

2023

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esra İLGÜN



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TEKLİ VE ÇOKLU BEYİN METASTAZLARININ
STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİSİNDE
DÜZLEMSEL VE DÜZLEMSEL OLMAYAN TEDAVİ
PLANLARININ DOZİMETRİK İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esra İLGÜN

SAĞLIK FİZİĞİ PROGRAMI

Ankara, 2023

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TEKLİ VE ÇOKLU BEYİN METASTAZLARININ
STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİSİNDE
DÜZLEMSEL VE DÜZLEMSEL OLMAYAN TEDAVİ
PLANLARININ DOZİMETRİK İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esra İLGÜN

SAĞLIK FİZİĞİ PROGRAMI

Ankara, 2023

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tekli ve Çoklu Beyin Metastazlarının Stereotaktik Radyocerrahisinde Düzlemsel ve
Düzlemsel Olmayan Tedavi Planlarının Dozimetrik İncelenmesi

Esra İLGÜN

Yüksek Lisans Tezi

25/07/2023

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Furkan ÖZTÜRK

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Hüseyin BORA

Doç. Dr. Süheyla AYTAÇ ARSLAN

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Furkan ÖZTÜRK

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Yüksek Lisans derecesi için
gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Prof. Dr. Sena KAPLAN

Enstitü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.
25-07-2023

Esra İLGÜN



TEŞEKKÜR

Araştırmanın gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen, akademik olarak gelişmeye katkı sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Furkan ÖZTÜRK'e, eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Yılmaz TEZCAN ve diğer hocalarıma,

Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde çalışan değerli doktorlarımız, sağlık fizikçisi olarak çalışmakta olan tezimin tüm aşamasında emeği geçen Sağlık Fizikçisi Zerrin GANİ, Sağlık Fizikçisi Taylan YILDIRIM' a,

Zamanından çaldığım Canım Oğlum Göktürk İLGÜN'e ve sevgi, sabır gösteren sevgili aileme,

İçtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beyin Metastazları	3
2.2. Beyin Metastazlarında Tedavi Yöntemleri	5
2.2.1. Medikal Tedavi	6
2.2.2. Cerrahi	7
2.2.3. Kemoterapi.....	8
2.2.4. Radyoterapi.....	8
2.3. Radyoterapi Tedavi Planlama Teknikleri.....	10
2.3.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)	10
2.3.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)	12
2.3.3. Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavi (VMAT)	14
2.3.4. Stereotaktik Radyocerrahi ve Radyoterapi (SRC/SRT).....	15
2.4. Radyoterapi Planlamasında Kullanılan Cihazlar	18
2.4.1. Lineer Akseleratör Cihazı (LINAC)	18
2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi Cihazı (BT)	22
3. MATERYAL VE METOT	24
3.1. Araştırma Kapsamında Kullanılan Cihazlara İlişkin Genel Bilgiler.....	24
3.1.1. Varian Edge Cihazı	24
3.1.2. GE Discovery RT Bilgisayarlı Tomografi Cihazı	25
3.2. Tedavi Planlarının Karşılaştırmasında Kullanılan Parametreler.....	26

3.3. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR.....	53
8. EKLER.....	59
EK 1. Özgeçmiş	59



ÖZET

Tekli ve Çoklu Beyin Metastazlarının Stereotaktik Radyocerrahisinde Düzlemsel ve Düzlemsel Olmayan Tedavi Planlarının Dozimetrik İncelenmesi

Stereotaktik radyocerrahi (SRS); Beyin metastazı hastaların tedavisinde sık tercih edilen etkili bir radyoterapi tekniğidir. Nispeten hacmi küçük tümörlerin tedavisi için tercih edilir. SRS’de fraksiyon başına yüksek dozlar kullanılmaktadır. Reçete edilen dozun hedef bölgeyi sararak konformalitenin sağlanması ve hedef bölge bitiminde kritik organlardaki keskin doz düşüşünün olması temel amaçlardan biridir. Bunun için hastaya, tedavisinde farklı düzlem ve/veya yönlerden ışın yollanarak keskin doz düşüşü ve iyi bir konformalite elde edilebilir. Bu planlama alanları tek düzlemde olduğunda koplanar, birden fazla düzlemde olduğunda ise noncoplanar tedavi planları olarak isimlendirilmektedir ve radyocerrahi planlama aşama ve seçimlerinden birini oluşturmaktadır. SRS tedavi planlamasında diğer bir basamak tedavi tekniğine karar verme aşamasıdır. Günümüzde yoğun şekilde hacimsel ark (VMAT) teknikleri kullanılmaktadır. SRS tedavileri geçmişten bugüne birçok tedavi cihazı ile yapılır. Bunlardan biri linak tabanlı cihazlardır. Teknolojinin de gelişmesiyle birlikte linak akseleratör üreticisi olan Varian (Varian Medical Systems,Inc.) tarafından geliştirilmiş Hyperarc, VMAT tekniği ile birlikte uygulanan, SRS tedavi planlama yöntemidir. Hyperarc optimizasyonu; VMAT tekniğine ek olarak izomerkezin konumunu, ışın demetlerini, kolimatör açılarını vb. parametreleri otomatik olarak hazırlar ve kritik organ dozlarını ayarlarken, hedef bölgeye yüksek dozun verilmesini sağlar.

Çalışmamızda Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde bulunan tekli ve çoklu beyin metastazına sahip 15 hastanın tedavi planları yapıldı. Tedavi planlaması yapılırken Varian Eclipse ver.15.6 planlama sistemi kullanıldı. Her hastaya Hyperarc, Düzlemsel (Koplanar), Düzlemsel Olmayan (Nonkoplanar) teknikleri ile toplamda 3’er tane plan yapıldı. Oluşturulan her plan için Planlanan Hedef Hacimlerine (PTV) ait doz dağılımı, kritik organların aldığı maksimum doz değerleri, indeks parametreleri ve lezyon sayısının bu plan karşılaştırma parametrelerine nasıl etki ettiği karşılaştırıldı.

Değerlerin istatistiksel karşılaştırılmasında IBM SPSS Version 25 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Sayısal değerler ortanca ve minimum maksimum olarak ifade edilirken, kategorik veriler sayı ve oran şeklinde belirtildi. 3 farklı yöntemden elde edilen değerlerin dozimetrik karşılaştırılmasında Friedman Testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınır 0,05 'in altı olarak kabul edildi. Post-hoc ikili grup analizi için Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı ve anlamlılık sınır değeri 0,016'ın altı olarak kabul edildi.

Alınan verilerin analizi sonrasında; Homojenite İndeks (HI) (HI-hyperarc medyan 0,1424(aralık 0,0457- 0,2364), HI-nonkoplanar medyan 0,1511(aralık 0,0403 - 0,3241), HI koplanar medyan 0,1394(0,0416 - 0,2782) $p=0,627$), Yüksek Doz Saçılımı (HDS-hyperarc medyan 0,8016(aralık 0,2308 - 1,5435) HDS-nonkoplanar medyan 0,8351(aralık 0,3077-1,6087) HDS-koplanar medyan 0,8585(aralık 0,5714 - 1,6304) $p=0,101$), Monitör Ünite (MU) (MU-hyperarc medyan 3334,1467(aralık 2443,60 - 6466,70), MU-nonkoplanar medyan 3812,6467(aralık 2499,20 - 7239,90) MU-koplanar medyan 3468,5800 (aralık 2722,60 - 6757,40) $p=0,282$) değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Gradyan İndeks (GI) medyan 4,3932(aralık 2,5023- 8,3913), Konformalite İndeks (CI) medyan 1,1730(aralık 0,9412- 2,4348) ve Gradient Yarıçap medyan 0,6474(aralık 0,4363 – 0,9658) değerlerine bakıldığında, Hyperarc planlamasının istatistiksel anlamlı olarak en uygun değerlere sahip olduğu görüldü. Hastaların PTV hacminin, doz dağılımı değerlerine bakıldığında; D%2 (medyan 3151,5(aralık 2909,80 – 3629,6) $p= 1.000$), ve D%50 (medyan 2954,2(aralık 2793,2 – 3251,6) $p=0,627$) D%98 (medyan 2667,4(aralık 1600,2 – 2856,8) $p=0,936$) istatistiksel anlamlı olarak farklılık saptanmadı. Organ dozları değerlendirildiğinde, Spinal kord'un maksimum dozu koplanar planında istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken (medyan 78,8333(aralık 1,40 - 452,20), beyin için bakılan V12 dozunun Hyperarc planında daha düşük değere sahip olduğu görüldü (medyan 29,4847(aralık 1,11 - 136,12).

Hasta planları lezyon sayılarına göre değerlendirildiğinde ise 1,2 ve 3 lezyon sayısına ait hastaların planlarında Gradyan İndeks (GI) sırasıyla medyan 4,2276(aralık 2,5023- 8,3919), medyan 3,4975(aralık 2,8352 – 5,1538), medyan 4,2930(aralık 3,1935-5,3125) ve Gradient Yarıçap değerlerinin yine sırasıyla (medyan 0,6992(aralık 0,5745- 0,9138) medyan 0,5291(aralık 0,4363- 0,6492), medyan 0,6978(aralık 0,4717-

0,9658) Hyperarc planlama tekniğinde daha iyi sonuç verdiği görüldü. Bu arada da yine beyin V12 değerinin Hyperarc planlanın da daha düşük olduğu medyan 25,9400(aralık 2,86 – 48,28), medyan 11,3950(aralık 1,11 - 32,97), medyan 51,3280(aralık 9,05- 136,12), Spinal Kord'un maksimum dozunun ise 1 ve 2 lezyon sayılı hastalarda koplanar planlanın da daha düşük değerlerde olduğu görüldü (medyan 12,6250(aralık 5,60 - 18,20), medyan 12,7500(aralık 1,40 - 23,20). 4 lezyonlu hastalar için istatistiksel anlamlı olarak bir sonuç elde edilemedi.

Sonuç olarak; Kritik organ dozlarına bakıldığında 3 planlama sisteminin de birbirine yakın değerlere sahip olduğu ancak genel olarak çevre dokulardaki doz düşüşünün daha keskin olması Hyperarc Planlamasının diğer tekniklere göre üstün olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Beyin Metastazları, Hyperarc, SRS.

ABSTRACT

Dosimetric Investigation of Planar and Non-Planar Treatment Plans in Stereotactic Radiosurgery of Single and Multiple Brain Metastases

Stereotactic radiosurgery (SRS) is an effective radiotherapy technique frequently preferred in the treatment of patients with brain metastases. It is preferred for the treatment of relatively small tumors. High doses per fraction are used in SRS. One of the main purposes is to ensure the conformity of the prescribed dose by wrapping the target area and to have a sharp dose drop in the critical organs at the end of the target area. For this, a sharp dose reduction and good conformity can be achieved by beaming beams from different planes and/or directions in the treatment of the patient. When these planning areas are in one plane, they are called coplanar treatment plans when they are in more than one plane, and they constitute one of the radiosurgical planning stages and selections. Another step in SRS treatment planning is deciding on the treatment technique. Volumetric arc (VMAT) techniques are used extensively today. SRS treatments are performed with many treatment devices from past to present. One of them is linac-based devices. Hyperarc, developed by Varian (Varian Medical Systems, Inc.), a linac accelerator manufacturer, with the development of technology, is an SRS treatment planning method applied together with the VMAT technique. Hyperarc optimization; In addition to the VMAT technique, the position of the isocenter, beamlines, collimator angles, etc. can be calculated. It automatically prepares the parameters and adjusts the critical organ doses, while providing the high dose to the target area.

In our study, treatment plans were made for 15 patients with single and multiple brain metastases in the Radiation Oncology Clinic of Ankara City Hospital. Varian Eclipse ver.15.6 planning system was used while planning the treatment. A total of 3 plans were made for each patient with Hyperarc, Planar (Coplanar) and Non-Planar (Noncoplanar) techniques. For each plan created, the dose distribution of the Planned Target Volumes (PTV), the maximum dose values received by the critical organs, the index parameters and how the number of lesions affected these plan comparison parameters were compared.

IBM SPSS Version 25 (Statistical Package For The Social Sciences) program was used for statistical comparison of the values. While numerical values were expressed as median and minimum maximum, categorical data were expressed as numbers and ratios. Friedman Test was used for dosimetric comparison of the values obtained from 3 different methods. Statistically significant limit was accepted as less than 0.05. Wilcoxon Signed Rank test was used for post-hoc binary group analysis and the cut-off value of significance was accepted as less than 0.016.

After the analysis of the received data; Homogeneity Index (HI) (HI-hyperarc median 0.1424(range 0.0457-0.2364), HI-noncoplanar median 0.1511(range 0.00403-0.3241), HI coplanar median 0.1394(0 .0416 - 0.2782) $p=0.627$), High Dose Scatter (HDS-hyperarc median 0.8016(range 0.2308 - 1.5435) HDS-noncoplanar median 0.8351(range 0.3077-1.6087) HDS-coplanar median 0.8585(range 0.5714 to 1.6304) $p=0.101$), Monitor Unit (MU) (MU-hyperarc median 3334.1467(range 2443.60 to 6466.70), MU-noncoplanar median No significant difference was detected in terms of 3812.6467(range 2499.20 - 7239.90) MU-coplanar median 3468.5800 (range 2722.60 - 6757.40) $p=0.282$) values. Gradient Index (GI) median 4.3932(range 2.5023-8.3913), Conformity Index (CI) median 1.1730(range 0.9412- 2.4348) and Gradient Radius median 0.6474(When the values of the PTV volume of the patients were examined, the dose distribution values of the patients were D2% (median 3151.5(range 2909.80 – 3629.6) $p= 1,000$), and D50% (median 2954.2(range 2793.2 – 3251.6) $p=0.627$) D98 (median 2667.4 (range 1600.2 – 2856.8) $p=0.936$) no statistically significant difference was found. When the organ doses were evaluated, the maximum dose of the spinal cord was statistically significantly lower in the coplanar plane (median 78.8333(range 1.40 - 452.20), the V12 dose for the brain was found to have a lower value in the Hyperarc plan (median 29.4847(range 1.11 - 136.12).

When the patient plans are evaluated according to the lesion numbers, the Gradient Index (GI) (median 4.2276 (range 2.5023 - 8.3919), median 3.4975(range 2.8352 - 5,) in the plans of the patients belonging to the number of lesions 1,2 and 3, median 4.2930(range 3.1935-5.3125) and Gradient Radius values (median 0.6992(range 0.5745- 0.9138) median 0.5291(range 0.4363- 0.6492), median 0.6978(range 0.4717- 0.9658) was found to give better results in the Hyperarc planning technique. Meanwhile, the brain V12 value was also lower in the Hyperarc plane

(median 25.9400(range 2.86 - 48.28), median 11,3950 (range 1.11 - 32.97), median 51,3280 (range 9). .05- 136.12), the maximum dose of Spinal Cord was found to be lower in patients with 1 and 2 lesions (median 12.6250 (range 5.60 - 18.20), median 12.7500(range 1.40 - 23.20) No statistically significant results were obtained for patients with 4 lesions.

In conclusion; Considering the critical organ doses, it was seen that all 3 planning systems had close values, but the drop in dose in the surrounding tissues was sharper, and Hyperarc Planning was superior to other techniques.

Keywords: Brain Metastases, Hyperarc, SRS.



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

3BKRT	Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
AAA	Anizotropik Analitik Algoritması
AC	Alternatif Akım
BED	Biyolojik Etkin Doz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cc	Santimetre Küp (Cubic Centimetre)
cGY	SantiGray
CI	Konformalite İndeks
D%2	İlgili hacmin %2'sinin aldığı doz
D%50	İlgili hacmin %50'sinin aldığı doz
D%98	İlgili hacmin %98'sinin aldığı doz
DC	Doğru Akım
DVH	Doz Volüme Histogramı
FFF	Düzleştirici Filtresiz (Flattening Filter Free)
FOV	Görüntüleme Alanı (Field-Of-View)
GI	Gradyan İndeks
Gy	Gray
HI	Homojenite İndeks
IBM	Uluslararası Bilişim Teknolojisi Şirketi (International Business Machines)
ICRU	Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komitesi (International Commission on Radiation Units and Measurement)
İKB	İntrakranial basınç
kV	Kilovolt
kVp	Peak Kilovolt
mAs	Miliamper Saniye
Max	Maksimum
MLC	Multilif Kolimatör (Çok Yapraklı Kolimatör)
mm	Milimetre
MRG	Manyetik Resonans Görüntülemesi
MU	Monitör Unit
MV	Mega Volt

PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PTV	Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume)
RT	Radyoterapi
RTOG	Radyoterapi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group)
SD	Standart Sapma
SPSS	İstatistik Programı (Statistical Package for the Social Sciences)
SRC	Stereotaktik Radyocerrahi
SRT	Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
TBRT	Tüm Beyin Radyasyon Tedavisi
V₁₂	İlgili hacmin, 12 Gy doz alan yüzdesi
VMAT	Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	3BKRT planlama görüntüsü örneği	11
Şekil 2.2.	YART planlama görüntüsü örneği	12
Şekil 2.3.	Step and Shoot tekniği	14
Şekil 2.4.	Sliding Window tekniği	14
Şekil 2.5.	VMAT planlama görüntüsü örneği	15
Şekil 2.6.	SRS VMAT planlama örneği ve heterojen doz dağılımı	17
Şekil 2.7.	Hastalar için kullanılan sabitleyici maske	17
Şekil 2.8.	LINAC Cihazı	19
Şekil 2.9.	Lineer Hızlandırıcının Şematik Yapısı	20
Şekil 2.10.	Farklı Üreticilere Ait MLC Tasarımları	20
Şekil 2.11.	Varian Hızlandırıcılara Ait MLC Tasarımı	21
Şekil 2.12.	Siemens (Siemens Medical Systems Inc., Concord, PA) Primus lineer hızlandırıcısına ait kolimatör yapısı	21
Şekil 2.13.	X-ışınlarının dedekte edilmesi	22
Şekil 2.14.	BT Cihazı	23
Şekil 3.1.	Varian Edge Cihazı	25
Şekil 3.2.	GE Discovery RT Bilgisayarlı Tomografi Cihazı	26
Şekil 3.3.	Bir Hastaya Ait Eclipse Planlama Sisteminde HYPERARC Planı	31
Şekil 3.4.	Bir Hastaya Ait Eclipse Planlama Sisteminde NONKOPLANAR Planı	32
Şekil 3.5.	Bir Hastaya Ait Eclipse Planlama Sisteminde KOPLANAR Planı	33
Şekil 3.6.	Bir Hastaya Ait Eclipse Planlama Sisteminde Hyperarc – Koplanar - Nonkoplanar Planlarını Birarada Gösteren Dose Volume Histogramı (DVH)	34

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Karnosky Performans Skoru..	6
Tablo 3.1. Tekli ve çoklu beyin metastazı hastaların özellikleri.	29
Tablo 4.1. Tüm hastaların Hyperarc tekniğinde yapılan planlarının HI, GI, CI, Gardyan Yarıçapları, Yüksek Doz Saçılımı, MU değerleri.	37
Tablo 4.2. Tüm hastaların Koplanar tekniğinde yapılan planlarının HI, GI, CI, Gardyan Yarıçapları, Yüksek Doz Saçılımı, MU değerleri.	38
Tablo 4.3. Tüm hastaların Nonkoplanar tekniğinde yapılan planlarının HI, GI, CI, Gardyan Yarıçapları, Yüksek Doz Saçılımı, MU değerleri.	39
Tablo 4.4. Çalışılan Bir Hastaya Ait Kritik Organların Maksimum Doz Değerleri ve Beynin V12 Değeri.	40
Tablo 4.5. Çalışmamızın HI, GI, CI, Gradyan yarıçap, Yüksek doz saçılımı, MU istatistiksel değerleri.	41
Tablo 4.6. Çalışmamızın D%2, D%50, D%98 istatistiksel değerleri.....	43
Tablo 4.7. Çalışmamızın beyinV ₁₂ , spinal kord' un istatistiksel değerleri.	44
Tablo 4.8. Çalışmamızın hasta lezyon sayısına göre anlamlı olan parametrelerin istatistiksel değerleri.	45
Tablo 4.9. Çalışmamızın hasta lezyon sayısına göre anlamlı olan beyin V ₁₂ , ve spinal kord' un istatistiksel değerleri.	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metastatik beyin tümörleri günümüzde en çok görülen beyin tümörleri arasında yer almaktadır. Öyle ki her yıl tanı alan lezyonlar arasındaki toplam oranı bütün beyin tümörlerinden oldukça fazladır. Çünkü bazı primer kanserler belli organlara metastaz yapma eğilimindedir. Hatta bazı durumlarda metastaz o kadar hızlı gerçekleşir ki hastaya tam teşhisi konulmadan beyin metastazı tanısı konulabilir.¹

Beyin metastazı tanısı alan hastalara yönelik olarak gerçekleştirilen tedavi planlamaları için farklı faktörler ele alınarak değerlendirmeler yapılır. Hastanın genel durumuna, tümörün bulunduğu bölgeye, büyüklüğüne ya da tekli/çoklu olma durumlarına göre tedavi süreci planlanmaktadır.² Beyin metastazlarına ilişkin uygulanan tedavi yöntemleri cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve Stereotaktik radyo cerrahidir (SRC).

