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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mert SAYNAK

ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ-DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN STEREOTAKTİK ABLATİF TEDAVİSİNDE TEK VE ÇOKLU ARK TEDAVİ PLANLARININ DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Seda CEYLAN

Referans no: 10302958

EDİRNE-2021

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mert SAYNAK

ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ-DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN STEREOTAKTİK ABLATİF TEDAVİSİNDE TEK VE ÇOKLU ARK TEDAVİ PLANLARININ DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Seda CEYLAN

Destekleyen kurum:

Tez no:

EDİRNE-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşan, kıymetli zamanını ayırıp sabırla bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Mert SAYNAK başta olmak üzere Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. H. Murat Çaloğlu'na, Prof. Dr. M. Cem UZAL, Prof. Dr. Zafer Koçak, Prof. Dr. Vuslat Yürüt Çaloğlu, Doç. Dr. Ruşen Coşar ve eğitimim süresi boyunca yetişmemde katkılarını esirgemeyen çalışmalarımda bilgi ve deneyimlerini bana aktaran başta Öğr. Gör. Dr. Şule Parlar'a, uzman fizikçi arkadaşlarıma 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** **4**
- **AKCİĞER KANSERİNDE STEREOTAKTİK ABLATİF RADYOTERAPİNİN RADYOBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ** **5**
- **AKCİĞER ANATOMİSİ** **8**
- **AKCİĞER KANSERİNDE BELİRTİ VE BULGULAR** **9**
- **AKCİĞER KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ** **9**
- **AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME** **11**
- **KÜÇÜK HÜCRELİ-DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME** **12**
- **KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ** **14**
- **RADYOTERAPİDE HEDEF HACİMLER** **17**
- **RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ** **21**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **25**

BULGULAR **43**

TARTIŞMA **50**

SONUÇLAR **57**

ÖZET **59**

SUMMARY **61**

KAYNAKLAR **64**

ŞEKİLLER LİSTESİ **74**

ÖZGEÇMİŞ **76**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

3BKRT **:** Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

BT **:** Bilgisayarlı Tomografi

BT-Sim **:** BT-Simülatör

CTV **:** Clinical Target Volume/Klinik Hedef Hacim

D_{maks} **:** Maksimum Doz

D_{min} **:** Minimum Doz

D_{ort} **:** Ortalama Doz

DVH **:** Doz-Volüm Histogramı

D_2 **:** Hedef Hacmin %2'sinin Aldığı Doz

D_5 **:** Hedef Hacmin %5'inin Aldığı Doz

D_{95} **:** Hedef Hacmin %95'inin Aldığı Doz

D_{98} **:** Hedef Hacmin %98'inin Aldığı Doz

D_{100} **:** Hedef Hacmin %100'ünün Aldığı Doz

GTV **:** Gross Tumor Volume/Tanımlanabilir Tümör Hacmi

Gp1 **:** Tek ışın alanında tek ark

Gp2 **:** Tek ışın alanında iki ark

Gp3 **:** İki ışın alanında iki ark

Gp4 **:** Masa açılı iki ışın alanında iki ark

Hİ **:** Heterojenite İndeksi

ICRU **:** International Commission on Radiation Units and Measurement

IGRT **:** Image Guided RT/Görüntü Kılavuzluğunda RT

IMRT/YART: Intensity Modulated Radiation Therapy/Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

KHAK **:** Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK **:** Küçük hücreli-dışı akciğer kanseri

KT **:** Kemoterapi

LİNAK **:** Lineer Akseleratör

MLC **:** Multi Leaf Collimator/Çok Yapraklı Kolimatör

MU **:** Monitör Ünitesi

PTV **:** Planning Target Volume/Planlanan Hedef Hacim

PTV-IG **:** Planning target volume-image guided.

RAO **:** Risk Altındaki Organ

RT **:** Radyoterapi

SRS **:** Stereotactic Radiosurgery/Stereotaktik Radyocerrahi

SBRT/SABR **:** Stereotaktik Beden Radyoterapisi/Stereotaktik Ablatif Radyoterapi

TPS **:** Tedavi Planlama Sistemi

VMAT **:** Volumetric Modulated Arc Therapy/Volümetrik Ayarlı Ark Tedavisi

V_5 **:** Tanımlanan dozun %5'ini alan PTV volümü

V_{10} **:** Tanımlanan dozun %10'unu alan PTV volümü

V_{20} **:** Tanımlanan dozun %20'sini alan PTV volümü

V_{100} **:** Tanımlanan dozun %100'ünü alan PTV volümü

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünya çapında ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Akciğer kanseri en çok tanı konulan kanser türlerinin arasında ilk sıralarda gelmektedir. Akciğer kanserinin küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli-dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana alt tipi vardır ve KHDAK, vakaların yaklaşık %85' ini oluşturan en yaygın akciğer kanseri türüdür (2). Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom KHDAK'inin en sık görülen üç alt tipidir (2).

Medikal olarak inoperabl erken evre KHDAK'inin güncel tedavisi stereotaktik ablatif radyoterapidir (SABR) (3). SABR; toraks, batın, pelvis, spinal ve paraspinal bölgelerde lokal ve oligometastatik kanserlerde yüksek tümör kontrolü sağlayan etkili bir radyoterapi (RT) tekniğidir. SABR'yi konvansiyonel RT tekniklerinden ayıran en önemli özellik yüksek tedavi dozlarının az sayıda fraksiyonasyon ile (1-8 fraksiyon) tümör bölgesine odaklanarak verilmesidir. Böylece sınırlı bir hacimde nispeten yüksek biyolojik etkin doz (BED) oluşturulmakta ve bu da yüksek lokal kontrol oranları sağlanmasına olanak sağlamaktadır (4). SABR'de yüksek dozların hedefi kapsarken, risk altındaki organların toksisitesini en aza indirebilmek için, hedefin hemen dışında hızlı bir şekilde doz düşüşünün gerçekleşmesi gerekmektedir (4). Bu nedenle SABR tedavilerine gelişmiş görüntüleme yöntemleriyle birlikte hasta sabitleme, hasta simülasyonu ve tedavi planlama sürecinin entegre olması gerekmektedir (4).

Klinik olarak SABR ile tedavi edilen primer ve metastatik hastalıkta cerrahiye göre yan etki ihtimalinin daha az olduğu görülmüştür (4, 5). Ayrıca erken evre KHDAK tanılı hastalarda, çalışmalar SABR'nin cerrahiye kıyasla eşdeğer ya da daha iyi lokal kontrol ve

sağkalım sonuçları sağladığını göstermektedir (6-8). Bu konuda daha çok veri birikimine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, erken evre KHDAK'i tanılı 20 hasta seçilip, seçilen hastalarda SABR tekniği uygulamasının retrospektif olarak, her hasta için aynı hedef hacim ve risk altındaki organların konturları kullanılarak kolimatör açıları 0° olan, coplanar tek ışın tek ark, tek ışın iki ark, iki ışın iki ark ve aynı zamanda masa açısı 15° ve 345° olacak şekilde non-coplanar iki ışın iki ark planlamaları yapıldı. Yapılan her planda akciğer, kalp, proksimal bronşiyal ağaç, ösofagus, medulla spinalis, göğüs duvarı ve büyük damarların dozlarının ve bu sırada ortaya çıkan monitor unit değerleri ile heterojenite indeksi, konformite indeksi ve gradient indeks değerleri hesaplanıp karşılaştırmaları yapıldı. Böylece erken evre KHDAK'ine yönelik SABR tekniği kullanılarak yapılan planlamalarda birden çok ark uygulamalarının olumlu ve olumsuz yönleri ortaya konularak, klinik uygulamalar için uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri, günümüzde insanlığı önemli derecede etkileyen en sık görülen malign hastalıklardan biridir (6). 2018 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer (IARC)) dünya çapında iki milyondan fazla yeni akciğer kanseri vakasına (tüm kanserlerin %11,6'sı) tanı konduğunu bildirmiştir (6). Akciğer kanseri dünyada erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci, kadınlarda meme ve kolerektal kanserlerden sonra üçüncü sıklıkta görülmesine rağmen kanserden ölümlerin başta gelen sebebidir. Şekil 1 ve 2'de ülkemizdeki 2016 yılına ait cinsiyete göre kanser ve kanserden ölüm sıklıkları görülmektedir. (6-8). Akciğer kanseri en ölümcül kanser türüdür ve dünyada yılda yaklaşık 1,8 milyon ölümden (toplam küresel kanserlerin %18,4'ü) sorumludur (6). Epidemiyolojik çalışmalar sigara kullanımının akciğer kanseri gelişiminde ana risk faktörü olduğunu göstermiştir. Akciğer kanseri gelişiminin % 80-90 oranında sigara kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). Erken tanı ile hastaların iyileşme şansı nispeten artmaktadır.

ERKEK			KADIN	
Hastalık	**Oran**		**Oran**	**Hastalık**
Akciğer	24,7		5,3	Akciğer
Larinks	3,1		24,5	Meme
Prostat	14,7		6,1	Uterus
Kolerektal	8,0		8,1	Kolerektal
Mesane	10,9		3,9	Over
Mide	6,9		6,7	Mide
Lösemi	2,8		11,4	Tiroid
Non-Hodgin Lenfoma	3,4		3,4	Non-Hodgin Lenfoma
Böbrek	2,7		3,9	Beyin ve Sinir Sistemi
Diğer	22,6		26,7	Diğer

Şekil 1. Türkiye'de her iki cinsiyet için tahmini kanser insidansı ve beş yıllık prevelansı (%)

ERKEK			KADIN	
Hastalık	**Oran**		**Oran**	**Hastalık**
Akciğer	32,3		8,9	Akciğer
Böbrek	2,7		15,7	Meme
Prostat	12,3		4,8	Over
Kolorektal	7,0		9,2	Kolorekral
Mesane	7,0		4,4	Beyin ve sinir sistemi
Mide	8,7		10,8	Mide
Pankreas	3,3		3,4	Pankreas
Non-Hodgin Lenfoma	3,0		3,9	Non-Hodgin Lenfoma
Lösemi	3,3		4,0	Lösemi
Diğer	20,4		34,8	Diğer

Şekil 2. Türkiye'de her iki cinsiyet için tahmini ölüm oranları ve beş yıllık prevelansı (%)

ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Akciğer kanseri yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir kanser çeşididir. Gelişiminde genetik ve çevresel faktörler önemli kabul edilmektedir. Kişinin genetiği, yaşı, yaşam tarzı ile tüberküloz gelişimi, radon, asbest, radyasyon ya da mesleki olarak toksik maddelere (polisiklik aromatik hidrokarbonlar, arsenik, berilyum bileşikleri ve krom bileşikleri vb.) maruziyet gibi çevresel faktörler akciğer kanseri gelişiminde önemli rol oynamaktadır (10-15).

Çalışmalar sigara kullanımının akciğer kanseri gelişimi için en güçlü risk faktörü olduğunu göstermiştir. Diğer yandan akciğer kanseri tanısı almış hastalarının %25'inin sigara kullanmamış hastalar olduğu görülmüştür. Akciğer kanseri gelişiminde genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin de rolü olduğu öne sürülmüştür (16).

AKCİĞER KANSERİNDE STEREOTAKTİK ABLATİF RADYOTERAPİNİN RADYOBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Konformal RT tekniklerinde hedef hacim belirli bir doz ile ışınlanırken, hedef hacim etrafındaki sağlıklı dokuların korunması amaçlanır. Konformal RT, bunu hedef hacim içerisinde nispeten homojen bir doz dağılımı oluşturarak yapar. SABR uygulamalarında hedef hacim içerisinde doz heterojenitesi istenen bir durumdur. GTV içerisinde %120-150 doz artışına izin verilir. Gelişmiş görüntüleme teknolojileri, dozimetrik belirsizlikleri azaltarak, daha büyük dozların daha küçük marjlar ile uygulanmasını ve böylece tümör kontrol şansının artmasını sağlar.

Standart RT teknikleri ile SABR arasındaki başlıca farklar fraksiyon dozu ve tedavi edilen hedef hacim büyüklüğüdür. SABR'de hedef hacim, konvansiyonel hatta YART gibi kompleks RT teknikleriyle tedavi edilen hedef hacimlerinden daha küçük olup, fraksiyon sayısı daha az (1-8) ve fraksiyon dozu da daha yüksektir (≥5 Gy). Konvansiyonel RT tekniklerinde ise tedaviler fraksiyon başına daha küçük dozlarda (1.5-4 Gy) uygulanmaktadır. Fraksiyone konvansiyonel RT, daha iyi bir komplikasyon profili ile nispeten büyük hedeflerin tedavisinde etkili olmakta, fakat bazı tümörleri kontrol edebilmek için özellikle gerekli olabilecek tedavi dozlarına çıkmak (toksisite riski nedeniyle) mümkün olmamaktadır (17, 18).

Çok sayıda kanser için SABR'nin dikkate değer başarısı, klinik uygulamasının giderek artmasına kapı açmıştır ve fraksiyon başına yüksek doz ile 1 ila 8 tedaviye geçiş, radyasyon onkolojisinde gelip geçici bir eğilimden daha fazlasını temsil etmektedir. SABR uygulamalarında, hedef hacmin hemen dışında dozun hızla azalması komşu risk altındaki organların dozu tolerans sınırları içine tutarken, aynı zamanda hedeflenen bölgede çok yüksek biyolojik etkinlikte dozlar elde edilebilmektedir (17, 18).

Yeniden Oksijenlenme (Reoxygenation)

Yeniden oksijenlenme (reoxigenation) ve yeniden dağılım (redistribution) fraksiyone RT'nin teorik avantajlarıdır. Tümör içindeki hipoksik bölgelerin, genellikle kitlenin

merkezinde bulunan bir radyo-direnç kaynağı olduğu uzun zaman önce anlaşılmıştır (19). Oksijenlenmiş hücreler radyasyondan daha çok etkilenerek öldüğü için hipoksik hücreler, her bir fraksiyonda oksijen oranı yüksek bölgelere yaklaşarak oksijenlenmektedir. Böylece teorik olarak fraksiyone RT hipoksi probleminin üstesinden gelebilmektedir. Sürecin sonucunda hipoksik hücreler, az sayıda fraksiyon ile uygulanan yüksek doz tedavilerin aksine daha düşük fraksiyon dozlarıyla uygulanan fraksiyone RT uygulamaları ile radyoduyarlı hale gelebilir. Bu radyobiyolojik avantaj, yani yeniden oksijenlenme, az sayıda (1-8) fraksiyon ile uygulanan SABR ile ortadan kalkar (20). Hipoksinin küçük tümörlerde problem olmayacağı, bu sebeple SABR için dezavantaj sayılmayabileceği kanısı yaygın olmasına rağmen (21), hipoksinin tümör boyutundan bağımsız olduğunu gösteren güçlü kanıtlar da vardır (22). Bir retrospektif çalışma sonucu olarak, T1-2 N0 KHDAK tanılı hastalara yönelik SABR uygulamasında, 5 fraksiyonda uygulanan tedavinin gün aşırı verilmesinin her gün verilmesine göre lokal kontrolde artış sağladığı bildirilmiştir (23). Yeniden oksijenlenmenin bu sonuca katkı sağladığı çıkarımı yapılabilir.

SABR'de uygulanan yüksek fraksiyon dozlarının vasküler etkilerinin daha fazla olduğu ve buna bağlı olarak daha çok tümör hücresi ölümüne yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (24, 25). SABR uygulamalarında ortaya çıkan endotelyal apoptoz ve kan akımındaki azalma tümör cevabında artışa yol açmaktadır (17).

Yeniden Dağılım (Redistribution)

Tümör hücrelerinin duyarlığı hücrelerin bulunduğu hücre siklusu fazına göre değişir. Mitoz (M) fazı, en radyoduyarlı fazdır ve bunu gap-2 (G2) fazı takip eder. Sentez (S) fazında bulunan hücreler radyasyona en dirençlidir. Fraksiyone RT'de, duyarlı fazlardaki hücreler daha çok ölür ve dirençli fazlardaki hücreler bir sonraki fraksiyona kadar hücre siklusunun duyarlı fazlarına doğru ilerler. Bu durum stereotaktik RT'nin az sayıdaki fraksiyonu nedeni ile dezavantaj gibi görünmekle birlikte, stereotaktik dozların interfaz ölümü yolu ile tüm fazlardaki hücreleri öldürdüğüne dair kanıtlar vardır (26).

Tamir (Repair)

Her fraksiyondan sonra radyasyona maruz kalan hücrelerde DNA tamir mekanizmaları çalışmaya başlar. Hücreler DNA hasarını tamir etmek için zamana ihtiyaç duyar. Sublethal hasar tamirinin yavaş ve hızlı olmak üzere iki fazı vardır. Hızlı prolifere olan tümör hücreleri, erken cevap veren risk altındaki organlarda olduğu gibi (geç cevap

veren dokuların aksine) kısa bir sublethal hasar tamir süresine sahiptir. Bu sebeple, SABR'daki gibi her gün yüksek fraksiyon dozları ile uygulanan tedavi bitiminde artık bir tamir etkisi olmayacaktır. Bununla birlikte, eğer tedavi süresi uzarsa bu sırada bir miktar sublethal hasar tamiri olabilir. Tedavi (her bir fraksiyonun) süresi 30 dk'yı aştığı taktirde biyolojik etkide kliniğe yansıyan bir kayıp ortaya çıktığı saptanmıştır (27). Fraksiyone SABR uygulamalarının risk altındaki organ toksisitesi üzerine etkisi tam olarak anlaşılmış bir konu değildir (28). Bununla birlikte, yüksek fraksiyon dozları ile tedavi uygulanırken gün aşırı uygulama tercih edilmektedir. Bu uygulamanın özellikle büyük tümörlerin (≥ 5cm) fraksiyone stereotaktik tedavisinde toksisite sonuçlarına olumlu etkisi olmaktadır (29).

Yeniden Çoğalma (Repopulation)

Yeniden çoğalma, konvansiyonel fraksiyonasyon ile uygulanan RT'de tümör tedavisinde bir dezavantaj oluşturmakta ve toplam tedavi süresi uzadıkça tümör kontrolü üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Örneğin lokal ileri akciğer kanserinin küratif RT'sinde, 4. haftadan itibaren tedavi etkinliğinde kayıp olmaktadır (30, 31). Yeniden çoğalma, stereotaktik ışınlamalarda tedavi etkinliği konusunda problem gibi görünmemektedir. Bununla birlikte, erken evre KHDAK'inde uygulanan fraksiyone SBRT/SABR'de toplam tedavi süresinin 10 günü geçmesinin lokal kontrol üzerine anlamlı olumsuz etkisinin olduğu bildirilmiştir (32).

