T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Zafer KOÇAK

AKCİĞER KANSERİ BEYİN METASTAZLI HASTALARDA VMAT İLE COPLANAR VE NON-COPLANAR IMRT TEDAVİ PLANLAMALARININ DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Merve KARTAL

Referans no: 10139987

EDİRNE-2017

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Zafer KOÇAK

AKCİĞER KANSERİ BEYİN METASTAZLI HASTALARDA VMAT İLE COPLANAR VE NON-COPLANAR IMRT TEDAVİ PLANLAMALARININ DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Merve KARTAL

Tez no:

EDİRNE-2017

T.C

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Fiziği Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof.Dr. Zafer Koçak danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Merve Kartal tarafından tez başlığı **'AKCİĞER KANSERİ BEYİN METASTAZLI HASTALARDA VMAT İLE COPLANAR VE NON-COPLANAR IMRT TEDAVİ PLANLAMALARININ DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI'** olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 13/10/2017 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **'Yüksek Lisans Tezi'** olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

Prof. Dr. Zafer Koçak

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Prof. Dr. M. Cem UZAL

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Murat OKUTAN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof . Dr. Tammam SİPAHİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde büyük katkısı olan, değerli bilgileriyle beni bilgilendiren, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Zafer KOÇAK başta olmak üzere, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Cem UZAL'a, Prof. Dr. H.Murat Çaloğlu, Prof. Dr.Vuslat Yürüt Çaloğlu, Prof. Dr.Mert Saynak, Doç. Dr. Ruşen Coşar ve eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen çalışmalarımda bilgi ve deneyimlerini bana aktaran başta Öğr. Gör. Dr. Şule Parlar'a, uzman fizikçi arkadaşlarıma, tüm teknisyen arkaşlarıma ve bu zorlu süreçte yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen ve en önemlisi beni bugünlere getiren, her şeyi başarabileceğime inanan ve beni inandıran aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **EPİDEMİYOLOJİ** 3
- **ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ** 3
- **EVRELEME SİSTEMİ** 4
- **BEYİN METASTAZI** 7
- **BEYİN METASTAZINDA TEDAVİ** 7
- **TEDAVİ PLANLAMA SİSTEMİ** 14

GEREÇ VE YÖNTEMLER 18

BULGULAR 39

TARTIŞMA 45

SONUÇLAR 49

ÖZET 51

SUMMARY 53

KAYNAKLAR 55

RESİMLEMELER LİSTESİ 59

ÖZGEÇMİŞ 62

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

3BKRT : Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BT-sim : BT-simülatör

cIMRT : Coplanar IMRT

CI : Konformalite İndeksi

CN : Konformalite Numarası

CTV : Clinical Target Volume (Klinik Hedef Hacim)

$\mathbf{D_{maks}}$:Maksimum Doz

$\mathbf{D_{min}}$: Minimum Doz

$\mathbf{D_{ort}}$:Ortalama Doz

DVH : Doz-Volüm Histogramı

GTV : Gross Tumor Volume (Tanımlanabilir Tümör Hacmi)

HI : Homojenite İndeksi

ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurement

IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy

KHAK : Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

MLC : Çok Yapraklı Kolimatör

MU : Monitör Ünitesi

ncIMRT : Non-coplanar IMRT

PTV : Planning Target Volume

QA : Kalite Güvenliği

RT : Radyoterapi

SIB : Simültane İntegre Boost

SRS : Stereotaktik Radyocerrahi

SRT : Stereotaktik Radyoterapi

TPS : Tedavi Planlama Sistemi

VMAT : Volumetric Modulated Arc Therapy

$\mathbf{V_{95}}$: Tanımlanan dozun %95'ini alan PTV volümü

$\mathbf{V_{100}}$: Tanımlanan dozun %100'ünü alan PTV volümü

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen malign hastalıklardan biri olup, aynı zamanda en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Bunun en temel sebebi ise tanı anında olguların ileri evre olmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tanı alan ikinci en sık kanser olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerin %28'ini oluşturur (1).

Akciğer kanserine sahip hastalarda metastaz riski yüksektir. Özellikle karaciğer ve kemikten sonra beyin de metastazın sık görüldüğü bölgelerden birisidir (2). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK), küçük hücreli akciğer kanserine (KHAK) oranla beyin metastazı gelişme sıklığı daha fazladır. Hastalığın seyri boyunca %50'ye yakın hastada beyin metastazı ortaya çıkar ve %30 hastada beyin ilk metastaz bölgesidir. Beyin metastazı yaşam kalitesini olumsuz etkilemesinin yanında, kötü prognozla da ilişkilidir (3).

Akciğer kanserli olgularda beyin metastazı oldukça sık karşılaşılan bir klinik sorun olup, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Beyin metastazlı olgularda kötü prognoz beklentisi olduğu için tedavi yaklaşımı genelde semptomatik tedavi yönünde olmaktadır. Tedavide küçük bir hasta grubunda metastazektominin yeri olduğu, genel tedavi yaklaşımının ise palyatif kranial radyoterapi olduğu bilinmektedir.

Uzun yıllardır beyin metastazının tedavisinde radyoterapinin (RT) önemli bir yeri vardır. Radyoterapinin nörolojik semptomları iyileştirdiği, yaşam kalitesini arttırdığı ve nörolojik olaylara bağlı ölümü azalttığı gösterilmiştir (3).

Radyoterapi primer tedavi olarak kullanılmakla birlikte, stereotaktik radyocerrahi (SRS) veya cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak da yapılmaktadır. Boyutu SRS için büyük, yerleşim cerrahi ile çıkarılmaya uygun olmayan ya da multipl metastazlar için en uygun

yaklaşımdır. Hematojen yayılım riskinin yüksek olduğu KHAK'de olduğu gibi mikroskobik hastalık profilaksisi için standarttır (4).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity modulated radiotherapy-IMRT) gelişmiş bir tedavi yöntemi olup yaklaşık 20 yıldır klinik pratikte kullanılmaktadır. Bunun yanında yaklaşık 8-10 yıldır son derece ileri teknoloji olan volümetrik ark tedavi (volumetric arc theraphy-VMAT) geliştirilmiş ve hastalar için kullanılmaya başlanmıştır.

Yapılan birçok çalışmada VMAT ve IMRT planları karşılaştırıldığında; doz hedef volüm ve riskli organ dozları, tedavi süreleri gibi homojenite indeks (HI) ve konformalite değeri (Conformity Index-CI) değerleri açısından farklı sonuçlar verdiği ve tedavi edilecek bölgeye göre farklı üstünlükler sağladığı görülmektedir.

Bizde çalışmamızda akciğer kanseri beyin metastazına sahip hastalarda VMAT tedavi planları ile masa açısına sahip olmayan (coplanar) ve masa açılı tedavi alanlarına sahip alanları olan (non-coplanar) IMRT tedavi planlarının hedef volüm ve riskli organ dozları, tedavi süreleri ve CI ile HI değerleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma da tümör kitlesi ve normal dokuların aldıkları dozlar karşılaştırılarak üç teknik arasında fark olup olmadığı araştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada yılda yaklaşık 1,6 milyon kişinin öldüğü akciğer kanseri, dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de kanserden ölümlerin en sık nedenidir (5). Dünyada kadınlarda meme, erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta gelmektedir (6). Ülkemizde ise her yıl yaklaşık 150.000 yeni kanser olgusu teşhis edilmektedir (7). Tanı sonrası beş yıllık yaşam oranlarında, 5 yıl içinde çok az artış olmakla birlikte %15'i geçmemektedir.

ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Akciğer kanseri gelişiminde sigara kullanımı en önemli risk faktörüdür. Risk, sigara içenlerde içmeyenlere oranla 24-36 kat fazladır. Pasif sigara içimindeyse risk %3,5'tur. Sigara kullanım süresi, miktarı ve başlama yaşı da kanser gelişiminde etkilidir(5). Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da yapılan sigara karşıtı kampanyalar ile erkeklerde sigara tüketiminin azalmasına bağlı akciğer kanser mortalitesi ve sıklığı azalmasına rağmen ülkemizde kadınlarda sigara kullanımının artmasına bağlı akciğer kanseri sıklığı artmıştır. Sağlık Bakanlığı verilerine bakıldığında batı bölgelerimizde (Ege, Akdeniz ve İç Anadolu) en yüksek, doğu bölgelerimizde (Doğu ve Güneydoğu Anadolu) ise en düşüktür(7).

Sigara dışındaki risk faktörlerine bakıldığında;

Yaş, 60-70 yaş arası daha sıktır.

Irk, Cinsiyet, erkeklerde daha sıktır.

Geçirilmiş akciğer hastalıklarının sekeli (tüberküloz, interstisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz, bronşiektazi).

Viral infeksiyonlar (human papilloma virüs, sitomegalovirüs, simian virüs 40).

Radyasyon (özellikle lenfomada mediastinal RT sonrası akciğer ve meme kanseri riski artar).

Radon maruziyeti, A.B.D.'deki ikinci sıradaki risk faktörüdür.

Mesleki maruziyet, arsenik, eter, nikel,hardal gazı, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozamin gibi bazı kimyasallar da akciğer kanseri ile ilişkilidir.

Genetik, birinci derece akrabalarında akciğer kanseri olanlarda risk 2,4 kat artmıştır(5,6).

Ülkemizde ileri yaş grubunda en sık skuamöz hücreli, genç yaşlarda ise adenokanser daha fazla izlenmektedir. Kadınlarda özellikle sigara içimi ile küçük hücreli akciğer kanseri arasındaki ilişki belirgindir. Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu'nun yaptığı retrospektif çalışmada 11849 akciğer kanserli olgunun %90,4'ü erkek, %9,6'sı kadın saptanmış, ortalama yaş ise 46-65 (%56,7), sigara kullanım oranı %90, evrelere göreyse Evre I %5,6, Evre II %7,7, Evre IIIA %14,2, Evre IIIB %32,2 Evre IV %40,4 bulunmuştur(7).

EVRELEME SİSTEMİ

NCCN 2010 klavuzunda TNM evrelemesi revize edilmiştir. Buna göre:

Primer Tümör (T) Evresi

Tx : Primer tümör gösterilemez, veya balgam ya da bronş yıkamalarında malign hücreler gösterilir ama bronkoskopi ya da radyolojik olarak tümör görülmez.

T0 : Primer tümöre ait iz yoktur

Tis: Karsinoma in situ

T1 : En geniş yerinde tümör ≤3cm, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, lober bronşlardan daha yukarıda bronkoskopik invazyon yok

T1a; en geniş yerinde tümör ≤ 2cm

T1b; en geniş yerinde tümör > 2cm fakat ≤3cm

T2 : Tümör >3cm fakat ≤7cm ve aşağıdaki özelliklerin eşlik ettiği tümörler

Ana bronşu tutmuş, karinaya ≥ 2cm yakınlık

Visseral plevrayı tutmuş

Hiler bölgeye uzanan ama tüm akciğeri tutmayan atelektazi ya da obtrüktif pnömoninin olması

T2a; en geniş yerinde tümör >3cm fakat ≤5cm

T2b; en geniş yerinde tümör >5cm fakat ≤7cm

T3 : Tümör >7cm veya aşağıdaki herhangi birinin eşlik ettiği durumlarda

Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryetal perikardiyum tutulumu

Ana bronştaki tümör karinaya 2cm'den yakın ama karinayı tutmamış

Tüm akciğeri tutan atelektazi ya da obstrüktif pnömonini olması

Aynı lobda sınırlı farklı tümör nodülleri

T4 : Herhangi bir boyutta ve aşağıdakilerden herhangi birini tutmuş tümör

Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürrean laringeal sinir, özefagus, vertebra cismi, karina

Aynı tarafta farklı loblarda tümör nodül(leri)

Bölgesel Lenf Nodu (N) Evresi

Nx : Bölgesel lenf nodu tutulumu gösterilemez

N0 : Bölgesel lenf nodu tutulumu yok

N1 : Aynı taraf peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf nodları ve intrapulmoner nodlarda, doğrudan olan invazyon da dahil olmak üzere metastaz olması

N2 : Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında tutulum olması

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında tutulum olması

Uzak Metastaz (M)Evresi

M0 : Metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a : Malign perikardial sıvı

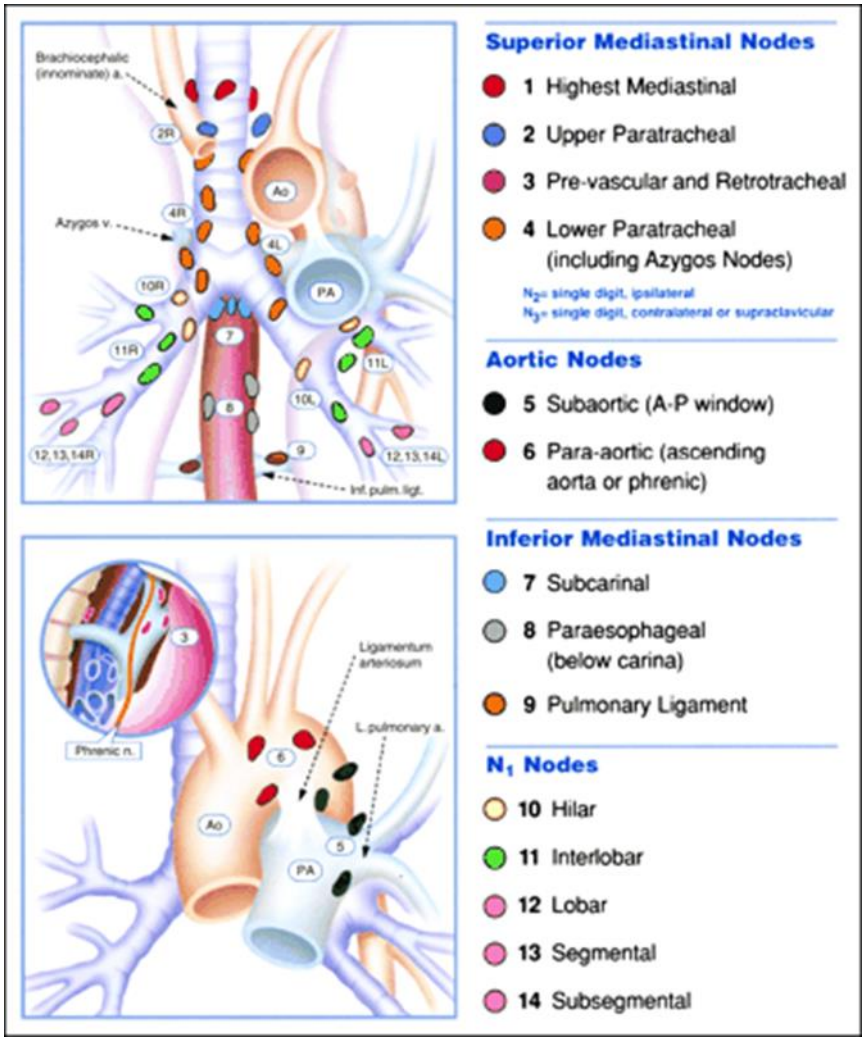
Malign plevral sıvı, plevral nodüller

Karşı taraf akciğerde nodüller (aynı histolojide)

M1b : Uzak metastazlar

Tablo1. TNM Evresi

	N0	**N1**	**N2**	**N3**
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a/b	IV	IV	IV	IV



Şekil 1. Mediastinal lenf nodu bölgeleri (8)

BEYİN METASTAZI

Beyin metastazları kanserli hastaların izlemi sırasında sık görülen ve nörolojik hasar nedeniyle hastanın yaşam kalitesini etkileyen en ciddi tablolardan birisidir(9). Akciğer kanseri santral sinir sistemi yayılımı olan hastaların en sık şikayetleri kusma, bulantı, baş ağrısı inme, hemiparezi, kranial sinir felci ve görmede azalmadır. Akciğer karsinomu beyin metastazı gelişen hastaların %70'inde tanı anında semptomatiktir(10). Beyine olan metastazlar tüm beyin tümörleri içinde % 20 lik kısım oluşturur(11). Tüm parankimal beyin metastazlarının büyük kısmını akciğer kanseri oluşturmaktadır. Primer tümör olarak saptanma insidansı % 27-64'tür(12). Tüm kanser hastalarının % 25-35 inde beyin metastazı görülürken, akciğer kanserinde beyin metastazı insidansı ise % 30-50 arasında değişmektedir(13).

Hastaların büyük kısmında (% 81) primer tümör tanısı aldıktan sonra, tedavi sürecinde veya izlemleri sırasında metastaz gelişmektedir. Akciğer kanserinde bu süre yaklaşık 6 aydır(14).

Cinse göre ayrım yapıldığında kadınlardaki metastazların % 80'i meme, akciğer, gastrointestinal sistem tümörleri ve melanomaya bağlı olarak ortaya çıkarken, erkeklerde beyin metastazlarının % 80'i akciğer, gastrointestinal sistem ve üriner sistem tümörlerine bağlı oluşmaktadır. Beyin metastazının en sık görüldüğü yaş grubu 40-59 yaş arasıdır(15).

Primer akciğer tümörünün büyük olması ve hastanın bölgesel lenf noduna yayılımının olması beyine metastaz riskini arttırmaktadır. KHDAK patolojisine sahip olan hastalarda alt grupları içerisinde en az beyine yayılım squamoz hücreli akciğer karsinomunda ve en fazla yayılım ise adenokarsinomdan görülmektedir(16). Dikkatli seçilmiş vakalarda operabl olan KHDAK hastaların beyine olan soliter metastazlarının çıkarılmasından hastalar semptom ve sağkalım açısından fayda görmektedir(17,18). KHAK olan hastalarda yaklaşık %20 civarında beyine metastaz gözlenir(19). Yapılan randomize klinik araştırmalarda proflaktik olarak beyne radyoterapi (RT) almış olanlarda santral sinir sistemine metastazın belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Beyne proflaktik RT yapılmamış olan hastaların yarısında ilk 2 yıl içinde metastaz olduğu görülmüştür(20).

BEYİN METASTAZINDA TEDAVİ

Kanser hücreleri akciğerden geçerek kan yolu ile beyine gelirler. Akciğerdeki veya vücudun başka bir yerindeki kanser hücreleri kan damarlarına girerek dolaşım ile beyine ulaşmaktadır. Bu sebeple beynin en çok kan alan bölgesi daha çok sayıda metastaz ile karşılaşmaktadır. Omurilik soğanında ve beyincikte daha az sayıda metastaz görülür. Tüm

metastazların %80-85'i beyinde, %10-15'i beyincikte, %3-5 kadarı da omurilik soğanında ortaya çıkar. Metastazlar genellikle çok sayıda olmaktadır(21). Beyin metastazlı olguların %70-80'inde 1-3 adet metastaz(oligometastaz) mevcuttur(22,23).