Tedavi yöntemleri arasında yer alan radyoterapi, iyonizen radyasyonun hastalıkların tedavisinde kullanılmasına denilmektedir.³ Radyoterapi alanında yapılan çalışmaların çoğalmasıyla birlikte tıp alanında yaşanan gelişmeler sürekli olarak yeni buluşların ortaya çıkmasına katkı sağlamıştır. Radyoterapinin en temel amacı tümör hücrelerinin iyonize radyasyonla ortadan kaldırılmasını sağlarken çevre dokuları olabildiğince korumaya çalışmaktır.⁴ Hastalara yönelik uygulanan radyoterapi uygulamalarının farklı doz ve süreleri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra farklı uygulamalarda mevcuttur. Bu nedenle hastaya uygulanacak radyoterapi tekniklerinin doğru şekilde planlanması gerekmektedir. Üç boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT), Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART), Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (VMAT), Stereotaktik Radyocerrahi (SRC) olarak farklı radyoterapi teknikleri bulunmaktadır. Beyin metastazı tedavisi, kritik organların çokluğu (lensler, kiazma vb.) ve birbirlerine yakınlığı nedeniyle oldukça güçtür.

Teknolojinin ilerlemesinin sonucu olarak, hastaya ait planlamalarda birden fazla tedavi planlama tekniği kullanılabilir. Yani bir hastanın planı birden fazla tedavi planlama tekniği kullanılarak yapılabilir. Ancak hastanın doğru tedavi edilebilmesi için yapılan plan tekniğinin uygunluğu çok önemlidir.

Bu çalışmada da Hyperarc, Koplanar, Nonkoplanar ile yapılan tekli ve çoklu beyin metastazına sahip 15 hastanın planları karşılaştırıldı. Planlama sonucunda elde edilen verilerden, PTV hacminin D%2, D%50, D%98 değerleri ve Doz -Volüm Histogramından elde edilen kritik organ maksimum dozlarına bakılarak üç farklı teknikte yapılmış olan planların birbirine göre avantajları belirlenmeye çalışıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Metastazları

Literatür de yer alan metastaz kelimesi köken olarak Yunancadır. Sözlük anlamı olarak herhangi bir hastalıkla doğrudan ilişkili olmayan hastalığın başka bir organa yayılması anlamına gelmektedir. Metastaz genel olarak malgin tümörlerin en yaygın özelliği olarak bilinmektedir. Bu nedenle metastatik beyin tümörleri daha çok beyin dışında meydana gelen kanserli hücrenin beyin bölgesinde yayılması sonucunda ortaya çıkmaktadır.⁵

Farklı bölgelerden gelerek beyne yerleşen kanser hücreleri farklı miktarlarda tümör oluşturabilmektedir. Bu da tek ya da çoklu beyin metastazlarının ortaya çıkmasına neden olur. Malgin beyin tümörleri sinir sistemleri dışında kalan organlara yayılımı çok nadirdir. Ancak beyin herhangi bir bölgede bulunan tümör büyüme bölgesinden farklı olarak sistematik kanserlerin yayılım gösterdiği bölgeler arasında yer almaktadır.⁶ Buradan da anlaşılacağı üzere beyin bölgesinde metastazın görülme oranı oldukça fazladır.

Farklı nedenlerden kaynaklı olarak kansere yakalanan hastaların %35'inde beyin metastazı görülebilmektedir. D'Ambrosio and Agazzi (2007)⁷ beyin metastazı belirtilerini;

- Tekrarlayan baş ağrısı,
- Bulantı,
- Kusma,
- Uyuşukluk,
- Hafıza sorunları,
- Baş dönmesi,
- Duyu kaybı,
- Felç,
- Nöbet,
- Konuşma sorunları olarak sıralamıştır.

Yukarıda yer alan klinik belirtilere ek olarak bazı hastalarda bu belirtilerin hiçbir ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle kanser öyküsü bulunmayan hastaların yaklaşık %15’inde başlangıç düzeyinde semptomların görülmesinde beyin metastazları sorumludur.⁷

Metastaz, kanserden kaynaklı ölümlerin görülmesinde en önde gelen nedenler arasında gösterilmektedir. Metastatik kitlelerin yıllık rastlanma sıklığı primer intrakranial kitlelerin sıklığından 10 kat daha fazladır. Hastalarda görülen beyin metastazlarında daha çok akciğer (%40-50) ve meme (%10-20) kanserleri etkilidir. Bunların dışında Malgin melanom kaynaklı beyin metastazları da görülebilmektedir. Bunların arasında da klinik takipte %50, otopsi ile %80-90 oranında en sık beyne metastaz yapan malign melanomdur. Malign melanomun beyne metastaz yapması kötü bir prognostik faktördür ve beş yıllık sağ kalım oranını %10’un altına düşürmektedir. Meme kanseri en sık rastlanan ikinci kanser tipidir. Klinik açıdan meme kanseri beyne %78 oranında multipl, %14 oranında tek ve %8 oranında leptomeningeal metastaz yapar. Beyin metastazının en sık kaynağı ise akciğer kanseridir. Tüm akciğer kanserinin %20 ’sini oluşturan küçük hücreli karsinom ise akciğer kaynaklı beyin metastazların %50’sini oluşturur ve ortalama sağ kalım süresinin 4-5 aya düşmesine neden olur.⁸

Kanserli hastalarda meydana gelen beyin metastazları arasında en sık tümör çeşiti intrakranial tümörlerdir. Bu tümör kanser öyküsü bulunan hastaların yaklaşık %20 ila %40’ında gözlemlenebilmektedir. Ayrıca bu hastaların yaklaşık %75’inde çoklu metastaz görülebilmektedir. Hastalarda ortaya çıkan beyin tümörleri daha çok hangi bölgede bulunduğuna göre farklı belirtiler gösterebilmektedir. Yukarıda belirtilen klinik bulgular beyin metastazlarının önemli belirtileridir.^{9,10}

Kanser öyküsü bulunan hastalarda beyin tümörleri daha çok çoğuldur. Ancak tek tümör olduğu durumlarla da karşılaşılabilir. Tek metastaz beyinde tek bir lezyon görülmesi anlamına gelir. Ancak soliter metastaz denildiğinde sistemik kanserinin tek metastazının beyinde olduğu ifade edilmiş olur. Kolon, meme ve böbrek tümörleri genellikle tek metastaz yapmalarına karşın, akciğer ve melanoma genellikle çoklu metastaz yaparlar.¹¹

2.2. Beyin Metastazlarında Tedavi Yöntemleri

Beyin metastazı tanısı alan hastalara yönelik olarak gerçekleştirilen tedavi planlamaları için farklı faktörler ele alınarak değerlendirmeler yapılır. Bu nedenle hastanın yaşına, genel durumuna, karnofsky skoruna, nörolojik muayenesine, tümörün bulunduğu bölgeye, büyüklüğüne ya da tekli/çoklu olma durumlarına göre tedavi süreci planlanmaktadır. Hastalara öncelikli olarak kortikosteroid ilaç tedavisi uygulanmaktadır.

Beyin metastazlarına ilişkin günümüzde uygulanan tedavi yöntemleri şu şekilde;

- Kortikosteroidler,
- Cerrahi,
- Radyoterapi,
- Kemoterapi olarak sırlanmaktadır.

Yukarıda belirtilen tedavi türleri eş zamanlı olarak tercih edilebilmektedir. Ancak hastalara hangi tedavi uygulanırsa uygulansın hastalarda prognoz kötü düşünülmektedir. Bu nedenle tedavi edilemeyen hastalarda ortalama yaşam süresi 1 aydır. Bunun yanı sıra metastaz sayısı arttıkça hastaların prognozu da kötüleşmektedir. Akciğer kanseri bulunan hastaların akciğerdeki tümörü tedavi edilemeyecek durumdaysa hastaya uygulanan beyin metastazı tedavisinin temel amacı; hem metastazı kontrol altına almak hem de hastanın nörolojik bir nedenden kaynaklı ölmesini engellemektir.¹²

Metastatik beyin tümörlü hastalarda nörolojik tablo, genel sağlık durumunu gösteren karnofsky skor tablosu Tablo 2.1’de gösterilmiştir. Karnofsky skoru beyin tümörünün yeri, boyutu ve hangi tedavi yönteminin uygulanacağını belirlenmesi aşamasında oldukça önemlidir.¹³

Tablo 2.1. Karnosky Performans Skoru.

<i>PUAN</i>	<i>DURUMU</i>
100	Normal; şikayet yok; hastalığa kanıt yok
90	Normal aktivitelerini yapabiliyor, hastalığa ait minör semptomlar ve bulgular
80	Efor harcayarak normal aktivite; hastalığa ait bazı semptom ve bulgular
70	Kendi işini görebilir; normal aktivite ya da aktif çalışma yapamaz
60	Nadiren yardıma ihtiyaç duyar, ancak kendi ihtiyaçlarının çoğunu halleder
50	Önemli derecede yardıma ihtiyaç duyar ve sık tıbbi yardım
40	Sakattır; özel bakım ve yardıma muhtaçtır
30	Ciddi sakattır; ölüm çok yakın olmasa da hastaneye yatış gerekebilir
20	Çok hasta; hastaneye yatış gereklidir; aktif destek tedavisi gereklidir
10	Ölüm çok yakın; ölümcül olay hızla yaklaşmaktadır
0	Ölü

Çalışmanın bu bölümünde beyin metastazlarında uygulanan tedavi yöntemlerine ilişkin genel bilgilere yer verilmiştir.

2.2.1. Medikal Tedavi

Beyin metastazı tanısından sonra yapılacak olan ilk tedavi yöntemi olan medikal tedavi ile birlikte öncelikli olarak kortikosteroid tedavisi uygulanmaktadır. Bu tedavi sonrasında öncelikli olarak peritümöral ödeme bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar 48 saat içerisinde gerilemeye başlar. Bunun yanı sıra tedavi sürecinde ortaya çıkacak yan etkilerden korunmak için hastaya koruyucu tedavilerde uygulanmaktadır. Sadece steroid tedaviyle birlikte hastaların yaşam sürelerinin 2 katına çıkartılması hedeflenmektedir.¹⁴ Steroid tedavi sürecinde hastalarda epilektik nöbet riskine karşı antiepilektik ilaç tedavisinin uygulanması unutulmamalıdır.

Bunun yanı sıra bütün hastalara tanı koyulduktan hemen sonra özellikle ödeme bağlı semptom gelişen hastalarda kortikosteroid tedavisinin uygulanması oldukça önemlidir. Bu sayede ödeme bağlı ortaya çıkan semptomlar en aza indirgenmeye çalışılır. Hastada görülen semptomlar kontrol altına alındıktan sonra etkili olacak şekilde en düşük doza geçiş yapılmalıdır. Bunun yanı sıra hastaya ilacın yan etkilerinden korunmak için koruyucu tedavi yöntemlerinin de uygulanması gerekir.¹⁵

2.2.2. Cerrahi

Metastatik beyin tümörlerinde uygulanan bir başka tedavi yöntemi de cerrahi yöntemdir. Tedavide bu yöntemin tercih edilmesinin en temel amacı tümörün total olarak çıkartılması ve intrakranial basınç (İKB) azaltmak olarak ifade edilebilir. Bunun yanı sıra cerrahi yöntemle birlikte histopatolojik tanı almasını sağlamaktadır. Cerrahi yöntemle birlikte hastanın nörolojik semptomlarının giderilmesi hedeflenmektedir. Bu nedenle özellikle tümörün bulunduğu bölge, tümör sayısı ve hastanın genel durumu cerrahi yöntemin uygulanabilmesi için önemli faktörler arasında gösterilmektedir. Çünkü derin yerleşimli elagan bölgelerde bulunan tümörlerde cerrahi yöntem çok tercih edilemez. Genel olarak cerrahi yöntemin tercih edilme durumunda Karnofsky Performans Skorunun 70'den fazla olması beklenmektedir.¹⁶

Beyin metastazlarına yönelik olarak uygulanan cerrahi tedavi sonrasında intrakranial metastazlı hastaların yaklaşık %31-48 oranında tümör yeniden görülebilmektedir. Bu durum tıpta rekürrens olarak ifade edilmektedir. Gerçekleşen rekürrenslere cerrahi bölgede olabileceği gibi cerrahi bölgenin loj kısmında da olabilmektedir.¹⁷ Bu nedenle cerrahi yöntemlerin kesin ve etkili olduğu doğrudan söylenemez.

Hastalığın yeniden nüks ettiği durumlarda Karnofsky Performans Skorunun 70'in üzerinde olması hasta için yeniden cerrahi tedavi uygulanabileceğine işaret eder. Ancak ilk cerrahi müdahaleden en az 4 ay geçmiş olması ve sistematik hastalığın kontrol altına alınması gerekir. Cerrahi tedavi yöntemlerinde %4-40 oranında mortalite oranı bulunmaktadır.¹⁷ Bu nedenle günümüzde uygulanan bazı radyolojik görüntüleme bulguları ile birlikte cerrahi yöntemler daha güvenilir hale gelmiş ve daha az komplikasyonun görülmesine olanak sağlamıştır.

Cerrahi yöntemde lezyonun bulunduğu bölge ve hastanın genel durumu süreç açısından oldukça önemlidir. İntrakranial basıncında görülen yükselme ve bası riski cerrahi tedaviyi diğer tedavi türlerinden daha çok ön plana çıkartmaktadır. Bu nedenle cerrahi tedavi beyin metastazlarındaki toplam sağ kalım ve iyileştirme ile ilişkilendirilen önemli bir yöntem olarak bilinmektedir.¹⁸

2.2.3. Kemoterapi

Beyin metastazlarında bir diğer yöntem olarak tercih edilen kemoterapinin tek başına etkili olmadığı tıp literatüründe halen tartışılmaktadır. Bu nedenle kemoterapi verilen hastalarda ek tedavi yöntemlerinin de uygulanmış olması hastanın sağ kalımı için oldukça önemlidir. Akciğer kanseri kaynaklı beyin metastazları kemosensitiftir.

Günümüzde cerrahi ve radyoterapi yöntemlerinin uygulandığı kanser hastalarının ölmesindeki en önemli nedenlerin başında primer odak dokuda bulunan tümörün ilerlemesidir. Bu nedenle özellikle primer tümörün kemoterapi ile kontrol altına alınması gerekmektedir. Akciğer kanseri bulunan hastalara yönelik olarak yapılan bir çalışmada tüm beyin radyoterapisi (TBRT) ile TBRT-kemoterapinin etkililiği araştırılmış ve sonuç olarak ek olarak verilen kemoterapinin hastaya olumlu yönde etkilediği ancak sağ kalım süreleri üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir.¹⁹

2.2.4. Radyoterapi

Radoterapi uzun yıllardır kanser tedavi yöntemi olarak kullanılır. Hedef bölgeye (tümörlü bölge) doğrudan ya da dolaylı yollarla uygulanan önemli bir tedavi yöntemidir. Radyoterapideki amaç iyonizen radyasyonu kullanarak hedef bölgeye maksimum dozu verirken, etraftaki sağlıklı doku ve organları mümkün olduğunca korumaktır.³

Radyoterapi tekniklerinin temeli tıp açısından ele alındığında tarihsel süreç içerisinde farklı buluşlarla desteklendiği söylenebilir. Bir asır öncesinde Wilhelm Conrad Röntgen yaptığı çalışmalar tıp dünyasında kendisinden sıkça söz ettirecek bir buluşa imza atarak X-ışınını bulmuş ve sonrasında Röntgen ışınları olarak atfedilmesine olanak sağlamıştır. Bu nedenle X-ışınlarının bulunması tıp dünyasında radyoterapinin ilk basamağı olarak değerlendirilmektedir. Radyoterapi alanı için bir diğer önemli buluş ise 1986 yılında Antoine Henri Becquerel uranium tuzları üzerinde yapmış olduğu çalışma olarak bilinmektedir. Bu çalışma sonucunda doğal radyoaktivite keşfedildi. Bu alandaki en önemli buluşlardan üçüncüsü ise Marie Curie tarafından 1898 yılında Polonium ve Radium'un bulunması olarak ifade edilebilir. Bu üç önemli buluş sonrasında yapılan çalışmalar radyoterapi tekniğinin gelişimi için

önemli bir basamak olarak görülmüş ve sonrasında 1897 yılında uranyumdan çıkan alfa ve beta ışınlarının keşfi, 1898 yılında Radyumdan çıkan ışınların X-ışınları ile benzer özellikte foton ışınları olması radyoterapinin giderek gelişmesine olanak sağlamıştır.²⁰

Radyoterapi alanında yapılan çalışmaların çoğalmasıyla birlikte tıp alanında yaşanan gelişmeler sürekli olarak yeni buluşların ortaya çıkmasına katkı sağlamıştır. Savaş döneminde insanların vücutlarında bulunan yabancı maddelerin araştırılması Röntgen ışınlarının önem kazanmasına katkı sağlamıştır. Bu nedenle X-ışınlarının diagnostik uygulama alanı zaman içerisinde farklı boyutlara ulaşarak yeni bir boyut kazanmıştır. Özellikle insan vücudunun çeşitli yerlerinde var olan yabancı maddelerin keşfi sürecin daha da ileriye gitmesine olanak sağlayarak görüntüleme cihazlarının keşfine olanak sağlamıştır. Görüntüleme alanında etkin bir şekilde kullanılan ışınların zaman içerisinde biyolojik etkilerinin olabileceği düşünülmüştür. İlk olarak fiziksel özellikleri saptamak amacıyla kullanılan X-ışınları zamanla yürütülen deneysel araştırmalar sonucunda biyolojik etkilerinin de olabileceği tespit edilmiştir. Bu ışınların insan vücudunda eritem (kan toplanması), kuruluk ve ıslaklık gibi farklı reaksiyonlar vermesi ışınların tahrip edici yönünü ortaya koymuştur. 1896 yılında bir tüp üreticisi iki hasta üzerinde tedavi amaçlı bu ışınları kullandığını iddia etmiş ve birçok klinisyen X-ışınlarını ve radyumu dermatoloji alanında kullanmaya başlamıştır. Çalışmalar doğrultusunda elde edilen biyolojik etkiler zaman içerisinde onkoloji alanında gelişim göstererek Radyobiyoloji alanında farklı araştırmaların yapılmasına katkı sağlamıştır. Özellikle kanserli hücrelerin tedavisinde kullanılan bu ışınlar hücresel ve moleküler düzeyde ilk örnekler olarak bilinmektedir.²¹ Zamanla birlikte gelişen teknoloji ve sağlık alanında yaşanan dönüşümler daha da hız kazanarak radyoterapinin tedavi amaçlı kullanılmasına olanak sağlamıştır.

Kanserli hastalara yönelik uygulanan radyoterapi uygulamalarının farklı doz ve süreleri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra farklı uygulamalarda mevcuttur. Bu nedenle hastaya uygulanacak radyoterapi tekniklerinin doğru şekilde planlanması gerekmektedir.

2.3. Radyoterapi Tedavi Planlama Teknikleri

Çalışmanın bu kısmında araştırma kapsamında ele alınan farklı radyoterapi tekniklerine ilişkin genel bilgilere yer verilmiştir. Bunlar;

1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)
2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)
3. Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (VMAT)
4. Stereotaktik Radyocerrahi ve Radyoterapi (SRC/SRT)

2.3.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

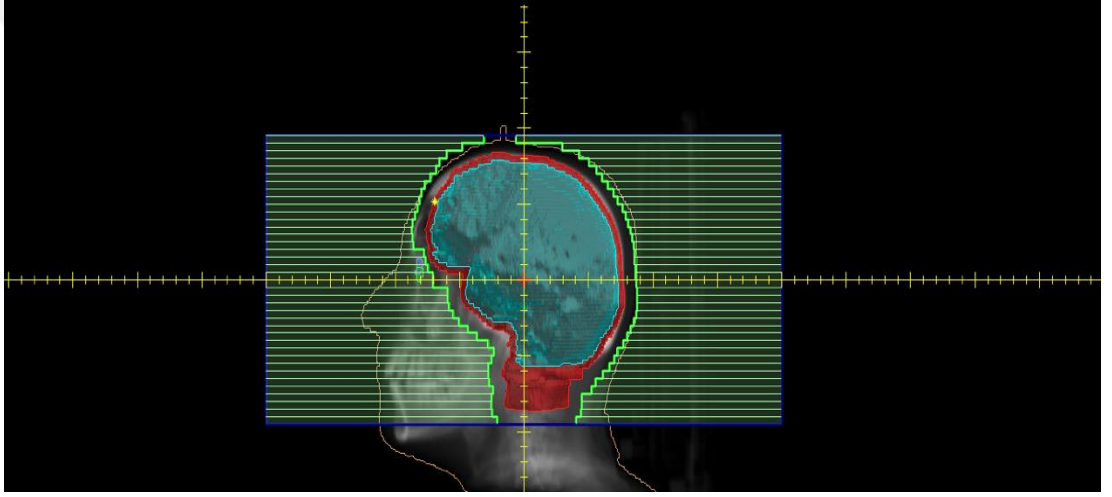
Bilgisayarlı tomografi ile hastanın önerilen ve uygun tedavi pozisyonunda yatırılarak çekilen görüntülerine göre yapılır. Bölgeye verilecek doz, o bölgenin etrafında bulunan normal dokuların tolerans edilebilir dozları ile sınırlanır. Bu radyoterapi tekniğinin en önemli özelliklerinden birisi de hedef bölgenin etrafındaki ani doz düşüşleridir. Böylece normal dokuların etkilenmesi en aza indirilir. Üç boyutlu konformal radyoterapi tekniği biyolojik ve fiziksel temeller içerir.