Radyoduyarlık (Radiosensitivity)

Radyoduyarlık, hücrelerin (dokular ve organlar) iyonizan radyasyon ile hasar görme ve inaktivasyona olan duyarlığıdır. Konvansiyonel fraksiyonasyon ile (1,8-2 Gy/fr) uygulamalarda ışınlanan hücre tipi cevap açısından önemlidir. Skuamoz hücreli ve adenokanserler radyasyona orta derecede duyarlı iken yumuşak doku ve kemik sarkomları ile melonomlar radyasyona daha dirençlidir. 5 Gy'in üzerindeki fraksiyon dozlarında endotelyal hücre apoptotik ölümlerinde artış nedeniyle RT'nin etkinliğinde artış olmaktadır (17). Lineer Kuadratik (LQ) Model formülü, farklı fraksiyone RT şemaları arasındaki duyarlılığı karşılaştırmak ve tümör yanıtını tahmin etmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Radyobiyolojik çalışmalar, LQ Model'in yüksek fraksiyon dozları ile tedavide (≥5 Gy) hücre sağkalım eğrisinin eğimini doğru yansıtamadığını, hücre ölümünü olduğundan fazla varsaydığını göstermektedir (33). Bunun sebebi, yüksek fraksiyon dozları ile tedavide radyobiyolojik olarak sublethal hasar birikiminin hücre ölümüne katkısının

doğru bir şekilde öngörülememesidir. LQ Model, hücre sağkalım eğrisini, düşük dozlardaki omuz bölgesini takiben yüksek dozlarda giderek eğimlenen yani hücre ölümünün eksponansiyel olarak arttığı bir grafik olarak varsayar. Radyobiyolojik çalışmalar ≥5 Gy dozlarda eğrinin doğrusal bir eğimi olduğunu göstermiştir (17, 33-35).

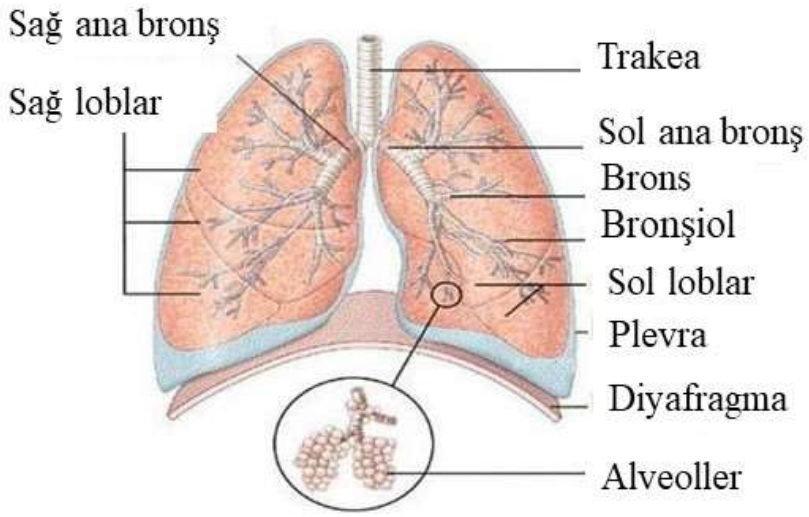
AKCİĞER ANATOMİSİ

Trakeobronşiyal ağaç ile akciğerler alt solunum sistemini oluşturur ve akciğerler bu sistemin en önemli parçasıdır. Akciğerler, göğüs boşluğu içinde iki taraflı olarak bulunan süngerimsi yapıda, hava ile dolu bir çift organdır. Anatomik olarak, diyaframdan toraks girişine -klavikulanın yaklaşık 2,5 cm üzerine- kadar uzanır (36, 37). Trakea (soluk borusu) bronş olarak adlandırılan boru şekilli yapılar ile solunan havayı akciğerler içine iletir. Bronşlar daha sonra akciğer içinde ilerledikçe bronşiyol adı verilen daha ince dallara bölünür. Bronşiyoller alveol isimli mikroskobik hava kesesi kümelerinde sona erer (37). Alveoller içindeki havada bulunan oksijen, damarlar içerisindeki kana absorbe olur. Metabolizmanın atık ürünü olan karbondioksit ise, kandan ekshale edilebileceği alveollere gider (37, 38).

Plevra boşluğu içinde bulunan akciğerler hiluslar yoluyla diğer organlara bağlanmaktadırlar. Akciğerlerin hilusu, kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirlerin akciğerlere girdiği ve çıktığı yerdir ve bronşları, pulmoner arter ve venleri, pulmoner pleksusun çeşitli dallarını, bronşial arter ve venleri ve lenfatikleri içermektedir. Diyafram ve göğüs kafesi tarafından çevrelenen akciğerler mediasten adı verilen yağlı doku ile sağ ve sol akciğer olarak ikiye ayrılmışlardır. Akciğerlerin içinde, bronşiyal ağaç ile akciğer alveolleri dahil olmak üzere ana bronş ve distalinde bulunan solunum sisteminin tüm yapıları yer almaktadır. Akciğerlerin koniye benzeyen yapısından dolayı “apeks” adı verilen bir tepesi olup diyaframla komşu taban bölümü “bazis” olarak adlandırılır. Akciğerlerin apeksi yuvarlak olup önde birinci kaburganın 4-5 cm kadar üzerinde, arkada birinci kaburga ile aynı hizada bulunmaktadır. Akciğerin kostal, medial ve diyafragmatik olmak üzere üç yüzeyi vardır (36, 37).

Her iki akciğer fissürlerle loblara bölünmektedir. Sağ ve sol akciğer anatomisi benzer olmasına rağmen simetrik değildir. Sol akciğer bir fissür ile iki loba ve sağ akciğer ise iki fissür ile üç loba ayrılmaktadır. Horizantal fissür sağ akciğerin alt ve orta loblarını, oblik fissür ise orta ve alt loblarını ayırırken, sol akciğerde yalnızca oblik fissür vardır ve alt ve üst lobları birbirinden ayırır. Solda ve sağda oblik fissür arkada 2’inci torakal vertebra

seviyesinde başlamakta ve önde 6'ıncı kostokondral eklem seviyesinde diyafragmaya ulaşmaktadır. Sağda alt ve orta lobları ayıran horizantal fissür ise arkada orta koltuk altı çizgisinden başlayıp önde 4'üncü interkostal hatta göğüs duvarı ile birleşmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Akciğer anatomisi

AKCİĞER KANSERİNDE BELİRTİ VE BULGULAR

Akciğer kanserli hastaların %90'dan fazlasında başvuru sırasında tümörün lokal, bölgesel, metastatik ya da sistemik/ paraneoplastik etkileri nedeniyle yakınmalar olur. Bir çalışmada, akciğer kanserli hastaların başvuruda %7'sinin herhangi bir yakınması olmadığı, %27'sinin primer tümöre bağlı, %34'ünün kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik gibi non-spesifik sistemik ve %32'sinin ise metastaza bağlı yakınmaları olduğu bildirilmiştir (39).

AKCİĞER KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

Akciğer kanseri erken evrede çoğunlukla belirti vermez, özellikle lezyon periferik yerleşimli ise hasta asemptomatiktir. Bu sebeple, akciğer kanseri genellikle rutin taramalar sırasında veya kalp ya da kronik akciğer hastalığı dolayısı ile yapılan tetkikler esnasında tesadüfen saptanmaktadır. Akciğer kanseri tanısında uygulanacak tanı yönteminin seçimi primer tümörün tipi, yerleşimi, boyutu, metastaz varlığı ve hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak belirlenmektedir (40).

Akciğer kanseri tanısının konulup, evrelemesinin yapılabilmesi için ilk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Akciğer kanseri tanısında yardımcı olan diğer bir radyolojik görüntüleme yöntemi ise toraksın ve karaciğer ve adrenal bezleri

değerlendirmek amacı ile üst batının bilgisayarlı tomografi (BT)'sidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET-BT incelemeleri akciğer kanserinin evrelenmesinde kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir. Ancak kesin tanı patolojik olarak konur (40-43).

Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri

Radyografi: Akciğer radyografisi maliyetinin düşük olması, hastaya verilen radyasyonun diğer tanı yöntemlerine göre az olması ve uygulama kolaylığı sağladığı için klinikte ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Radyografinin mediastinal lenf nodu metastazı, göğüs duvarı veya mediastene invazyonu değerlendirmede başarısı sınırlıdır. Bu sebeple daha yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip BT ile görüntüleme yapılması gerekir (40-43).

Bilgisayarlı tomografi: Bilgisayarlı tomografi kanser vakalarında malignitelerin tanı ve evrelemesi için en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Standart tanı yöntemlerine göre küçük pulmoner nodüller BT ile daha erken saptanabilmektedir (44). BT vücut yapılarının kesitsel olarak görüntülenmesine olanak verir. Günümüzde tanı koymada radyografiden daha çok tercih edilmesinin sebebi, BT ile şüpheli kitlenin morfolojik yapısı, boyutları ve çevre yapıları ile ilişkisi hakkında nispeten daha net bilgi sağlayabilmesidir. BT ile normal dokular arasındaki küçük yoğunluk farklılıkları tespit edilebilmektedir. Özellikle mediastinal nodların belirlenmesinde ve soliter pulmoner nodüllerin belirlenesinde radyografiye tercih edilir (44).

Manyetik rezonans görüntüleme: Manyetik rezonans görüntüleme (MR) yöntemi normal hücreler ile tümör hücreleri arasındaki yoğunluk farkını saptama özelliğine sahiptir. MR akciğer kanserinde diyafram, göğüs duvarı ve vertebra invazyonunun değerlendirilmesinde klinik için yardımcı bilgiler sağlar. Evrelemede BT rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. MR, akciğer kanserinin evrelemesinde rutin olarak kullanılmaz, ancak bazı durumlarda yumuşak doku ve kemik invazyonunu daha iyi değerlendirmek için yapılmaktadır (40-42, 45). Günümüzde MR kullanım amacı daha çok primer tümörden ziyade şüpheli beyin, karaciğer, adrenal ve kemik metastazların tutulumunu belirleyebilmektir (46-48).

Pozitron emisyon tomografi: Pozitron emisyon tomografisi (PET) malign ve bening tümörlerin ayrımının yapılması ve tümör evresinin tespit edilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemidir. Kanserli hücrelerin artmış metabolik aktivitesinin görüntülenmesini sağladığı için klinikte tercih edilir. Vücuda venöz yoldan verilen F-18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) molekülü insanda glikoz metabolizmasının görüntülenmesini sağlamaktadır. Pozitronun bir elektronla çarpışarak yok olması (annihilasyon) esnasında ortaya çıkan birbirine zıt yönlü her biri 0,511 keV enerjiye sahip iki gamma (γ) ışınının dedektörlerce saptanması esasına dayanır. PET tanı yöntemi metabolik aktivite üzerinden malign-bening lezyon ayırıcı tanısına ve evreyi, hastalığın prognozunu ve hastalığın tedaviye yanıtı değerlendirmeye yardımcı olur. Güncel meta-analiz çalışmalarında, PET'nin malign-bening tümörlerin ayırıcı tanısında sırasıyla %96 (%83-100) ve %79 (%52-100) duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (49). PET, konvansiyonel görüntülemelerde fark edilemeyen uzak metastazların saptanmasına yardımcı olur. Çalışmalar KHDAK'inde PET ile %5-29 hastada konvansiyonel görüntülemelerle saptanamayan uzak metastazların belirlenebildiğini göstermiştir (50).

PET-BT ise PET ve BT tanı yöntemlerinin birleştirilmesi ile oluşturulan ileri bir görüntüleme sistemidir. PET-BT tetkikinde, BT ile elde edilen anatomik yapıların görüntüleriyle, PET'sinden sağlanan fonksiyonel bilgiler tek bir görüntülemede birleştirilir. Primer tümör evrelemesinin, PET-BT ile yalnız BT ($p=0,001$), yalnız PET ($p<0,001$) ve PET ve BT'nin "gözle eşleme" ($p=0,013$) yöntemlerine göre daha doğru olarak belirlendiği bildirilmiştir. Lenf nodu evrelemesi de entegre PET-BT ile yalnız PET'sine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha doğru yapılmıştır ($p=0,013$) (51).

PET-BT ile pozitif olarak değerlendirilen N2 lenf nodlarının %5-16'sında yanlış pozitiflik söz konusudur. N2 hastalık varlığı tedavi planını etkileyeceğinden bu hastalarda pozitif olduğu düşünülen lenf nodlarının patolojik olarak değerlendirilmesi gerekir. Abse ya da granülamatöz hastalıklarda olduğu gibi inflamatuar durumlar FDG tutulumunda artışa, böylece yanlış pozitif değerlendirmeye ve hastalığın olduğundan daha ileri evrelenmesine sebep olabilir. Güncel uygulamada tedavi kararını etkilediği için PET-BT'sinde pozitif olarak değerlendirilen lenf nodlarının patolojik olarak konfirmasyonu gerekmektedir (52).

AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Klinik evre, fizik muayene, görüntülemeler (röntgen, BT … vb.), endoskopik incelemelerin ve tedavi başlamadan önce yapılan biyopsilerin sonuçları ile sağlanan

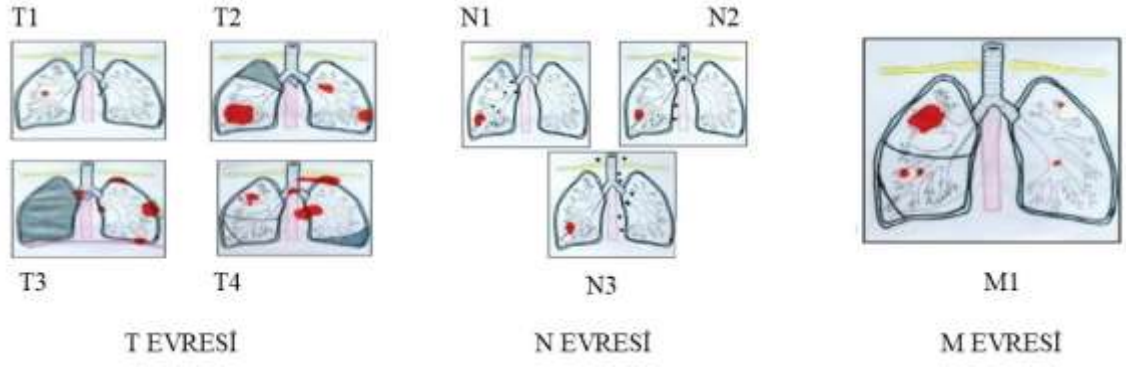
hastalığın yayılım bilgisidir. Klinik evreleme için tanımlama cT, cN, cM ve cTNM üzerine belirlenen evre grubudur. Patolojik evre, klinik evreleme için gerekli görüntülemelerin cerrahi rezeksiyon ve histopatolojik incelemelerden elde edilen bulgularla birleştirilmesi ile elde edilir. Hastalığın patolojik evresi pT, pN ve pM olarak belirtilir. ypTNM sınıflandırması, tedaviden sonra kanserin patolojik durumu ve kapsamı ile ilgilidir. Bu nedenle, ypTNM, yara izleri, fibrotik alanlar, fibrotik nodüller, granülasyon dokusu veya müsin gölleri gibi gerileyen tümör dokusunu değil, sadece canlı tümör hücrelerini dikkate alır (53).

KÜÇÜK HÜCRELİ-DIŞI AKCİĞER KANSERİ EVRELEMESİ

Kanser evrelemesi için dünya genelinde birçok yöntem kullanılmakla birlikte klinikte yaygın olarak kullanılan ve KHDAK evrelemesinde tercih edilen yöntem Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (Union for International Cancer Control (UICC)) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer (AJCC)) tarafından geliştirilmiş olup, Tümör-Nod-Metastaz (T-N-M) evreleme sistemi olarak adlandırılmaktadır.

T-N-M evreleme sistemine göre kanserin anatomik boyutu ve yayılımının tanımı, farklı histolojik tür ve anatomik bölgelerdeki her bir tümör için özgündür. Bu sisteme göre primer tümörün boyutu ve büyüklüğü (T), bölgesel lenf nodlarının tutulumu (N) ve uzak metastaz olup olmaması (M) durumuna göre evreleme yapılmaktadır (19).

Güncel T-N-M evreleme sisteminde hastalığın toraks dışı yapılara olan yayılımı iki alt kategoriye ayrılmış olup M1b yalnızca bir organda tekli yayılım olarak, M1c ise tek veya çoklu yapıda birden fazla yayılım olarak tanımlanmıştır (54) (Şekil 4). KHDAK'inin güncel TNM evreleme sistemi Tablo 1'de gösterilmiştir (54).



Şekil 4. T-N-M evreleri

Tablo 1. KHDAK'inin Güncel T-N-M Evreleme Sistemi

T- Primer tümör	
T0	Primer tümör için kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ (skuamöz ya da adenokarsinom)
T1	Tümör çapı en geniş ≤3 cm - Tümör çevresi akciğer veya visseral plevra ile çevrili - Lob bronşundan daha proksimalde tümör invazyon bulgusu yok
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	En geniş tümör çapı ≤1 cm, santral havayollarına yüzeyel invazyon
T1b	En geniş tümör çapı >1 cm ve ≤2 cm
T1c	En geniş tümör çapı >2 cm ve ≤3 cm
T2	En geniş tümör çapı >3 cm ve ≤5 cm veya - Visseral plevra invazyonu - Karinaya invazyon olmaksızın ana bronş tutulumu gösteren tümör - Hiler bölgeye kadar uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni durumlarından herhangi birinin görülmesi
T2a	En geniş tümör çapı >3 cm ve ≤4 cm
T2b	En geniş tümör çapı >4 cm ve ≤5 cm
T3	En geniş tümör çapı >5 cm ve ≤7 cm veya - Frenik sinir, perikardiyum, göğüs duvarı invazyonu veya primer tümör ile aynı lobda tümör nodül(leri) varlığı durumlarından herhangi birinin görülmesi
T4	En geniş tümör çapı >7 cm veya - Kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, mediasten, diyafram, karina, vertebra gövdesi yapılarından birine invazyon veya - Primer tümör ile aynı taraf akciğer ancak farklı lobda tümör nodül(leri)
N-Bölgesel lenf nodları	
Nx	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazının olmaması
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz ve primer tümörün doğrudan uzanımı ile intrapulmoner lenf nodlarının tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklaviküler veya skalen lenf nodu metastazı
M-Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Perikardiyal veya plevral metastatik nodül(ler), kontralateral akciğerde metastatik nodül(ler) veya malign perikardiyal veya plevral effüzyon
M1b	Bir tane ekstratorasik organda tek metastaz
M1c	Bir veya birden fazla ekstratorasik organda çoklu metastaz

Tablo 1. (devamı) KHDAK'inin Güncel T-N-M Evreleme Sistemi

Evre grupları		T	N	M
Evre I	IA1	T1mi, T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, T3	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0, N1	M0
	IIIB	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N3	M0
		T3, T4	N2	M0
	IIIC	T3, T4	N3	M0
Evre VI	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ

Akciğer kanseri tanısı almış hastanın tedavisine karar verilirken hastanın genel durumu, yaşı, yandaş hastalıkları, kalp ve akciğer fonksiyonları göz önünde bulundurularak tedavi planlaması yapılmaktadır. Akciğer kanseri için tedavi seçenekleri arasında cerrahi, RT, KT ve immünoterapi yer alır. Tedavi planı, kanserin türü ve evresi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır (41, 42, 55).

Evre I ve II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Cerrahi tedavi erken evre (evre I ve II) KHDAK'nde uzun süreli sağkalım sağlayabilen en iyi seçenek olarak gösterilmektedir. Standart cerrahi yaklaşımda, tümör içeren akciğer dokusu anatomik rezeksiyon ile çıkarılıp (en azından lobektomi) aynı taraf hiler ve mediastinal lenf nodlarının örneklemesi yapılmaktadır. Cerrahi yaklaşım, erken evre KHDAK'inde temel tedavi yöntemi olarak tercih edilirken, KHAK tanılı hastalara nadiren uygulanmaktadır. Özellikle erken evre (evre I ve II) KHDAK tanılı hastaların cerrahi tedavi ile başarı ve sağkalım oranları nispeten yüksektir (41, 42, 55, 56). Evre I ve II KHDAK'li

hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalım oranları evre I'de %60-80 ve evre II'de ise %30-50 olmaktadır.

