



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ÇOKLU BEYİN METASTAZLARININ STEREOTAKTİK
RADYOCERRAHİ(SRS) TEDAVİ PLANLARININ DOZİMETRİK
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

EBRU DEMİR

SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. HİLAL ACAR DEMİR

İSTANBUL – 2021

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı : Sağlık Fiziği

Öğrenci : Ebru DEMİR

Tez Başlığı : Çoklu Beyin Metastazlarının Stereotaktik Radyocerrahi

(SRS)Tedavi Planlarının Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi

Sınav Tarihi : 11.06.2021

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Hilal Acar Demir	İstanbul Medipol Üniversitesi	
Sınav Juri Üyeleri	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Hatice BİLGE BECERİR	İstanbul Üniversitesi	
Doç. Dr. Dilek Ünal	İstanbul Medipol Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/....., sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ Sağlık Bilimleri

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Ebru DEMİR

İTHAF

Canım annem, canım babam ve canım kardeşime...

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve birikimlerini aktaran, destek olan ve her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Doç. Dr. Hilal ACAR DEMİR'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğini bizlerden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Dilek ÜNAL'a, Sayın Uzm. Dr. Mehmet Faik ÇETİNDAG ve Dr. Öğr. Üyesi Ömer YAZICI'ya,

Yüksek lisans eğitimim süresince tecrübeleriyle bizlere yardımcı olan, sorularımıza güler yüzle cevap veren, desteklerini esirgemeyen Medikal Fizik Uzmanı Erhan DIŞÇI, Mine DOYURAN, Esra SERİN, Pelin ÇETİN'e,

Yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarım Gül TAŞKIN, Ayşenur UĞUZ, Volkan ÇOŞKUN, Gökhan POYRAZ, Yaprak ERÖZMEN, Gülhan ÇAVDAR'a,

Başta Yasin CEYLAN, Yiğit KOÇLUSOY, Mert Süheyl BAĞCI, Kübra KARAKOÇ, Enes KAYA, Barbaros T. SAYMAZ olmak üzere tüm Medipol Üniversite Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü çalışanlarına,

Ortaokul öğrenim hayatımdan itibaren yanımda olan ve başarılarımı destekleyen canım dostlarım Dr. Gülan EKTİREN ve Hem. Elif KOCA'ya,

Ve hayatım boyunca aldığım her kararda arkamda duran, beni yüreklendiren canım ailem Neşe DEMİR, Mevlüt Demir ve Ali DEMİR'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
RESİMLER LİSTESİ	xvi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VR AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Beyin Metastazları	5
4.1.1. Prognostik Faktörler	6
4.2. Beyin Metastazlarında Tedavi Yöntemleri.....	9
4.2.1. Cerrahi	9
4.2.2. Kemoterapi	9
4.2.3. Radyoterapi	10
4.2.4. Tüm Beyin Radyoterapisi (WBRT)	11
4.2.5. Stereotaktik Radyocerrahi (SRS)	11
4.3. Radyoterapi Tedavi Planlama Teknikleri	14
4.3.1. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)	14
4.3.1.1. Statik yoğunluk ayarlı radyoterapi (Step and Shoot).....	14

4.3.1.2. Dinamik yoğunluk ayarlı radyoterapi (Sliding Window).....	15
4.3.2. VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)	16
4.4. Farklı Sistemlere Ait Tedavi Planlarının Karşılaştırılmasında Kullanılan Doz Hacim Histogram Değerlendirme Ölçütleri.....	17
4.4.1. Konformalite İndeks (CI)	17
4.4.2. Homojenite İndeks (HI)	23
4.4.3. Grandyent İndeks (GI).....	25
4.5. Tedavi Planlarının Kalite Kontrol Sistemi	26
4.5.1. Radyokromik Film Dozimetresi.....	27
2.5.2. Gama Analizi	29
5. METARYEL VE METOT	32
5.1. Araç ve Gereçler	32
5.1.1. Beyin Metastazlarında Kullanılan Teşhis ve Tedavi Cihazları.....	32
5.1.1.1. Philips Brilliance Big Bore Bilgisayarlı Tomografi Cihazı	33
5.1.1.2. Varian Truebeam STx 2.5 Lineer Akseleratör	33
5.1.1.2.1. Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS)	35
5.1.1.2.2. Analitik Anizotropik Algoritma (AAA).....	35
5.1.1.2.3. AcurosXB (AXB) Doz Hesaplama Algoritması	36
5.1.1.3. CyberKnife® M6 Robotik Stereotaktik Radyocerrahi Sistemi.....	37
5.1.1.3.1. MultiPlan tedavi planlama sistemi	39
5.1.1.3.2. Ray-Tracing (Işın İzleme) Doz Hesaplama Algoritması	40
5.1.1.3.3. Monte Carlo (MC) Algoritması	41
5.1.1.4. GammaKnife Perfexion Stereotaktik Radyocerrahi Sistemi	42
5.1.1.4.1. GammaPlan Tedavi Planlama Sistemi	44

5.2. Kullanılan Dozimetrik Ekipmanlar	46
5.2.1. Rando Fantom	46
5.2.2. PTW RW3 Katı Su Fantomu	47
5.2.3. PTW 30013 Farmer İyon Odası	47
5.2.4. DOSE-1 Elektrometre	48
5.2.5. EPSON Expression 11000 XL Scanner	48
5.2.6. SNC Patient™ Software	49
5.2.7. Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (EPID).....	49
5.2.8. Gafkromik® EBT3 Film.....	50
5.3. Yöntem.....	51
5.3.1. Rando Fantomun Bilgisayarlı Tomografisinin Çekimi / Kritik Organların ve Hedeflerin Oluşturulması	51
5.3.2. Eclipse Planlama Sisteminde Planların Yapılması	52
5.3.3. Multiplan® Planlama Sisteminde Planların Yapılması.....	53
5.3.4. GammaPlan Sisteminde Planların Yapılması	54
5.3.5. Işınlama Öncesinde Yapılan Mekanik ve Dozimetrik Kontroller	55
5.3.5.1. AQA (Automatic Quality Assurance) Testi	56
5.3.5.2. E2E (End-to End) Testi	56
5.3.6. Gafkromik EBT-3 Filmlerin Hazırlanması	57
5.3.6.1. Film Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması.....	58
5.3.7. Eclipse TPS' de Oluşturulan Planların Işınlanması	59
5.3.8. MultiPlan TPS' de Oluşturulan Planların Işınlanması	60
5.3.9. GammaPlan TPS' de Oluşturulan Planların Işınlanması	61
5.3.10. Işınlanan Filmlerin Değerlendirilmesi	62

6. BULGULAR	63
6.1. Tedavi Planlama Sistemlerinde Yapılan Planların Dozimetrik Değerlendirilmesi.....	63
6.2. Truebeam STx 2.5, CyberKnife M6 ve GammaKnife tedavi cihazlarında yapılan planların DVH Karşılaştırmaları	67
6.3. Film Kalibrasyon Eğrilerinin Elde Edilmesi	70
6.4. Tedavi Planlama Sistemlerinde Oluşturulan Planlardan Elde Edilen Gamma Analiz Bulguları	72
6.5. Truebeam STx Cihazında Işınlanan Planların Portal Dozimetri (EPID) Sonuçları	79
7. TARTIŞMA	81
8. SONUÇLAR	90
9. KAYNAKLAR	92
10. ETİK KURUL ONAYI	99
11. ÖZGEÇMİŞ	102

SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AAA	: Analytical Anisotropic Algorithm
AXB	: Acuros XB
AVM	: Arteriovenözmalformasyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBCT	: Cone Beam Computed Tomography
CK	: CyberKnife
CI	: Conformity Index
DTA	: Doz Mesafe Uyumu
DVH	: Doz Volum Histogram
EPID	: Electronic Portal Image Dosimetry
FFF	: Flattening Filter Free
GI	: Gradient Index
GK	: GammaKnife
GTV	: Gross Tumor Volume
ICRU	: International Commission on Radiation Units
KPS	: Karnofsky Performans Skoru
MLC	: Multi Leaf Collimator
MU	: Monitor Unit
OCR	: Off Center Ratio
PTV	: Planning Target Volume
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
RPA	: Recursive Partitioning Analysis
SRS	: Stereotactic Radiosurgery
TB	: TrueBeam
TPS	: Tedavi Planlama Sistemi
VMAT	: Volume Modulated Arc Therapy

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1.1. RPA sınıflamasına göre prognostik faktörler	7
Tablo 4.1.2. Karnofsky performans skoru (KPS)	8
Tablo 4.4.1.1. Örnek planlama sonuçları ve CI hesaplamaları	22
Tablo 6.1.1. Truebeam STx cihazında ışınlanan rando fantomun aynı kesitine çizilen PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL tümör hacimlerinin AAA algoritması için hesaplanan Gradient Distance, Tümör İzocenter ve MU değerleri.....	64
Tablo 6.1.2. CyberKnife cihazında ışınlanan rando fantomun aynı kesitine çizilen PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL tümör hacimlerinin Ray Tracing algoritması için hesaplanan CI, HI ve HI değerleri	65
Tablo 6.1.3. GammaKnife cihazında ışınlanan rando fantomun aynı kesitine çizilen PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL tümör hacimlerinin TMR10 algoritması ile hesaplanan plan karşılaştırması	66
Tablo 6.1.4. Truebeam STx, CyberKnife M6 ve GammaKnife Perfexion Tedavi cihazlarında ışınlanan rando fantomun tedavi süreleri karşılaştırması.....	66
Tablo 6.4.1. Truebeam STx tedavi cihazında hesaplatılan ve ölçülen planların doz farkları	77
Tablo 6.4.2. CyberKnife M6 tedavi cihazında hesaplatılan ve ölçülen planların doz farkları	77
Tablo 6.4.3. GammaKnife Perfection tedavi cihazında hesaplatılan ve ölçülen planların doz farkları	77
Tablo 6.4.4. Truebeam STx tedavi cihazında ölçülen film sonuçları ve Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde AAA algoritması ile hesaplatılan plana ait absolute doz dağılımının gamma indeks analizi ile değerlendirilmesi.....	78

Tablo 6.4.5. CyberKnife M6 tedavi cihazında ölçülen film sonuçları ve Multiplan Tedavi Planlama Sisteminde Ray algoritması ile hesaplatılan plana ait absolute doz dağılımının gamma indeks analizi ile değerlendirilmesi78

Tablo 6.4.6. GammaKnife Perfexion tedavi cihazında ölçülen film sonuçları ve GammaPlan Tedavi Planlama Sisteminde TMR-10 algoritmasıyla hesaplatılan planlara ait absolute doz dağılımının gamma indeks analizi ile değerlendirilmesi.....79

Tablo 6.5.1. Truebeam STx tedavi cihazında ölçülen planın Elektronik Portal Dozimetri (EPID) sonuçları ile AAA algoritmasıyla hesaplatılan planlara ait absolute doz dağılımının gamma indeks analizi ile değerlendirilmesi80

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.3.1.1. Statik Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi.....	15
Şekil 4.3.1.2. Dinamik Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Sliding Window).....	16
Şekil 4.4.1.1. RTOG CI için oranın 1 olduğu dört olasılık durumu.....	18
Şekil 4.4.1.2. Tanımlanan doz hacmi tarafından sarılan hedef hacim $TV \cap PIV$	19
Şekil 4.4.1.3. Tanımlanan izodozun (PIV) hedef hacimden (TV) oldukça büyük olduğu durum	20
Şekil 4.4.1.4. Tanımlanan izodoz hacminin tümör hacminden küçük olduğu durum.....	21
Şekil 4.5.2.1. DTA ve %DD ölçütlerinin gamma analizine etkisi	30
Şekil 5.2.3. Farmer iyon odası	47
Şekil 6.3.1. Truebeam STx cihazında 6 MV FFF foton enerjisinde ve AAA algoritması ile ışınlanan filmlerin kalibrasyon eğrisi	70
Şekil 6.3.2. Cyberknife M6 cihazında 6 MV FFF foton enerjisinde ve Ray Tracing algoritması ile ışınlanan filmlerin kalibrasyon eğrisi	71
Şekil 6.3.3. Gammaknife Perfexion cihazında Co-60 γ - enerjisinde ve TMR10 algoritması ile ışınlanan filmlerin kalibrasyon eğrisi	71
Şekil 6.4.1. Truebeam STx cihazında rando fantoma ait AAA hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV1 (2.0 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 96.3 bulunmuştur.	72
Şekil 6.4.2. Truebeam STx cihazında rando fantoma ait AAA hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV2 (1.6cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme	

kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 96.5 bulunmuştur.73

Şekil 6.4.3. Truebeam STx cihazında rando fantoma ait AAA hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV3 (0.8cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 96.3 bulunmuştur.73

Şekil 6.4.4. CyberKnife M6 cihazında rando fantoma ait Ray Tracing hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV1 (2.0 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 95.8 bulunmuştur.74

Şekil 6.4.5. CyberKnife M6 cihazında rando fantoma ait Ray Tracing hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV2 (1,6 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 96.0 bulunmuştur.74

Şekil 6.4.6. CyberKnife M6 cihazında rando fantoma ait Ray Tracing hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV3 (0,8 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 96.0 bulunmuştur.75

Şekil 6.4.7. Leksell GammaKnife cihazında rando fantoma ait yapılan planın PTV1 (2.0 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analizi sonucu % 98.1 bulunmuştur.75

Şekil 6.4.8. Leksell GammaKnife cihazında rando fantoma ait yapılan planın PTV2 (1.6 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analizi sonucu % 96.0 bulunmuştur.76

Şekil 6.4.9. Leksell GammaKnife cihazında rando fantoma ait yapılan planın PTV3 (0.8 cm) için absolute doz dağılım değerlendirmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analizi sonucu % 96.5 bulunmuştur.76

Şekil 6.5.1. Truebeam STx tedavi cihazında rando fantomun AAA hesaplama algoritması ile yapılan planına ait absolute doz dağılımını değerlendirmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 2 mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 99.6 bulunmuştur.79



RESİMLER LİSTESİ

Resim 4.2.5. Glenside Müzesi'nde sergilenen Stereotaktik Talamotomi için çerçeve.....	12
Resim 5.1.2. Varian Truebeam STx 2.5 lineer hızlandırıcı cihazı.....	34
Resim 5.1.3. Accuray CyberKnife M6 tedavi cihazı	38
Resim 5.1.4.1: Lars Leksell ve ilk GammaKnife radyocerrahi cihazı.....	42
Resim 5.1.4.2. ELEKTA GammaKnife Perfection tedavi cihazı	43
Resim 5.1.4.3. Kafatası şeklini planlama sisteminde oluşturmak üzere kullanılan plastik başlık ve kafatasını sabitlemek için kullanılan stereotaktik çerçeve	45
Resim 5.2.1.1. CIRS ATOM [®] fantomları	46
Resim 5.2.4. Dose-1 Elektrometre	48
Resim 5.2.5. EPSON Expression 11000 XL Scanner	49
Resim 5.3.1. GammaPlan tedavi sistemi için stereotaktik çerçeve ve tomografi başlığı ile CT çekim setup görüntüsü	51
Resim 5.3.2.1. Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde fantom için yapılan tedavi plan.....	52
Resim 5.3.3.1. MultiPlan Tedavi Planlama Sisteminde fantom için yapılan tedavi planı.....	53
Resim 5.3.4.1. GammaPlan Tedavi Planlama Sisteminde fantom için yapılan tedavi planı.....	54
Resim 5.3.5.1. CyberKnife M6 ve Truebeam STx için output ekipmanları.....	56

Resim 5.3.6.1. Epson Expression 11000 XL film tarayıcısına EBT-3 film yerleşimi.....	58
Resim 5.3.7.1. Truebeam STx tedavi cihazında fantom için yapılan tedavi planının ışınlanması.....	59
Resim 5.3.8.1. CyberKnife M6 tedavi cihazında fantom için yapılan tedavi planının ışınlanması.....	60
Resim 5.3.9.1. GammaKnife Perfection tedavi cihazında fantom için yapılan tedavi planının ışınlanması.....	61
Resim 6. Fantomun belirlenmiş kesitine yerleştirilen EBT3 gafkromik film görüntüsü.....	63
Resim 6.2.1. Truebeam STx cihazında ışınlanan fantomun AAA hesaplama algoritmalarıyla hesaplatılan planın DVH karşılaştırması.....	67
Resim 6.2.2. CyberKnife M6 cihazında ışınlanan fantomun Ray Tracing hesaplama algoritmasıyla hesaplatılan planın DVH karşılaştırması	68
Resim 6.2.3. GammaKnife Perfexion cihazında ışınlanan fantomun TMR10 algoritması ile PTV1 (2 cm) için hesaplatılan volüm-histogram karşılaştırmaları....	68
Resim 6.2.4. GammaKnife Perfexion cihazında ışınlanan fantomun TMR10 algoritması ile PTV2 (1.6 cm) için hesaplatılan volüm-histogram karşılaştırmaları...	69
Resim 6.2.5. GammaKnife Perfexion cihazında ışınlanan fantomun TMR10 algoritması ile PTV3 (0.8cm) için hesaplatılan volüm-histogram karşılaştırmalar....	69

1. ÖZET

ÇOKLU BEYİN METASTAZLARININ STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ(SRS) TEDAVİ PLANLARININ DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Stereotaktik radyocerrahi (SRS), ilk başta cerrahinin ulaşamadığı yerlerdeki derin dokuları tedavi etmek amacıyla geliştirilmiştir. Ardından, beyin tümörleri için en önemli tedavi şekli olmuştur. SRS, asemptomatik beyin metastazlarına sahip hastaların primer tedavisi için lokal kontrolü yüksek bir tedavi seçeneği olduğu kabul görülmüştür. Gelişen teknoloji sayesinde SRS tedavi tekniğine ve tedavi cihazlarına olan ilgi artmıştır. SRS tedavi tek veya çoklu beyin metastazlarında uygulanmakta ve dünyaca kabul edilebilir hale gelmektedir. Stereotaktik radyocerrahi tedavi yöntemini uygulamak için tercih edilen en yaygın radyocerrahi tedavi cihazları GammaKnife (GK), Truebeam (TB) ve CyberKnife (CK) 'dır.

Bu çalışmanın amacı; intrakraniyel çoklu beyin metastazlarında stereotaktik radyocerrahi (SRS) uygulan Truebeam Stx, CyberKnife M6 ve GammaKnife Perfexion radyocerrahi tedavi cihazlarında tedavi planlarının doz doğruluğunu hesaplamak ve karşılaştırmaktır. Bu çalışmada kullanılan rando fantomun Bilgisayarlı Tomografi (CT) görüntüleri tedavi planlama bilgisayarına aktarıldı. Çoklu beyin metastazı olarak üç adet hedef hacim ve kritik organlar CT görüntüleri üzerine çizildi. Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS), MultiPlan ve GammaPlan da Beyin-SRS kriterlerine uygun olarak planlandı. Bu planlar AAA, Ray Tracing ve TMR10 algoritmalarında hesaplatıldı. Tedavi planlaması yapılan rando fantom bu üç cihazda ışınlandı. Belirlenen hedef hacimlerin aldığı dozu ölçmek için Gafkromik EBT-3 film kullanıldı. Ölçülen ve hesaplanan doz dağılımları, gama analiz metodu kullanılarak karşılaştırıldı. Çoklu beyin metastazlarına sahip rando fantomun, radyocerrahi tedavi cihazlarında ışınlanan EBT-3 film gama analiz sonuçlarına göre doz doğruluğu, doz dağılımları ve plan kalitesi olarak birbirleri ile uyumlu olduğu görüldü.

Anahtar sözcükler: CyberKnife, Çoklu beyin metastazları, EBT-3, GammaKnife, SRS, Truebeam

2. ABSTRACT

DOSIMETRIC COMPARISON OF STEREOTACTIC RADIOSURGERY (SRS) TREATMENT PLANS FOR MULTIPLE BRAIN METASTASES

Stereotactic radiosurgery (SRS), was originally developed to treat deep tissues in places that surgery could not reach. Then, it became the most important form of treatment for brain tumors. SRS has been recognized as a highly locally controlled treatment option for primary treatment of patients with asymptomatic brain metastases. Thanks to the developing technology, interest in SRS treatment technique and treatment devices has increased. SRS treatment is applied in single or multiple brain metastases and is becoming globally acceptable. The most common radiosurgical treatment devices of choice for applying the stereotactic radiosurgical treatment method are gammaknife (GK), Truebeam (TB) and CyberKnife (CK).

The aim of this study was to calculate and compare the dose accuracy of treatment plans in TrueBeam Stx, CyberKnife M6 and Gammaknife Perfexion radiosurgery treatment devices when stereotactic radiosurgery (SRS) was applied in intracranial multiple brain metastases. Computed Tomography (CT) images of the RANDO phantom used in this study were transferred to the treatment planning computer. Three target volumes and critical organs were plotted on CT images as multiple brain metastases. Eclipse treatment planning system (TPS), MultiPlan and GammaPlan were also planned in accordance with Brain-SRS criteria. These plans were calculated in the AAA, Ray Tracing and TMR10 algorithms. The RANDO phantom, which was scheduled for treatment, was teleported on these three devices. Gafchromic EBT-3 film was used to measure the dose received by the designated target volumes. Measured and calculated dose distributions were compared using gamma analysis method. According to the results of the EBT-3 film gamma analysis irradiated in radiosurgery treatment devices, the RANDO phantom with multiple brain metastases was consistent with each other in dose accuracy, dose distributions and plan quality.

Keywords: CyberKnife, EBT-3, GammaKnife, Multiple brain metastases, SRS, Truebeam

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Çeşitli kanser türlerinin kan yoluyla beyine yayılması sonucunda hastalarda beyin metastazları gelişebilmektedir. Beyin metastazları kanser tanısı anında bir veya birden fazla sayıda oluşum gösterebilmektedir. Teknolojik gelişmeler neticesinde son yıllarda beyin metastazlarının görüntülenmesi ve tedavisinde de gelişmeler göstermiştir. Beyin metastazı tanısı konulan hastalara tedavi şekilleri arasında cerrahi, tüm beyin ışınlaması, stereotaktik radyocerrahi (SRS), destek tedavisi, tümör yatağı radyocerrahisi ve bu tedavilerin kombinasyonları bulunmaktadır. Lezyon boyutları ve konumu uygun olan hastalarda SRS uygulanabilmektedir. SRS tedavi cihazları, tek fraksiyonda yüksek doz verebilecek özelliklere sahip olmalıdır. Bu bağlamda geliştirilen ve tedavi amaçlı kullanılabilen CyberKnife (CK), GammaKnife (GK) ve Truebeam lineer hızlandırıcı gibi radyocerrahi cihazları bulunmaktadır. GammaKife (GK), 1966 yılının başlarında icat edilen Co-60 kaynağını kullanan ilk radyocerrahi tedavi cihazıdır. O yıllardan günümüze kadar geliştirilerek gelen ve milimetrenin çok altında sistem doğruluğu ile tüm küçük intrakraniyel lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Kullanım alanı intrakraniyal lezyonlarla sınırlı kalan GK'tan sonra robotik ve aynı zamanda lineer hızlandırıcı (linak) tabanlı stereotaksi cihazları geliştirilmesi ile ekstrakraniyal tedavilerin yapılma imkanı doğmuştur. CyberKnife (CK) tasarımı yaklaşık 20 yıl önce J. Adler ve ekibi tarafından ortaya çıkarılmıştır. Cihaz, SRS tedavi uygulamaları için yapılmış framesiz yeni bir robotik RC tedavi sistemidir. Tedavi cihazı 6 eklemlilik robotik olup 6 MV FFF nominal X ışını enerjili lineer hızlandırıcı yardımıyla ışınlama yapmaktadır. Lineer hızlandırıcı cihazlarında bulunan çok yapraklı kolimatör (MLC) kullanımı sayesinde 3 boyutlu konformal tedavilerden yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) uygulamasına geçilmiştir. "Hacimsel Yoğunluk Ayarlı ARK Tedavisi" (VMAT) tekniğinde ışınlama esnasında gantri hasta eksenini etrafında döngüsel bir hareket yapmaktadır.

Bu çalışmada SRS tedavisi için geliştirilmiş CK, GK ve TB radyocerrahi cihazlarının çoklu beyin metastazlarında doz doğruluğunu karşılaştırmak amacıyla rando fantom kullanıldı. Rando fantomun CT taramasının ardından tedavi planlama sistemlerine aktarılan CT görüntüleri üzerine belirlenen çaplarda üç adet tümör ve kritik organ konturlanıp planlamaları yapıldı. Tüm hesaplatılan planlar için kritik

organ dozları Beyin-SRS kriterlerinin altında tutuldu. Rando fantom üzerine çizilen hedef hacimlerin bulunduğu kesite Gafkromik EBT-3 film yerleştirilip ışınlandı. Ölçülen EBT-3 film sonuçları ile her tedavi cihazının TPS'lerinden hesaplanan dozlar gamma indeks analizi ile karşılaştırıldı. CK, GK ve TB radyocerrahi cihazlarında ışınlanan çoklu beyin metastazlar için gamma analiz sonuçları birbirleriyle uyumlu olduğu bulundu.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Beyin Metastazları

Metastatik tümör: orjinini Santral Sinir Sistemi (SSS) dışındaki dokulardan alan primer sistemik kanserlerin sekonder olarak SSS ne yayılmasıdır. Bu tip tümörlere sekonder tümör denir (1). Beyin metastazı, beyin dışındaki doku ve organlardaki tümörün beyine kan yolu ile yayılması sonucuyla tek veya çoklu metastaz yapması olayıdır.

Beyin metastazları en sık görülen intrakranial tümörlerdir ve tüm kanserli hastaların %20-40'ında gelişir. Hastaların %75'inde birden fazla metastaz görülmektedir. Beyin tümörünün belirtileri tümörün beyin içindeki yerine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu belirti ve bulgular; baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi, uyuşukluk, görme problemleri, hafıza problemleri, felç, duyu kaybı, bilişsel, kişilik ve davranışsal değişiklikler olarak kendini gösterir (2,3). Bazı hastalarda ise hiçbir klinik belirti olmadan tanı konulabilmektedir (4,5).

Metastatik beyin tümörleri klinik olarak en yaygın görülen beyin tümörleridir. Her yıl yeni tanı alan lezyonların toplam sayısı diğer tüm beyin tümörleri sayısının çok üstündedir. Bazı primer kanserlerin, belli başlı organlara metastaz yapma eğilimleri vardır. Örneğin kalın bağırsak kanseri karaciğer ve akciğere, meme kanseri kemik, akciğerler ve beyine metastaz yapma eğilimindedir. Bu metastaz eğilimleri bazı hormonlar ya da proteinler sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Akciğerlerin kan akımı direkt olarak beyine gittiği için akciğer kanseri çok hızlı bir şekilde beyne metastaz yapabilir. Bazen bu metastaz o kadar hızlı gerçekleşir ki, akciğer kanseri tanısından önce beyin metastazı tanısı konabilir (6).

Erişkinde SSS ne en sık metastaz sırasıyla akciğer, meme, malign melanom, renal hücreli karsinom ve kolon kanserinden gelir. Akciğer kanseri %30-60 oranında beyine metastaz yapar (7). Bir büyükşehir çalışması, akciğer kanseri hastalarının %19.9'unun beyin metastazı, ardından melanom (% 6.9), böbrek (% 6.5), meme (%5.1) ve kolorektal kanser (% 1.8) geliştirdiğini bildirmiştir. Bu kanserler dışında nadir kanser türlerinden kaynaklanan beyin metastazları da vardır (3).

ABD'de bir yılda primer beyin tümörü tanısı konulan yaklaşık 17 bin hastaya karşın 100 binin üzerinde metastatik beyin tümörü hastası olduğu kayıtlanmaktadır.

Sistemik kanser tedavisindeki başarılar sonucunda bu sayı her geçen gün artmaktadır. Kanserli hastaların yaklaşık % 20- 50'sinde beyin metastazı görülmektedir. Kanser öyküsü olmayan hastaların % 15'inde beyin metastazı başlangıç semptomlarından sorumludur (3,5). Beyin metastazı görülen hastaların yaşam süreleri genellikle aylarla ifade edilirken, 1,5-7 yıl arasında değişmektedir. Hastaların ortalama yaşam süreleri 1 yıldır (7).

4.1.1. Prognostik Faktörler

Beyin metastazları en sık görülen beyin tümörleri olduğu gibi aynı zamanda kanserli hastalarda en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Beyin metastazları görülen hastaların tedavi yaklaşımı arasında genel olarak; cerrahi, radyocerrahi (SRS), tüm beyin radyoterapisi (TBRT), kemoterapi ve bunların kombinasyonları yer alır. Bu hususta en önemli nokta, hastaya hangi tedavi seçeneğinin uygun olduğuna karar verilmesidir.(8,9). Uygulanacak tedavinin belirlenmesi ve gereksiz tedavi uygulamalarından kaçınılması açısından prognostik faktörlerinin oluşturulması önem arz eder (10).

Beyin metastazlarının prognozu kötüdür ve nörolojik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hastaların yaşam kaliteleri önemli derecede etkilenir. Bu durumda beyin metastazlarına sahip olan hastaların prognozu öncelikle sistematik hastalığın durumuna ve tedavinin etkinliğine bağlıdır (11).

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre prognoz analizlerinin yapıldığı pek çok çalışma vardır. Bunlardan birisi 1200 hasta içeren RTOG (Radiotherapy Oncology Group) çalışmasıdır. Bu çalışmada hasta verilerinin recursive partitioning analizi (RPA) yapılmış ve 3 prognostik grup belirlenmiştir (Tablo 4.1) (8,9).

Tablo 4.1.1 RPA sınıflamasına göre prognostik faktörler

	Median Sağkalım (ay)
RPA sınıfı	
KPS \geq 70, yaş < 65, primer kontrolde, ekstrakranial metastaz yok	7.1
Tek metastaz	13.5
Multiple metastaz	6
RPA sınıf II	
Sınıf I ve III e girmeyen tüm durumlar	4.2
Tek metastaz	8.1
Multiple metastaz	4.1
RPA sınıf III	
KPS < 70	2.3

Bunun dışında hastanın genel durumuyla ilgili bilgi veren, primer hastalığın yaygınlık durumu, lezyonun konumu, büyüklüğü, sistemik metastaz sayısı, hastanın yaşı gibi faktörler Karnofsky performans skoru (KPS) ile değerlendirilir.

