

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

**BEYİN TÜMÖRLÜ OLGULARDA TEDAVİ
PLANLAMALARININ DOZİMETRİK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Onur BÜYÜKOK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Berkay CAMGÖZ

Nükleer Bilimler Anabilim Dalı

Nükleer Bilimler Doktora Programı

İZMİR

2020



Onur Büyükok tarafından Doktora tezi olarak sunulan “Beyin Tümörlü Olgularda Tedavi Planlamalarının Dozimetrik Karşılaştırılması.” başlıklı bu çalışma EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi’nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 07/09/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri :

İmza

Jüri Başkanı :

.....

Raportör Üye :

.....

Üye :.....

.....



EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI**

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Doktora Tezi olarak sunduğum “Beyin Tümörlü Olgularda Tedavi Planlamalarının Dozimetrik Karşılaştırılması.” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

11 / 10 / 2020

İmzası



Adı-Soyadı

Onur BÜYÜKOK



ÖZET**BEYİN TÜMÖRLÜ OLGULARDA TEDAVİ
PLANLAMALARININ DOZİMETRİK
KARŞILAŞTIRILMASI**

BÜYÜKOK, Onur

Doktora Tezi, Nükleer Bilimler Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Berkay CAMGÖZ

Temmuz 2020, 141 sayfa

Radyoterapi, kanser hücrelerini yok edebilmek veya gelişimlerini durdurabilmek için yüksek enerjili ışın demetlerini kullanan bir tür kanser tedavisidir. Elektronlar ve protonlarla radyoterapi uygulanabilmektedir. Ancak en yaygın ve kullanışlı yöntem X-Işınları ile gerçekleştirilen radyasyon tedavileridir.

Radyasyon onkolojisinde, cihaz teknolojileri ve planlama tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, farklı tip radyoterapi cihazlarında çok çeşitli planlama teknikleriyle tedaviler gerçekleştirilmeye başlanmıştır. Ancak radyasyon tedavilerinde birçok seçenek arasından olguya veya tanıya uygun doğru planlama tekniğini ve doz reçetesini seçebilmek; hastayı tedavi edebilmek ve aynı zamanda radyasyonun kritik organlar ile sağlıklı dokulardaki yan etkilerini en aza indirmek için çok önemlidir.

Radyasyon onkolojisinde yaygın olarak en çok kanser saptanan organlardan birisi beyindir. Beyin, radyasyona karşı duyarlılığı çok yüksek olan ve sağlıklı beyin dokusu iyi korunmadığı takdirde ikincil kanser riskine en açık olan organların başında gelir. Aynı zamanda beyin içi kritik yapılar da çok hayati öneme sahiptir. Bu sebeple retrospektif çalışmalar ile tanı ve yerleşime en uygun doz reçetesini ve planlama tekniğini belirlemek gerekir.

Retrospektif çalışmalar incelendiğinde, beyin tümörlü olgularla ilgili yapılmış oldukça fazla çalışmaya denk gelinebilmektedir. Bu tip çalışmalar, ele

alınan farklı parametreler üzerinden hasta tanıları, lezyon büyüklükleri ve yerleşimleri, planlama teknikleri, doz reçeteleri, kritik organ dozları veya izodozların sağlıklı beyin dokusundaki dağılımları gibi özelliklerin bir veya birkaçı ele alınarak yapılmıştır. Yapılan uzun literatür araştırmaları ve klinik planlama çalışmaları sonucunda ortaya çıkarılan bu çalışmada ise belirtilen tüm özelliklerin ele alınması amaçlanmıştır.

6 farklı tanıya ayrılmış; 8 tekli metastaz, 6 GBM, 5 akustik nörinom, 3 hipofiz adenoma, 3 çoklu metastaz ve 2 menenjiyom tanısı belirlenmiş toplam 27 olgunun Cyberknife cihazında Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SVRT) ile Trilogy cihazındaki VMAT Arc, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) ve 3 Boyutlu-Konformal planları oluşturulmuş; bu planlara ait veriler tanılarına göre gruplandırılarak IBM SPSS Statistics 20 programında mean, median, range, minimum ve maksimum doz değerleriyle, % 20 ve % 50' lik izodozların sağlık beyin dokusundaki dağılımları belirlenmiş, karşılaştırılmaları sağlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Cyberknife, Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SVRT), Trilogy, VMAT Arc, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART), 3 Boyutlu-Konformal, Beyin tümörleri.

ABSTRACT

DOSIMETRIC COMPARISON OF TREATMENT PLANNINGS

IN BRAIN TUMOROUS CASES

BÜYÜKOK, Onur

Phd Thesis in Nuclear Sciences

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Berkay CAMGÖZ

July 2020, 141 pages

Radiotherapy is a type of cancer treatment that uses high energy beams to destroy cancer cells or stop their development. Radiotherapy can be applied with electrons and protons. However, the most common and useful method is radiation therapy with X-Rays.

In radiation oncology, with the development of device technologies and planning techniques, treatments have started to be carried out with a wide variety of planning techniques in different types of radiotherapy devices. However, being able to choose the right planning technique and dose prescription suitable for the case or diagnosis among many options in radiation treatments; It is very important to be able to treat the patient and also to minimize the side effects of radiation in critical organs and healthy tissues.

One of the organs with the most common cancer in radiation oncology is the brain. The brain is one of the organs that are very sensitive to radiation and are most susceptible to secondary cancer risk unless healthy brain tissue is well protected. At the same time, critical structures within the brain are of vital importance. For this reason, it is necessary to determine the dose prescription and planning technique that is most suitable for diagnosis and placement with retrospective studies.

When retrospective studies are analyzed, quite a few studies related to brain tumor cases can be encountered. These types of studies have been carried out by considering one or more of the features such as patient diagnoses, lesion sizes and

locations, planning techniques, dose prescriptions, critical organ doses or distribution of isodoses in healthy brain tissue over different parameters. In this study, which was revealed as a result of long literature studies and clinical planning studies, it was aimed to address all the features mentioned.

It is divided into 6 different diagnoses with 8 single metastases, 6 GBM, 5 acoustic neuromas, 3 pituitary adenomas, 3 multiple metastases and 2 meningiomas total of 27 cases, Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in the Cyberknife and VMAT Arc, Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D-Conformal plans in the Trilogy were created; The data of these plans were grouped according to their diagnoses and mean, median, range, minimum and maximum dose values and distribution of 20% and 50% isodoses in the health brain tissue were determined in the IBM SPSS Statistics 20 program and then comparison was provided.

Keywords: Cyberknife, Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT), Trilogy, VMAT Arc, Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), 3D-Conformal, brain tumors.

ÖNSÖZ

“Fizik aslında basittir, zor olan fizikçilerdir.” demiş Amerikalı Macar asıllı fizikçi Edward Teller. Fizikçinin hep merak etmesi, her şeyin mantığını araştırması ve ispatsız hiçbir şeye inanmamasıdır aslında onu fizik biliminden de daha zorlu yapan.

Gerek eğitim, gerekse de mesleki yaşamımda bir konuyu ezberleyerek, mantığını anlamadan hareket etmek bana her zaman ters gelmiştir. Bu sebeple radyasyon fiziğinin, tıp ile iç içe yer aldığı multidisipliner bir bölüm olan radyasyon onkolojisinde çalışan bir sağlık fizikçisi olarak da, doktora eğitimimi kendi çalışma alanıma ufak da olsa bir katkıda bulunarak tamamlamayı amaçladım.

Bu düşünceden yola çıkarak, kanser vakalarının en yaygın görüldüğü organların başında gelen beyindeki tümör türlerini, cihaz teknolojileri ve planlama çeşitleri açısından incelemek; onları birbirleriyle karşılaştırarak da kliniklerde önümüze gelen tüm beyin tümörlü vakalar için doğru planlama tekniği açısından bir fikir vermek istedim.

İZMİR

11/10/2020

Adı-Soyadı

Onur BÜYÜKOK



İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK.....	i
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
ÖNSÖZ.....	xi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxi
1. GİRİŞ.....	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	3
2.1 RADYOTERAPİDE DOZİMETRİK VE RETROSPEKTİF ÇALIŞMALAR	3
2.2 BEYİN TÜMÖRLERİNDE DOZİMETRİK VE RETROSPEKTİF ÇALIŞMALAR.....	6
3. GENEL BİLGİLER	8
3.1 KANSER VE RADYOTERAPİ.....	8
3.1.1 Radyoterapinin Prensipleri.....	9
3.1.2 Radyoterapinin gelişimi	9
3.2 DNA’NIN YAPISI	10
3.3 RADYASYONUN BİYOLOJİK ETKİLERİ	16
3.3.1 Suyun radyolizi	17
3.3.2 Radyobiyojide 5R kuralı ve radyasyonun hücreye etkisi.....	18
3.4 RADYOTERAPİDE FRAKSİYONASYON	19
3.5 INTRAKRANYAL RADYOTERAPİDE BEYİN İÇİ ÖNEMLİ KRİTİK YAPILAR ..	21
3.6 BEYİN TÜMÖRLERİ.....	26
3.6.1 Akustik nörinom.....	26
3.6.2 Glioblastoma multiforme (GBM).....	27
3.6.3 Menenjiyomlar	28
3.6.4 Beyin metastazları	29
3.6.5 Hipofiz adenomları.....	30

İÇİNDEKİLER(devam)

Sayfa

3.7	RADYOTERAPİDE KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME CİHAZLARI.....	31
3.7.1	Bilgisayarlı tomografi (BT).....	31
3.7.2	Manyetik rezonans (MR)	33
3.8	RADYOTERAPİDE HEDEF HACİM TANIMLARI.....	36
3.9	RADYOTERAPİDE PLAN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	38
3.10	DICOM	44
3.10.1	External (Harici) radyoterapi.....	44
3.10.2	İnternal (Dahili) radyoterapi.....	45
3.11	RADYOTERAPİ PLANLAMA TEKNİKLERİ.....	45
3.11.1	Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-KNF).....	45
3.11.2	Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT)	45
3.11.3	Volümetrik modüle ark radyoterapi (VMAT)	46
3.11.4	Görüntü rehberliğinde radyoterapi (IGRT)	46
3.11.5	Stereotaktik vücut radyoterapi ve radyocerrahi (SBRT-SRS).....	47
3.12	LİNEER HIZLANDIRICILAR.....	48
4.	MATERYAL VE METOT	52
4.1	TRILOGY	52
4.1.1	Anisotropik Analitiksel Algoritma (AAA)	54
4.1.2	AAA Doz Hesaplamalarında Fiziksel Parametreler.....	55
4.1.3	AAA Foton Enerji Spektrumu.....	56
4.1.4	Hacimsel Doz Dağılımının Hesaplanması	57
4.2	CYBERKNİFE ROBOTİK RADYOCERRAHİ	60
4.2.1	Cyberknife Cihazı İzleme Algoritmaları.....	67
4.2.2	Cyberknife Multiplan®	69
4.2.3	Cyberknife Ray-Tracing Planlama Algoritması.....	70
4.3	TERMOPLASTİK MASKELER	71
4.4	SPSS VERİ ANALİZ SİSTEMİ	73
4.5	ÇALIŞMANIN AŞAMALARI.....	73
4.5.1	Radyoterapi planlarının oluşturulması	76
4.5.2	Plan sonuçların gruplandırılması.....	83
5.	BULGULAR VE TARTIŞMA	85

İÇİNDEKİLER(devam)

Sayfa

5.1	RADYOTERAPİ PLANLARI VE TANILARA GÖRE FRAKSİYONASYON	85
5.2	PLANLARIN KRİTİK ORGANLAR AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	90
5.2.1	Plan türlerine göre beyin sapı dozları.....	92
5.2.2	Plan türlerine göre optik kiazma dozları	95
5.2.3	Plan türlerine göre optik sinirlerin dozları	98
5.2.4	Plan türlerine göre gözlerin dozları.....	101
5.2.5	Plan türlerine göre lenslerin dozları	104
5.2.6	Akustik nörinomlarda koklea dozları.....	106
5.3	PLANLARIN IŞINLANAN BEYİN DOKUSU AÇISINDAN İNCELENMESİ	107
5.3.1	Trilogy’ de yapılan planların % 20 ve % 50’ lik dozlar açısından değerlendirilmesi, tanılara göre planlama türü tercihleri	108
5.3.2	Seçilen planlama türlerinin kritik dozlar bakımından Cyberknife planları ile karşılaştırılması	113
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	123
	KAYNAKLAR DİZİNİ.....	131
	TEŞEKKÜR	139
	ÖZGEÇMİŞ.....	141



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
3.1 DNA polinükleotid zincirinin örneği (Yakushevich, 2004).	11
3.2 DNA bazları: a) Adenin, b) Guanin, c) Timin, d) Sitozin (Yakushevich, 2004).	12
3.3 DNA molekülüne ait iki iplikçik ile A, T, G ve C bazları arasındaki hidrojen bağları.....	12
3.4 Bir DNA parçasının şeması (Yakushevich, 2004).....	13
3.5 DNA zincirinin 3 ilaç molekülüyle interkalasyonu (Yakushevich, 2004).	15
3.6 Replikasyon çatalı (Yakushevich, 2004).	16
3.7 DNA Zincir Kırılımları (Baskar, 2012).	18
3.8 Radyasyon dozu-LET değeri- α / β ilişkisi (Kemikler, 2007)	20
3.9 MR Görüntüsünde Sağ ve Sol Optik Sinirler	21
3.10 Optik Kiazma ve Görme Sinirleri.....	22
3.11 Beyin Sapı.....	23
3.12 Gözün Yapısı (Düzey Göz Merkezi, 2017).	24
3.13 Kulak Anatomisi.....	25
3.14 Koklea.....	26
3.15 İnternal akustik kanala çan veya koni şeklinde uzanan akustik nörinom tümörü	27
3.16 MR Aksiyel ve koronal görüntülemelerinde GBM (Yılmaz, 2012).....	28
3.17 Kavernöz sinüs menenjiyomu	29
3.18 Bir MR görüntüsünde çoklu beyin metastazı	30
3.19 Hipofiz makroadenomu	31
3.20 Hounsfield unit skalası	33
3.21 a) BT çalışma şeması ve b) Piksel ve Vokseller (Medikal Fizik, 2017)	33
3.22 Manyetik alan çizgilerinin S ve N kutupları arasındaki gösterimi	35
3.23 Gradyent sargılar	36
3.24 Radyoterapide Hedef Volümler	37
3.25 BT Görüntüsünde hedef hacimler.....	38
3.26 Doz dağılımları (Dirican,2015)	40
3.27 Kritik organlara göre doz volüm histogramları (Dirican,2015)	40
3.28 CI ve HI durumuna göre radyasyon ışın demetlerinin dağılımları (Dirican,2015)	42
3.29 PTV'ye ait alt hacimler (Dirican,2015).....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ(devam)

Şekil	Sayfa
3.30 BT görüntüsü üzerinde alt hacimler (Dirican,2015).....	43
3.31 Lineer hızlandırıcıya ait detaylı şematik diyagram (Levent, 2012).....	49
3.32 Lineer hızlandırıcı cihazı	50
3.33 Çok yapraklı kolimatörler (MLC)	51
4.1 a) ve b) Trilogy cihazı	53
4.2 6 MV ışını için başlangıç foton spektrumu (Sievinen, 2010).....	56
4.3 6 MV ışını için ortalama radyal enerjinin bir örneği (Sievinen, 2010).	57
4.4 Tedavi ünitesi bileşenleri ve ışın bölgesi (Sievinen, 2010).	58
4.5 X-Z Düzleminde Hasta Koordinat Sistemi ve Demetçik Koordinat Sistemindeki Koordinatlar	59
4.6 Cyberknife cihazının bölümleri	61
4.7 Düzlük hesaplamasında kullanılan doz ölçüm bölgelerinin gösterimi.	63
4.8 Asimetri hesaplamasında kullanılan doz ölçüm bölgelerinin gösterimi.....	64
4.9 Cyberknife cihazı alan geometrisi (Accuray, 2010).....	66
4.10 Çalışmada kullandığımız CyberKnife cihazının lineer akseleratör sistemi...66	
4.11 6D Skull™ izleme algoritmasının tedavi ekranındaki görüntüsü (Accuray, 2010).	68
4.12 Cyberknife cihazı anlık görüntüleme sistemi (Accuray, 2010).....	69
4.13 Henüz hastaya uygulanmamış termoplastik maske	72
4.14 Hastaya uygulanmış termoplastik maske ve immobilizasyon	73
4.15 Cyberknife konturlama ekran görüntüsü	74
4.16 Trilogy füzyon ekranı	74
4.17 3D Konformal plandaki alanların yerleşimlerine ait bir örnek.....	78
4.18 IMRT plandaki alanların yerleşimlerine ait bir örnek	79
4.19 VMAT ARC planındaki alanların yerleşimlerine ait bir örnek	80
4.20 Trilogy cihazı EPID ışınlama	81
4.21 EPID Programı ekran görüntüsü ve standardı sağlamış bir EPID ışınlaması	82
4.22 Cyberknife planlama ekranı.....	83
5.1 Cyberknife’ da SİB menenjiyoma tedavi planı	86
5.2 Trilogy’ de IMRT primer GBM tedavi planı.....	87
5.3 Trilogy’ de VMAT primer GBM tedavi planı.....	87
5.4 Trilogy’ de 3D Konformal primer GBM tedavi planı	88
5.5 Cyberknife’ da primer GBM tedavi planı.....	89

ŞEKİLLER DİZİNİ(devam)

Şekil

Sayfa

5.6 Cyberknife’ da akustik nörinoma tedavi planı	90
5.7 Trilogy cihazında tanılara göre beyin sapı maksimum dozları.....	93
5.8 Cyberknife cihazında tanılara göre beyin sapı maksimum dozları.....	94
5.9 Trilogy cihazında tanılara göre optik kiazma maksimum dozları	96
5.10 Cyberknife cihazında tanılara göre optik kiazma maksimum dozları	97
5.11 Trilogy cihazında tanılara göre sağ optik sinir maksimum dozları	99
5.12 Trilogy cihazında tanılara göre sol optik sinir maksimum dozları.....	100
5.13 Cyberknife cihazında tanılara göre sağ ve sol optik sinir maks. dozları	101
5.14 Trilogy cihazında tanılara göre sağ göz maksimum dozları.....	102
5.15 Trilogy cihazında tanılara göre sol göz maksimum dozları.....	103
5.16 Cyberknife cihazında tanılara göre sağ ve sol göz maksimum dozları	103
5.17 Trilogy cihazında tanılara göre sağ lens maksimum dozları	105
5.18 Trilogy cihazında tanılara göre sol lens maksimum dozları.....	105
5.19 Plan türleri ve tanılara göre % 20’ lik mean hacimler.....	109
5.20 Plan türleri ve tanılara göre % 50’ lik mean hacimler.....	110
5.21 1 ve 3 fraksiyonda stereotaksi tolerans doz limitleri (Emami, 2013).....	120
5.22 5 fraksiyonda stereotaksi tolerans doz limitleri (Emami, 2013).....	121
5.23 Günlük 2 Gy’ den IMRT doz tolerans limitleri (Lee, 2015)	122



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo

Sayfa

4.1 Cyberknife ve Trilogy cihazlarında kullanılan doz reçeteleri	75
4.2 Tanılara göre hastaların dağılımı	76
5.1 Stereotaksi dozlarının tanılara göre dağılımı.....	85
5.2 Plan türlerine göre beyin sapı dozları	92
5.3 Plan türlerine göre optik kiazma dozları.....	95
5.4 Plan türlerine göre sağ optik sinir dozları.....	98
5.5 Plan türlerine göre sol optik sinir dozları	98
5.6 Plan türlerine göre sağ göz dozları	101
5.7 Plan türlerine göre sol göz dozları	102
5.8 Plan türlerine göre sol lens dozları	104
5.9 Plan türlerine göre sol lens dozları	104
5.10 Plan türlerine göre koklea dozları.....	107
5.11 Plan türleri ve tanılara göre % 20 ve % 50' lik mean hacimler.....	108
5.12 Metastaz tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar.....	114
5.13 Metastaz tanılı olgularda VMAT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar	114
5.14 GBM tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar	115
5.15 GBM tanılı olgularda IMRT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar.....	115
5.16 Akustik N. tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar.....	116
5.17 Akustik Nörinom tanılı olgularda VMAT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar.....	116
5.18 Hipofiz adenom tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar	117
5.19 Hipofiz adenom tanılı olgularda VMAT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar.....	117
5.20 Menenjiyom tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar.....	118

TABLOLAR DİZİNİ(devam)

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
5.21 Menenjiyom tanılı olgularda VMAT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar.....	118
5.22 Çoklu metastaz tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar	119
5.23 Çoklu metastaz tanılı olgularda VMAT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar.....	119
6.1 Metastaz olgularında Cyberknife-VMAT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması	125
6.2 GBM olgularında Cyberknife-IMRT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması.....	126
6.3 Akustik nörinom olgularında Cyberknife-VMAT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması	127
6.4 Hipofiz adenom olgularında Cyberknife-VMAT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması	127
6.5 Çoklu metastaz olgularında Cyberknife-VMAT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması	127
6.6 Menenjiyom olgularında Cyberknife-VMAT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması	128



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
<i>Gy</i>	Işınlanan maddenin bir kilogramına bir Joule enerji veren radyasyon miktarı (Gray), absorblanmış doz birimi
<i>MU</i>	Radyoterapide kullanılan bir doğrusal hızlandırıcıdan elde edilen çıkış dozu birimi (monitor unit)
<i>MV</i>	İki uç arasındaki potansiyel fark (gerilim) ölçü birimi, elektrik potansiyeli
MeV	Bir elektronun, boşlukta, bir megavoltluk elektrostatik potansiyel farkı katederek kazandığı kinetik enerji miktarı
α/β	Hücre ölüm oranı
<u>Kısaltmalar</u>	
IMRT	Doz yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)
VMAT	Hacimsel modüle ark tedavisi
SBRT	Stereotaktik vücut radyoterapisi
IGRT	Görüntü rehberliğinde radyoterapi
RTOG	Radyasyon tedavisi onkoloji grubu
SIB	Simultane integre boost tedavisi
EPID	Elektronik portal görüntüleme
SSD	Source-skin distance (kaynak-cilt mesafesi)
SAD	Source- axis distance (kaynak- eksen mesafesi)



1. GİRİŞ

Radyasyon (ışın) tedavisi yani radyoterapi, kanser hücrelerini yok edebilmek veya gelişimlerini durdurabilmek için yüksek enerjili ışın demetlerini kullanan bir tür kanser tedavisidir.. Radyasyon tedavisinde genellikle X-ışınları kullanılır, ancak protonlar veya elektronlar gibi diğer radyasyon türleri de kullanılmaktadır.

Radyasyon tedavisi internal (iç) ve eksternal (dış) radyoterapi olarak ikiye ayrılır. Eksternal radyoterapi sırasında yüksek enerjili ışınlar özel radyoterapi cihazlarıyla tedavi öncesinde belirlenen bölgelere gönderilir. Brakiterapi adı verilen internal radyoterapi sırasında ise radyasyon vücudun içine yerleştirilir.

Radyasyon tedavisi, hücrelerin nasıl büyüdüğünü ve bölündüğünü kontrol eden DNA zincirini tahrip ederek hücrelere zarar verir. Hem sağlıklı hem de kanserli hücreler radyasyon tedavisi ile zarar görürlerken, radyasyon tedavisinin amacı mümkün olduğu kadar az sayıda normal, sağlıklı hücreye zarar vermektir (Mayo Clinic, 2019). Normal hücreler, radyasyonun neden olduğu hasarın çoğunu onarabilir. Ancak tabi ki bu onarımın sağlanması için her organ veya kritik yapının aldığı radyasyon dozu miktarı radyoterapi protokollerinde yer alan sınır değerlerini geçmemelidir.

Tümörler, vücuttaki organ veya dokularda, aşırı hücre çoğalması sonucu meydana gelerek büyüeyebilen kitleler olarak adlandırılırlar. Primer (birincil) beyin tümörleri kanser türleri içerisinde göreceli olarak nadir görülüyor olsalar da bu özelliklerine ters orantılı olarak **morbidity** “Özel bir grup içinde ve belirlenmiş bir zaman diliminde belli bir hastalığa yakalanan ve tanı konulan hastaların sayısı” ve **mortality** “Genel popülasyon içinde belli bir hastalığa bağlı ölüm sayısı” oranları yüksektir. 2005 yılında yapılan bir araştırmaya göre yaklaşık 12.760 ölüm olayının malign merkezi sinir sistemi (MSS) tümörüne bağlı geliştiği düşünülmektedir. Malign MSS tümörlerinde tanılama sonrası ilk 5 yıl içerisindeki sağ kalım oranı %30 ‘dur (Chi and Batchelor, 2009). Primer beyin tümörleri yanında beyin metastazları da kanserin yaygın bir komplikasyonudur. Yakın geçmişe ait popülasyon tabanlı verilere dayanarak gelecekte kanserli erişkinlerin % 20’sinde semptomatik metastaz görülme oranının bir hayli yüksek olacağı öngörülmüştür. Primer kanserin türüne göre beyin metastazı oluşumu farklılıklar gösterir (Eichler and Plotkin, 2009).

Kanser tedavisinde tanılama, görüntüleme ve radyoterapi bir bütün halinde en doğru şekilde yapılmalıdır. Beyin tümörlerinde tanı genellikle MR görüntüleme ve BT ile konur. Patoloji birimindeki incelemeler sonucunda kesin tanıya ulaşmada yardımcı tetkiklerin bazıları EEG, hormon incelemeleri, doğrudan kafa grafileri, tüm vücut kemik sintigrafisi gibi yöntemler kabul edilebilir. Tedavi safhasında genelde beyin tümörleri için uygulanacak ilk tercih beyin cerrahi rezeksiyonudur. Zor vakalarda kısmi rezeksiyona eşlik eden radyoterapi de uygulanabilir. Özellikle yüksek evreli glial tümörlerde tanı biyopsi ile kesinleştikten sonra tümör çıkarımı yerine radyocerrahi ya da kemoterapi (ilaç tedavisi) uygulanabilir. Beyin sapı yerleşimli benign lezyonların bir kısmı cerrahi olarak çıkarılabilir, bir kısmında ise radyocerrahi yöntemi Gammaknife, Cyberknife veya klasik tabanlı linear hızlandırıcılar (linac) ile uygulanabilir. Özetle; hastanın yaşı, genel durumu ve ek sistemik problemlerin varlığı, tümörün malignite derecesi ve yerleşim yeri gibi durumlar cerrahi rezeksiyon kararı vermeyi ve cerrahi olarak tümör çıkarımının sınırlarını gösterir. Günümüzde beyin tümörlerinin tedavisinde genel olarak tümörün patolojik tanısına göre cerrahi, radyoterapi, radyocerrahi ve kemoterapi (ilaç tedavisi) yöntemleri ayrı ayrı ya da birleşik olarak kullanılmaktadır (Türk Nörosirurji, 2019).

İntrakranyal tümörler beyin içerisinde ortaya çıktıkları konum veya kritik dokulara göre farklılıklar gösterirler. İntrakranyal tümörler içerisinde sık görülen türlerden akustik nörinomlar, hipofizler, menenjiomalar, glioblastoma multiformlar (GBM) ile tekli ve çoklu metastatik tümörler bu çalışmamızda ele alınmıştır. Bu çalışmada beyin tümörü olgusu saptanan toplam 27 hastaya görüntüleme ve tedavi esnasında stabilizeyi sağlama amacıyla termoplastik maskeler uygulanarak bilgisayarlı tomografi ve MR çekilmiş; hem Cyberknife hem de Trilogy cihazındaki planlama software'lerine aktarılan bu görüntülere radyasyon onkoloğu tarafından füzyon işlemi uygulanarak iki tür görüntü birbiriyle karşılaştırılmış; lezyon ve kritik dokular konturlanmıştır. Tümör tanısına uygun olarak doz protokolleri ve BED hesabı kullanılmak suretiyle her iki cihaz için de doz-fraksiyon değerleri belirlenmiş, daha sonra her bir hasta için Cyberknife Stereotaksi planları ile Trilogy cihazına ait Konformal, Volümetrik Arc ve IMRT planları oluşturulmuştur. SPSS programı ile yapılan istatistik çalışması sonucunda da kritik organlara ait istatistik tablosu ile bu tablo içerisinde her plan türüne göre mean, median, range, maksimum ve minimum değerler ortaya çıkarılmış ve analizi yapılmıştır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1 Radyoterapide Dozimetrik ve Retrospektif Çalışmalar

Bir radyasyon onkolojisi kliniğinde hastanın tedavisi sırasında radyasyon onkologları, sağlık fizikçileri ve radyoterapi teknikerleri ortak bir çalışma içerisinde bulunurlar. Konturlama ve doz kararını onkologlar verirken, radyoterapi cihazlarını kullanma konusunda tecrübe kazanmış radyoterapi teknikerleri de hastaya tedaviyi uygularlar. Sağlık Fizikçilerinin görevleri ise bu döngüde cihaz kalibrasyonları ile ölçümlerini yapmak, klinik çalışanlarının radyasyon güvenliğini sağlamak ve hasta planlamalarını yaparak hastaya olabilecek en doğru tedaviyi vermektir.

Hasta planlamaları gerek programlama dili, gerekse de yöntemleri bakımından cihazlara göre farklılıklar gösterirler. Sonuç bakımından hepsinin amacı, ALARA (As Low As Reasonably Achievable) prensibine uyarak lezyona en iyi tedaviyi sağlayabilecek dozu verirken, kritik dokuları da en iyi şekilde radyasyon hasarından koruyabilmektir. Ancak bu işlem biyolojik etkin doz (BED) hesabı sonucunda verilecek dozun reçetesine (günlük doz X fraksiyon) veya lezyonun büyüklüğü, yeri ya da kritik organlara yakınlığına bağlıdır. Bu faktörlere bağlı olarak kimi durumlarda 3 boyutlu konformal, Volümetrik ARC veya yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) uygulanabildiği gibi kimi durumlarda da stereotaksi veya radyocerrahi uygulanabilir. Özellikle lezyon yeri, büyüklüğü ve kritik organ yakınlıklarına göre doğru cihaz veya planlama türünü kararlaştırabilmek için retrospektif (geçmişe dönük) veya dozimetrik çalışmalar oldukça önemlidir.

Dozimetrik çalışmalarda ele alınan bir kanser türü için tek bir cihazda farklı planlamaların sonuçları değerlendirildiği gibi, farklı cihazlarda aynı hastalara ait planlar yapılarak kritik organ dozları ve volümetrik olarak izodozların dağılımları değerlendirilerek uygulanabilecek en uygun tedaviye karar verilebilmektedir. Bu kabul ile birlikte son zamanlarda dünya genelinde retrospektif ve dozimetrik çalışmaların sayısında ciddi bir artış görülmektedir. Literatürde yer alan bazı dozimetrik çalışmalar aşağıda örnek olarak özetlenmiştir.

Pawlicki ve arkadaşları (2007); yapmış oldukları çalışmada, Cyberknife hipofraksiyone prostat radyoterapisini ele aldıkları 2 hasta üzerinde görüntü rehberliğinde (IGRT) çalışan Linak Bazlı Trilogy cihazında 7 alanlı IMRT

tedavisi olarak uygulamışlardır. Genel kabulde Linak bazlı cihazlarda prostat tedavisinde verilen doz günlük 2 Gy'den 37 gün şeklinde toplam 74 Gy olarak sıklıkla kullanıldığı için BED hesabı yapılarak $2\text{Gy} \times 37$ günlük doz reçetesinin BED karşılığı;

$$\text{BED} = n \times d \times (1 + d / [\alpha / \beta]) \text{ ise}$$

$$\text{BED} = 2 \times 37 \times (1 + 2 / [3]) = 123,3 \text{ bulunmuştur.}$$

Bu hesaba göre dozun stereotaksi tedavisi için karşılığı 5 günlük tedavi için bulunmuş ve stereotaksi doz reçetesi $5 \times 7,25 \text{ Gy} = 36,25 \text{ Gy}$ olarak kararlaştırılmıştır. Hem Cyberknife hem de Trilogy cihazlarında yapılan planlamalar sonucunda da Pawlicki ve arkadaşları, rektum ve mesane maksimum dozlarının Trilogy' deki stereotaksi işleminde Cyberknife'a göre daha az değerlerde olduğunu tespit etmişlerdir.

Park, J.W. Kim, D.G.Kim, Chung ve Paek de 2010 – 2016 yılları arasında kliniklerinde Gammaknife tedavisi uyguladıkları 66 hastaya ait primer tümörü küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan, 10 cm^3 'ten büyük hacimli 74 beyin metastazı için bir retrospektif analiz yapmışlardır. Bu 6 yıl boyunca, 55 hastaya ait 60 lezyona medyan dozu 1 fraksiyonda 16 Gy, doz aralığı 11-18 Gy olan tedaviler; 11 hastaya ait 14 lezyona ise medyan dozu 3 fraksiyonda fraksiyon başına 8 Gy, doz aralığı 7-10 Gy olan tedaviler uygulanmıştır. Bu hastalar için yapılan retrospektif analiz sonucunda; hacimsel dağılımı 10 – 58,3 ve medyan hacmi 14.3 olan bu tümörlere sahip hastalardaki anlamlı sağkalım durumu 21,1 ay olarak tespit edilmiştir. Son kontrollerde lokal kontrol oranı % 77.0, progresyonsuz sağkalım oranı ise % 73.6 bulunmuş olup; tek fraksiyonlu radyocerrahi uygulamaları ile çok fraksiyonlu radyocerrahi uygulamaları arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Yine iki türlü tedavi sonucunda tedavi komplikasyonları arasında çok anlamlı farklar olmamasına rağmen, tek fraksiyonlu radyocerrahide az da olsa görülen toksisite durumu, çok fraksiyonlu uygulamalarda gözlenmemiştir. Bu durum göz önüne alındığında bu retrospektif çalışma her ne kadar uzun vadeli etkiler ve daha büyük numunelerden elde edilen sonuçları belirsiz kalsa da, Park ve arkadaşlarına küçük hücreli dışı akciğer kanseri kaynaklı büyük beyin metastazlarında çoklu fraksiyonla radyocerrahi yapmanın, toksisite açısından nörolojik fonksiyonu korumak için uygun bir palyatif tedavi olabileceğini göstermiştir.

Fiorentino ve arkadaşları da Ekim 2011 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında 80 tane 70 yaş üstü, önceden neoadjuvan kemoterapi almamış ve metastazı olmayan meme kanserli kadın hastadan 40'ına 5 hafta boyunca IMRT; 40'ına da 3 hafta boyunca hipofraksiyone VMAT tedavisi uygulamışlar ve bu hastalarda 45 aylık takipleri sonucunda RTOG morbidite skorlama sistemine göre ciltteki akut ve geç yan etkileri incelemişlerdir. IMRT alan hastalarda tüm memeye 25 fraksiyonda 50 Gy doz verip; SIB yöntemiyle de boost alanında 60 Gy'e çıkmışlardır. Aynı şekilde VMAT uyguladıkları hastalarda da tüm memeye 15 fraksiyonda 40,5 Gy doz verip; SIB yöntemiyle de boost alanında 48 Gy'e çıkmışlardır. IMRT grubundan 25 (% 62,5) ve VMAT grubundan 21 (% 52,5) hastada ciltte akut-grade 1 toksisite; IMRT grubundan 10 (% 25) ve VMAT grubundan 1 (% 2,5) hastada ise ciltte akut-grade 2 toksisite gören Fiorentino ve arkadaşları; geç yan etki olarak ise her iki grupta da sadece grade 1 gözlemlenmişlerdir. Bu çalışmanın bitiminde; IMRT ve hipofraksiyone VMAT'ın erken evre meme kanserli yaşlı hastalarda uygulanabilir olup, iyi tolere edildiği ve VMAT 'in akut ve geç yan etki riskinden daha az etkilendiği sonucuna varmışlardır.

Jan Seppala, Sami Suilamo, Mikko Tenhunen, Liisa Sailas, Heli Virsunen, Erna Kaleva, ve Jani Keyrilainen ise prostat kanserli hastaların tedavisinde 4 tip stereotaktik radyoterapi planlama türünü karşılaştırmışlardır. 8 lokalize prostat kanseri tanılı hastaya 5 günde 7 Gy doz reçetesiyle 35 Gy doz Cyberknife SBRT, IMRT ve 2 farklı cihazda VMAT uygulaması ile planlayan Seppala ve arkadaşları planlama teknikleri arasında çok büyük farklar olmadığını fakat Cyberknife'in ışınlama farklılığı sebebiyle bu cihazdaki stereotaksi uygulamalarında kritik organların etrafındaki düşük doz bölgelerinin ve maksimum dozların yüksek olduğunu görmüşlerdir.

Görüldüğü üzere son zamanlarda radyasyon onkolojisinde yapılan dozimetrik ve retrospektif çalışmalarda ciddi bir artış meydana gelmiştir. Radyoterapi uygulamalarında sıklıkla kullanılan Cyberknife, Trilogy, Rapidarc, Tomoterapi gibi özellikli cihazlarda yapılan planlama teknikleri gerek cihaz bazında gerekse de aynı cihazda yapılan planlar bazında ele alınarak lezyon yeri, büyüklüğü ve kritik organ yakınlıklarına göre karşılaştırılıp analiz edilebilmektedir. Ancak ülkemizde bu tip retrospektif ve dozimetrik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle özellikle tanı çeşitliliği oldukça fazla olan beyin tümörleri için daha evvel yapılan dozimetrik bazı çalışmalar daha bilgilendirici olması için aşağıda örnek olarak verilmiştir.

2.2 Beyin Tümörlerinde Dozimetrik ve Retrospektif Çalışmalar

Jiang ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmalarında 4 ayı planlama tekniğinde beyin metastazlı hastalara hipokampus ve iç kulak korumalı simultane integre boost (SIB) planları yapmışlardır. MR ve BT görüntülerini aldıkları ve 1-5 arası beyin metastazları bulunan 10 hastaya; step and shoot IMRT, dinamik IMRT, VMAT ve helikal Tomoterapi planlama teknikleriyle plan yapmışlar ve bu planlarda SIB tekniğiyle aynı plan içerisinde hastadaki beyin metastazlarının bazılarını 10 fraksiyonda 40-50 Gy, bazılarını 30 Gy doz vermişlerdir.

Beyin radyoterapisinde RTOG 0933 kriterine göre hipokampusun doz sınırları $D_{max} \leq 17$ Gy ve $D_{100\%} \leq 10$ Gy; iç kulak doz sınırı ise $D_{mean} \leq 15$ Gy olarak belirlenmiştir. Gerek bu doz sınırları gerekse de hedef doz sarımı, homojenlik indeksi, konformite indeksi, maksimum ve minimum dozlar açısından değerlendirildiğinde tüm planlarda iç kulak ve hipokampus değerleri sınırların altında olsa da helikal Tomoterapi değerleri tüm kriterler bakımından diğer planlama tekniklerinden çok daha uygun olmuştur.

Charles ve arkadaşları da 2010 yılında hacimleri $12,8 \pm 4,0$ cm³ arasında değişen 12 hastadaki 14 lezyona Rapidarc cihazında volümetrik IMRT tekniğiyle stereotaksi uygulamaları yapmışlar ve literatürde kabul görmüş olan stereotaksi teknikleri Cyberknife ve helikal Tomoterapi ile VIMRT tekniğindeki planlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda VIMRT tekniğinin de özellikle tedavi süresinin kısalığı nedeniyle diğer cihazlara bir alternatif olabileceğini göstermişlerdir.

2003 yılında yayınlanan çalışmada ise Yu, Jozsef, Apuzzo ve Petrovich Cyberknife radyocerrahi uygulamalarını 25 mm çap ve 35 mm uzunluktaki eliptik bir lezyonda diğer radyocerrahi uygulamaları olan Gammaknife, ARC, statik alanlı Konformal ve IMRT ile karşılaştırmıştır. IMRT uygulamasında 1,27'lik bir konformite indeksi (CI) görülmüştür ve bu değer yüksek bir değerdir. Homojenlik indeksi (HI) tüm tekniklerde 1,25 dolayında olmuş, tümör doz sarımı ise hepsinde kabul edilir sınırlarda kalmıştır. Süre bakımından dezavantajlı olmasına rağmen Cyberknife'in tüm tekniklerden daha esnek olduğu ve değerlerinin daha iyi olduğu saptanmıştır.

Bu tip çalışmalar birden çok cihazla hizmet verebilen radyoterapi merkezlerine gelen kanser hastaları için en verimli cihaz veya planlama tekniğinin

seçilebilmesi açısından önemli olduğu kadar; bir hasta için en verimli olabilecek cihaz veya planlama tekniğinin uygulanma olanağı olmayan bazı merkezlerde de onun yerine geçebilecek farklı teknik ve cihazların olabilirliğini göstermesi açısından da önemlidir. Tüm bu gerekçeler ve örnekler ele alınarak gerçekleştirilen bu çalışmanın amacı; SBRT tekniğiyle diğer cihazlara nazaran daha az fraksiyonlarda oldukça yüksek dozlara çıkılabilen bu arada da lezyonun çok yakınındaki kritik organlarda bile çok keskin doz düşüşünün yapılabil-diği Cyberknife cihazındaki doz reçetelerinin BED hesabıyla Varian Trilogy cihazındaki 3 farklı plan tekniğinde uygulanmak suretiyle, dozimetrik avantaj ve dezavantajlarını inceleyerek, analiz etmektir. Bu sayede bu tekniklerin Cyberknife cihazındaki SBRT tekniğine dozimetrik veriler açısından yakınlığı incelenecek; birbirleri aralarında lezyon yeri, büyüklüğü ve kritik organ yakınlıklarına göre farklılıkları gözlenecek ve belki de lezyonların bulundukları yerlere hatta tanılarına göre plan tekniklerinin uyumlu olup olmadığı görülebilecektir.

3. GENEL BİLGİLER

3.1 Kanser ve Radyoterapi

Kanser; tüm dünyada milyonlarca insanın ana ölüm sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 12 Eylül 2018 Tarihli yayınında yaptığı açıklamada dünyada 2018 yılında 9,6 milyon insan kanser ve komplikasyonları sebebiyle hayatını kaybetmiş ve 18.1 milyon yeni kanser vakası kayıtlara geçmiştir (World Health Organization, 2018).

Kanser; çok farklı nedenlere sahip tüm hücre tipleri ve organlarda görülebilen çok hücreli bir hastalıktır. Hanahan ve Weinberg'in 6 maddelik kısa tanımına göre kanser hücreleri; sınırsız çoğalma potansiyeline sahip, çevresinden bağımsız büyüeyebilen, apoptozdan (vücutta ölen hücrelerin atılması) kaçabilen, anjiyogenez (kendi başına damarlanabilen) yapıda, organ ve doku içlerine invaze olabilen ve uzak organ ve dokulara metastaz yapabilen hücrelerdir. Bu özellikler kontrol altına alınamadığı takdirde süreç bireyin ölümüyle sonuçlanmaktadır. Bu sebeple kanserin erken ve doğru teşhis edilmesi, tanısının doğru konulabilmesi, gerekli tedavi yönteminin belirlenip, bu yöntemin tedaviye dönüştürülerek en gerçekçi şekilde simülasyondan hastaya aktarılabilmesi kanser tedavisinde çok önemli süreçlerdir (Baskar, 2012).

Radyasyon Onkolojisi iyonlaştırıcı radyasyonun tek başına veya diğer tedavi modelleri (cerrahi, kemoterapi) ile birlikte kanserli hastaların (diğer bazı kanser dışı habis (kötü huylu) olmayan hastalıklar da dahil) tedavisinde uygulandığı ve tedavi edici radyasyonun biyolojik ve fiziksel temelini araştırdığı bir disiplindir (Dirican, 2001). Radyoterapi ise; onkolojik hastalıkların iyonlaştırıcı radyasyonlar yardımıyla tedavi edilmesini sağlayan bilim dalıdır. 1895 yılında radyolojide de kullanılan X-Işınlarnın keşfiyle doğmuştur. Radyoterapinin amacı; tanımlanmış tümör hacmine, tümörü çevreleyen sağlıklı dokuya en az zarar verecek şekilde, yüksek doğrulukla ölçülmüş radyasyon dozunu vermek ve bu sayede tümör içindeki hastalıklı hücrelerin ileri hücre bölünmelerini veya çoğalmalarını devamlı olarak durdurmak, tümörün yok olmasını sağlamak, hayat kalitesini ve kanserli hasta sağ kalımını artırmaktır (Dirican, 2001).

3.1.1 Radyoterapinin Prensipleri

Radyasyon, kanser hücrelerini yok etmek için kullanılan fiziksel bir ajandır. Kullanılan radyasyona, iyonlar yani elektrik yüklü parçacıklar tarafından üretildikleri için iyonlaştırıcı radyasyon denir ve içinden geçtiği dokuların hücrelerine enerji bırakırlar. Bu biriken enerji kanser hücrelerini öldürebilir veya kanser hücresi ölümü ile sonuçlanan genetik değişikliklere neden olabilir. Yüksek enerjili radyasyon, hücrelerin genetik materyaline (deoksiribonükleik asit, DNA) zarar verir ve böylelikle bölünme ve daha fazla çoğalma yeteneklerini bloke eder. Radyasyon hem normal hücrelere hem de kanser hücrelerine zarar vermesine rağmen, radyasyon terapisinin amacı, kanser hücrelerine bitişik olan veya radyasyon yolundaki normal hücrelere ve organlara maruz kalmayı en aza indirirken radyasyon dozunu anormal kanser hücrelerinde en üst seviyeye çıkarmaktır. Normal hücreler genellikle kendilerini daha hızlı tamir edebilirler ve normal işlevlerini kanser hücrelerine göre korurlar. Genel olarak kanser hücreleri, radyasyon tedavisinin neden olduğu hasarı onarmada, farklı kanser hücrelerinin ölümüyle sonuçlanan normal hücreler kadar verimli değildirler. Radyasyon, kanserin neden olduğu semptomlardan kurtulmak için çok etkili bir palyatif tedavi yöntemi olarak kullanılmasının yanı sıra tedavi amacı ile de verilebilir. Radyoterapi tek başına bir tedavi yöntemi olabildiği gibi; ameliyat, kemoterapi, immunoterapi gibi başka tedavi yöntemleri ile birlikte de kullanılarak tedaviyi tamamlayabilirler (Baskar, 2012).

3.1.2 Radyoterapinin gelişimi

Bir asır önce yapılmış olan üç önemli buluşun insanoğlu için tıp alanındaki önemi çok büyüktür. Wilhelm Conrad Röntgen, 8 Kasım 1895 günü öğleden sonra laboratuvarında çalışırken gözlemlediği ilginç fenomenin, dünya bilimine neler kazandıracağını henüz kendisi de bilmemekteydi. Buluşunu 28 Aralık 1895 günü, Würzburg Tıbbi Fizik Derneğine " Yeni Bir Işın tipi; Preliminer Bildiri " başlıklı ilk yazısıyla bildirmiştir (TROD, 2014).

İkinci önemli buluş ise 1896'da Fransa'dan gelmiştir. Bir fizik öğretmeni olan Antoine Henri Becquerel uranyum tuzları üzerinde çalışarak Mart 1896' da doğal radyoaktiviteyi bulmuştur. "Fosforesan Maddelerden Yayılan Görülebilir Radyasyon " isimli makalesi ile bu çalışmasını yayınlamıştır (TROD, 2014).

Üçüncü önemli buluş ise 1898'de Pierre ve Marie Curie'nin radyoaktif maddeler olan polonyum ve radyumu bulmasıdır. Bu buluş 26 Ocak 1898'de Paris Bilimler Akademisi'nde sunuldu. Bu ana buluşları, radyoaktivite ve ışınların fiziksel özellikleri ile ilgili yoğun çalışmalar takip etmiştir. 1897'de Rutherford uranyumdan çıkan alfa ve beta ışınlarını keşfetmiş, 1898'de Villard radyumdan çıkan ışınların X-ışınları ile ayrı özellikte olan foton ışınları olduğunu göstermiştir (TROD, 2014).

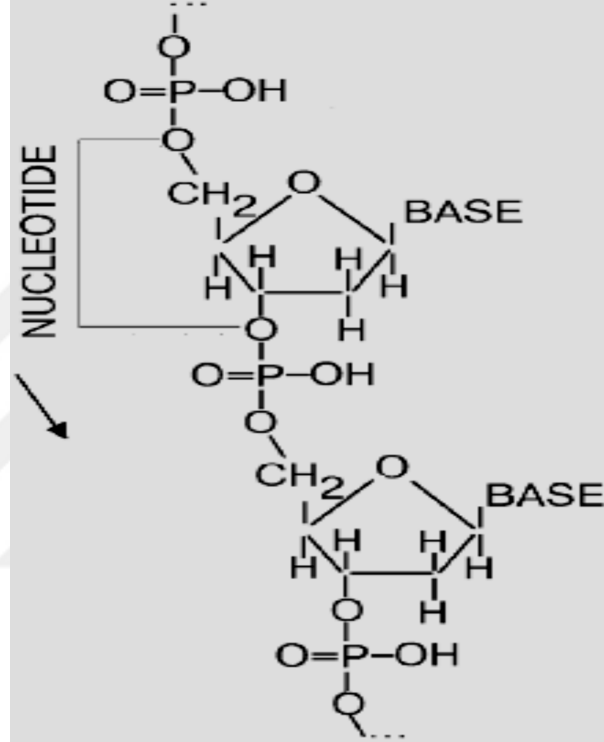
Radyasyon onkolojisi tarihinin başlangıcı olarak ise 19 Aralık 1899 günü kabul etmek doğru olacaktır. Stenbeck ve Siegren o tarihte Stockholm' de 9 ay içinde 99 fraksiyon kullanarak burun sırtı derisindeki, histolojik olarak bazal hücreli karsinom tanısı konmuş olan bir lezyonu X ışınları ile tedavi ettiklerini ve tamamen iyileştirdiklerini bildirmişlerdir (Dinçer, 2001). Bunu izleyen yıllarda ışınların tedavi edici özelliklerini gösteren çalışmalar hızlanmıştır. Amerika' da 1902 yılında Senn lösemide, aynı yıl Pusey Hodgkin hastalığında radyoterapi (RT) etkinliğini göstermiş ve meme kanserinde postoperatif adjuvan RT kullanmaya başlamıştır (Eyiler, 2006).

3.2 DNA'nın Yapısı

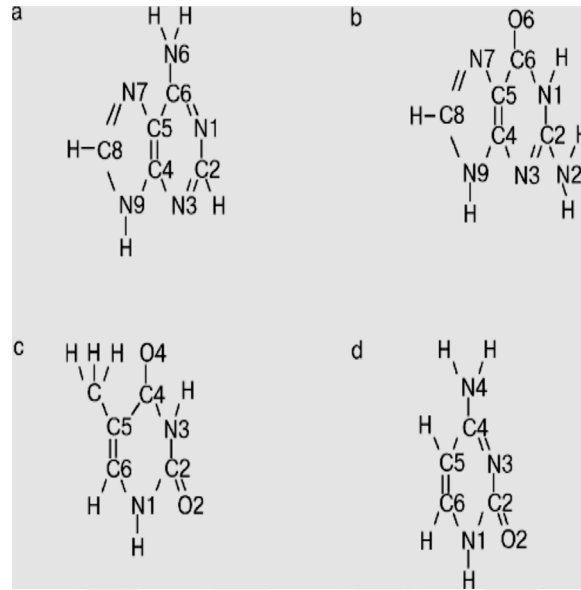
DNA en ilginç ve gizemli biyolojik moleküllerden biridir. Biyopolimer sınıfına ait olup, genetik bilgiyi saklama ve aktarma becerisi ile çok önemli bir biyolojik fonksiyona sahiptir (Yakushevich, 2004).

