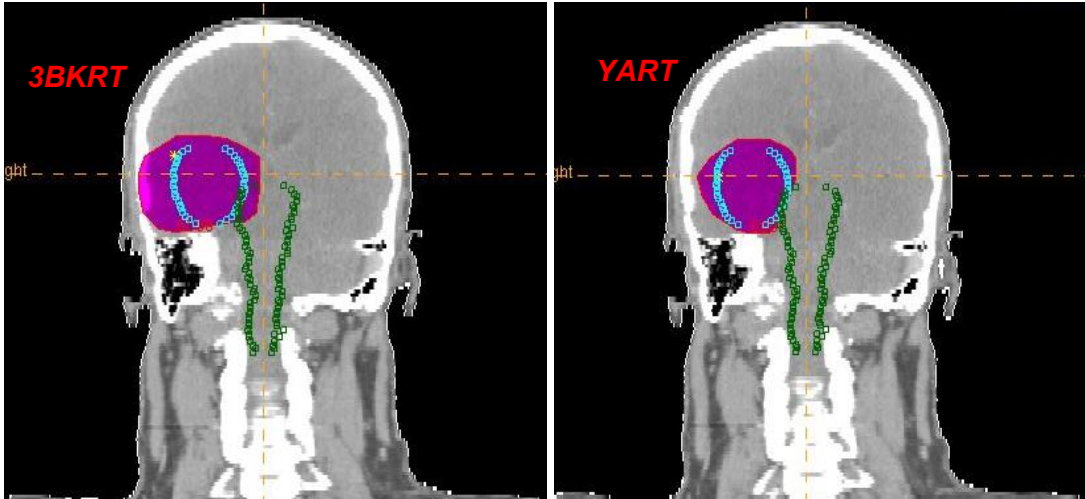
Şekil 4.4. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b) YART planındaki PTV (60 Gy)’in transvers kesitteki doz dağılımları



(a)

(b)

Şekil 4.5. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b) YART planındaki PTV (60 Gy)'in sagittal kesitteki doz dağılımları

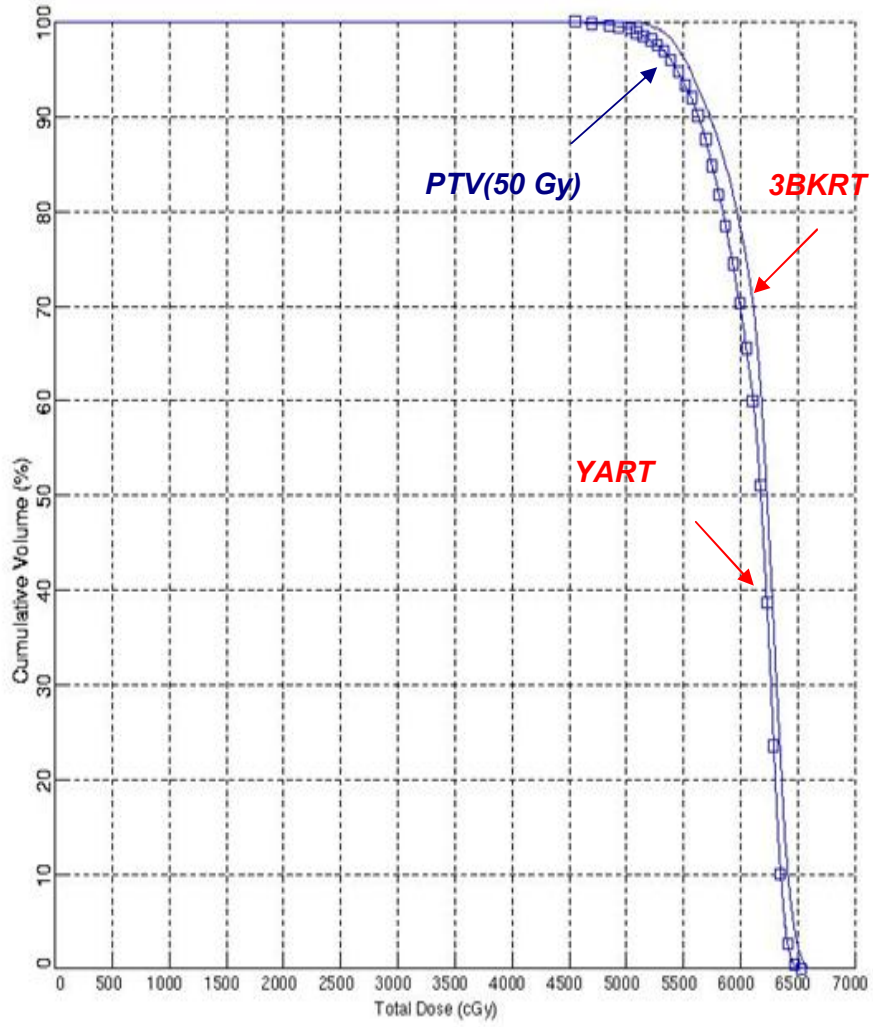


(a)

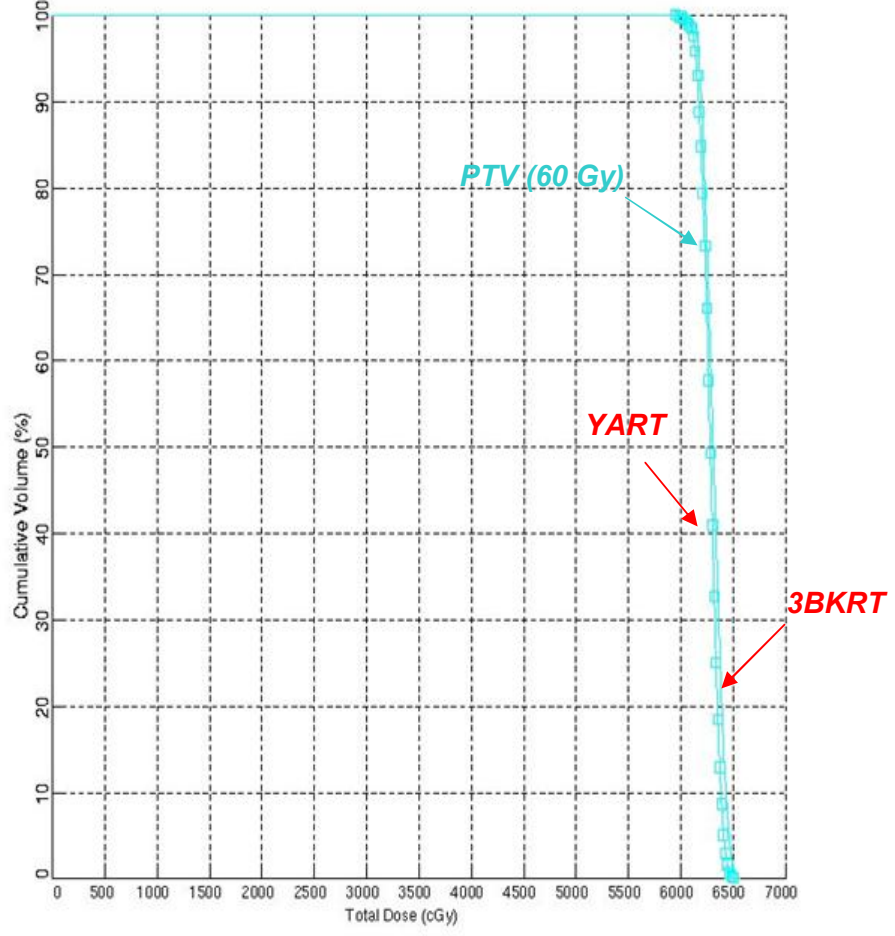
(b)

Şekil 4.6. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın (a) 3BKRT planındaki (b) YART planındaki PTV (60 Gy)'in koronal kesitteki doz dağılımları

Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın PTV (50 Gy) ve PTV (60 Gy) için 3BKRT ve YART planlarına ait DVH eğrileri Şekil.4.7 ve Şekil.4.8’de verilmiştir.



Şekil 4.7. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın PTV (50 Gy) için DVH eğrisi



Şekil 4.8. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın PTV (60 Gy) için DVH eğrisi

Hedef sarması PTV'nin minimum ve maksimum dozlarının (D_{\min} , D_{\max}) karşılaştırılmasıyla değerlendirilir. PTV (50 Gy) ve PTV (60 Gy) için

$$IC = (D_{\max} - D_{\min}) / D_{\min}$$

bağıntısıyla hesaplanan doz homojenliği IC (en uygun IC=0) değerleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. PTV (50 Gy) ve PTV (60 Gy) için doz homojenliği (IC) değerleri