KPS hasta değerlendirmesinde giderek artan bir prognostik faktör olarak kullanılmaktadır. Bu faktörler göz önünde bulundurularak hasta için en uygun tedavinin seçilmesi en önemli noktalardan biridir. Metastaz sayısından çok, toplam tümör hacminin prognoz üzerinde önemli bir etkisinin olduğu görülmüştür (10,11,12). Tedavi kararında genel sağ kalım oranı, yaşam kalitesi, oluşabilecek toksisiteler, tedavi edilen metastazın lokal kontrolü ve alan dışındaki yeni metastazların oranı önemli etkenler arasındadır (13).

KPS, bir hastanın fonksiyonel durumunu,% 100 (hastalık kanıtı yok, semptom yok) ile% 0 (ölüm) arasında değişen yüzde değerleriyle ilişkili kapsamlı 11 noktalı bir ölçek olarak tanımlar (14).

Ayrıca, tedavi yöntemi kararlarında oynadığı rolden bağımsız olarak, KPS çeşitli tümör varlıklarında kendini belirgin bir prognostik faktör olarak belirlemiştir. Genel onkolojide sahip olduğu yaygın role ve KPS ölçeğine ilişkin (Tablo 4.1.2) literatürdeki en önemli çalışma 1980'lerde geliştirilmiştir (15).

Tablo 4.1.2 Karnofsky performans skoru (KPS)

Skor	Performans Durumu
100	Normal, yakınması yok, semptom yok.
90	Normal aktivitelerini yapabiliyor; hastalığa ait minör semptomlar ve bulgular.
80	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, bulgu ve belirtisi var.
70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz.
60	Gereksinimlerini karşılayabilir, nadir yardım gerekir.
50	Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir.
40	Özel bakım ve yardım gerekir.
30	Hastane bakımı gerektirecek şekilde sakat, fakat ölüm riski yoktur.
20	Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi vardır.
10	Ölmek üzere.
0	Ölü.

4.2. Beyin Metastazlarında Tedavi Yöntemleri

4.2.1. Cerrahi

Cerrahi tedavisinin uygulanabilmesi için öncelikli olarak hastanın genel durumunun bu tedavi şekline uygun olması gerekmektedir. Tümörün konumu ve büyüklüğü, beyin metastazı görünen hastalarda tedavi şeklini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Tümör belirli bir hacim etkisi yaratıyorsa veya tümör fonksiyonel olarak önemli merkezi yapılara komşu ise cerrahinin uygulanması gerekmektedir. Eğer hastada çoklu metastaz varsa ve bir tanesi kitle etkisi yapıyorsa, bu tek kitleye cerrahi uygulanabilir. Metastazların boyutları 3cm'den büyükse ve konum olarak ulaşılacak yerde ise tüm beyin radyoterapisi (TBRT) veya stereotaktik radyocerrahi (SRS) yerine, cerrahinin tedavi şekli olarak belirlenmesi uygundur (16).

Tedavi seçeneği cerrahi olarak karar alındığında, rezeksiyon sonrası tümörün tam çıkarılmaması yeni metastazların oluşumuna sebep olabilir. . Bu durumda ek tedaviler gerekir. Cerrahi tek başına bir tedavi seçeneği olabileceği gibi, TBRT ile birlikte de uygulanabilir. Asıl amaç, oluşabilecek tümör nüksünü ve saptanmamış mikrometastazları önlemektir. Bu ikili kombinasyon aslında sistematik bir hastalığı olmayan ve iyi bir prognoza sahip hastalar için tek başına uygulanan TBRT'den daha etkili sonuç verir. (14). Bir çalışmada, TBRT'ye cerrahinin eklendiği kombinasyonda metastazların önlendiği ama sağkalım oranında bir yararın olmadığı bildirilmiştir (17).

4.2.2. Kemoterapi

Kemoterapi, vücutta hızlı yayılım gösteren kanser hücrelerini yok etmek için kullanılan kimyasal bir ilaç tedavisidir. Genellikle cerrahi, radyasyon veya hormon tedavisi gibi tedavi türleriyle birlikte kullanılır. Bu şekilde kullanılma nedenleri arasında, kanserin evresi ve türü, daha önce alınan kanser tedavi türüne, metastazın yerine ve hastanın genel sağlığına bağlıdır (18). Sistematik bir tedavi olarak kabul edilir, yani tüm vücudu etkiler.

Sistemik kanser türleri için kemoterapi tedavisi önemli ilerlemeler sağlamıştır. Yeni tanı konmuş, kemoterapi uygulanan hastalar için yüksek yanıt oranı görülürken iki veya üçüncü basamak tedavi gören hastaların yanıt oranı azalmaktadır.

Metastatik beyin tümörleri için etkili bir farmakolojik etki gösterilmemiştir (11). Kemoterapi, genellikle beyin metastazlarında çok etkili bir yöntem değildir. Ancak bazı tümörlerde hastanın yaşam süresini uzattığı görülmektedir (19). Bir çalışmada ise yapılan progresif beyin metastazlarında parsiyel yanıtın %6, stabilizasyonun ise %44 olduğu görülmüştür (5).

4.2.3. Radyoterapi

Radyoterapi, yaklaşık yüz yıldır kanser tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. İyonizan radyasyonun tümörlü lokasyona doğrudan ya da dolaylı olarak uygulanmasıyla tedavi olanağı sağlayan önemli bir tedavi tekniğidir. Radyoterapideki amaç, belirlenen hedef organa maksimum dozu verirken, etrafındaki sağlıklı doku ve kritik organlara minimum dozu vermek hatta mümkün olduğunca korumaktır.

Radyoterapi, tek başına uygulanacağı gibi cerrahi ve kemoterapi yöntemlerine ek olarak da uygulanabilir. Teknolojinin gelişmesi ile görüntüleme tekniklerinde de birçok gelişme olmuştur. Bu gelişmelerden dolayı, cerrahinin ulaşım alınamayan tümörleri Radyocerrahi (RC) tekniği ile ulaşım olarak tedavi imkanı sunmuştur. Son yıllarda modern radyoterapi tekniği olan stereotaktik yaklaşım oldukça önem kazanmıştır (20).

Kanser tedavisinde önemli bir tedavi tekniği olan radyoterapinin (RT) etkisi, normal doku toleransı nedeni ile sınırlıdır. Bu nedenle geliştirilen üç boyutlu konformal ve yoğunluk ayarlı RT gibi eksternal RT teknikleri ile hedeflenen organa en uygun tedavi dozu uygulanmasını ve çevresindeki sağlıklı dokular için koruma sağlanması amaçlanmıştır. Stereotaktik radyocerrahi (SRS) ve stereotaktik radyoterapi (SRT) bu sınırlamaları aşmak için geliştirilmiş önemli RT teknikleridir (21).

SRT hedeflenen tümöre az sayıda (2-5) fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulanmasıdır. Tümörün her fraksiyonda tam doğrulukla ışınlanması önem taşımaktadır. Non-invaziv sabitleme yöntemleri ve tedavi esnasında hedef görüntülerinin alınabilmesi sayesinde SRT vücudun çeşitli bölgelerinde kullanılabilir. SRT

SRS ise hedeflenen tümöre maksimum dozu tek fraksiyonda verirken, sağlıklı dokuları mümkün olduğunda verilen dozdan korumaktır.

Stereotaktik uygulamalarda kullanılan tedavi cihazları;

- Gamma Knife (GK),
- Cyberknife (CK),
- Lineer akseleratör tabanlı sistemler,
- Proton ve ağır yüklü parçacık tedavisi,
- Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi

sistemi, şeklinde sınıflandırılabilir.

4.2.4. Tüm Beyin Radyoterapisi TBRT

Geçmişten günümüze TBRT beyin metastazlarının ana tedavi şekli olmuştur. Sadece TBRT için, tümörün cerrahi veya radyocerrahiye uygun olmayan tek metastazlı olması ve sistemik hastalığa sahip olan birden fazla metastazı olması gerekir. Sadece TBRT için sağkalımı ortalama 3-6 ay arasındadır. TBRT de fraksiyonlar uzatılsa da beyin fonksiyonları etkileyen, yaşam kalitesini azaltan etkiler ortaya çıkabilir (11). TBRT sonrası beyinin uzak yerlerinde yeni tümör tanısı konulması %15 oranında düşük bir risk taşır ve yeni metastazlar oluşabilir. Bu durumda yeni tedavi yöntemleri düşünülmelidir. TBRT sonrası, yeni tanı konmuş beyin içinde ama farklı yerlerde tanımlanan tümör oranı %33-42 dir. Ve yine yapılan bir çalışmada rastgele seçilmiş hastaların TBRT sonrası metastazların %25-55 gibi bir oranla tam ya da yarı cevaplarla lokal kontrolün sağlandığı gözlenmiştir. Dolayısıyla prognozu iyi hastaların TBRT ye verdiği yanıt yetersiz kaldığı düşünülmektedir (13).

4.2.5. Stereotaktik Radyocerrahi (SRS)

“Stereotaksi” anlam bakımından Yunan dil kökenine dayanmaktadır. “Stereo” Yunancada üç boyutlu (3D), “taksi” ise düzenlemek anlamında kullanılmaktadır. Bu durumda Stereotaksi, vücut içinde belirlenmiş bir hedefe radyasyon dozunu tam anlamıyla aktarabilen cihazın kullanımı ile uygulanan tedavi şekli anlamına gelmektedir. Esasen stereotaksi, cerrahi işlemi uygulamadan cerrahi etkisi yaratmaktır. Bu bağlamda sreteotaktik tedavi ilk olarak 1895 yılında kanserin radyasyon ile tedavi edilmesiyle başlamıştır. 1906 yılında iki İngiliz bilim insanları olan, Victor Horsley ve Robert H. Clarke hayvanlarda serebellumu incelemek amacıyla ilk defa stereotaktik çerçeveyi icat ettiler. Ardından bu icadı, Amerikalı nörofizyolog Ernest Spiegel, cerrah Henry Wycis ve Horsley – Clarke ikilisi bu kez

stereotaktik çerçeveyi insanlara kullanmak amacıyla geliştirdiler. Bu gelişmelerin ardından, İsveç Karolinska Enstitüsü'nde beyin cerrahı olan Lars Leksell 1951 yılında radyocerrahi uygulamıştır (22).



Resim 4.2.5: Glenside Müzesi'nde sergilenen Stereotaktik Talamotomi için çerçeve

Leksell başlangıçta radyocerrahi bening kitleleri, spesifik kronik ağları, arterivenöz malformasyonlar (AVM) gibi beyin içi fonksiyonel durumları tedavi etmek için kullanırken, ardından bunlara ek bening ve malign tümörleri de eklemiştir.

SRS, ilk zamanlarda kullanılırken hastanın başı invaziv bir çerçeve ile sabitlenmekteydi. Teknolojik gelişmeler sayesinde “ çerçevesiz stereotaktik teknikler” adı altında daha az invaziv olacak şekilde termoplastik maskeler geliştirilmiştir (23).

Leksell, 1951 yılındaki radyocerrahi tanımının ardından bu çalışmalar sonucunda Leksell Gamma Knife cihazını geliştirmiştir. Bu cihazın ilkesi, beyin tümörlerini iyonlaştırıcı radyasyon ile yok etmek ve aynı zamanda sağlıklı dokuları koruyarak tedavi etmektir. 1970'li yıllardan bu yana SRC beyin cerrahisinde güçlü bir tedavi yöntemidir. Ardından John Adler 1997 yılında SRC için yeni bir cihaz olan Cyberknife robotik radyocerrahi sistemini geliştirmiştir. Zamanla SRC yeni hedefler ortaya koymuş ve yüksek dozun hedef dışındaki sağlıklı dokularda maksimum doz düşüşü olacak şekilde uygulanmasını açıklamıştır (24,25). SRC, ilk başta cerrahinin ulaşamadığı yerlerdeki derin dokuları tedavi etmek amacıyla geliştirilmiştir. Ardından, beyin tümörleri için en önemli tedavi şekli olmuştur. Aynı zamanda geleneksel tedavi şekli olan TBRT'nin lokal kontrolünü artırmak ve desteklemek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Tek başına SRS günümüz teknolojisinde, tek başına TBRT'ye ek bir tedavi şekli olarak değil de beyin metastazlarına sahip hastaların tedavileri için tercih

edilen bir yöntem olmuştur (26). Stereotaktik radyocerrahi (SRS), asemptomatik beyin metastazlarına sahip hastaların primer tedavisi için lokal kontrolü yüksek bir tedavi seçeneği olduğu kabul görülmüştür. SRS'in hedef dokuya tek fraksiyonda yüksek doz verilmesinden kaynaklı WBRT'ye kıyasla geçici yan etkileri(kızarıklık, kabarma) bulunmaktadır (27).

SRS ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda, WBRT'nin sadece tümör kontrol oranlarında üstünlük gösterdiğini söylemiştir. Sonuc olarak, WBRT ve SRS'in birlikte kullanımının sınırlı sayıdaki (1-4) beyin metastazlarında yaygın olarak uygulanmaktadır (28).

Teknik olarak SRS, tümöre yüksek doz verirken tümörün çevresindeki sağlıklı dokuların korunmasını ve bu dokularda keskin doz düşüşlerinin olmasını amaçlamaktadır. Yüksek dozlarda uygulanan SRS için hastanın konumlandırılması ve dozimetrik hassasiyetin kalite standartlarına uygun olması önem taşır (29). SRS, intrakranyal lezyonların tedavisinde yüksek doz tek fraksiyonda kullanılır. Aynı dozun, fraksiyonel şekilde (1-5) verilmesine ise stereotaktik radyoterapi (SRT) denir. RTOG 9005, stereotaktik radyoterapi için kullanılması gereken doz- fraksiyon oranını yayınlamıştır (30). SRC küçük lezyonlar, derin yerleşimli lezyonlar ve çoklu tümörler için yarar sağlamaktadır. Büyük hacimli tümörler için radyocerrahinin yapılması, geç yan etkiler nedeniyle önerilmez (13).

4.3. Radyoterapi Tedavi Planlama Teknikleri

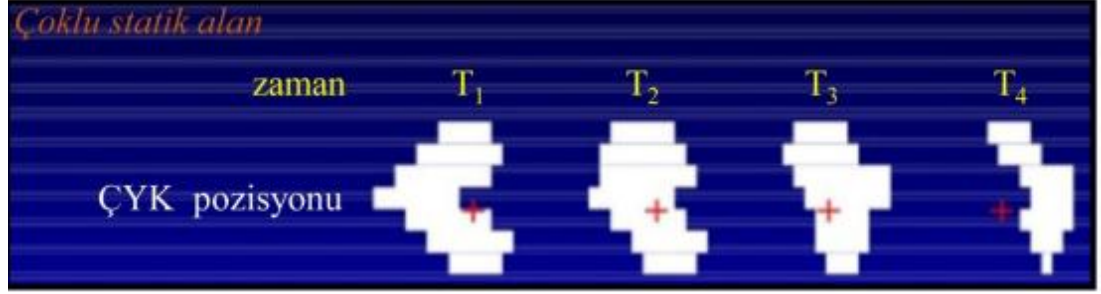
4.3.1. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)

Teknolojinin gelişmesine paralel olarak görüntüleme teknikleri, radyoterapi tedavi tekniklerinin kalitesini de arttırmıştır. Aynı zamanda tedavi planlarının doğrulanması, tedavi cihazlarının dozimetrik olarak kalite kontrollerine olan ilgiyi de arttırmıştır. Hastanın 3 boyutlu görüntülemesi, tümörün ve kritik organların 360 ° görüş açısında yakınlığındaki konumu hakkında bilgi sağlamıştır. Böylece, tedavi alanı açılarını seçme özgürlüğü ile 3 boyutlu konformal radyoterapi mümkün hale geldi. 3B konformal radyoterapi de tümörü şekillendirmek için kurşun bloklar kullanılır, daha çok iş yükü oluşurdu. Daha sonra Çok Kanatlı Kolimatör (MLC) sistemleri devreye girmiştir. MLC'ler ışın şekillendirme görevi yapmaktadır. Bu sayede tümörü şekillendirmek, sağlıklı dokuları en iyi derecede korumak daha kolaylaşmıştır. Yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi (IMRT), tümörü çevreleyen kritik yapıların maksimum korunmasını sağlarken, modüle edilmiş MLC hareketleri ile tümöre yüksek radyasyon dozları iletmek için kullanılmaktadır. IMRT teknolojisinin hızlı bir şekilde yayılmasını kolaylaştıran şey bireysel olarak hesaplanmış ve görsel olarak gösterilen dozimetrik avantajlardı. İlk çalışmalar, IMRT ile hedeflenen tümör dokularına yeterli doz kapsamı sağlarken hassas yapılarda radyasyon dozlarının önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir. IMRT, doz modülasyonunu iki MLC tabanlı doz verme yöntemi ile gerçekleştirir. Bunlar; dinamik MLC (dMLC) ve statik MLC (sMLC)) sistemleridir (31).

4.3.1.1. Statik yoğunluk ayarlı radyoterapi (Step and Shoot)

Bortfeld ve ark. tarafından ilk kez 1994'te öne sürülen "Step and shoot" veya diğer adıyla çoklu statik alan IMRT tekniği, tedavide kullanılan her bir alan uniform demet şiddetine sahip küçük alt alanlardan oluşur. Statik yoğunluk ayarlı radyo terapi (step and shoot) tekniği diğer adıyla çoklu statik alan IMRT tekniği, bu teknikte tedavide kullanılan her bir alan uniform demet şiddetine sahip küçük alt alanlardan oluşur. "Step and shoot" yani "dur ve ışınla" tekniğinde ışınlama sırasında cihazın gantri ve çok yapraklı kolimatörleri hareketsizdir. Alt alanlar olarak tanımlanan ve diğer adıyla

segmentler MLC ile şekillendirilir. Herhangi bir operatör yardımı olmaksızın üst üste gelerek, sonuçta benzer olmayan şiddete sahip bir demet oluşturur.

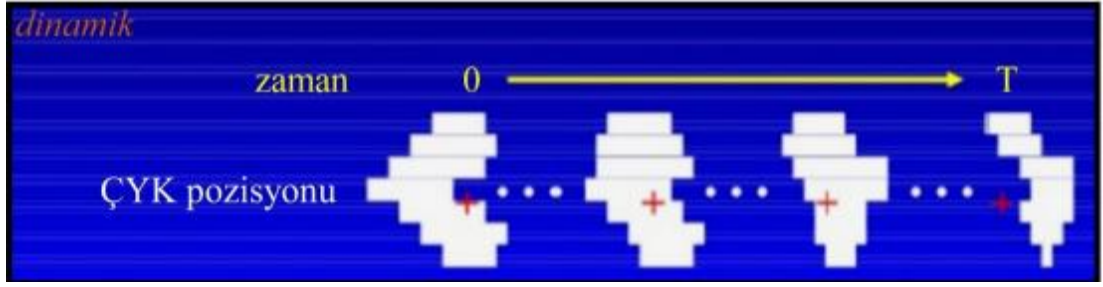


Şekil 4.3.1.1: Statik Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

Tedavide her segment için MLC'ler pozisyonu otomatik olarak alır ve hesaplanmış olan Monitor Unit (MU) değerince ışınlama yapar. Her segment için hesaplanan MU değeri tamamlanınca ışınlama durur. Aynı alanda MLC'ler tarafından oluşturulacak olan segmentler ile ışınlama devam edecektir. Bu teknikle ışınlanan tüm segmentlerin toplamı istenilen yoğunluk ayarlı doz dağılımını verir (32).

4.3.1.2. Dinamik yoğunluk ayarlı radyoterapi (Sliding Window)

Dinamik yoğunluk ayarlı radyoterapi (Sliding Window) tekniğinin uygulanması için dinamik çok yapraklı kolimatör (MLC) sistemine sahip lineer hızlandırıcı gerekmektedir. Statik yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinde de olduğu gibi çok sayıda alt alan (segment) olmakla birlikte ışınlama sırasında sürekli olarak hareket halinde MLC'ler mevcuttur. MLC yapraklarının tüm ışın alanı boyunca hareketi sayesinde dozun uniformluğu sağlanmış olur. Sabit doz hızı ve gantri açısında ışınlama sürerken, çok yapraklı kolimatörler yapraklarının hızları farklıdır. Farklı tümör şekillerine sahip hedeflerinin olduğu durumlarda ise algoritma tarafından MLC yaprakları sayesinde radyasyon ışın alanında farklı şiddete sahip akı oluşturularak daha iyi bir olanak sağlar. Bu sayede radyasyon dozunun daha yumuşak bir geçiş yapması bakımından avantajlıdır.



Şekil: 4.3.1.2: Dinamik Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Sliding Window)

Ayrıca “step and shoot” tekniğindeki gibi çok sayıda alt alanın ayrı ayrı ışınlanması gibi bir durum olmadığı için “sliding window” tekniğinde tedavi süresi daha kısa olmaktadır. Çok daha yüksek monitor unit değerlerine sahip olduğu için çok yapraklı kolimatörler yaprakları arasından sızan radyasyon miktarında daha önemli hale gelmektedir (33).

4.3.2. VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)

Geleneksel radyoterapi tekniklerine kıyasla yeni bir radyasyon tedavi tekniği olan VMAT, sağlıklı dokuları koruyarak ve daha iyi hedef hacim kapsamı ile yüksek düzeyde uyumlu doz dağılımları sunan bir tedavi tekniğidir. Ayrıca bu teknik, geleneksel statik alan yoğunluğu modülasyonlu radyoterapiye (IMRT) kıyasla tedavi sürelerinin kısalması gibi ek avantajlar sunmaktadır.

VMAT, ilk olarak 2007’de tedavi uygulaması sırasında üç parametrenin eşzamanlı varmasına izin veren yeni bir radyasyon tekniği olarak radyoterapi camiasına tanıtılmıştır. Bu eş zamanlı parametreler; gantri rotasyon hızı, MLC yapraklarının hareketi ile tedavi alanının şekline göre açıklık sunması ve doz hızıdır.

VMAT, sabit alan IMRT ile ilişkili bazı sınırlamaların giderilmesi için ark tabanlı veya rotasyonel tedavi tekniğidir. Ark tedavisinin temel tekniği, radyasyon kaynağının sürekli dönüşüyle radyasyon verilmesidir. Bu durum hastanın 360° ışın açısıyla tedavi edilmesi demektir. Ark tedavileri oldukça uyumlu doz dağılımları sunmakla birlikte esasen IMRT’nin alternatif bir tedavi tekniğidir. Bununla birlikte, sabit gantri IMRT’te göre önemli bir avantaj olup, tedavi süresindeki azalmanın bir sonucu olarak tedavi uygulama verimliliğindeki iyileşme ve daha sonra vücudun geri kalanına entegre radyasyon dozunun azaltılmasıyla MU kullanımındaki azalmadır (34).

4.4. Farklı Sistemlere Ait Tedavi Planlarının Karşılaştırılmasında Kullanılan Doz Hacim Histogramı Değerlendirme Ölçütleri

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; konformalite indeks, gradient indeks ve homojenite indeks parametrelerinden yararlanılır.

4.4.1. Konformalite indeks (CI)

Konformalite indeksi, ilk olarak 1993 yılında Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından önerilmiş ve International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)'a 62 no'lu raporunda tanımlanmıştır (35). Konformalite indeksin, evrensel olarak kullanılması için doz hacim histogramlarından (DVH) elde edilen parametrelerin kolay ve uygulanabilir olması gerekmektedir.

CI, aynı hastalara ait farklı iki tedavi plan karşılaştırılmasında uygulandığı gibi farklı tedavi tekniklerinin karşılaştırılmasında da uygulanmaktadır.

Radyocerrahi de, CI; iki plan karşılaştırılmasında, tedavi tekniklerinin değerlendirilmesinde ve erken veya geç oluşabilecek klinik komplikasyonların oluşma riskini önceden değerlendirebilmek için kullanılmaktadır.

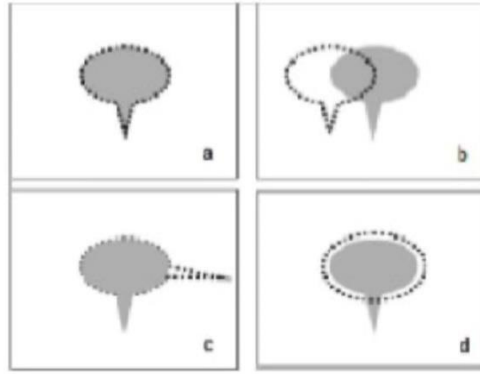
Bu anlamda CI için birçok tanım yapılmıştır. Radyocerrahi çalışmalarında da kullanılan ve tavsiye edilen son kavram Ian Paddick tarafından öne sürülen, tanımlanan izodozu alan hedef hacim (PITV) den yola çıkarak elde edilen CI tanımıdır. Paddick CI tanımını, matematik ve geometri kavramlarını kullanarak oluşturmuştur (35,36).

Tedavi planlarının uygunluğunun değerlendirilmesi için Shaw ve ekibi tarafından PIVT oranı önerilmiştir. Shaw ve ekibinin CI hesaplamak için geliştirdiği PIVT oran formülü 4.1 deki gibi hesaplanır.

$$CI_{RTOG} = PIVT = \frac{PIV}{TV} \quad (4.1)$$

Burada: PIV, tanımlanan izodoz hacmini; TV, tümör hacmini ifade eder.

Planlamalar, PIVT oranı dikkate alınarak değerlendirilir ve plandaki olumsuzluklar bu orana göre tespit edilir. Yeni bir plan yapıp yapılmayacağına veya farklı planlama teknikleri arasında hangisinin uygun olduğuna, PIVT oranı ile karar verilir (35,37,38,39). Önerilen bu oran pratikte doğru ve açık bir ifadeye sahip olmakla birlikte, teorik olarak incelendiğinde birtakım kusurlara sahiptir.



Şekil 4.4.1.1: RTOG CI için oranın 1 olduğu dört olasılık durumu (35)

Şekildeki belirtilen hedef hacim ve tanımlanan doz hacimlerinin şekilleri yer almaktadır. PIV; kesikli siyah çizgi ile belirtilen hacmin tanımlanan doz hacmini, gri ise hedef hacmi göstermektedir. Ayrıca şekilde görüldüğü gibi hacimlerin hepsi eşittir. Hacimler formülü 4.1'e uygulanıp, hesaplandığında sonuç her olasılıkta da 1'e eşit olacaktır. Bu durum matematiksel olarak planlama açısından doğru yanıt verse de (teorik olarak doğru) pratikte istediğimiz sonucu doğrulamamaktadır ve yanılmaktadır.

Şekil 4.4.1.1.a'da PIV'nin TV'yi tamamen sardığı bu durumlarda formül 4.1 hesaplandığında ise teorik ve pratik olarak doğru sonuç verecektir. Dolayısıyla farklı planların karşılaştırılmasında kullanılabilir olacaktır.

Şekil 4.4.1.1.b 'de PIV değeri ile TV değerinin eşit olduğu iki hacmin merkezlerinin çakışmadığı durumlarda PITV oranı beklendiği gibi teoride matematiksel olarak 1'e eşit olacaktır. Fakat merkez kayıklığından dolayı TV 'nin bir kısmı PIV içerisine dahil olmayacaktır. Sonuçta matematiksel ifade hesaplandığında plan uygundur diyeceğiz. Farklı planların değerlendirmesinde bu durum bizi yanıltacaktır.

Şekil 4.4.1.1.c ve 4.4.1.1.d ise PIV ve TV aynı merkezde ve birbirine eşitte olabilir ve bu durumda yine matematiksel olarak değerlendirme kabul görecektir. İki hacmi farklı planlama teknikleri açısından düşündüğümüzde hangisi kabul göreceği çelişki yaratacaktır. Hâlbuki PITV değeri her ikisinde de istenilen değerdedir.



Şekil 4.4.1.2: Tanımlanan doz hacmi tarafından sarılan hedef hacim $TV \cap PIV$ (35)

Uygun CI değerini elde etmek için hedef hacim, tanımlanan doz hacmi tarafından yeterli oranda sarılmış olmalıdır. Bunu ifade edebilmek için TV_{PIV} parametresini tanımlamak doğru olacaktır. TV_{PIV} , tanımlanan izodoz hacmi tarafından sarılan hedef hacmi yani TV ve PIV arasındaki kesişim hacmini ifade eder. Bu durumda yeni oranımız aşağıdaki Formül 4.2'de belirtildiği şekilde gösterilebilir (SALT-Lomax) (41).

$$CI' = \frac{TV_{PIV}}{TV} \quad (4.2)$$

Yeni formül PIV'nin TV'den küçük ve eşit olduğu durumlarda geçerli olacaktır (Şekil 4.4.1.2). Ancak PIV'nin büyük olduğu durumlarda eşitlik her zaman 1 olacağından bu tür planların karşılaştırmalarında doğru bir yaklaşım olmayacaktır.