Pnömonektomi, ana bronşa ve/veya pulmoner artere invazyon ya da birden fazla lobda lezyon nedeniyle daha küçük bir cerrahi yapılamayan durumlarda bir taraf akciğerin tamamen çıkarılmasıdır. Akciğer kanserli hastaların cerrahisinde en çok tercih edilen prosedür lobektomidir. Lobektomi, onkolojik olarak akciğer kanserinin standart cerrahi yaklaşımı kabul edilir. Çünkü tam rezeksiyon yapılan hastalarda pnömonektomi ve lobektomi arasında sonuçlar açısından fark yoktur ve lobektomi ile önemli miktarda akciğer parankimi korunmuş olur. Lobektomi için yeterli akciğer rezervi olmayan ya da <2 cm (T1a) tümörlerin cerrahisinde segmentektomi yapılabilmekle birlikte bu yaklaşımın sonuçlar açısından lobektomiye eşit olup olmadığı tartışmalıdır. Wedge rezeksiyon bronkovasküler anatomik sınırlara uymadan yapılan, parankimin daha çok korunabildiği bir cerrahi prosedürdür. Wedge rezeksiyon periferik yerleşimli lezyonların çıkarılması için çok uygundur, fakat akciğer kanserinden ziyade metastazların cerrahisinde tercih edilir (41, 42, 55, 56).

Erken evre KHDAK'inin tedavisinde SABR ile cerrahiyi karşılaştıran üç prospektif randomize çalışma yavaş hasta alımı nedeniyle erken kapatılmıştır (57). Benzer hasta alım kriterlerine sahip olan NCT00687986 (ROSEL) ve NCT00840749 (STARS) çalışmalarının birlikte analizi, beklendiği gibi SBRT/SABR'nin lobektomiye kıyasla daha tolere edilebilir bir tedavi olduğunu göstermiştir. Evre I hasta grubunda sonuçların SABR ile daha kötü olduğuna dair bir işaret de söz konusu olmamıştır (57, 58). Ancak hasta sayısı yetersizdir (58). Bu nedenle, yeni prospektif randomize çalışmalar yayımlanana kadar, SABR erken evre KHDAK'inde, yalnızca medikal olarak inoperabl ya da ameliyat olmayı kabul etmeyen hastaların güncel standart tedavisidir.

Santral yerleşimli tümörlere ve 4cm'den büyük tümörlere SABR yapılmışsa tedaviye adjuvan kemoterapi de eklenmesi önerilir (59). Akciğer içindeki ya da hilus bölgesindeki lenf nodları tutulmuşsa ya da primer tümör SBRT/SABR için büyükse (örneğin ≥5 cm) önerilen lokal tedavi KT'den önce ya da sonra cerrahidir. Tümör >4 cm ya da lenf nodu tutulumu varsa ve neoadjuvan KT uygulanmadı ise operasyondan sonra kemoterapi uygulanır (60).

Hedefe yönelik ilaçlar: Yeni bazı hedefe yönelik ilaçlar (örn, tirozin kinaz inhibitörleri) minimal risk altındaki organ toksisitesi ile tümör cevabı oluşturma potansiyeline sahiptir (61). Akciğer kanseri hücrelerinde çok sayıda mutasyon saptanabilmektedir. Bu mutasyonların bazıları hedeflenerek spesifik tedaviler geliştirilmiştir. Son dönemde, epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphatic kinase (ALK) ve proto-oncogene tyrosine-protein kinase (ROS-1) mutasyonu tespit edilen ileri evre hastalarda tirozin kinaz inhibitörü olarak adlandırılan ilaçlar kullanılmaktadır. Bu mutasyonlar sık görülmemektedir. KHDAK tanılı hastalarda EGFR mutasyonu ~%10, ALK mutasyonu ~%5 oranında ve ROS-1 mutasyonu ~%2 oranında görülür. Bu mutasyonlar özellikle adenokarsinomlu hastalara özgüdür ve sigara içmemiş hastalarda daha sık görülür. EGFR reseptörünü hedefleyen ilaçlar afatinib, erlotinib ve gefitinibdir. Bu ilaçlar ileri evre hastalıkta EGFR mutasyonu olan hastalarda, KT'ye sonuçları ve yan etkileri bakımından üstün bulunmuştur. Bu alanda hızlı gelişim söz konusudur. Başlangıç anti-EGFR tedavisi ardından progrese olan hastalıkta osimertinib gibi yeni ilaçların kullanımı söz konusudur. İlk kullanıma giren ALK inhibitörü crizotinib olmuştur, daha sonra ceritinib, alectinib, brgatinib ve lorlatinib gibi yeni ilaçlar devreye girmiştir. Progresyonu takiben bu ilaçlardan fayda görülmesi nedeniyle ALK mutasyonu olan ileri evre hastalarda tedaviye crizotinib ile başlamak yaygın bir uygulama durumundadır.

İmmün tedaviler: İmmün kontrol noktası yolakları, T hücresi yanıtını düzenlemede önemli bir rol oynar. Programlanmış hücre ölümü (PD1) reseptörü, tümör hücrelerindeki ligandı PD-L1'e bağlanan inhibitör bir T hücre reseptörüdür. Klinik öncesi çalışmalar, PD-1 / PD-L1 etkileşiminin inhibisyonunun T hücresi cevabını artırabildiğini ve anti-tümör etkiyi indükleyebildiğini göstermiştir. Bu yolu bloke etmek için, nivolumab, pembrolizumab gibi anti-PD1 antikorları ve durvalumab gibi anti-PDL-1 antikorları dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar geliştirilmiştir (56). Bu ilaçlar, yüksek düzeyde ligand ekspresse eden tümör hücrelerine karşı özellikle etkilidir. Bu tür vakalarda (PD-L1 ekspresyonu ≥ %50), pembrolizumab ın ilerlemiş KHDAK'nin birinci seçim tedavisinde kemoterapiden üstün olduğu kanıtlanmıştır (62). Nispeten düşük PD-L1 ekspresyonu olan vakalarda önce KT kullanılır. Bununla birlikte, pembroluzimab ve nivolumab gibi benzer ilaçlar başlangıç sitotoksik tedaviyi takiben ikinci seçim KT'den daha iyi sonuçlara sahiptir (63, 64). İleri evredeki başarılı sonuçlar dolayısıyla immünoterapi RKT ile kombine olarak lokal ileri

KHDAK'nde denenmiştir. Bir PD-1 inhibitörü olan durvalumab eş zamanlı RKT ardından 1 yıl süre ile konsolidasyon tedavisi olarak uygulandığında hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalıma katkı sağlamıştır (65, 66). Bir PD-L1 inhibitörü olan Atezoluzimab'ın yaygın evre KHAK'nin tedavisinde standart kemoterapiye eklenmesi, ortanca sağkalımda 2 aylık mutlak bir artış sağlamıştır (67). Böylece immünoterapi, yaygın evre KHAK'nin tedavisinin bir parçası durumuna gelmiştir.

Klinik öncesi çalışmalar, radyasyonun bağışıklık sistemini uyardığını ve radyasyonun klinik tümöre özgü bağışıklığı veya immünojenik hücre ölümünü indükleyebildiğini göstermektedir (68). Bu sinerjinin bir sonucu olarak, abscopal etki olarak bilinen ışınlanan hacme uzak bölgelerde bir etki tanımlanır. Bu terimin kökeni, Latince "ab" ("uzakta, ötede") ve Antik Yunanca "σκοπός" ("skopós", yani "hedef") kelimelerinin birleşimidir ve "hedef dışı" anlamına gelir (69). Son dönemde, immün tedaviler ve immün-modülasyon ile abscopal etki elde etmenin daha kolay olacağına dair bir fikir birliği söz konusudur (70).

Radyoterapi hem tümör hücrelerinin yüzeyinde hem de tümör mikro-çevresindeki immün sistem hücreleri üzerinde PD-L1 gibi immün kontrol-noktası ligandlarının ekspresyonunu ayarlar. Bununla birlikte check-point blokajı sağlayan immün tedaviler ile optimum etkileşimi sağlayarak immün cevap oluşturmak için gerekli doz ve fraksiyonasyon kesin olarak belirlenmiş değildir. Küçük bir tedavi hacmine tek fraksiyonda 20 Gy ile 3 fraksiyonda 24 Gy uygulamasını abscopal etki açısından karşılaştıran bir hayvan çalışmasında 3 fraksiyon ile uzak etki ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Buna sebep olarak, 3 fraksiyon RT uygulanan farelerde cGAS / STING (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase/ stimulator of interferon genes) yolağının çalışması gösterilmiştir (68).

RADYOTERAPİDE HEDEF HACİMLER

Radyoterapi kanser hastalarında kür elde etmek veya palyasyon sağlamak amaçlarıyla uygulanan lokal tedavi yöntemidir. Malign tümörü olan hastaların yarısından fazlasında tedavinin bir parçasıdır (71). RT ile lokal kontrol, sağkalım ve yaşam kalitesinde artış amaçlanmaktadır. Akciğer kanseri primer tedavisindeki kullanımının yanı sıra, küratif olarak ya da ameliyat öncesi (preoperatif) ya da sonrasında (postoperatif) da uygulanabilmektedir. Cerrahi öncesi uygulanan RT ile tümörü küçültmek, cerrahi sonrası uygulanan RT ile ise tümör yatağında (potansiyel olarak) kalan kanser hücrelerini yok etmek

amaçlanmaktadır. Ayrıca vücudun başka bölgesine metastaz yapan tümör hücrelerini tedavi etmek amacı ile de kullanılmaktadır (41, 42, 55). KHAK'nde RT ayrıca, KT'ye cevap elde edilmiş hastalarda beyin metastazlarının profilaksisi için uygulanmaktadır (72, 73).

Akciğer RT'sinde, hastaların tedavi süresi boyunca pozisyonlarının tekrarlanabilir olması gerekir. Hastalar tedavi masasında, rahat edebilecekleri ve tedavileri için gerekli olan açılı alanlara izin verecek şekilde pozisyonlandırılır. Hastalar supin pozisyonda konumlandırılırlar. Kolları baş üzerinde olacak şekilde, akciğer tedavileri için kullanılan el/kol tutacaklarını (wingboard/T-bar) tutarlar ve diz-altı destekleri kullanılarak immobilizasyonları yapılır. Tedavide, hastaların tedavi planlamaları için görüntülerinin alındığı BT simülatördeki (BT-sim) pozisyonlarında yatırılması (set-up), tedavi güvenilirliği açısından önemlidir. RT'den olumlu yanıt alabilmek için, hedef bölgenin ve tedavi alanlarının doğru bir şekilde belirlenmesi, tedavi planlamasının dikkatle yapılması, ışının her alana göre şekillendirilmesi ve ışının gönderildiği alan ile verilen dozun doğruluğunun gösterilmesi gereklidir.

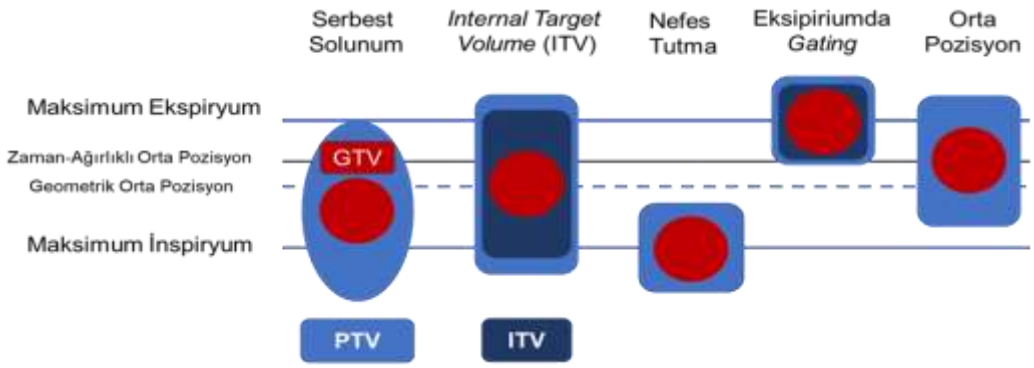
KHDAK'inde birçok farklı RT tekniği kullanılmaktadır. Bunlar, 3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), yoğunluk ayarlı RT (YART), volümetrik ayarlı ark tedavisi (Volumetric Modulated Arc Therapy/VMAT), stereotaktik beden RT'si (SBRT) /stereotaktik ablatif RT (SABR) olabilmektedir. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 91 numaralı raporu, özellikle stereotaktik radyocerrahi (SRS, kraniyal tedavi, tek fraksiyon), stereotaktik radyoterapi (SRT, kraniyal tedavi, 2-12 fraksiyonlar) ve stereotaktik beden radyoterapisini (SBRT/SABR, ekstrakraniyal tedavi, 1-12 fraksiyonlar) ele almıştır ve bu uygulamaların hem konformal RT'den hem de yoğunluk ayarlı RT'den farklarını açıklamıştır (3). Daha önce ICRU 50, 62 ve 83 numaralı raporlar, büyük alanlar için hedef hacimlere doz uygulanmasının ve raporlanmasının standardizasyonuna yardımcı olmak için yayımlanmıştır (74-76).

Hedef hacimler: Hedef hacimlerin belirlenmesinin en önemli sebeplerinden biri dozun verilmesi ve raporlanmasının standardize edilmesine olanak sağlamasıdır. ICRU 50, 62 ve 83 numaralı raporlardaki hacim tanımlamaları, küçük hacim stereotaktik tedaviler için de uygundur (74-76). Gross Tumor Volume (GTV) bilinen tümör volümü, Clinical Target Volume (CTV) şüphelenilen tümör volümü, Planning Target Volume (PTV) ve Organ at Risk (OAR) doz alabilecek ve etkilenebilecek risk altındaki organ hacimlerine karşılık gelir.

Küçük alan RT'si için bu hacimler aynen geçerlidir. Fakat bu hacimlerin nasıl belirleneceği ve kullanılacağı özellik gösterir. Örneğin stereotaktik RT'de, tutulmamış lenf nodlarının ışınlanması (proflaktik ışınlama) söz konusu değildir. Bu sebeple, (lokal-bölgesel ileri tümörlerin tedavisinde kullanılmadığı için) primer tümör ve tutulu lenf nodları için ayrı ayrı GTV'ler oluşturulması gerekmez. Bununla birlikte bazen birden fazla lezyonu tedavi etmek gerektiği için GTV'ler numara ile (GTV1-2-3) ya da isimlendirilerek (GTV-serebellum, GTV-parietal, GTV-frontal gibi) birbirinden ayırt edilir. Küçük alan RT'sinde GTV belirlenirken fizik muayene bulguları nadiren kullanılır. Üç boyutlu anatomik görüntüleme metotları olan BT ve MR, GTV belirlenmesinde kullanılan temel kaynaklardır. PET ve MR spektroskopi, uzaysal çözünürlük açısından sınırlı bilgi veren fonksiyonel görüntülemeler oldukları için GTV oluşturulmasına nadiren temel oluştururlar. Ancak PET atelektazide olduğu gibi tümörün net olarak ayırt edilmediği durumlarda hedefin belirlenmesine yardımcı olabilir.

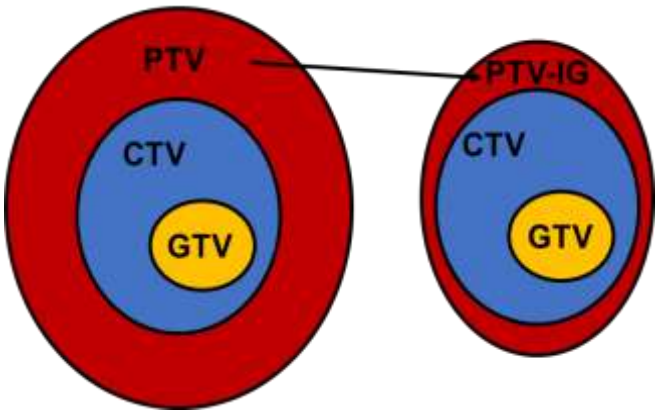
CTV, gösterilebilir GTV ve/veya subklinik hastalık bölgesini içine alan hacimdir. Bunun için GTV'ye eklenecek marj klinik bir karardır ve ideal olarak histopatolojik çalışmalar ve nüks paternleri incelenerek belirlenir. Bu geometrik bir marj değildir ve anatomik bariyerler (plevra, periost, ana damarlar gibi) dikkate alınarak şekillendirilir. SBRT/SABR uygulamalarında genellikle CTV marjı kullanılmaz. Hedef hacim çevresindeki doz giderek azalmakla birlikte yine de yüksektir ve mikroskobik hastalığı tedavi etmeye yeterlidir (77).

Internal Target Volume (ITV), ICRU 62 (1999) ve 83 (2010) de tanımlanmıştır (75, 76). CTV'ye boyut, şekil ve pozisyondan kaynaklanan belirsizlikler nedeniyle marj eklenmesi ile oluşur. ITV geçmişte kemik yapıların anatomisi kullanılarak yapılan set-uplarda internal hareketi dikkate almak için tanımlanmıştır (Şekil 5.). Ancak bugün direk hedef görüntülemesini kılavuz alan birçok teknik vardır. Akciğer alt lob yerleşimli, küçük tümörlerin solunum sırasında çok hareket etmesi nedeniyle, ITV marjı eklenmesi gerekebilir. Bu yaklaşım hareket dolayısıyla izomerkez ve doz hesaplama problemlerini beraberinde getirir. Bu durumda ITV'yi belirlemek için 4 boyutlu BT (maximum intensity projection) kesitleri kullanılabilir (78). Maximum intensity projection kesitleri kullanılarak belirlenen GTV, internal gross target volume (iGTV) olarak adlandırılmaktadır. Eğer nefes tutma ya da gating yöntemleri kullanılırsa, nefes tutmanın tekrarlanabilirliği ve rezidüel hareket konusundaki belirsizlikler nedeniyle yine de ITV marjı verilir; ama nispeten daha küçüktür (18, 78).



Şekil 5. Farklı tedavi-planlama metotlarının şematik karşılaştırması. Wolthaus ve ark.'dan modifiye edilerek çizilmiştir (79).

Planlanan hedef hacim (PTV), ilk olarak ICRU 50'de tanımlanmıştır (74). CTV'yi hem internal hareketi hem de set-up belirsizliklerini dikkate alarak kapsar. Set-up marjı, hastanın pozisyonu ve ışın alanı düzenlemesi ile ilişkili belirsizlikler nedeni ile verilen bir marjdır. Stereotaktik RT az sayıda fraksiyonla yapılan bir tedavi olduğu için bu tür hataları affetmez. Stereotaktik ışınlamalarda immobilizasyon aparatları kullanıldığı ve görüntü kılavuzluğunda yapıldığı için PTV marjları daha dardır. PTV geometrik bir kavramdır; anatomik yapılara göre düzeltilmez ve çevre RAO yapıları içerisine girebilir (3, 18, 78) (Şekil 6).