Deoksiribonükleik asit veya kısaltma adıyla DNA (Şekil 3.1), iki doğrusal polimerin birleşmesiyle oluşur. Her bir polimerin temel formülü iyi bir şekilde oluşmuştur. Nükleotidler adı verilen monomerik birimlerden oluşur. Her nükleotid; şeker (füranoz türevi eoksiriboz), heterosiklik (5-karbonik) baz ve fosfat (PO_4) olmak üzere üç bileşenden oluşur. Bazlar ise dört farklı tiptedir. Bunlardan ikisi, adenin (A) ve guanin (G) olarak pürinler ve diğer ikisi de timin (T) ve sitozin (C) olmak üzere pirimidinlerdir (Şekil 3.2). Şeker, dört bazdan birine bir beta-glikozit bağı ile bağlanır ve dört doğal nükleosit olan adenosin, guanosin, sitidin ve timidinden birini oluşturur. Nükleotit, nükleosidin bir bileşeni olan şekerin 3. ve 5.-hidroksil gruplarının fosforilasyonu ile meydana gelir. Yukarıda tarif edilen genetik bilgi taşıyıcısı bu polimerlerin her biri (genellikle iplik olarak adlandırılır), 3. uç ve 5. ucu polaritesi ve ardışık deoksiribozlar tarafından taşınan bazların polarite spesifik sekansı ile karakterize edilir (Şekil 3.3). İki iplik DNA oluşturmak için birleşir, iplikçikler şu şekilde düzenlenir,

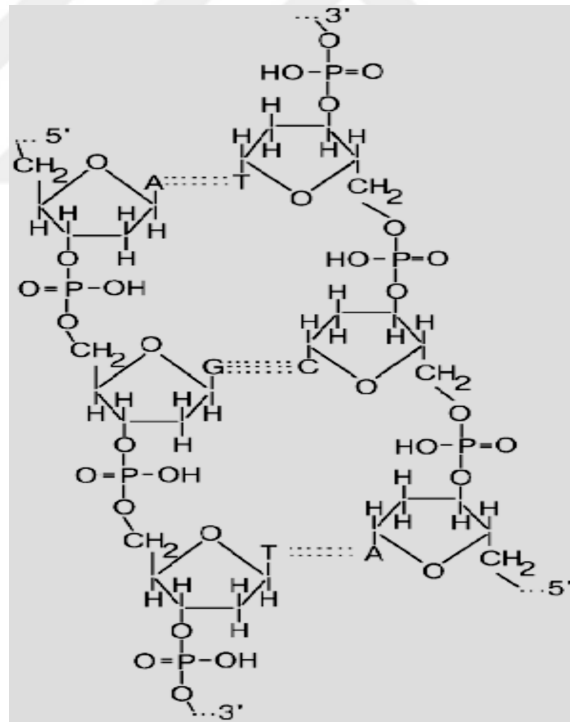
1. birbirlerine paralel çalışırlar ama zıt kutuplara sahiptirler;
2. bazlar içeridedir ve zayıf hidrojen bağları ile birbirine bağlanır;
3. hidrojen bağlarıyla bağlanan iki baz baz çifti oluşturur ve Chargaff kuralına göre DNA'da sadece A-T çiftleri ve G-C çiftleri olmak üzere iki tip baz çifti vardır (Yakushevich, 2004).



Şekil 3.1 DNA polinükleotid zincirinin örneği (Yakushevich, 2004).



Şekil 3.2 DNA bazları: a) Adenin, b) Guanin, c) Timin, d) Sitozin (Yakushevich, 2004).

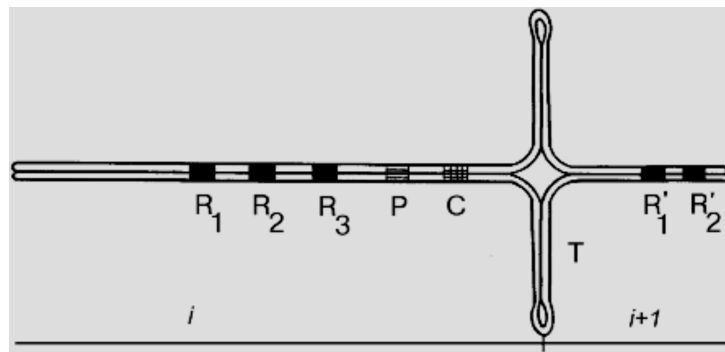


Şekil 3.3 DNA molekülüne ait iki iplikçik ile A, T, G ve C bazları arasındaki hidrojen bağları

DNA fonksiyonu moleküler biyolojinin önemli bir alanı olarak kabul edilir. Uzun yıllar boyunca bu alanla ilgilenen araştırmacıların temel amacı, DNA'nın fonksiyonel özelliklerini sadece birincil yapısı açısından açıklamaktır. Ancak son

yıllarda DNA fonksiyonunun fiziksel yönlerine de dikkat edilmeye başlanmıştır. Fiziksel ve özellikle dinamik özellikler birçok unsurda çok önemli rollere sahiptir.

DNA'yı iyi anlayabilmek için DNA molekülünün bazı fiziksel özelliklerini de tanımlamak gerekir. DNA molekülünün yarı-bir boyutlu ve yarı-periyodik bir sistem olduğu ve bu özelliğin onu fizikte iyi çalışılmış tek boyutlu bir kristal modeline çok benzettiğinden bahsedilebilir. DNA molekülünün çok esnek olduğunu ve birçok içsel serbestlik derecesine sahip olduğunu da vurgulamak gerekir. DNA molekülü homojen olmayan bir sistemdir. Bununla birlikte, DNA fonksiyonunun fiziksel yönlerini ele alırken, bu açıklamaya biraz daha detay eklememiz gerekir. İlk ekleme DNA in-homojenite karakteri ile ilgilidir. DNA in-homojeniteliğinin aslında temel olarak, homojen olmayan noktaların veya iki homojen bölge arasındaki sınırın önerildiği basit fiziksel modellerde geleneksel olarak kabul edilenlerden farklı olduğunu vurgulamak gerekir. DNA homojenliği, her biri çok spesifik bir baz dizisine ve çok spesifik bir fonksiyona sahip olan siteler veya bloklar olarak adlandırılmış farklı yerel bölgelerin varlığı ile karakterize edilir. Bu nedenle, herhangi bir DNA molekülü veya parçası farklı fonksiyonel bölgelere bölünmüş olarak temsil edilebilir. Bir örnek olarak, Şekil 3.4'de RNA sentezi ve regülasyonu için gerekli olan çeşitli fonksiyonel bölgeleri içeren DNA parçasının basit bir şemasını görebiliriz. Parça, bir promotör bölgesi, P, bir kodlama bölgesi, C, birkaç düzenleyici bölge, R₁, R₂, R₃ ve bir sonlandırıcı bölge, T içerir, bu da iki geni, *i* ve (*i* + 1) ikisini birbirinden ayırır. Sonlandırıcı bölge haç biçiminde bir bölge olarak gösterilmiştir. Bölgelerin her biri, transkripsiyon işleminin belirli bir aşamasında kendi özel rolünü oynar.

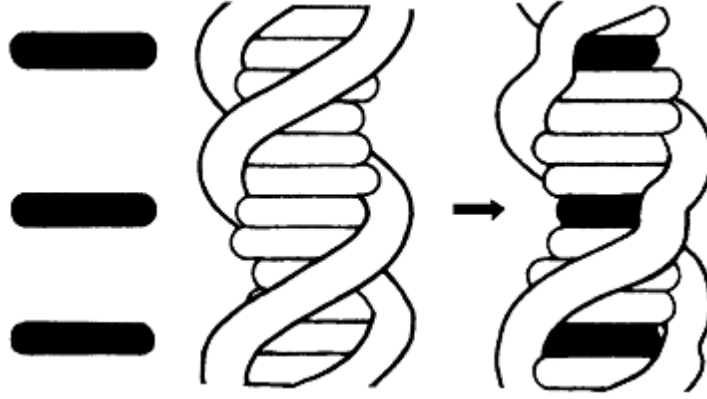


Şekil 3.4 Bir DNA parçasının şeması (Yakushevich, 2004).

Başka bir farklı özellik de; alanların fonksiyonel özelliklerinin alan yapısındaki değişikliklere güçlü bir şekilde bağımlı olmasıdır. Yani, dikkate alınan yerel bölgenin yapısındaki herhangi bir değişiklik (örneğin, A'-dan B-

formuna değişim), parçanın proteinler veya diğer bazı dış moleküller ile etkileşimlerinde değişikliğe yol açar ve bu nedenle bölgenin fonksiyonel özelliklerinde de değişiklikler meydana gelir. Bu nedenle, iç yapıyı değiştirme yeteneğini belirleyen yerel bölgenin dinamik özellikleri, bölgenin fonksiyonel özelliklerine doğrudan bağlıdır (Yakushevich, 2004).

DNA fonksiyonlarından en önemlilerinden biri *interkalasyon* (araya alma) yani DNA'nın zincirinde araya başka hücre veya molekülleri alabilme özelliğidir. DNA'nın dış moleküller ile etkileşimi, DNA yaşamının tüm aşamalarında gerçekleşir. DNA, özellikle birçok ilaç, kanserojen, mutant veya boya ile etkileşime girer. DNA molekülü çoğalma işleminde ve protein biyosentezinde önemli bir rol oynadığı için, bu bileşiklerle etkileşimlerin neden olduğu herhangi bir modifikasyonun hücre metabolizması üzerinde güçlü bir etkisi vardır ve bu durum hücre büyümesini azaltılabilir veya (bazı özel durumlarda) sonlandırabilir. Bu özellikler tıpta yaygın olarak uygulanmakta olup, DNA molekülünün bileşiklerle etkileşime girmesinin farklı yolları vardır. Bunlardan biri, komşu baz çiftleri arasındaki bileşiğin, çiftlerde herhangi bir bozulma olmadan araya girmesidir. İnterkalasyon olasılığının ilk önerisi 1961'de Lerman tarafından yapılmıştır. İnterkalasyon işleminin, bir ilaç molekülünün iki bitişik DNA baz çifti arasında sandviçlenmesini içerdini öne sürmüştür (Şekil 3.5). Onun yaklaşımına göre baz çiftleri sarmal eksenine dik kalır, ancak Van der Waals'ın üst ve alt baz çiftleriyle temasında bulunan ilaç molekülünü (yaklaşık 3.4 E kalınlığında) barındırmak için birbirlerinden ayrılırlar. İlaç molekülünün p-orbitalleri ile baz çiftleri arasındaki yakın temas, kompleksi hidrofobik ve yük transfer kuvvetleri yoluyla stabilize etmeye yardımcı olacaktır. DNA şeker-fosfat zinciri doğal DNA'da neredeyse tamamen genişlediğinden, sarmal ilacı kabul etmek için gevşemek zorundadır. Bu, sarmalın yerel bir şekilde bozulmasına yol açar ve sarmalın birbirine bağlı bölgelerdeki çarpıklığı, sarmalın uzun menzilli düzenliliğini yok eder Yakushevich, 2004).

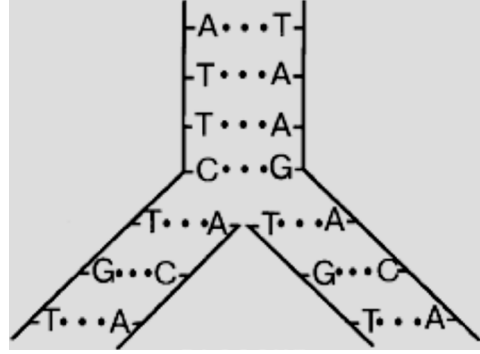


Şekil 3.5 DNA zincirinin 3 ilaç molekülüyle interkalasyonu (Yakushevich, 2004).

İnterkalasyon fikri Fuller ve Waring ile Neville ve Davies tarafından daha da geliştirilmiştir. Yukarıda anlatılan etkileşim mekanizması yaygın olarak kabul edilir ve sadece yeni ilaçlar ile çalışırken farmakolojide değil, aynı zamanda DNA yapı ve fonksiyonunun incelenmesinde de boyalar kullanılabileceği için uygulanır. İnterkalasyon sürecinin termodinamik ve kinetik parametrelerinin araştırılması sonucunda; bu fonksiyonun çift sarmalın çevresiyle bağlanma ve kendi başına araya ekleme şeklinde iki aşamadan oluştuğunu göstermektedir.

Araştırmalar ayrıca DNA'nın dinamik özelliklerinin interkalasyon mekanizmasını anlamada çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, ara katmanın gerçekleşmesi için bitişik baz çiftlerini birbirinden ayırmamız gerekir. Bu hareketin gerçekleşmesi için iki tür iç hareketin gerekli olduğu söylenebilir: çift sarmalın yerel olarak güçlendirilmesi ve eş zamanlı lokal olarak çözülmesi. DNA yapısındaki bu lokal bozulmalar küçüktür ancak kümülatif olarak DNA'nın uzunluğunda ve sertliğinde bir artışa yol açarlar.

DNA'nın en önemli fonksiyonel özelliklerinden bir diğeri ise **replikasyon** yani çoğaltma yeteneğidir. Genellikle DNA molekülünün özel bir yerinde başlar, her iki yönde yaklaşık olarak aynı hızda aynı anda devam eder ve çok yüksek bir doğruluk oranıyla (10⁹-10¹⁰ baz çifti başına bir hata) meydana gelir. Watson ve Crick tarafından basit bir çoğaltma modeli önerilmiştir. Bu modele göre iki tamamlayıcı DNA zinciri birbirini kopyalamak için matris olarak hizmet etmektedir. Şekil 3.6'da iki DNA zinciri, yeni polinükleotid zincirlerinin sentezi için bir çift matris olarak gösterilmektedir. Yani, bir çoğaltma çatalı Y benzeri bir yapıya sahiptir (Yakushevich, 2004).



Şekil 3.6 Replikasyon çatalı (Yakushevich, 2004).

Genel olarak replikasyon, karmaşık biyokimyasal reaksiyonları içeren çok bileşenli ve birçok aşamalı bir işlem olarak karakterize edilebilir. Fiziksel bir bakış açısından, sürecin en ilginç aşaması, yeni polinükleotid zincirlerinin sentezinden önce gelmesidir. Bu aşama çok ilginç bir dinamik davranış ile karakterizedir. Bu nedenle, bu aşamada baz çiftleri arasındaki hidrojen bağlarının kırıldığı, zincirlerin gevşediği ve ayrıldığı önerilmektedir. Çözme ve ayırma için gereken enerji, ATP hidrolizinin bir sonucu olarak ortaya çıkar.

DNA'nın yukarıda anlatılan bu özellik ve fonksiyonları incelendikten sonra tümör DNA'ları ve kanser genetiğini çok daha iyi bir şekilde anlayabilir, radyasyonun sağlıklı dokular ve kanserli dokular üzerindeki biyolojik etkilerini daha iyi kavrayabiliriz (Yakushevich, 2004).

3.3 Radyasyonun Biyolojik Etkileri

Hücrelerin olağan mekanizmalarını etkileyebilen iyonizan radyasyonların biyolojik etkileri, hücreleri meydana getiren atomların iyonlaşmasıyla başlar. Hücrenin bir kısmında hasar oluşturabilecekleri gibi, hücre yapısında da değişimlere sebep olabilirler. Vücut işleyişi sırasında da hücrelerde hasarlar oluşabilir ancak bu hasarlar onarılarak normal çalışma içerisindeki yerlerini alabilirler. Fakat bu iyonizan radyasyon etkileri, normalde hücre içeriğinde yer almayan maddeler üretilmesine de sebep olabilirler. Böyle bir durum meydana geldiği takdirde hücre yapısı ve bileşenlerinde bozulmalar olabilir (Aykac, 2014).

Kromozomlar; hücre yenilemelerinde ve bu hücrelerin görevlerini yerine getirmelerinde önemli rol oynarlar. Hücreler, kromozomlarındaki bozulmaları onaran, etkin ve düzenli onarma mekanizmalarına sahiptirler. Onarım ihtiyacı

duyan bir hücrede bazen bu süreç gerçekleşmeyebilir ya da yanlış veya eksik gerçekleşebilir. Böyle bir hücresel yapı normal görevlerini yapamaz veya başka hücrelere zarar verebilir. Bu tip hücreler sebebiyle kendi kendilerini doğru olarak eşleyememe veya kontrolsüz çoğalma durumları meydana gelebilir ki bu durum kanser sebebidir. Radyasyonun yol açtığı bu tip durumlarda hücre doğru çalışmaz ve yenilenemezse hücre ölümü gerçekleşir. Radyasyon duyarlılığı her doku ve dolayısıyla onu oluşturan yapı taşı olan hücrelerde aynı olmaz. Bölünme hızı yüksek hücreler radyasyona karşı yavaş olanlardan daha duyarlıdır (Aykac, 2014).

Lenfositler, eritrositler sırasıyla radyasyona en duyarlı hücre tipleridir. Ayrıca yine sırasıyla sindirim ve üreme sistemi, cilt, kan damarı, kemik ve sinir sistemi gibi doku hücreleri de radyasyona çok duyarlıdır. Yetişkinlerde bölünmediği ve farklılaşmış olmaları sebebiyle kıkırdak ve bağ dokuları, kemik, kas, karaciğer ve böbrek hücreleri radyasyona karşı daha dirençlidirler. Deri, bağırsak ve midedeki epitel hücreler ile üreme organları ve kemik iliğinin bölünen hücreleri de radyasyona karşı hassastırlar (Aykac, 2014).

DNA, hücreleri meydana getirir. Bu sebeple de büyüme ve gelişmeyi düzenleyen kromozomları oluşturduğu için radyasyondan çok etkilenirler. Radyasyon, DNA'da gen hasarı, hücresel ölüm ve maligniteye sebep olabilir. Şayet hasar, germ hücreleri olarak adlandırılan eşeyli üremede gamet oluşumunu sağlayan herhangi bir hücreye ait DNA'da meydana gelirse, ilerki nesillerde zararları görülebilir. Bu sebeple mutasyonlar oluşabilir (Aykac, 2014).

3.3.1 Suyun radyolizi

İyonizan radyasyon hücreyle etkileştiğinde iyonizasyon meydana gelir, ısı açığa çıkar. Canlı organizmalarda iki türlü meydana gelen bu etkilerden, **doğrudan etki**; hücredeki büyük moleküller olan DNA, RNA, protein veya enzimlerde olabilir. Protein ve enzimlerdeki etkiler onarılabılır, DNA'daki etkiler ise onarılamaz. Bu etkiler genetik mutasyon ve dolayısıyla hücre ölümüne sebep olabilir (Aykac, 2014).

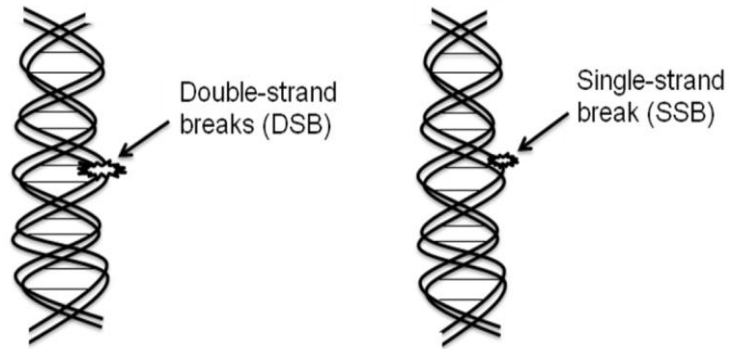
İnsan vücudu yaklaşık % 80 oranla sudan meydana gelir. Su, radyasyonla karşılaşp, etkileşince farklı moleküllere bölünür. Bu durum, suyun radyolizidir ve **dolaylı etki** sonucu oluşur. Suyun radyoliziyle birlikte, sadece 1 ms'lik bir süre zarfında, OH ve H serbest kökleri meydana gelir. Su molekülü yüklü bir elektron ile etkileşince, bir bağlayıcı elektron dışarı çıkar. Böylece su molekülü parçalanır

ve bunun sonucunda bir hidroksil (^0OH) Radikali ve bir hidrojen (H^+) iyonu meydana gelir. Etkileşim sonucu dışarı çıkan enerji yüklü serbest elektron suya ait başka bir molekül tarafından yakalanabilir. Yüğü negatife dönüşen bu su molekülü bu sefer de bir hidroksil (OH^-) iyonu ve bir hidrojen (^0H) Radikali olarak ikiye bölünebilir. Etkileşimlerde meydana gelen fazla enerji diğer molekülleri etkileyip, moleküler bağları çözebilir. Bunun yanında, serbest kökler bağlanarak, hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülü oluşturabilir. Bu molekül hücre için zehirli yani toksik etkilidir ve hücreye zarar verir (Aykaç, 2014).

3.3.2 Radyobiyolojide 5R kuralı ve radyasyonun hücreye etkisi

DNA zincirindeki kırılmalar ile hücrelerin kendi kendilerini yenileyebilme yeteneklerini kaybetmeleri, radyasyon etkisiyle hücrelerin ölmesi sebebiyle olmaktadır. Radyasyona maruz kalan tümörün DNA yapısı bozulmak suretiyle tümörlü hücre miktarı etkilenebilir. Normal şartlarda sonsuz yenilenme özellikleri olan tümör hücreleri, radyasyon etkisiyle bu özelliklerini kaybederek ölü hücre haline gelirler (Brown et al., 2013).

Çift iplikli DNA zinciri kırılımları hem onarılamaz durumdadır hem de normal hücrelerden daha çok kanserli hücrelerin ölümünde tek iplikli DNA zinciri kırılımlarından daha etkilidir (Baskar, 2012).



Şekil 3.7 DNA Zincir Kırılımları (Baskar, 2012).

Radyoterapinin biyolojik temeli radyoterapinin tümör hücreleri üzerindeki kritik etkilerinin saptanabilmesi için 5 faktör olarak ifade edilebilir. Bu faktörler 5R denir.

- 1- Radiosensitivity - Radyasyon duyarlılığı
- 2- Repopulation of cells after radiation - Radyasyon sonrası hücrelerin miktarının yeniden artması
- 3- Redistribution of cells within the cell cycle - Döngüdeki hücrelerin tekrar dağılması
- 4- Reoxygenation of the surviving cells – Ölmeyen hücrelerin tekrar oksijenlenmesi
- 5- Repair of sublethal cellular damage – Ölüme sebebiyet vermeyen hücre hasarlarının onarımı (Brown et al., 2013).

3.4 Radyoterapide Fraksiyonasyon

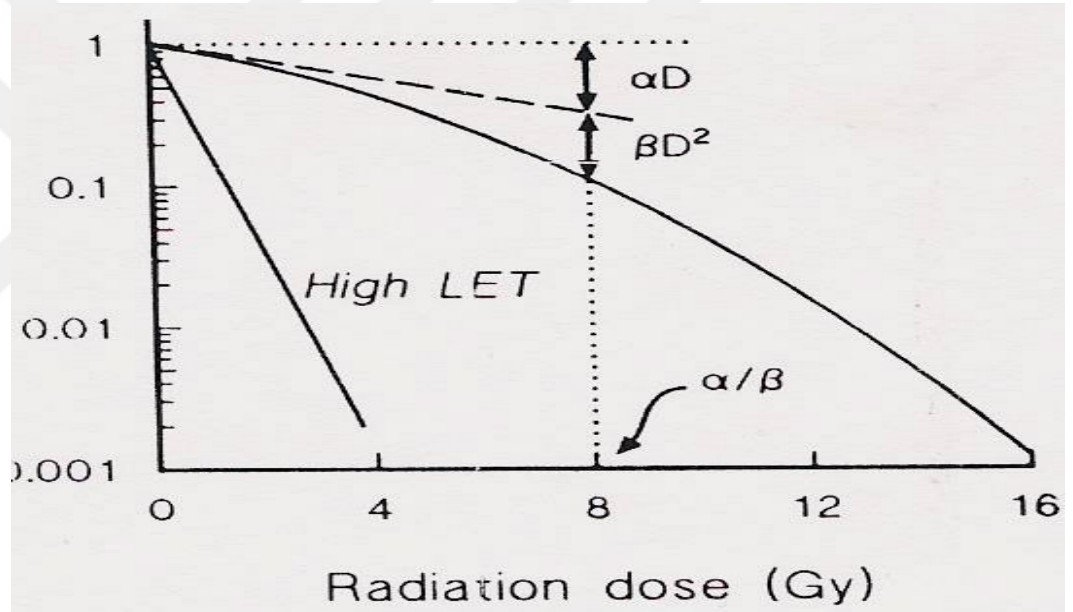
Fraksiyone bir şekilde uygulanan radyasyon tedavisi, kanserin ve çeşitli normal dokuların farklı radyobiyolojik özelliklerine dayanır. Bu rejimler genel olarak kanser hücrelerine göre normal dokulara ve organlara ait hücrelerin hayatta kalma avantajını artırır. Normal hücrelerin büyük ölçüde onarımı kanserli hücrelerinkinden daha çabuktur. Bu durum da radyoterapinin tedavi edici özelliğine temel oluşturur. Mevcut radyoterapi teknik ve rejimleri arasında doz dönüşümlerinin sağlanarak doz reçetelerinin kararlaştırılması lineer kuadratik modele dayanır (Baskar, 2012).

Bu modele göre iki ayrı bölüm sağkalım eğrisini oluşturmaktadır. Eğrinin lineer komponenti (α) hücrelerin cevap şeklidir. Hücrelerin radyasyona cevapları doz ile orantılı olup normal dokuların erken cevabı ile tümör cevabını ifade eder. Kuadratik komponent ise (β) tipi cevap şekli olup dozun karesi ile doğru orantılıdır. Radyasyona geç cevap veren normal dokularda ve radyasyona karşı hassas olmayan tümörlerde görülür (Pak, 2001).

α / β oranı (Şekil 3.8) hücre ölümünü ifade eder ve Gy olarak tanımlanır. Hücre sağkalımı ele alınırsa $[S = S_\alpha S_\beta = \exp (\alpha \cdot d + \beta \cdot d^2)]$ şeklinde sağkalım formülü yazılabilir; α tipi hasar onarılamazken, β tipi hasar onarılabilir (Kemikler, 2007). Burada α lineer komponent radyasyon etkisi altında kalan hücre popülasyonunun tek ışınlamada kendini yenileyemeyen komponentidir. β ise birçok ışınlamadan sonra çoğalması duran ama bu arada kendini yenileyebilen

kuadratik komponenttir. α / β oranları akut cevap veren dokularda ve tümörlerde yüksek iken (10-15 üzeri) bu oran geç cevap veren dokularda ve malign melanom gibi bazı dirençli tümörlerde 5 ve 5' in altındadır. Örneğin serviks kanserlerinde bu oran 13.9' dur. Buna karşın pelvik ışınlama sırasında tedavi alanındaki normal dokulardan ince barsaklar, kolon ve mesanenin α / β oranları 2.5-10 arasında değişir. Tümörün α / β oranı yüksek, tedavi alanına giren normal dokuların ise küçük olduğu durumlarda normal dokulara zarar vermeden tümörü kontrol etme şansı yüksektir (Pak, 2001).

Günümüz radyoterapi protokolleri ve protokollerin radyobiyojik etki mukayesesi, α / β oranlarından yararlanılarak düzenlenen biyolojik eşdeğer doz (BED) kavramıyla yapılmaktadır (Pak, 2001).



Şekil 3.8 Radyasyon dozu-LET değeri- α / β ilişkisi (Kemikler, 2007)

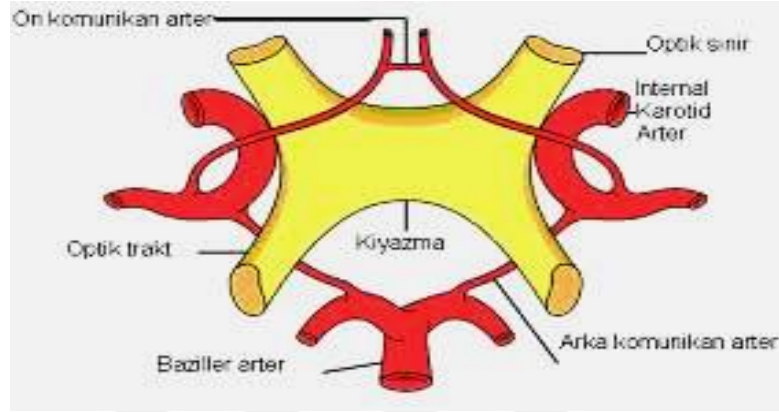
n: Fraksiyon Sayısı

d: Bir fraksiyonda verilen doz miktarı

α / β : Radyasyon alan dokuların erken veya geç cevap verme durumuna göre seçilen sabit değer olmak üzere BED formülü;

$$\text{BED} = n \times d \times (1 + d / [\alpha / \beta])$$

alan optik traktusta yerleşirler. Hipofiz bezi de kiazmanın altında bulunur. Optik kiazmaya ait optik sinirlerin lifleri çaprazlaşırlar. Daima bir tarafa ait temporal lifler ters taraftaki gözün nazal lifleri ile birleşip, o tarafın görme yapısını oluştururlar (Yavaş, 2015).

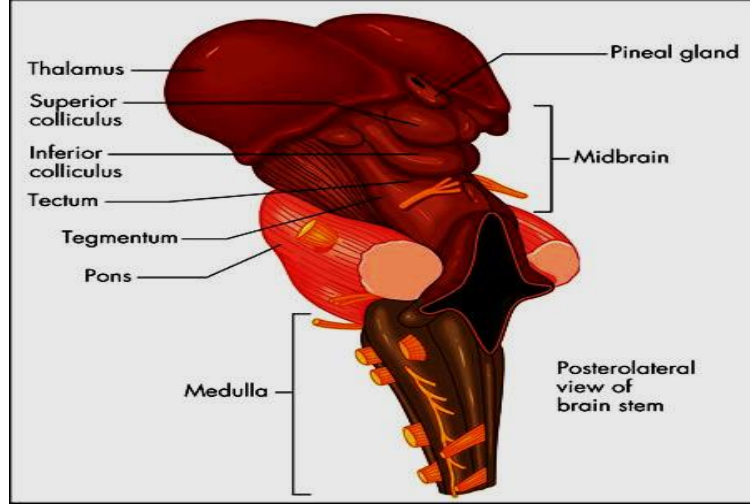


Şekil 3.10 Optik Kiazma ve Görme Sinirleri

Beyin Sapı: Boyun ve yüze ait duyuşal ve motor fonksiyonları, intrakranyal sinirler yardımıyla yöneten, boyutu küçük ancak tüm sinir yapılarının merkezi olması sebebiyle en önemli ve hayati beyin yapısıdır. Boyun bölgesinden itibaren medulla spinalise dönüşür.

Medulla oblongata, pons (metensefalon) ve orta beyin (mezensefalon) bileşiminden meydana gelir. Halk arasında omurilik soğanı da denen Medulla oblongata; kalp ritmi ve basıncı, yutma, nefes alıp verme gibi önemli işlevleri vardır. Omurilik ve sinirlere gelen ve oradan geçen tüm lifler, pons ve beyin sapından geçerler. Bu yapılarda oluşabilecek en ufak hasar beyin ölümü sebebidir. Beyin sapı fonksiyonları hayatidir ve eksikliği ölüm sebebidir.

Beyinden çıkan sinirleri vücuda dağıtan; kan basıncı, nefes alma ve kalp atışı gibi yaşamsal faaliyetleri kontrol eden; merkezi sinir sistemini düzenleyen, bilincin oluşmasını ve uyku düzenini sağlayan; kan basıncı, terleme ve vücut ısısı, sindirim kontrolünü sağlayan, görme refleksi, denge duyusu ve işitme refleksleri, solunum ve yutmayı yöneten; vücuttan beyne; beyinden vücuda giden sinyalleri ileten ve köprü vazifesi gören, bilgileri entegre eden ve yöneten beyin sapı vücuttaki en hayati organların başında gelir. (Beyin, 2018).

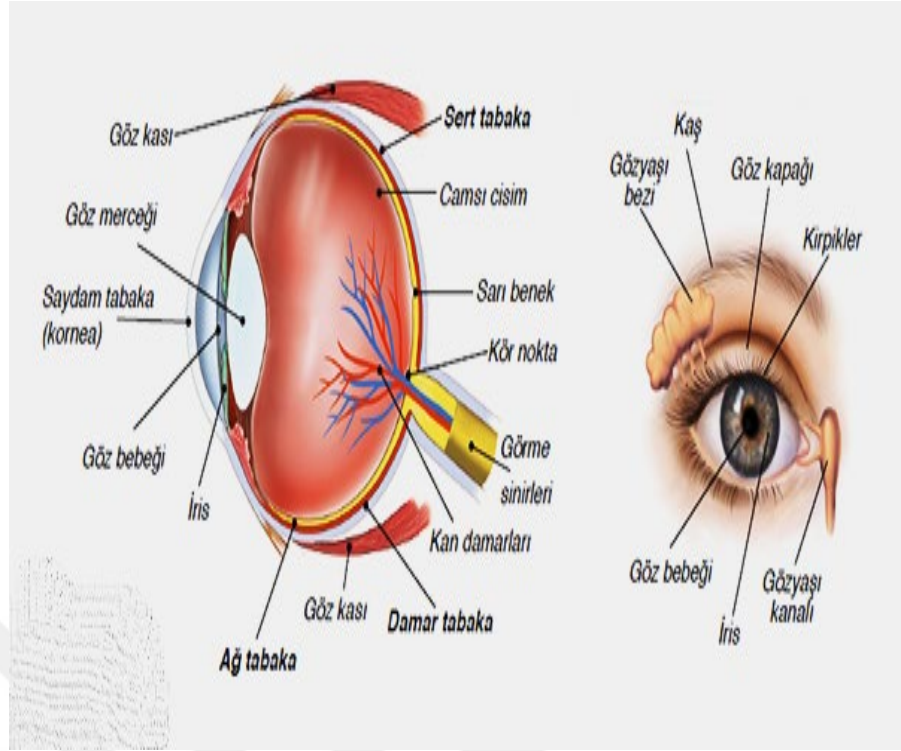


Şekil 3.11 Beyin Sapı

Gözler: Kafatasında orbita adı verilen göz çukurunda bulunan, küre şeklindeki, görme işlemini tetikleyen organdır. Gelen ışığı arka kısmına yansıtır, bu yansıtılanları görme sinirlerine yollamakla görevlidir. (Düzey Göz Merkezi, 2017).

Altı adet kas ile bağlı olup orbita içinde yer alır; göz kapakları ile korunur. En dışta, beyaz renkli göz akı olarak da bilinen **sklera** ve ardında saydam **kornea** yer alır. Gözün damarsal tabakası (**uvea**) skleranın altında yer alır ve onun altında da ağ tabaka (**retina**) adı verilen ve görmeyi sağlayan kısım yer alır. Görsel uyarılar buradan optik sinirler ile iletilir. Korneanın altında, göze rengini veren iris bulunurken, ışık miktarına göre genişliği değişen gözbebeği (**pupilla**) da irisin ortasında yer alır (Düzey Göz Merkezi, 2017).

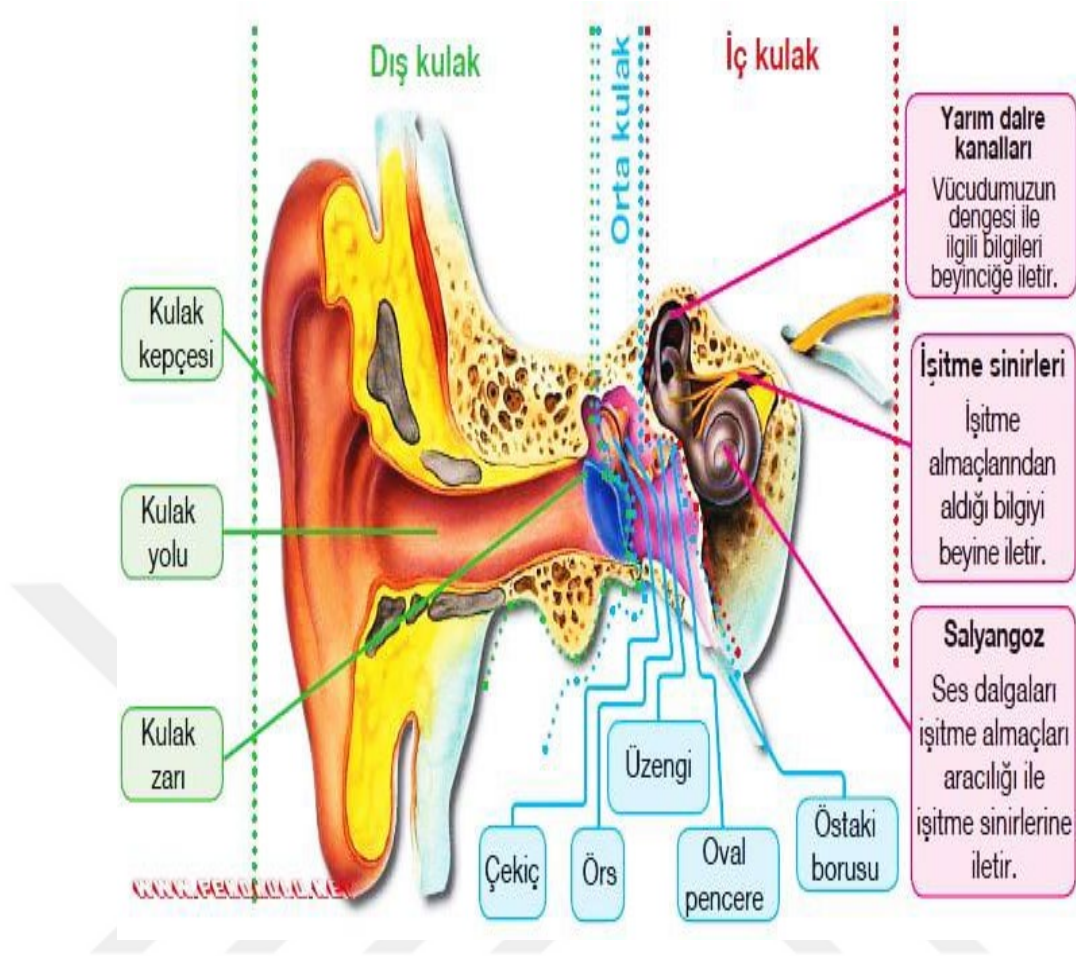
Lensler: Göz bebeğinin arkasında yer alan; parlak, konveks ve esnek yapıdaki lenslerde sinir ve damar bulunmaz. Yapısındaki düz kas lifleri gevşeyip kasılarak, lensin kalınlığını değiştirip, ışık kırılımını sağlar (Düzey Göz Merkezi, 2017).



Şekil 3.12 Gözün Yapısı (Düzey Göz Merkezi, 2017).

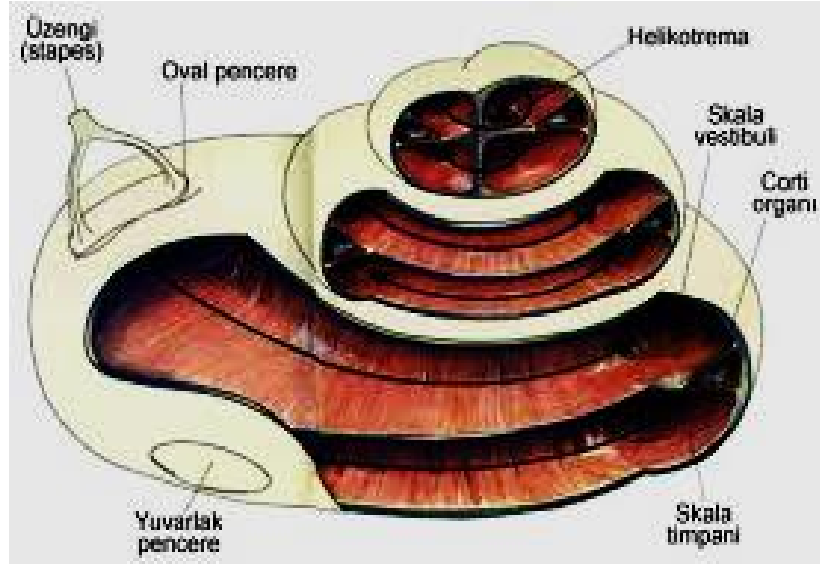
İç kulak: Temporal kemik içerisinde yer alan, içerisinde vücudun dengesi ve işitmede görevli duyu hücrelerini barındıran kısımdır. Yapısı ve işlevleri açısından; zar labirent (labyrinthus membranaceus) ve kemik labirent (labyrinthus osseus) olarak iki bölümdür (Bingöl, 2015).

Zar labirentler, kemik labirentler tarafından sınırlanır. Sert yapıdaki kemik labirentlerin arkasında canales semi circulares, ortasında vestibulum, önünde ise cochlea bulunur. Zar labirentte ise işitme ve denge duyusunun algılandığı iki bölüm bulunur. Denge ile ilgili bölüm **Vestibüler Labirent**, işitme ile ilgili bölüm ise **Koklear Labirent**'tir (Bingöl, 2015).



Şekil 3.93 Kulak Anatomisi

Koklea (cochlea): Oval pencere ile orta kulaktan ayrılan, salyangoz kabuğu şeklinde; taşıdığı işitme reseptörleri ve silyalı hücrelerin oluşturduğu korti (corti) organları ile işitmede çok önemli göreve sahip duyu organıdır (Bingöl, 2015).



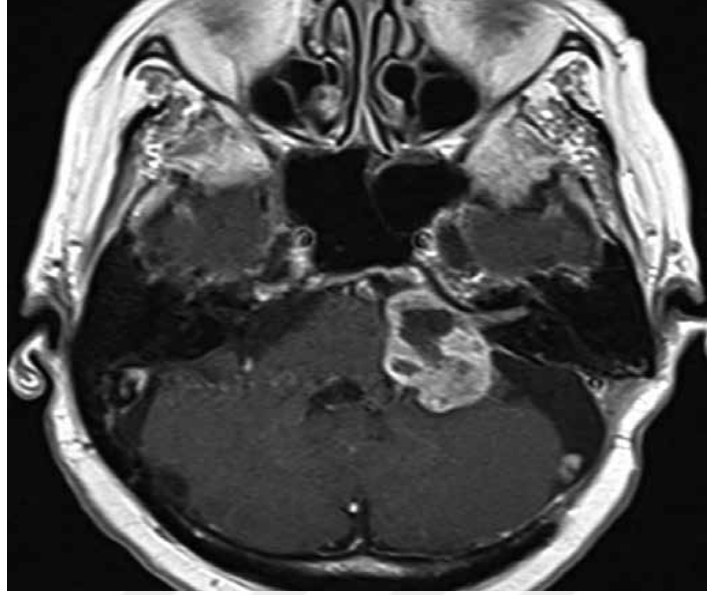
Şekil 3.14 Koklea

3.6 Beyin Tümörleri

3.6.1 Akustik nörinom

Schwann hücrelerinden kaynaklı akustik nörinomların bir diğer adı da vestibüler schwannomdur. Erişkinlerde kafa içi tümörlerin % 8-10'unu oluşturan schwannomlardır ve % 60-70'lik oranla en sık görüleni akustik nörinomlardır. Çoğunlukla iyi huylu tümörler olup, klinik olarak yavaş ilerlerler. (Sakar ve Ziyal, 2017) .

Akustik nörinomların epidemiyolojisine bakıldığında yavaş büyüdükleri ve maligniteye dönüşme oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Yıllık en fazla 10 mm büyürler. Sabit kalıp ya da küçüldükleri vakalar da mevcuttur sabit kalıp ya da küçüldükleri vakalar da mevcuttur (Sakar ve Ziyal, 2017).

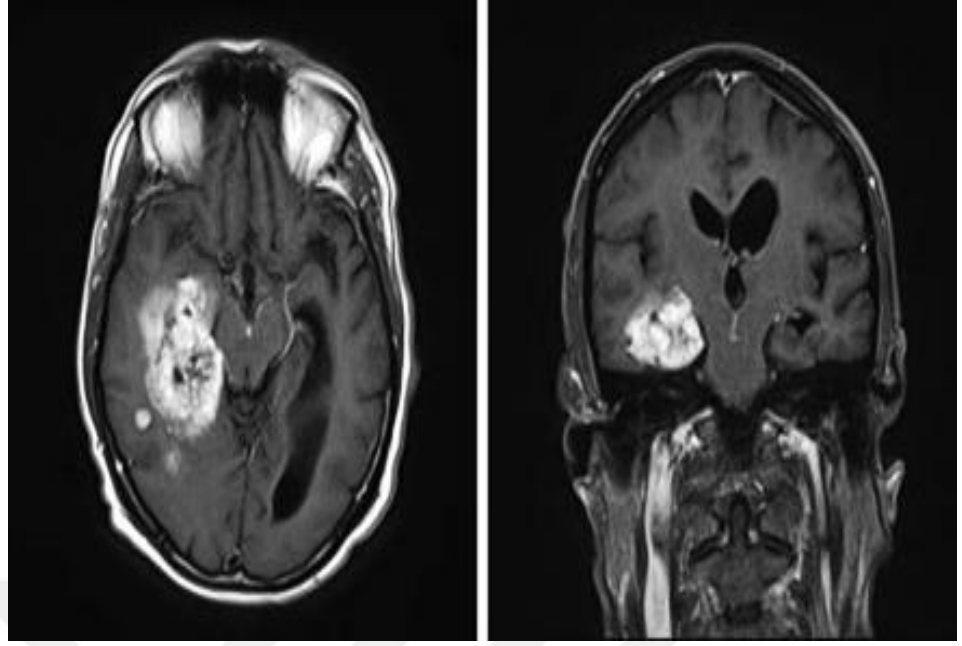


Şekil 3.105 İnternal akustik kanala çan veya koni şeklinde uzanan akustik nörinom tümörü

Tümör boyutuna veya büyüyüp küçülme hızına bağlı olarak, genelde işitme kaybı, dengesizlik veya kulakta çınlama şikayetlerine sebep olurlar. Çoğunlukla küçük boyutlularda belirti olmazken, başka sebeple yapılan radyolojik görüntülemelerde ortaya çıkarlar. Çok büyük olanlar ise özellikle trigeminal sinirlere ve kafa içine bası yaparak baş ve yüz ağrılarına sebep olurlar, kornea refleksinde ve dolayısıyla görmede azalmaya yol açarlar (Sakar ve Ziyal, 2017).

3.6.2 Glioblastoma multiforme (GBM)

Glioblastoma multiforme (GBM) bilinen en hızlı seyirli ve ölümcül, en sık rastlanılan beyin tümörlerdendir. İntrakranyal birincil (primer) tümörlerin yaklaşık olarak 1/3'ü GBM'lerdir. Medyan sağkalım genellikle tanı sonrası bir yıldan azdır ve genelde hastaların çoğu iki yıl içinde vefat eder. Bu oran %5-10'luk orandadır. GBM'de tedavi yöntemleri uzun yıllar farklılık göstermemiştir. Hastaların yaşam süresini ve kalitesini çok olumsuz etkilerler. Sıklıkla cerrahi ardından adjuvan radyoterapi (RT), bazı olgularda kemoterapi (KT) şeklindedir. Yaşa bağlı olarak genellikle gençlerde 2 yıl; kötü sürece sahip yaşlı hastalarda maksimum 9 ay sağkalım görülmektedir. KT sonrası RT ile bu süre birkaç ay uzayabilmektedir (Yılmaz, 2012).



Şekil 3.16 MR Aksiyel ve koronal görüntülerinde GBM (Yılmaz, 2012)

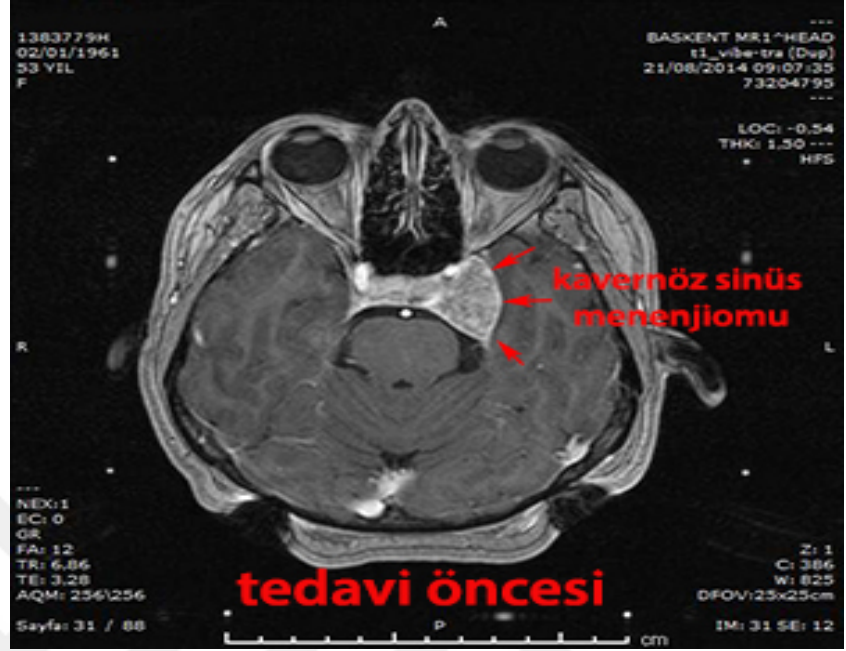
3.6.3 Menenjiyomlar

Menenjiyomalar orta-ileri yaş ve kadın nüfusta daha fazla görülen, çoğu benign olan ekstra aksiyal lezyonlardır. Menenjiyomaların çoğu benign iken, atipikler %15 ve malign menenjiyomlar ise %2'lik orandadır (Turan ve Yılmaz 2018). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ye göre santral sinir sistemi (SSS) tümörleri malignite olarak kabul edilen 6 tür olgu vardır. Beyin invazyonu, hiper selülarite, nekroz, mitoz ve yapısal bozulmaları ile hücresel pleomorfizmdir.

Mahmood ve ark. göre DSÖ'nün SSS sınıflandırmalarına ait malign menenjiyomlardaki malignite parametreleri, bulgunun şiddetine göre 0-3 arasında belirlenmiştir. Verilen toplam değer 0-4 olursa menenjiyom benign, 5-11 arası olursa atipik ve 11' den fazla ise malign olarak nitelendirilmiştir. McLean ve ark. göreyse de nekrozun makro veya mikro olması önemlidir. Çalışmalarında mikro nekroza atipik menenjiyomlarda % 42, malign menenjiyomlarda % 71 ve benign menenjiyomlarda % 8'lik oranda denk geldiklerini bildirmişlerdir (Altınörs, 2002).

Tedavisinde primer öncelik ameliyat, asemptomatik küçük tümörlü yaşlı hastalarda, zor yerleşimli olanlara radyocerrahi yapılabilir. Nüks etmiş veya

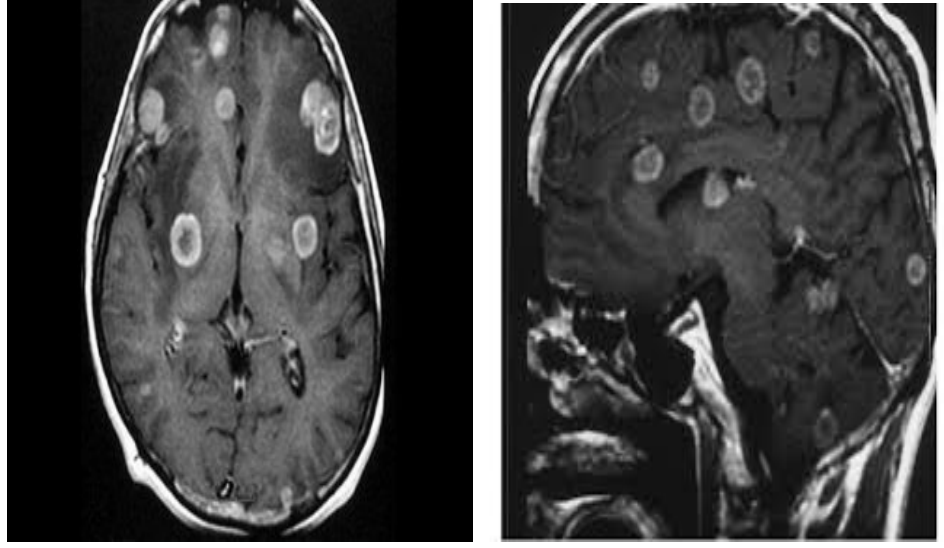
malign hastalarda KT ve hormonterapi; tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (Turan ve Yılmaz 2018).