Şekil 4.4.1.3: Tanımlanan izodozun (PIV) hedef hacimden (TV) oldukça büyük olduğu durum (35)

Şekil 4.4.1.3 incelendiğinde C' oranı TV_{PIV}/TV oranında TV_{PIV} TV'den büyük olmayacağından 1'den büyük oran vermeyecektir. PIV tarafından sarılan TV'nin (TV_{PIV}) TV'ye oranı ile ifade edilen eşitlik sadece tedavi edilmiş olan hacim içinde kalan hedef hacim için ölçüm yapacaktır. Fakat doğru CI için, birde gereksiz yere ışınlanan hedef dışındaki sağlıklı dokuyu da kapsayan hacim için bu oranı hesaplamamız gerekir. RTOG ve SALT grubunun tanımladığı CI tanımının kusurlarını düzeltmek için Lomax ve Scheib tarafından aşağıdaki formül ile CI'' oluşturulmuştur (42).

$$CI'' = \frac{TV_{PIV}}{PIV} \quad (4.3)$$









Şekil 4.4.1.4: Tanımlanan izodoz hacminin tümör hacminden küçük olduğu durum (35)

Şekil 4.4.1.4'de görüldüğü gibi tanımlanan doz hacmi hedef hacmin içerisinde ve küçük olabilir. CI, CI' ve CI'' formülleri bir anlam ifade etmeyecektir. Çünkü daha önce tanımlanan oranlar yine 1'e eşit olacaktır. Hedef hacim ve normal doku değerlendirmesini dikkate alan Formül 4.2 ve Formül 4.3 bir araya getirilirse CI değerlendirmesi için yeni CI kullanılabilir olacaktır. Sonuçta, Paddick tarafından önerilen CI değerlendirmesi oluşacaktır (Formül 4.5). Bu formülle bahsedilen CI formüllerinin içerdikleri kusurlar yeni oluşturulan formül ile kendi içinde çözülmüş olacaktır (35.36).

$$CI_{Paddick} = \frac{TV_{PIV}}{PIV} \times \frac{TV_{PIV}}{TV} \quad (4.4)$$

$$CI_{Paddick} = \frac{TV_{PIV}^2}{PIV \times TV} \quad (4.5)$$

Tablo 4.4.1.1: Örnek planlama sonuçları ve CI hesaplamaları (35)

Tedavi Planı	Değerler	RTOG-Saw ve ark. $CI_{RTOG} = PIV = \frac{PIV}{TV}$	Salt-Lomax $CI' = \frac{TV_{PIV}}{TV}$	Lomax ve Scheib $CI'' = \frac{TV_{PIV}}{PIV}$	Paddick CI (RTOG Önerilen) $CI_{Paddick} = \frac{TV_{PIV}^2}{PIV \times TV}$
	TV=5cm ³ PIV=10cm ³ TV _{PIV} =5cm ³	2	1	0,5	0,5
	TV=5cm ³ PIV=3cm ³ TV _{PIV} =3cm ³	0,6	0,6	1	0,6
	TV=5cm ³ PIV=5cm ³ TV _{PIV} =4cm ³	1	0,8	0,8	0,64
	TV=5cm ³ PIV=5cm ³ TV _{PIV} =2,5cm ³	1	0,5	0,5	0,25
	TV=5cm ³ PIV=5cm ³ TV _{PIV} =0cm ³	1	0	0	0
	TV=5cm ³ PIV=5cm ³ TV _{PIV} =5cm ³	1	1	1	1

TV=Tümör hacmi, PIV=Tanımlanan izodoz hacmi, TV_{PIV}=Tanımlanan dozu alan tümör hacmi

Paddick CI planlamaları skorlama yaparak değerlendirmeye imkân verir. Örnek olarak bir planın Paddick CI değerinin 0,8 çıkması, hedefin tanımlanan izodoz hattı tarafından %80 oranında sarıldığı anlamına gelmez (41).

Yukarıdaki tablo 4.4.1.1'de örnek planlara ait CI hesaplamaları verilmiştir. Örnek 6 da açıkça görülüyor ki tanımlanan doz hacminin, hedef volümü tamamen sardığı durumda bütün değerler 1 çıkmaktadır. Sonuç ve planlama görsel olarak sorun teşkil etmemektedir. Herhangi bir hesaplama yöntemi bu plan için kabul görecektir. Ancak örnek 4 ve 5; RTOG CI hesaplama (Formül 4.3) yöntemi kullanıldığında yalnız bu

parametre dikkate alındığında planlama için kabul görmektedir ve plan kabul edilebilir değerdedir.

Fakat diğer hesaplamalar tamamen birbirinden bağımsız ve farklı değerler vermektedir. Bu durum daha önce açıklandığı üzere formüllerin kendi içlerinde oluşturduğu kusurlardan kaynaklanmaktadır. Örnek 1 incelenecek olursa RTOG CI 2 olarak hesaplanmakta ve plan ret almaktadır. Paddick CI ise 0,5 olarak hesaplanmıştır. Lomax ve Scheibe göre bir ışınlamanın konformal kabul görmesi için CI değerinin $\geq 0,6$ olması gerekmektedir (42) . RTOG ve Paddick CI açısından plan kabul görmekte fakat diğer CI formülleri için geçerli olmamaktadır. Örnek 2 de ise Paddick CI, CI' ve CI'' için planlar 0,6 ve 0,6 dan büyük olduğu için plan kabul görecektir. Ancak RTOG CI için aynı durum söz konusu olmayacaktır. Örnek 3 te ise tüm hesaplamalar açısında herhangi bir sorun teşkil etmemektedir. Tüm bu örneklerden anlaşılacağı üzere CI farklı planlamalar karşılaştırılmasında kullanılabilir uygun bir dozimetrik parametredir.

4.4.2. Homojenite indeksi (HI)

Stereotaktik tedavi yaklaşımlarında tümöre verilmek istenen doz, hedef hacmi saran izodoz eğrisine göre tanımlanır. İzodoz eğrileri, ortam içerisinde birbirine eşit dozların absorbe edildiği noktaların birleşmesinden oluşur. Merkezi eksenden yanlara uzaklığın ve derinliğin bir fonksiyonu olarak dozun değişimini gösterir. Herhangi bir derinlikte merkezi eksendeki doz, en yüksek doza sahip olup yanlara doğru azalmaktadır. Teorik olarak herhangi bir derinlikte düz bir çizgi çizildiğinde her noktada derinliğin fonksiyonu olarak düşünüldüğünde doz değerlerinin aynı olması beklenir. Ancak alan şekillendirici bloklar (MLC), demet düzenleyiciler, vücut konturundaki doku eksiklikleri ve ışınlanacak hacim içerisindeki inhomojeniteler izodoz dağılımını yani doz homojenitesini etkileyen önemli faktörlerdir. Bu nedenle aynı derinlikte ve hacim içerisinde farklı doz dağılımı görülür. Ayrıca tedavi planlama sistemlerine ait algoritmalarda doz homojenitesi için önemli bir etkidir. CyberKnife radyocerrahi cihazı için MultiPlan tedavi planlama sisteminde, CT üzerinden yapıldığında doku homojenitesi hesaplama için önemlidir. GammaKnife radyocerrahi

cihazı için GammaPlan tedavi planlama sisteminde ise doku homojenitesini dikkate almaz, dolayısıyla küresel simetriye yakın bir doz dağılımı elde edilmesine neden olur. Radyoterapide hedef içerisinde homojen doz dağılımı oluşturmak oldukça önemlidir. Ancak aynı veya düşük izodoz eğrilerinin kesişmesi homojen doz dağılımının oluşmasını engelleyebilir.

Örneğin CK ve GK planlama sisteminde büyük bir hedef için küçük kolimatör kullanılması çok sayıda ışın demetinin hedef içerisinde yüksek izodoz bölgelerini oluşturmasına bir başka deyişle sıcak bölgelerinin oluşmasına neden olur. Bilindiği üzere GK planlama sisteminde verilen dozun 2 katı kadar yüksek doz bölgeleri oluşurken CK planlama sisteminde ise genellikle %20 ile %30 arasında yüksek doz bölgeleri oluşmaktadır. RTOG tarafından farklı planları ve farklı tedavi tekniklerini karşılaştırmak üzere HI kavramı tanımlanmıştır (42). HI hedef içerisindeki maksimum doz (D_{Maks}) ile minimum doz (D_{Min}) arasındaki oranı ifade eder. Bu oran ne kadar küçük ve birine yakın ise hedef içerisindeki doz dağılımı da o kadar homojendir. HI hesaplama formülü Formül 4.6 ve 4.7 'de gösterir.

$$HI = \frac{D_{Maks}}{D_{Min}} \quad (4.6)$$

$$HI = \frac{D_{Maks}}{D_P} \quad (4.7)$$

Formül 4.6 ile 4.7 arasındaki en önemli fark Formül 4.6 hedef dışında da oluşabilecek minimum dozu dikkate alırken, formül 4.7 hedef verilmek istenen minimum dozu dikkate alır. Formül 4.7 hedefin doz homojenliğini, Formül 4.6 ise tanımlanan doza göre planın homojenliğini hesaplamaktadır.

Formül 4.6 da önerildiği gibi maksimum doz ve minimum doz arasındaki oran bize homojenite indeksi ifade eder. Ancak hedef içerisindeki maksimum ve minimum dozlar çoğu zaman görüntüleme modalitesi üzerindeki küçük bir pikselde nokta doz olarak oluşabilir. Formül 4.6 da nokta doz dikkate alarak hesaplama yapacağından bizi yanılgıya düşürebilir ve doz homojenitesi kötü bir plan elde ettiğimizi düşündürebilir. Maksimum doz değeri için hacmin %2 lik kısmının aldığı dozu maksimum doz değeri, minimum doz değerini de hacmin %98 inin aldığı doz olarak kabul edelim. Bu durumda formül 4.8 hedef hacmin %98 inin aldığı dozun, hedef hacmin %2 sinin aldığı

doza oranı elde edilerek yeni bir homojenite indeks değerlendirmesi yapılır (Formül 4.8).

Formül 4.8 de ki homojenite indeks değerlendirmesi modelitenin piksel boyutunda oluşan maksimum ve minimum doz değerleri yerine hacimsel oluşan doz değerlerini oranlamaktadır.

$$HI = \frac{D_{2\%}}{D_{98\%}} \quad (4.8)$$

HI değerlendirmesinde maksimum, minimum ve ortalama doz değerleri kullandığımızda diğer bir homojenite indeks yaklaşımı Formül 4.9'daki gibi olmaktadır. Bu değer ne kadar çok sıfıra yakın olursa planın doz homojenitesi o kadar iyi olacaktır (39).

$$HI = \frac{D_{maks} - D_{min}}{D_{ort}} \quad (4.9)$$

4.4.3. Gradyent İndeks (GI)

Stereotaktik radyoterapi tedavilerinde tedavi kalitesi dozun keskin bir şekilde düştüğü durumlarda artmaktadır. Diğer bir deyişle hedefi ışınlarken hedef çevresinde yer alan ve ışınlamaya maruz kalan normal dokunun mümkün olduğu kadar az olması için doz düşünün keskin olması istenmektedir. Bu durum gradyent indeks ile ifade edilmektedir. Gradyent indeks, hedefi saran ve hedef dışındaki izodoz hatları arasındaki mesafeyi bir oran olarak tanımlar. Bu oran Paddick tarafından Formül 4.10 daki gibi tanımlanmıştır. Formülde yer alan $V_{pi1/2}$ tanımlanan dozun yarısını alan hacmi ifade ederken, V_{pi} tanımlanan dozu alan hacmi ifade etmektedir. Stereotaktik radyoterapi uygulamalarında tedavi planlarını karşılaştırmasında ve değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir (41).

$$GI_{paddick} = \frac{V_{pi1/2}}{V_{pi}} \quad (4.10)$$

4.5. Tedavi Planlarının Kalite Kontrolü ve Sistemi

Teknolojinin gelişmesiyle tedavi planlarının kalitesinin ve tedavilerin dozimetrik olarak doğruluğunun artması amaçlanmıştır. Ancak her yeni teknolojik gelişmede olduğu gibi bilgisayar kullanımı da bize bazı dezavantajları ve sistemlerde oluşabilecek hataların sorumluluklarını getirebilmektedir. Bu nedenle hastaya verilen radyasyon dozunun bir bilgisayar hesaplaması kullanılarak kontrol edilmesi ile elle hesaplama yaparak kontrol edilmesi aslında benzer hata ve problemleri içermektedir. Bu yüzden hastadaki her bir noktadaki doz; referans durum için referans noktadaki absorbe yani emilen dozun belirlenmesi, referans noktadaki doza göre hasta planındaki dozun bilgisayar tarafından hesaplanması, hastanın tedavi masasındaki konumu ve tedavisi olmak üzere bu üç durumda incelenmelidir.

Her bir hesaplama adımlarının kombinasyonu, dozdaki belirsizliği ortaya koymaktadır. Bilgisayar yardımıyla elde edilen doz dağılımının rölatif doz ölçümü ile karşılaştırılması sonucunda, %2'nin altında bir değere sahipse (ya da izodoz hatları pozisyonun 2mm'in altında ise) kabul kriterleri içerisinde olan bir tedavi anlamına gelir (ICRU 42) (43).

Bilgisayar yardımıyla hesaplanan dozun doğruluğu kalite kontrol sistemleri ile kontrol edilmektedir. Kalite kontrolü, tedavi planlama sistemi (TPS) tarafından hesaplanan doz dağılımı ile hastaya uygulanan doz dağılımının benzerliği analiz edilerek hesaplanır. TPS'ler radyoterapide alanı, şeklini ve ilgilenilen hacim üzerindeki absorbe doz dağılımını simüle etmek için kullanılırlar. TPS tarafından hesaplanan dozun doğruluğunun kalite kontrolü dozimetrik ekipmanlar kullanılarak analiz edilir. Direkt ya da indirekt olarak eşdeğer doz, kerma olarak tanımlanır. Emilen doz olarak iyonlaştırıcı radyasyonu ölçebilen tüm cihazlara dozimetri denir. Ölçüm sonuçlarının sayısal bir değer olarak ifade edilmesi dozimetri cihazları ile mümkündür. Dozimetrilerde doğruluk, hassaslık, doğrusallık, yön bağımlılığı, mekânsal çözünürlük ve enerji bağımlılığı gibi varolması gereken bazı fiziksel nicelikler bulunmaktadır. İyon odaları, Termoluminesans dozimetri (TLD), OSLD, diyot dedektörlerini radyoterapide en yaygın kullanılan dozimetri türleri olarak sıralayabiliriz.

Tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle çok daha farklı dozimetrelere gereksinim duyulmasıyla, film dozimetri, elektronik portal görüntüleme cihazı (EPID), Matrixx,

MapCheck ve son zamanlarda geliştirilen Delta 4 ve ArcCheck gibi dozu üç boyutta ölçebilen sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerden biri olan film dozimetri, tedavi planlama sistemi tarafından hesaplanan doz dağılımı ile verilen radyoterapi doz dağılımlarının ölçülebilmesi için geliştirilmiş iki boyutlu bir dozimetre kalite kontrol sistemidir (4).

2.5.1 Radyokromik Film Dozimetresi

Alman fizikçi Wilhelm Conrad Röntgen tarafından X ışınlarının keşfedilmesinden ardından, fotoğraf filmleri iyonize radyasyonun tespit edilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan filmde, dozun etkisiyle piksellerin içerisinde bir değişim meydana gelmektedir. Bu değişimin sonucuyla zamana bağlı olarak kararına meydana gelir. Oluşan bu kararına radyasyon dozu ile doğru orantılıdır. Filmin birtakım işlemlerden geçirilmesi ile maruz kalınan doz tespit edilebilir. Film dozimetresi içerisinde en yaygın kullanılan film radyokromik filmlerdir.

Radyokromik filmler, hastaya özgü doz ölçümlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu filmler; hassas, sürekli bir ortam içerirler ve yüksek uzaysal çözünürlüğe sahiptirler. İyon odalarının aksine pertürbasyon oluşturmaz. Volümetrik bir etki oluşturmadıkları gibi radyasyona karşı yön bağımlılıkları da yoktur. Yani herhangi bir yönden radyasyona maruz kalırlarsa kalsınlar verdikleri doz yanıtı aynıdır. Bundan dolayı da herhangi bir pozisyonda, herhangi bir fantomda ışınlanabilirler ve ışın akısına minimum pertürbasyonu oluştururlar. Bunun yanı sıra, görünür ışığa neredeyse duyarsızdırlar. Bu nedenle de karanlık ortamda saklanmaları zorunluluğu yoktur. Ancak yine de filmlerin kuru ve karanlık ortamda saklamaları önerilmektedir (45,46). Radyasyon tedavisinde, doğru bir doz tespiti ve tümöre kesin bir doz verilmesi; daha yüksek tümör kontrolü ve daha düşük radyasyon tedavisi sonrası komplikasyonlar açısından daha iyi tedavi sonuçları ile doğrudan ilişkilidir. Radyoterapi tedavi doğrulaması ve kalite güvencesi için gafkromik filmler güçlü bir dozimetri haline gelmiştir. IMRT QA ölçümlerinin yanı sıra dozimetrik uygulamalar için tasarlanan ve bir dizi ek kullanım olanağı sağlayan EBT Gafkromik film serileri birçok alanda uygulanmıştır. Bu uygulamalardan bazıları, Chung vd. katı su fantomunda HS film kullanarak yüzeyde biriken dozu ölçmüşlerdir. Devic ve ark. Baş boyun IMRT tedavi

planlarının kalite kontrolü için Gafkromik film dozimetreden yararlanmıştır. Wilcox ve Daskalov stereotaktik radyoterapide 4cm'den küçük alanlı tümörlerin kalite kontrolü için bir fantom yardımı ile Cyberknife tedavi cihazında da EBT Gafkromik filmleri kullanarak SRS'in çok boyutlu dozimetrik doğrulamasını gerçekleştirmiştir.

Gafkromik filmler yalnızca çok dikkatli ve hassas bir şekilde fantoma temas etmeli, kullanımını diğer dozimetrik ekipmanlara göre emek isteyen bir dozimetrik işlemdir. Kullanımı eldiven yardımı ile olmalı ki ölçüm düzlemi içinde tam doz dağılımı sağlasın (46). Bir maddenin enerji ışınımının absorbe edilmesiyle kimyasal, optik, termal gelişim veya yükseltme gerektirmeden doğrudan renklenmesi Radyokromik etkidir. Bu filmlerin aktif katman ve yardımcı katmanlarını kalınlıkları modelleri arasında farklılık gösterebilir. Sadece, aktif bileşik olan EBT model filmlerde bu kalınlık hiç değiştirilmemiştir. Ek bir gelişme olarak bu filmlerin 633 nm maks. dalga boyu olan değer 678 nm' ye çıkması sağlanmıştır. Dolayısıyla filmler arasından en çok kullanılan gafkromik filmlerdir ve bazı modelleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (47).

Gafkromik film çeşitleri (Kaynak: ISP/ASHLAND Görsel)

ÜRÜN ADI	ADET/KUTU	BOYUTLAR	ÖLÇÜM ARALIĞI	UYGULAMA ALANLARI
GAFCHROMIC ^R EBT3	25	8" X 10"	1 cGy- 40 Gy	MRT,EBT,BT, QA
GAFCHROMIC ^R EBT3-1417	10	14" X 17"	1 cGy- 40 Gy	IMRT,EBT,BT, QA
GAFCHROMIC ^R EBT2	25	8" X 10"	1 cGy- 800 Gy	IMRT,EBT,BT, QA
GAFCHROMIC ^R EBT2-1417	10	14" X 17"	1 cGy- 800 Gy	IMRT,EBT,BT, QA
GAFCHROMIC ^R EBT	25	8" X 10"	1 cGy- 800 Gy	IMRT,EBT,BT, QA
GAFCHROMIC ^R EBT-1417	10	14" X 17"	1 cGy- 800 Gy	IMRT,EBT,BT, QA
GAFCHROMIC ^R MD-V2-55	5	5" X 10"	2 Gy- 100 Gy	Brakiterapi Uygulama
GAFCHROMIC ^R HD-810	5	8" X 10"	10 Gy- 400 Gy	Brakiterapi Uygulama

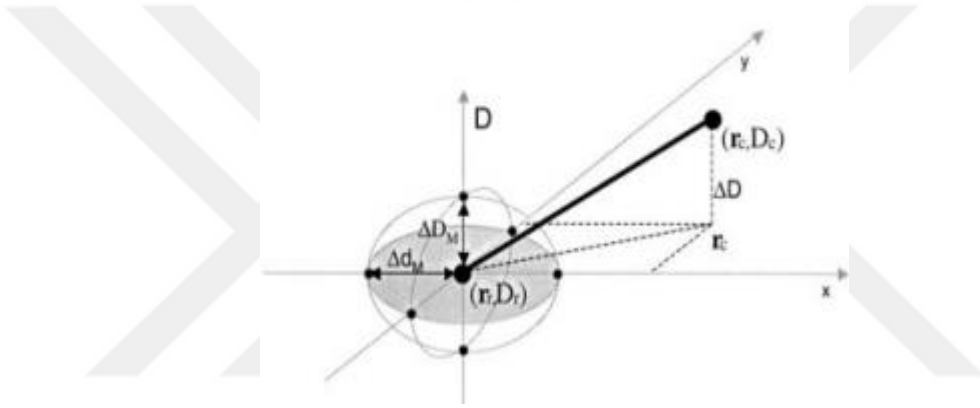
2.5.2. Gama Analizi

Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisinin yaygın klinik kullanımı sebebiyle çok boyutlu doz dağılımı ölçümleri ve karşılaştırmaları için bazı testlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu testler, tedavi planlama sistemlerinin kullanımıyla genellikle ölçülen ve hesaplanan doz dağılımlarının karşılaştırılmasını amaçlamaktadır. Öncelikli olarak tedavi sisteminin değerlendirileceği bir ışınlama koşulu belirlenir. Belirlenen ışın koşulu için genellikle düzlemsel doz dağılımları elde edilir. Bu geometriye karşılık gelen izodoz dağılımları daha sonra görüntülenir. Ardından, tedavi planlama sistemi hesaplamalarının kalitatif değerlendirmesi için bilgisayar yazılım araçları kullanılarak veya manuel olarak el ile izodoz dağılımlarının yazdırılması, bir ışık kutusu kullanılarak yine elle izodoz dağılımlarının üst üste binmesiyle uygulanmaktadır. Fakat bu değerlendirme, önemli anlaşmazlıklara sebep olmaktadır. İşi sona erdiren sistem onayı için nicel verilerin değerlendirilmesi gerekmektedir (48).

Düşük doz gradientli bölgelerde ölçülen doz ve hesaplanan doz arasındaki fark doğrudan karşılaştırılabilirken, yüksek doz gradientli bölgelerde doz farkı daha az olabilmektedir. Düşük gradyanlı bölgelerde, dozlar doğrudan ölçülür ve hesaplanan dozlar arasındaki farka yerleştirilen bir kabul toleransı ile karşılaştırılır. Hesaplanan doz dağılımlarının ölçümle uyuşmadığı bölgeleri tanımlayan bir doz farkı dağılımı gösterilebilir. Yüksek dozda ışınımlı bölgeler, hesaplamada veya ölçümde küçük bir uzamsal hata, ölçüm ve hesaplama arasında büyük bir doz farkı ile sonuçlanır. Bu nedenle, yüksek doz gradyan bölgelerindeki doz farklılıkları göreceli olarak önemsiz olabilir ve bir doz anlaşması (DTA) dağıtım kavramı, doz hesaplamasının kabul edilebilirliğini belirlemek için kullanılır. DTA, aynı dozu gösteren hesaplanan doz dağılımındaki ölçülen veri noktası ile en yakın nokta arasındaki mesafedir. Doz farkı ve DTA değerlendirmeleri, doz dağılımı hesaplama kalitesinin belirleyicisi olarak kullanıldığında birbirini tamamlar. Harms ve ark. ve Shiu ve ark. Cheng ve arkadaşlarının uyguladığı gibi, hem doz farkı hem de DTA'nın başarılı bir başarısızlık kriteri kullanır. Ölçülen her nokta, hem doz farkının hem de DTA'nın seçilen toleransları aşmış olmadığını (örneğin, sırasıyla % 3 ve 3 mm) belirlemek için değerlendirilir. Her iki kriteri de başarısız olan noktalar bileşik bir dağıtımda tanımlanır. Yüksek doz gradientine sahip bölgelerde hata olacağı için yeni bir tanıma

gereksinim duyulmuştur. Bu alanlarda yeni çıkan uyum mesafesi (UM) tanımı kullanılmaktadır. UM hesaplanan doz dağılımındaki veri noktasıyla aynı dozu veren ölçülen doz dağılımındaki veri noktası arasındaki mesafedir. Ölçülen doz dağılımı referans ve hesaplanan ise karşılaştırılan doz dağılımı olarak kabul edilmektedir. Bu iki ölçüt (UM ve DF) bir sınırı olan elipsin çapları olarak kabul edilebilir ve elips denklemleri olarak yazılabilir (48).

Matemtiksel olarak Gamma analizi yöntemi, Low ve ark. tarafından iki doz dağılımını karşılaştırmak için tasarlanmıştır. 4.5.2.'de iki boyutlu doz dağılımının gamma analizi değerlendirilmesinin şematik olarak resmi görülmektedir.



Şekil 4.5.2.1: DTA ve %DD ölçütlerinin gamma analizine etkisi

- $D_r(r)$: referans bilgi için
- $D_c(r)$: değerlendirme için

Kabul kriterleri: ΔD_M ve kabüle uzaklık: Δd_M ile gösterilir.

$$\Delta r = | r_r - r_c |$$

referans ve kıyaslanan noktalar arasındaki mesafe ve,

$$\Delta D = D_c(r_c) - D_r(r_r)$$

r_r noktasında oluşan D_r referans dozuna göre r_c noktasındaki doz farkı ise, D dozu alan

r_r referans noktası için, bu kabul kriterini oluşturan yüzey bir elipstir ve

$$1 = \sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta d_M^2}} + \sqrt{\frac{\Delta D^2}{\Delta D_M^2}}$$

şeklinde ifade edilir.

r_r referans noktasındaki dozla karşılaştırılan dağılım için, eliptik kabul yüzeyinde en azından bir tane (r_c, D_c) noktası olmalıdır,

$$r_r (r_c D_c) = \sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta d_M^2}} + \sqrt{\frac{\Delta D^2}{\Delta D_M^2}} \leq 1$$

Uygunluğun sayısal ölçütü, referans noktadan en az sapma gösteren nokta tarafından belirlenir. Örneğin, burada minimaldir. Minimal değer referans noktanın $\gamma(r_r)$ kalite indeksi olarak değerlendirilir. Böylece, geçer-kalır kriterleri aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$\gamma(r_r) \leq 1$, belirlenen kriterler içerisindedir,

$\gamma(r_r) > 1$, belirlenen kriterler içerisinde değildir,

Gamma indeks analizindeki değişkenlerden biri, karşılaştırılan noktalar arasındaki yüzde (%) doz farkıdır. Yüzde doz farkı bir referans noktasının baz alınmasıyla görelî olarak izah edilir. Referans noktası her bir karşılaştırma noktası için yerel doz noktası veya küresel bir referans noktası olarak seçilebilir. Referans noktasının seçimi özellikle düşük doz bölgelerinde büyük farklar yaratabilir. Küresel referans noktasının kullanımında, düşük doz bölgelerinde yer alan bazı tutarsızlıkların olması olasıdır. Bu seçim, gamma analizi sonuçlarını ciddi bir şekilde arttırmakla beraber, düşük doz bölgelerindeki bazı tutarsızlıkların gözden kaçmasına ve kritik organlardaki dozların yanlış değerlendirilmesine sebep olabilir (49,50).

5. MATERYAL VE METOT

5.1. ARAÇ VE GEREÇLER

Bu tez çalışmasında kullandığım tüm ekipmanlar aşağıda sıralanmıştır.

- Philips Brilliance Big Bore Bilgisayarlı Tomografi Cihazı
- Truebeam STx 2.5 Lineer Hızlandırıcı
- CyberKnife® M6 Robotik Stereotaktik Radyocerrahi Sistemi
- GammaKnife Perfexion
- Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS)
- MultiPlan Tedavi Planlama Sistemi (MPS)
- GammaPlan Tedavi Planlama Sistemi (LGP)
- Rando Fantom (Ovina)
- PTW RW3 Katı Su Fantomu
- 8X10 inç Gafchromic® EBT3 Film
- Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (EPID)
- PTW 30013 Farmer İyon Odası
- DOSE-1 Elektrometre
- EPSON Expression 11000 XL Scanner
- SNC Patient™ Software

5.1.1. Beyin Metastazlarında Kullanılan Teşhis ve Tedavi Cihazları

Beyin metastazlarında semptomların ortaya çıkması aniden beliren vasküler durumlara oranla daha yavaş ilerlemektedir. Hastanın tanısı, tedavi şekli ve metastazların nedeninin keşfi için kullanılan başta Bilgisayarlı Tomografi olmak üzere birçok tanı ve tedavi cihazı kullanılmaktadır.

5.1.1.1. Philips Brilliance Big Bore Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Philips Brilliance Big Bore Bilgisayarlı Tomografi Cihazı, hastanın tedavi planlamasından önce anatomik yapılarının 4D görüntü kesitlerinin elde edilmesi için kullanılır. Radyoterapi öncesinde tümörün yerini belirlemek için çeşitli immobilizasyon ekipmanları kullanılarak 3 ve 4 boyutlu planlama ve tedavi simülasyonuna olanak sağlar. Gantri içerisindeki X ışını tüpünün hasta etrafında döndürülmesi ile hastaların çeşitli immobilizasyon aletleriyle birlikte tedavi pozisyonunda kesitsel olarak taramasını yapar. Gantri iç çapı 85 cm, tarama alanı 60 cm ve 256 kesit kapasitesine sahiptir. Brilliance CT temelinde üç ana bileşenden oluşur. Bu üç bileşen; Gantri, hasta masası ve kullanım istasyonudur. Kullanım istasyonu, tarama işlemlerinin yürütüldüğü ve hastanın masa üzerinde herhangi bir hareketinden kaynaklı sorunların izlendiği bilgisayar sisteminden oluşmaktadır. Tarama işlemi bittikten sonra hastaya ait görüntülerin, tedavi planlama sistemine aktarımı için DICOM'a gönderilir. Buradan da indirilen CT görüntülerinin üzerine tedavi planlaması yapılır (51).

