

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra eğer basılacak ise yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak

Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, **YÜKSEK LİSANS TEZİ**;  
Doktora ise **DOKTORA TEZİ** ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**(DOKTORA TEZİ)**

**KARACİĞER RADYOTERAPİSİNDE FARKLI SBRT  
PLANLAMA TEKNİKLERİNİN İNTEGRAL DOZA ETKİSİ**

**EMRİYE ALGÜL**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. MURAT OKUTAN**

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI  
SAĞLIK FİZİĞİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2023**

## İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda beni destekleyen değerli danışmanım Doç. Dr. Murat Okutan'a,

Lisansüstü eğitim hayatım boyunca bilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hatice Bilge Becerir'e,

Mesleğe ilk başladığım andan itibaren bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, tez çalışmamda bana daima destek olan sevgili ablam Dr. Öğretim Üyesi Nural Öztürk'e,

Değerli görüş ve bilgilerinden her zaman yararlandığım ve çalışmam esnasında benden yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Naciye Işık'a,

Başım her dara düştüğünde arayabildiğim, her türlü desteğini her daim yanımda hissettiğim canım arkadaşım Fiz. Uz. Nurdan Özbek'e,

Doktora eğitimim boyunca birlikte yol aldığım dönem arkadaşım Ali Demirci'ye,

Çalışmam sırasında bana destek olan değerli mesai arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan canım aileme en içten dileklerle teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER .....	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	İX
ÖZET .....	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Karaciğerin Yapısı ve Anatomisi.....	5
2.2. Karaciğer Kanseri.....	7
2.2.1. Hepatosellüler Karsinom (HSK).....	7
2.2.2. İntrahepatik Kolanjiyokarsinom .....	8
2.2.3. Hepatoblastoma.....	8
2.3. Karaciğer Kanseri Risk Faktörleri .....	8
2.4. Karaciğer Kanseri Tanı .....	11
2.5. Karaciğer Kanseri Tedavi Yöntemleri.....	11
2.5.1. Cerrahi.....	11
2.5.2. Karaciğer Nakli .....	12
2.5.3. Lokal Ablatif Tedaviler.....	12
2.5.3.1. Radyofrekans Ablasyon (RFA).....	12
2.5.3.2. Perkütan Etanol Enjeksiyonu (PEİ) .....	12
2.5.3.3. Mikrodalga Ablasyon (MWA).....	12
2.5.3.4. Kriyoablasyon .....	12
2.5.4. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE) .....	13
2.5.5. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) .....	13
2.5.6. Sistemik Kemoterapi.....	13
2.5.7. İmmünoterapi.....	13
2.5.8. Radyoterapi .....	13

2.5.8.1. Radyoterapide Tedavi Planlama Teknikleri.....	14
2.6. Alan Dışı Doz ve İkincil Kanser Riski .....	18
2.7. İntegral Doz .....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Araç ve Gereçler .....	22
3.1.1. Cyberknife Robotik Radyocerrahi Cihazı (V 8.5 ) .....	22
3.1.2. Accuray MultiPlan Tedavi Planlama Sistemi .....	27
3.1.3. Accuray Tomoterapi Cihazı .....	28
3.1.4. Accuray Precision™ Tedavi Planlama Sistemi .....	29
3.1.5. Varian Trilogy (Rapidarc) Tedavi Cihazı .....	30
3.1.6. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi .....	31
3.1.7. GE Bright Speed Bilgisayarlı Tomografi Cihazı .....	32
3.2. Yöntem.....	33
3.2.1. Cyberknife Hasta Tedavilerinin Planlaması .....	35
3.2.2. Tomoterapi Tedavi Planlarının Yapılması.....	37
3.2.3. RapidArc Tedavi Planlarının Yapılması .....	37
3.2.4. SBRT Planlarının Değerlendirilmesi .....	38
3.2.5. Hasta SBRT Planlarının Karşılaştırılması.....	39
3.2.6. İstatistik.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA .....	53
KAYNAKLAR .....	65
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	79

**TABLolar LİSTESİ**

Tablo 3-1: Hasta karakteristikleri .....	34
Tablo 3-2: Kritik organ doz sınırları United Kingdom Konsensus (UKK), Timmerman Konsensus ve RTOG çalışmalarından elde edilmiş klinik doz kriterleri.....	38
Tablo 4-1: 30 Gy/3 fr doz şemasındaki farklı PTV için doz değerleri .....	42
Tablo 4-2: 30Gy/3fr Doz şemasındaki plan değerlendirme indeksleri.....	44
Tablo 4-3: 30Gy/3fr Doz şemasındaki farklı kritik organların integral dozları .....	45
Tablo 4-4: 30Gy/3fr doz şemasındaki PTV ve karaciğerin integral dozları.....	47
Tablo 4-5: Tablo 4-5: 30Gy/3fr doz şemasındaki farklı kritik organların ortalama (mean) doz değerleri .....	49
Tablo 4-6: 30Gy/3fr doz şemasındaki düşük doz dökülmeleri.....	52

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Karaciğerin anatomik görünüşü a) Karaciğerin anatomik bölgeleri b) Karaciğerin insan vücudundaki anatomik yerleşimi .....	6
Şekil 2-2: ICRU Hedef hacim tanımlamaları a) ICRU 50 b) ICRU 60 .....	18
Şekil 3-1: Cyberknife tedavi cihazının genel görünüşü. Cihaz kolimatörleri, senkroni kamera, dedektör, tedavi masası pozisyonu.....	23
Şekil 3-2: Farklı boyutlarda sabit ikincil kolimatörler.....	24
Şekil 3-3: İris kolimatör .....	24
Şekil 3-4: Cyberknife cihazında MLC kolimatör a) Cihaz görüntüsü b) Kolimatör ve MLC görüntüsü.....	25
Şekil 3-5: 6D Skull (Kafatası) Takip Sistemi cihaz ekran görüntüsü.....	25
Şekil 3-6 Fiducial Takip Sistemi tedavi cihaz ekran görüntüsü .....	26
Şekil 3-7: Fiducial yerleşimi tedavi planlama sistemi (TPS) ekran görüntüsü.....	26
Şekil 3-8: X-Sight Spine Takip Sistemi cihaz ekran görüntüsü .....	26
Şekil 3-9: X-Sight Akciğer Takip Sistemi cihaz ekran görüntüsü.....	26
Şekil 3-10: Cyberknife Multiplan tedavi planlama ekran görüntüsü. Optimizasyon ekranı coronal, sagittal, transverse eksenlerde hasta plan görüntüleri ve DVH görüntüsü .....	28
Şekil 3-11: a) Tomoterapi tedavi cihazı genel görünüşü b) MLC ve Kolimatör yapısı c) Işınlama prosesinin şematik gösterimi.....	29
Şekil 3-12: Tomoterapi Precision tedavi plan görüntüsü. Optimizasyon ekranı coronal, sagittal, transverse eksenlerde hasta plan görüntüleri ve DVH görüntüsü .....	30
Şekil 3-13: RapidArc tedavi cihazı genel görünüşü .....	31
Şekil 3-14: Varian Eclipse tedavi plan görüntüsü. Optimizasyon ekranı coronal, sagittal, transverse eksenlerde hasta plan görüntüleri ve DVH görüntüsü .....	32
Şekil 3-15: General Electric Bright Speed bilgisayarlı tomografi cihazının genel görüntüsü .....	33

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

<sup>0</sup>C: Celsius

3B-KRT: 3 boyutlu konformal radyoterapi

4D BT: 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi

6D: 6 boyutlu

AAA: Anizotropik Analitik Algoritması

ABC: Aktif solunum kontrolü

AFP: Alfa feto protein

BOH: Bulaşıcı olmayan hastalıklar

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CBCT: “Cone-beam” bilgisayarlı tomografi

cGy: Santi gray

CI: Konformite indeks

cm: Santimetre

CTV: Klinik hedef hacim

ÇYK: Çok yapraklı kolimatör (Multileaf collimator- MLC)

dk: Dakika

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DRR: Dijital Rekonstrükte Radyogram

DVH: Doz hacim histogramı

fr: Fraksiyon

GI: Gradyent indeks

GTV: Gros hedef hacim

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HI: Homojenite indeks

HIFU: Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (High-intensity focused ultrasound)

HSK: Hepatoselüler Karsinom (Hepatocellular Carcinoma-HCC)

ICRU: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu  
(International Commission on Radiation Units and Measurements)

ID: İntegral doz

IGRT: Görüntü klavuzluğunda radyoterapi

I<sub>maks</sub>: PTV içindeki maksimum doz

ITV: Internal hedef hacim

KT: Kemoterapi

kV: Kilo volt

Max: Maksimum

MeV: Milyon elektron volt

Min: Minimum

mm: Milimetre

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MU: Monitör Unite

MV: Milyon volt

MVCT: Milyon volt bilgisayarlı tomografi

MWA: Mikrodalga ablasyon

NASH: Non-alkolik steohepatit

NAYKH: Non-alkoloik yağlı karaciğer hastalığı

NCI: New konformite indeks

NTID: Normal doku integral doz

OAR: Risk altındaki organlar

PEİ: Perkütan etanol enjeksiyonu

PET: Pozitron Emiston Tomografisi

PIV: Reçete edilen izodoz tarafından kapsanan hacim

PTV D<sub>x</sub>: Planlanan hedef hacimin % x'inin aldığı doz

PTV: Planlanan hedef hacim

RFA: Radyofrekans ablasyon

RI: Reçete edilen izodoz

RPM: Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (Real-time Position Management System)

RT: Radyoterapi

RTOG: Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group)

SAD: Kaynak eksen mesafesi

SBRT: Stereotaktik beden radyoterapisi

SRS: Stereotaktik radyocerrahi

SRT: Stereotaktik radyoterapi

TACE: Transarteriyel kemoembolizasyon

TARE: Transarteriyel embolizasyon

TPS: Tedavi planlama sistemi

TV: Tümör hacmi

TV<sub>PIV</sub> : Reçete edilen izodoz tarafından kapsanan tümör hacmi

UKK: United Kingdom Konsensus

USG: Ultrasonografi

V<sub>RI</sub> : Reçete edilen izodoz hacmi

V: Hacim

VMAT: Hacimsel yoğunluk ayarlı ark radyoterapi

VnGy: n gray doz alan hacim

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

YART: Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensiy modulated radiotherapy-IMRT)

## ÖZET

Algül, E. Karaciğer Radyoterapisinde Farklı SBRT Planlama Tekniklerinin İntegral Doza Etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2023.

Çalışmamızda, karaciğer kanseri tedavisinde son yıllarda önemini giderek artıran SBRT tedavilerinde, Cyberknife, Tomoterapi ve VMAT tedavi planlarında, karaciğer ve etrafındaki riskli organlarda depolanan integral dozlar incelendi.

Daha önce karaciğer SBRT tedavisi görmüş 20 hastanın hedef hacim ve riskli organ BT görüntüleri kullanıldı. Her hasta için Cyberknife, Tomoterapi ve VMAT tedavi planları yapıldı. Bu üç tedavi modeli için tedavi planlarının DVH'lerinden elde edilen HI, CI, NCI, GI, PTV doz değerleri, integral doz, riskli organ ortalama dozları ve düşük doz dökülmeleri birbirleri ile karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen tüm planlar PTV kapsamı ve riskli organ dozları açısından tedaviye uygundu. HI, CI, NCI ve GI incelendiğinde HI açısından en düşük değer Tomoterapi planlarında elde edilmişken, CI, NCI ve GI açısından bakıldığında en düşük değerler RapidArc planlarında elde edildi. Düşük doz dökülmelerinde en büyük fark 1-3 Gy arasındaki hacimlerde görüldü. V<sub>1</sub>Gy'de, Cyberknife, RapidArc ve Tomoterapi planlarında ortalama değerler sırasıyla 9785,37cc ±4863,95, 4634,34cc ±2164,97, 5183,7cc ±2074,97 olarak bulundu. İntegral doza bakıldığında en düşük değerlerin VMAT planlarında, en yüksek değerlerin de Cyberknife planlarında olduğu görüldü. NTID incelendiğinde yine en yüksek değer Cyberknife planlarında görüldü (Cyberknife/RapidArc p<0,008, Cyberknife/Tomoterapi p<0,019, RapidArc/Tomoterapi p<0,262).

Çalışmada RapidArc-VMAT planlarının, integral doz açısından, karaciğer SBRT tedavisinde daha avantajlı olduğu görüldü. Ancak integral doz değerlendirmede, TPS algoritmalarının yetersizliklerinin, organ hareketleri ve organ hareket yönetimi için kullanılan sistemlerin getirdiği ilave marjinlerin ve bunların integral doza katkılarının, görüntüleme tekniklerinden kaynaklı ilave dozların da göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler : Karaciğer kanseri, integral doz, SBRT, CI, GI

## ABSTRACT

Algül, E. The Effect of Different SBRT Planning Techniques on Integral Dose in Liver Radiotherapy. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Basic Oncology. Doctoral Thesis. Istanbul. 2023.

In this study, the IDs accumulated in the liver and surrounding organs at risk were evaluated in Cyberknife, Tomotherapy, and VMAT treatment plans used in SBRT, which has become increasingly important in the treatment of liver cancer treatment in recent years.

CT images of the target volume and organs at risk from 20 patients previously treated with liver SBRT were used. Cyberknife, Tomotherapy, and VMAT treatment plans were made for each patient., HI, CI, NCI, GI, PTV dose values, IDs, mean doses of organs at risk, and low-dose spillages obtained from DVHs of treatment plans for these three treatment models were compared with each other.

All plans were suitable for treatment considering PTV coverage and organ at risk doses. Tomotherapy plans showed the lowest HI, while RapidArc plans had the lowest CI, NCI, and GI. Significant differences in low-dose spillages were seen in 1-3 Gy volumes. At V1Gy, Cyberknife, RapidArc, and Tomotherapy had average values of 9785.37cc  $\pm$ 4863.95, 4634.34cc  $\pm$ 2164.97, 5183.7cc  $\pm$ 2074.97, respectively. The integral dose was lowest in RapidArc and highest in Cyberknife plans. Again, the highest value was seen in Cyberknife plans when NTID was examined.

It was seen that RapidArc-VMAT plans were more advantageous in terms of ID in liver SBRT treatment. However, in evaluating of the ID, it was concluded that deficiencies of TPS algorithms, additional margins brought by systems used for organ movements and organ motion management, and their contributions to the ID, as well as additional doses due to imaging techniques, should be considered.

Keywords: Liver cancer, integral dose, SBRT, CI, GI

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer kanseri dünya genelinde görülme sıklığı olarak ilk sıralarda yer almamasına rağmen kanserden ölümlerde, önemli bir neden olmaya devam etmektedir. GLOBACAN 2020 verilerine göre karaciğer kanseri, görülme sıklığı olarak altıncı, kanserden ölümlerde ise üçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde ise görülme sıklığında beşinci sırada yer alırken, kanserden ölümlerde ikinci sıraya yükselmektedir (1).

Harriet Rungay ve ark.'nın (2) yaptıkları çalışmada 2020 yılı verilerine göre karaciğer kanseri, 46 ülkede kanserden ölümlerin ilk üçü arasında, 90 ülkede ise ilk beşi arasında yer almaktadır. Ayrıca 2020 yılında karaciğer kanseri, kanserden erken ölümlerde 30 ila 69 yaş arasında, akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Yüksek gelirli gelişmiş ülkelerde karaciğer kanserinin sağ kalım oranları düşüktür. Son yıllarda sağ kalım oranında az da olsa bir iyileşme gözlemlense de, karaciğer kanseri yükünün azaltılmasında asıl çözüm, küresel olarak karaciğer kanserinin önlenmesi yönündeki çalışmalardır (2).

Gelişmekte olan ülkelere, altta yatan hepatit B enfeksiyonu (HBV) kaynaklı karaciğer kanseri, toplam karaciğer kanserlerinin %58'ini, hepatit C (HCV) enfeksiyonu kaynaklı karaciğer kanseri, %33'ünü oluşturmaktadır (3). Günümüzde Hepatit B, aşılamaya ile büyük ölçüde önlenildiği gibi HBV ve HCV enfeksiyonlarının tedavisinde anti viral kullanımı da karaciğer kanserinin önlenmesi yönünde etkili olmaktadır. Ancak son yıllarda artan obezite, Tip 2 diyabet, aşırı alkol kullanımı ve tedavi edilmeyen karaciğer enfeksiyonları da karaciğer kanseri riskini artırmaktadır (4).

Primer karaciğer kanserlerinin yanı sıra karaciğer metastazlarına da sıklıkla rastlanır. Karaciğer, kanlanması çok yoğun bir organ olduğundan, bir çok kanser türünün karaciğere metastaz olasılığı da yüksektir. Özellikle sindirim sistemi kanserlerinde rastlanmakla birlikte, akciğer kanseri, meme kanseri gibi kanser türlerinde de karaciğer metastazlarına rastlanmaktadır (5).

Karaciğer kanserinin tedavisinde primer seçenek cerrahi rezeksiyondur. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda ise lokal ablatif ve sistemik tedaviler uygulanabilmektedir. Bu tedavi seçenekleri arasında, RFA (Radyofrekans Ablasyon),

TACE (Transarteryal Kemoembolizasyon), TARE (Transarteryal Embolizasyon), HIFU (high-intensity focused ultrasound), KT (Kemoterapi), immünoterapi ve RT (Radyoterapi) gibi yöntemler yer almaktadır. Ayrıca hem altta yatan kronik karaciğer hastalığının tedavisinde hem de karaciğer kanserinin küratif tedavisinde uygun hastalarda, karaciğer nakli de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (6,7).

Geçmişte karaciğer kanseri tedavisinde, RT konvansiyonel olarak uygulandığından, iyonize radyasyonun karaciğer kanseri tedavisindeki rolü sınırlı olmuştur. Fakat günümüzde ileri tedavi tekniklerinin gelişimi ile birlikte RT, karaciğer kanserlerinin tedavisinde önemli bir rol oynamaya başlamıştır. Özellikle sınırlı bir alana etrafındaki sağlıklı dokuda maksimum koruma sağlayarak yüksek dozların verildiği SBRT (Stereotaktik Beden Radyoterapisi) uygulamaları ile radyoterapinin önemi giderek artmaktadır (8).

Karaciğer, paralel organ özelliğinde olduğundan RT esnasında ışınlanan normal karaciğer dokusunun hacmi büyük önem arz etmektedir. RT uygulanan hastalarda ışınlanan sağlıklı doku hacmi arttıkça yan etkilerde de artış gözlenmektedir. Bu nedenle ışınlanan sağlıklı dokunun aldığı dozu tespit etmek önemlidir (9).

Radyoterapi planlama aşamasında, normal dokuda göreceli yüksek doz volumleri değerlendirilmektedir. Düşük doz alan sağlıklı dokular için nispeten daha az sınırlama bulunmaktadır. Radyasyonun normal dokudaki stokastik etkisi düşünüldüğünde düşük doz alanı geç yan etkiler açısından dikkate değerdir. Tedavi plan teknikleri seçiminde yüksek doz sahasındaki riskli organ volümleri yanında integral doz değerleri de dikkate alınmalıdır (9,10).

Bu çalışmada, karaciğer SBRT'sinde farklı tedavi planlama teknikleri kullanarak integral dozu hesaplamak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Hücrelerin yapısındaki bozulma nedeni ile hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla meydana gelen anormal doku artışı, tümör olarak adlandırılır. Oluşan bu tümör iyi huylu (benign) olabileceği gibi kötü huylu (malign) de olabilir. Kötü huylu tümör aynı zamanda kanser olarak adlandırılır.

İnsan vücudundaki hücrelerde her gün binlerce mutasyon meydana gelmektedir. Mutasyon sonucu meydana gelen bu anormal hücreler vücudun denetim mekanizmaları tarafından tespit edilip yok edilmektedir. Eğer bu anormal hücreler bağışıklık sistemi tarafından durdurulup yok edilmezse, bu hücreler buldukları yerlerde kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar ve tümöral yapıları oluşur. Bu yapılardan Malign olanlar yani kanser erken dönemde tespit edilemezse komşuluk yoluyla yakın organlara (invazyon) veya kan ve lenf yoluyla uzak organlara yayılabilir. Bu yayılım metastaz olarak adlandırılır. Kanser olarak tanımladığımız bu farklılaşan hücreler tedavi edilmezse ölüme sebebiyet verir (11).

### **Kanser İnsidansı:**

Bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH'lar) artık küresel ölümlerin çoğundan sorumludur ve bulaşıcı bir hastalık olmayan kanserin, 21. Yüzyılda tüm dünyada ölümlerin önde gelen nedeni ve ortalama yaşam süresinin artmasındaki en önemli engel olması bekleniyor. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 yılı tahminlerine göre kanser, 172 ülkenin 91'inde 70 yaş altı ölüm nedenleri arasında birinci veya ikinci, 22 ülkede ise üçüncü veya dördüncü sırada yer almaktadır (12). 2020 yılı Amerikan verilerine göre kanserden ölümler, tüm ölümlerin %18'ini oluştururken kanser, kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada gelen ölüm sebebi olarak bildirilmiştir (13).

Bu konuda yapılan çalışmalar ayrı ayrı, dünya çapında erkekler ve kadınlar için tahmin edilen vakalar ve ölümler açısından ilk 10 kanser türünü tespit etmiştir. Her iki cinsiyet için akciğer kanseri, en sık teşhis edilen kanserdir (toplam vakaların %11,6'sı ) ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (toplam kanser ölümlerinin %18,4'ü). Akciğer kanserini kadınlarda meme kanseri (%11,6) ve kolorektal kanserler izlemektedir (%10,2). Erkeklerde ise akciğer kanserinden sonra prostat kanseri (%7,1), kolorektal kanser (%9,2), mide kanseri(%8,2) ve karaciğer kanseri (%8,2) mortalitenin

önde giden sebeplerindedir. Cinsiyete göre baktığımızda erkeklerde, akciğer kanseri en sık teşhis edilen kanser olduğu gibi, kansere bağlı ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir. Bunu insidans açısından prostat ve kolorektal kanserler, mortalite açısından karaciğer ve mide kanseri izlemektedir. Kadınlar arasında ise meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Bunu kolorektal kanserler ve akciğer kanseri (ölüm oranı için ise sıra, akciğer ve kolorektal kanser şeklinde) izler. Rahim ağzı kanseri hem insidans hem de mortalite açısından dördüncü sırada yer almaktadır. Genel olarak, ilk 10 kanser türü, yeni teşhis edilen kanser vakalarının ve ölümlerinin %65'inden fazlasını oluşturmaktadır (12).

Thun MJ ve ark. (14) çalışmalarında karaciğer kanserinin, yılda yaklaşık 841.000 yeni vaka ve 782.000 ölümlerle dünya çapında en sık teşhis edilen altıncı kanser türü olduğunu ve kanserden ölüm nedeni olarak diğer kanserler arasında dördüncü sırada yer aldığını belirtmişlerdir. Karaciğer kanserleri hem insidans hem de mortalite oranları açısından dünyanın çoğu bölgesinde, erkekler arasında kadınlara göre 2 ila 3 kat daha yüksektir (1,2). Kanser insidans oranlarına baktığımızda, gelişmekte olan ülkelerdeki erkekler arasında 2 kat daha fazladır, ancak en yüksek oranlar, esas olarak daha düşük İnsani Gelişim Endeksi (HDI=Human Development Index) olan bölgelerde gözlenmektedir. Coğrafi olarak Doğu Asya (Moğolistan'da en yüksek oranda görülmektedir), Güneydoğu Asya (Tayland, Kamboçya, Vietnam), Kuzey ve Batı Afrika (Mısır, Nijer) gibi bölgelerde karaciğer kanseri yaygın bir kanser türüdür. Çin ve Kore cumhuriyetine kıyasla Moğolistan'daki karaciğer kanseri insidans oranları, diğer ülkelere göre 4 kat daha yüksektir (1).

Birincil karaciğer kanserleri, hepatoselüler karsinom (HSK) (vakaların %75-85'i), intrahepatik kolanjiyo karsinom (vakaların %10-15'i) ve diğer nadir türleri içerir. HSK için ana risk faktörleri, hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV) ile kronik enfeksiyon, aflatoksinle kontamine olmuş gıda maddeleri, aşırı alkol tüketimi, obezite, sigara ve Tip 2 diyabet olarak sayılabilir (14). Bunlardan başka başlıca risk faktörleri bölgeden bölgeye değişir. Yüksek riskli HSK bölgesinde (Çin, Doğu Afrika), temel belirleyiciler kronik HBV enfeksiyonu ve aflatoksin maruziyetidir. Diğer bazı ülkelerde ise (Japonya, Mısır), HCV enfeksiyonu muhtemel baskın nedendir. Moğolistan'da HBV ve HCV virüsü ve HBV taşıyıcılarının HCV ile koenfeksiyonları ve aşırı alkol kullanımı, yüksek yüke katkı da bulunur (15). Artan obezite prevalansı,

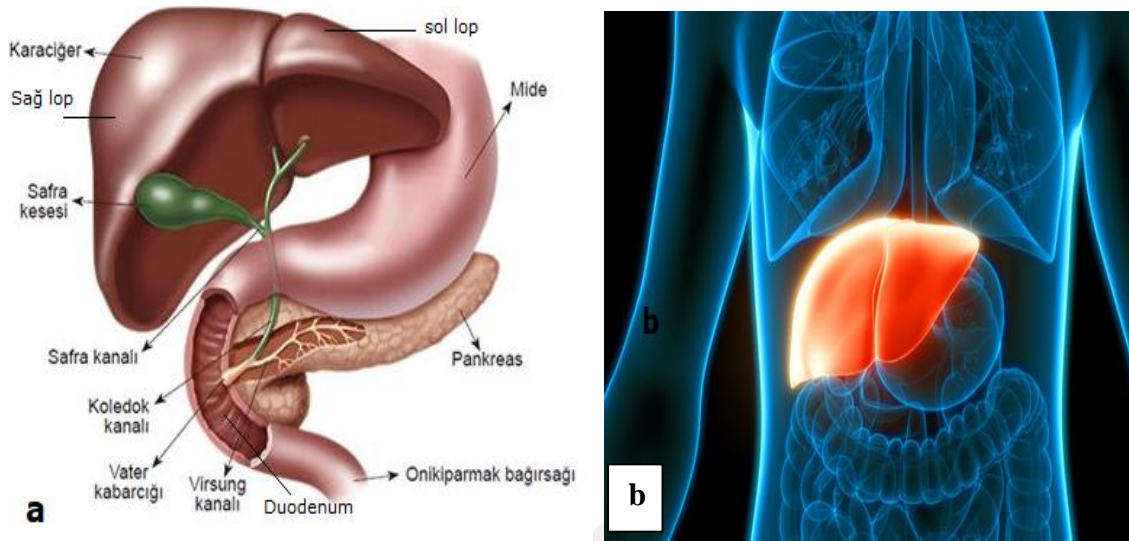
düşük riskli HSK bölgelerinde gözlenen artan HSK insidansına katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilir(16, 12).