Şekil 3.17 Kavernöz sinüs menenjiyomu

3.6.4 Beyin metastazları

İntrakranyal tümörlerde beyin metastazları, mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir ve en sık görülen türdür. Kanser hastalarının %10-30'u oranında rastlanır. Hastalık süreçleri kötü ve rahatsız edici olmakla birlikte nörolojik fonksiyon bozukluğu sebebiyle de hastada yaşam kalitesini çok fazla düşürür. Beyin metastazlı hastalarda nörolojik yetersizlikler, baş ağrısı, güçsüzlük, kusma, ve nöbetler görülürken, bunun sebebi intrakranyal basıdaki artıştır. En yaygın beyin metastazına sebep olan primer tümörler; kolon karsinomu ve melanom dışında; meme ve akciğerdir. Palyatif tedavide yaşam kalitesini azaltan semptomlara hızla müdahale etmek lazımdır. Beyin ödemi hızlı biçimde azaltabilmek intravenöz kortikosteroid gerçekleştirilebilir. Beyin metastazlı hastaların tedavisinde cerrahi rezeksiyon, stereotaktik radyocerrahi (SRC) ve tüm beyin radyoterapisi (TBRT) uygulanabilir (Yılmaz ve Nart, 2014).

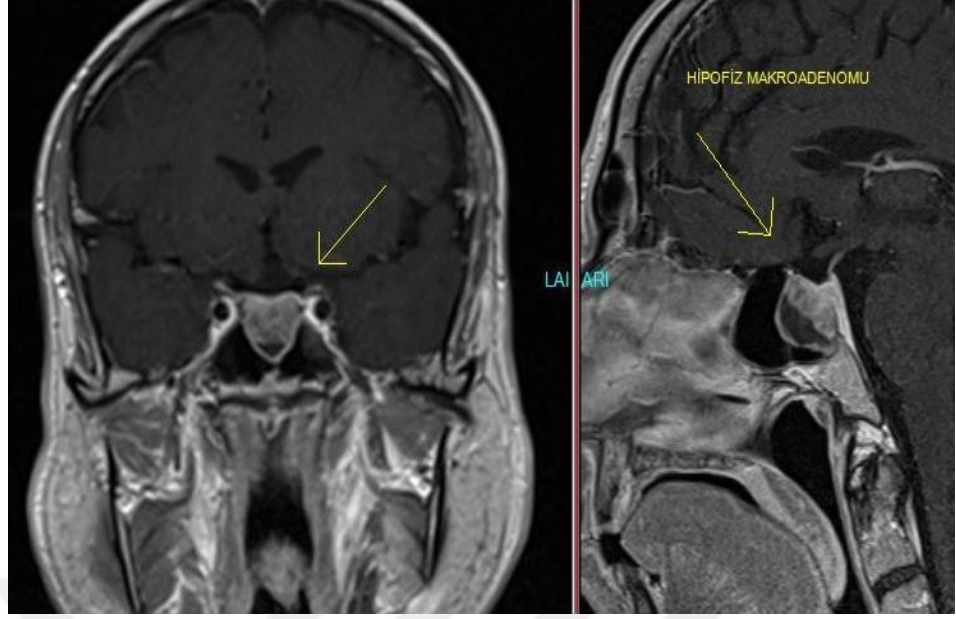


Şekil 3.18 Bir MR görüntüsünde çoklu beyin metastazı

3.6.5 Hipofiz adenomları

Adenohipofizer hücreden köken alan hipofiz adenomları, benign neoplazilerdir. Gerçek kapsül ihtiva etmemeleri sebebiyle metastaz yapmazlar (Berker ve Hazer, 2014).

Tümör fonksiyonuna veya boyutuna göre sınıflandırılırlar. Çapı 1 cm' den az olanlar mikro; çapı 1 cm ve daha büyükler ise makroadenom olarak tanımlanırlar. Makroadenom tanılı hipofiz tümörleri, iyi huylu kabul edilseler bile sinirsel ve intrakranyal bası yoluyla klinik prognozu negatif yönde etkileyebilirler (Berker ve Hazer, 2014).



Şekil 3.19 Hipofiz makroadenomu

3.7 Radyoterapide Kullanılan Görüntüleme Cihazları

3.7.1 Bilgisayarlı tomografi (BT)

Godfrey Hounsfield, ilk olarak 1968’ de tomografi taraması yapmayı planlayarak, bu amacını 1971’ de gerçekleştirmiştir. BT teknolojisi ise ilk defa beyinde denenmiş olup, 1975’ te ise vücudun her yerinde kullanılacak şekilde gelişimini tamamlamıştır. (Tekin, 2018).

Röntgen tarzı iki boyutlu cihazlardaki gibi X-ışın tüplerini kullanan BT’ nin konvansiyonel cihazlardan en büyük farkı herhangi bir vücut bölgesinin kesitsel görüntüsünü elde edebilmek amacıyla bir gantri çevresinde tam bir ark yapacak şekilde dönebilmesidir (Ünal, 2008).

X ışınının kesitsel görüntüsü elde edilmek istenen materyalin içinden geçen kısmı X ışını tüpünün karşısında bulunan dedektörler ile saptanır ve sonrasında görüntüye dönüştürülür (Tekin, 2018).

Kesitsel görüntü elde edebilmek için öncelikle materyalin etrafında 360° dönen x-ışını tüpü, x-ışını demeti gönderir. Gelen ve materyalden çıkan x-ışını demetleri arasındaki şiddet farkı ölçülür ve sonucunda hangi dokunun ışında ne kadarlık bir azalmaya sebep olduğu saptanır. Bütün dijital görüntü cihazlarındaki

gibi BT görüntüleri de piksellerden meydana gelir. Görüntü matriksi olarak adlandırılan bu piksellerin sayısı görüntünün iki kenarındaki piksel sayısının çarpımı olarak tanımlanır ve bu genelde 512×512 değerindedir. BT’de görüntüler piksel ile ifade edilse de BT 3 boyutlu olduğu için bu iki boyutlu piksellere üçüncü bir boyut olarak kalınlık değeri de eklenmekte ve bu sayede görüntü üç boyutlu hale gelmektedir. Üst üste bindirilen 2 boyutlu dikdörtgen bu kesitlerin kalınlıkla beraber üç boyutlu prizma halindeki bu ifadesine hacim elemanı **voksel** denir (Medikal Fizik, 2017).

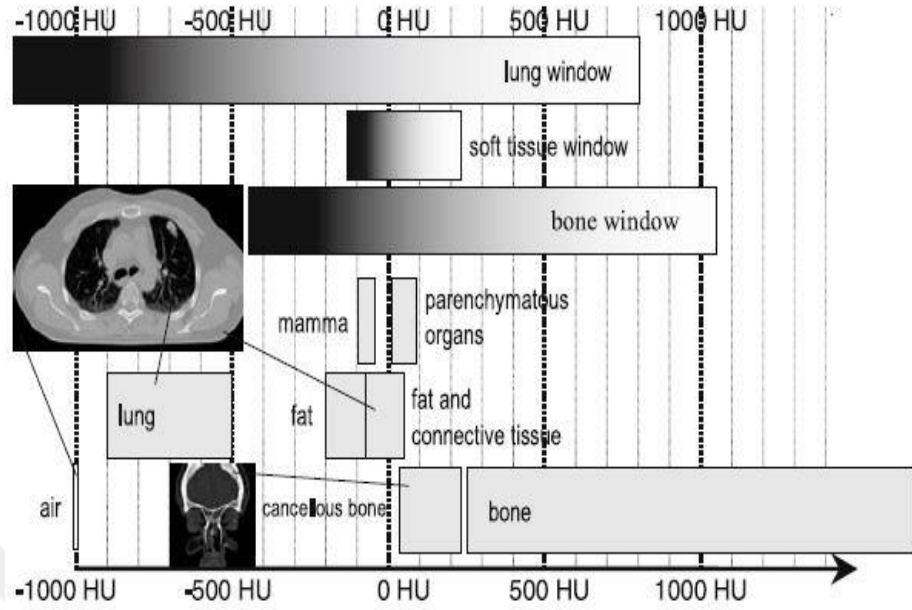
Dedektörler tarafından saptanan ve dijital hale getirilen bu değerler, bilgisayarlarca her vokselin X-ışınlarını azaltma değerlerine dönüştürülürken, suya ait X-ışınının azaltma değerini 0 olarak benimseyen bu sistemde, değerlemeler iki ucu -1000 ile $+3,095$ arasında olan cetvel yardımıyla gerçekleştirilir. Bu cetvele, yöntemin sahibi olan Hounsfield’den yola çıkılarak Hounsfield Cetveli ve sayılara da BT Ünitesi veya Hounsfield Ünitesi (HÜ) adı verilir (Medikal Fizik, 2017).

BT bilgisayarları bu cetvele uygun şekilde tüm voksellere bir sayı verirken, bu sayılara uygun olan yoğunluklardaki maddeler de aynı şekilde kodlanır. Bu sayılar, yoğunluğu sudan yüksek olan dokularda artı, düşük olanlarda ise eksi değerlerdedir. Son olarak sisteme ait bilgisayarlar, sayısal değerleri belirlenmiş vokselleri, bu sayılara göre karşılık gelen beyaz, siyah veya gri tonlarla boyar. Bunun için eksi ucu siyah, artı ucu beyaz olan gri bir cetvelden (gri skala) yararlanır.

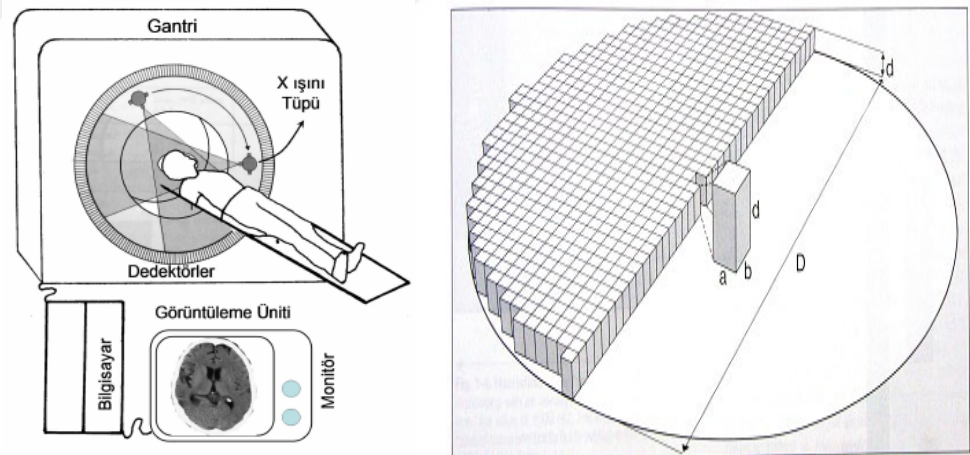
Hounsfield birimleri, objeyi geçen x ışınının ölçülen zayıflama (atenuasyon) katsayılarının doğrusal bir dönüşümünden elde edilir. Hava eşdeğeri ortamların HU değeri -1000 veya biraz daha büyük değer alırken kemik yapıları HU değeri $+1000$ civarında değer almaktadır.

$$\text{Hounsfield Unit (HU): } HU(x,y,z) = 1000 \times \left[\left(\mu_{doku}(x,y,z) - \mu_{su} \right) / \mu_{su} \right]$$

Burada x,y,z bir vokselin koordinatıdır ve μ lineer atenuasyon katsayısıdır. HU sayısı, gri skalaya dönüştürülerek görüntü meydana gelmektedir. HU, atenuasyon katsayısıyla ilişkili olduğu için, elektron yoğunluğu hesaplanabilir. Elektron yoğunluğu birim hacim başına düşen elektron sayısı olarak tanımlanmaktadır (Durmuş ve Taş, 2018).



Şekil 3.11 Hounsfield unit skalası



Şekil 3.21 a) BT çalışma şeması ve b) Piksel ve Vokseller (Medikal Fizik, 2017)

Şekil 3.21 b’de Piksel ve vokseller görülmektedir. Piksel 2 boyutlu olup (axb), voksel 3 boyutlu ($axbxd$) dikdörtgenler prizması şeklindedir.

3.7.2 Manyetik rezonans (MR)

Manyetik rezonans (MR) sisteminin temeli manyetizmaya dayalı olmakla beraber, manyetik alan altında materyale ait atomlar, manyetik alan yönüne

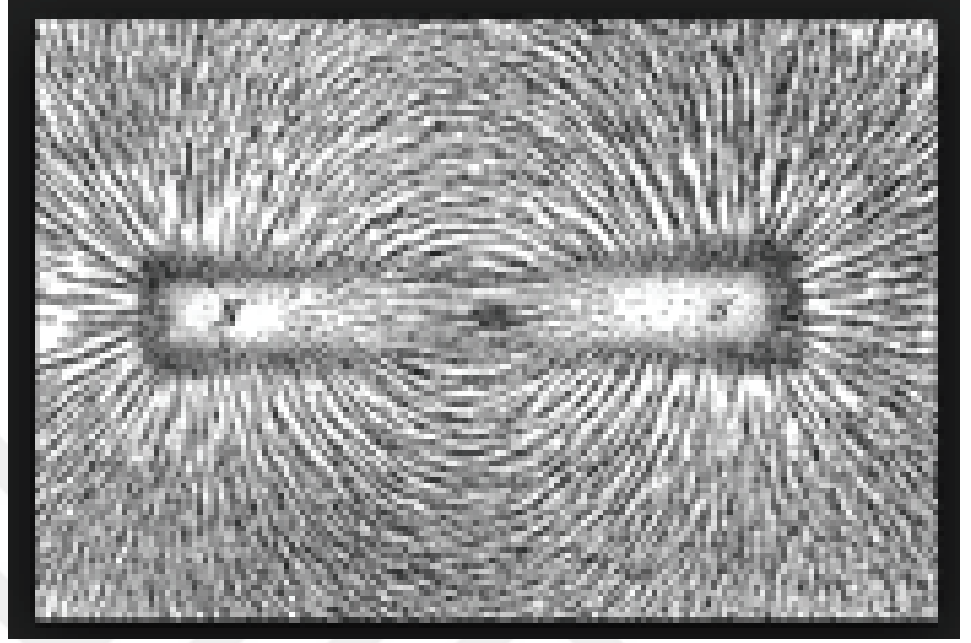
yönelir ve belirli bir frekans ile salınım gerçekleştirirler. Radyo dalgalarına maruz bırakılan materyale ait bu atomlar belli bir frekans dahilinde aldıkları radyo dalgalarını geri yansıtırlar. Manyetik rezonans MR cihazı yansıyan bu dalgaları alarak, görüntüyü meydana getirir. İnsan hücresindeki atom çekirdeklerinin titreşim ve salınım yapmasını sağlayacak alanlar yaratacak kadar güçlü olan cihaza ait bu mıknatıslar ile MR’da görüntü elde etmenin temeli oluşturulmuş olur. Tesla birimiyle ifade edilen mıknatısların bu gücü arttıkça görüntü kalitesi de artmaktadır. MR cihazında bilgisayar yardımıyla hareketli ya da hareketsiz 3 boyutlu görüntüler oluşturulur. MR cihazının yumuşak dokularda maksimum kontrast yaratma ve görüntüleme yeteneğinden ötürü etkili olduğu kullanım alanı, insan vücudundaki yumuşak dokulardır. MR ile yumuşak dokulardaki patolojik dokular ve lezyonlar rahatlıkla gözlemlenebilir (T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, 2011).

MR dört ana bileşenden oluşur;

1. Süper iletken mıknatıs: Titanyum ve niyobyumdan oluşan bir alaşım sayesinde elde edilen süper iletkenlik ile güçlü manyetik alanlar yaratılabilir.
2. Soğutma sistemi: Mıknatıslar çalışırken oldukça fazla ısındıkları için, ısıyı düşürerek cihazın sağlıklı çalışabilmesi için genelde sıvı helyum kullanılan soğutma sistemleri tercih edilir.
3. Manyetik gradyan sarmalları: Süper iletken mıknatıslar sayesinde meydana gelen manyetik alanlara paralel çalışan bu sistem ile canlı organizmalar farklı düzlemlerde görüntülenebilir.
4. Radyo frekans verici: Hidrojen atomları enerji salarken yakalanır ve bu sayede bu salınımlar kullanılarak görüntü aktarılması gerçekleştirilir.

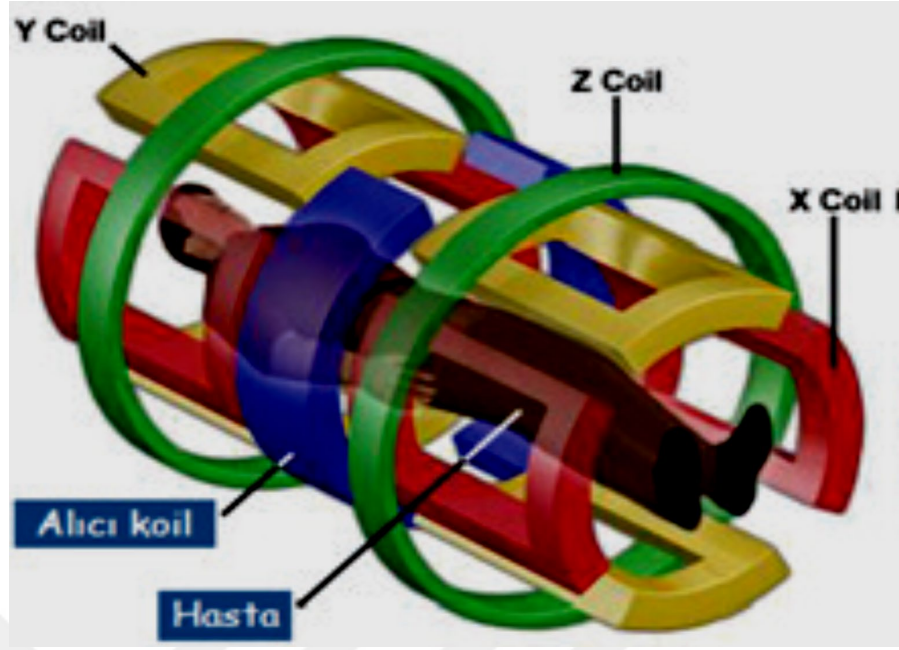
MR cihazları genellikle bel fıtığı ve menisküs, omurilik ve beyin hastalıkları, iskelet ve kas sistemi gibi rahatsızlıklarda kullanılır. Gebeliğin ilk üç ayında organ gelişimi olması sebebiyle ilk trimester gebelerde ve metal protez, göz içinde yabancı cisim veya kalp pili bulunan hastalar dışındaki hastalarda herhangi kanıtlanmış zararı olmayan MR cihazında, farklı eksen görüntüleri aynı anda meydana getirilir. Bu özellik MR’ın diğer tomografi tekniklerine göre üstünlüğüdür. Görüntü oluşturma amacıyla hastaya bir radyoaktif ışın veya

radıofarmasötik uygulamak zorunda kalınmaz. Bu durum hastadaki total radyasyon dozunu azaltan üstün bir özelliktir (Demir, 2017).



Şekil 3.22 Manyetik alan çizgilerinin S ve N kutupları arasındaki gösterimi

MR’da süper iletken magnet oluşturulması, cihazda hastanın içerisinde yattığı tünel şeklindeki kısmı saran ve ana magneti oluşturan koil isimli sargıların azot gazı ile -269°C soğutulmasıyla gerçekleştirilir. Bu güçlü magnetlerde manyetik alan çizgileri sıklaşarak magnete ait S ve N kutupları arasındaki mesafe olan MR tünelinin içinde çizgiler paralel özellik kazanırlar. 1 magnetin gücü 1 cm^2 alan içerisinde 1 Gaus olarak belirlenmiştir. 1Tesla manyetik alan 10,000 Gaus’a eşit olmakla beraber MR’da manyetik alan gücü Tesla ile ifade edilmektedir. Çizgiler manyetik alanın gücü arttıkça sıklaşır. (Demir, 2017).



Şekil 3.23 Gradiyent sargılar

3.8 Radyoterapide Hedef Hacim Tanımları

Tüm radyoterapi tedavi planlamalarında radyasyon onkologları tarafından hedef tanımı yapılması gerekmektedir. Elde edilen BT görüntüleri bazen tek başına bu işlem için yeterli olabilirken; bazen de bu görüntüler PET ve MR görüntüleriyle füzyon yapılarak kullanılabilir. Radyasyon onkoloğu bu görüntüleri kullanarak normal doku ve organlar ile tümörü konturlar. Hedef volümleri çeşitli şekillerde çizebilirler (Akfırat ve Kurtman, 2001).

Gros Tumor Volume (GTV): Anormal büyümüş rejyonel lenf nodları dahil tüm bilinen gros hastalıklar olarak tanımlanmıştır. Bu tarif nedeniyle potansiyel gros hastalık olarak kabul edilen her şey için maksimum ölçüleri veren tomografik pencere ve düzey uyarlamaları denilebilir.

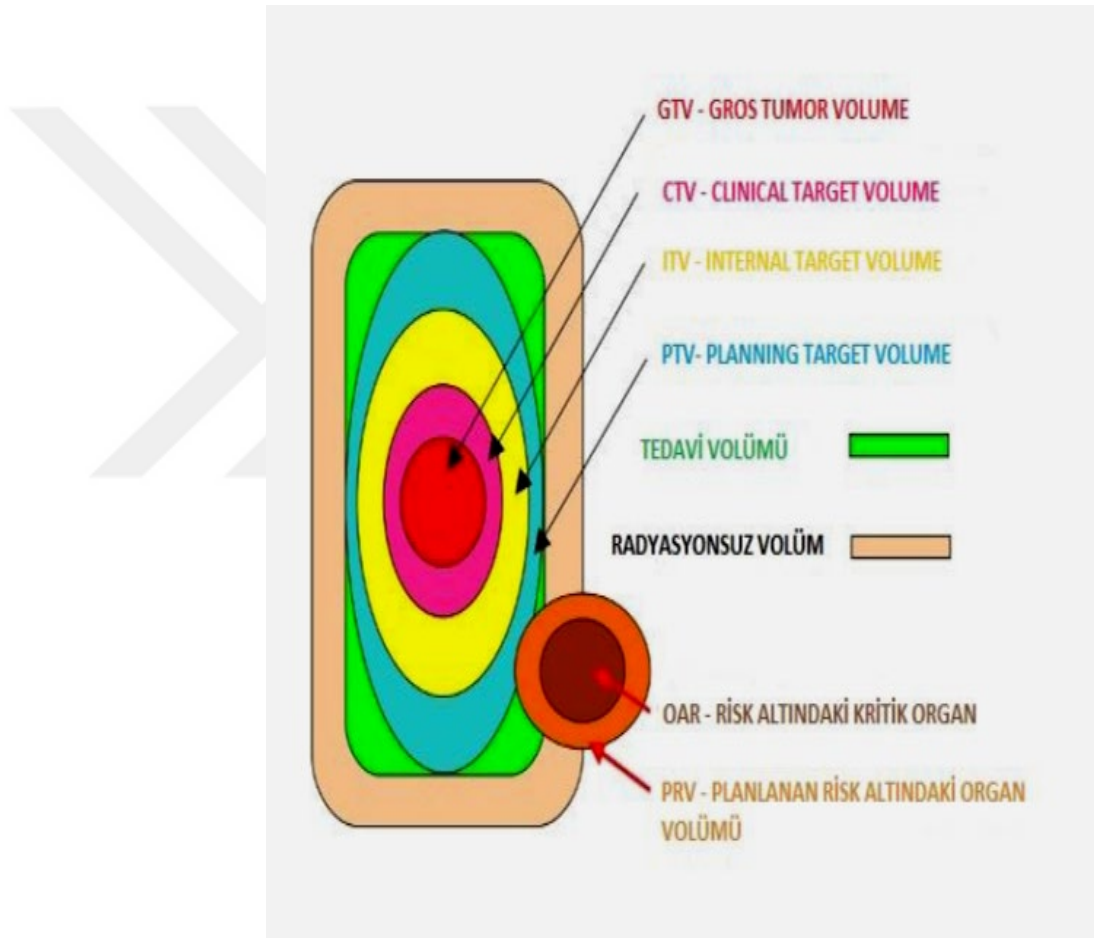
Clinical Target Volume (CTV): GTV + Potansiyel mikroskobik hastalık yayılım bölgelerini içerir.

Internal Target Volume (ITV): Harekete bağlı değişimleri içerecek şekilde CTV' nin belli bir içsel marj (IM-Internal Margin) ile genişletilmesidir.

Planning Target Volume (PTV): Tedavi sırasındaki nefes alma gibi anatomik hareket varyasyonlarını içerecek şekilde ITV' nin kurulum marjının SM (Setup Margin) ile genişletilmesiyle oluşur (Şekil 3.24 ve 3.25) (Pak, 2001).

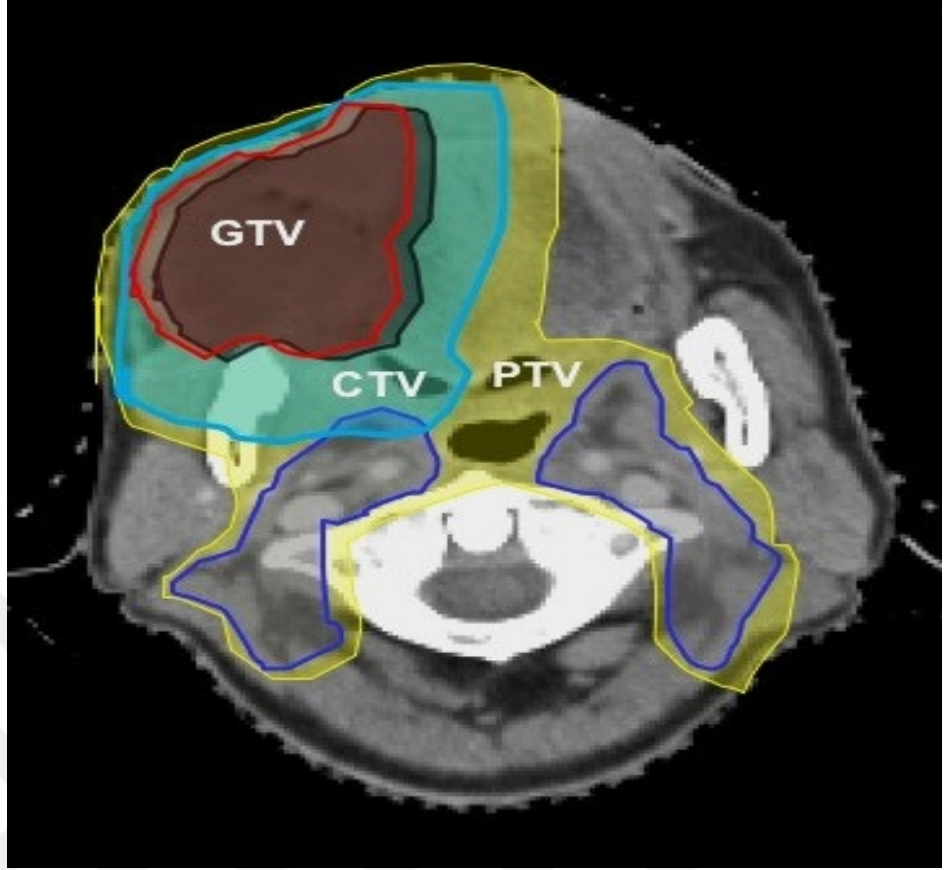
Riskli Organlar (OAR-Organ at Risk): Radyasyon duyarlılığından ötürü planlanan tedavi alanı içerisinde yer almasından ötürü, tedavi planında doz değişikliğine sebep olabilecek kritik ve hayati doku ve organlardır.

PRV (Planning organ at Risk Volume): Riskli olarak kabul edilen kritik organlar hem kendi yapıları gereği hem de hastanın hareketi sebebiyle hareket edebilirler. Bu sebeple oluşabilecek beklenmedik yüksek dozları engellemek amacıyla PTV içerisindeki kritik organ volümünü kontrollemek gerekir. (Akman, 2010).



Şekil 3.24 Radyoterapide Hedef Volümler

(<http://oncoradiothparc.fr/plateau-technique/technologies/>)



Şekil 3.25 BT Görüntüsünde hedef hacimler

3.9 Radyoterapide Plan Değerlendirilmesi

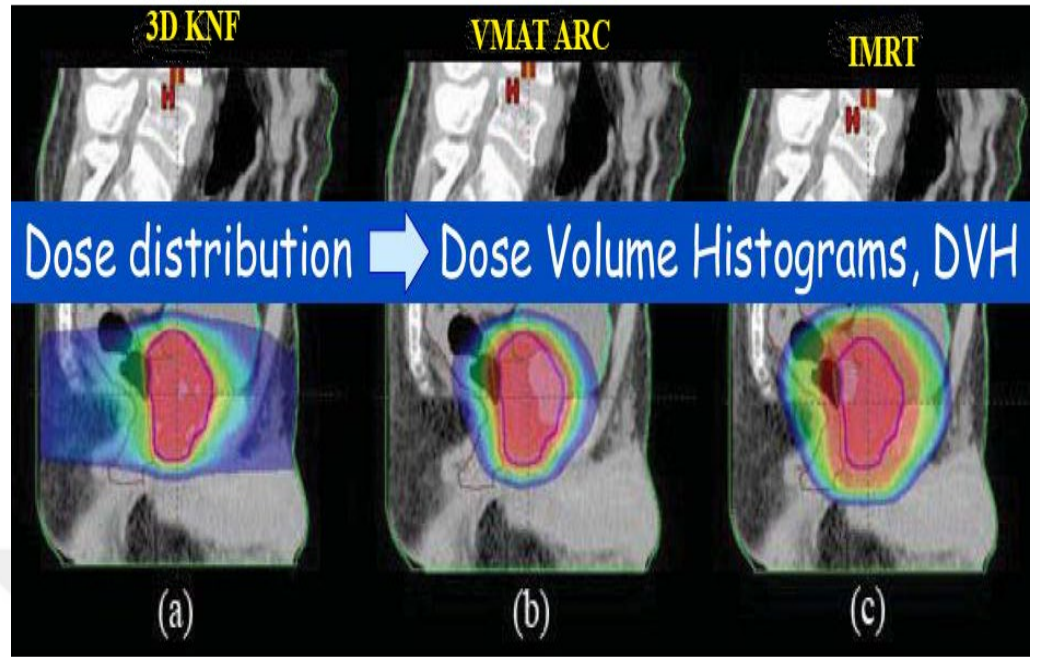
Radyoterapi, iyonize radyasyonlar kullanılmak suretiyle benign veya malign tümörler ile AVM gibi damarsal bozuklukların tedavisinde, yüksek doz verilen tümörlü hücreleri tamamen ortadan kaldırmak veya tümör boyutunu küçültmek amaçlanarak palyatif veya küratif yapılan bir tedavi şeklidir. Bu tedavideki en önemli amaç hedefe istenen en yüksek dozu verirken, etraftaki sağlıklı ve kritik öneme sahip dokuları korumaktır.

Bir radyasyon onkolojisi kliniğinde kanser tedavisini gerçekleştirmek için bazen IMRT, VMAT Arc, 3D Konformal veya SBRT gibi farklı tedavi tekniklerinden 2 veya daha fazlası aynı hastaya kullanılacakmış gibi oluşturulabilir. Bu sebeple hasta için en uygun tekniğe karar verebilmek amacıyla hedefe verilen dozun sarımı, izodozların dağılımı ve kritik organlar gibi değerlerin yanında bazı farklı parametrelere de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sayede teknikler arası daha nicel değerlendirme karşılaştırmalar yapılabilir. Homojenite İndeksi

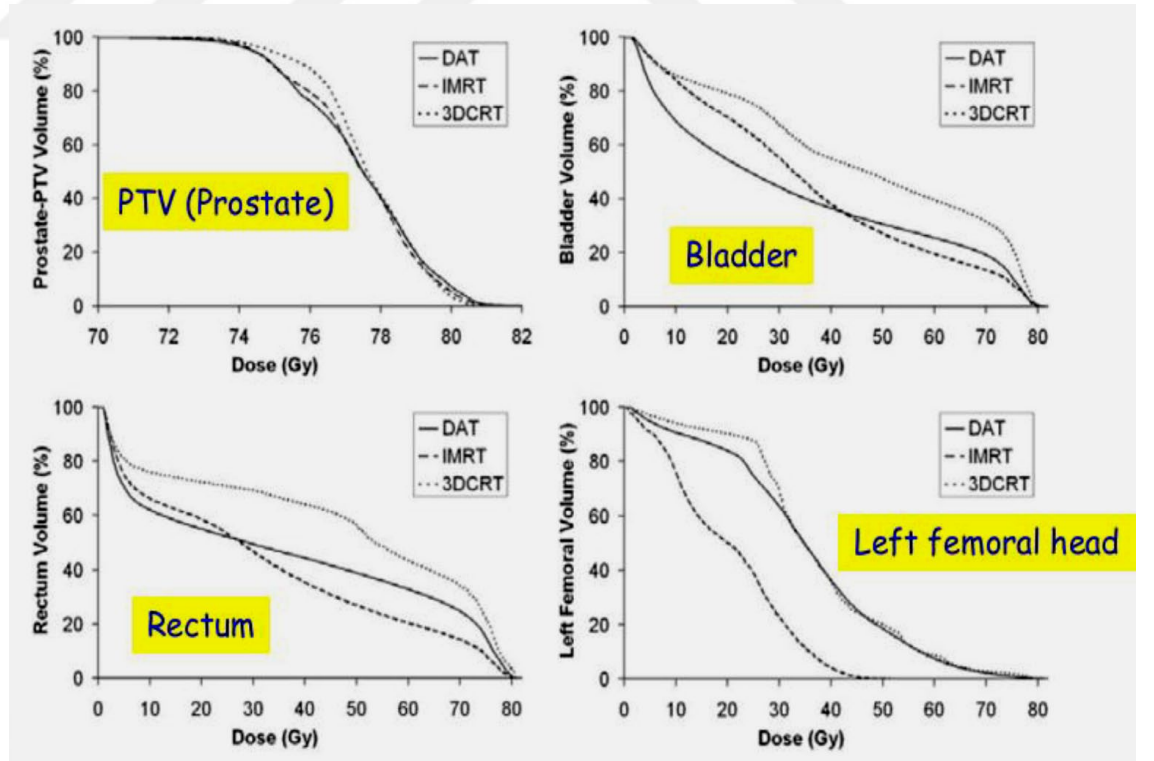
(HI), Konformite İndeksi (CI), Doz-Volüm Histogramları (DVH) gibi parametreler bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır.

Doz-Hacim Histogramları (DHH): Doz Volüm Histogramları (DHH), her hasta için yapılan her bir farklı planda o hastaya özel olarak algoritmalar tarafından oluşturularak kullanıcıya sunulur. Bu histogramlar kritik her noktaya ait dozların karşılaştırılmasını kolaylaştırır. Üç boyutlu olarak BT kesitleri üzerinde gerçekleştirilen plan çalışması sonucunda algoritma tarafından hesaplanan tüm doz bilgilerini ilgili tüm organ ve dokular ile hedef yapıların her biri için bir eğri olacak biçimde grafiksel olarak gösterir. ‘Diferansiyel’ ve ‘Kümülatif’ olmak üzere iki tipte olan bu histogramlardan planlama içerisinde sıklıkla kullanılanları spesifik doz almış anatomik yapının hacmini gösteren kümülatif tipte olup; DHH dendiğinde Kümülatif DHH anlaşılır (Cantürk, 2017).

Şekil 3.26’da bir prostat kanserli hastaya yapılmış 3 farklı planlama tekniğine ait planlama doz dağılım görüntüleri örnek olarak verilmiştir. Bu dağılımlar ile şekil 3.27’deki kritik organlara ait DHH örnekleri ele alınarak o hastaya en uygun planlama tekniği seçilebilir. Tez çalışmamızın temeli de bu karşılaştırmalara dayanmaktadır.



Şekil 3.26 Doz dağılımları (Dirican,2015)



Şekil 3.27 Kritik organlara göre doz volüm histogramları (Dirican,2015)

Konformite İndeksi (CI): ICRU 62 doz protokolünün önermiş olduğu Konformite İndeks (CI) tanımı; “*tedavi edilen hacmin, planlanan hedef hacime oranı*” olarak ifade edilirken, hedeflenen hacimlere ait dozları (PTV, GTV, CTV) değerlendirmede kullanılır.

$CI = TV / PTV$ olarak tanımlanmıştır.

Van Riet ve arkadaşlarına göreyse de;

TV_{RI} : Hedef hacmi saran referans izodoz

TV : Hedef hacim

V_{RI} : Referans izodozun hacmi olmak üzere;

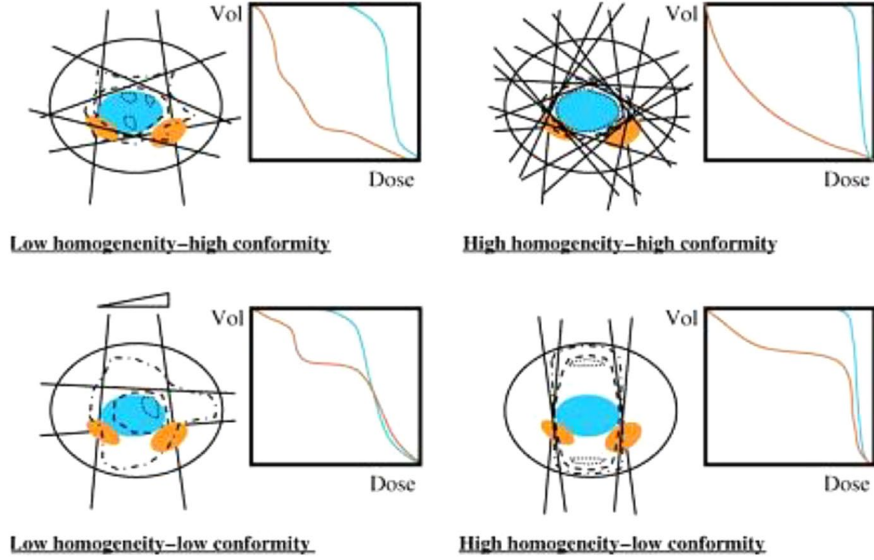
$$CI = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}} \text{ olarak verilmiştir (Cantürk, 2017).}$$

Konformite indeks değeri özellikle SBRT tedavilerinde çok sıklıkla incelenen bir değerdir. 1’ e yakın olmasına özen gösterilmelidir. 1’den uzaklaştıkça ve konformite indeks değeri arttıkça referans izodozun hedeflenen hacim çevresindeki sağlam dokulara verdiği doz da artar.

Homojenite İndeksi (HI): ICRU (International Committee on Radiological Units and Measurements/Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi) protokolü ve RTOG protokolleri tarafından CI’ e ilave şekilde önerilen homojenlik indeksi; kullanıcılara algoritma tarafından hesaplanarak plan sonunda sunulan ve “*belirlenen PTV hacmi için verilen dozun hacim içerisinde ne kadar homojen, eşit oranlarla dağıldığının göstergesi*” şeklinde ifade edilen bir tanımdır. Tıpkı CI gibi tedavi kalitesini ölçmek kullanılır. CI ve HI birlikte değerlendirilmelidir (Cantürk, 2017). HI 1’e yaklaştıkça homojenlik artar. Cyberknife cihazında yapılan SBRT planlamalarında homojenlikten heterojenliğe gidiş eğilimi daha fazladır. Kritik organlara çok yakın lezyonların ısınladığı Cyberknife planlarında lezyon içi heterojenlik arttırılarak çevre dokulara giden referans doz değeri çok yakın mesafelerde bile çok rahat düşürülebilir.

Medikal fizik uzmanları ile radyasyon onkologları, birlikte oluşturulan planları karşılaştırıp, değerlendirirlerken radyolojik, klinik, geometrik, biyolojik

ve de dozimetrik parametreleri aynı anda düşünmek zorunda oldukları için; bu değerlendirmeleri kolaylaştırabilmek için nicel değerler olan CI ve HI değerlerini objektif değerler olarak kullanırlar. En iyi planı bulabilmek için HI ile birlikte diğer parametreler de ele alınıp incelenir (Cantürk, 2017).

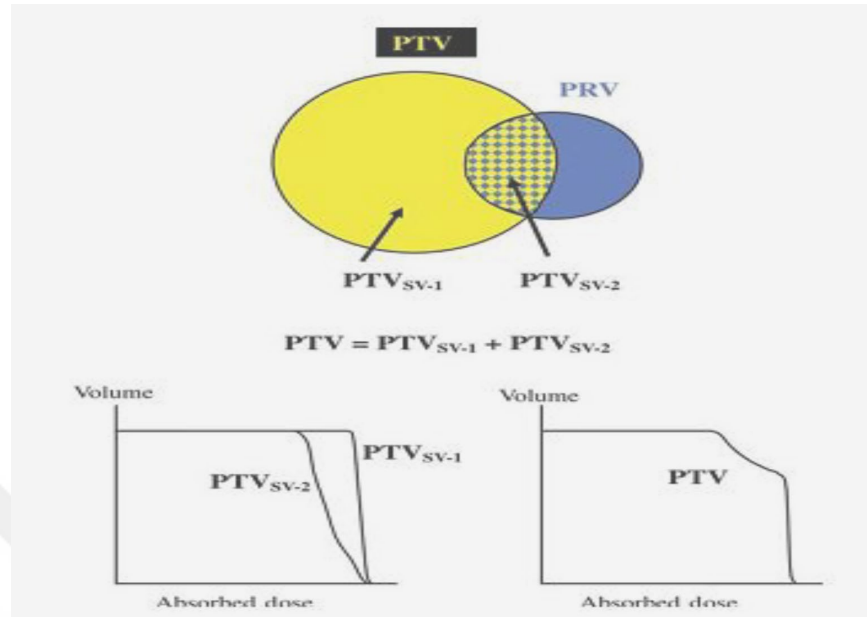


Şekil 3.28 CI ve HI durumuna göre radyasyon ışın demetlerinin dağılımları (Dirican,2015)

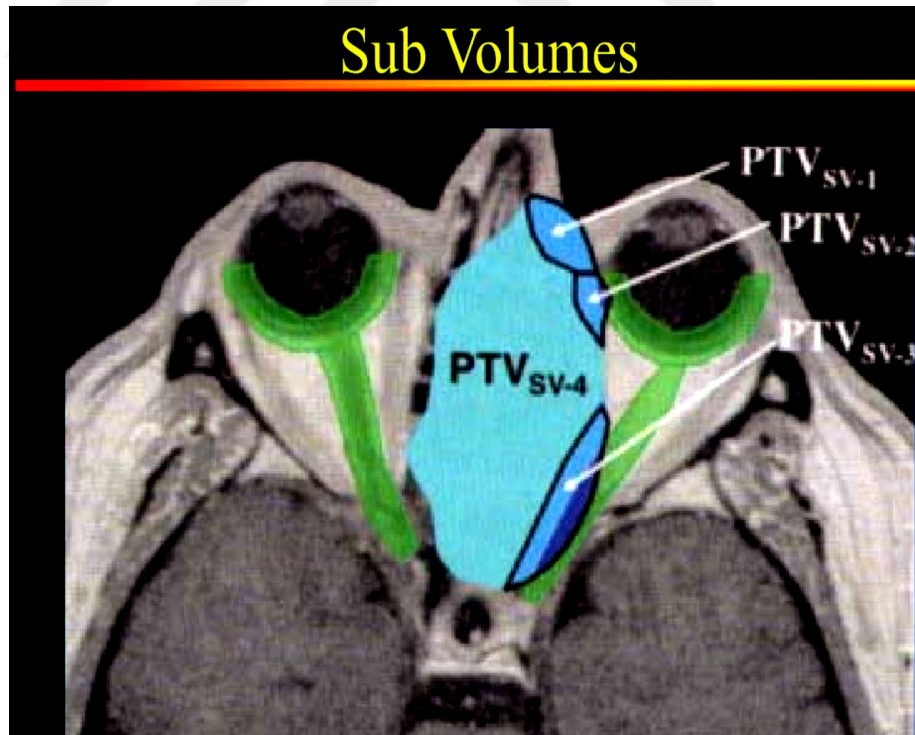
Şekil 3.28’de planlamada hedefi referans dozuyla sarabilmek için yollanan ışın demetlerinin geliş açıları ve adetleriyle HI ve CI değerlerinin değişimi görülmektedir. Çok farklı açılarda küçük açı değerleri farklılıklarıyla fazla miktarda ışın demeti kullanılarak oluşturulan planlarda HI ve CI değerlerinin ideale yakın olması durumu tez çalışmamızda da sıklıkla karşımıza çıkacak bir durum olacaktır.

2010 yılında yayımlanan ICRU 83 protokolüne göre radyoterapide planlama esnasında alt hacimler de yaratılabileceği tanımlanmıştır. Bu tanıma göre kritik organ veya doku yakınındaki bir lezyonun o kritik organa veya dokuya değen ya da direkt olarak o kritiğin içinde olan bir kısmı olabilir. Bu sebeple de hedefe verilmesi istenen doz kritik organ doz sınırını aştığı için düşürülmek zorunda kalınabilir. Ancak örnek olarak şekil 3.29 ve 3.30’ da gösterildiği gibi oluşturulabilecek yeni alt hacimler sayesinde PTV’nin tamamında değil sadece kritik doku veya organla ilişkisi olan alt hacimlerde doz düşürülerek, PTV’nin geri kalanına istenen doz verilebilir. Bu durumla özellikle yüksek dozlara çıkılan

SBRT planlarında karşılaşılabılır. Bu tarz planlarda CI ve HI değerleri önemini kaybeder ve referans dozun plan üzerinde gözle takibi daha önemli hale gelir.



Şekil 3.29 PTV'ye ait alt hacimler (Dirican,2015)



Şekil 3.30 BT görüntüsü üzerinde alt hacimler (Dirican,2015)

DICOM

Medikal görüntülerin sayısal olarak arşivlenememesi hastanelerde kullanımı oldukça önemli ve iş kolaylaştıran; aynı zamanda teşhis ve tedavi süreçlerini hızlandıran **hasta bilgi sistemlerinin** en mühim eksikliği durumundaydı. Sonraları bu eksiklik giderilmiş olsa da arşivlenen bu görüntülerin paylaşımı büyük problemli. İşte bu problemin giderilmesi amacıyla DICOM dosya yapıları oluşturulmuştur. Bu vasıta ile hasta görüntülerinin paylaşımının da yolu açılmıştır (Ulaş, 2007).

Veritabanlarını andıran DICOM dosya yapısında, dosya içerisine hem binary hem görüntü verisi eklenebilmekte hem de hastaya ait metin verisi yazılabilmektedir.

DICOM en temel ifadeyle M. Ulaş ve A. Boyacı'nın 2007'deki çalışmasında şu şekilde ifade edilmiştir; *"DICOM; medikal görüntüler için geliştirilmiş standart dosya formatıdır. Ancak bilinen dosya formatları ile bire bir benzerlik taşımaz. Örneğin JPEG resim formatı; JPEG dosyasında sadece resim bilgisi ve birkaç tanımlayıcı bilgi bulunmaktadır. Ancak DICOM dosyaları bu kadar yalın değildir. DICOM dosyaları içerisinde hem görüntülerle birlikte bazı tanımlayıcı (META) bilgiler de yer alır. Bu bilgiler dosyayı oluşturan uygulama, ilgili sürümler, karakter seti gibi temel biçim tanımlayıcılarıdır. Ayrıca istenildiği takdirde DICOM dosyaları, hasta bilgileri ve ilgili görüntü ile alakalı detay bilgiler (yazılar) içerebilir"*.

3.10 Radyoterapide Türleri

3.10.1 External (Harici) radyoterapi

Eksternal tedavi de denilen harici radyoterapide hastaya tek, paralel yerleşimli iki veya daha fazla alandan ışın verilerek tedavi gerçekleştirilebilir. Bunun yanında stereotaksi, ark veya daha farklı 3 boyutlu planlamalardan da faydalanılabilmektedir (İpek, 2012). Harici yolla verilen radyasyonun giriş kapısı (portal) genellikle vücut yüzeyleridir. Bu uygulamada radyasyon bazı durumlarda ve elektron tedavisi uygulamasında tek yönden, tek alandan da verilebilir. (Pak, 2001).

3.10.2 İnternal (Dahili) radyoterapi

Harici radyoterapide radyasyon kaynağı ile hasta arasında belli bir mesafe vardır. Makroskopik tümör alanı, mikro düzeyde yayılım olabilecek komşu dokular ve subklinik hastalığın olduğu alanlar emniyet marjıyla tedavi alanına alınır. Amaç homojen bir doz dağılımı sağlanmasıdır. Doz kısıtlayıcı faktör çevredeki normal doku ve organlardır. Dahili radyoterapi (brakiterapi) ise radyasyon kaynağının hedef alanı içine veya yakınına yerleştirilmesi esasına dayanır. İlk kez 1901 yılında Dr. Donloj bir miktar radyumu yüzeysel aplikatörlere yerleştirerek deri lezyonlarının tedavisinde uygulamıştır. Bu metodun avantajı, komşu dokularda tolerans dozunun üzerine çıkmadan primer tümör bölgesine çok yüksek dozda radyoterapi uygulanabilmesidir. Radyoaktif kaynağın çevresinde doz oranları çok yüksek olmasına rağmen birkaç santimetrede doz hızla düştüğünden komşu yapılar korunmuş olur (Çakmak, 1992).

Günümüzde eksternal radyoterapide ICRU 50 ve 62, jinekolojik intrakaviter uygulamalarda da ICRU 38 kullanımı önerilmektedir.

3.11 Radyoterapi Planlama Teknikleri

3.11.1 Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-KNF)

Üç boyutlu konformal radyoterapi tedavisinde (3BKRT), hastanın çekilmiş olan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü üzerine, hedef hacmin iki boyutlu bağımsız kesitler halinde planlanmasıyla oluşturulan tedavi şeklidir. 3BKRT’ de amaç; 3B anatomik bilgi ve doz dağılımları ışığında hedef hacme yeterli olan doz miktarı verilirken normal dokuların minimum doza maruz kalmalarını sağlamaktır. Konformal doz dağılımı kavramı hedef hacme maksimum, normal dokulara minimum dozun dağılmasıdır. Bu yüzden 3B konformal radyoterapi tedavisinde istenilen sonuçların elde edilebilmesi hem biyolojik hem de fiziksel veriler ile bağlantılıdır (Kahn, 2003).

3.11.2 Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT)

3B-Konformal radyoterapi tekniğinin bir üst basamağı olan ve muntazam şekilde standardize edilemeyen doz dağılımına imkan sağlar. Farklı optimizasyon teknikleri kullanılarak doz yoğunlukları ayarlanır. Farklı doz yoğunlukları

sağlayabilme kabiliyeti MLC (multi leaf collimator)'lerden gelmektedir. MLC hareketleriyle oluşturulabilen bölgeler sağlıklı doku ve tümörlü dokuların pozisyonlarına göre ayarlanır. Hedef hacimde homojen doz ve tümöre yakın sağlıklı dokularda ise üst düzey koruma sağlanmasına imkan verir. Kompleks doz hesaplamalarını içeren bu teknik için tedavi planlamalarında daha uzun süreler hesaplama zamanına ihtiyaç duyulur. Kullanılan algoritmalar konformale göre daha komplekstir (İpek, 2012).