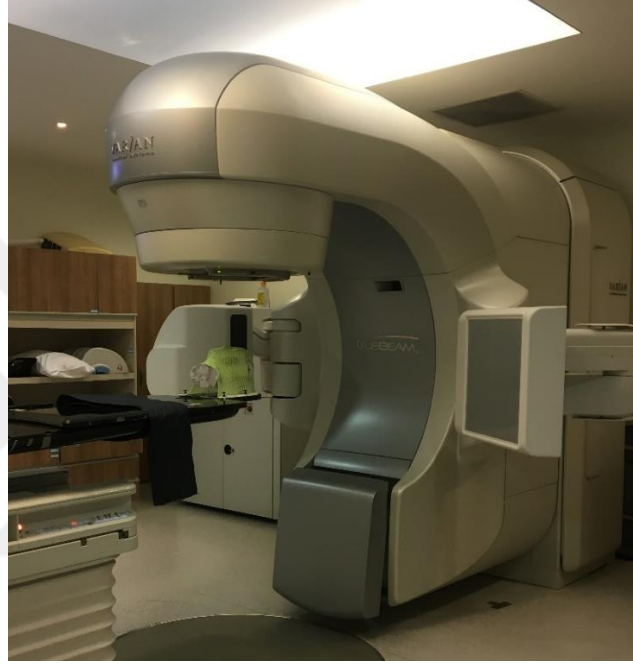
5.1.1.2. Varian Truebeam STx 2.5 Lineer Akseleratör

Varian Truebeam STx 2.5 cihazı, dijital olarak tasarlanmış bir doğrusal hızlandırıcıdır. Bu cihaz düzleştirici filtrelili (FF); 6MV, 10MV, 15MV foton enerjisi ve düzleştirici filtresiz (FFF); 6MV, 10MV foton enerjilerine sahiptir. Truebeam STx cihaz doz aralığı her FFF enerjiler için ayrı olmakla birlikte 6MVFFF 400-1400 MU/dk, 10MVFFF 400-2400 MU/dk 'dır. FF enerjiler; 6MV, 10MV ve 15MV için doz hızı aralığı 100-600 MU/dk'dır. Maksimum alan boyutları 40 x 22 cm² ve minimum alan boyutları 0,5 x 0,5 cm² 'dir. Truebeam lineer hızlandırıcı, yüksek çözünürlüklü çok yapraklı kolimatör (HDMLC) yapısına sahiptir. Lineer hızlandırıcı, 120 yapraklı high definition MLC (HDMLC)'ye sahiptir. HDMLC'lerin en içte izomerkeze yakın bulunan liflerin her biri 2.5 mm ve dışta bulunan lifler 0.5cm genişliğindedir. HDMLC'ler tümör alanlarının şekline göre liflerin hareket etmesini sağlar ve artan doz hızı aralığı sayesinde tedavi zamanı azalmaktadır.

Truebeam STx tedavi cihazı, Cone Beam Computed Tomografi (CBCT) özelliğine sahip KV/MV görüntüleme sistemi ile donatılmıştır. Bu sistem sayesinde tedaviye başlamadan önce hastanın anatomik pozisyonu ve organ hareketlerinin görüntüsü

alınmakta ve tedavi doğruluğu bu görüntüler sayesinde artmış olmaktadır. Ayrıca, Truebam Linak bir solunum sistemi ile donatılmıştır. Solunum nedeniyle hareket eden organların takibini etmek için kullanılmaktadır.

Truebeam STx cihazı, birçok tedavi yöntemleri için kullanılmaktadır. FFF enerjileri sayesinde SRS ve SBRT gibi yüksek dozları 1-5 fraksiyon ile tedavi edebilmektedir. Aynı zamanda VMAT, IMRT ve 3-DCRT tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır (52).



Resim 5.1.2: Varian Truebeam STx 2.5 lineer hızlandırıcı cihazı

Truebeam STx Lineer Hızlandırıcı sistemine göre dizayn edilmiş Varian PerfectPitch™ yatak bulunmaktadır. Varian PerfectPitch™ 6 boyutta bağımsız hareket edebilme yeteneğine sahiptir. Bu özelliğiyle CBCT eşliğinde hedef lokalizasyonu, izosenter düzeltmeleri, tedavi değerlendirmesi, tedavi uygulaması ve eksenlerin kaydedilmesi işlemleri kontrol odasından otomatik olarak gerçekleştirilebilmektedir.

5.1.1.2.1. Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS)

Varian Medical Systems tarafından sunulan Eclipse, radyoterapi uygulamaları için kullanılan 3 boyutlu (3D) planlama sistemidir. Eclipse tedavi planlama sistemi, görüntü veri kümelerinin elektronik aktarımı ve farklı ekipmanlar arasında dijital veri iletimi için ağ bağlantısına sahiptir. Sistem, Windows tabanlı işletim sistemi olup, Network sistemi olarak ise ARIA sistemi kullanılmaktadır. Verilerin aktarımı, bilgi alışverişi için DICOM RT sistemi ile sağlanmaktadır. Eclipse yazılımı sayesinde kullanıcı sisteme görüntü tarayıcılarından hasta bilgilerini girebilir. Bu verileri (hasta kimlik bilgileri, tomografi görüntüsü) kullanarak tedavi planlamasını yapabilir ve yapılan planlamayı DVH parametresinde değerlendirebilmektedir.

Ayrıca bu planlama sistemi; 2D, 3DCRT, brakiterapi planması yapabilmektedir. Gerekli sistem ve ekipmanlar sağlandığı takdirde VMAT, IMRT, IGRT, proton terapisi, SRS, SBRT de yapılabilmektedir. Eclipse, doz hesabi için 3D Pencil Beam, AAA ve AcurosXB doz hesaplama algoritmalarını içerir. Foton tedavilerinde AAA ve Acuros XB, elektron tedavilerinde eMC ve brakiterapi için Acuros BV doz hesaplama algoritmalarını kullanır. Kullanıcı isteğine göre Eclipse TPS' de blok, MLC, dinamik kama filtre, motorize kama filtre ve sanal kama filtre kullanılabilir (53).

5.1.1.2.2. Analitik Anizotropik Algoritma (AAA)

Başlangıçta Dr. Waldermar Ulmer ve Dr Wolfgang Kaissl tarafından geliştirilen AAA' nın uzun bir geçmişi vardır. 1995' te yayımlanan Üçlü Gauss Foton Çekirdek modelinin keşfine kadar uzanmaktadır. AAA' nın temeli, SRS planlamasına uygulanmıştır. Yayımlanan Üçlü Gauss Foton Çekirdeğinin uygulanması, burada doku-heterojenite uyumu için bazı düzeltme mekanizmalarının kullanımı ile görsel olarak da uyumlu sonuçlar vermiştir. Modern tedavi teknikleri, doz hızı ve doz hesaplama algoritmalarının doğruluğu üzerinde yoğunlaşmıştır. Özellikle IMRT tekniğinde kullanılan yüksek derecede modüle edilmiş radyoterapi tekniklerinin ortaya çıkması kompleks doku- heterojenlik bölgelerinde doğru doz hesaplamasına ve hızlı sonuç veren algoritmaya ihtiyaç olmaktadır.

AAA doz hesaplama modeli bu ihtiyaçların karşılanması yanı sıra eksternal radyoterapi için doku heterojenite düzeltme modellenmesi ve saçılan dozun hesaplanması da doğruluğunu amaç edinmiştir. Bu bağlamda hızlı bir Monte Carlo tabanlı 3 boyutlu konvolüsyon / süperpozisyon algoritması sağlayarak beklentilerin her ikisini de karşılamak amaçlı geliştirilmiştir (54).

5.1.1.2.3. AcurosXB (AXB) Doz Hesaplama Algoritması

Radyoterapide, Monte Carlo (MC) doz hesaplamak için altın standart olarak kabul edilir. MC doz hesaplamaları genellikle karmaşık bilgisayar sistemleri ve çok zaman alan hesaplama süreleri gerektirdiğinden yoğun klinikler için tercih edilmez. Bundan dolayı gelişen teknoloji ve bilgisayar gücüyle birlikte kliniklerde daha hızlı MC tabanlı doz hesaplama algoritmaları kullanmak mümkün olmuştur. Bunun günümüzdeki en son örneği AXB hesap algoritmasıdır ve Eclipse TPS'de uygulanmaktadır. AXB de MC algoritmasına benzer şekilde, bütün fiziksel aşamaları simüle etmeye çalışır ve bunu yaparken de Lineer Boltzmann taşınma denklemlerini (LBTD) kullanır (55). LBTD radyasyon parçacıklarının makroskobik davranışlarını tanımlar. LBTD'inin açık çözümlerine ulaşmak için genellikle iki genel yaklaşım söz konusudur. Bunlardan ilki, en çok bilinen adıyla MC metodlarıdır ve bu denklemlerin çözümünü dolaylı olarak çözer. Diğer yöntem ise LBTD'i doğrudan nümerik metodlarla çözer. AXB gibi hem MC hem de LBTD çözüm metodları yakınsaktırlar. Bir diğer ifadeyle, her iki yaklaşım da yeterli düzeltme ile aynı LBTD çözümü üzerinde birleşecektir. Pratikte ne MC ne de LBTD çözüm metodları kesindir ve her iki metod da küçük hatalar yapar. MC metodunda hatalar, rastgele ve sonlu sayıda parçacıkların ortamla olan etkileşimlerini simüle etmesinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. LBTD metodunda ise hatalar, birincil olarak sistematik ve uzay, açı ve enerjideki değişkenlerin ayrıştırılmasının sonucundan kaynaklıdır (56).

5.1.1.3. CyberKnife® M6 Robotik Stereotaktik Radyocerrahi Sistemi

CyberKnife, tüm vücut radyocerrahisi için kullanılan robotik kollu bir stereotaktik sistemdir. Bu sistem, intrakraniyal metastazların tedavisi için de kullanılmaktadır. CK, 6 MV X ışınlarının ve iki farklı kolimatör düzeneğinin kullanıldığı bir sistemdir. Dakikada yaklaşık 1000 monitör unit (MU) doz üretebilmektedir. Küçük ve düzlemsel olmayan x ışınlarını üreterek, hedef hacmin gerekli dozu almasını sağlayıp, etrafındaki kritik organları maksimum seviye korumaktadır. Kullandığı kolimatör sistemi ve bir dizi görüntüleme sistemi ile tedavisini tamamlamaktadır. Bu kolimatör sistemleri: Sabit kolimatör; 12 farklı çapa (5mm-60mm) sahip ve metalik malzemeden üretilmiştir. Iris™ Değişken Açıklı Kolimatör; bir dizi küresel tungsten-bakır alaşımından oluşmuş, çapları (5-60mm) arasında değişen, birbirinden yaklaşık 15 derece aralıklarla altı farklı segmente sahip iki farklı banka yerleştirilmiş değişken bir diyafram sistemidir.

Beyin metastazlarının tedavisi için tek ve birkaç sabit kolimatör veya Iris™ kolimatör sistemi kullanılabilir (57). CyberKnife tedavi odasının içinde, iki görüntü kılavuzluk sistemi sağlam bir şekilde sabitlenmiştir. Tavana iki görüntüleme kaynağı (A ve B) monte edilir ve zemine iki görüntüleme dedektörü monte edilir. Hasta seviyesindeki nominal kare alan, $17 \times 17 \text{ cm}^2$ ve KVS görüntüleme parametreleri 40–125 kVp, 25–300 mA ve 1–500 ms arasındadır. Radyasyon tedavisi, hedefin yerine ve yerine ve çevresindeki anatomik yapılara bağlı olarak statik veya dinamik görüntü elde etme kullanılarak farklı izleme modları tarafından yönlendirilebilir (58).



Resim 5.1.3: Accuray CyberKnife M6 tedavi cihazı

CK M6 robotik kolu radyocerrahi cihazının 5 farklı takip sistemi bulunmaktadır.

Bunlar :

Altı boyutta(6B) kafatası takip sistemi (6D Skull),

İşaret (Fiducial) takip sistemi,

Vertebra (XsightSpine) takip sistemi,

Akciğer (XsightLung) takip sistemi,

Synchrony solunum takip sistemi.

Altı boyutta (6B) kafatası takip sistemi (6D skull): İntrakraniyel lezyonlarda hasta sabitlemek için stereotaktik çerçeveye ihtiyaç duymadan, termoplastik maske kullanılmaktadır. CK için intrakraniyel ve servikal 2 ve 3. vertebra lezyonlarının konumu belirlemek için kullanılmaktadır. 6B kafatası takip sistemi, hastanın kafatası iskelet sisteminin anatomik yapısının özelliklerini saptar. Tedavi esnasında çekilen anlık x ışınları görüntüleri ve DRR görüntülerinin arasındaki sapmaları hesaplayarak tedavi kontrol sistemine gönderir. Sistem, kafatası iskelet yapısına sahip özellikleri 6 ekseninde hesapladıktan sonra sapma değerlerini tedavi masasına iletir.

İşinlamaya başlamadan önce, yapılan hesaplamalar ve sapmalar cihazın sisteminin sınırları dahilinde ise cihaz tarafından kabul görür ve yapılan tedavi planın ışınlanması sağlanır. Eğer sistemde hesaplanan sapma değerleri CK'nın ışınlama prosedürü sınırlarında değilse (fazla ya da eksik hesaplama değerleri) cihaz ışınlamaya izin

vermez. Bu bağlamda tekrar anlık görüntüler alınır, DRR ile eşleştirilir ve masanın istenen değerlere iletimi sağlanır. Böylelikle hedefin konumlandırılması tekrar yapılmış olmaktadır (59).

5.1.1.3.1. MultiPlan tedavi planlama sistemi

MultiPlan tedavi planlama sistemi, CK için tasarlanmış olan bir yazılım sistemidir. Bu yazılımsal sistem, farklı görüntü tekniklerini füzyon yapabilen, hedef ve kritik yapıları konturlayabilen, ters planlama tekniğini kullanarak izomerkezli veya izomerkezli olmayan tedavi planlarının yapabileceği bir sistemdir. Bu sistem bilgisayarlı tomografi görüntülerinin üzerine planlama yapmaya izin vermektedir. BT'den elde edilen Hounsfield Unit (HU) değerleri kullanılarak doz hesabı yapılabilmektedir. Her BT cihazı için ayrı olan HU değerleri planlama sistemine tanıtılmalıdır. Bu bağlamda CT'den gelen HU değerlerinin planlama sisteminde de korunması ve kullanılması için önemlidir. Konturlama için, planlama sistemlerinde aynı anda birden çok görüntü modalitesinin yapılabilmesi hedefin gerçek sınırların belirlenmesi ve tedavi planının kalitesi için önemlidir. Konturlama işleminin doğru bir şekilde uygulanması için görüntü modalitelerinin füzyonun yapılması hem kullanıcılara kolaylık sağlamış olup hem de hedef hacmin konturlanma doğruluğu artırır.

MultiPlan sistemi birçok görüntü modalitesinin füzyonunu yapabilmektedir. Bunlardan; Manyetik Rezonans (MR), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), 3 Boyutlu Anjiyografi ve Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) gibi görüntü modalitelerinin tomografi görüntülerinin füzyonuna olanak sağlamaktadır. Konturlamanın ardından yapılan tedavi planı Doz-Volüm Histogramı'nda her bir tanımlanan veri için doz istatistikleri gösterilmektedir. İzodozlar iki boyutlu olarak her kesitte görülebilmekte ve her bir yapı için maksimum ve minimum doz, tümör için homojenite indeks (HI), konformalite indeks (CI) verilmektedir.

MultiPlan tedavi planlama sisteminin iki algoritması bulunur. Bu algoritmalar; Ray-tracing (ışın izleme) doz hesaplama algoritması ve yeni versiyona sahip cihazların kullanabildiği Monte-Carlo doz hesaplama algoritmasıdır (60).

5.1.1.3.2. Ray-Tracing (Işın İzleme) Doz Hesaplama Algoritması

MultiPlan, tedavi planlama sistemi iki ayrı doz hesaplama algoritması sunmaktadır. Ray-Tracing doz hesaplama algoritması bazı düzeltme faktörlerine bağlıdır. Bu faktörler, belli referans koşullarda su fantomunda ölçümleri alınan;

1- Kolimatör output faktörleri (OF): 800 mm SAD'da 60 mm'lik kolimatörün OF değerine normalize edilir.

2- Doku fantom oranları (TPR): Her kolimatörün TPR değerleri, 15 mm derinlikte alınır ve 1'e normalize edilir.

3- Merkezden sapma oranları (OCR): Her kolimatörün OCR değerleri, 10 mm yarıçapında 1,0 değerine kadar normalize edilir.

TPR tablosu değerleri, derinlik ve kolimatör büyüklüğüne bağlı olarak ölçülen değerlerdir. Doz hesaplamada kullanılan TPR değeri, referans noktasının bulunduğu orta eksene (CAX) düşey olan düzlemin geçerli derinliğine bağlıdır. Geçerli derinlik, hedef vokseli içeren kaynaktan düzleme kadar her bir vokselin katkısı toplanarak hesaplanır ve bu hesaplama için suya bağlı CT elektronun yoğunluğu kullanılır.

Merkezi eksen derinliği hasta yüzeyi ve hasta anatomisindeki nokta arasındaki ışın boyunca öklid mesafesidir. Doku inhomojeniteleri düzeltmeleri, bir merkezi eksen boyunca efektif derinlikte hesaplanır ve elektron transport ya da lateral saçılma değişiklikleri için gereken düzeltmeleri içermez. Aşağıdaki denklem, şu anda CyberKnife tedavi planlamasında kullanılan ray tracing algoritması için doz çıktısının (cGy / MU) hesaplamasında kullanılır:

$$D_{MU} = OCR(coll, R_{800}, d_{eff}) \cdot \left(\frac{800}{SAD}\right)^2 \cdot TPR(FS, d_{eff}) \cdot OF(coll, SAD) \quad (5.1)$$

Ray-Tracing algoritması beyin gibi homojen yapılarda yeterli doğrulukta dozu hesaplamaktadır. Ancak akciğer gibi heterojen yapılardaki dozun doğru hesaplanabilmesi için daha güçlü heterojenite düzeltmeleri gerekmektedir. Doku heterojenitesinin etkileri, stereotaktik radyoterapide kullanılan küçük alan boyutlarında daha da önemli olmaktadır (61).

5.1.1.3.3. Monte Carlo (MC) Algoritması

CyberKnife ve diğer SRS sistemlerinin karakteristik özelliklerinden biri olan küçük alanlar, doku heterojenitesinin var olan etkilerini daha da arttırmaktadır. Bu sorunları en aza indirmek için günümüzde, Monte Carlo doz hesaplama algoritması CyberKnife sisteminde kullanılmaya başlanmıştır (62). Monte Carlo doz hesaplama algoritması, her bir ışın demetinin madde içindeki davranışını simüle etmek için linak kafasını temsilen ölçüm tabanlı bir sanal kaynak kullanır. Doz ve random belirsizlikler her bir vokselde hesaplanır. Ray-Tracing algoritmasının yeterli doğruluk sağlayamadığı akciğer gibi inhomojen olgularda daha doğru doz hesaplaması yapabilmektedir. Ancak Monte Carlo algoritması kullanılarak yapılan doz hesaplamaları uzun zaman almaktadır. Monte Carlo doz hesaplama algoritması, kütle yoğunluğunu kullanarak enerjiyi dağıtır ve parçacıkların hasta vücudunda ilerlerken madde ile etkileşimlerini hesap eder. Kütle yoğunluğu, g/cm³ cinsinden birim hacim başına kütle olarak tanımlanmaktadır. Her vokselin kütle yoğunluğu, o voksel içindeki ortalama CT sayısına göre hesaplanır. Bu algoritma, etkili bir derinlik kullanmaz.

Monte Carlo algoritmasında, kaynak modeli kullanılarak hasta modelinde tek bir demetten kaynaklanan bir foton yaratılır. Foton, hasta modelinde dolaştırılırken, hasta ile etkileşime girebilir. Etkileşimin olasılık dağılımları belirlenir. Foton etkileşimleri parçacıklar yaratır ve bunların saçılmasına yol açar. Bu parçacıklar, hasta modeli boyunca dolaşır ve kendileri de hastayla etkileşime girebilirler. Algoritma, bu etkileşimler sonucunda biriken enerjiyi hasta modelinin her vokselinde kayda geçirir. İşlemin tekrarlanmasıyla her bir ışın demeti için doz dağılımı hesaplanır (63).

5.1.1.4. GammaKnife Perfexion Stereotaktik Radyocerrahi Sistemi

Stereotaktik radyocerrahi, ameliyat ile erişilemeyen intrakraniyel dokuların ve lezyonların invazif olmayan tedavi şeklidir. Bu yöntem radyocerrahinin temeli ve SRS'in ilk uygulandığı işlemdir (64).



Resim 5.1.4.1: Lars Leksell ve ilk GammaKnife radyocerrahi cihazı

GK, Prof. Dr. Lars Leksell 'in 1951 yılında ameliyatla ulaşılamayan lezyonları stereotaktik bir çerçeve kullanarak radyasyon ile tedavisini önermesiyle ortaya çıkmıştır. GammaKnife, 2006 yılında cihazın son versiyonu olan Leksell Gamma Knife Perfexion (PFX) (Elekta Instruments, Stockholm, Sweden) tasarlanmıştır ve temmuz 2006 yılında dünyada ilk olarak Timona üniversitesinde ilk hasta tedavi edilmiştir. Cihazın kolimatör yapısı silindirik olarak dizayn edilmiş olup diğer tasarımlarından farklı olarak radyasyon ünitesi içerisinde yer alan 4, 8 ve 16 mm kolimatörler kullanılarak tedaviyi gerçekleştirmektedir. Cihazın kolimatör yapısı 8 sektörden oluşmakta ve her bölümde 4, 8, 16 mm kolimatör açıkları yer almaktadır. Her bir bölümde mekanik olarak hareket edebilen 24 radyoaktif Co-60 kaynağı bulunmaktadır. Toplam kaynak sayısı 192' dir (65).

GK cihazı, yarı küresel yapıya yerleştirilmiş 201 adet Co-60 kaynağından meydana gelmektedir. Her bir Co-60 kaynağı Ni-60 'a bozunarak 1.17 ve 1.33 MeV 'lik gamma ışınları yayar. Kaynağın ortalama enerjisi 1.25 MeV dir. Kaynaklardan gelen ışınlar, tek bir merkezde birleştirildiğinden merkezde yüksek doz bölgesi meydana getirir.

Kaynakların birleşim noktasında elde edilen yüksek enerji stereotaktik koordinatlar ile konumlandırılarak yarattığı biyolojik etkiyle hastalıklı dokunun tedavi edilmesi sağlanır. Cihazın geometrik yapısı %30 ve %80'lik izodoz hattı ile sarılarak yüksek hedef dozu oluştururken, normal beyin dokusun üzerinde bu doz hatları arasında keskin doz düşüşü ile düşük doz bölgesi oluşturmaktadır. GK geometrisinin diğer bir avantajı ise hedef hacim dışında kalan normal dokuların, daha düşük bir izodoz ve düşük doz hızı verilmesi ile korunması sağlanır. Çünkü doz hızı kobaltın aktivitesi ile bağlantılıdır. Merkezden uzaklaştıkça doz hızı hızla düşerken, %50lik izodoz hattı için bu doz hızı merkezdekinin yarısına eşit olacaktır. Dolayısıyla oluşan bu doz hızı ile doz etkinliği azalacağından çevredeki dokular için ek bir koruma sağlanmış olacaktır. Özellikle 1 Gy/dk. az olan ışımalarda ışımamanın biyolojik etkinliği azalmaktadır.



Resim 5.1.4.2: ELEKTA GammaKnife Perfection tedavi cihazı

Hedef hacimdeki artış normal beyin dokusuna verilen toplam dozu arttırmaktadır. Bu durum GK tedavilerinde lezyonun boyutunun sınırlı tutulmasına neden olmaktadır. Her ne kadar cihazın tasarımı buna sebep olmuş gözükse de esas etken beynin tek seferde verilen yüksek dozlara olan toleransının az olmasıdır. 3 cm üzerindeki lezyonların tedavisinde beyindeki nekroz riski 10 Gy üzerindeki dozlarda arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Hedef çevresinde oluşacak yüksek doz bölgelerinden dolayı hedef büyüklüğünde sınırlama getirilecektir. Stereotaktik ışın cerrahisinde normal doku hasarını büyük hedef hacmin yanısıra ışın demet çapının büyüklüğü, eş merkez sayısının fazla oluşu, tedavi için seçilen dozun hedefte homojen olarak yayılmayışı tümörün dozunun belirlenen limitler üzerinde seçilmiş olması arttıracaktır (13,66).

5.1.1.4.1. GammaPlan Tedavi Planlama Sistemi

Leksell GK tedavi ünitesi hedef yerleşimi için Leksell Stereotaktik çerçevesini kullanmaktadır. Stereotaktik çerçeve, hastanın kafa içi boşluğunu matematiksel matriks alanına dönüştüren bir koordinat sistemine sahiptir. Çerçeve, 2 ön ve 2 arka kısımda bulunan vida yardımıyla ve lokal uyuşturma kullanılarak hasta kafasına sabitlenir. Sabitleme işleminden sonra tedavi boyunca çerçeve çıkarılmaz. Çerçevenin her iki yanında N şeklinde bir düzlem içine konulmuş, GK planlama sistemine aktarılabacak görüntüler üzerinde çerçeve koordinatlarını belirlemeye yarayan sıvı gösterge bulunmaktadır. SRC'de hedef yerleştirmesi için 3 boyutlu (X,Y,Z) koordinatların tanımlanması gerekmektedir. Z eksenini hastanın koronal düzlemini (superior-inferior), Y eksenini ise hastanın sagittal düzlemini (anteriorposterior), X eksenini hastanın transvers düzlemini (sağ ve solunu) ifade etmektedir. Çerçevenin merkezi helmetin merkezinde $X=100$, $Y=100$, $Z=100$ olacak şekilde planlama koordinat sisteminde tanımlıdır.



Resim 5.1.4.3: Kafatası şeklini planlama sisteminde oluşturmak üzere kullanılan plastik başlık ve kafatasını sabitlemek için kullanılan stereotaktik çerçeve

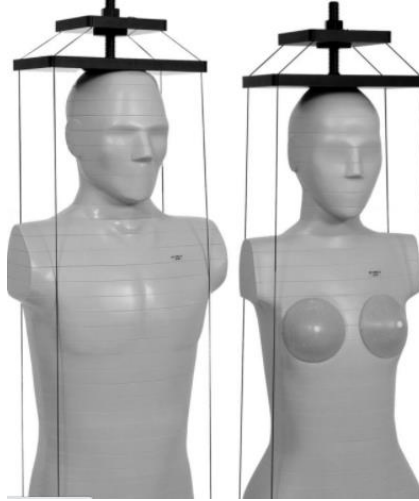
GammaPlan tedavi planlama sistemi, 1mm' lik doz ızgara boyutu ve kafatası ölçümleri ile doku maksimum oranı (TMR) doz algoritmasını kullanarak GK Perfexion planlarını oluşturmak için kullanıldı. Her plan için, hedef kapsamı, seçicilik ve gradyan endeksini optimize etmek için ters planlama ile uyum içinde manuel atış yerleştirme kullanıldı. Planlayıcı ayarlamaları, her lezyonun $>99,5\%$ inin reçeteli dozu kapsamasını sağlamıştır. Mevcut günlük rutin Gama Bıçağı prosedürlerinde, GK planı, dokuların homojen olduğunu ve kemik veya yumuşak dokuların su gibi muamele gördüğünü düşünen doz hesaplaması için TMR 10 kullanır. Bununla birlikte, genel olarak, LINAC tedavi planları doku homojenliğini hesaba katar. LGK PFX, LGK öncüllerine kıyasla bir dizi önemli donanım farklılığına sahiptir Her sektördeki 24 kaynak, birim merkez noktası veya ışın odağında 16, 4 ve 8 mm çaplı ışınlar çıkaran deliklerle hizalamak için tungsten kolimatörünün 'koni biçimli' blendajlı yüzeyi boyunca SI yönünde bağımsız olarak kayar. Gama Bıçağının yeni sürümünün geometrisi hakkında daha ayrıntılı bilgi birçok yayında bulunabilir. GammaKnife' ın önceki sürümlerinde olduğu gibi, sistem izocenterine göre ışın açıklıkları, tedavi süreleri, baş açısı ve hasta kaymaları kombinasyonu ile yüksek oranda uygun doz dağılımları üretilebilir.

Her bir tedavi pozisyonundaki hasta ışınlamasına "atış" denir. Büyük veya düzensiz şekilli tümörler için planlama süreci karmaşık hale gelebilir. Bu durumlar tipik olarak birkaç ışın atımı gerektirir. Yinelemeli deneme yanılma yaklaşımıyla kullanıcı, boyutları, konumları ve ağırlıklarıyla birlikte kaç atış kullanılacağını belirlemelidir (67).

5.2. KULLANILAN DOZİMETRİK EKİPMANLAR

5.2.1. Rando Fantom

CIRS Rando fantom, radyaterapi kalite kontrollerinde önemli bir ekipman olarak kullanılmak üzere dizayn edilmiştir. Rando fantomlar, insan vücut dokusu ve anatomisine uygun olarak tasarlanmıştır. X-ışını ve elektronların soğurulma özelliği insan dokusu ile eşdeğerdir. Yumuşak dokuları sentetik bir maddeden yapılan ve ısı ile sertleşmiş olan rando fantomlar plastiktir. Rando fantom, 2,5 cm kalınlığındaki enine kesitlerden oluşmaktadır (68).



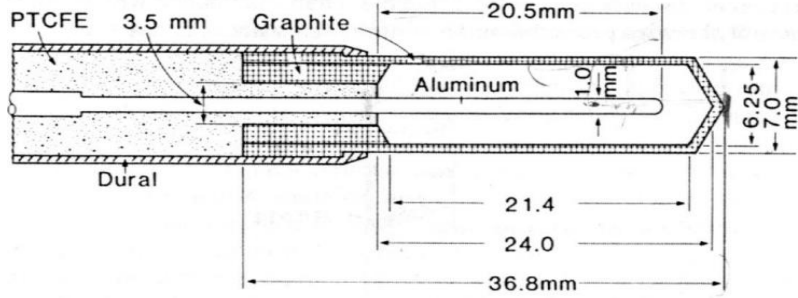
Resim 5.2.1.1: CIRS ATOM® fantomları

5.2.2. PTW RW3 Katı Su Fantomu

Katı su fantomları günlük elektron ve foton kalite kontrollerini kolaylıkla yapabilmek amacıyla su eşdeğeri olarak üretilmişlerdir. Monitor Unit kalibrasyonları, absorbe doz ve relatif doz (TPR_{20}^{10}) gibi ölçümleri katı fantom içerisinde yapılabilmesine olanak tanır. PTW marka RW3 katı su fantomu $30 \times 30 \text{ cm}^2$ boyutunda olup; 0.1cm, 0.2cm 0.5cm ve 1cm farklı kalınlıklarda plakalardan oluşmuştur. Fantomun yapısı % 2 TiO_2 içeren alkalik malzemedен yapılmış olup yoğunluğu 1.045 g/cm^3 ve elektron yoğunlukları ise suyun 1.012 katıdır. Ayrıca iyon odalarının yerleştirilmesi için farklı hacimlerde yuvaları olan plakaları da vardır (69).