Yaygın beyin metastazı varlığında antiödem tedavi ile birlikte tüm beyin RT sıklıkla tercih edilen tedavi yöntemi olup oligometastaz varlığında ise cerrahi ya da radyocerrahi ± tüm beyin RT seçenekleri primer tümör ve hasta karakteristikleri gibi farklı özellikler göz önünde bulundurularak tercih edilmektedir(24).

Tüm beyin radyoterapisinde farklı fraksiyonasyonlar denenmiş ve medyan 4-7 aylık sağkalım sonuçları elde edilmiştir(25,26). Genç yaş, iyi performans durumu ve ekstrakranial hastalığın bulunmaması durumunda tüm beyin radyoterapisine radyocerrahinin eklenmesi ile daha iyi lokal kontrol ve sağkalım elde edildiği gösterilmiş olup bu nedenle daha yüksek radyoterapi dozlarına çıkılması önerilmektedir(24,27). Aynı zamanda Cyber Knife ya da Gamma Knife gibi üst teknolojiye sahip radyoterapi cihazları kullanılarak yapılan bu radyocerrahiye alternatif olarak mevcut oligometastazlarda konformal radyoterapi tekniği kullanılarak dozun arttırılmasının lokal kontrolü arttırdığı çok merkezli bir çalışma ile gösterilmiştir (28). Konformal teknik kullanılarak tüm beyin radyoterapisi tamamlandıktan sonra (ardışık) yapılan bu doz yükseltilmesinin IMRT ve VMAT gibi konformal radyoterapiye göre daha üst teknolojiler kullanılarak lineer akseleratör cihazı ile simültane entegre boost (SIB) tekniği ile verilebileceği gösterilmiştir (29).

Metastatik tümörlerin tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve radyocerrahi tek başına veya kombine şekilde uygulanmaktadır(21).

Cerrahi

Metastatik tümörlerde cerrahi uygulanarak tümörün çıkarılması yaşam süresini uzatmakta etkilidir. Cerrahi genellikle tek sayıda, büyük, ödem yapmış olan ve nörolojik gerilemeye neden olan tümörlerde uygulanmaktadır. Cerrahiye bağlı nörolojik durumda bozulma, kanama, enfeksiyon, tromboemboli görülebilmektedir. Cerrahi sonrasında hastalarda RT veya radyocerrahi ile ek tedavi yapmak gerekmektedir(21).

Kemoterapi

Beyin metastazlarında kemoterapi genellikle çok etkili olmamaktadır. Ancak bazı tümörlerde yaşam süresinin uzatılmasına katkı sağlayabilmektedir(21).

Radyoterapi

Metastatik tümörler tedavi edilmezlerse yaklaşık olarak 1 ay içinde hastanın ölmesine neden olabilmektedir. Hastalığın tedavisinde en çok kullanılan yöntem radyoterapidir. Bu yolla hastaların yaşam süresinde artış sağlanabilmektedir. RT günümüzde genellikle 10 gün süre ile verilmektedir. Bu yolla beyindeki tümör hücrelerinin büyümelerinin durdurulması ve tahrip olmaları sağlanabilmektedir. Radyoterapi yönteminde hem MR'da görülen tümör dokusu ışınlanmakta hem de MR'da görülmeyen tümör hücrelerinin etkilenmesi amaçlanmaktadır. Bazı tümörler (Meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri gibi) radyasyona oldukça hassastırlar. Bu tümörler bazen radyoterapi sonrası kısa sürede yok olmakta ve MR kontrollerinde görülmemektedirler. Ancak bazı tümörler (malign melanom, kolon kanseri, böbrek kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri gibi) radyasyona daha az hassastırlar. Bunlarda radyoterapiye ek olarak radyocerrahi yöntemleri kullanılması gerekebilmektedir. Özellikle küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda, MR tetkikinde beyinde metastaz saptanmamasına rağmen koruyucu olarak radyoterapi uygulanabilmektedir. Radyoterapiye bağlı yan etkiler: saç dökülmesi, bulantı, kusma, beyin ödemidir. Geç dönemde ise bazı hastalarda beyin atrofisi, radyasyona bağlı beyin hasarı, demans, unutkanlık görülebilmektedir(21).

Metastatik tümörlerin tedavisinde birçok farklı radyoterapi yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar stereotaktik radyoterapi (SRT) veya radyocerrahi (SRS) olabileceği gibi yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) veya volümetrik ark terapi (VMAT) olabilmektedir.

Stereotaktik Radyoterapi ve Radyocerrahi

Stereotaktik radyocerrahi (SRS) intrakranyal yerleşimli lezyonların düzlemsel olmayan çok sayıdaki ışın demetleri ile tek fraksiyonda uygulandığı bir radyoterapi yöntemidir. Aynı şekildeki tedavinin birden fazla sayıda (1-5) fraksiyon ile uygulanması halinde ise tedavi stereotaktik radyoterapi (SRT) adını almaktadır (30). Günümüzde, gelişen teknoloji ile birlikte SRT, hem intrakranyal hem ekstrakranyal hedeflere invaziv bir işlem olmadan başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. SRT'de, ağır yüklü parçacıklar, Co-60 gamma ışınları ve megavoltaj X-ışınları olmak üzere üç farklı tipte radyasyon, farklı cihazlar sayesinde uygulanabilmektedir. X-ışınları çoğunlukla linak tabanlı cihazlarla kullanılır ve linak tabanlı radyocerrahi olarak isimlendirilir (31). Bu yöntemde yüksek dozda radyasyon, kranyum içindeki küçük bir hedef volüme yönlendirilmektedir. Günümüzde SRS gamma knife veya linak ile yapılmaktadır. SRS'nin avantajı bir günde tek defada tedavinin

yapılabiliyor olmasıdır. Bu nedenle genel durumu iyi olmayan hastalarda iyi bir seçenektir. Radyocerrahi ile metastatik tümörün büyümesinin durdurulması ve giderek küçülmesinin, yok olmasının sağlanması oranı %95 civarındadır. Bu cerrahi ile elde edilen değerle aynıdır. Bu nedenle son yıllarda tüm dünyada metastatik beyin tümörlerinin tedavisinde SRS ilk sırada düşünülmesi gereken tedavi yöntemi haline gelmektedir. SRS'in önemli bir diğer avantajı ise aynı hastada birden fazla sayıda uygulanabilmesidir. Eğer hastada tümörler zaman içinde farklı beyin bölgelerinde ortaya çıkarsa, her tümöre gerektikçe SRS uygulanabilmektedir. SRS beynin tümör görülmeyen bölgeleri ışınlanmadığı için, buna ait yan etkiler görülmemektedir. O nedenle son yıllarda bir grup hastada, daha geniş beyin dokularının ve hatta tüm beyin ışınlamalarının yapıldığı RT vermeden sadece SRS yaparak takip etmek, eğer gerekirse RT uygulamak yoluna gidilmektedir(21).

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, radyasyon ışını yoğunluğunun ayarlanması ve hedef bölgenin üç boyutlu görünümüne göre tanımlanması ile hedef hacme radyasyon dozu uygulanan radyoterapi yöntemidir. IMRT, radyasyonu binlerce küçük ışıncığa bölmektedir. Milimetrik doğruluktaki bu ışıncıklar, vücuda birçok açıdan girerek kanserli bölgenin üzerinde kesiştirilir ve hedef bölgeye yüksek doz verilirken çevredeki sağlıklı dokulara ise düşük doz verilmesi sağlanmış olur.

IMRT işleminde optimizasyon "beamlet" ve "aperture'' tabanlı optimizasyon olarak ikiye ayrılmaktadır. Her ikisi için de aynı sınırlamalar ve objektif fonksiyonlar kullanılmaktadır.

"Beamlet" optimizasyon tekniğinde, kullanılan her bir alan homojen demet şiddetine sahip küçük alt alanlardan oluşmktadır. Alt alanlar veya diğer adıyla segmentler çok yapraklı kolimatör (MLC) ile şekillendirilir ve herhangi bir operatör yardımı olmaksızın üst üste gelerek, homojen olmayan şiddete sahip bir demet oluştururlar."Beamlet'' tabanlı optimizasyon ile ilk olarak yoğunluk haritası elde edilir ve daha sonra elde edilen yoğunluk haritasına göre segment şekli optimizasyonu başlar. Son olarak da uygun optimize edilmiş plan sonucunda absorbe doz ve Monitor Unit (MU) değerlerine ulaşılır.

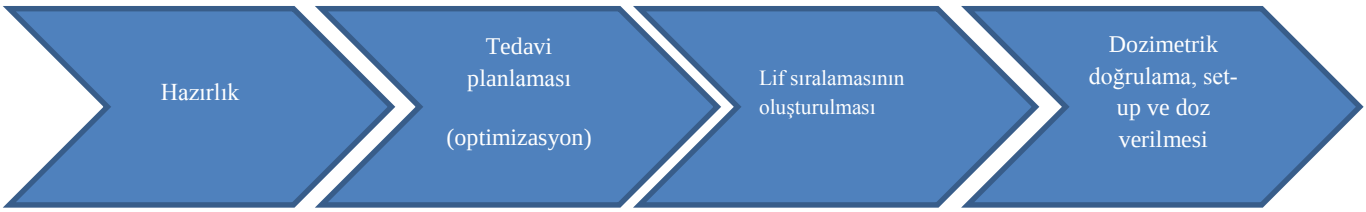
"Aperture'' tabanlı optimizasyon segment şekli hesaplaması MLC'lerin her bir optimizasyonda hesaba katılması aşamasından kaçınır. Onun yerine en iyi "aperture'' şekli belirlenir. "Aperture''lar tekrarlanarak modifiye edilir veya absorbe dozun çok düşük olduğu yerlerde absorbe dozu yükseltmeye dayalı veya yüksek olduğu yerlerde azaltmaya dayalı yeni

“aperture’’ segmentleri oluşturur. Segmental oluşum için en iyi “aperture’’ları çıkarmaya çalışır.

Direkt “aperture’’ tabanlı optimizasyonda, kritik organlar korunarak hedef volümü saran çeşitli ışın “aperture’’ları oluşturulur. Her bir segmentin ışın ağırlıkları belirlenir. Hedef içinde kritik yapıların olması homojeniteyi bozar. Bu durumda kullanıcı hedef içinde yeni “aperture’’lar oluşturur ve diğer tüm segmentlerle birlikte ışın ağırlıklarını yeniden belirler.

Otomatik “aperture’’ tabanlı optimizasyon prosedürün diğerine ek olarak daha iyi hedef dozu homojenitesi sağlayabilmek için segmentlerin sınırlarını modifiye edebilme özelliğine sahiptir(32).

IMRT işlemi;



Şekil 2. Genel bir IMRT işlemi şeması

Lineer hızlandırıcı cihazlarında statik IMRT “step and shoot” tekniği ve dinamik IMRT “sliding window” tekniği uygulanabilmektedir. Kullanım için seçilecek teknik klinikte bulunan cihaz ve donanıma bağlıdır(32).

1. Statik yoğunluk ayarlı radyoterapi (Step and Shoot)

“Step and shoot” yani “dur ve ışınla” tekniğinde ışınlama sırasında gantri ve MLC’ler hareketsizdir. Bu teknikte uniform demete sahip alt alanların kullanılmasıyla oluşmaktadır. Hedef üzerinde istenilen doz dağılımını elde edebilmek için segment adı verilen bu alt alanlarla ışınlama yapılarak uniform olmayan demet elde edilmektedir. Ancak çok fazla sayıda ve küçük alt alanların oluşturulduğu planların dozimetrik açıdan kontrolleri önemlidir(33,34).

2. Dinamik yoğunluk ayarlı radyoterapi(Sliding Window)

“Sliding window” tekniğinin gerçekleşebilmesi için klinikte kullanılan lineer hızlandırıcının dinamik MLC yapısına sahip olmalıdır. Bu teknikte step and shoot tekniğindeki gibi çok sayıda alt alan olmakla birlikte ışınlama sırasında MLC’ler sürekli

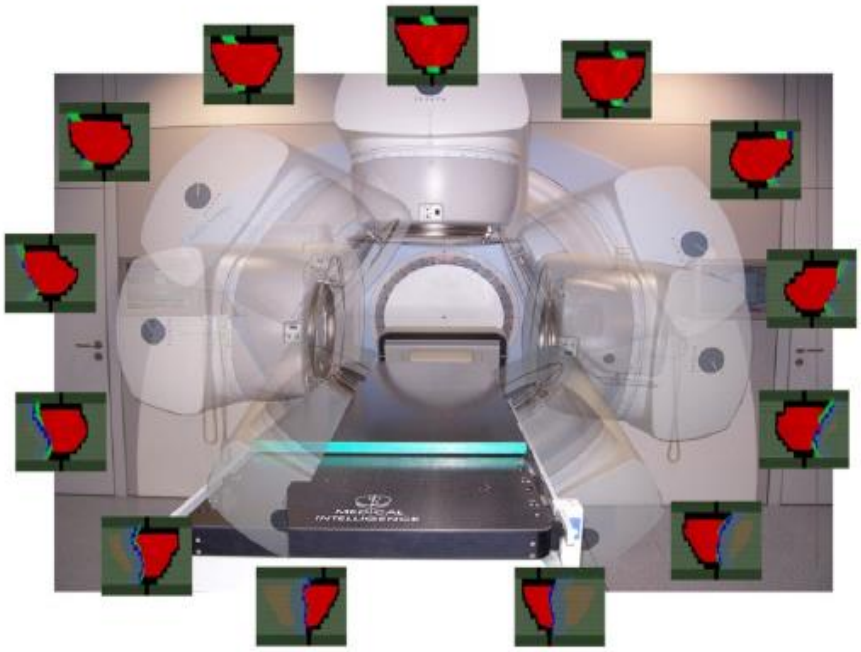
hareket halindendir. Dozun homojenliği MLC yapraklarının ışın alanı boyunca hareketiyle sağlanır. Sabit gantri açısı ve doz hızında ışınlama devam ederken MLC yapraklarının hızları farklıdır. Karmaşık hedeflerin olduğu durumlarda algoritma tarafından MLC yaprakları sayesinde ışın alanında farklı şiddete sahip akı oluşturularak daha iyi çözüm üretmesi ve radyasyon dozunun daha yumuşak bir geçiş yapması bakımından avantajlıdır(35). Ayrıca "step and shoot" tekniğindeki gibi çok sayıda alt alanın ayrı ayrı ışınlanması gibi bir durum olmadığı için "sliding window" tekniğinde tedavi süresi daha kısa olmaktadır. Daha yüksek MU (monitor unit) değerlerine sahip olduğu için MLC yapraklarından sızan radyasyon miktarı daha önemli hale gelmektedir(36).

Volumetrik Ayarlı Ark Terapi (VMAT)

Gelişmiş bir radyoterapi tekniği olan VMAT tekniğinde gantri dönerken, hastaya devamlı radyasyon verilmektedir. Gantri dönerken birden fazla parametre (diyaframlar arası mesafe, doz hızı, gantri rotasyon hızı, kolimatör açısı ve MLC pozisyonu) eşzamanlı olarak değişir. Tedavi bir veya birden fazla ark ile tamamlanabilmektedir. Çoklu çakışan arklarda lifler eşit açı aralıklarıyla yeni pozisyonları oluşturmak için hareket eder.

Radyoterapi süresince her kontrol noktası için belirlenen parametreleri tedavi kontrol sistemi otomatik olarak düzenlemektedir. Gerçek zamanlı işlemci ve paylaşımlı hafıza ile verilen doz ve MLC pozisyonları senkronize edilir. Algoritmalar MLC hareketlerini kontrol ederek pozisyon hatalarını engeller ve eğer tolerans dışı bir sorun oluşursa veya radyasyon iletimi durursa gantri de durmaktadır. Sistem tolerans şartları tekrar sağlanana kadar bekler. Şartlar sağlandığında tedavi kaldığı yerden devam eder. Ark segmentleri, kontrol noktaları arasında kalan bölge olarak adlandırılırlar ve bunların içinde MU değeri ve gantri açısı sürekli değişirken MLC pozisyonları ve doz hızı sabit kalmaktadır. MLC pozisyonları ve doz hızı segmentler arasında farklılık göstermektedir.

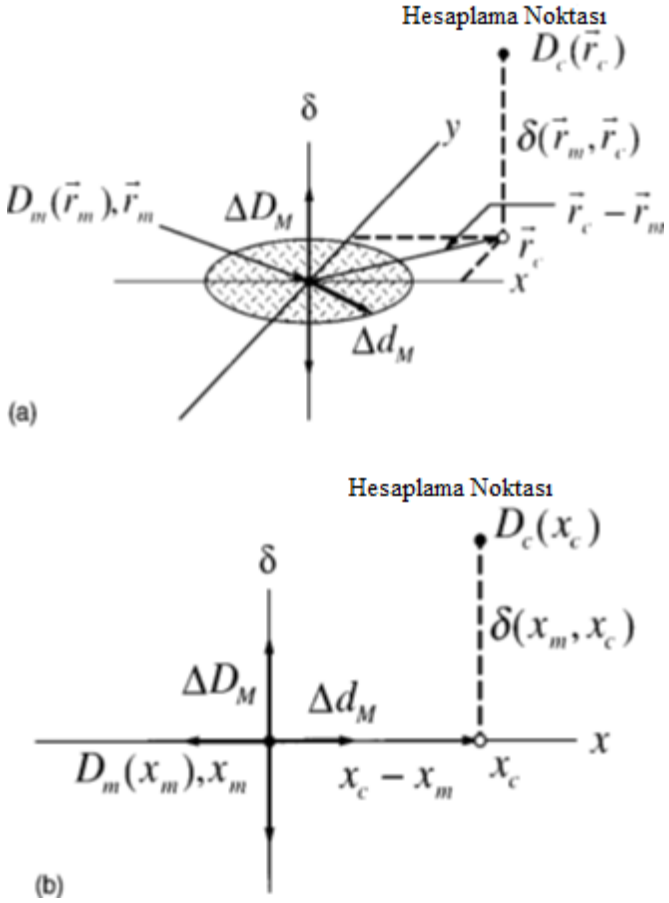
MLC'lerin dinamik olarak kullanıldığı ark tedavilerinde her ark, her gantri açısındaki bir segmenti oluşturmak için programlanmıştır. Bir sonraki segmenti oluşturmak için yeni bir ark başlatılır. Tüm planlanan arklar ve onların segmentleri oluşturulana kadar devam eder ve her arkın yoğunluk ayarı ve ark sayısı plandan plana değişiklik gösterir(30,37,38).