3.11.3 Volümetrik modüle ark radyoterapi (VMAT)

VMAT tekniğinde cihaza ait gantri hasta etrafında bir ya da daha fazla ark yapar. Planlamadan gelen veriler dahilinde cihaz dönüşlerini yaparken eş zamanlı olarak MLC 'ler de saniyenin onda biri mertebesinde hareket ederek optimizasyonu sağlar. Bu teknikte sistemin doğru hesap yapabilmesi çok önemli olduğu için algoritmaların kapsamlı olması ve kullanılan bilgisayarların çok karmaşık algoritmalarda hesap yapacak kadar yüksek kapasitede olması gerekir. VMAT tedavisindeki cihazlar IGRT (Görüntü eşliğinde RT) yapabilen cihazlar olup; bu özellikleri sayesinde tümör lokalizasyonu daha doğru tespit edilebilmektedir. VMAT tedavi tekniği; daha kısa tedavi süresi ve daha az monitor unit (MU) ile tedaviye olanak sağlamaktadır (İpek, 2012).

3.11.4 Görüntü rehberliğinde radyoterapi (IGRT)

Gerek tümörler, gerekse de etraflarında onlara komşuluk eden kritik yapılar sabit değildirler. Tedavi süresince meydana gelen tüm hareketler IGRT'ye ihtiyaç duyulmasına sebep olur. Günlük görüntüleme tekniklerinin kullanılması ancak IGRT ile mümkün olabilmektedir. Bu esnada tümörün koordinatlarının, yerleşiminin ve gerçek boyutunun doğru olarak saptanması mümkün olur. IGRT sayesinde tedavi öncesinde tümörün koordinatları doğru belirlenebildiği gibi, tedavi sırasında da bu koordinatlardaki anlık değişimler ve organ hareketleri takip edilerek en doğru tedavi uygulanır. IGRT kullanılmayan durumlarda bu tümör hareketlerinin etkilerini en aza indirebilmek için geniş PTV marjlarına ihtiyaç duyulurken; bu durum da fazladan sağlıklı doku ışınlanmasına sebep olur. IGRT tüm bu problemlerin çözümü olmakla birlikte, tedavi marjlarının da azalmalarını sağlayarak sağlıklı dokuların daha çok korunmasına olanak vermiştir (İpek, 2012).

3.11.5 Stereotaktik vücut radyoterapi ve radyocerrahi (SBRT-SRS)

Stereotaktik radyocerrahi, radyoterapinin bir başka uygulanış yöntemi olmakla beraber özel bir eksternal radyasyon tedavisi çeşididir. *‘‘Kelime olarak "stereotaksi" sözcüğü Yunanca"dır ve üç boyutlu dokunma anlamına gelmektedir’’* (Başer, 2011). Stereotaktik radyocerrahi (SRC), hedef hacme tek seansta görüntü kılavuzluğunda radyasyon verilmesini, komşu yapıların ise minimum düzeyde etkilenmesini ve görüntüler yardımıyla hedef hacmin tam ve doğru olarak belirlenebilmesini sağlar. Radyocerrahi terimi, 1940'lı yıllarda orta-voltajlı X-ışınları parçacık hızlandırıcılarla beyindeki lokusların tedavileri üzerine çalışan Lars Leksell tarafından ilk olarak 1951 yılında kullanılmıştır (Podgorsak, 2005). Eğer tek fraksiyonda uygulanırsa stereotaktik radyocerrahi, birden fazla fraksiyon ile uygulanırsa stereotaktik radyoterapi (SBRT) adını alır. SBRT' de daha düşük fraksiyon dozları birden fazla seansta uygulanır. SBRT ile yüksek doz alan normal doku bölgesinin hacmi azalır ve böylece radyasyon duyarlılığı fazla olan yapılar korunarak radyoterapinin geç dönem etkileri önlenmiş olur (Kahn, 2003).

SRC yöntemi hedef yapıya konvansiyonel uygulamalardan daha az PTV marjlarıyla, 1 - 5 fraksiyon arasında yüksek radyasyon verilerek uygulanır. Stereotaktik radyocerrahide yüksek doz tedavisi ışınlanan normal dokunun hacminin küçük olduğu durumlarda tolere edilebilir. Radyocerrahi tedavi başarısını damarsal anormalliğin tıkanması, sinir yollarının seçilerek harap edilmesi ve tümöral büyümenin durdurulmasıyla sağlar. Fonksiyonel stereotaktik radyocerrahi ağrıyı ortadan kaldırmak, irade dışı titreme veya bayılma sıklığını azaltmak için de kullanılmaktadır (Başer, 2011).

Stereotaktik uygulamalar genelde metastatik beyin tümörleri üzerinedir. Ayrıca stereotaksi; hipofiz adenomları, akustik nörinom, AVM, meningiom, trigeminal nevralji ve glial tümörlerde de kullanılır.

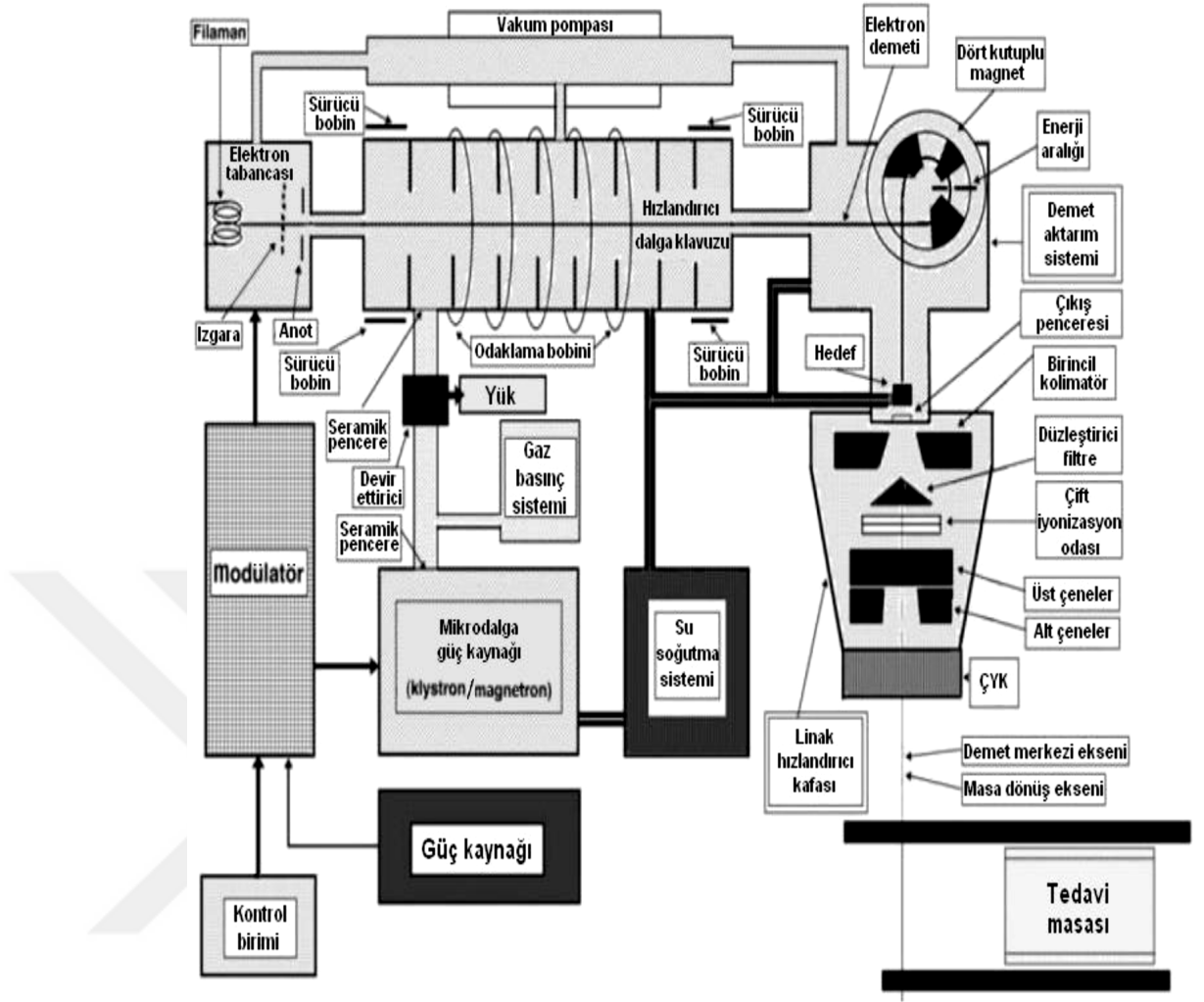
Bütün bu intrakranyal lezyonların tedavileri dışında vücudun diğer bölgelerinde de radyocerrahi kullanılmaktadır. Pankreas ve prostat kanserleri, omurga, akciğer ve karaciğerin metastatik ve primer tümörleri örnek olarak verilebilir (Başer, 2011).

3.12 Lineer Hızlandırıcılar

Modern lineer hızlandırıcı (Linak) cihazları, kanserli hastaların tedavisi için yüksek enerjili X-ışınları ve elektron demetleri üreten cihazlardır. Radyasyon tedavisinin temeli madde ve radyasyon arasındaki etkileşime dayanır. Bu etkileşim sırasında iyonize radyasyon üretilir. Hücreler yeterince iyonlaşma elde ettiğinde, DNA zincirlerindeki kopmalar ile yok olurlar. Bu nedenle, radyasyon ve madde arasındaki etkileşim, radyasyon fiziği bilimini, kanserin klinik tedavisine dönüştürür (İnal, 2019).

Röntgen tüplerinin çalışma prensipleri ile çalışan Linak cihazlarıyla kıyaslamak gerekirse normal X-ışın tüplerinde elektronlar 400 kV' dan fazla hızlandırılamazlar. Katot ve anot arasındaki uzaklık, Linak cihazlarında daha fazladır. Katottan hızla gönderilen elektronların, mikrodalgalar ve megavoltaj elektrik potansiyel farkının katkısıyla hızları ışık hızına yaklaştırılarak anoda çarptırılması sonucu megavoltaj X-ışınları elde edilir (Çakır ve Bilge, 2012).

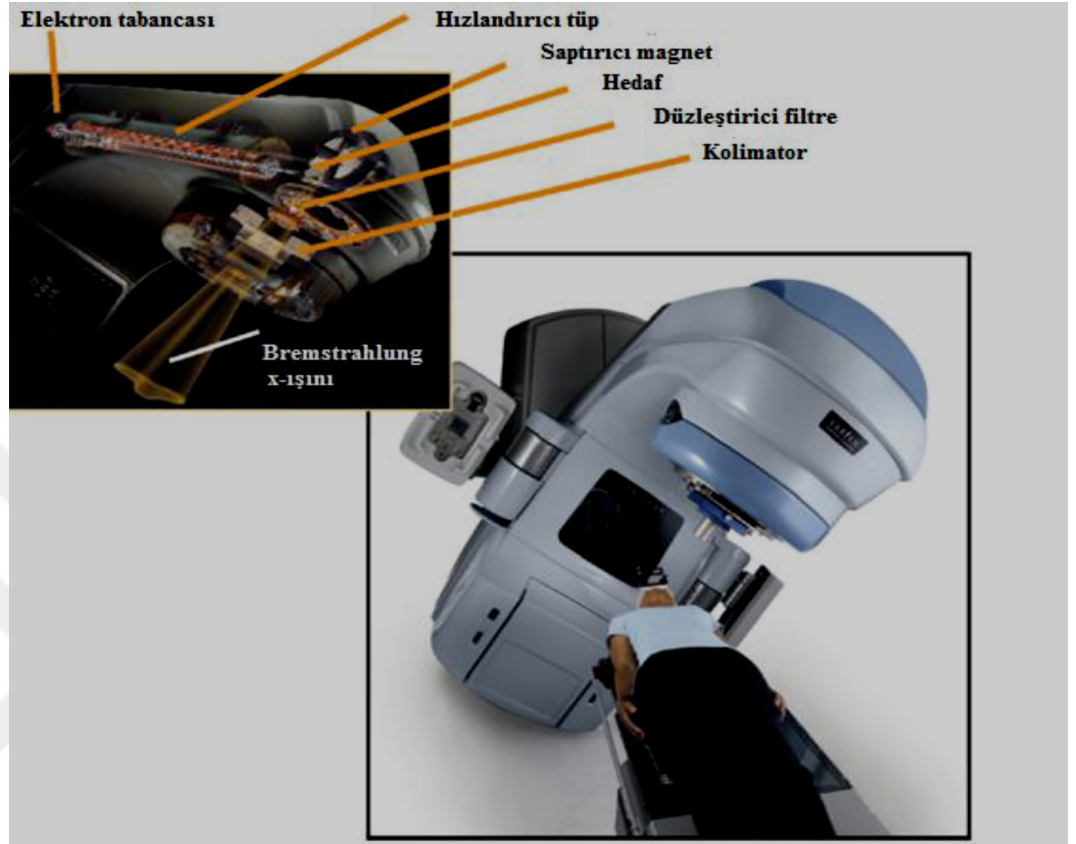
Çalışma prensibine bakacak olursak; doğru akım güç kaynağı tarafından beslenen puls akım modülatörü yüksek gerilimli sinyaller üretmektedir. Bu sinyaller magnetron veya klistron ile senkron olarak elektron tabancasına iletilir. Magnetron ve klistron, frekansları yaklaşık 3000 MHz olan elektromanyetik dalgalar üreten birimlerdir. Burada üretilen elektromanyetik dalgalar, dalga kılavuz sistemi ile hızlandırıcıya gönderilmektedir. Hızlandırıcı, değişken çapta ve aralıkta bakır disklerle bölünmüş bir bakır tüptür. Elektron tabancası ile hızlandırılan (yaklaşık 50 keV' lik) elektronlar hızlandırıcı tüp içerisinde, magnetron veya klistron tarafından üretilen elektromanyetik dalgalar ile üst üste bindirilir. Böylece, elektron elektromanyetik dalganın tepesine bindirilerek yüksek hızlara ulaştırılmaktadır. Elektronlar hızlandırıcı düzeneğinin sonunda genellikle 90° veya 270° ' lik bir açı ile bükülerek hedefe yönlendirilirler. Doğrusal hızlandırıcı X-ışını modunda çalıştırılırsa, elektron demeti hedefe çarptırılarak Bremsstrahlung X-ışını üretilir (Çakır ve Bilge, 2012).



Şekil 3.31 Lineer hızlandırıcıya ait detaylı şematik diyagram (Levent, 2012).

Oluşan X-ışınlarının yoğunluğunu homojen yapmak için düzleştirici filtre kullanılmaktadır. Bu filtreler tungsten, çelik veya uranyum gibi elementlerden elde edilen alaşımlardan yapılmaktadır. Tedavi sırasında elektronlar kullanılacaksa saçıcı lehva, hedef ve düzleştirici filtre ile yer değiştirilerek elektron demeti önüne sürülür. Saçıcı lehva elektronların çoğunun Bremsstrahlung (Frenleme) etkileşimi yapmadan saçılmasını sağlayacak kalınlıkta seçilmiştir. Oluşan X-ışınları veya elektron demeti iyon odasının bulunduğu doz kontrol odasına gelir. Elektron demeti veya X-ışınları iyon odasından geçtikten sonra iki parçalı kolimatör ve belirli bir alana (genellikle $0 \times 0 \text{ cm}^2$ den $40 \times 40 \text{ cm}^2$ ye) kadar açılabilen hareketli x-ışını kolimatörüne ulaşır. Tıbbi tedavilerde kullanılan hızlandırıcılarda kolimatör sistemleri birbirine benzer özelliklerdedir. Burada önemli olan nokta elektron veya X-ışını demetinin düzgünlüğü hasta cilt yüzeyine

kadar sağlanmasıdır. Bu amaçla, doğrusal hızlandırıcı cihazlarına yardımcı kolimatör düzenekleri eklenmiştir (Çakır ve Bilge, 2012).



Şekil 3.32 Lineer hızlandırıcı cihazı

Lineer hızlandırıcılarda radyasyon, akıcı şekilde hareket eden çok yapraklı bir kolimatörden (MLC) geçer (Şekil 3.33). MLC, tungsten alaşım yaprağı çiftlerinden oluşur. Yapraklar karşılıklı çiftler halinde konumlandırılır ve sağlık fiziyi uzmanı tarafından gerçekleştirilen tedavi planına göre radyasyon ışınını engellemek veya ona izin vermek için birbirlerine doğru veya zıt yönde hareket ederek açılıp kapanırlar. Böylece, radyasyonun yoğunluğu, boyutu bir yaprağın genişliğine eşit olan ve yaprağın minimum uygulanabilir bir hareketinin uzunluğuna eşit olan radyasyon alanının bir alanı ile tanımlanan her bir bixel (ışın demetinin tek bir elemanı) için ayrı ayrı kontrol edilebilir. Bir ışın şekillendirme bölgesi (veya açıklık) böylece Şekil 3.33'de gösterildiği gibi oluşturulabilir. Bu açıklıkta, kaplanmayan tüm alanlar aynı yoğunlukta ışınlanır. Hasta vücuduna verilen doz maruz kalma süresi ile orantılı olduğundan, birkaç açıklığın üst üste bindirilmesiyle herhangi bir yoğunluk matrisi oluşturmak mümkündür (Baatar,2018).

MLC, ayrı ayrı hareket edip düzensiz alanlar oluşturmaları ve ışınlama sırasındaki hareketi sayesinde foton akısını şekillendirebilir. Genellikle 80 veya daha fazla sayıda yapraktan oluşur. Yoğunluğu 17.0 ile 18.5 g/cm^3 arasındadır. Işın doğrultusu boyunca kalınlığı 6 ile 7.5 cm arasında değişir. Yaprak geçirgenliği %2'nin, yapraklar arası geçirgenlik %3'ün altındadır (Levent, 2012).



Şekil 3.33 Çok yapraklı kolimatörler (MLC)

Lineer hızlandırıcılarda yüksek enerjili elektronlar, yüzeysel tümörlerin tedavisi için kullanılabilir veya derin yerleşime sahip tedavi hedeflerine tedavi uygulamak için yüksek enerjili elektronlar tungsten hedefe çarptırılarak X-ışınlarına dönüşebilir. Elektronları hedefe çarptırmak için elektromanyetik dalga ile hızlandırılması gerekmektedir. Elektron tabancasıyla oluşturulan 50 keV enerjili elektronlar manyetik odaklayıcılar sayesinde 3 mm çapında kalem ışın (pencil beam) şeklini almaktadır. Tedavide X-ışını kullanılacaksa elektronlar tungsten hedefe çarptırılmaktadır. Linaklarda elektron kullanılan tedavilerin, foton tedavisinden farkı özel aplikatörlerin kullanılmasıdır. Bir linakta, genelde $10\text{-}15\text{-}18 \text{ MV}$ gibi yüksek enerjili ya da $4\text{-}6 \text{ MV}$ gibi düşük enerjili X-ışınları kullanılmakta; ayrıca elektron tedavilerinde ($4\text{-}6\text{-}9\text{-}12\text{-}15\text{-}18\text{-}21 \text{ MeV}$) elektron ışınlarından faydalanılmaktadır. Farklı tip ve enerjide radyasyon üreten linakların hızlandırıcı tüpü, yüksek enerjilerde ($10\text{-}25 \text{ MV}$) uzundur ve yere paralel veya oblik yerleştirilmek zorundadır. Elektronlar, saptırıcı magnet ile saptırılarak hastaya yönlendirilmektedir (Garipağaoğlu vd. 2015).

4. MATERYAL VE METOT

Bu bölümde, çalışmada kullanılan radyoterapi cihazları, kullanılan planlama ve izleme algoritmaları, planlama teknikleri, immobilizasyon malzemeleri ile verilerin analizi için kullanılan istatistik metodundan bahsedilmiştir.

4.1 Trilogy

Çalışmada kullanılan Varian Medical Systems marka Trilogy Lineer Hızlandırıcı cihazı genel anlamda 3.bölümde bahsedilen klasik lineer hızlandırıcı özellikleri gösteren ama eski tip lineer hızlandırıcılardan çok daha gelişmiş bir linaktır. İleri teknoloji radyoterapi uygulayabilmek amacıyla geliştirilmiş özel bir cihaz olan Trilogy cihazı, geliştirilebilir, güncellenebilir veya yükseltilebilir özelliktedir. Trilogy; hassas, çok yönlü, güvenilir tedavi uygulamaya olanak verir (Varinak, 2015).

- Daha kısa tedavi süresi- daha yoğun doz dağılımı
- Daha kısa tedavi zamanları
- En küçük lezyon hedeflemesinde her üç ekseninde tam izomerkez ayarı
- Tedavi sırasında bile hızlı görüntüleme ile hastaların doğru ve güvenilir bir şekilde pozisyonlandırılmaları
- Hassas CT taramaları ile hasta setup için Cone-Beam CT

gibi klinik faydaları vardır (Varinak, 2015).

6, 9, 12, 15, 18, 22 MeV elektron enerjilerine ve 6 ile 18 MV foton enerjilerine sahiptir. Doz hızı 100 ile 1000 MU/dk arasındadır. Her biri bağımsız motorlar tarafından hareketi sağlanan toplam 120 adet olmak üzere 60 çift yapraklı oluşan Millennium MLC-120 model ÇYK'e sahiptir. SSD (kaynak cilt mesafesi) 100cm'de ortadaki 40 MLC (çok yapraklı kolimatör) 0.5 cm ve yanlardakiler 1 cm kalınlıkta izdüşümüne sahiptir. SSD 100 cm'de en büyük alan boyutu 40 cm x 40 cm'dir. 15°, 20°, 25°, 30°, 45°, 60°'lik dinamik Wedge'lere sahiptir. Doz dağılımı ve görüntülemeyi düşük seviyede etkileyen karbon fiber malzemedan üretilmiş tedavi masası vardır (Varian, 2010).



Şekil 4.1 a) ve b) Trilogy cihazı

EPİD (Electronic Portal Imaging Devices) QA sistemi hasta planlarının gerçeğe uygun olarak ışınlanıp ışınlanmadığını inceleyebilmemize olanak sağlar. On Board Imager (OBI) ve Portal Vision (PV) görüntüleme sistemine sahip cihazda kV ve MV mertebelerindeki enerjilerde radyolojik görüntü alınabilmekte, tedavi esnasında günlük olarak OBI sistemi gantri dönüş hareketi ile koni demet bilgisayarlı tomografi (Cone Beam Computed Tomography, CBCT) çekilebilmektedir. Bu sistemler sayesinde yüksek güvenli olarak tedavi uygulanması sağlanabilmektedir. 3D Konformal ve IMRT (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tedavi planlamaları dışında ARC özelliği sayesinde VMAT (Volümetrik ARC Tedavi) planları da uygulanabilmektedir (Varian, 2010).

4.1.1 Anizotropik Analitiksel Algoritma (AAA)

Çalışmada kullanılan Trilogy cihazındaki Eclipse Tedavi Planlama Sistemi 10.1 model (TPS)'tir. Foton enerjileri için iki hesaplama algoritması bulundurmaktadır. Bunlardan biri Pencil Beam Convolution (PBC) (Kalem Demet Evrişimi), diğeri Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) (Anizotropik Analitik Algoritma)'dir. Çalışmada 3D-Konformal, IMRT ve VMAT tedavi planlarının hacimsel doz hesabı için AAA algoritması kullanılmıştır (Sievinen, 2010).

Eclipse Tedavi Planlaması'nda yeni bir foton doz hesaplama modeli olan Analitik Anizotropik Algoritma (AAA) uygulanmıştır. AAA modeli, karmaşık doku heterojenlik bölgelerinde bile klinik foton ışınları için hızlı ve doğru bir doz hesaplaması sağlar. AAA doz hesaplama modeli, birincil fotonlar, dağınık ekstra fokal fotonlar ve ışın sınırlama cihazlarından dağılmış elektronlar için ayrı modelleme yapan bir 3D kalem ışını evrişim-süperpozisyon algoritmasıdır. AAA'daki temel fiziksel ifadeler için fonksiyonel formlar analitik evrişime izin verir, böylece genellikle bu tür algoritmaların gerektirdiği hesaplama sürelerini önemli ölçüde azaltır. Doku heterojenlikleri, 13 lateral foton dağılım çekirdeği kullanılarak anizotropik şekilde tam 3D olarak hesaplanır. Nihai doz dağılımı, dozların foton ve elektron kıvrımlarından süperpozisyonu ile elde edilir (Sievinen, 2010).

AAA modelinin konfigürasyonu, ölçülen klinik ışın verilerine adapte edilen, Monte-Carlo tarafından belirlenen temel fiziksel parametrelere dayanmaktadır. Bunlar da her tedavi ünitesine özgü klinik ışının akıcılığını ve enerji spektrumunu tanımlayan bir faz boşluğu oluşturmak için kullanılır. Bloklar, sert kamalar, dinamik kamalar, kompensatörler, MLC'ler (statik ve dinamik) dahil olmak üzere ışın değiştirici aksesuarlar doz hesaplamasına tamamen dahil edilir (Levent, 2012).

AAA, birincil fotonlar, saçılan ekstra odaksal fotonlar ve demet sınırlama cihazlarından saçılan elektronların modellemesi için Monte Carlo'dan türetilmiş bir 3 boyutlu kalem demet evrişim/süperpozisyon algoritmasıdır. Lateral doz bırakma karakteristikleri, 6 eksponansiyel eğriyle modellenir. AAA'deki temel fiziksel ifadelerin fonksiyonel şekilleri, hesaplama zamanını ciddi şekilde azaltan analitik evrişime olanak sağlar. AAA doz hesaplama algoritmasına tedavi ünitesi, doku heterojenitesi modelleme ve saçılan doz hesaplamasının doğruluğunun artırılması konularında çok önemli geliştirmeler yapılmıştır (Levent, 2012).

AAA' daki temel fiziksel ifadelerin fonksiyonel formları, doz hesaplamasında gereken hesaplama süresini önemli ölçüde azaltan analitik konvolüsyonu mümkün kılar. Klinik ışıında bulunan foton ve elektronların zayıflamaları, enerji biriktirme yoğunluğu fonksiyonları I ile ve Gauss fonksiyonlarından oluşan saçılma çekirdekleri K ile doz biriktirme özellikleri modellenir. AAA, bir etkileşim bölgesinin üç boyutlu doku heterojenliğini anizotropik olarak açıklar. Bu, doz biriktirme fonksiyonlarının radyolojik olarak ölçeklenmesi ve foton saçılma çekirdeklerinin bağımsız olarak dört lateral yönde elektron yoğunluğuna göre ölçeklenmesi kullanılarak gerçekleştirilir (Sievinen, 2010).

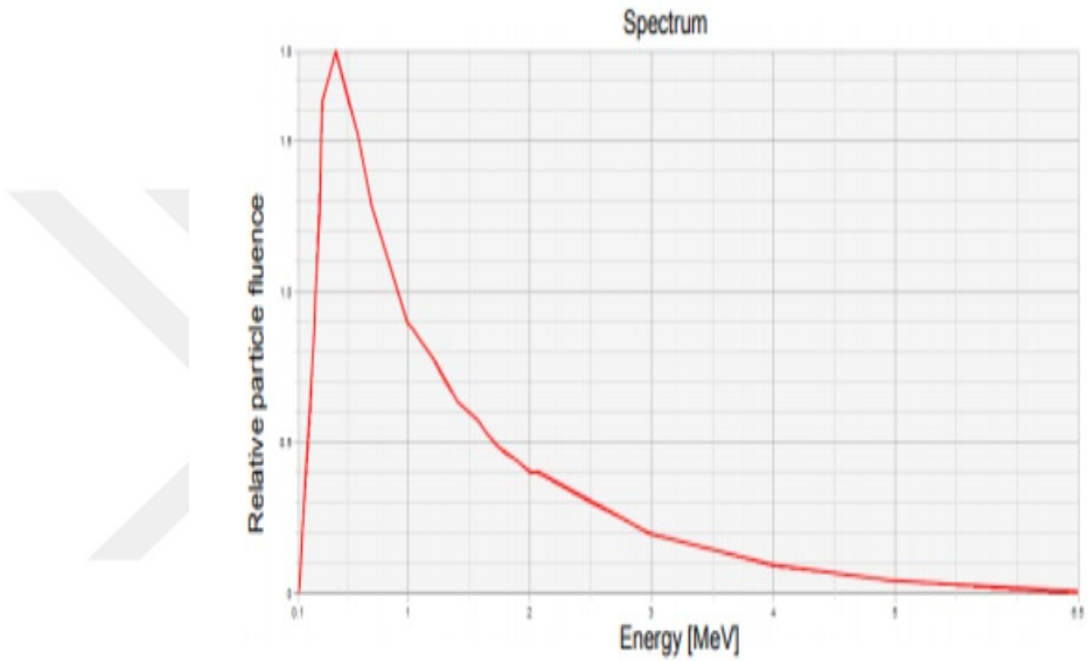
AAA algoritması BT görüntü verisini kullanırken ise, BT kalibrasyon eğrisinde tanımlı maksimum HU değerinden yüksek tüm değerleri maksimum elektron yoğunluk değerine sınırlar. AAA'de maksimum elektron yoğunluğu 15 değerindedir. 15 değerinden yüksek elektron yoğunlukları üst değer 15'e sınırlandırılır (Levent, 2012).

4.1.2 AAA Doz Hesaplamalarında Fiziksel Parametreler

AAA, Monte Carlo simülasyonları ile önceden hesaplanmış temel fiziksel parametreleri kullanır. Bu parametreler ışın veri konfigürasyonu sırasında değiştirilir, böylece hesaplanan ışın karakteristikleri her tedavi ünitesi için ölçülen klinik ışınlama verileri ile eşleşir. Bu, doz hesaplaması için tüm önemli fiziksel parametreleri belirlemenin hızlı ve doğru bir yöntemidir. Klinik ışınlama verilerine özgü parametreler veritabanında saklanır ve hasta doz dağılımı hesaplaması için alınır. Klinik ışınları modellemek için kullanılan temel fiziksel parametreler, 6 ila 23 MV arasında bir dizi ortalama ışın enerjisi için önceden hesaplanmıştır. Işın akısı ve enerji faz boşluğunun belirlenmesi için referans hızlandırıcı olarak bir Varian Clinac © 2300 C / D kullanılmıştır. AAA için tüm model parametreleri suya eşdeğer bir ortamda hesaplanır. Doz dağılımı hesaplaması sırasında, bu parametreler gerçek hasta dokularının yoğunluğuna göre ölçeklendirilir (Sievinen, 2010).

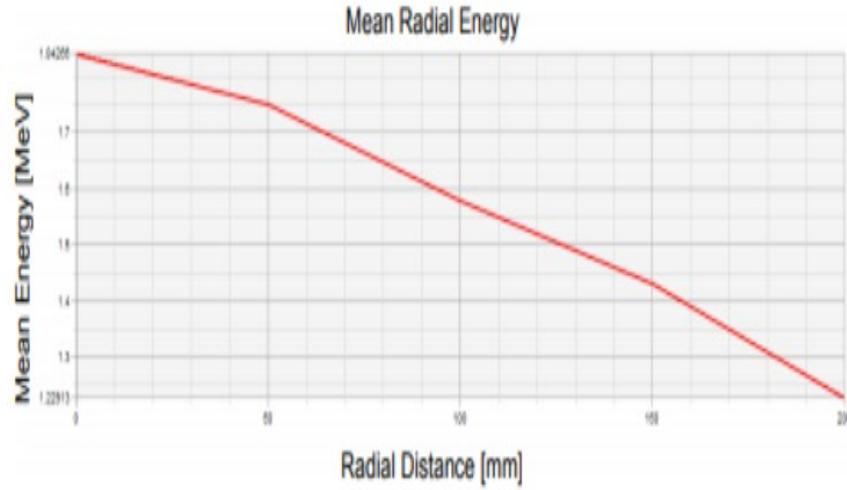
4.1.3 AAA Foton Enerji Spektrumu

AAA, doz hesaplaması için gereken K saçılma çekirdeklerini, konfigürasyon işlemi sırasında belirlenen enerji spektrumundan alır. İlk foton spektrumu, hedefe çarpan elektronların Bremsstrahlung spektrumunun Monte Carlo simülasyonlarından belirlenir. Şekil 4.2, 6 MV ışını için bir başlangıç foton spektrumunun örneğini göstermektedir.



Şekil 4.2 6 MV ışını için başlangıç foton spektrumu (Sievinen, 2010).

AAA tarafından kullanılan enerji spektrumunu etkileyen bir diğer önemli parametre, ışın merkez ekseninden yarıçapın bir fonksiyonu olarak elde edilen ortalama enerjidir. 6 MV ışını için ortalama radyal enerjinin bir örneği Şekil 4.3'de verilmiştir. Bu eğri AAA tarafından düzleştirme filtresinin foton spektrumu üzerindeki ışın sertleştirme etkisini belirlemek için kullanılır. Ortalama enerji eğrisine ve kullanıcı tarafından belirlenen düzleştirme filtre malzemesine bağlı olarak AAA, kirişin merkez ekseninden herhangi bir yarıçaptaki kirişin enerji spektrumunu belirler (Sievinen, 2010).

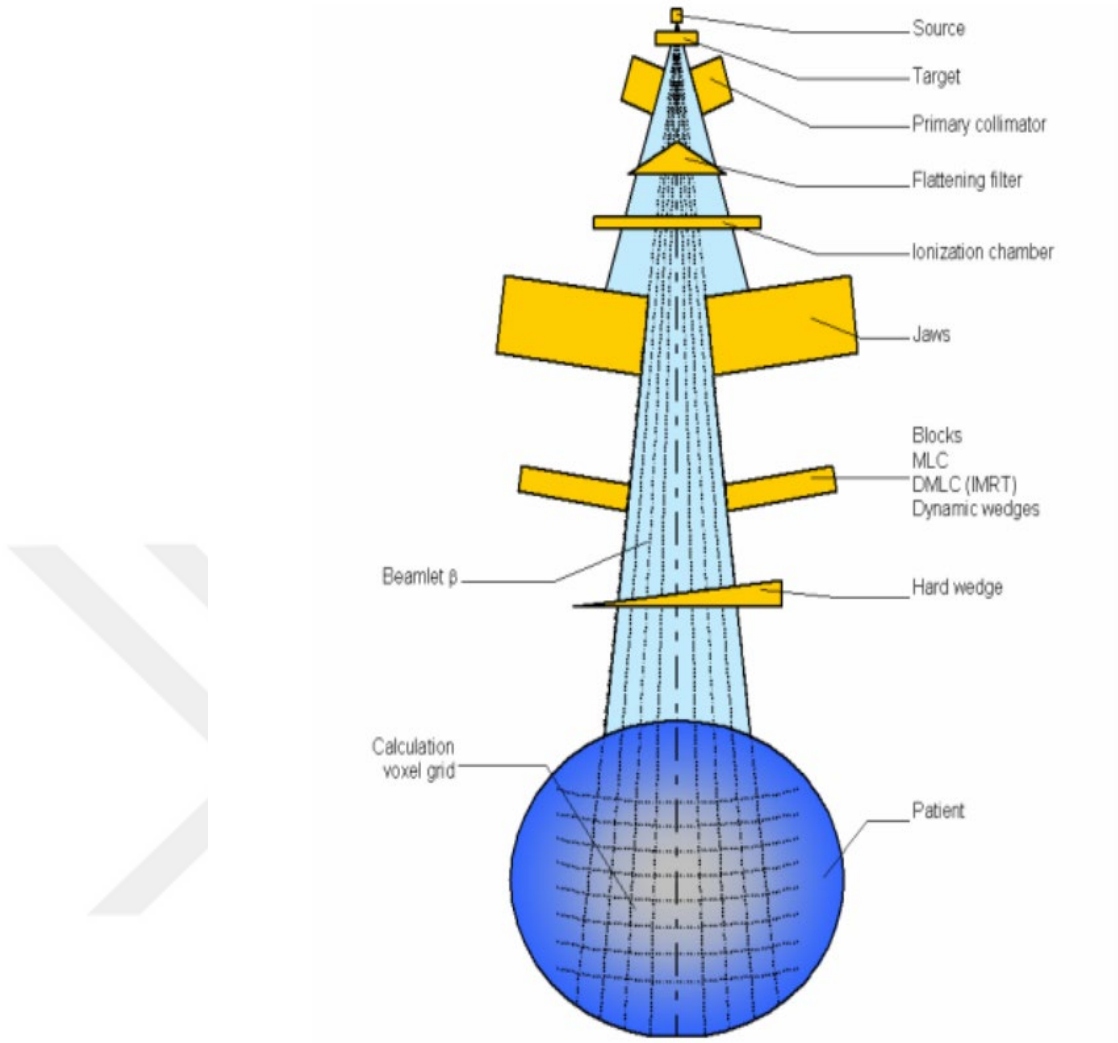


Şekil 4.3 6 MV ışını için ortalama radyal enerjinin bir örneği (Sievinen, 2010).

Faz uzayı parametrelerine ek olarak, temel fiziksel parametreler ayrıca foton ve elektron saçılma çekirdeklerini ve bunların suya eşdeğer bir ortamda derinliğe bağımlılığını içerir. Bu saçılma çekirdekleri farklı ışın kaliteleri için hayali saçılma etkilerini tanımlar. EGSnrc Monte Carlo kodu, çeşitli ortamlarda monoenerjetik PBC algoritması için saçılma çekirdeklerini hesaplamak amacıyla kullanılır. Bir polienerjetik saçılma çekirdeği, bunlardan ağırlıklı bir toplam olarak oluşturulur. 3D doz hesaplaması sırasında bu parametreler BT görüntülerinden elde edilen gerçek hasta dokularının yoğunluğuna göre ölçeklendirilir (Sievinen, 2010).

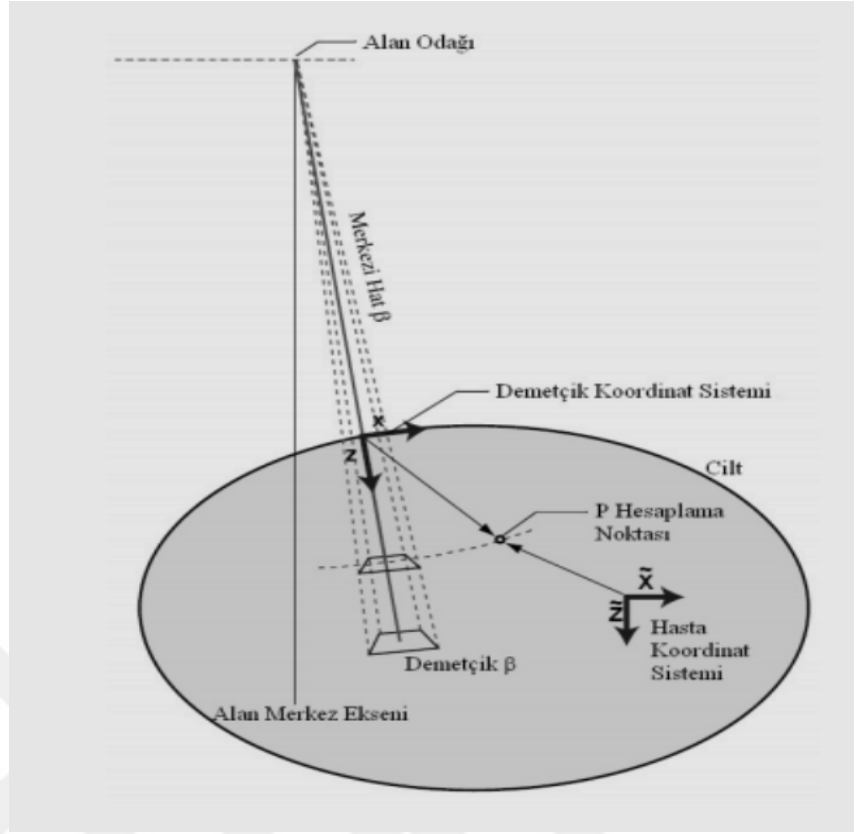
4.1.4 Hacimsel Doz Dağılımının Hesaplanması

Hacimsel doz dağılımının hesaplanması için, hastanın vücut hacmi, seçilen hesaplama Grid'ine (hesaplama bölgesi) göre bir 3D hesaplama voksel matrisine bölünür (Şekil 4.4). Her hesaplama vokseli, kullanıcı tarafından belirlenen bir kalibrasyon eğrisine göre hastanın CT görüntülerinden hesaplanan ortalama elektron yoğunluğu ρ ile ilişkilidir. 3D doz dağılımı, birincil fotonların, ekstra fokal fotonların ve kontamine elektronların her biri için ayrı ayrı hesaplanır. Nihai doz dağılımı, tek tek kliniğe özel ışınlama verilerinden gelen katkıların basit bir süperpozisyonu ile elde edilir (Sievinen, 2010).



Şekil 4.4 Tedavi ünitesi bileşenleri ve ışın bölgesi (Sievinen, 2010).

Şekil 4.5, Y eksenini kağıttan dışarıya bakacak şekilde X – Z düzleminde tek bir β ışın demetçisine referans olan koordinatların geometrik tanımlarını göstermektedir. Koordinatlar, iki koordinat sistemi şeklinde tanımlanır. Bunlar hasta ve ışın demetidir. Şekildeki “P” hesaplama noktasının koordinatları hasta koordinat sisteminde ve (x, y, z) ışınlama koordinat sisteminde bulunur. Derinlik koordinatı olan z, merkezi hat ile ışınlama koordinat sistemindeki cildin kesişim noktalarından ölçülür (Sievinen, 2010).



Şekil 4.5 X-Z Düzleminde Hasta Koordinat Sistemi ve Demetçik Koordinat Sistemindeki Koordinatlar

Geniş klinik ışın alanı, sonlu boyuta sahip β ışınlarına ayrılmıştır. Kirişin enine kesit alanı, hesaplama vokselinin çözünürlüğüne karşılık gelir. Her hesaplama vokseli, kullanıcı tarafından belirlenen kalibrasyon eğrisine göre hasta BT görüntülerinden hesaplanan ortalama elektron yoğunluğuyla (ρ) ilişkilidir. AAA'de elektron yoğunluğu için izin verilen maksimum değer 15'tir. Bundan yüksek elektron yoğunlukları, maksimum değere sınırlanır (Sievinen, 2010).

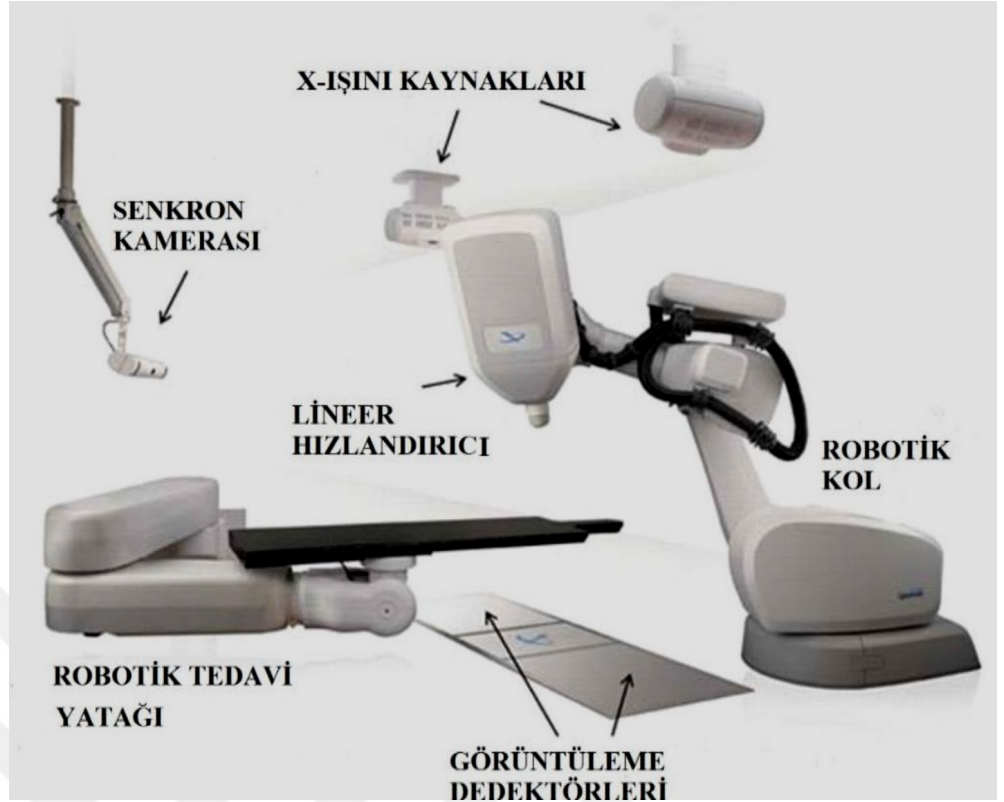
Doz hesaplaması, birincil fotonlar, ekstra fokal fotonlar (ikinci kaynak) ve birincil demeti kontamine ederek etkileyen elektronlar için ayrı ayrı ışın demeti kesitleri üzerindeki kıvrımlara dayanır. Doz, her β kirişi için tanımlanan temel fiziksel parametreler kullanılarak kıvrılır. Kiriş kıvrımlarında kullanılan tüm derinliğe bağlı fonksiyonlar, kirişin merkezi hat çizgisi boyunca, hasta vücudunun yüzeyinden gidilen gerçek mesafeyi tanımlayan derinlik koordinatı z kullanılarak hesaplanır (Şekil 5.) Fotonlar ve elektronlar nedeniyle lateral doz saçılması kirişin merkezi hattına dik şekilde tanımlanır. Hastada gelişmiş güzel bir hesaplama

noktasına gelen doz, son global süperpozisyondaki geniş huzmenin tüm ayrı ışınlarının ışın doz katkılarının toplanmasıyla elde edilir (Sievinen, 2010).

4.2 Cyberknife Robotik Radyocerrahi

CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi hareketi az ya da hiç hareket etmeyen klinik hedeflerin tedavisini 0,5 mm' nin, hareket eden hedeflerin tedavisini ise 0,75 mm'nin altında bir hassasiyetle gerçekleştirir. Cyberknife sistemi; altı eksenli bir robot kol olan *KUKA Roboter, Augsburg, DE* marka robota yerleştirilmiş 9,5 GHz X-band ve 6 MV foton enerjili küçük boyutlu bir Linak' tan oluşmuştur. 3 tanesi x,y,z şeklinde doğrusal ve 3 tanesi de roll, yaw, pitch şeklinde rotasyonel hareketler yapabilen 6 boyutlu karbon fiber malzemeden bir tedavi masası da sisteme dahildir. Cihazın görüntüleme sistemi kV mertebesinde çalışabilen ve tavana monte edilmiş, foton üreten X-ışını tüpleri ve karbon fiber masanın altında yer alarak bu tüplerden gelen ışınları algılayan amorf silikon dedektör sisteminden oluşmaktadır (Şekil 4.6).

Konvansiyonel tedavi cihazlarının aksine, vücudun herhangi bir yerindeki klinik hedeflerin tedavisi amacıyla kullanılan Cyberknife sistemi, radyoterapiyi klinik hedefin lokalizasyonuna ve hareketine göre geliştirilen özel izleme algoritmaları ile izleyerek yapmaktadır. Bu gelişmiş IGRT yöntemleri Cyberknife cihazını milimetrenin 10' da 1'i hassasiyetle radyoterapi yapar hale getirmektedir (Başer, 2011).



Şekil 4.6 Cyberknife cihazının bölümleri

Görüntü kılavuz sistemi ve bilgisayar kontrollü robot teknolojisi kullanan CyberKnife Sistemi, X-Sight Akciğer izleme algoritmasıyla akciğer solunum takibi yapılmaktadır. Fiducial izleme algoritmasıyla, X-Sight Lung ile izlenemeyen akciğer tümörleri, karaciğer tümörleri, pankreas veya prostat tümörlerine radyoloji eşliğinde altın işaretleyiciler yerleştirilerek o işaretleyicileri izlemek suretiyle hassas tedaviler yapılmaktadır. Ayrıca 6D-Kafatası yöntemiyle intrakranyal tedaviler gerçekleştirilmektedir. X-Sight Omurga algoritmasıyla da spinal tümörler tedavi edilmektedir. Oldukça hassas olan Cyberknife sistemi, Gammaknife gibi hasta hareketlerini önlemek amacıyla herhangi bir kafa ve vücut çerçevesi kullanmamaktadır. Hastanın tedavi süreci ağrısız ve konforlu bir şekilde ilerlemektedir (Radontek, 2018).

X-Işını Enerjisi

X-ışını enerjisi 6 MV fotondur. Kalite indeksi; 60 mm çaplı bir alan büyüklüğü için iyon odası ile ölçülen 800 mm'lik bir kaynak-eksen mesafesinde (SAD) 0.62 ila 0.67'dir. Maksimum dozun derinliği, Dmax, 15 mm'dir

Alan boyutu

800 mm SAD' lik referans tedavi mesafesinde dairesel ışın demetleri üretmek için, nominal çapları 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50 ve 60 mm olan ikincil kolimatörler kullanılır. İki tür ikincil kolimatör vardır. Bunlar sabit diyafram kolimatörleri ve iris değişken diyafram kolimatörleridir.

Dose rate (Doz oranı)

Radyasyon onkolojisi kabullerine bağlı olarak, CyberKnife Sistemi aşağıdaki nominal doz oranlarından birinde çalışan bir linac ile donatılmıştır

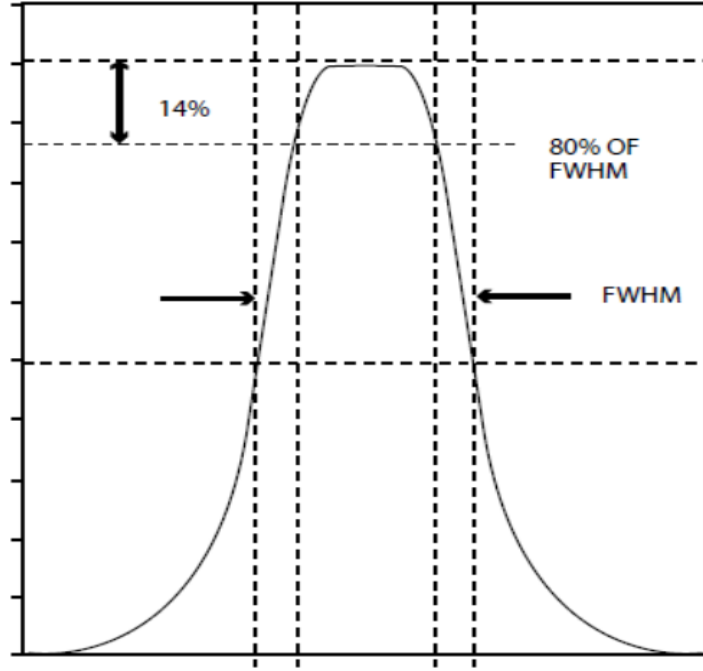
a) Dakikada 1000 Monitör Birimi (MU / dak)

b) 800 MU / dak

Nominal doz oranı, 800 mm'lik bir SAD'de ve 60 mm çapında bir alan büyüklüğü için bir su fantomunda 15 mm derinlikte ölçülür. Doz hızı, 60 mm sabit diyafram kolimatörü kullanılarak 0.6 cm^3 veya daha düşük hacimde kalibre edilmiş bir iyon odası ile ölçülür (Accuray, 2010)..

Flatness (Düzlük)

İki dik eksen boyunca ölçülen ışın düzlüğü, 800 mm'lik bir SAD'de bir su fantomunda ve 40 mm'lik bir ikincil kolimatör ile 50 mm'lik bir derinlikte bir stereotaktik diyot kullanılarak ölçüldüğünde % 14' ü aşmamalıdır. FWHM ifadesi '*y ekseninde ölçülen maksimum genliğin yarısı olan bu noktalar arasındaki spektrum eğrisinin genişliğidir*'. FWHM'nin merkezi % 80 bölgesinde yer alan profildeki maksimum varyasyon olarak tanımlanır. Bu, bu bölgedeki maksimum değer (tanım gereği % 100) ile minimum değer arasındaki yüzdelik fark olarak tanımlanabilir.