5.2.3. PTW 30013 Farmer İyon Odası

Farmer iyon odaları, hacmi 0.6 cm^3 olup, katı su fantomları ve su fantomlarında kullanılmaktadır. Havada ya da fantomlarda yüksek enerjili foton veya elektron radyasyonunu ölçmek için kullanılmaktadır. PTW farmer tipi iyon odası, absolute doz ve output ölçümlerinde kullanılan dozimetrik bir ekipmandır.



Şekil: 5.2.3: Farmer iyon odası

Farmer iyon odasının hasas hacminin duvar kalınlığı $0,425 \text{ mm}$ ' dir. Bu duvar yoğunluğu $1,19 \text{ g/cm}^3$ olan PMMA (akrilik) ve yoğunluğu $1,85 \text{ g/cm}^3$ olan grafitten oluşmaktadır. Dedektörün hacminin iç yarıçapı 3.05 mm ve hacminin toplam uzunluğu ise 23 mm 'dir. İyon odasının merkezi elektrot materyali alüminyumdan oluşur.

Farmer iyon odasının normal kullanım voltajı 400 V , maksimum voltajı ise $\pm 500 \text{ V}$ 'dur. Kutuplaşma (polarite) etkisi de yılda % 0,5'ten daha küçüktür. Foton

enerjilerinde 30 kV ile 50 MV aralığında ölçüm alınabileceği tavsiye edilirken, elektron enerjilerinde ise 10 MeV ile 45 MeV aralığındaki büyüklükleri ölçmede kullanılması tavsiye edilmektedir (70).

5.2.4. DOSE-1 Elektrometre

Dose-1 elektrometre, foton ve elektron enerjilerinin doz, doz hızı, ortalama doz hızı, akım ve dozun tamamının ölçümlerinde kullanılmaktadır. Absorbe edilen doz ölçümleri için portatif, tek kanallı, yüksek hassasiyetli referans sınıfı bir elektrometredir. Fiziksel ve geometrik parametreler dahil olmak üzere 40 dedektöre özel veri seti bir sensör kitaplığında saklanabilir.



Resim 5.2.4. : Dose-1 Elektrometre

5.2.5. EPSON Expression 11000 XL Scanner

Epson Expression Scanner, grafik sanatları uygulamaları için kullanılan ve yüksek çözünürlükle tasarlanmış bir A3 tarayıcısıdır. Bu tarayıcı, yüksek çözünürlüğü ve hızlı tarama özelliği sayesinde kullanıcıya avantaj sağlamaktadır. Expression 11000XL'in 3,8 DMax optik yoğunluğu ve 48 bit renk derinliği, gölgeli alanlarda bile en geniş renk yelpazesinin tam olarak yeniden üretilmesi için keskin ve doğru tarama sağlar.

Ek olarak, yüksek 2400 x 4800dpi çözünürlük ve ultra hassas Micro Step Drive teknolojisi, kullanıcıların en küçük ayrıntıları bile olağanüstü netlikle yakalamasını sağlar.



Resim 5.2.5: EPSON Expression 11000 XL Scanner

5.2.6. SNC Patient™ Software

SNC Patient™ yazılımı tedavi planını dozu ile ölçülen doz noktalarını birbiri ile karşılaştırır. Bu çalışmada film analizlerini yapmak için SNC Patient™ Software kullanılmıştır. Kullanan kişi gamma analizi ile rölatif veya absolut karşılaştırma yapabilir. Yapılan işlemde ölçülen dozlarda geçme standartlarına uygun olmayan noktalar yüksek radyasyon dozları için kırmızı renkte ve düşük radyasyon dozları için mavi renkte gösterilmiştir (71).

5.2.7. Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (EPID)

EPID megavoltaj mertebesindeki enerjileri kullanılarak tedavi alanının dijital radyografik görüntüsünü elde etmeye yarayan cihazdır. EPID 1980'li yılların ortasından itibaren tedavi sırasında hasta pozisyonunu doğrulamak için kullanılmaktadır. YART tekniği kullanımının artmasıyla beraber EPID hasta pozisyon doğrulaması dışında, YART kalite kontrollerinde de kullanılmaya başlanmıştır (72). Tedavi planından alınan foton akısı kullanılarak yapılan hesaplama ile ölçüm karşılaştırılarak, yüzde farkı, uzlaşmaya olan uzaklık (DTA) ve γ -indeks analizi gibi bir dizi kritere dayalı olarak bir kalite güvence kararı verilir. Portal doz hesaplama, akı bulunduran alanların portal doz görüntülerinin hesaplanması için yoğunluk ayarlı

radoterapi planlamasının tedavi öncesi kalite kontrolünün bir parçası olarak kullanılır. Tedavi öncesi kalite kontrol, tedavi planlama sistemi tarafından dinamik çok yapraklı kolimatör (DÇYK) hareketleriyle oluşturulan akının, portal görüntüleyiciye ışınlanan plandan elde edilen doz dağılımıyla doğruluğunu karşılaştırmak suretiyle yapılır. Akı doğrudan ölçülemeyeceğinden amorf silikon bir dedektör olan portal görüntüleyiciye ihtiyaç vardır. Bu dedektörün cevabı foton enerjisine duyarlıdır. Böylece portal doz hesaplama, planlanan akının cihaza aktarılan akının ölçümüyle karşılaştırılmasını sağlar. Portal doz hesaplama, yoğunluk ayarlı radyoterapisi dışında yoğunluk ayarlı ark terapisi ve dinamik konformal ark alanları için de kullanılabilir (73).

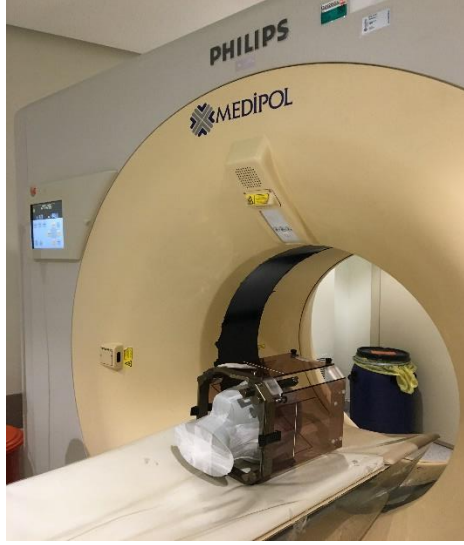
5.2.8. Gafkromik® EBT3 Film

Gafkromik Film EBT3 için, The American Association of Physicists in Medicine (AAPM) TG-55 çalışmasında radyokromik etki, radyasyon soğuran bir malzemenin kimyasal veya fiziksel bir işleme tabi tutulmadan renklenmesi olarak tanımlanmaktadır. Gafkromik EBT3 film, karmaşık tedavi planlarının hastaya özel kalite güvencesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Gafkromik EBT3 nin yapısı simetriktir. 30 mikron aktif tabakanın her iki yüzeyinde de 125 mikron polyester tabaka ile kaplıdır. Bu özelliğinden dolayı hangi yönün tarayıcıya yerleştirilmesindeki yön belirsizliğini ortadan kaldırmaktadır. Film, nominal olarak 28 µm kalınlığında, iki 125 µm mat polyester alt ve üst tabaka arasında sıkıştırılmış aktif bir tabakadan oluşur. Aktif katman, aktif bileşen, bir işaretleyici boya, dengeleyiciler ve filme enerjiye yakın bir tepki vermesini sağlayan diğer bileşenleri içerir. Aktif katmanın kalınlığı, farklı üretim lotları arasında biraz değişiklik gösterebilir. Filmin dinamik doz aralığı; 0,1 Gy - 20 Gy, optimum doz aralığı: 0.2 Gy - 10 Gy olmak üzere VMAT ve IMRT uygulamalarında olumlu sonuçlar vermektedir. Bir diğer avantajı ise doku eşdeğeri ve yüksek uzaysal çözünürlüğe sahiptir. Görünür ışığa dayanıklı ve 60° C'ye kadar sıcaklıklarda kararlıdır (74).

5.3.YÖNTEM

5.3.1. Rando Fantomun Bilgisayarlı Tomografisinin Çekimi / Kritik Organların ve Hedeflerin Oluşturulması

Philips Brilliance Big Bore Bilgisayarlı Tomografi (BT) tarayıcısı kullanılarak, rando fantom için aksiyel beyin SRS protokolü esas alınarak tarama işlemi yapıldı. Tarama işleminden elde edilen görüntüler beyin SRS protokolünde belirtildiği gibi; 1mm kesit aralığı, 500mm FOV genişliği, 0,5sn rotasyon zamanı, 120 kVp ve 300 mAs x ışını tüp akımı ve standart çözünürlükte uygulandı. Rando fantom, Cyberknife ve Truebeam için; CT masasının üzerinde Type-s ve termoplastik maske kullanılarak pozisyonlandırıldı. GammaKnife için ise stereotaktik çerçeve kullanılarak sabitlendi. CT görüntüleri elde edildikten sonra tedavi planlama sistemine (TPS) aktarıldı. Her cihaz için kendi tedavi planlama sistemlerinden indirilen CT görüntülerinin üzerine gereken kritik organlar ve tümör hacimleri çizildi.



Resim 5.3.1: GammaPlan tedavi sistemi için stereotaktik çerçeve ve tomografi başlığı ile CT çekim setup görüntüsü

Hedef hacimlerin oluşturulması:

CT tarama işleminden elde edilen görüntü verileri Truebeam için Eclipse Tedavi Sistemi, CyberKnife için MultiPlan Sistemi ve GammaKnife için Leksell GammaPlan sistemine aktarıldı. Ardından planlama sistemlerinde 3 adet 2 cm, 1.6 cm ve 0,8 cm

5.3.3. Multiplan® Planlama Sisteminde Planların Yapılması

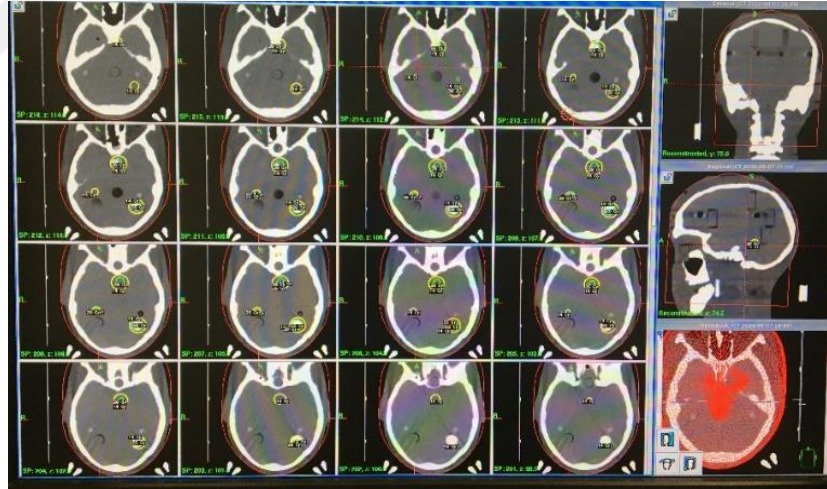
Tomografisi MultiPlan tedavi planlama sistemine indirilen rando fantom için, reçetelendirilen doz tek fraksiyonda 1400 cGy olarak belirlendi. Bu doz tanımlaması kullanılan EBT-3 Gafkromik filmin uniformluk sınırları içerisindedir. Tanımlanan metastaz hacimleri marj verilmeksizin direkt PTV bazında, 2cm PTV1, 1,6cm PTV2, 0,8cm PTV3 ve bu PTV'lerin totalini veren PTVALL olarak adlandırıldı. MultiPlan tedavi planları 6 MV FFF foton enerjisine ve maksimum doz hızı 1000 MU/dk olarak gerçekleştirilmektedir. Doz hesaplama grid size 0.1mm olarak seçildi ve Ray Tracing doz hesaplama algoritması ile yapıldı. TG-101 beyin-SRS protokolü esas alınarak kritik organlar için istenilen doz kriterlerinin altında tutuldu. Plan normalizasyonu, planlanan hedef hacimlerin reçetelendirilen tedavi dozunun %100 'ünü kapsayacak şekilde yapıldı. Konformalite indeks (CI) ve gradient indeks (GI) için diğer planlarda kullanılan değerler bu sistemde de kriter olarak belirlendi.



Resim 5.3.3.1: MultiPlan Tedavi Planlama Sisteminde fantom için yapılan tedavi planı

5.3.4. GammaPlan Sisteminde Planların Yapılması

Stereotaktik çerçeve ile çekilmiş olan CT görüntüsü, GammaPlan Tedavi Planlama Sistemine aktarıldı. Bu planlama sistemine özgü olan kafatası ölçüm değerleri rando fantom için yapıldı ve sisteme öncelikli olarak rando fantomun kafatası ölçümleri tanımlandırıldı. GammaPlan Tedavi Planlama Sisteminde, 1mm' lik doz hesaplama gridi ve doku maksimum oranı (TMR) doz algoritmasını kullanarak GammaKnife tedavi planları oluşturuldu. Hedef hacimler rando fantomun aynı kesitinde üç adet metastaz olarak belirlendi. Belirlenen PTV'ler; 2cm PTV1, 1.6cm PTV2 ve 0.8cm PTV3 olarak bu tedavi planlama sisteminde de adlandırıldı. Reçetelendirilen doz tek fraksiyonda 1400 cGy olarak belirlendi. Her bir hedef hacim için dozun tamamını alacak şekilde %50'lik izodoz hattına tanımlandı. Coverage, selectivity ve gradient index değerleri bu planlama sistemi için de kriter olarak belirlendi.



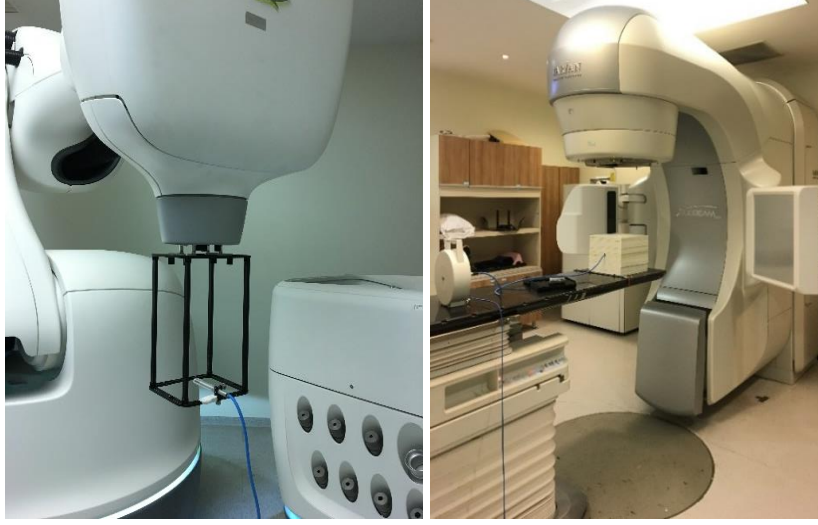
Resim 5.3.4.1: GammaPlan Tedavi Planlama Sisteminde fantom için yapılan tedavi planı

5.3.5. Işınlama Öncesinde Yapılan Mekanik ve Dozimetrik Kontroller

Truebeam STx 2.5 cihazı için öncelikle mekanik kontroller yapılmıştır. Yapılan kontrollerde sırasıyla gantri açısı göstergesi, kolimatör açısı göstergesi, eşmerkez kontrolü, kolimatör eksenini dönüşü ile çapraz tel sabitliği kontrolü yapıldı.

Ardından bunu lazer, optik mesafe göstergesi, gantri açısı bağımlılığı, masanın düşey hareketi ile kolimatör ekseninin paralelliğinin kontrolü, masanın dönüş hareketi ile kolimatör ekseninin paralelliğinin kontrolü, masanın longitudinal, lateral ve vertikal hareketinin kontrolü, alan boyutları göstergesi kontrolü, ışıklı-ışınlı alanı uyumu kontrolü, asimetrik kolimatör kontrolü ve çapraz tel eksenini ile radyasyon alanı eksenini uygunluğu kontrolü takip etti. Yapılan bu kontroller sonucunda elde edilen tüm değerlerin limitler içinde olduğu görüldü ve çalışmaya başlandı.

CyberKnife Robotik Kollu M6 cihazı için dozimetrik olarak cihaza özgü kullanılan Birdcage aparatına, PTW Farmer tipi 0.6 cc iyon odasını yerleştirerek doz ölçümü yapıldı. Ölçüm tamamlandıktan sonra elde edilen rölatif radyasyon dozu, cihazın en son ki periyodik kontrolünde kalibre edilmiş olan radyasyon dozu ile karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırma neticesinde değerlerin en son ki ölçümle uyumlu ve limitler içinde olduğu görüldü. CyberKnife® cihazında her sabah doz verim ölçümleri yapılmaktadır. Ayrıca dozimetrik ve geometrik doğruluk için E2E ve AQA testleri düzenli olarak yapılmaktadır. Toplam sistem hatası 54 ve sapma oranı kontrol edilmektedir. Yapılan çalışmada ışınlamaya başlamadan önce tüm bu dozimetrik ve geometrik testler yapılmış olup bulunan tüm değerler sınırlar dahilinde olduğu görüldü. Ardından tedavi planları ışınlanmaya başlandı.



Resim 5.3.5.1: CyberKnife M6 ve Truebeam STx için output ekipmanları

5.3.5.1. AQA (Automatic Quality Assurance) Testi

CyberKnife sisteminin izosantrik hedefleme doğruluğunu ölçen test AQA testidir. Bir Robot işaretleme testi olan "Otomatik QA": Kübik bir fantom içinde gizlenmiş 2 cm çapındaki bir tungsten topunun radyografik gölgesinin ortalanması, bir çift ortogonal film üzerinde ölçülür. İlk işlem olarak, AQA fantomunun bilgisayarlı tomografisi çekilip planlama sistemine aktarılır. Anterior ve lateral ışınlar içermek üzere iki farklı plan oluşturuldu. AQA fantomunun içinde bulunan metal kürenin gölgesi tarafından oluşturulan ortak merkezli dairelerin merkezlerine göre konumları, AP ya da lateral yönde doğruluğu belirlemek için kullanıldı. Sapma oranı, kalibrasyon sırasında ayarlanmış olan değerlerden en fazla 1mm farklı olmalıdır. AQA fantomu ile pozisyon doğrulama testleri günlük olarak yapılması önerilmektedir (75).

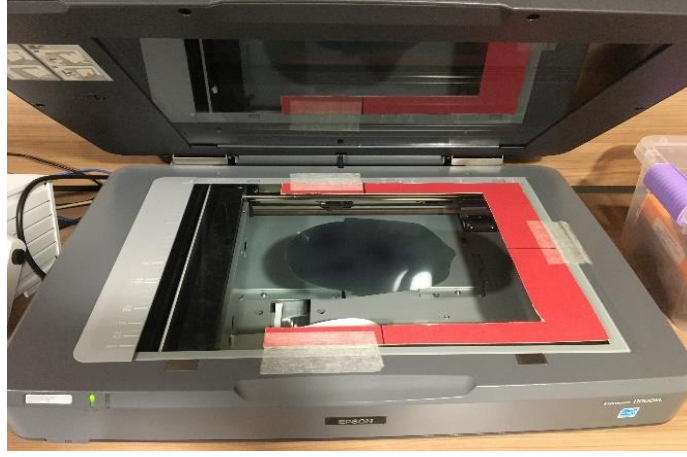
5.3.5.2. E2E (End-to End) Testi

E2E testi, sadece mekanik doğruluğu kontrol etmek için kullanılır. Aynı zamanda dozun da doğruluğu tespit edilmelidir. Bu tespit için de gafkromik filmler kullanılır. CyberKnife için bu testin uygulanması, test fantomu ballcube adı verilen küre şeklinde olup ve içine bir çift ortogonal gafkromik film konuldu. Bu film ile total sistem hatası

(TSE, Total System Error) kontrol edildi. TSE, filmle ölçülen doz dağılımının merkezinin koordinatları ile hedefin geometrik merkezinin koordinatları arasındaki yer değişim miktarıdır. E2E test fantomunun bilgisayarlı tomografisi çekilip planlama sistemine aktarıldıktan sonra merkezdeki küre konturlandı. %70'lik izodoz hattı küreyi kapsayacak şekilde, izosantrik plan yapıldı. %70'lik izodoz hattının merkezi ile hedefin geometrik merkezi karşılaştırıldı. TSE, statik tedaviler için 0,95 mm'yi, hareket izlemeli tedaviler için ise 1,5 mm'yi geçmemelidir. İyi kalibre edilmiş bir CyberKnife sisteminin statik E2E testlerinin TSE 0,3-0,7 mm seviyelerindedir. Bu testin aylık olarak yapılması önerilmektedir.

5.3.6. Gafkromik EBT-3 Filmlerin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan dozimetrik ekipmanımız olan Gafkromik EBT-3 filmleri, öncelikli olarak bir kalibrasyon eğrisi oluşturmak için kullanıldı. Bu eğri için filmler 5x5 cm² şeklinde film kesim aleti ile kesildi. Film kalibrasyonu oluşturmak için her bir MU değerine bir film ve ayrıca kalibrasyon için gerekli olan back ground filmi de kesildi. Filmler hassas olduğu için film kesim işlemlerinin hepsinde eldiven kullanıldı. Ayrıca filmlerin yön bağımlılığından dolayı, tarama doğrultusuna dikkat etmek amacıyla kesilen her filmin kenarına kalem ile tarama doğrultusunu gösteren işaret konuldu. Her iki tedavi planlama sisteminde yapılan planlar için en az üçer kere ışınlama yapılacak sayıda film kesildi. Filmlerin boyutları ilgili plan doz dağılımlarına bakılarak dozimetrik verileri içerecek şekilde rando fantomun kesitini kapsayacak şekilde kesildi. Kullanılan her bir cihaz için bir adet olacak şekilde kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Her film 48 bit derinlikte ve 75 dpi çözünürlükte ışılandıktan 24 saat sonra Epson Expression 11000 XL tarayıcısı ile tarandı. Optik düzensizliğin etkisini en aza indirmek için filmler, oryantasyon ve tarayıcı yatağı üzerindeki pozisyon gözetilerek tarandı. Tarayıcının ısınma etkilerini hesaba katmak için her film üç kez tarandı.



Resim 5.3.6.1: Epson Expression 11000 XL film tarayıcısına EBT-3 film yerleşimi

5.3.6.1. Film Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

Film kalibrasyon eğrileri tüm cihazlar için kendi ekipmanları ile yapıldı.

- Truebeam cihazında RW3 katı su fantomları kullanıldı. Kalibrasyon ölçümleri de 100 cm SSD mesafesinde alan merkezine 5x5 cm² EBT3 filmler, 6 FFF foton enerjisi için 1.4 cm derinliğe yerleştirilerek elde edilmiştir. Kalibrasyon eğrisi için filmler 0, 50, 100, 300, 500, 1000, 1500, 2000 ve 2500 MU ile ışınlanmıştır.
- CyberKnife cihazında kalibrasyon ölçümleri 80 cm SAD mesafesinde alan merkezine 5X5 cm²'lik EBT-3 filmleri cihazın kalibrasyon eğrisi oluşturmak için tasarlanmış olan aparatına yerleştirilerek 60 mm kolimatör kullanılarak elde edildi. Kalibrasyon eğrisi için kullanılan MU değerleri; 0, 50, 100, 300, 500, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000 ile ışınlandı.
- Gammaknife Perfection için Elekta Film tutucusuna 4x5 cm² filmler yerleştirildi. Kalibrasyon eğrisi için filmler 16 mm kolimatör ile 1.361 Gy/dk doz hızıyla 0, 50, 100, 300, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 2700, 3000 ve 3500 MU ile ışınlandı.

Literatürde önerildiği üzere (Christopher G. Soares Radiochromic film dosimetry (2006) kesme, fantoma yerleştirme ve tarama işlemlerinde filmlerde eldiven kullanıldı. Her MU için filmler tarandıktan sonra zarflara konularak ışınlandığı saat ve dakika

yazıldı. 24 saat ardından bu filmler EPSON11000 XL tarayıcı ile her bir parça 48 bit derinlik renginde ve 75 dpi çözünürlükte tarandı. Ayrıca film tarama işleminde tarayıcının tarama yönü ile daha önce film üzerine işaretlenen yönün aynı yönde olması sağlandı. Böylece filmin yön bağımlılığından dolayı oluşan lateral response artefaktı önlenmiş oldu. Taranacak olan her filmin de tarayıcının tam merkezine yerleştirilmesine dikkat edildi. SNC yazılımı kullanılarak Truebeam, CyberKnife ve GammaKnife cihazları için film tarama işlemi bittikten sonra film kalibrasyon eğrileri oluşturuldu.

5.3.7. Eclipse TPS' de Oluşturulan Planların Işınlanması

Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde planlaması yapılan rando fantom ışınlanmadan önce metastazların bulunduğu kesite EBT-3 filmleri yerleştirildi. CT'deki setup şartlarında sırasıyla tedavi masasına yatırıldı. Yapılan her plan için öncelikle yatırılan fantomun CBCT görüntüsü alındı ve CT görüntüleriyle eşleştirildi. Uygun eşleştirmeler sağlanıp masa kaydırmaları verildikten sonra iki alanlı VMAT planının ışınlanması gerçekleştirildi. Her bir ışınlama için film yerleştirip yeniden setup yapıldı. Yapılan planlar 3'er kere ışınlandı ve üç ölçümün ortalaması planlama sistemindeki veriler ile karşılaştırıldı.



Resim 5.3.7: Truebeam STx tedavi cihazında fantom için yapılan tedavi planının ışınlanması

5.3.8. MultiPlan TPS'de Oluşturulan Planların Işınlanması

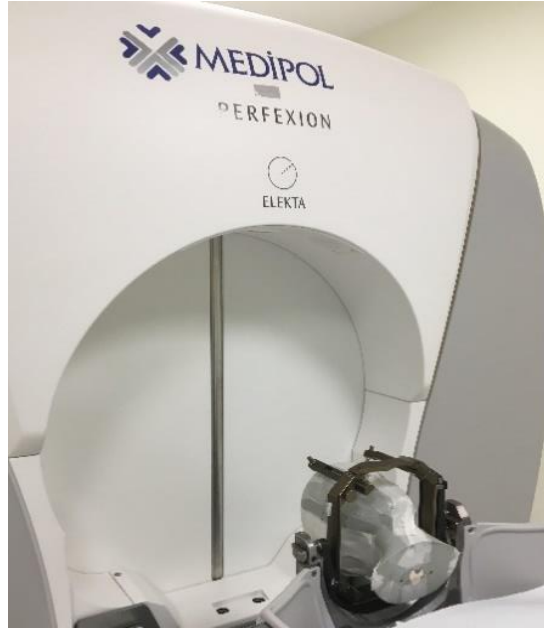
MultiPlan Tedavi Planlama Sisteminde planlanan rando fantom, ışınlanmadan önce metastazların bulunduğu kesite EBT-3 filmi yerleştirildi. CyberKnife cihaz masası üzerine CT'deki setup koşulları çerçevesinde konumlandırıldı. Ardından CyberKnife ekran konsolunda kafa içi yerleşimin tespiti için 6B skull takip sistemi kullanıldı. Tavana yerleştirilmiş X ışını kaynaklarıyla elde edilen görüntüler, görüntü algılayıcılar tarafından tespit edilerek tedavi kontrol sistemine gönderildi. Tedavi kontrol sistemine ait takip algoritması iskelet yapısına ait özellikleri 6 boyutta hesaplama yaparak DRR ile eşleştirdikten sonra hesaplanan sapma değerleri tedavi masasına iletildi. Konsolda uygun masa kaydırmaları verildikten sonra planların ışınlanmasını başlandı. Ray-Tracking hesap algoritmasıyla yapılan planlar 3 kere ışınlandı ve 3 ölçümün ortalaması planlama sisteminden elde edilen değer ile karşılaştırıldı.



Resim 5.3.8.1: CyberKnife M6 tedavi cihazında fantom için yapılan tedavi planının ışınlanması

5.3.9. GammaPlan TPS’de Oluşturulan Planların Işınlanması

CT indicator kutusuyla ve stereotaktik çerçeve ile sabitlenen rando fantomun CT görüntüleri GammaPlan Planlama Sistemine aktarıldı. Planlamaya başlamadan önce bu tedavi planlama sistemine özgü olan görüntüleme sisteminin doğruluğu için fiduci al marker ölçümü yapıldı. Fantoma takılan stereotaktik çerçevesine plastik bir kask takılarak kask yüzeyi ile fantom kafa derisi arasındaki mesafeyi 24 referans noktasında ölçüldü. Değerler bir tablo yardımı ile planlama sistemine girildi. Fantomda belirlenen metastazların bulunduğu kesitine EBT3 film yerleştirildi. Ardından CT görüntüsünün üzerine aynı kesitte olacak şekilde 2 cm, 1.6 cm ve 0.8 cm ‘lik hedef hacimler çizildi. Bu hacimlere uygun kolimatörler seçilerek, 1400 cGylik doz %50 izodoz hattına tanımlandı. Oluşturulan planlar onaylanıp, tedavi bilgisayarına aktarıldı. Sonrasında cihaz masasına yerleştirilen stereotaktik çerçeveli fantom masa kilitleri yapıldıktan sonra üçer kere ışınlandı.