Şekil 3. VMAT tedavi tekniği

Hasta Kalite Kontrolü'nde Veri Analizi

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) veya VMAT planlamalarının ve doz dağılımlarının üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) 'ye göre daha karmaşık yapıda olması nedeniyle, TPS'de hesaplanan ve tedavi cihazında ölçülen doz dağılımları arasındaki uyumu değerlendirebilecek özel doğrulama yazılım programlarına ihtiyaç vardır. Standart değerlendirme programları sadece izodoz dağılımlarını ve profilleri kapsaması nedeniyle yetersiz kalmaktadır. Bazı araştırmacılar tarafından bu durum araştırılmış ve 1998'de Low ve arkadaşları, 2003'te ise yine Low ve Dempsy tarafından halen IMRT'de ve VMAT'ta en sık kullanılan yöntem olan gama indeks (γ-indeks) metodu geliştirilmiştir(39). γ-indeks metodu, istenilen noktada ölçülen dozu (measurement-m) referans olarak kabul edip TPS'de bu noktada hesaplanan doz (calculated-c) ile farkına (Dose Difference-ΔDM) ve bunun yanında aynı noktada ölçülen doz değeri ile planlamada aynı dozu alan en yakın nokta arasındaki mesafe (d) farkına (Distance to Agreement-DTA) dayanmaktadır. TPS'de yapılan IMRT veya VMAT planlarının γ-indeks analizinde genelde doz farklılıklarının (ΔDM) %3, mesafe farkının (ΔdM) ise 3 mm içinde kalması istenir. Bu analizde limit değerleri içinde kalan nokta oranının %95 ve üzerinde olması planının yapılan testte başarılı olduğunu gösterir. **Şekil 4'te** doz farkı parametresi ΔDM ile, DTA parametresi ise ΔdM ile gösterilmektedir.



Şekil 4. ΔDM ve DTA testleri doz dağılımı değerlendirme kriterlerinin geometrik gösterimi: a) iki boyutlu, b) tek boyutlu (39)

TEDAVİ PLANLAMA SİSTEMİ (Treatment Planing System-TPS)

Tümör kontrolünü arttırıp normal dokunun komplikasyonlarını en aza indirecek doz dağılımını oluşturmak amacıyla eksternal radyoterapide bilgisayarlı tedavi planlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemlerde hasta anatomisi ve hedef doku üç boyutlu modellenmektedir. Tedavi planlama birçok aşamadan oluşur. Bütün aşamalardan sonra doz dağılımının doğru bir şekilde hesaplanması Sağlık Fiziği uzmanının sorumluluğundadır. Hasta tedaviye girmeden önce oluşan doz dağılımı Radyasyon Onkoloğu tarafından incelenmektedir (40).

1970'li yıllardan önce tedavi planlamaları hasta konturları üzerinde izodoz kartları kullanılarak yapılırken daha sonraları bilgisayarlı tomografinin (BT) gelişmesiyle doz dağılımlarını, bilgisayarlı tedavi planlama sistemleri aracılığıyla hastanın aksiyal kesitlerinde görmek mümkün oldu. Doz hesaplamaları iki boyutlu sistemlerden üç boyutlu sistemlere gelişim göstermiştir ve artık günümüzde radyobiyolojik hesaplamaları da içeren üç boyutlu

"Monte Carlo" teknikleri kullanılarak doz planlamaları yapılmaktadır. Bilgisayarların gücü arttıkça hesaplama süreleri kısalmaktadır(40).

Geleneksel "forward" (ileri) tedavi planlama sistemlerinde doz dağılımı kullanıcı tarafından deneme yanılma yöntemi kullanılarak en iyi hale getirilmeye çalışılmaktadır. Zamanla bu yöntem yerini doz optimizasyon tekniğini kullanan "inverse" (tersten) planlama sistemlerine bırakmıştır. Bu yöntemde hedef ve kritik yapılar için kullanıcıdan istenen doz değerleri tedavi planlama işleminin başında tanımlanır ve sistem bu değerlere optimizasyon sürecinde ulaşmaya çalışılmaktadır (40).

Bilgisayarlı tedavi planlama sistemleri geliştikçe yazılım ve donanıma bağımlı sistemlere güvenerek yapılan işlemler de artmaktadır. Bilgisayarlı tedavi planlama sistemlerinde yapılan hesaplamaların tedaviye doğru yansımasını sağlamak için kalite kontrol programlarının oluşturulması oldukça önemlidir(40).

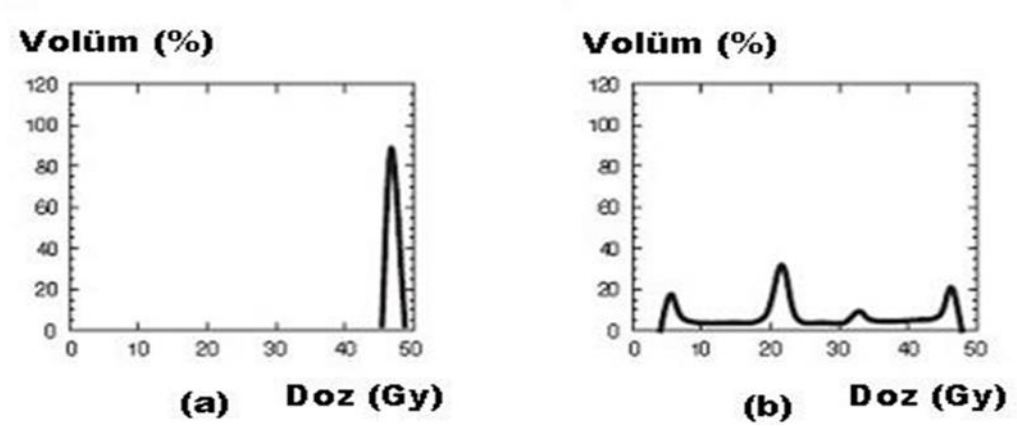
Tedavi Planlarını Karşılaştırma Parametreleri

Hasta planlamaları sırasındanyapılan doz hesaplamaları bittikten sonra planın değerlendirilmesi gerekir. Doz dağılımlarının değerlendirilmesinde doz volüm histogramları (DVH), homojenite indeksi (HI) ve uygunluk sayısı (CN) ise tedavi planlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır(41,42).

Doz Volüm Histogramları (Dose Volume Histogram-DVH)

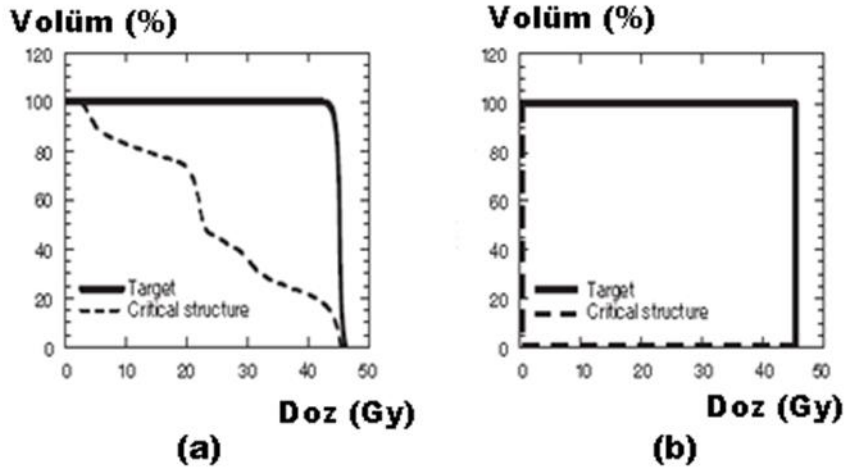
Doz volüm histogramları, üç boyutlu doz dağılımını özetler ve ne kadarlık hacmin ne kadar doz aldığına ilişkin bilgiyi niceliksel olarak değerlendirir. Ancak tek başına tedavi planının değerlendirilmesinde kullanılmaz. Aynı zamanda tek bir eğride anatomik yapıların her biri için tüm doz dağılımını da gösterirler. Bundan dolayı doz volüm histogramları, bir planı değerlendirmek ve diğer farklı planlarla karşılaştırmak için iyi bir parametredir. Diferansiyel ve kümülatif olmak üzere iki çeşidi vardır (41,30).

Diferansiyel DVH: Diferansiyel DVH' i oluşturmak için bilgisayar belli bir aralığa ait dozu alan vokselleri toplayarak volüm grafiğini çizer (Şekil 3) (41).



Şekil 5. Diferansiyel DVH örneği (a) Hedef volüm (b) Riskli organ.

Kümülatif DVH: Kümülatif DVH, hedef volüm içerisinde kalan %95'lik izodozun değerlendirilmesinde kullanılır. Bundan dolayı daha fazla tercih edilir (Şekil 4) (41).



Şekil 6. (a) Kümülatif DVH örneği (b) İdeal kümülatif DVH.

Homojenite İndeksi (Homogeneity Index-HI)

Hedef hacim içerisindeki doz homojenliğini gösteren bir parametredir. Bu değer sıfıra yaklaştıkça hedef hacim içerisindeki doz dağılımı daha homojen olmaktadır. ICRU'nun (International Commission on Radiation Units and Measurements) 83 No'lu raporunda önerilen HI formülü aşağıda gösterilmiştir(32).

$$HI = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}}$$

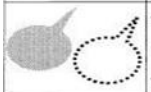
D%2 : Planlanan hedef hacmin %2'sinin aldığı doz

D%98 : Planlanan hedef hacmin %98'inin aldığı doz

D%50 : Planlanan hedef hacmin %50'sinin aldığı doz

Uygunluk Sayısı (Conformation Number-CN)

Uygunluk sayısı, tedavi dozuna ait izodozun hedef hacmi ne kadar iyi sardığını belirtir. Bu değer bire yaklaştıkça hedef hacim içerisindeki doz dağılımı daha homojen olur. Birden fazla farklı olarak tanımlanmış uygunluk sayısı kavramları bulunmaktadır (Şekil 5)(43).

Treatment plan	Parameters	$\frac{V_{RI}}{TV}$ RTOG (1)	$\frac{TV_{RI}}{TV}$ SALT-Lomax (28,32)	$\frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$ Lomax (32)	$\frac{TV_{RI} \times TV_{RI}}{TV \times V_{RI}}$ Van't Riet (33)
	TV = 5 cm³• V_{RI} = 10 cm³ § TV_{RI} = 5 cm³ ¶	2	1	0.50	0.50
	TV = 5 cm³ V_{RI} = 3 cm³ TV_{RI} = 3 cm³	0.60	0.60	1	0.60
	TV = 5 cm³ V_{RI} = 5 cm³ TV_{RI} = 4 cm³	1	0.80	0.80	0.64
	TV = 5 cm³ V_{RI} = 5 cm³ TV_{RI} = 2.5 cm³	1	0.50	0.50	0.25
	TV = 5 cm³ V_{RI} = 5 cm³ TV_{RI} = 0 cm³	1	0	0	0
	TV = 5 cm³ V_{RI} = 5 cm³ TV_{RI} = 5 cm³	1	1	1	1

Şekil 7. Farklı uygunluk sayısı tanımlamalarının karşılaştırması

ICRU'nun 83 No'lu raporunda önerilen CN formülü aşağıda gösterilmektedir(32).

$$CN = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$$

TV_{RI} : Hedef hacmin referans izodoz ile sarılan hacmi

TV : Hedef hacim

V_{RI} : Hedef hacim ve hedef dışı bölgedeki referans izodoz ile sarılan toplam hacim

GEREÇ VE YÖNTEMLER

GEREÇLER

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedaviye girmiş akciğer kanseri beyin metastazı tanısına sahip 15 adet hastanın planları retrospektif olarak değerlendirilmiş, her bir hastanın doz dağılımları, eş düzlemli ile eş düzlemli olmayan IMRT ve VMAT planları olmak üzere üç farklı şekilde hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda kullanılan cihaz ve malzemeler aşağıdaki gibidir.

Kullanılan Cihazlar

Philips Bilgisayarlı Tomografi Cihazı
Elekta Infinity Lineer Hızlandırıcı
Focal Konturlama Programı
Monaco Tedavi Planlama Sistemi
Matrixx 2D-Array doz ölçüm cihazı

Philips Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Çalışmamızda kullanılan Philips Brillance BT cihazı, tümörün görüntülenme ve tedavi sürecini kısaltmak amacıyla onkoloji için özel olarak dizayn edilmiş bir cihazdır. Yazılımı sayesinde sanal simülasyon yapabilen iş istasyonlarına sahiptir. Cihazın gantri açıklığı 85 cm'dir ve gerçek tarama alanı ise 60 cm'dir. (Şekil 8)



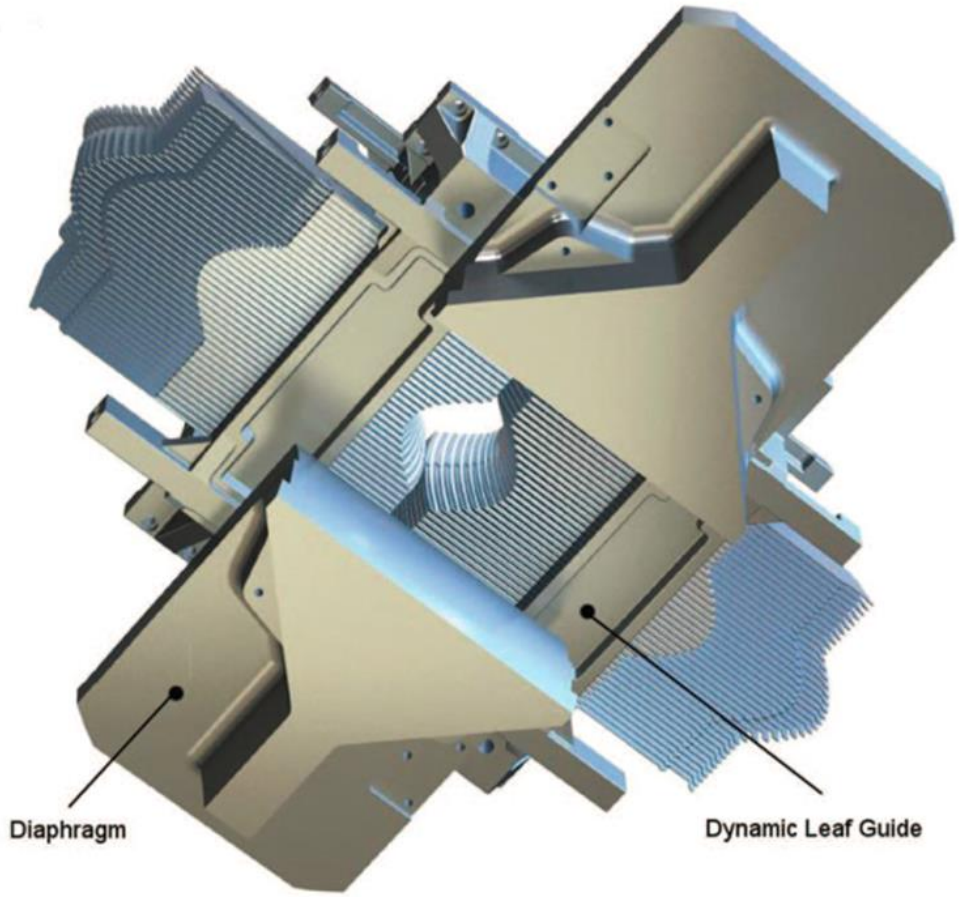
Şekil 8. Philips marka BT - simülatör cihazı

Elekta Infinity Lineer Hızlandırıcı

Çalışmamızda kullanılan Elekta Infinity marka (Elekta AB, Stockholm, Sweden) linak cihazı 6 ve 15 MV enerjili iki foton, 6, 9, 12, 15 ve 18 MeV enerjili beş elektron ışınına sahip bir lineer hızlandırıcıdır. Linak cihazının kafası içinde diğer linaklara benzer olarak sırayla sabit birincil (primer) kolimatör, foton ışınlarında devreye giren düzleştirici filtre, monitör iyon odası ve elektron ışınlamalarında devreye giren saçıcı filtre, motorize kama filtre ve ışık alan aynası bulunmaktadır. X yönünde hareket eden ve izomerkezde 0,5 cm kalınlığında iki tarafta toplam 160 adet MLC (Agility Head) bulunmaktadır. Back-up kolimatörü bulunmayan MLC sisteminde her bir lif 3,5 cm/sn hızında olup 9 cm kalınlığındadır(44). Onun altında ise Y yönünde maksimum 9 cm/sn hız ile hareket edebilen 7,7 cm kalınlığında kolimatör bulunmaktadır. Y kolimatörü, arkasına 3 cm kalınlığında bir diyafram eklenerek alan dışına doğru daraltılmış bir yapıdadır. Bu sayede kolimatörün toplam ağırlığı azalmış, hareket kabiliyeti artmış ve özellikle dinamik tedavilerde daha kısa tedavi süresi sağlanmıştır.

Elekta İnfinity cihazına ait MLC'lerin her bir taraftaki lif grubu, liflerle eş zamanlı harekete olanak sağlayan hareketli lif klavuzuna (dynamic leaf guides/DLG) monte edilmiştir. Lifler DLG içinde 20 cm hareket mesafesine sahipken, DLG ise 15 cm hareket mesafesine sahiptir. Her bir lifin alan içine bakan uç kısmı tüm alan genişliklerinde penumbrayı

azaltabilmek amacı ile yarıçapı 17 cm olan bir daireyi tamamlayacak şekilde yuvarlatılmıştır. Lifler arası kaçağı oldukça düşük tutabilmek için küçük girinti çıkıntılara (tongue and grove) sahip olup aralıkları 0,09 mm'dir(45). Tüm lif hareketlerinin kontrolü optik olarak bir kamera ile yapılır. Her bir lifin üzerine yerleştirilmiş sentetik yakutlar ultraviyole ışına maruz kaldığında floresan ışık yayar. Elde edilen kamera görüntüsü de linak kontrol sistemi tarafından kontrol edilerek MLC doğruluğu sağlanmış olur.