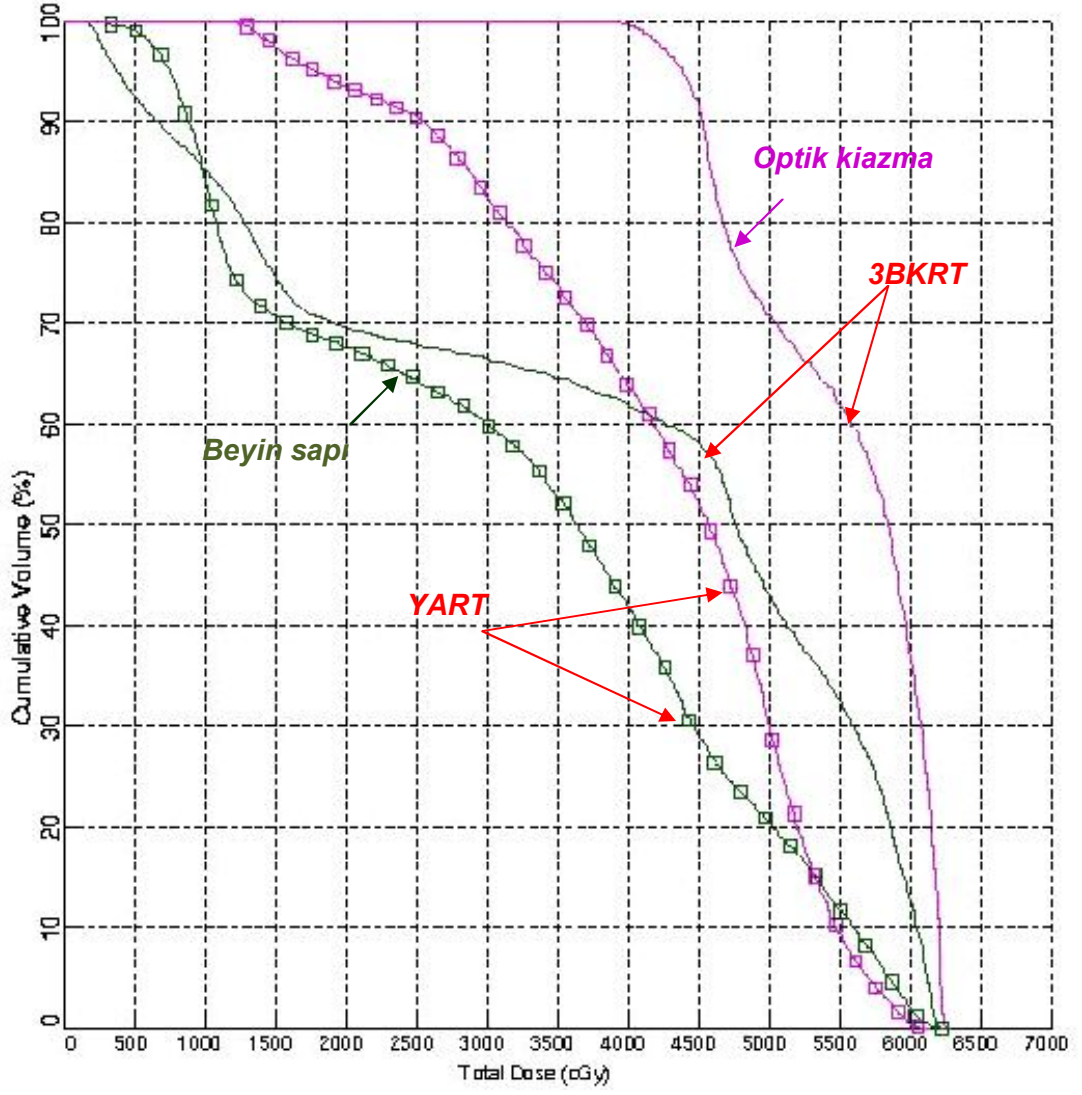
Doz Homojenliği (IC)						
Hastalar	PTV (50Gy)			PTV (60Gy)		
	3BKRT	YART	Fark (%)	3BKRT	YART	Fark (%)
1	0,37	0,49	32,4	0,17	0,14	-17,6
2	0,40	0,49	22,5	0,11	0,08	-27,2
3	0,30	0,34	13,3	0,35	0,40	14,3
4	0,29	0,32	10,3	0,10	0,06	-40,0
5	0,30	0,39	43,7	0,06	0,09	50,0
6	0,32	0,46	43,7	0,05	0,08	60,0
7	0,62	0,44	-29,0	0,27	0,26	-3,7
8	0,31	0,40	29,0	0,08	0,10	25,0
9	0,32	0,42	32,7	0,15	0,17	13,0
10	0,30	0,41	36,6	0,24	0,18	-25,0
11	0,26	0,36	38,4	0,11	0,07	-36,3
12	0,37	0,32	-13,5	0,24	0,31	29,1
13	0,24	0,32	33,3	0,08	0,06	-25,0
14	0,37	0,39	5,4	0,05	0,08	60,0

Tablo 4.2. Tüm hastaların ortalama doz homojenliği (IC) değerleri

	3BKRT (Ort±Std Sapma)	YART (Ort±Std Sapma)	FARK (%)	p değer
PTV (50 Gy)				
IC	0,33±0,09	0,40±0,06	21,2	0,079
PTV (60 Gy)				
IC	0,15±0,09	0,15±0,11	0,0	0,488

4.2. Kritik Yapılar İçin Elde Edilen Veriler

Sağ temporal loba yerleşmiş oldukça küçük ve tamamen rezeke edilmiş tümöre sahip bir hastanın doz hacim histogramlarından elde edilen kritik organların DVH eğrileri Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11’de gösterilmiştir.



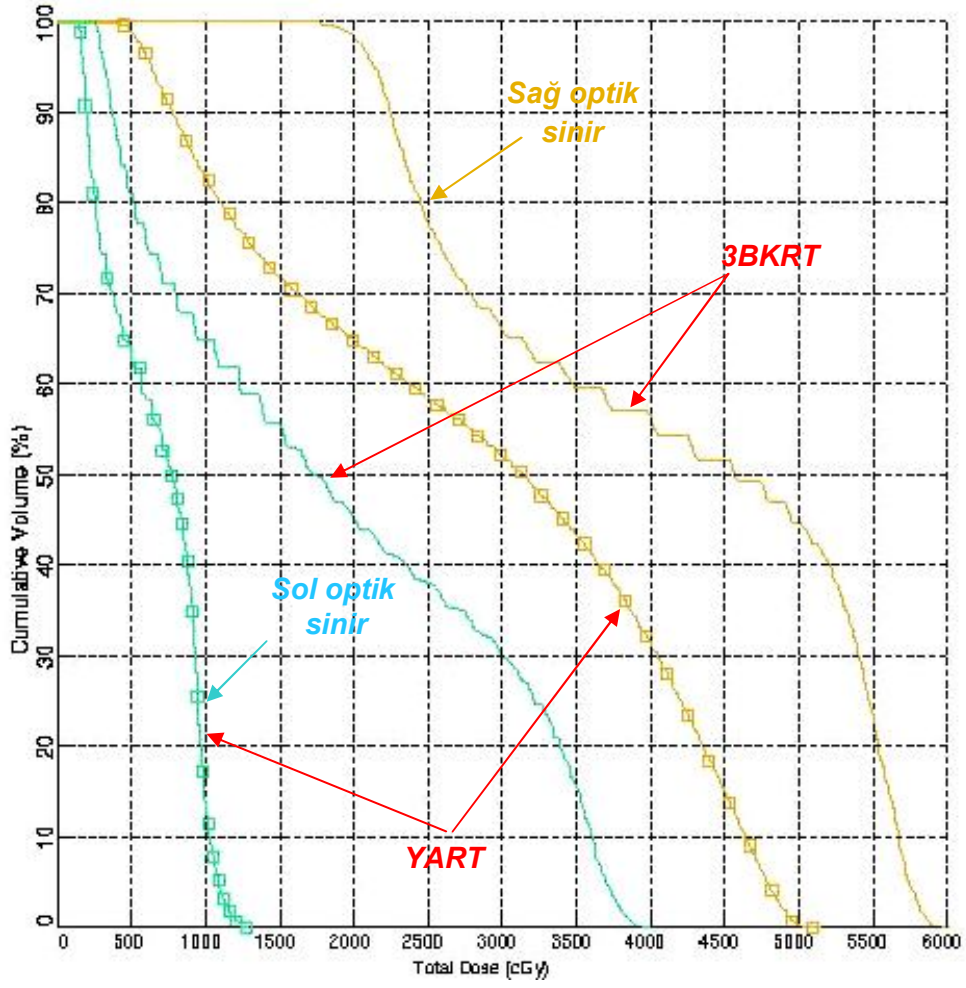
Şekil 4.9. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın beyin sapı ve optik kiazması için DVH eğrileri

Tablo 4.3. Beyin sapları için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri

Beyin sapı						
Hastalar	Maksimum doz (D_{maks})			Ortalama doz (D_{ort})		
	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)
1	63,41	62,08	-2,1	40,26	31,81	-21,0
2	63,82	63,41	-0,6	49,35	40,62	-17,7
3	64,54	61,08	-5,4	35,19	30,21	-14,2
4	54,34	43,27	-20,4	5,68	4,28	-24,6
5	63,53	61,20	-3,7	36,72	30,41	-17,2
6	53,04	19,38	-63,5	6,27	1,66	-73,5
7	58,82	51,06	-13,2	16,63	10,12	-39,1
8	61,97	61,93	-0,1	38,88	32,68	-15,9
9	59,22	50,89	-14,1	8,24	7,61	-7,7
10	51,62	23,35	-54,8	7,62	3,53	-53,7
11	60,35	59,14	-2,0	24,43	20,33	-16,8
12	56,74	52,39	-7,7	14,10	13,04	-7,5
13	19,11	19,04	-0,4	3,35	2,21	-34,0
14	32,03	27,61	-13,8	5,21	4,66	-10,6

Tablo 4.4. Optik kiazmalar için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri

Optik kiazma						
Hastalar	Maksimum doz (D_{maks})			Ortalama doz (D_{ort})		
	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)
1	59,65	55,07	-7,7	52,12	38,57	-26,0
2	63,68	61,17	-3,9	58,48	50,36	-13,9
3	62,69	60,56	-3,4	56,66	50,91	-10,1
4	7,65	4,47	-41,6	2,79	2,24	-19,7
5	63,01	59,54	-5,5	46,84	33,17	-29,2
6	25,36	1,89	-92,5	5,48	1,22	-77,7
7	54,49	52,92	-2,9	50,94	40,36	-20,8
8	62,44	60,62	-2,9	55,23	42,19	-23,6
9	61,76	45,87	-25,7	43,73	18,42	-57,9
10	39,79	6,18	-84,5	18,36	2,43	-86,8
11	23,92	23,84	-0,3	22,72	9,48	-58,3
12	51,87	40,85	-21,2	44,56	22,49	-49,5
13	19,67	14,59	-25,8	12,25	8,26	-32,6
14	5,82	5,69	-2,2	2,59	2,25	-13,1