Ayrıca Uluslararası Kanser Enstitüsü, 2021 yılındaki bülteninde, gelişmiş ülkelerdeki karaciğer kanseri oranlarının artışıdaki risk faktörleri olarak, Kronik Hepatit B ve Kronik Hepatit C enfeksiyonlarına ilave olarak ailede Hepatit B ve karaciğer kanseri öyküsünün bulunmasının da karaciğer kanseri vakalarında artışa sebep olduğunu belirtmektedir. Bültende, bunlara ilave olarak Nonalkolik Steatohepatit (NASH), bazı nadir genetik ve tıbbi durumlar (tedavi edilmemiş Kalıtsal Hemokromatozis [KH], Alfa-1-antitripsin eksikliği, Glikojen depo hastalığı, Porfiria Cutanea Tarda ve Wilson hastalığının da kanser riskini arttırdığından bahsedilmektedir (17).

Karaciğer kanseri (hepatosellüler kanser-HSK) ile ilgili ülkemizde yapılan, inidans açısından yeni bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak International Agency for Research on Cancer (IARC) verilerine göre Türkiye’de 2020 yılında karaciğer kanseri insidansı 5.3/100.000 olup düşük ve yüksek riskli ülkeler arasında kabul edilmektedir (18). Tüm dünyada HSK’den yıllık ölüm oranları benzer bir şekilde rapor edilmektedir. İlker Turan ve ark.’nın (19) 2019 yılında Türkiye’yi baz alan çalışmada, HSK vakalarının erkeklerde (%76) anlamlı olarak daha fazla gözlemlendiğinden bahsedilmektedir.

## **2.1. Karaciğerin Yapısı ve Anatomisi**

Karaciğer, vücudun en büyük salgı bezi ve deriden sonraki en büyük organıdır. Batında karın boşluğunun sağ üst kadranda, diyaframın hemen altında, sağ 7 ve 11. kaburgalar arasında yer alır. İnce ucu midenin ve pankreasın üzerinde, kalın ucu kalın bağırsağın üzerindedir. (Şekil 2-1). Karaciğerin anatomisi fonksiyonel ve morfolojik olarak farklılık gösterir. Morfolojik olarak bakıldığında Falciform ligament ile sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılır. Fonksiyonel olarak bakıldığında ise 3 lob (sağ, sol ve kaudat lob), 4 segment ve 8 sektörden oluşur. Sağ lob sağ hepatic ven ile posterior ve anterior segmentlere, sol lob ise hepatic ven ile medial ve lateral segmentlere ayrılmıştır. Kaudat lob ise, sağ ve sol lob arasında karaciğerin posteroinferiorunda yer almaktadır (20).



**Şekil 2-1: Karaciğerin anatomik görünüşü a) Karaciğerin anatomik bölgeleri b) Karaciğerin insan vücudundaki anatomik yerleşimi**

Karaciğer dual kanlanması olan (hepatik arter ve portal ven), hem endokrin hem ekzokrin salgı yapabilen, zengin damarlanması ve yoğun kan akımı olan bir organdır. Erişkin bir insanda yaklaşık ağırlığı 1400-1600 gramdır (21). Boyutları ise yaklaşık 25-30 cm eninde, 19-21 cm boyunda, anterior posterior doğrultuda 6-9 cm uzunluğundadır (22). Karaciğerin ortalama hacmi ise  $1500 \text{ cm}^3$  ( $600-3300 \text{ cm}^3$ ) civarındadır (23).

Karaciğerin konumu vücudun yapısına, pozisyonuna ve solunuma bağlı olarak değişebilir. Diyaframın hemen altında ve karın boşluğunda yer aldığından solunumla yaklaşık 3 cm hareketi söz konusudur (24).

Diğer organlardan farklı olarak karaciğere giren iki damar (dual kanlanma) bulunur. Bunlardan biri diğer tüm organlarda olduğu gibi arter yani hepatik arterdir. Diğeri ise mide, pankreas, dalak, kalın bağırsak, ince bağırsaktan gelen kanı karaciğere taşıyan portal vendir. Bu yolla karaciğer, sindirilen bütün gıdaları metabolize eder. Karaciğerin toplar damarı hepatik vendir. Karaciğerde metabolize olan kan, hepatik ven yoluyla vena kava inferiora taşınır ve böylelikle sistemik dolaşıma karışır (25,26).

Karaciğer vücutta, kendini yenileme (rejenerasyon) özelliğine sahip olan bir organdır (27). Herhangi bir nedenden ötürü karaciğerin bir kısmı işlev görmez hale

gelirse karaciğerin kalan sağlıklı hücreleri, karaciğerin işlevini yerine getirmeye devam eder. Burada rejenerasyon ile söz konusu olan çıkarılan bir lobun yeniden oluşması değil, kalan lobun hiperplazisi ile vücudun ihtiyaçlarını karşılayacak fonksiyonel hacim yeniden kazanılmasıdır (28).

Karaciğerin vucutta bir çok önemli fonksiyonu vardır. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının dengelenmesinde önemli rol oynar. Ayrıca glikoz metabolizması ile glikojen depolanmasından ve gerektiğinde glikojenoliz yoluyla kana glikoz salgılanmasından sorumludur. Bu yolla kan şekerinin dengeli bir seviyede olmasını sağlar. Protein metabolizması ile ilgili albümin, transferrin, pıhtılaşma faktörleri gibi çok sayıda protein sentezi yapar. Bunlardan başka karaciğer, kolesterol sentezi, trigliserit üretilmesi ve lipoproteinlerin üretilmesini sağladığından lipid metabolizmasında da önemli rol oynar. Anı zamanda karaciğerin çok önemli bir diğer fonksiyonu da detoksifikasyon özelliğidir. Karaciğer hem iç kaynaklardan (besin, ilaçlar, hormon metabolizması gibi) hem de dış kaynaklardan (alkol, hava kirliliği ve diğer faktörler) gelen toksik atıkları nötralize eder (28,29).

## **2.2. Karaciğer Kanseri**

Karaciğer kanserleri, primer (birincil) karaciğer kanserleri ve sekonder (ikincil) veya metastatik karaciğer kanserleri olarak iki ana başlık altında sınıflandırılabilir. Primer karaciğer kanserleri, karaciğerin hepatosit ve mezenkimal hücreleri gibi kendi dokusundan veya intrahepatik safra yolları epitelinden köken alabilirken, metastatik karaciğer kanserleri başka organ veya dokulardan köken alıp karaciğere metastaz yaparlar. Primer karaciğer kanserlerinden en sık rastlanılanları, hepatosellüler karsinom (HSK) ve intrahepatik kolanjiyokarsinomdur. Hepatoblastoma ise genellikle çocukluk çağında görülen karaciğer kanseri türüdür (30). Meme, mide, pankreas, böbrek, akciğer gibi organların da karaciğere metastazları olmasına rağmen en fazla kolorektal kanserlerde karaciğere metastazı olmaktadır (31).

### **2.2.1. Hepatosellüler Karsinom (HSK)**

HSK, karaciğerin en sık rastlanılan primer tümörüdür. Tüm karaciğer kanserlerinin yaklaşık % 75-%85'ini oluşturur. Kronik viral hepatit B ve hepatit C'nin yoğun olduğu bölgelerde sıklıkla rastlanır (1). Hepatosit adı verilen karaciğer hücrelerinde başlar (32). Genellikle altta yatan kronik bir karaciğer enfeksiyonu vardır. HSK'nin gelişmesinde en önemli risk faktörü sirozdur. HSK'li hastaların yaklaşık

%90'ında siroz vakası mevcuttur. Siroz, genellikle kronik viral hepatit B veya C'ye bağlı veya aşırı alkol tüketimine bağlı olarak gelişmektedir. Bazı kronik hepatit B enfeksiyonlarında siroz olmaksızın da HSK ortaya çıkabilmektedir (33).

### 2.2.2. İntrahepatik Kolanjiyokarsinom

Primer karaciğer kanserleri arasında ikinci en sık rastlanılan (%10-%15) kanser türüdür (1). İntrahepatik kolanjiyokarsinom, intrahepatik safra kanalları içinde gelişen, intrahepatik safra yolları epitelinden köken alan bir kanserdir. Genellikle ilerlemiş bir evrede teşhis edilir. Görülme sıklığı genellikle yaşla birlikte artar. Nedeni tam bilinmemekte olup, son yıllarda, intrahepatik kolanjiyokarsinom insidansı artış göstermiştir (34).

### 2.2.3. Hepatoblastoma

Hepatoblastoma, bir çocukluk çağı karaciğer kanseri türüdür. Genellikle 3 yaş altı çocuklarda görülür. Embriyonik hücrelerden köken alır. Histolojik tipleri epitelyal tip ve mix tipdir. Son yıllarda görülme sıklığı artış göstermiştir. Tedavide neo-adjuvan kemoterapi ve cerrahi başarı oranında artış sağlamaktadır (35,36).

## 2.3. Karaciğer Kanserlerinde Risk Faktörleri

Karaciğer kanserleri, özellikle en sık karşılaşılan türü olan hepatosellüler karsinom, bir çok risk faktörünün neden olduğu kronik karaciğer hastalığından gelişir. Kronik hepatit B ve C enfeksiyonlarıyla HSK arasında güçlü bir ilişki vardır. Aşırı alkol tüketimi, hepatit D enfeksiyonu, sigara kullanımı gibi diğer faktörlerin sebep olduğu kronik karaciğer enfeksiyonları da karaciğer kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Karaciğer kanserleri, bilinen herhangi bir risk faktörüne maruz kalmayan insanlarda gelişebileceği gibi, bu risk faktörlerinden birine veya daha fazlasına maruz kalanlarda karaciğer kanseri gelişeceği anlamına gelmez (37,38).

**Siroz:** Siroz, karaciğerde meydana gelen kronik hasar nedeniyle, normal karaciğer dokusunun yaygın fibrozla değiştiği ilerleyici bir hastalıktır. Karaciğerde siroza neden olabilecek kronik hastalıklar arasında viral hepatitler (Hepatit B, C, D), yağlı karaciğer hastalığı sayılabildiği gibi, aşırı alkol kullanımı da siroza sebebiyet veren durumlar arasındadır (39). Siroz karaciğer kanseri riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Yapılan çalışmalar HSK'li vakaların %80-%90'ının sirozu olan kişilerde, %10-%20'sinin sirozu olmayan kişilerde geliştiğini göstermiştir (40). Siroz ile HSK

arasında güçlü bir ilişki olduğu gibi, siroz ve kronik viral hepatitler arasında da güçlü bir ilişki mevcuttur. Yapılan çalışmada hepatit B enfeksiyonu olan hastaların %88'inde, hepatit C enfeksiyonu olan hastaların ise %93'ünde siroz bulgusuna rastlandığını göstermiştir (41).

**Kronik Viral Hepatitler (HBV veya HCV):** Hepatit B veya C virüsleri nedeniyle meydana gelen kronik enfeksiyonlar, hepatositlerde sürekli inflamasyona ve böylelikle karaciğer hücrelerinin hasarına yol açarak karaciğer kanseri oluşumuna neden olabilmektedir. Genel olarak HSK vakalarının %78'inde HBV veya HCV enfeksiyonu vardır (42,43). HSK vakalarının %50'si kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle oluşur. HSK riskinin yüksek olduğu Çin, Kore ve Sahra altı Afrika ülkelerinde HBV enfeksiyonu veya aflatoxin baskın neden iken, Japonya, İtalya, Mısır gibi ülkelerde HCV baskın nedendir (1).

HBV'nin endemik olduğu bölgelerde doğum sonrası HBV aşı programlarının uygulanması HSK'nin önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Tayvan'da yapılan 30 yıllık bir raporda, HBV aşılama programı başladıktan sonraki yıllarda doğan çocuklarda HSK görülme sıklığının %80, mortalitenin ise %90 azaldığı bildirilmiştir (44).

Ayrıca HBV ve HCV enfeksiyonlarında antiviral tedaviler HSK riskini azaltmaktadır. Çin'de yapılan bir çalışmada sirozu veya ilerlemiş fibrozu olan kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda antiviral kullanımının HSK insidansını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (45).

Bir çok bölgede HBV ve HCV'nin, hem aşılama hem de antiviral tedaviler ile birlikte yaygınlığının azalması ile birlikte, HSK risk faktörlerinin geçiş sürecinde olduğu görülmektedir. Her geçen gün viral kaynaklı olmayan risk faktörlerinin, karaciğer kanseri görülmesinde daha önemli hale gelmesi söz konusudur. Fakat tüm dünyada halen karaciğer kanserlerinden ölümlerde HBV ve HCV enfeksiyonlarının oranları %56 ve %20 civarında olduğundan, karaciğer kanserlerinin önlenmesinde viral hepatitin önlenmesi ve tedavi edilmesi kilit rol oynamaya devam etmektedir (1,46).

**Alkolik Karaciğer Hastalığı:** Aşırı alkol kullanımı, karaciğerde alkolik hepatit ve siroz gibi durumların ortaya çıkmasına neden olur. Kronik alkol kullanımı, oksidatif stresi ve DNA hasarını artırdığı gibi DNA tamir mekanizmasında da hasara yol açarak kronik inflamasyona sebebiyet verir. Uzun süreli ve aşırı alkol kullanımı alkolik siroza

neden olur. 16 Makalenin (19 Cohort) dahil edildiği meta analiz çalışmasının sonuçlarına göre, ağır içici olanlar içici olmayanlara göre HSK gelişmesi açısından daha yüksek riskli bulunmuştur (33,47).

**Obezite ve Diyabet:** Obezite ve tip 2 diyabet, karaciğer kanseri riskini artıran faktörlerdendir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), non-alkolik steatohepatit (NASH) ve tip 2 diyabet gibi aşırı kilonun neden olduğu metabolik değişiklikler, HSK patogenezinde katkıda bulunabilir ve karaciğer kanseri oluşumunu tetikleyebilir (48).

Batılı ülkelerde aşırı kilo ve obezitenin artışının yaygınlaşması ve gelişmekte olan ülkelerde de obezitenin hızla artıyor olması ile birlikte kanser riskinin de artması önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Amerika'da kanser kaynaklı ölümlerin yılda 90.000'den fazlasının aşırı kilo ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (48,49).

**Aflatoksinler:** Aflatoksinler, ılık ve nemli ortamlarda bolca bulunan *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* gibi mantarların ürettiği doğal kanserojen toksinlerdir. Kontamine olmuş gıdalarda (özellikle fındık, yer fıstığı, tahıl vb.) bulunurlar. Aflatoksin B1, insanlar ve hayvanlarda karaciğer hasarına neden olur. Bazı ülkelerde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya ve Çin), beslenmede sürekli düşük doz aflatoksine maruz kalma HSK için risk oluşturmaktadır (42,50).

**Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı:** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, inflamasyona neden olan steatoz ve non-alkolik steatohepatit (NASH) ile NASH ile ilişkili fibrozun neden olduğu siroz gibi karaciğer hastalıklarını içerir. NAYKH ve NASH ile HSK riski arasındaki ilişki net olmasa da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda NASH kaynaklı sirozu olan hastalar arasında, bir ilişki olduğu belirtilmektedir (42,51).

**Genetik Faktörler:** Bazı genetik hastalıklar, ailesel karaciğer kanseri sendromları ve kalıtsal metabolik bozukluklar, karaciğer kanseri riskini artırabilir. Endemik enfeksiyonların olduğu bölgelerde doğum esnasında hepatit virüslerinin yenidoğana bulaşması da risk faktörleri arasındadır. Ayrıca hemakromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği ve Wilson hastalığı gibi kalıtsal hastalıklar da sirozla ilişkili olup ailesel HSK riskini artıran faktörler arasında sayılabilir (42).

**Tütün Kullanımı:** Tütünün içeriğinde N-nitrosodimetilamin, arsenik, vinil klorür gibi şüpheli kanserojen maddeler mevcuttur. 38 grup çalışması ve 58 kontrol çalışmasının meta analizi, tütün kullananların tütün kullanmayanlara göre karaciğer kanseri gelişmesi açısından daha yüksek risk taşıdıklarını göstermiştir (52).

#### **2.4. Karaciğer Kanselerinde Tanı**

Karaciğer kanserleri genellikle erken dönemde belirti vermezler. Karaciğer kanserlerinin ilk bulgusu sıklıkla batında ağrıdır. Bazen batında sağ üst kadranda dolgunluk, ele gelen kitle de olabilir. Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, sarılık gibi bulgular da hastaların doktora başvurma nedenleri arasında sayılabilir. Siroz bulguları da bu hastalarda sıklıkla görülebilir (53).

Kesin teşhis için hastanın klinik bulgularının eldesinde, Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile laboratuvar tetkikleri veya histopatolojik incelemeler kullanılmaktadır (54).

Erken tanı diğer tüm kanser türlerinde olduğu gibi hayat kurtarıcıdır. Karaciğer kanserlerinde, erken tanı için USG ve Alfa-Fetoprotein (AFP) biyomarkırı kullanılır. Ultrasonda 1 cm'den büyük solid nodül veya kitle tespit edilen veya AFP düzeyi  $\geq 20$  olan hastalarda tomografi veya MRG ile ileri tetkik yapılmalıdır (54).

Ayrıca;

-Karaciğer Sirozu

-Kronik Viral Hepatit (HBV, HCV)

-Ailede Hepatosellüler Kanser hikayesi mevcut olan yüksek riskli durumlarda, 6 ayda bir tarama testleri yapılması erken tanı için önemlidir (54).

#### **2.5. Karaciğer Kanselerinde Tedavi Yöntemleri**

##### **2.5.1. Cerrahi**

Karaciğer kanserlerinde, cerrahi rezeksiyon, özellikle karaciğer sirozu olmayan erken evre, hastalarda küratif tedavi seçeneğidir. Karaciğer sirozu olan tümör çapı  $< 3$ cm vakalarda yine cerrahi rezeksiyon ile iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. HSK'de, cerrahi rezeksiyon iyi bir lokal kontrol sağlasa da altta yatan kronik karaciğer hastalığının devam etmesi nedeniyle, 5 yıllık tekrarlama riski %70'lerdedir (55).

### 2.5.2. Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli, özellikle altta yatan siroz hastalığı varlığında hem morbiditeyi azaltmak hem de tekrarlama olasılığını en aza indirmek için avantajlı bir tedavi seçeneğidir. Diğer tedavi yöntemlerinde kronik karaciğer hastalığına yönelik herhangi bir iyileşme söz konusu olmadığından tekrarlama riski de yüksektir. Yapılan çalışmalar ortalama yaşam süresi ve hastaliksız sağ kalım süresinin karaciğer nakli yapılan hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir (55,56).

### 2.5.3. Lokal Ablatif Tedaviler

#### 2.5.3.1. Radyofrekans Ablasyon (RFA)

Radyofrekans ablasyon, en sık kullanılan lokal ablatif tedavilerdendir. Karaciğer nakline veya cerrahiye uygun olmayan erken evre karaciğer kanserlerinde sıklıkla tercih edilir. Ultrason eşliğinde iğne yardımıyla yüksek enerjili radyodalgaları kullanılarak tümörün yakılması işlemidir. RFA ve cerrahi tedavinin etkinliğinin kıyaslandığı çalışmalar halen devam eden bir konu olmakla birlikte yapılan çalışmalar tümör çapı büyüdükçe cerrahinin daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir (57).

#### 2.5.3.2. Perkütan Etanol Enjeksiyonu (PEİ)

Etanolün ince iğneler yardımıyla doğrudan tümöre uygulandığı bir tedavi yöntemidir. Tümör çapı  $\leq 3$ cm olan durumlarda uygulanabilmekle beraber tümör çapı  $\leq 2$ cm olan vakalarda RFA ile benzer etki gözlemlense de local tekrarlama hızı RFA'ya göre daha yüksektir (58).

#### 2.5.3.3. Mikrodalga Ablasyon (MWA)

Mikrodalga ablasyon yöntemi genellikle Çin'de kullanılan bir yöntemdir. Mikrodalgalar kullanılarak tümöre ısı verilen bir çeşit termal ablasyon yöntemidir (58).

#### 2.5.3.4. Kriyoablasyon

Kriyoablasyon, kanser hücrelerini dondurarak tahrip eden bir tedavi yöntemidir. Yüksek basınçlı argon gazı kriyoablasyon iğnesinin içindeki kanaldan geçirilip dokuya ulaştığında sıcaklığı  $-160$  °C'ye düşer ve iğnenin ucunda bir buz topu oluşur. Bu buz topu tümörde buz kristallerinin oluşmasına ve hücre içinde osmotik basıncın artmasına neden olur. Hücre zarının da zarar görmesiyle birlikte hücrede geri döndürülemez hasara ve hücre ölümüne sebebiyet verir. Yapılan ilk çalışmalar, kriyoablasyonun

karaciğer kanserlerinde, güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu ve aynı zamanda diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılabileceğini göstermiştir (59).

#### **2.5.4. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)**

TAKE işlemi için femoral arterden anjio kateteri ile girilerek tümörü besleyen artere ulaşılır. Hepatik arter yolu ile, kemoterapi ajanları direkt olarak tümörün içine verilir. Böylelikle daha az yan etki ile daha yoğun kemoterapi uygulanıp, kemoterapinin sistemik etkisi en aza indirilmiş olur. Ablatif tedavilerle bir arada uygulanabilir (58).

#### **2.5.5. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE)**

TARE işlemi için de TAKE işlemindeki gibi ince bir kateter ile femoral arterden giriş yapılarak tümörü besleyen artere ulaşılır. Bu kateter aracılığıyla radyoaktif Y-90 (Yttrium-90) mikroküreleri tümöre uygulanır. Y-90 beta ışını yayıcıdır ve doku içerisindeki menzili kısadır (ortalama 2,5 mm, maksimum 10mm). Bu yöntemle internal olarak düşük doz radyasyon verilerek, tümörlü hücrelerin tahrip edilmesi amaçlanır (58).

#### **2.5.6. Sistemik Kemoterapi**

Kemoterapi, kanser hücrelerine hasar verip kanseri tedavi edebilmek için ilaçların kullanıldığı tedavi yöntemidir. Cerrahiye uygun olmayan hastalar ile hedefe yönelik tedavilere cevap alınamayan, local tedaviler uygulanamamış veya bu tedavilerden cevap alamamış hastalara uygulanır (60).

#### **2.5.7. İmmünoterapi**

İmmünoterapi, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanıyıp yok etmesini hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Vücudun kendi bağışıklık sistemi üzerinde etkili olan ilaçları veya biyolojik ajanları içerir. Karaciğer kanserlerinde immünoterapi, cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi gibi geleneksel yöntemlerle birlikte veya bu yöntemlere alternatif olarak kullanılabilir (61).

#### **2.5.8. Radyoterapi**

Radyoterapi, kanser hücrelerini yok etmek veya kontrol etmek için yüksek enerjili ışınların kullanıldığı etkili bir tedavi yöntemidir. Bir çok kanser türünün hem küratif hem de palyatif tedavide uzun yıllardır kullanılmaktadır. Geçmişte ise karaciğer

kanserlerinde radyoterapi, radyasyona bağı toksite nedeniyle sınırlı kullanımda kalmıştır (62).

Günümüzde teknolojinin gelişimine bağı olarak gelişen bilgisayar sistemleri ve bilgisayar kontrollü görüntüleme yöntemlerindeki hassasiyet, radyoterapide de yeni tedavi yöntemlerine olanak tanımıştır. İlk yıllarda kullanılan konvansiyonel tedavi teknikleri, çok yapraklı kolimatör (ÇYK, multi leaf kolimatör-MLC) sistemlerinin tedavi cihazlarına ilaveleri ile yerini 3 Boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) tedavi tekniklerine, yazılım sistemlerinin gelişimine bağı olarak, planlama sistemlerindeki algoritmalarda kaydedilen ilerlemeler de Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART/IMRT) tedavi tekniklerinin rutin kullanımını sağlamıştır. Son yıllarda ise, temeli IMRT ye dayanarak gelişen Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (VMAT) tedavi teknikleri, rutin klinik uygulamalarda tercih edilen yöntemlerin başında gelmektedir. MLC kalınlıklarının incilmesi, kolimatör yapılarındaki değişimler daha hassas ve küçük alanların yüksek dozlarda ışınlanmasına olanak sağlamış, yeni cihazlar yeni modalitelerden biri olan SBRT tekniklerine imkan vermiştir (63).

### **2.5.8.1. Radyoterapide Tedavi Planlama Teknikleri**

Radyoterapide ışınlanacak olan hedef hacim tespitinden sonraki adım, tedavi planlamasıdır. Teknolojik gelişmelerle birlikte, geçmişten günümüze, gerek tedavi cihazlarının yapısı gerek bilgisayar teknolojilerindeki ilerlemelerle birlikte, bilgisayar software'lerindeki hızlı değişime bağı olarak tedavi planlama teknikleri de değişim ve gelişim kaydetmiştir.