Şekil 9. Elekta Infinity Platform linak MLC yapısı şematik gösterimi (45)

Linak cihazının ışın demeti boyutları izomerkezde minimum 0,5x0,5 cm ile maksimum 40x40 cm arasında seçilebilmektedir. Cihaz ayrıca IMRT ve VMAT yapabilme özelliğine sahip olup cihazda elektronik portal görüntüleme (EPID) ile görüntüleme amacı ile kullanılan düşük enerjili X-ışını tüpü ve karşısında dedektör sistemi (CBCT) bulunmaktadır.



Şekil 10. Elekta Infinity-Lineer Hızlandırıcı Cihazı

Focal Konturlama Programı

Çalışmamızda Focal 5.10.02 versiyon konturlama programı kullanıldı. Focal konturlama programı BT kesitlerini konturlama, 3-B plan değerlendirme, PET ve BT görüntülerini füzyon etme ve DICOM 3 formatıyla kesitleri TPS'e aktarma özelliklerine sahiptir.

Monaco Tedavi Planlama Sistemi

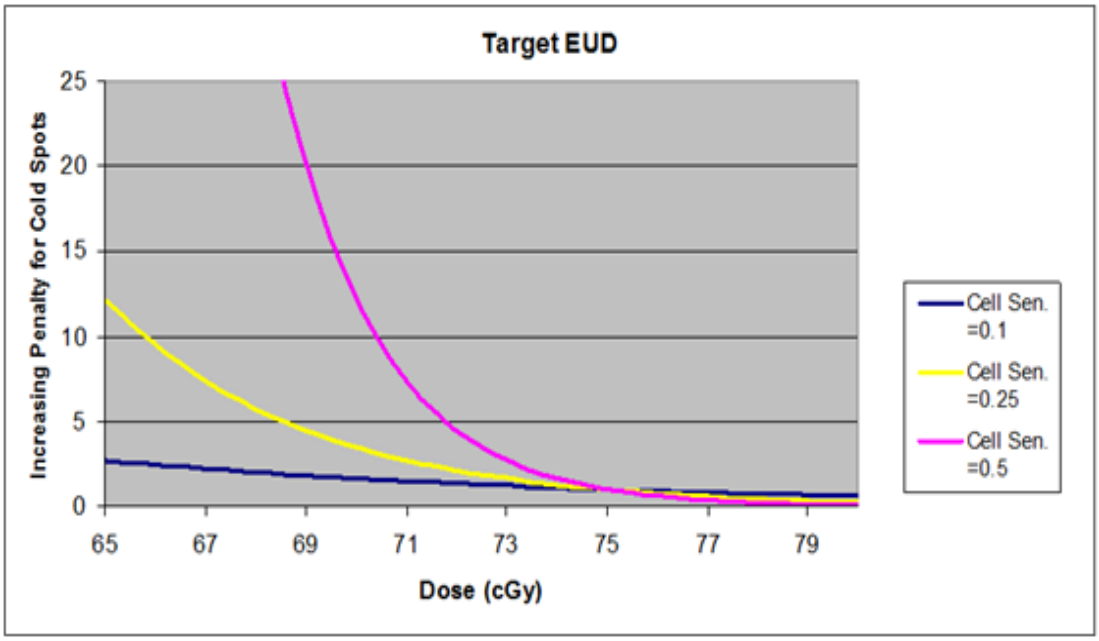
Çalışmamızda IMRT ve VMAT tedavi planlamaları için Monte Carlo algoritmasını kullanan Monaco tedavi planlama sisteminin v5.10.02 sürümü kullanılmıştır. Monaco, IMRT tekniğinde biyolojik tabanlı hesaplamalar yapan ilk tedavi planlama sistemidir. Hem hedef doku hem de risk altındaki organlar için farklı özelliklerde değer fonksiyon seçeneklerine sahiptir. Optimizasyon iki aşamada gerçekleşmektedir. Tedavi planlamasının ilk aşamasında hem hedef volüm hem de risk altındaki organlar için tanımlanan değer fonksiyonları doğrultusunda doz yoğunluk haritası oluşturulur. Bu harita elde edilen veriler istenilen değerlere uygun ise ikinci olarak; segment oluşturma aşaması olan segmentasyona geçilir. Bu işlemde MLC'ler kullanılarak oluşan doz yoğunluk haritaları sardırılır. Optimizasyon aşamasında, Pencil Beam algoritması, segmentasyonda ise Monte Carlo algoritması kullanılmaktadır (37,46).

Monaco Değer Fonksiyonları

Monaco tedavi planlama sisteminde biyolojik ve fiziksel tabanlı olmak üzere iki temel değer fonksiyonu mevcuttur.

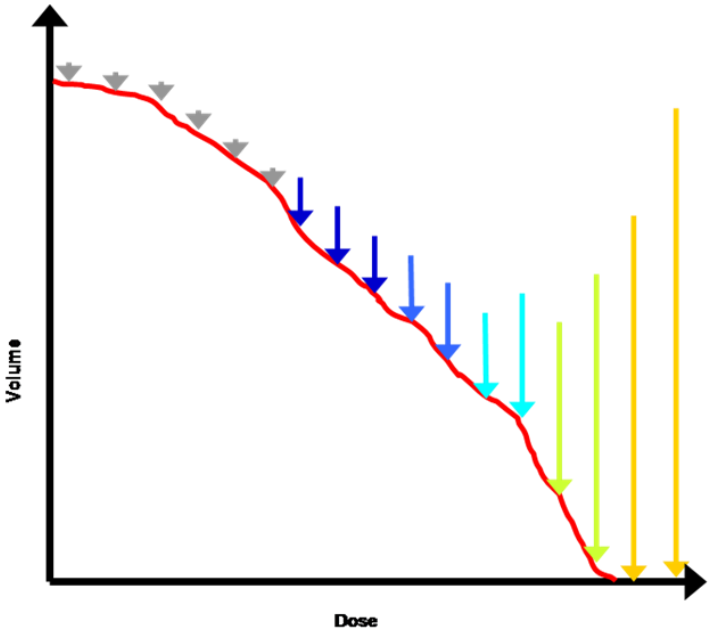
1. Biyolojik tabanlı değer fonksiyonları

Target EUD: Hedef hacim için tanımlanan (Equivalent Uniform Dose/EUD) dozun hedef volümde gerçekleşmesine ve dağılımın da homojen olmasını sağlamak amacı ile kullanılır. Bunun için 0.5-1 arasında bir fonksiyon değeri (cell sensitivity value, alpha/α) kullanılır. Bu değer hedef volüm hücrelerinin verilen doz değerinde hayatta kalma ihtimalini ifade eder. Eğer hedef volümdeki doz dağılımı homojen ise hedef volümdeki ortalama doz değeri EUD'ye yakındır. Çok sayıda soğuk doz alanları var ise fonksiyon değerine (cell sensitivity) bağlı olarak minimum doz değeri EUD'ye yakın olur. Bu fonksiyon değerinin artması ile hedef volüm içindeki soğuk doz noktalarında doz homojenizasyonu sağlanır (Şekil11) (46).



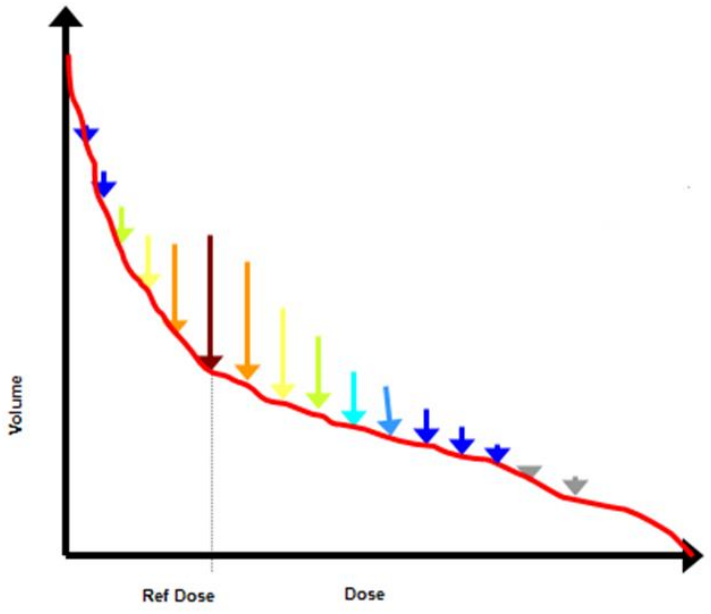
Şekil 11. Hedef volüm içindeki soğuk doz noktalarında sistemin çalışması için gerekli fonksiyon değerlerinin gösterimi (Target EUD)

Serial: Çoğunlukla riskli organ volümü için kullanılır. Riskli organ volümü için tanımlanan doz (EUD) değerine göre düşük değer fonsiyonunda (power law exponent/k) doz volüm histogramının düşük doz bölgesinde, yüksek değer fonsiyonunda doz volüm histogramının yüksek doz bölgesinde çalışır (Şekil 12) (46).



Şekil 12. Serial değer fonksiyonunun DVH üzerinde etkisi

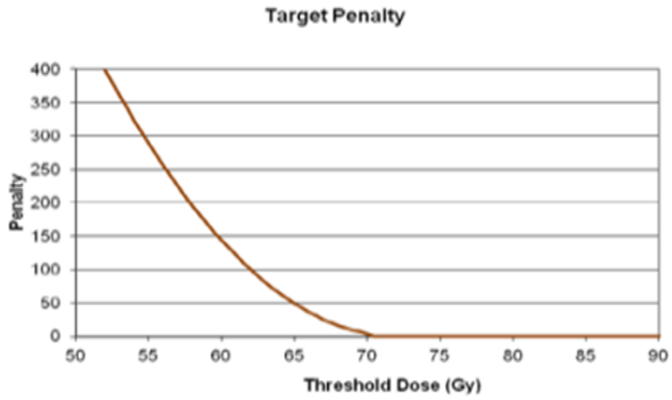
Paralel: Tanımlanan riskli organ volümü için, volümün belirli bir oranının alabileceği doz değerleri bu biyolojik değer fonksiyonu kullanılarak yapılabilir. Bu sırada fonksiyon değeri (power law exponent/k) değiştirilerek fonksiyonun DVH üzerinde istenilen doz noktalarında çalışması sağlanabilir (Şekil 13) (46).



Şekil 13. Paralel değer fonksiyonun DVH üzerinde etkisi

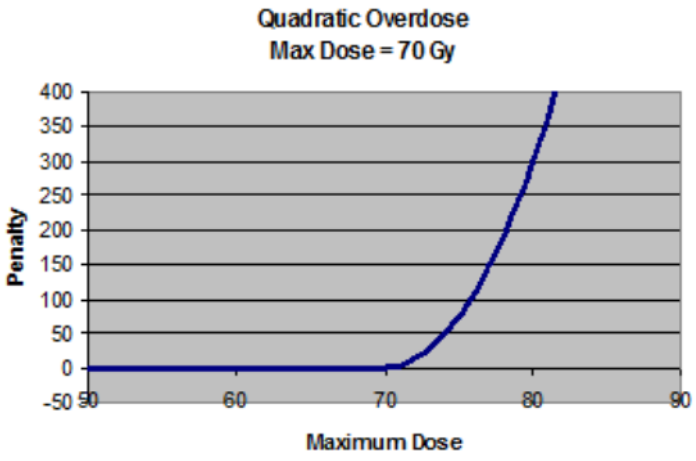
2. Doz tabanlı (Fiziksel) değer fonksiyonları

Target Penalty: Hedef hacim için kullanılır. İstenen dozun saracağı en az hedef volüm miktarı (%95 veya %98 gibi) belirlenerek fonksiyon tanımlanır. Bu nedenle "Quadratic Underdose" fonksiyonuna benzer çalışır. Hedef volüm için Target EUD ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. Hedef volümün istenen hacminde belirlenen doz değerine ulaşıldıktan sonra keskin bir doz gradiyenti elde edilmesini sağlar (Şekil 14) (46).



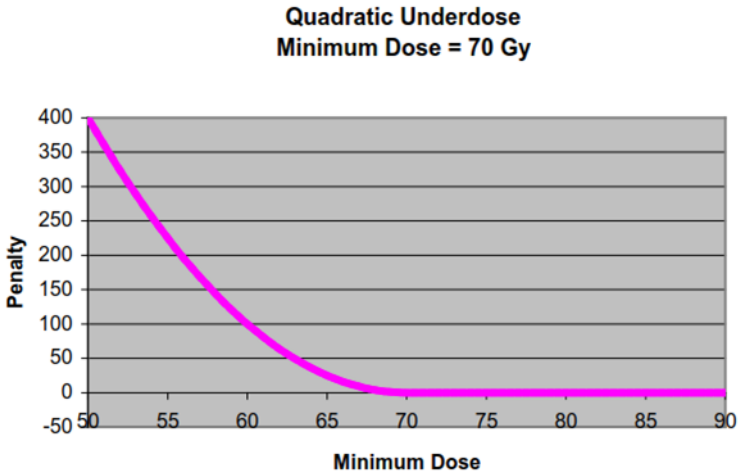
Şekil 14. 72 Gy doz değeri için Target Penalty kısıtlama (penalty) sayısının gösterimi

Quadratic Overdose: Hedef volüm ve risk altındaki organlar (OAR) için kullanılan doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. Yüksek dozu kullanıcı tarafından tanımlanan eşik dozun altında tutmaya çalışır. Yanında verilen doz aşım değeri (Root Mean Square/RMS Dose Excess), değer fonksiyonu tanımlanan volüm için verilebilecek limit dozu tanımlar (Şekil 15) (46).



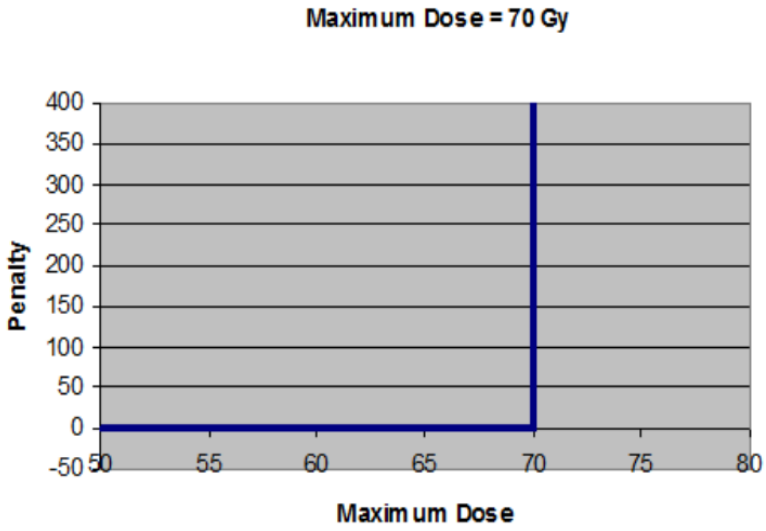
Şekil 15. Quadratic Overdose değer fonksiyonun istenilen doza göre çalışmasının şematik gösterimi

Quadratic Underdose: Hedef volüm için kullanılan doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. Dozu kullanıcı tarafından tanımlanan eşik dozun üstünde tutmaya çalışır. Yanında kullanılan RMS değeri, istenilen doz için limit tanımlar. (Şekil 16) (46).



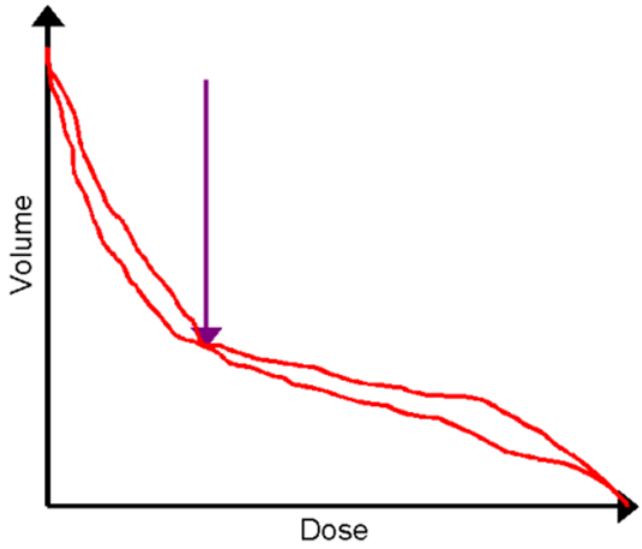
Şekil 16. Quadratic Underdose değer fonksiyonun istenilen doza göre çalışmasının şematik gösterimi

Maximum Dose: Doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. Hedef volüm ve risk altındaki organlar için kullanılabilir. Uygulanan volüm için verilen eşik doz değeri geçildiği anda çalışmaya başlar. İlgili volümün tüm voksellerinde çalıştığı için zaman alıcı olabilmesi nedeni ile yerine küçük doz limit değeri kullanılarak (ör. RMS=0,1 Gy) Quadratic Overdose tercih edilebilir (Şekil 17) (46).



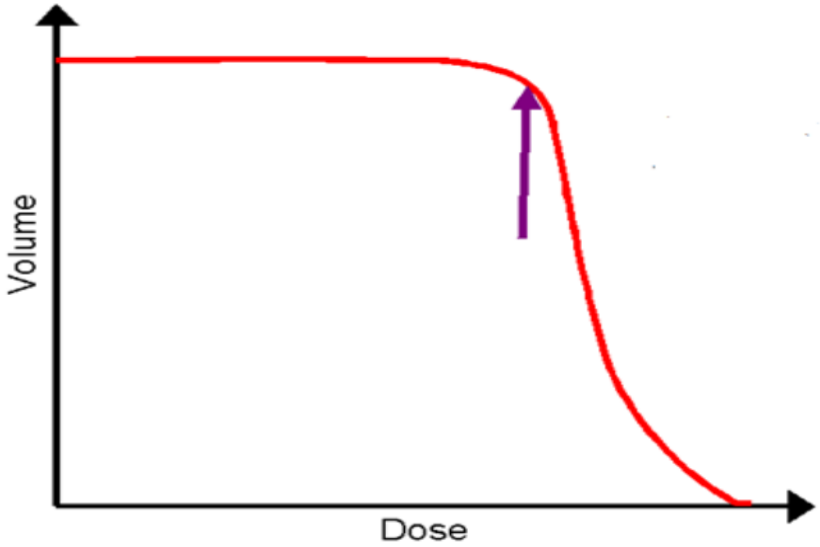
Şekil 17. Maximum Dose değer fonksiyonun istenilen doza göre çalışmasının şematik gösterimi

Overdose DVH: Riskli organ volümleri için tanımlanan doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. İlgili volümün belirli bir oranının istenilen dozun üzerinde almamasını sağlamak için uygulanan bir fonksiyondur (Şekil 18) (46).