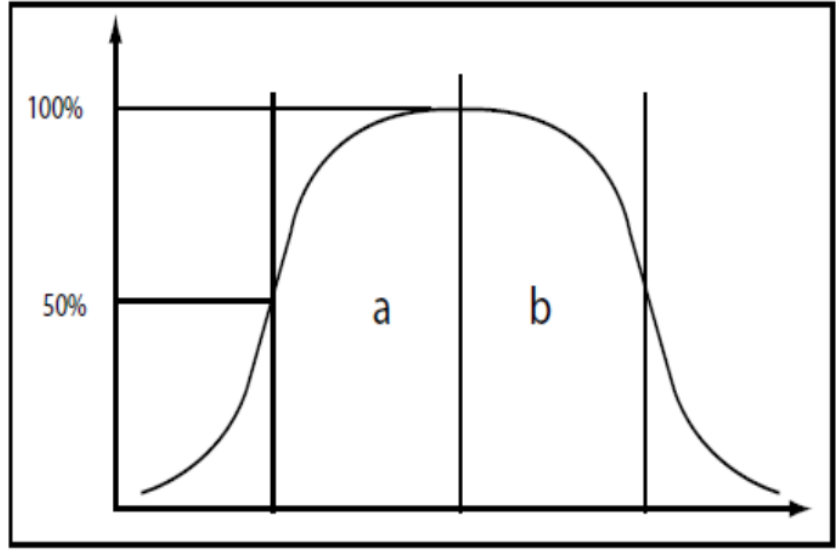


Şekil 4.7 Düzlük hesaplamasında kullanılan doz ölçüm bölgelerinin gösterimi.

Asimetri

Foton tedavisi ışın asimetrisi; doz profil eğrisinin sağ ve sol taraflarında bulunan alanlardaki yüzde farkının, merkezi % 50 alan genişliği içindeki doz profili eğrisinin altında bulunan sol ve sağ alanların toplamına bölünmesiyle elde edilir. Asimetri % 2'den az olmalıdır. Bu ölçüm, bir su fantomunda 800 mm'lik SAD'de 40 mm çapında kolimatör ve stereotaktik diyot kullanılarak, 50 mm derinlikte yapılır.

$$\text{Asimetri Hesaplama Formülü : } \frac{|a-b|}{a+b} \times \% \mathbf{100}$$



Şekil 4.8 Asimetri hesaplamasında kullanılan doz ölçüm bölgelerinin gösterimi.

Sızıntı

Sızıntı dozu (hasta düzleminde maksimum faydalı ışının dışında herhangi bir yerde ölçülür) 800 mm SAD referans tedavi mesafesinde emilen dozun % 0.1'inden azdır. Diğer tüm yönlerde, elektron tabancası ve hedef arasındaki elektronların yolundan 1 m'den emilen doz, referans tedavi mesafesindeki emilen dozun % 0.1'inden daha azdır. Hasta düzlemi, referans tedavi mesafesindeki kirişin eksenine ortalanmış ve dik olarak 2 m yarıçaplı bir dairesel dairesel yüzey olarak tanımlanır. X-ışını ölçümlerinin ortalaması 100 mm²'yi aşmayan bir alan üzerinde olabilir (Accuray, 2010).

Penumbra

% 80 ila % 20 yoğunluk noktaları arasındaki radyal mesafe, 40 mm'lik sabit ikincil bir kolimatör ile 4,5 mm'yi aşmayacaktır. Ölçümler, 50 mm derinlikte ve 800 mm SAD'de bir su fantomunda bir stereotaktik diyot dedektörü ile veya aynı ışın ve bir fantomda eşdeğer bir derinliğe sahip film kullanılarak yapılmalıdır.

Kolimatör aktarımı

Kolimatör açıklığı olmayan sekonder kolimatör emicisinden X-ışını iletimi, nominal doz oranı kullanıldığında 60 mm'lik bir kolimatör ile doz oranına kıyasla % 1'i aşmamalıdır.

Dozimetri sistemi

İki kanallı birincil / ikincil dozimetre sistemi sağlanmıştır. Aşağıdaki spesifikasyonlar her iki dozimetri kanalı için de geçerlidir:

- Linac Orientation ile tekrar üretilebilirlik;

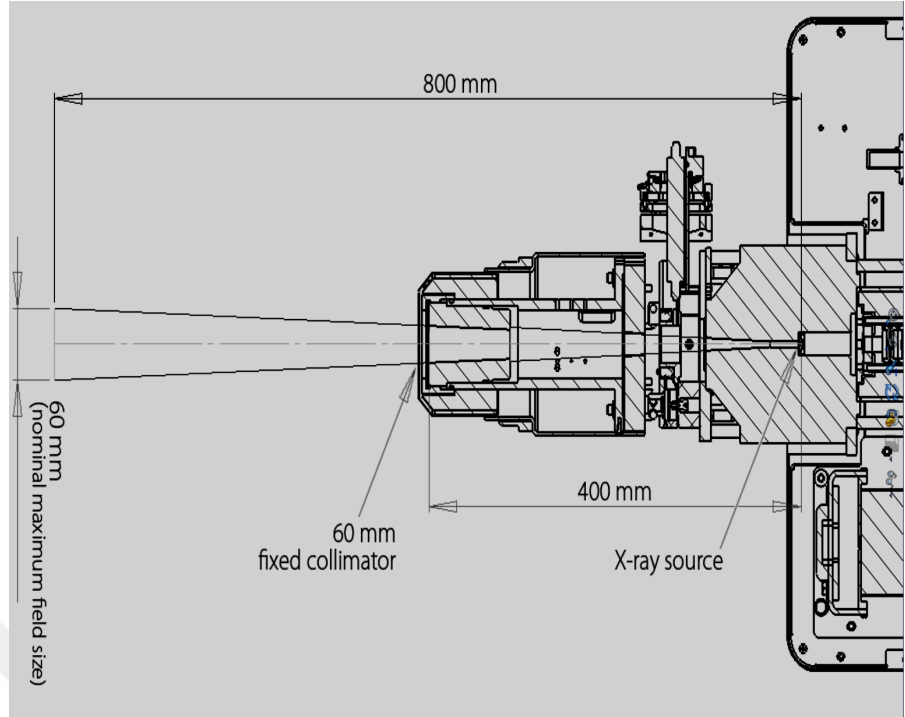
Linacın farklı yönelimleri ile verilen dozun tekrarlanabilirliği, 100 MU verildiğinde Işın Aşağı yönüne kıyasla $\pm\% 2$ 'den azdır.

- Doğrusallık;

Doğrusallık, 10 ile 1.000 MU arasında biriken dozların hangisi daha büyükse $\pm\% 1$ veya 1 MU içinde olmalıdır.

Mutlak doz kalibrasyonu

MU, nominal olarak dokuya eşdeğer bir malzemeye 15 mm derinlikte ve 60 mm sabit diyafram kolimatörü ile 800 mm SAD' de verilen 1 cGY' lik (santigrey) dozdur (Accuray, 2010).



Şekil 4.9 Cyberknife cihazı alan geometrisi (Accuray, 2010).



Şekil 4.10 Çalışmada kullandığımız CyberKnife cihazının lineer akseleratör sistemi

4.2.1 Cyberknife Cihazı İzleme Algoritmaları

Cyberknife cihazında hasta tedavisi diğer linaklarda olduğu gibi KV ve CBCT gibi görüntüler alınarak yapılamaz. Sadece bu cihaza özel bazı izleme algoritmaları vardır. Çalışmamızda kullandığımız Cyberknife cihazında yer alan algoritmalar;

- 6D Skull™ İzleme Algoritması; İntrakranyal ve ekstrakranyal tümörlerin tedavisinde kullanılır.
- X-Sight™ Omurga İzleme Algoritması; Spinal tümörler, yumuşak doku ve kemik sarkomları, omuriliğe yakın akciğer tümörleri ve diğer tümörlerin tedavisinde kullanılır.
- X-Sight™ Akciğer İzleme Algoritması; Hareketli bölgelerde ve omuriliğe uzak akciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılır.
- Fiducial İzleme Algoritması; Prostat ve karaciğer tümörleri ile X-Sight™ Omurga ve X-Sight™ Akciğer İzleme sistemleriyle izlenemeyen akciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılır (Accuray, 2010).

Çalışmada beyin tümürlü olgularda dozimetrik karşılaştırmalar yapıldığından ötürü Cyberknife cihazının sadece 6D Skull™ izleme algoritması aktif olarak kullanıldı. Bu sebeple, tez çalışmasında Cyberknife cihazında yapılan uygulamaları daha iyi algılayabilmek için bu izleme algoritmasını daha detaylı incelemek gerekir.

6D Skull™ İzleme Algoritması

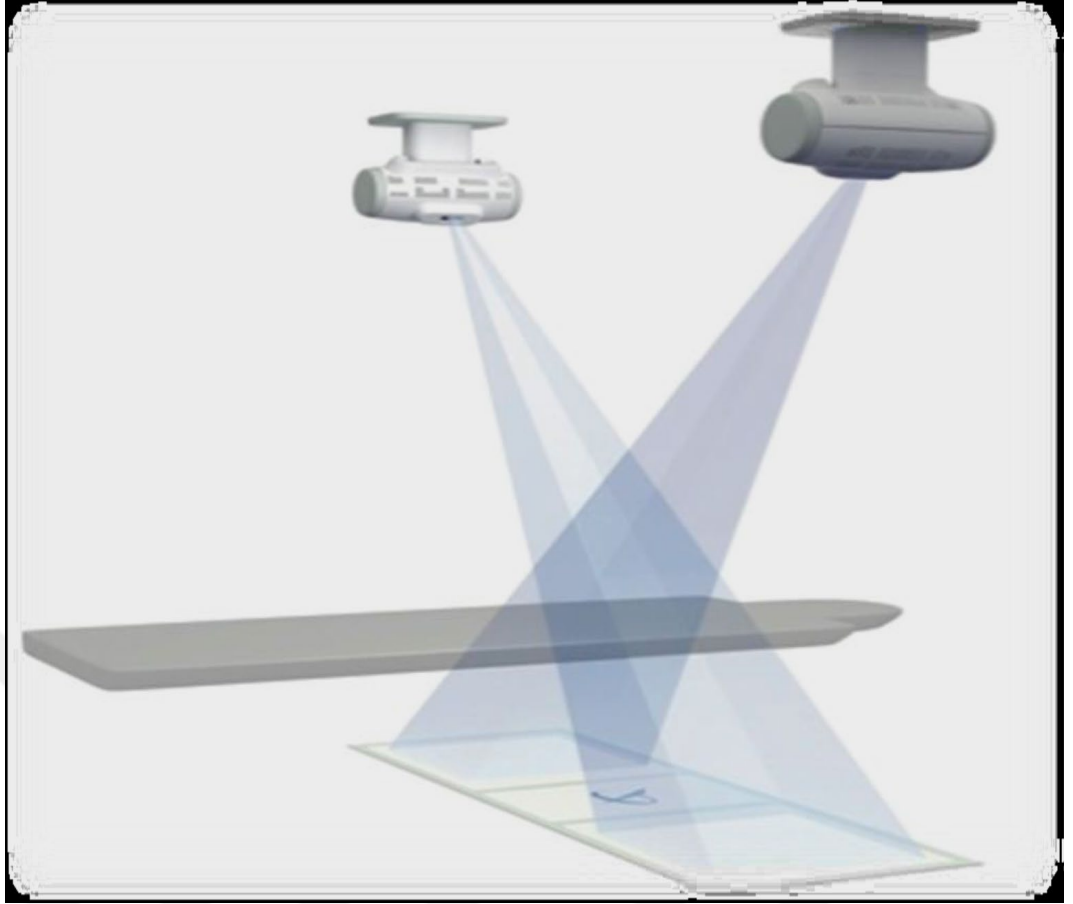
6D Skull™ İzleme Algoritması, kafatasına göre hareketsiz olarak düşünülen kafa içi yerleşimli ve servikal üçüncü omurgaya kadar olan lezyonların tedavilerinde kullanılmaktadır. CyberKnife sistemindeki 6D Kafatası İzleme özelliği, kafa içi lezyonların doğrudan ve invaziv olmayan takibini sağlar. Hedef izleme ve hareket telafisi; DRR (digitally reconstructed radiograph-dijital grafi oluşturulması) ile canlı görüntüler arasında görüntü yoğunluğu ve parlaklık gradyanları kullanılarak katı kafatası anatomisinin tanımlanması ve izlenmesi ile gerçekleştirilir. Hasta tedavi kurulumu, hizalaması ve lezyon takibi non-invaziv olarak ve Gammaknife'taki gibi sert ve başa vidalarla takılan çerçeveler

kullanılmadan yapılır. Cihazın izleme algoritması kafatası kemiklerini referans alarak, tümörün fizik planlamadan gelen koordinatları ile tedaviyi gerçekleştirmektedir (Accuray, 2010).



Şekil 4.11 6D Skull™ izleme algoritmasının tedavi ekranındaki görüntüsü (Accuray, 2010).

Şekil 4.11’ de de görüldüğü üzere A ve B kameraları için 3’er adet tomografi görüntüsü vardır. Her iki kamera için de ilk görüntüler tedavi öncesinde çekilen ve tedavi planlama sisteminden gelen tomografi görüntüleridir. İkinci görüntüler ise 45 derecelik açıyla anlık görüntü alan ve şekil 4.12’deki gibi karşılıklı olarak yerleştirilmiş A ve B kameralarıyla tedavi esnasında çekilmiş görüntülerdir. Son görüntüler ise eski ve yeni iki görüntünün üst üste bindirilmesiyle oluşmaktadır. Bu şekilde sayısal olarak eski ve yeni görüntüler arasındaki yüzdelik farklar milimetrik ve açısal olarak ifade edilir, bu değerler güven sınırları içerisindeyse tedaviye devam edilir. Bu işlemler diğer izleme algoritmalarında da benzer şekildedir.



Şekil 4.12 Cyberknife cihazı anlık görüntüleme sistemi (Accuray, 2010).

4.2.2 Cyberknife Multiplan®

MultiPlan® Tedavi Planlama Sistemi, CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi'nde kullanım için özelleştirilmiş bir planlama sistemidir. MultiPlan Sistemi hem donanım hem de yazılımdan meydana gelir. Görüntü kaydı, hedef ve kritik yapı tanımlamasından doz optimizasyonu, hesaplama ve plan incelemesine kadar eksiksiz bir dizi tedavi planlama görevi gerçekleştirmek için gerekli araçları sağlar. Planlama sistemi, bir hastanın tedavi planındaki dozlarını doğru bir şekilde hesaplamak için, cihaz kurulumunda su fantomu ve katı fantom ölçümleri sonucunda elde edilerek veri yönetim sisteminin içine aktarılan sistem ve ışınlama verilerini kullanır (Accuray, 2010).

Çalışmada kullanılan Cyberknife cihazında software (yazılım) içerisinde İzosentrik (eşmerkezli), Konformal ve Sequential (ardışık) olmak üzere üç çeşit plan optimizasyon sistemi bulunmaktadır. Bu çalışmada yapılan planlar Sequential optimizasyon modunda gerçekleştirilmiştir.

Sequential optimizasyon

Sequential optimizasyon ile tedavi planlaması, girdi olarak kullanıcı tarafından tanımlanmış bir dizi hedefle başlar. Klinik hedefler için; doz maksimizasyonu, uygunluk, homojenlik, kapsam gibi değerler olabilirken, kritik yapılar için; doz minimizasyonu veya tüm tedavi planı için; toplam monitör unit birimi (MU) sayısı gibi planlama girdileri Cyberknife Sequential planlama optimizasyonunda kullanıcı tarafından planlama başlamadan sisteme girilebilir.

Her hedef ve kritik yapı için belirlenen klinik hedefler, bir senaryodaki adımları oluşturmak için bir araya getirilir ve her hedef optimize edilene kadar önceki adımların hedefleri kısıtlama olarak kullanılarak birer birer optimize edilir. Doz Hacim Optimizasyonu, özellikle doz / hacim protokolü gereksinimlerini karşılaması gereken tedavi planları oluştururken, bir doz reçetesi belirleme konusunda da daha fazla esneklik sağlar (Accuray, 2010).

4.2.3 Cyberknife Ray-Tracing Planlama Algoritması

Cyberknife cihazı planlama sistemi Multiplan' da Monte Carlo ve Ray-Tracing olmak üzere 2 tür planlama algoritması kullanılır. Çalışmada kullanılan Cyberknife cihazında planlama esnasında aktif olarak Ray-Tracing planlama algoritmasından faydalanılmıştır.

Ray-Tracing (Işın izleme) doz hesaplama algoritması, bir su fantomu kullanılarak ölçülen verilerden oluşan, sisteme özgü üç ışın tanımlama tablosu kullanır. Tablolar; Doku Fantom Oranı (TPR), Merkez Dışı Oranlar (OCR) ve Çıkış Faktörü (OF) tablolarıdır.

- Her kolimatör için TPR değerleri 15 mm derinlikte 1.0 değerine ve 800 mm SAD değerine normalleştirilmiştir.

- Her kolimatör için OCR değerleri 0 mm yarıçapında 1.0 değerine normalleştirilir.

- Her kolimatör için hesaplanan OF değeri, 800 mm SAD ve 15 mm derinlikte referans 60 mm'lik kolimatör için OF değeri 1.0 olmak üzere normalize edilir (Accuray, 2010).

4.3 Termoplastik Maskeler

Etkili immobilizasyon (hareketsizleştirme) ve güvenilir alignment (hizalama) ve yeniden konumlandırma doğruluğu, fraksiyone ve en önemlisi tek doz radyocerrahi tedavilerinin etkili ve güvenli bir şekilde verilmesi için büyük önem taşımaktadır. Kraniyal lezyonların radyoterapisi için Gammaknife gibi hastanın kafasına vidalarla sabitlenmeyen yani invaziv olmayan maske tipi immobilizasyon cihazları geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Ticari olarak temin edilebilen çeşitli maske sistemlerinin teknik özellikleri ve uygulama yöntemleri genellikle önemli ölçüde farklılık gösterse de, bireysel immobilizasyon doğruluklarına ilişkin güvenilir veriler nadiren literatürde rapor edilir.

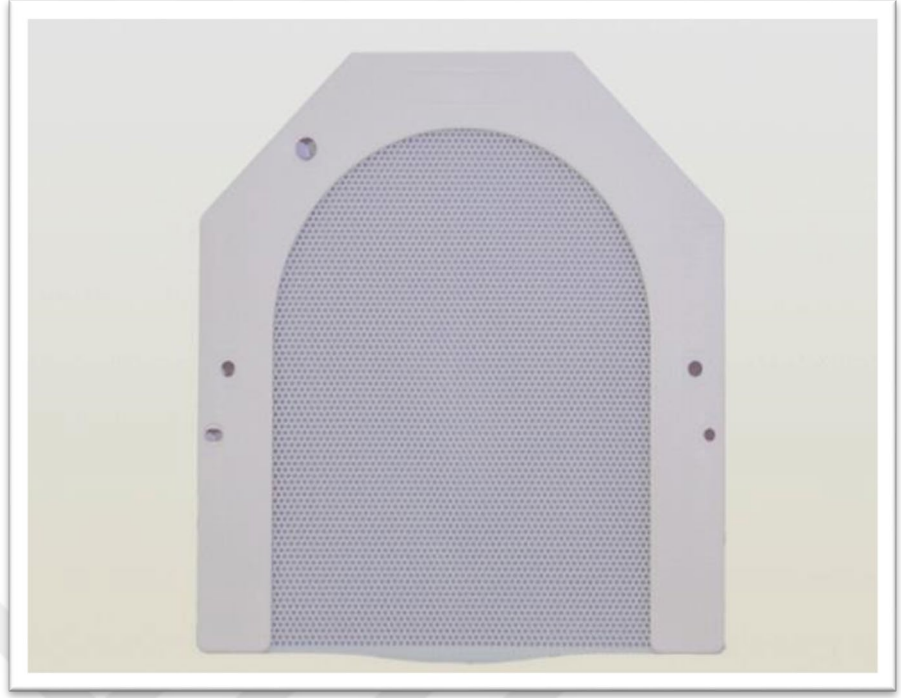
Kraniyal radyoterapi için maske immobilizasyon sistemleri, immobilizasyon materyalinin etkili sertleşme derecesi ile hastanın kabul edilebilir konforu arasında sürekli bir denge kurmalıdır. Bununla birlikte, hasta konforunun sağlanması gerekliliği de göz önünde tutularak maksimum derecede immobilizasyon doğruluğu oluşturmak için tasarlanan maske sistemleri bile, % 95 güven aralığında birkaç milimetrelik sapmalar gösterebilir (Fuss, 2004).

Hasta konforu, maskenin elastiklik kuvveti, ısındığında yumuşaması veya soğuduğunda sıkılaşması anlamına gelen maskenin gücü ve maskenin kalınlığı termoplastik maskeler üretilirken test aşamalarında önemli kıstaslar durumundadır.

Termoplastik maskelerin bazı hastalarda anksiyete veya klostrofobiye yol açma ihtimali de düşük olmalıdır. Ayrıca maskeyi hasta için hazırlayan ve tedavisinde kullanan sağlık profesyonellerinin de radyoterapi maskesi için hastaya yapacakları açıklamalar muhtemelen bu algı üzerinde çok olumlu bir etkiye sahip olacaktır.

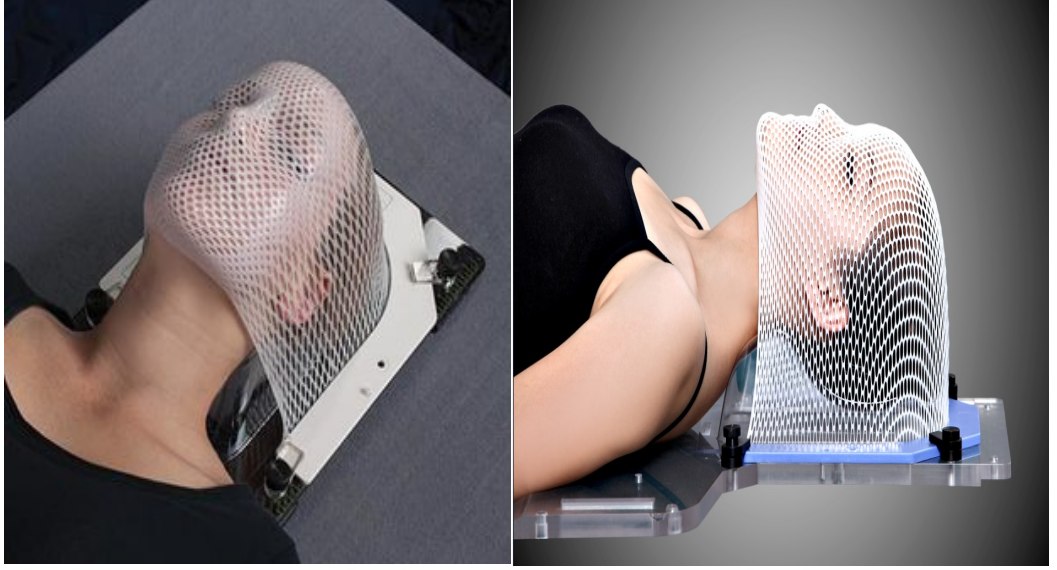
İmalat sonrasında büzülme miktarı ile perforasyon yoğunluğu arasında orantılı bir ilişki vardır. Ayrıca bir maskenin gücü ile delik yoğunluğu arasında da ters bir ilişki vardır (Kumar, 2018).

Çalışmamızda kullanılan termoplastik maskeler Dünya'nın her yerindeki radyasyon onkolojisi kliniklerinde olduğu gibi, tedavi için kliniğe gelen hastaların ilk tomografi görüntüsü çekilmeden evvel her hastaya özel olarak hazırlanmıştır.



Şekil 4.13 Henüz hastaya uygulanmamış termoplastik maske

Şekil 4.13’ de olduğu gibi düzlemsel ve oldukça sert olan bu maskelerin tomografi öncesinde maske özelliğine uygun sıcaklıktaki suda bir süre bekletilerek yumuşaması sağlanmıştır. Ardından tomografi masasında uygun pozisyonlama ile köpük ismi verilen baş altı desteği üzerine yatırılmış hastaya uygulanmış ve hasta yüzünün şeklini alarak soğuyan bu maskeyle (Şekil 4.14) hastanın tomografi görüntüleri çekilmiştir. Hastalar cihazlardaki tedavilerinde de daima üzerlerinde isimleri yazılı olan kendilerine ait bu maskeleri kullanmışlardır.



Şekil 4.14 Hastaya uygulanmış termoplastik maske ve immobilizasyon

4.4 SPSS Veri Analiz Sistemi

SPSS; gelişmiş istatistikler, regresyon, tanımlayıcı istatistikler gibi birçok işlevi, birleşik tek arabirimden çalıştırmayı sağlayan; karar ağaçları, tablolar ve yayınlanmaya hazır grafikleri tek bir araçta oluşturan, oldukça işlevsel ve geniş kapsamlı bir istatistik programıdır. Kolay istatistik analizi yapılabilmesi özelliğiyle önemli avantaj sağlar (IBM, 2020).

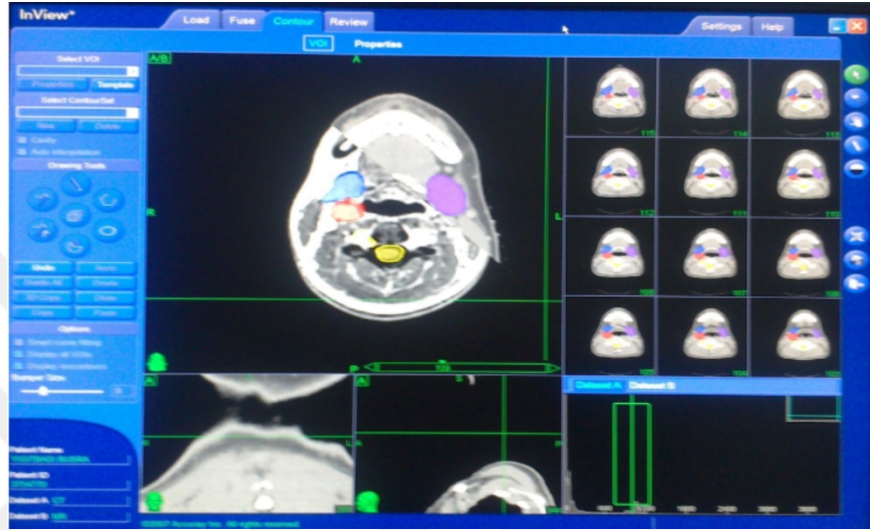
SPSS istatistik programından özellikle fen ve sağlık bilimleri gibi önemli bilimsel çalışma alanlarında elde edilen verilerin analizinde faydalanılır. Frekans analiziyle elde edilen verilerin sayısal olarak dağılımlarının belirlenmesinde kullanılır. Elde edilen verilere ilişkin medyan, mod, ortalama, standart sapma gibi değerlerin hesaplanmasında da tanımlayıcı istatistiklerden yararlanılır

4.5 Çalışmanın Aşamaları

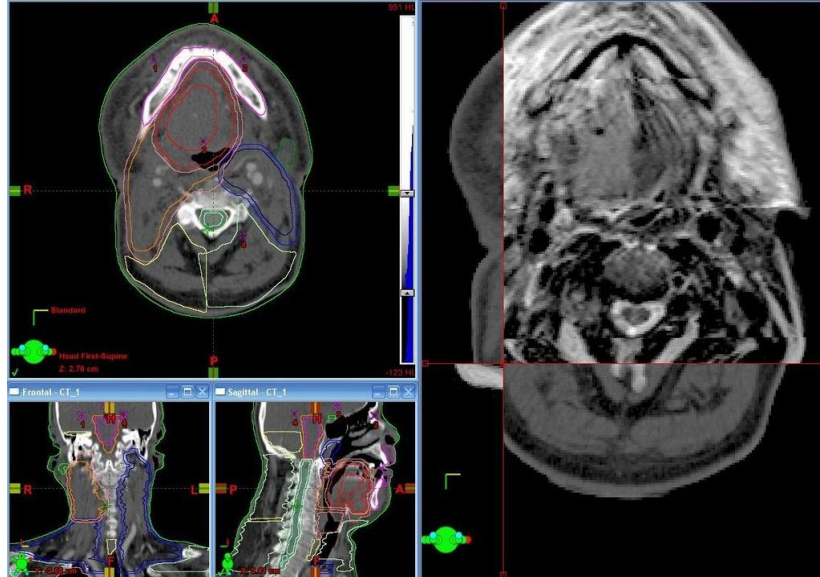
Bu çalışma sürecinde beyin tümörü olgusu saptanan toplam 27 hastaya Cyberknife stereotaktik radyoterapi veya radyocerrahi planları ile birlikte Trilogy cihazında 3D Konformal, IMRT ve VMAT planları oluşturularak toplamda 108 adet tedavi planı meydana getirilmiştir.

Tedavi planları öncesinde bölüm 4.3’de anlatıldığı gibi termoplastik maskeler oluşturularak hastaların bilgisayarlı tomografi görüntüleri çekilmiştir.

Daha sonra Cyberknife ve Trilogy software (yazılım) 'larına aktarılan bu görüntüler için onkologlar tarafından füzyon işlemleri gerçekleştirilmiş ve BT görüntüleri cihaz yazılımlarında MR görüntüleriyle karşılaştırılarak minimal hatalarla anatomik olarak üst üste bindirilmeleri sağlanmıştır. Ardından onkologlar, cihazlardaki konturlama arayüzünü kullanarak lezyonların ve kritik organların yerlerini konturlamışlardır.



Şekil 4.15 Cyberknife konturlama ekran görüntüsü



Şekil 4.16 Trilogy füzyon ekranı

Çalışmanın konturlama sonrasındaki aşamasında her bir hasta için literatüre sadık kalarak stereotaksi doz reçeteleri belirlenmiş ve bu reçeteler baz alınarak

lineer quadratik model ve BED hesabı kullanılmak suretiyle stereotaksi doz reçetelerine günlük 2 Gy'den karşılık gelen eşdeğer dozları hesaplanmıştır.

$$BED = n \times d \times (1 + d / [\alpha / \beta])$$

tümör için α / β oranı 10 olmak üzere formül kullanılarak eşdeğer dozlar bulunmuştur. Buna göre çalışmada kullanılan stereotaksi doz reçetelerinin günlük 2 Gy'den eşdeğer doz karşılıkları;

Tablo 4.1 Cyberknife ve Trilogy cihazlarında kullanılan doz reçeteleri

Stereotaksi Dozları (fraksiyon x doz)	Günlük 2 Gy'den Eşdeğer Dozlar (fraksiyon x doz)
1 × 15 Gy	16 × 2 Gy
4 × 8 Gy	24 × 2 Gy
1 × 22 Gy	29 × 2 Gy
5 × 5 Gy	16 × 2 Gy
1 × 18 Gy	21 × 2 Gy
3 × 9 Gy	21 × 2 Gy
3 × 10 Gy	25 × 2 Gy
5 × 6 Gy	20 × 2 Gy
2 × 12 Gy	22 × 2 Gy
2 × 10 Gy	17 × 2 Gy
1 × 20 Gy	25 × 2 Gy

BED işlemi sonucunda uygulanacak olan doz reçetesi kararlaştırıldıktan sonra her bir hastanın tedavilerinin planlanma aşamasına geçilmiştir. Bu aşamada 27 hasta için Stereotaksi, 3D Konformal, IMRT ve VMAT olmak üzere 108 ayrı plan yapılmıştır. Bu hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo 4.2' deki gibidir. Bu dağılımdaki hastaların 22'si Cyberknife cihazında Stereotaksi; 5' i ise Trilogy cihazında IMRT planlama çeşidiyle tedaviye alınmış hastalardır. Trilogy'de tedaviye alınmış hastaların tamamı nüks glioblastoma (GBM) tanılı hastalardır.

Tablo 4.2 Tanılara göre hastaların dağılımı

TANI	Hasta Sayısı	%' lik oran
Metastaz	8	29,6
GBM	6	22,2
Akustik Nörinoma	5	18,5
Çoklu Metastaz	3	11,1
Hipofiz Adenoma	3	11,1
Menenjiyoma	2	7,4
Toplam	27	100,0

Çalışmadaki asıl amaç tüm hastaları 4 farklı planlama türüne göre de planlayarak retrospektif analizlerini yapmak ve bu sayede planlama türlerinin lokasyon, hacim, kritik organlara yakınlık, tanı gibi lezyon özelliklerine göre birbirlerine göre üstünlüklerini ortaya koyarak, birbirlerinin yerine kullanılabilirliklerini incelemektir.

4.5.1 Radyoterapi planlarının oluşturulması

Çalışmanın gerçekleştirildiği İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Trilogy, Cyberknife ve Tomoterapi gibi yüksek özellikli cihazlar bulunmaktadır. Ancak ülkemizdeki tüm hastanelerde bu cihazların tamamı hizmet vermemektedir. Özellikle Cyberknife imkanı bulunmayan hastanelerde yüksek nitelikli bir lineer hızlandırıcı cihazı kullanılarak hangi özellikteki beyin tümörlü olguların tedavi edilebileceğinin incelenmesi ve planlama türlerinin birbirlerine karşı üstünlüklerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda 4 planlama türünde de hazırlanan planların oluşturulma aşamalarını daha ayrıntılı şekilde anlatmak, çalışmadan gerçekleştirilen uygulamaları anlamak açısından önemlidir.

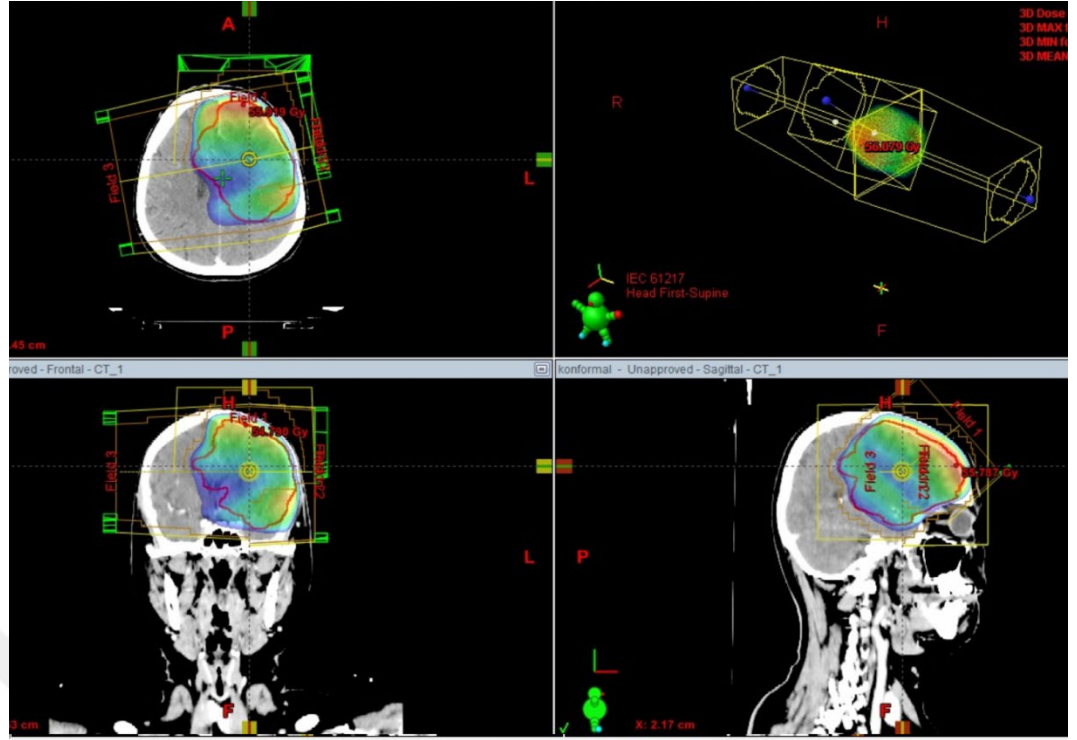
Son yirmi yılda 3D Konformal ve IMRT teknikleri, BT'nin tedavi planlamasına yaygın entegrasyonundan bu yana standart radyoterapi teknikleri haline gelmiştir. 3DCRT'de, tedavi planlaması, tümörü en iyi hedefleyecek ve normal yapıları koruyacak radyasyon ışını yönleri seçerek ve her bir ışını şekillendirerek gerçekleştirilir (Truong, 2015).

IMRT ise, radyasyon iletimi sırasında çoklu statik veya dinamik MLC segmentlerine izin veren yeni nesil 3D Konformal tekniktir. Bu segmentler, daha önce 3D Konformal ile mümkün olmayan bitişik normal dokuları korurken, tümöre düzgün ve konformal doz vermek için keskin doz gradyanları oluşturan radyasyonun yoğunluğunu şekillendirir. IMRT için ışın optimizasyonu, bilgisayarın gerçekleştirdiği inverse planning (ters planlama) ile yapılır (Truong, 2015).

Son zamanlarda kullanımı hızla artan Volumetrik Modulated Arc Therapy (VMAT), IMRT' ye göre daha yeni bir tedavi tekniğidir. VMAT tedavileri, tekli ya da çoklu arklarla doğrulukla ve etkili bir şekilde iletilebilmektedir. VMAT' de IMRT' den farklı olarak aynı anda gantri dönme hızı, doz hızı ve MLC şekli sürekli değiştiğinden VMAT iletimi IMRT' ye göre daha karmaşıktır. VMAT' in öncelikli avantajı sabit gantri ile tedavi yapan IMRT' den çok daha hızlı bir sürede hastayı tedavi edebilmesidir (Ayata, 2015).

Çalışmada yapılan 3D Konformal planlarda standart oluşturmak için 3'er adet alan kullanılmıştır. Yine tüm planlarda iki yan alan (90° ve 270°) kullanılmış; 3.alanlar ise lezyonun lokalizasyonuna göre verteks, ön veya arkadan verilmiş, verteks masa açıları lezyona göre lokalize edilmiştir (Şekil 4.17).

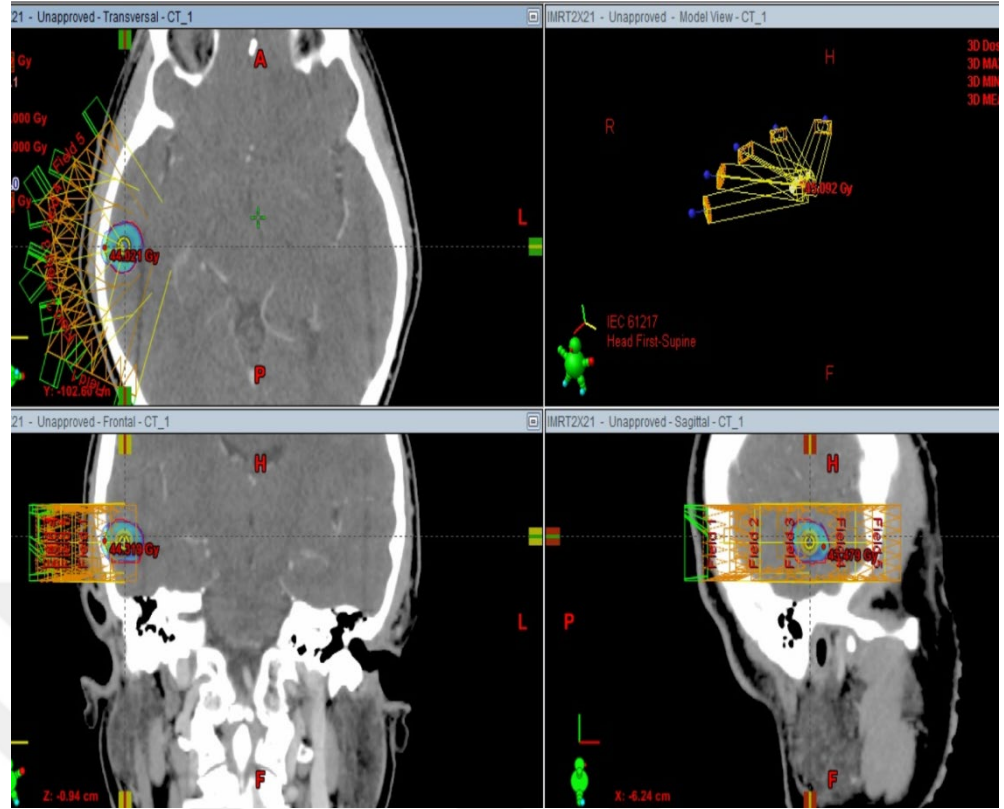
MLC'lerin yerleşimleri lezyona 0.5 cm marjlı olacak şekilde ayarlanırken, yine alan ağırlıkları (AAA algoritmasında alan ağırlıkları toplam 1 olması gerektiği için) toplam 1 olacak şekilde 3 alan arasında lezyon yerine göre paylaştırılmıştır. Plan normalizasyonu literatürlerdeki 3D Konformal teknik standardına göre; verilen dozun % 95' ini, lezyon hacminin tamamı alacak şekilde yapılmış, maksimum noktasal doz % 110'u geçmeyecek şekilde ayarlanmıştır.



Şekil 4.17 3D Konformal plandaki alanların yerleşimlerine ait bir örnek

IMRT planlarında da yine 3D Konformalde olduğu gibi plan öncesi açılar belirlenir, ancak kritik organlar ve lezyonun alması istenen dozlar, MLC' ler açılıp kapatılarak değil ters planlama tekniğiyle plan optimizasyonu yaparak sağlanır. Açılar belirlendikten sonra açılan plan optimizasyon arayüzünde lezyon ve kritik organ dozları plan öncesi belirlenir ve algoritma, MLC' leri bizim isteğimiz doğrultusunda açıp kapatarak optimize eder.

Çalışmamızdaki IMRT planlarında da bu şekilde çalışılmış olup, standart olarak 5' er adet alan kullanılmıştır. Bu alanlar, aralarında minimum 30°, maksimum 40° 'lik açısal farklar olacak şekilde konumlandırılıp, jaw uzaklıkları 0,5 cm verilerek, PTV' nin sarılması amaçlanmıştır (Şekil 4.18).

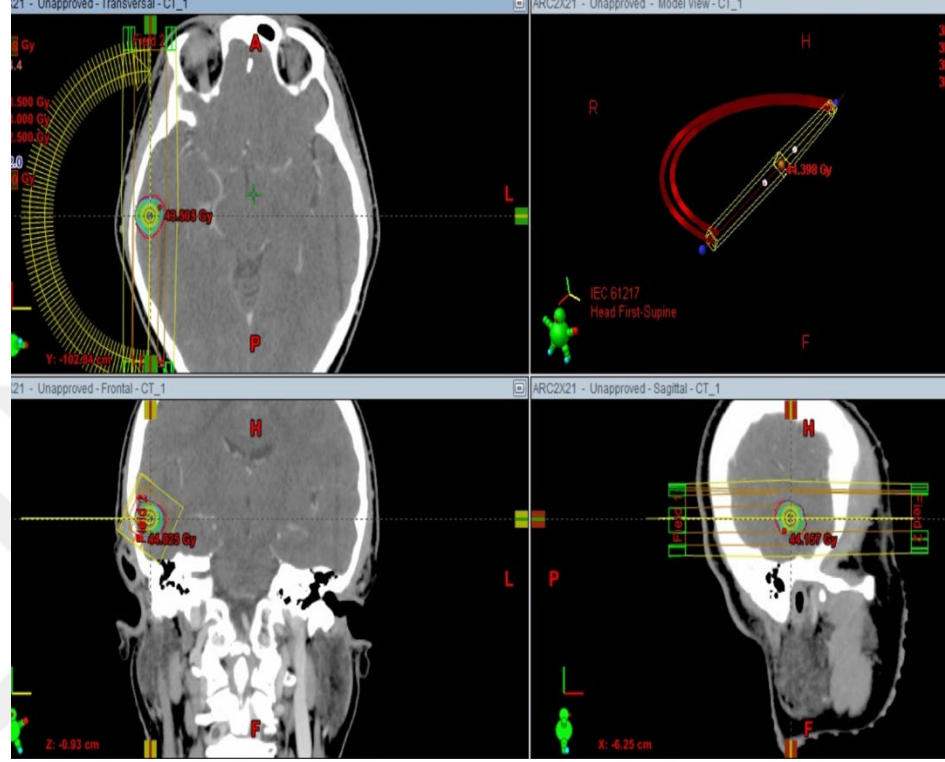


Şekil 4.18 IMRT plandaki alanların yerleşimlerine ait bir örnek

IMRT planlarında da konformal planlardaki gibi maksimum noktasal doz % 110'u geçmeyecek şekilde plan optimize edilmiş; dozun tamamı lezyon hacminin tamamına olabildiğince aldırılmaya çalışılmıştır. Planlar çalışılırken **Sliding window** IMRT (sürgülü pencere) tekniği kullanılmıştır. Bu teknikte eski tip **“step and shoot”** IMRT (yerini al ve ışınl) tekniğindeki gibi gantri, belirlenen alan açısına gelip MLC' lerini konformal plan gibi ayarlayarak lezyonu sarmak suretiyle ışın vermeyi amaçlamaz. **Sliding window** IMRT tekniğinde gantri belirlenen alanlara konumlanıp, her alanda plan optimizasyonuna göre MLC' leri hareket ettirerek ışını lezyonun tamamına vermeye çalışır.

VMAT planlama tekniği ise 3D Konformal ve IMRT planlamalarındaki gibi belli ve sınırlı sayılarda verilmiş alanlar ile yapılmaz. Bu teknikte belli açılar arasında saat yönü veya tersinde bir dönüş yolu belirlenir. Cihaz bu yolda ilerlerken sürekli MLC' leri açılıp kapanır ve sürekli hareket halindeki gantriden ışın lezyona verilir.

Çalışmamızdaki VMAT planlarında, standart olarak saat yönü ve tersinde birer adet olmak üzere toplam 2'şer adet yarım ARC kullanılmış, plan optimizasyonu aynı IMRT gibi ters planlama ile sağlanmıştır (Şekil 4.19).



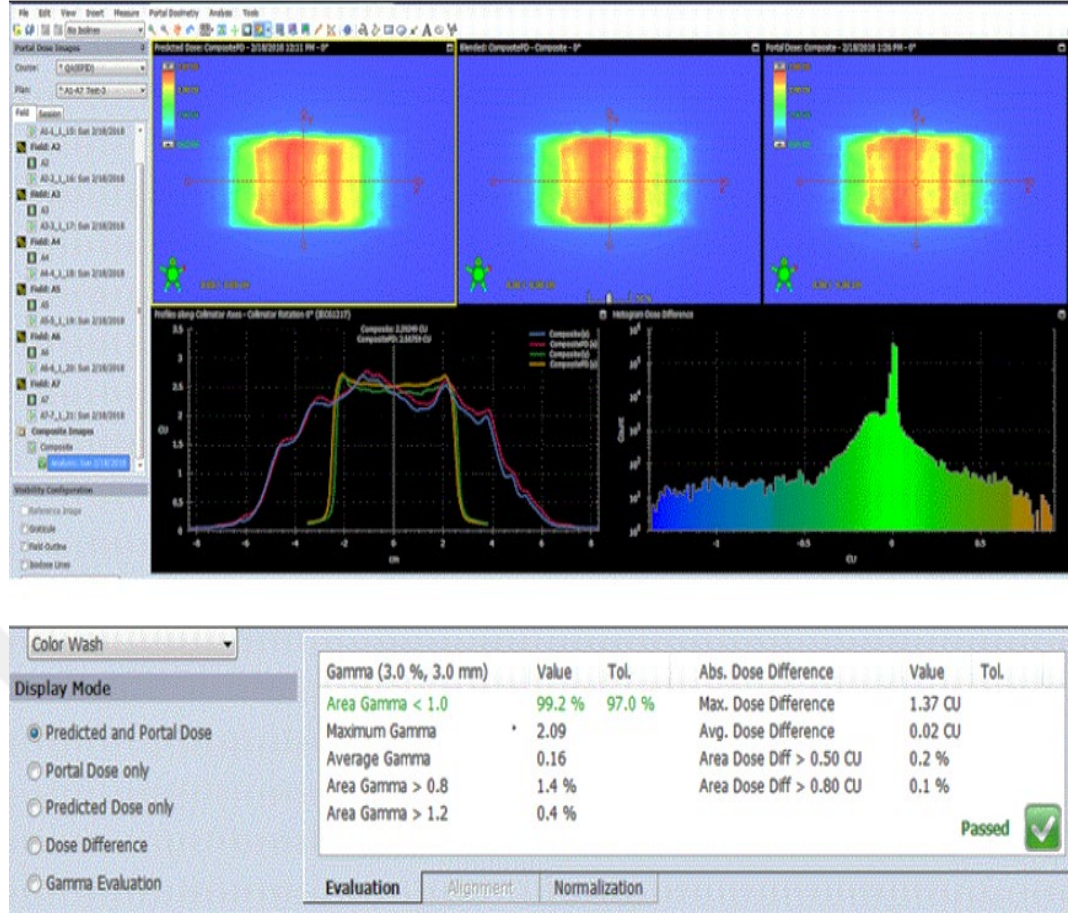
Şekil 4.19 VMAT ARC planındaki alanların yerleşimlerine ait bir örnek

Bu teknikte de IMRT' deki gibi maksimum noktasal doz % 110'u geçmeyecek şekilde plan optimize edilmiş; dozun tamamı lezyon hacminin tamamına olabildiğince aldırılmaya çalışılmıştır. Planlama aşamasının sonunda ARC ve IMRT planlarının tamamına ait EPID QA Verification planları orijinal planlardan yola çıkılarak oluşturulmuş, daha sonra da tedavi cihazında EPID kaseti üzerinde hepsinin ışınlamaları yapılmıştır (Şekil 4.20).



Şekil 4.20 Trilogy cihazı EPID ışınlama

EPID programında, ışınlama sonucunda elde edilen veriler incelenerek, planlarda istenen tedavinin gerçeğe % 95 ve üstünde uyum sağlayıp sağlamadığı kontrol edilmiştir (Şekil 4.21).

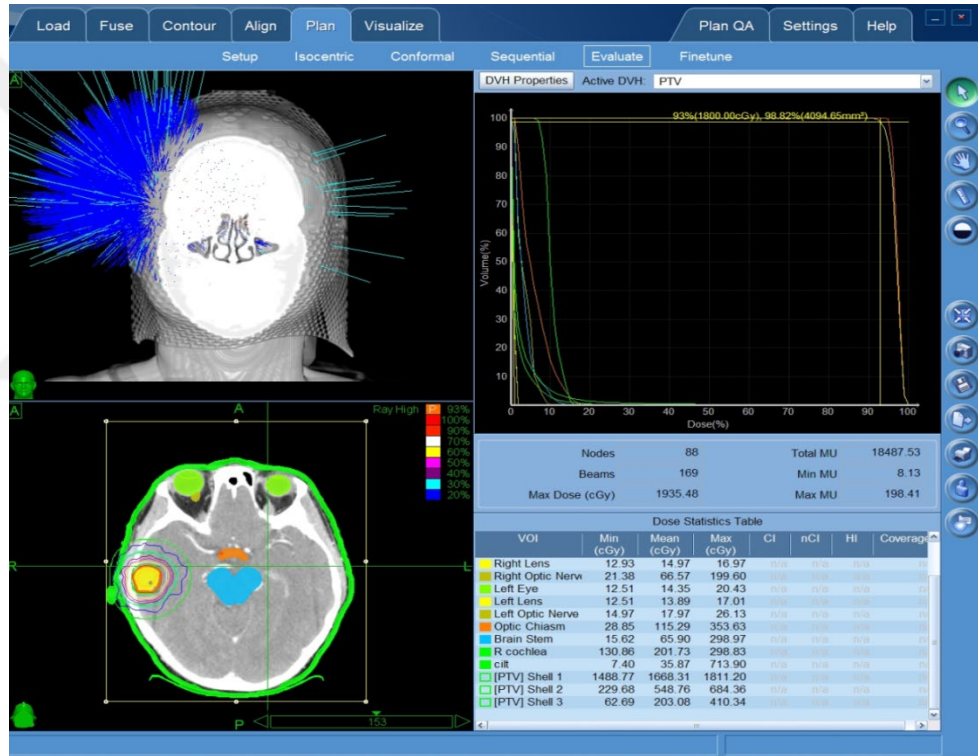


Şekil 4.21 EPID Programı ekran görüntüsü ve standardı sağlamış bir EPID ışınlaması

Cyberknife cihazındaki planlar ise Trilogy cihazındakilerden tamamen farklı oluşturulan planlardır. Bu cihaz robotik kol üzerinde 1200 farklı şekilde yol izlemek suretiyle 6 boyutlu hareket ederek lezyonu milimetrenin bile altındaki bir hassasiyetle ışınlayan bir lineer akseleratördür. Aynı zamanda hasta yatağı da yine bir robotik kol üzerine yerleştirilmiş Robocouch isimli karbonfiber bir yataktır.