Konformal tedavi teknikleri; 1950 ve 1960 yıllarında Japonya’da Takahaski .²², Amerika Birleşik Devletleri’nde Proimos²³ ve Trump, Wright ve ark.²⁴ ve Büyük Britanya’da Green ve ark.²⁵ tarafından çalışmalar başlatılmıştır. Üç boyutlu yaklaşımı (3D) ilk olarak yapanlar Sterling ve ark.²⁶ olarak bilinir. Rhode Island Hospital / Brown University’si görüntüyü simüle eden tedavi planlama sistemi oluşturmak için adım attılar.²⁷ 1980 yıllarda ise başka akademik gruplar çeşitli özellikleri olan 3D tedavi planlama sistemleri geliştirdiler.²⁸ 1990’lu yıllarda ise üç boyutlu tedavi planlama sistemlerinin (3B-TPS) geliştirilmesi ile birlikte, 3D planlama ve KRT (Konformal Radyoterapi Tekniği) uluslararası uygulama standardı olarak kabul edildi.²⁹

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme teknolojileri hastanın anatomisinin üç boyutlu görüntüsü sağlamaktadır. Böyle gelişmiş teknolojiler tümörleri ve etrafındaki normal dokuları daha iyi belirlemeleri sağlamıştır.^{30,31} buna ek olarak tedavi cihazlarındaki gelişmeler devam etmiş ve ışın yoğunluk ayarlaması yapabilen çok yapraklı komilatör sistemleri (MLC) standart bir özellik haline gelmiştir. Ayrıca hastaların tedavi sırasında üç boyutlu görüntülerini alabilmek için tedavi cihazlarına

entegre olan volümetrik görüntüleme sistemi (CBCT) geliştirilmiştir.^{31,32} Hedef bölgeyi kapsamak için şekillendirilmiş tedavi alanları kullanılır. Bazen doz dağılımının konformitesini arttırmak için kama filtreler, bloklar ya da bolus gibi ışın düzenleyiciler kullanılır.

3BKRT için kullanılan ileri planlama (Forward Planning) tekniği, ışın alanlarını yapan küçük alan parçalarını en uygun şekilde oluşturarak iyi bir konformiteyi sağlayan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) olarak anılan ters planlama (Inverse Planning) tekniğinin gelişmesinde katkı sağlamıştır.³³ YART doz dağılımları kompleks şekle sahip tedavi alanlarında hedef bölgeyi daha iyi sararak çevre dokuları daha iyi koruyabilir.



Şekil 2.1. 3BKRT planlama görüntüsü örneği

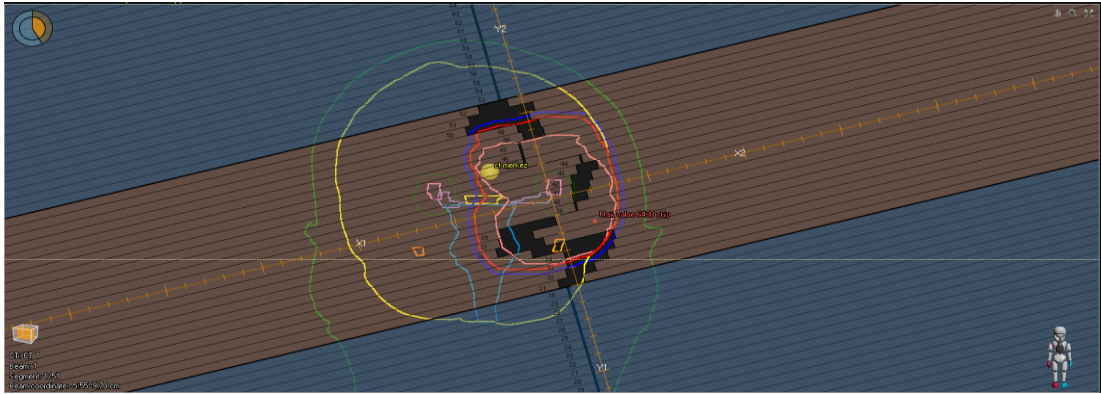
İki boyutlu ya da 3BKRT tekniklerine göre YART tekniğinde daha iyi konformite sonuçları göz önünde bulundurularak, geometrik şekil belirsizliklerine karşı daha hassas ve ileri görüntüleme tekniklerine sahip tedavi cihazlarının gelişmesine teşvik etmiştir.^{31,34}

Yani 3BKRT tekniği içinde bulunduğumuz dönem itibariyle gelişmiş çoğu tedavi tekniğinin temelini oluşturmaktadır. Öyle ki YART ve SRC gibi gelişmiş teknikler olmasına rağmen halen 3BKRT kullanılan tedavi teknikleri arasında yer almaktadır.

2.3.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)

Hedef bölgeye uygulanan doz ile dozun hedef bölgeye uyum sağlayabilmesi için, ışın yoğunluğu tedavi boyunca değiştirilerek farklı yoğunluklarda çok sayıda alanlar kullanılır. İnverse tedavi planlama tekniğinde doz dağılımının ideal olması için optimizasyon kriterleri kullanılır. Böylece hedef bölgeye daha homojen doz verilerek etraftaki kritik organların minimum doz alması sağlanır.

1980'li yıllarda hedef bölgeyi belirlemek için anatomi bilgi ve radyo grafik görüntüler kullanılırdı. Sonrasında 2D'li tedavi planları yapılırdı. Teknolojideki gelişmelerle 1990'lı yıllarda hedef bölge daha güvenilir olan 3D değerlendirilmeye başlanmıştır. 2D ve 3D tedavi tekniklerinde homojen yoğunluklu ışınlar kullanılır. Yoğunluğu değiştirme işlemlerinde ise kama filtreler (wedge) ve kompensatörler kullanılır.^{35,36,37} Fakat istenilen doz yoğunlukları bu yöntemlerle yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle 1985 yılında Brahne ve ark. ışın yoğunluklarını hedef bölgeye daha uyumlu olabilmesi için yüksek doz hacimlerini şekillendirmede Multi Lif Kolimatör (MLC) kullanılabileceğini söylemiştir.³⁸ MLC'ler; tedavi alanı içindeki ışın yoğunluklarını ayarlayabilen, moterize özelliği ile alanı şekillendiren yetenekleriyle ve tedavi planlama sistemindeki optimizasyon algoritmalarını inhomojen olarak hesap yapabilmesiyle YART ortaya çıkmıştır.^{35,36}



Şekil 2.2. YART planlama görüntüsü örneği

YART'da, tedavi planlama sisteminde kullanılan optimizasyon ile, MLC hareketleriyle doz yoğunlukları farklı alanlarda daha küçük birçok ışık demetleri oluşturulur. Buda tümörü daha iyi saran planların elde edilmesini sağlar. Çünkü her demetin yoğunluğu tek tek ayarlanır (inhomojen doz).^{37,39} YART ile 3BKRT

karşılaştırıldığında en belirgin fark YART’da ışıın yoğunluklarının ayarlanması nedeniyle prostat, baş-boyun gibi konkav tümörleri daha iyi sarabilen ve çevre dokularda keskin doz düşüşünün olmasıdır.^{39,40}

Sonuç olarak YART’ın karmaşık bir tedavi tekniği olması sebebiyle tedavinin etkinliği ve doğruluğu önemlidir.

YART Teknikleri

Sabit Gantri Açılı YART Teknikleri

a- Kompansatör;

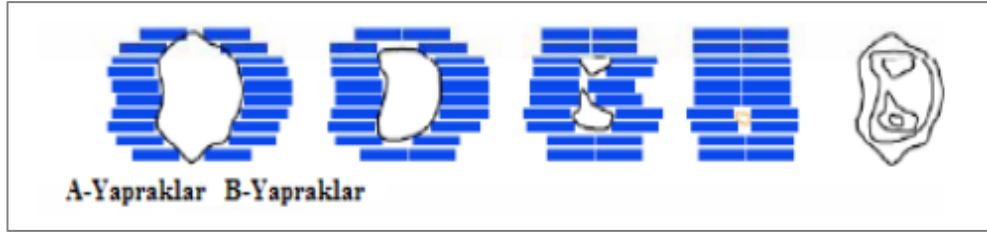
Kompansatörler; yoğunluk modülasyon şekillerini elde edebilmek için kullanılır. Değişken şekillerde ve kalınlıkta kurşun malzemesinden yapılır. Günümüzde gelişen teknoloji ile kompansatör teknikeri de gelişmiştir. Fakat yapımının zaman olarak uzun sürmesi, tedavi sırasında gantri açılarında filtre değişikliği ve karmaşık hedef tümörlere uygun olamaması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir.

b- Konvansiyel MLC Tekniği;

Günümüzdeki lineer aksilatör tedavi cihazlarında optimizasyon kontrollü MLC kullanılarak uygulanan YART teknikleri iki farklı şekildedir.

Statik YART Tekniği (Segmental Çok Yapraklı Kolimatör MLC)

Doz dağılımının düzgün olabilmesi için, tedavi alanlarının her biri alt segmentlere (alanlara) bölünür. Bu alt alanların MU ve ağırlıklarını değiştirerek MLC şekilleri oluşturulur.⁴¹ Alanlar arası değişiklikte doz kesilir.^{37,40,42} Bu metoda Step and Shoot tekniği de denilmektedir.



Şekil 2.3. Step and Shoot tekniği ⁴¹

Dinamik Çok Yapraklı Kolimatör MLC Tekniği (Sliding Window)

Doz dağılımı, bilgisayar kontrollü MLC'lerin hareketleri ile oluşur. Oluşan sabit gantri açılarındaki alt segment bulunmaz. Yapraklar, karşılıklı yönlerde farklı hızlarda hareket eder. Yapraklar arası boşluktan farklı alanlara değişken yoğunluğun iletilmesi sağlanır.^{37,41}



Şekil 2.4. Sliding Window tekniği⁴¹

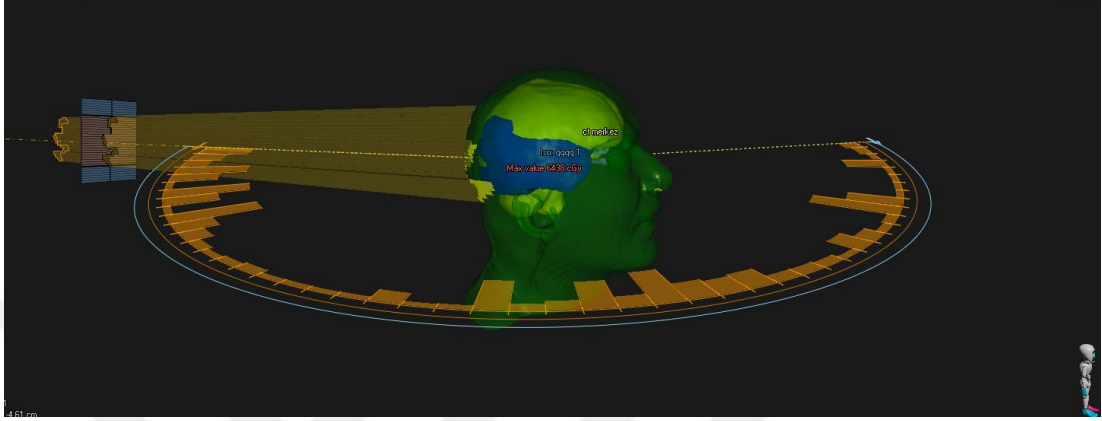
Ark Tabanlı YART Teknikleri

Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte YART'ın bazı özelliklerini ele alarak ortaya çıkmıştır. Hedef bölgenin tüm açılardan tedavi edilmesini sağlar.

2.3.3. Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavi (VMAT)

Bu teknik günümüzde yeni geliştirilen en önemli radyoterapi teknikleri arasında yer almaktadır. MLC sistemlerinin gelişmesi aynı zamanda VMAT tekniğinin ortaya çıkmasında etkili olmuştur. MLC sistemlerinin gelişmesiyle birlikte hedef dokular üzerinde daha yüksek dozlarda çalışmak mümkün olmuş ve MLC'lerin tümörlü bölgede hareket edebilmesi sonucunda her pikselde farklı doz uygunlukları kullanılabilir hale gelmiştir. Böylece hedef organa ulaşma konusunda daha çok başarı elde edilmeye başlamıştır. VMAT tekniğiyle birlikte farklı yoğunluk alanları oluşturulabilmekte ve sürekli olarak hedefe radyasyon verme ilkesi doğrultusunda

alışmalar sürdürölmektedir. Bu özellik VMAT tekniğini diğeri YART tekniklerinden ayıran en önemli özelliktir. VMAT tekniğinin bunu başarabilmesinde üç değışken etkin rol üstlenmektedir. Bunlar; MLC pozisyonu, doz hızı ve gantri hızıdır. Bu değışkenler tedavi sürecinde sürekli değışerek diğeri tekniklere nazaran tedavi süresinin kısalmasına katkı sağlamaktadır.⁴³



Şekil 2.5. VMAT planlama görüntüsü örneğı

2.3.4. Stereotaktik Radyocerrahi ve Radyoterapi (SRC/SRT)

Metastatik ve lokalize primer tümörlerin tedavisinde kullanılan etkili bir tekniktir. Günümüzde teknoloji atılımlarından faydalanılarak oldukça yaygın kullanılır. Vücudun birçok bölgesinde kullanımına uygundur. Daha çok küçük hacimli tümörlerde, hedef bölgede doz dağılımının heterojen olması, hedef bölge dışında keskin doz düşüşlerinin olması tedavinin hassas ve doğru şekilde uygulanmasının önemini arttırmaktadır.

Bu tekniğin temel amacı, hedeflenen bölgede radyasyon ile cerrahi etki yaratmasıdır. Konvansiyonel tedavilere göre yüksek fraksiyon dozu ile tek seferde tedavi edebilmesine stereotaktik radyocerrahi (SRC) denir.^{44,45}

Yüksek konformalite ile tümörün tamamını sararak hedef bölgenin bitiminde doz düşüşü ile çevre dokuları korumaktadır. Yüksek radyasyon dozu ve kısa tedavi süresi ile yüksek biyolojik efektif dozlara (BED) çıkılabilir.⁴⁶

Bu bahsettiğimiz temel özelliklerden vazgeçmeden fraksiyone uygulamasına stereotaktik radyoterapi (SRT) denilir.⁴⁷

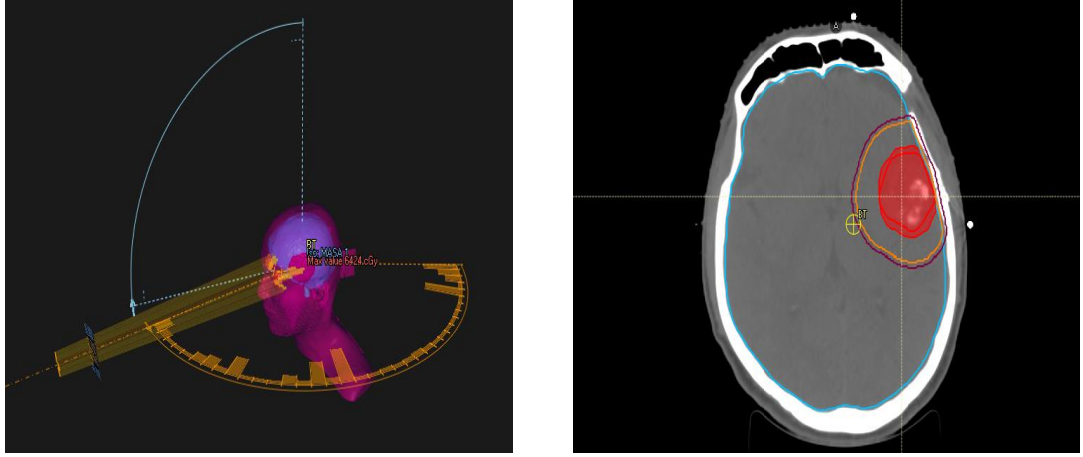
SRT tedavilerinde hedef bölge içi kritik organ varlığında dozun homojen dağılımı önem taşımaktadır. SRT, hem intrakranyal (kafa içi) hem extrakranyal olarak uygulanabilmektedir.

SRT' yi diğer tekniklerden ayıran en belirgin fark ise yüksek biyolojik etkin doz (BED) ile az sayıda fraksiyonda yüksek dozların verilmesidir. Verilen yüksek dozların hedefe uyumu, hedeften sonra doz yoğunluğunun hızla azalması ve konformalite indeksi (CI) normal doku yan etkisini en aza indirmek için önemli bir kriter olarak gösterilmektedir.³⁷

Kanser tedavilerinin planlanmasında kullanılan ışın düzlemi ve sayısındaki artış, yarı gölge (penumbra) için ışın kenarlarının olmaması ve küçük olması, homojen olmayan doz dağılımları SRT'yi geleneksel radyasyon tedavisinden ayıran başka en önemli özelliklerden birisidir.⁴⁸

1908 yılında Sir Victor Horsley ve arkadaşı Robert C. Tarafından stereotaktik aletin fikri ortaya atılmıştır. Bu teknik 1951 yılında ise Lars Leksell tarafından radyasyon onkolojisi ile bulunmuştur.⁴⁴ Küçük alanlarda ışın özellikleri ve derin doz değişimi ile tedavinin başarısının artabileceğini görmüştür.⁴⁹ Bu teknik için Gammaknife cihazı icat edilmiştir. Bu cihazdan önce de Linak tabanlı cihazlarla SRC'li çalışmalar yapılmış ancak başarılı olunamamıştır.^{50,51} Daha sonraki yıllarda Linak tabanlı SRC çalışması ayrı ayrı Buenos Aires ve Vicenza'dan olmuştur.^{52,53} Zaman içinde Gammaknife ve Linak tabanlı cihazlar SRC tedavilerinde etkin olduğu herkes tarafından kabul görmüştür.⁴⁷

Fraksiyon başına yüksek dozların verilmesi sebebiyle, diğer tedavi tekniklerine göre çok daha önemlidir. Diğer tedavilerden başka bir farkı da burada verilen marjlar diğerlerine oranla oldukça düşüktür. Hedef bölge için heterojenite tercih edilmektedir. Konvansiyonel tedavilerde genelde heterojenite önemsenmemektedir. Ayrıca konvansiyonel tedavilere göre yüksek BED değerlerine ulaşılır.



Şekil 2.6. SRS VMAT planlama örneği ve heterojen doz dağılımı

SRC ve SRT tedavilerinde kullanılan sabitleme sistemleri (invazif çerçeve, thermoplastik maske, vakum yatak) önemi oldukça fazladır.



Şekil 2.7. Hastalar için kullanılan sabitleyici maske

Son yıllarda radyoterapi tedavilerinde 3BKRT nadiren kullanılmakta olup daha çok YART ve VMAT teknikleri kullanılmaktadır.⁵⁴ Radyocerrahi planlamalarda hedef bölge sonrası keskin doz düşüşünü sağlayan, ışın demetleri koplanar ve nonkoplanar alanlar kullanılarak yapılmaktadır.⁵⁵ Açı seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlardan biride açıların karşı karşıya gelmeyecek şekilde seçimi yapılmalıdır.

Nonkoplanar radyoterapi; eş düzlemlı olmayan yada başka bir değişle masa açılı radyoterapi ışınlaması anlamına gelir. Nonkoplanar radyoterapide amaç hedef hacim içerisine yerleştirilen izomerkez etrafında dönecek olan cihazın ışınlama esnasında aynı geometrik düzlemi kullanmasının önüne geçmektedir. ışınlama yapan cihazın dönmesi ya da sabit açıda ışınlama yaparken farklı eksenlerde hareket etmesi, çevredeki kritik organ doz değerlerinin istenilen sınırlar içinde tutulması ve doz bölgesindeki ışın çakışmasının kontrol edilmesi açısından önemlidir.

Linak akseleratör cihazları bunu cihazın masasında yatan hastanın hedef hacim içerisindeki izomerkezi etrafında her bir ışın oryantasyonu için farklı bir masa açısı konumu oluşturarak başarır. Nonkoplanar radyoterapi, SRC ve SRT tekniklerinde genellikle daha yüksek fraksiyonel dozlara çıkabilmesini sağlar. Çünkü PTV hacmine verilmek istenen doz bu tekniklerde yüksektir.

Koplanar radyoterapi ise, hedef hacim içerisindeki izomerkez çevresinde eş merkezli bir dönüş ile doz yoğunluğu yaratmaktadır. Masa açısı kullanılmadan uygulanan bu teknik ile istenilen doz değerlerine ıkılabilirken nonkoplanar radyoterapideki gibi düşük gradyant değerleri oluşturamaz.

Hyperarc, Varian'ın tek bir izomerkez kullanılarak beyindeki çoklu lezyonları VMAT ile tedavi edebilmek için geliştirdiği bir yöntemdir. Bu yöntemde masa açıları kullanılan nonkoplanar radyoterapi kullanılır. Tedavi alanı oryantasyonları masanın sabit olduğu 360 derecelik tam ark ve masa açılarına sahip üç adete kadar 180 derecelik yarım arklardan oluşturulur.