Şekil 18. Overdose DVH değer fonksiyonun DVH'e etkisi

Underdose DVH: Hedef hacim için kullanılan doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. İlgili volümün belirli bir oranının istenilen dozun altında almamasını sağlamak için uygulanan bir fonksiyondur (Şekil 19) (46).



Şekil 19. Underdose DVH değer fonksiyonun DVH'e etkisi

Conformality: Riskli organlar için kullanılan doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. Özellikle bir veya birden fazla hedef volüm etrafında meydana gelen yüksek

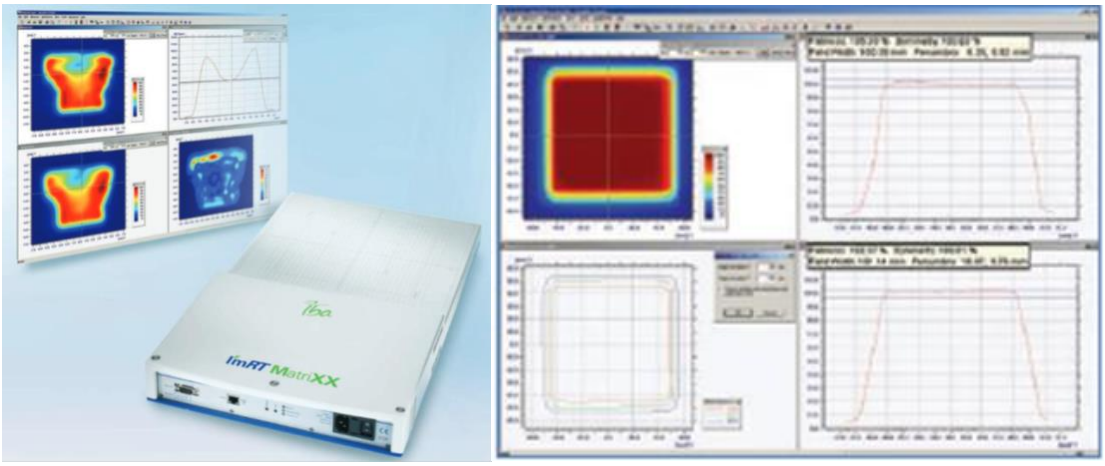
doz noktalarında dozu azaltmak amacı ile çalıştırılabilir. Quadratic Overdose fonksiyonunun yerine de kullanılabilir. 0,01 ile 1.00 arasında değişen rölatif (Relative Isoconstraint) doz sınırlaması verilerek hedef volüm etrafında dozun düşürülmesi sağlanabilir. Bu fonksiyonun tüm voksellerde çalışmasını istemiyorsak (optimize over all voxel) Monaco TPS hedef volümden itibaren 4 cm mesafeye kadar bu fonksiyonu çalıştırırken, tüm vokselleri istiyorsak 8 cm'ye kadar fonksiyon çalışır(46).

Monaco TPS'de ilk aşamada dozlar Pencil Beam algoritması ile hesaplanır. Bu sayede optimizasyon sırasında daha hızlı fakat daha az doğrulukla hesaplama yapılarak doz yoğunluk haritaları (fluence map) elde edilmiş olur. Ortaya çıkan doz yoğunluk haritası final doz hesabı hakkında yaklaşık bir sonuç çıkarır ve değerlendirmeyi gerektirir. Tüm doz dağılımları uygun görüldükten sonra yapılan son doz hesaplaması ise Monte Carlo algoritması kullanılarak yapılır. Bu aşamada elde edilen doz yoğunluk haritalarına göre MLC şekillendirmeleri yani segmentler oluşturulur (segmentasyon). Monte Carlo algoritmasının kullanımı ile tedavi cihazının bütün özellikleri yansıtılmış ve böylece de tedavi doğru biçimde modellenmiş olur.

Matrixx 2D-Array Doz Ölçüm Cihazı

IBA marka I'mRT MatriXX 2D-Array dozimetri sistemi 1020 adet iyon odasına sahiptir ve iki boyutlu dozimetrik karşılaştırmalar, absorbe doz, simetri ve düzgünlük testleri için kullanılabilen bir sistemdir (Şekil 20). Aynı zamanda IMRT planlamalarının dozimetrik kontrolleri de yapılabilmektedir. Maksimum ölçüm alanı 24.4x24.4 cm olup 4.5(Ø)x5(h) mm boyutlarında 1020 adet iyon odasından oluşur. İyon odalarının hacmi 0.08 cc'dir. Her bir iyon odasının merkezleri arasındaki uzaklığı 7.62 mm'dir. Ağırlığı yaklaşık 10 kg olup yüksekliği 6 cm'dir. İyon odalarının aktif ölçüm noktası yüzeyden 3 mm aşağıdadır. Çözünürlüğü 0.42 Gy/nC veya 2.4 nC/Gy'dir.

Sistem IMRT'de dozimetrik kalite kontrol için kullanılabilir. Bu sistem ile ölçülen doz haritası OmniPro-I'mRT yazılım programı (version 2.00) kullanılarak TPS'nden elde edilen veriler ile karşılaştırılır. Mesafe ve yüzde doz farkı kriterlerini kullanarak γ-indeks analizi yapabilen OmniPro programı sayesinde hızlı doz düşüşünün olduğu bölgeler gözden kaçmadan incelenebilir(47).



Şekil 20. I'mRT MatriXX 2D-Array

YÖNTEM

Araştırmanın yürütülmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurulu tarafından 23.11.2016 tarihinde TÜTF-BAEK 2016/260 protokol numarası ile onaylanmıştır (Ek-1).

Hasta Seçimi

Dozimetrik çalışma için, daha önce Trakya Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda VMAT tekniği ile tedavi edilmiş, akciğer kanseri beyin metastazı tanılı 15 hasta seçilmiştir.

BT-Simülasyon

Hastalar tedavi masasına supin pozisyonda yatırıldı. İmmobilizasyon için termoplastik maske kullanıldı. Çalışmaya alınan her hastaya 3 mm kesit kalınlığıyla BT simülasyon işlemi yapıldı.



Şekil 21. BT- sim set-up pozisyonu

Konturlama

Hedef hacim ve risk altındaki sağlıklı dokular hastaların 3 mm kesit kalınlığıyla alınarak elde edilen BT görüntüleri radyasyon onkoloğu tarafından konturlanmıştır

CTV_{SIB}=GTV_{SIB}

PTV_{SIB}=GTV_{SIB} + 3mm

CTV_{WBRT}=Beyin parenkima

PTV_{WBRT}= (Beyin parenkima +2 mm) – (PTV_{SIB})

Değerlendirilecek risk altındaki organlar; beyin sapı, optik sinir, optik kiazma, lensler olarak belirlenip, konumlanmıştır.

Planlama

Çalışmamıza dahil ettiğimiz akciğer kanseri beyin metastazı tanısı konmuş 15 hastanın 7 sine PTV_{WBRT}= 30 Gy/ 10 fraksiyon PTV_{SIB} = 40Gy/10 fraksiyon geriye kalan 8 hastanın da PTV_{WBRT}= 30 Gy/ 10 fraksiyon PTV_{SIB} = 36Gy/10 fraksiyon uygulanacak şekilde VMAT, coplanar IMRT ve non-coplanar IMRT planlamaları "Monaco" TPS kullanılarak hazırlanmıştır. Her üç teknikte yapılan tüm planlamalar, hedef volümün belirlenen dozun %95'inden az doz almayacak, %110' undan da fazla doz almayacak şekilde oluşturulmuştur. Her üç planlama için 6 MV foton enerjisi kullanılmıştır.

Doz Sınırlamaları

Bu çalışmada, tüm planlamaların doz değerlendirilmesinde Trakya Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda kullanılan doz sınırlamaları esas alındı. Planlanan hedef hacmin (PTV) %95'inin dozun tamamını alması maksimum dozun ise tanımlanan dozun %110' nun altında tutulması önerilir.

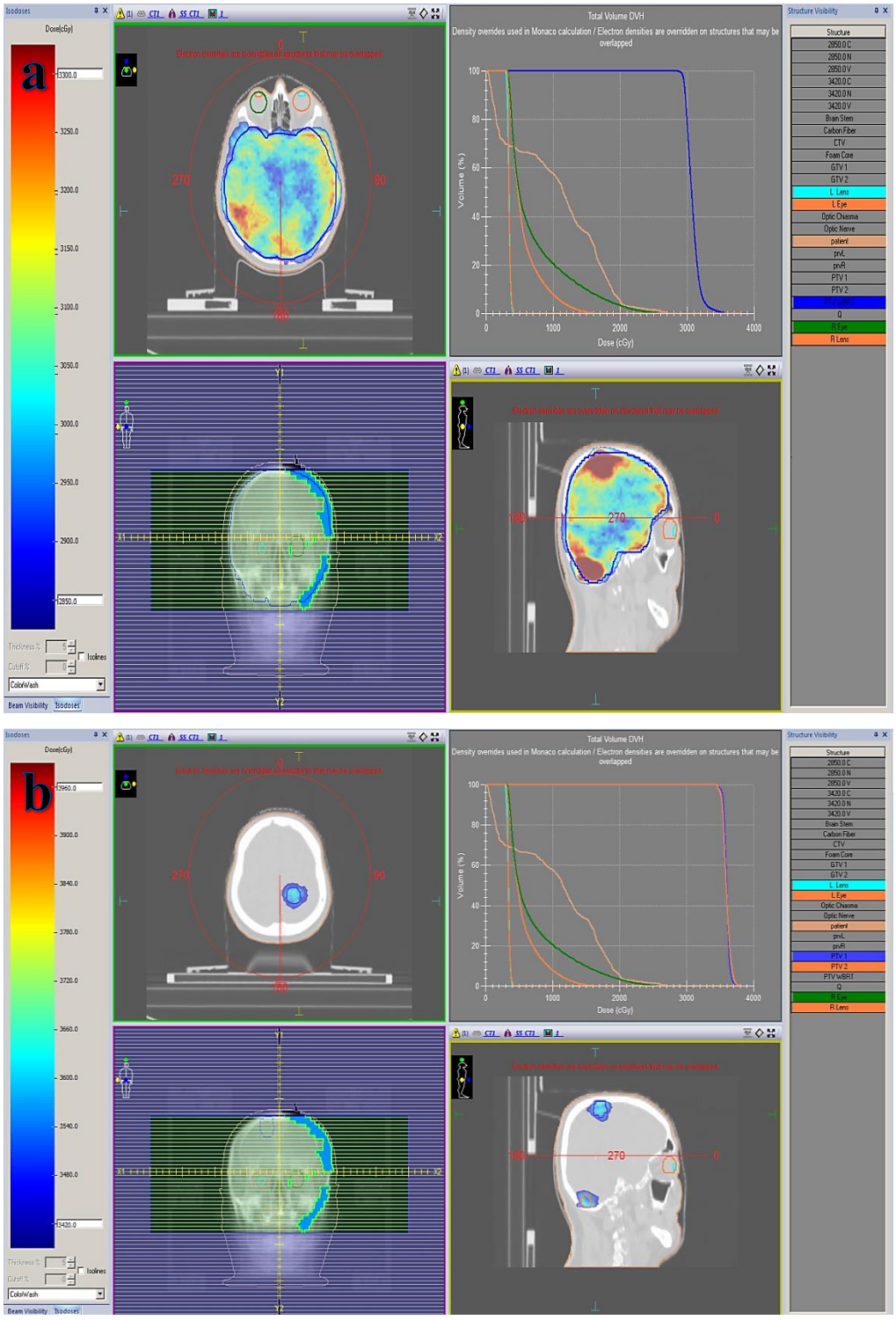
Tablo 2. PTV_{WBRT}= 30 Gy/ 10 fraksiyon, PTV_{SIB} = 40Gy/10 fraksiyon olan hastalar için doz sınırlamaları

Sol- sağ lens	Dmaks < 5 Gy
Optik sinir	Dmaks < 36 Gy
Beyin sapı	Dmaks < 36 Gy
Optik kiazma	Dmaks < 36 Gy

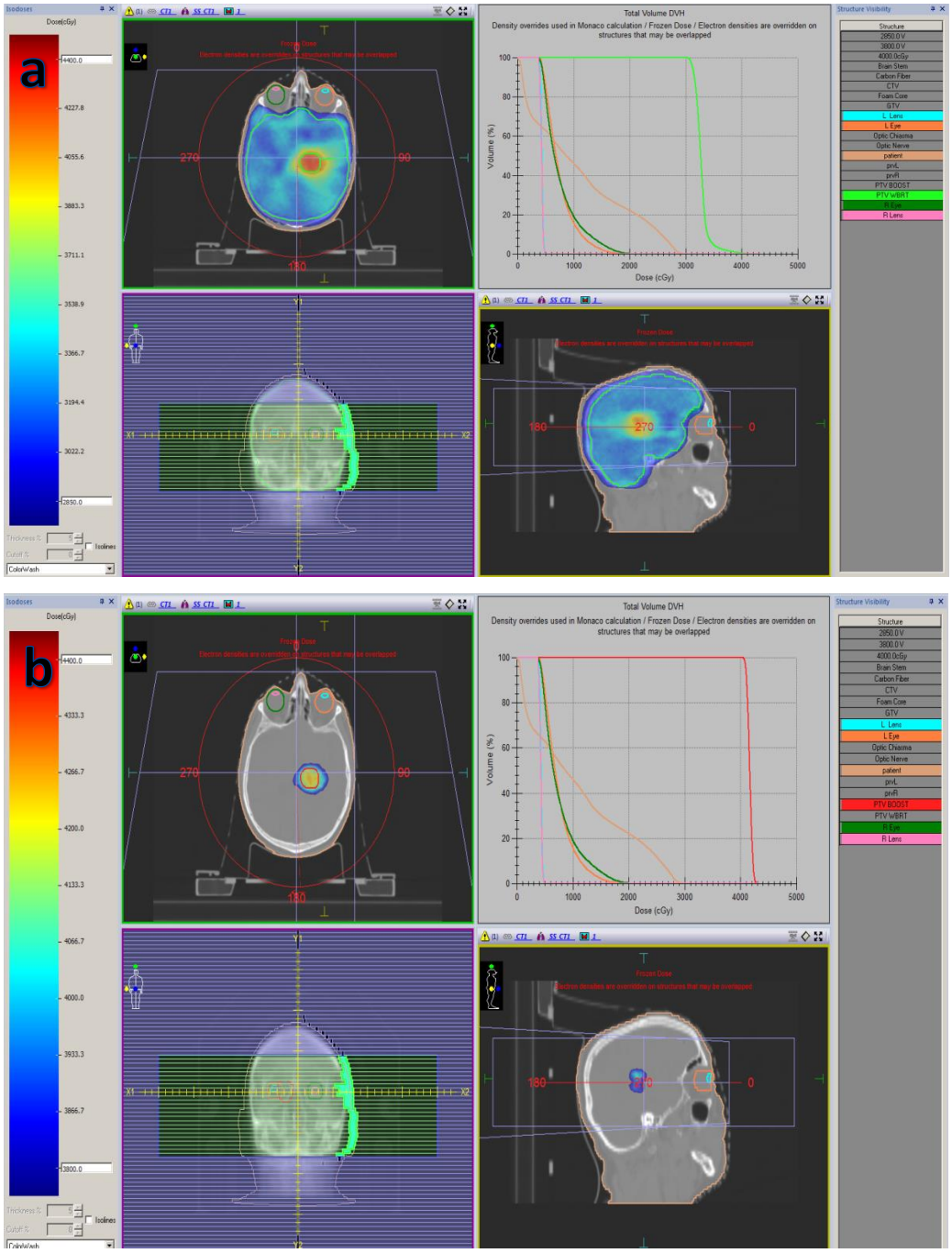
Tablo 3. PTV_{WBRT}= 30 Gy/ 10 fraksiyon, PTV_{SIB} = 36Gy/10 fraksiyon olan hastalar için doz sınırlamaları

Sol- sağ lens	Dmaks < 5 Gy
Optik sinir	Dmaks < 33 Gy
Beyin sapı	Dmaks < 33 Gy
Optik kiazma	Dmaks < 33 Gy

VMAT planlamalarında, tek ark 360° gantri açısı kullanılmıştır."Pencil beam" algoritmasının kullanıldığı ilk optimizasyon sürecinde PTV' lere ve risk altındaki organlara uygun değer fonksiyonları tanımlanmıştır. Bu sürecin sonunda elde edilen doz yoğunluk haritası uygun bulunursa "Monte Carlo" algoritmasının kullanıldığı segmentasyon aşamasına geçilmiştir. İkinci optimizasyon sonucu elde edilen plan değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda uygun olmayan planlarda değer fonksiyonlarına verilen değerler değiştirilerek ikinci optimizasyon süreci tekrar başlatılmıştır.