Genellikle 1-5 fraksiyon arasında fraksiyonlarla hasta tedavileri gerçekleştirilir. Günlük tedavi süreleri Trilogy' den çok daha uzun olmakla beraber fraksiyon sayısı da bu duruma ters orantılı olarak çok daha azdır. 1 günde 15-20 Gy mertebelerinde doz verilerek tümöre Lineer Quadratik Modele göre bir anda çok yüksek zararı vermenin amaçlandığı tedaviler stereotaktik radyocerrahi olarak adlandırılır. 2 ve daha fazla fraksiyonla yapılan tedaviler ise stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) adını alır.

Cyberknife plan optimizasyonu IMRT ve VMAT planlardaki gibi ters planlamadır. Çalışmamızda öncelikli olarak fraksiyon sayısı ve izleme algoritması belirlenip, “*Align*” ara yüzünde BT’den gelen görüntüler 45°’lik karşılıklı iki görüntü şeklinde hizalanmıştır. Ardından “*Setup*” ara yüzünde hesaplama “*Grid*” i ayarlanmış ve planlama kısmına geçilmiştir. Bu kısımda lezyona uygun büyüklükte sabit kolimatör, istenilen MU (monitör unit) sınırı, maksimum beam (ışın) ve node (cihazın mevcut yazılımında uzaysal anlamda gidebildiği tüm duraklar) sayıları, kritik organ sınırları ve lezyon dozları belirlenmiş; sağlıklı beyin dokusuna verilen zararı en aza indirebilmek ve izodoz eğrilerini kontrol edebilmek için “*Shell*” adı verilmiş doz sınırlama elemanları ve onların doz sınırları tanımlanmıştır (Şekil 4.22).



Şekil 4.22 Cyberknife planlama ekranı

4.5.2 Plan sonuçların gruplandırılması

Yapılan 108 planın tamamına ait tüm kritik organ dozları, tümör hacimleri ve Trilogy planlarında yüzde 50 ve yüzde 20’lik izodozların ne kadarlık sağlıklı dokuyu ıslınladığına dair hacimsel veriler; hastaların tümör tanılarına göre tablolara yerleştirilerek gruplandırılmıştır. Tüm planlama türleri ve bu planlamalarda kritik organlara ait dozlar ayrı ayrı excell sayfalarında toplanarak

SPSS sistemine aktarımın kolaylaşması sağlanmıştır. IBM SPSS Statistics 20 programına aktarılan veriler kullanılarak kritik organların plan türlerine göre aldıkları dozlar; %20 ve %50 lik izodoz eğrilerinin hacimleri ve cihazlara göre dağılım tabloları ile grafikler elde edilmiştir.



5. BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1 Radyoterapi Planları ve Tanılara Göre Fraksiyonasyon

Yapılan bu çalışmada, intrakranyal tümörler olan akustik nörinom, hipofiz, menenjiyoma, glioblastoma multiform (GBM) ile tekli ve çoklu metastaz tanılı 27 hastaya Stereotaksi, 3D Konformal, IMRT ve VMAT planları oluşturulmuştur. Oluşturulan bu planlardan elde edilen sonuçlar kullanılarak, IBM SPSS Statistics 20 programı ile istatistik çalışması yapılmış ve bunun sonucunda kritik organlara ait istatistik tabloları ile bu tablolardan her plan türüne göre ayrı ayrı çıkarılan mean, median, range, maksimum ve minimum değerlerin analizi yapılmıştır.

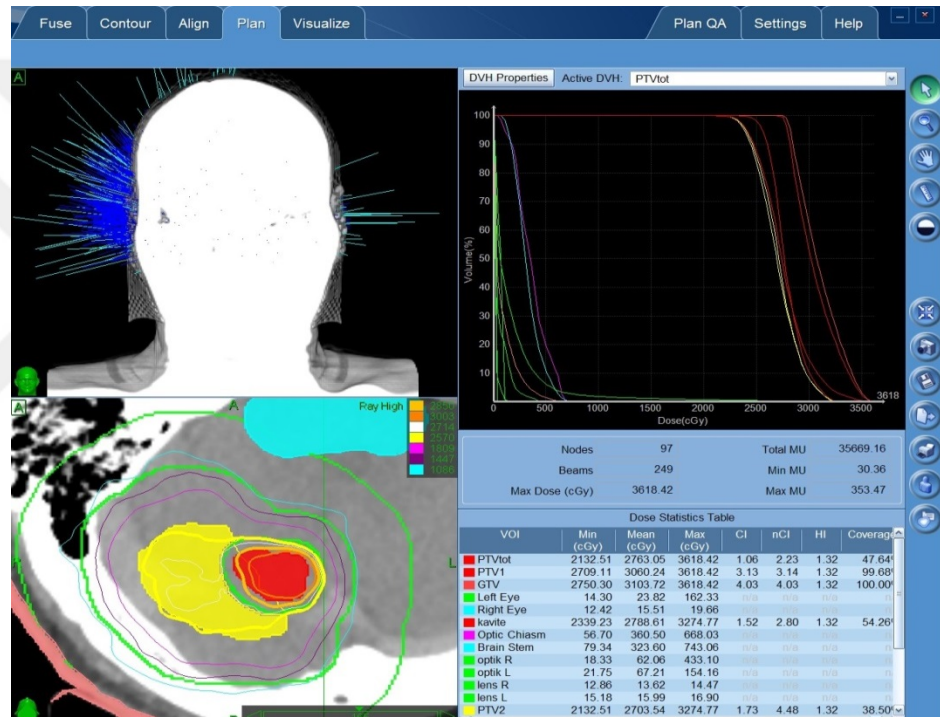
Bölüm 4.2.1’ deki Tablo 4.1’de 2 Gy’ den karşılık eşdeğer dozları paylaşılan stereotaksi dozlarının tanılara göre dağılımı Tablo 5.1’ de görülmektedir.

Tablo 5.1 Stereotaksi dozlarının tanılara göre dağılımı

Stereotaksi Dozları	TANI					
	met	GBM	Akustik	Coklu MET	Hipofiz	Menengioma
	Count	Count	Count	Count	Count	Count
1x15	1	0	1	0	0	0
1x18	2	0	0	0	0	0
1x20	1	0	0	0	0	0
1x22	4	0	0	1	0	0
2x12	0	0	0	2	0	0
3x9/3x10	0	0	0	0	0	2
4x8	0	1	0	0	0	0
5x5	0	0	4	0	3	0
5x6	0	5	0	0	0	0

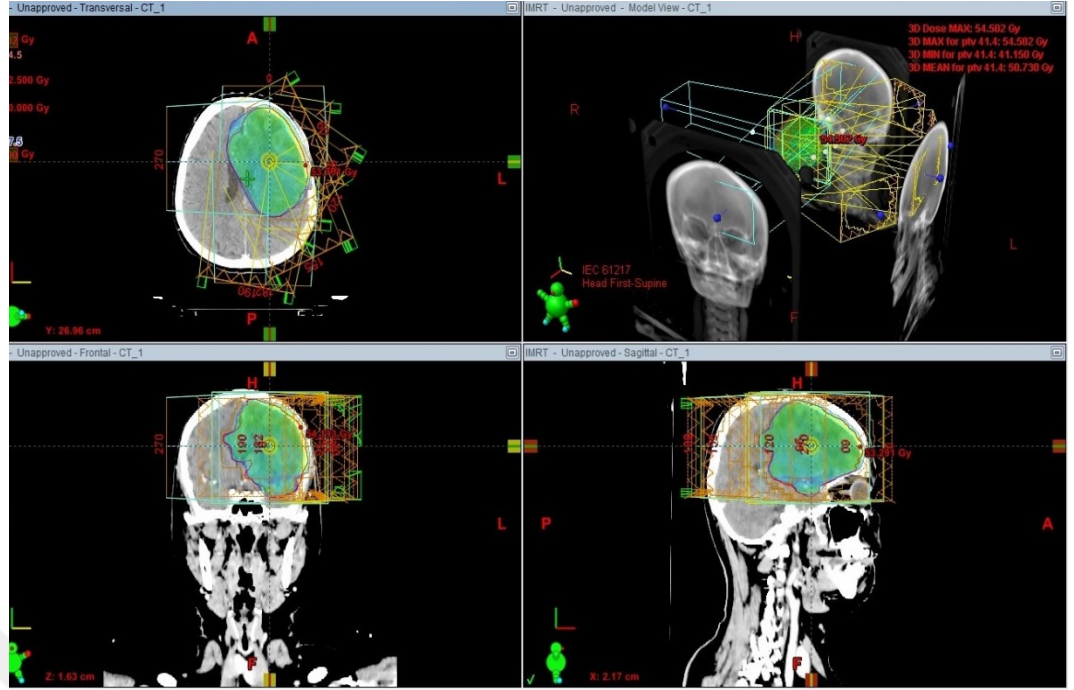
Çizelgeden de anlaşılaçağı üzere tekli metastazların tamamına radyocerrahi uygulanmıştır. Bunun sebebi, yüksek radyasyonda primer (birincil) tümörlere göre duyarlılığının daha yüksek ve akut cevabının daha çabuk olmasıdır. Cerrahi rezeksiyon beyin metastazlarının tedavisinde en öncelikli tedavi şekli olmakla beraber, bunun yapılamadığı durumlarda radyocerrahi veya tüm beyin radyoterapisi seçeneklerinden biri veya ikisi birden seçilmektedir (Yılmaz, 2014). Çoklu metastazlarda ise metastaz sayısı, metastazların beyin içerisinde kapladıkları hacim ve kritik organlara yakınlığı gibi sebepler, fraksiyon sayısının bazı durumlarda toksisiteyi azaltmak amacıyla 2’ ye çıkarılarak radyocerrahi yerine SBRT’ nin tercih edilmesine sebep olmuştur.

Kontrastsız BT kesitlerinde menenjiyomalar düzgün sınırlı, %25 izo veya %75 hiperdens olarak görünürler. Bazen tümör merkezinde veya periferde yerleşmiş küçük kistler gözlenebilir. BT’de genellikle geniş bir dural taban gözlenir. Kontrastlı BT kesitlerinde sıklıkla yoğun ve homojen kontrast tutulumu yanında dural tail gözlenir (Turan, 2018). Menenjiyom tanılı hastalarda tümör içi daha sert yapıda, dış çeperinde ise kistik yapılar gözlenebileceği için Trilogy’ deki simultane integre boost (SİB) tedavisi Cyberknife’da iki hastaya uygulanmış ve bu tümörlerin iç bölgesine 3 fraksiyonda 30 Gy, dış kısmına ise 3 fraksiyonda 27 Gy verilmiştir. Şekil 5.1’ de iç kısımdaki kırmızı alan PTV1, dıştaki sarı alan PTV2; mavi alan ise beyin sapı’ dır.

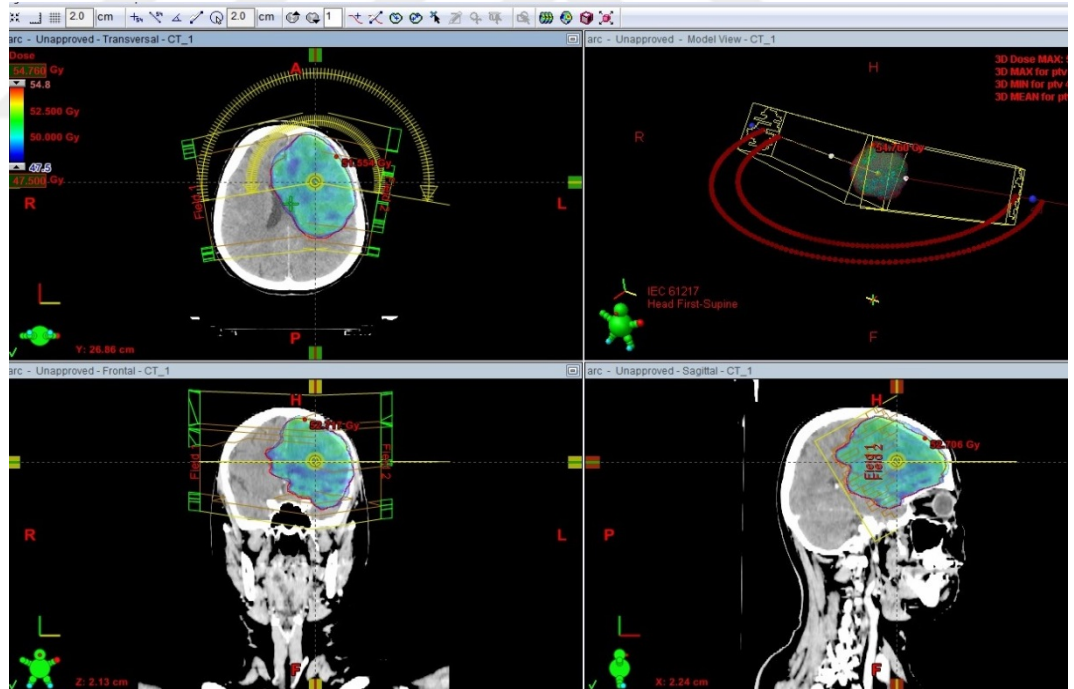


Şekil 5.1 Cyberknife’ da SİB menenjiyoma tedavi planı

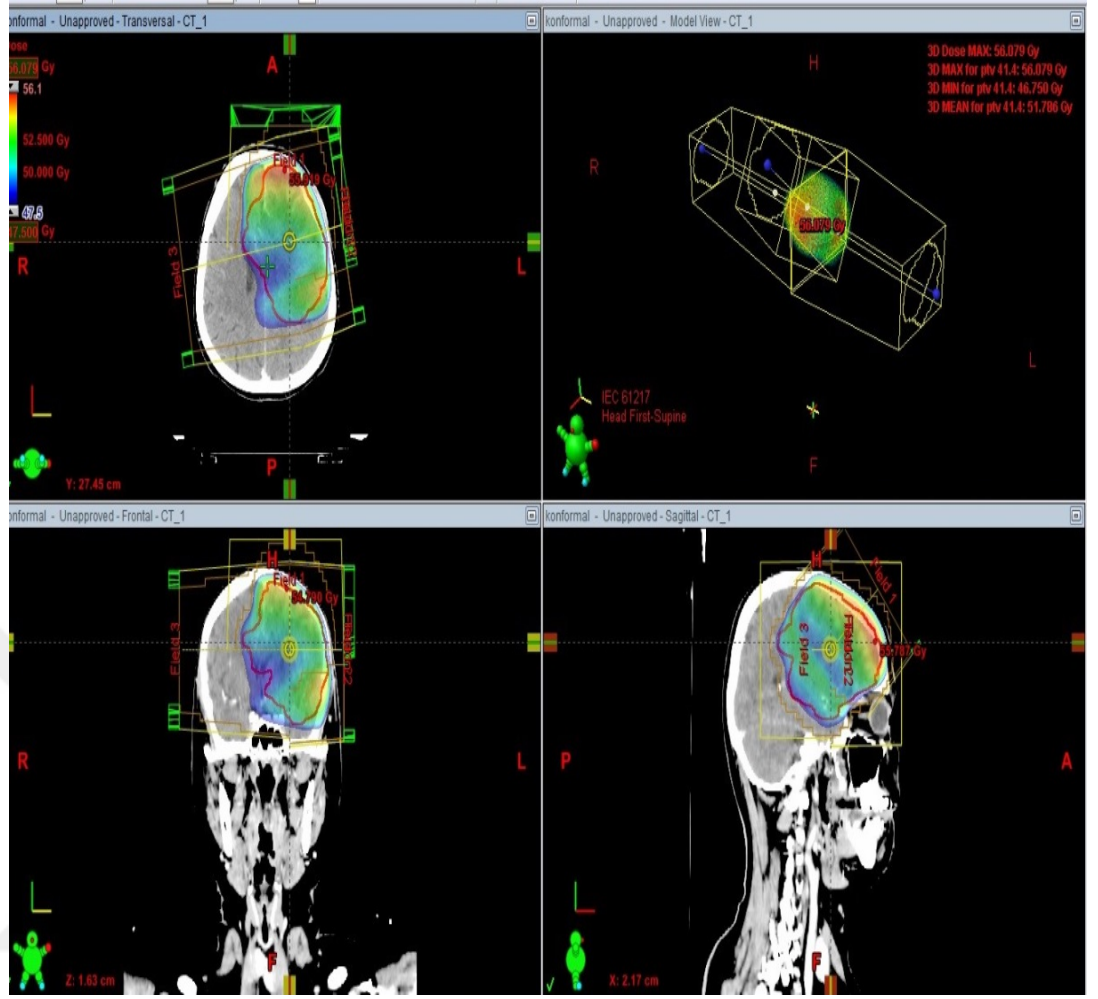
GBM tanılı hastalarda ise 6 hastadan primer GBM olan 5’ i Trilogy’ de tedaviye alınan hastalardır. Bu hastaların 4’ üne 25 fraksiyonda 50 Gy, üzerine ise 5 fraksiyonda 10 Gy boost yapılmıştır. 1 hastada ise endikasyona bağlı olarak 23 fraksiyonda 46 Gy + 7 fraksiyonda 14 Gy boost yapılarak toplam 60 Gy’ lik doza çıkılmıştır. Şekil 5.2’ de bu hastanın tedavi aldığı 5 alanlı IMRT planı görülmektedir. Hastanın görülen tümörü küçülerek, büyümesi durdurulmuş ve hasta 3 yıllık sağ kalımla hayatına devam etmektedir. Şekil 5.3’ de yine aynı hastaya ait çalışma amaçlı planlanan VMAT, Şekil 5.4’ de 3D Konformal ve Şekil 5.5’ de Cyberknife planları görülmektedir.



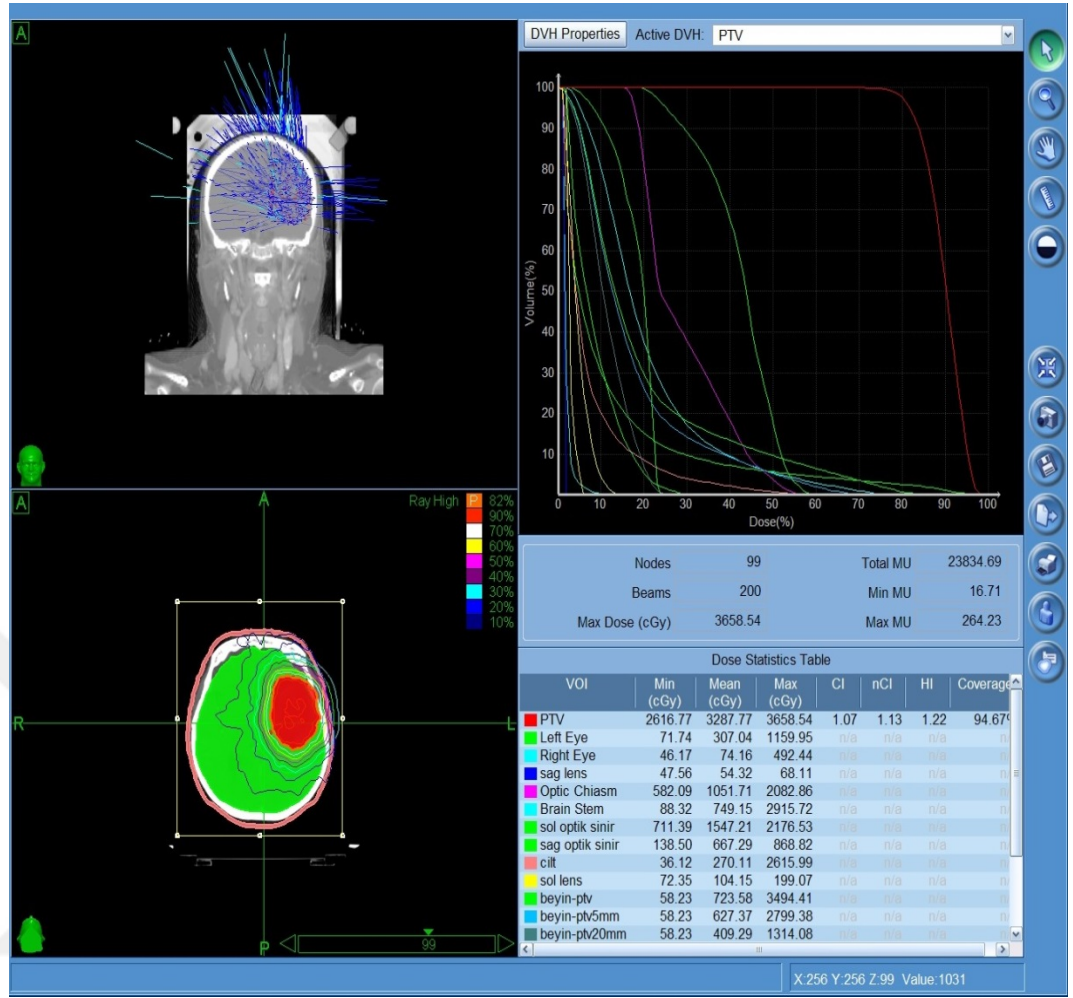
Şekil 5.2 Trilogi' de IMRT primer GBM tedavi planı



Şekil 5.3 Trilogi' de VMAT primer GBM tedavi planı



Şekil 5.4 Trilogy' de 3D Konformal primer GBM tedavi planı

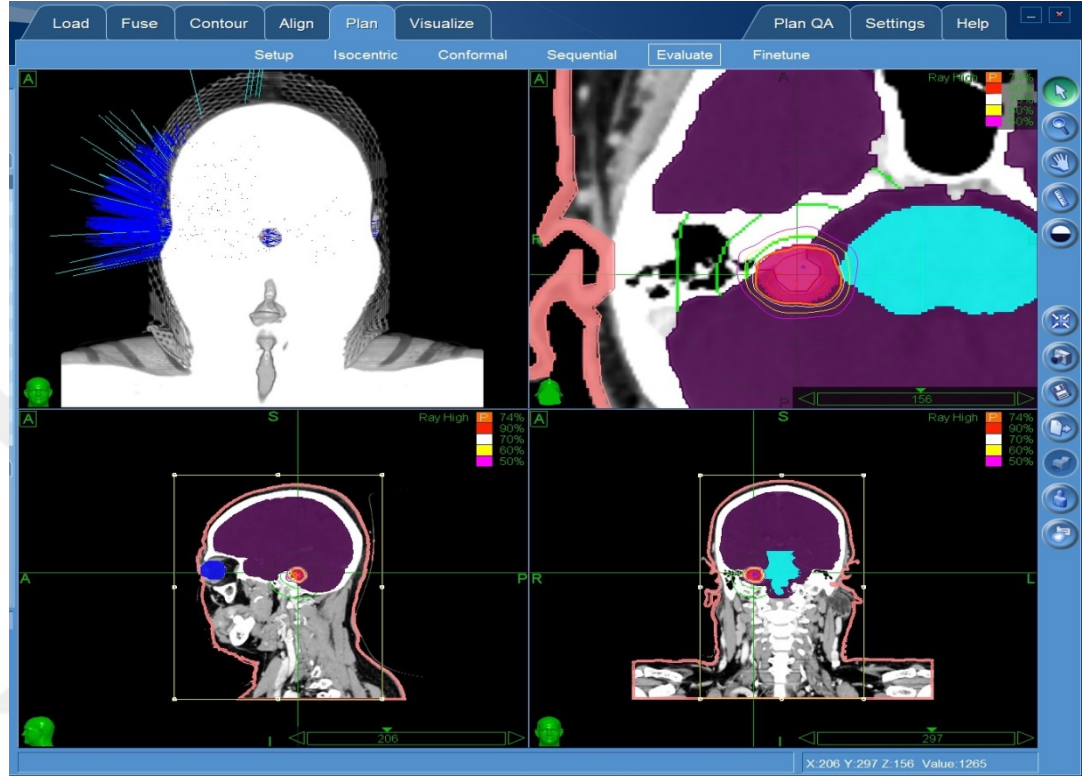


Şekil 5.5 Cyberknife’ da primer GBM tedavi planı

Cyberknife’ da Şekil 5.5’deki gibi primer tanıli GBM hastalarına tez çalışması amacıyla literatürdeki 5 fraksiyonda 30 Gy’ lik nüks GBM dozu kullanılarak SBRT planı yapılmıştır. Nüks GBM tanıli olan ve Cyberknife’ da 4 fraksiyonda 32 Gy ‘lik doz reçetesiyle tedavi uygulanmış 1 hastaya da yine tez çalışmasında karşılaştırma yapabilme amacıyla 24 fraksiyonda 48 Gy’den 3D Konformal, IMRT ve VMAT tedavi planları yapılmıştır.

Hipofiz Adenom tümörlerinde ise ele alınan 3 hastaya da literatüre uygun olarak 5 fraksiyonda 25 Gy verilmiştir. Aynı şekilde Akustik Nörinom hastalarına da verilen doz reçetesi aynıdır. Bu çalışmadaki 1 akustik nörinom hastasında da olduğu gibi bu tanıdaki hastalara endikasyona göre radyocerrahi veya 5 fraksiyonda 25 Gy’den doz reçetesi verilemediği zamanlarda 3 fraksiyonda aynı BED değerine karşılık gelen doz reçetesi de uygulanabilir. Özellikle hipofiz ve akustik nörinom tümörlerinin lokalizasyonları beyin sapına veya görme sinirlerine

komşu hatta bu organlarla iç içe olabilir. Bu durumlarda fraksiyon sayısı revize edilip hastaya uygun doz reçete edilebilir. Şekil 5.6’ da pembe alan akustik nörinoma ait PTV’yi, mavi alan beyin sapını, mor alan ise beyin dokusunu göstermektedir.



Şekil 5.6 Cyberknife’ da akustik nörinoma tedavi planı

5.2 Planların Kritik Organlar Açısından Değerlendirilmesi

Radyasyon onkolojisinde hangi cihaz veya hangi planlama modeliyle çalışma yapılırsa yapılsın; hedef hacme verilecek dozun istenen düzeyde olması ve bunu yaparken de sağlıklı dokular ile kritik organ yapılarını korumak en önemli iki amaçtır. Bu amaç doğrultusunda yapılan retrospektif çalışmaların neredeyse tamamında bu prensip (ALARA Prensibi – As Low As Reasonably Achievable) ile hareket edilir.

Bu çalışmanın da sonuçlarını iyi yorumlayabilmek ve plan türlerini anlamlı şekilde karşılaştırabilmek için kritik organ dozlarının plan türlerine göre

değişimleri ve sağlıklı beyin dokusunun yüzdelik olarak hacimsel olarak aldığı değerlerini analiz etmek önem taşır.

Bu çalışmada her bir plan türüne ait IBM SPSS Statistics 20 programından elde edilen mean, median, range, minimum ve maksimum kritik organ dozlarına çizelgelerde yer verilmiş; kliniklerde kullanılan kritik organ tolerans doz protokollerinde genel anlamda intrakranyal kritik yapıların maksimum dozlarına yer verildiği için grafiklerde de maksimum dozlar gösterilmiştir. Bunun sebebi paralel ve seri organ farkıdır.

Planlar değerlendirilirken izlenen yöntemlerin başında Doz Hacim Histogramları yardımıyla yapılan nice karşılaştırmalar gelir. Doz-hacim histogramları (DHH) plan sonunda ortaya çıkan doz dağılımlarını 2 boyutlu hale getirir. *“Bir organ veya tümörün farklı doz aralıklarında doza maruz kalan hacim fraksiyonlarının histogramıdır”* diye de açıklanabilen DHH’ler algoritmalarda genellikle kümülatif şekilde meydana getirilir. Bu özelliği hayata geçirebilmek düşük doz maruziyeti olan veya her bir eşik değerdeki doza karşılık gelen hacimler fraksiyonel biçimde toplanarak, eşik doz değerine göre grafik düzenine işlenir. Organların eşit özelliğe sahip küçük alt birimlerden oluştuğu varsayılan bu sistem için örnekleme yapmak gerekirse bu alt birimler böbrek için nefronlar olarak kabul edilebilir.

Doz ile o doza hücrelerin vereceği cevap arasındaki ilişkiyi belirlemede alt birimlerin organ dokusu içerisindeki düzeni, en önemli etkidir. Paralel düzene sahip alt birimlerin olduğu karaciğer, böbrek veya akciğer gibi organlarda alt birimlerin her biri, bir diğerinden ayrı şekilde işlem görürler ve bu sebeple organın bir bölümüne verilen toksik hasar başka bir bölümünde görülmeyebilir. Sadece hasar, belirli bir kritik hacmi geçtikten sonra komplikasyonlar gözlenmeye başlayabilir; kısmi ışınlamalar, hacim fraksiyonu ile ters orantılıdır. Optik kiazma, optik sinirler, medulla spinalis, beyin sapı gibi seri yapıları alt birimlerin olduğu organlarda ise bu komplikasyonlar, organın küçük bir hacminin hasara uğramasıyla dahi başlar. Bu organlarda kısmi ışınlamalarındaki değer neredeyse tüm organın ışınlanmasındaki değer ile aynıdır. İntrakranyal kritik yapılarda alt birimlerin korunabilmesi amacıyla hacimsel dozdan ziyade genel olarak doz toleransında maksimum doz göz önünde bulundurulur (Toklu, 2015).

Çalışmanın sonuç bölümünde ise maksimum dozların yanı sıra tüm diğer veriler üzerinden genel bir yorumlama yapılarak çalışma net bir sonuca bağlanmaya çalışılmıştır.

5.2.1 Plan türlerine göre beyin sapı dozları

Tablo 5.2’de 4 ayrı plan türüne göre IBM SPSS Statistics 20 programından elde edilen *“Beyin sapı”* na ait mean, median, range, minimum ve maksimum dozları görülmektedir.

Tablo 5.2 Plan türlerine göre beyin sapı dozları

	KNF	ARC	IMRT	CYBERKNIFE
Mean	24,7130	19,7263	19,0171	9,3607
Median	31,0000	19,8000	18,9000	6,8100
Range	49,60	46,51	42,90	29,09
Minimum	0,00	0,20	0,26	0,06
Maximum	49,60	46,71	43,16	29,15

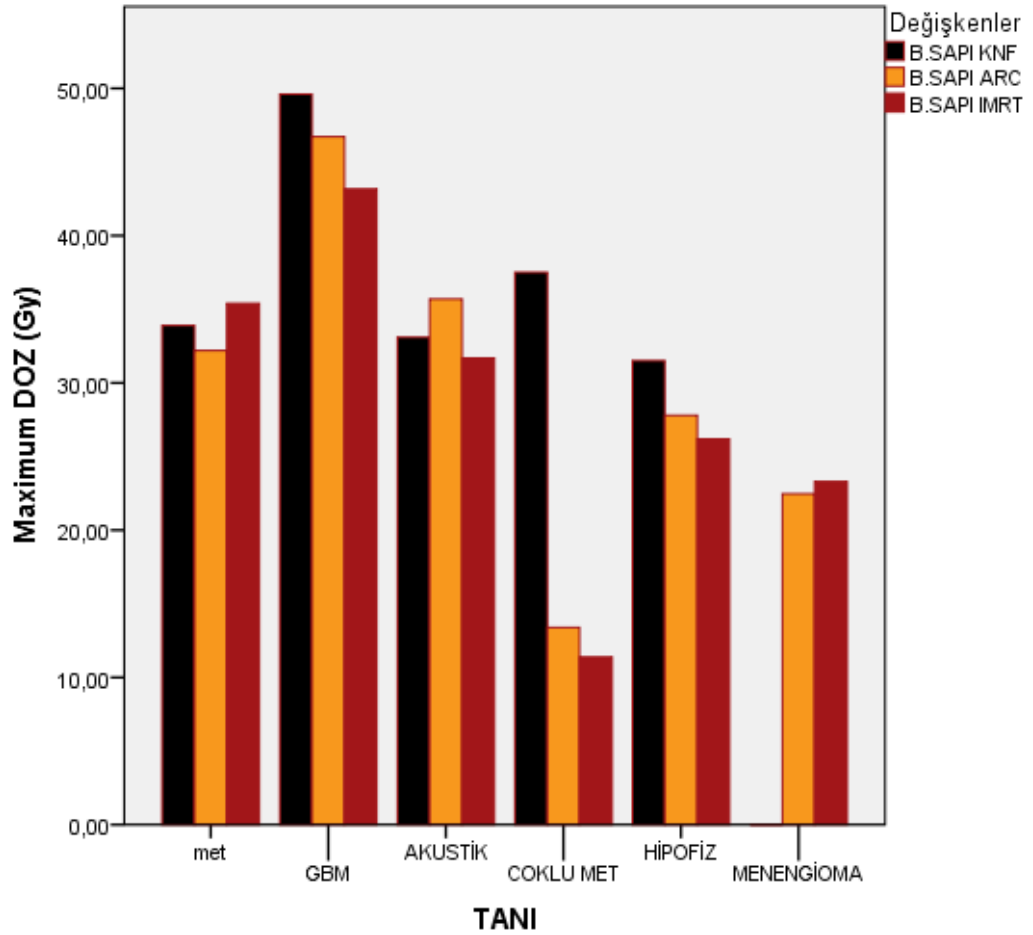
Çizelgede beyin sapı maksimum, mean ve median dozlarının konformal tedavide diğer plan türlerinden daha fazla olduğu görülmektedir. Bunun sebebi konformal planlarda MLC açıklıklarının planın ilerleyişine göre ayarlanamaması ve ışın verilirken IMRT veya VMAT gibi açılıp kapanarak hareket etmeyerek sabit kalmasıdır. Yine aynı şekilde minimum dozlara bakıldığında beyin sapının hiç doz almadığı bulgular da mevcuttur. Bunun sebebi de net şekilde kapatılan ve ışınlama süresince sabit kalan MLC’ lerin varlığıdır.

IMRT ve VMAT planlarında ise mean ve median dozlarında anlamlı farklar olmadığı ancak maksimum dozda 3,56 Gy’ lik bir fark olduğu görülmektedir.

Cyberknife cihazı ise hem tamamen farklı planlama ve ışınlama metodundaki avantajlar hem de doz reçetelerinin farklılığı sebebiyle diğer 3 planlama türüyle kritik organlar açısından çok fazla kıyaslanamayacak

durumdadır. Burada esas amaçlanan; çalışmada ele alınan farklı intrakranyal tümör tanılarının hangilerinin lokalizasyon veya hacim açısından Cyberknife kullanılamayan durumlarda Trilogy’deki diğer plan türlerinde plan yapıldığında meydana gelen sonuçları görmek ve kıyaslamaktır.

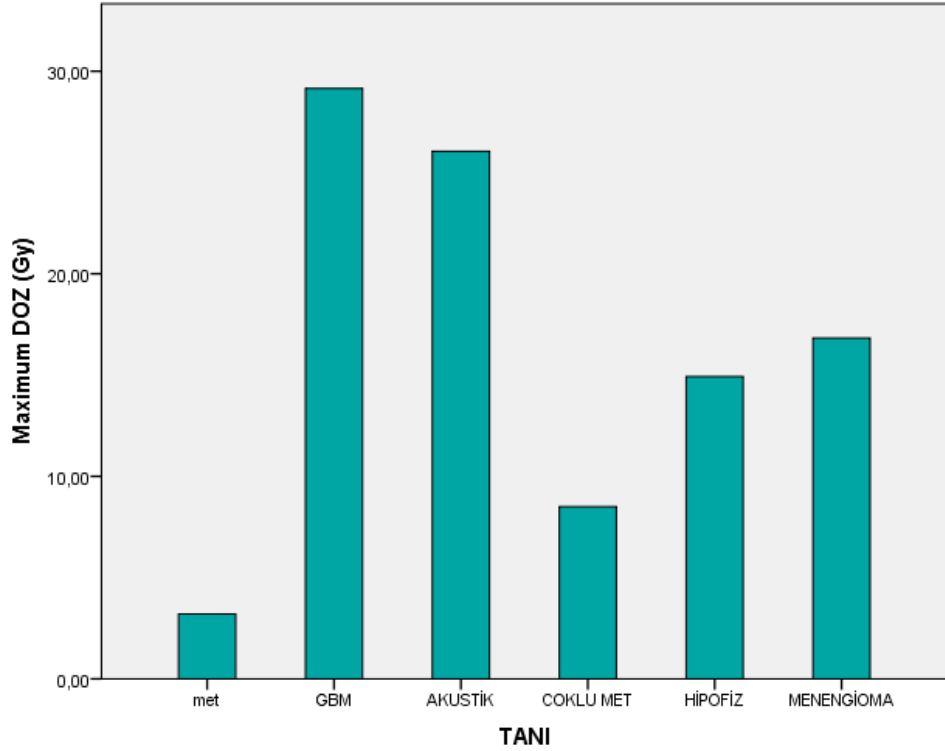
İntrakranyal tümörlerde kritik organ olarak ele alınan beyin içi yapıların dozlarını maksimum doz değerleri açısından değerlendirmeye almak standart sağlama açısından yeterli olacaktır.



Şekil 5.7 Trilogy cihazında tanılara göre beyin sapı maksimum dozları

Beyin sapı maksimum dozları, intrakranyal tümör tanıları açısından değerlendirilirse; en ciddi farkın çoklu metastaz tanılı olgularda olduğu görülmektedir (Şekil 5.7). IMRT 11.38 Gy gibi bir maksimum değerdedir. VMAT ile oldukça fazla bir fark olmasa bile konformal tedavideki 37,5 Gy’lik maksimum değer IMRT’ye göre oldukça yüksek bir değerdir. Bunun sebebi çoklu metastazlarda birden çok ışınlanacak alan olması ve IMRT’de hızlı MLC hareketiyle ışın verilebilirken, konformalde bunun mümkün olmamasıdır. Diğer

tanılarda ise çok fazla ciddi farklar olmadığı görülebilir. Örneğin metastazlarda IMRT veya akustik nörinomlarda VMAT beyin sapı maksimum değerlerinin konformalden az da olsa yüksek değerde olması, planlama farklılıkları ile açıklanabilir. Bizi ilgilendiren daha ciddi farklardır. Menenjiyoma tanılı hastalar için 3D Konformal planlarda simultane integre boost (SIB) çalışılmadığı için konformal planlar yoktur.



Şekil 5.8 Cyberknife cihazında tanılara göre beyin sapı maksimum dozları

Cyberknife cihazında ise beyin sapı maksimum dozları, gerek tümör lokalizasyonu gerekse de verilen doz reçetesinin her tanı için farklı olması sebebiyle birbirleri içinde farklılıklar gösterirler. Akustik nörinom veya hipofiz gibi olgularda 1 olgu hariç 5 günde 25 Gy doz verildiği için kendi aralarında bir değerlendirme yapılırsa, akustik nörinomdaki beyin sapı maksimum dozlarının hipofizlerden daha fazla olduğu görülür. Bunun sebebi, akustik nörinomların beyin sapına invaze olması, hipofizlerin ise beyin sapından az da olsa uzakta bir yerleşime sahip olmasıdır. Bu durum Cyberknife'in birkaç mm'deki hassasiyetinin bile ne kadar yüksek olduğunu gösterir. Yine bu nedenle beklenildiği gibi bu değerler beyin sapından uzakta yer alan bir metastazdan yüksektir. Ancak hipofiz tanılı olgularda tümör yerleşimi beyin sapına bu kadar yakın lokalizasyondayken, hipofizden çok daha uzaktaki bir primer GBM tümörünün ışınlanmasında beyin sapı maksimum dozunun ciddi anlamda daha

fazla olduğu Şekil 5.8’ den görülebilir. Bu durum tümör hacminden kaynaklı olup, çalışma öncesi tahmin edilen bir durumun ispatı niteliğindedir. Büyük çaplı primer GBM tümörleri Cyberknife cihazında ışınlamak için çok uygun değildir, çünkü büyük hacimli intrakranyal tümörlerde yapılan stereotaksi ışınlamaları Cyberknife hassasiyetini azaltarak, kısa mesafede keskin doz düşüşü özelliğini yok etmektedir.

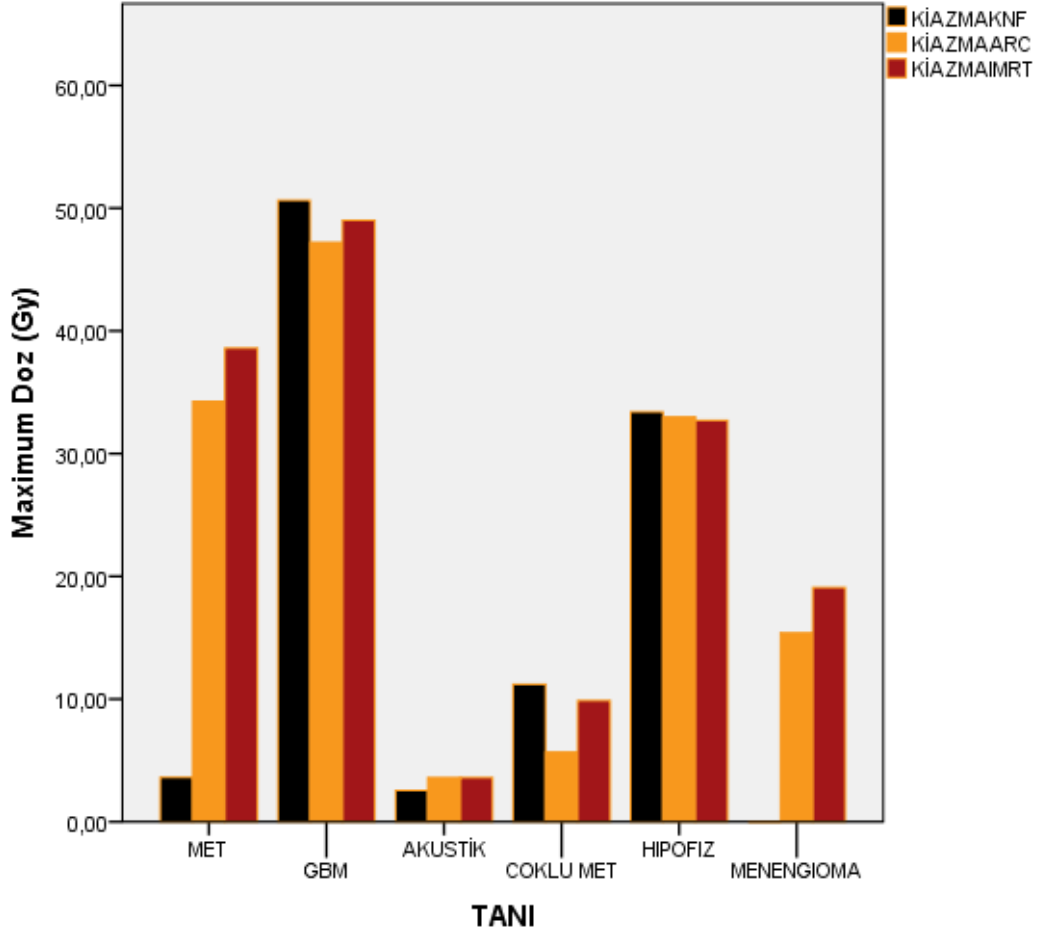
5.2.2 Plan türlerine göre optik kiazma dozları

Tablo 5.3’de 4 ayrı plan türüne göre IBM SPSS Statistics 20 programından elde edilen “*Optik kiazma*” ya ait mean, median, range, minimum ve maksimum dozları görülmektedir.

Tablo 5.3 Plan türlerine göre optik kiazma dozları

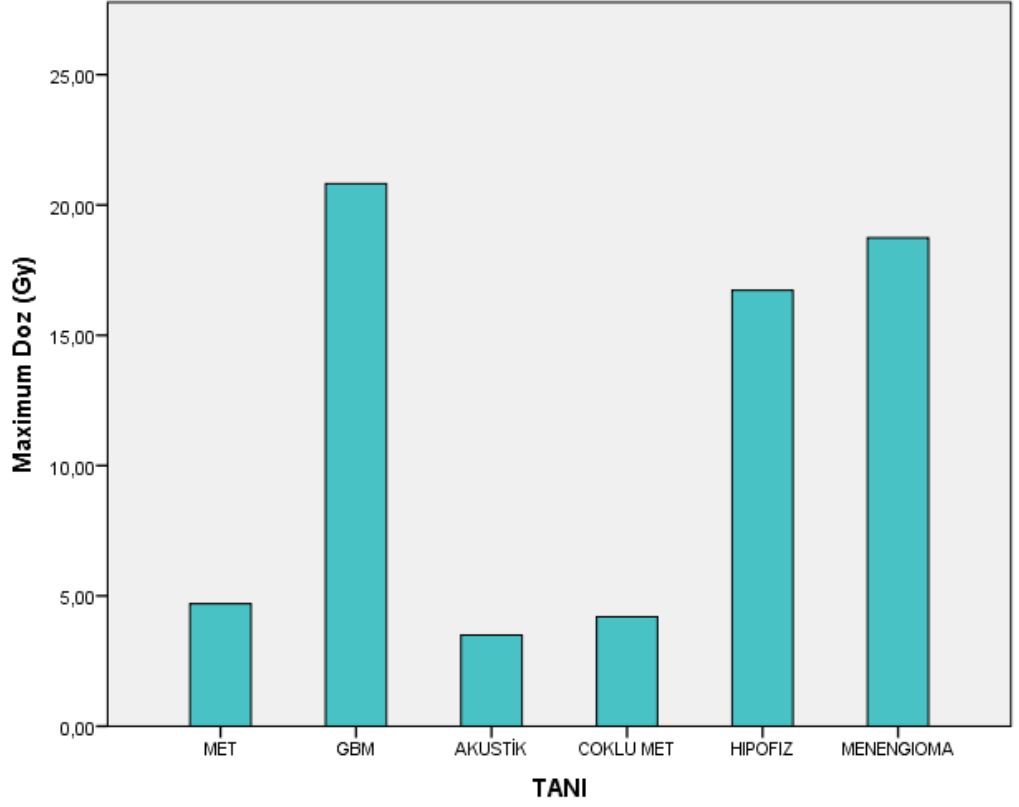
	KNF	ARC	IMRT	CYBERKNIFE
Mean (Gy)	12,2996	13,6178	14,2000	5,5556
Median (Gy)	1,6100	3,7800	5,7100	1,4600
Range (Gy)	50,64	47,02	48,82	22,24
Minimum (Gy)	0,00	0,18	0,19	0,16
Maximum (Gy)	50,64	47,20	49,01	22,40

Çizelgede optik kiazmaya ait mean ve median dozlarının konformal tedavide beyin sapındakinden farklı olarak IMRT ve VMAT’ ten daha az olduğu görülmektedir. Bunun sebebi optik kiazmanın hacimsel olarak oldukça küçük bir yapıya sahip olması ve bu nedenle konformal planlarda tümör sarımını çok fazla etkilemeden 1 ya da en fazla 2-3 MLC kapatılarak dozunun keskin şekilde düşürülmesidir. Bir önceki kısımda beyin sapı dozları incelenirken IMRT dozlarının ise VMAT’ ten az da olsa düşük olduğu görülmüştü. Bu kez durum tam tersi şekildedir. IMRT’ de kısıtlı olarak 5 sabit alandan ışın verildiği; VMAT’ te ise cihaz belli açılar arasındaki bir periyot boyunca dönerek ışınlama yaptığı için küçük hacme sahip optik kiazma, VMAT tedavide daha iyi şekilde korunmuştur.



Şekil 5.9 Trilogy cihazında tanılara göre optik kiazma maksimum dozları

Şekil 5.9 incelenirse, menenjiyoma tanılı olgularda çok ciddi olmasa da VMAT lehine bir fark gözükmemekte ve maksimum optik kiazma dozu IMRT' den daha düşük olduğu anlaşılabılır. Ayrıca tanılara bağlı çizilen lezyon hacimlerinin ve bu lezyonlarının lokalizasyonlarının planlama türleri arasında tanıya göre değişik durumlar ortaya çıkardığı da görülebilir. 2-3 cm çaplı metastazlarda 3D Konformal tedavideki optik kiazma dozunun 3,62 Gy gibi düşük bir maksimum değerdeyken, IMRT maksimum değeri 38,6 Gy'dir. Yine akustik nörinomlarda da bu değer IMRT ve VMAT'e nazaran konformalde daha düşük değerdedir. GBM'lerde ise konformaldeki optik kiazma dozu 50,64 ile en fazla durumdadır. Çoklu metastazlarda da bu durumun benzer olduğu görülmektedir. Şekildeki grafikten elde edilen bu veriler ışığında tümör hacmi küçüldükçe veya başka bir deyişle ışınlanan toplam hacim azaldıkça; konformal tedavi, kiazma dozu açısından en avantajlı duruma gelmektedir. Ancak bir tanıdaki olgular için en doğru tedaviyi seçebilmek için diğer kritik organ dozları ile sağlıklı beyin dokusunun aldığı dozları da inceleyerek karar vermek gerekir.



Şekil 5.10 Cyberknife cihazında tanılara göre optik kiazma maksimum dozları

Cyberknife cihazında ise durum beyin sapındaki benzer şekildedir. Optik kiazma maksimum dozları da aynı beyin sapındaki gibi gerek tümör lokalizasyonu gerekse de verilen doz reçetesinin her tanı için farklı olması sebebiyle birbirleri içinde farklılıklar gösterirler. Şekil 5.10 ‘dan da anlaşılacağı gibi; primer GBM gibi büyük hacimli tümörlerde Cyberknife, optik kiazma dozları açısından da çok uygun değildir.

5.2.3 Plan türlerine göre optik sinirlerin dozları

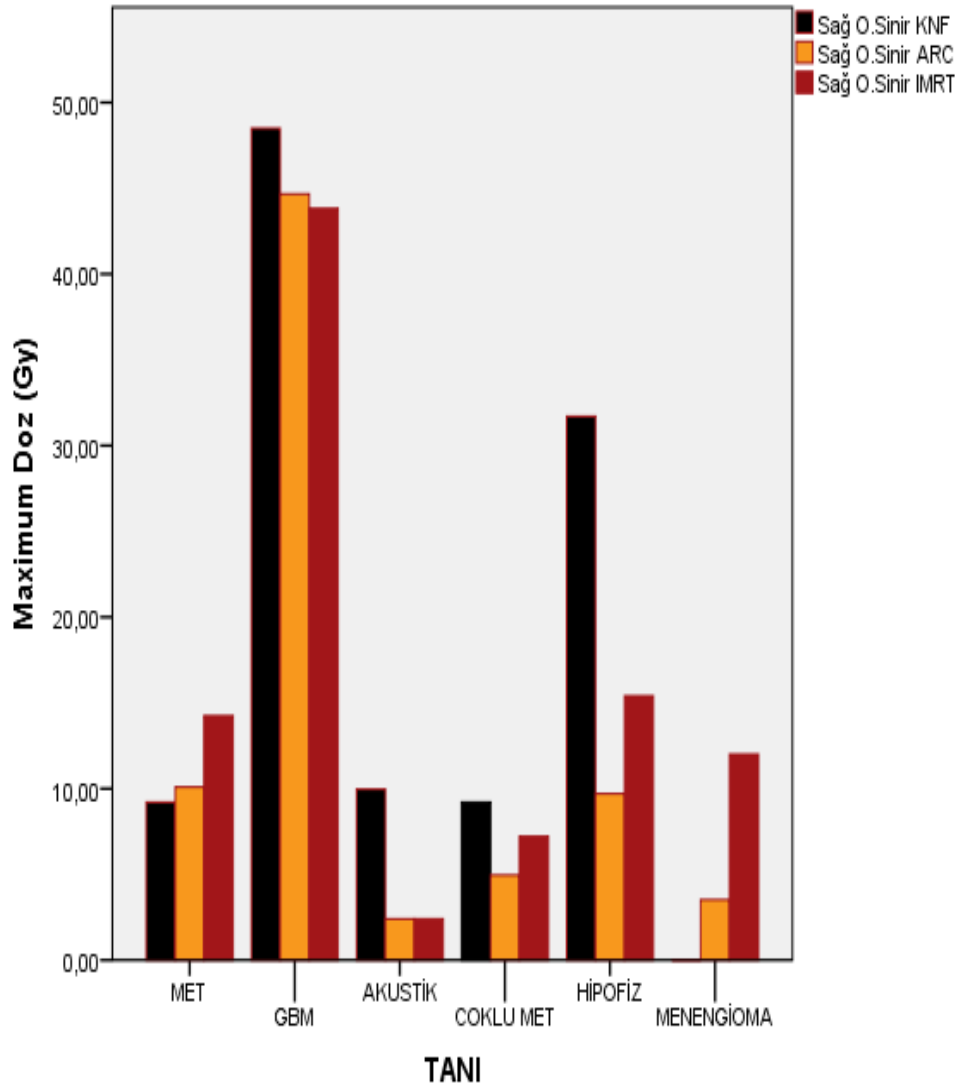
Tablo 5.4 ve 5.5’de 4 ayrı plan türüne göre IBM SPSS Statistics 20 programından elde edilen “*sağ ve sol optik sinir*” lere ait mean, median, range, minimum ve maksimum dozları görülmektedir.