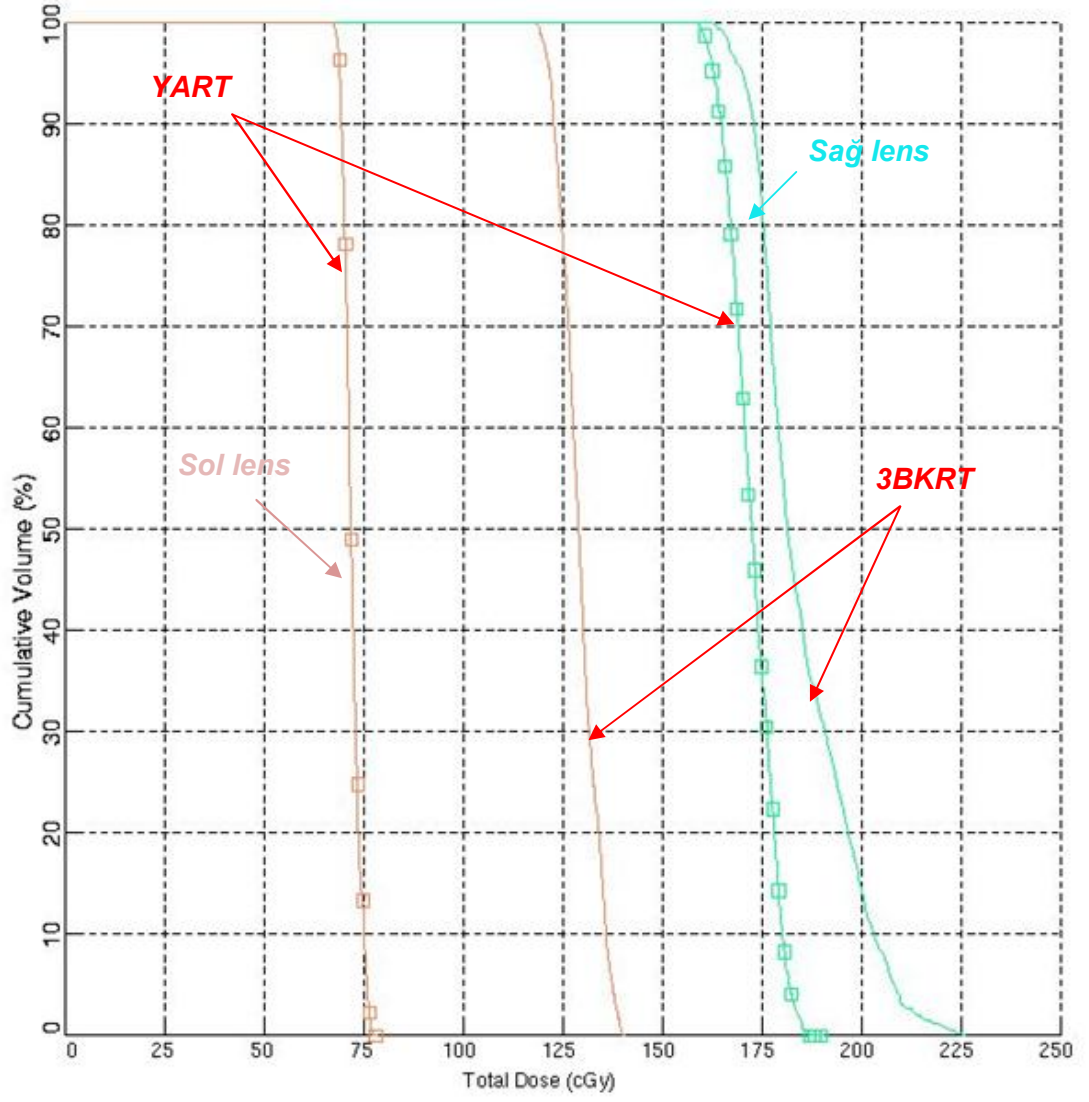
Şekil 4.10. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın sağ optik sinir ve sol optik sinir için DVH eğrileri

Tablo 4.5. Sağ optik sinirler için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri

Sağ optik sinir						
Hastalar	Maksimum doz (D_{maks})			Ortalama doz (D_{ort})		
	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)
1	54,24	44,29	-18,3	27,93	16,09	-42,4
2	49,05	32,94	-32,8	28,25	10,38	-63,3
3	51,68	34,21	-33,8	46,86	15,53	-66,9
4	1,46	1,36	-6,9	1,89	1,66	-12,2
5	41,66	29,54	-29,1	8,03	5,17	-35,6
6	1,31	0,68	-48,1	0,94	0,38	-59,6
7	50,42	48,97	-2,9	39,02	31,55	-19,1
8	59,75	50,90	-14,8	41,35	28,43	-31,2
9	19,05	4,63	-75,7	3,43	1,68	-51,0
10	10,80	1,31	-87,9	1,51	1,04	-31,1
11	4,00	2,60	-35,0	15,19	1,74	-88,5
12	35,25	13,46	-61,8	11,44	3,51	-69,3
13	8,28	4,39	-47,0	3,75	2,34	-37,6
14	2,00	1,39	-30,5	1,63	0,89	-45,4

Tablo 4.6. Sol optik sınırlar için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri

Sol optik sınır						
Hastalar	Maksimum doz (D_{maks})			Ortalama doz (D_{ort})		
	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)
1	37,96	10,32	-72,8	12,08	4,24	-64,9
2	52,88	50,20	-5,0	47,41	35,66	-24,8
3	54,24	50,16	-7,5	49,55	41,59	-16,1
4	2,11	1,24	-41,2	1,89	1,09	-42,3
5	24,68	12,76	-48,3	3,89	2,94	-24,4
6	4,01	1,18	-70,6	2,21	1,05	-52,5
7	40,84	20,02	-51,0	29,01	13,06	-55,0
8	39,80	12,67	-68,2	19,04	6,62	-65,2
9	28,42	11,12	-60,9	4,47	4,19	-6,3
10	6,82	2,63	-61,4	2,82	2,01	-28,7
11	6,18	1,57	-74,6	1,46	0,95	-34,9
12	26,54	5,48	-79,4	10,49	2,01	-80,8
13	13,68	11,73	-14,3	4,57	3,86	-15,1
14	1,91	1,00	-47,6	1,48	1,46	-1,4



Şekil 4.11. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın sağ lensi ve sol lensi için DVH eğrileri

Tablo 4.7. Sağ lensler için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri

Sağ lens						
Hastalar	Maksimum doz (D_{maks})			Ortalama doz (D_{ort})		
	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)
1	2,26	2,46	8,8	2,04	2,23	9,3
2	2,47	1,42	-42,5	2,24	1,35	-39,7
3	2,46	1,51	-38,6	2,29	1,42	-38,0
4	1,10	1,10	0,0	10,40	1,00	-90,4
5	1,67	1,79	7,2	1,57	1,70	8,3
6	1,12	0,79	-29,5	0,91	0,55	-39,6
7	2,76	2,42	-12,3	2,45	2,23	-9,0
8	2,25	1,90	-15,6	1,85	1,73	-6,5
9	1,53	1,09	-28,8	1,41	1,03	-27,0
10	1,00	1,01	1,0	0,94	0,92	-2,1
11	0,68	1,14	67,7	0,55	1,01	83,6
12	1,99	1,51	-24,1	1,78	1,40	-21,3
13	1,90	2,47	30,0	1,63	1,94	19,0
14	1,24	0,76	-38,7	1,08	0,68	-37,0

Tablo 4.8. Sol lensler için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri

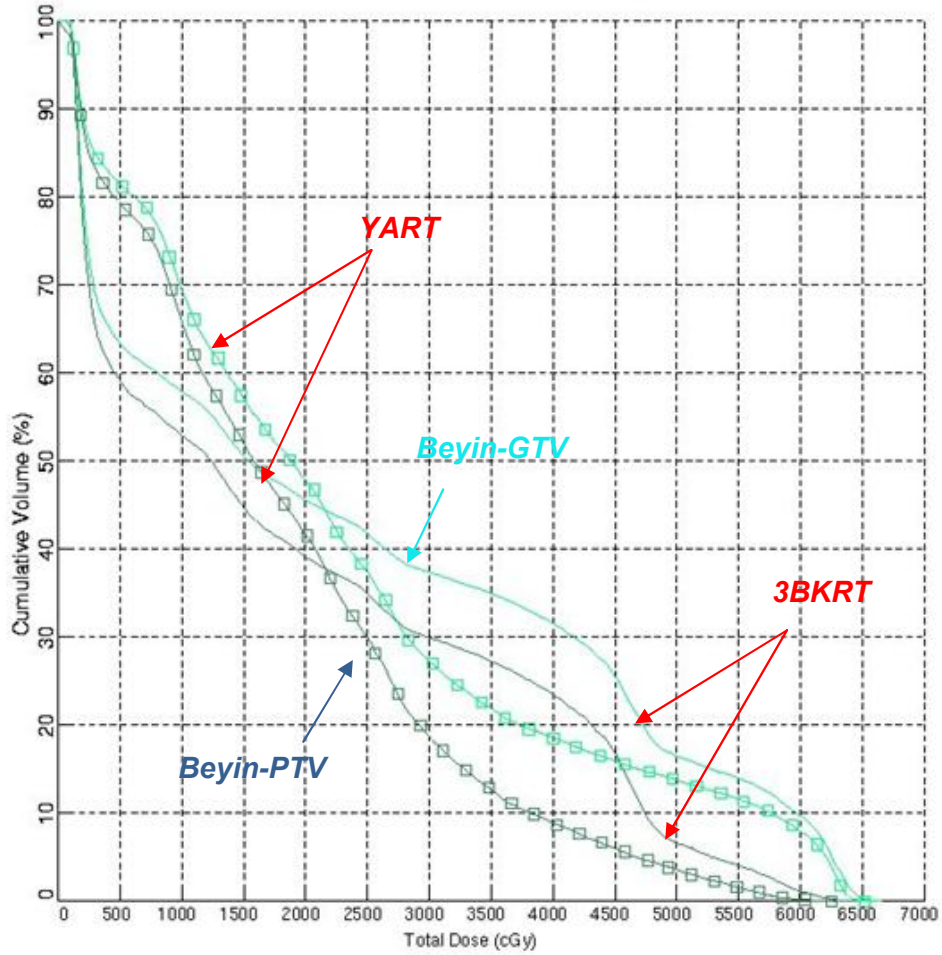
Sol lens						
Hastalar	Maksimum doz (D_{maks})			Ortalama doz (D_{ort})		
	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)
1	1,80	1,19	-33,9	1,65	1,11	-32,7
2	2,58	2,49	-3,5	1,91	2,44	27,7
3	2,49	2,51	0,8	2,47	2,29	-7,3
4	1,46	1,38	-5,5	1,28	1,25	-2,3
5	1,43	1,03	-28,0	1,33	2,10	57,9
6	0,75	0,17	-77,3	0,67	0,08	-88,1
7	2,48	2,44	-1,6	2,44	2,28	-6,7
8	1,40	0,78	-44,3	1,29	0,72	-44,2
9	1,84	1,99	8,2	1,68	1,79	6,6
10	1,70	2,37	39,4	1,40	1,80	28,6
11	0,61	0,58	-4,9	0,49	0,42	-14,3
12	1,73	1,45	-16,2	1,56	1,13	-27,6
13	1,84	1,42	-22,8	1,71	1,34	-21,6
14	1,36	1,56	14,7	1,27	1,44	13,4