#### **2.5.8.1.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D-KRT)**

Konformal Radyoterapi, hedef hacmin şekil, boyut ve konumuna göre özelleştirilmiş radyasyon dozlarının uygulanmasını mümkün kılan bir tekniktir. Konformal Radyoterapide öncelikle hedef bölge ve normal dokular 3 boyutlu olarak görüntülenir. Daha sonra bu görüntüler kullanılarak hedef hacim ve etrafındaki riskli organların tayini yapılır. Konformal radyoterapide çok sayıda ışın huzmesi farklı açılardan hedefe yönlendirilir. Bu huzmeler hedefe yönlendirilirken, ışın şekillendiriciler (Multi Leaf Kolimatör-MLC, kurşun blok, kişiye özel blok gibi) kullanılır. Böylelikle tedavi alanının şekline çok benzer bir yüksek doz dağılımıyla hedef hacim ışınlanırken etrafındaki sağlıklı dokularda etkili bir doz düşüşü sağlanır.

Tedavi alanını şekli kompleks olduğunda veya hedef hacime çok yakın yerleşimli riskli organ olduğunda planlamada yetersiz kalır (64).

Konformal radyoterapide hedef hacim ışınlanırken etrafındaki sağlıklı dokuda doz azaltımı sağlanabildiğinden, 3D-KRT, karaciğer kanserlerinin tedavisinde de akut ve geç yan etkilerin azalmasında etkili olmuştur. Ancak karaciğerin, solunumla birlikte hareketi dolayısıyla hedef hacmin pozisyonu ve ışınlanmasının doğruluğu 3D-KRT için zorlayıcı faktördür. İlerlemiş karaciğer kanseri tedavisinde 3D-KRT, halen etkili tedavi yöntemlerinden biridir (65).

#### **2.5.8.1.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) ve Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (VMAT)**

IMRT, 3D-KRT'nin gelişmiş bir formudur. Konformal radyoterapideki yetersizlikleri gidermek amacıyla geliştirilmiştir. Verilecek radyasyon dozu, hedef bölgenin 3 boyutlu geometrisi ve yoğunluğuna bağlı olarak özelleştirilir. Gelişmiş bilgisayar tabanlı planlama sistemleri ile tümör ve riskli organların ayrıntılı bir haritası oluşturulup radyasyon dozları optimize edilir. IMRT'de, ışın huzme demetleri farklı açılardan ve aynı huzme içerisinde küçük huzmeciklere bölünerek, farklı yoğunluklarda uygulanır. Böylelikle hedef hacimde homojen bir doz dağılımı elde edilirken, etrafındaki riskli organlarda daha az radyasyon maruziyeti sağlanır. Basit IMRT manuel olarak küçük alanların eklenmesiyle elde edilebilirken, gelişmiş IMRT'de çok sayıda huzme ve huzmecikler kullanıldığından ters (inverse) planlama optimizasyon yöntemi kullanılmaktadır. Basit IMRT'de hedef hacime göre alan boyutları, MLC şekilleri ve huzme açıları önceden belirlenerek ileri (forward) planlama yaklaşımı kullanılırken ters planlamada hedef hacim belirlenip doz kriterleri tanımlandıktan sonra optimizasyon yapılır. Tedavi planlama sistemi istenilen bu doz değerlerini sağlayacak şekilde farklı yoğunluklarda çok sayıda ışın huzmecikleri oluşturur (64).

IMRT ile hedef hacmi daha iyi saran planlar elde edilip sağlıklı dokuda da daha iyi doz düşüşleri sağlanabildiğinden karaciğer kanserlerinin tedavisinde etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak tedavi sürelerinin uzun oluşu, ileri evre kanser olan hastalarda IMRT ile tedavinin tolere edilmesini zorlaştırmaktadır (65).

VMAT ise IMRT'nin daha gelişmiş bir tedavi şeklidir. Bu teknikte gantri sürekli dönüş halindedir ve doz sürekli olarak verilir. Doz yoğunluğunun ayarlanmasında hem

gantri dönüş hızı, hem MLC yaprak pozisyonu hem de doz hızı sürekli olarak değişir. Karaciğerde hareketi azaltan aktif solunum düzenleyici (ABC) veya Real-time position management (RPM) gibi sistemler, VMAT tedavi ile bir arada kullanılabilir. Böylelikle VMAT ile ışınlanacak hacim daha doğru hedeflenebilirken, etrafındaki sağlıklı karaciğer dokusunda daha az radyasyon hasarı ile tedavi gerçekleştirilebilir (65).

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

SBRT, radyoterapide, yüksek dozda radyasyonun, yüksek doğrulukla, sınırlı sayıda seansta (genellikle 1-5 seans) hedef hacime verilmesini sağlayan ileri bir tedavi tekniğidir. Tedavi tekniklerindeki gelişmelerle birlikte, karaciğer kanserlerinde, radyoterapi (RT), önemli rol oynamaya başlamıştır. Özellikle hedeflenen sınırlı alana, etrafındaki sağlıklı dokuda maksimum koruma sağlayarak yüksek dozların verildiği Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) bir çok kanser türünde radyoterapi tedavisinin önemini giderek arttırmaktadır. Yapılan çalışmalar SBRT tedavilerinin, bir çok kanser türünün tedavisinde olduğu gibi, karaciğer kanserlerinin tedavisinde de önemli bir seçenek olmaya başladığını göstermiştir. Özellikle bekleme süreleri uzun olan karaciğer nakli bekleyen hastalarda, köprü tedavi (bridging) yaklaşımı olarak da SBRT'nin önemi giderek artmaktadır (63,66,67).

SBRT, hem primer hem de metastatik karaciğer lezyonları için ablatif radyasyon veren nispeten yeni bir tedavi yöntemidir. Karaciğer SBRT tekniğinde, karaciğerin tümör olmayan bölgelerinin ve karaciğere komşuluğu olan kritik organların (böbrek, mide, bağırsak gibi) maksimum korunmasını sağlamak için arzulanan doz kısıtlamalarını yapmak mümkündür.

Fraksiyon başına yüksek dozların verildiği SBRT tedavilerinde, tümörün doğru, güvenli ve hassas bir şekilde ışınlanması çok önemlidir. Bu doğrultuda karaciğer gibi hareketli organlarda hastaların güvenilir ve tekrarlanabilir hareket yönetimi de büyük önem taşımaktadır. Genel olarak hareket yönetimi için abdominal kompresyon, ABC, RPM, nefes tutma, solunum takibi veya referans işaretleyiciler (marker) ile organ takibi sıklıkla kullanılan yöntemlerdendir. Solunum takibi teknikleri, radyasyonun, solunumun belirli bir fazında verilmesini amaçlar. Bu nedenle genellikle tedavi planlaması için, hasta görüntülemeye 4 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4D BT) sistemleri kullanılır. Solunum takibinin ilave görüntülemeye ihtiyaç duyulmaksızın yapıldığı tedavi cihazlarında nefes tutma yöntemiyle de planlama tomografisi çekilebilir (68).

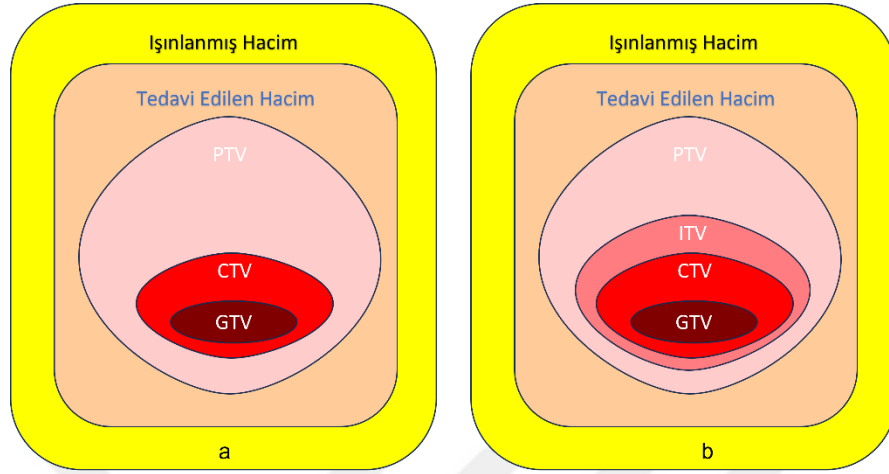
SBRT’de, hedef ve çevredeki organların hareketinden kaynaklanan güçlükleri gidermek için bir çok teknik olduğu gibi (nefes tutma, solunum takibi, vb) devam eden süreçte SBRT, sürekli gelişmelerin olduğu modern bir tedavi yöntemidir.

SBRT’de stereotaktik hedef lokalizasyonu, geleneksel 3-D tedavi ışınlamaları için gerekli olanlara göre geliştirilmiş ışınlama hassasiyeti gerektirir. Örneğin, 1 cm'lik geleneksel çok yapraklı kolimatör (MLC) yaprak genişliği, küçük hedefleri tedavi etmek için yetersizdir. Belirsizlikleri ve karşılık gelen hedef marjlarını azaltmak için görüntüleme ve konumlandırma teknikleriyle kolaylaştırılan hedefleme doğruluğuna daha fazla güven gereklidir. Tedavi planlaması ve ışınlama sırasında hastanın (nefes alırken olduğu gibi) veya tümörün hareketini sınırlamak veya telafi etmek için yapılan manevralar, bu tekniğin olmazsa olmazlarıdır (69, 70).

SBRT’de tümör hareketini kompanse etmek hem planlama tomografisi çekiminde hem de tedavi cihazında da benzer uygulamalar kullanılmaktadır. Tedavi cihazındaki hasta uygulamaları, nefes tutma tekniklerini ve abdominal kompresyon ile hareket sönümlemeyi içerir. Ekipman kullanılarak yapılanlar ise, solunumun belirli fazlarında ışınlama ve tümör izleme gibi tekniklerdir. Hareketli organların tedavisinde, hasta ve/veya ekipman tabanlı tekniklerin kullanımı, nefes alma (inspirasyon) ve nefes verme (ekspirasyon) sırasında, tüm tümör yatağının doğru bir şekilde ışınlanmasını sağlamaktadır. SBRT uygulamalarında, geleneksel radyasyon tedavisinde olduğu gibi, Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (ICRU) tarafından yayınlanan Raporlar 50 ve 62’deki hedef hacim tanımlamaları kullanılır (71,72).

Tedavi sırasında ışınlanacak kanserli doku için Gross Hedef Hacim (GTV), Klinik Hedef Hacim (CTV), Planlanan Hedef Hacim (PTV) ve Risk Altındaki Organlar (OAR) tanımları kullanılır. GTV, tümör hücrelerinin en yoğun olduğu, görüntülenebilir hedef hacimdir. CTV ise, GTV’ye eklenen marjla elde edilen, mikroskopik yayılımın olduğu düşünülen subklinik bölgelerin de dahil edildiği hacim olarak tanımlanır. CTV subklinik bölgeleri içerse de, tedavi edilecek hacim, solunum hareketi veya organ hareketleri nedeniyle, boyut ve pozisyonda değişiklik gösterebilir. Bu durum genellikle, CTV’ye bir dahili hareket marjı eklenerek, ışınlanacak bir İnternal Hedef Hacim (ITV) tanımlanarak çözümlenir (Şekil 2-2). Mikroskopik hastalık yayılımının İnternal Organ Hareket bölgesi içinde yer aldığı düşünülürse, bir ITV'nin tanımı dolaylı olarak CTV’yi içerdiğinden, bu koşullar altında CTV genellikle tanımsız bırakılır. ITV'den PTV’ye

emniyet marjı olarak tanımlanan kenar boşlukları, ışınlanacak alana bağlı olarak 1 cm'ye kadar değişebilir (71-72).



Şekil 2-2: ICRU Hedef hacim tanımlamaları a) ICRU 50 b) ICRU 60

### 2.5.8.2 Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (IGRT)

SBRT tedavi yöntemi ile, geniş bir açısal aralığı kapsayan çoklu ışınların kullanılması, tümöre yüksek dozu verirken, tümör dışında hızlı bir doz düşüşü elde etmenin temel yoludur. SBRT’ de doğru ışınlama alanını sağlamak amaçlandığından, vücuttaki tedavi edilecek hedefleri bulmak için, her tedavi öncesinde ve/veya esnasında görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Bu amaçla tedavi cihazlarına ilave görüntüleme yöntemleri entegre edilmiştir. Tedavi uygulama sistemlerinde, odaya monte veya tedavi cihazına monte edilmiş röntgen veya BT tabanlı görüntüleme cihazları tedavi edilecek hacmin yerinin doğru olarak belirlenmesi için kullanılabildiği gibi kV floroskopi, optik metotlar veya ultrasonografi (USG) de kullanılabilmektedir. IGRT’ de kullanılan bu lokalizasyon sistemlerinde görünür tümörler, referans işaretleyiciler (fiducial marker) veya uygun anatomik kemik yapılar, hedefi doğru belirlemek için kullanılır (73).

### 2.6. Alan Dışı Doz ve İkincil Kanser Riski

SBRT tedavilerinde hedef hacime yüksek doz verirken, etrafındaki sağlıklı dokuda, keskin doz düşüşleri ile maksimum koruma sağlamak amaçlanmaktadır. Bir çok farklı tedavi cihazının ve tedavi tekniğinin bu amaç için tasarlanmış dozimetrik ve mekanik özellikleri mevcuttur. Bazı tedavi cihazları izosantrik eş düzlem (coplanar)

veya farklı düzlem (non-coplanar) tedavi imkanı sunarken, bazı cihazlar da non-izosantrik ve non-coplanar tedavi imkanı sunar. Tedavi cihazlarındaki bu farklılıklar tümör hedeflenirken etrafındaki sağlıklı dokuların farklı dozlar almasıyla sonuçlanır. Bu dozlar tümörün hemen etrafında yüksek olmakla birlikte, tümörden uzaklaştıkça hızla düşmektedir. Düşük dozlar, yüksek dozlar gibi erken dönem yan etki açısından önemli olmasa da ikincil (sekonder) kanser riski açısından dikkate alınmalıdır. Diallo ve ark. (74) çalışmalarında, ikincil kanserlerin %66'sının alan kenarından hemen sonraki ilk 5 cm içinde geliştiğini, %22'sinin ise alan kenarından 5cm ötesinde geliştiğini bildirmişlerdir.

Radyoterapide, hedef dışı sağlıklı dokunun aldığı doz alan dışı doz olarak adlandırılır. Alan dışı doz, alan içi hedef dışı doz ve alan dışı hedef dışı doz olarak ikiye ayrılabilir. Alan içi hedef dışı doz, huzme giriş çıkış yolunda primer alan sınırı içinde kalan hedef dışı dozu ifade ederken, alan dışı hedef dışı doz, herhangi bir primer alan kenarı dışında kalan hedef dışı dozu ifade eder. Radyoterapide hedef dışı doz tedavi amacıyla herhangi bir anlam taşımadığı için mümkün olduğuna kadar düşük tutulmaya çalışılmalıdır (75).

Hedef dışı doz yani non-tümör doz (NTD) 3 farklı doz seviyesinde sınıflandırılabilir. İlki yüksek seviye alan dışı dozdur. Bu doz > 30 Gy veya reçete edilen dozun > %50'sini kapsamaktadır. Orta seviye alan dışı doz ise 3-30 Gy veya reçete edilen dozun %5-%50'sini kapsar. Bir diğeri olan düşük seviye alan dışı doz ise < 3 Gy veya reçete edilen dozun < %5'idir. Yüksek seviye alan dışı dozlar planlama sürecinde doğrudan optimize edilebilirken orta seviye alan dışı dozlar optimizasyonda odak noktası değildir ve genellikle optimizasyon sırasında ele alınır. Düşük seviye alan dışı dozlar genellikle tedavi planlama sırasında dikkate alınmamaktadır (75).

## 2.7. İntegral Doz

Radyoterapide sağlıklı dokuda, radyasyon doz dağılımının etkisini değerlendirmek için hem ışınlanan hacmi hem de depolanan dozu göz önünde bulundurmak gerekir. Bu bağlamda ilgili niceliklerden biri de integral dozdur (ID). İntegral doz, radyasyon tedavisi sırasında veya radyasyona maruz kalındığında vücuda verilen toplam doz miktarını ifade eden bir kavramdır. ID, ışınlanan doku hacmi ile emilen (absorbe edilen) dozun çarpımıdır. İntegral doz aynı zamanda, doz hacim

histogramlarında, diferansiyel absolute doz ve absolute hacim eğrisi altında kalan alandır (10,76).

Bu parametre, radyasyonun doğrudan sağlıklı dokulara zarar verme ve ikincil kanserlere neden olma olasılığı ile ilgilidir. Konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda ID ve ikincil kanser riski arasında olası ilişkiler gösterilmiştir. Bu veriler ışığında sağlıklı dokuda depolanan enerji miktarının artışının (integral dozun artmasının) ikincil kanser riskinin artmasında önemli rol oynayabileceği söylenebilir (77-79). Genel olarak normal doku komplikasyon riski ve ikincil kanser riskinin ID arttıkça arttığı kabul edilse de klinik uygulamalarda ID, tedavi planlarının karşılaştırılmasında veya tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde göz ardı edilmektedir. Klinik olarak ID artışının neden olabileceği sonuçlar tam olarak bilinmese de, tedavi planlama esnasında ID, mümkün olan en düşük doz seviyesinde tutulmaya çalışılır (10)

Radyoterapi tedavilerinde yan etkiler değerlendirilirken PTV ye verilen toplam dozun yanında fraksiyon sayısı ve fraksiyon dozu da dikkate alınır. Bundan farklı olarak ID hesaplamalarında ise fraksiyon sayısı hesaba katılmaz. Bu da ID değerlendirmelerinin, yan etki ve ikincil kanser riski değerlendirmede yetersiz kalabileceği sorusunu akla getirmektedir.

D'Arienzo ve ark. (10) ID ve ikincil kanser riski ile ilgili yaptıkları çalışmada, SBRT planlarında elde edilen NTID'ların conformal planlara göre daha yüksek olduğunu ancak elde edilen sonuçlara göre SBRT tedavilerinde ikincil kanser riskini daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Bu nedenle integral dozun ikincil kanser riski değerlendirme için iyi bir gösterge olmayabileceği söylemişlerdir. Yaptıkları çalışmada, kullandıkları NTID hesaplamalarında, dozun homojen dağıldığı varsaymışlardır. Ancak PTV etrafındaki komşu riskli organlar göz önüne alındığında bu dozlar farklılık gösterdiğinden, bu hesaplamaların organ bazlı değerlendirilmesinin de yapılması gerekliliği göz önüne alınmalıdır.

IMRT, SBRT veya hipofraksiyone tedavilerde farklı doz/fraksiyon şemaları için integral dozun, yan etki veya ikincil kanser gelişme riski değerlendirmede yetersiz kalabileceği söylene de benzer doz/fraksiyon şemaları için risk değerlendirmede anlamlılığını göz önünde bulundurmak gerekir.

Karaciğer kanserlerinin ışın tedavisinde öncelikli riskli organ karaciğer olmakla birlikte, mide, duodenum, bağırsak gibi karaciğer yakınında bulunan diğer organlar da riskli organlardandır. RT uygulanan hastalarda ışınlanan sağlıklı doku hacmi arttıkça yan etkilerde de artış meydana geldiğinden, ışınlanan sağlıklı dokunun aldığı dozu tespit etmek ve bu dozu mümkün olduğu kadar sınırlandırmak önemlidir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde yapılmıştır. Bu çalışma için sadece daha önce tedaviye girmiş 20 karaciğer hastasının Bilgisayarlı Tomografi simülasyon kullanılmıştır.

#### 3.1. Araç ve Gereçler

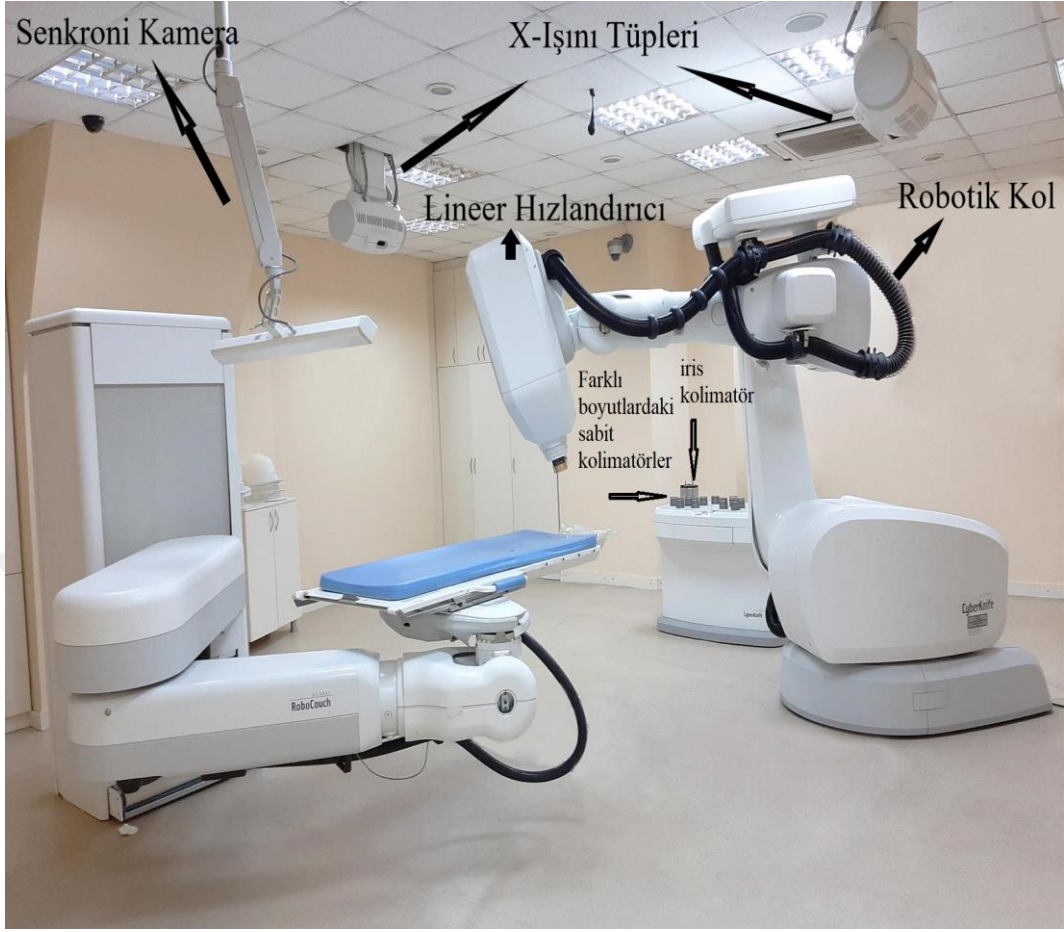
Çalışma sırasında kullanılan ekipmanlar merkezde mevcut olan ;

- Accuray Cyberknife Robotik Radyocerrahi Cihazı
- Accuray Multiplan Tedavi Planlama Sistemi
- Accuray Tomoterapi Cihazı
- Accuray Multiplan Tedavi Planlama Sistemi
- Varian TrilogyLineer Hızlandırıcı Cihazı
- Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi
- GE Bright Speed Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

dır.

##### 3.1.1. Cyberknife Robotik Radyocerrahi Cihazı (V 8.5 )

Cyberknife tedavi cihazı (Accuray Incorporated, 1209 Deming Way Madison, ABD) milimetrenin altında doğrulukla ışınlama yapabilen bir radyocerrahi cihazıdır Şekil (3-1). Cihaz 6 boyutlu robotik harekete olanak tanıyan mekanizma üzerine monte edilmiş bir lineer hızlandırıcıdan oluşur. Cihazda iki adet kilovolt (kV) özelliğine sahip X-ışını kaynağı ve dedektörden oluşan görüntüleme sistemi mevcuttur. Bu sistem, tedavi sırasında hastanın görüntülerinin istenilen sıklıkla alınmasına imkan tanır.



**Şekil 3-1: Cyberknife tedavi cihazının genel görünüşü. Cihaz kolimatörleri, senkroni kamera, dedektör, tedavi masası pozisyonu**

X-ışını enerjisi 6 MV'dir. Kaynak Eksen Mesafesi (SAD) 80 cm'dir. Doz hızı 800-1000 MU/dk ve maksimum doz derinliği ( $d_{max}$ ) 1,5 cm'dir. İki tip ikincil kolimatörü vardır. Sabit kolimatör ve İris kolimatör. Sabit kolimatörler 80 cm SAD'de 5mm, 7,5mm, 10mm, 12,5mm, 15mm, 20mm, 25mm, 30mm, 35mm, 40mm, 50mm ve 60mm çapında dairesel alan boyutları sağlayan ikincil kolimatörlerdir (Şekil 3-2). İris kolimatör ise değişken açıklıklı bir kolimatördür (Şekil 3-3). Her biri altıgen açıklık oluşturan iki küme tungsten segmentten oluşur ve onikigen şeklinde bir alan oluşturarak sabit kolimatörlere benzer alan boyutları oluşturur. Alan açıklıkları sabit kolimatörler ile aynıdır.