Tablo 5.4 Plan türlerine göre sağ optik sinir dozları

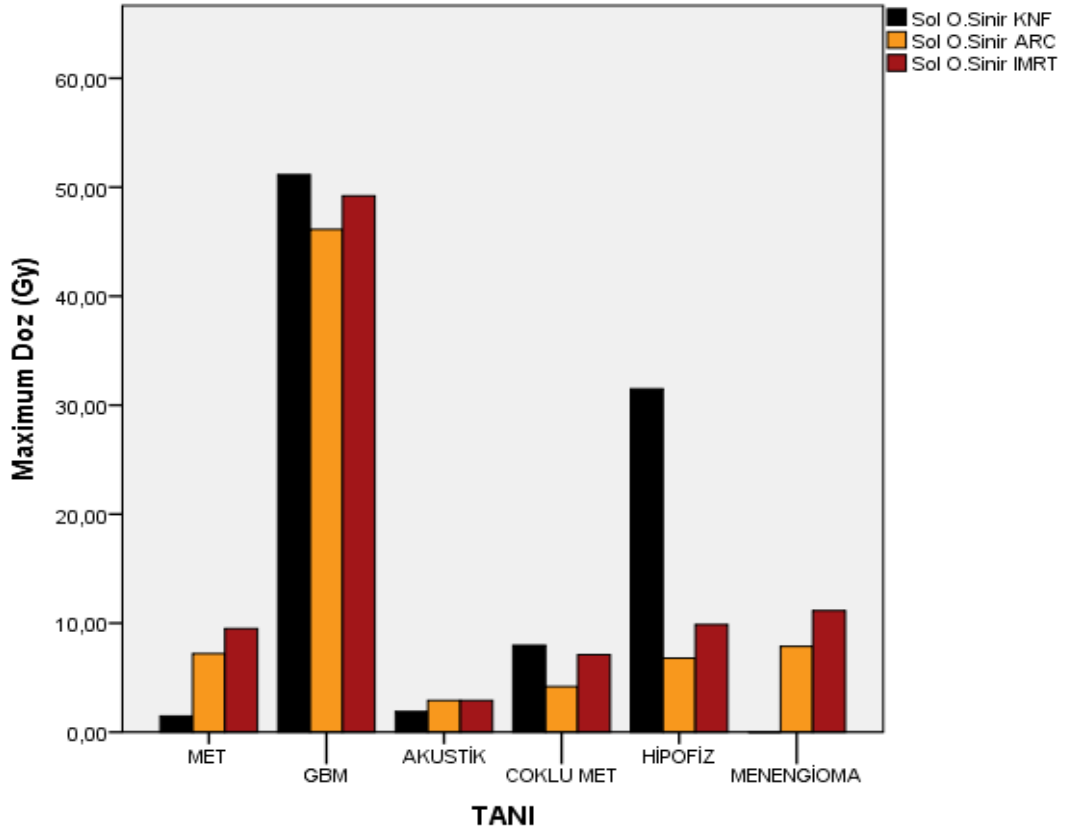
	KNF	ARC	IMRT	CYBERKNIFE
Mean	13,6296	7,5204	9,2426	3,3767
Median	8,5500	2,5400	2,4900	2,1200
Range	48,34	44,56	43,67	9,67
Minimum	0,16	0,10	0,14	0,05
Maximum	48,50	44,66	43,81	9,72

Tablo 5.5 Plan türlerine göre sol optik sinir dozları

	KNF	ARC	IMRT	CYBERKNIFE
Mean	11,2292	7,9559	8,3359	4,3796
Median	1,4500	2,9000	2,9000	1,5400
Range	50,90	46,01	49,07	23,32
Minimum	0,25	0,11	0,13	0,08
Maximum	51,15	46,12	49,20	23,40



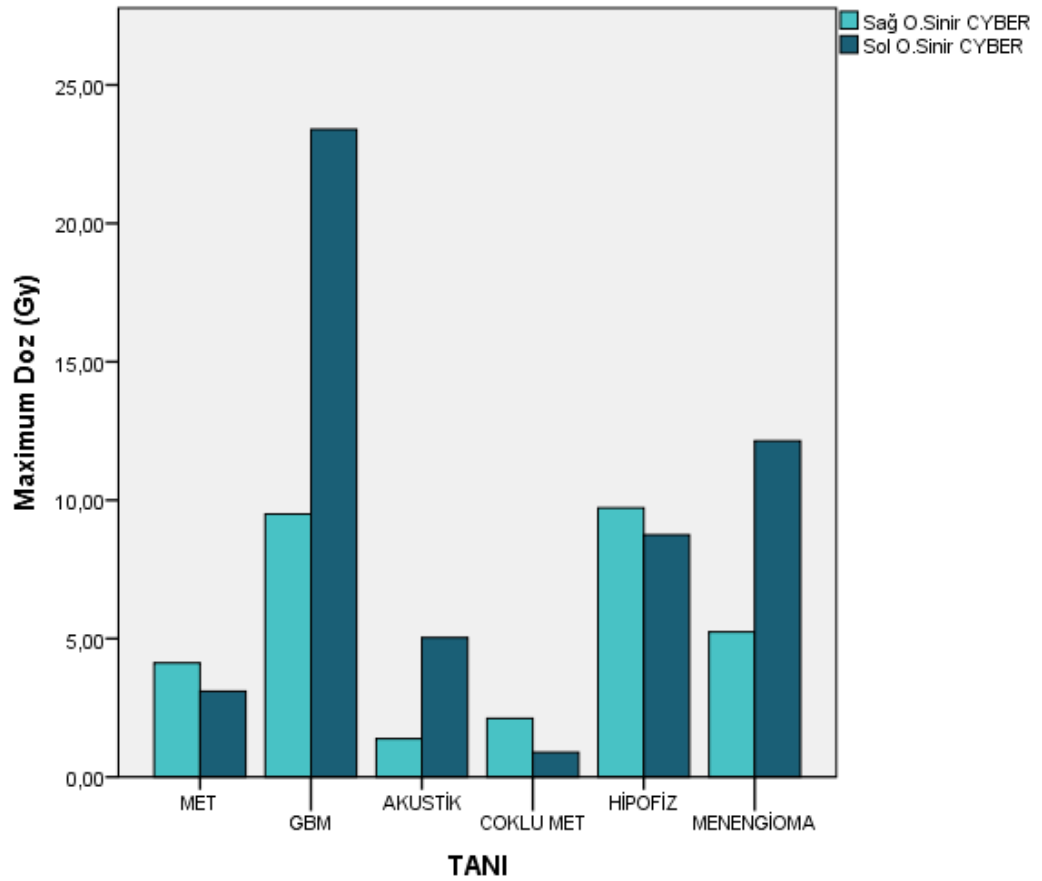
Şekil 5.11 Trilogy cihazında tanılara göre sağ optik sinir maksimum dozları



Şekil 5.12 Trilogy cihazında tanılara göre sol optik sinir maksimum dozları

Trilogy cihazında 3 plan türünde planları oluşturulan farklı tanılardaki olgularda şekil 5.11 ve 5.12’deki grafikler incelendiğinde; optik kiazma dozlarına benzer şekilde yine o bölümdakilere benzer sebeplerle, tekli metastazlarda konformal planlardaki maksimum dozları hem sağ hem de sol optik sinirlerde en düşük değerdedir. Ancak yine ışınlanan lezyonun yeri, büyüklüğü veya sayısı dolayısıyla ışınlanan hacmin artması gibi sebeplerle GBM ve hipofiz tanılı olgularda konformal tedaviye ait optik sinir dozları daha yüksektir. IMRT ve VMAT arasında ise tüm olgularda çok ciddi farklar olmamakla birlikte VMAT planlarında menenjiyoma tanılı olguların hem sağ (3,52 Gy) hem de sol (7,87 Gy) optik sinir dozları tıpkı optik kiazma değerlerindeki gibi IMRT ‘den daha düşüktür.

Şekil 5.13’teki Cyberknife cihazında tanılara göre sağ ve sol optik sinir maksimum dozları incelenebilir. Bu kısımda yer alan anlamlı veya anlamsız tüm farklar lezyonun hangi optik sinire yakın olup hangisinden uzakta yerleştiğiyle alakalı olduğu için grafikten bunun dışında tanıya bağlı bir sonuç çıkarılamamaktadır.



Şekil 5.13 Cyberknife cihazında tanılara göre sağ ve sol optik sinir maksimum dozları

5.2.4 Plan türlerine göre gözlerin dozları

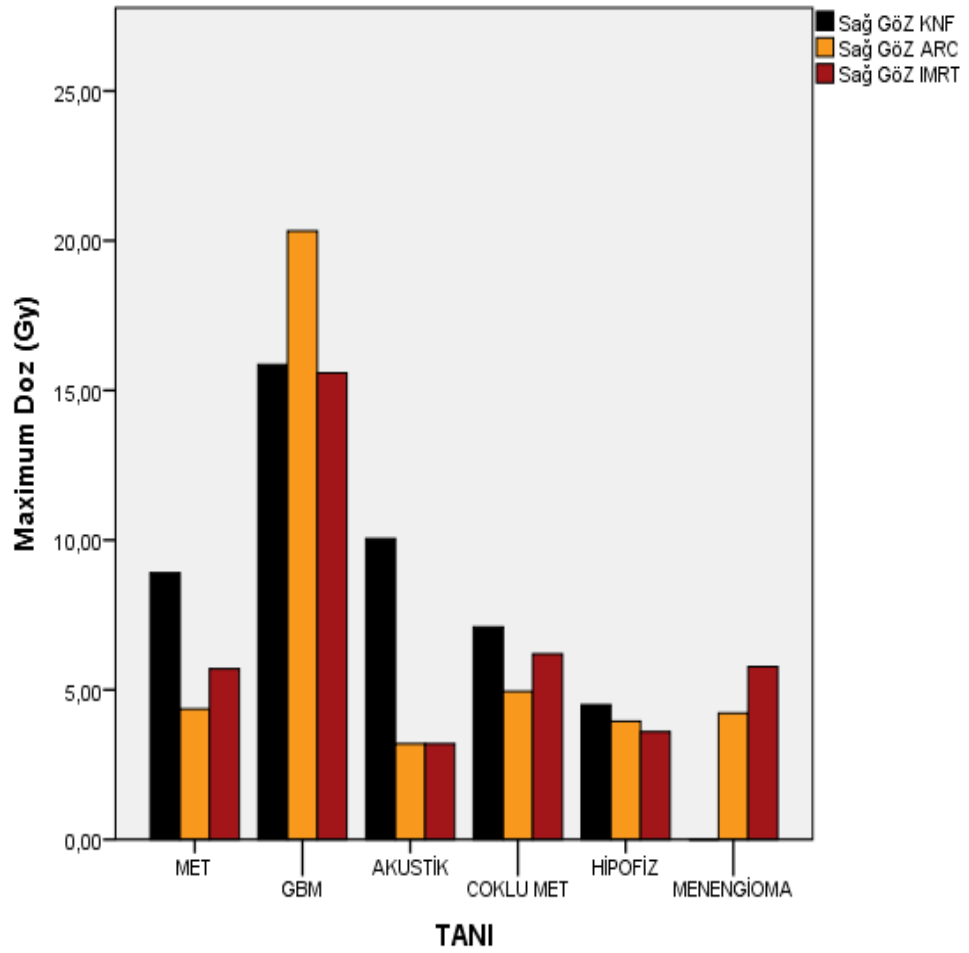
Tablo 5.6 ve 5.7’de 4 ayrı plan türüne göre IBM SPSS Statistics 20 programından elde edilen “sağ ve sol göz” lere ait mean, median, range, minimum ve maksimum dozları görülmektedir.

Tablo 5.6 Plan türlerine göre sağ göz dozları

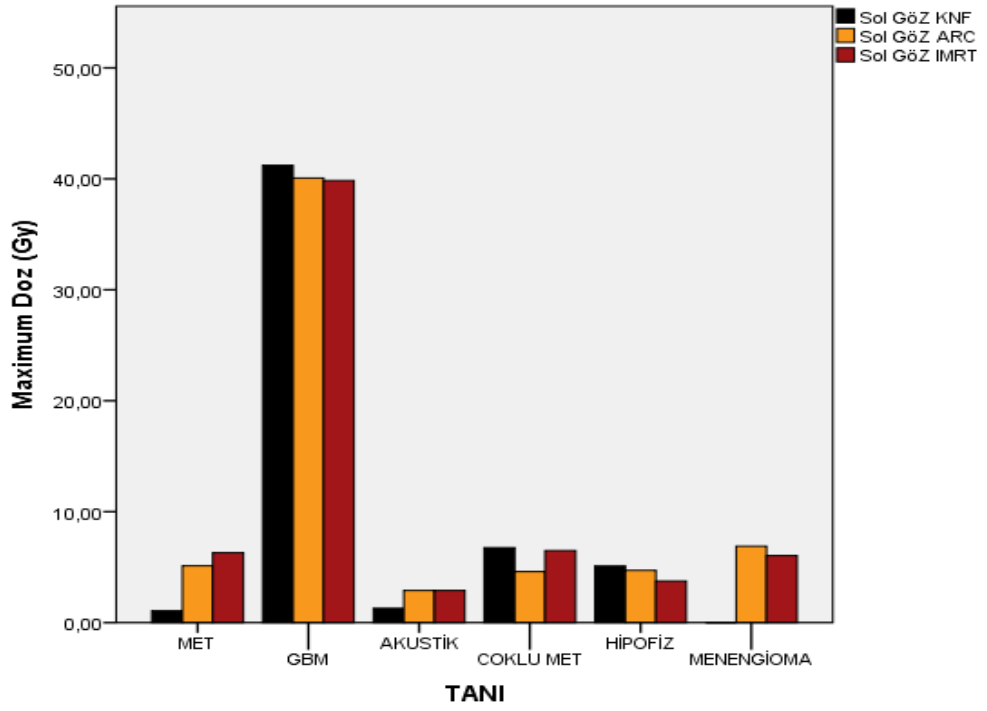
	KNF	ARC	IMRT	CYBERKNIFE
Mean	5,4800	4,4533	4,1463	1,5578
Median	4,5000	3,7000	2,8600	,6000
Range	15,81	20,29	15,49	6,82
Minimum	0,05	0,03	0,09	0,11
Maximum	15,86	20,32	15,58	6,93

Tablo 5.7 Plan türlerine göre sol göz dozları

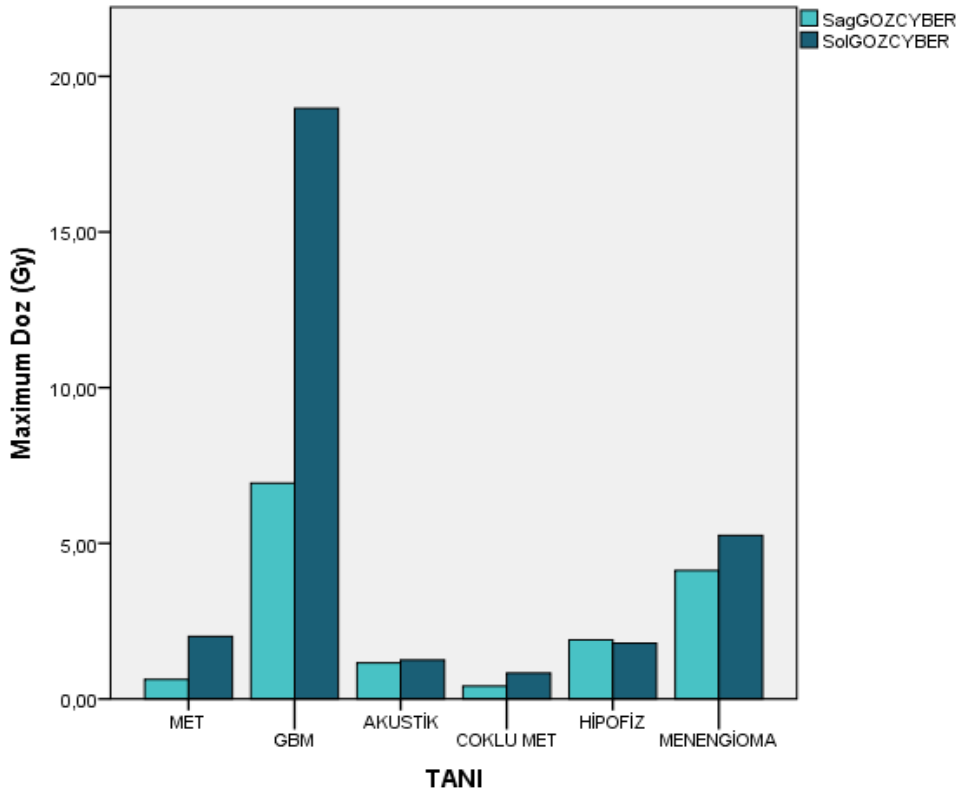
	KNF	ARC	IMRT	CYBERKNIFE
Mean	6,5052	5,3322	5,0656	2,6704
Median	1,3000	2,9000	2,8100	,8300
Range	41,11	40,03	39,76	18,87
Minimum	0,10	0,04	0,09	0,10
Maximum	41,21	40,07	39,85	18,97



Şekil 5.14 Trilogy cihazında tanılara göre sağ göz maksimum dozları



Şekil 5.15 Trilogy cihazında tanılara göre sol göz maksimum dozları



Şekil 5.16 Cyberknife cihazında tanılara göre sağ ve sol göz maksimum dozları

Gerek Tablo 5.6 ve 5.7' den, gerekse de Şekil 5.14, 5.15 ve 5.16' dan elde edilen verilere dayanarak, gözlere ait maksimum dozların plan türlerine göre bazı

farklılıklar gösterdiği söylenebilir. Özellikle yerleşimi kafatasına ve cilde yakın olan primer GBM lezyonlarda IMRT planlarındaki maksimum göz dozlarının VMAT planlarındakilerden daha düşük olduğu, özellikle sağ gözde yerleşimden kaynaklı olarak VMAT dozunun ciddi anlamda diğer 2 plan türünden yüksek çıktığı görülebilir. Ancak bu yorumun anlamlı bir sonuca varması için tüm kritik organlar ve sağlıklı beyin dokusu ışınlama izodoz hacimlerinin de bir arada değerlendirilmesi gerekir.

Cyberknife cihazında tanılara göre sağ ve sol göz dozları incelendiğindeyse, bu kısımda yer alan anlamlı veya anlamsız tüm farklar lezyonun hangi göze yakın olup hangisinden uzakta yerleştiğiyle alakalı olduğu için grafikten bunun dışında tanıya bağlı bir sonuç çıkarılamamaktadır.

5.2.5 Plan türlerine göre lenslerin dozları

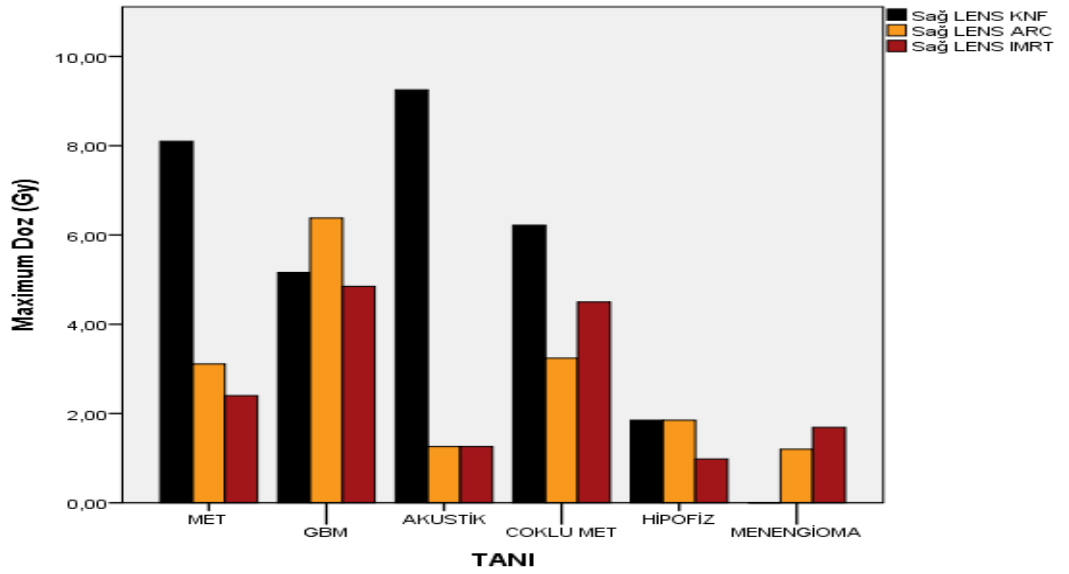
Tablo 5.8 ve 5.9’ da 4 ayrı plan türüne göre IBM SPSS Statistics 20 programından elde edilen “*sağ ve sol lens*” lere ait mean, median, range, minimum ve maksimum dozları görülmektedir.

Tablo 5.8 Plan türlerine göre sol lens dozları

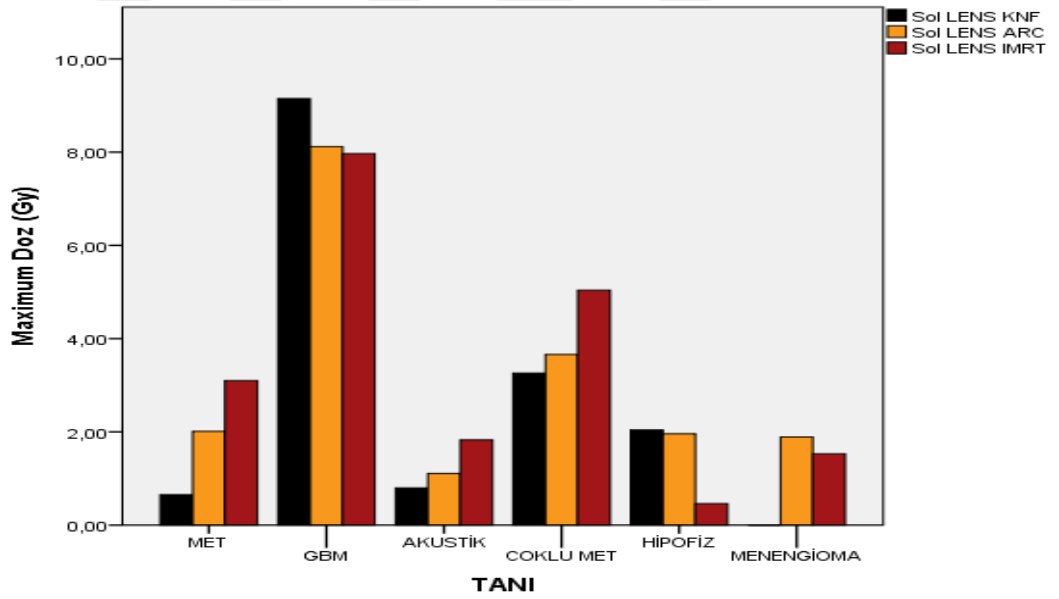
	KNF	ARC	IMRT	CYBERKNIFE
Mean	2,9816	1,9085	1,5911	0,2167
Median	1,6500	1,2600	0,9800	0,1800
Range	9,21	6,34	4,79	0,92
Minimum	0,04	0,04	0,06	0,05
Maximum	9,25	6,38	4,85	0,97

Tablo 5.9 Plan türlerine göre sol lens dozları

	KNF	ARC	IMRT	CYBERKNIFE
Mean	1,4028	1,9093	1,7107	0,2344
Median	0,8000	1,1100	0,6500	0,1800
Range	9,08	8,08	7,93	0,74
Minimum	0,07	0,04	0,04	0,05
Maximum	9,15	8,12	7,97	0,79



Şekil 5.17 Trilogy cihazında tanılara göre sağ lens maksimum dozları



Şekil 5.18 Trilogy cihazında tanılara göre sol lens maksimum dozları

Tablo 5.8 ile 5.9' dan ve Şekil 5.17 ile 5.18' den elde edilen verilere dayanarak, lezyon yerleşimine göre bazı farklar olsa da, sağ ve sol lenslerin maksimumlarında anlamlı farklılıklar yoktur. Burada dikkat edilmesi gereken; doz tolerans protokollerine göre lens maksimum dozu olan 8 Gy'in aşılması gerektirir. Bu doz protokolüne göre konformal planlar lens dozu açısından uygun gözükmemektedir. Konformal planlarda MLC kapatarak 8 Gy' lik değer

altına kolayca düşülebilme imkanı olsa da; tümör yerleşiminden kaynaklı olarak lensler ışın alanlarının içerisinde kalabilecekleri için, hedefte doz düşüşü ve PTV sarımında kayıplar olabilecektir. En uygun yöntemin hem kritik organların doz tolerans değerlerini sağlayan hem de protokollere uygun şekilde lezyona ışını verebilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Cyberknife planlarında ise az fraksiyonda çok yüksek dozlara çıkıldığı için lensler bu dozdan etkilenecek çok büyük zararlar görebilir. Bu sebeple protokollerde Cyberknife planlamaları esnasında lenslerden doz girişinin kesinlikle iptal edilmesi gerekir. Tablo 5.8 ve 5.9’ dan anlaşılabileceği üzere bu zorunluluktan dolayı bu yöntem uygulanmış olup lenslerin maksimum dozları daima 1 Gy’in altında tutulmuştur.

5.2.6 Akustik nörinomlarda koklea dozları

Akustik nörinom tümörleri, gelişmesi uzun yıllar aldığı için hasta tarafından farkına dahi varılamayabilinen işitme kaybı gibi önemli yan etkilerin haricinde yüzde hissizlik ve ağrı, çınlama, yüzün bir kısmını hareket ettirmede güçlük, yürüyüş esnasında denge problemleri, uğultu veya bir tarafa yalpalama hissi gibi belirtiler ile ortaya çıkabilir.

Akustik nörinomlar; **MR/BT**, “bir odyolog tarafından yapılan ve işitme duyusu kişinin teste verdiği yanıtlarla değerlendirilen” **Odyogram** veya “kişi uyurken yapılan ve odyograma göre daha objektif bir test olan” **BERA** testleriyle tanımlanabilir (Gülüstan, 2019).

Akustik nörinomlar; radyoterapi ile tedavi edilirken genel olarak stereotaksi uygulanır. İntrakranyal iç kulak duyma kısmı olan koklea; akustik nörinomlarda en çok dikkat edilen ve doz toleransı içinde tutulması en zor olan kritik yapıdır.

Tablo 5.10’ da 4 ayrı plan türüne göre IBM SPSS Statistics 20 programından elde edilen “**koklea**” lara ait mean, median, range, minimum ve maksimum dozları görülmektedir.

Tablo 5.10 Plan türlerine göre koklea dozları

	KNF	ARC	IMRT	CYBERKNIFE
Akustik Nörinom Vaka Sayısı	5	5	5	5
Mean	28,6120	24,7400	22,8920	17,1580
Median	29,9000	22,7000	21,4000	14,2000
Range	12,46	15,42	19,96	15,08
Minimum	23,10	19,66	14,45	10,72
Maximum	35,56	35,08	34,41	25,80

Cyberknife ile akustik nörinomlarda stereotaktik radyocerrahi veya SBRT tedavisi olağan ve litertüre uygun bir durumdur. Bu sebeple NCCN doz protokollerine göre 5 fraksiyonda maksimum 27,5 Gy olan koklea doz sınırı; Tablo 5.10'dan anlaşılabacağı gibi hiçbir planda aşılmamıştır (max.doz : 25,8 Gy).

Quantec'in IMRT doz toleranslarına bakıldığında ise işitme kaybı olmaması için aşılmaması gerekli olan mean doz < 45 Gy olarak verilmiştir. Yine çizelgeye bakıldığında koklea dozları açısından; konformal, IMRT ve VMAT planları arasında çok ciddi doz farklılıkları yoktur. Mean dozu 22,892 ve maksimum dozu 34,41 olan IMRT çok az da olsa diğerlerinden daha az koklea dozlarına sahiptir.

5.3 Planların Işınlanan Beyin Dokusu Açısından İncelenmesi

Bir radyoterapi merkezinde çalışılan cihaz farketmeksizin radyoterapi planlarının değerlendirilmesinin belli kriterleri vardır. Kritik yapılara tolerans doz limitlerinin altında dozlar verilirken, aynı zamanda lezyona da protokollere uygun yeterli dozu vermek ana hedeftir. Aynı zamanda ışınlanan lezyonun bulunduğu tüm organ yapısının da sağlıklı dokularının en iyi şekilde korunması gerekir. Örneğin bir akciğer tümörü ışınlanmasında sağlıklı akciğer dokusunun da en iyi şekilde korunması, hem akut ve geç yan etkiler hem de ileride radyasyona bağlı nekroz sonucu ikincil radyasyon oluşmaması için önemli bir kriterdir. Aynı durum intrakranyal ışınlamalarda da geçerlidir. Tümör ışınlanırken olabildiğince az beyin dokusu ışınlamak önemlidir.

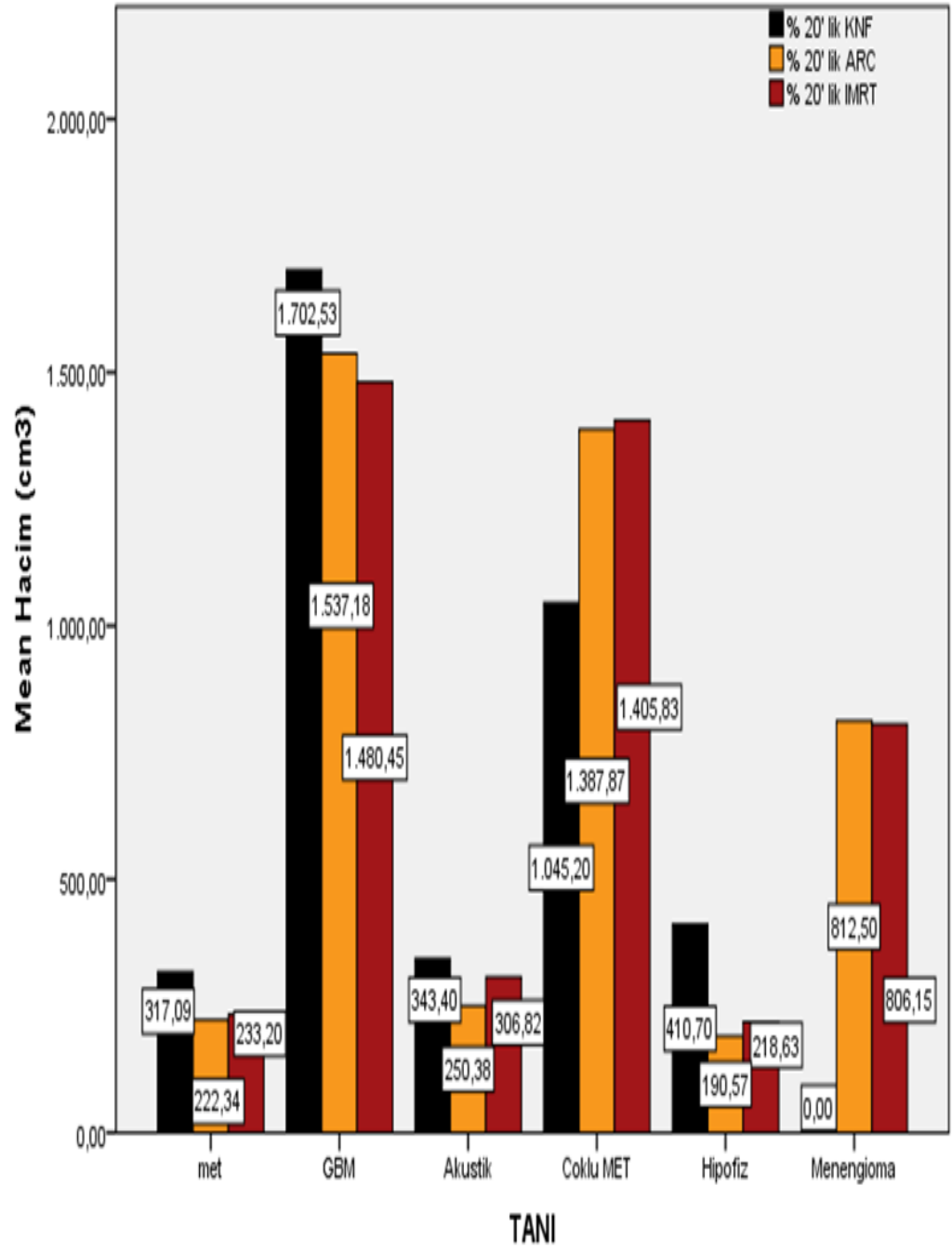
Bu çalışmada önceki bölümlerde bahsedilen, planlama sonucu oluşan kritik organ dozları özellikle Cyberknife'da ışınlama yapılamayacak durumlarda fikir

vermesi açısından önemliydi ancak yeterli değildi. Bu bölümde Trilogy cihazında 3D Konformal, IMRT ve VMAT olarak 3 türde de yapılan planların, tanılara göre % 20 ve % 50' lik izodozlarının hacimsel olarak değerlendirilmesi yapılmış; her intrakranyal tümör tanısı için seçilen plan türünün stereotaksi dozlarına göre dozları hesaplanarak Cyberknife ile karşılaştırılması yapılmıştır.

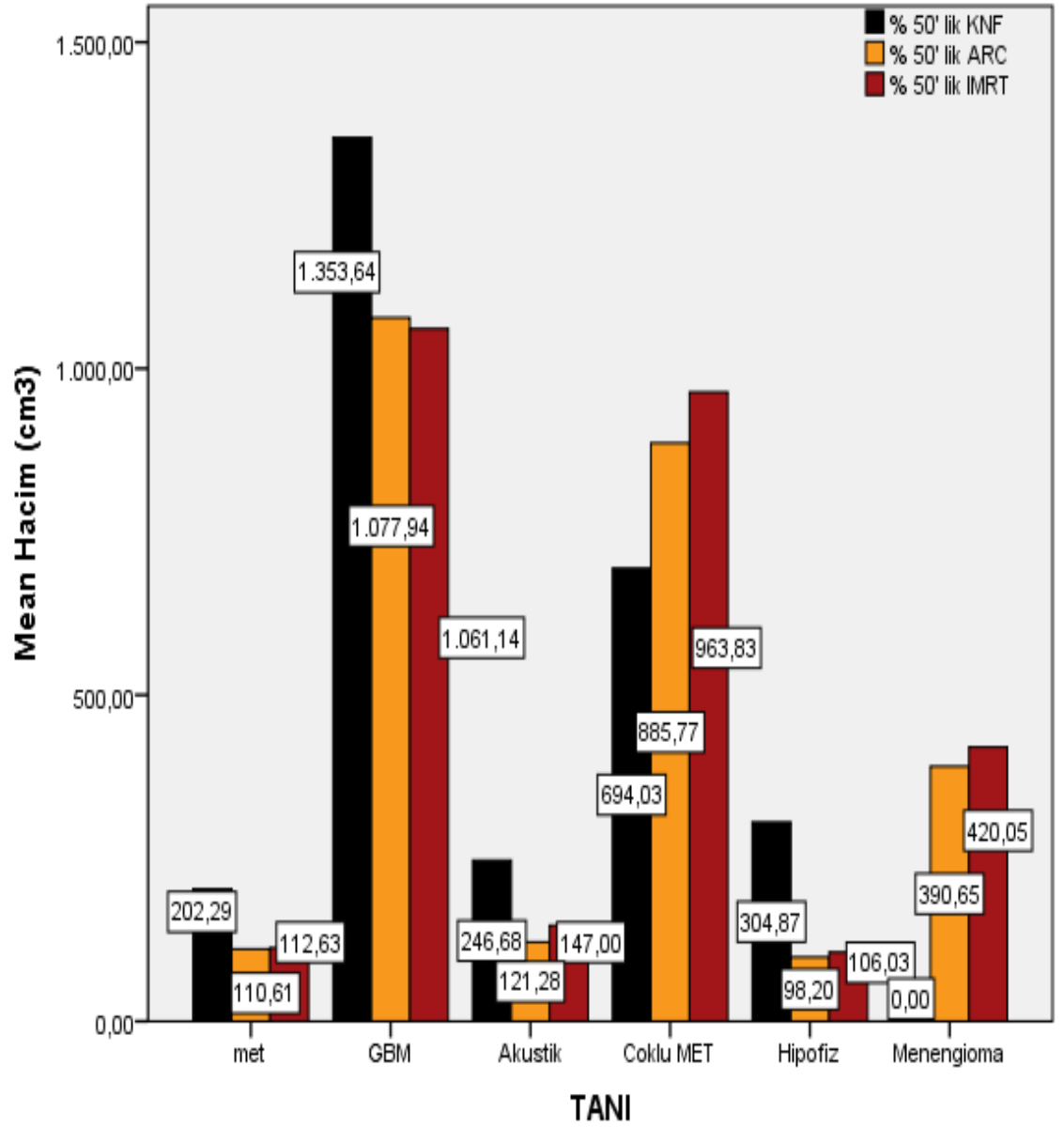
5.3.1 Trilogy' de yapılan planların % 20 ve % 50' lik dozlar açısından değerlendirilmesi, tanılara göre planlama türü tercihleri

Tablo 5.11 Plan türleri ve tanılara göre % 20 ve % 50' lik mean hacimler

	TANI-MEAN HACİM					
	Met	GBM	Akustik	Çoklu MET	Hipofiz	Menenjiyoma
	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
% 20 KNF	317,09	1702,53	343,40	1045,20	410,70	-
% 20 ARC	222,34	1537,18	250,38	1387,87	190,57	812,50
% 20 IMRT	233,20	1480,45	306,82	1405,83	218,63	806,15
% 50 KNF	202,29	1353,64	246,68	694,03	304,87	-
% 50 ARC	110,61	1077,94	121,28	885,77	98,20	390,65
% 50 IMRT	112,63	1061,14	147,00	963,83	106,03	420,05



Şekil 5.19 Plan türleri ve tanılara göre % 20' lik mean hacimler



Şekil 5.20 Plan türleri ve tanılara göre % 50' lik mean hacimler

Tablo 5.11 ile Şekil 5.19 ve 5.20' de Trilogy cihazında kullanılan 3 ayrı plan türüne göre IBM SPSS Statistics 20 programından elde edilen “% 20 ve % 50' lik izodoz hacim” lerine ait mean hacim sonuçları, intrakranyal tümör tanılarına göre gruplandırılarak verilmiştir. Sonuçları intrakranyal tümör tanılarına göre ayrı ayrı yorumlayarak her tanı için en uygun olabilecek planlama türünü seçmek Cyberknife ile karşılaştırma ve standart için önemlidir.

Tek metastaz tanısı konulan olgularda % 20 ve % 50'lik izodoz mean hacimlerine bakıldığında, az farkla da olsa VMAT planların diğerlerinden daha az hacimde beyin dozu oluşturduğu görülmektedir. Konformal planlarındaki

metastaz ptanlı olgularda çok ciddi farkla daha az optik kiazma dozu olduğu da göz önüne alındığında, pozitif negatif yönleri değerlendirilerek bakılırsa ayarlanacak doz reçetesine ve önceden hastanın radyoterapi alıp almadığına bakılarak konformal ve VMAT arasında bir seçim yapılabilir. Burada metastaz çapının özellikle 2 cm olduğu hallerde konformal daha avantajlı gözükmemektedir. Ancak metazstaz boyutunun arttığı hallerde sağlıklı beyin dokusunu da bir nebze olsun korumak için VMAT seçilebilir.

Beyin içinde birden fazla metastaz tanısı konulan olgularda ise % 20 ve % 50' lik izodoz mean hacimlerine bakıldığında, konformal planların diğerlerinden daha az hacimde beyin dozuna sebep olduğu anlaşılmaktadır. Ancak bu kısımda konformal planlarda oluşan hemen hemen tüm kritik organ dozları diğerlerinden fazladır. Özellikle beyin sapı kritik dozu IMRT'de 11,38 Gy ve VMAT' de 13,39 Gy okunurken; konformalde bu değer 37,5 Gy' dir. IMRT ve VMAT arasında kıyas yapıldığıdaysa beyin sapı dışındaki tüm kritik organ değerleri ile % 20 ve % 50'lik izodoz mean hacimlerinde VMAT planlama türünün üstünlüğü göze çarpmaktadır. Bu sebeple çoklu metastazlarda VMAT planlama alternatif olabilir.

Primer Glioblastoma Multiform (GBM) tanılı olgular Trilogy cihazında rutinde de ışınlanmaktadır. Çok daha önceleri konformal 3 alan olarak yapılan tedaviler, zamanla ilerleyen planlama teknikleri sayesinde gelişerek 5 alan IMRT' ye dönüşmüştür. % 20 ve % 50' lik izodoz mean hacimleri ile kritik organ dozları göz önüne alındığında da IMRT planların, gerek sağlıklı beyin dokusunu gerekse de kritik yapıları koruması sayesinde çok net bir şekilde GBM' ler için kullanılmasının doğru olduğu açıktır. Grafiklere de bakılırsa % 20' lik izodozda 1061,14 cm³ ve % 50' lik izodozda 1480,45 cm³ 'lük değerleriyle en az beyin dokusunda doz oluşturan IMRT planları; optik sinirler ve kiazmada az farkla VMAT' den fazla doz verse de genel anlamda en ideal primer GBM tedavi planıdır.

Menenjiyomlarda ise Cyberknife cihazında 2 hastaya, daha önce yapılmış çalışmalara dayanarak SIB tedavi şeklinde, iç içe konumlanan lezyonlara PTV₁ 3x10 Gy ve PTV₂ 3x9 Gy'lik tedavi uygulanmıştır. Aynı hastalara Trilogy' de de bu planlar yapılmak istenmiş ancak SIB planlama tekniği kullanılmasından dolayı konformal planlamada ters planlama özelliği olmadığı için 2 ayrı lezyona doz prescribe edilemeyeceğinden dolayı yapılamamıştır. Yapılan IMRT ve VMAT planlar karşılaştırıldığında ise iki planlamanın da bazı kriterlerde birbirlerine

üstün geldiği görülmüştür. Sol göz ve sol lens dışındaki tüm kritik dokularda VMAT planlarda oluşan maksimum dozlar IMRT' den daha düşüktür. VMAT planları % 50'lik izodozlarda da 390,65 cm³ hacimle 420,05 cm³ hacme sahip IMRT'den bilimsel anlamlı olmayan ufak bir farkla daha iyi durumda gözükmektedir. IMRT planları ise % 20'lik izodozlarda yine çok ciddi olmamakla beraber 806,15 cm³ hacimle daha iyi durumdadır. Bu veriler ışığında IMRT planları % 50 ve üstündeki izodozların dağılımında VMAT' ten daha yüksek beyin dokusu ışınlamasına rağmen düşük doz bölgelerine gidildikçe; VMAT daha fazla noktadan ışın girişi sağlanması sebebiyle daha fazla beyin dokusu ışınlamaya başlamaktadır. Ancak yine de son olarak kritik organ maksimum doz değerleri ve % 20 ile % 50'lik izodoz mean hacimlerine bakıldığında menenjiyomlarda SIB tedavi için VMAT daha uygun gözükmektedir.

Hipofiz tanısı konulmuş intrakranyal olgularda; konformal tedavi, kritik organ maksimum doz değerleri ve % 20 ile % 50'lik izodoz mean hacimleri açısından çok net olarak diğer iki plan türünden çok daha dezavantajlı olması sebebiyle uygun gözükmemektedir. VMAT ise % 20' lik izodozlarda 190,57 cm³ ve % 50'lik izodozlarda 98,2 cm³ değerleriyle % 20' lik izodozlarda 218,63 cm³ ve % 50'lik izodozlarda 106,03 cm³ değerlere sahip IMRT'den beyin dokusunu koruma açısından daha avantajlı görünmektedir. Buna karşın maksimum dozlar incelendiğinde, optik sinirler dışında kritik organlar IMRT planlarında en iyi korunmuştur. Tüm veriler göz önüne alındığında kritik organlar açısından IMRT, hacimsel izodozlara bakıldığında ise VMAT daha uygun durmaktadır. Hipofizler için anlamlı ve net farklılıklar oluşmadığı için hasta bazlı seçim yapılarak bu iki plan türünden biri uygulanabilir.

Akustik nörinom tanılı intrakranyal olgular incelendiğinde ise konformal tedavi, % 20 ile % 50'lik izodoz mean hacimleri açısından diğer iki plan türünden dezavantajlı durumda olmasına rağmen, intrakranyal kritik yapıların bazılarında bilimsel olarak anlamlı olmayan daha düşük dozlara sahiptir. Fakat yine de tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde akustik nörinom tedavisi için konformal planlama çok uygun gözükmemektedir. Yine hacimsel olarak izodozlar ele alındığında; VMAT % 20' lik izodozlarda 250,38 cm³ ve % 50'lik izodozlarda 121,28 cm³ değerleriyle, % 20' lik izodozlarda 306,82 cm³ ve % 50'lik izodozlarda 147,0 cm³ değerlere sahip IMRT'den beyin dokusunu koruma açısından daha avantajlı görünmektedir. Kritik organlarda ise bariz ve ciddi bir fark olmamasına rağmen IMRT planları VMAT'e nazaran bir nebze daha avantajlı durumdadır. Kritik organlarda çok bariz farklar olmaması ve hacimsel

izodozlarda IMRT' den daha avantajlı gözükmeleri sebebiyle VMAT planlar daha seçilebilir durumda gözükmemektedir. Ancak bu tercih yapılırken lezyona yakınlığı sebebiyle akustik nörinomlarda tolerans doz sınırlarında tutulması diğer kritik yapılardan daha zor olan koklea dozuna dikkat etmek ve toleranslar içinde olup olmadığına bakmak gerekir. Bu çalışmada koklea dozu VMAT planlarında mean 24,74 ve maksimum 35,08 Gy iken, IMRT planlarında mean 22,89 ve maksimum 34,41'dir.

5.3.2 Seçilen planlama türlerinin kritik dozlar bakımından Cyberknife planları ile karşılaştırılması

Önceki bölümlerde Cyberknife doz reçetelerinin, literatürde yer alan stereotaksi dozlarına uygun şekilde belirlenerek planlarının yapıldığı ve çalışma esnasında aynı olguların Trilogy' deki planlarının yapılabilmesi ve konformal, VMAT ve IMRT planlarının anlamlı olarak karşılaştırılabilmesi için de doz reçetelerinin bu cihaza uygun şekilde, günlük 2 Gy eşdeğer dozlara göre hesaplandığından bahsedilmişti.

Çalışmanın son bölümünde intrakranyal tümör tanılarına göre gruplandırılarak, % 20 ve % 50' lik izodozlarının hacimsel farklılıkları ve kritik organ maksimum dozları değerlendirilen Trilogy cihazı planlama türlerinden uygun oldukları düşünülen planlamalardaki olgulara Cyberknife cihazında almış oldukları stereotaksi dozları prescribe (reçete) edildi.

Metastaz tanılı olgularda Cyberknife-VMAT karşılaştırması

Tablo 5.12 ve 5.13' te metastaz tanılı olgularda Cyberknife stereotaksi ve Trilogy VMAT planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar verilmiştir. Bu çizelgelere bakıldığında mean dozlar açısından VMAT, diğer dozlar açısından Cyberknife planlarının kritik yapılara daha az doz verdiği görülebilir. Ancak iki plan türü adına da bilimsel açıdan çok anlamlı farklar bulunmamakla birlikte, burada göze çarpan en önemli fark optik kiazma maksimum dozlarındadır. Tüm planlarda metastazlara stereotaktik radyocerrahi (SRS) yapıldığı düşünüldüğünde; 1 fraksiyonda optik kiazma tolerans doz sınırı maksimum 10 Gy'dir. Ancak optik kiazmaya yakın metastazı bulunan bir olguda VMAT optik kiazma dozu maksimum 14,06 Gy'dir ve maksimum dozu tolerans sınırın altına düşürememiştir. En azından o olgu için VMAT uygun değildir. Yine de genel

anlamda bakıldığı zaman, VMAT kritik yapılarda Cyberknife' a yakın dozlar oluşturmuştur.

Tablo 5.12 Metastaz tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz
Mean	2,1863	2,3500	1,2288	1,1038	0,4388	0,6400	0,2338	0,6300
Median	0,9250	1,6150	1,0200	0,3300	0,1500	0,1450	0,1450	0,3900
Range	9,08	7,12	3,16	2,66	1,92	2,69	0,58	1,91
Minimum	0,04	0,14	0,05	0,13	0,09	0,09	0,05	0,10
Maximum	9,12	7,26	3,21	2,79	2,01	2,78	0,63	2,01

Tablo 5.13 Metastaz tanılı olgularda VMAT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz
Mean	2,0888	2,2538	0,8950	0,6888	0,3975	0,2025	0,6588	0,6663
Median	0,3300	0,4150	0,3350	0,4650	0,3050	0,1300	0,4100	0,2300
Range	11,93	13,94	3,62	2,74	1,00	0,76	1,39	1,95
Minimum	0,09	0,12	0,07	0,04	0,02	0,03	0,03	0,03
Maximum	12,02	14,06	3,69	2,78	1,02	0,79	1,42	1,98

GBM tanılı olgularda Cyberknife-IMRT karşılaştırması

Tablo 5.14 ve 5.15' de GBM tanılı olgularda Cyberknife stereotaksi ve Trilogy IMRT planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar verilmiştir. GBM tanılı olgularda çizelgeler incelendiğinde, Cyberknife planlarındaki kritik yapı dozlarının özellikle optik kiazma, sol ve sağ optik sinir dozlarında IMRT planlarına göre oldukça düşük olduğu gözlenebilir. Yine Cyberknife beyin sapı mean ve median dozlarının IMRT'ye göre çok düşük olup; bazı olgulardaki maksimum dozların IMRT' de daha düşük olduğu anlaşılmaktadır. Bunun sebebi IMRT'nin kritik yapıların maksimum dozlarını lezyon yerinden bağımsız olarak

hep aynı standartta düşürmesi; Cyberknife'in ise milimetrenin bile altında olan hassasiyeti ve keskin doz düşüşleri nedeniyle çok net maksimum doz düşüşleri sağlamasıdır.