2.4. Radyoterapi Planlamasında Kullanılan Cihazlar

2.4.1. Lineer Akseleratör Cihazı (LINAC)

LINAC cihazı hastanelerin onkoloji bölümünde bulunan ve özellikle kanser hastalarının tedavi sürecinde hastaya X ışınını vermek suretiyle tercih edilen önemli bir radyoterapi cihazıdır.

İki tür lineer akseleratör tedavi amacıyla kullanılır. Birincisi elektron hızlandırıcıları; lineer akseleratör mevcut hızlandırıcı cihazların %99' nu oluşturur.

İkincisi siklotron ise; ağır parçacık hızlandırıcısıdır. Proton - nötron tedavilerinde kullanılır.

Lineer hızlandırıcılar foton veya elektron üretebilen cihazlardır. Genellikle 4, 23 MV enerji aralıklarında foton, 5, 21 MeV enerji aralıklarında elektron üretilir. Cihaz; sabit bölüm, 180 derece saat ve tersi yönde dönebilen gantri, hızlandırıcı dalga kılavuzu, elektron tabancası, klystron / magnetron, kolimatör, transmisyon dalga kılavuzu ve dört kapalı devre (oluşan dalgaların magnetrona dönmesini engeller) bölümlerinden oluşur.

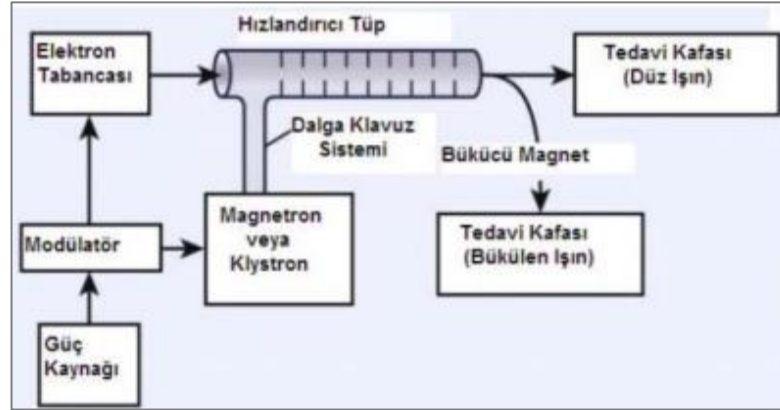
Modülatörde elektrik akımı depolanır. Depolanan bu akım bir kontrol sistemi yardımıyla belli aralıklarla (50-200 Hz frekansında) klystron veya magnetron adı verilen kısma gönderilerek elektromanyetik dalganın oluşması sağlanır. Oluşan elektron grupları elektron tabancasına gönderilir. Buradan da hızlandırıcı dalga kılavuzuna gönderilerek hızlandırılması sağlanır. Hızlanmış olan elektronlar ya doğrudan elektron demeti halinde ya da bir hedefe çarptırıldıktan sonra foton demeti olarak kullanılır. Üretilen ışınların kontrolleri ise cihazın diğer ekipmanları olan kolimatör, saptırıcı magnet, dijital sistemler tarafından sağlanır.^{37,56}

Şekil 2.8’de Lineer hızlandırıcı tedavi cihazı yer almaktadır.



Şekil 2.8. LINAC Cihazı⁵⁷

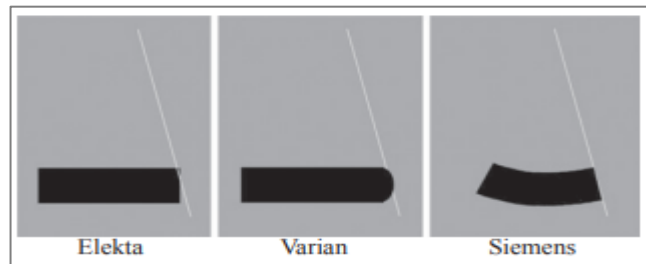
Şekil 2.9’da Lineer hızlandırıcının şematik yapısı yer almaktadır.



Şekil 2.9. Lineer Hızlandırıcının Şematik Yapısı ⁵⁸

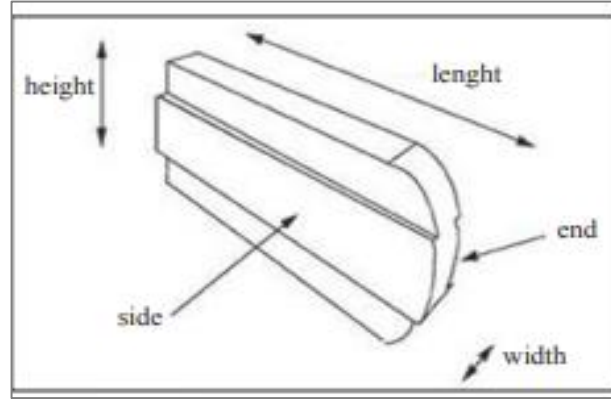
Çok Yapraklı Kolimatör (MLC)

Tedavide düzenli veya düzensiz alan oluşturmak için, birbirinden bağımsız hareket edebilen ve lif yapısına sahip sistemlerdir. Çok Yapraklı Kolimatörler (MLC) daha çok tümöre göre şekillendirilebilen ve riskli organların korunmasında kullanılır. Bu nedenle MLC’ler çok sayıda yaprak olarak adlandırılan kolimatör bloğundan oluşmaktadır. Alan şekillendirme sürecinde ise bilgisayardan faydalanılmaktadır. MLC aracılığı foton demetleri için düşük bir geçirgenlik elde edilmekte ve tek focus özelliği olan Varian cihazlarına ait MLC yapısında farklı penumbre değerleri oluşmaktadır. Tedavi süreçlerinde düzenli ya da düzensiz alan oluşturmak için birçok liften oluşan ve birbirinden bağımsız bir şekilde hareket eden sistemlerden yararlanılmaktadır. Bu üreticiye göre farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle farklı tiplerde MLC’lerin olduğu söylenebilir. Şekil 2.10’da Farklı liflerden oluşan MLC yapıları gösterilmiştir. Bu şekilde yer alan her lifin kalınlığı ve ışın geçirgenliği $< \%1$ olacak şekilde tasarlanmaktadır Lif dizaynları MLC’lerin odaklama özelliklerini ciddi oranda etkilemektedir.⁵⁹



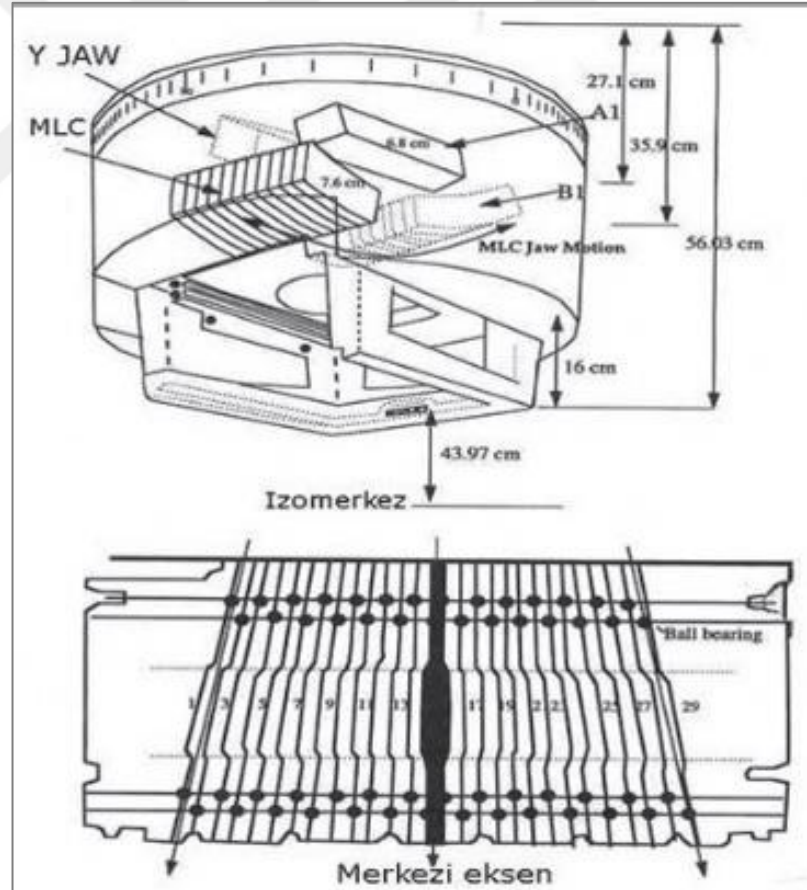
Şekil 2.10. Farklı Üreticilere Ait MLC Tasarımları ⁵⁹

Şekil 2.11’de de tek odaklama özelliği bulunan Varian cihaza ait MLC yapısı gösterilmektedir.



Şekil 2.11. Varian Hızlandırıcılara Ait MLC Tasarımı ⁵⁹

Şekil 2.12’te Primus lineer hızlandırıcısına ait kolimatör yapısına yer verilmiştir.

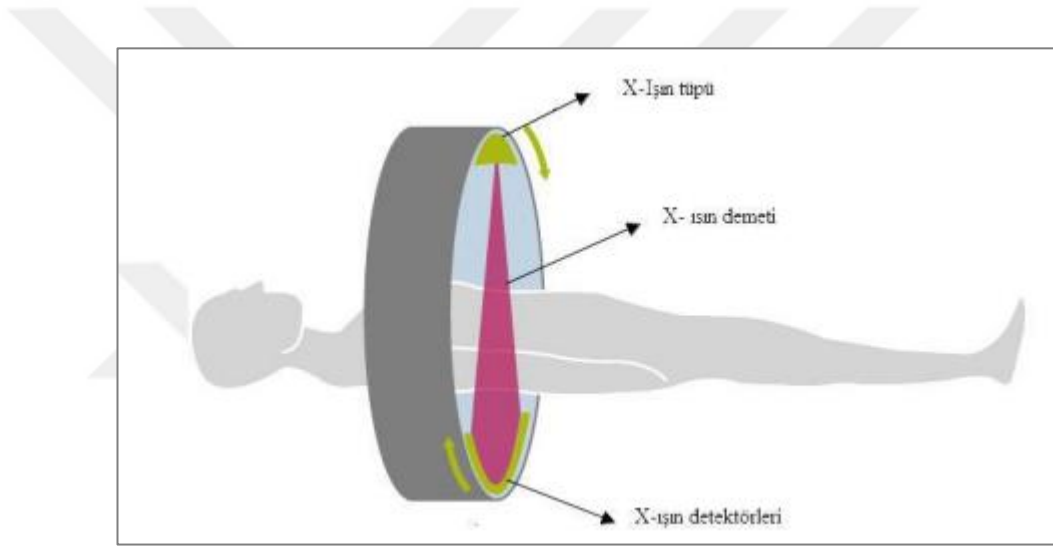


Şekil 2.12. Siemens (Siemens Medical Systems Inc., Concord, PA) Primus lineer hızlandırıcısına ait kolimatör yapısı ⁵⁹

2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi Cihazı (BT)

Bilgisayarlı tomografi cihazı ilk olarak 1960 yılında Cormak tarafından düşünülmüş olup 1997 yılında G. Hounsfield ilk tarafından ilk kez klinik ortamda başarı ile uygulanmıştır. 1971 yılından itibaren de hastanelerde kullanılmaya başlamıştır. Bilgisayarlı tomografi cihazlar temel çalışma prensibi olarak 4 bölümden oluşmaktadır. Bunlar;

1. Gantri,
2. Işın Detektörleri,
3. X ışını tüpü,
4. Hasta yatağı olarak sıralanmaktadır.



Şekil 2.13. X-ışınlarının dedekte edilmesi ⁶⁰

Bilgisayarlı tomografi cihazlarında X ışını kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi cihazları ile birlikte vücutta görüntülenmesi istenen bölgenin kesitsel görüntüsü bilgisayar ortamına aktarılmaktadır. Bu açıdan ele alındığında bilgisayarlı tomografi cihazı görüntülenmek istenen organ ya da bölgenin görüntülenmesine olanak sağlayan ve hastalıkların teşhisinde kullanılan radyolojik bir teşhis yöntemi olarak ifade edilebilir.⁶¹



Şekil 2.14. BT Cihazı ⁶⁰

Bilgisayarlı tomografi normal röntgenden farklı olarak X ışın demetleri daha da inceltilerek, çizgisel şekilde düşürerek iki ya da üç boyutlu kesitsel görüntülemeyi sağlayan bir yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi de vücuda gönderilen ve vücudu geçerek detektöre ulaştıktan sonraki miktara göre ölçüm yapılmaktadır. Ortaya çıkan fark detektörlerin karşısına gelen dokunun gönderilen X ışınını tuttuğu oranı temsil etmektedir. Bilgisayar aracılığı ile çok sayıdaki ölçümlerden hareketle görüntü üç boyutlu olarak elde edilmeye çalışılır.⁶²

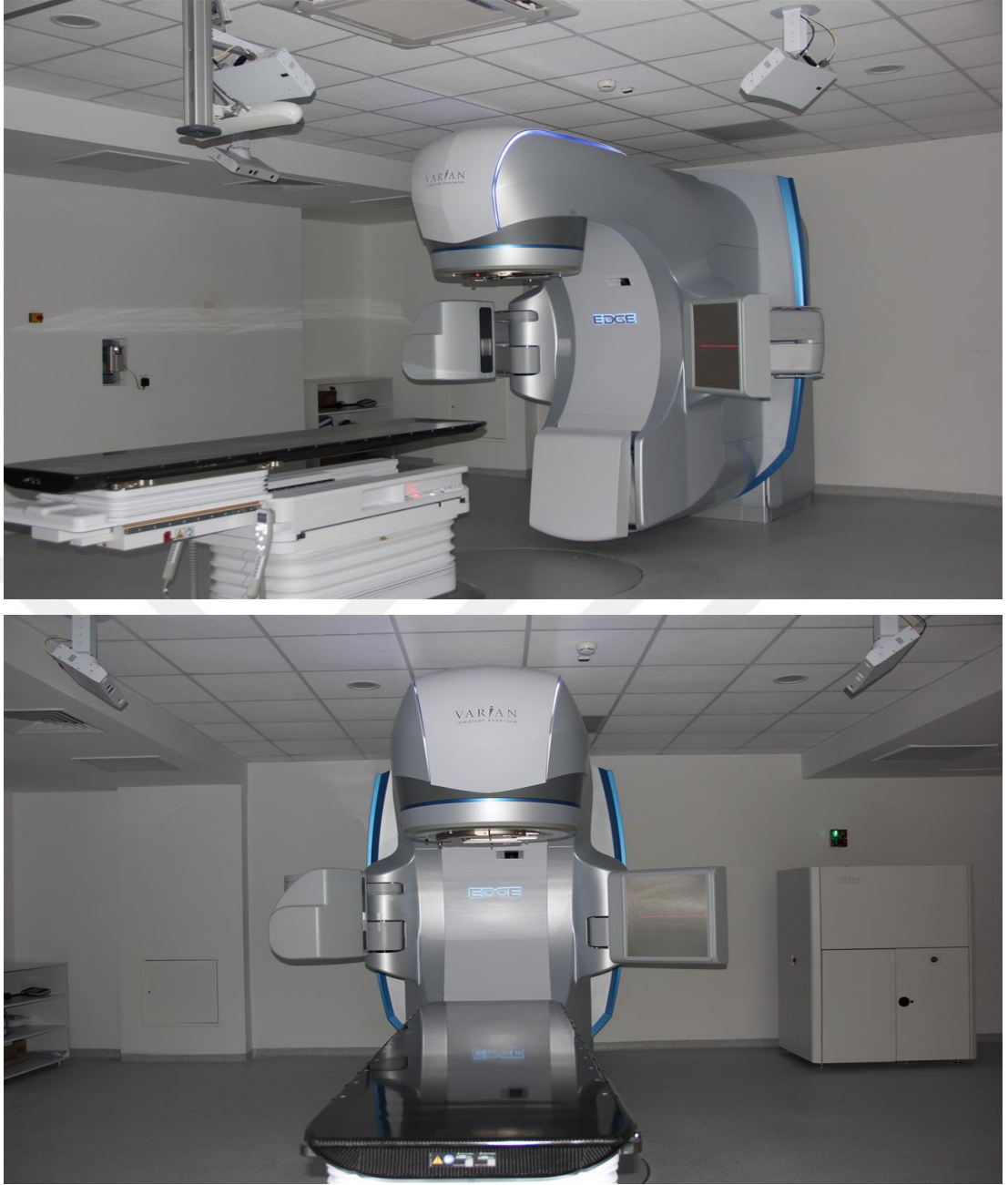
Bilgisayarlı tomografi cihazlarının en önemli bileşenleri arasında yer alan gantri halka şeklinde bir görüntüye sahiptir. Bu halkanın bir ucunda yüksek kapasiteye sahip x ışını tüpü bulunmaktadır. Bu noktanın tam zıt kısmında ise X ışını tüpünden gelen ışınları algılayan bir dedektör yer almaktadır. Gantri belirli bir hızla döner ve belirli sürelerde gerekli ışını gönderir. Gantri aynı zamanda dedektörden gelen sinyalleri alır ve görüntü oluşturabilmesi için kabinetlere göndermektedir. Bilgisayarlı tomografi cihazları için oldukça önemli bir diğer bileşen olan kabinetler, gantrinin devir daim sürekliliğini sağlamasına yardımcı olan sistemleri taşır ve görüntü ile bilgisayar arasındaki ara yüzü oluşturur. Cihazın bir diğer önemli bileşeni olan görüntü işlem ve operatör bilgisayarlarıdır. Bu bilgisayarlar BT cihazının görüntülerini oluşturan en önemli parçadır. Çünkü bilgisayarlar cihazın ürettiği görüntüyü elle tutulur hale getirmektedir. Bu bilgisayarlar sistem içerisinde bir nevi sinyal işleyicisi konumundadır ve gelen sinyalleri yorumlamaya çalışır. Yorumlanan sinyaller aracılığı ile görüntü oluşturularak operatör bilgisayara iletilir.⁶³

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırma Kapsamında Kullanılan Cihazlara İlişkin Genel Bilgiler

3.1.1. Varian Edge Cihazı

Varian Edge Cihazı, 3BKRT, YART, VMAT, yarı/tüm beden ışınlamaları, SRC, SRT tedavi tekniklerinin bir arada uygulayabilen radyoterapi cihazıdır. 6 MV, 10 MV, 15 MV düzleştirici filtreli (Flatting filter-FF) ve 6 MV FFF, 10 MV FFF düzleştirici filtresiz (Flattening Filter Free-FFF) enerjili ışınlarla sahiptir. 6, 10, 15 MV enerjili ışınların doz aralığı 100-600 MU/dk, filtresiz ışınların 6 MV FFF için 400-1400 MU/dk ve 10 MV FFF için 400-2400 MU/dk'dır.⁶⁴ Bu lineer hızlandırıcı cihazında 120 adet liften oluşan tungsten kolimatörü bulunmaktadır. İzomerkezde 2,5 mm'lik 32 lif, bunları dışardan saran 5mm'lik 28 lif olacak şekilde 60 adet lif çifti vardır.⁶⁵ Bu sayede tümör ışınlamaları milimetrelilik doğrulukla gerçekleştirilmekte ve hedef bölge dışında kalan sağlıklı organları aynı hassasiyetle korumaktadır. Teknolojik görüntüleme gereçleri sayesinde tedaviye başlanmadan önce hastanın yapıları ve tümör yeri görüntülenmesi yapılabilmektedir. Ayrıca cihazın sahip olduğu HyperArc teknolojisi ile, SRC de farklı masa açıları kullanılarak gerçekleştirilen tedavilerin daha pratik ve daha hızlı biçimde uygulanması sağlanmaktadır.



Şekil 3.1. Varlan Edge Cihazı

3.1.2. GE Discovery RT Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Çalışma kapsamında kullanılan GE Discovery RT, 80 cm gantri açıklığına sahip ve 32 kesit görüntü alabilen bir bilgisayarlı tomografi cihazıdır. Bilgisayarlı tomografi cihazları; görüntü elde etme imkanı sunan veri setinin oluşturulmasında, tümörü lokalize etmede, hastanın konumlandırılmasında ve tedavi sürecinin planlanmasının verimliliği için kullanılır.



Şekil 3.2. GE Discovery RT Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

3.2. Tedavi Planlarının Karşılaştırmasında Kullanılan Parametreler

Araştırma kapsamında ele alınan bazı parametreler vardır. Bu parametreler aşağıdaki gibidir;

Doz Volüm Histogram

Kanser hastalarının tedavilerinin planlanmasın ve planların değerlendirilmesinde önemli bir rol üstlenen doz volüme histogramı ile tedavi planlama sistemlerinde yapılan planların kümülatif ve diferansiyel doz volüm histogramları elde edilir. Elde edilen bu histogramlar ile bir plan dahilinde hedef tümör volümü ya da risk altında bulunan diğer organların aldıkları dozlar değerlendirilmektedir.⁵⁸

Konformalite İndeks

Radyo cerrahide kullanılan bir diğer karşılaştırma parametresi olan Konformalite İndeks (CI) genel olarak planların karşılaştırılmasında, tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde ve oluşabilecek komplikasyonların oluşma risklerinin belirlenmesinde tercih edilen önemli bir parametredir. Bu indeksi ile birlikte iki tedavi yöntemi arasında karşılaştırma yapılabilir ya da farklı tedavi planı teknikleri karşılaştırılabilir.⁶⁶ CI hesaplama için önerilen formül aşağıdaki gibidir;

$$CI = \frac{PIV}{TV} \quad (3.1)$$

Formül 1. Konformalite İndeks

Yukarıda yazan formül içerisinde yer alan PIV değeri tanımlanan izo doz hacmini temsil ederken TV ise tümörün hacmini temsil etmektedir. Uygun CI değerini elde etmek için hedef hacim, tanımlanan doz hacmi tarafından yeterli oranda sarılmış olması gerekmektedir.