GTV: Gross tumor volüme. **CTV:** Clinical target volüme. **PTV:** Planning target volüme. **PTV-IG:** Planning target volume-image guided.

Şekil 6. Görüntü kılavuzluğunda RT ile ışınlanan risk altındaki organ miktarı azaltılabilir.

Risk altındaki organlar, genellikle seri ve paralel olarak gruplanmaktadır. Akciğer, paralel organların prototipi kabul edilmektedir. Bununla birlikte bronş ve parankimden

oluşmaktadır. Özellikle proksimal bronşiyal ağaca yakın lezyonların stereotaktik RT'sinin toksik olabileceği akılda tutulmalıdır. Örneğin kalp kası paralel ve koroner damarlar seri yapılardır. Bu yapıların hastanın özelliğine göre ayrı ayrı konturlanması gerekebilir.

Hedef hacimlere benzer şekilde RAO hacimlerine set-up belirsizlikleri ve hareketle ilgili marj eklenerek Planning Organ at Risk Volume (PRV) oluşturulur. PRV kavramı ilk defa ICRU 62'de tanımlanmıştır (75). RAO çevresinde bir marj verilmesi, paralel organ dozlarına bakarken anlamlı değildir, ama seri organ dozları değerlendirilirken faydalıdır. Klinikte PRV marjı genellikle santral sinir sistemi yapıları için kullanılır (beyin sapı, spinal kord, optik kiyazma, optik sinirler, brakiyal pleksus gibi). PRV bir geometrik kavramdır, anatomik sınırlara uydurulmaz. Bu sebeple PRV ve PTV üst üste binebilir. PRV marjı, PTV'nin içerisine giriyor diye değiştirilmez (3, 18).

RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

Hasta anatomisinin üç boyutlu görüntüsünü veren, BT ve MR gibi modern anatomik görüntüleme yöntemleri ve fonksiyonel görüntüleme teknolojisi olan PET sayesinde, tümör hacimleri ve normal hasta anatomisi üç boyutlu olarak görüntülenebilmektedir. Konformal doz dağılımı kavramı, tümör kontrol olasılığını artırmak ve risk altındaki organ komplikasyon olasılığını azaltmak gibi klinik amaçlar içerir. 3 Boyutlu (3B) konformal RT, üç boyutlu anatomik bilgiye dayanarak, belirlenen dozun hedef hacim ve risk altındaki organlar için dozun noktasal veya hacimsel olarak hesaplaması ile uygulanır. Konformal tedavi planlarında hedef hacmi kapsamak amaçlandığı için, şekillendirilmiş çok sayıda tedavi alanı kullanılır. Hedef hacim komşuluğundaki risk altındaki organların korunması ise cihazın kafa kısmında bulunan çok yapraklı kolimatörler (ÇYK) ile veya kurşun bloklarla sağlanır. Doz dağılımının homojen olmasını sağlamak için bazı tedavi planlarında bloklar, kama filtreler ya da bolus (doku eşdeğeri materyal) gibi ışın düzenleyiciler kullanılmaktadır (55, 80).

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

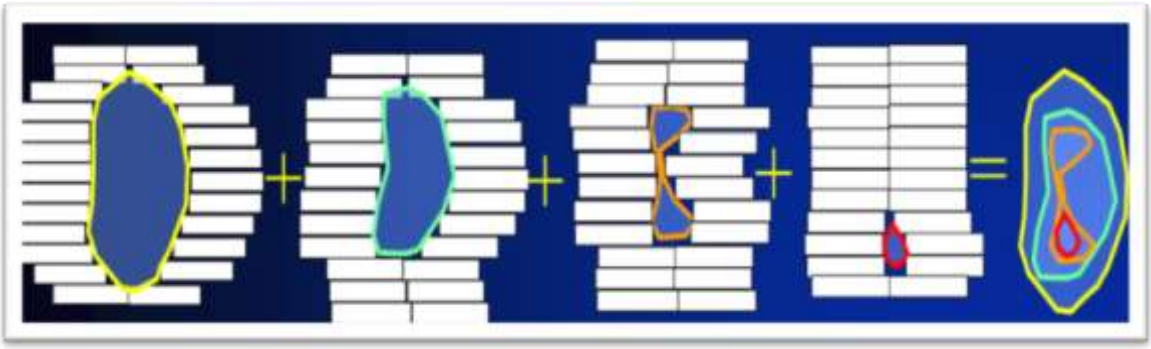
Yoğunluk ayarlı RT (YART), PTV'e gerekli olan radyasyon dozunu verebilmek için kullanılan bilgisayar kontrollü gelişmiş bir konformal RT şeklidir. YART'nin temel prensibi, uniform olmayan ışın huzmelerinin kullanılmasıdır. YART ile uyumlu 3 boyutlu tedavi

planlama sisteminde (TPS) kullanılan optimizasyon işlemi ile tedavi alanlarında MLC hareketleriyle farklı doz yoğunlukları oluşturacak şekilde ayarlanmış daha küçük segmentler ve ışın demetçikleri (beamlet) oluşturulur ve ışın akıları otomatik bilgisayar destekli optimizasyon ile hesaplanır. Bu işlem en uygun ışın akı kombinasyonu ve böylece en uygun doz dağılımı ile sonuçlanır.

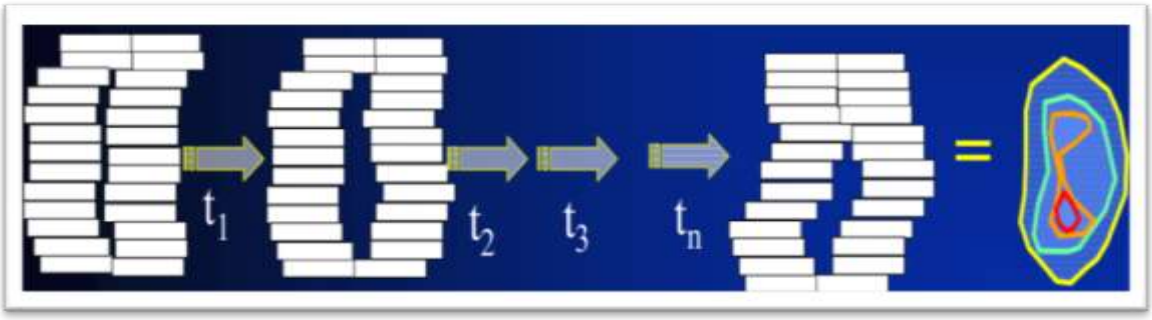
Optimizasyon yapılırken, güncel tedavi planlama yazılımında, ışın konfigürasyonunu PTV/ PTV'lerin alması gereken doza uygun olarak ayarlamak için organların doz-hacim kısıtlamalarının tanımlanması gerekmektedir. YART'nin temel dozimetrik avantajı, PTV'nin şekline uygun doz dağılımı oluşturularak, risk altındaki sağlıklı doku ve organların daha iyi korunmasının sağlanabilmesidir. YART tekniği ile planlama aşamasında, farklı yoğunluklu ışın huzmeleri kullanılarak tümörde istenen doz dağılımı elde edilirken, tümör çevresindeki kritik organ dozlarının tanımlanan tolerans değerleri içinde tutulması sağlanabilmektedir. Geleneksel forward (ileri) tedavi planlama sistemlerinde doz dağılımı kullanıcı tarafından deneme yanılma yöntemi kullanılarak en iyi hale getirilmeye çalışılmaktadır. 3BKRT gibi çoğu planlama sisteminde, forward yaklaşımla YART planlaması yapılabilmektedir. Zamanla bu yöntem yerini doz optimizasyon tekniğini kullanan inverse planlama sistemlerine bırakmıştır. Bu yöntemde hedef ve kritik yapılar için kullanıcı tarafından istenen doz değerleri tedavi planlama işleminin başında tanımlanır ve sistem, optimizasyon sürecinde bu değerlere ulaşmaya çalışır (80).

YART uygulamalarında, çok yapraklı kolimatörlerin sabit bir gantri pozisyonundaki durumlarına göre farklı iki temel teknik kullanılır: Birincisi statik çok yapraklı kolimatör yöntemi olan, dur ve ışınla (step-and-shoot); ikincisi ise hareketli çok yapraklı kolimatör yöntemi olan kayan pencere (sliding window) tekniğidir. Her iki yöntemde de tedavi sırasında gantri ve kolimatör açısı sabittir. Statik YART tekniğinde MLC'ler segmentleri sırasıyla oluşturur ve segmentin şekli oluşturulduktan sonra ışınlama yapılır. Her bir segmentten aynı doz hızında ışınlama yapılmaktadır. MLC'lerin oluşturduğu segmentlerin toplam doz dağılımı ise homojen değildir (Şekil 7.).

Dinamik YART tekniğinin uygulanabilmesi için, linak cihazının dinamik MLC özelliğine sahip olması gerekir. Bu teknikte her gantri açısındaki ışınlama değişken doz hızında devam ederken, MLC'ler ışınlama esnasında bir yönden ötekine karşılıklı olarak farklı hızlarda hareket ederek segmentlere ait şekilleri alır ve bu sırada aralarındaki açıklıktan ışınlama yapılır (Şekil 8.).



Şekil 7. Statik YART tekniğinde step-and-shoot ışınlaması ile elde edilen izodoz dağılımı



Şekil 8. Dinamik YART tekniğinde sliding window ışınlaması ile elde edilen izodoz dağılımı

Volümetrik Ayarlı Ark Tedavisi

Gelişmiş bir RT tekniği olan VMAT uygulamalarında gantri belirlenmiş bir yay boyunca dönerken, aynı zamanda MLC dinamik olarak alanı şekillendirir. Böylece VMAT tekniğinde gantri dönerken doz hızı, ışın alanının şekli ve dönüş hızı olmak üzere üç ana parametre değişmektedir. Gantri hasta etrafında dönerken, aynı zamanda hastaya sürekli radyasyon verilir. Bu sırada, gantri dönüşüyle eş zamanlı olarak diyaframlar arası mesafe, doz hızı, gantri rotasyon hızı, MLC pozisyonları, kolimatör açısı ve MU/cm ile MU/derece değerleri gibi birçok parametre eş zamanlı olarak değişir ve ayarlanır. VMAT bir veya birden çok ark ile tamamlanabilmektedir (55).

Statik gantri açılı YART'de sağlanan risk altındaki organ koruması ve doz konformitesine ek olarak, tedavi süresinde ciddi bir azalma sağlaması ve bu sayede hastanın tedavi esnasındaki hareket olasılığını azaltması VMAT tedavisinin avantajları arasındadır. Bu sebeple, son dönemde linak tabanlı akciğer SABR uygulamalarında VMAT tercih edilmektedir (55).

Stereotaktik Ablatif Beden Radyoterapisi

Tedavi planlamasındaki teknolojik gelişmeler sayesinde, hareket yönetimini içeren RT uygulamaları ve aynı zamanda tedavi planlarının doğru şekilde uygulanmasını sağlayan entegre görüntüleme sistemleri sayesinde vücudun çeşitli bölgelerindeki nispeten küçük lezyonlara SABR uygulamaları yaygınlaşmıştır. SABR'yi konvansiyonel RT tekniklerinden ayıran en önemli özellik bir veya birkaç fraksiyonda hedef hacme yüksek fraksiyon dozlarının verilmesi ve böylece tümör üzerinde yüksek biyolojik etkin doz (BED) oluşturulmasıdır. Hedefin hemen dışında hızlı doz düşüşü sayesinde risk altındaki organ toksisitesi riskinin en aza indirilmesi mümkün olabilmektedir. Bu tedavide, hedef hacimde ablasyon oluşturacak dozun hedefe yüksek doğrulukla verilmesi gerekmektedir. SABR planlama marjları, ışın konfigürasyonları, dozimetrik değerlendirmeler ve hipofraksiyone tedavideki risk altındaki sağlıklı dokular için risk altındaki organların doz toleransları hakkında Amerikan Medikal Fizikçiler Birliği (American Association of Physicists in Medicine, AAPM) Çalışma Grubu tarafından 2010 yılında kapsamlı bir kılavuz yayınlanmıştır (TG-101) (81). Bu kılavuzda 1-5 fraksiyon uygulamaları için kanıta dayalı risk altındaki organ doz sınırlamaları listelenmiştir. Akciğerde çeşitli hassas normal dokulara yakınlık dolayısı ile sık kullanılan 8 fraksiyonda SABR uygulamaları için risk altındaki organ doz sınırlamaları 2018 yılında UK Konsensus Kılavuzunda bildirilmiştir (82).

SABR'de de önce BT kesitleri alınır ve risk altındaki organ ve hedef hacim konturları oluşturulur. FDG-PET ve MR incelemeleri, görüntülerin füzyonu amacıyla kullanılmaktadır. Akciğer tümörlerinin değerlendirilmesinde FDG-PET çok faydalıdır. Özellikle tedavi pozisyonunda çekilmişse, füzyon işlemi ile tümörün atelektazik yapılardan ayırt edilerek, daha doğru konturlanmasına yardımcı olur (77). Böylece, SABR uygulamaları, gelişmiş görüntüleme teknolojilerinden yararlanarak küçük hacimlere nispeten küçük marjlarla, daha yüksek biyolojik etkinlikte dozların uygulanmasına olanak vererek, toksisite artışına neden olmadan tümör kontrolünde artış sağlayabilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

GEREÇ

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedaviye girmiş KHDAK tanısına sahip ortanca yaşın 70,5 yaş (43-83) olduğu 1 kadın (%5), 19 erkek (%95) olmak üzere toplam 20 hastanın BT-sim görüntüleri kullanılarak, PTV ve RAO hacimleri tekrar konturlandı ve planları retrospektif olarak değerlendirildi. Her hastanın doz dağılımları, VMAT tabanlı SABR tekniği ile kolimatör açıları 0° olan coplanar tek ışın alanlı tek ark, tek ışın alanlı iki ark ve iki ışın alanlı iki ark, aynı zamanda masa açısı 15^{o} ve 345^{o} olacak şekilde non-coplanar, iki ışın alanlı iki ark olmak üzere dört farklı şekilde planlama yapılarak karşılaştırıldı.

Radyolojik evreleme için son 2 ay içinde çekilmiş ince kesitli kontrastlı Toraks BT ve PET-BT incelemeleri kullanıldı ve GTV konturlamasında bu görüntülemelerden faydalanıldı. Çalışmamızda kullanılan cihaz ve malzemeler aşağıdaki gibidir:

Kullanılan Cihazlar

Philips Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Elekta Infinity Lineer Hızlandırıcı

Focal Konturlama Programı

Monaco Tedavi Planlama Sistemi

Philips Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Kliniğimizde bulunan Brilliance Bilgisayarlı Tomografi Cihazı (Philips Medical Systems, Cleveland, OH) tümör hacminin görüntülenmesi, belirlenmesi ve tedavi sürecinin hızlanmasını sağlamak amacıyla onkolojik tedaviler için özel olarak tasarlanmış BT cihazıdır. Standart bir BT cihazı, döner gantri üzerine monte edilmiş diyagnostik X ışını tüpü, dedektör dizisi, hasta masası ve bilgisayar istasyonundan oluşmaktadır. Cihazın gantri açıklığı 85 cm, tarama alanı ise 60 cm'dir. Bu nispeten geniş ölçüler, hasta konumlandırılmasını ve set-up'ını kolaylaştırmaktadır. Röntgen tüpü 120 kV enerji ve 200 mA akım değerleriyle çekim yapmaktadır ve çekim esnasında 1-10 mm arasında kesit kalınlığı seçilebilir. Vücudun istenilen bölgesine ait aksiyal kesitler, görüntüleme sırasında kranyo-kaudal eksende hareket edebilen masa sayesinde helikal olarak elde edilir (Şekil 9.).



Şekil 9. Brilliance Big Bore; Philips BT Simulator

Elekta Infinity Lineer Hızlandırıcı

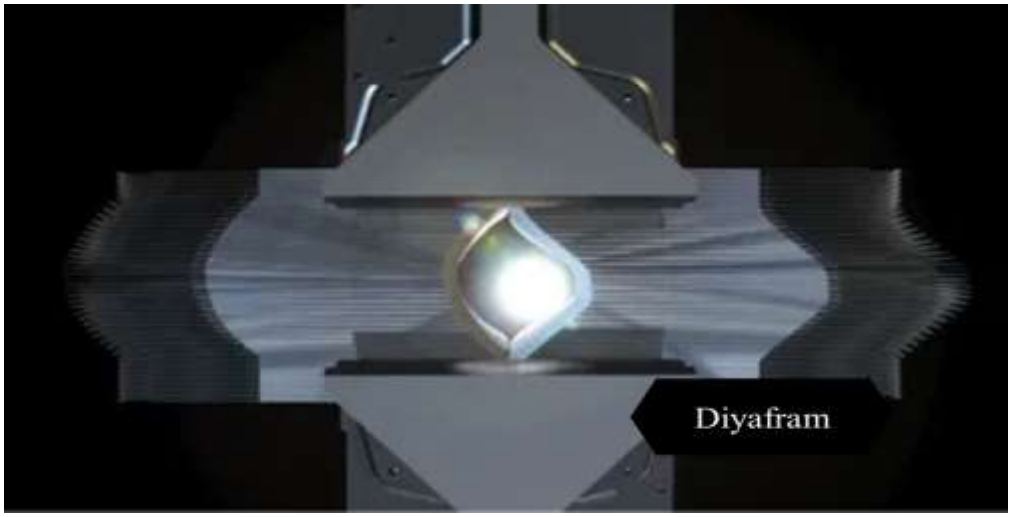
Çalışmamızda kullandığımız Elekta Infinity model (Elekta AB, Stockholm, Sweden) cihaz, 6 ve 15 MV enerjili iki foton, 6, 9, 12, 15 ve 18 MeV olmak üzere beş elektron enerjisine sahip bir lineer hızlandırıcıdır. Cihazın kafası içinde diğer linaklar ile benzer olarak içeriden dışarı doğru sabit birincil (primer) kolimatör, foton ışınlamaları sırasında devreye giren düzleştirici filtre, monitör iyon odası ve elektron ışınlamaları esnasında devreye giren saçıcı filtre, motorize kama filtre ve ışık alan aynası bulunmaktadır (Şekil 10.).