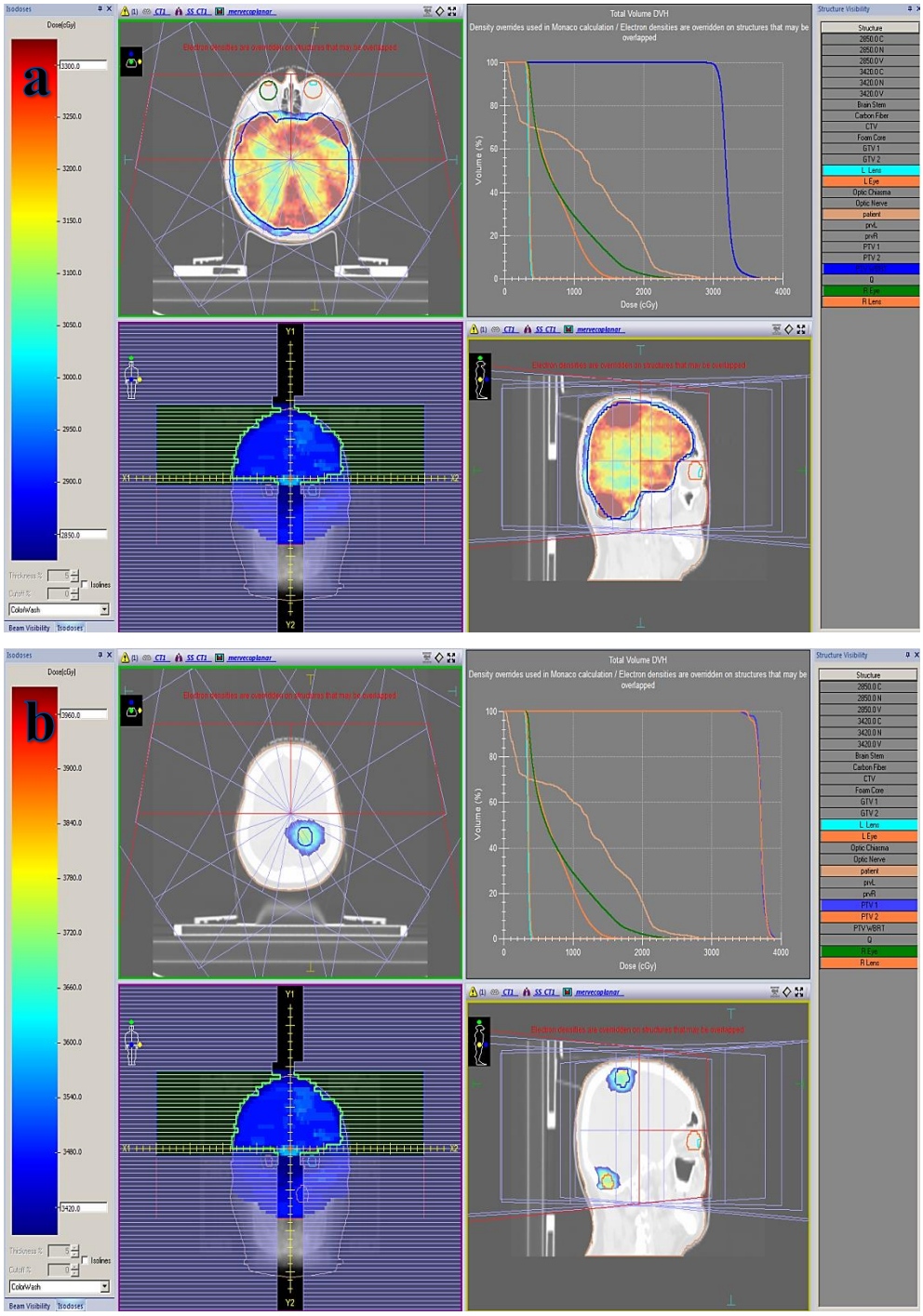


Şekil 22. VMAT tedavi tekniğinde 36 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları

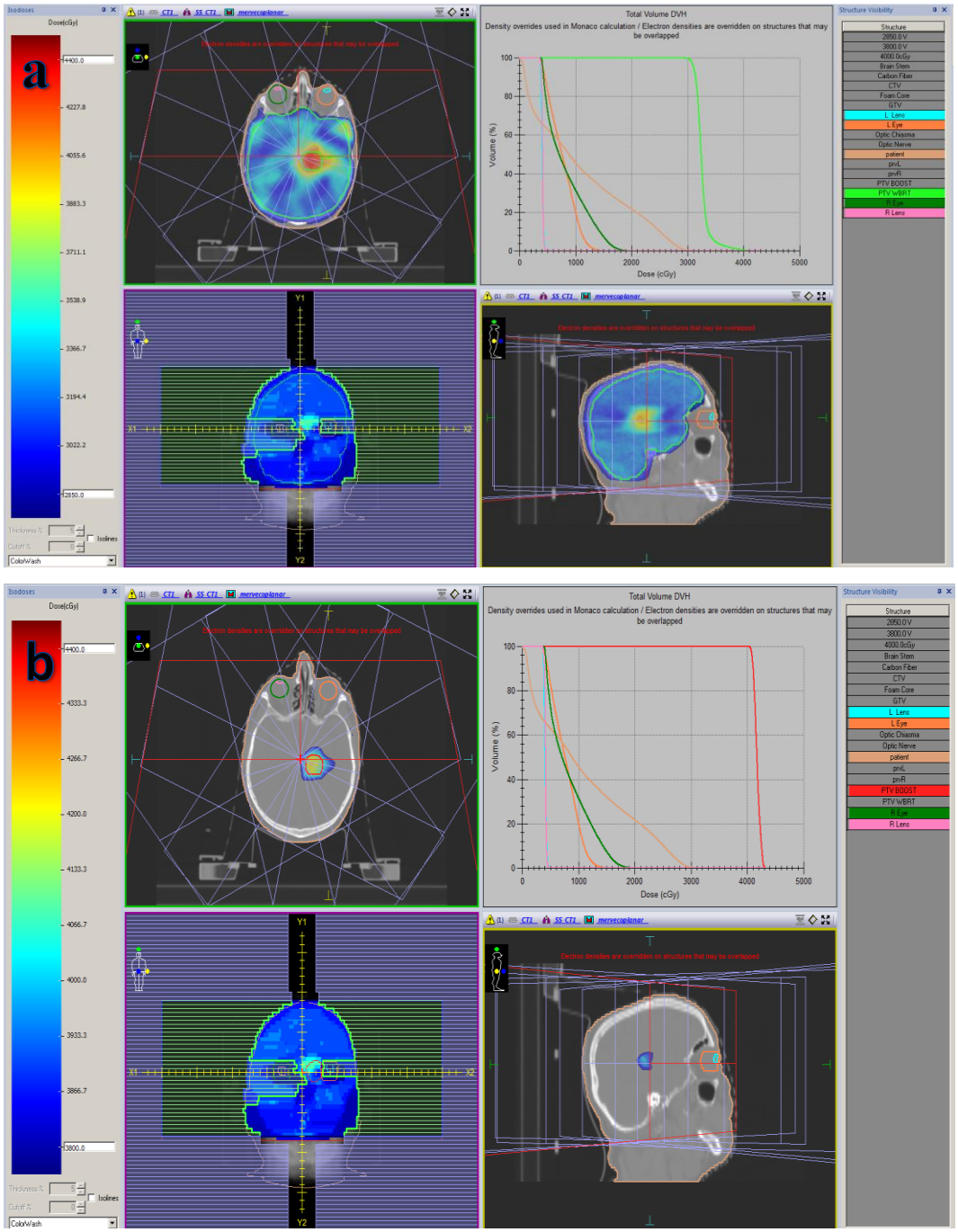


Şekil 23. VMAT tedavi tekniğinde 40 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları

Coplanar IMRT (statik yoğunluk ayarlı radyoterapi-step and shoot) tekniğinde ışın merkezleri aynı transvers kesitte olacak şekilde 7 farklı gantri açısında (0°, 51°, 102°, 153°, 204°,255°,306°) alanlar oluşturulmuştur.

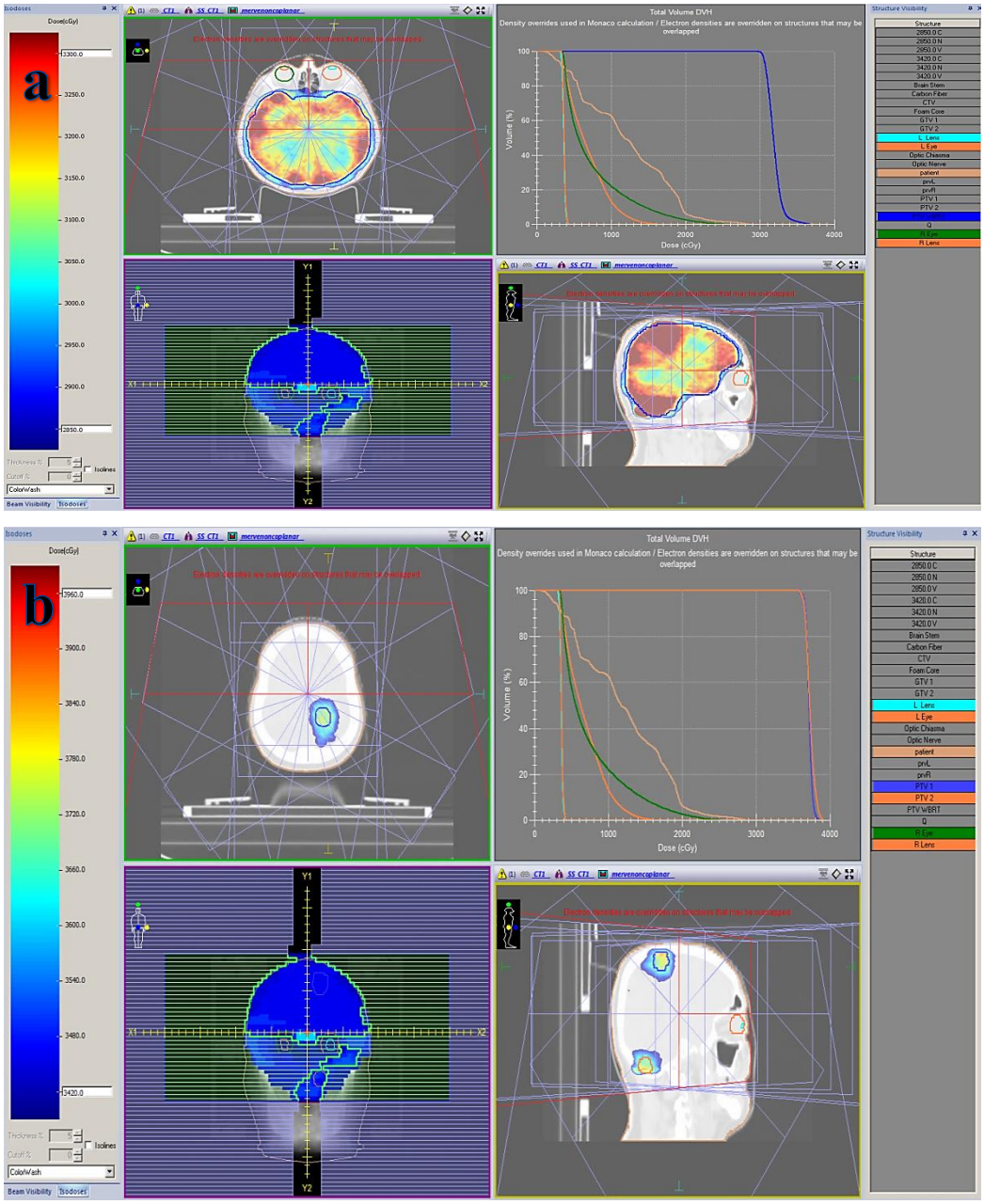


Şekil 24. Coplanar IMRT tedavi tekniğinde 36 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları

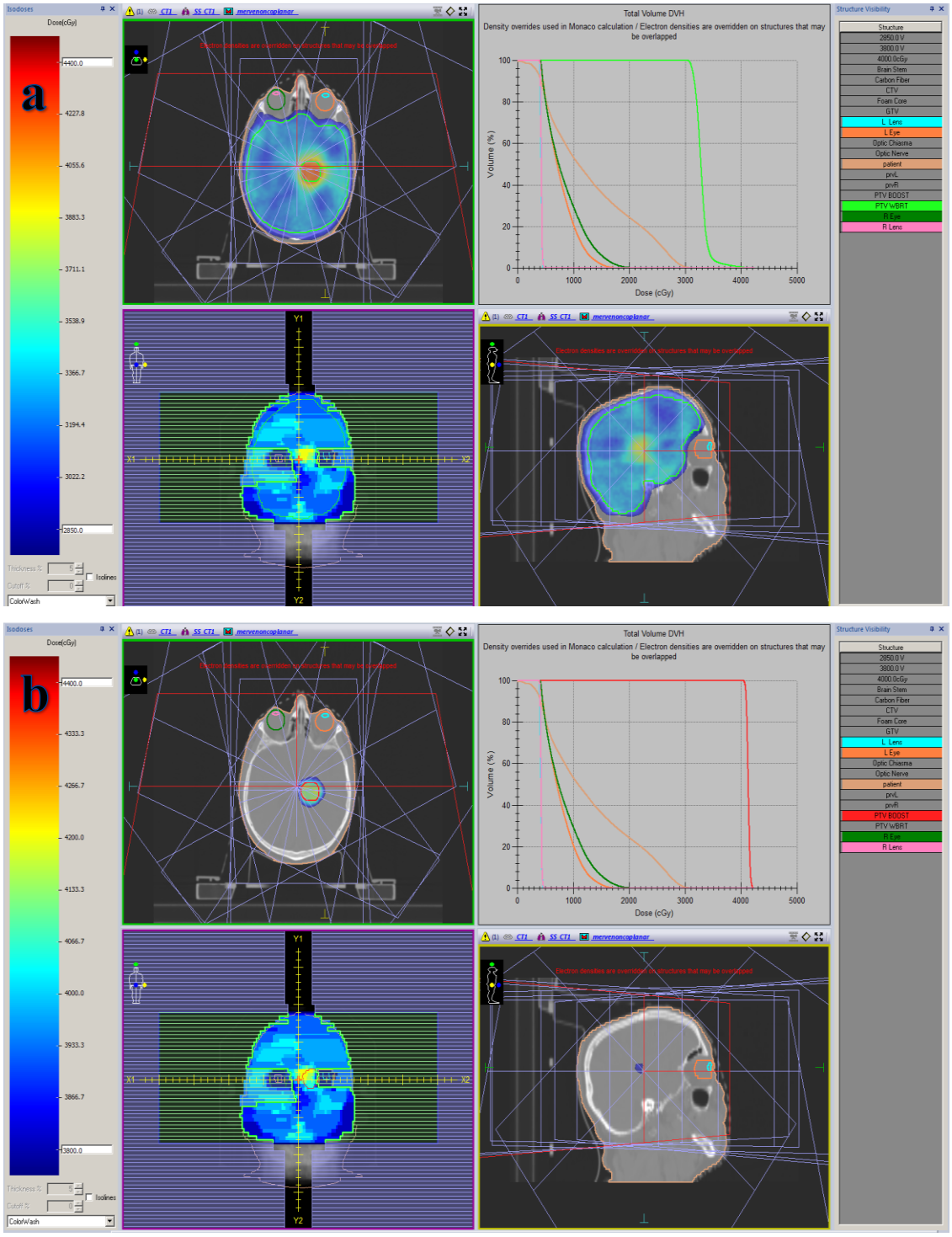


Şekil 25. Coplanar IMRT tedavi tekniğinde 40 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları

Non-coplanar IMRT(statik yoğunluk ayarlı radyoterapi-step and shoot) tekniğinde ise coplanar gantri açılarına ek olarak 3 tane 90° masa rotasyonu olan gantri açıları (225°, 270°, 315°) eklenmiştir.



Şekil 26. Non-coplanar tedavi tekniğinde 36 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları



Şekil 27. Non-coplanar tedavi tekniğinde 40 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları

Planların Değerlendirilmesi

PTV_{WBRT} için; V95, V100, D_{min}, D_{maks}, D_{ort}

PTV_{SIB} için;V95, V100, D_{min}, D_{maks}, D_{ort}

***PTV_{WBRT}* için**; CN(Konformalite Değeri)ve HI(Homojenite İndeks)

***PTV_{SIB}* için**; CN(Konformalite Değeri) ve HI (Homojenite İndeks)

Optik sinir için; D_{ort}/D_{max}

Beyin sapı için; D_{ort} / D_{max}

Optik kiazma için; D_{ort} / D_{max}

Sağ lens için; D_{ort}/ D_{max}

Sol lens için; D_{ort} / D_{max}

Monitör ünit (MU)

Tedavi zamanı (saniye) değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler bulgular kısmında yer almaktadır. Tüm hastaların tanımlanan dozlarının farklı olması nedeniyle hedef volümlerin tümünde (V95, V100, D_{min}, D_{maks}, D_{ort}) değerler yüzde olarak alınmıştır. Riskli organlar için ise değerler gray cinsinden alınmıştır.

Ayrıca her üç planlama tekniğinde PTV için transvers, sagital ve koronal kesitlerinde %95' lik doz dağılımı değerlendirilmiştir.

Sonraki aşamada her bir hasta için yapılmış olan üç farklı tipteki plan için dozimetrik kalite kontrol aşamasına geçildi. Tüm hastalar için her üç planda meydana gelebilecek dozimetrik farklılıkların önlenebilmesi amacı ile aynı set-up koşullarında aynı gün yapıldı ve sonuçlar değerlendirildi (Şekil 28).



Şekil 28. Kalite kontrol için set -up

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. 3 farklı ölçüm yöntemi arasında değerlerin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Farklılık bulunduğunda bu farkın hangi ölçüm yöntemleri arasında olduğunu belirlemede Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak Kabul edildi. İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Akciğer kanseri beyin metastazı tanılı 15 hastanın IMRT ve VMAT planları hedef hacimlerin, risk altındaki sağlıklı organların aldığı dozlar açısından karşılaştırılmıştır.

PTV_{WBRT} için, V100, D_{min},D_{ort} değerleri için ncIMRT tekniğinin VMAT tekniğine göre daha avantajlı olduğu Tablo 4'te gözükmektedir.V95 değerinde ise VMAT ile cIMRT tekniğinde anlamlı fark gözlenmiş olup, cIMRT diğer tekniğine göre anlamlı fark vermiştir.