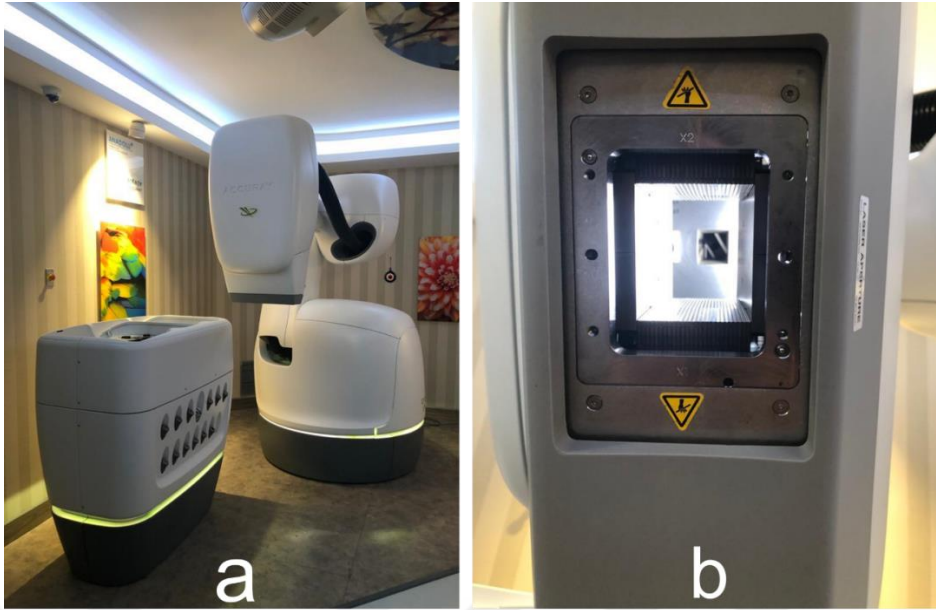
**Şekil 3-2: Farklı boyutlarda sabit ikincil kolimatörler**

**Şekil 3-3: İris kolimatör**

Kullandığımız cihaz da mevcut olmamasına rağmen Cyberknife cihazında yeni modellerde geleneksel kon ve iris kolimatörlerden farklı, MLC kolimatör yapısı mevcuttur (Şekil 3-4). Incise™ 2 çok yapraklı kolimatör, 80cm SAD'de 3,85 mm genişliğinde tungstenden yapılmıştır. 115x100 mm maksimum alan açıklığı sağlayabildiği için diğer kolimatörlere oranla daha büyük alanların daha kısa sürede ışınlanmasına olanak sağlar.

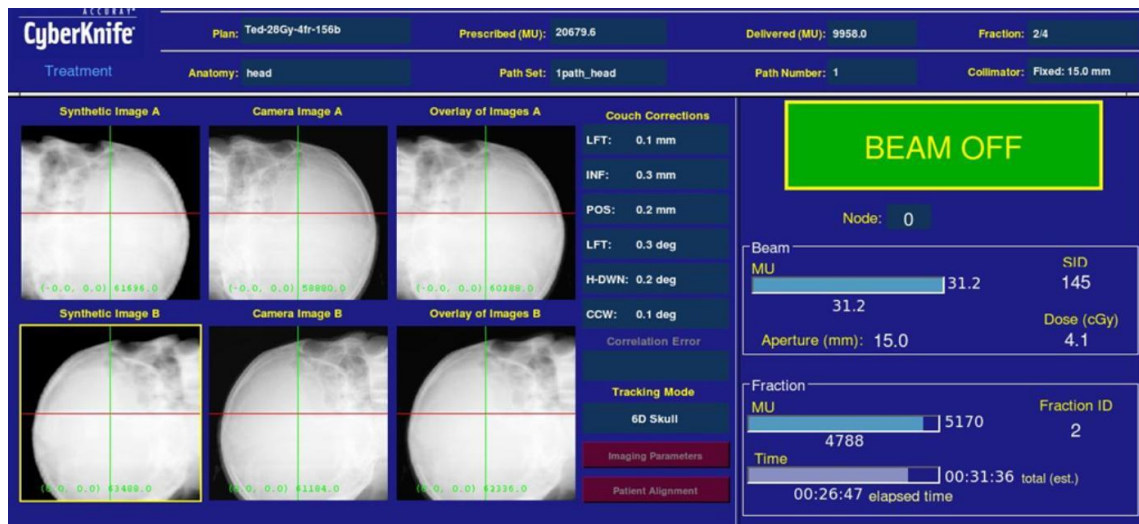
Cyberknife tedavi cihazında tedavi sırasında hastanın görüntüsü alınarak gerçek zamanlı tümör takibi-yapılabilmektedir. Cyberknife'da kullanılan hedef takip sistemleri;

- 6D Kafatası Takip Sistemi
- Fiducial Takip Sistemi
- XSight Omurga Takip Sistemi
- XSight Akciğer Takip Sistemi' dir.



Şekil 3-4: Cyberknife cihazında MLC kolimatör a) Cihaz görüntüsü b) Kolimatör ve MLC görüntüsü

**3.1.1.a. 6D Skull Takip Sistemi:** İntrakraniyal tümörlerin tedavisinde kullanılır. Dijital Rekonstrükte Radyogram (DRR) ve canlı imajlar arasında yoğunluk ve parlaklık farklarını kullanarak kafatası kemik anatomisinin doğrudan izlenmesini sağlar (Şekil 3-5). Böylelikle hedef takibi ve harekete bağlı minimal değişikliklerin düzeltilmesi gerçekleşir.



Şekil 3-5: 6D Skull (Kafatası) Takip Sistemi cihaz ekran görüntüsü

**3.1.1.b Fiducial Takip Sistemi** : 0,7-1,2 mm çapıda, 3-6 mm uzunluğunda küre veya tohum şeklinde altın işaretleyiciler kullanılır. Ekstrakraniyel yerleşimli yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde, tümör içine veya etrafına yerleştirilen işaretleyiciler takip edilerek tümör takibi yapılır (Şekil 3-6).

Açısal doğruluğun hesaplanabilmesi için en az 3 adet işaretleyicinin birbirinden en az 2'şer cm uzaklıkta ve en az 15 derece açıyla konumlandırılmış olması gerekmektedir (Şekil 3-7).



Şekil 3-6 Fiducial Takip Sistemi tedavi cihaz ekran görüntüsü

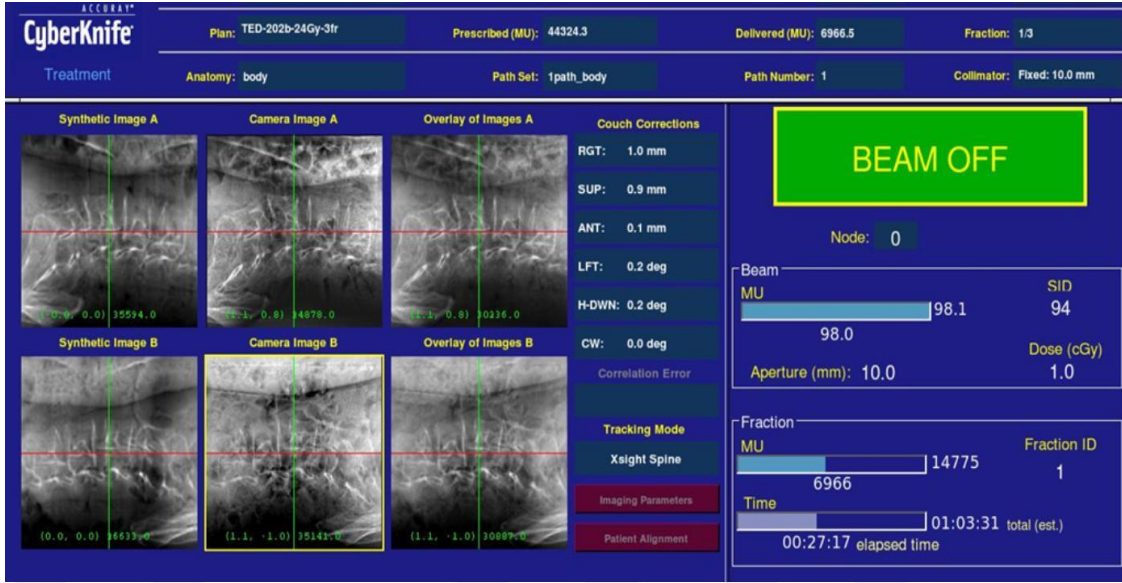


Şekil 3-7: Fiducial yerleşimi tedavi planlama sistemi (TPS) ekran görüntüsü

**3.1.1.c XSight Omurga Takip Sistemi** : Bu sistem 2 farklı teknikten oluşur.

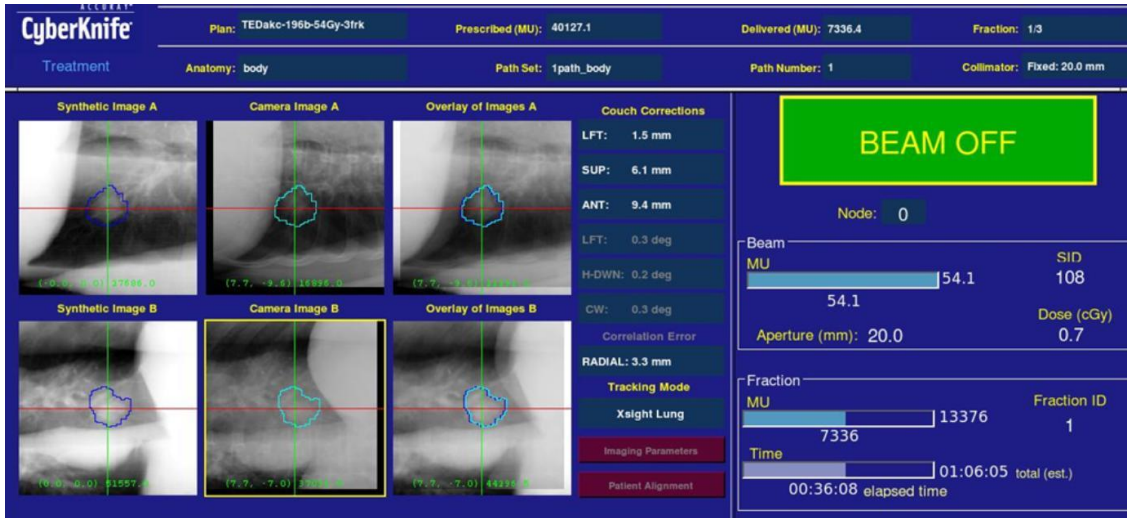
**XSight Omurga hasta sırtüstü Takip Sistemi** : Hasta sırtüstü pozisyondayken omurganın servikal, torasik, lomber ve sakral bölgelerindeki iskelet yapılarının, implante edilmiş işaretleyicilere ihtiyaç duymadan izlenmesini sağlar (Şekil 3-8).

**Xsight Omurga Yüzüstü İzleme Sistemi:** Hasta yüzüstü pozisyondayken omurga hedeflerinin tedavisine olanak sağlar. İzleme modu, Xsight Omurga İzleme algoritmasını Senkroni Solunum İzleme Sistemiyle birleştirerek, solunumdan kaynaklanan hedef hareketini de takip eder. Bu izleme modunda, hasta önce Xsight Spine Tracking iş akışı kullanılarak hizalanır, ardından tedavi sırasında hedef öteleme hareketini telafi etmek için bir Senkron korelasyon modeli oluşturulur.



Şekil 3-8: X-Sight Spine Takip Sistemi cihaz ekran görüntüsü

3.1.1.d XSight Akciğer Takip Sistemi : Xsight Akciğer Takip Sistemi (2-pencere Akciğer Takibi olarak da adlandırılır.), tümör ile akciğer dokusu arasındaki yoğunluk farkını kullanarak akciğerdeki tümörlerin izlenmesine olanak sağlar. (Şekil 3-9).



Şekil 3-9: X-Sight Akciğer Takip Sistemi cihaz ekran görüntüsü

Hasta başlangıçta Xsight Omurga Takibi iş akışı kullanılarak hizalanır. Tümör tanımlandıktan sonra, tedavi sırasında hedef öteleme hareketini telafi etmek için bir Senkron korelasyon modeli oluşturulur. Bu takip sistemi tümör çapı 1,5 cm'nin altında olan lezyonlarda ve tedavi esnasında her iki kameradan da tümör takibinin

yapılamadığı durumlarda kullanılamamaktadır. Akciğer İçin Optimize Edilmiş Tedavi Takip Sistemi, X-Sight Akciğer Takip sisteminin kullanılmadığı durumlarda kullanılan yöntemdir.

Bir simülasyon uygulaması ve iki izleme modu içerir:

1-Görüntülü Akciğer Takibi ve 0-Görüntülü Akciğer Takibi. Simülasyon uygulaması, en uygun izleme modunun seçilmesi için bir iş akışı sağlar.

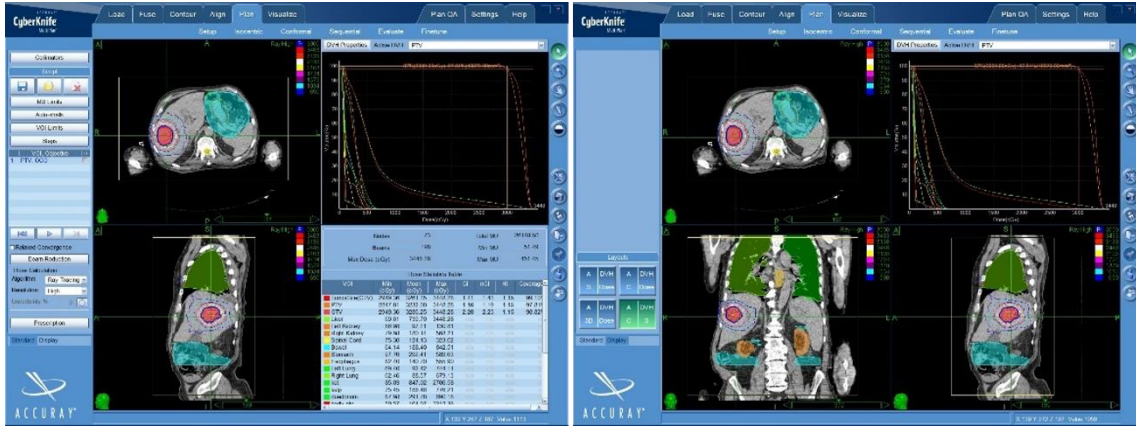
1-Görüntülü Akciğer Takibi, tedavi hedefi görünür olduğunda kullanılır ve yalnızca bir X-ışını projeksiyonunda takip edilebilir. Akciğer lezyonlarının iki boyutta doğrudan takibini sağlar. Görünmez üçüncü boyutta İnternal Hedef Volüm (ITV) kullanır.

0-Görüntülü Akciğer Takibi, tedavi hedefi her iki x-ışını projeksiyonunda da görünmediğinde kullanılır. Sistem, tedavi sırasında vertebral kolonun kemik anatomisini takip eder. Tümörün solunum hareketini kompanse etmek için tüm boyutlarda ITV kullanır.

### **3.1.2. Accuray MultiPlan Tedavi Planlama Sistemi**

Çalışmada Accuray Multiplan Tedavi Planlama Sistemi V 3.5.4 (Accuray Incorporated, 1209 Deming Way Madison, ABD) kullanılmıştır (Şekil 3-10). Tomografi üzerine farklı BT, PET BT, MR veya MR Anjio gibi en fazla 4 görüntüleme tekniğini aynı anda kullanarak füzyon yapmak mümkündür.

İzosantrik eş düzlem olmayan ( noncoplanar ) ve non izosantrik noncoplanar tedavi planlarını simplex, iterative veya sequential optimizasyon yöntemlerini kullanarak yapma imkanı sunar. İki farklı çözünürlükte hesaplama yapılır. İlk hesaplama daha küçük alan boyutlarında çerçeve ayarlanır. Düşük hesaplama gridinin çözünürlüğü 64x64x64 pikseldir. Son hesaplama yüksek çözünürlükte yapılır. Son hesaplamada gridin çözünürlüğü birincil BT piksellerinin sayısına denk düşer (80).



**Şekil 3-10: Cyberknife Multiplan tedavi planlama ekran görüntüsü. Optimizasyon ekranı coronal, sagittal, transverse eksenlerde hasta plan görüntüleri ve DVH görüntüsü**

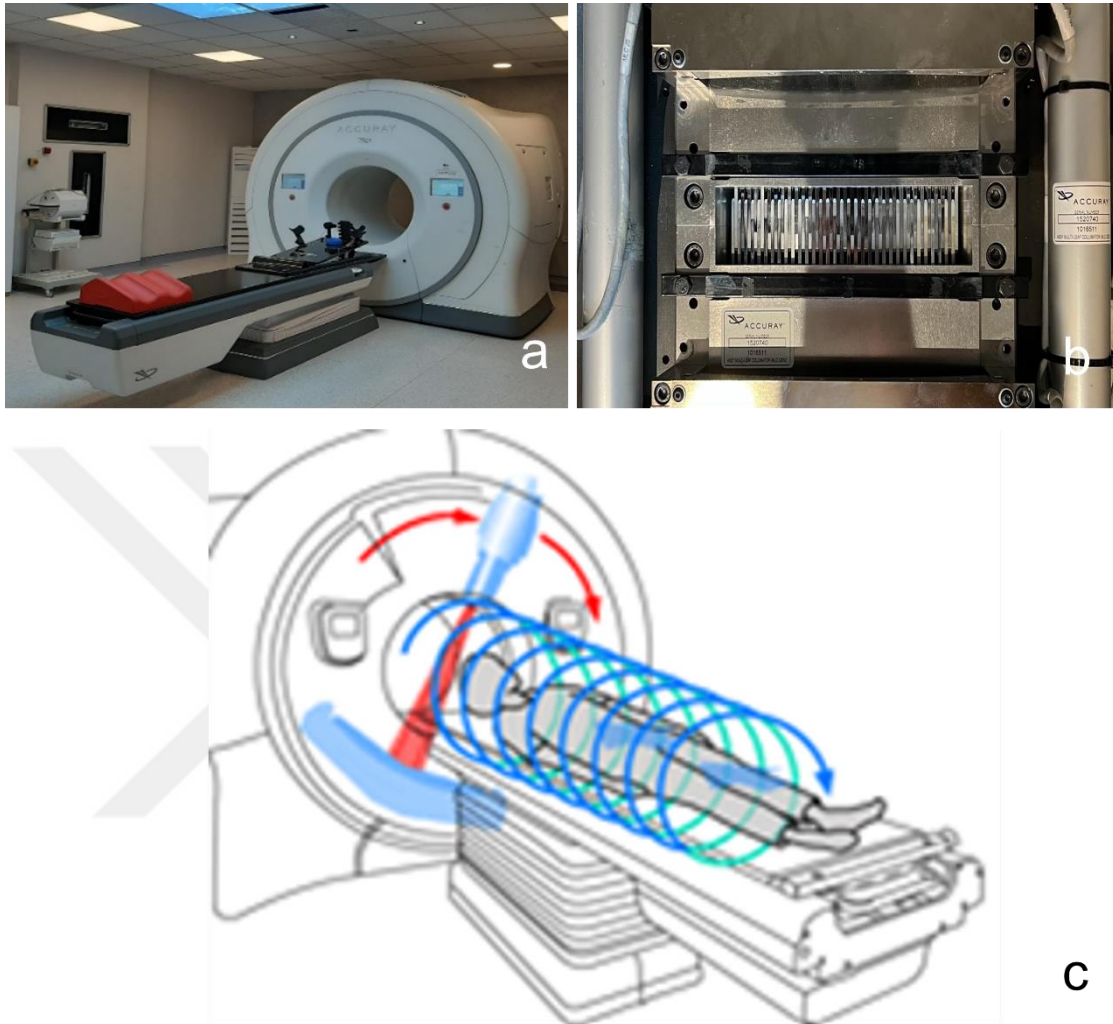
MultiPlan TPS Ray Tracing (path-length düzeltme tabanlı) ve Monte Carlo algoritmalarını kullanılır. RayTracing Agoritması nispi elektron yoğunluğunu kullanırken Monte Carlo Algoritması kütle yoğunluğunu kullanır. Ray Tracing algoritmasında nispi elektron yoğunluğu ile hasta anatomisinde herhangi bir nokta için etkili derinlik belirlenirken, Monte Carlo algoritmasında etkili derinlik kullanılmaz. Monte Carlo algoritmasında kütle yoğunluğu kullanılarak enerji dağıtılır ve parçacıklar dokuda ilerlerken izlemeyi ölçeklendirir (80).

### 3.1.3. Accuray Tomoterapi Cihazı

Çalışmada Accuray marka Tomo HDA model tomoterapi cihazı (Accuray Incorporated, 1209 Deming Way Madison, ABD) kullanılmıştır (Şekil 3-11a). Helical (helezoni, sarmal) olarak ışınlama yapabilen 6 MV enerjili bir lineer hızlandırıcıdır. Tedavi esnasında masanın hareketi ile 135 cm'ye kadar olan uzunluğa ulaşır alan keşimi problemi olmaksızın tedavi imkanı sağlar. 0,625cm kalınlığında pnömomatik (basıncılı hava ile çalışan) MLC (Şekil 3-11b) yapısına sahiptir.

Tomoterapi cihazı ile TomoHelical ve TomoDirect teknikleriyle, Konformal, IMRT, IGRT, SRS/SRT ve SBRT tedavileri yapılabilmektedir. Tedavi alanı doğruluğu için tedavi öncesi, esnası ve sonrasında görüntüleme için MVCT kullanılır. MV görüntüleme Lineer hızlandırıcı tabanlı bir görüntüleme yöntemi olup cihazın üzerine montedir. 6MV, hareketli X ışını kaynağı sayesinde hasta görüntü çekilmesi esasına dayanır. Görüntüleme esnasında ortalama hasta dozu, seçilen pitch faktörüne bağlı olarak 0,5 cGy – 3 cGy arasında değişir. Tedavi esnasında masa gantri içine doğru

hareket ederken gantri masa etrafında dönmeye devam eder ve bu esnada ışınlamaya devam edilir (Şekil 3-11c).



**Şekil 3-11: a)Tomoterapi tedavi cihazı genel görünüşü b) MLC ve Kolimatör yapısı c) Işınlama prosesinin şematik gösterimi**

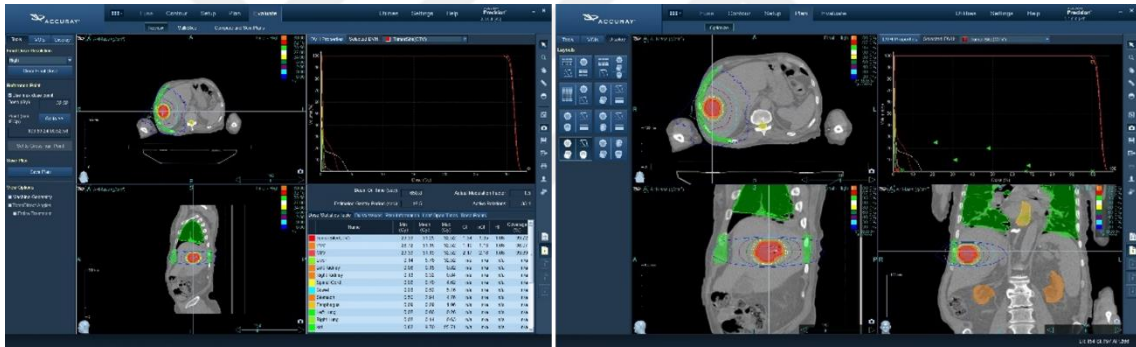
Cihaz ışınlama boyunca yoğunluğun değiştirilebildiği, modüle edilebilen, daire fan şeklinde huzmeler kullanır. Böylelikle bir çok kanser türünde, son derece hassas ve kişiselleştirilmiş tedavi olanağı sunar.

### 3.1.4. Accuray Precision™ Tedavi Planlama Sistemi

Çalışmada Accuray Precision Tedavi Planlama Sistemi (Accuray Incorporated, 1209 Deming Way Madison, ABD) kullanılmıştır (Şekil 3-12). Tomografi üzerine Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) , PET, BT gibi farklı görüntüleme teknikleriyle rijit ve bozulabilir (deformable) görüntü registrasyonu yapılarak kontrolama yapılabilir. Cyberknife için de tedavi planlama opsiyonu vardır. Adaptif

plan özelliği, ile tedavinin ilerleyen fraksiyonlarında hasta doz değerlendirmesi yapılarak yeniden plan gereksinimi açısından değerlendirme imkanı sunar. Başka tedavi cihazlarında da daha önceden tedaviye girmiş olan hastaların 2. seri ışınlamalarında veya yakın yerleşimli başka bir hedefin ışınlanması için gerekli durumlarda, eski plan BT konturları ve doz datalarının dicom formatında transfer edilmesiyle, toplam dozu göz önünde bulundurarak yeniden tedavi (re-treatment) planı yapma imkanı sunar (81).

Radyoterapide, doku içerisindeki doz dağılımını doğru olarak hesaplamak son derece önemlidir. Accuray Precision™ Tedavi Planlama Sistemi Konvülasyon/Süperpozisyon algoritmasını kullanır. Konvülasyon/Süperpozisyon algoritması en yaygın kullanılan algoritmalarından biridir. Süperpozisyon algoritmasında saçılma hesaba katılmaksızın hastadaki her noktaya ulaşacak dozu hesaplamaya çalışırken Konvülasyon algoritmasında saçılma da hesaba katılır. Konvülasyon hesaplamalarda birincil doz ve saçılma dozunun toplamı verilir (81).



**Şekil 3-12: Tomoterapi Precision tedavi plan görüntüsü. Optimizasyon ekranı coronal, sagittal, transverse eksenlerde hasta plan görüntüleri ve DVH görüntüsü**

### 3.1.5. Varian Trilogy (Rapidarc) Tedavi Cihazı

Çalışmada ayrıca Varian marka Trilogy model eksternal lineer hızlandırıcı tedavi cihazı kullanılmıştır (Şekil14). Cihaz 6-18 Milyon Volt (MV) 2 farklı foton ve 6-9-12-15-18-22 Milyon Elektron Volt (MeV) enerji aralığında 6 farklı elektron enerjisine sahiptir. Tedavi alanı merkezinde, 10x10 cm alan boyutunda 0,5 cm kalınlığında, 10X10 cm alan dışında 1 cm kalınlığında olmak kaydıyla toplam 120 MLC ile en geniş 40x40 cm alan boyutunda tedavi yapma olanağı sunmaktadır. Doz hızı 600 MU/dk olup SRS modunda 1000 MU/dk'dır.



**Şekil 3-13: RapidArc tedavi cihazı genel görünüşü**

Varian Rapidarc cihazı ile hem Step&Shoot (sabit MLC pozisyonlarında) tekniği ile statik, hem de hareketli MLC'lerle dinamik IMRT yapılabildiği gibi rotasyonel IMRT de yapılabilmektedir. Tedavi esnasında masa sabit pozisyonudadır ve gantri masa etrafında dönerek ışınlama yapar. Sıklıkla co-planar tedaviler tercih edildiği gibi kompleks vakalarda masa açısı kullanılarak nonco-planar tedavi olanağı da sağlamaktadır. Tedavi öncesi görüntüleme MV portal görüntüleme ve ön-arka (AP/LAT) kV ile iki boyutlu, CBCT ile üç boyutlu görüntüleme yapılabilmektedir.