Resim 5.3.9.1: GammaKnife Perfection tedavi cihazında fantom için yapılan tedavi planının ışınlanması

5.3.10. Işınlanan Filmlerin Değerlendirilmesi

Truebeam, CyberKnife M6 ve GammaKnife Perfection cihazlarında yapılan planların ışınlamaları sonrasında ışınlanan filmler karanlık bir yerde 24 saat bekletildi. Ardından ışınlanan filmler tarayıcıda film kalibrasyonunda uygulanan tüm prosedürler takip edilerek tarama işlemi yapıldı. Film tarama işlemi bittikten sonra her bir film için “.tif ” uzantılı bir dosya oluşturuldu. Oluşturulan bu .tif uzantılı dosyalar SNC Software programı kullanılarak her bir cihaza denk gelen film kalibrasyon eğrisi kullanılarak “.flm” uzantılı dosya şekline dönüştürüldü. Daha sonra Eclipse, MultiPlan ve GammaPlan sistemlerinde oluşturulan her bir plan için filmin yerleştirildiği kesite gelerek doz dağılım verileri alındı. SNC Patient Software’de plan değerlendirme bölümünde planlanan ve ölçülen dozlar gamma index analizine göre değerlendirildi. Hesaplatılan ile ölçülen planların değerlendirme kriterleri DTA=1mm, DD=%2, DTA=2mm, DD=%2 ve DTA=1mm, DD=%1 olarak belirlendi.

6. BULGULAR

Bu çalışmada rando fantom kullanılarak, farklı çaplarda üç adet tümör hacimleri oluşturulmuştur. Oluşturulan bu üç adet tümör hacimleri, Eclipse, MultiPlan ve GammaPlan tedavi planlama sistemlerinde planlamaları yapılmıştır. Herbir tedavi planlama sistemi için tek fraksiyonda 1400cGy doz tanımlanmıştır. Işınlamadan önce belirlenen tümör hacimlerinin çizildiği kesite EBT-3 Gafkromik film yerleştirilmiştir. Truebeam STx, CyberKnife M6 cihazlarında 6 FFF X-ışınları ve Gamma Knife Perfection cihazında Co-60 γ ışınları ile ışınlanmıştır. Işınlama ardından EBT-3 Gafkromik filmde ölçülen değerlerle TPS'deki ölçülen değerler karşılaştırılmıştır.



Resim 6: Fantomun belirlenmiş kesitine yerleştirilen EBT3 gafkromik film görüntüsü

6.1. Tedavi Planlama Sistemlerinde Yapılan Planların Dozimetrik Değerlendirilmesi

Eclipse, MultiPlan ve GammaPlan tedavi planlama sistemlerinde yapılan bütün planlarda PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL volümünün reçetelendirilen dozun %95 'inin alması sağlandı. Bu kriterler sağlanırken tüm planlarda kritik organ dozları kabul edilen sınırlarda veya altında tutuldu. Planlanan üç farklı teknik için DVH'lerden elde edilen veriler sonucunda, kritik organlara ait doz-volüm parametreleri ve hedef hacimler için ICRU protokollerine uygun olarak CI, GI ve HI parametreleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonuçları Tablo 6.1.1. ve 6.1.2. ve 6.3.3.'te gösterilmektedir.

Tablo 6.1.1: Truebeam STx cihazında ışınlanan rando fantomun aynı kesitine çizilen PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL tümör hacimlerinin AAA algoritması için hesaplanan Gradient Distance, Tümör İzocenter ve MU değerleri

	PTV1 (2.0 cm)	PTV (1.6 cm)	PTV3(0.8 cm)	PTVALL
D_{max}	1614.1	1611.4	1621.7	1621.7
Mean cGy	1506.2	1494.5	1481.4	1500.6
Min cGy	1286.7	1303.1	1325.6	1286.7
D_{%2} (cGy)	1466.3	1367.2	1414.1	1539.6
D_{%98} (cGy)	1378.6	1372.4	1378.8	1375.7
TV (cc)	2.9	2.1	0.2	5.2
GD (cm)	1.27	1.14	1.45	-
Tümör- İzocenter mesafesi (d)	3.41	3.50	3.91	-
MU	-	-	-	4910

Tablo 6.1.2: CyberKnife cihazında ışınlanan rando fantomun aynı kesitine çizilen PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL tümör hacimlerinin Ray Tracing algoritması için hesaplanan CI, HI ve HI değerleri

	PTV1 (2.0 cm)	PTV (1.6 cm)	PTV3 (0.8 cm)	PTVALL
D_{max}	1813.85	1818.18	1802.06	1818.9
Mean cGy	1668.49	1650.99	1587.88	1657.89
Min cGy	1201.47	1296.30	1212.29	1201.47
Coverage%	97.84	97.60	89.58	97.36
D_{%2} (cGy)	1796.5	1793.6	1787.3	1795.6
D_{%98} (cGy)	1395.1	1379.1	1292.5	1781.8
TV_{PIV} (cc)	3	2.108	0.247	5.35
PIV (cc)	2,8	2.002	0.235	5.087
TV (cc)	3	2.1	0.247	5.35
V₅₀ (cc)	1.5	1.054	0.124	2.677
CI	1.07	1.05	1.2	1.05
HI	1.30	1.30	1.30	1.30
GI	3.3	3.1	3.44	5.2
MU	-	-	-	1098.8

Tablo 6.1.3: GammaKnife cihazında ışınlanan rando fantomun aynı kesitine çizilen PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL tümör hacimlerinin TMR10 algoritması ile hesaplanan plan karşılaştırması

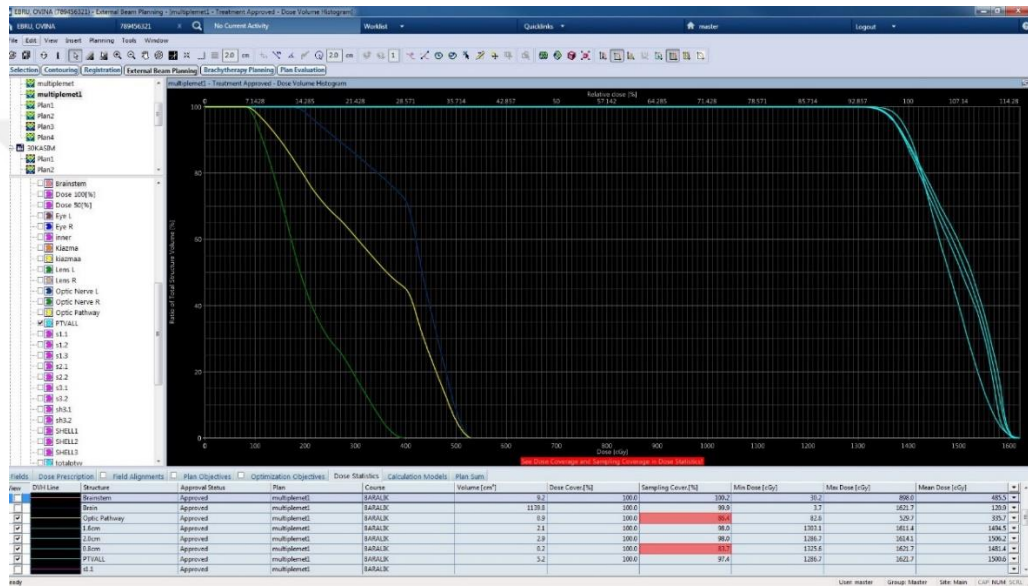
	PTV1(2.0 cm)	PTV2(1.6 cm)	PTV3(0.8 cm)	PTVALL
Tedavi dozu hızı	1.347 Gy/dk	1.347 Gy/dk	1.347 Gy/dk	1.347 Gy/dk
Tedavi süresi (dk)	22.02	19.71	22.58	64.3
Shot sayısı	2	1	1	-
Collimator mm	16mm	16mm	8mm	-
CI	1.0	0.9	0.9	-
GI	2.54	2.67	2.9	-

Tablo 6.1.4: Truebeam STx, CyberKnife M6 ve GammaKnife Perfexion Tedavi cihazlarında ışınlanan rando fantomun tedavi süreleri karşılaştırması

	Tedavi süresi /dk
TRUEBEAM	7.01 dk
CYBERKNIFE	70 dk
GAMMAKNIFE	64.4 dk

6.2. Truebeam STx 2.5, CyberKnife M6 ve GammaKnife tedavi cihazlarında yapılan planların DVH Karşılaştırmaları

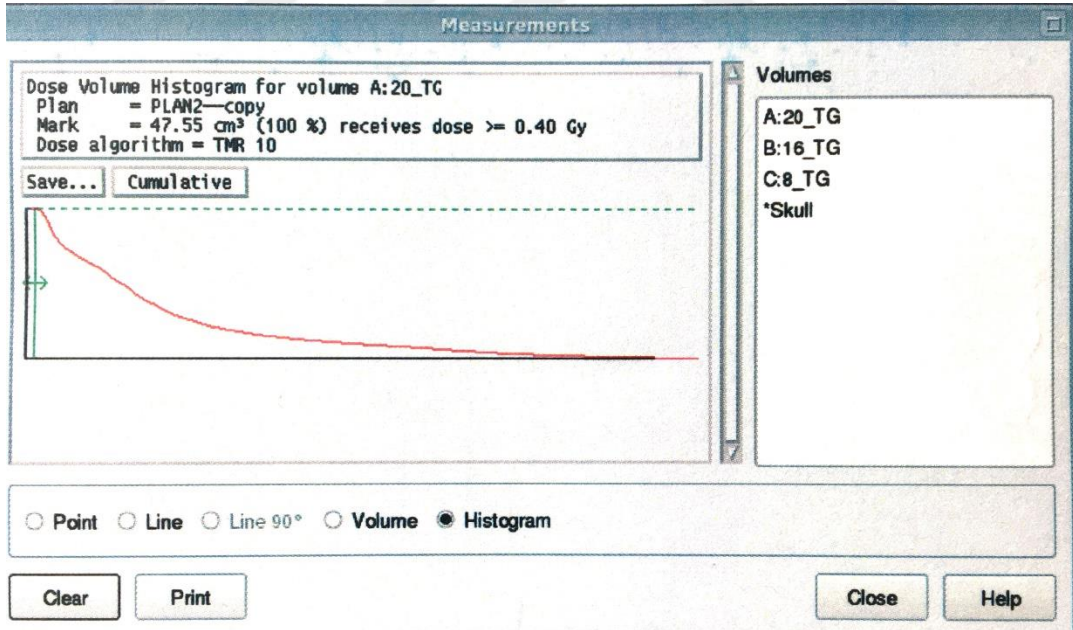
Truebeam STx 2.5 ve CyberKnife M6 tedavi cihazında rando fantom için yapılan tedavi planlarının DVH görüntüleri aşağıda verilmiştir (Resim 6.2.1 ve 6.2.2). PTV1, PTV2, PTV3, PTVALL' ın ve kritik organların aldığı dozlar gösterilmiştir. GammaKnife Perfexion tedavi cihazının her bir PTV'si için volüm-histogram görüntüleri verilmiştir (Resim 6.2.3, 6.2.4 ve 6.2.5).



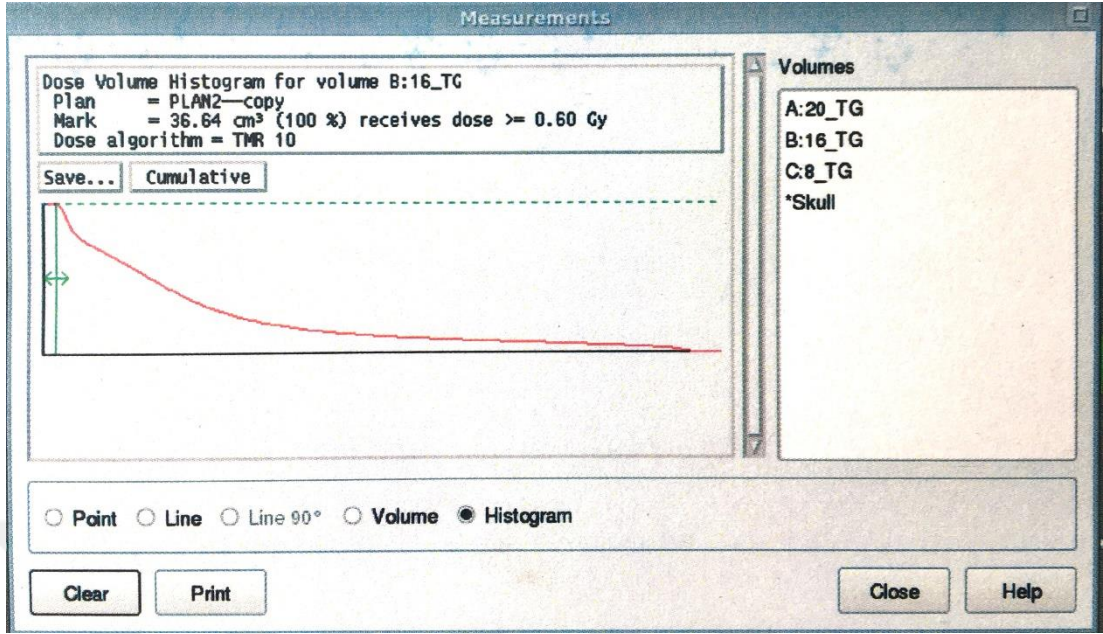
Resim 6.2.1: Truebeam STx cihazında ışınlanan fantomun AAA hesaplama algoritmalarıyla hesaplatılan planın DVH karşılaştırması



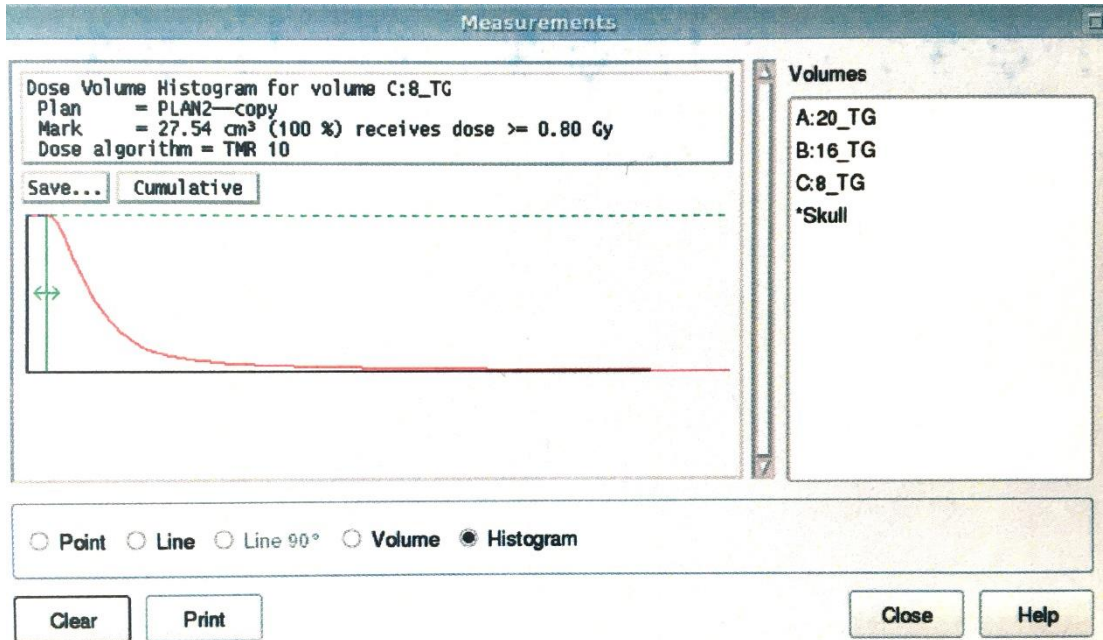
Resim 6.2.2: CyberKnife M6 cihazında ışınlanan fantomun Ray Tracing hesaplama algoritmasıyla hesaplatılan planın DVH karşılaştırması



Resim 6.2.3: GammaKnife Perfexion cihazında ışınlanan fantomun TMR10 algoritması ile PTV1 (2 cm) için hesaplatılan volüm-histogram karşılaştırmaları



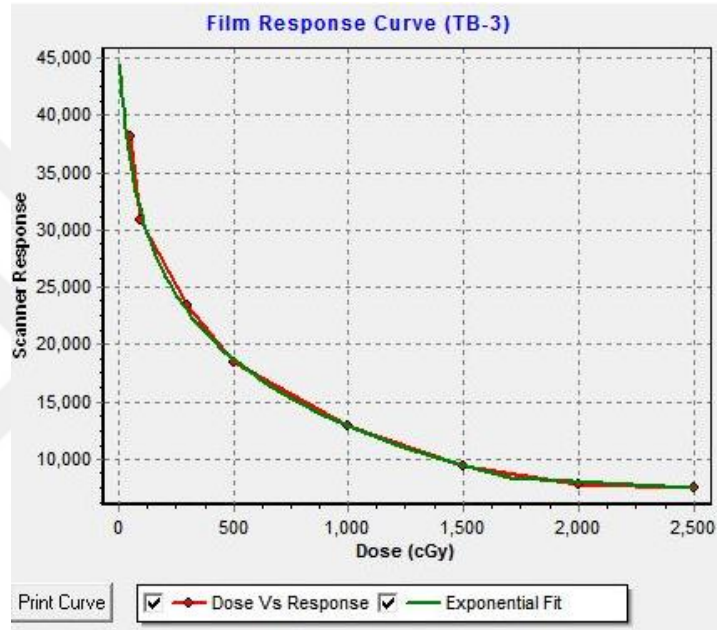
Resim 6.2.4: GammaKnife Perfexion cihazında ışınlanan fantomun TMR10 algoritması ile PTV2 (1.6 cm) için hesaplatılan volüm-histogram karşılaştırmaları



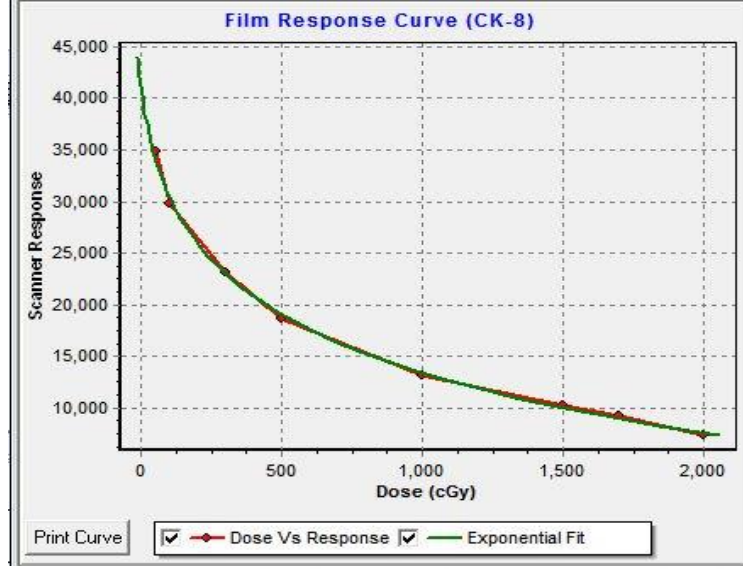
Resim 6.2.5: GammaKnife Perfexion cihazında ışınlanan fantomun TMR10 algoritması ile PTV3 (0.8cm) için hesaplatılan volüm-histogram karşılaştırmalar

Truebeam STx, CyberKnife M6 tedavi cihazlarında 6 FFF enerjisinde ve GammaKnife Perfexion cihazında Co-60 γ enerjisinde ışınlanan filmlerin kalibrasyon eğrileri için EBT-3 gafkromik film kullanıldı. Şekil 6.3.1. ve 6.3.2. ve 6.3.3.'te elde edilen kalibrasyon eğrileri gösterilmiştir.

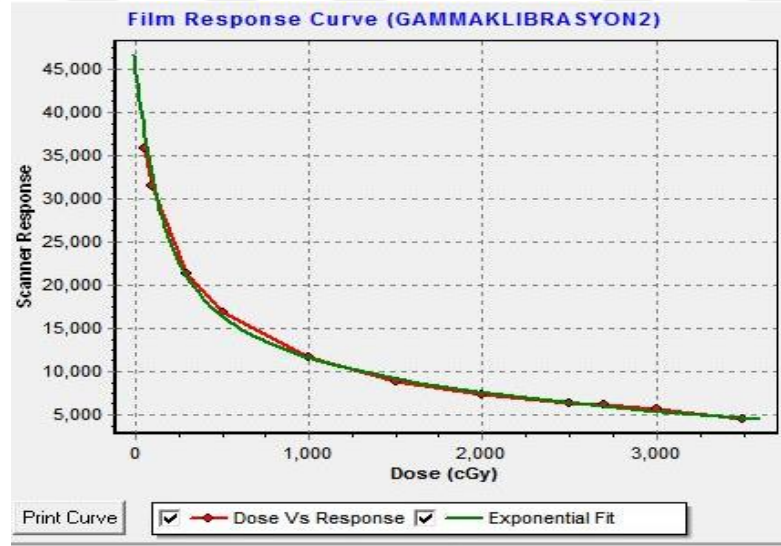
6.3. Film Kalibrasyon Eğrilerinin Elde Edilmesi



Şekil 6.3.1: Truebeam STx cihazında 6 MV FFF foton enerjisinde ve AAA algoritması ile ışınlanan filmlerin kalibrasyon eğrisi



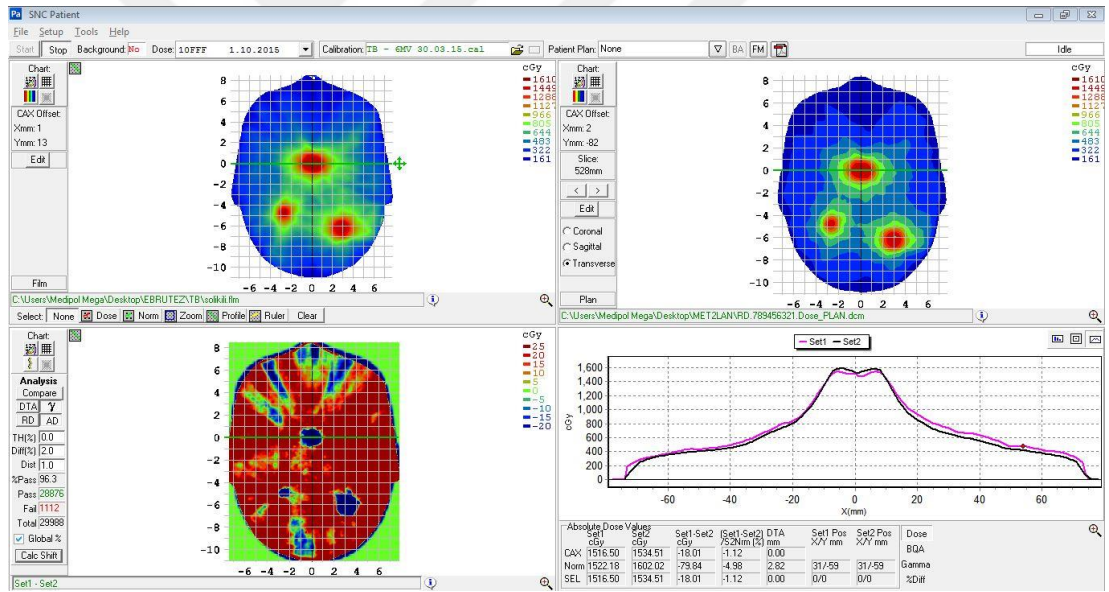
Şekil 6.3.2: Cyberknife M6 cihazında 6 MV FFF foton enerjisinde ve Ray Tracing algoritması ile ışınlanan filmlerin kalibrasyon eğrisi



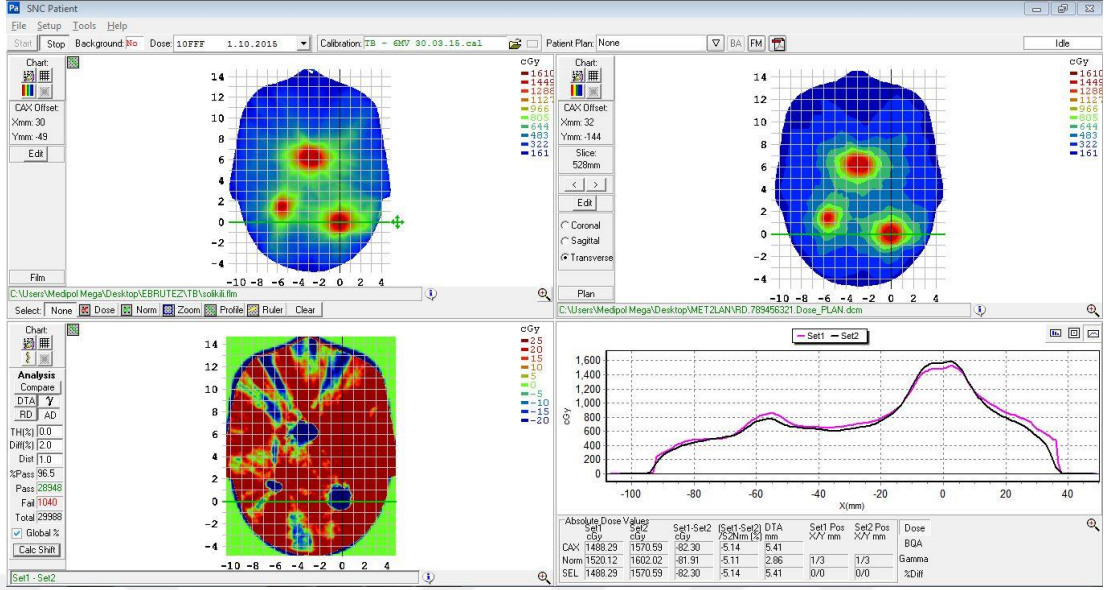
Şekil 6.3.3: Gammaknife Perfexion cihazında Co-60 γ - enerjisinde ve TMR10 algoritması ile ışınlanan filmlerin kalibrasyon eğrisi

6.4. Tedavi Planlama Sistemlerinde Oluşturulan Planlardan Elde Edilen Gamma Analiz Bulguları

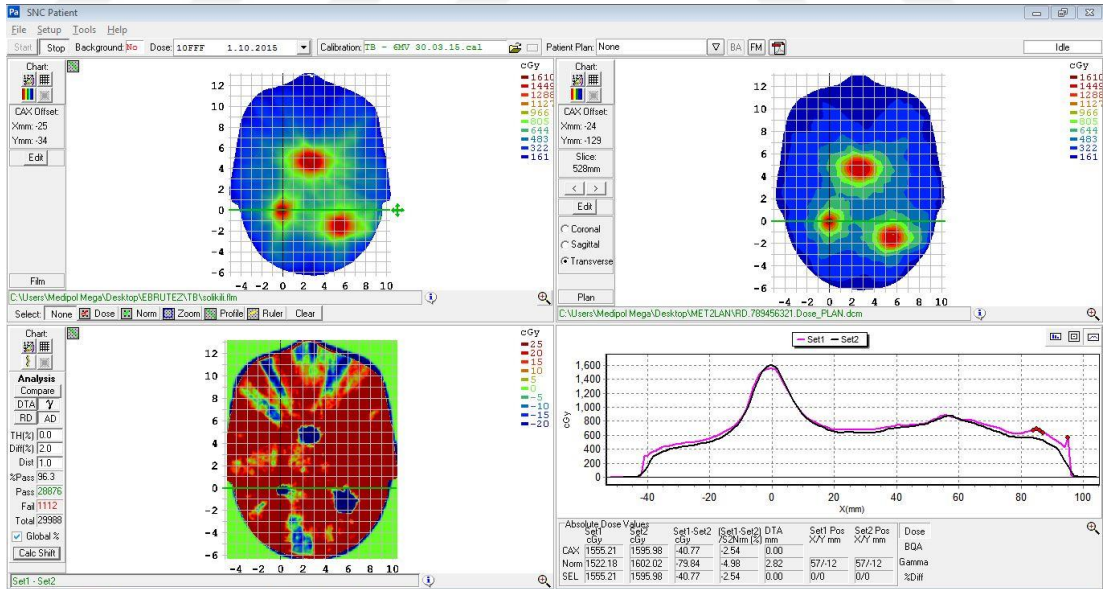
Eclipse Tedavi Planlama Sistemi, Multiplan Tedavi Planlama Sistemi ve GammaPlan Tedavi Planlama Sistemlerinde oluşturulan tüm planların ışınlamaları sonrasında EBT-3 gafkromik filminden elde edilen doz dağılımları her PTV için tek tek değerlendirildi. Filmin ve planın ortalama maksimum doz değerleri sol ve sağ üstte görülmektedir. Tüm planlar % 2/1mm, % 2/2mm ve %1/1mm gama geçme standartlarıyla değerlendirildi. Örnek olarak, geçme kriterleri % 2 doz farkı, 1 mm DTA olarak belirlenen gamma index analiz sonuçları aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.



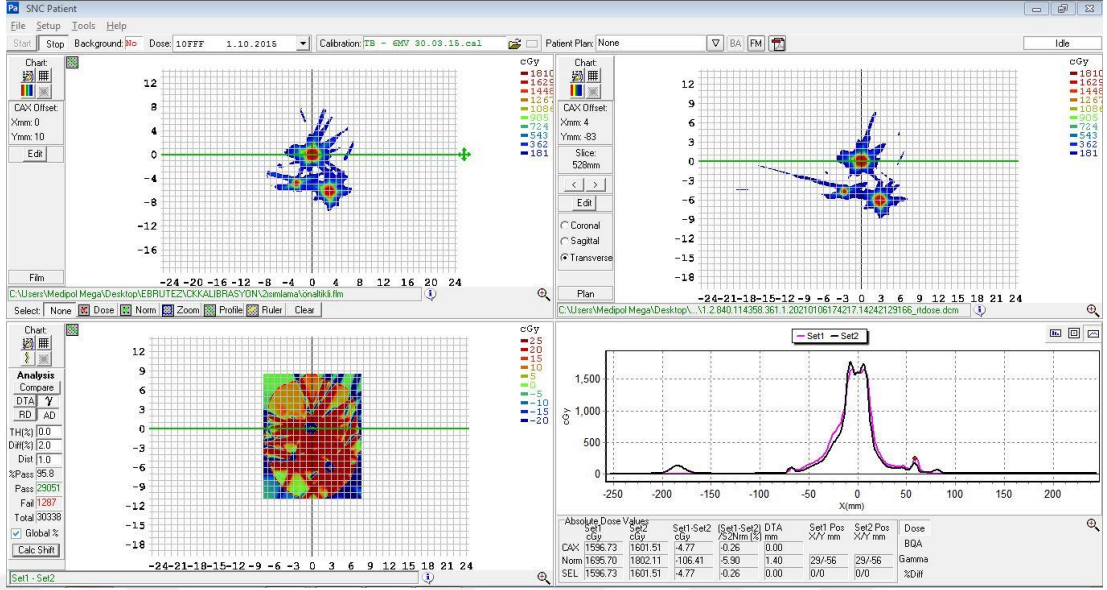
Şekil 6.4.1: Truebeam STx cihazında rando fantoma ait AAA hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV1 (2.0 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 96.3 bulunmuştur.