Tablo 4.9. Tüm hastaların kritik yapıları için maksimum doz (D_{maks}) ve ortalama doz (D_{ort}) değerleri

	3BKRT (Gy) (ort±stdsapma)	YART (Gy) (ort±stdsapma)	FARK (%)	p değeri
Beyin sapı				
D_{maks}	54,47±13,2	46,85±17,1	-14,0	<0,001
D_{ort}	20,85±16,1	16,6±13,8	-20,4	<0,001
Optik kiazma				
D_{maks}	42,99±22,0	35,23±24,4	-18,0	0,006
D_{ort}	37,77±21,8	23,03±19,1	-39,0	<0,001
Sağ optik sinir				
D_{maks}	27,78±22,9	19,33±19,8	-30,4	<0,001
D_{ort}	16,52±16,7	8,59±10,5	-48,0	0,003
Sol optik sinir				
D_{maks}	24,29±18,8	13,72±16,5	-43,5	<0,001
D_{ort}	13,59±16,7	6,62±13,2	-51,3	0,002
Sağ lens				
D_{maks}	1,75±0,65	1,53±0,6	-12,5	0,054
D_{ort}	2,22±2,4	1,37±0,5	-38,3	0,111
Sol lens				
D_{maks}	1,68±0,6	1,52±0,7	-9,5	0,072
D_{ort}	1,51±0,6	1,48±0,8	-2,0	0,429

4.3. Hedef Hacim Dışındaki Normal Dokular İçin Elde Edilen Veriler

Hedef dışında kalan sağlıklı beyin dokusunun aldığı dozları incelemek için konturlanan Beyin-GTV ve Beyin-PTV şeklindeki yapıların aldığı ortalama dozlar (D_{ort}) sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hasta için Şekil.4.12’de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar için Beyin-GTV ve Beyin-PTV için ortalama doz değerleri Tablo.4.10’da verilmiştir.



Şekil 4.12. Sağ temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastanın Beyin-GTV ve Beyin-PTV için DVH eğrileri

Tablo 4.10. Beyin-GTV ve Beyin-PTV için ortalama doz (D_{ort}) değerleri

Ortalama doz (D_{ort})						
Hastalar	Beyin-GTV			Beyin-PTV		
	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)	3BKRT (Gy)	YART (Gy)	Fark (%)
1	46,23	39,02	-15,6	39,46	30,10	-23,7
2	34,84	32,50	-6,7	28,48	26,01	-8,7
3	32,50	32,26	-0,7	27,44	27,39	-0,2
4	32,01	26,36	-17,7	24,56	18,41	-25,0
5	42,04	36,05	-14,2	34,85	27,56	-20,9
6	25,36	18,00	-29,0	21,34	13,33	-37,5
7	33,31	28,24	-15,2	25,49	19,66	-22,9
8	23,77	22,90	-3,7	19,27	18,38	-4,6
9	36,43	29,15	-20,0	28,77	20,35	-29,3
10	28,87	20,77	-28,1	24,39	15,45	-36,7
11	27,14	26,48	-2,4	22,28	21,56	-3,2
12	37,34	30,72	-17,7	31,09	23,07	-25,8
13	24,67	21,30	-13,7	18,68	15,03	-19,5
14	28,42	25,17	-11,4	21,44	17,77	-17,1

Tablo 4.11. Tüm hastaların Beyin-GTV ve Beyin-PTV için ortalama doz (D_{ort}) değerleri

	3BKRT (Gy) (Ort±Std Sapma)	YART (Gy) (Ort±Std Sapma)	Fark (%)	p değeri
Beyin-GTV	32,35±6,6	27,78±6,0	-14,1	<0,001
Beyin-PTV	26,25±5,9	21,00±5,2	-20,0	<0,001

4.4. YART Planlarının Kalite Güvence İşlemleri Verileri

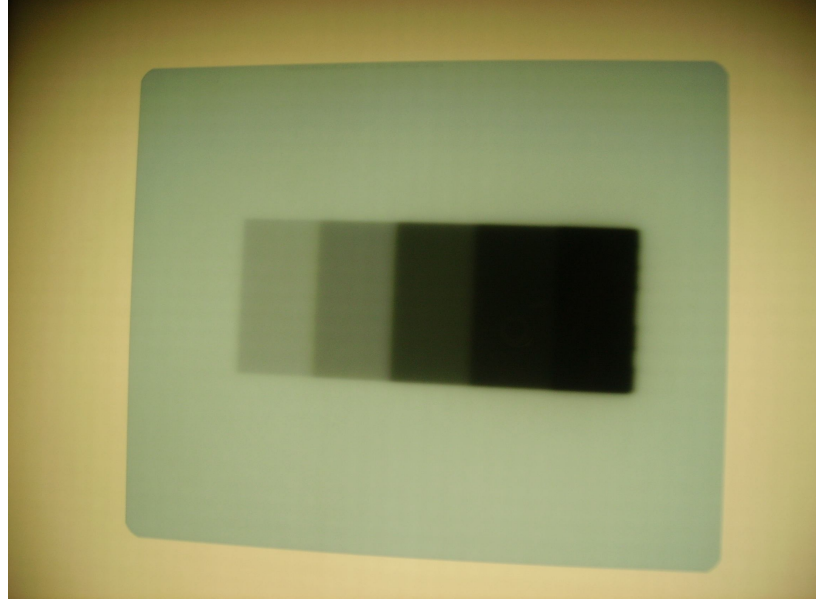
YART planlarının kalite güvencesi iki farklı teknik kullanılarak test edilmiştir. İyon odası yerleştirilen kafa fantomu her hasta için planlanan YART değerleri ile ışınlanmış elektrometreden okunan değerler ve planlama sisteminde iyon odasının DVH eğrisinden elde edilen ortalama doz (D_{ort}) değerleri Tablo.4.12’de gösterilmiştir. YART planlarının kurulum (set-up) hatası olmadan güvenle uygulanabilmesi için bu değerler arasındaki fark $\pm\%3$ içinde olmalıdır.

Tablo 4.12. YART planlarının kalite güvencesi için iyon odası ölçüm verileri

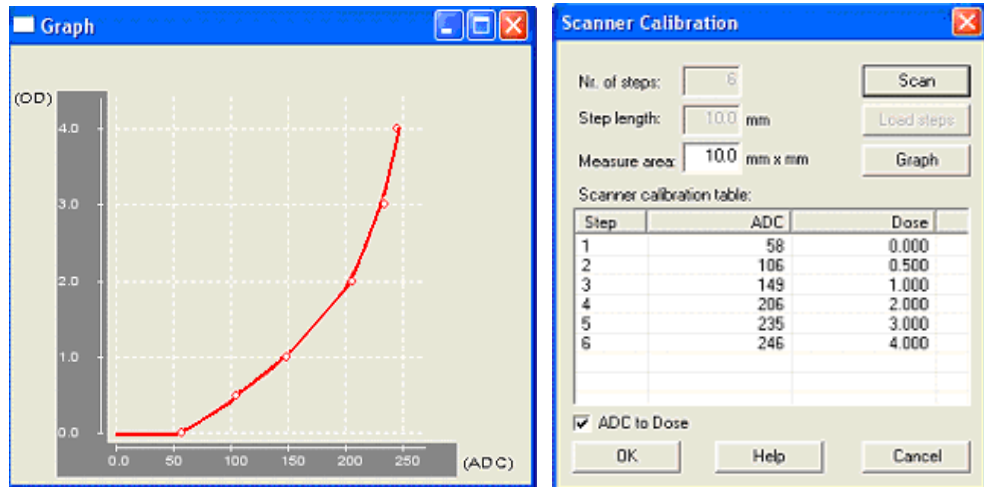
İyon Odası Ölçümleri			
Hastalar	Elektrometreden okunan değer (cGy)	DVH D_{ort} (cGy)	Fark (%)
1	206,1	207,0	0,44
2	203,0	207,0	1,97
3	208,8	210,0	0,57
4	199,5	200,0	0,25
5	211,8	209,0	-1,32
6	206,3	207,0	0,34
7	202,8	200,0	-1,38
8	210,4	216,0	2,66
9	209,8	212,0	1,05
10	205,7	202,0	-1,80
11	211,8	210,0	-0,85
12	210,1	212,0	0,90
13	196,5	202,0	2,80
14	201,5	202,0	0,25

İkinci teknik olan film ölçümlerinde ilk olarak dansitometrenin günlük kalibrasyonu için film içindeki 5 farklı alan 0,5 Gy, 1.0 Gy, 2,0 Gy, 3,0 Gy ve 4,0 Gy dozlar olacak şekilde ışınlanmıştır (Resim 4.1.). Tarayıcıyla filmde okunan optik yoğunluklar ve her alana verilen doz bilindiği için hangi optik yoğunluğa kaç cGy'in

karşılık geleceği bu film yardımıyla dansitometreye tanıtılmış ve kalibrasyon eğrisi elde edilerek kalibrasyon işlemi tamamlanmıştır (Şekil 4.13).