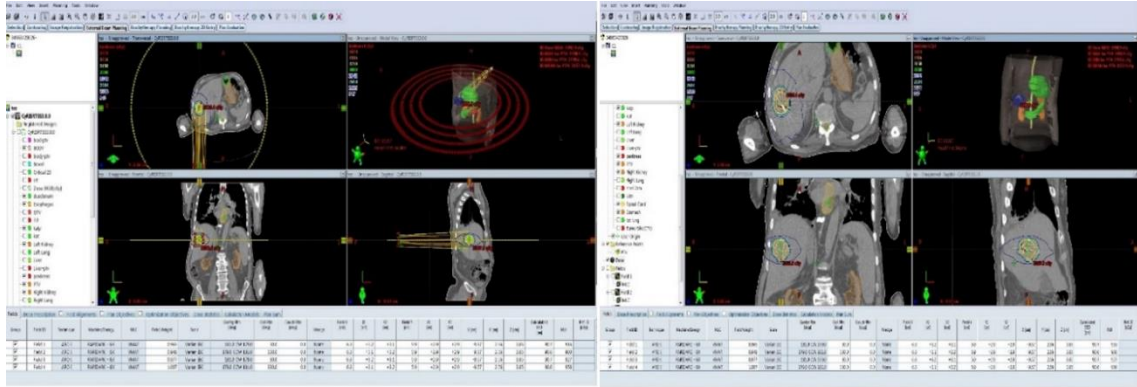
### **3.1.6. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi**

Varian Eclipse TPS13.7 (Varian Medical Systems Inc. Hansen Way Palo Alto, CA, USA) kullanılan diğer bir tedavi planlama sistemidir. (Şekil 3-14). Eclipse TPS ile 3B KRT (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi), statik ve dinamik IMRT, VMAT (Volumetric Arc Therapy), IGRT (Imaje Guided Radiotherapy), elektron, brakiterapi ve proton tedavi planları yapılabilmektedir (82).

Foton hesaplamalarında Acuros XB ve AAA (Analitic Anisotropik Algorithm) algoritmaları kullanılarak doz dağılımları oluşturulur. Brakiterapi hesaplamalarında

Acuros BV, elektron hesaplamalarında ise Elektron Monte Carlo algoritmaları kullanılır (82).

TPS ve tedavi cihazları arasında Aria Network (Varian Medical Systems Inc. Hansen Way Palo Alto, CA, USA) ağı kullanılır.



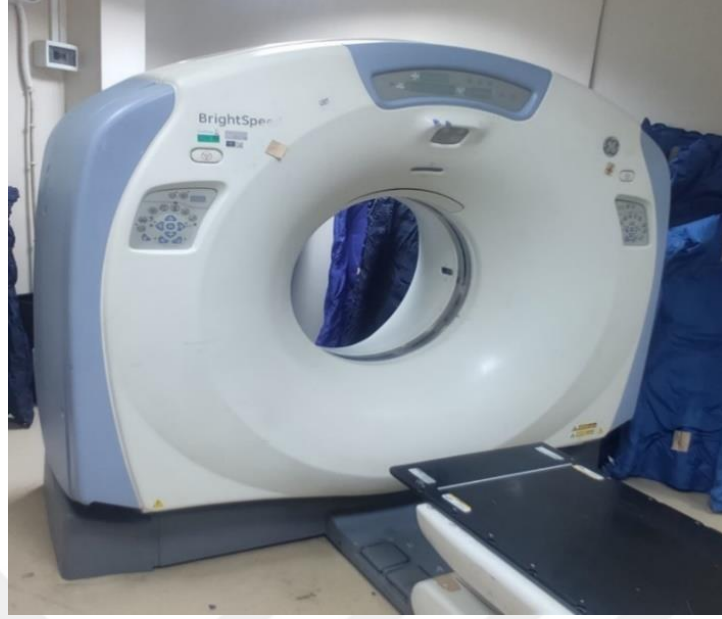
**Şekil 3-14: Varian Eclipse tedavi plan görüntüsü. Optimizasyon ekranı coronal, sagittal, transverse eksenlerde hasta plan görüntüleri ve DVH görüntüsü**

### 3.1.7. GE Bright Speed Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Çalışmada kullanılan General Electric Bright Speed (GE Healthcare, Milwaukee, USA) 75 cm gantri (bore) açıklığına ve 55 cm görüntüleme alanı (FOV; Field of View ) açıklığına sahiptir (Şekil 3-15). Cihaz hem helical hem de aksiyel olarak görüntüleme yapmaya olanak sağlamaktadır. Helical modda, farklı pitch değerlerinde 360° dönerek kesintisiz olarak görüntüleme yapabilir.

Aksiyel modda ise, 360 derecelik her rotasyonda 16 bitişik aksiyel planda görüntü elde etme olanağı sunar.

Hareketli organlarda 4D opsiyonu ile görüntüleme yapma olanağı vardır.



**Şekil 3-15: General Electric Bright Speed bilgisayarlı tomografi cihazının genel görüntüsü**

### **3.2. Yöntem**

Çalışmada 2009-2022 yılları arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği Cyberknife tedavi cihazında, tedaviye alınan hastaların BT görüntüleri kullanılmıştır. Bu çalışma, 04.09.2019 tarih 2019/514/161/1 karar nolu Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile ve Helsinki bildirgesine uygun olarak hiç bir hastaya radyasyon uygulaması olmadan, retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmada önce Cyberknife tedavi cihazı ile karaciğer SBRT tedavisi gören hastalarının görüntü dosyaları tarandı. Hastalar belirlendikten sonra arşivden mevcut olan görüntüler bulundu ve Cyberknife tedavi planlama sistemine geri yüklendi.

Çalışmada kullanılan BT kesitleri ekspirasyon fazında, 1,25 mm kalınlığında taranmış BT kesitleriydi. Bütün hastaların hedef ve riskli organ tanımlamaları aynı hastaların mevcut olan MRG'leri kullanılarak, BT/MRG kesitleri füzyon yapılarak tespit edildi. Hastaların hedef volüm ve riskli organ kontürleri yeniden düzenlendi ve çalışma amacıyla kullanılacak olan eksik völümler tamamlandı. Çalışmada kullanılan 20 hastanın BT kesitinde karaciğer-PTV, sağ böbrek, sol böbrek, sağ akciğer, sol akciğer, kalp, mide, duodenum, pankreas, spinal kord, özefagus ve bağırsaklar riskli organlar olarak RTOG (Radiation Therapy Oncology) konturlama protokolü referans

alınarak konturlandı (83). Tablo 3-1’de hasta karakteristiklerine dair bilgiler yer almaktadır.

**Tablo 3-1: Hasta karakteristikleri**

Cinsiyet	Kadın	10 (%50)
	Erkek	10 (%50)
Yaş (yıl)	Medyan	62,50
	Range (Aralık)	32-80
PTV hacim (cc)	Ortama	64,49
	Range (Aralık)	6,74-141,8
Tanı	Primer karaciğer kanseri	0
	Metastaz	20

Hedef hacim ve riskli organ tanımlamaları ICRU 50-62 ye göre yapıldı. Organ doz sınırlamaları için United Kingdom Konsensus (UKK), Timmerman Konsensus ve RTOG çalışmalarından elde edilmiş Tablo 3-2’deki doz değerleri kullanıldı (84-86).

GTV, MR füzyon yapılarak tanımlandı. CTV, subklinik bölgeleri içerecek şekilde gross hedef hacime 3mm ilave edilerek (GTV+3mm) elde edildi.

Cyberkife tedavi cihazında tedaviye alınan hastaların fiducial takip sistemiyle gerçek zamanlı hareket takibi yapılabilmektedir. Bu nedenle hedef hacim tanımlamalarında internal organ hareketini göz önünde bulunduran ITV (Internal Target Volüm) kullanılmadı ve PTV,  $PTV=CTV$  olacak şekilde kullanıldı.

Cyberknife tedavi cihazındaki hasta BT kesitleri ve hasta konturları daha sonra Tomoterapi cihazında ve Rapidarc cihazında tedavi planlarının yapılabilmesi için planlama sistemlerine aktarıldı. Hastalar tedavi amaçlı klinisyen kararı ile farklı doz ve fraksiyonasyoda tedaviye alınmış olsa da çalışmada standardizasyon amaçlı tüm planlar 30 Gy (Gray) /3 fr (fraksiyon) olacak şekilde tanımlandı.

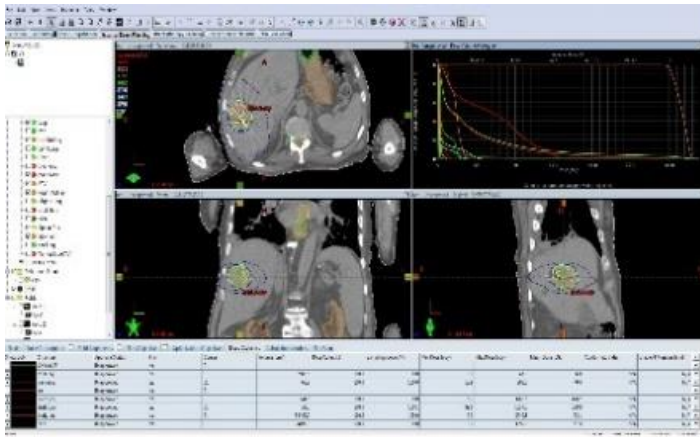
### 3.2.1. Cyberknife Hasta Tedavilerinin Planlaması

Tedavi planları PTV'ye 3 fraksiyonda, 10Gy/fr olmak üzere toplam 30 Gy verilecek şekilde yapıldı. Hastalar Cyberknife tedavi cihazında synchrony takip sistemiyle tedaviye alındığı için hastalara Radyoloji Kliniğinde, tümör içinde veya etrafında en az 15<sup>0</sup> açıyla birbirinden 2'şer cm uzakta olacak şekilde 3'er adet fiducial (altın işaretleyici) takıldı. Tedavi planları, synchrony takip sistemi kullanılarak yapıldı. BT üzerinde fiduciallerin pozisyonları tek tek belirlenip hizalama için kullanıldı. Bütün tedavi planları iki adet sabit kolimatör kullanılarak yapıldı. Kolimatör seçimi yapılırken, çapları, PTV boyutlarının yaklaşık %40-%60'ı olan kolimatörler tercih edildi.

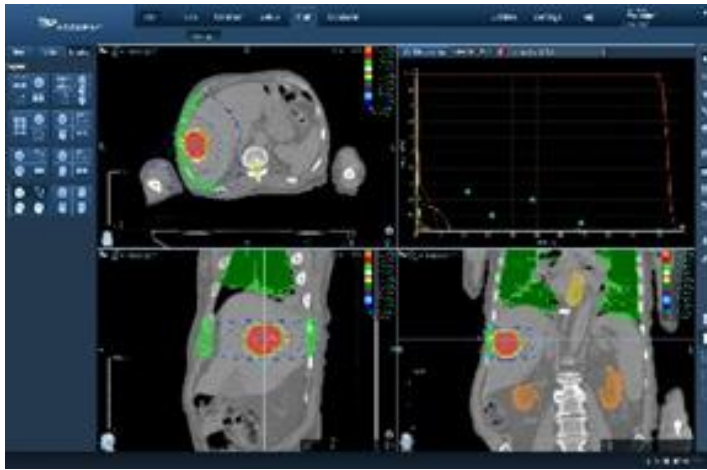
Tedavi planları yapılırken öncelikle sağlıklı karaciğer dokusunda maksimum koruma sağlanacak şekilde doz dağılımı elde edilmeye çalışıldı. Tümör etrafındaki yakın yerleşimli riskli organlara, Tablo 3-2'deki doz sınırlarına da dikkat edilerek, bu organlarda maksimum ve ortalama (mean) dozları sağlayacak şekilde doz sınırlama ve optimizasyon tanımlamaları yapıldı.

Sağlıklı karaciğer dokusunda doz azaltımını artırmak için kabuk şeklinde (shell) yapılar tanımlandı ve bunlara doz sınırlamaları yapıldı. Optimizasyonda Ray Tracing algoritması kullanıldı. Hesaplamalar önce düşük çözünürlüklü sınırlı bir alanda yapıldı. Tedavi için uygun plan elde edildiğinde huzme sayısı 200'ün altında olacak şekilde düşük MU'lu (Monitor Unite) huzmeler seçilip huzme sayısı azaltımı (beam reduction) yapıldı. Evaluate tabına geçilip çerçeve bütün BT hacmini kapsayacak şekilde genişletilip yüksek çözünürlüklü son hesaplama elde edildi.

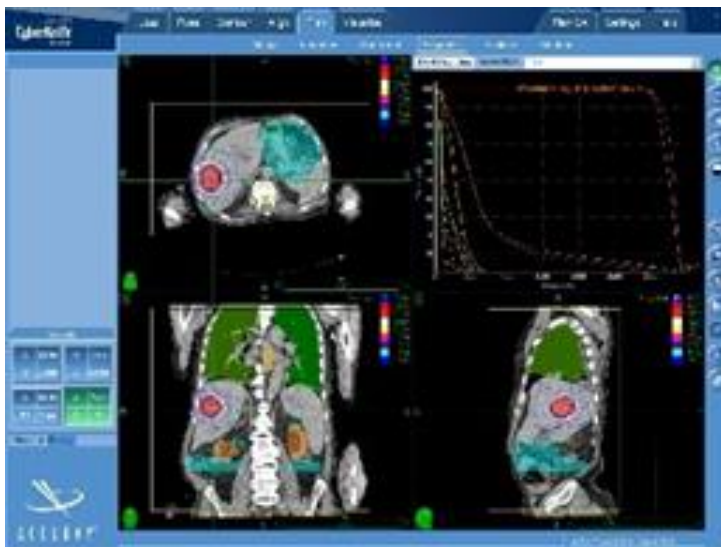
Plan değerlendirmede Tablo 3-2'deki doz limitleri kullanıldı. Plan değerlendirmesi yapılırken öncelikle PTV kapsamı ve normal karaciğer dokusunun aldığı doz göz önünde bulunduruldu. Eğer yakın yerleşimli başka bir riskli organ varsa normal doku tolerans sınırları içinde kalmasına dikkat edildi. Şekil 3-16'da aynı hastanın RapidArc, Tomoterapi ve Cyberknife tedavi planlarına ait ekran görüntüsü yer almaktadır.



a)



b)



c)

Şekil 3-16: Aynı hastanın 3 farklı TPS'de elde edilen planlama ekran görüntüleri transverse, sagittal, coronal, DVH) a) RapidArc b) Tomoterapi c) Cyberknife

### 3.2.2. Tomoterapi Tedavi Planlarının Yapılması

Tedavi planları 3 fraksiyonda 30 Gy olarak, 1,25 cm veya 2,5 cm Jaw genişliğinde, 0,04-0,08 pitch değerleri kullanılarak yapıldı. Bütün planlar tedavi modu helical, plan modu IMRT, jaw modu dinamik seçilerek yapıldı. Karaciğer harici riskli organlara yakın yerleşimli tümörlerin planlamasında, öncelikli olarak riskli organlarda doz kısıtlamalarını sağlayacak şekilde optimizasyon yapıldı. Kritik organ doz sınırlamaları için Tablo 3-2 kullanıldı. Bütün planlarda sağlıklı karaciğer dokusunda doz sıkıştırmasını sağlayabilmek için hedef hacimden 2 cm uzakta, 5 cm kalınlığında kabuk şeklinde yapı tanımlanarak optimizasyonda bu yapı kullanıldı. Başlangıç olarak düşük çözünürlüklü modda hızlı bir optimizasyon yapıp sonrasında yüksek çözünürlüklü son hesaplama yapıldı.

### 3.2.3. RapidArc Tedavi Planlarının Yapılması

Tedavi planları, doz reçetelendirilmesi diğer cihazlarla aynı olacak şekilde, 3 fraksiyonda toplam 30 Gy olacak şekilde planlandı. Sağlıklı karaciğer dokusunda doz sıkıştırması sağlayabilmek için, diğer tedavi planlama sistemlerinde yapılan planlarda olduğu gibi kabuk yapı tanımlandı ve optimizasyonda kullanıldı.

Bütün planlar arc modunda, tek izosantr 2 tam arc veya tek izosantr 4 tam arc seçilerek planlandı. Gantri rotasyon açı aralığı saat yönünde  $181^{\circ} - 179^{\circ}$  saat yönünün tersinde  $179^{\circ} - 181^{\circ}$  olarak belirlendi. Gantri dönüşü saat yönünde olan alanlarda kolimatör rotasyon açısı  $30^{\circ}$ , gantri dönüşü saat yönünün tersi olan alanlarda kolimatör rotasyon açısı  $330^{\circ}$  ve maksimum doz hızı 600 MU/dk olarak tanımlandı. Kritik organ doz sınırlamaları için diğer planlarda olduğu gibi Tablo 3-2 kullanıldı. Plan optimizasyonlarında Photon Optimizer (PO versiyon 13.7.2) ile intermediate hesaplama modülü kullanıldı. Çözünürlük grid büyüklüğü 1.25 mm olarak belirlenip doz hesaplaması Anizotropik Analitik Algoritması (AAA) kullanılarak yapıldı. Kritik organ doz tanımlamaları Tablo 3.2 de gösterilmiştir.

**Tablo 3-2: Kritik organ doz sınırları United Kingdom Konsensus (UKK), Timmerman Konsensus ve RTOG çalışmalarından elde edilmiş klinik doz kriterleri**

<b><u>KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ STEREOTAKSİ POLİKLİNİĞİ</u></b> <b><u>ABDOMEN &amp; PELVİS ÜÇ FRAKSİYON STEREOTAKTİK BEDEN</u></b> <b><u>RADYOTERAPİSİ DOZ SINIRLAMALARI</u></b>		<b>ÖNERİLEN</b>	
		<b>OPTİMAL (Gy)</b>	<b>MANDATORY (Gy)</b>
<b>DUODEUM</b>	Dmax (0.5 cm <sup>3</sup> )		<22.2
	D5cm <sup>3</sup>		<16.5
	D10cm <sup>3</sup>		<11.4
<b>MİDE</b>	Dmax (0.5 cm <sup>3</sup> )		<22.2
	D10cm <sup>3</sup>		<16.5
<b>İNCE BAĞIRSAK</b>	Dmax (0.5 cm <sup>3</sup> )		<25.2
	D5cm <sup>3</sup>		<17.7
<b>ORTAK SAFRA KANALI</b>	Dmax (0.5 cm <sup>3</sup> )	<50	
<b>ÖZEFAGUS</b>	Dmax (0.5 cm <sup>3</sup> )		<25.2
<b>KALIN BAĞIRSAK</b> <b>KARACİĞER-GTV</b>	Dmax (0.5 cm <sup>3</sup> )		<28.2
	D50%	<15	
	≥700 cm <sup>3</sup> dozu	<15	<19.2
<b>BÖBREK (TEK TEK VE TOTAL)</b>	≥200 cm <sup>3</sup> dozu		<16
<b>SPİNAL KANAL (KORD+PRV)</b>	Dmax (0.1 cm <sup>3</sup> )	<18	<21.9
<b>SPİNAL KANAL (KORD+PRV)</b>	D1 cm <sup>3</sup>	<12.3	
<b>CAUDA EQUİNA</b> <b>SAKRAL PLEKSUS</b>	Dmax(0.1cm <sup>3</sup> )		<24
<b>SPİNAL KANAL (KORD+PRV)</b>	D5cm <sup>3</sup>		<22

### 3.2.4. SBRT Planlarının Değerlendirilmesi

Plan değerlendirmesi yapılırken öncelikle PTV kapsamı ve normal karaciğer dokusunun aldığı doz göz önünde bulunduruldu. PTV kapsamı için, RTOG kriterlerine göre, reçete edilen izodoz PTV'nin %95'ini kapsayacak şekilde ve PTV'nin %99'u reçete edilen izodozun izodozun en az %90'ını alacak şekilde izodoz seçimi yapıldı (87). Plan değerlendirilmesinde Konformite İndeks (CI), New Konformite

İndeks (NCI) ve Homojenite İndeks (HI) değerinin optimal 1.2, maksimum 1.5'un altında bir değer olmasına dikkat edildi.

### 3.2.5. Hasta SBRT Planlarının Karşılaştırılması

Her üç tedavi cihazı için yapılan tedavi planlamaları ID, düşük doz dökülmeleri, kritik organ ortalama dozları ve PTV plan değerlendirme kriterleri açısından karşılaştırıldı. Plan değerlendirmede PTV hacminin aldığı en az doz ( $PTV_{min}$ ) ve en yüksek doz ( $PTV_{maks}$ ) ile PTV hacminin %98'inin ( $D_{98}$ ), %95'inin ( $D_{95}$ ), %2'sinin ( $D_2$ ) aldığı dozlar ve PTV'nin aldığı ortalama doz, doz hacim histogramlarından (DVH) elde edildi. Düşük doz dökülmelerini karşılaştırmak amacıyla yine DVH'dan,  $V_1Gy$ ,  $V_2Gy$ ,  $V_3Gy$ ,  $V_4Gy$ ,  $V_5Gy$ ,  $V_{10Gy}$ ,  $V_{15Gy}$  ve  $V_{20Gy}$  ( $V_nGy$ ; normal dokuda n Gray doz alan hacim) alan hacimler belirlendi. DVH'lerden elde edilen verilerle CI, NCI, HI ve GI ve ID hesaplandı.

**İntegral Doz Tayini:** Radyoterapide integral doz (ID), ışınlanan bir dokuda, ortalama doz ve hacimin çarpımıyla elde edilen, vücutta depolanan toplam dozu ifade eden önemli bir kavramdır. İntegral doz, radyasyonun doğrudan sağlıklı dokulara zarar verme ve ikincil kanserlere neden olma olasılığı ile ilgilidir. İntegral doz aynı zamanda, doz hacim histogramlarında, diferansiyel absolute doz ve absolute hacim eğrisi altında kalan alandır (10).

İntegral doz hesaplamalarında aşağıdaki Formül 1 kullanıldı.

$$ID = D_{mean} \times V \quad \dots\dots \quad \text{Formül 1}$$

Burada;

**V :** Işınlanan organ hacmi

**$D_{mean}$  :** Işınlanan organda soğurulan ortalama dozu göstermektedir.

**Konformite İndeks (CI):** Reçete edilen izodoz hacminin tümör hacmine oranlanmasıyla elde edilen bir değerdir. Çalışmamızda Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu'nun (Radiation Therapy Oncology Group-RTOG) tarafından önerilen formül 2'deki CI tanımlaması kullanıldı (88).

$$CI_{RTOG} = V_{RI} / TV \quad \dots\dots\dots \quad \text{Formül 2}$$

Burada;

$V_{RI}$  : Reçete edilen izodoz hacmi

TV : Tümör Hacmi' ni gösterir.

**New Konformite İndeks (NCI):** Paddick Konformite İndeksten (PCI) türetilmiştir. PCI'nın tersi alınarak elde edilir. Reçete edilen izodoz tarafından kapsanan hacmin ve tümör hacminin, reçete edilen izodoz tarafından kapsanan tümör hacmine oranını gösteren bir indekstir. Mükemmel bir planda bu değer 1'dir (89).

NCI'yı bulmak için Formül 3 den yararlanıldı

$$NCI : (TV \times PIV) / (TV_{PIV})^2 \quad \dots \text{Formül 3}$$

Burada ;

TV : Tümör Hacmi

PIV : Reçete edilen izodoz tarafından kapsanan hacim

$TV_{PIV}$  : Reçete edilen izodoz tarafından kapsanan tümör hacmi' ni göstermektedir.

**Homojenite İndeks (HI):** Tedavi planlarının dozimetrik analizi için geliştirilen kavramlardan biridir. Heterojenite İndeks olarak da adlandırılır. Literatürde çok sayıda homojenite indeks tanımlaması yer almaktadır (90). Çalışmada Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu'nun (Radiation Therapy Oncology Group-RTOG) 1993 yılında yayınladığı raporda tanımladığı HI tanımı kullanıldı (Formül 4). Bu tanıma göre HI, PTV içindeki maksimum izodozun reçete edilen izodoza oranıdır (91). İdeal değeri 1'dir.

$$HI_{RTOG} : I_{maks} / RI \quad \dots \text{Formül 4}$$

Burada;

$I_{maks}$ : PTV içindeki maksimum doz

RI: Reçete edilen izodoz'u ifade eder.

**Gradient İndeks (GI):** Reçete edilen izodozun yarısı tarafından kapsanan hacmin, reçete edilen izodoz tarafından kapsanan hacime oranı gradient indeksi verir. Gradient indeks hacime dayalı bir indeks olup hedefin hacmi ve şekline yüksek bir

bağımlılık gösterir. Özellikle küçük hacimli veya karmaşık şekilli hacimlerde yanıtıcı sonuçlar verebilir (92). GI yı bulmak için Formül 5 kullanılmıştır.

$$GI: PIV_{0.5} / PIV \dots\dots\dots \text{Formül 5}$$

Burada;

$PIV_{0.5}$  = Reçete edilen izodozun yarısının kapsadığı hacim

$PIV$  = Reçete edilen izodozun kapsadığı hacimdir.

### 3.2.6. İstatistik

Çalışmada 20 hastanın Cyberknife, Tomoterapi ve RpidArc SBRT planlarının DVH'lerinden elde edilen veriler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, medyan, standart sapma, frekans) yanı sıra, normal dağılım gösteren parametrelerin ikili karşılaştırmalarının değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonucunda  $p < 0,05$  ve altı değerler anlamlı olarak kabul edildi. İncelenen parametrelere göre bu çalışmada elde edilen veriler, tüm hastaların ortalamaları alınarak elde edilen (20 hasta) değerlerdir ve bu ortalamalardan yararlanarak standart sapmalar elde edildi, sonuçlar buna göre değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

1. Çalışmada ilk olarak planlanan toplam doza göre tespit edilen Planlanan Hedef Hacim (PTV) doz değerlerinin istatistiki olarak karşılaştırması yapıldı (Tablo 4-1).