Tablo 4. PTV $_{WBRT}$ için V100,V95, D_{min} ve D_{ort} değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları

	VMAT (Ort±Std Sapma)	**cIMRT (Ort±Std Sapma)**	**ncIMRT (Ort±Std Sapma)**	**p değeri**
PTV WBRT İÇİN V100 ,V95, D_{min} , D_{ort} (%) DEĞERLERİ				
V100	80,09±16,14	88,5±11,65	92,4±7,4	V-C=0,006 V-N=0,004 C-N=0,152
V95	96,8±4,7	98,5±2,7	99,5±0,7	V-C=0,041 V-N=0,077 C-N=0,268
D_{min}	55,29±9,35	59,14±7,96	66,74±7,10	V-C=0,011 V-N=0,001 C-N=0,002
D_{ort}	81,45±4,20	82,11±4,42	82,40±4,39	V-C=0,019 V-N=0,002 C-N=0,059

V100: Tanımlanan dozun %100 'ünü alan PTV volümü, **V95:** Tanımlanan dozun %95'ini alan PTV volüm, **Dmin:** Minimum Doz, **Dort:** Ortalama Doz

Tek metastaza sahip hastalarda,VMAT tekniğinin V100, D_{min},D_{ort} açısından cIMRT ve ncIMRT tekniğine göre dezavantajlı olduğu gözlenmektedir. V95 değerinde ise anlamlı fak gözlenmemiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Tek metastaza sahip hastalar için V100,V95, D_{min} ve D_{ort} değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

	VMAT (Ort±Std Sapma)	**cIMRT (Ort±Std Sapma)**	**ncIMRT (Ort±Std Sapma)**	**p değeri**
TEK METASTAZA SAHİP HASTALAR İÇİN PTV'NİN V100 ,V95, D_{min} , D_{ort} (%) DEĞERLERİ				
V100	74,36±20,66	85,10±17,09	88,61±10,9	V-C=0,033 V-N=0,017 C-N=0,931
V95	98,08±2,21	99,4±0,80	99,70±0,56	V-C=0,141 V-N=0,124 C-N=0,333
D_{min}	93,26±5,04	95,37±3,52	96,11±3,45	V-C=0,021 V-N=0,012 C-N=0,050
D_{ort}	101,41±1,78	102,04±1,55	102,08±1,21	V-C=0,017 V-N=0,050 C-N=0,932

V100: Tanımlanan dozun %100 'ünü alan PTV volümü, **V95:** Tanımlanan dozun %95'ini alan PTV volüm, **Dmin:** Minimum Doz, **Dort:** Ortalama Doz

İki ve ikiden fazla beyin metastazına sahip hastalarda ise hedef volüm dozlarında D_{min} ve D_{ort} açısından ncIMRT tekniğinin VMAT 'a göre daha yüksek doz değeri verdiği görülmektedir. V100 ve V95 anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. İki ve ikiden fazla metastaza sahip hastalar için V100,V95, D_{min} ve D_{ort} değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

	VMAT (Ort±Std Sapma)	**cIMRT (Ort±Std Sapma)**	**ncIMRT (Ort±Std Sapma)**	**p değeri**
İKİ VE İKİDEN FAZLA METASTAZA SAHİP HASTALAR İÇİN PTV'NİN V100, V95, D_{min} , D_{ort} (%) DEĞERLERİ				
V100	58,50±13,80	78,58±8,80	86±8,13	V-C=0,316 V-N=0,051 C-N=0,183
V95	85,7±31,26	96,6±6,78	97,9±3,86	V-C=0,969 V-N=0,974 C-N=1
D_{min}	90,30±7,97	92,76±4,22	94,78±4,76	V-C=0,075 V-N=0,027 C-N=0,028
D_{ort}	99,31±3,56	101,43±1,58	102,21±1,54	V-C=0,075 V-N=0,028 C-N=0,027

V100: Tanımlanan dozun %100 'ünü alan PTV volümü, **V95:** Tanımlanan dozun %95'ini alan PTV volüm, **Dmin:** Minimum Doz, **Dort:** Ortalama Doz

PTV_{WBRT}, tek metastaza sahip hastalar, iki ve ikiden fazla metastaza sahip hastalar için CN değerlerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir. PTV_{WBRT} HI indeks açısından ncIMRT tekniği anlamlı olarak iyi gözlenmiştir. Tek metastaz, iki ve ikiden fazla metastaza sahip hastalarda her üç teknikte de HI değerinde anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. PTV_{WBRT}, tek metastaz, iki ve ikiden fazla metastaza sahip hastalar için için CN ve HI değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları

		VMAT (Ort±Std Sapma)	cIMRT (Ort±Std Sapma)	ncIMRT (Ort±Std Sapma)	p değeri
PTV WBRT, TEK METASTAZ, İKİ VE İKİDEN FAZLA METASTAZA SAHIP HASTALAR CN VE HI DEĞERLERİ					
WBRT	**CN**	0,86±0,06	0,85±0,05	0,85±0,05	V-C=0,794 V-N=1 C-N=1
	HI	0,24±0,07	0,21±0,07	0,19±0,07	V-C=0,018 V-N=0,012 C-N=0,072
TEK METASTAZ	**CN**	0,55±0,19	0,54±0,18	0,53±0,16	V-C=1 V-N=0,485 C-N=1
	HI	0,08±0,34	0,07±0,02	0,06±0,02	V-C=0,443 V-N=0,130 C-N=0,070
İKİ VE İKİDEN FAZLA METASTAZ	**CN**	0,49±0,22	0,54±0,21	0,51±0,22	V-C=1 V-N=1 C-N=0,54
	HI	0,10±0,06	0,09±0,04	0,07±0,03	V-C=1 V-N=0,484 C-N=0,127

V100: Tanımlanan dozun %100 'ünü alan PTV volümü, **V95:** Tanımlanan dozun %95'ini alan PTV volüm, **Dmin:** Minimum Doz, **Dort:** Ortalama Doz, **CN:** Konformalite Değeri, **HI:** Homojenite İndeksi.

Normal doku dozları açısından, optik sinir ve optik kiazmanın VMAT tekniği ile cIMRT ve ncIMRT tekniğine nazaran daha az doz aldığı ve daha iyi korunduğu gözlenmektedir. Beyin sapı, sağ ve sol lens açısından üç tedavi tekniği açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm planların optik sinir, optik kiazma, beyin sapı, R lens ve L lens D_{ort} sonuçlarının istatistiksel karşılaştırma sonuçları

	VMAT (Ort±Std Sapma)	**cIMRT (Ort±Std Sapma)**	**ncIMRT (Ort±Std Sapma)**	**p değeri**
OPTİK SİNİR, OPTİK KİAZMA, BEYİN SAPI, R LENS VE L LENS D_{ort} (Gy) DEĞERLERİ				
Optik sinir D_{ort}	21,8±2,1	22±1,6	23,4±2	V-C=1 V-N=0,026 C-N=0,014
Optik Kiazma D_{ort}	30,8±1,16	31,6±1,21	31,1±0,6	V-C=0,005 V-N=1 C-N=0,054
Beyin Sapı D_{ort}	30,6±1,03	30,9±0,8	30,9±0,8	V-C=0,369 V-N=0,148 C-N=1
R Lens D_{ort}	4,3±0,4	4,2±0,4	4,1±0,5	V-C=1 V-N=0,596 C-N=0,797
L Lens D_{ort}	4,3±0,3	4,2±0,3	4,1±0,4	V-C=0,399 V-N=0,089 C-N=0,224

Dmin: Minimum Doz, **Dort:** Ortalama Doz, **CN:** Konformalite Değeri, **HI:** Homojenite İndeksi.

QA sonuçları açısından tek fark, VMAT ve cIMRT arasında gözlenmiş olup VMAT tedavi tekniğinde QA sonuçları anlamlı şekilde artmıştır. MU açısından üç tedavi tekniğinde de anlamlı fark gözlenmemiştir. Tedavi süreleri açısından VMAT tekniğinin diğer iki tekniğe göre çok daha kısa sürdüğü gözlenmiş olup VMAT tekniğinin avantajlı olduğu gözlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Tüm planların QA, MU ve Tedavi Süreleri(saniye) istatistiksel karşılaştırma sonuçları

	VMAT (Ort±Std Sapma)	**cIMRT (Ort±Std Sapma)**	**ncIMRT (Ort±Std Sapma)**	**p değeri**
QA, MU, TEDAVİ SÜRELERİ DEĞERLERİ				
QA	98±1,46	96±1,07	97±1,08	V-C=0,030 V-N=0,57 C-N=1
MU	888±177,5	903±172,3	876±234	V-C=1 V-N=1 C-N=1
TEDAVİ SÜRELERİ (sn)	130±10,17	550±97	613±126	V-C=0,00 V-N=0,00 C-N=0,0016

QA: Kalite Güvenliği, **MU:** Monitör Unit.

TARTIŞMA

Radyoterapi planlamasında amaç, tümör çevresindeki komşu organları mümkün olduğunca ışın alanı sınırları dışında tutarak, en az dozu alması sağlanırken, hedef hacmin en yüksek doza ulaşmasını sağlamaktır. Bunun için, teknolojideki gelişmelere paralel olarak radyoterapi yöntemleri de geliştirilerek IMRT ve VMAT gibi yeni teknolojik yöntemler ortaya çıkmıştır. Radyasyon ışın yoğunluğunun ayarlanması ve hedef bölgenin 3 boyutlu görünümüne göre tanınması, IMRT ve VMAT tekniklerinin ortak özelliğidir.

Çalışmamızda tüm beyin ışınlamasında V100, V95, D_{min} ve D_{ort} değerlerine bakılmıştır.V100 için; VMAT ile cIMRTve VMAT ile ncIMRT arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Bunun sonucunda V100 değeri açısından ncIMRT hedef volüm için istenen dozun verilmesinde VMAT tekniğinden daha iyi sonuç vermiştir. V95 değerinde ise VMAT ile cIMRT tekniğinde anlamlı fark gözlenmiştir. cIMRT tekniğinde anlamlı bir fark vermiştir. D_{min} değerinde ise üç teknik arasında da anlamlı fark gözlenmiş olup ncIMRT tekniği diğer tekniklerden anlamlı olarak yüksek doz değeri verdiği görülmektedir. D_{ort} değerinde ise VMAT ile cIMRT ve VMAT ile ncIMRT tekniğinde anlamlı olarak fark gözlenmiş olup, ncIMRT tekniğinde D_{ort} doz değeri daha yüksek bulunmaktadır. Shaffer ve ark (48) çalışmasında PTV'nin ortalama dozları açısından baktığımızda IMRT için hesaplanan değerlerin ortalaması 60.02 Gy, VMAT için 59.93 Gy'dir ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır. PTV'nin ortalama dozları için Fadda ve ark(49) çalışmasına baktığımızda IMRT için ortalama değer 59.4 Gy VMAT için 59.2 Gy'dir ve fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Ancak bu farklılıkların klinik önemi olup olmadığına dair veri yoktur.

Tek beyin metastazına sahip hasta grubunda ise hedef volüm dozlarından yine benzer şekilde V100, D_{min} ve D_{ort} değerlerinde anlamlı değişim gözlenirken V95 değerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. V100 değeri için, VMAT ile cIMRTve VMAT ile ncIMRT tekniğinde anlamlı olarak fark gözlenmiş olup, ncIMRT tekniğinde V100 değeri daha anlamlı bir fark vermiştir. D_{min} değeri için, her üç teknik arasında anlamlı fark gözlenirken ncIMRT tekniği diğer iki tekniğe göre daha yüksek doz değeri verdiği görülmektedir. D_{ort} değeri için ise VMAT ile cIMRTve VMAT ile ncIMRT tekniğinde anlamlı olarak fark gözlenmiş olup, ncIMRT tekniğinde D_{ort} değerinin anlamlı şekilde daha yüksek doz değeri verdiği görülmektedir. Yani tek metastaz bölgesi için VMAT tekniği diğer iki tekniğe göre hedef volüm/doz parametrelerinde bir avantaj getirmemektedir.

İki ve ikiden fazla beyin metastazına sahip hasta grubunda ise hedef volüm dozlarından D_{min} ve D_{ort} değerlerinde anlamlı değişim gözlenirken, V100 ve V95 değerleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. D_{min} değeri için, VMAT ile ncIMRT ve cIMRT ile ncIMRTarasında anlamlı fark gözlenmiş olup ncIMRT daha yüksek doz değeri verdiği gözlenmiştir. D_{ort} VMAT ile ncIMRTve cIMRT ile ncIMRT arasında anlamlı fark gözlenmiş olup ncIMRT tedavi tekniğinde daha yüksek doz değeri verdiği görülmektedir. Yani hedef volüm birden fazla ise doz/volüm parametreleri açısından VMAT'ın avantaji gözlenmemiştir.

Konformalite değeri tanımlanan doz volümünün hedef volüm ile uygunluğunun ölçüsüdür. Buna göre VMAT, cIMRT ve ncIMRT tekniğinde PTV_{WBRT}, tek metastaza sahip hastalar ,iki ve ikiden fazla metastaza sahip hastalar için konformalite değerlerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir. Konformalite değeri Fadda'nın çalışmasında(49) IMRT tekniği için 0.78, VMAT tekniği için ise 0.79 olarak bulunmuştur ve bizim çalişmamızla benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Homojenite değeri hedef volüm içerisinde ne kadar homojen doz dağılımı olduğunun göstergesidir. Tek metastaz, iki ve ikiden fazla metastaza sahip hastalarda her üç teknikte de homojenite değerlerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Tüm beynin hedef olduğu durumda, homojenite değerinin VMAT ile cIMRT ve VMAT ile ncIMRT arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Buna göre ncIMRT tekniğinde homojenite'nin hedef volüm içerisinde daha homojen doz dağılımı olduğunu göstermiştir. Ancak cIMRT ve ncIMRT arasında anlamlı fark yoktur. Panet ve ark. (50) çalışmasında ise homojenite değerleri tüm teknikler de benzer sonuçlar vermiştir.

Çalışmamızda kritik organlar incelendiğinde optik kiazma Dort değerinde ise VMAT ile cIMRT arasında fark gözlenmiş olup VMAT tekniğinde daha az doz aldığı ve korunduğu gözlenmiştir. Panet ve ark.(50) ise yaptığı çalışmada çalışmamızdan farklı şekilde optik

kiazma Dort değerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Shaffer ve ark.(48) çalışmalarında bizim çalışmamızdan farklı olarak optik kaizmanın aldığı ortalama dozlar IMRT tekniğinde 40.8 Gy, VMAT tekniğinde ise 39 Gy olarak belirleyip, farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır (p=0.32). Optik sinir Dort açısından VMAT ve ncIMRT ile cIMRT ve ncIMRT açısından fark gözlenmiş olup VMAT tekniğiyle daha az doz aldığı ve daha iyi korunduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Brandon R. Mancini ve ark.(51) yaptığı çalışmada optik sinir dozları benzer bulunmuş olup anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda beyin sapı, sağ ve sol lens açısından üç tedavi tekniğinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Beyin sapının ortalama dozları açısından baktığımızda, Panet ve ark.(50) çalışmasında IMRT için ortalama değer 30.14 Gy bulunmuşken VMAT tekniğinde bu değerin 28.77 olduğu görülmüş olup çalışmamızla benzer şekilde beyin sapı Dort değerleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Shaffer ve ark.(48) yaptığı çalışmada da IMRT tekniğinde beyin sapının ortalama değer 30.6 Gy iken VMAT tekniğinde 29.4 Gy olup, VMAT tekniğinde beyin sapının ortalama doz değeri daha düşük hesaplanmasına rağmen farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu bulunmuştur. Bizim çalişmamızla benzer şekilde Brandon R. Mancini ve ark.(51) yaptığı çalışmada da lens dozları benzer bulunmuş olup anlamlı fark yoktur.

Tüm hastalarımızda planlanan VMAT, cIMRT ve ncIMRT tedavi tekniklerinin her biri için ayrı ayrı yapılan plan kontrollerinde (Quiality Assurance) elde edilen sonuçlarda ±%3 ve 3mm gama kriterlerine göre en iyi sonucu anlamlı bir şekilde VMAT doz dağılımları vermiştir. cIMRT ve ncIMRT tedavi planları için elde edilen sonuçlar da kabul kriterleri içinde olmasına karşın VMAT ile elde edilen sonuçlar anlamlı şekilde daha yüksektir. Çalışmamızda tüm planların kalite kontrolleri plana ait gantri açılarında yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. VMAT tedavi planlarında elde edilen doz dağılımlarında segmentler arası doz geçişleri IMRT ‘ye göre daha yumuşak olmakta ve bu da kalite kontrol sonuçlarına yansımaktadır. Örneğin Sanghangthum ve ark.(52) VMAT ile IMRT tedavi planları arasında yaptıkları kalite kontrol değerlendirmesinde benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Tedavi süreleri açısından, her üç teknik arasında da anlamlı fark gözlenmiş olup, VMAT tekniğinin diğer iki teknikten daha kısa sürdüğü gözlenmiştir. VMAT tekniği düşük tedavi sürelerinde bile homojen doz dağılımı sağlamaktadır. Bu özelliği hasta konforu, klinik yoğunluğu hafifletmesi, organ hareketinin daha az olması ve ikincil kanser risklerini azaltması bakımından önemli avantaj sunmaktadır. IMRT ile kıyaslanarak kliniklerde hangisinin tercih edilmesi gerektiğine karar vermek için birçok çalışma yapılmaktadır. Uygulamalardaki farklılıklar sonuçları oldukça etkilemektedir. Bazı çalışmalardaki karşılaştırmalarda pek fazla

farklılık bulunmazken, bunun aksine bazı çalışmalar VMAT'ın tartışmasız çok daha iyi bir teknik olduğunu vurgulamaktadır.(53) Cozzi ve arkadaşlarının (53) çalışmasında tedavi süreleri karşılaştırmasında VMAT tekniğinin daha avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır. Doz hızının ortalama 400 MU/dakika olduğu çalışmada VMAT için ortalama 140 saniye tedavi süresi elde edilirken, doz hızının 200 ile 500 MU/dakika arasında olduğu IMRT tekniğinde yaklaşık 15 dakika olarak belirlemişlerdir. Panet ve ark. (50) ise yaptığı çalışmada çalışmamızla benzer şekilde tedavi süresi için cIMRT, ncIMRT, VMAT ve ncVMAT teknikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmiş olup, tedavi süresinin VMAT tekniğinde anlamlı olarak daha kısa sürdüğünü bulmuşlardır.