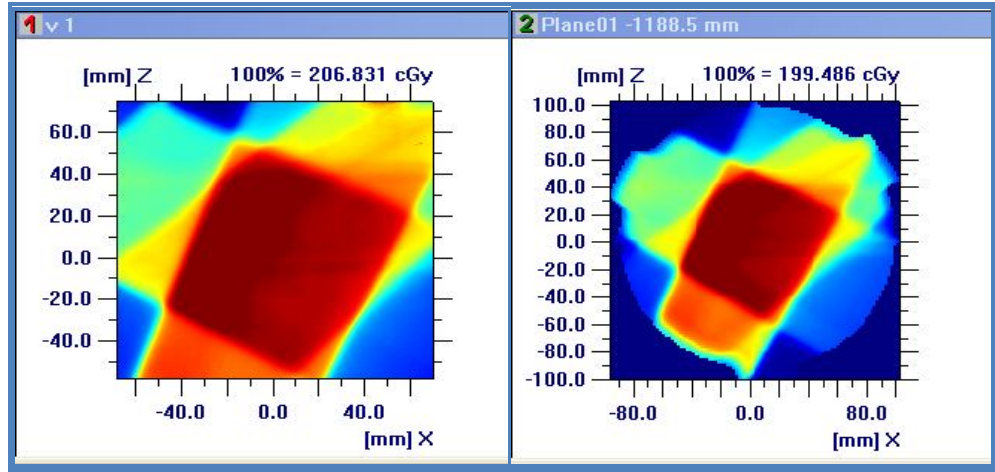


Resim 4.1. Dansitometre kalibrasyon filmi



Şekil 4.13. Dansitometre kalibrasyon eğrisi ve kalibrasyon verileri

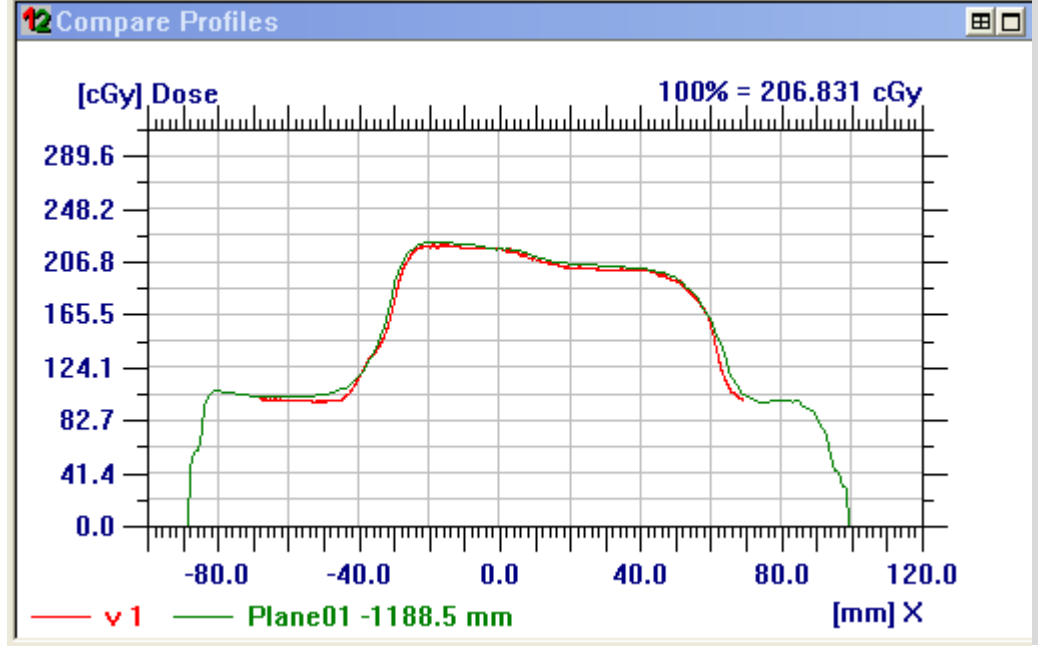
Dansitometrenin kalibrasyon işlemi tamamlandıktan sonra film yerleştirilen kafa fantomu 5 hasta için planlanan YART değerleriyle ışınlanmıştır. Filmler banyo edilip tarayıcı ile taratılarak ‘‘Omni-Pro I’MRT’’ programına aktarılmıştır (Şekil 4.14.a). Daha sonra tedavi planlama sistemindeki kafa fantomu üzerine atılan kalite güvence plan verileri de DICOM bilgisayar ağı ile ‘‘Omni-Pro I’MRT’’ programına aktarılmıştır (Şekil 4.14.b).



(a)

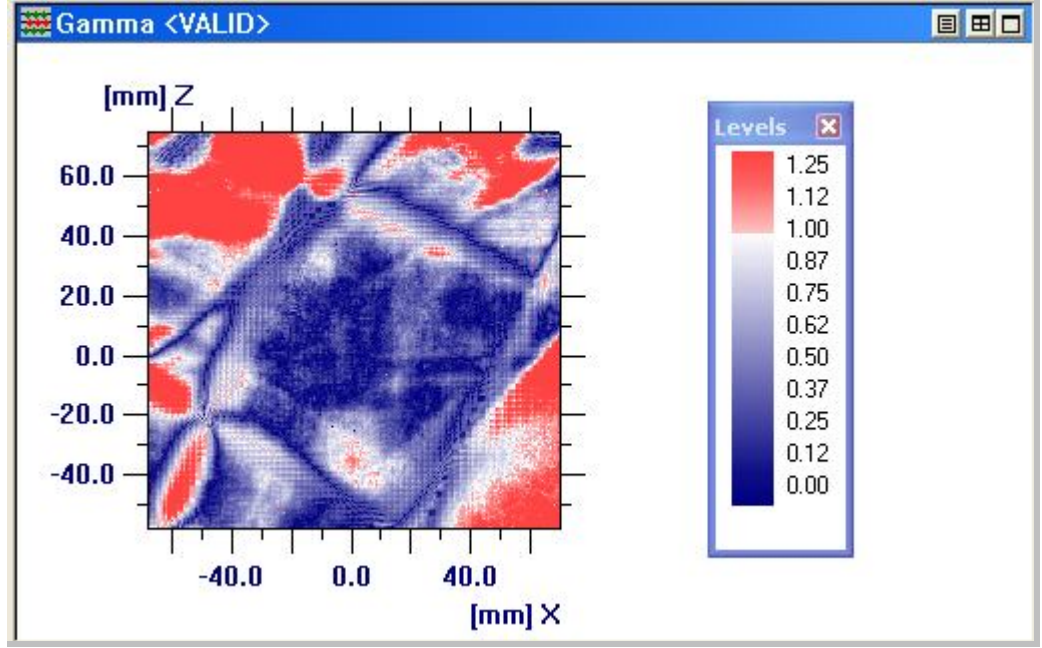
(b)

Şekil 4.14. Sol serebrum yerleşimli tümöre sahip hastanın ‘‘Omni-Pro I’MRT’’ programına aktarılan doz dağılımı (a) Film (b) Planlama sistemi



Şekil 4.15. Sol serebrum yerleşimli tümöre sahip hastanın doz profillerinin karşılaştırılması (— film, — planlama sistemi)

“Omni-Pro I’MRT” programı ile aktarılan doz verilerinden film ve planlama sisteminin doz profilleri karşılaştırılarak uyum uzaklığı (DTA ± 3 mm) incelenmiş (Şekil 4.15) ve gamma indeksi (γ indeksi ≤ 1) hesaplatılmıştır (Şekil 4.16). PTV’nin içinde γ indeksi ≤ 1 olup, ölçülen ve planlanan doz dağılımlarının uyum içinde olduğu gözlenmiştir.



Şekil 4.16. Sol serebrum yerleşimli tümöre sahip hasta için hesaplanan gamma indeksi

5. TARTIŞMA

Olası hedefleri ve hastanın iç anatomisinin ayrıntılı görünmesini sağlayan bilgisayarlı tomografinin gelişmesiyle birlikte, 3BKRT, konvansiyonel RT ile kıyaslandığında bitişik normal dokular ve hedef etrafındaki doz dağılımı düzeltmeleri için neredeyse tüm tedavi alanlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bilgisayar kontrollü radyasyon tedavisi uygulama sistemlerinin gelişmelerini sağlayan bilgisayar yazılım ve donanımındaki ilerlemelerden dolayı radyoterapi planlama ve tedavi uygulama sistemleri hızla değişmektedir. Son yıllarda 3BKRT'nin yeni hali olan ve hedef hacme maksimum çevre dokulara minimum dozu sağlayan en uygun uniform olmayan ışınların kullanımına dayanan YART tekniği önem kazanmaktadır.

YART kullanımı, çoğu kez tümörün kritik normal dokuların sınırında veya yakınında bulunduğu beyin, prostat, baş-boyun gibi önemli kritik normal dokuların korunması ve doz dağılımı düzeltme kabiliyetinin olması nedeniyle giderek artmaktadır. YART tekniğinin temeli; normal dokular için maksimum doz sınırlamasıyla birlikte hedef sahasına ayrılan dozu vermek için pek çok talimat ile uniform olmayan ışınları etkili kılan bir planlama sistemine sahip olmasıdır. YART ve konformal RT teknikleri kullanılarak yapılan plan karşılaştırmaları akciğer özafagus, nazofarenks, paranasal sinüs, prostat ve intrakraniyal alanlar içeren pek çok tedavi alanında birbirine yakın riskli organlardaki maksimum dozda azalma ve

düzgün hedef dozu dağılımı için YART'nin gerekli olduğunu göstermektedir(7, 14, 17, 29, 33, 40, 42).