Şekil 10. Elekta Infinity-Lineer Hızlandırıcı Cihazı

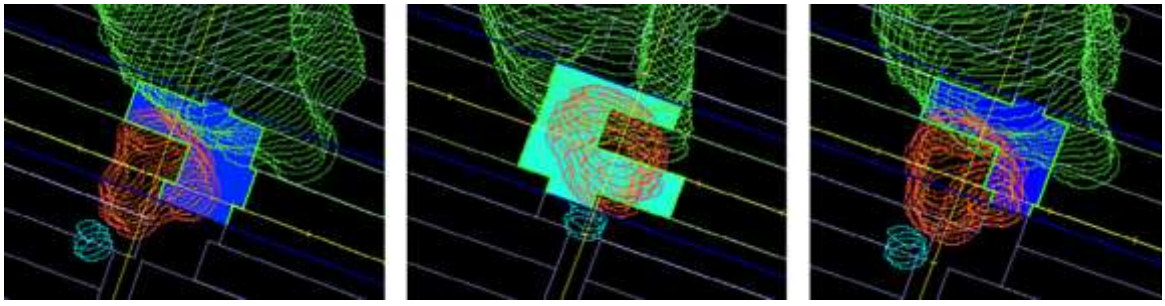
Elekta Infinity cihazımızda, X yönünde hareket eden ve izomerkezde 0,5 cm kalınlık oluşturan karşılıklı 160 adet (80-80) birbirine kenetlenen MLC (Agility head) bulunmaktadır. Linak marka ve modeline göre değişebilen fakat Elekta Infinity linak cihazı için back-up kolimatörü bulunmayan MLC sisteminde her bir lif 35 $mm.sn^{-1}$ hızında olup 9 cm kalınlığındadır. Onun altında ise MLC'lere dikey yerleşimli ve maksimum hızı 90 $mm.sn^{-1}$ olan kalınlığı ise 77 mm olan Y-şekline sahip 2 adet jaw vardır. Jawlar, arkasına 30 mm kalınlığında, kaynaktan 467 mm uzaklıkta konumlandırılmış bir diyafram eklenerek alan dışına doğru daraltılmış bir yapıdadır. Böylece, jawların toplam ağırlığı azalmış, hareket kabiliyeti artmış ve tedavi süresinin nispeten kısalması sağlanmıştır. Elekta Infinity cihazına ait MLC'lerin her bir taraftaki lif grubu, liflerle eş zamanlı harekete olanak sağlayan hareketli lif kılavuzuna (dynamic leaf guides/DLG) monte edilmiştir. Lifler DLG içinde 200 mm hareket mesafesine sahipken, DLG 150 mm hareket mesafesine sahiptir. Her bir lifin alan içine bakan uç kısmı tüm alan genişliklerinde penumbrayı azaltabilmek amacıyla yarıçapı 170 mm olan bir daireyi tamamlayacak şekilde yuvarlatılmıştır. Lifler, sızıntıyı minimum seviyede tutabilmek için küçük girinti çıkıntılara (tongue and grove) sahip olup, lifler arası 90 μm'dir. Böylece MLC kaynaklı sızıntı radyasyon %0,5'in altında, çok düşük değerlerde tutulabilmektedir. Lif konumları optik kamera sistemi ile belirlenir. Her bir lifin yüzeyine iliştirilmiş sentetik yakutlar ultraviyole ışınlama ile floresan ışık yayar. Floresan ışığın elde edilen kamera görüntüsü de linak kontrol sistemi tarafından yaprakların

konumlarını belirlemek için kullanılır (Şekil 11.). Sentetik yakutlar, önceki Elekta MLC tasarımlarının reflektörlerinin yerini alır ve lineer hızlandırıcı ömrü boyunca bakım gerektirmeyecek şekilde tasarlanmıştır (83, 84).



Şekil 11. Elekta Infinity linak MLC yapısı şematik gösterimi (85).

Monaco ve Agility arasındaki entegrasyon, gerekli durumlarda segmentler içinde yalnız MLC'nin sağladığından daha küçük alan açıklığı sağlayabilmektedir. Y şekilli jawların hareketi sayesinde 1mm kadar küçük "sanal lif kalınlığı" oluşması mümkün olur. MLC yapraklarını yüksek hız ve doğrulukla konumlandırma kabiliyetiyle birleştiğinde, bu özellik, Monaco'nun 1 mm çözünürlüğe kadar alan ayarlaması ile tedavi planları oluşturmasına olanak tanır (Şekil 12.). Bu, özellikle MLC tabanlı stereotaktik RT gibi küçük alan ışınlamaları için çok kullanışlı bir özelliktir. Sanal lif kalınlığının optimizasyonda kullanılması, aynı linak için bu özellik kullanılmadan oluşturulan planlara kıyasla hedefin aynı şekilde ya da daha iyi kapsanmasını sağlarken, RAO dozlarını azaltabilmektedir (86).



Şekil 12. Şekilde görülen her bir segment en dış hattını MLC liflerinin oluşturduğu ve 1 mm'ye kadar küçültülebilen sanal demetcikleri içerir.

Linak cihazının ışın demeti boyutları izomerkezde minimum 0,5x0,5 cm ile maksimum 40x40 cm arasında seçilebilmektedir. Cihaz 3BKRT, YART/IMRT ve VMAT teknikleriyle tedavi yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Cihazda elektronik portal görüntüleme (EPID), görüntüleme amacı ile kullanılan düşük enerjili (120 kV) X-ışını tüpü ve karşısında dedektör sistemi (cone- beam computed tomography) bulunmaktadır.

Focal konturlama Programı

Çalışmamızda Focal 5.11.02 versiyon konturlama programı kullanıldı. Focal konturlama programı, hedef hacim ve risk altındaki organların konturlamasına, 3B plan değerlendirilmesine, PET ve BT görüntülerinin füzyonuna ve DICOM 3 (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatıyla kesitlerin TPS'ne aktarılmasına olanak sağlamaktadır.

Monaco Tedavi Planlama Sistemi

Tedavi planlama sistemleri, tümör kontrolünü en üst düzeye çıkarmak ve risk altındaki organ komplikasyon riskini en aza indirmek amacıyla ışın modelleri ve doz dağılımları oluşturmak için kullanılmaktadır. Bir TPS'nde hasta anatomisi ve tümör hedefleri üç boyutlu model olarak görüntülenebilmektedir. Çalışmamızda, VMAT tabanlı SABR tedavi planlamaları için Monte Carlo algoritmasını kullanan Monaco TPS'nin v5.11.02 sürümü kullanılmıştır. DICOM 3 protokolü ile BT'den alınan aksiyal kesitler kullanılarak sagital ve koronal düzlemlerde rekonstrüksiyon yapılmaktadır. Oluşturulan üç boyutlu anatomik modelleme üzerinden elektron ve foton demetleri ile tedavi planlaması yapılabilmektedir.

YART tekniğinde biyolojik tabanlı hesaplamalar yapan bir sistem olan Monaco, hedef doku ve risk altındaki organlar için farklı özelliklerde değer fonksiyon seçeneklerine sahiptir. Monaco sisteminde optimizasyon iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada hedef hacim ve risk altındaki organlar için tanımlanan değer fonksiyonları doğrultusunda doz yoğunluk haritası oluşturulmaktadır. Bu aşamaya optimizasyon denir. Tedavi planlarının optimizasyon aşamasında, Pencil Beam algoritması kullanılır. Oluşturulan doz yoğunluk haritasından elde edilen veriler istenilen değerlere uygun ise tedavi planlamasının ikinci aşaması olan segment oluşturma (segmentasyon) aşamasına geçilir. Segmentasyon aşamasında, Monte Carlo algoritması kullanılarak, MLC'lerin yardımıyla, oluşan doz yoğunluk haritaları ile hedef hacim kapsanır.

Monaco Değer Fonksiyonları

Monaco tedavi planlama sisteminde iki temel değer fonksiyonu mevcuttur.

- Biyolojik tabanlı değer fonksiyonları
- Fiziksel (Doz tabanlı) değer fonksiyonları

Biyolojik Tabanlı Değer Fonksiyonları

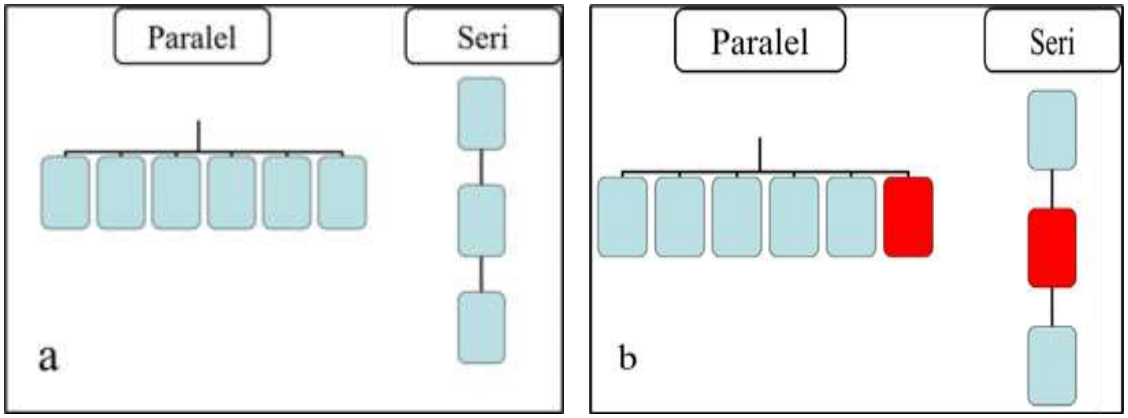
Hedef eşdeğer uniform doz (EUD): Bir hedefe uygulandığında, o hedef içindeki herhangi bir homojen olmayan doz dağılımı ile aynı klinik etkiye sahip olan homojen bir dozu temsil eder. Diğer bir ifadeyle, EUD aynı radyo-biyolojik etkiyi veren herhangi iki veya daha fazla doz dağılımını temsil eder. RT'de PTV için ne kadar homojen doz dağılımı hedeflense de gerçekte tümör boyunca hacim etkisi, hücre farklılığı gibi nedenlerden dolayı, doz absorbsiyonu aslında homojen olmayacaktır. Bu model hedef içerisindeki radyoduyarlığı uniform kabul eder. Bunun için 0.5-1 arasında fonksiyon değerleri (cell sensitivity value, alpha/α) kullanılır.

Monaco TPS, risk altındaki organların radyasyona karşı iki biyolojik davranış sergilediğini varsayar. Monaco, hasta için mümkün olan en iyi sonuçları sağlamak için optimizasyon yaparken bu yanıtları hesaba katabilmektedir. Bu yaklaşım, iki tür organ dizilimine dayanmaktadır.

Seri: Bazı organlar için yüksek dozlar, küçük hacimlerle sınırlı olsa bile hasar vericidir. Medulla spinalis, brakiyal pleksus ve barsaklar, seri yapılara örnektir. Organ bir zincir olarak düşünüldüğünde, zincirin bir halkası koptuğunda bağlantı kopar. Sonuç olarak, hacim olarak küçük olsalar bile sıcak noktaların verebileceği zararlar büyük olacaktır (Şekil 13.).

Paralel: Paralel dizilimli organlar, organ yetmezliğine neden olmak için, alt birimlerinin çoğunun veya tamamının devre dışı bırakılması gereken organlardır. Tanımlanan riskli organ hacmi için, hacmin 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.).

Bazen aynı organda hem seri hem paralel dizilimli yapılar bir arada olabilir. Örneğin akciğer, gaz değişimlerinin gerçekleştiği parankim seviyesinde paralel bir mimariye sahiptir. Öte yandan alveollerin içine ve dışına hava taşıyan hava yolları ise seri bir dizilime sahiptir. Bu durum, SABR uygulamaların dikkate alınması gereken önemli bir konudur.



Şekil 13: Seri ve paralel organların şematik gösterimi (a). Bu organlardaki sıcak nokta etkisinin şematik gösterimi (b).

Doz Tabanlı (Fiziksel) Değer Fonksiyonları

Target penalty: Hedef hacim fonksiyonudur. Hedef hacmi sarması istenilen en düşük doz oranını (%95 veya %98 gibi) belirlemek için kullanılan bir fonksiyondur. Bu nedenle "Quadratic Underdose" fonksiyonuna benzer şekilde çalışır. Hedef hacim için Target EUD ile birlikte veya tek başına kullanılabilen bir fonksiyondur. Hedef hacmin istenen hacminde belirlenen doz değerine ulaşıldıktan sonra keskin bir doz gradiyenti elde edilmesini sağlar. ICRU 91 numaralı raporunda, akciğer SABR uygulamalarında PTV hacminin % 95'inin verilen dozun tamamını alması önerilmiştir (3).

Quadratic Overdose: Hedef hacim ya da riskli organ hacimlerindeki yüksek dozları sınırlamak için tanımlanan doz tabanlı değer fonksiyonudur. En çok, Target EUD ile birlikte hedef içindeki sıcak noktaları sınırlamak için kullanılır. Maksimum dozu tanımlar, ancak "maksimum dozdan" daha az rijiddir. Yanında verilen doz aşım değeri (Root Mean Square/RMS Dose Excess), tanımlanan hacim için kabul edilebilecek doz aşımı sınırını tanımlar.

Quadratic Underdose: Hedef hacim için kullanılan doz tabanlı değer fonksiyonudur. Dozu kullanıcı tarafından tanımlanan eşik dozun üstünde tutmaya çalışır. Yanında kullanılan RMS değeri, istenilen doz için sınır tanımlar.

Maximum Dose: Hedef hacim ya da risk altındaki organlar için kullanılabilen doz tabanlı değer fonksiyonudur. Quadratic overdose'a kıyasla daha kesin bir doz üst sınırını ifade eder. Uygulanan hacim için verilen eşik doz değeri geçildiği anda çalışmaya başlar.

İlgili hacmin tüm voksellerinde çalıştığı için zaman alıcı olabilmesi nedeni ile, yerine küçük doz limit değeri kullanılarak (ör. RMS=0,1 Gy) quadratic overdose tercih edilebilir.

Overdose DVH: Riskli organ hacimlerinde belirlenen bir eşik dozun altında doz almasını sağlamak amacıyla kullanılan fonksiyondur. Bunun için gereken iki parametre objektif doz ve maksimum hacimdir. Bu fonksiyon kullanıldığında belirlenen objektif dozun üzerinde doz alan toplam hacim yüzdesi belirli bir sınırın altında tutulmuş olur.

Underdose DVH: Hedef hacim için kullanılan doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonudur. İlgili hacmin belirli bir oranının istenilen dozun altında almamasını sağlamak için uygulanan bir fonksiyondur. Bunun için gereken iki parametre objektif doz ve minimum hacimdir. Bu fonksiyon kullanıldığında, belirlenen objektif dozdan daha az doz alan hacmin yüzdesi sınırlanmış olur.

Conformality: Sadece riskli organlar için kullanılan doz tabanlı değer fonksiyonudur. Bir ya da birkaç hedef hacim çevresindeki yüksek doz hacmini sınırlamak için kullanılır. Bu fonksiyon, quadratic overdose fonksiyonunun yerine kullanılabilir. Bu fonksiyonun kullanılmasının amacı hedefe daha yakın yüksek dozları uzaktaki yüksek dozlara tercih edilir yapmaktır. Bu fonksiyon optimum dozu sınırlamaz. 0,01 ile 1.00 arasında değişen rölatif doz sınırlaması (relative isoconstraint) verilerek hedef hacim etrafında dozun düşürülmesi sağlanabilir. Bu fonksiyonun tüm voksellerde çalışmasını istemiyorsak Monaco TPS, bu fonksiyonu hedef hacim kenarından itibaren 4 cm mesafeye kadar çalıştırırken, tüm vokselleri istiyorsak 8 cm'ye kadar çalıştırır.

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

YÖNTEM

Araştırmanın yürütülebilmesi için gerekli Etik Kurul Onayı, 02.09.2019 tarihinde TÜTF-BAEK 2019/272 protokol numarası ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Ek-1).

Hasta Seçimi

Dozimetrik çalışma için, daha önce 01.01.2015-01.06.2019 tarihleri arasında tek ışın tek ark ile planlama yapılarak Trakya Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda VMAT tekniği ile SABR uygulanan, erken evre KHDAK tanılı 20 hasta seçilmiştir.

Tablo 2. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	**N (sayı)**	**Yüzde (%)**
Yaş	Ortanca 70,5 yıl 43-83 yıl	
Cinsiyet Kadın Erkek	 1 19	 5,0 95,0
Yerleşim Yeri Sağ Üst Sağ Orta Sağ Alt Sol Üst Sol Alt	 6 4 2 4 4	 30,0 20,0 10,0 20,0 20,0
Santral/Periferik		
Santral	2	10,0
Periferik	18	90,0
Evre		
T1a	1	5
T1b	5	25
T1c	8	40
T2a	5	25
T2b	1	5
Histoloji Skuamöz Hücreli Karsinom Adenokarsinom Büyük Hücreli Karsinom Alt Tipi Bilinmiyor	 6 2 1 11	 30 10 5 55
Tümör Çapı	Ortanca 2,7 cm (0,9- 4,3 cm)	
GTV	Ortanca 11,3 cm^3 (1,1-40,2 cm^3)	
PTV	Ortanca 30,9915 cm (8,1-82,6 cm)	
Proksimal Bronşiyal Ağaca Olan Mesafe	Ortanca 4,6 (2,6-6,8)	
Göğüs Duvarına Olan Mesafe	Ortanca 0,2 (0,1-2,0 cm)	

GTV: Gross tümör hacmi. **PTV:** Planlanan hedef hacim.

BT-Simülasyon

Akciğer lezyonlarına SABR planlamak için 3 mm kesit aralıkları ile 4 boyutlu (4B) BT kesitleri alındı. Solunum sırasında tümörün ve kritik organların hareketinin değerlendirilmesi, elde edilen 4B görüntüler yardımı ile sağlanmaktadır. Planlama BT'si çekilirken, yüzeyel solunum sağlamak amacı ile sternumun hemen altına temas edecek şekilde batın kompresyon aparatı yerleştirildi. Bunun için Stradivarius Q-Fix marka batın kompresyon aparatı kullanıldı. Böylece diyafram hareketi azaltılarak tümör hareketinin sınırlanması amaçlandı. Her hastaya 4B solunum siklusunu belirlemek amacı ile ksifoid ile umblikus arası batın bölgesine pnömotik kemer (Philips Medical Systems, Cleveland, OH) yerleştirildi. Kemer, hasta nefes alıp verirken, genişleyip daralır. Böylece oluşan basınç değişiklikleri bir dönüştürücü aracılığıyla voltaj sinyaline dönüştürülerek BT tarayıcı sistemine gönderilir. 4B görüntüler, solunumun farklı aşamalarında alınan BT kesitlerinde her bir hareketli voksel eşleştirilerek elde edilir. Bu özellikten yararlanılarak 20 hastanın serbest solunum, maximum intensity, minimum intensity ve avarage BT kesitleri alındı. Çalışmamızda, başlangıçta tedavi için alınan bu 4B BT kesitleri üzerinden doz planları yeniden oluşturuldu (Şekil 14.).



Şekil 14. Brilliance Big Bore; Philips BT Simulator hasta konumlandırma

Hastalar tedavi masasına supin pozisyonda yatırıldı. Kolları tedavi hacmi dışında tutmak ve immolizasyonu sağlamak için T-bar aparatı kullanıldı. Bel ve sırt bölgesinin düz konumda bulunmasını sağlamak, bacakları doğru konumlandırmak amacı ile -diz altı- alt ekstremite pozisyonlama sistemi kullanıldı. Hastanın yüzeyel solunum yapmasını sağlamak ve böylece tümör hareketini sınırlamak amacı ile ksifoid altına temas edecek şekilde abdominal kompresyon aparatı yerleştirildi. 4B BT görüntüleri elde edebilmek için, pnömotik kemer, ksifoid ile umblikus arasındaki orta mesafede konumlandırıldı. Böylece, çalışmaya alınan her hastaya 3 mm kesit aralıklarıyla serbest solunum, maximum intensity, minimum intensity ve avarage görüntülerini alacak şekilde BT simülasyon işlemi yapıldı.