Homojenite İndeks

Bu indeks daha çok hedef içerisinde maksimum doz ve minimum doz arasındaki oranı ifade etmek için kullanılmaktadır. İki doz arasındaki fark ne kadar az ise hedef içerisindeki doz dağılımı da o kadar homojendir.⁶⁷ Homojenite İndeks (HI) değeri olarak ifade edilen PTV hacmi verilen dozun hacim içerisindeki dağılımını ifade etmektedir. Bu değerde homojenlik ve eşit oranda dağılım oldukça önemlidir. ICRU 83 protokollerinde ise bazı oranların aldığı dozların formülize edilmesi bulunmaktadır.⁶⁸ HI değerlerinin hesaplanmasında kullanılan formüllerden RTOG protokolüne ait hesaplama aşağıdaki gibidir;

$$HI_{RTOG} = \frac{I_{max}}{RI} \quad (3.2)$$

Formül 2. RTOG Protokolüne Göre HI Hesaplaması

$$HI_{ICRU83} = \frac{D\%2 - D\%98}{D\%50} \quad (3.3)$$

Formül 3. ICRU83 Protokolüne Göre HI Hesaplaması

ICRU 83 protokolünde ve RTOG protokollerinde verilen formüller incelendiğinde her iki formülden elde edilen sonuçlar aynıdır.

Gradyan İndeks

Bu indeksle birlikte stereotaktik radyoterapi tedavilerinde tedavi kalitesi dozun keskin bir şekilde düştüğü durumlarda artış göstermektedir. Başka bir ifade ile hedef

ışın alırken hedef çevresinde bulunan sağlıklı dokunun ışınlamaya en az oranda maruz kalması için doz düşününün keskin olması istenmektedir. Bu durumda Gradyan İndeksi ile ifade edilmektedir. Gradyan İndeks hedefi saran ve hedef dışında kalan hatlar arasındaki mesafeyi oranlamada kullanılan bir parametredir. Bu değer daha çok hedefi saran ve hedef dışındaki izodoz hatları arasındaki mesafeyi bir oran şeklinde tanımlamaktadır. Bu oran Paddick tarafından; $V_{pi}/2$ tanımlanan dozun yarısını alan hacmi ifade derken V_{pi} ise tanımlanan dozu alan hacmi ifade etmektedir. Bu değer in stereotaktik radyoterapi uygulamalarında tedavi planlarını karşılaştırmasında ve değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir. ^{69, 70, 71}

$$GI = \frac{V_{pi}^{1/2}}{V_{pi}} \quad (3.4)$$

Formül 4. Gradyan İndeksi Hesaplaması

Yüksek Doz (High Dose Spillage)

Reçeteli dozun >%105'ini alan PTV dışındaki tüm dokunun kümülatif hacmi, PTV hacminin %15'inden fazla olmamalıdır.

$$High\ dose\ spillage = \frac{The\ volume\ of\ 105\% \ isodose\ volume\ outside\ the\ PTV}{PTV\ volume} \quad (3.5)$$

Formül 5. Yüksek Doz Denklemi

Gradyan Yarıçapları (Gradient Radius)

Reçeteli izodoz eğrisinin %50'sinin hacminin eşdeğer küre yarıçapları ile reçete edilen izodoz hacmi arasındaki fark olarak hesaplandı. Düşük bir gradyan yarıçapı, lezyonun dışına yayılan düşük bir dozu ve keskin bir doz düşüşünü gösterir.

$$Gradient\ radius = \frac{\sqrt[3]{3V_{50\%}}}{\sqrt[3]{4\pi}} - \frac{\sqrt[3]{3V_{100\%}}}{\sqrt[3]{4\pi}} \quad (3.6)$$

Formül 6. Gradyan Yarıçap Denklemi

Hasta Seçimi

Çalışmamız için; Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde bulunan tekli ve çoklu beyin metastazı tanısına sahip 15 hasta seçildi.

Tablo 3.1. Tekli ve çoklu beyin metastazı hastaların özellikleri.

Hasta 1	Erkek	3
Hasta 2	Kadın	4
Hasta 3	Erkek	4
Hasta 4	Erkek	3
Hasta 5	Erkek	3
Hasta 6	Erkek	3
Hasta 7	Kadın	2
Hasta 8	Erkek	3
Hasta 9	Erkek	2
Hasta 10	Erkek	1
Hasta 11	Erkek	2
Hasta 12	Erkek	2
Hasta 13	Erkek	1
Hasta 14	Erkek	1
Hasta 15	Erkek	1

Hastaların Bilgisayarlı Tomografisinin Çekilmesi ve Konturlanması

Ge Discovery Bilgisayarlı Tomografi (BT) tarayıcısı kullanılarak SRS protokolü uygulanmasıyla hastaların BT görüntüleri elde edildi. Baş sabitlemesinde her hastaya özel termoplastik maske kullanıldı. Görüntü elde etme işlemi Beyin-SRS protokolünde, standart çözünürlükte, 1,25 mm kesit aralığı, 800 mm FOV genişliği, 120 kVp – 450 mAs x-ışını tüpü ile görüntü alındı. Alınan BT görüntüleri tedavi planlama sistemlerine aktarıldı. Tedavi planlama sistemlerinde alınan görüntü üzerinde tümör hacimleri ve kritik organlar ilgili doktor tarafından belirlenerek konturlandı.

Eclipse Planlama Sisteminde Planların Yapılması

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tekli ve çoklu beyin metastazına sahip 15 hastanın, planlanan hedef hacimlerine (PTV) 900 c

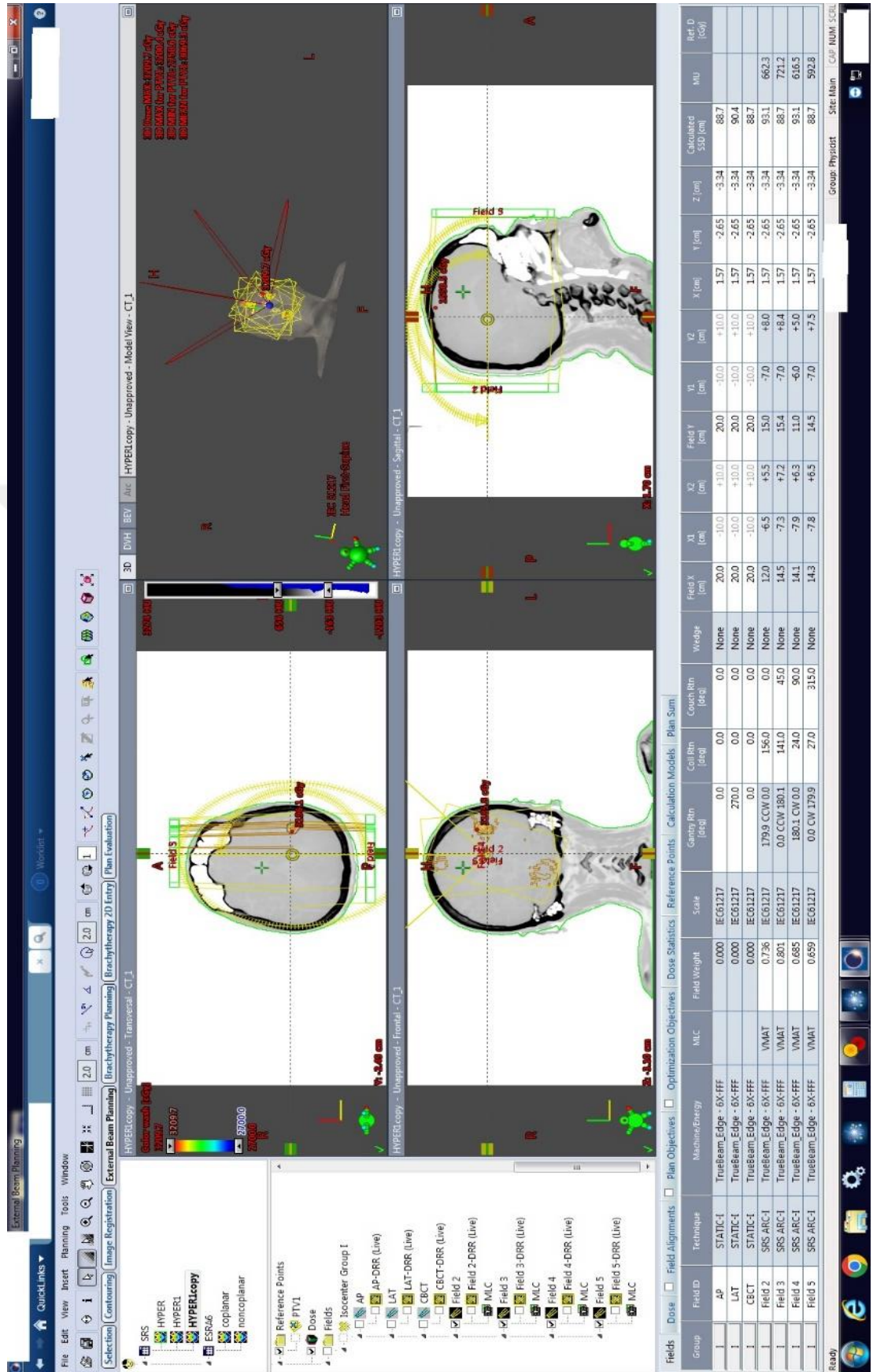
Gy x 3 fraksiyon dan toplam 2700 cGy tedavi dozu uygulanacak şekilde; her hastaya Hyperarc, Koplanar, Nonkoplanar teknikleri ile 3'er tane plan yapıldı. Tedavi

planlaması yapılırken Varian Eclipse ver.15.6 tedavi planlama sistemi, doz hesaplamasında ise Anisotropic Analytical Algorithmı (AAA) kullanıldı.

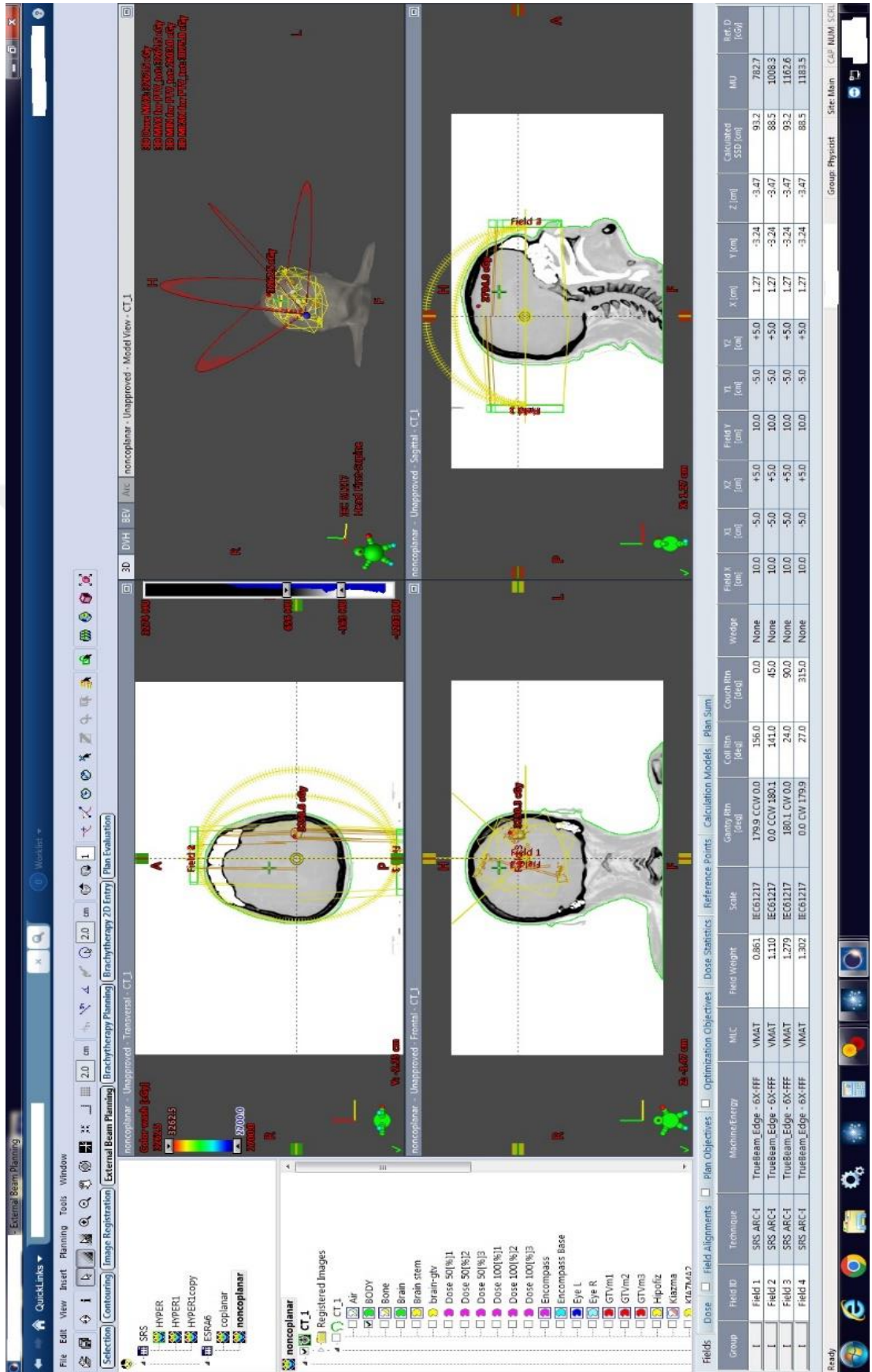
Üç teknikte oluşturulan her plan için, planlanan hedef hacimlerine ait doz dağılımı ve kritik organların aldığı maksimum doz değerleri karşılaştırıldı.

Yapılan planlarda PTV'nin % 95'lik hacminin reçetelendirilen dozu alması sağlanarak(Hedef hacim %95'e göre normalize edildi.) kritik organların da olabildiğince düşük doz ile korunmasına çalışıldı.

Hyperarc ve Nonkoplanar planlarda; tüm masa açıları aynı olmak şartıyla, 6 MV FFF foton enerjisi seçilerek bütün hastalarda VMAT tekniği kullanıldı. Her hasta için tek eş merkez seçilerek 4 yarım ark yapacak şekilde planlar yapıldı.

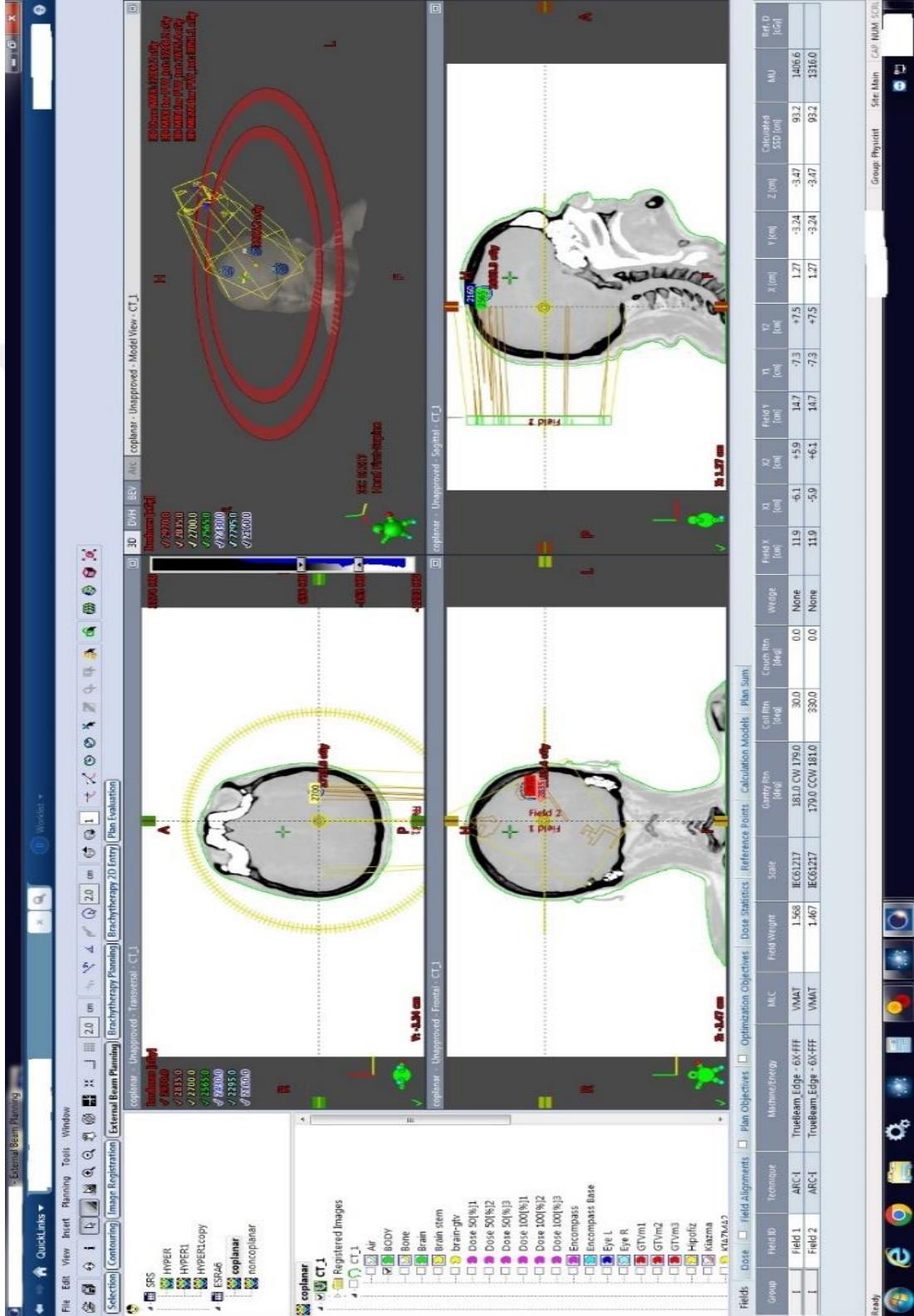


Şekil 3.3. Bir Hastaya Ait Eclipse Planlama Sisteminde HYPERARC Planı

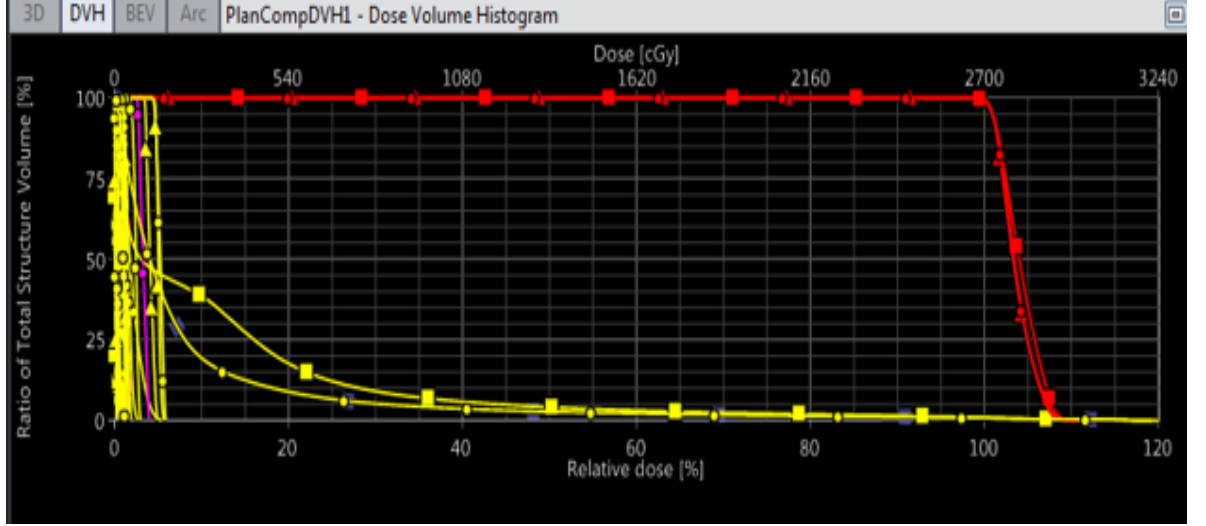


Şekil 3.4. Bir Hastaya Ait Eclipse Planlama Sisteminde NONKOPLANAR Planı

Koplanar planlarında ise yine 6 MV FFF foton enerjisi seçilerek bütün hastalarda VMAT tekniği kullanıldı. Her hasta için tek eş merkez seçilerek 2 tam ark yapacak şekilde planlar yapıldı.