GBM için radyasyon terapisi, destekleyici tedaviyle karşılaştırıldığında ortalama yaşam süresini arttırmak için etkilidir. Ne yazık ki konformal radyoterapi hastaların çoğunda çok büyük yarar sağlamamıştır. Sistemik kemoterapisi olan ya da olmayan beyin radyoterapisini izleyen maksimum cerrahi rezeksiyon içeren standart yaklaşımda iki yıllık sağ kalım %10'dan daha az olmakla birlikte ortalama sağ kalımı 8 aydan 11 aya yükseltmiştir (4).

Hermanto ve arkadaşları (2007) intrakraniyal malign tümörlere sahip hastalarda YART ve 3BKRT teknikleri kullanarak 20 hastanın tedavi planlarının değerlendirmelerini ve karşılaştırmalarını yapmışlardır. Hastaların yarısından fazlasına radyasyon tedavisinden önce gros total rezeksiyon yapılmış ve tümör boyutları ilk PTV için 180-763 cm³ ve ek tedavi PTV için 18-273 cm³ olarak sınıflandırılmıştır. GTV, T1-ağırlıklı magnetik rezonans görüntüsünde herhangi kontrast yükseltici doku ya da rezeke edilmemiş tümör bulunan operasyon kavitesi şeklinde ve CTV, GTV'ye 2 cm'lik marj eklenmesiyle tanımlanmıştır. PTV ise CTV'ye 0,5 cm ve ek tedavi PTV, GTV ye 0,5 cm marj eklenmesiyle oluşturulmuştur. 3BKRT için tanımlanan dozlar fraksiyon başına 2 Gy olacak şekilde ilk PTV'ye 50 Gy ve hemen ardından ek tedavi PTV'ye 10 Gy ve toplamda ilk PTV'de 60 Gy ve ek PTV'de 60 Gy olacak şekilde tanımlanmıştır. YART planları için öngörülen dozlar ise CTV'ye 1,8 Gy ve ek tedavi PTV'ye 2 Gy'lik fraksiyonlarla 30 günde ilk PTV'ye toplamda 50 Gy ve ek tedavi PTV'ye toplamda 60 Gy'dir. 3BKRT planları aynı hedef volüm, riskli yapılar ve kritik normal doku doz kısıtlamaları "step and shoot" tekniği kullanılan YART planlaması ile tekrar oluşturulmuş ve YART planları, 3 ya da 5 ışın kullanılan 3BKRT ile

karşılaştırıldığında tipik olarak 4 ya da 6 gantri açısı kullanılmıştır. Çalışmada tüm ışınlar, 6 MV X ışını enerjisine sahiptir.

Bu çalışmanın sonucunda, beyin sapı ortalama dozları %19,8 ve maksimum dozları %10,7 kadar, optik kiazma ortalama dozları %25,3 ve maksimum dozları %22,6, sağ optik sinir ortalama dozları %37,3 ve maksimum dozları %28,5, sol optik sinir ortalama dozları %40,6 ve maksimum dozları %36,7 oranında azalmıştır ($p \leq 0.01$). Genel olarak toplam integral doz YART ile Beyin-GTV için %7,5 ve Beyin-PTV için %10,1 kadar azaltılmıştır ($p < 0.001$) (13).

Çalışmamızda ise, YART planlarında beyin sapı için ortalama dozlar %20,4 ve maksimum dozlar %14, optik kiazma için ortalama dozlar %39 ($p < 0,001$) ve maksimum dozlar %18 ($p = 0,006$), sağ optik sinir için ortalama dozlar %48 ($p = 0,003$) ve maksimum dozlar %30,4 ($p < 0,001$), sol optik sinir için ortalama dozlar %51,3 ($p = 0,002$) ve maksimum dozlar %43,5 ($p < 0,001$) kadar azalmıştır.

Ayrıca çalışmamızda integral doz yerine normal beyin dokusunun aldığı ortalama dozlar incelenmiştir. YART tekniğinde Beyin-GTV ortalama dozu (D_{ort}) %14,1 ve Beyin-PTV ortalama dozu (D_{ort}) %20 daha az bulunmuştur ($p < 0,001$).

Yine aynı çalışmada 20 hastada hedef sarması incelediğinde, PTV(50 Gy) için YART planlarında %9,7'lik bir azalma gözlenirken ($p = 0,367$), PTV (60 Gy) için %10,9'luk bir artış vardır ($p = 0,359$) (13). Çalışmamızda ise, PTV (50 Gy) için YART planlarının hedef sarmasının %21,2 az olduğu görülmüş ($p = 0,079$) ve PTV (60 Gy) için hedef sarması açısından bir fark bulunmamıştır ($p = 0,488$). YART planlarında hedef sarmasının daha az bulunmasının nedeni olarak, lineer hızlandırıcı cihazının tedavi masasının karbon fiber olmaması (masanın metal tutucuları içermesi) ve gantri ile çarpışmaması için YART planları hazırlanırken dikkat edilen yasak açılarının varlığı nedeniyle açı seçimindeki sınırlamalar gösterilebilir.

Chan ve arkadaşları (2003), YART planlaması kullanımının fizibilite ve olası yararlarını tayin etmek için yaptıkları çalışmada histopatolojik olarak GBM olduğu doğrulanmış 5 hasta üzerinde çalışmışlardır. 5 hasta için ortalama PTV hacmi 361 cc ve ortalama GTV hacmi ise 58 cc'dir. Bu hastalar koplanar olmayan kama filtreli 3 saha kullanılan standart 3BKRT ile planlanmış ve tedavi edilmiştir. GBM için standart 3BKRT tekniğinde 2 lateral ya da kama filtreli zıt oblik saha ve üst ön oblik saha (verteks-masa açısı=90⁰, gantry açısı 0'dan 90 dereceye kadar değişebilir) kullanılan 6 MV X ışınları kullanılmış ve PTV için öngörülen doz 1,8 Gy'lik fraksiyonlarla toplam 59,4 Gy'dir. Bu çalışma için hastalar yeniden YART ile planlanarak PTV 1,8 Gy'lik fraksiyonlarla 59,4 Gy doz almıştır. Fakat ek olarak 3BKRT tekniğinin doz sınırlarında tüm kritik yapılar korunurken GTV'ye 2,12 Gy'lik fraksiyonlarla 70 Gy doz verilmiştir. YART alanları "sliding window" tekniği kullanılarak çok yapraklı kolimatörle oluşturulmuştur.

Çalışma sonucunda, ortalama PTV dozları YART ve 3BKRT için sırasıyla 64 Gy ve 62 Gy'dir. DVH analizlerinden YART planlarında PTV'nin maksimum dozları 71,4 Gy'den 61,4 Gy'e, ortalama dozları 64,4 Gy'den 61,5 Gy'e azaldığı ve minimum dozların 48,3 Gy'den 51,6 Gy'e kadar arttığı gözlenmiştir. YART planlarında GTV'nin maksimum dozu 71,4 Gy'den 64,2 Gy'e, ortalama dozu 68,5 Gy'den 62,5 Gy'e ve minimum dozu, 62,1 Gy'den 59,9 Gy'e kadar azalmıştır. Ayrıca YART ile maksimum dozlar, beyin sapı için 59 Gy'den 58 Gy'e, optik kiazma için 49 Gy'den 43 Gy'e, optik sinirler için 24 Gy'den 23 Gy'e, retina için 17 Gy'den 8 Gy'e ve lens için 3,1 Gy'den 2,9 Gy'e kadar düşürülmüştür (4).

Narayana ve arkadaşları (2006), yüksek derece gliomu olan 58 hastayı dinamik çok yapraklı kolimatör kullanılan YART ile tedavi etmişlerdir. 59.4 Gy ile 60 Gy arasındaki dozlar 1,8-2 Gy'lik fraksiyonlar şeklinde verilmiş ve toplamda 3 ile 5

arasında değişen koplanar olmayan ışınlar hedef hacmin en az %95'ni sarmak için kullanılmıştır. Yoğunluk profilleri, optimizasyon sırasında değiştirilen yaprak hareketleri metodu olarak tanımlanan ‘‘Spirou ve Chui’’ tekniği ile oluşturulmuştur. Tüm hastalar yaprak genişliği 1 ya da 0,5 cm olan hızlandırıcılarda 6 MV X ışını ile ışınlanmıştır. 3BKRT planlarıyla YART planlarının karşılaştırılması tümör lokalizasyonu, boyutu, derecesi, volümü ve öngörülen dozlar açısından tüm hasta popülasyonundan seçilen 20 hastada yapılmıştır. Karşılaştırma tümör lokalizasyonuna bakılmaksızın YART'nin PTV sarmasında çok farklılık oluşturmadığını göstermektedir. Değerlendirilen tüm PTV parametreleri içinde sadece ortalama doz 3BKRT'te YART'den yaklaşık olarak %1 daha yüksek çıkmıştır. Maksimum PTV dozu, ortalama dozu ve %95 izodozun sarmasında farklılık gözlenmemiştir. Buna rağmen YART kullanımı, beyin sapı dozları (%7), omurilik (%16), optik sinir (%7) ve gözlerde (%15) daha düşük maksimum doz ile sonuçlanmıştır (27).