Örnekleme gerekirse; GBM tanılı, 5 günde 30 fraksiyon doz reçete edilmiş olgulardan birinde lezyon, beyin sapına yapışıkken, bir diğerinde beyin sapından superior yönde 4,5 cm uzaktadır. Lezyonu beyin sapına yapışık olan hastada IMRT beyin sapı maksimum dozu 25,8 Gy; Cyberknife'ta ise 29,15 Gy'dir. Lezyonu beyin sapından superior yönde 4,5 cm uzaktaki hastada ise IMRT beyin sapı maksimum dozu 28,14 Gy iken Cyberknife'ta bu dozun 9,42 Gy olduğu görülmüştür. Aradaki bu bariz fark; Cyberknife stereotaksi planlarının hiçbir plan türüyle kıyas edilmeyecek şekilde keskin ve hassas doz düşüşü sağladığını göstermektedir.

Tablo 5.14 GBM tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz
Mean	9,3617	7,2800	4,4250	6,6550	,4950	1,1483	4,2733	7,2383
Median	5,6700	4,0500	4,1800	1,7250	,5000	1,1200	3,9350	4,6350
Range	27,05	19,70	7,18	21,22	,65	1,40	4,13	17,32
Minimum	2,10	1,12	1,50	,54	,15	,59	2,80	1,65
Maximum	29,15	20,82	8,68	21,76	,80	1,99	6,93	18,97

Tablo 5.15 GBM tanılı olgularda IMRT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz
Mean	19,9750	19,9650	15,1833	14,8883	2,1100	2,6583	7,2750	9,9217
Median	24,6500	25,8500	18,8500	12,7500	2,2800	3,0500	8,6750	9,0000
Range	24,03	28,31	26,30	28,57	2,73	3,85	9,86	23,80
Minimum	4,11	1,69	1,20	1,13	,56	,65	1,92	2,10
Maximum	28,14	30,00	27,50	29,70	3,29	4,50	11,78	25,90

Akustik nörinom tanılı olgularda Cyberknife - VMAT karşılaştırması

Tablo 5.16 ve 5.17’ de akustik nörinom tanılı olgularda Cyberknife stereotaksi ve Trilogy VMAT planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar verilmiştir. Akustik nörinom tanılı bu olgular için oluşturulan çizelgelerdeki tüm dozlar incelendiğinde, her iki cihazın da birbirlerine karşı çok anlamlı üstünlükler kuramadıkları görülmektedir. 5 fraksiyonda 25 Gy doz verilen bu olgularda özellikle koklea doz toleransı olan maksimum 27.5 Gy’lık dozu her iki cihazın da tüm olgularda sağlayabildiği görülmektedir. Yine koklea median ve mean dozları Cyberknife’ da VMAT’ten çok daha düşüktür.

Tablo 5.16 Akustik N. tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz	Koklea
Mean	16,2520	2,6380	1,1080	1,9560	,1640	,2920	,3840	,6020	13,9520
Median	16,4000	1,5200	1,1100	1,2000	,1800	,1700	,1900	,4900	10,9700
Range	22,60	4,88	,56	4,13	,08	,68	,99	,93	15,08
Minimum	3,45	1,37	,82	,91	,12	,11	,17	,32	10,72
Maximum	26,05	6,25	1,38	5,04	,20	,79	1,16	1,25	25,80

Tablo 5.17 Akustik Nörinom tanılı olgularda VMAT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz	Koklea
Mean	17,0200	1,2320	,9100	1,3840	,6200	,6344	1,3780	1,3920	17,5600
Median	13,2000	,5200	,7500	1,3500	,3100	,9200	1,7000	1,8900	16,5000
Range	21,10	3,38	2,30	2,74	1,21	1,07	3,13	2,82	15,50
Minimum	7,90	,22	,10	,16	,05	,04	,07	,08	11,40
Maximum	29,00	3,60	2,40	2,90	1,26	1,11	3,20	2,90	26,90

Hipofiz tanılı olgularda Cyberknife-VMAT karşılaştırması

Tablo 5.18 ve 5.19’ de hipofiz adenom tanılı olgularda Cyberknife stereotaksi ve Trilogy VMAT planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar verilmiştir. Çizelgelerdeki tüm dozlara göz atıldığında; Cyberknife planlarındaki kritik yapı dozlarının özellikle optik kiazma ve beyin sapı dozlarında VMAT planlarına göre oldukça düşük olduğu gözlenebilir. Optik sinirlere ait tüm dozların ise VMAT’ de Cyberknife’a göre çok daha düşük olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 5.18 Hipofiz adenom tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz
Mean	10,6200	13,2333	7,5767	8,6500	,2067	,2433	1,1767	1,1167
Median	10,1200	12,1300	9,7200	8,7500	,2000	,2700	1,3600	1,2500
Range	8,12	5,89	9,41	4,28	,14	,10	1,63	1,48
Minimum	6,81	10,84	1,80	6,46	,14	,18	,27	,31
Maximum	14,93	16,73	11,21	10,74	,28	,28	1,90	1,79

Tablo 5.19 Hipofiz adenom tanılı olgularda VMAT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz
Mean	19,7000	24,9167	7,4000	5,5667	1,5167	1,6033	2,9600	3,3000
Median	19,5000	25,5000	7,9000	5,5000	1,7700	1,8400	2,9800	3,1000
Range	,60	3,05	2,10	,80	,92	,95	,30	,80
Minimum	19,50	23,10	6,10	5,20	,93	1,01	2,80	3,00
Maximum	20,10	26,15	8,20	6,00	1,85	1,96	3,10	3,80

Menenjiyom tanılı olgularda Cyberknife-VMAT karşılaştırması

Tablo 5.20 ve 5.21’ de menenjiyom tanılı olgularda Cyberknife stereotaksi ve Trilogy VMAT planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar verilmiştir. Trilogy’de SIB yöntemiyle iç içe yer alan PTV1 ve PTV2’ ye Cyberknife’ taki 3x9 ve 3x10 Gy’lik dozlar prescribe edilmiş ve sonucunda aynı doz reçetelerinde SIB olarak planlanan bu iki olguya ait istatistiki bilgiler çizelgelerde verilmiştir. Çok net olarak görülmektedir ki menenjiyomlardaki kritik yapı dozlarına ait maksimum, mean, minimum, median ve range değerlerinde VMAT planları anlamlı bir şekilde Cyberknife planlarından üstündür. Menenjiyomlardaki SIB tedavi yöntemi Cyberknife için çok anantajlı bir yöntem değildir.

Tablo 5.20 Menenjiyom tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz
Mean	12,1300	12,7100	4,7850	6,8400	,6800	,7550	2,6700	3,2900
Median	12,1300	12,7100	4,7850	6,8400	,6800	,7550	2,6700	3,2900
Range	9,40	12,06	,91	10,60	1,08	1,17	2,92	3,92
Minimum	7,43	6,68	4,33	1,54	,14	,17	1,21	1,33
Maximum	16,83	18,74	5,24	12,14	1,22	1,34	4,13	5,25

Tablo 5.21 Menenjiyom tanılı olgularda VMAT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz
Mean	10,4150	6,5100	1,1400	2,9900	,5700	,5500	1,9550	2,7600
Median	10,4150	6,5100	1,1400	2,9900	,5700	,5500	1,9550	2,7600
Range	6,97	11,38	,72	4,42	,06	,10	1,31	3,00
Minimum	6,93	,82	,78	,78	,54	,50	1,30	1,26
Maximum	13,90	12,20	1,50	5,20	,60	,60	2,61	4,26

Çoklu metastaz tanılı olgularda Cyberknife - VMAT karşılaştırması

Tablo 5.22 ve 5.23’ te birden çok metastaz tanısı belirlenmiş olgularda Cyberknife stereotaksi ve Trilogy VMAT planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar verilmiştir. Planlanan üç olgu arasında 8 lezyona sahip bir olgu da olduğu düşünülürse; çizelgeler incelendiğinde Cyberknife dozlarının birçoğunun 1 Gy’i dahi geçmediği ve özellikle beyin sapı ile optik kiazma değerlerinin VMAT’tekilerden oldukça düşük olduğu görülmekte olup; bu doz değerleri VMAT planlarıyla kıyas edilmeyecek kadar iyi durumdadır.

Tablo 5.22 Çoklu metastaz tanılı olgularda Cyberknife planlarında kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz
Mean	,9433	,9300	1,1133	,7333	,3200	,2233	,6667	,7200
Median	,9000	,7800	1,1000	,8600	,2100	,2400	,7000	,8300
Range	,43	,77	,80	,46	,39	,09	,50	,33
Minimum	,75	,62	,72	,44	,18	,17	,40	,50
Maximum	1,18	1,39	1,52	,90	,57	,26	,90	,83

Tablo 5.23 Çoklu metastaz tanılı olgularda VMAT planlarda kritik yapıların aldıkları dozlar

Dozlar (Gy)	Beyin Sapı	Optik Kiazma	Sağ Optik Sinir	SOL Optik Sinir	Sağ Lens	Sol Lens	Sağ Göz	Sol Göz
Mean	7,3333	2,8733	4,1100	3,3267	2,6800	2,7533	4,0900	3,6533
Median	6,9000	2,7800	4,7200	3,2000	2,9000	2,4000	4,4200	3,7900
Range	1,70	,56	2,31	1,58	1,34	1,46	2,05	2,01
Minimum	6,70	2,64	2,65	2,60	1,90	2,20	2,90	2,58
Maximum	8,40	3,20	4,96	4,18	3,24	3,66	4,95	4,59

Çalışmanın bulgular ve tartışma bölümünün sonunda şekil 5.21 ve 5.22’ de 1, 3 ve 5 fraksiyonda Cyberknife stereotaksi ile 5.23’te günlük 2 Gy’den kritik organ doz tolerans limitleri verilmiş olup; bu doz toleranslarını da incelemek, çalışmanın daha iyi anlaşılmasını sağlamada önemlidir.

Serial tissue	Volume (mL)	Volume max (Gy)	Max point dose (Gy)	Endpoint (≥grade 3)
Single-fraction treatment				
Brain	5–10	12 ^a		Necrosis {<20%}
Optic pathway	<0.2	8	10 12	Neuritis Neuritis {<10%}
Cochlea			12 ≤14 ^a	Hearing loss Hearing loss {<25%}
Brainstem	<1	10	15 <12.5 ^a	Cranial neuropathy Cranial neuropathy {<5%}
Spinal cord	<0.25 <1.2	10 7	14 13 ^a	Myelitis Myelitis {<1%}
Cauda equina	<5	14	16	Neuritis
Sacral Plexus	<3	14.4	16	Neuropathy
Esophagus	<5	14.5	19	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	14.4	16	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	16	22	Pericarditis
Great vessels	<10	31	37	Aneurysm
Trachea and ipsilateral bronchus	<4	8.8	22	Stenosis/fistula
Skin	<10	14.4	16	Ulceration
Stomach	<10	13	16	Ulceration/fistula
Duodenum	<5	8.8	16	Ulceration
Jejunum/ileum	<5	9.8	19	Enteritis/obstruction
Colon	<20	11	22	Colitis/fistula
Rectum	<20	11	22	Proctitis/fistula
Bladder wall	<15	8.7	22	Cystitis/fistula
Penile bulb	<3	14	34	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10	14		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	10.6		Malignant hypertension
Parallel tissue	Critical volume (mL)	Critical volume dose max (Gy)		Endpoint (≥grade 3)
Lung (right and left)	1,500	7		Basic lung function
Lung (right and left)	1,000	7.4		Pneumonitis
Liver	700	9.1		Basic liver function
Renal cortex (right and left)	200	8.4		Basic renal function
Three-fraction treatment				
Optic pathway	<0.2	15 (5 Gy/fx)	19.5 (6.5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			20 (6.67 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem	<1	18 (6 Gy/fx)	23 (7.67 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord	<0.25 <1.2	18 (6 Gy/fx) 11.1 (3.7 Gy/fx)	23 (7.67 Gy/fx)	Myelitis
Cauda equine	<5	21.9 (7.3 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuritis
Sacral Plexus	<3	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuropathy
Esophagus	<5	21 (7 Gy/fx)	27 (9 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	24 (8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Pericarditis
Great vessels	<10	39 (13 Gy/fx)	45 (15 Gy/fx)	Aneurysm
Trachea and ipsilateral bronchus	<4	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Skin	<10	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration
Stomach	<10	21 (7 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration/fistula
Duodenum	<5	15 (5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration
Jejunum/ileum	<5	16.2 (5.4 Gy/fx)	27 (9 Gy/fx)	Enteritis/obstruction
Colon	<20	20.4 (6.8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Colitis/fistula
Rectum	<20	20.4 (6.8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Proctitis/fistula
Bladder wall	<15	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Cystitis/fistula
Penile bulb	<3	21.9 (7.3 Gy/fx)	42 (14 Gy/fx)	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10	21.9 (7.3 Gy/fx)		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	18.6 (6.2 Gy/fx)		Malignant hypertension
Parallel tissue	Critical volume (mL)	Critical volume dose max (Gy)		Endpoint (≥grade 3)
Lung (right and left)	1,500	10.5 (3.5 Gy/fx)		Basic lung function
Lung (right and left)	1,000	11.4 (3.8 Gy/fx)		Pneumonitis
Liver	700	17.1 (5.7 Gy/fx)		Basic liver function
Renal cortex (right and left)	200	14.4 (4.8 Gy/fx)		Basic renal function

Şekil 5.21 1 ve 3 fraksiyonda stereotaksi tolerans doz limitleri (Emami, 2013)

Serial tissue	Volume (mL)	Volume max (Gy)	Max point dose (Gy)	Endpoint (≥grade 3)
Five-fraction treatment				
Optic pathway	<0.2	20 (4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			27.5 (5.5 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem	<1	26 (5.2 Gy/fx)	31 (6.2 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord	<0.25 <1.2	22.5 (4.5 Gy/fx) 13.5 (2.7 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
Cauda equine	<5	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuritis
Sacral Plexus	<3	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuropathy
Esophagus	<5	27.5 (5.5 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	32 (6.4 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Pericarditis
Great vessels	<10	47 (9.4 Gy/fx)		Aneurysm
Trachea and ipsilateral bronchus	<4	18 (3.6 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Skin	<10	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration
Stomach	<10	28 (5.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration/fistula
Duodenum	<5	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration
Jejunum/ileum	<5	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Enteritis/obstruction
Colon	<20	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Colitis/fistula
Rectum	<20	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Proctitis/fistula
Bladder wall	<15	18.3 (3.65 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Cystitis/fistula
Penile bulb	<3	30 (6 Gy/fx)	50 (10 Gy/fx)	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10	30 (6 Gy/fx)		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	23 (4.6 Gy/fx)		Malignant hypertension
Parallel tissue	Critical volume (mL)	Critical volume dose max (Gy)	Endpoint (≥grade 3)	
Lung (right and left)	1,500	12.5 (2.5 Gy/fx)	Basic lung function	
Lung (right and left)	1,000	13.5 (2.7 Gy/fx)	Pneumonitis	
Liver	700	21 (4.2 Gy/fx)	Basic liver function	
Renal cortex (right and left)	200	17.5 (3.5 Gy/fx)	Basic renal function	
Reproduced from Timmerman (61) with permission.				
*Data from QUANTEC (3).				
{ } rate of endpoint.				

Şekil 5.22 5 fraksiyonda stereotaksi tolerans doz limitleri (Emami, 2013)

<i>Critical structures</i>	<i>Constraints</i>
Brain stem	Max < 54 Gy (guideline), <60 Gy (limit)
Optic nerves	Max < 54 Gy (limit)
Optic chiasm	Max < 54 Gy (guideline), <60 Gy (limit)
Spinal cord	Max < 45 Gy (guideline), <50 Gy (limit)
Brachial plexus	Max < 65 Gy (limit)
<i>Other normal structures</i>	<i>Constraints</i>
Oral cavity	Mean < 40 Gy
Submandibular gland	Mean < 39 Gy
Parotid gland	(a) Mean $\leq$ 26 Gy in one gland (b) Or at least 20 cc of the combined volume of both parotid glands will receive < 20 Gy (c) Or at least 50 % of one gland will receive < 30 Gy
Cochlea	Mean < 45 Gy, V55 < 5%
Eyes	Mean < 35 Gy, Max < 50 Gy
Lens	Max < 25 Gy
Glottic larynx	Mean < 45 Gy
Mandible not PTV	Max < 70 Gy
Mandible	No hot spots
Esophagus	Mean < 45 Gy

Şekil 5.23 Günlük 2 Gy' den IMRT doz tolerans limitleri (Lee, 2015)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada beyin tümörlü olgularda Cyberknife stereotaksi ve Trilogy 3D Konformal, IMRT ve VMAT tedavi planlamalarının dozimetrik karşılaştırılması yapılmıştır.

Yang ve arkadaşları da 2016 yılında yapmış oldukları dozimetrik çalışmada Cyberknife, Helikal Tomoterapi, Rapidarc VMAT ve Elekta step and shoot IMRT planlama sistemlerinde izole spinal metastazlar için planlar yaparak tıpkı bu çalışmada olduğu gibi bu tekniklerin birbirlerine karşı eksiklik ve fazlalıklarını analiz etmişlerdir. Tüm tekniklerde rastgele seçilmiş 10 hastaya PTV' leri hacimsel olarak en az % 90 oranında prescribe edilen doz ile saracak şekilde 3 fraksiyonda 33 Gy veya 5 fraksiyonda 40 Gy'lik doz reçetesi planlamışlardır. Sonuç olarak gerek hastanın günlük tedavi süresinin kısalığı gerekse de diğer tekniklere yakın dozimetrik verileri sebebiyle Yang ve arkadaşları Rapidarc VMAT yöntemini ilk öncelikli seçenek olarak görmüşlerdir. Cyberknife ve Helikal Tomoterapi yöntemlerini de 2. Seçenek olarak kabul etmişlerdir. IMRT yöntemini ise ışın demetlerinin geliş açılarının esnek olmaması ve dozimetrik sınırları çok fazla karşılamaması sebebiyle çok fazla tercih etmemişlerdir.

Ruggieri, Naccarato, Mazzola, Ricchetti, Corradini, Fiorentino ve Alongi ise 2018 yılındaki çalışmaları için bu çalışmada seçtiğimize yakın sayıda seçtikleri 20 hastada 2-10 tane arası beyin metastazını çalışmalarına katarak tek merkezli VMAT ARC (VA) ve tek merkezli Dinamik Konformal ARC (DKA) tedavilerini dozimetrik açıdan karşılaştırmışlardır. İki teknikte de tek fraksiyonda 18-25 Gy veya 3 fraksiyonda 21-27 Gy arası doz reçeteleri kullanılarak SRS tedavileri planlanmış; sonuç olarak konformite indeks ortalaması 0,75 (DKA) – 0,94 (VA) olarak saptanmıştır. Bunun dışındaki tüm kriterler ise birbirlerine yakın çıkmışlardır. VMAT ARC tedavilerindeki yüksek konformite indeks değerine rağmen her iki planlama tekniğinin de kullanılabilir olduğu kanısına varmışlardır.

Gerçekleştirilen bu çalışmamız ile kıyaslandığında gerek farklı bölgelerdeki tanıları ele alması gerekse de seçilen hasta sayısı bakımından büyük benzerlikler gösteren 2010 yılındaki çalışmalarında ise Wang, Rice, Mundt, Sandhu ve Murphy; 1 ve 5 fraksiyonlarda Cyberknife planı önerilen spinal metastazlı 25 hastaya Varian Trilogy cihazında görüntü rehberliğinde 9 alan IMRT planı yapmışlardır. Bu hastaların 2'si servikal, 13'ü torakal, 8'i lomber ve 2'si ise sakral bölgede olup; 1 fraksiyonda 16-18 Gy ya da 5 fraksiyonda 20-30 Gy aralıklarında

doz reçetesi uygulanmıştır. Her bir fraksiyonu yaklaşık 20-25 dakika süren bu tedavilerin sonucunda maksimum spinal cord kritik organ dozunun, prescribe edilen dozun yüzde 60 ila 70'i arasında olduğu görülmüştür. Bu dozlar Cyberknife dozlarına yakın olup, özellikle bu cihazın olmadığı kliniklerde alternatif bir tedavi olanağı sunabilmiştir.

Örnek çalışmalardan da görüldüğü gibi retrospektif çalışmalar, ele alınan farklı parametreler üzerinden hasta tanıları, lezyon büyüklükleri ve yerleşimleri, planlama veya cihaz teknikleri, doz reçeteleri, kritik organ dozları veya sağlıklı dokuların ışınladığı hacim ya da mesafeler (range) gibi özelliklerin bir veya birkaçı ele alınarak yapılabilir. Yapılan uzun literatür araştırmaları ve klinik planlama çalışmaları sonucunda ortaya çıkarılan bu çalışmada ise 6 farklı tanıya ayrılmış; 8 tekli metastaz, 6 GBM, 5 akustik nörinom, 3 hipofiz adenoma, 3 çoklu metastaz ve 2 menenjiyom tanısı belirlenmiş toplam 27 olgunun BT-MR füzyonları yapılmış, kritik hedef ve kritik yapı konturları çizilmiş, doz reçeteleri hesaplanmış ve iki farklı cihazdaki 4 farklı planlama tekniği ile oluşturulmuş bu planlara ait veriler tanılarına göre gruplandırılmak suretiyle IBM SPSS Statistics 20 programında mean, median, range, minimum ve maksimum doz değerleriyle, % 20 ve % 50' lik dozlarının hacimsel verileri elde edilerek, karşılaştırılmaları sağlanmıştır.

Bu çalışmada, Trilogy cihazındaki planlama türleri öncelikle kendi aralarında tanılara göre günlük 2 Gy eşdeğer dozlarda incelenerek her tanı için hem kritik yapılara ait dozlar hem de % 20 ve % 50' lik dozlarının hacimsel verileri baz alınarak karşılaştırılıp, her tanıya göre en iyi sonuçları veren planlama türleri seçilmiştir. Daha sonra her tanı için diğer planlama tekniklerinden daha üstün olduğu belirlenen Trilogy cihazındaki planlama türlerine ait planlar, Cyberknife cihazındaki planlarda kullanılan literature uygun radyocerrahi veya SBRT dozlarına prescribe (reçete) edilmiş ve bu planların Cyberknife ile kıyaslaması yapılmıştır. Bu karşılaştırmada kritik organ dozları Gy (Gray) cinsinden gerçekleştirilmiştir. % 20 ve % 50' lik dozlara ait izodoz bölgeleri hacimsel veri olarak elde edilmesine karşın, Cyberknife için bu verileri algortima içinde elde etmek mümkün olmadığından, izodozların ulaştığı en uzak noktalar ile PTV'lerin dış konturları arasındaki mesafe milimetrik olarak ölçülmüş ve kıyaslamalar aynı cins veriler üzerinden yapılmıştır.

Trilogy'de yapılan planlamalar sonucunda; tanı farketmeksizin 3D Konformal tedavilerde reçete edilen dozun % 20 ve % 50' lik kısımlarının

ışınlandığı sağlıklı beyin dokusu diğer türlerden beklenildiği gibi hacimsel olarak daha fazladır. IMRT ve VMAT ele alındığında ise genel olarak VMAT planları, belirlenen bir açı aralığında dönerek eş zamanlı ışınlama yaptığı ve IMRT'den daha esnek ışınlama alanine sahip olduğu için kritik yapıların maksimum dozlarında daha düşük değerlere sahip olup, daha avantajlıdır. Reçete edilen dozun % 20 ve % 50' lik kısımlarının ışınladığı sağlıklı beyin dokusu göz önüne alındığında ise cilde ve kafatasına daha yakın lokalizasyona sahip, büyük hacimli Primer GBM gibi tümörlerde IMRT daha az beyin dokusu ışınlamakta; özellikle düşük doz bölgelerinin alanları VMAT'ten daha az olmaktadır. Akustik nörinom veya hipofiz adenom gibi beynin merkezine ve özellikle hayati kritik yapılara yakın veya invaze tümörlerde ise VMAT hem kritik yapı maksimum dozları hem de % 20 ve % 50' lik dozlarının hacimsel verilerinde IMRT' den çok daha avantajlı durumdadır.

Stereotaktik radyocerrahi yöntemiyle Cyberknife cihazında tek fraksiyonda tedavileri tamamlanan tek metastaz tanısı bulunan 8 hastaya VMAT planlama türünde tek fraksiyon için aynı dozlar reçete edilmiş ve sonucunda bilimsel açıdan çok anlamlı farklar bulunmamakla birlikte VMAT planlama türünün kritik yapıların dozları açısından Cyberknife' a alternatif olabileceği görülmüştür. Fakat % 20 ve % 50' lik dozlarının hacimsel verileri baz alınarak Tablo 6.1'deki gibi karşılaştırıldıklarında, Cyberknife' ın VMAT planlarına göre genel anlamda daha iyi olduğu görülmüştür.

Tablo 6.1 Metastaz olgularında Cyberknife-VMAT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması

	CYBERKNIFE DOZ-HACİM		VMAT DOZ-HACİM	
	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)
Metastaz 1	12,2	27,00	12,91	59,23
Metastaz 2	8,90	22,12	9,73	41,21
Metastaz 3	5,67	20,03	15,70	39,03
Metastaz 4	6,68	19,41	9,30	35,82
Metastaz 5	7,26	21,06	10,69	39,44
Metastaz 6	9,11	24,68	11,55	42,32
Metastaz 7	5,28	18,57	7,26	29,97
Metastaz 8	10,74	23,16	14,63	44,30

Çalışmada seçilen Primer GBM tanılı olgular Trilogy cihazında IMRT yöntemiyle 5 alan olarak planlanmış ve hasta tedavileri gerçekleştirilmiştir. Hastalardan bir tanesinden geri dönüş alınmış ve hastaya ait primer GBM tümöründe küçülme ve büyümesinde durma meydana gelmiştir. Hastanın şikayetleri azalmış olup 3 yıldır stabil durumda hayatına devam etmektedir.

Çalışmada günlük 2 Gy'den tedavisi tamamlanmış 5 primer GBM tanılı olgu, 5 günde 30 Gy' den Cyberknife' ta tekrar planlanmış; yine 4 günde 32 Gy Cyberknife tedavisi almış nüks GBM tanılı 1 olgunun da Trilogy' de planları yeniden yapılmıştır. Karşılaştırma sonucunda Cyberknife' in keskin doz düşüşü ve milimetrenin altındaki hassasiyeti sayesinde, lezyonu kritik yapılara yakın olan olgularda ciddi kritik doz düşüşü yaptığı; IMRT' nin de stereotaksi kritik doz tolerans limitlerini aşmadığı ancak standart doz düşüşü yapmasından dolayı lokalizasyondan bağımsız olarak kritik yapılara ait dozlarının birbirine yakın olduğu görülmüştür. Tablo 6.2 incelendiğinde; Cyberknife cihazına ait verilerde % 20 ve % 50' lik izodoz eğrilerine çok kısa mesafede düşülebilmesine rağmen, Trilogy cihazındaki VMAT planlamalarında da bu değerlerin Cyberknife'a yakın olduğu görülebilmektedir.

Tablo 6.2 GBM olgularında Cyberknife-IMRT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması

	CYBERKNIFE DOZ-HACİM		IMRT DOZ-HACİM	
	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)
GBM 1	7,95	23,00	16,83	38,12
GBM 2	11,74	32,09	24,10	44,14
GBM 3	10,93	38,91	20,67	56,92
GBM 4	10,29	30,65	28,35	50,33
GBM 5	9,91	27,22	19,14	48,26
GBM 6	8,23	24,79	15,85	43,28

Akustik nörinom tanılı 5 hastaya ait Cyberknife ve VMAT planlarının incelenerek karşılaştırılması sonucunda kritik yapıların dozları bakımından iki planın da birbirlerine bariz bir üstünlük kuramadığı görülmüştür. Ancak Tablo 6.3'e göz atıldığında, Cyberknife için reçete edilen tüm dozun % 20' lik ve % 50' lik kısmının sınırlandığı mesafenin, VMAT planlarında yaklaşık 3 kat daha az olduğu, kısacası VMAT planlarında daha fazla sağlıklı beyin dokusu ışınladığı anlaşılmıştır.

Tablo 6.3 Akustik nörinom olgularında Cyberknife-VMAT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması

	CYBERKNIFE DOZ-HACİM		VMAT DOZ-HACİM	
	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)
Akustik 1	5,07	15,17	16,23	35,40
Akustik 2	4,21	9,49	12,61	37,28
Akustik 3	6,67	18,33	20,22	41,11
Akustik 4	4,49	10,07	11,77	34,49
Akustik 5	6,12	18,30	19,05	44,38

Akustik nörinomlardaki % 20 ve % 50' lik dozlarının hacimsel verileri baz alınarak yapılan karşılaştırmanın benzeri hipofiz adenomlar için de mevcuttur ve Cyberknife hacimsel doz verileri VMAT' ten daha iyi durumdadır. Ayrıca akustik nörinomlardan farklı olarak hipofiz adenomlarda Cyberknife kritik organ dozları açısından da oldukça üstündür (Tablo 6.4).

Tablo 6.4 Hipofiz adenom olgularında Cyberknife-VMAT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması

	CYBERKNIFE DOZ-HACİM		VMAT DOZ-HACİM	
	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)
Hipofiz 1	4,74	11,7	19,65	37,22
Hipofiz 2	5,61	13,11	19,91	37,87
Hipofiz 3	4,98	12,01	20,26	36,97

Tablo 6.5 Çoklu metastaz olgularında Cyberknife-VMAT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması

	CYBERKNIFE DOZ-HACİM		VMAT DOZ-HACİM	
	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)
Çoklu Met 1 (8 lezyon)	7,33	90,2	38,2	106,32
Çoklu Met 2 (5 lezyon)	4,26	48,33	21,11	74,72
Çoklu Met 3 (6 lezyon)	5,39	64,81	29,94	88,12

Çalışmada ele alınan çoklu metastaz tanılı 3 hastada sırasıyla 5, 6 ve 8 lezyon ışınlanmış ve Cyberknife cihazında 2 günde 22 Gy' den tedavisi tamamlanan bu hastaların kritik organ dozlarının birçoğunun 1 Gy'in altında olduğu görülmüştür. VMAT planlarında ise kritik doz değerleri Cyberknife' a göre çok daha fazladır. Aynı zamanda hacimsel doz verilerine göre de özellikle % 50' lik dozlarda ışınlanan çok sayıda lezyona rağmen Cyberknife çok daha iyi şekilde sağlıklı beyin dokusunu koruyabilmiştir (Tablo 6.5).

Cyberknife' da planları yapılan 2 menenjiyom hastasına protokollere uygun şekilde Trilogy' deki gibi SIB planlar yapılmış ve menenjiyomların dışındaki kistik yapıları da kapsayan 1.PTV' ye 3x9 Gy, içinde kalan 2.PTV' ye ise 3x10 Gy'lik doz reçete edilmiştir. Menenjiyomlarda VMAT planları kritik organ dozları açısından Cyberknife'dan anlamlı şekilde daha iyidir. Aynı zamanda bu tedavide ışınlanan alan ve kullanılan kolimatörlerin çapları beyin için çok büyük olduğundan ötürü Cyberknife' ın hassasiyeti ve keskin doz düşürme özelliği büyük ölçüde kaybolmuş, dozun % 20 ve % 50' lik kısımlarının ışınladığı sağlıklı beyin dokusu hacimsel anlamda VMAT ile aynı seviyeye gelmiştir. Çizelge 6.6'dan da anlaşılacağı gibi, 1. vakada % 20 ve % 50' lik izodozun sınırlandığı en büyük mesafe Cyberknife'da VMAT planlarına göre çok az daha iyiye, 2.vakada VMAT özellikle % 50' lik izodozda Cyberknife' a üstünlük sağlamıştır.

Tablo 6.6 Menenjiyom olgularında Cyberknife-VMAT izodoz eğrilerinin karşılaştırılması

	CYBERKNIFE DOZ- HACİM		VMAT DOZ-HACİM	
	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 50'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)	% 20'lik dozun dağıldığı en uzak mesafe (mm)
Menenjiyom 1	9,59	38,91	15,3	59,3
Menenjiyom 2	14,7	41,08	10,5	41,7

Bu çalışma süresince elde edilen veriler ışığında bazı net ve yeni çıkarımlar yapmak mümkündür;

Klinik uygulamalarda nüks GBM tümörlerinin stereotaktik olarak ışınladığı Cyberknife cihazında, planlama açısından teorik olarak hem kritik organ hem de % 20 ve % 50' lik dozlarının hacimsel verileri açısından primer GBM tümörlerini de ışınlamada IMRT' den eksik bir durum görünmemektedir.

Metastaz tanılı hastalarda kritik organlar açısından VMAT ile stereotaksi dozu ile planlama yapıldığında kritik organ dozları açısından Cyberknife ile yakın sonuçlara varılmış, ancak VMAT planlarının Cyberknife'dan çok daha fazla sağlıklı beyin dokusu ısladığı görülmüştür.

Hipofiz adenom, akustik nörinom ve çoklu metastaz tanılı olgularda Trilogy cihazında stereotaksi özelliği mevcut değilse, bu cihazda bu lokalizasyon ve tanındaki tümörleri stereotaksi dozuyla tedavi etmek çok avantajlı görünmemektedir.

Simultane integre boost (SIB) olarak Cyberknife planı yapılan çift fazlı menenjiyom tanılı olgularda ise, kritik organ dozu açısından Cyberknife'dan iyi; % 20 ve % 50' lik dozlarının hacimsel verileri açısından da bu cihaza yakın sonuçlar elde edilen Trilogy cihazındaki VMAT planlarında da stereotaksi dozuyla tedavi yapılması düşüncesi teorik olarak mümkün gözükmemektedir.

Sonuç olarak; bir klinikte hastaya yapılacak tedaviye stereotaksi, SBRT veya konvansiyonel olarak karar verildikten sonra doz reçetesi, lokalizasyon ve tanıya göre uygun cihaz ve plan seçilmesi radyasyon onkoloğu ve sağlık fizikçisinin birbirlerine danışarak alacakları bir karardır. Bu çalışmada ortaya konulan bazı sonuçlar bilinen durumlara bir destek niteliğinde olup; sunulan bazı farklı fikirler de üzerinde düşünülüp ardından uygulamaya geçilmesi gereken verilerdir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar farklı parametreler veya farklı cihazlar da ele alınarak genişletilebileceği gibi; bu şekil bir çalışma akciğer, meme, prostat gibi farklı organlardaki kanser tedavileri için de yapılarak literatüre katkı sağlanabilir.



KAYNAKLAR DİZİNİ

Accuray., 2010, Cyberknife spesifikation approved brochure, equipment specifications, 30p.

Akfırat, C. ve Kurtman, C., 2001, Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi Planlaması, *Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı*, 2 (1)

Akgün, Ş., Küçüksayan, H., ve Akça, H., 2018, Tümör Baskılayıcı Genler, *Kanser Moleküler Biyolojisi*, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 12; 151 – 155s.

Akman, F., Radyoterapide Volüm Tanımlamaları ICRU 50-62, *DEÜTF Radyasyon Onkolojisi, İzmir*, 2010.

Altınörs, N., 2002, Intrakraniyal Atipik Menenjiomlar, *Türk Nörosirürji Dergisi* 13: 1 – 7.

Ayata, H.B., Ceylan, C., Kılıç, A., Uğur, T., Güden, M. ve Engin, K., 2015, Volumetrik ark tedavi (VMAT) plan doğrulaması için silindirik diyod array performansının değerlendirilmesi, *Kocaeli Özel Anadolu Sağlık Merkezi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Türk Onkoloji Dergisi*, 30(2):61-73s.

Baatar, D., Ehr Gott, M., Hamacher, H. W., and Raschendorfer, I. M., (2018), Minimizing the number of apertures in multileaf collimator sequencing with field splitting, *Discrete Applied Mathematics*, doi:10.1016/j.dam.2018.04.016,

Baskar, R., Lee, K.A., Yeo, R. And Yeoh, K.W., 2012, Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions., *International Journal of Medical Sciences*, 9(3):193-199s.

Başer, T., 2011, Cyberknife® Robotik Radyocerrahi Cihazının Tedavi Planlama Sisteminin Dozimetrik Kontrolü, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

Berker, M. ve Hazer, D.B., 2014, Hipofiz Makroadenomları, Türk Nöroşirüji Dergisi, 24 : 3, 20-25

Beyin., 2018, ‘‘Beyin Sapi’’, <https://www.beyin.gen.tr/beyin-sapi.html> (Son Erişim Tarihi: 28 Mayıs 2019)

Bingöl, N., 2015, Duyu Organları Fizyolojisi

Brown, J.M., Brenner, D.J. and Carlson, D.J., 2013, The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More Than the 5 Rs Involved?, New York

Cantürk, E., Topgül, G., Gürler, O., Tunç, S., Abaköy, C.D., Kurt, M. ve Çetintaş, S.K., 2017, Endometrium, serviks ve larinks kanserlerinin yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinde doz homojenite indeksinin kantitatif olarak değerlendirilmesi ve homojenite indeks değerlerinin karşılaştırılması, BAUN Fen Bil. Enst. Dergisi, 19(3) Özel Sayı, 135-140s.

Chi A. and Batchelor T., 2009, Primer Beyin Tümörleri, Harrison Onkoloji El Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri, 567, İstanbul, 623s.

Çakır A., and Bilge, H., 2012, Çok yapraklı lineer hızlandırıcılarda kolimatör tasarımlarının klinik önemi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 27(1): 46-54 s.

Çakmak, A., Kurtman, C. ve Serin M., 1992, Radyasyon Onkolojisi' nde Brakiterapi Uygulamaları, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 12(6):492-498s.

Demir, M., 2017, Pozitron Emisyon Tomografisi/ Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Teknik Özellikler, Nükleer Tıp Seminerleri 2017; 5-11s.

Dinçer, F., 2001, Yirminci Yüzyılda Türk Onkolojisine Bakış, Ankara

Dirican, B., 2001, I. Ulusal Parçacık Hızlandırıcıları ve Uygulamaları Kongresi, TAEK, Ankara.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

Dirican, B., Radyoterapi Tedavi Planlarının Değerlendirilmesi ile İlgili Protokoller, GATA Radyasyon Onkolojisi AD, Ankara, 2015.

Durmuş, İ.F. ve Taş, B., 2018, Akciğer SBRT Planlamada 4DCT, NormalCT ve Breath Hold CT için Elekton Yoğunluğu ve Hounsfield Unit Değerlerinin İncelenmesi, Acta Oncologia Turcica, 382-389 s.

Düzey Göz Merkezi., 2017, “ Göz nedir”, <https://duzeygozmerkezi.com.tr/goz-nedir/> (Son Erişim Tarihi: 28 Mayıs 2019)

Eichler A. and Plotkin S., 2009, Metastatik Beyin Tümörleri, Harrison Onkoloji El Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri, 576, İstanbul, 623s.

Emami, B., 2013, Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation, *Reports of Radiotherapy and Oncology*, Department of Radiation Oncology, Loyola University Medical Center, Maywood-Illinois, USA, 40-42p.

Eyiler, F., 2006, Türk Radyasyon Onkolojisi anabilim Dalı Ve Kliniklerinin Uluslararası Yayınlarının Değerlendirilmesi; Olanaklar Ve Yorumlar, Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı.

Fiorentino, A., Gregucci, F., Mazzola, R., Figlia, V., Ricchetti, F., Sicignano, G., Alongi, F., 2018, Intensity-modulated radiotherapy and hypofractionated volumetric modulated arc therapy for elderly patients with breast cancer: comparison of acute and late toxicities. La Radiologia Medica.

Fuss, M., Salter, B. J., Cheek, D., Sadeghi, A., Hevezi, J. M., and Herman, T. S., 2004, Repositioning accuracy of a commercially available thermoplastic mask system, Radiotherapy and Oncology, 71(3), 339–345p.

Garipağaoğlu, M., Aydın, G., Göksel, E.O., Karagüler, Z. ve Bilge, H., 2015. Temel ve Klinik Radyoterapi. Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Yayınları, 451, İstanbul.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

Gülüstan, F., 2019, Akustik Nörinom (Vestibüler Schwannoma) Nedir?, <http://www.tkbbv.org.tr/menu/189/akustik-norinom-vestibuler-schwannoma-nedir-op-dr-filiz-gulustan>, (Son Erişim Tarihi: 27 Ocak 2020)

IBM., 2020, IBM SPSS Statistics, <https://www.ibm.com/tr-tr/products/spss-statistics>, (Son Erişim Tarihi: 24 Ocak 2020)

İpek, S., 2012, Radyoterapi Aygıtları ve Modern Uygulamaları, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; Radyasyon Onkolojisinde Temel Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi No: 79; 28 – 47s.

Jiang, A., Sun, W., Zhao, F., Wu, Z., Shang, D., Yu, Q., Yuan, S., 2019, Dosimetric evaluation of four whole brain radiation therapy approaches with hippocampus and inner ear avoidance and simultaneous integrated boost for limited brain metastases; Radiation Oncology, 14(1).

Kahn, F.M., 2003, The Physics of Radiation Therapy, Maple Press Compony, York, 467p, 507p.

Kasap, M., ve Pazarbaşı, A., 2003, Kanser Genetiği, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 12: 328s.

Kemikler, G., 2007, HDR ve LDR Doz Dağılımlarının Fizik ve Radyobiyojik Değerlendirilmesi, XI. Ulusal Medikal Fizik Kongresi, Ankara

Kozluca, O., 1991, Kanserli Hastalarda Beyin Metastazı ve Radyoterapisi, [2\(4\)](#) : 242-244

Kumar, T. A., 2018, Thermoplastic mask in Radiation Therapy, Basavatarakam Indo American Cancer Hospital, 20p.

Lee, N, Y., Riaz, N., and Lu, J, J., 2015, Plan Assesment, *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*, 16p.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

Levent A., 2012, Yoğunluk ayarlı radyoterapi planlarının portal dozimetri ile kalite kontrolünde kullanılan PDIP ve GLAaS algoritmalarının karşılaştırılması, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 6.s.

Mayfield., 2018, ‘‘Brain and Spine’’, <https://mayfieldclinic.com/pe-anatbrain.htm> (Son Erişim Tarihi: 28 Mayıs 2019)

Mayo Clinic., 2019, ‘‘Radiation Therapy’’ <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/radiation-therapy/about/pac-20385162>, (Son Erişim Tarihi: 17 Mayıs 2019)

Mayo, C. S., Ding, L., Addesa, A., Kadish, S., Fitzgerald, T. J., and Moser, R., 2010. Initial Experience With Volumetric IMRT (RapidArc) for Intracranial Stereotactic Radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 78(5), 1457–1466.

Medikal Fizik., 2017, ‘‘Tomografi nasıl çalışır’’, <https://www.medikalfizik.net/tag/tomografi-nasil-calisir/> (Son Erişim Tarihi: 21 Ocak 2020)

Pak, Y., ‘‘Radyasyon Onkolojisi Temel Bilgiler Kitabı’’, <http://radonk.tripod.com/RTKitapG2.htm> (Son erişim Tarihi: 27 Mayıs 2019)

Pak, Y., 2001, Radyasyon Onkolojisi ve Radyoterapi Kavramları, *Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı*, 2 (1)

Park, K., Kim, J.W., Chung, H.T., Paek, S.H., Kim, D.G., 2019, Single-Session versus Multisession Gamma Knife Radiosurgery for Large Brain Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis.

Pawlicki, T., Kim, G.-Y., Hsu, A., Cotrutz, C., Boyer, A. L., Xing, L., and Luxton, G., 2007, Investigation of Linac-Based Image-Guided Hypofractionated Prostate Radiotherapy. *Medical Dosimetry*, 32(2), 71–79.

Podgorsak, E.B., 2005, *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, IAEA, Vienna, 508p, 543p.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

Radontek Medikal İthalat İhracat Sanayi ve Ticaret LTD,
<http://www.radontek.com.tr/> (Son Erişim Tarihi: 22 Ocak 2020)

Ruggieri R., Naccarato S., Mazzola R., Ricchetti F., Corradini S., Fiorentino A. and Alongi F., 2019, Linac-based radiosurgery for multiple brain metastases: Comparison between two mono-isocenter techniques with multiple non-coplanar arcs; *Radiotherapy and Oncology*, 132 (2019) 70–78

Sakar, M. ve Ziyal, İ.M., 2017, Akustik Nörinomlar, *Türk Nöroşirüji Dergisi* 27(1):68-81,

Seppälä, J., Suilamo, S., Tenhunen, M., Sailas, L., Virsunen, H., Kaleva, E., and Keyriläinen, J., 2016, Dosimetric Comparison and Evaluation of 4 Stereotactic Body Radiotherapy Techniques for the Treatment of Prostate Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 16(2), 238–245.

Sievinen, J., Ulmer, W., and Wolfgang, K., 2010, AAA Photon Dose Calculation Model in Eclipse™, Varian Medical Systems, 23p.

T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, Manyetik Rezonans Cihazları, Radyoloji, Ankara, 2011.

Tekin, T., 2018, Bilgisayarlı Tomografi Nedir? Nasıl Çalışır? <https://www.drtamertekin.com>, (Son Erişim Tarihi: 03 Haziran 2019)

Toklu, T., Selçuk, N. A., ve Karaaslan, Ş. İ., 2015, Lineer-Kuadratik Model ve Radyonüklid Tedaviye Uygulanması, *Nükleer tıp seminerleri*, 1(3):144-149s.

Truong, M. T., and Kovalchuk, N., (2015), Radiotherapy Planning. *PET Clinics*, 10(2), 279–296p.

Turan, Y. ve Yılmaz, T., 2018, İntrakranial Menenjioma Olgularının Değerlendirilmesi: 72 Hastanın Analizi, *Dicle Tıp Dergisi* 45 (3) : 317-325

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

Türk Nörosirurji., 2019, ‘Beyin Tümörleri’<https://www.turknorosirurji.org.tr/menu/68/beyin-tumorleri>, (Son Erişim Tarihi: 18 Mayıs 2019)

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği, ‘‘Türkiye’de Radyasyon Onkolojisinin Tarihçesi ve Gelişimi’’, <https://www.trod.org.tr/hakkimizda.php?id=127>, (Erişim Tarihi: 20 Mayıs 2019)

Ulaş, M. ve Boyacı, A., 2007, DICOM Görüntü Standardı, Fırat Üniversitesi, Enformatik Bölümü, Elazığ 69-74, 7s.

Uzel, Ö., 2012, Radyoterapi Aygıtları ve Modern Uygulamaları, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; Radyasyon Onkolojisinde Temel Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi No: 79; 48 – 58s.

Ünal, D., 2008, Tıpta Kullanılan Görüntüleme Teknikleri, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, Gazi Eğitim Fakültesi.

Varian Medical Systems., 2010, Trilogy Tx Instructions for Use, Palo Alto (CA)

Varinak Medical Systems., 2015, ‘‘Verimli klinikler için, gelişmiş tedavi teknikleri’’, <http://varinak.com/lineer-akselerator/trilogy/> (Son Erişim Tarihi: 21 Ocak 2020)

Wang, J.Z., Rice, R., Mundt, A., Sandhu, A., & Murphy, K., 2010, Image-Guided Stereotactic Spine Radiosurgery on a Conventional Linear Accelerator. Medical Dosimetry, 35(1), 53–62.

World Health Organization., 2018, Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018, International Agency for Research of Cancer.

Yakushevich, L.V., 2004, Nonlinear Physics of DNA, Russian Academy of Sciences, Freiburg, 207p.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

Yang, J., Ma, L., Wang, X.-S., Xu, W. X., Cong, X.-H., Xu, S.-P., Yang, J., 2016. Dosimetric evaluation of 4 different treatment modalities for curative-intent stereotactic body radiation therapy for isolated thoracic spinal metastases. *Medical Dosimetry*, 41(2), 105–112.

Yavaş, G.F., 2015, Optik Sinir Hastalıkları ve Görme Yolları, Derman Medical Publishing, 212-213s

Yılmaz, A., Altuğ, F., Düz, E. ve Çırak, B., 2012, Glioblastoma Multiformede Tedavi Seçenekleri ve Yaşam Sürelerine Etkileri, 23(1) : 25-29

Yılmazer, G., Nart, M., İzmirli, M., Yavuz, A. ve Can, A., Beyin metastazlı hastaların tüm beyin radyoterapi sonuçları ve prognostik faktörlerinin incelenmesi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 29(2) : 39-45

Yu, C., Jozsef, G., Apuzzo, M. L. J. and Petrovich, Z., 2003, Dosimetric Comparison of CyberKnife with Other Radiosurgical Modalities for an Ellipsoidal Target. *Neurosurgery*, 53(5), 1155–1163.

TEŞEKKÜR

Ünlü astrofizikçi ve program yapımcısı Neil de Grasse' nin de sözünü ettiği gibi; "Bilim, nesillere yayılan bir ekip çalışmasıdır. Meşalenin öğretmenden öğrenciye geçmesidir." Bu söz ışığında doktora tez çalışmamda kanser gibi zorlu bir hastalıkla çalışırken, bunu nükleer fizik ile kaynaştırmamda bana çok büyük yardımları olan, tez danışmanımdan çok, bana bir abi gibi yol gösteren Sayın Doç. Dr. Berkay Camgöz'e minnetlerimi sunmak istiyorum.

Aynı zamanda tez çalışmamda bana çok yardımları olan hocam Sayın Prof. Dr. Turgay Karalı'ya çok teşekkür ediyorum.

Ayrıca Nükleer Bilimler Enstitüsünde uygun bir çalışma ortamı için imkan veren; yapıcı görüşleri ve tecrübesi ile her türlü kolaylığı sağlayan Nükleer Bilimler Enstitüsü Müdürü Sayın Prof. Dr. Fatma Yurt Onaran' a; yine N.B.E' den değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Müslim Murat Saç' a; Sayın Doç. Dr. Çiğdem İçhedefe ve C.B.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü Öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Arzu Ege'ye teşekkür ederim.

Bu yolculukta tıp bilimi adına benden asla yardımlarını esirgemeyen, bana meslek hayatımda çok önemli katkıları olan, yaşamımın her anında elini omzumda hissettiğim Radyasyon Onkolojisi Hekimi Sayın Yrd. Doc. Dr. Ali Ölmezoğlu'na teşekkürlerimi iletmeyi bir borç biliyorum.

Bir parçası olmaktan mutlu olduğum ve bana tez çalışmamda gerekli verileri sağlamada çok yardımcı olan İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Birimi Klinik Sorumlusu Sayın Uzm. Dr. Ayhan Aydın ve tüm mesai arkadaşlarıma içten teşekkürler ederim.

Son olarak da hep arkamda olduklarını bildiğim, maddi ve manevi desteklerini daima hissettiğim canlarım; annem Belgin

Büyükok, babam Cafer Büyükok, anneannem Maide Yanmaz, dayım Önder Gülipek, kendisi de bir nükleer fizikçi olan kardeşim Emir Büyükok ve biricik eşim Zeren Büyükok ile meslek yaşamımın başında bana destek olan manevi teyzem Sevil İlçin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Klinik çalışmalara bir fayda sağlamak amacıyla gerçekleştirdiğim bu çalışmayı, doktora eğitimim başlarken hayatımda olmayan, ancak 20 ay evvel hayatımın tam ortasında kendine yer edinen canım kızım **İzmir Lidya**'ya ithaf ediyorum.

.... / / 20..

İmzası

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Onur BÜYÜKOK

Doğum Tarihi: 22.01.1986

Doğum Yeri: İzmir

e-Posta: onurbuyukok@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

2013 - 2020: Doktora. Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nükleer Bilimler Ana Bilim Dalı

2010 - 2012: Yüksek Lisans. Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nükleer Bilimler Ana Bilim Dalı

2004 - 2010: Lisans. Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü (**İngilizce**)

1997 - 2004: Ortaokul ve Lise. İzmir Yunus Emre Anadolu Lisesi (**Almanca**)

1992 -1997: İlkokul. Mustafa Urcan İlkokulu, İzmir.

ÇALIŞMA DURUMU 2013- ... Sağlık Fiziği (Medikal Fizik) Uzmanı. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Birimi