Şekil 3.5. Bir Hastaya Ait Eclipse Planlama Sisteminde KOPLANAR Planı



Şekil 3.6. Bir Hastaya Ait Eclipse Planlama Sisteminde Hyperarc – Koplanar - Nonkoplanar Planlarını Birarada Gösteren Dose Volume Histogramı (DVH)

Hyperarc ○ **Koplanar** □ **Nonkoplanar** △

Her üç planda gerekli ark açıları belirtildikten sonra optimizasyon sırasında öncelikle PTV'nin en az % 95'i verilen dozu alacak şekilde doz değerleri girildi. Aynı zamanda kritik organlar da doz sınırlamaları göz önünde bulundurularak optimizasyona dâhil edildi ve olabildiğince korunmaya çalışıldı. Ulaşılmaması istenilen değerler oluncaya kadar optimizasyondaki gerekli değişimler tekrar edildi.

Planlar bittikten sonra DVH üzerinden kritik organların doz toleransı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde kullanılan referans doz tablosunun Timmerman Protokolü⁷² 'nde belirtilen değerlere göre değerlendirildi. Ayrıca PTV'nin % 95'inin reçetelenen dozun hepsini alıp almadığına bakılıp kontrol edildi. Bunun dışında maksimum sıcak noktanın PTV'nin içinde oluşmasına ve homojen bir doz dağılımının elde edilmesine dikkat edildi. Bunların sonucunda üç planlama tekniğinin birbirlerine göre avantajları karşılaştırıldı.

Yapılan planlarda PTV doz dağılımlarını değerlendirirken Homojenite Index (HI), Gradyan Index (GI), Konformalite Index (CI), Gradyan Yarıçapları (Radient Radius), Yüksek Doz (High Dose Spillage), Monitor Units değerlerine bakıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tekli ve çoklu beyin metastazına sahip 15 hastanın; Hyperarc, Koplanar, Nonkoplanar 3 farklı teknik ile yapılmış olan planları ve hastaların lezyon sayılarının bu planma tekniklerine etki edip etmediği istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırılmasında IBM SPSS Version 25 (Statistical Package For The Social Sciences) programı kullanıldı. Sayısal değerler ortanca ve minimum maksimum olarak ifade edilirken, kategorik veriler sayı ve oran şeklinde belirtildi. 3 farklı yöntemden elde edilen değerlerin dozimetrik karşılaştırılmasında Friedman Testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı 0,05 'in altı olarak kabul edildi. Post-hoc ikili grup analizi için Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı ve anlamlılık sınırı değeri 0,016'ın altı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tekli ve çoklu beyin metastazına sahip 15 hastanın Hyperarc, Koplanar, Nonkoplanar tekniklerinde yapılan planlarından elde edilmiş olan doz volüm histogramından yararlanılarak hedef volümün doz dağılım değerleri D%2, D%50, D%98 ve yakın çevrede bulunan kritik organlardan beyin sapı, beyin, göz, kiazma, hipofiz, kohlea, lens, optik sinir, spinal kord'un aldığı dozların değerleri bu üç planlama sisteminde karşılaştırılmıştır. Yapılan planlarda PTV hacminin doz dağılımlarını değerlendirirken Homojenite İndex (HI), Gradyan İndex (GI), Konformalite İndex (CI), Gardyan Yarıçapları (Radient Radius), Yüksek Doz Saçılımı (High Dose Spillage), Monitor Ünite değerlerine bakıldı. Sonra hastaların lezyon sayılarının bu değerler arasında fark yaratıp yaratılmadığı değerlendirildi. Hedef volümün en az %95'inin reçetelenen dozu almasına dikkat edilmiştir.

Tablo 4.1. Tüm hastaların Hyperarc tekniğinde yapılan planlarının HI, GI, CI, Gardyan Yarıçapları, Yüksek Doz Saçılımı, MU değerleri.

HASTANIN ADI	HYPERARC													
	HOMOJENLİTE İNDEKSİ (HI)			GRADYAN İNDEKSİ (GI)		KONFORMALİTE İNDEKSİ (CI)		GRADİENT RADIUS		HIGH DOSE SPILLAGE			MONITOR UNITS	
HASTA 1	PTV %2	2970,00	0,0457	VPTV	19,50	3,6615	VPTV	19,50	1,2256	0,7868	V%105	19,8	1,0154	3801,1
	PTV %98	2836,00		V %50	71,40		V %100	23,90						
	PTV %50	2930,00												
HASTA 2	PTV %2	3187,00	0,1482	VPTV	3,70	6,6757	VPTV	3,70	1,1081	0,8139	V%105	2,8	0,7568	3096,6
	PTV %98	2746,40		V %50	24,70		V %100	4,10						
	PTV %50	2973,80												
HASTA 3	PTV %2	3310,40	0,2244	VPTV	0,70	6,8571	VPTV	0,70	1,0000	0,4957	V%105	0,4	0,5714	2851,3
	PTV %98	2642,00		V %50	4,80		V %100	0,70						
	PTV %50	2978,30												
HASTA 4	PTV %2	3279,60	0,1986	VPTV	1,70	5,0000	VPTV	1,70	0,9412	0,5406	V%105	1,1	0,6471	2719,7
	PTV %98	2680,00		V %50	8,50		V %100	1,60						
	PTV %50	3018,70												
HASTA 5	PTV %2	3231,40	0,1213	VPTV	1,60	5,3125	VPTV	1,60	1,3125	0,4717	V%105	1,7	1,0625	2752,7
	PTV %98	2856,80		V %50	8,50		V %100	2,10						
	PTV %50	3089,20												
HASTA 6	PTV %2	3184,60	0,1096	VPTV	9,40	4,2979	VPTV	9,40	1,2340	0,7245	V%105	9,6	1,0213	2592,8
	PTV %98	2845,80		V %50	40,40		V %100	11,60						
	PTV %50	3092,50												
HASTA 7	PTV %2	3025,50	0,1173	VPTV	1,30	5,1538	VPTV	1,30	1,0000	0,4925	V%105	0,3	0,2308	2574,4
	PTV %98	2697,90		V %50	6,70		V %100	1,30						
	PTV %50	2792,50												
HASTA 8	PTV %2	3219,60	0,1659	VPTV	42,90	3,1935	VPTV	42,90	1,0862	0,9658	V%105	31,0	0,7226	4536,8
	PTV %98	2729,40		V %50	137,0		V %100	46,60						
	PTV %50	2955,00												
HASTA 9	PTV %2	3483,50	0,2364	VPTV	9,70	2,8660	VPTV	9,70	1,0412	0,5384	V%105	8,5	0,8763	3006,9
	PTV %98	2745,90		V %50	27,80		V %100	10,10						
	PTV %50	3120,50												
HASTA 10	PTV %2	3014,10	0,0862	VPTV	21,90	2,5023	VPTV	21,90	1,0822	0,5745	V%105	16,3	0,7443	3883,2
	PTV %98	2766,90		V %50	54,80		V %100	23,70						
	PTV %50	2866,70												
HASTA 11	PTV %2	3064,90	0,1228	VPTV	17,60	2,8352	VPTV	17,60	1,0398	0,6492	V%105	12,8	0,7273	2816,8
	PTV %98	2710,40		V %50	49,90		V %100	18,30						
	PTV %50	2887,40												
HASTA 12	PTV %2	3278,40	0,1917	VPTV	3,70	3,1351	VPTV	3,70	1,0270	0,4363	V%105	2,9	0,7838	3860,4
	PTV %98	2710,20		V %50	11,60		V %100	3,80						
	PTV %50	2963,70												
HASTA 13	PTV %2	1883,20	0,1624	VPTV	11,20	2,9196	VPTV	11,20	0,9911	0,6000	V%105	7,6	0,6786	6466,7
	PTV %98	1600,20		V %50	32,70		V %100	11,10						
	PTV %50	1742,30												
HASTA 14	PTV %2	2907,50	0,0709	VPTV	10,80	3,5741	VPTV	10,80	1,0370	0,7087	V%105	7,1	0,6574	2609,2
	PTV %98	2709,50		V %50	38,60		V %100	11,20						
	PTV %50	2792,10												
HASTA 15	PTV %2	3130,60	0,1354	VPTV	39,00	3,0974	VPTV	39,00	1,0718	0,9138	V%105	25,1	0,6436	2443,6
	PTV %98	2734,70		V %50	120,8		V %100	41,80						
	PTV %50	2924,00												

Tablo 4.2. Tüm hastaların Koplanar tekniğinde yapılan planlarının HI, GI, CI, Gardyan Yarıçapları, Yüksek Doz Saçılımı, MU değerleri.

HASTANIN ADI	COPLANAR													
	HOMOJENİTE İNDEKS (HI)			GRADYAN İNDEKS (GI)			KONFORMALİTE İNDEKS (CI)			GRADIENT RADIUS	HIGH DOSE SPILLAGE			MONITOR UNITS
HASTA 1	PTV %2	2962,00	0,0416	VPTV	19,50	7,5436	VPTV	19,50	1,4718	1,3756	V%105	21,3	1,0923	3410,4
	PTV %98	2840,00		V %50	147,10		V %100	28,70						
	PTV %50	2934,00												
HASTA 2	PTV %2	3151,60	0,1400	VPTV	3,70	14,5946	VPTV	3,70	1,2432	1,3133	V%105	2,8	0,7568	4153,7
	PTV %98	2742,10		V %50	54,00		V %100	4,60						
	PTV %50	2925,70												
HASTA 3	PTV %2	3158,70	0,1711	VPTV	0,70	40,2857	VPTV	0,70	1,7143	1,2292	V%105	0,4	0,5714	6757,4
	PTV %98	2668,70		V %50	28,20		V %100	1,20						
	PTV %50	2863,90												
HASTA 4	PTV %2	3107,60	0,1445	VPTV	1,70	12,2941	VPTV	1,70	1,1765	0,9273	V%105	1,0	0,5882	3420,5
	PTV %98	2691,00		V %50	20,90		V %100	2,00						
	PTV %50	2882,80												
HASTA 5	PTV %2	3258,20	0,1304	VPTV	1,60	12,2500	VPTV	1,60	1,5625	0,8308	V%105	1,9	1,1875	3309,8
	PTV %98	2858,50		V %50	19,60		V %100	2,50						
	PTV %50	3066,30												
HASTA 6	PTV %2	3180,90	0,1074	VPTV	9,40	6,8723	VPTV	9,40	1,3723	1,0344	V%105	10,1	1,0745	2722,6
	PTV %98	2851,20		V %50	64,60		V %100	12,90						
	PTV %50	3070,40												
HASTA 7	PTV %2	3041,90	0,1274	VPTV	1,30	8,3846	VPTV	1,30	1,0769	0,6816	V%105	0,8	0,6154	3396,3
	PTV %98	2671,90		V %50	10,90		V %100	1,40						
	PTV %50	2903,60												
HASTA 8	PTV %2	3199,60	0,1596	VPTV	42,90	5,2214	VPTV	42,90	1,2051	1,4567	V%105	32,0	0,7459	3230,9
	PTV %98	2728,20		V %50	224,00		V %100	51,70						
	PTV %50	2954,40												
HASTA 9	PTV %2	3629,60	0,2782	VPTV	9,70	3,7320	VPTV	9,70	1,0412	0,7113	V%105	8,8	0,9072	3186,0
	PTV %98	2724,90		V %50	36,20		V %100	10,10						
	PTV %50	3251,60												
HASTA 10	PTV %2	2974,40	0,0814	VPTV	21,90	3,8356	VPTV	21,90	1,1370	0,9055	V%105	14,8	0,6758	2750,4
	PTV %98	2742,30		V %50	84,00		V %100	24,90						
	PTV %50	2852,20												
HASTA 11	PTV %2	3100,80	0,1349	VPTV	17,60	4,7557	VPTV	17,60	1,1136	1,0412	V%105	11,8	0,6705	3951,4
	PTV %98	2714,40		V %50	83,70		V %100	19,60						
	PTV %50	2865,40												
HASTA 12	PTV %2	3287,50	0,1956	VPTV	3,70	5,6216	VPTV	3,70	1,0811	0,7214	V%105	3,2	0,8649	3105,9
	PTV %98	2688,80		V %50	20,80		V %100	4,00						
	PTV %50	3061,20												
HASTA 13	PTV %2	3179,00	0,1651	VPTV	11,20	3,8661	VPTV	11,20	1,0000	0,7906	V%105	8,7	0,7768	2810,8
	PTV %98	2688,80		V %50	43,30		V %100	11,20						
	PTV %50	2968,50												
HASTA 14	PTV %2	2909,80	0,0769	VPTV	10,80	5,5463	VPTV	10,80	1,0648	1,0272	V%105	7,5	0,6944	2767,7
	PTV %98	2695,00		V %50	59,90		V %100	11,50						
	PTV %50	2793,20												
HASTA 15	PTV %2	3131,50	0,1373	VPTV	39,00	4,6949	VPTV	39,00	1,0923	1,3563	V%105	28,1	0,7205	3054,9
	PTV %98	2730,40		V %50	183,10		V %100	42,60						
	PTV %50	2920,80												

Tablo 4.3. Tüm hastaların Nonkoplanar tekniğinde yapılan planlarının HI, GI, CI, Gardyan Yarıçapları, Yüksek Doz Saçılımı, MU değerleri.

HASTANIN ADI	NONCOPLANAR													
	HOMOJENİTE İNDEKS (HI)			GRADYAN İNDEKS (GI)			KONFORMALİTE İNDEKS (CI)		GRADIENT RADIUS	HIGH DOSE SPILLAGE			MONITOR UNITS	
HASTA 1	PTV %2	2959,00	0,0403	VPTV	19,50	5,4974	VPTV	19,50	1,4718	1,0478	V%105	21,3	1,0923	4632,8
	PTV %98	2841,00		V %50	107,20		V %100	28,70						
	PTV %50	2928,00												
HASTA 2	PTV %2	3176,80	0,1459	VPTV	3,70	11,2162	VPTV	3,70	1,1622	1,1392	V%105	2,7	0,7297	4146,1
	PTV %98	2744,90		V %50	41,50		V %100	4,30						
	PTV %50	2959,40												
HASTA 3	PTV %2	3622,80	0,3241	VPTV	0,70	8,2857	VPTV	0,70	1,0000	0,5639	V%105	0,5	0,7143	4352,6
	PTV %98	2633,30		V %50	5,80		V %100	0,70						
	PTV %50	3052,80												
HASTA 4	PTV %2	3278,10	0,2024	VPTV	1,70	15,7647	VPTV	1,70	1,0000	1,1163	V%105	1,0	0,5882	7239,9
	PTV %98	2684,50		V %50	26,80		V %100	1,70						
	PTV %50	2933,50												
HASTA 5	PTV %2	3258,30	0,1289	VPTV	1,60	7,1875	VPTV	1,60	1,3125	0,6059	V%105	1,7	1,0625	2531,1
	PTV %98	2859,30		V %50	11,50		V %100	2,10						
	PTV %50	3094,30												
HASTA 6	PTV %2	3230,70	0,1280	VPTV	9,40	5,2234	VPTV	9,40	1,2660	0,8554	V%105	10,0	1,0638	4137,1
	PTV %98	2834,80		V %50	49,10		V %100	11,90						
	PTV %50	3093,80												
HASTA 7	PTV %2	3022,30	0,1176	VPTV	1,30	5,1538	VPTV	1,30	1,0000	0,4925	V%105	0,4	0,3077	2794,4
	PTV %98	2691,20		V %50	6,70		V %100	1,30						
	PTV %50	2815,80												
HASTA 8	PTV %2	3258,80	0,1863	VPTV	42,90	4,7389	VPTV	42,90	1,2704	1,2959	V%105	39,1	0,9114	4436,9
	PTV %98	2700,80		V %50	203,30		V %100	54,5						
	PTV %50	2995,80												
HASTA 9	PTV %2	3354,50	0,2026	VPTV	9,70	3,4639	VPTV	9,70	1,0619	0,6522	V%105	8,7	0,8969	4019,8
	PTV %98	2722,40		V %50	33,60		V %100	10,30						
	PTV %50	3119,80												
HASTA 10	PTV %2	3020,50	0,0909	VPTV	21,90	3,1918	VPTV	21,90	1,0868	0,7711	V%105	15,3	0,6986	2499,2
	PTV %98	2760,40		V %50	69,90		V %100	23,80						
	PTV %50	2860,60												
HASTA 11	PTV %2	3124,70	0,1434	VPTV	17,60	3,2330	VPTV	17,60	1,0909	0,7250	V%105	12,3	0,6989	3654,1
	PTV %98	2711,90		V %50	56,90		V %100	19,20						
	PTV %50	2877,80												
HASTA 12	PTV %2	3272,30	0,1867	VPTV	3,70	3,4054	VPTV	3,70	1,0270	0,4756	V%105	2,9	0,7838	3657,6
	PTV %98	2716,20		V %50	12,60		V %100	3,80						
	PTV %50	2978,60												
HASTA 13	PTV %2	3170,90	0,1626	VPTV	11,20	3,5625	VPTV	11,20	0,9821	0,7403	V%105	8,4	0,7500	3236,4
	PTV %98	2690,70		V %50	39,90		V %100	11,00						
	PTV %50	2953,10												
HASTA 14	PTV %2	2883,30	0,0736	VPTV	10,80	5,8426	VPTV	10,80	1,1111	1,0496	V%105	7,4	0,6852	2676,4
	PTV %98	2680,50		V %50	63,10		V %100	12,00						
	PTV %50	2754,80												
HASTA 15	PTV %2	3126,40	0,1335	VPTV	39,00	3,6205	VPTV	39,00	1,0846	1,0690	V%105	24,2	0,6205	3175,3
	PTV %98	2736,20		V %50	141,20		V %100	42,30						
	PTV %50	2922,50												

Tablo 4.4. Çalışılan Bir Hastaya Ait Kritik Organların Maksimum Doz Değerleri ve Beynin V12 Değeri.

SIRANO	KRİTİK ORGANLAR	HYPERARC		COPLANAR		NONCOPLANAR	
		MAX DOSE	v12(cc)	MAX DOSE	v12(cc)	MAX DOSE	v12(cc)
1	BRAINSTEM	1109,1		1420,1		1340,5	
2	BRAIN	3209,7	45,28	3216,2	75,15	3262,5	55,95
3	EYE L	212		230,1		296,5	
4	EYE R	138,1		196,1		220,9	
5	KIAZMA	259,4		235,2		690,2	
6	HIPOFİZ	272,6		296,5		543,2	
7	KOHLEA L	334,6		438,1		296,3	
8	KOHLEA R	212		529,7		170,9	
9	LENS L	124,4		177,4		143,7	
10	LENS R	76,8		90,2		133,1	
11	OPTİCNERVE L	191,4		252,1		251,1	
12	OPTİCNERVE R	149		174		311,4	
13	SPIRAL CORD	368,1		157,7		298,5	

Alınan verilerin analizi sonrasında;

Homojenite İndeks (HI) (HI-hyperarc medyan 0,1424(aralık 0,0457- 0,2364), HI-nonkoplanar medyan 0,1511(aralık 0,0403 - 0,3241), HI koplanar medyan 0,1394(0,0416 - 0,2782) $p=0,627$), Yüksek Doz Saçılımı (HDS-hyperarc medyan 0,8016(aralık 0,2308 - 1,5435) HDS-nonkoplanar medyan 0,8351(aralık 0,3077- 1,6087) HDS-koplanar medyan 0,8585(aralık 0,5714 - 1,6304) $p=0,101$), Monitör Ünite (MU) (MU-hyperarc medyan 3334,1467(aralık 2443,60 - 6466,70), MU-nonkoplanar medyan 3812,6467(aralık 2499,20 - 7239,90) MU-koplanar medyan 3468,5800 (aralık 2722,60 - 6757,40) $p=0,282$) değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Gradyan İndeks (GI) (medyan 4,3932(aralık 2,5023- 8,3913), Konformalite İndeks (CI) (medyan 1,1730(aralık 0,9412- 2,4348) ve Gradient Yarıçap (medyan 0,6474(aralık 0,4363 – 0,9658) değerlerine bakıldığında, Hyperarc planlamasının istatistiksel anlamlı olarak en uygun değerlere sahip olduğu görüldü.

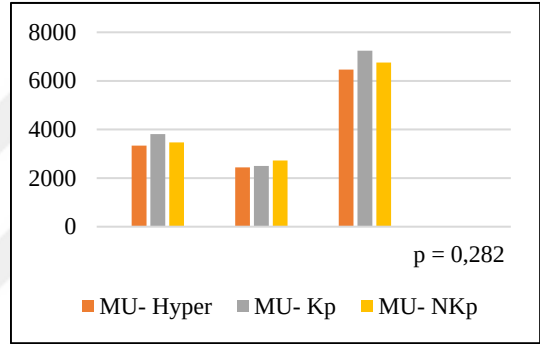
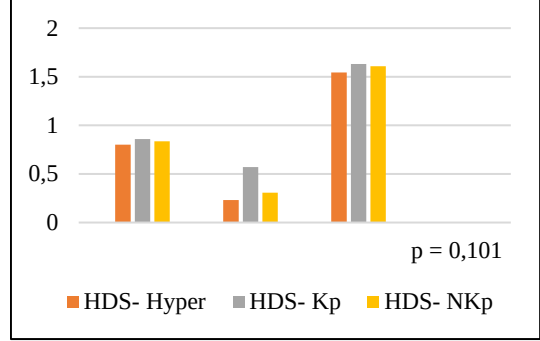
Tablo 4.5. Çalışmamızın HI, GI, CI, Gradyan yarıçap, Yüksek doz saçılımı, MU istatistiksel değerleri.