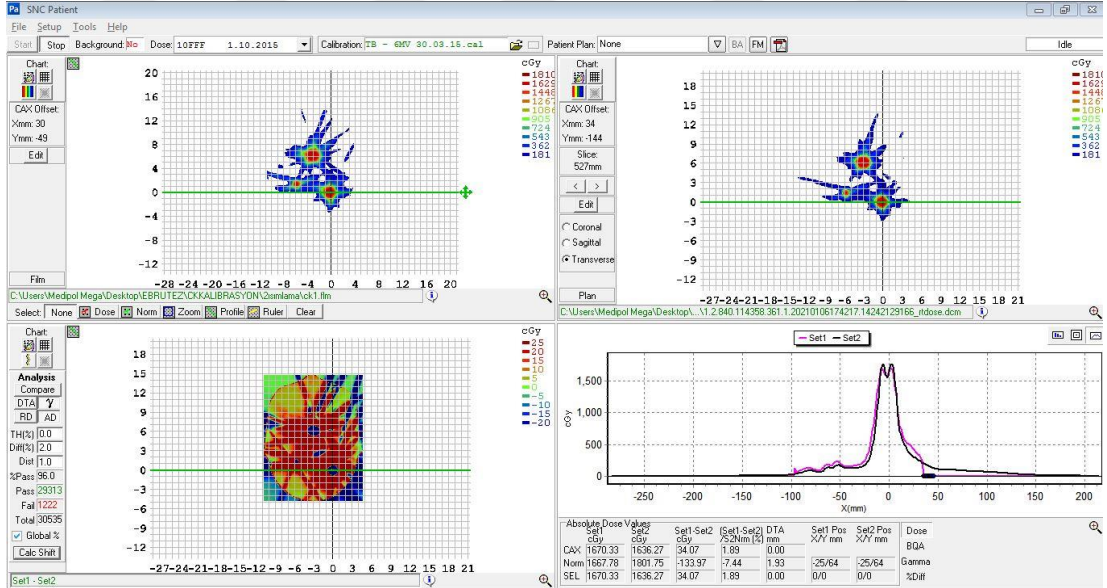
Şekil 6.4.2: Truebeam STx cihazında rando fantoma ait AAA hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV2 (1.6cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 96.5 bulunmuştur.



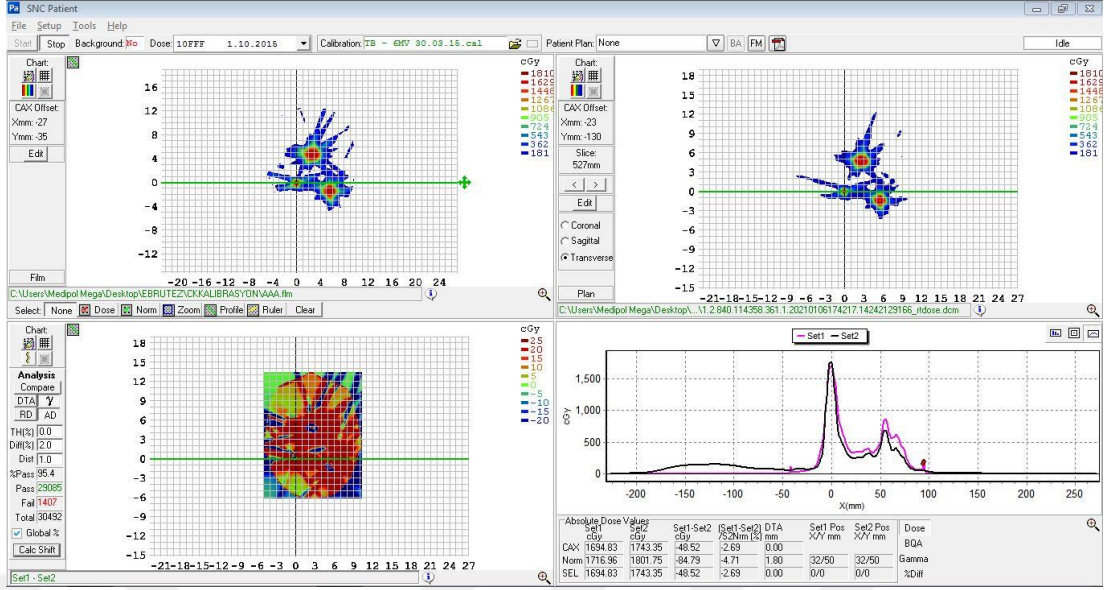
Şekil 6.4.3: Truebeam STx cihazında rando fantoma ait AAA hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV3 (0.8cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 96.3 bulunmuştur.



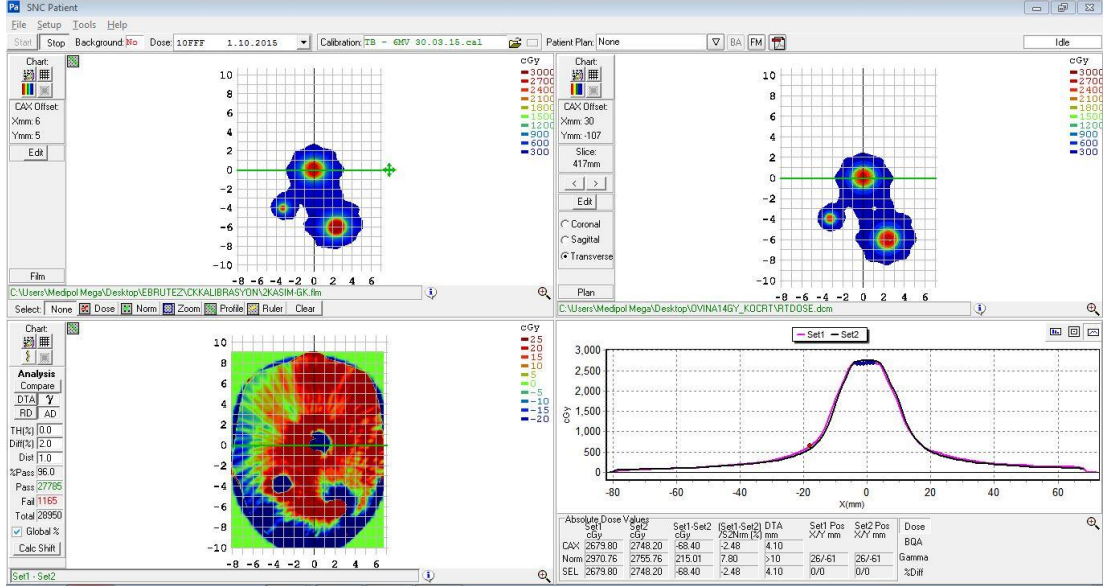
Şekil 6.4.4: CyberKnife M6 cihazında rando fantoma ait Ray Tracing hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV1 (2.0 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 95.8 bulunmuştur.



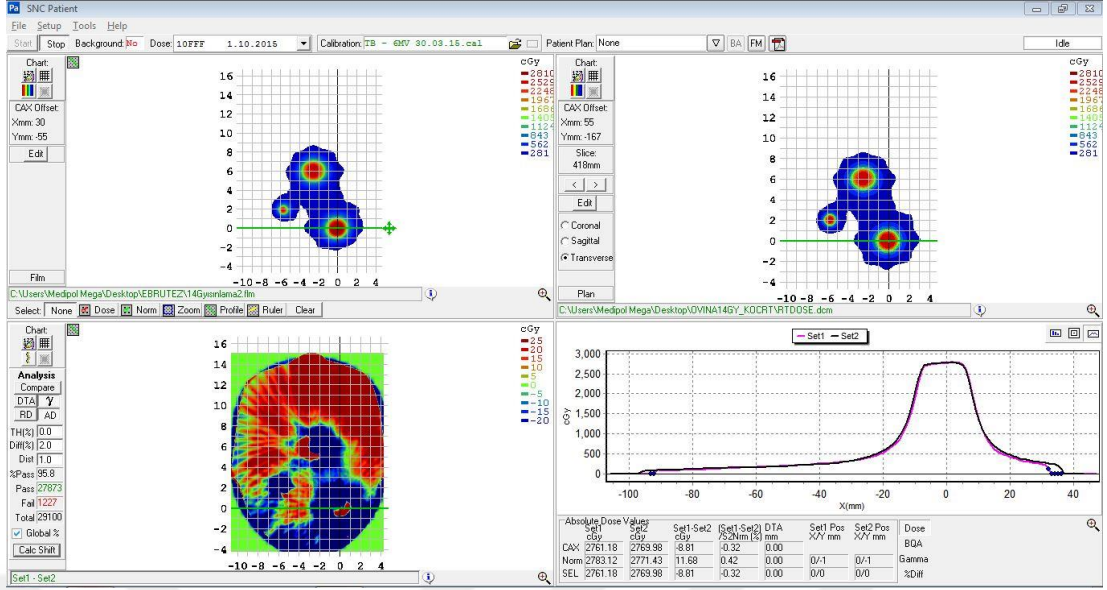
Şekil 6.4.5: CyberKnife M6 cihazında rando fantoma ait Ray Tracing hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV2 (1,6 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 96.0 bulunmuştur.



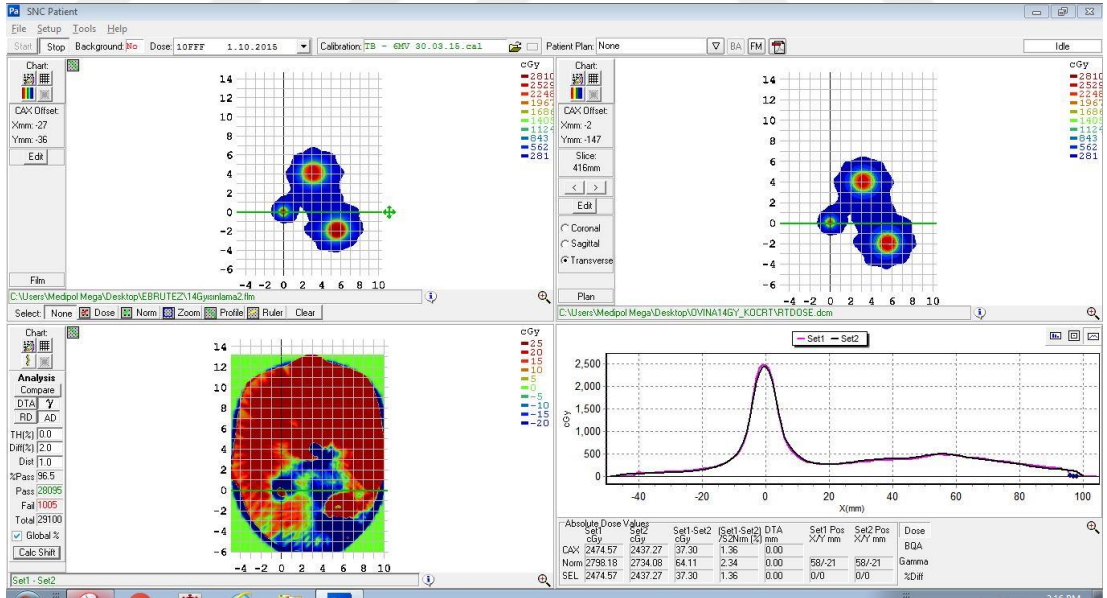
Şekil 6.4.6: CyberKnife M6 cihazında rando fantoma ait Ray Tracing hesaplama algoritması ile yapılan planın PTV3 (0,8 cm) için absolute doz dağılım değerlendirme. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 95.4 bulunmuştur.



Şekil 6.4.7: Leksell GammaKnife cihazında rando fantoma ait yapılan planın PTV1 (2.0 cm) için absolute doz dağılım değerlendirme. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analizi sonucu % 96.0 bulunmuştur.



Şekil 6.4.8: Leksell GammaKnife cihazında rando fantoma ait yapılan planın PTV2 (1.6 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analizi sonucu % 95.8 bulunmuştur.



Şekil 6.4.9: Leksell GammaKnife cihazında rando fantoma ait yapılan planın PTV3 (0.8 cm) için absolute doz dağılım değerlendirilmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 1mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analizi sonucu % 96.5 bulunmuştur.

Kullanılan her tedavi cihazı için hesaplatılan planlar 3'er kere ışınıldı ve bu 3 ölçümün ortalaması, standart sapması ve % doz farkı aşağıdaki Tablo 6.4.1. Tablo 6.4.2. ve Tablo 6.4.3'te verilmiştir

Tablo 6.4.1: Truebeam STx tedavi cihazında hesaplatılan ve ölçülen planların doz farkları

TRUEBEAM			
	TPS Ölçüm	Ölçüm + SS	%
PTV1 (2.0 cm)	1534.01	1516.50+14.3	1.14
PTV2 (1.6 cm)	1570.59	1488.29+15.1	3.5
PTV3 (0.8 cm)	1567.62	1555.21+ 15.4	0.9

Tablo 6.4.2: CyberKnife M6 tedavi cihazında hesaplatılan ve ölçülen planların doz farkları

CYBERKNIFE			
	TPS Ölçüm	Ölçüm + SS	%
PTV1 (2.0 cm)	1619.57	1596.73+16.41	-0.16
PTV2 (1.6 cm)	1665.76	1670.33.16+16.73	3.4
PTV3 (0.8 cm)	1743.35	1694.83+17.09	2.7

Tablo 6.4.3: GammaKnife tedavi cihazında hesaplatılan ve ölçülen planların doz farkları

GAMMAKNIFE			
	TMR10	Ölçüm + SS	%
PTV1 (2.0 cm)	2748.20	2679.80+26.3	2.4
PTV2 (1.6 cm)	2769.98	2761.18+27.53	0.4
PTV3 (0.8 cm)	2437.27	2679.80+25.16	-1.5

Rando fantoma ait farklı platformlarda ışınlanan tüm planlarının EBT-3 film sonuçları % 2 / 1mm, % 2 / 2mm ve % 1 / 1mm doz farkı ve doz mesafe uyumu (DTA) geçme kriterleriyle değerlendirildiği gama index analizi verileri aşağıdaki Tablo 6.4.4., Tablo 6.4.5. ve 6.4.6. 'da verilmiştir.

Tablo 6.4.4: Truebeam STx tedavi cihazında ölçülen film sonuçları ve Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde AAA algoritması ile hesaplatılan plana ait absolute doz dağılımının gamma indeks analizi ile değerlendirilmesi

TRUEBEAM			
AAA Algoritma			
	% 2 / 1 mm	% 2 / 2 mm	% 1 / 1 mm
PTV1 (2.0 cm)	96.5	96.2	87.8
PTV2 (1.6 cm)	95.9	93.3	83.7
PTV3 (0.8 cm)	96.5	93.8	85.0

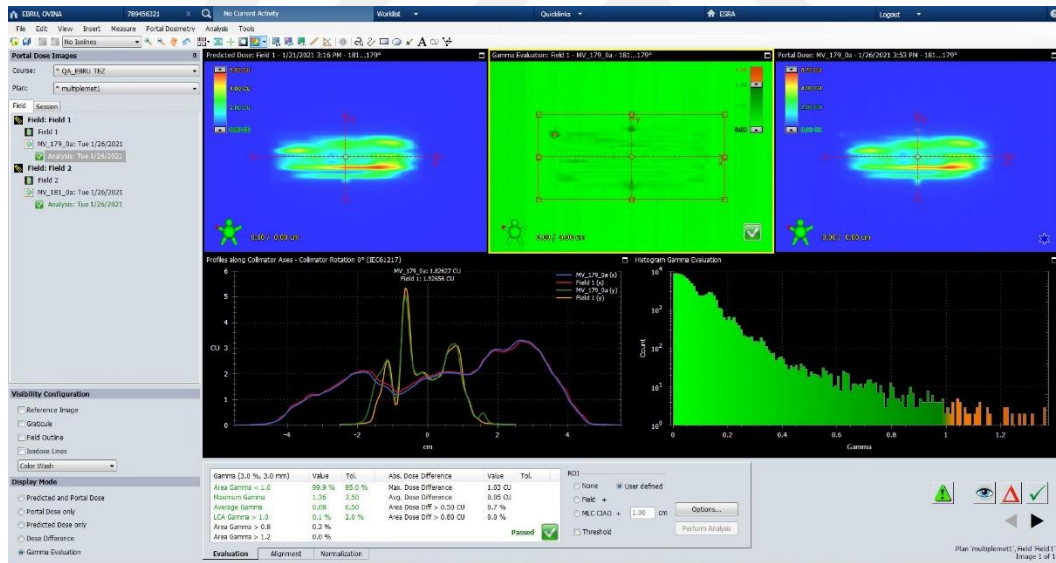
Tablo 6.4.5: CyberKnife M6 tedavi cihazında ölçülen film sonuçları ve Multiplan Tedavi Planlama Sisteminde Ray algoritması ile hesaplatılan plana ait absolute doz dağılımının gamma indeks analizi ile değerlendirilmesi

CYBERKNIFE			
Ray Tracing			
	% 2 / 1 mm	% 2 / 2 mm	% 1 / 1 mm
PTV1 (2.0 cm)	95.8	88.6	89.9
PTV2 (1.6 cm)	96.0	86.4	87.5
PTV3 (0.8 cm)	95.4	91.3	87.3

Tablo 6.4.6: GammaKnife Perfexion tedavi cihazında ölçülen film sonuçları ve GammaPlan Tedavi Planlama Sisteminde TMR-10 algoritmasıyla hesaplatılan planlara ait absolute doz dağılımının gamma indeks analizi ile değerlendirilmesi

GAMMAKNIFE			
TMR10			
	% 2 / 1 mm	% 2 / 2 mm	% 1 / 1 mm
PTV1 (2.0 cm)	96.0	98.9	86.5
PTV2 (1.6 cm)	95.8	94.7	88.9
PTV3 (0.8 cm)	96.5	98.7	85.7

6.5. Truebeam STx Cihazında Işınlanan Planların Portal Dozimetri (EPID) Sonuçları



Şekil 6.5.1: Truebeam STx tedavi cihazında rando fantomun AAA hesaplama algoritması ile yapılan planına ait absolute doz dağılımını değerlendirmesi. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 2 mm doz mesafe uyumu (DTA) olarak belirlenen gamma index analiz sonucu % 99.6 bulunmuştur.

Tablo 6.5.1: Truebeam STx tedavi cihazında ölçülen planın Elektronik Portal Dozimetri (EPID) sonuçları ile AAA algoritmasıyla hesaplatılan planlara ait absolute doz dağılımının gamma indeks analizi ile değerlendirilmesi

	TRUEBEAM
	VMAT
% 3 / 3 mm	99.9
% 2 / 2 mm	99.6
% 1 / 1 mm	98.3



7.TARTIŞMA

SRS, tek veya çoklu hedeflere maksimum sağlıklı organ koruması ile tek fraksiyonda yüksek doz verilmesidir. SRS tedavi uygulaması yapılırken hedefe verilen yüksek doz değeri hedeften uzaklaştıkça hızla düşmelidir. Böylelikle ışınlamaya maruz kalan normal dokular bu yüksek doz değerlerini tolere edebilmektedir. Gelişen teknoloji sayesinde, radyoterapi teknikleri ve bu tekniklerin gerçekleştirildiği cihazlarda gelişmektedir. Tedavi planlama sistemlerinde (TPS) yapılan planlarda doz hızı, kolimatör hareketleri, gantry dönüş hareketi, doz doğruluğu gibi önemli parametreler vardır. Bu parametrelerin ve plan doğruluğunun karşılaştırılması, dozimetrik olarak kontrol edilmesi gerekmektedir. Bu tez çalışmasında Trubeam STx, CyberKnife M6 ve GammaKnife Perfexion radyocerrahi cihazlarında çoklu beyin metastazlarının TPS'de hesaplanan doz dağılımlarının dozimetrik olarak ölçülen doz karşılaştırılması yapılmıştır.

Çalışmamızda öncelikli olarak rando fantomun belirlenen setup koşullarında CT' si çekilmiş ve görüntüleri tedavi planlama sistemlerine aktarılmıştır. Truebeam STx tedavi cihazı için Eclipse tedavi planlama sisteminde rando fantom CT görüntüsünün aynı düzlem üzerine farklı çaplarda üç adet tümör ve kritik organlar çizilmiştir. Oluşturulan bu sanal tümör hacimleri için tedavi planlaması yapılmış ve plan kalitesi değerlendirilmiştir. Aynı şekilde Cyberknife M6 ve GammaKnife Perfexion radyocerrahi cihazlarında; MultiPlan ve GammaPlan tedavi planlama sistemlerinde tedavi planları oluşturulmuştur. Eclipse tedavi planlama sisteminde Anizotropik Analitik Algoritma (AAA), Volumetrik Module Ark Terapisi (VMAT) tekniğiyle ve 1x1400 cGy doz ile hesaplatılmıştır. Multiplan tedavi sisteminde Ray tracing ve GammaPlan tedavi sisteminde TMR10 algoritma kullanılarak 1x1400 cGy doz ile hesaplatılmıştır. Tüm planlama sistemlerinde kritik organ kiazma belirlenen birinci metastazında içinde olduğu için optimizasyonlarda yer almamış olup diğer kritik organ dozları istenilen kriterleri sağlayacak şekilde planlanmıştır (TG-101). Hedef hacimlerin aldığı dozun belirlemede EBT-3 gafkromik film dozimetrisi kullanılmıştır. TPS'de hesaplanan doz dağılımlarının doğruluğu EBT3 film dozimetresi ile araştırılmıştır. Aynı zamanda her TPS'de plan kalitesini karşılaştırmak için GI, CI ve MU parametreleri hesaplanmıştır.

Varian TrueBeam STx için kullanılan Eclipse TPS sisteminde VMAT tedavi tekniği ve AAA algoritması kullanılarak hesaplatılan rando fantomun tedavi planı Beyin-SRS kriterlerini sağlayacak şekilde planlanmıştır. VMAT tekniği ile hesaplatılan tedavi planında maksimum doz her hedef hacim PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL için sırasıyla; 1614.1 cGy, 1611.4 cGy, 1621.7 cGy ve 1621.7 cGy bulunmuştur. GI, CI ve MU değerleri PTVALL esas alınarak sırasıyla GI 7.2, CI 1.4, MU 4910 ve tedavi süresi 7.01 dk olarak bulunmuştur. TPS'de hesaplatılan dozun her PTV hacmi için EBT-3 film ile doğrulanmasında yapılan plana ait absolute doz dağılımını değerlendirmesi geçme kriteri % 2 doz farkı, 1 mm DTA olarak belirlenen gamma index analiz sonucu PTV1 için %96.3, PTV2 için %96.5 ve PTV3 için %96.3 bulunmuştur. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 2 mm DTA olarak belirlenen gamma index analiz sonucu PTV1 için %96.2, PTV2 için 93.3 ve PTV3 için 93.8 bulunmuştur. Geçme kriteri % 1 doz farkı, 1 mm DTA olarak belirlenen gamma index analiz sonucu PTV1 için %87.8, PTV2 için %83.7 ve PTV3 için %85.0 bulunmuştur.

CyberKnife M6 tedavi cihazı için kullanılan MultiPlan TPS sisteminde planı yapılan fantomun non-coplanar tekniği ile hesaplatılan planı Beyin-SRS kriterlerini sağlayacak şekilde planladı. Non-coplanar ve Ray-trace algoritması ile hesaplatılan tedavi planında maksimum doz her hedef hacim için PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL için sırasıyla; 1813.85 cGy, 1818.18 cGy, 1802.06 cGy ve 1818.9 cGy olarak bulunmuştur. CI değerleri sırasıyla PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL; 1.07, 1.05, 1.2 ve 1.05 bulunmuştur. HI değerleri sırasıyla PTV1, PTV2, PTV3 ve PTVALL; 1.30, 1.30, 1.30 ve 1.30 olarak bulunmuştur. Maksimum MU 1098.8, toplam MU 32731.6 ve tedavi süresi 70 dk olarak bulunmuştur. TPS'de hesaplatılan dozun her PTV hacmi için EBT-3 film ile doğrulanmasında yapılan plana ait absolute doz dağılımını değerlendirmesi geçme kriteri % 2 doz farkı, 1 mm DTA olarak belirlenen gamma index analiz sonucu PTV1 için %95.8, PTV2 için %96.0 ve PTV3 için %96.0 olarak bulunmuştur. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 2 mm DTA olarak belirlenen gamma index analiz sonucu PTV1 için %88.6, PTV2 için %86.4 ve PTV3 için %91.3 bulunmuştur. Geçme kriteri % 1 doz farkı, 1 mm DTA olarak belirlenen gamma index analiz sonucu PTV1 için %51.8, PTV2 için %51.6 ve PTV3 için %44.8 olarak bulunmuştur.

GammaKnife Perfection tedavi cihazı için kullanılan GammaPlan TPS sisteminde planları yapılan fantomun çoklu izosenter tekniği ve TMR10 algoritması ile hesaplatılan planı Beyin-SRS kriterlerini sağlayacak şekilde planladı. Birden fazla izomerkezi ve aynı hedef içerisinde birden fazla ışın merkezi (shot) olan tedavi planında doz hızı 1.347 Gy/dk ve tedavi süresi 64.3 dk'dır. CI değerleri sırasıyla PTV1, PTV2 ve PTV3 için; 1.0, 0.9 ve 0.9'dur. HI değerleri sırasıyla PTV1, PTV2 ve PTV3 için; 2.54, 2.67 ve 2.90'dır. Bu plana ait absolute doz dağılımı değerlendirmesi geçme kriteri % 2 doz farkı, 1 mm DTA olarak belirlenen gamma index analiz sonucu PTV1 için %96.0, PTV2 için %95.8 ve PTV3 için %96.5 olarak bulunmuştur. Geçme kriteri % 2 doz farkı, 2 mm DTA olarak belirlenen gamma index analiz sonucu PTV1 için %98.9, PTV2 için %94.7 ve PTV3 için %98.7 olarak bulunmuştur. Geçme kriteri % 1 doz farkı, 1 mm DTA olarak belirlenen gamma index analiz sonucu PTV1 için %79.8, PTV2 için %64.6 ve PTV3 için %78.9 olarak bulunmuştur.

Joel Poder ve ark. (76) yaptıkları çalışmada gafkromik EBT-3 film kullanarak volumetrik modüle ark radyoterapisi için Varian Truebeam STx 2.5 lineer hızlandırıcı tedavi cihazında dozimetrik doğruluğa ve plan kalitesine bakmışlardır. Bu çalışmada 6FFF foton enerjisi ile VMAT planlaması yapılan E2E fantomunda belirlenen sayıları 1-9 arasındaki metastazları gruplara ayrılmıştır. Tümör sayıları 1-3 arası değişen metastazlarda EBT-3 filmi kullanarak metastazlar için hesaplanan ve ölçülen doz dağılım değerleri arasındaki farkı değerlendirmek için gamma indeks metodunu kullanmışlardır. EBT-3 filmlerin EPSON 10000XL tarayıcıda 48 bit 75 dpi ile taramışlardır. 1-3 metastaz grubuna ait gamma analizleri her hedef hacim için %3/1mm maksimum geçiş oranları %99.4 olarak bulmuştur. Çalışmamızda Truebeam STx tedavi cihazında ışınlanan rando fantoma ait çoklu beyin metastazları için %2/1mm maksimum geçiş oranları ortalama %96.3 olarak literatürde yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu tez çalışmasında Varian Truebeam STx 2.5 tedavi cihazı ve rando fantom kullanıldı. Eclipse tedavi planlama sisteminde rando fantomun CT'si üzerine çizilen üç adet beyin metastazı için VMAT tekniği ve SRS tedavi tekniği seçildi. Reçetelendirilen doz 1x1400 cGy olarak belirlendi. Joel Poder ve ark. yaptıkları çalışmaya benzer olarak Truebeam STx 2.5 tedavi cihazında 6FFF foton enerjisi ile

VMAT tekniği kullanarak rando fantom üzerinde üç adet çoklu beyin metastazlarının planlaması yapıldı. Planların doz doğruluğunu ve verimini hesaplamak için EBT3 filmi kullanıldı. 2D düzlemsel doz ölçümleri 125 × 165 mm boyutunda gafkromik EBT3 film kullanılarak yapıldı. Gafkromik EBT3 filmler benzer olarak 48 bit renk modunda 75 dpi çözünürlükte tarandı. Hesaplanan ve ölçülen doz dağılım değerleri arasındaki farkı değerlendirmek adına benzer olarak gama analiz metodu kullanıldı. Joel Poder ve ark. yapmış oldukları çalışmada gamma geçme kriteri %3/1mm için %99.4 buldu. Bu çalışmada SRS tedavi yapıldığı için gama analizi tolerans kriterleri %2/1mm, %2/2mm ve %1/1mm seçildi. Bu tez çalışmasında her PTV için gama analizi yapıldı. PTV1 için sırasıyla; %2/1mm %96.3, %2/2mm %96.2, %1/1mm %87.8 olarak bulunmuştur. PTV2 için sırasıyla; %2/1mm %96.5, %2/2mm %93.3, %1/1mm %83.7 olarak bulunmuştur. PTV3 için sırasıyla; %2/1mm %96.3, %2/2mm %93.8, %1/1mm %85.0 olarak bulunmuştur. Bulunan sonuçlar Joel ve ark. yaptığı çalışmada bulunan sonuçlarla uyumludur.