**Tablo 4-1: 30 Gy/3 fr doz şemasındaki farklı PTV için doz değerleri**

	N	Cyberknife		RapidArc		Tomoterapi		Cyberknife/ RapidArc	Cyberknife/ Tomoterapi	RapidArc/ Tomoterapi
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	p	p	p
PTV <sub>min</sub> cGy	20	2741,7	161,7	2670,18	96,97	2784,9	131,57	0,024	0,417	0,007
PTV <sub>maks</sub> cGy	20	3529,24	154,98	3465,52	69,21	3267,8	70,32	0,126	0,001	0,001
PTV <sub>mean</sub> cGy	20	3232,35	51,39	3156,5	24,46	3106,4	26,98	0,001	0,001	0,001
PTV D <sub>2</sub> cGy	20	3444,81	111,42	3307	37,05	3204,7	49,85	0,001	0,001	0,001
PTV D <sub>98</sub> cGy	20	2977,75	33,3	2995,35	17,82	2997,25	23,75	0,086	0,051	0,223

**PTV: Planlanan hedef hacim, PTV<sub>min</sub>: Planlanan hedef hacimdeki minimum doz, PTV<sub>maks</sub> : Planan hedef hacimdeki maksimum doz, PTV<sub>mean</sub> : Planlanan hedef hacmin ortalama dozu, PTV D<sub>2</sub> : Planlanan hedef hacmin %2'sinin aldığı doz, PTV D<sub>98</sub> : Planlanan hedef hacmin %98'inin aldığı doz, N: Toplam hasta sayısı, Std: standart sapma**

Cyberknife Multiplan, Tomoterapi Precision ve RapidArc Eclipse tedavi planlama sistemlerinde planlanarak (20 hasta, her bir hasta için PTV'nin %95'i referans dozu 30 Gy/3 fr olacak şekilde) elde edilen PTV'ye ait sonuçlar (PTV min, PTV<sub>max</sub>, PTV<sub>mean</sub> ile PTV D<sub>2</sub> ve PTV D<sub>98</sub> değerleri) Tablo 4-1'de görülmektedir. Bu planlar Tablo 3-2 deki doz kriterleri göz önüne alınarak elde edildi.

Cyberknife, Tomoterapi ve Rapidarc planları kıyaslanarak yapılan istatistiksel değerlendirmede, PTVmin açısından bakıldığında, elde edilen sonuçlara göre Cyberknife/RapidArc (p<0,024) ve RapidArc/Tomoterapi (p<0,007) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, bu planlar arasında PTVmin doz değeri en düşük Rapidarc planlarında gözlenmiştir. Cyberknife/Tomoterapi arasında istatistiksel olarak (p<0,417) anlamlı bir fark bulunmadı.

PTVmax açısından baktığımızda Tomoterapi planlarının hem RapidArc (  $p < 0,001$  ) hem de Cyberknife (  $p < 0,001$  ) planlarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Bütün planlarda en düşük PTVmaks değeri Tomoterapi planlarında elde edildi. Cyberknife/Tomoterapi planları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

PTVmean ve PTV D2 açısından ise Cyberknife/RapidArc (  $p < 0,001$  ), Cyberknife/Tomoterapi (  $p < 0,001$  ), RapidArc/ Tomoterapi (  $p < 0,001$  ) kıyaslamasında, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. PTV mean ve PTV D2 dozlarında en yüksek değer Cyberknife planlarında elde edilirken, en düşük değer Tomoterapi planlarında elde edildi.

PTV D<sub>98</sub> doz değerleri incelendiğinde, bütün planlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış olsa da, Cyberknife ile Tomoterapi kıyasında p değerinin anlamlılığa yakın bir değer olduğu görüldü (  $p < 0,051$  ). Tüm planlarda en düşük D<sub>98</sub> değeri Cyberknife planlarıyla elde edildi.

2. Hastaların Konformite İndeks (CI), New Konformite İndeks (NCI), Homojenite indeks (HI), Gradient İndeks (GI) ve MU açısından bulunan doz değerleri Tablo 4-2 de görülmektedir.

CI açısından baktığımızda her 3 planın da istatistiksel olarak Cyberknife/RapidArc  $p < 0,001$ , Cyberknife/Tomoterapi  $p < 0,033$ , RapidArc/Tomoterapi  $p < 0,001$ ) anlamlı olduğu bulunmuştur. En düşük CI değeri RapidArc planlarıyla elde edilmişken, en yüksek CI değerleri Cyberknife planlarıyla elde edildi.

NCI açısından incelediğimizde Cyberknife/RapidArc (  $p < 0,001$  ) ve RapidArc/Tomoterapi (  $p < 0,012$  ) kıyaslamasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup Cyberknife / Tomoterapi planlarının kıyaslamasında anlamlı fark bulunmadı. En düşük NCI değerleri RapidArc planlarında elde edildi.

HI açısından baktığımızda en düşük değer Tomoterapi planları ile elde edilmiş olup, Tomoterapi planları hem Cyberknife (  $p < 0,001$  ) hem de RapidArc (  $p < 0,001$  ) planlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Cyberknife ve RapidArc arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 4-2: 30Gy/3fr Doz şemasındaki plan değerlendirme indeksleri**

	N	Cyberknife		RapidArc		Tomoterapi		Cyberknife/ RapidArc	Cyberknife/ Tomoterapi	RapidArc/ Tomoterapi
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	P	P	P
<b>CI</b>	20	1,147	0,067	1,039	0,028	1,106	0,041	0,001	0,033	0,001
<b>NCI</b>	20	1,215	0,0569	1,108	0,041	1,163	0,104	0,001	0,105	0,012
<b>HI</b>	20	1,176	0,052	1,155	0,023	1,089	0,023	0,127	0,001	0,001
<b>GI</b>	20	3,995	0,46	3,593	0,434	4,263	0,613	0,004	0,279	0,001
<b>MU</b>	20	31707	9719,36	4410,7	858,69	33656	11468,83	0,001	0,516	0,001

**CI : Konformite İndeks NCI: New konformite İndeksi HI: Homojenite İndeks, MU : Monitör Unite, GI: Gradient İndeks, N: Toplam hasta sayısı**

GI olarak incelediğimizde ise RapidArc planları hem Cyberknife ( $p<0,004$ ) hem de Tomoterapi ( $p<0,001$ ) planlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. En yüksek GI değerleri Tomoterapi planlarıyla elde edilmişken, en düşük GI değerleri RapidArc planlarıyla elde edildi. Cyberknife ve Tomoterapi planlarının karşılaştırılmasına bakıldığında ise anlamlı bir fark bulunmadı.

MU değerleri olarak baktığımızda, benzer şekilde RapidArc planları hem Cyberknife ( $p<0,001$ ) hem de Tomoterapi ( $p<0,001$ ) planlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. En düşük MU değerleri RapidArc planlarıyla elde edildi. Cyberknife ve Tomoterapi planları arasında MU değerlerine bakıldığında anlamlı bir fark görülmedi.

3. Yapılan planların PTV'ye komşu Kritik Organ İntegral Dozları (ID) açısından bulunan değerler Tablo 4-3 de görülmektedir.

Sağ Akciğer ID açısından incelediğimizde, Cyberknife/RapidArc ( $p<0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,001$ ) planlarının kıyaslamasında sonuçlar istatistiksel açılarından daha anlamlı bulundu. Sağ akciğer ID en yüksek Cyberknife planlarında bulunmuşken, en düşük RapidArc planlarında bulundu. RapidArc ve Tomoterapi planları arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4-3: 30Gy/3fr Doz şemasındaki farklı kritik organların integral dozları

Gy*L D <sub>mean</sub> xV	N	Cyberknife		RapidArc		Tomoterapi		Cyberknife/ RapidArc	Cyberknife/ Tomoterapi	RapidArc/ Tomoterapi
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	p	p	p
Sağ Akciğer ID	20	1,779	1,169	0,683	0,874	0,811	0,988	0,001	0,001	0,490
Sol Akciğer ID	20	1,161	0,813	0,477	0,875	0,606	1,009	0,001	0,001	0,199
Total Akciğer ID	20	2,895	1,799	1,162	1,665	1,392	1,869	0,001	0,001	0,465
Kalp ID	20	0,949	1,065	0,539	1,206	0,604	1,286	0,001	0,003	0,417
Sağ Böbrek ID	20	0,318	0,248	0,158	0,213	0,193	0,234	0,001	0,010	0,304
Sol Böbrek ID	20	0,195	0,185	0,12	0,164	0,12	0,128	0,006	0,021	0,465
Mide ID	20	0,611	0,474	0,422	0,506	0,558	0,531	0,007	0,387	0,130
Bağırsak ID	20	4,71	2,324	1,754	1,389	2,507	1,858	0,001	0,002	0,185
Özafagus ID	20	0,056	0,054	0,036	0,061	0,043	0,052	0,006	0,079	0,245
Duedonum ID	20	0,299	0,253	0,2	0,216	0,176	0,207	0,009	0,070	0,267
Spinal Kord ID	20	0,089	0,045	0,062	0,028	0,077	0,043	0,040	0,358	0,204
Pankreas ID	20	0,121	0,096	0,0748	0,0747	0,107	0,094	0,048	0,465	0,168
Body-PTV ID	20	46,208	25,59	23,319	14,178	28,817	16,853	0,008	0,019	0,262

Bütün kritik organ integral doz değerleri Gy\*L (Gray\*Litre) birimindedir. ID= integral doz, N: Toplam hasta sayısı

Sol Akciğer ID açısından incelediğimizde, Sağ Akciğer ID değerlendirmesinde olduğu gibi Cyberknife/RapidArc ( $p<0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,001$ ) planlarının kıyaslamasında sonuçlar anlamlı bulundu. RapidArc ve Tomoterapi planları arasında anlamlı fark bulunmadı. Sol akciğer için de sağ akciğerde olduğu gibi yine en yüksek ID değerleri Cyberknife planlarında bulundu.

Total Akciğer ID açısından baktığımızda Sağ ve Sol Akciğer ID ile benzer istatistiki sonuca ulaşıldı. Cyberknife/RapidArc ( $p<0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi

( $p < 0,001$ ) planları arasındaki fark anlamlı bulunurken RapidArc ve Tomoterapi planları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Kalp ID açısından incelediğimizde, en yüksek kalp ID değeri Cyberknife planlarıyla elde edilirken, Cyberknife/RapidArc ( $p < 0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p < 0,003$ ) planlarının kıyaslamasında fark istatistik açıdan anlamlı bulundu. RapidArc ve Tomoterapi planları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sağ Böbrek ID açısından incelediğimizde, Cyberknife/RapidArc ( $p < 0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p < 0,010$ ) planlarının kıyaslamasında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, en yüksek ID değeri Cyberknife planlarında elde edildi. RapidArc ve Tomoterapi planları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Sol Böbrek ID açısından incelediğimizde de yine sağ böbrek ID değerlendirmesinde olduğu gibi Cyberknife/RapidArc ( $p < 0,006$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p < 0,021$ ) planları arasında sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Yine RapidArc/Tomoterapi planları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olmakla birlikte, en yüksek değer Cyberknife planlarıyla elde edildi.

Mide ID açısından incelediğimizde ise Cyberknife/RapidArc ( $p < 0,007$ ) kıyaslamasında RapidArc planları ( $p < 0,007$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup Cyberknife/Tomoterapi ve RapidArc/Tomoterapi planları arasında anlamlı bir fark görülmedi. En düşük mide ID değeri RapidArc planlarında elde edildi.

Planları Bağırsak ID açısından incelediğimizde Cyberknife/RapidArc ( $p < 0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p < 0,002$ ) planlarının kıyaslamasında elde edilen sonuçlara göre aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. RapidArc ve Tomoterapi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. En yüksek bağırsak ID değeri Cyberknife planlarında görüldü.

Özefagus ID açısından incelediğimizde Cyberknife/RapidArc kıyaslamasında ( $p < 0,006$ ) elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Cyberknife/Tomoterapi ve RapidArc/Tomoterapi planları arasında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da Cyberknife/Tomoterapi ( $p < 0,079$ ) planları arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa yakın olduğu görüldü. En düşük ID değeri RapidArc planlarıyla elde edilmişken, en yüksek Özefagus ID değerinin Cyberknife planlarıyla elde edildiği görüldü.

Benzer şekilde RapidArc, Tomoterapi ve Cyberknife planlarında, Duedonum ID, Spinal kord ID ve Pankreas ID değerlerini karşılaştırmak için yapılan değerlendirmede Cyberknife/RapidArc planları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (sırasıyla  $p<0,025$ ,  $p<0,040$ ,  $p<0,048$ ). Cyberknife/Tomoterapi ve RapidArc/Tomoterapi planları arasında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Duedonum, spinal kord ve pankreasda yine en yüksek ID değerleri Cyberknife planlarında görüldü.

Body-PTV ID değerlerine baktığımızda ise Cyberknife/RapidArc ( $p<0,008$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,019$ ) planlarının kıyaslamasında elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. RapidArc/Tomoterapi karşılaştırmasında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

4. Karaciğer ID'ları açısından bulunan değerler Tablo 4-4 de gösterilmiştir.

PTV ve karaciğer ID değerlerini her üç planlamada karşılaştırdığımızda elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Karaciğer-PTV ID değerleri kıyaslandığında ise Cyberknife/Tomoterapi ve RapidArc/Tomoterapi planları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olup RapidArc planları ile elde edilen değerler Cyberknife planları ile elde edilen değerlere göre anlamlı düşük bulundu.

**Tablo 4-4: 30Gy/3fr doz şemasındaki PTV ve karaciğerin integral dozları**

Gy*L D <sub>mean</sub> xV	N	Cyberknife		RapidArc		Tomoterapi		Cyberknife/ RapidArc	Cyberknife/ Tomoterapi	RapidArc/ Tomoterapi
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	p	p	p
PTV ID	20	2,093	1,258	2,033	1,202	2,005	1,196	0,787	0,626	0,766
Karaciğer ID	20	10,133	4,28	8,511	3,756	9,746	4,177	0,168	0,607	0,317
Karaciğer- PTV ID	20	9,399	3,781	6,862	3,112	8,259	3,699	0,035	0,267	0,201

**İntegral doz değerleri Gy\*L birimindedir. PTV= Planlanan Hedef Hacim, ID= integral doz, N: Toplam hasta sayısı**

5. Yapılan planların PTV ye komşu ortalama (mean) Kritik Organ dozları açısından bulunan değerler Tablo 4-5 de görülmektedir.

Karaciğer mean doz açısından incelediğimizde, Cyberknife/RapidArc kıyaslamasında RapidArc planları ( $p<0,035$ ) Cyberknife planlarına göre istatistik açıdan daha anlamlı bulundu. En düşük karaciğer ortalama doz değeri RapidArc planlarıyla elde edildi. Cyberknife/Tomoterapi ve RapidArc/Tomoterapi planları arasında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Benzer şekilde Karaciğer-PTV ortalama dozları açısından incelediğimizde, Cyberknife/RapidArc kıyaslamasında RapidArc planları ( $p<0,001$ ) Cyberknife planlarına göre istatistik açıdan daha anlamlı bulundu. Yine en düşük karaciğer-PTV ortalama doz değeri RapidArc planlarında elde edilmişken Cyberknife/Tomoterapi ve RapidArc/Tomoterapi planları arasında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sağ akciğeri ortalama doz açısından incelediğimizde, Cyberknife/RapidArc ( $p<0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,001$ ) planlarının kıyaslamasında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş olup en yüksek sağ akciğer ortalama dozu Cyberknife planlarıyla elde edildiği görüldü. RapidArc ve Tomoterapi planları arasında anlamlı fark görülmedi.

Sol akciğeri ortalama doz açısından incelediğimizde ise yine sağ akciğer mean doz değerlendirmesinde olduğu gibi Cyberknife/RapidArc ( $p<0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,001$ ) planlarının kıyaslamasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Elde edilen sonuçlara göre en yüksek değer yine Cyberknife planlarında görüldü. RapidArc/Tomoterapi planları arasında istatistiksel olarak fark görülmedi.

Total Akciğer ortalama doz açısından baktığımızda, Sağ ve Sol Akciğer ortalama doz ile benzer istatistiki sonuçlara ulaşıldı. RapidArc ( $p<0,001$ ) ve Tomoterapi planları ( $p<0,001$ ) Cyberknife planlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sağ ve sol akciğer değerlerine paralel olarak en yüksek ortalama doz değeri Cyberknife planlarında görüldü.

**Tablo 4-5: Tablo 4-5: 30Gy/3fr doz şemasındaki farklı kritik organların ortalama (mean) doz değerleri**

cGy	N	Cyberknife		RapidArc		Tomoterapi		Cyberknife/ RapidArc	Cyberknife/ Tomoterapi	RapidArc/ Tomoterapi
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	p	p	p
Karaciğer mean	20	654,519	227,5	539,59	185,06	617,05	192,66	0,035	0,433	0,194
Karaciğer - PTV mean	20	620,34	182,87	452,38	157,987	543,25	177,516	0,001	0,070	0,083
Sağ Akciğer mean doz	20	131,506	93,327	46,72	48,772	58,45	63,741	0,001	0,001	0,490
Sol Akciğer Mean	20	90,314	58,966	30,595	47,125	40,9	56,629	0,001	0,001	0,223
Total Akciğer mean	20	109,445	70,761	39,785	46,745	49,5	56,518	0,001	0,001	0,449
Kalp mean	20	144,106	120,743	71,625	147,884	82,05	153,227	0,001	0,001	0,372
Sağ böbrek mean	20	237,848	188,34	129,79	175,113	155,9	189,499	0,003	0,020	0,417
Sol böbrek mean	20	125,071	77,308	84,24	107,168	86,9	79,934	0,006	0,027	0,552
Mide mean	20	293,248	191,407	220,025	214,913	298,75	257,7	0,083	0,685	0,239
Bağırsak mean	20	162,385	79,503	57,265	35,917	82,75	50,191	0,001	0,001	0,096
Özafagus mean	20	194,379	212,491	115,415	210,301	137,8	173,633	0,006	0,105	0,234
Duedonum mean	20	317,325	153,744	222,86	159,74	203,9	163,633	0,001	0,017	0,267
Spinal kord mean	20	156,738	80,362	114,065	64,008	138,55	75,889	0,028	0,495	0,114
Pankreas mean	20	230,265	128,281	160,22	138,789	228,65	195,206	0,070	0,516	0,223
Body-PTV mean	20	155,269	86,104	77,745	41,093	97,55	51,127	0,001	0,002	0,072

**Bütün kritik organ doz değerleri cGy ve ortalama şeklindedir. Mean= ortalama, N: Toplam hasta sayısı**

Kalp ortalama doz Cyberknife/RapidArc ( $p<0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,001$ ) planlarının kıyaslamasında elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı

bulundu. RapidArc/Tomoterapi planları arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. En yüksek kalp ortalama doz değerleri Cyberknife planlarında görüldü.

Sağ Böbrek ortalama doz açısından incelediğimizde Cyberknife/RapidArc planlarının kıyaslamasında RapidArc planları ( $p<0,003$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi planlarının kıyaslamasında Tomoterapi planları ( $p<0,020$ ) Cyberknife göre istatistik açıdan daha anlamlı bulundu. En yüksek sağ böbrek ortalama doz değerleri Cyberknife planlarında görüldü.

Sol Böbrek mean doz açısından incelediğimizde ise Cyberknife/RapidArc ( $p<0,006$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,027$ ) planlarının kıyaslamasında elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken, RapidArc/Tomoterapi arasındaki fark anlamlı bulunmadı. En yüksek sol böbrek ortalama doz değerleri yine Cyberknife planlarında görüldü.

Mide ve pankreası ortalama doz açısından incelediğimizde hiçbir planda istatistiksel açıdan anlamlılık söz konusu değildi.

Planları Bağırsak ortalama doz açısından incelediğimizde, Cyberknife/RapidArc ( $p<0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,00$ ) planlarının kıyaslamasında sonuçlar istatistiksel açıdan daha anlamlı bulundu. En yüksek ortalama bağırsak dozu değeri Cyberknife planlarında görüldü. RapidArc ve Tomoterapi planları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Özefagus ortalama doz değerleri açısından incelediğimizde, Cyberknife/RapidArc ( $p<0,006$ ) plan kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup, Cyberknife/Tomoterapi ve RapidArc/Tomoterapi planları arasında anlamlı bir fark görülmedi. En düşük özefagus ortalama doz değeri RapidArc planlarında görüldü.

Benzer şekilde duodenum ortalama doz değerlerini incelediğimizde Cyberknife/RapidArc ( $p<0,002$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,017$ ) planlarının kıyaslamasında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. RapidArc/Tomoterapi planları arasında elde edilen sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Spinal kord ortalama doz değerlendirmesinde ise Cyberknife/RapidArc kıyaslamasında RapidArc planları ( $p<0,028$ ) Cyberknife planlarına göre istatistik açıdan

daha anlamlı bulundu. Diğer kıyaslamalarda anlamlı fark görülmedi. En yüksek spinal kord ortalama doz değeri Cyberknife planlarında görüldü.

Body-PTV ortalama doz değerleri açısından baktığımızda ise Cyberknife / RapidArc ( $p<0,001$ ) ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,008$ ) planlarının kıyaslamasında elde edilen sonuçlara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. En yüksek değer Cyberknife planlarında görüldü. RapidArc ve Tomoterapi planları arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi.

6.  $V_1Gy$ ,  $V_2Gy$ ,  $V_3Gy$ ,  $V_4Gy$ ,  $V_5Gy$ ,  $V_{10Gy}$ ,  $V_{15Gy}$  ve  $V_{20Gy}$  düşük dozları açısından planların karşılaştırmasında elde edilen değerler Tablo 4-6 da görülmektedir.

$V_1Gy$  açısından incelediğimizde Cyberknife/RapidArc ( $p<0,001$ ) göre ve Cyberknife/Tomoterapi ( $p<0,002$ ) planlarının kıyaslamasında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, en yüksek  $V_1Gy$  dozları Cyberknife planlarında görüldü. RapidArc ve Tomoterapi planları arasında anlamlı bir fark görülmedi.

$V_2Gy$  açısından incelediğimizde ise Cyberknife/RapidArc kıyaslamasında RapidArc planları ( $p<0,009$ ) Cyberknife planlarına göre istatistiksel açıdan daha anlamlı bulundu. Cyberknife/Tomoterapi ve Rapidarc/Tomoterapi planları arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tüm planlar arasında en yüksek  $V_2Gy$  dozu Cyberknife planlarında elde edildi.

Benzer şekilde  $V_3Gy$  dozu açısından Cyberknife/RapidArc planlarının kıyaslamasında RapidArc planları ( $p<0,027$ ) Cyberknife planlarına göre istatistiksel açıdan daha anlamlı bulunmuş olup Cyberknife/Tomoterapi ve Rapidarc/Tomoterapi planları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. En yüksek değer Cyberknife planlarında görüldü.

$V_4Gy$ ,  $V_5Gy$ ,  $V_{10Gy}$ ,  $V_{15Gy}$  açısından incelediğimizde hiçbir planda istatistiksel açıdan anlamlılık söz konusu değildi.

**Tablo 4-6: 30Gy/3fr doz şemasındaki düşük doz dökülmeleri**

cc	N	Cyberknife		RapidArc		Tomotherapy		Cyberknife/ RapidArc	Cyberknife/ Tomoterapi	RapidArc/ Tomoterapi
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	p	p	p
V <sub>1</sub> Gy	20	9785,37	4863,95	4634,34	2164,97	5183,7	2074,97	0,001	0,002	0,317
V <sub>2</sub> Gy	20	5444,15	2730,04	3320,85	1608,57	4061,9	1671,78	0,009	0,083	0,152
V <sub>3</sub> Gy	20	3795,86	2123,98	2436,49	1295,91	3204,5	1491,13	0,027	0,465	0,088
V <sub>4</sub> Gy	20	2713,31	1730,91	1811,86	1031,92	2423,7	1223,53	0,062	0,829	0,088
V <sub>5</sub> Gy	20	1945,92	1377,08	1363,25	776,04	1803,5	940,93	0,123	0,978	0,088
V <sub>10</sub> Gy	20	528,63	335,08	458,47	268,32	592,72	294,88	0,529	0,291	0,099
V <sub>15</sub> Gy	20	289,05	166,68	220,32	127,18	299,92	154,18	0,144	0,725	0,062
V <sub>20</sub> Gy	20	192,18	108,89	133,65	76,78	186,06	96,89	0,055	0,85	0,052

**V<sub>n</sub>Gy:** Tüm vücutta, “n” Gy’lik izodozun kapsağı hacim. **N:** Toplam hasta sayısı

V<sub>20</sub>Gy’e baktığımızda, değerler incelendiğinde yaklaşık olarak Cyberknife/RapidArc kıyaslaması ile RapidArc/Tomoterapi planlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da RapidArc planlarının Cyberknife planlarına ( $p < 0,027$ ) ve Tomoterapi planlarına ( $p < 0,052$ ) göre “p” değerinin anlamlılığa yakın bir değer de olduğu görüldü.

## 5. TARTIŞMA

Karaciğer, primer maligniteleri olan bir organ olduğu gibi, yoğun kanlanması olmasından dolayı metastazlarına da sıklıkla rastlanan bir organdır. Yapılan çalışmalar solid tümör maligniteleri olan hastaların %50'sinde karaciğer metastazı geliştiğini göstermektedir (38).

Karaciğerde gelişen primer ve metastatik tümörlerde lokal kontrol, hastaların tedavisinde, tedavi yanıtı olarak oldukça önemlidir (93,94). Birincil veya metastatik karaciğer maligniteleri için bir çok tedavi seçeneği mevcuttur. Bu tedavi seçeneklerinden biri olan primer cerrahi rezeksiyon, iyi bir lokal kontrol sağladığı gibi öncelikli olarak tercih edilen tedavi yöntemidir. Ancak karaciğer lezyonları olan hastaların sadece küçük bir azınlığının (<%20) primer cerrahi rezeksiyona uygun tümörleri vardır (95-98).