Homojenite İndeks (HI)				p = 0,627	
	Medyan	Min.	Max.		
HI- Hyper	0,1424	0,0457	0,2364		
HI- Kp	0,1394	0,0416	0,2782		
HI- NKp	0,1511	0,0403	0,3241		
Gradyan İndeks (GI)				p = 0,000	
	Medyan	Min.	Max.		
GI- Hyper	4,3932	2,5023	8,3913		
GI- Kp	9,7982	3,7320	40,2857		
GI- NKp	6,4841	3,1918	15,7647		
Konformalite İndeks (CI)				p = 0,000	
	Medyan	Min.	Max.		
CI- Hyper	1,1730	0,9412	2,4348		
CI- Kp	1,3191	1,0000	2,5000		
CI- NKp	1,2283	0,9821	2,6087		
Gradyan Yarıçap				p = 0,000	
	Medyan	Min.	Max.		
GY- Hyper	0,6474	0,4363	0,9658		
GY- Kp	1,0268	0,8816	1,4567		
GY- NKp	0,8399	0,4756	1,2959		

Tablo 4.5. (devam) Çalışmamızın HI, GI, CI, Gradyan yarıçap, Yüksek doz saçılımı, MU istatistiksel değerleri.

Yüksek Doz Saçılımı (HDS)				p = 0,101
	Medyan	Min.	Max.	
HDS- Hyper	0,8016	0,2308	1,5435	
HDS- Kp	0,8585	0,5714	1,6304	
HDS- NKp	0,8351	0,3077	1,6087	

Monitör Ünite (MU)				p = 0,282
	Medyan	Min.	Max.	
MU- Hyper	3334,1467	2443,6000	6466,7000	
MU- Kp	3812,6467	2499,2000	7239,9000	
MU- NKp	3468,5800	2722,6000	6757,4000	



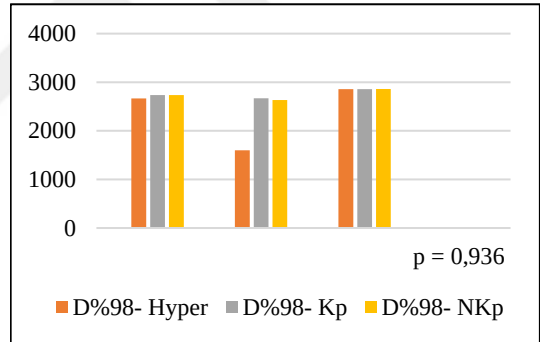
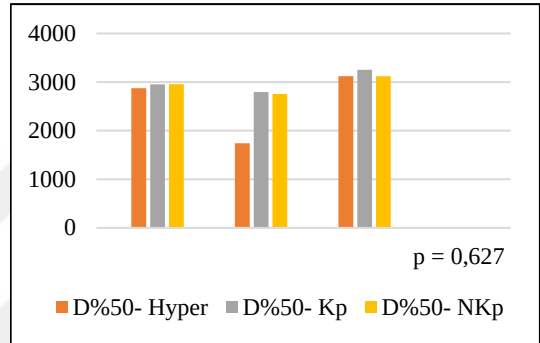
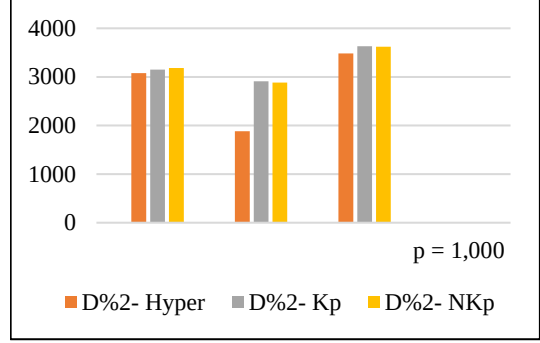
Hastaların PTV hacminin, doz dağılımı değerlerine bakıldığında; D%2 (medyan 3151,5(aralık 2909,80 – 3629,6) p= 1.000), ve D%50 (medyan 2954,2(aralık 2793,2 – 3251,6) p=0,627) D%98 (medyan 2667,4(aralık 1600,2 – 2856,8) p=0,936) doz değerine bakıldığında istatistiksel anlamlı olarak farklılık saptanmadı.

Tablo 4.6. Çalışmamızın D%2, D%50, D%98 istatistiksel değerleri.

D%2				p = 1,000
	Medyan	Min.	Max.	
D%2- Hyper	3078,0200	1883,2000	3483,5000	
D%2- Kp	3151,5400	2909,8000	3629,6000	
D%2- NKp	3183,9600	2883,3000	3622,8000	

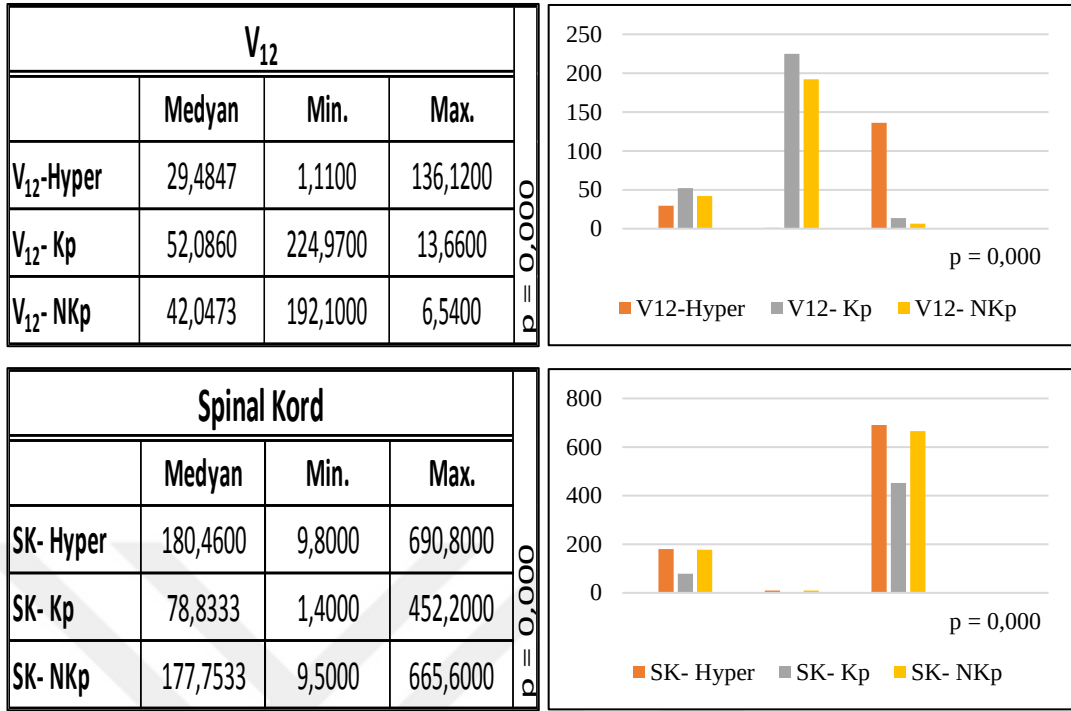
D%50				p = 0,627
	Medyan	Min.	Max.	
D%50- Hyper	2875,1133	1742,3000	3120,5000	
D%50- Kp	2954,2000	2793,2000	3251,6000	
D%50- NKp	2956,0400	2754,8000	3119,8000	

D%98				p = 0,936
	Medyan	Min.	Max.	
D%98- Hyper	2667,4000	1600,2000	2856,8000	
D%98- Kp	2735,7467	2668,7000	2858,5000	
D%98- NKp	2733,8733	2633,3000	2859,3000	



Organ dozları değerlendirildiğinde, Spinal kord'un maksimum dozu koplanar planında istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken (medyan 78,8333(aralık 1,40 - 452,20), beyin için bakılan V12 dozunun Hyperarc planında daha düşük değere sahip olduğu görüldü (medyan 29,4847(aralık 1,11 - 136,12)).

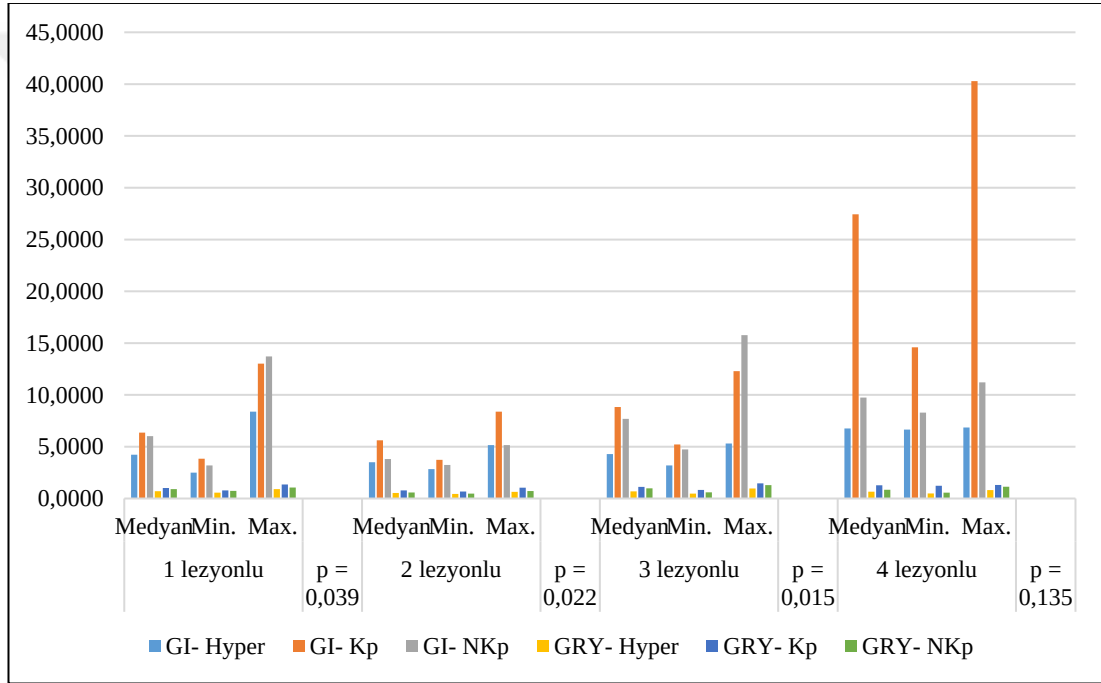
Tablo 4.7. Çalışmamızın beynin V₁₂, spinal kord' un istatistiksel değerleri.



Hasta planları lezyon sayılarına göre değerlendirildiğinde ise 1,2 ve 3 lezyon sayısına ait hastaların planlarında Gradyan İndeks (GI) (medyan 4,2276(aralık 2,5023- 8,3913), medyan 3,4975(aralık 2,8352 – 5,1538), medyan 4,2930(aralık 3,1935- 5,3125) ve Gradient Yarıçap değerlerinin (medyan 0,6992(aralık 0,5745- 0,9138) medyan 0,5291(aralık 0,4363- 0,6492), medyan 0,6978(aralık 0,4717- 0,9658) Hyperarc planlama tekniğinde daha iyi sonuç verdiği görüldü. Bu arada da yine beyin V₁₂ değerinin Hyperarc planlanın da daha düşük olduğu (medyan 25,9400(aralık 2,86 – 48,28), medyan 11,3950(aralık 1,11 - 32,97), medyan 51,3280(aralık 9,05- 136,12), Spinal Kord'un maksimum dozunun ise 1 ve 2 lezyon sayılı hastalarda koplanar planlanın da daha düşük değerlerde olduğu görüldü (medyan 12,6250(aralık 5,60 - 18,20), medyan 12,7500(aralık 1,40 - 23,20). 4 lezyonlu hastalar için istatistiksel anlamlı olarak bir sonuç elde edilemedi.

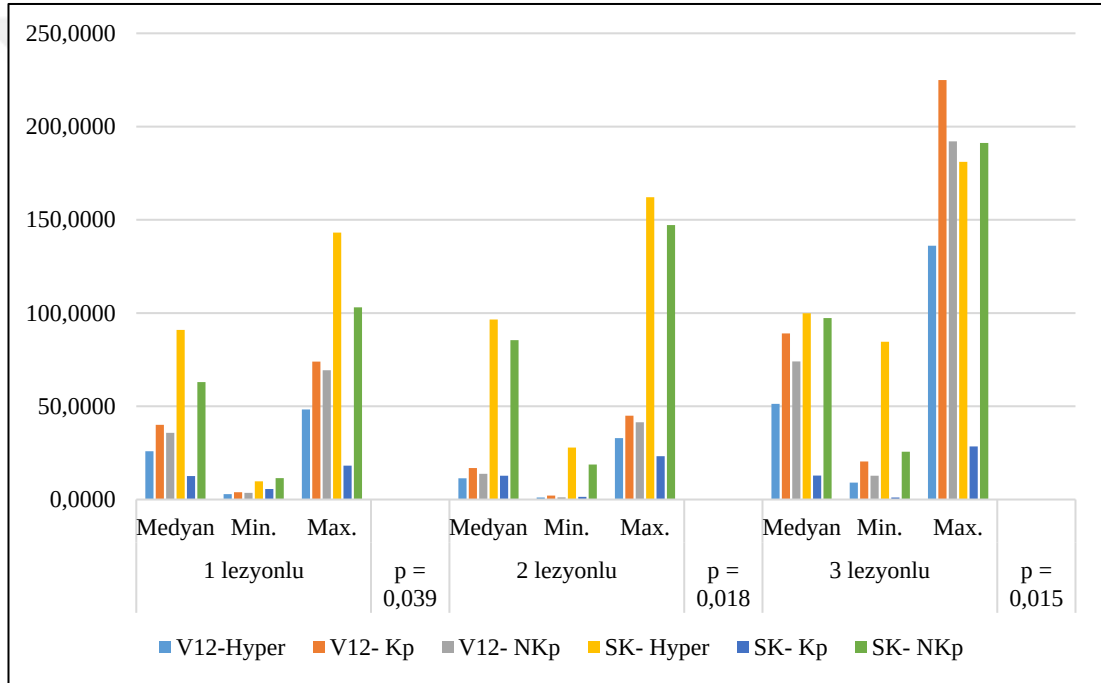
Tablo 4.8. Çalışmamızın hasta lezyon sayısına göre anlamlı olan parametrelerin istatistiksel değerleri.

	1 lezyonlu			2 lezyonlu			3 lezyonlu			4 lezyonlu		
	Medyan	Min.	Max.	Medyan	Min.	Max.	Medyan	Min.	Max.	Medyan	Min.	Max.
GI- Hyper	4,2276	2,5023	8,3913	3,4975	2,8352	5,1538	4,2930	3,1935	5,3125	6,7664	6,6557	6,8571
GI- Kp	6,3545	3,8356	13,0217	5,6234	3,7320	8,3846	8,8362	5,2214	12,2941	27,4401	14,5946	40,2857
GI- NKp	6,0230	3,1918	13,7174	3,8140	3,2330	5,1538	7,6823	4,7389	15,7647	9,7509	8,2857	11,2162
GRY- Hyper	0,6992	0,5745	0,9138	0,5291	0,4363	0,6492	0,6978	0,4717	0,9658	0,6548	0,4957	0,8139
GRY- Kp	1,0199	0,7906	1,3563	0,7888	0,6816	1,0412	1,1249	0,8308	1,4567	1,2712	1,2292	1,3133
GRY- NKp	0,9075	0,7403	1,0690	0,5863	0,4756	0,7250	0,9842	0,6059	1,2959	0,8515	0,5639	1,1392



Tablo 4.9. Çalışmamızın hasta lezyon sayısına göre anlamlı olan beynin V₁₂, ve spinal kord' un istatistiksel değerleri.

	1 lezyonlu			2 lezyonlu			3 lezyonlu		
	Medyan	Min.	Max.	Medyan	Min.	Max.	Medyan	Min.	Max.
V ₁₂ -Hyper	25,9400	2,8600	48,2800	11,3950	1,1100	32,9700	51,3280	9,0500	136,1200
V ₁₂ - Kp	40,0825	3,9400	73,9200	16,8675	2,1500	44,9500	89,0260	20,3800	224,9700
V ₁₂ - NKp	35,7425	3,5600	69,3000	13,7700	1,2000	41,4300	74,0680	12,7600	192,1000
SK- Hyper	90,9500	9,8000	143,1000	96,5250	27,9000	162,1000	99,8990	84,6050	181,1000
SK- Kp	12,6250	5,6000	18,2000	12,7500	1,4000	23,2000	12,8600	1,1030	28,4500
SK- NKp	63,0000	11,5000	103,1000	85,4500	18,8000	147,2000	97,3450	25,6000	191,2000



5. TARTIŞMA

Günümüzde bir çok radyoterapi tedavi sistemleri kullanılmaktadır. Bu tedavi sistemlerinin beraberinde getirdiği birçok tedavi planlama yazılımı vardır. Bu sistemler arasındaki farklılıklar; doz hesaplama algoritmaları arasında veya hacim doz ilişkisi arasındadır. Teknolojinin ilerlemesinin sonucu olarak, hastaya ait planlamalarda birden fazla tedavi planlama tekniği kullanılabilir. Tedavinin etkin olmasında yapılan planın uygunluğu çok önemlidir. Tedavinin erken ya da geç yan etkilerini ve tedavi planlama sistemlerinin arasındaki doz farklılıklarını değerlendirmek için; Doz -Volüm Histogram değerleri, konformalite indeks, gradient indeks, homojenite indeks vb. parametrelerinden yararlanılır.

Bu çalışmada da Hyperarc, Koplanar, Nonkoplanar tekniklerinde yapılan tekli ve çoklu beyin metastazına sahip 15 hastanın planları karşılaştırılmıştır. Planlama sonucunda elde edilen verilerden hesaplanmış Homojenite İndex (HI), Gradyan İndex (GI), Konformalite İndex (CI), Gradyan Yarıçapları (Radiant Radius), Yüksek Doz Saçılımı (High Dose Spillage), Monitor Ünite değerlerine ve Doz -Volüm Histogramından elde edilen sağ- sol optik sinir maksimum nokta dozuna, sağ-sol lens maksimum nokta dozuna, sağ-sol göz maksimum nokta dozuna, beyin sapı maksimum nokta dozuna, kiazmanın maksimum nokta dozuna, sağ-sol kohleanın maksimum nokta dozuna, hipofizin maksimum nokta dozuna, spinal kordun maksimum nokta dozuna, beyinin maksimum nokta dozuna ve V12 değerine bakılarak üç farklı teknikte yapılmış olan planların birbirine göre avantajları belirlenmeye çalışılmıştır.

Konformalite indeks değerinin 1 olması, seçilen izodoz ve hedef hacmin değerlerinin aynı olduğunu ifade eder. Dolayısıyla CI değeri 1 olan plan ideal plan olarak kabul edilmektedir. Gradyan indeks, SRS tedavilerinde tedavi kalitesini etkileyen parametrelerden biridir. Dozun keskin bir şekilde düştüğünü ifade eder. Gradyan yarıçap, hedef hacmin dışına yayılan düşük bir dozu ve keskin bir doz düşüşünü gösterir. Yüksek doz saçılımı; reçete edilen dozun $>105\%$ 'ini alan PTV dışındaki tüm dokunun hacminin, PTV nin hacmine oranıdır. $D_{2\%}$: Hedefin 2% 'lik hacminin aldığı maksimum dozu, $D_{98\%}$: Hedefin 98% 'lik hacminin aldığı maksimum dozu, $D_{50\%}$: Hedefin 50% 'lik hacminin aldığı maksimum dozu temsil eder. Homojenite indeks, yorumlandığında sıfıra yakın bir sonuç çıkması doz dağılımının PTV içinde oldukça

homojen olduğunu gösterir. Değer sıfırdan uzaklaşırsa yapılan plan tercih edilmemelidir.

Bizim çalışmamızda reçete edilmiş olan doz 27 Gy'dir. Farklı teknikler kullanarak yaptığımız planlar sonucunda, PTV hacminin doz dağılım değerleri;

,D%2, D%50 ve D%98 Homojenite İndeks (HI) , Yüksek Doz Saçılımı, Monitör Ünite (MU) değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Gradyan İndeks (GI), Konformalite İndeks (CI) ve Gradient Yarıçap değerlerine bakıldığında, Hyperarc planlama tekniğinin istatistiksel anlamlı olarak daha ideal değerleri sağladığı görüldü.

Çevre organ dozları değerlendirildiğinde ise, Spinal kord'un maksimum dozu koplanar planında daha düşük iken, beyin için bakılan V12 dozunun Hyperarc planında düşük olduğu görüldü. Diğer kritik organ doz değerleri için üç plan tekniği karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çeşitli tümör tipleri için planlama tekniklerini karşılattıran pek çok çalışma mevcuttur. Benzer bir çalışma yapan, Gani ve arkadaşlarının çoklu intrakranial lezyonların VMAT ve hyperarc teknikleri kullanılarak yaptığı planlamaların değerlendirilmesinin sonucunda, SRS hastalarında plan kalitesi ölçüsü olarak sağlıklı beyin dokusunun Dmean ve V12 değerleri karşılaştırıldığında; Hyperarc tekniğinin daha düşük veriler sağlamasından kaynaklı olarak; sağlıklı dokuların olası ikincil kanser riski açısından değerlendirilmesinde daha avantajlı olduğu görülmektedir. Çoklu beyin lezyonlarında yüksek uygunluk Konformalite İndeks (CI), hızlı doz düşüşü Gradyan İndeks (GI), radyasyon nekrozu açısından Hyperarc planlamasının üstünlüğünü açıkça göstermiştir.⁷³

Dozun %80, %50 ve % 20'lik sarımları karşılaştırıldığında Hyperarc ile doz düşüşünün çok daha keskin olduğunu ve VMAT planlarına göre neredeyse yarı yarıya bir fark gözlemlediğimizi göz önüne alırsak HA planlama tekniğinin bu çalışmada da daha başarılı olduğunu söylemek mümkündür.