Jang ve ark. (77) yapmış oldukları çalışmada CyberKnife M6 tedavi cihazında daha önceden Fix ve Iris kolimatörlerle planlanmış olan tek ve çoklu beyin metastazlarını MLC ile tekrar planlayarak aralarındaki doz farklılığını hesaplamışlardır. Bu planlar 1-5 fraksiyon ve reçete dozu 1500-2500 cGy arasında değişen dozlar ve 2.5cc hedef hacimlere sahip çoklu metastazlara aitti. Planların aralarındaki doz farklılığını hesaplamak için gafkromik EBT3 filmleri kullanmışlardır. Gafkromik EBT3 filmler, film prosedürüne uygun olarak 24 saat beklendikten sonra Epson Expression 11000XL düz yataklı tarayıcı ile taramışlardır. Belirlenen tek veya çoklu intrakraniyel metastaza sahip hastalar için gamma geçme kriteri ortalama %2/2mm için ortalama %90' ın üzerinde olduğunu bulmuşlardır. Çalışmanın sonucu olarak MLC ile planlanan hastaların fixed kolimatörlerle planlanan hastalardan daha iyi kritik organ koruması ve gama geçme kriterine sahip olduğu bulunmuştur.

Bu tez çalışmasında Cyberknife M6 radyocerrahi cihazı ve rando fantom kullanıldı. MultiPlan tedavi planlama sisteminde rando fantoma çizilen üç adet beyin metastazı için metastaz hacimlerine uygun olan fixed kolimatörler seçildi. TG-101 Beyin-SRS protokolüne uygun olarak kritik organlar maksimum dozların altında tutuldu. Total PTV reçetelendirilen dozun %95'ini kapsayacak şekilde planlandı.

Jang ve ark. yaptıkları çalışmada benzer olarak Cyberknife M6 radyocerrahi cihazında tek veya çoklu beyin metastazına sahip hastaları MLC tekniği kullanarak planmıştır. 1-5 fraksiyon ve 1500-2500 cGy arasında değişen dozlar ile 2.5 cc hacime sahip metastazlar ışınlanmıştır. Yapılan ışınlama ardından doz doğruluğunu ölçmek için gafkromik EBT3 filmi kullanmıştır. QA fantomu kullanılarak içine yerleştirilen EBT3 filmlerini çalışmamızda olduğu gibi 24 saat beklettikten sonra Epson Expression 11000XL düz taraklı tarayıcı ile taramıştır. Hesaplanan ve ölçülen doz dağılım değerleri arasındaki farkı değerlendirmek adına benzer olarak gamma analiz metodu kullanmıştır. Jang ve ark. gamma analiz geçme kriteri olarak %2/2mm için ortalama %90'ın üzerinde sonuç bulmuştur. Bu tez çalışmasında SRS tedavi yapıldığı için gama analizi tolerans kriterleri %2/1mm, %2/2mm ve %1/1mm seçildi. Her PTV için gama analizi yapıldı. PTV1 için sırasıyla; %2/1mm %95.8, %2/2mm %88.6 ve %1/1mm %89.9 olarak bulunmuştur. PTV2 için sırasıyla; %2/1mm %96.0, %2/2mm %86.4 ve %1/1mm %87.5 olarak bulundu. PTV3 için sırasıyla; %2/1mm %96.0, %2/2mm %91.3 ve %1/1mm %87.3 olarak bulundu. Ortalama %2/2mm gama analiz sonucu %88.7'dir. Çalışmamızda gama analizinin %90'ın altında kalma sebebi kullanılan planlama tekniği olabilir. Çünkü Jang ve ark. bu çalışmayı MLC tekniği ile planlamışlardır.

Gopishangar ve ark. (78) yapmış oldukları çalışmada GammaKnife radyocerrahi tedavi cihazında kafatası rando fantom kullanarak fraksiyone tedavi planları yapmıştır. Tek fraksiyonda %100 izodoz için 4 Gy reçetelendirilmiş doz kullanmıştır. GammaPlan TMR10 algoritmasında 4mm'lik shot kullanarak bir hedef hacim oluşturmuştur. Oluşturulan hedef hacmin kesitene doz doğruluğunu hesaplamak için EBT2 filmi yerleştirmiştir. EBT2 filmi, gafkromik film prosedürüne göre 24 saat beklendikten sonra EPSON Expression10000XL tarayıcı ile taranmıştır. TPS'de görülen doz ile film de okunan doz doğruluğunu karşılaştırmak için gamma indeks analizini kullanmışlardır. Gamma geçiş kriterleri %3/3mm, %2/2mm ve %1/1mm yz ve zx düzlemlerinde karşılaştırmışlardır. Gamma geçme kriteri yz düzleminde; %3/3mm için %98, %2/2mm için %95, %1/1mm için %93 olarak bulmuşlardır. Gamma geçiş kriteri zx düzleminde; %3/3mm için %99, %2/2mm için %94 ve

%1/1mm için %92 olarak bulmuşlardır. Gopishangar ve ark. sonuç olarak literatürle uyumlu sonuçlar bulmuş ve bulunan sonuçların geliştirilebileceğini savunmuştur.

Bu tez çalışmasında GammaKnife Perfexion radyocerrahi tedavi cihazı kullanıldı. GammaPlan tedavi planlama sisteminde CT görüntüsü indirilen rando fantomun üzerine üç adet hedef hacim çizildi. Hedef hacimlerin çaplarına uygun olarak shotlar seçildi. PTV1 için 2cm çapında iki adet 16mm'lik shot, PTV2 için 1.6 cm çapında bir adet 16mm'lik shot ve PTV3 için 0.8 cm çapında bir adet 0.8 shot olarak planlandı. Tek fraksiyonda 1400 cGy doz , %50'lik izodoz hattında GTV içinde maksimum doz 2800 cGy olarak hesaplatıldı. TG-101 Beyin-SRS protokolüne uygun olarak kritik organlar maksimum dozların altında tutuldu. Gopishanger ve ark. yapmış oldukları çalışmada benzer olarak GammaKnife radyocerrahi tedavi cihazında 4mm'lik shot ve tek hedef hacim için %50'lik izodoz hattında 8 Gy reçetelendirilmiş doz kullanmıştır. Yapılan tedavi planının ardından rando fantomun hedefin olduğu kesitine EBT2 gafkromik film yerleştirmiş ve ışınlanan rando fantomun içindeki EBT2 filmi 24 saat sonra EPSON Expression10000XL tarayıcı ile taranmıştır. TPS de hesaplatılan doz ve EBT2 filminde ölçülen doz doğruluğunu karşılaştırmak için bu çalışmaya benzer olarak gamma indeks metodu kullanmıştır. Gopishanger ve ark. EBT2 film gamma analiz sonuçlarını yz ve zx düzlemlerinde değerlendirilmiştir. İki düzlemin ortalaması alınarak gamma geçiş kriterleri %3/3mm için %98.5, %2/2mm için %94.5 ve %1/1mm için %92.5 olarak bulmuştur. Bu tez çalışmasındaki gamma indeks sonuçları EBT3 film kullanılarak analiz edildi. SRS tedavi yapıldığı için gama analizi tolerans kriterleri %2/1mm, %2/2mm ve %1/1mm seçildi. Her PTV için gama analizi yapıldı. PTV1 için sırasıyla; %2/1mm %96.0, %2/2mm %98.9 ve %1/1mm %86.5 olarak bulundu. PTV2 için sırasıyla; %2/1mm %95.8, %2/2mm %94.7 ve %1/1mm %88.9 olarak bulundu. PTV3 için sırasıyla; %2/1mm %96.5, %2/2mm %98.7 ve %1/1mm %85.7 olarak bulundu. Bulunan sonuçlar, Gopishanger ve ark. yapmış oldukları çalışmayla benzer şekilde mükemmel oranlarla uyumlu olduğu görüldü.

Dimitriadis ve ark. (79) tümörlerin dozimetrik doğruluğunun değerlendirilmesini incelemişlerdir. Çalışmaya otuz farklı klinik dahil edilmiştir ve kliniklerde bulunan radyocerrahi cihazları Truebeam, Cyberknife ve GammaKnife Perfexion'dur. Bu tedavi cihazlarında ışınlanmak üzere antropomorfik kafa fantomu kullanmışlardır.

CT'si çekilen fantomun hedef hacim ve kritik organ çizimi yapılmış ve DICOM olarak tüm merkezlere iletilmişlerdir. Hedef olarak 8 cc hacminde bir tümör ve OAR olarak sadece beyinsapı baz alınmıştır. Eclipse, MultiPlan ve GammaPlan tedavi planlama sistemlerine iletilen CT görüntüleri üzerine planlamalar yapılmıştır. Yapılan planlamaların ardından fantomda tümörün bulunduğu kesite EBT-XD gafkromik film yerleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan EBT-XD gafkromik filmler, Eclipse AAA algoritması, MultiPlan Ray tracing ve GammaPlan TMR10 algoritması tedavi sistemlerinde hesaplanan doz değerleriyle, ölçülen film değerlerini karşılaştırmak için kullanılmıştır. Gafkromik EBT-XD filmler 72 saat ardından FilmQAPro yazılımında üç kanallı algoritma kullanarak taranmıştır. Gamma geçiş kriterleri olarak %3/2mm %5/1mm ve %2/2mm kullanmışlardır. Bu geçiş kriterleri üç farklı tedavi cihazında 33 adet farklı planlama sistemi ve tekniği ile karşılaştırılmıştır. Gamma geçme kriteri %3/2mm için iki film hariç hepsi %75'in üzerinde geçiş oranları göstermiştir. Cyberknife, GammaKnife ve Truebeam için sırasıyla gamma geçme kriteri medyan geçiş oranları sırasıyla; %88.7, %92.8 ve %85.5 olarak belirtilmiştir. Gamma geçme kriteri %5/1mm için ise sadece üç film için %90'ın üzerindedir. Cyberknife, GammaKnife ve Truebeam için gamma geçme kriteri medyan oranları sırasıyla; %99.3, %98.4 ve %98.3 olarak belirtmiştir. Gamma geçme kriteri %2/2mm için ise üç film hariç tüm filmler %90'ın üzerindedir. Cyberknife, GammaKnife ve Truebeam için gamma geçme kriteri medyan oranları sırasıyla; %99.3, %99.0 ve %96.6 olarak belirtilmiştir. Sonuç olarak gamma geçiş oranları filmle ölçülen doz ile tedavi planlamalarında hesaplanan doz arasında klinik olarak kabul edilebilir sonuçlar vermiştir.

Bu tez çalışmasında, Cyberknife M6, GammaKnife Perfexion ve Truebeam Stx radyocerrahi tedavi cihazlarında; Eclipse AAA algoritmasında 6FFF enerji ve VMAT tedavi planlama tekniği, MultiPlan Ray tracing algoritmasında 6 MV FFF enerji ve non-coplaner tedavi planlama tekniği, GammaPlan TMR10 algoritmasında Co-60 enerji ve çoklu izomerkez tedavi planlama tekniği kullanıldı. Planlamalar için rando fantom CT'si üzerine üç adet hedef belirlendi ve bu CT'ler her tedavi planlama sistemine aktarıldı. Hedef hacimlerin olduğu kesite EBT3 gafkromik film yerleştirildi.

Her tedavi cihazında rando fantom ışınılandı. Gafkromik filmler ışınlanmanın ardından 24 saat bekletildikten sonra EPSON Expression 11000XL tarayıcı ile tarandı.

Tedavi sistemlerinde hesaplanan dozlar ile EBT3 filmleri için ölçülen dozlar arasındaki doz doğruluğunu karşılaştırmak için gamma geçme kriteri kullanıldı. Bu çalışma da gamma geçme kriterleri her tedavi cihazında planlanan her tedavi planlama sistemi için ve üç adet PTV için teker teker hesaplatıldı. Gamma geçme kriterleri %2/1mm, %2/2mm ve %1/1mm olarak karşılaştırıldı. Truebeam STx tedavi cihazında Eclipse tedavi planlama sisteminde ışınlanan PTV1, PTV2 ve PTV3 için %2/1mm gama geçme kriteri sırasıyla; %96.3, %96.5 ve %96.3 olarak bulundu. %2/2mm için sırasıyla; %96.2, %93.2 ve %93.8 olarak bulundu. %1/1mm için sırasıyla; %87.8, %83.7 ve %85.0 olarak bulundu. Dimitriadis ve ark. yapmış oldukları çalışmada Truebeam tedavi cihazında ışınlanan EBT-XD gafkromik film için gama geçme kriteri olarak %2/2mm kriterinde sonuç olarak %96.6 olarak bulmuştur. Bu sonuç çalışmamızdaki %2/2mm gama geçme kriteri ile mükemmel uyum gösterdi. Bu çalışmada CyberKnife M6 tedavi cihazında MultiPlan tedavi sisteminde ışınlanan PTV1, PTV2 ve PTV3 için %2/1mm gama geçme kriteri sırasıyla; %95.8, %96.0 ve %96.0 olarak bulundu. %2/2mm gama geçme kriteri için sırasıyla; %86.6, %86.4 ve %91.3 olarak bulundu. %1/1mm gama geçme kriteri için sırasıyla; %89.9, %87.5 ve %87.3 olarak bulundu. Dimitriadis ve ark. yapmış oldukları çalışmada Cyberknife radyocerrahi tedavi cihazında ışınlanan EBT-XD gafkromik film için gama geçme kriteri olarak %2/2mm kriterinde sonuç olarak %99.3 olarak bulmuştur. Bu sonuç çalışmamızla gamma geçme kriteri %2/2mm için yaklaşık olarak %90'ın üzerinde uyumlu sonuç verdi. GammaKnife Perfexion tedavi cihazında GammaPlan tedavi planlama sisteminde ışınlanan PTV1, PTV2 ve PTV3 için %2/1mm gama geçme kriteri sırasıyla; %96.0, %95.8 ve %96.5 olarak bulundu. %2/2mm gama geçme kriteri için sırasıyla; %98.9, %94.7 ve %98.7 olarak bulundu. %1/1mm gama geçme kriteri için sırasıyla; %86.5, %88.9 ve %85.7 olarak bulundu. Dimitriadis ve ark. yapmış oldukları çalışmada GammKnife radyocerrahi tedavi cihazında ışınlanan EBT-XD gafkromik film için gama geçme kriteri olarak %2/2mm kriterinde sonuç olarak %99.0 olarak bulmuştur. Bu sonuç çalışmamızdaki %2/2mm gama geçme kriteri ile mükemmel uyum gösterdi.

8. SONUÇLAR

Beyin metastazı, beyin dışındaki doku ve organlardaki tümörün beyine kan yolu ile yayılması sonucuyla tek veya çoklu metastaz yapması olayıdır. Beyin metastazları en sık görülen tümörlerdir ve tüm kanserli hastaların %20-40'ında gelişir. Gelişen radyasyon tedavisi ve görüntüleme teknolojisi ile tedavi tekniklerindeki ilerlemeler beyin metastazlarının tedavisini cerrahi işlem gerektirmeden yapmaktadır. Sınırlı sayıda 1-3 metastaz için tek fraksiyonda yüksek doz verilerek stereotaktik radyocerrahi tedavi tekniği uygulanır. SRS tedavi tekniğinde hedeflere yüksek dozlar verildiği için sağlıklı dokuların korunması önemlidir. Bu bağlamda geometrik doğruluk, doz doğruluğu, planlama kalitelerinin dozimetrik kontrolleri SRS tedavi tekniğinde önemli bir gerekliliktir. Bunun için çeşitli dozimetrik araçlarla kontroller sağlanır.

Bu çalışmada SRS tedavi tekniği ve yöntemlerini intrakranial çoklu beyin metastazlarındaki tümörlerde uygulayan Truebeam STx, Cyberknife M6 ve Leksell Gammaknife cihazlarında yapılan tedavilerin doz doğruluğu araştırılmıştır. Bu amaçla üç farklı tedavi planlama sisteminde üç farklı tedavi algoritması ile fantomda üç ayrı metastaz için planlamalar yapıldı. Yapılan planlamanın ardından TPS'de ölçülen dozları karşılaştırabilmek adına EBT3 filmleri kullanıldı. Filmin denk geldiği kesitten alınan doz dağılım haritası ile ışınlanan filmler üzerine düşen doz dağılım haritalanması arasındaki doz farkları ortaya konmuştur.

Bu çalışmanın sonucunda; Truebeam STx, Cyberknife M6 ve Leksell Gammaknife cihazları arasındaki mekanik farklılıklar ve tedavi planlama sistemlerindeki birçok farklılık sebebiyle çoklu beyin metastazlarında planlama sistemlerindeki reçetelendirilen doz doğruluğu ve gafkromik EBT3 filmle hesaplanan doz doğruluğu karşılaştırılmasında büyük farklar görülmemiştir. Cihazların dozimetrik doğrulukları benzerdir. Bu üç radyocerrahi cihazının kendilerine özgü avantajları ve dezavantajları olmasına rağmen doz doğruluğu açısından her biri literatürle uyumlu sonuçlar vermiştir. Truebeam STx, Cyberknife M6 ve GammaKnife Perfexşon radyocerrahi cihazları çoklu beyin metastazlarında plan kalitesi ve dozimetrik olarak birbirleriyle neredeyse aynı avantaja sahiptir. Aralarındaki tek fark Truebeam STx tedavi cihazında VMAT planlama tekniğinde planlanan rando fantom için tedavi süresinin; CyberKnife ve GammaKnife radyocerrahi cihazlarındaki tedavi süresinden önemli ölçüde az olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Hacıyakupoğlu E, Oktay K, Olguner SK, Yılmaz DM, Hacıyakupoğlu S. Metastatik Beyin Tümörleri. Çukurova Medical Journal. 39(2): 191-202, 2014.
2. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of Brain Tumors: The National survey of intracranial neoplasms. Neurology 35: 219-226, 1985.
3. 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.
4. Wang Z, Yuan Z, Zhang W, Sen J, Wang P. Brain metastasis treated with Cyberknife. Chinese Medical Journal (English Edition). 122(16), 1847-50, 2009.
5. Murai T, Ogino H, Manabe Y, Iwabuchi M, Okumura T, Matsushita Y, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife for the treatment of large brain metastases: a dose escalation study. Clinical Oncology. 26(3): 151-158, 2014.
6. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME. "Surgical treatment of multiple brain metastases". J. Neurosurg 79: 210-216, 1993.
7. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 47(2): 291-298, 2000.
8. Lagerwaard F, Levendag P, Nowak PC, Eijkenboom WH, Hanssens PJ, Schmitz PM. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 43(4): 795-803, 1999.
9. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, ve ark. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology

Group (RTOG) brain metastases trials. International journal of radiation oncology, biology, physics. 37(4): 745-751, 1997.

10. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): an American Society for radiation oncology evidence-based guideline, Practical Radiation Oncology. 2: 210-225, 2012.

11. Patchell RA. The management of brain metastases. Cancer Treat Rev. 29(6):533-40, 2013.

12. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 63(1): 37-46, 2005.

13. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence, Cancer Treatment Reviews. 40: 48-59, 2014.

14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu'nun toksisite ve yanıt kriterleri. J Clin Oncol. 5 (6): 649-655, 1982.

15. 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.

16. Sills GJ. Means, motive, and opportunity: establishing culpability in pharmaco-resistant epilepsy. Epilepsy Curr. 7(2): 51-53, 2007.

17. Akyürek S, Altundağ Ö, Yağmurlu B, Altundağ K. Beyin Metastazlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları. UHOD. 17: 49-53, 2007.

18. <http://www.kanservakfi.com/kemoterapi-nasil-calisir--128.html>

Erişim Tarihi: 19.06.2020

19. <https://www.selcukpeker.com/tedavi-uniteleri/beyin-tumorleri/beyin-metastazlari/>
Erişim Tarihi: 19.06.2020

20. 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.

21. Güngör G, Aydın G, Yapıcı B. Stereotaktik Radyoterapi ve Radyocerrahi. *Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol- Special Topics*. 2(3): 163-71, 2019.

22. https://tr.qwe.wiki/wiki/Stereotactic_surgery Erişim Tarihi: 26.06.2020

23. Çağiran Kılçksız S, Ermiş E, Gürsel Kandemir Ö. Görüntü Eşliğinde Robotik Stereotaktik Radyoterapi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 29(Ek Sayı 1): 3-9, 2013.

24. Wowra B, Muacevic A, Tonn JC, Cyberknife radiosurgery for brain metastases, *Prog Neurol Surg. Basel, Karger*. 25: 201-209, 2012.

25. Wowra B, Muacevic A, Tonn JC, Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: a matched-pair analysis, *J Neurooncol*. 94: 69-77, 2009.

26. Boehling NS, Chang EL, Ma L, Phan N, Yeung R, Sahgal A. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: current status and future directions. *Journal of Radiation Oncology*. 1(3): 245-253, 2012.

27. Specht HM, Combs SE. Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases. 60(3):357-66, 2016.

28. Saliman H, Das S, Larson DA, Sahgal A. Stereotactic Radiosurgery (SRS) in the Management of Patients With Brain Metastases. 15;7(11): 12318-30, 2016.

29. Serna A, Escolar PP, Puchades V, Mata F, Ramos D, Gomez MA, ve ark. Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases. *Clinical and Translational Oncology*. 17(8): 596-603, 2015.
30. Aizer AA, Lee EQ. *Brain Metastases*. 36(3): 557-577, 2018.
31. Karagöz G, Zorlu F, Yeginer M, Yıldız D and Özyiğit G. Evaluation of MLC leaf positioning accuracy for static and dynamic IMRT treatments using DAVID in vivo dosimetric system. *Radiation Oncology Physics*. 17(2): 14-23, 2016.
32. Webb S. *Intensity Modulated Radiation Therapy*. Bristol: Institute of Physics Publishing. 46(8): 2267, 2001.
33. Schegel W, Bortfeld T, Grosu AL. *New Technologies in Radiation Oncology*. Verlag Berlin. 263-94, 2006.
34. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S and Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature an clinical use in practice. *Br J Radiol*. 84(1007): 967-996, 2011.
35. Feuvert L, Noël G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index: A Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 64(2): 333–342, 2006.
36. Paddick I. A Simple Scoring Ratio To Index The Conformity Of Radiosurgical Treatment Plans. *Technical Note. Jneurosurg*. 93 (Suppl 3):219–22, 2000.
37. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Fernan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol. 90–05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 47(2): 291–298, 2000.
38. 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.

39. Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, Martin L. Radiation Therapy Oncology Group: Radiosurgery Quality Assurance Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 27(5): 1231–1239, 1993.
40. Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying The Degree Of Conformity In Radiosurgery Treatment Planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 55(5): 1409– 19, 2003.
41. Biegała M, Wieczorkowski L, Szych M. Comparative analysis of stereotactic radiosurgery treatment plans in brain cases with one and two tumour changes using conformity indices. *Rep Pract Oncol Radiotherapy.* 11(4): 197-204, 2006.
42. Gevaert T, Levivier M, Lacornerie T, Verellen D, Engels B, Reynaert N, et al. Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations and acoustic neuromas. *Radiother Oncol.* 2012.
43. White DR, Griffith R, & Wilson, I. J. ICRU Reports. Reports of the International Commission on Radiation Units and Measurements. (1): 203- 205, 1992.
44. Bouchard H, Lacroix F, Beaudoin G, Carrier JF, Kawrakow I. On the characterization and uncertainty analysis of radiochromic film dosimetry. *Med Phys.* 36(6): 19316, 2009.
45. Mathot M, Sobczak S, & Hoornaert, M. T. Gafchromic film dosimetry: four years experience using FilmQA Pro software and Epson flatbed scanners. *Physica Medica.* 30(8): 871-877, 2014.
46. Slobodan D. Radiochromic film dosimetry: Past, present, and future. *Physica Medica.* 27: 122-134, 2011.
47. Niroomand RA, Robert C, Coursey BM, Meigooni AS, Rodgers J.E, Soares CG. Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55. *Med. Phys.* 25: 2093-2115, 1998.
48. Low DA, Dempsey JF, Evaluation of the gamma dose distribution comparison method. *Med Phys.* 30(9): 2455-64, 2003.

49. S. Cilla, L. Grimaldi, G. D'Onofrio, P. Viola, M. Craus, L. Azario, A. Morganti, A. Piermattei. Portal Dose Measurements By A 2D Array. *Physica Medica*. 23: 25-32, 2007.
50. E. Spezi, A. L. Angellini, F. Romani, A. Ferri. Characterization Of A 2D Ion Chamber Array For The Verification Of Radiotherapy Treatments. *Phys. Med. Biol.* 50: 3361-3373, 2005.
51. <https://www.usa.philips.com/healthcare/product/HC728242/big-bore-rt>
Erişim Tarihi: 27.10.2020
52. Chang Z, Wu Q, Adamson J, Ran L, Bowsher J, Yan H, Thomas A and Yin F. Commissioning and dosimetric characteristics of TrueBeam system: composite data of three TrueBeam machines. *Med Phys*. 39(11): 6981-7018, 2012.
53. Saw CB, Li S, Battin F, McKeague J and Peters C A. External Beam planning module of Eclipse for external beam radiation therapy. *Med Dosim*. 43(2): 195-204, 2018.
54. Rana S, Rogers K, Pokharel S, et al. Acuros XB algorithm vs. anisotropic analytical algorithm: A dosimetric study using heterogeneous phantom and computed tomography (CT) data sets of esophageal cancer patients. *Journal of Cancer Therapy*. 4(1): 138-144, 2013.
55. Lanchun L. Dose calculation algorithms in external beam photon radiation therapy. *International Journal of Cancer Therapy and Oncology*. 1(2), 2013.
56. <https://www.equiphos.com/wp-content/uploads/2015/05/Acurus-XB-Clinical-Perspectives-10156.pdf>
57. Wowra B, Muacevic A, Tonn J-C. CyberKnife radiosurgery for brain metastases. *Prog Neurol Surg*. 25:201-9, 2012.

58. Nobah A, Aldelaijan S, Devic S, Tomic N, Seuntjens J, Al-Shabanah M, Moftah B. Radiochromic film based dosimetry of image-guidance procedures on different radiotherapy modalities. *Medical Physics*. 15(6): 229-239, 2014.
59. CyberKnife Fizik Esasları Kılavuzu. Sayfa 2-26.
60. CyberKnife Treatment Delivery Manual Sayfa 2-7.
61. V. Murali, PG Gopalakrishna Kurup, N Bhuvaneswari, H Sudahar, and M. Muthukumaran. Monte Carlo and ray tracing algorithms in the cyberknife treatment planning for lung tumours- comparison and validation. 2(2): 85–98, 2013.
62. Sharma SC, Ott JT, Williams JB, Dickow D. Clinical Implications of Adopting Monte Carlo Treatment Planning for Cyberknife. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 11 (1), 2010.
63. Ma CM, Li JS, Deng J, Fan J. Implementation of Monte Carlo Dose Calculation for Cyberknife Treatment Planning. *Journal of Physics*. 102 (1), 2008.
64. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 46:797-803, 1983.
65. Meeks SL, Pukala J, Ramakrishna N, Willoughby TR, Bova FJ. Radiosurgery technology development and use. *J of Radiosurgery and SBRT*. 1:21-29.
66. Ganz JC, Gammaknife Radiosurgery. A Guide for Referring Physicians–Wien. 55:1371-3, 1993.
67. Alvaro Rojas-Villabona, Neil Kitchen and Ian Paddick. Investigation of dosimetric differences between the TMR 10 and convolution algorithm for Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Journal Of Applied Clinical Medical Physics*. 17(6), 2016.
68. <https://rsdphantoms.com/radiation-therapy/the-alderson-radiation-therapy-phantom/> Erişim Tarihi: 13.11.2020

69. <https://www.meditel.com.tr/urunler/radyoterapi-diger-urunler/radyo-terapi/ptw/fantom/> Erişim Tarihi: 13.11.2020

70. <https://meditel.com.tr/urunler/radyoterapi-diger-urunler/radyo-terapi/ptw/iyon-odalari/> Erişim Tarihi:13.11.2020

71. <https://www.sunnuclear.com/products/srs-mapcheck#> Erişim Tarihi: 13.11.2020

72. SC Vieira, ML Dirkx, B J Heijmen, and HC de Boer, “SIFT: a method to verify the IMRT fluence delivered during patient treatment using an electronic portal imaging device,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60: 981-93, 2004.

73. Han B, Ding A, Lu M and Xing L. Pixel response-based EPID dosimetry for patient specific QA. *Med Phys.* 18(1): 9-17, 2017.

74. E Spelleken , SB Crowe, B Sutherland , C Challens , T Kairn. Accuracy and efficiency of published film dosimetry techniques using a flat-bed scanner and EBT3 film. *Australas Phys Eng Sci Med.* 41(1):117-128, 2018.

75. Dieterich S, Cavedon C, Chuang CF, et all. Report of AAPM TG 135: Quality assurance for robotic radiosurgery. 25 May 2011.

76. Poder J, Brown R, Porter H, Gupta R, Ralston A. Development of a dedicated phantom for multi-target single-isocentre stereotactic radiosurgery end to end testing. *Medical Physics.* 19(6):99-108, 2018.

77. Jang SY, Lalonde R, Ozhasoglu C, Burton S, Heron D and Huq MS. Dosimetric comporison between cone/Iris-based and InCise MLC-based CyberKnife plans for single and multiple brain metastases. *Medical Physics.* 17(5): 184-199, 2016.

78. Natanasabapathi G and Bisht RK. Verification of GammaKnife extend system based fractionated treatment planning using EBT2 film. *Medical Physics.* 40(12):122104, 2013.

79. Dimitriadis A, Tsang Y, Thomas Russell AS, Palmer AL, Eaton D, Lee J and all. Multi-institutional dosimetric delivery assessment of intracranial stereotactic radiosurgery on different treatment platforms. *Radiotherapy and Oncology*. 147: 153-161, 2020.



10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.13187
Konu : Etik Kurulu Kararı

23/03/2020

Sayın Ebru DEMİR

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Çoklu Beyin Metastazlarının Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) Tedavi Planlarının Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 23.03.2020 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden EE550CA4XB kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çoklu Beyin Metastazlarının Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) Tedavi Planlarının Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Ebru Demir			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Yüksek Lisans Öğrencisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 262	Tarih: 18/03/2020			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve ahlak ve bilimsel yönden uygun olduğuna “ öybirliği ” ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. İlkur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

* :Toplantıda Bulunma