Konturlama

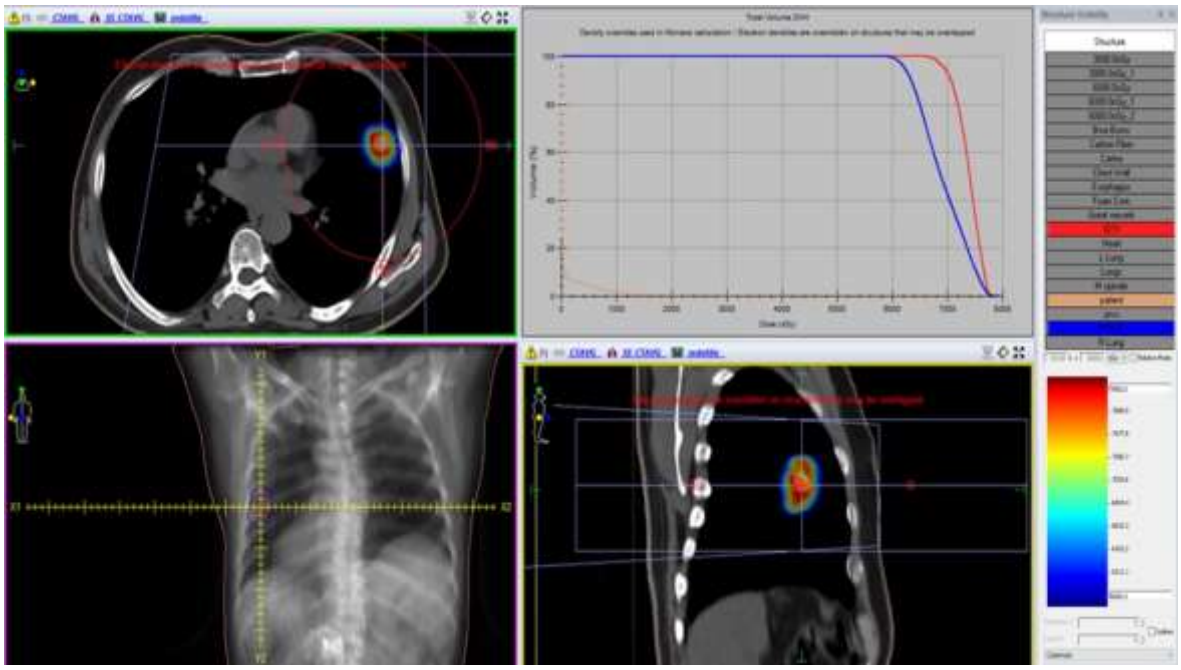
GTV'nin belirlenmesinde hastanın tanı amaçlı kontrastlı BT ve PET-BT görüntülerinden faydalanıldı. GTV 4B planlama BT'sine ait tüm kesitlerde (serbest solunum, maximum intensity, minimum intensity ve avarage) kontrol edilerek iGTV oluşturuldu. Stereotaktik ışınlamalarda iGTV'den direkt olarak PTV hacmini oluşturmak üzere kranyo-kaudal yönde 7 mm, ön-arka ve sağ-sol yönlerde 5'er mm marj kullanıldı.

Risk altındaki organ olarak akciğerler, proksimal bronşiyal ağaç, kalp, tüm ösofagus (krikoid hizasından kardiaya kadar), büyük damarlar, göğüs duvarı (kranyo-kaudal yönde PTV'den 3'er cm uzaklığa kadar akciğerden göğüs duvarı içine doğru 2 cm kalınlıkla) ve medulla spinalis konturlandı. Seri yapıları nedeniyle proksimal bronşiyal ağaç, ösofagus, büyük damarlar, göğüs duvarı ve medulla spinalise gerekli durumlarda (yakın yerleşim durumunda) 3 mm PRV marjı verildi.

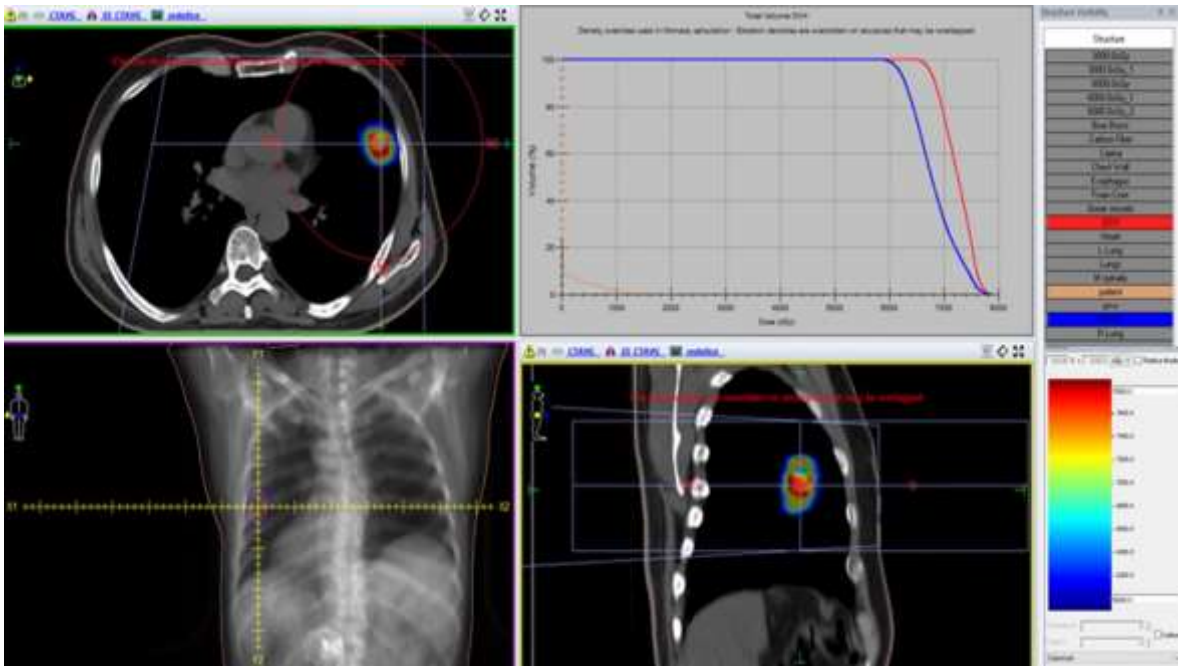
Planlama

Çalışmamıza dahil ettiğimiz erken evre KHDAK tanılı 20 hastanın her birine Monaco TPS (v5.11.02 Elekta) kullanılarak dört farklı planlama yapıldı. VMAT tabanlı SABR uygulaması için, PTV'ye 8 fraksiyonda toplam 60Gy doz verilecek şekilde, aynı hedef hacim, risk altındaki organ konturları ve değer fonksiyonları kullanılarak, kolimatör açıları 0° olan, coplanar tek ışın tek ark, tek ışın iki ark, iki ışın iki ark ve aynı zamanda masa açısı 15° ve 345° olacak şekilde non-coplanar, iki ışın iki ark planlamaları yapıldı. Her hasta için planlama, PTV'nin %95'i dozun %99'undan az doz almayacak şekilde ve GTV içinde verilen dozun (60 Gy) %120-150 fazlasına izin verilerek hazırlandı. Yapılan tedavi planlarında hedef içine yüksek doz verildiğinden dozun belirlenen PTV dışında keskin bir

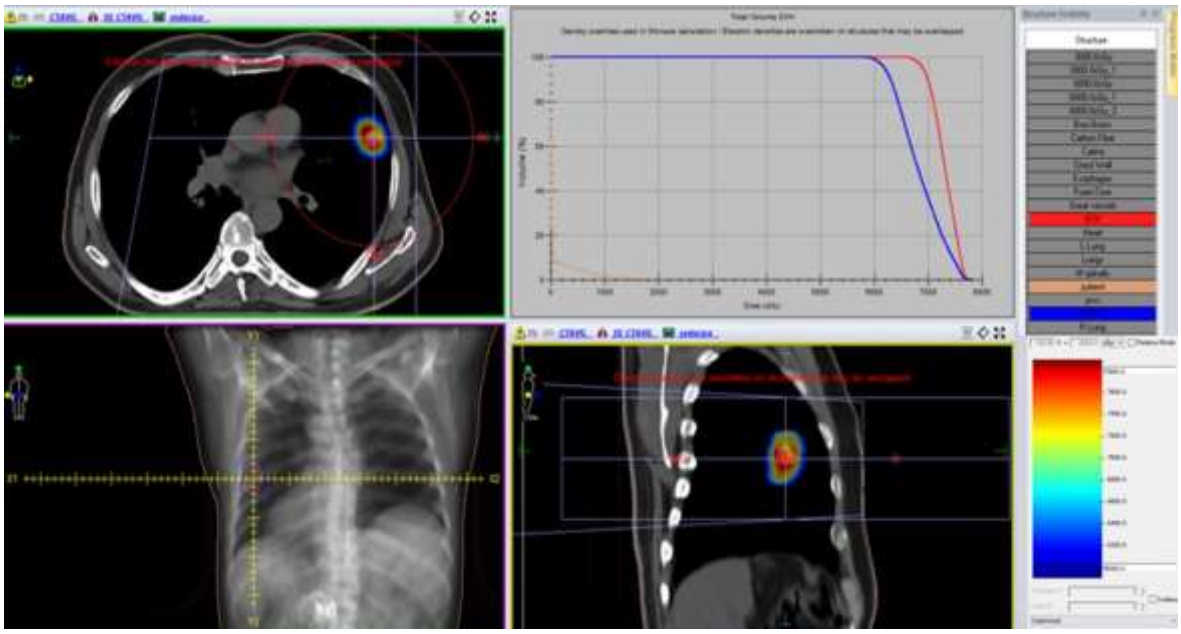
şekilde düşürülmesi amaçlandı. Bu sebeple sağ-sol ve ön-arka yönlerde 4 cm marj verilerek hedef hacim etrafında kabuk oluşturuldu. Her dört tedavi planı 6 MV foton enerjisi kullanılarak hazırlandı. Doz dağılımının hesaplanmasında planlar için grid size 3 mm alındı ve kontrol noktasının istatistiksel belirsizliği %1 olarak belirlendi. Aynı zamanda, her bir plan için ark başına maksimum kontrol noktası sayısı TPS'ne 200 olarak girildi. VMAT tabanlı SABR planlamalarında sırasıyla, tek ışın tek ark planlaması (Gp1), tek ışın alanında gantrinin saat yönünde 360° (bir tur) dönmesi sonucu doz dağılımının oluşturulduğu planlamadır. Tek ışın iki ark planlaması (Gp2), tek ışın alanında 360° gantri açısı ile saat yönünde tam turunu tamamladıktan sonra aynı ışın alanında saat yönünün tersi yönde 360° gantri açısı ile tam turun tamamlanması sonucunda doz dağılımının oluşturulduğu planlamadır. İki ışın iki ark planlaması (Gp3), birinci ışın alanında 360^{o} gantri açısıyla saat yönünde tam bir tur tamamlandıktan sonra ikinci ışın alanında saat yönünün tersi yönde 360° tam turun tamamlanmasıyla doz dağılımının oluşturulduğu planlamadır. Son olarak 15° masa açılı iki ışın iki ark planlamasında (Gp4), her iki ışın alanı için masa rotasyonları eşit ve birbirine zıt yönde 15°'dir (15° ve 345°). Birinci ışın alanında saat yönünde 360°'lik tam bir tur tamamlandıktan sonra ikinci ışın alanında saat yönünün tersi yönde 360°'lik tam turun tamamlanması ile oluşturulan doz dağılımı her hasta için ayrı ayrı planlandı. "Pencil beam" algoritmasının kullanıldığı ilk optimizasyon sürecinde PTV ve risk altındaki normal organlara uygun değer fonksiyonları tanımlandı. Bu sürecin sonunda elde edilen doz yoğunluk haritası ideal doğruluktaysa "Monte Carlo" algoritmasının kullanıldığı segmentasyon aşamasına geçilerek planlamaya devam edildi. İkinci optimizasyon (segmentasyon) basamağı sonucu elde edilen planlar değerlendirildi. Değerlendirme sonucu uygun bulunmayan planlarda, değer fonksiyonlarının sayısal değerleri (aynı hastanın dört planında da aynı olmak kaydıyla) değiştirilerek ikinci optimizasyon süreci (tekrar) başlatıldı ve en ideal planlama elde edilene kadar tekrarlandı. Her hastanın tedavi planlamaları, bu basamaklar uygulanarak gerçekleştirildi. Aynı hasta üzerinde coplanar tek ışın tek ark, tek ışın iki ark, iki ışın iki ark, non-coplanar iki ışın iki ark teknikleriyle oluşturulmuş planların izomerkez kesitlerinde ve 60 Gy ve üzerindeki dozlar Şekil 15, Şekil 16, Şekil 17, ve Şekil 18'de gösterilmiştir.



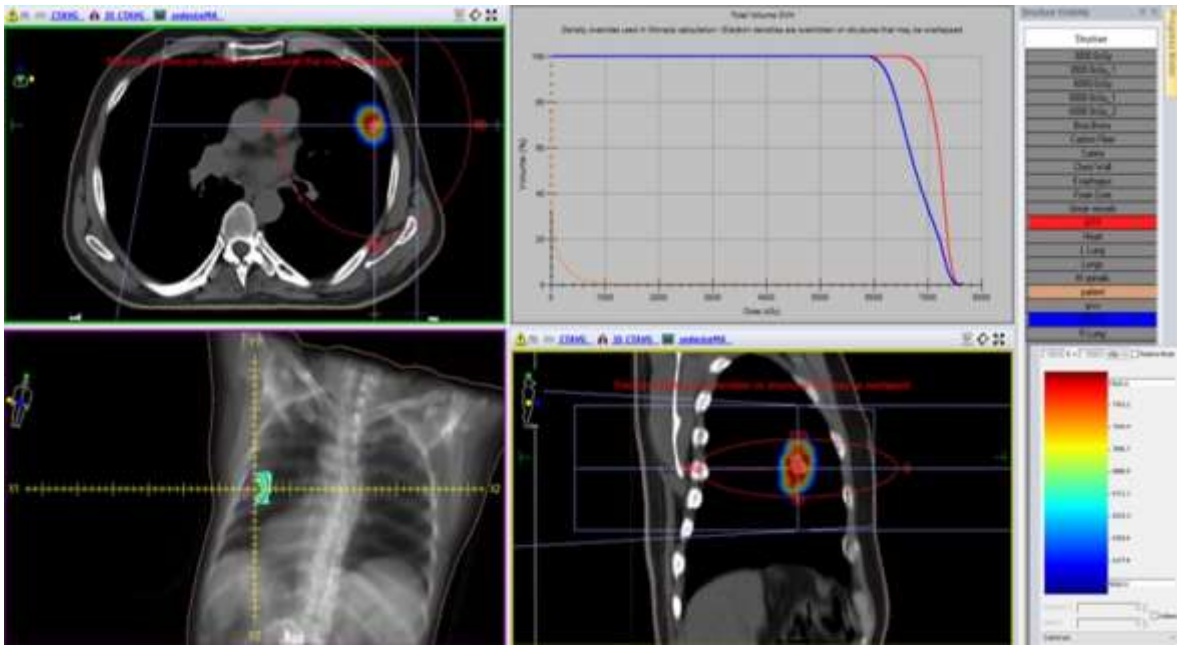
Şekil 15. Coplanar Tek Işın Tek Ark tekniği ile oluşturulmuş planın izomerkez kesit lerinde ≥ 60Gy izodoz eğrileri.



Şekil 16. Coplanar Tek Işın iki Ark tekniği ile oluşturulmuş planın izomerkez kesitlerinde ≥ 60Gy izodoz eğrileri.



Şekil 17. Coplanar iki ışın iki ark tekniği ile oluşturulmuş planın izomerkez kesitlerinde ≥ 60Gy izodoz eğrileri.



Şekil 18. Non-coplanar iki ışın iki ark tekniği ile oluşturulmuş planın izomerkez kesitlerinde ≥ 60Gy izodoz eğrileri.

Planların Değerlendirilmesi

Geleneksel olarak, konformal, yoğunluk ayarlı tedaviler (YART/IMRT) ve VMAT'nde, doz, hedef hacmi kapsayan -maksimum doza yakın bir izodoza- verilmektedir.

Stereotaktik yaklaşımda ise PTV nispeten düşük bir izodoz ile kapsanır (yönteme göre %50-80) böylece PTV (tercihen GTV) içinde doz yükseltilirken PRV'deki doz sınırlanmış olur.

Hedef hacimler ve riskli organlar için doz verilerinin kaydedilmesi

Doz–volüm histogramı hesaplamaları

- PTV ortanca doz ($D_{\%50}$) ve bunun yanında PTV $D_{near\text{-}min}$ ($D_{\%98}$) ve PTV $D_{near\text{-}max}$ ($D_{\%2}$)

- PTV'nin %95'inin aldığı doz (D_{95}), PTV'nin aldığı maksimum doz (D_{maks}) ve PTV'nin aldığı minimum doz (D_{min})

- İsteğe bağlı olarak mevcut GTV/CTV ve ITV konturları için ortanca doz (bu değerler akciğer SBRT/SABR dökümentasyonu için gerekli)

- RAO için en az 3 değer rapor edilmelidir: Ortalama doz, $D_{near\text{-}max}$ ve ilişkili %VD değeri (VD: Eşik dozun üzerinde doz alan hacim)

- Doz homojenitesi (eğer mevcutsa PTV'nin ortalama dozu ve PTV'nin ortalama dozunun standart sapması)

ICRU 91 Raporu stereotaksi uygulamalarında raporlanması önerilen bilgiler

Hedef hacimler ve riskli organlar için doz dökümentasyonu

- Doz Konformite İndeksi (CI): Hedef hacme tanımlanan dozun hedef hacmi ne kadar kapsadığının ölçüsünü veren indeks değeridir. Farklı konformite indeks hesaplamaları vardır. Basit şekliyle, tanımlanan izodoz yüzeyinin hacminin (Prescribed Isodose Volume/ PIV), hedef hacme (PTV) oranı alınarak hesaplanan hedef hacmi kapsama oranını veren konformite değeridir. Çalışmamızda CI değerlerinin hesaplamasında kullanılan formül;

$$CI = \frac{PIV}{PTV}$$

Sık kullanılan bir başka CI formülü olan, Paddick CI:

$$CI = \frac{PTV_{PIV}^2}{PTV \times PIV}$$ formülü ile hesaplanır (3).

İdeal bir planın CI indeks değeri 1 iken, daha az uygun planların <1'dir. CI uygunluğu için ideal değer>0.85 olabilir.

- Gradiyent İndeks (GI): GI, dozun tanımlandığı izodozun (referans izodoz) yarısının kapsadığı hacim, referans izodozun hacmine oranlanarak hesap edilir. Başlangıçta yalnızca beyin lezyonlarının stereotaktik RT uygulamalarında kullanılmış olmasına rağmen son

dönemde SBRT/SABR uygulamalarında da hesaplanmaktadır. Dozun PTV'nin hemen dışında hızlı düşüşünü konfirme etmek için kullanılır.

$$GI = \frac{PIV_{half}}{PIV}$$

ICRU 83'te, maksimum doz ($D_{\%98}$), minimum doz ($D_{\%2}$) ve ortanca doz ($D_{\%50}$) tanımları yapılmıştı. $D_{\%2}$ ve $D_{\%98}$ hedef hacmin %2'sinin ve %98'inin aldığı dozları temsil etmektedir. Bununla birlikte, PTV $D_{\%2}$ ve $D_{\%98}$'in raporlanması, küçük alan radyoterapisinde önemli bir problem oluşturmaktadır. Çünkü bu göstergeler mutlak hacim ölçüleri içinde oldukça önemsiz volümler oluşturmaktadır. Stereotaktik tedavilerde kullanılan çok küçük hacimlerde (<2 cc), PTV $D_{\%98}$ ve $D_{\%2}$ indeksleri pek bir anlam ifade etmez. Bu sebeple, ICRU 91, 2 cm^3'ten küçük hacimler için $D_{near\text{-}min}$= $D_{V\text{-}35mm^3}$ ve $D_{near\text{-}max}$=D_{35mm^3} terimlerini kullanmıştır. Böylece, PTV içerisinde belirlenen minimum dozu alabilecek hacim V_{35mm3} olur.