PTV değerlendirilmesi için farklı doz dağılımlarına bakılmış olsa da Hyperarc tekniğinin diğer planlama tekniklerinden üstün olduğu görülmektedir.

Gani ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bizim yapmış olduğumuz çalışma uyum içerisindedir. Biz çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak plan

değerlendirmesini yaparken lezyon sayılarına görede bir değerlendirme yaptık. 1,2 ve 3 lezyon sayısına ait hastaların planlarında Gradyan İndeks değerinin Hyperarc planlama tekniğinde daha iyi sonuç verdiği görüldü. Bu arada da yine beyin V12 değerinin Hyperarc planlanın da daha düşük olduğu, Spinal Kord'un maksimum dozunun ise 1 ve 2 lezyon sayılı hastalarda koplanar planlanın da daha düşük değerlerde olduğu görüldü

Sonuç itibariyle bu iki çalışmada bulunan sonuçlar Hyperarc tekniğinin diğer planlama tekniklerine göre avantajlı olduğunu göstermiştir.

Shingo Ohira ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma da ise Hyperarc VMAT (HA-VMAT) planlama yaklaşımı ile geleneksel VMAT (C-VMAT) karşılaştırıldığında,

HA-VMAT planının PTV için daha dik bir doz gradyanı sağladığı ve 10 ve 6 Gy alan beyin dokusunun elde edilen mutlak hacimlerinin 4.6 ve 17.4 cc daha düşük olduğu görülmektedir. Her iki tedavi yaklaşımı için HI, CI ve GI ile ilgili dozimetrik parametrelerin dağılımlarına bakıldığında. HA-VMAT' ta önemli ölçüde daha yüksek bir HI (ortalama $\pm$ standart sapma (SD); 1.24 ± 0.07 (C-VMAT) ile 1.41 ± 0.07 (HA-VMAT), $p < 0.01$) ve CI (0.90 ± 0.05) değeri elde edildiği (C -VMAT) ve 0.93 ± 0.02 (HA-VMAT), $p = 0.01$), HA-VMAT planlarının C-VMAT planlarıyla karşılaştırıldığında (3.91 ± 0.55) önemli bir hızlı doz düşüşüne sahip olduğu (GI) görülmüştür(C-VMAT) vs. 3.06 ± 0.42 (HA-VMAT), $p < 0.01$).⁷⁴

Bulunan sonuçlar değerlendirildiğinde bizim yapmış olduğumuz çalışma ile Shingo Ohira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılan planlama tekniklerinden elde edilen Homojenite İndeks (HI) ve Konformalite İndeks (CI) sonuçları arasında anlamlı bir ifade yoktur. Ancak planlama tekniklerinin değerlendirilmesinde önemli parametrelerden olan Gradyan İndeks (GI) sonucu her iki çalışmada Hyperarc planlama tekniğinin diğer planlama tekniklerine göre üstün olduğunu göstermektedir.

Başka bir çalışma yapan Şanlı ve arkadaşları ise Lineer Hızlandırıcı tabanlı (LH) Hyperarc (HA) , VMAT ile CyberKnife tabanlı (CK) tedavi planlarını karşılaştırmıştır. Oluşturulan Beyin-GTV (B-G) yapılarının ortalama dozları, 2 Gy ve 10 Gy alan hacimleri karşılaştırılmıştır. Plan değerlendirmesinde CI ve GI indeksleri kullanılmıştır. Lineer Hızlandırıcı tabanlı planları arasında Monitor Unit (MU)

değerleri, CyberKnife tabanlı planlarda ise MU ve tahmini tedavi süreleri karşılaştırılmıştır. LH planlarında ortalama B-G dozları ve V2Gy değeri kendi içinde değerlendirildiğinde HA planlarında daha düşük, V10Gy değeri ise CK planlarında istatistiksel anlamlı olarak diğerlerinden daha fazla olduğu bulunmuştur. Tüm planların CI ve GI indeksleri değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. İntegral beyin ve hipocampus dozları CK tabanlı planlarda daha az olduğu görülürken, en fazla tedavi sürelerine sahip olduğu, HA planlarında VMAT planlarına göre daha az ortalama integral beyin ve hipocampus dozuna sahip olduğu görülmüştür. Dozimetrik parametreler ve tedavi süreleri değerlendirildiğinde HA planlarının klinik olarak daha uygulanabilir olduğunu düşünmüşlerdir.⁷⁵

Bizim çalışmamızda ve yukarıdaki bahsedilen diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da Hyperarc planlama tekniğinin üstünlüğü görülmektedir.

6. SONUÇLAR

Radyoterapideki amaç, belirlenen hedefe maksimum dozu sağlarken etrafındaki sağlıklı doku ve kritik organlara minimum dozu sağlayarak mümkün olduğunca o organı korumaktır.

Hedef yapıya ve kritik organlara ait dozlar, tedaviden önce değerlendirilmeli ve gerekirse düşürülmelidir. Gelişen tedavi cihazları ve görüntüleme teknolojisi ile tedavi tekniklerindeki ilerlemeler birden fazla tedavi tekniği sunmaktadır. Bir hastanın planı birden fazla tedavi planlama tekniği kullanılarak yapılabilir. Ancak hastanın doğru tedavi edilebilmesi için yapılan plan tekniğinin uygunluğu çok önemlidir.

Bizim çalışmamız da tekli ve çoklu beyin metastazına sahip hastalara, Hyperarc, Koplanar ve Nonkoplanar tedavi teknikleri ile planlar yapıldı. Yapılan planların sonucunda hedef volüm ve kritik organ dozlarının Homojenite İndeks (HI), Gradyan İndeks (GI), Konformalite İndeks (CI), Gardyan Yarıçapları (Radient Radius), Yüksek Doz Saçılımı (High Dose Spillage), Monitor Ünite parametrelerine göre tedavi teknikleri karşılaştırılarak üç teknik arasındaki farklar değerlendirildi.

Aynı zamanda hasta planlarının hastaların lezyon sayılarına göre değerlendirildiğinde ise 1,2 ve 3 lezyon sayısına ait hastaların planlarında Gradyan İndeks (GI) ve Gradient Yarıçap değerlerinin Hyperarc planlama tekniğinde daha iyi sonuç verdiği görüldü.

Sonuçlar değerlendirildiğinde: Konformalite İndeks (CI) değeri; RTOG protokolü dikkate alındığında, hastalara ait planlamalar arasında en uygun olanının Hyperarc tekniği olduğu görülmüştür. Gradyan İndeks (GI) ve Gardyan Yarıçap değeri; tedavinin uygunluğunu, kalitesini etkileyen bir başka parametredir. Dozun keskin bir şekilde düştüğünü gösteren bu iki değer, Koplanar ve Nonkoplanar planlama tekniklerine karşın Hyperarc planlamasının üstünlüğünü göstermiştir.

Homojenite İndeks (HI) değeri; RTOG ve ICRU 83 protokollerinde iki farklı formüller verilmiş olsa da yorumlamaları aynı sonuçları verir. Bu değer ne kadar çok sıfıra yakın olursa planın doz homojenitesi de o kadar iyi olacaktır. Üç teknik arasında Homojenite İndeks (HI) değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yüksek doz

saçılımı ve tedavi süresini etkileyen bir parametre olan Monite Unite değerleri açısından da anlamlı farklılık saptanmadı.

Beyin dokusunun maksimum nokta doz ve V12 değerleri karşılaştırıldığında; Hyperarc tekniğinin daha düşük değerlere sahip olmasından kaynaklı olarak Hyperarc planlama tekniğinin daha avantajlı olduğu görülmektedir.

Sağ- sol optik, sağ-sol lens, sağ-sol göz, beyin sapı, kiazmanın, sağ-sol kohleanın, hipofizin maksimum nokta doz değerlerine bakıldığında üç tedavi tekniği açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Ark açılarının konumlandırılmasından spinal kordun maksimum nokta doz değerinin Koplanar planlama tekniğinde daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Hasta planlarının lezyon sayılarına göre değerlendirildiğinde ise 1,2 ve 3 lezyon sayısına ait hastaların planlarında Gradyan İndeks (GI) ve Gradient Yarıçap değerlerine bakıldığında yine Hyperarc planlama tekniğinin üstünlüğü görüldü.

Sonuç olarak; Kritik organ dozlarına bakıldığında 3 planlama tekniğinin de birbirine yakın değerlere sahip olduğu ancak genel olarak çevre dokulardaki doz dağılımının az olması açısından Hyperarc planlama tekniğinin diğer tekniklere göre üstün olduğu görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME. "Surgical treatment of multiple brain metastases". J. Neurosurg 79: 210-216, 1993.
2. Arbit E, Wroński M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. Cancer 1995;76(5):765-73.
3. International Atomic Energy Agency. Setting up a radiotherapy programme: clinical, medical physics, radiation protection and safety aspects. Internat. Atomic Energy Agency (2008). Pollock BE, Lunsford LD. A call to define stereotactic radiosurgery. Neurosurgery. 55(6): 2004.
4. Tsao, M. N. et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. Pract. Radiat. Oncol. (2012) doi:10.1016/j.prro.2011.12.004.
5. Raizer JJ A LE. Brain Metastases. 1st ed. Springer; 2007.
6. Boire A, Brastianos PK, Garzia L, Valiente M. Brain metastasis. Nat Rev Cancer. November 2019. doi:10.1038/s41568-019-0220-y.
7. D'Ambrosio AL, Agazzi S. Prognosis in patients presenting with brain metastasis from an undiagnosed primary tumor. Neurosurg Focus. 2007. doi:10.3171/foc.2007.22.3.8.
8. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, Verdebout JM, Lafitte JJ, Sculier JP: Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. BMC Cancer 1: 5-33, 2001.
9. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, et al. Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Radiotherapeutic management of brain metastases: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 31: 256- 273, 2005.
10. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of Brain Tumors: The National survey of intracranial neoplasms. Neurology 35: 219-226, 1985.
11. Sure U. Marc S. Greenberg: Handbook of neurosurgery, 6th edn. Neurosurg Rev. 2007. doi:10.1007/s10143-006-0063-3.
12. Ranasinghe MG, Sheehan JM. Surgical management of brain metastases. Neurosurg Focus. 2007;22(3):E2. Published 2007 Mar 15. doi:10.3171/foc.2007.22.3.3.
13. Peus D, Newcomb N and Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. 13:72, 2013.

14. McLaurin RL. Pediatric neurosurgery—match maker of law and medicine. *Pediatr Neurosurg.* 1990. doi:10.1159/000120515.
15. Steven Brem 1, Jain George Panattil. An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. 2005 Nov;57(5 Suppl):S5-9; discussion S1-4. doi: 10.1093/neurosurgery/57.suppl_5.s4-5.
16. Brem S, Panattil JG. An era of rapid advancement: Diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. *Neurosurgery.* 2005.
17. Patchell R.A, Brain metastasis. *NeurolClin,* 1991, 9:817-832.
18. Mintz AP, Cairncross JG. Treatment of a single brain metastasis: The role of radiation following surgical resection. *J Am Med Assoc.* 1998. doi:10.1001/jama.280.17.1527.
19. Verger E, Gil M, Yaya R, Vinolas N, Villa S, Pujol T. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastasis: a phase II randomised trial. *Int j Radiat Oncol Phys* 2005;61(1):185-191.
20. Radiation Oncology A. Century of Progress and Achievement, published by ESTRO, 1995 T. Pirnar, O. Dicle.
21. R. Uzel, Radyasyon Onkolojisinin Dünyada ve Ülkemizde Gelişme Süresi ve Bugünkü Durumu, *Kanser Gündemi, Cilt 4, S.3, S.55,* 1999.
22. Takahashi S. Conformation radiotherapy rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol Suppl* 1965; 242: 1-142.
23. Proimos BS.: Synchronous field shaping in rotational megavoltage therapy. *Radiology* 1960; 74: 753-757.
24. Trump JG, Wright KA, Smedal MI, et al.: Synchronous field shaping and protection in 2 million volt rotational therapy. *Radiology* 1961; 76: 275-283.
25. Green A, Jennings WA, Christie HM.: Rotational roentgen therapy in the horizontal plane. *Acta Radiol* 1960; 3 1: 275-320.
26. Sterling TD, Knowlton KC, Weinkam JJ, et al.: Dynamic display of radiotherapy plans using computer produced films. *Radiology* 1973; 107: 689-691.
27. McShan DL, Silverman A, Lanza D, et al.: A computerized three dimensional treatment planning system utilizing interactive color graphics. *Br J Radiol* 1979; 52: 478-481.
28. Fraass BA, McShan DL.: 3D treatment planning. I. Overview of a clinical planning system. In: *Proceedings of the 9th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy.* Scheveningen, Netherlands; 1987.
29. Smith AF, Purdy JA.: Editors' note. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* 1991; 21(1): 1.

30. Purdy JA.: 3D radiation treatment planning: a new era. In: Meyer JL, Purdy JA, eds. 3D conformal radiotherapy: a new era in the irradiation of cancer. Basel: Karger; 1996; 1-16.
31. Purdy JA.: Advances in the planning and delivery of radiotherapy: new expectations, new standards of care. In: Meyer JL, ed. IMRT, IGRT, SBRT, 2nd ed. Basel: Karger; 2011; 1-28.
32. Bortfeld T, SchmidtUllrich R, De Neve W, et al.: Imageguided IMRT. Berlin: Springer; 2006.
33. Webb S.: Intensity modulated radiation therapy. Bristol: Institute of Physics Publishing; 2000.
34. Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, et al.: Flat panel cone beam computed tomography for image guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* 2002; 53(5): 1337-1349.
35. Palma DA, Verbakel WF, Otto K, Senan S. New developments in arc radiation therapy: A review 2010; 36(5): 393-9.
36. International Commissioning on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (IMRT). ICRU Report 83, j ICRU Oxford 2010; 10(1): 1-106.
37. Khan FM, Gibbons JP. Intensity modulated radiation therapy. The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2014; 39-47, 430-53.
38. Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother Oncol* 1988; 12(2): 129-40.
39. Chao KS, Mohan R, Marinetti TD, Dong L. Intensity modulated radiation treatment techniques and clinical application. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013; 221-46.
40. Boyer AL, Butler EB, Petrillo TA, Engler MJ, Fraass B, Grant W et al. Intensity-modulated radiotherapy: Current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* 2001; 51(4): 880-914.
41. Nill S, Hinderer R, Oelfke U. X-IMRT. In: Schlegel W, Bortfeld T, Grosu AL, eds. New Technologies in Radiation Oncology. Springer-Verlag Heidelberg; 2006; 289-298.
42. Court LE, Balter P, Mohan R. Principles of IMRT. In: Nishimura Y, Komaki R, eds. Intensity Modulated Radiation Therapy. Springer Japan; 2015; 15-42.
43. Carol M P, Targovnik H., Smith D. 3-D Planning and Delivery System for Optimized Conformal Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 24: 158.

44. Leksell L, The Stereotaxic Method and Radiosurgery of the Brain, *Acta Chir Scand.* 1951; 102(4): 316-319.
45. Kooy HM, Nedzi LA, Loeffler JS, Alexander E, Cheng CW, Treatment Planning for Stereotactic Radiosurgery of Intra-cranial Lesions. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 21 (3): 683-93.
46. Meyer JL, Hinkelbein W, IMRT IGRT SBRT Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology;* 2007; 40: 340-342.
47. Chin LS, Regine WF, Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery, Springer 2015.
48. Benedict, S. H., Yenice, K. M., Followill, D., Galvin, J. M., Hinson, W., Kavanagh, Timmerman, R. (2010). Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Medical Physics*, 37(8), 4078–4101. <https://doi.org/10.1118/1.3438081>.
49. Benedict SH, Bova FJ, Clark B, Goetsch SJ, Hinson Wh et al, Anniversary Paper, The Role of Medical Physicists in Developing Stereotactic Radiosurgery, *Med. Phys:* 2008; 35(9): 4262-77.
50. Niranjana A, Lunsford LD, Radiosurgery: Where We were, are, and May be in the Third Millennium, *Neurosurgery:* 2000; 46(3): 531.
51. Larsson B, Liden K, Sarby B, Irradiation of Small Structures Through the Intact Skull, *Acta Radiol. Ther Phys. Biol:* 1974; 13(6): 512-34.
52. Columbo F, Benedetti A, Pozza F, Avanzo RC, Marchetti C, et al, External Stereotactic Irradiation by Linear Accelerator, *Neurosurgery:* 1985; 16(2): 154-60.
53. Betti O, Derechinsky V, Hyperselective Encephalic Irradiation with a Linear Accelerator, *Acta Neurochir Suppl:* 1984; 33: 385-90.
54. Meyer JL, Hinkelbein W, IMRT IGRT SBRT Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology;* 2007; 40: 340-342.
55. Seuntjens J, Lartigau EF, Cora S, Ding GX, Goetsch S, Nuytten J, et al, Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams. ICRU Report No: 91. *Journal of the ICRU*, 2017; 11-12.
56. Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC. *Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice.* 2007; 198-239.
57. <https://bursaonkoloji.saglik.gov.tr> (Erişim Tarihi: 05.10.2022).
58. Khan, F.M. (2003) *Physics of Radiation Therapy.* 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

59. Çakır, A. ve Bilge, H. (2012). Çok yapraklı lineer hızlandırıcılarda kolimatör tasarımlarının klinik önemi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 27(1):46-54.
60. Kömsöken, M. (2021). Uluslararası Standartlara Göre Bilgisayarlı Tomografi Cihazının Kalite Kontrol Testleri Ve Prosedürleri, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
61. Lin PJP, Beck TJ, Borrás C, Cohen G, Jucius RA, Kriz RJ, Nickoloff EL, Rothenberg LN, Strauss KJ, Villafana T, AAPM Report No.39 Specification And Acceptance Specification And Acceptance Testing of Computed Tomography Scanners, New York, AAPM, 1993:20-60.
62. Bernier, D.R., Christian, P.E. and Langan, J.K., 1997, *Nuclear Medicine, Technology and Techniques*.
63. Bor, D. 2009, *Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri*, Bilim Yayıncılık, Ankara, 267s.
64. Chang Z, Wu Q, Adamson J, Ren L, Bowser J, Yan H ve ark. Commissioning and dosimetric characteristic of TrueBeam system: composite data of three TrueBeam machines. *Medical. Physics* 2012; 39:6981-7018.
65. Bergman AM, Gete E, Düzenli C, Teke T. Monte Carlo modelling of HD120 multileaf collimator on Varian TrueBeam linear accelerator for verification of 6X and 6X FFF VMAT SABR treatment plans. *J App Clinical Med Phys* 2014; 15:148-163.
66. Feuvert L, Noël G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index: A Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 64(2):333–342; 2006.
67. Wu QR, Wessels BW, Einstein DB, Maciunas JR, Kim EY, Kinsella TJ. Quality of coverage: Conformity measures for stereotactic radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys*; 4(4):374–381; 2003.
68. Çelik, Z. (2015). Üç Boyutlu Konformal Radyoterapide Conformity Index (C₁), Homogeneity Index (H₁) Ve Quality Of Coverage (Q_c) Parametrelerinin Hesaplanması Ve Hesaplanan Değerlerin Karşılaştırılması, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
69. Ian Paddick, M.Sc., And Bodo Lippitz, M.D., A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *J Neurosurg (Suppl)*105:194–201; 2006.
70. Ma L, Paula P, Wang B, Descovich M, Chuang C, Barani IJ, Kunwar S, Shrieve DC, Sahgal A, Larson DA. Apparatus dependence of normal brain tissue dose in stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases. *J Neurosurg* 114:1580–1584; 2011.

71. Gevaert T, Levivier M, Lacornerie T, Verellen D, Engels B, Reynaert N, Tournel K, Duchateau M, Reynders T, Depuydt T, Collen C, Lartigau E, Ridder MD. Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations and acoustic neuromas. *Radiother Oncol.* 2012 Aug 9. [Epub ahead of print].
72. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):215-222. doi:10.1016/j.semradonc.2008.04.001.
73. Gani, Z. ve Tezcan, Y. (26-30 Kasım 2021) Çoklu İntrakranial Lezyonların Vmat Ve Hyperarc Teknikleri Kullanılarak Planlamaların Değerlendirilmesi. 14. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya,; PS.183.
74. Ohira, S. (2018) HyperArc VMAT planning for single and multiple brain metastases stereotactic radiosurgery: a new treatment planning approach, *Radiation Oncology* doi: 10.1186/s13014-017-0948-z.
75. Şanlı E, Küçükorkoç E, Küçük N, Rzaade R, Canoğlu D, Çağ H, (20-22 Kasım 2020) Çoklu Beyin Metastazları Radyocerrahisinde Hyperarc Ve Cyberknife Tedavi Planlarının Dozimetrik Karşılaştırması. Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Sanal Kongresi Sözel Bildiriler; SS-15:21.