Çalışmamızda ayrıca lens dozları incelenmiş ve YART planlarında, hastaların 5 tanesinin sağ lens maksimum dozları (D_{maks}) (%1-67,7), 4 tanesinin sağ lens ortalama dozları (D_{ort}) (%8,3-83,6) 3BKRT'ye göre yüksek ve 1 hastanın sağ lens maksimum dozu (D_{maks}) 3BKRT ile eşit çıkmıştır. Benzer şekilde, 4 hastanın sol lens maksimum dozları (D_{maks}) (%0,8-38,4) ve 5 hastanın sol lens ortalama dozları (D_{ort}) (%6,6-57,9) 3BKRT'ye göre yüksek çıkmıştır. Buna rağmen tüm hastaların ortalama lens dozları 2,5 Gy olan doz sınırı içinde kalmıştır.

Tüm hastaların YART planlarına bakıldığında, sağ lens maksimum dozları (D_{maks}) %12,5 ($p=0,054$) ve ortalama dozları (D_{ort}) %38,3 azalmıştır ($p=0,111$). Yine tüm hastaların sol lens maksimum dozları (D_{maks}) %9,5 ($p=0,072$) ve ortalama dozları (D_{ort}) %2,0 ($p=0,429$) kadar azalmıştır.

New York Üniversitesinde tedavi edilen yüksek dereceli glioma hastaları için YART ve 3BKRT tedavi planlarının karşılaştırıldığı çalışmada (2007), frontal ya da parietal lob yerleşimli 11 hasta ve temporal ya da oksipital lob yerleşimli 9 hasta incelenmiştir. Işın düzenlemeleri, tümör boyutu ve yerleşimine göre yapılmıştır. 3BKRT planları için ön-arka ya da yanlardan kama filtreli iki ya da üç alan kullanılmıştır. YART planları için, dört ya da 5 oblik saha kullanılmıştır. Her iki planlama için foton enerjileri 4 MV ya da 4 MV-10 MV kombinasyonu şeklindedir. Aynı vakalarda hedef dozunu optimize etmek için koplanar olmayan ışınlar kullanılmıştır. Her iki planlama için PTV'ye 45 Gy, ek tedavi PTV'ye 14,4 Gy verilerek toplam doz 59,4 Gy olarak belirlenmiştir. Optik sinirler ve optik kiazma için 50-54 Gy, beyin sapı için 55-60 Gy doz sınırlaması getirilmiştir.

Çalışma sonucunda 3BKRT ile karşılaştırıldığında YART'nin daha üstün hedef sarması sağladığı belirlenmiştir. Özellikle YART için minimum ve ortalama hedef dozları 54,52 Gy ve 61,74 Gy, 3BKRT için ise 50,56 Gy ve 60,06 Gy'dir ($p \leq 0.01$). YART planlarında 45 Gy'den yüksek doz alan beyin sapı volümü %31 ($p=0.004$) 18 Gy'den yüksek alan beyin volümü %10 ($p=0.059$), 24 Gy'den yüksek doz alan beyin volümü %14 ($p=0.015$) ve 45 Gy'den yüksek doz alan beyin volümü % 14 ($p=0.015$) daha az bulunmuştur. 3BKRT ile karşılaştırıldığında YART tümör kontrol olasılığını önemli derecede arttırmış ($p \leq 0.005$) beyin ve beyin sapı için normal doku komplikasyon olasılığını azaltmıştır ($p < 0.033$) (21).

Sultanem ve arkadaşları (2004), 25 hastaya sadece hiperfraksiyone yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanmışlardır. Işınlar GTV dışındaki alanlarda dozu minimum hale getirmek için 120^0 lik açılarla dağıtılmış ve "step and shoot" tekniği kullanılmıştır. 4 haftada günlük doz 3 Gy'den 20 fraksiyonda toplam 60 Gy doz eşmerkeze uygulanmıştır. YART GTV'yi %95-%100'lük (60 Gy) ve PTV'yi %65-

%70'lik (40 Gy) izodoz çizgileri saracak şekilde planlamıştır. Çalışma sonucunda GTV'deki minimum doz 57,1 Gy (56–60 Gy), maksimum doz 60,9 Gy (60–63 Gy) ve minimum PTV dozu 40 Gy (30–44 Gy) olarak bulunmuştur. Kritik yapıların nokta dozları ise normal beyin için 51,1 Gy (46-60 Gy), optik kiazma için 24,7 Gy (1-45,6 Gy) ve göz için 7 Gy (1-38 Gy)'dir (35).

Yaptığımız çalışmada YART planlarının uygulamasında doğabilecek kurulum hatalarını önlemek için dozimetrik ölçümler yapılmıştır. İyon odası ve film ölçümlerinde iyon odası ortalama dozları arasındaki fark $\pm\%3$ ve film ölçümlerinde gamma indeksi ≤ 1 bulunmuş ve YART tedavi planlarının güvenilirliği doğrulanmıştır.

Elde edilen bu sonuçlar, dikkatli planlama ve tedbirli ışın parametreleri seçildiği takdirde YART'nin yüksek dereceli gliomaya sahip hastalarda hedef dışındaki normal doku dozunda artış olmaksızın kritik normal dokuların korumasını arttırdığını göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Radyoterapinin amacı, tümöre maksimum doz verirken çevre kritik yapıların minimum dozu almasıdır. Özellikle beyin bölgesinde tümör çoğu kez optik kiazma, optik sinirler veya beyin sapı gibi kritik dokuların yakınında ya da çevresinde olabilir. Bu nedenle uygulanacak olan radyoterapi tekniği oldukça önemlidir.

Tümörün şekline uygun olarak şekillendirilen uniform ışınların kullanıldığı 3BKRT tekniği ve optimize uniform olmayan ışınların kullanıldığı YART planları arasındaki farkın incelendiği bu çalışma sonucunda, 3BKRT'ye göre daha karmaşık olan YART tekniğinin beyin sapı, optik kiazma, optik sinirler, lensler gibi kritik yapıları ve tümör dışındaki normal beyin dokusunu daha iyi koruduğu sonucu elde edilmiştir. Ancak YART tekniğinin hedef sarmasının 3BKRT tekniğine göre daha az olduğu görülmüştür. Bununla birlikte her iki teknik için tümör dozunun en az %95'i hedefi sarmaktadır.

Elde edilen sonuçlar literatürdeki benzer çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Bu nedenle, GBM tedavisinde tümöre yakın kritik yapılara daha iyi koruma sağlayan YART tedavisinin uygulanması önerilmektedir. Ancak kullanılan tedavi cihazının varsa sınırlamalarına dikkat edilmelidir.

7.1. ÖZET

Glioblastoma Multiform Tedavisinde Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi ile Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) Tekniklerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmanın amacı, Glioblastoma Multiform (GBM) tedavisinde standart teknik olarak kullanılan Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) ile Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) tekniğini hedef sarması ve kritik organların aldığı dozlar açısından karşılaştırmaktır.

GBM tanısı konan 14 hasta 3BKRT ile tedavi edildikten sonra aynı tümör hacimleri ve kritik yapılar için tedavi planları YART ile yeniden oluşturulmuştur. 3BKRT tekniğinde 3, YART tekniğinde 5 saha kullanılmıştır. Doz sınırlamaları beyin sapı, optik kiazma, optik sinirler için 54 Gy ve lensler için 2,5 Gy olarak belirlenmiştir. Tedavi dozları iki teknikte de aynı olup, günlük fraksiyon başına 2 Gy olacak şekilde PTV(50 Gy)'ye 50 Gy ve PTV (60 Gy)'ye 10 Gy ve toplamda PTV(60 Gy)'de 60 Gy'i tamamlayacak şekildedir. YART planlarının kalite güvenilirliği için dozimetrik ölçümler yapılmıştır.

3BKRT ile karşılaştırıldığında YART planlarında beyin sapı için maksimum dozlar (D_{maks}) %14 ve ortalama dozlar (D_{ort}) %20,4, optik kiazma için D_{maks} %18 ve D_{ort} %39, sağ optik sinir için D_{maks} %30,4 ve D_{ort} %48, sol optik sinir için D_{maks} %43,5 ve D_{ort} %51,3, sağ lens için D_{maks} %12,5 ve D_{ort} %38,3, sol lens için D_{maks} %9,5 ve D_{ort} %2,0 azalmıştır. Hedef dışındaki normal beyin dokusunun aldığı dozlar incelendiğinde Beyin-GTV için D_{ort} %14,1 ve Beyin-PTV için D_{ort} %20 azalmıştır. Ancak YART planlarında doz homojenliği (IC), PTV (50 Gy) için %21,2 yüksek olup PTV (60 Gy) için doz homojenliği değerleri arasında fark görülmemiştir.

Çalışmamızın sonucunda 3BKRT ile YART arasında hedef sarması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ancak YART'nin kritik organları ve tümör dışındaki normal beyin dokusunu daha iyi koruduğu belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, Tedavi planlaması, Glioma
e-posta: ayse_dagli_84@yahoo.com

7.2. ABSTRACT

Comprasion of Three Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) Techniques for Glioblastoma Multiform Treatment

The aim of this study is to compare Three Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT) to use as standard technique in Glioblastoma Multiform (GBM) treatment with Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) Techniques in terms of target coverage and dose to critical organs.

14 patient with GBM diagnosis were treated with 3DCRT then treatment plans were replanned with IMRT for same target volumes and critical structures. 3 field in 3DCRT technique and 5 field in IMRT technique were used. Dose constraints is determined as of 54 Gy for brain stem, optic chiasm, optic nerves and 2,5 Gy for lens. The prescribed dose was 50 Gy to the PTV(50 Gy), 10 Gy to the PTV(60 Gy), with a total cumulative dose of 60 Gy to the (PTV 60 Gy) both at 2 Gy per daily fraction. Dosimetric measurements were made for quality assurance for IMRT plans.