Cerrahiye uygun olmayan hastalarda radyo frekans ablasyon (RFA), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), sistemik kemoterapi, immünoterapi ve radyoterapi gibi farklı tedavi seçenekleri mevcuttur (58).

Konvansiyonel radyoterapi, uzun yıllardır kullanılan bir tedavi seçeneği olmasına karşın hastalığın ileri evrelerinde tolere edilmesi zor olduğundan sınırlı bir kullanımda kalmıştır. Son yıllarda, teknolojiye yaşanan gelişmelerle birlikte, radyoterapi alanında da yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu tedavi yöntemlerinden biri olan SBRT, karaciğer kanserlerinin tedavisinde de önemini giderek artırmaktadır.

SBRT, hem primer hem de metastatik karaciğer lezyonlarının tedavisinde, tümöre ablatif radyasyon dozları verme imkanı sunan nispeten daha yeni bir tedavi yöntemidir. Karaciğer SBRT serileri ile yapılan çalışmalarda histolojik tip ve tümör boyutuna bağlı olarak %50 - %90 oranlarında lokal kontrolün sağlandığı bildirilmiştir (99-101).

Karaciğerde SBRT tekniğinin tercih edilme nedeni, tümöre yüksek radyasyon dozu verirken, tümör çevresinde keskin doz düşüşü sağlaması ve tümörün olmadığı sağlıklı karaciğer ile PTV yakınındaki organlarda çok iyi doz sınırlamaları elde edilebilmesidir. Bu doz sınırlamasını sağlayabilmek için de hedeflenen hacime organ

hareketinden kaynaklı ilave marjın probleminin de elimine edilmesi gerekmektedir. Tedavi sırasında organ hareketini kompanse etmek için abdominal kompresyon, referans işaretleyici yerleştirme ve aktif solunum kontrolü (ABC) dahil olmak üzere çok sayıda yaklaşım geliştirilmiştir (73).

Hareket takibi sırasında marker yerleşimi bile olsa birçok karaciğer tümörünü X-ışını ile tespit etmek zor olabilmektedir. Yaygın olmamakla birlikte MRG tedavi sistemleri, SBRT sırasında marker işaretleyiciler kullanmadan tümörün kendisinin ve normal dokuların gerçek zamanlı olarak görüntülenmesini ve izlenmesini sağlar. MRG kılavuzluğunda tedavinin faydaları arasında gelişmiş yumuşak doku görselleştirmesi ve tümör tanımlaması yer alır. Ancak bu teknoloji yenidir ve bu teknoloji ile klinik sonuçlar kanıtlanmamıştır (102).

Yapılan çalışmalarda, hem birincil hem de metastatik karaciğer kanserlerinde SBRT tedavisi ile, düşük toksisite ve yüksek tümör kontrol oranlarının elde edildiği bildirilmiştir (103,104). Moon ve ark.'nın (105) karaciğere yönelik cerrahi veya ablatif tedaviler görmüş hasta grubunda yaptıkları çalışmada, SBRT uygulanan hastalarda 1 yıllık lokal kontrol oranı %81 olarak bulunmuştur .

Mevcut toksisite verilerine göre ve kısmi hepatektomi serilerinden elde edilen minimum kritik organ hacim tahminlerine dayanarak yayınlanan kılavuzlarda, 700 cc normal karaciğerin, üç ila beş fraksiyonda 15 Gy ila 21 Gy'den daha az alması önerilmektedir (69,106).

Konvansiyonel fraksiyone radyoterapi ve SBRT tedavilerinde, karaciğer kanserleri için tanımlanan radyoterapi dozu ve fraksiyonu için standard tek bir şema belirlenememiştir (107,108). Chang ve ark. (109) çalışmalarında toplam doz arttıkça lokal kontrolün de arttığı yönünde sonuçlar bildirilmişlerdir.

Bu çalışmada, tüm planlar için tedavi planlama dozu, çalışmayı standardize etmek amacıyla 3 fraksiyonda, fraksiyon başına 10 Gy olmak kaydı ile toplam 30 Gy ışınlama olacak şekilde öngörülmüştür.

SBRT'de de, geleneksel radyasyon tedavisinde olduğu gibi, Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (ICRU) tarafından yayınlanan raporlardan ICRU 50 ve 62'de tanımlanan hedef tanımları; Gross Hedef Hacim (GTV), Klinik Hedef hacim (CTV), Planlama Hedef hacim (PTV) ve risk altındaki organlar

(OAR) kullanılır (71,72). Çalışmamızda Hedef Hacim tayininde GTV'ye subklinik bölgeleri içerecek şekilde 3 mm ilave edilerek CTV elde edildi. CTV=PTV olarak tanımlanıp tedavi planları yapıldı. Çalışmada Cyberknife ile tedavi edilen hastalarda SBRT tedavilerinde, fiducial takibi ile gerçek zamanlı organ hareketi takibi yapıldığından internal organ hareketini göz önünde bulunduran ITV tanımı kullanılmadı. RapidArc ile yapılan tedavilerde Solunum Takibi Yönetimi (Respiratory Gating Management-RPM) ile solunum takibi yapılabilse de Tomoterapi HDA model ile yapılan tedavilerde gerçek zamanlı tümör takibi yapılamamaktadır (Tomoterapi Radixact Senkroni ile hareket yönetimi yapılabilmektedir). Bu durumda hedef hacime ilave ITV marjini eklenmesi gerekmektedir. Hedef hacimdeki boyut artışının hedef hacim ve riskli organlardaki doz hacim ilişkisini direkt olarak etkilediği bilinmektedir. Stovall M ve ark. (110) çalışmalarında, tedavi alanı dışındaki dozun, hedef boyutuna bağlı olduğunu ve hedef hacimdeki artışla arttığını belirttikten sonra hedef hacimdeki artışın, hedef uzunluk boyunca dokuların daha fazla ışınlanmasına yol açtığını belirtmişlerdir. Kullanılan tedavi cihazı performansına göre hedef hacim marjineri değişiklik gösterebilmektedir. Ancak biz çalışmamızda tedavi cihazlarının performansını kıyaslayabilmek için standart bir hedef hacim kullandık.

Radyoterapide hedef hacime tedavi dozu verilirken, hedef dışındaki normal dokular da kaçınılmaz olarak istenmeyen bir doza maruz kalır. Literatürler radyasyona maruz kalmanın, normal dokularda ikincil (sekonder) malignitelere neden olduğunu belirtmektedir (111). İkincil malignite riski, çevredeki normal dokular tarafından alınan radyasyon dozunun konumuna ve miktarına bağlıdır. Diallo ve ark. (74), ikincil oluşan malignitelerinin %66'sının alan sınırından sonraki ilk 5 cm içinde, %22'sinin alan sınırından sonraki ilk 5 cm'den sonra ve %12'sinin hedef hacim içinde oluştuğunu bildirmişlerdir .

Çalışmada, PTV ile birlikte değerlendirilen  $PTV_{min}$ ,  $PTV_{max}$ ,  $PTV_{mean}$  ile PTV  $D_2$  ve PTV  $D_{98}$  doz değerleri, tümör kontrolü ve tedavi başarısı açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışma sonuçlarını PTV açısından özetlersek,  $PTV_{min}$  RapidArc planlarında daha düşüktür. PTV'de düşük minimum dozun karaciğer SBRT'sinde klinik anlamını kanıtlamak güç olmakla beraber lokal kontrol düşürme potansiyeli mevcuttur. Çalışmada  $PTV_{max}$  dozları Tomoterapi planlarında daha düşük bulundu. SBRT'de max

doz değeri tümörün içinde olduğu sürece tolere edilebilir olmakla birlikte Tomoterapi planlarında maksimum dozun daha düşük bulunması olumlu olarak değerlendirilebilir. Dai ve ark. (112) Varian VMAT ve Cyberknife planlarını dozimetrik olarak karşılaştırdıkları çalışmalarında, Varian planlarında PTVmin dozunu çalışmamızla benzer şekilde daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir.

Tedavi planı seçeneklerinin kalitesini nicel olarak değerlendirmek için bu verileri daha basit bir şekilde entegre edebilen parametrelere ihtiyaç vardır. Bu parametreleri kullanarak homojen olarak maksimum tümör kapsama alanı sağlayan ve aynı zamanda sağlıklı dokuları koruyan bir plan lehine bir seçim yapabiliriz. HI ve CI, konformal radyoterapide tedavi planı analizi için kullanılan bu tür iki parametredir (113).

HI ve CI, hedef hacimdeki doz dağılım modelinin iyi birer göstergeleridir. Literatürde, hedef konum veya hedef hacim gibi tedavi parametrelerini HI veya CI gibi tedavi planı göstergeleri ile ilişkilendiren sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Knoos ve ark. (114), Radyasyon Konformite İndeksi (RCI) değerlendirmelerinde, akciğer ve ilerlemiş meme kanseri vakalarına kıyasla pelvik tümörlü vakalar için daha iyi bir uyum bulmuşlardır. Aynı yazarlar meme kanseri grubunda artan PTV hacmi ile RCI değerinde iyileşme saptamışlar, ancak tüm hastalar birlikte incelendiğinde RCI ile PTV hacmi arasında böyle bir ilişki görülmediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda benzer konum ve farklı vöümlü planlarda reçete edilen dozun hedef hacime uygunluğu CI ve NCI ile en iyi RapidArc planlarında sağlandığı görüldü. HI açısından baktığımızda ise en düşük değer Tomoterapi planları ile en yüksek değer ise Cyberknife planları ile elde edildi. Choi ve ark. (115) Tomoterapi, VMAT ve Cyberknife karaciğer SBRT planlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, HI ve CI açısından çalışmamızla benzer şekilde, VMAT SBRT ile daha iyi sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir. En yüksek HI değerini ise yine çalışmamızla benzer şekilde Cyberknife planlarıyla elde ettiklerini bildirmişlerdir. Lin ve ark. (116) Cyberknife ve RapidArc prostat SBRT planlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında HI ve CI açısından RapidArc planlarında daha iyi sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir. Paik ve ark. (8) ise çalışmalarından elde ettikleri sonuçlara göre HI açısından RapidArc planlarının daha iyi sonuç verdiğini, CI açısından ise Cyberknife planlarının daha iyi sonuç verdiğini söylemişlerdir. Oymak ve ark.'nın (117) karaciğer SBRT'sinde Monaco ve Eclipse TPS ile elde ettikleri VMAT planları

ile Tomoterapi planlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında Eclipse VMAT planlarında daha iyi HI ve CI değerleri bulduklarını söylemişlerdir.

Hem CI hem de NCI, reçete edilen dozla ilgili bir parametreler olduğundan, radyasyon dozunun belirli bir hedef hacime uygunluğunu değerlendirmede etkili yöntemlerdir. Bunun yanında hedef yakınındaki normal doku üzerindeki etkilerini, GI kullanarak değerlendirmek gereklidir (118)

SBRT planlamasında normal dokuyu korumak için hedef hacim civarında keskin bir doz düşüşü (gradyanı) gereklidir. Plan değerlendirme kullanılan gradyent indeksindeki hedef hacmin dışındaki keskin doz düşüşünün bir ölçüsüdür. Hedef hacmin dışındaki doz düşüşü, SRS'de plan kalitesinin bir ölçüsü, özellikle komplikasyonların bir öngörücüsü olarak önemlidir. Bu nedenle konformite indeksine ek olarak gradyent indeksi de plan değerlendirmede önemli bir rol oynar (118,119). Eşit uygunluktaki tedavi planlarını karşılaştırmak için gradyent indekslerinin kullanımı önerilmektedir (120).

Bu çalışmada en yüksek GI değerleri Tomoterapi planlarıyla elde edilmişken, en düşük GI değerleri RapidArc planlarıyla elde edildi. Dai ve ark. (109) Eclipse ve Cyberknife prostat SBRT planlarını kıyasladıkları çalışmalarında GI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmemişler ancak çalışmamızla benzer şekilde, Eclipse planlarında daha iyi GI değerleri elde ettiklerini söylemişlerdir.

Radyoterapi tedavilerinde doz hacim değelendirmeleri yapılırken genellikle yüksek doz bölgeleri inceleme altına alınır. Düşük doz bölgeleri değerlendirmeye tabi tutulmaz. Ancak ikincil malignite açısından düşük doz bölgelerini de göz önünde bulundurmak gerekir. Hall ve ark. (121) ile Hall ve Wu (77) çalışmalarında, radyoterapi tedavilerinde, düşük doz hacminin akut veya subakut klinik morbiditeye neden olmayabileceğini, ancak kanserojen olabileceğini savundular. Ayrıca IMRT tedavilerinde, düşük doz hacminin geniş bir alana yayılması nedeniyle, IMRT'nin geleneksel radyoterapiden muhtemelen %1 ila %1.75 daha yüksek sekonder malignite riskine sebep olduğunu bildirdiler.

Followill ve ark. (122), 10 yıllık sağkalımı olan hastaları inceleyerek yaptıkları çalışmada, geleneksel RT teknikleri ile karşılaştırıldığında IMRT ile sekonder malignite riskinin %0,4 ila %1 arasında arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca sekonder malinite riskinin 3 Gy'den daha yüksek doz alan, hedefi çevreleyen alanlarda meydana gelme olasılığının

daha yüksek olduğunu söylemişlerdir. Bununla birlikte, Diallo ve ark. (74), 2,5 Gy'den küçük doz alan bölgelerin sekonder malignitelerinin oluşumu için öne çıkan alanlar olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle, planlamada yakın dokuların daha iyi değerlendirilmesi için plan optimizasyonu ve ikincil malignite riski açısından düşük doz hacimleri dikkatlice değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda  $V_1Gy$  açısından incelediğimizde en yüksek  $V_1Gy$  volümleri Cyberknife planlarında görüldü. RapidArc ve Tomoterapi planları arasında anlamlı bir fark görülmedi.  $V_2Gy$  açısından incelediğimizde ise tüm planlar arasında en yüksek  $V_2Gy$  volümü Cyberknife planlarında elde edildi.  $V_3Gy$  volümü açısından en yüksek değer yine Cyberknife planlarında görüldü.  $V_4Gy$ ,  $V_5Gy$ ,  $V_{10}Gy$ ,  $V_{15}Gy$  açısından incelediğimizde hiçbir planda istatistiksel açıdan anlamlılık söz konusu değildi. Benzer şekilde Paik ve ark.'nın (8) hepatoselüler karsinomada RapidArc ve Cyberknife SBRT planlamalarının dozimetrik olarak karşılaştırmasını yaptıkları çalışmalarında  $V_1Gy$  ve  $V_3Gy$  düşük doz bölgelerinin Cyberknife planlarında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu söylemişler ancak daha yüksek dozlarda anlamlı bir fark görmediklerini bildirmişlerdir. Diallo ve ark.'nın (74) çalışması göz önüne alındığında Cyberknife planlarında mevcut düşük doz bölgeleri açısından ( $V_1Gy$ ,  $V_2Gy$ ,  $V_3Gy$ ) sekonder malignite riskinin, bu dozların bulunduğu alanlarda meydana gelme olasılığının yüksek olduğunu söylenebilir. Klinik anlamı net olmamakla beraber 1-3 Gy doz alan volümün Cyberknife ile daha yüksek olması ikincil malignite riski açısından düşündürücüdür.

Cyberknife tedavi cihazı robotik kol kullanan, esnek çoklu ışın yönlendirmesi yapan bir tedavi cihazı olduğundan hedef hacime çok farklı noktalardan huzme girişi olmaktadır. Bu nedenle düşük doz değerleri diğer tedavi cihazlarına göre daha geniştir. Petti ve ark. (123) tarafından yapılan çalışmada, Cyberknife radyocerrahisindeki periferik dozun büyük ölçüde sızıntı radyasyondan kaynaklandığı bildirdiler. Ayrıca çalışmada, radyasyon dozunu tedavi alanı dışında farklı mesafelerde ölçtüler ve alan kenarından itibaren 40 cm'den daha uzak mesafeler için, periferik dozun MU sayısı ile doğrudan ilişkili olduğunu bildirdiler.

Çalışmada MU değerleri olarak baktığımızda, RapidArc planları hem CyberKnife ( $p<0,001$ ) hem de Tomoterapi ( $p<0,001$ ) planlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. MLC lifleri arasındaki sızıntı, alan dışı dozlarda da önem arz

ettiğinden, RapidArc tedavi planlarında elde edilen daha düşük MU değerleri, cihazının kafa sızıntısı açısından olumlu olarak değerlendirildi.

IMRT ve SBRT gibi yüksek hassasiyetli yeni teknolojiler, kanser tedavisinde önemli ilerlemeleri temsil etmektedir. Bu tekniklerle ilişkili yüksek derecede uyumluluk, genellikle alan sayısını artırarak ve sabit şekilli veya dinamik uyumlu MLC'ler kullanılarak elde edilir. Bu durumun radyasyon tedavisine bağlı ikincil kanserlerin olası artışına ilişkin iki önemli etkeni vardır. Bunlardan biri, bu yeni tekniklerle tedavi dozunun verilmesi için daha uzun tedavi sürelerine (daha fazla MU) ihtiyaç vardır ve sonuç olarak sızıntı ve saçılan radyasyona bağlı toplam vücut dozu iki veya üç kat artabilir. İkinci olarak daha büyük hedef hacim ışınlamalarında, bir yandan daha iyi doz sarımı sağlanıp bir yandan da keskin doz düşüşleri elderken, diğer taraftan normal dokularda daha düşük doz maruziyeti olabileceğinden, tümör dışı dokuların ID artışı da muhtemeldir (77,122)

Sağlıklı dokularda istenmeyen doz birikiminin artması, özellikle integral doz ile ikincil maligniteler arasında bir ilişki olduğunu gösteren eski ve yeni literatür verileri ışığında, ikincil kanserlerin indüklenmesinde öncü bir rol oynayabilir (78,79).

SBRT ile ilgili yayınlarda ve yapılan analizlerde sıklıkla BED<sub>10</sub> ve ID değerlendirilmektedir. Organ dozları hakkında fazla yayın yoktur.

Çalışmamızda riskli organ ortalama dozları açısından da inceleme yapıldı. İncelenen riskli organlardan mide ve pankreas için Cybernife ve Tomoterapi planlarında benzer sonuçlar elde edilmişken, diğer tüm organlarda Cyberknife planlarında daha yüksek ortalama doz değerleri elde edildiği görüldü. Dai ve ark. (112) Eclipse ve Cyberknife prostat SBRT planlarını kıyasladıkları çalışmalarında, çalışmamızla benzer şekilde riskli organ ortalama dozlarında Eclipse ile elde edilen planlarda daha düşük ortalama doz değerleri elde ettiklerini bildirmişlerdir. CyberKnife için ortalama organ dozlarındaki bu yüksekliğin sebebinin ışının birçok noktadan bütün uygun açıları kullanarak, non-coplanar olarak hedefe yönlendirilmesi olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda Tomoterapi ve RapidArc arasında riskli organ ortalama dozlarında anlamlı bir fark görülmesi de alan dışı dozlarda gerek tedavi cihazlarının teknik özelliklerinden gerekse TPS'lerin algoritmalarından kaynaklı olabilecek farklar göz önünde bulundurulmalıdır. Colnot ve ark. (124) çalışmalarında, TPS'lerin

birçoğunun tedavi alan kenarından uzaklaştıkça, alan dışındaki dozları doğru hesaplayamadığını söylemişler. Elde ettikleri sonuçlara göre Varian Eclipse TPS'lerinde kullanılan AAA ve Acuros algoritmaları kullanılarak hesaplanan dozların, alan kenarından 5 cm'ye kadar olan mesafelerde yaptıkları dozimetrik ölçümlerle uyumlu olduğunu fakat daha uzak noktalarda bu algoritmaların hesaplamalarda dozu büyük oranda daha düşük tahmin ettiğini söylemişlerdir. Aynı çalışmada, Tomoterapi TPS ile dozimetrik ölçümler sonucu elde ettikleri sonuçların 30 cm'ye kadar mesafede Tomoterapi TPS hesaplamalarıyla uyumlu olduğunu söylemişlerdir. Wang ve Ding (125) tarafından yapılan çalışmada ise, Varian Eclipse TPS AAA algoritması ile yapılan hesaplamalarla Monte Carlo simülasyonu ile ölçülen dozları kıyaslamışlar ve alan dışı dozları Eclipse TPS'in Monte Carlo simülasyonuna göre daha düşük tahmin ettiğini bildirmişlerdir. Bu belirsizliğin düşük doz bölgesinde (reçete edilen dozun %1'i) daha yüksek olduğunu (%30-%40) bildirmişlerdir. Eclipse kullanılarak yapılan hesaplamalarda, kolimatör açıklığının MLC açıklığına göre mümkün olan en küçük değere set edilmesinin, alan dışı doz doğruluğunun iyileştirilmesinde etkili olabileceğini söylemişlerdir.

Radyoterapi tedavilerinde yüksek dozların olduğu PTV ve yakınındaki dokularda hesaplama doğruluğu çok önemli olduğu gibi PTV'den uzak alan dışı bölgelerdeki dozların da doğru bir şekilde hesaplanması oldukça önem arz etmektedir. Yapılan tedavilerin uzun dönem etkilerini değerlendirebilmek için, hem alan içi hem de alan dışı dozların doğru hesaplanması ve dolayısıyla doku ve organlarda depolanan dozun (ID) doğru bilinmesi dikkate alınması gereken unsurlardandır.

ID, tüm vücuttaki enerji birikimini tanımlamaya çalışan, radyasyon tedavisine bağlı komplikasyon riskini temsil edebilen fiziksel bir parametre olarak kabul edilir. İntegral doz, ışınlanmış doku kütlelerinin ve absorbe edilen dozun ürünüdür. ID arttıkça normal doku komplikasyon riskinin ve sekonder malignite riskinin arttığı genel olarak kabul edilse de, ID klinik uygulamada farklı planları karşılaştırmak veya tedavi sonucunu değerlendirmek için nadiren kullanılır. Genel bir kural olarak, tümöre etkin tedavi dozu verilirken, normal dokulara mümkün olan en az dozu verecek şekilde tedavi planlarının yapılması, yani ID'nin minimumda tutulması önerilir (126). Radyasyona bağlı sekonder maligniteler nadirdir, ancak tedavi teknikleri geliştiğinden ve klinik sonuçlar buna göre iyileştiğinden onkolojik tedaviden sonra sekonder tümör riski ile

ilgili konular dikkatlice incelenmelidir. Malignitelerin latent dönemi göz önüne alındığında, tedaviden sonraki birkaç yıl içinde radyasyon tedavilerinden kaynaklanan sekonder kanser riski endişe verici olmayacaktır, ancak radyasyona bağlı sekonder kanser, özellikle çocuk, genç ve erken evre hastalar için önemli bir sorundur. Farklı çalışmalar, SBRT uygulanan hastalarda hastaliksız sağkalımın hızla arttığını göstermektedir. Uematsu ve ark. (127) 50 hastanın 5 yıllık tedavi sonuçlarını bildirdikleri çalışmalarında, 3 yıllık sağkalım oranının %66'ya kadar çıktığını bildirirken, Nagata ve ark. (128) Evre 1A ve 1B akciğer kanseri için 3 yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %83 ve %72 olarak bildirmişlerdir.

Güvenilir sekonder kanser risk modellerinin geliştirilmesi, fraksiyone radyoterapide önemli bir konudur. D'ariento ve ark.'nın (10) yaptıkları çalışmada, NTID'nin SBRT'de 3D-KRT'den daha yüksek olmasına rağmen, SBRT hastalarına bağlı sekonder kanser riskinin 3D-KRT için hesaplandan önemli ölçüde daha düşük olduğunu söylemiş ve bu nedenle integral dozun kanser indüksiyonunu ölçmek için iyi bir kriter olmayabileceğini belirtmişlerdir.

SBRT tarafından sağlanan doz yükseltme ve yeniden tedavi olanakları göz önüne alındığında, toplam integral doz, geleneksel planlama teknikleri ve uygulama şemaları ile elde edilenden önemli ölçüde daha yüksek seviyelere ulaşabilir.

Normal doku integral doz (NTID) birçok faktöre bağlıdır. Huzme enerjisi, marjin boyutları, çevre dokuların yoğunluğu, doz hesaplama algoritmaları ve özellikle de radyoterapi tekniğinin seçimi NTID'yi etkiler (129,130). Daha küçük marj ve daha yüksek enerji, ışın sayısından bağımsız olarak normal doku integral dozunu azaltır (129). Normal doku integral dozu hesaplamak için "Vücut eksi PTV" yapısı kullanılır.

Radyoterapi tedavilerinde sağlıklı dokulara, özellikle tedavi alanından uzak bölgelerdeki sağlıklı dokulara verilen radyasyon dozunu dolayısıyla ID'ü etkileyen faktörlerden biri de sızıntı radyasyondur. Spesifik olarak, hasta NTID'sini artıran faktörler; kolimatör yaprakları arasından radyasyon iletimi esnasında oluşan sızıntı ve birincil kolimasyon sisteminden ve hastadan kaynaklanan saçılmalar. MU'ların artması dolayısıyla tedavi sürelerinin de uzaması nedeniyle sızıntı radyasyonda da artış olmaktadır (131).