Sonuç olarak, beyin metastazı hastalarında VMAT tekniği diğer iki yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğine nazaran hedef volümde bir avantaj sunmazken, normal doku dozları ve tedavi süresi açısından daha avantajlı gözükmektedir. Bu farklılıkların kliniğe yansıması gelecekteki çalışmaların konusu olmaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda akciğer kanseri beyin metastazına sahip hastalarda VMAT tedavi planları ile coplanar ve non-coplanar IMRT tedavi planlarının hedef volüm ve riskli organ dozları, tedavi süreleri ve konformalite değeri ile homojenite indeks değerleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma da tümör kitlesi ve normal dokuların aldıkları dozlar karşılaştırılarak iki teknik arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Sonuçlar değerlendirildiğinde:

1. PTV_{WBRT} için ,V100,V95, D_{min} ve D_{ort} değerleri için non-coplanar IMRT tekniğinin VMAT tekniğine göre daha avantajlı olduğu gözlenmektedir.
2. Tek metastaza sahip hastalar da, VMAT tekniğinin V100, D_{min} ve D_{ort} açısından coplanar ve non- coplanar IMRT tekniğine göre dezavantajlı olduğu gözlenmektedir.
3. Metastaz sayısı iki ve ikiden fazla olan hastalarda, V95 ve V100 değerleri için VMAT tekniğinin dezavantajı olmadığı, ancak D_{min} ve D_{ort} açısından non-coplanar IMRT tekniğinin VMAT 'a göre daha iyi sonuçlar verdiğini görmekteyiz.
4. PTV_{WBRT} için, konformalite değeri açısından 3 teknik arasında fark gözlenmezken, homojenite indeks açısından VMAT tedavi tekniğinin avantaji gözlenmemektedir.
5. Tek metastaz, iki ve ikiden fazla metastaza sahip hastalarda PTV için konformalite değeri ve homojenite indeks açısından üç teknik arasında fark gözlenmemiştir.
6. Normal doku dozları açısından, optik sinir ve optik kiazmanın VMAT tekniği ile coplanar ve non-coplanar IMRT tekniğine nazaran daha az doz aldığı ve daha iyi

korunduğu gözlenmektedir. Beyin sapı, sag ve sol lens açısından üç tedavi tekniği açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

7. QA sonuçları açısından tek fark, VMAT ve coplanar IMRT arasında gözlenmiş olup VMAT tedavi tekniğinde QA sonuçları anlamlı şekilde artmıştır.
8. MU açısından üç tedavi tekniğinde de anlamlı fark gözlenmemiştir. Tedavi süreleri açından VMAT tekniğinin diğer iki tekniğe göre çok daha kısa sürdüğü gözlenmiş olup VMAT tekniğinin avantajlı olduğu gözlenmiştir.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, akciğer kanseri beyin metastazlı hastalarda üç farklı tedavi yönteminin (Volümetrik ark tedavisi-VMAT, eş düzlemli ve eş düzlemli olmayan yoğunluk ayarlı radyoterapi-IMRT) doz / volüm parametrelerini karşılaştırmaktır.

Daha önce VMAT ile tedavi edilen beyin metastazı olan 15 hastada çalışma yapıldı. Her hasta için iki yeni plan oluşturuldu: 1) Coplanar IMRT (cIMRT), 2) Non-coplanar IMRT (ncIMRT). Her üç teknik için planlanan hedef volümün benzer şekilde doz alması ve normal dokuların (lensler, optik sinir, optik kiazma ve beyin sapı) minimum doz da kalması için planlar optimize edilmiştir.

Her plan için doz / volüm parametreleri, doz hacmi histogramlarından yararlanılarak elde edildi ve karşılaştırıldı. Karşılaştırılacak doz / volüm parametreleri, hedef volümler için V100 / 95, D_{min} / D_{ort}, konformalite ve homojenlik indeksi değerleri, kritik organlar için Dort 'dır.

Tek beyin metastazı olan hastalarda, ncIMRT ve cIMRT'nin V100, D_{min} ve D_{ort} değerleri anlamlı ölçüde daha yüksek idi. İki veya daha fazla beyin metastazı olan hastalarda, V100 ve V95 için gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. D_{min} ve D_{ort} için, ncIMRT'nin doz değerleri önemli ölçüde daha iyi idi.

Kritik organlar için VMAT, optik sinir ve optik kiazma dozlarını önemli ölçüde azaltmıştır. Gruplar arasında beyin sapı ve lens dozları için herhangi bir fark gözlenmedi. Tedavi zamanı VMAT'ta anlamlı derecede daha kısaydı (VMAT, cIMRT ve ncIMRT için sırasıyla 130,550, 613 saniye). Gruplar arasında monitör üniteler için anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak, beyin metastazı hastalarında VMAT tekniği, diğer iki IMRT tekniğine kıyasla hedef hacim ışınlamasında hiçbir avantaj sunmamakla birlikte, normal doku koruma açısından daha avantajlı görünmektedir. VMAT'ın daha kısa tedavi süresinin klinik faydası ileride incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: VMAT, IMRT, beyin metastazı, akciğer kanseri, doz volüm değerleri

DOSIMETRIC COMPARISON OF VOLUMETRIC-MODULATED ARC THERAPY AND COPLANAR/NON COPLANAR INTENSITY-MODULATED THERAPY TECHNIQUES IN PATIENTS WITH BRAIN METASTATES OF LUNG CANCER

SUMMARY

The aim of this study is to compare dose/volume parameters of three different treatment techniques (Volumetric modulated arc therapy-VMAT, coplanar and non-coplanar intensity modulated radiation therapy-IMRT) in patients with brain metastases of lung cancer.

Fifteen patients with brain metastases previously treated with VMAT were studied. Two new plans were created for each patient: 1) Coplanar IMRT (cIMRT), 2) Noncoplanar IMRT (ncIMRT). All plans were optimized to achieve equivalent planning target volume coverage while minimizing the dose to the lenses, optic nerve and optic chiasm, and brain stem. Dose/volume parameters of each plans were obtained by using dose-volume histograms and compared. The dose/volume parameters to be compared are V100/95, Dmin/mean, conformity and homogeneity index values for target volumes, Dmean for critical organs.

In the patients with single brain metastasis, ncIMRT and cIMRT had significantly better V100, Dmin and Dmean values. In patients with two or more brain metastases, there was no significant differencies between groups for V100 and V95. For Dmin and Dmean, ncIMRT had significantly better dose values.

For critical organs, VMAT resulted in significantly lower optic nerve and optic chiasm doses. No differencies for doses of brain stem and lenses were observed between the groups.

Treatment delivery time was significantly shorter in VMAT (130 vs 550 vs 613 seconds for VMAT, cIMRT, and ncIMRT, respectively). No significant difference for monitor units was observed between the groups.

In conclusion, the VMAT technique in brain metastasis appears to be more advantageous in terms of normal tissue protection, while offering no advantage in target volume irradiation compared to other two IMRT techniques. The clinical benefit of shorter treatment delivery time of VMAT needs to be studied in the future.

Key words: Volumetric-modulated arc therapy, Intensity-modulated radiation therapy, brain metastasis, lung cancer, dose/volume parameters

KAYNAKLAR

1. Lin HS, Chang YJ. Lung Cancer. In:Lu JJ, Brady LW(Eds.). Decision Making in Radiation Oncology. 1st ed. Berlin:Springer-Verlag Co; 2011, p. 261-307.

2. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006;7(2):1-37.

3. Khuntia D, Brown P, Li J, Metha MP. Whole-brain radiotheraphy in the management of brain metastatisis. J Clin Oncology 2006;24(8):1295-304.

4. Tsao MN, Khuntia D, Mehta MP. Brain metastases: what's new with an old problem? Curr Opin Supp Palliat Care 2012;6(1):85-90.

5. Akkoçlu A, Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi, 1. Ulusal Akciğer Kanseri Kongre Özet Kitabı, s.1, Kapadokya, 2013.

6. Jabbai S, Hansen EK, Haas-Kogan DA Non Small Cell Lung Cancer. In:Hansen EK, Roach III M, (Eds.). Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2nd ed.New York: Springer Science+Business Media Co, 2010. p. 211-30.

7. Dünya ve Türkiye'de kanser, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2013 http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-15486/dunya-ve-turkiyede-kanser.html.

8. Mountain CF, Dressler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging Chest 1997;111(1):1718–23.

9. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1980; 6: 1-9) (4 Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases: histology, multiplcity, surgery, and survival. Cancer1996;78:1781-8.

10. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors:ACCP evidence-based clinicalpracticeguidelines.Chest.2006;129:147-53.

11. Turalba CI, EI-Mahdi AM, Peeples WJ. Palliative irradiation of brain metastases. Acta Radiologica Oncol 1980;19:335-341.

12. De Angelis LM, Management of brain metastases. Cancer: lnvest 1994;12:156-65

13. Magillan DJ Jr, Duvernoy C, Malik G, Lewis JW, Knighton R, Ausman JI. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: Twentyfive years' experience. Ann. Thorac. Surg 1986;42:360-4.

14. Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, Vallieres E, Rusch V, Crowley JJ, Livingston RB, Gandara DR. Time From Treatment to Subsequent Diagnosis of Brain Metastases in Stage III Non-small cell Lung Cancer: A Retrospective Review by the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 2005;23:2955-61.

15. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-Ray Therapy of Cerebral Metastases. Cancer 1954;7:682-8.

16. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. Radiology 2007;242:882.

17. Loeffler JS. Metastatic brain cancer. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology, Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds), JB Lippincott, Philadelphia 1997. p. 2523.

18. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. Neurosurgery 1998;42:1044.

19. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. Cancer 1982;50:752

20. Suwinski R, Lee SP, Withers HR. Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:797

21. Hazırlayan: Türk Nöroşirürji Derneği Nöroonkoloji Eğitim ve Araştırma Grubu (TURNOG) http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/klinikdosyalari/beyincerrahi/hastalaricin/metastatikbeyintumorleri.pdf erişim tarıhı:30.01.17

22. Rahmathulla G, Toms SA, Weil RJ. The molecular biology of brain metastasis. J Oncol 2012; doi:10.1155/2012/723541.

23. Gupta, T. Stereotactic radiosurgery for brain oligometastases: good for some, better for all?. Ann Oncol 2005;16(11):1749-54.

24. Weber DC, Caparrotti F, Laouiti M, Malek K. Simultaneous in-field boost for patients with 1 to 4 brain metastasis/es treated with volumetric modulated arc therapy: a prospective study on quality-of-life. Radiation Oncol 2011;6(1):21-9.

25. Ellis TL, Neal MT, Chan MD. The Mrole of surgery, radiosurgery and whole brain radiation therapy in the management of patients with metastatic brain tumors. Int J Surg Oncol. 2012; 2012: 952345.

26. Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. Curr Opin Neurol 2005;18(6):654-61.

27. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE. et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004;363(9422):1665-72.

28. Casanova N, Mazouni Z, Bieri S, Combescure C, Pica A, Weber DC. Whole brain radiotherapy with a conformational external beam radiation boost for lung cancer patients with 1-3brain metastasis: a multi institutional study. Radiation Oncol 2010;5:13.

29. Bruzzaniti V, Abate A, Pedrini M, Benassi M, Strigari L. IsoBED: a tool for automatic calculation of biologically equivalent fractionation schedules in radiotherapy using IMRT with a simultaneous integrated boost (SIB) technique. J Exper Clin Cancer Res 2011;30(1):1.

30. Khan, FM. The Physics of Radiation Therapy. 2010.

31. Meyer JL. IMRT-IGRT-SBRT Advanes in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy. Karger 2007.

32. The International Commission on Radiation Units and Measurements ICRU 83 Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT).

33. Acun H, Kemikler G, Çakır A. Statik IMRT (step and shoot) yöntemine göre oluşturulan IMRT planlarının dozimetrik doğrulanmasına segment sayısının etkisi. Türk Onkoloji Dergisi 2011;26(1):18-25.

34. Webb S. Intensity modulated radiation therapy. 1st ed. Bristol, Institute of Physics Publishing 2001; p. 270-8

35. Khan F. M. The physics of radiation therapy. 4th ed. Lippincott Williams & Wilking, 2010; p. 430-3.

36. Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys1997;78:667-72.

37. İster HÇ. Malign Gliomların Radyoterapisinde Volumetrik Ayarlı Ark Terapinin ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapinin Dozimetrik Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İzmir 2013.

38. Bedford JL, Warrington AP. Commissioning of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). Int J Radiation Oncology Biol Phys 2009;73(2):537-45.

39. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. Med Phys 1998;25:656-61.

40. Evans MD. Radiation Oncology Physics: Handbook for Teachers and Students. 2005. s. 387-8.

41. Parker W, Patrocinio H. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. 2005; p. 256-60.

42. Kataria T, Sharma K. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. J Med Phys 2012;37(4):207-13.

43. Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity Index: A Review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:333-42.

44. J. L. Bedford, M. D. Thomas, and G. Smyth, "Beam modeling and VMAT performance with the Agility 160-leaf multileaf collimator," J. Appl. Clin. Med. Phys. 2013;14:172-85.

45. Thompson CM, Weston SJ, Cosgrove VC and Thwaites DI. A dosimetric characterization of a novel linear accelerator collimator. Medical Physics Med Phys 2014;41(3):031713.

46. Elekta CMS Software Monaco Traning Guide 5.0 ,2015

47. IBA, OmniPro I'mRT System Version 1.7b, User's Guide, 2010

48. Shaffer R, Nichol AM, Vollans E, Mong Nakano S, Oiseenko VM, Schmuland. A compersion of volumetric modulated arc therapy and conbetional ıntensity modualted radiotherapy for frontal and temporal high grade gliomas Int J Radiation Oncol Biol Phys 2010;76(4):1177–84.

49. Fadda G, Massazza S, Durzu G. Meleddu M. Possanzini P. VMAT in high-grade glioma radiation therapy. Strahlenther Onkol 2013;189(36):367-71.

50. Valerie PR, Will SZ, Bill B, Alan N, Pauline T. Truong WB et al. Coplanar versus noncoplanar intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) treatment planning for fronto-temporal high-grade glioma. J App Clin Med Phys 2012;13(4):44-53.

51. Brandon RM, Ben JW, Leonard HK, Simona FS, Di YD, I Inga SG. Intensity-modulated radiation therapy or volumetric-modulated arctherapy to reducealopecia, xerostomia, andotitis after whole brain radiation therapy for brain metastases: a planning analysis. J Radiation Oncol 2013;2(2):177–83.

52. Taweap S, Sivalee S, Somyot S, Todd. Statistical process control analysis for patient-specific IMRT and VMAT QA. J Radiat Res 2013;54(3):546–52.

53. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, Mahantshetty U, Engineer R, Deshpande DD et al. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. Radiother Oncol 2008;89(2):180-91.

RESİMLEMELER LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1: Mediastinal lenf nodu bölgeleri 6
Şekil 2: Genel bir IMRT işlemi şeması 11
Şekil 3: VMAT tedavi tekniği 13
Şekil 4: ΔDM ve DTA testleri doz dağılımı değerlendirme kriterlerinin geometrik Gösterimi 13
Şekil 5: Diferansiyel DVH örneği 16
Şekil 6: Kümülatif DVH örneği 16
Şekil 7: Farklı uygunluk sayısı tanımlamalarının karşılaştırması. 17
Şekil 8: Phılıps marka BT - simülatör cihazı 19
Şekil 9: Elekta Infinity Platform linak MLC yapısı şematik gösterimi 20
Şekil 10: Elekta Infinity-Lineer Hızlandırıcı Cihazı 21
Şekil 11: Hedef volüm içindeki soğuk doz noktalarında sistemin çalışması için gerekli fonksiyon değerlerinin gösterimi (Target EUD) 22
Şekil 12: Serial değer fonksiyonunun DVH üzerinde etkisi 23
Şekil 13: Paralel değer fonksiyonun DVH üzerinde etkisi..... 23
Şekil 14: 72 Gy doz değeri için Target Penalty kısıtlama (penalty) sayısının gösterimi 24
Şekil 15: Quadratic Overdose değer fonksiyonun istenilen doza göre çalışmasının şematik gösterimi 24
Şekil 16: Quadratic Underdose değer fonksiyonun istenilen doza göre çalışmasının şematik gösterimi 25

Şekil 17: Maximum Dose değer fonksiyonun istenilen doza göre çalışmasının şematik gösterimi 25
Şekil 18: Overdose DVH değer fonksiyonun DVH'e etkisi 26
Şekil 19: Underdose DVH değer fonksiyonun DVH'e etkisi 26
Şekil 20: I'mRT MatriXX 2D-Array 28
Şekil 21: BT- sim set-up pozisyonu 29
Şekil 22: VMAT tedavi tekniğinde 36 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları 31
Şekil 23: VMAT tedavi tekniğinde 40 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları 32
Şekil 24: Coplanar IMRT tedavi tekniğinde 36 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları 33
Şekil 25: Coplanar IMRT tedavi tekniğinde 40 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları 34
Şekil 26: Non-coplanar tedavi tekniğinde 36 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları 35
Şekil 27: Non-coplanar tedavi tekniğinde 40 Gy alan hastanın PTV_{WBRT} (a) ve PTV_{SIB} (b) volümlerinin %95'lik izodoz dağılımları 36
Şekil 28: Kalite kontrol için set -up 37

TABLOLAR

Tablo 1: TNM Evresi .....
Tablo 2: PTV_{WBRT}= 30 Gy/ 10 fraksiyon, PTV_{SIB} = 40Gy/10 fraksiyon olan hastalar için doz sınırlamaları 30
Tablo 3: PTV_{WBRT}= 30 Gy/ 10 fraksiyon, PTV_{SIB} = 36Gy/10 fraksiyon olan hastalar için doz sınırlamaları 30
Tablo 4: PTV_{WBRT} için V100,V95, D_{min} ve D_{ort} değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları. 39
Tablo 5: Tek metastaza sahip hastalar için V100,V95, D_{min} ve D_{ort} değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları. 40
Tablo 6: İki ve ikiden fazla metastaza sahip hastalar için V100,V95, D_{min} ve D_{ort} değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları 41

Tablo 7: PTV_{WBRT}, tek metastaz, iki ve ikiden fazla metastaza sahip hastalar için için CN ve HI değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları 42
Tablo 8: Tüm planların optik sinir, optik kiazma, beyin sapı, R lens ve L lens D_{ort} sonuçlarının istatistiksel karşılaştırma sonuçları 43
Tablo 9: Tüm planların QA, MU ve Tedavi Süreleri(saniye) istatistiksel karşılaştırma sonuçları 44

ÖZGEÇMİŞ

1990 tarihinde Tekirdağ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Tekirdağ'da tamamladıktan sonra 2008 yılında Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü'nü kazandım. Lisans eğitimimi 2012 yılında tamamladım. 2010-2012 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi'inde pedagojik formasyon belgemi aldım. 2012-2014 tarihleri arasında özel öğretim kurumunda Fizik Öğretmeni olarak çalıştım. 2015 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Fiziği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Program'ında eğitimine başladım. Tez aşamasındayken Trakya Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde yer alan bilgisayarlı tomografi cihazında çalışmaya başladım ve halen çalışmaktayım.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2016/260	
	PROTOKOL ADI	Akciğer Kanseri Beyin metastazlı Hastalarda VMAT ile Coplanar ve Non-Coplanar IMRT Tedavi Planlamalarının Dozimetrik Karşılaştırması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Zafer KOÇAK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 19/09**	**Tarih:23.11.2016**	
	Fakültemiz Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zafer KOÇAK'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksel Lisans Öğrencisi Merve KARTAL'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Öğretim. Gör. Uzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	Mazeretli

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.