- **Homojenite İndeksi:** Maksimum dozun, referans izodoza oranıdır. Hedef hacim içerisindeki dozun homojenliğini gösteren bir parametredir. Bu değer sıfıra yaklaştıkça hedef hacim içerisindeki doz dağılımı daha homojen olmaktadır. ICRU'nun 83 No'lu raporunda önerilen HI formülü aşağıda gösterilmiştir (76):

$$\text{HI} = \frac{\%\,D2 - \%\,D98}{\%\,D50}$$

- **Heterojenite İndeksi (HI):** Monaco TPS'de, homojenite indeksi yerine heterojenite indeksi direkt olarak DVH istatistik tablosundan hesaplanmaktadır. Doz heterojenitesi, DVH' nda görülen, maksimum ve minimum PTV dozları arasındaki farkın büyüklüğünü yansıtır. Heterojenite indeksi formülü aşağıdaki gibidir:

$$\text{HI} = \frac{\text{PTV}'\text{nin \%5}'\text{inin aldığı en yüksek doz}}{\text{PTV}'\text{nin \%95}'\text{inin aldığı en düşük doz}}$$

Çalışmamızdaki tablolardan da görüleceği gibi SABR uygulamalarında, konvansiyonel YART planlarının aksine hiçbir zaman HI=1 (bir başka deyişle homojenite indeksi=0) değerinin sağlanması amaçlanmadığı için, D_5 değeri verilen dozdan daha yüksek olmaktadır. Dolayısıyla çalışmamızdaki tüm HI değerleri 1'den büyüktür.

YART ve 3 boyutlu RT uygulamalarında HI, plan kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. ICRU 83'de, daha önce PTV'deki doz değerlerinin, öngörülen dozun %95 ila %107'sinde sınırlanması önerilmişti. Aksine, stereotaktik uygulamalarda hedef hacim içerisinde doz heterojenitesi, PTV'nin hemen dışında dozun hızlı bir şekilde

düşürülebilmesini ve/veya hedef hacim içerisinde yüksek dozlar elde edilebilmesini sağlar. Bu nedenle, stereotaktik uygulamalarda, doz PTV'nin dış yüzeyinde bulunan %60 ila %80'lik izodoz (maksimum doza göre) hattına verilir. Bu çok yüksek dozların GTV üzerinde olması durumunda risk altındaki organlar olumsuz etkilenmeyecektir. Konformitenin homojen doz dağılımı ile birlikte elde edilebildiği durumlarda doz heterojenitesinin gerekli olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır (3).

Tedavi Planlarını Karşılaştırma Parametreleri

Hasta planlamaları sırasında yapılan doz hesaplamaları bittikten sonra planın değerlendirilmesi aşamasına geçildi. Akciğer SABR uygulamalarında, plan PTV'nin %95'i dozun %99'undan daha düşük doz almayacak şekilde ve PTV'nin %99'u verilen dozun en az %90'ını alacak şekilde seçildi. PTV (tercihen GTV) içinde verilen dozun (60 Gy) %120-150'inden daha yüksek dozlara izin verilerek PTV dışında dozun hızla düşürülmesi amaçlandı. Akciğer kanserinin SABR uygulamalarında, dozun PTV'nin hemen dışında hızlı düşüşünü konfirme etmek için kullanılan GI ve hedef hacme tanımlanan dozun hedef hacmi ne kadar kapsadığının ölçüsünü veren indeks olan konformite indeksi RTOG 0813 Çalışması'ndaki (Tablo 3.) değerlere göre kontrol edildi (87, 88).

Tablo 3. RTOG 0813 Çalışması'nda belirtilen konformalite sınırlamaları

PTV HACMİ (cc)	**Referans izodoz hacminin PTV hacmine oranı**		**Referans İzodozun %50'lik hacminin PTV hacmine oranı**		**PTV'den her yöne doğru, 2 cm uzaklıktaki maksimum doz**		**20 Gy Alan Toplam Akciğer Hacmi V_{20} (%)**	
	İdeal	Küçük Sapma	İdeal	Küçük Sapma	İdeal Sapma	Küçük Sapma	İdeal	Küçük Sapma
1,8	<1,2	<1,5	<5,9	<7,5	<50,0	<57,0	<10	<15
3,8	<1,2	<1,5	<5,5	<6,5	<50,0	<57,0	<10	<15
7,4	<1,2	<1,5	<5,1	<6,0	<50,0	<58,0	<10	<15
13,2	<1,2	<1,5	<4,7	<5,8	<50,0	<58,0	<10	<15
22,0	<1,2	<1,5	<4,5	<5,5	<54,0	<63,0	<10	<15
34,0	<1,2	<1,5	<4,3	<5,3	<58,0	<68,0	<10	<15
50,0	<1,2	<1,5	<4,0	<5,0	<62,0	<77,0	<10	<15
70,0	<1,2	<1,5	<3,5	<4,8	<66,0	<86,0	<10	<15
95,0	<1,2	<1,5	<3,3	<4,4	<70,0	<89,0	<10	<15
126,0	<1,2	<1,5	<3,1	<4,0	<73,0	<91,0	<10	<15
163,0	<1,2	<1,5	<2,9	<3,7	<77,0	<94,0	<10	<15

Doz Sınırlamaları

Risk altındaki organ doz sınırları için 2018 yılında yayımlanmış ve 8 fraksiyonluk stereotaktik toraks RT'si için risk altındaki organ doz sınırlamalarının da verildiği "UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy" kılavuzu dikkate alındı. Tablo 4'te çalışmamızda dikkate aldığımız doz sınırlamaları görülmektedir.

Tablo 4. Çalışmada kullanılan normal organlar için uygun ve zorunlu doz sınırlamaları

RİSK ALTINDAKİ ORGAN	Sınırlama	Uygun	Zorunlu
Spinal kanal	D_{maks} (0,1 cm^3)	<25Gy	<32Gy
Proksimal trakeal ağaç	D_{maks} (0.5 cm^3)	<32Gy	<44Gy
Toplam akciğer	V_{20}	-	<%10
Karşı taraf akciğer	V_5	<%5	-
Karşı taraf akciğer	D_{mean}	<6Gy	-
Aynı taraf akciğer	D_{mean}	<20Gy	-
Kalp	D_{maks} (0.5 cm^3)	<50Gy	<60Gy
Göğüs Duvarı	D_{maks} (0.5 cm^3) D_{30} cm^3	<39Gy <35Gy	-

D_{maks}: Maksimum doz**, D_{mean}:** Ortalama doz, **V_5:** ≥ 5Gy doz alan risk altındaki organ yüzdesi, **V_{20}**: ≥ 20 Gy doz alan risk altındaki organ yüzdesi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen değerler istatistiki olarak karşılaştırıldı. Dört ölçüm arasında niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, verilerin dağılım yapısı da göz önünde bulundurularak tekrarlayan ölçümlerde Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. P <0.05 değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 paket istatistik programı kullanılarak yapıldı.

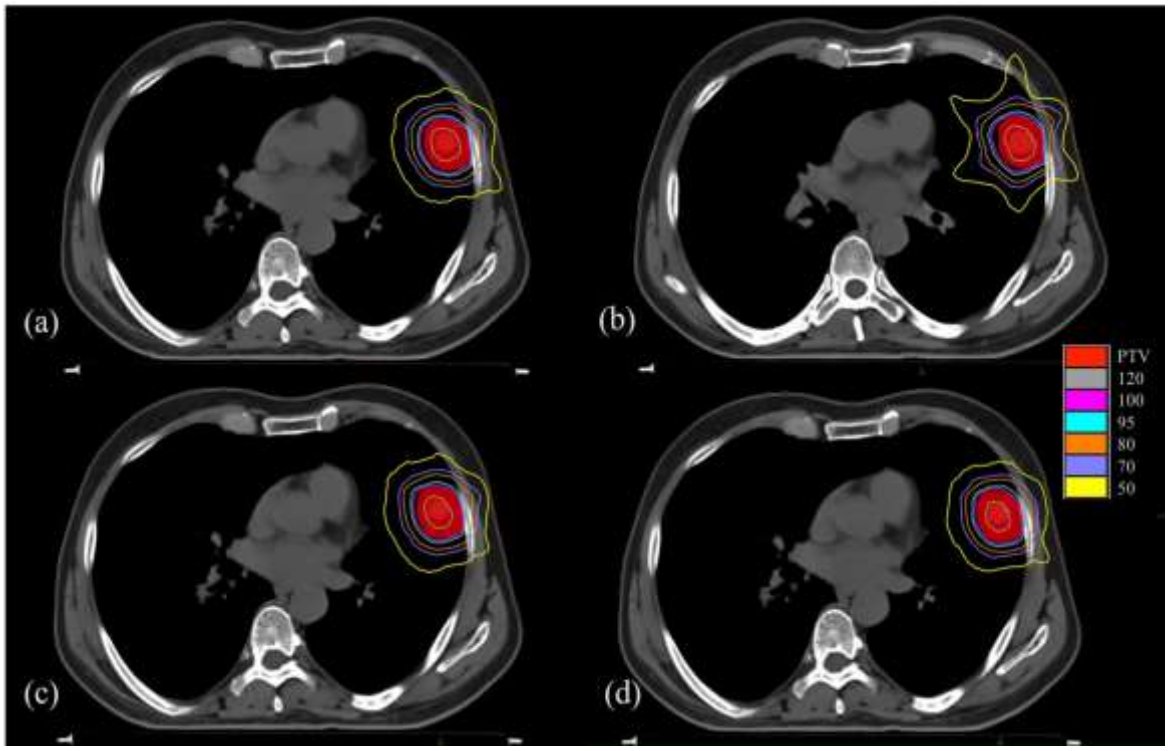
BULGULAR

Erken evre KHDAK tanılı 2 santral (%10) ve 18 periferik (%90) yerleşimli lezyona sahip 20 hastanın VMAT tabanlı SABR planları, hedef hacimlerin ve hedef hacim komşuluğunda bulunan risk altındaki organların aldığı dozlar açısından karşılaştırılmıştır.

Tümör çapı ortanca 2,7 cm (0,9-4,3 cm) idi. GTV hacmi ortanca 11,3 cm^3 (1,1-40,2, ortalama 14,7 cm^3) ve PTV hacmi ise ortanca 31 cm^3 (8,1-82,6, ortalama 38 cm^3) hesaplandı. Tümörün medulla spinalise olan mesafesi ortanca 7,9 cm (2,6-13,3 cm) olarak ölçüldü. Tümörün göğüs duvarına olan mesafesi ise ortanca 0,2 cm (0,1-2 cm) ve proksimal bronşiyal ağaca olan mesafesi ortanca 4,6 cm (2,6-6,80 cm) ölçüldü. Göğüs duvarı dozları için göğüs duvarına 0,3, 0,4 ya da 0,5 cm'den daha yakın yerleşimli lezyonların üç planlaması arasında anlamlı fark bulunmadı.

CI, GI, HI, PTV'nin aldığı maksimum doz, PTV'nin %95'inin aldığı doz ve PTV'nin aldığı minimum doz değerleri için yapılan istatistiksel analiz sonucunda; CI, PTV'nin %95'inin aldığı doz ve minimum doz değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. GI değerlerinin karşılaştırmasında, ortalama GI değeri Gp2'de Gp3'e göre (p=0,015) ve Gp4'e göre (p=0,020) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. HI değerleri Gp1'de Gp2'ye kıyasla istatistiksel anlamlılık düzeyinde yüksekti (p=0,04). Maksimum doz değerleri Gp1'de, Gp2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,033). Şekil 19' da çalışmamızda kullanılan dört planlama tekniğinin her biri için izodoz dağılımları ve Tablo 5' te CI, GI, HI, PTV'nin aldığı maksimum doz, PTV'nin %95'inin aldığı doz ve PTV'nin aldığı minimum doz değerlerinin ortalama ve

standart sapma değerleri ve gruplar arasındaki istatistiksel analize ilişkin anlamlılık değerleri ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 19. Örnek bir hastanın izomerkezden geçen aksiyel BT kesitinde, dört planlama tekniğinin her biri için izodoz dağılımları: (a) Coplanar tek ışın alanında tek ark tedavi planlaması (Gp1), **(b)** Coplanar tek ışın alanında iki ark tedavi planlaması (Gp2), **(c)** Coplanar iki ışın alanında iki ark tedavi planlaması (Gp3), **(d)** Non-coplanar iki ışın alanında iki ark tedavi planlaması (Gp4).

MU değerleri Gp1'de diğer üç gruba kıyasla istatistiksel düzeyde düşük bulundu (p değerleri sırasıyla <0,0001, 0,05 ve 0,021). MU değerleri Gp2'de Gp3'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p>0,0001). TS değerleri Gp1'de diğer üç gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (p değerleri sırasıyla <0,001, <0,0001 ve 0,003) Gp2'de Gp3'e göre istatistiksel anlamlılık olarak daha yüksek bulundu (p<0,0001). MU, TS'lerinin ortalama ve standart sapma değerleri ve gruplar arasındaki istatistiksel analize ilişkin anlamlılık değerleri Tablo 6'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Kalp maksimum dozlarının analizinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kalp ortalama dozları, Gp4'te diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p değerleri sırası ile 0,027, 0,010 ve 0,017). Proksimal bronşiyal ağaç maksimum doz değerlerinin analizinde, Gp1'de Gp4'e ve Gp3'de Gp4'e göre istatistiksel anlamlı olarak

daha yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri <0,0001 ve 0,001). Ösofagus maksimum doz değerleri karşılaştırıldığında Gp4'te diğer üç guruba kıyasla istatistiksel anlamlılık olarak daha düşük bulundu (p değerleri sırası ile <0,0001, 0,001 ve <0,0001). Medulla spinalis Grp4'te diğer üç gruba kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (p değerleri sırasıyla 0,003, 0,05 ve 0,002). RAO olarak belirlenen kalp, proksimal bronşiyal ağaç, büyük damarlar, ösofagus, göğüs duvarı, medulla spinalis değerlerinin istatistik bulguları ayrıntılı olarak Tablo 7'de gösterilmiştir.

Akciğer V_5 değerlerin analizinde Gp4'te diğer üç gruba kıyasla istatistiksel anlamlılık olarak daha düşük bulundu (p değerleri sırasıyla 0,001, <0,0001 ve <0,0001). Akciğer V_{10} değerleri karşılaştırıldığında Gp4'te diğer üç gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (p değerleri sırası ile 0,010, 0,004 ve 0,041). Ortalama doz ve V_{20} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Karşı taraf akciğer V_5 değerleri karşılaştırıldığında Gp4'te diğer üç gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (p değerleri sırasıyla <0,0001, <0,0001, <0,0001). Tablo 8'de akciğer aynı taraf akciğer ve karşı akciğer verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmaya ilişkin anlamlılık değerleri ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 5. Konformite İndeksi, Gradient İndeks, Heterojenite indeksi, PTV'nin aldığı maksimum doz, PTV'nin %95'inin aldığı doz ve PTV'nin aldığı minimum doz değerlerinin istatistikleri

Parametre	Gp1 (Ort±Std sapma)	Gp2 (Ort±Std sapma)	Gp3 (Ort±Std sapma)	Gp4 (Ort±Std sapma)	İSTATİSTİK	
					Gruplar	P
CI	1,19±0,09	1,198±0,11	1,17±0,09	1,24±0,14	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	1,000 1,000 0,636 0,710 1,000 0,116
GI	5,82±0,93	6,08±1,08	5,90±1,00	5,63±0,94	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,374 1,000 0,696 0,015 0,020 0,185
HI	1,204±0,03	1,186±0,04	1,194±,03	1,194±0,03	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,004 0,348 1,000 0,417 1,000 1,000
D_{maks} (Gy)	76,21±2,42	75,19±2,64	75,48±2,66	76,39±2,30	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,033 0,498 1,000 1,000 0,642 1,000
D_{95} (Gy)	60,6±1,585	60,41±1,51	60,484±1,56	61,04±2,03	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	1,000 1,000 1,000 1,000 0,499 0,675
D_{min} (Gy)	52,02± 3,9	51,9±3,6	51,9±3,7	52,5±3,9	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	1,000 1,000 1,000 1,000 0,483 0,579

Gp1: Tek ışın alanında tek ark tedavi planı, **Gp2:** Tek ışın alanında iki ark tedavi planı, **Gp3:** İki ışın alanında iki ark tedavi planı, **Gp4:** 15°'lik (15 ve 345) masa acısına sahip iki ışın alanında iki ark tedavi planı, **Ort:** Aritmetik Ortalama**, CI:** Konformite İndeksi, **GI:** Gradient İndeks, **HI:** Heterojenite indeksi, **D_{95}:** PTV'nin %95'inin aldığı doz, **D_{maks}:**PTV'nin aldığı maksimum doz, **D_{min}:** PTV'nin aldığı minimum doz.

Tablo 6. Monitor Unit ve Tedavi Süresi istatistik bulguları

Para metre	Gp1 (Ort±Std sapma)	Gp2 (Ort±Std sapma)	Gp3 (Ort±Std sapma)	Gp4 (Ort±Std sapma)	İSTATİSTİK	
					Gruplar	P
MU	3113,0±692	3907,1±825,5	3325,7±746	3545,3±985	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,000 0,051 0,021 0,000 0,115 0,721
TS (sn)	264,9±52,4	339,5±72,6	301,6±62,7	309,8±71,6	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,000 0,000 0,003 0,000 0,116 1,000

MU: Monitor Unit, **TS:** Tedavi Süresi, **sn**: Saniye.