Çalışmamızda farklı TPS'lerden elde edilen SBRT planları incelendiğinde elde edilen ID değerleri kıyaslandığında, çalışmada incelemeye dahil edilen tüm organlarda, Cyberknife planlarından elde edilen ID değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Tomoterapi ve RapidArc planları arasında ise anlamlı bir fark görülmedi. Çalışmamızda ayrıca NTID değerlendirmek için Body-PTV ID değerleri de incelendi. En yüksek ID değeri Cyberknife planlarında görüldü. En düşük ID değeri ise RapidArc planlarında görüldü. Dai ve ark. (112) Eclipse ve Cyberknife prostat SBRT planlarını kıyasladıkları çalışmalarında, incelemeye dahil ettikleri riskli organlarda Cyberknife ile daha yüksek ID değerleri elde ettiklerini bildirmişlerdir. Anna Zaleska ve ark. (130) yaptıkları çalışmada, prostat radyoterapisinde farklı tekniklerin integral doza etkisini araştırmışlar, VMAT ve Tomoterapi planları arasında anlamlı bir fark görmediklerini bildirmişlerdir. Aynı şekilde bizim de elde ettiğimiz sonuçlar Tomoterapi ve RapidArc arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Ślosarek ve ark. (132) da prostat radyoterapisinde 4 farklı teknik kullanarak yaptıkları ID karşılaştırmasında Cyberknife ve Tomoterapi planlarında elde ettikleri sonuçları VMAT ve IMRT planlarına göre daha yüksek bulmuşlardır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre RapidArc planları, düşük doz açısından daha güvenilir görülmektedir. Ancak tedavi planlama sistemlerinin alan dışı dozları doğru modelleyemediğini, özellikle tedavi alanından uzak noktalardaki dozları daha düşük tahmin ettiğini göz önünde bulundurmak gerekir. Howell ve ark.'nın (133) Eclipse TPS ile yaptıkları çalışmada, alan kenarından 3,75cm ile 11,25 cm uzaklıktaki mesafelerde yaptıkları ölçümlerde TPS'in alan dışı dozu  $40 \pm 20\%$  daha düşük hesapladığını bildirmişlerdir. Colnot ve ark. (124) Tomoterapi ve Eclipse TPS'lerinde karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmalarında, alan kenarından 30cm'ye kadar olan mesafelerde, alan dışı doz tespiti için Tomoterapinin daha uygun olduğunu ancak Eclipse (AAA ve AXB) TPS'nin alan dışı dozu büyük ölçüde düşük tahmin ettiğini bildirmişlerdir.

Son yıllarda kullanımı giderek artan Monte Carlo (MC) hesaplama algoritması günümüzde alan dışı dozları en iyi tahmin eden algoritma olarak bildirilmektedir (134). Tedavi planları değerlendirilirken, özellikle huzme doğrultusunda olmayan uzak yerleşimli organlarda depolanan dozu hesaplamak için, ticari olarak piyasada kullanılan TPS'lerin yetersiz kaldığının göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Her ne kadar

düşük doz bölgeleri tedavi değerlendirme kriterleri arasında önceliklendirilmese de ikincil kanser riski açısından dikkate alınmalıdır.

Çalışmada farklı TPS'lerden yapılan SBRT planları kıyaslandı ve hem hedef hacim hem de riskli organlar için elde ettiğimiz datalarla değerlendirme yapıldı. Elde edilen bütün planlar kabul sınırları dahilinde bulundu. Ancak değerlendirmeye tabi tutulan birçok parametrenin (HI, CI, GI, vb) kabul sınırlarında olmasına karşın, daha iyi veya daha kötü olması, yalnızca planlama sistemlerinin kapasitelerine bağlı olmayıp planlayıcının tecrübesine de bağlıdır. TPS'lerde kullanıcıların tecrübeleri arttıkça çok daha optimal planların eldesi mümkündür.

Son yıllarda bir çok alanda yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanan yapay zeka, radyoterapi tedavi planlama sürecinde de önemli rol oynamaya başlamıştır. Yapay zeka tabanlı planlama sistemleri, hasta verilerini analiz ederek en uygun tedavi planını oluşturmak için öğrenme modelleri kullanır. Bu sistemler, tümörün yerleşimini, boyutunu ve şeklini değerlendirebilir ve tedavi dozlarını optimize edebilir. Yapay zeka sistemleri sürekli olarak yeni verileri analiz ederek öğrenir ve tedavi planlamada daha iyi sonuçlar eldesini mümkün kılar. Yapay zeka tabanlı planlama sistemleri ile daha optimal tedavi dozları ve daha az yan etki riski ile tedavi etkinliğini artırmak mümkündür. Yazılımdaki hızlı gelişmeye bağlı olarak gelecekte yapay zeka tabanlı planlama sistemlerinin tedavi sürecini iyileştirebileceği öngörülmektedir (135-138).

Karaciğer SBRT tedavileri için bu üç tekniği inceleyen çalışmalar literatürde olmasına karşın bu tedavilerin Integral Doz açısından değerlendirildiği çalışma yoktur. Çalışmamızda bu üç SBRT tedavi modalitesi ile PTV ve OAR dozları açısından yapılan tedavi planlarının tedavi için uygun olduğu tespit edilmiştir. Tedavi süresi bakımından en kısa tedavi RapidArc planlamasına aitti. Ayrıca, Cyberknife, Tomoterapi ve Rapidarc tedavi planları kıyaslandığında karaciğer hariç tüm riskli organlarda ID doz açısından RapidArc ve Tomoterapi planları benzer olup Cyberknife planlarında ID anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Karaciğer-PTV'nin yani sağlıklı karaciğer dokusunun ID değerine bakıldığında ise, Tomoterapi/Rapidarc ve Tomoterapi/Cyberknife planları ile elde edilen sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da karaciğer-PTV ID değeri, Cyberknife planları ile Rapidarc VMAT planlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Karaciğer SBRT'sinde üç farklı tedavi planlama tekniği ile elde edilen karşılaştırmalı sonuçlar değerlendirildiğinde Rapidarc planları, hem tedavi süresi hem de integral doz açısından daha avantajlı görölmektedir. Bu çalışmada, sadece tedavi planlarından elde edilen doz değerleri incelenmiş olup görüntüleme tekniklerinden kaynaklı ilave dozlar ile tedavi planlama sistemlerinin alan dışı doz hesaplama belirsizlikleri dahil edilmemiştir. ID değerlendirmesi açısından daha kapsamlı bir çalışma ile bu konuların da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.



## KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;**71**(3):209-249.
2. Rungay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022 Dec;**77**(6):1598-1606.
3. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006 Jun 15;**118**(12):3030-44.
4. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;**29**(Suppl 4):238-255.
5. Ergül E. The most common liver metastases and their animal models. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2014;**4**(1): 44-52
6. Raza A, Sood GK. Hepatocellular carcinoma review: current treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 21;**20**(15):4115-27.
7. Lurje I, Czigany Z, Bednarsch J, Roderburg C, Isfort P, Neumann UP, et al. Treatment Strategies for Hepatocellular Carcinoma a Multidisciplinary Approach. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar **22**;20(6):1465.
8. Paik EK, Kim MS, Choi CW, Jang WI, Lee SH, Choi SH, et al. Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy with robotic stereotactic radiation therapy in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol J.* 2015 Sep;**33**(3):233-41.
9. Miften M, Vinogradskiy Y, Moiseenko V, Grimm J, Yorke E, Jackson A, et al. Radiation Dose-Volume Effects for Liver SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 May 1;**110**(1):196-205.
10. D'Arienzo M, Masciullo SG, de Sanctis V, Osti MF, Chiacchiararelli L, Enrici RM. Integral dose and radiation-induced secondary malignancies: comparison

- between stereotactic body radiation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2012 Nov 19; **9**(11):4223-4240.
11. Baba AI, Cătoi C. *Comparative Oncology*. Bucharest (RO): The Publishing House of the Romanian Academy; 2007. Chapter 2, CARCINOGENESIS. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9552/>
  12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; **68**(6): 394-424.
  13. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan; **73**(1):17-48.
  14. London WT, Petrick JL, McGlynn KA. *Liver Cancer*. In: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2018:635-660.
  15. Chimed T, Sandagdorj T, Znaor A, et al. Cancer incidence and cancer control in Mongolia: results from the National Cancer Registry 2008–12. *Int J Cancer*. 2017; **140**:302-309.
  16. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis. *Annu Rev Med*. 2016; **67**:103-117
  17. National Cancer Institute. *Liver cancer treatment (PDQ) – health professional version*. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society; 2021. P 17. Erişim 12.05.2023 [https://www.cancer.gov/types/liver/hp/adult-liver-treatment-pdq#\\_9\\_toc](https://www.cancer.gov/types/liver/hp/adult-liver-treatment-pdq#_9_toc),
  18. International Agency for Research on Cancer 2008 IARC. Erişim 15.05.2023 [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=cancer&mode\\_population](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=cancer&mode_population)
  19. Turan İ, Özütemiz Ö, Ersöz G, Karasu Z, Günşar F, Tekin F, ve ark. Karaciğer, safra kesesi, safra yolu kanserlerinde epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2019; **58** : Ek Sayı / Supplement 78-87
  20. Başak M, Akan D. Karaciğerin ve Safra Yollarının Radyolojik Anatomisi. *Trd Sem* 2015; **3**: 336-348.

21. de la Grandmaison GL, Clairand I, Durigon M. Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population. *Forensic Sci Int*. 2001 Jun 15;**119**(2):149-54.
22. A. Conolly, W. Finkbeiner, P. Ursel, R. Davvis *Autopsy Pathology: A Manual and Atlas* (3<sup>rd</sup> Ed.), Elsevier (2015), p. 357.
23. Gholamzadeh S, Zarenezhad M, Montazeri M, Zareikordshooli M, Sadeghi G, Malekpour A, et al. Statistical Analysis of Organ Morphometric Parameters and Weights in South Iranian Adult Autopsies. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;**96**(21):e6447.
24. Bussels B, Goethals L, Feron M, Bielen D, Dymarkowski S, Suetens P, Haustermans K. Respiration-induced movement of the upper abdominal organs: a pitfall for the three-dimensional conformal radiation treatment of pancreatic cancer. *Radiother Oncol*. 2003 Jul;**68**(1):69-74.
25. Sibulesky L. *Normal Liver Anatomy*. Clin Liver Dis (Hoboken). 2013 Mar 29;**2**(Suppl 1):S1-S3.
26. Abdel-Misih SR, Bloomston M. *Liver Anatomy*. Surg Clin North Am. 2010 Aug;**90**(4):643-53.
27. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol Lab Med* 1931; **12**:186–202.
28. Abu Rmilah A, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg SL. Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2019 May;**8**(3):e340.
29. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2001;**161**:III-XIII, 1-151.
30. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*. 2021;**149**:1-61.
31. Valderrama-Treviño AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017 Jul-Dec;**7**(2):166-175.

32. Mu X, Español-Suñer R, Mederacke I, Affò S, Manco R, Sempoux C, et al. Hepatocellular carcinoma originates from hepatocytes and not from the progenitor/biliary compartment. *J Clin Invest*. 2015 Oct 1;**125**(10):3891-903.
33. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Jan;**43**(1):13-25.
34. Raouf M, Singh G. Rising trends in intrahepatic cholangiocarcinoma incidence and mortality: getting at the root cause. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2019 Jun;**8**(3):301-303..
35. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Transl Pediatr*. 2014 Oct;**3**(4):293-9.
36. Musick SR, Smith M, Rouster AS, et al. Hepatoblastoma. [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Erişim 25.05.2023 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534795/>
37. <https://www.cancer.gov/types/liver/what-is-liver-cancer/causes-risk-factors>
38. Ananthkrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol*. 2006 Mar;**23**(1):47-63.
39. Baran B, Karasu Z. Karaciğer sirozu ve komplikasyonları. Erişim 25.05.2023, <https://www.tkad.org.tr/2019/10/karaciger-sirozu-ve-komplikasyonlari.pdf>
40. Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci*. 1991 Jul;**36**(7):962-72.
41. Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;**9**(1):64-70.
42. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Jan;**43**(1):13-25.
43. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006 Oct;**45**(4):529-38.

44. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA*. 2013 Sep 4;**310**(9):974-6.
45. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov 1;**28**(9):1067-77.
46. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016 Sep;**4**(9):e609-16.
47. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2014 Aug;**25**(8):1526-35.
48. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*. 2010 Jan 22;**140**(2):197-208.
49. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;**348**(17):1625-38.
50. Magnussen A, Parsi MA. Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 14;**19**(10):1508-12.
51. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;**13**(12):2140-51.
52. Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009 Dec;**38**(6):1497-511.
53. Varolgüneş H, İnan A, Kaptanoğlu E, Demirci S. Primer ve metastatic karaciğer tümörlerinde tedavi yöntemleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1997 Vol: **50** (4)
54. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;**7**(1):26-34.

55. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22;**365**(12):1118-27.
56. Rahman A, Assifi MM, Pedroso FE, Maley WR, Sola JE, Lavu H, et al. Is resection equivalent to transplantation for early cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2012 Oct;**16**(10):1897-909.
57. Huang J, Hernandez-Alejandro R, Croome KP, Yan L, Wu H, Chen Z, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma in Childs A cirrhotics-a retrospective study of 1,061 cases. *J Gastrointest Surg.* 2011 Feb;**15**(2):311-20.
58. Zhou J, Sun HC, Wang Z, Cong WM, Wang JH, Zeng MS, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer in China (2017 Edition). *Liver Cancer.* 2018 Sep;**7**(3):235-260.
59. Niu LZ, Li JL, Xu KC. Percutaneous Cryoablation for Liver Cancer. *J Clin Transl Hepatol.* 2014 Sep;**2**(3):182-8.
60. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, Kamel IR, Ghasebeh MA, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol.* 2016 Jun;**25**(2):74-85.
61. Anwanwan D, Singh SK, Singh S, Saikam V, Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020 Jan;**1873**(1):188314.
62. Halperin E, Wazer D, Perez C, Brady L. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology* (7<sup>th</sup> ed.), Wolters Kluwer, Philadelphia, PA (2019)
63. Lewis S, Dawson L, Barry A, Stanescu T, Mohamad I, Hosni A. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: From infancy to ongoing maturity. *JHEP Rep.* 2022 May **14**;4(8):100498.
64. Tubiana M, Eschwège F. Conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy--clinical data. *Acta Oncol.* 2000;**39**(5):555-67.
65. Chen W, Chiang CL, Dawson LA. Efficacy and safety of radiotherapy for primary liver cancer. *Chin Clin Oncol.* 2021 Feb;**10**(1):9.
66. Gresswell S, Tobillo R, Hasan S, Uemura T, Machado L, Thai N, Kirichenko A. Stereotactic body radiotherapy used as a bridge to liver transplant in patients

- with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh score  $\geq 8$  cirrhosis. *J Radiosurg SBRT*. 2018;**5**(4):261-267.
67. Garg R, Foley K, Movahedi B, Masciocchi MJ, Bledsoe JR, Ding Let al. Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy as a Bridging Modality to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Adv Radiat Oncol*. 2020 Sep 14;**6**(1):100559.
68. Abousaida, B., Hsieh, Ce., Venkatesulu, B.P., Krishnan, S. *Technological Advances in Radiotherapy*. In: Seong, J. (eds) Radiotherapy of Liver Cancer. Springer, Singapore (2021).
69. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010;**37**(8):4078-4101.
70. Ozturk, N. *Frontiers in intensity-Modulated Radiotherapy Research Chapter 8: Verification and Geometric Uncertainties in Insenty Modulated Radiotherapy*. Editor: Sibel Karaca, Nova Medicine&Health,Nova Sciences Publisher, New York,2022.
71. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50). Available at: <http://www.icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reportingphoton-beam-therapy-report-50>. Accessed August 19, 2013.
72. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62). Available at: <http://www.icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-62>. Accessed August 19, 2013.
73. Lee, V.HF., Lee, A.WM. *Principle of Cancer Radiotherapy*. In: Seong, J. (eds) Radiotherapy of Liver Cancer. Springer, Singapore (2021).
74. Diallo I, Haddy N, Adjadj E, Samand A, Quiniou E, Chavaudra J, et al. Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;**74**:876-883.
75. Kry SF, Bednarz B, Howell RM, Dauer L, Followill D, Klein E, et al. AAPM TG 158: Measurement and calculation of doses outside the treated volume from external-beam radiation therapy. *Med Phys*. 2017 Oct;**44**(10):e391-e429.

76. Fox C, Hardcastle N, Lim A, Khor R. Calculating integral dose using data exported from a commercial record and verify system. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2015 Jun;**38**(2):283-8.
77. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;**56**:83-88
78. Karlsson, P.; Holmberg, E.; Samuelsson, A.; Johansson, K.-A.; Wallgren, A. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer—A Swedish population-based study. *Eur. J. Cancer* 1998; **34**,2068–2075.
79. Nguyen F, Rubino C, Guerin S, Diallo I, Samand A, Hawkins M, et al, F. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: Correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; **70**, 908–915.
80. Accuray Multiplan Tedavi Planlama Sistemi Tedavi Planlama Kılavuzu
81. Accuray Precision Tedavi Planlama Sistemi Tedavi Planlama Kılavuzu, Rev 2017-03-13
82. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi Tedavi Planlama Kılavuzu
83. Jabbour SK, Hashem SA, Bosch W, Kim TK, Finkelstein SE, Anderson BM, et al. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: a Radiation Therapy Oncology Group consensus. *Pract Radiat Oncol.* 2014 Mar-Apr;**4**(2):82-89.
84. Hanna GG, Murray L, Patel R, Jain S, Aitken KL, Franks KN, et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018 Jan;**30**(1):5-14.
85. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Oct;**18**(4):215-22. doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.001. PMID: 18725106.3 Dawson LA, Winter KA, Katz AW, Schell MC, Brierley J, Chen Y, Kopek N, Crane CH, Willett CG. NRG Oncology/RTOG 0438: A Phase 1 Trial of Highly Conformal Radiation Therapy for Liver Metastases. *Pract Radiat Oncol.* 2019 Jul-Aug;**9**(4):e386-e393.

86. Dawson LA, Winter KA, Katz AW, Schell MC, Brierley J, Chen Y, et al. NRG Oncology/RTOG 0438: A Phase 1 Trial of Highly Conformal Radiation Therapy for Liver Metastases. *Pract Radiat Oncol*. 2019 Jul-Aug;**9**(4):e386-e393.
87. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;**37**(15):1316-1325.
88. Feuvret L, Noël G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Feb 1;**64**(2):333-42.
89. Torrens M, Chung C, Chung HT, Hanssens P, Jaffray D, Kemeny A, et al. Standardization of terminology in stereotactic radiosurgery: Report from the Standardization Committee of the International Leksell Gamma Knife Society: special topic. *J Neurosurg*. 2014 Dec;**121** Suppl:2-15.
90. Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick KP, Bisht SS. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *J Med Phys*. 2012 Oct;**37**(4):207-13.
91. Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, Martin L. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Dec 1;**27**(5):1231-9.
92. Sung K, Choi YE. Dose gradient curve: A new tool for evaluating dose gradient. *PLoS One*. 2018 Apr **26**;13(4)
93. Bengmark S, Hafström L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*. 1969 Jan;**23**(1):198-202.
94. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;**25**:4575-4580.
95. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2006;**13**:668-676.
96. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for

- predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;**230**:309-318. discussion 318-321.
97. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg.* 2011;**253**:656-665.
98. Smith JJ, D'Angelica MI. Surgical management of hepatic metastases of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;**29**: 61-84.
99. Liu E, Stenmark MH, Schipper MJ, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors. *Transl Oncol.* 2013; **6**:442-446.
100. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol.* 2009;**27**:1572-1578.
101. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;**86**:336-342.
102. Rosenberg SA, Henke LE, Shaverdian N, Mittauer K, Wojcieszynski AP, Hullett CR, Kamrava M, et al. A Multi-Institutional Experience of MR-Guided Liver Stereotactic Body Radiation Therapy. *Advances in Radiation Oncology* (2019) **4**, 142-149.
103. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, et al: Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009,**27**(10):1585-1591.
104. Se RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008, **26**(4):657-664.
105. Moon DH, Wang AZ, Tepper JE. A prospective study of the safety and efficacy of liver stereotactic body radiotherapy in patients with and without prior liver-directed therapy. *Radiotherapy and Oncol.* 2018 Mar;**126**(3):527-533
106. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, Ten Haken

- RK. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;**76**(3 Suppl):S94-100.
107. Park HC, Seong J, Han KH, Chon CY, Moon YM and Suh CO:Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; **54**: 150-155,
108. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **78**: 486-493.
109. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al.Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer*. 2011;**117**(17):4060–9
110. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novack DH, Palta JR, Wagner LK, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys*. 1995;**22**:63-82
111. Kumar G, Bhushan M, Kumar L, Kishore V, Raman K, Kumar P, et al. Dosimetric Evaluation of Low-Dose Spillage Volumes for Head and Neck Cancer Using Intensity-Modulated Radiation Therapy and Volumetric Modulated Arc Therapy Treatment Techniques. *Medical Physics* 2021; **32**(3): 70-81
112. Dai Z., Zhu L., Wang A. and et all. Dosimetric and biological comparison of treatment plans between LINAC and robot systems in stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Research*. 2023. Volume 21, No **1**
113. Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick KP, Bisht SS. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *Journal of Medical Physics*, 2012;Vol. 37, No. **4**, 207-13.
114. Knoos T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: Radiation conformity index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**42**:1169-76
115. Choi S., Woo J. and Seong J. Selection of Proper Modality in Stereotactic

- Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Liver Cancer*. 2017. **17**. 45-53.
116. Lin YW, Lin KH, Ho HW, Lin HM, Lin LC, Lee SP, Chui CS. Treatment plan comparison between stereotactic body radiation therapy techniques for prostate cancer: non-isocentric CyberKnife versus isocentric RapidArc. *Phys Med*. 2014 Sep;**30**(6):654-61.
117. Oymak E., Güler OC., Önal C. Dosimetric comparison of volumetric arc therapy methods for stereotactic body radiatiherapy in liver metastasis. *Turk J. Oncol*. 2022; **37** (4)-61
118. Paddick I, Lippitz B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *J Neurosurg*. 2006;**105** Suppl:194–201.
119. Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *J Neurosurg*. 2000;**93** Suppl 3(Suppl. 3):219–222.
120. Menon SV, Paramu R, Bhasi S, Nair RK. Evaluation of plan quality metrics in stereotactic radiosurgery/radiotherapy in the treatment plans of arteriovenous malformations. *J Med Phys*. 2018;**43**(4):214–220.
121. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;**65**:1-7.
122. Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;**38**:667-672.
123. Petti, P.L.; Chuang, C.F.; Smith, V.; Larson, D.A. Peripheral doses in CyberKnife radiosurgery. *Med. Phys*. 2006; **33**, 1770–1779.
124. Colnot J, Zefkili S, Gschwind R, Huet C. Out-of-field doses from radiotherapy using photon beams: A comparative study for a pediatric renal treatment. *J Appl Clin Med Phys*. 2021 Mar;**22**(3):94-106.
125. Wang L, Ding GX. Estimating the uncertainty of calculated out-of-field organ dose from a commercial treatment planning system. *J Appl Clin Med Phys*. 2018 Jul;**19**(4):319-324.

126. Khan FM, *The Physics of Radiation Therapy*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2003; pp. 429–430
127. Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, et al. Computer tomography guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I nonsmall cell lung cancer: A 5 year experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; **51**, 666–670.
128. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a Phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiation therapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; **63**, 1427–1431.
129. D'Souza W.D, Rosen II. Nontumor integral dose variation in conventional radiotherapy treatment planning. *Med. Phys.* 2003; **30**, 2065–2071
130. Zaleska A, Bogaczyk K, Piotrowski T. Influence of optimizing protocol choice on the integral dose value in prostate radiotherapy planning by dynamic techniques - Pilot study. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017 Sep-Oct; **22**(5):415-419.
131. Cakir A, Akgun Z, Kaytan Saglam E. Dosimetric influence of Flattening Filter (FF) and Flattening Filter Free (FFF) 6 and 10 MV photon beams on Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) planning in case of prostate carcinoma . *Int J Radiat Res* 2019; **17** (2) :253-263
132. Śłosarek K, Osewski W, Grządziel A, Radwan M, Dolla Ł, Szlag M, Stąpór-Fudzińska M. Integral dose: Comparison between four techniques for prostate radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2014 Nov 18; **20**(2):99-103.
133. Howell RM, Scarboro SB, Kry SF, Yaldo DZ. Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system. *Phys Med Biol.* 2010 Dec 7; **55**(23):6999-7008.
134. Joosten A, Matzinger O, Jeanneret-Sozzi W, Bochud F, Moeckli R. Evaluation of organ-specific peripheral doses after 2-dimensional, 3-dimensional and hybrid intensity modulated radiation therapy for breast cancer based on Monte Carlo and convolution/superposition algorithms: implications for secondary cancer

- risk assessment. *Radiother Oncol.* 2013 Jan;**106**(1):33-41.
135. Wang C, Zhu X, Hong JC, Zheng D. Artificial Intelligence in Radiotherapy Treatment Planning: Present and Future. *Technol Cancer Res Treat.* 2019 Jan 1;**18**:1533033819873922.
136. Jiang S, Xue Y, Li M, Yang C, Zhang D, Wang Q, et al. Artificial Intelligence-Based Automated Treatment Planning of Postmastectomy Volumetric Modulated Arc Radiotherapy. *Front Oncol.* 2022 Apr **25**;12:871871.
137. Jarrett D, Stride E, Vallis K, Gooding MJ. Applications and limitations of machine learning in radiation oncology. *Br J Radiol.* 2019 Aug;**92**(1100):20190001.
138. Siddique S, Chow JCL. Artificial intelligence in radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2020 Jul-Aug;**25**(4):656-666.

## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### KARACİĞER RADYOTERAPİSİNDE FARKLI SBRT PLANLAMA TEKNİKLERİNİN İNTEGRAL DOZA ETKİSİ

#### ORJİNALLİK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

**1**

[acikbilim.yok.gov.tr](http://acikbilim.yok.gov.tr)

İnternet Kaynağı

%**3**

**2**

Submitted to The Scientific & Technological  
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

%**1**

**3**

[bmcpublichealth.biomedcentral.com](http://bmcpublichealth.biomedcentral.com)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**4**

[nek.istanbul.edu.tr:4444](http://nek.istanbul.edu.tr:4444)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**5**

Submitted to (school name not available)

Öğrenci Ödevi

<%**1**

**6**

[onkoloji.dergisi.org](http://onkoloji.dergisi.org)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**7**

[dspace.akdeniz.edu.tr](http://dspace.akdeniz.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**8**

[www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

İnternet Kaynağı

<%**1**

[openaccess.acibadem.edu.tr:8080](http://openaccess.acibadem.edu.tr:8080)