When compared with the 3DCRT plans, maximum dose (D_{max}) was decreased by 14% and mean dose (D_{mean}) by 20,4% for brain stem, D_{max} by 18% and D_{mean} by 39% for optic chiasm, D_{max} by 30,4% and D_{mean} by 48% for right optic nerve, D_{max} by 43,5% and D_{mean} by 51,3% for left optic nerve, D_{max} by 12,5% and D_{mean} 38,3% for right lens, D_{max} by 9,5 % and D_{mean} by 2 % for left lens in IMRT plans. When the dose to normal brain tissue outside of the target was analyzed, D_{mean} is decreased by 14,1% for Brain-GTV and 20% for Brain-PTV. However, inhomogeneity coefficient (CI) was increased by 21,2% for PTV (50 Gy) and no difference was detected between inhomogeneity coefficient value for PTV (60 Gy).

It is determined that the analysis of measurement values are not statistically meaningful difference between 3DCRT and IMRT in terms of target coverage, however IMRT has better sparing of critical organs and normal brain tissue outside of the tumor.

Key words: Intensity Modulated Radiotherapy, Three Dimensional Radiotherapy, Treatment planning, Glioma
e-mail: ayse_dagli_84@yahoo.com

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Akfırat C., Kurtman C. (2001). Üç boyutlu konformal radyoterapi planlaması, Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı, cilt2, sayı 1
2. Brada M., Sharpe G., Rajan B., et al. (1999). Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; Shortening the treatment time through acceleration, Int J Radiat Oncol Biol Phys; 43: 287
3. Burger P.C., Gren S.B.(1987). Patient age, histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme, Cancer 5:1617
4. Chan M.F., Schupak K, Burman C., Chui C.S., Ling C.C. (2003). Comparison of intensity- modulated radiotherapy with three- dimensional conformal radiation therapy planning for glioblastoma multiforme, Medical Dosimetry; Vol. 28, No. 4, pp.261
5. Cheung K.Y. (2006). Intensity modulated radiotherapy: Advantages, limitations and future developments, Biomed Imaging Interv J; 2(1):e19
6. Clifford Chao K.S. (2004). Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy, 2nd Edition (Eds: Clifford Chao K.S., Apisarnthanarax S., Özyiğit G.) Lippincott Williams & Wilkins: 4, 20, 25
7. Cozzi L., Fogliata A., Bolsi A., Nicolini G., Bernier J. (2004). Three-Dimensional Conformal Vs. Intensity-Modulated Radiotherapy in Head-and-Neck Cancer Patients: Comparative Analysis of Dosimetric and Technical Parameters. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.; Vol. 58, No. 2, pp. 617

8. Elekta Precise PLAN Operator's Manual R2.02, Plan Optimization, Chapter 13
9. Fuller C.D., Choi M., Forthuber B., Wang S.J., Rajagiriyl N., Salter B.J., Fuss M. (2007). Standart fractionation intensity radiation therapy (IMRT) of primary and recurrent glioblastoma multiforme, Radiation Oncology; 26(2)
10. Gamburg E.S., Regine W.F., Patchell R.A., et al. (2000). The prognostic significance of midline shift at presentation on survival in patients with glioblastoma multiforme, Int J.Radiat Oncol Biol Phys; 48: 1359
11. Gladwin H. (2003). Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): A New Development in Radiation Oncology , University of Toronto Medical Journal; 80(3):218
12. Goitein M. (2008). Radiation Oncology A Physicist's Eye View, Springer; 125
13. Hermanto U., Frua EK, Lii MJ. (2007). Intensity modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: Does IMRT increase the integral dose to normal brain? Radiation Oncology Biol, Phys.; 67(4), 135
14. Huang D., Xia P., Akazawa P., Akazawa C., Quvey J.M., Verhey L.J., Kaplan M., Lee N. (2003). Comparison of Treatment Plans Using Intensity-Modulated Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Paranasal Sinus Carcinoma, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 56, No. 1, pp. 158

15. Hyun D., Shin D., Kim T.H. Yoon M. et al. (2007). Optimized matching of film dosimetry with calculated doses for IMRT quality assurance, Proton Therapy Center, National Cancer Center, Ilsan-gu, Goyang, Korea: 411
16. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. (2001). Intensity-Modulated Radiotherapy: Current Status And Issues Of Interest, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*;51, (4): 880
17. Jason Chia-Hsien Cheng, Jian-Kuen Wu, Chao-Ming Huang, Hua-Shan Liu, David Y. Huang, Stella Y. Tsai, Skye Hongjun Cheng, James Jer-Min Jian, Andrew T. Huang (2003). Dosimetric Analysis and Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Radiation-Induced Liver Disease, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 56, No. 1, pp. 229
18. Keller-Reichenbecher M.A., Bortfeld T., Levegr^Un S., Stein J. , Preiser K. Schlegel W. (1999). Intensity Modulation with The “Step and Shoot” Technique Using A Commercial MLC: A Planning Study *Int, J. Radiation Oncology Biol. Phys.*; 45(5): 1315
19. Khan F.M. (2003). *The Physics of Radiation Therapy*, 3rd Edition (Eds: Pine J, Standen M, Kairis LR, Boyce T), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 42, 231, 467, 481
20. Khan F.M. (1998). *Treatment Planning in Radiation Oncology*, 2nd Edition (Eds: Khan F.M., Potish R.A.), Williams & Wilkins, USA; 117, 258
21. MacDonald S.M., Ahmad S., Kachris S., Vodgs B.J., DeRouen M., Gittleman A.E., DeWyngaert K., Vlachaki M.T. (2007). Intensity

modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of high grade glioma: A dosimetric comparison, *Appl Clin Med Phys.*; 8(2),47

22. Marta W.R. (2007). Development and verification of a high-precision dose calculation algorithm for IMRT treatment planning, AGH University of Science and Technology Faculty of Physics and Applied Computer Science, Cracow; 28
23. Mayles P., Nahum A., Rosenwald J.C. (2007). Handbook of radiotherapy physics: theory and practice; Taylor & Francis Group, CRC Press, Boca Raton; 944
24. Michalski J.M. , Perez C.A., Purdy J.A. (1996). Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3DCRT) for Prostate Cancer, Radiation Oncology Center, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University Medical Center, St. Louis, Missouri
25. Mikkelsen T. (1998). Cytostatic agents in the management of malignant gliomas, *Cancer Control*; 5(2):150
26. Mundt A.J., Roeske J.C. (2005). Intensity Modulated Radiotherapy- A Clinical Perspective, PMPH-USA; chapter 1, pp. 15, chapter2, pp. 21
27. Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, Leibel SA (2006). Intensity- modulated radiotherapy in high- grade gliomas: Clinical and dosimetric results, *Radiation Oncology Biol. Phys.*; Vol.64, No. 3, pp. 892
28. Nutting C., Dearnaley P., Webb S. (2000). Intensity modulated radiation therapy: a clinical review, *The British Journal of Radiology*; 73, 459-469

29. Nuttinga C.M., Bedford J.L., Cosgrove V.P., Taita D.M. (2001). Dearnaley D.P., Webb S. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy, *Radiotherapy and Oncology*; Vol.61, pp. 157
30. Salah U., Tambi J. (2008). Department of Internal Medicine, Carraway Methodist Medical Center, Glioblastoma Multiforme, Contributor Information and Disclosures
31. Salford L.G., Siesjö P., Skagerberg G., Persson B.R.R., Larsson E.M., Lindvall M., Visse E., Widegren B. (2002). Search for effective therapy against glioblastoma multiforme: clinical immunisation with autologous glioma cells transduced with the human interferon- γ gene. *International Congress Series*; 1247:211
32. Shepard D. M., Earl M. A., Yu C. X., Xiao Y., Aperture-Based Inverse Planning, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland and Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania: 122
33. Shirazi M.A., Mosleh (2006). Radiotherapy techniques for intracranial tumors, *Radiat. Res*; Vol. 4, No. 2; pp. 53
34. Stupp R., Mason W.P., Van Den Bent M.J. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, *N Engl J Med* 352: 987
35. Sultanem K., Patrocinio H., Lambert C., Corns R., Leblanc R., Parker W., Shenouda G., Souhami L. (2004). The Use of Hypofractionated Intensity-Modulated Irradiation in The Treatment of Glioblastoma Multiforme:

- Preliminary Results of a Prospective Trial, Radiation Oncology Biol. Phys.; 58(1), 247
36. Tavlayan E. (2006). Beyin tümörlerinin radyoterapi planlamasında, BT ve MR görüntü eşleştirilmesini hedef volüm belirlenmesine ve doz dağılımına etkisi:11
 37. The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 29. (1978). Dose Specification for Reporting External Beam Therapy with Photons and Electrons
 38. The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50. (1993). Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy
 39. The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 69. (1999). Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)
 40. Vincent W.C. Dora L.W. ,Jonathan S.T. (2004). Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy, Radiotherapy and Oncology ; Vol. 71, pp. 201
 41. Williams P. C. (2003). IMRT: Delivery techniques and quality assurance, The British Journal of Radiology; 76: 766
 42. Zabel SM, Bois AZ, Huber P, Schlegel W, Debus J (2007). Intensity-modulated radiotherapy for complex- shaped meningioma of skull base: Long-term experience of a single institution, Radiation Oncology Biol. Phys.; Vol. 68, No. 3, pp.858

Internet

43. http://www.iba-dosimetry.com/fileadmin/pdf/radiotherapy/IMRT/OmniPro-I_mRT.pdf
44. http://www.iba-dosimetry.com/uploads/media/Detectors_for_Relative_and_Absolute_Dosimetry_01.pdf
45. http://www.iba-dosimetry.com/uploads/media/DOSE_1_01.pdf
46. http://www.ptw.de/acrylic_and_rw3_slab_phantoms0.html?&cId=2819

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Balıkesir’de doğdu. İlk ve orta öğretimini Ayvalık’ta tamamladıktan sonra lisans eğitimini 2002–2007 yılları arasında Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik bölümünde birincilikle bitirdi. 2007 yılında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’ne bağlı Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Tıbbi Radyofizik bölümünde yüksek lisans programına başladı ve halen devam etmektedir. Yüksek lisans eğitimi süresince medikal fizik üzerine çeşitli kurs ve kongrelere katılmıştır.