Tablo 7. Kalp (D_{maks} 0,5 cc, D_{ort}), Proksimal Bronşiyal Ağaç (D_{maks} 0,5 cc), Büyük Damarlar (D_{maks} 0,5 cc), Göğüs Duvarı (D_{maks} 0,5 cc), Ösofagus (D_{maks} 0,5 cc), Medulla Spinalis D_{maks} (0,1 cc), değerlerinin istatistik bulguları

Normal Doku	Değer	Gp1 (Ort±Std sapma)	Gp2 (Ort±Std sapma)	Gp3 (Ort±Std sapma)	Gp4 (Ort±Std sapma)	İSTATİSTİK	
						Gruplar	P
Kalp	D_{maks} (0,5cc) (Gy)	10,9±14,9	11,0±15,1	11,1±14,9	11,8±13,1	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	1,000 1,000 1,000 1,000 1,000 1,000
	D_{ort} (Gy)	1,6±1,9	1,6±1,8	1,64±1,9	2,1±1,75	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	1,000 1,000 0,027 1,000 0,010 0,017
Proksimal Bronşiyal Ağaç	D_{maks} (0,5cc) (Gy)	16,5±6,9	16,11±6,03	16,2±6,6	13,8±6,98	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	1,000 1,000 0,000 1,000 0,174 0,001
Büyük Damarlar	D_{maks} (0,5cc) (Gy)	24,7±8,7	26,3±9,7	24,8±8,2	23,3±10,7	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,658 1,000 0,815 1,000 0,078 0,857
Göğüs Duvarı	D_{maks} (0,5cc) (Gy)	47,9±5,5	48,3±5,1	48,4±5,3	47,7±5,7	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,952 1,000 1,000 1,000 0,388 1,000
Ösofagus	D_{maks} (0,5cc) (Gy)	14,4±4,98	16,4±4,9	14,6±5,3	11,6±5,8	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,120 1,000 0,000 0,532 0,001 0,000
Medulla Spinalis	D_{maks} (0,1cc) (Gy)	15,7±4,9	14,5±4,9	15,8 ± 5,2	12,6 ± 6,4	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,398 1,000 0,003 0,563 0,049 0,002

Tablo 8. Akciğer (V_5, V_{10}, V_{20}, D_{ort}), Aynı Taraf Akciğer (D_{ort}) ve Karşı Taraf Akciğer (D_{ort}, V_5) verilerinin istatistik bulguları

Normal Doku	Değer	Gp1 (Ort±Std sapma)	Gp2 (Ort±Std sapma)	Gp3 (Ort±Std sapma)	Gp4 (Ort±Std sapma)	İSTATİSTİK	
						Gruplar	P
Akciğer	V_5 (%)	25,9±9,3	26,5±9,5	26,2±9,5	22,6±8,9	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,095 0,908 0,001 0,610 0,000 0,000
	V_{10} (%)	13,7±5,6	13,9±5,7	14,2 ± 5,9	12,2±5,1	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	1,000 1,000 0,010 1,000 0,004 0,041
	V_{20} (%)	6,2±2,8	6,2±2,8	6,3±2,9	6,03±2,9	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	1,000 1,000 0,461 0,243 0,839 0,181
	D_{ort} (Gy)	4,9±1,7	5,0±1,7	4,9 ±1,7	4,9±1,7	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,929 1,000 1,000 0,991 1,000 1,000
Aynı Taraf Akciğer	D_{ort} (Gy)	8,4±3,3	8,4±3,3	8,4±3,3	8,6±3,5	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	1,000 1,000 0,194 1,000 0,306 0,428
Karşı Taraf Akciğer	D_{ort} (Gy)	2,3±1,0	2,4±1,0	2,3±1,0	2,5±1,5	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,143 1,000 1,000 0,289 1,000 1,000
	V_5 (%)	18,2 ±10,4	19,2±11	18,9± 10,2	9,9±9,5	Gp1-Gp2 Gp1-Gp3 Gp1-Gp4 Gp2-Gp3 Gp2-Gp4 Gp3-Gp4	0,185 0,453 0,000 1,000 0,000 0,000

TARTIŞMA

1950'li yıllarda temelleri atılmasına rağmen, stereotaktik RT uygulamaları ilk olarak 1968 yılında İsveç'te çok sayıda Co-60 kaynağı içeren Gamma Knife cihazının geliştirilmesi ile başlamıştır. Gamma Knife cihazı ile nispeten küçük (≤3cm) beyin lezyonlarına yönelik tek fraksiyonla yüksek dozda, odaklanmış RT uygulamaları "stereotaktik radyocerrahi" olarak isimlendirilmiştir. Bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler ile 1990'lı yıllarda lineer hızlandırıcı kullanan, robotik kollu CyberKnife cihazı geliştirilmiş ve böylece yalnızca beyindeki değil, vücuttaki nispeten küçük lezyonlara yönelik stereotaktik RT uygulamalarını yüksek doğrulukla yapmak mümkün hale gelmiştir. Bu arada konvansiyonel lineer hızlandırıcı cihazlar ile de stereotaktik uygulamalar 3BKRT ya da YART teknikleriyle uygulanmaya başlanmış ve VMAT sisteminin geliştirilmesi ile günlük pratiğin sıklıkla uygulanan bir parçası olmuştur. Başlangıçta Gamma Knife ile stereotaktik RT uygulamalarında ilk dönemde mutlaka kafatasına invaziv yöntemle sabitlenen immobilizasyon aparatı olan frame kullanılmaktaydı. Bu sebeple beyine uygulanan bu tür tedavilerin, çoğunlukla tek fraksiyonda uygulanması gerekiyordu. Günümüzde, stereotaktik uygulamalar, lineer hızlandırıcı temelli cihazlar ile hem beyin hem de vücuttaki lezyonlara yönelik ve fraksiyone olarak da verilebilmektedir. Bu uygulamalar ≥5Gy fraksiyon dozları ile, beyinde 1-5 fraksiyon ve vücutta 1-12 fraksiyon olarak uygulanmaktadır (18).

Erken evre akciğer kanserinin tedavisinde cerrahi operasyon ve genel olarak söylemek gerekirse lobektomi (lenf nodu örneklemesi ile beraber) standart tedavi yaklaşımdır. Tıbbi sebeplerle (yetersiz akciğer fonksiyonları gibi) operabl olmayan ya da operasyonu kabul etmeyen erken evre KHDAK tanılı hastalarda geçmişte nispeten yüksek

dozlarda konvansiyonel fraksiyonasyon ile RT kullanılmıştır. Son dönemde, erken evre KHDAK tanılı hastalarda SABR'nin konvansiyonel fraksiyonasyon ile yüksek doz RT'den daha iyi sonuçlara sahip olduğuna dair kanıtlar artınca SABR bu -opere olmayacak- hasta grubunda yeni standardı oluşturmuştur (89).

Solunum hareketi, torakoabdominal bölge ışınlamalarında hem hedef hem de normal organlarda sebep olduğu geometrik belirsizlikler nedeniyle önemli bir sorundur. Hareket, planlanan ve verilen dozlar arasında azımsanmayacak farklılıklar oluşmasına sebep olabilir. Potansiyel olarak tümörün yetersiz ve risk altındaki organların ise yüksek dozlar alması bir çeşit terapötik kayba neden olur (90). Klinik olarak abdominal kompresyon uygulamaları ve gating yöntemleri hareket etkisini azaltmak için en sık kullanılan metotlardır. Abdominal kompresyon aparatı hastanın yüzeyel solunum yapmasını sağlayarak tümör hareketini sınırlamak için kullanılmaktadır. Tümör hareketinin fraksiyon esnasındaki büyüklüğü abdominal kompresyon aparatı ile azaltılabilmektedir (91). Bu etki, özellikle alt lob tümörlerinde izlenmektedir. Orta ve üst lob tümörlerin tedavisi esnasında kullanıldığında hareket kontrolü üzerine olumlu ya da olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir (92). Bununla birlikte, fraksiyonlar arası hareket, batın kompresyonu uygulamalarında aksine artabilmektedir (78, 93). Abdominal kompresyon aparatı kullanımı pozisyonun her tedavide aynen tekrarlanabilmesinde problem oluşturmaktadır. Buna rağmen, hedef hacmin sınırlanmasına yardımcı olabildiğinden SABR uygulamalarında -eğer hareket yönetimi için markerlı ya da markersız gating ya da takip sistemleri kullanılmıyorsa- yine de önerilen bir yöntemdir (94). Çalışmamızda abdominal kopresyon aparatı standart olarak her hastada kullanılmıştır.

Erken evre KHDAK'li hastaların SABR uygulamalarında çeşitli fraksiyon dozları 1 ile 12 arasında değişen çeşitli şemalar kullanılmaktadır (18). Daha iyi lokal kontrol ve sağkalım sonuçları için BED_{10} değerinin 100 Gy'in üzerinde olması önerilmektedir (95). Çalışmamızda 8fr x 7.5Gy'lik stereotaktik RT şeması kullanıldı (BED_{10}=105). Bu, bazı ekollerin santral yerleşimli tümörlerin tedavisine tercih ettiği şemadır. Flattening filter-free cihazlar tedavi süresinin daha kısa olması açısından bir avantaja sahiptir. Cihazımız (Elekta Infinity) düzleştirici filtreye sahip olduğu için tedavi süreleri nispeten uzundur ve fraksiyon dozu arttıkça hastaların tedavi süresi daha da uzayacak ve bu da fraksiyon esnasındaki belirsizlikleri arttıracaktır (96). Cihazın bu özelliği de dikkate alınarak, kliniğimizde, akciğer SABR uygulamalarında BED_{10} değeri 105 olan (>100) 60Gy/8 fr şeması kullanılmaktadır. Ortaya çıkacak MU değerleri ve tedavi süreleri de dikkate alınarak çalışmamız için de bu

şema tercih edilmiştir. MU değerleri ve tedavi süresi tek ışın tek ark grubunda iki ark kullanılan diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu, tek ışın tek ark ile doz sınırlarına uygun bir plan oluşturulabildiğinde her bir fraksiyonun daha kısa bir tedavi süresi içinde uygulanabileceğini göstermektedir. Gating uygulamalarında kısa tedavi süresi hasta uyumunu arttıracaktır.

SABR uygulamalarında tümörün yerleşimi toksisite beklentisi açısından önemlidir. Periferik yerleşimli tümörler için göğüs duvarına yakınlık planlama açısından sorun oluşturabilmektedir. Göğüs duvarı ve kotlarda yüksek dozlar, kot kırıkları, cilt ve/veya yumuşak doku nekrozu ve nöropatik ağrı gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu tür periferik lezyonların tedavisinde daha fraksiyone şemalar tercih edilmekle birlikte tümörün etkin dozu alması için söz konusu yüksek göğüs duvarı ve kot dozlarına izin vermek kaçınılmaz olabilmektedir. Bununla birlikte, primer tümör santral yerleşimli ise problem biraz daha büyür. Proksimal trakeobronşiyal ağaç ve ana damarlar üzerinde yüksek dozlar oluşması ölümcül toksik etkilere yol açabilmektedir. RTOG 0813 numaralı çalışma protokolünde, trakea, ana bronşlar ve ana damarlara 2 cm'den yakın yerleşimli lezyonlar santral yerleşimli kabul edilmiş ve başlangıçta bu tür lezyonlara SABR uygulanmaması önerilmiştir (87). Bu çalışmanın 38 aylık takip sonuçları, santral yerleşimli tümörler için maksimum tolere edilebilir fraksiyon dozunun 12 Gy olduğunu ve bu fraksiyon dozu ile 5fr uygulama ile doz sınırlayıcı toksisite ihtimalinin %7,2 olduğunu ve bu riskin periferik yerleşimli tümörler ile benzer olduğunu göstermiştir (88). Bugün santral yerleşimli hastalığa, başlangıçta ifade edildiği gibi "no-fly zone" (uçuşa kapalı bölge) şeklinde SABR uygulanamaz hastalık olarak yaklaşım gösterilmemektedir. Santral bölge, SABR uygulamasının dikkatle uygulanması gereken bölge olarak düşünülmektedir. Bu sebeple, bu bölgedeki kritik öneme sahip seri dizilimli risk altındaki organ dozlarının önerilen sınırların altında tutulması mutlak gerekliliktir. Proksimal bronşiyal ağaç, ana damarlar ve medulla spinalis gibi seri dizilimli risk altındaki organlara yakın tümörlerin doz planlaması özel önem taşımaktadır.

Kliniğimizde, teknik olanaklar dikkate alınarak santral hastalıkta SABR uygulanmamaktadır. Çalışmamız retrospektif hasta bilgileri içermektedir. Bu sebeple serimizde proksimal bronşiyal ağaca en yakın yerleşimli lezyon 2,6 cm uzaklıkta (2,6-6,8, ortanca 4,7 cm) idi. Çalışmamızda, santral yapıların (proksimal bronşiyal ağaç, medulla spinalis, ösofagus ve ana damarlar) coplanar düzlemde plan yapılmış üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Non-coplanar iki ark uygulanan planlarda ise diğer üç gruba

kıyasla proksimal bronşiyal ağaç (coplanar tek ışın iki ark hariç, p=0,17), medulla spinalis ve ösofagus maksimum dozları istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Ana damar maksimum dozları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Lezyonların göğüs duvarına mesafesi ortanca 0,2 cm (0,1-2 cm) ölçüldü. Dolayısıyla plan yapılan lezyonların çoğunluğu periferik yerleşimliydi ve göğüs duvarı dozları önem taşıyordu. Coplanar üç grup arasında göğüs duvarı dozları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Non-coplanar iki ark grubunda göğüs duvarı maksimum (0,5 cc) dozları ile coplanar gruplar arasında fark olmamasına rağmen D_{30cc} değerleri non-coplanar grupta (ortalama 29,8 Gy ve ortanca 30,2 Gy, minimum-maksimum 20,0-43,5Gy) diğer üç gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Clark ve ark., çalışmalarında 3 lezyona sahip (birbirinden 3 cm veya 6 cm mesafede) dört, beyin metastazlı olguda stereotaktik radyocerrahi için üç VMAT planı oluşturdu. VMAT planları, coplanar tek ark/tek izomerkez, non-coplanar üç ark/tek izomerkez ve coplanar üç ark/üç izomerkez planı içeriyordu. Non-coplanar planlarda konformite indeksi daha iyiydi. Radyasyon nekrozu dahil risk altındaki organ komplikasyonlarının önemli bir göstergesi olarak kabul edilen 12 Gy'lik izodoz hacimleri özellikle yakın yerleşimli lezyonların planlamasında daha küçük bulundu. Yazarlar lezyonların geniş aralıklarla bulunduğu daha basit planlar için tek ark tekniğinin yeterli olabileceği sonucuna vardılar. Daha karmaşık planlar için, tek veya üç izomerkezli çoklu ark teknikleri, kendi aralarında anlamlı bir fark olmaksızın tek arktan daha üstün bulundu. Çalışmacılar, tedavi süresi daha kısa olduğundan ve set-up hatası olasılığı daha düşük olduğundan çoklu ark uygulamalarında tek izomerkezli tekniklerin tercih edilebilir olduğu kanaatine vardılar (97). Çalışmamızda akciğer bölgesindeki tek lezyonlara yönelik SABR uygulamalarında tek izomerkezli coplanar ve non-coplanar planlar karşılaştırılmış ve non-coplanar uygulamanın maksimum dozlar ve doz-hacim değerlerinde avantaj sağlayabildiği görülmüştür. Bununla birlikte tek ışın tek ark SABR uygulamalarının tedavi süresi açısından coplanar ve non-coplanar iki ark planlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde avantajlı olduğu saptanmıştır.

Monaco planlama sisteminde birden fazla ark rotasyonu oluşturmanın iki yöntemi vardır. Birincisi bir uygulamayı birden fazla ışınlama ile yapmaktır. Monaco sistemi tüm parametreler aynı olduğunda ışınlamanın tekrarına izin vermez. Bu nedenle, ışınlamanın biri saat yönünde, diğeri ise saat yönüne ters olmalıdır. İkinci yöntem aynı ışınlama içerisinde iki ark rotasyonu yapmaktır. Bu durumda ikinci rotasyon otomatik olarak gerçekleştirilir. Bir ışınlama içerisine iki ark rotasyonu eklendiğinde Monaco segmentasyon sürecini

arttırmaktadır. Kompleks planlarda, Monaco bir rotasyonda hacmin yarısını ve ikinci rotasyonda diğer yarısını optimize etmektedir (86). Bu işlem ışınlama süresinin uzamasına sebep olabilir.

Washington Üniversitesinden Kalet M.A. ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada VMAT yöntemi ile pelvik RT planlanan olgularda iki ışın ve her ışında tek ark ile tek ışın ve çoklu ark planları karşılaştırılmış ve lenf nodlarını da kapsayan kompleks PTV şekilleri için tek ışın çoklu ark planlarının mesane V_{30} (p=0,0357) ve rektum V_{20} (p=0,0012) değerleri için bir avantaj oluşturduğu görülmüştür. Yalnızca prostat hacmini kapsayan basit PTV şekilleri için monitör unit değerleri (%13,47 p = 0,0009) tek ışın çoklu ark planlarında daha düşük bulunmuş ve tedavi süresi %25 azalmıştır (98). Çalışmamızda, monitör unit değerleri ve tedavi süresi tek ışın iki ark grubunda, coplanar iki ışın iki ark uygulanan gruptan daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, akciğer lezyonlarına yönelik SABR uygulamalarında çok sayıda doz sınırlayıcı risk altındaki organ olması nedeniyle segmentasyon sürecinin uzaması ile ilişkili olabilir.

Coplanar VMAT, non-coplanar YART tekniğiyle karşılaştırılabilir ve coplanar YART'den daha iyi tedavi planları oluşturabilmektedir (99). Tam ark uygulamalarının karşı akciğer dozunu arttırabildiği bilinmektedir. Bu nedenle VMAT tabanlı akciğer SBRT/SABR'sinde bazı merkezler tam ark kullanırken, diğerleri yüksek kontralateral akciğer dozlarından kaçınmak için kısmi ark kullanır. Parsiyel ark uygulamaları potansiyel olarak daha düşük karşı akciğer dozları oluşturabilmektedir (100).

Geçmişte, 3-boyutlu tedavi alanları kullanılarak yapılan SABR uygulamalarında uygun RAO dozları sağlayabilmek için non-coplanar tedavi alanları kullanılmıştır (101). VMAT uygulamaları coplanar planlamalar ile de genellikle uygun CI ve GI değerleri ve normal doku dozları oluşturabilmektedir. Non-coplanar tedavi planı, PTV'nin dışında hem keskin hem de izotropik bir doz düşüşü sağlamaktadır. Keskin doz düşüşü, komşu organların fraksiyon başına yüksek doz RT'den en iyi şekilde korunmasına izin verir ve böylece potansiyel yan etkileri en aza indirir. İzotropik doz düşüşü ise set-up hataları, solunum hareketi veya mikroskobik hastalık boyutu nedeniyle olan lokal başarısızlık olasılığını en aza indirir (102). Çalışmamızda en düşük gradient indeks değerleri non-coplanar iki ark grubunda ortaya çıktı. Fakat fark istatistiksel olarak yalnızca tek ışın iki ark planlara kıyasla anlamlı bulundu (p=0,02).

Mayo Clinic, primer ya da nüks KHDAK tanılı, 7-12 alan coplanar ya da non-coplanar 3BKRT alanı ile SABR uygulanmış 149 oligometastatik hastanın klinik sonuçlarını

bildirmiştir. %48'i santral yerleşimli lezyonlardan oluşan seride 54Gy/3fr, 48Gy/4fr ya da 50Gy/5fr şemaları kullanılmıştır. Çalışmacılar, toksisite, lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarının iki grupta benzer olduğunu belirlemişler ve böylece coplanar tekniğin non-coplanar teknik kadar etkili ve güvenli olduğu sonucuna varmışlardır (102).

Dong ve ark., daha önce 7-9 alan YART ile SABR uygulanmış 12 santral akciğer yerleşimli lezyonu olan hastanın planlama tomografilerini kullanarak yeni non-coplanar 4π VMAT planları oluşturdular. Non-coplanar planlarda PTV'nin daha iyi kapsandığını, R_{50}'nin %50'den fazla azaldığını ve kalp, trakeobronşiyal ağaç, ösofagus ve medulla spinalis maksimum dozlarının daha düşük olduğunu bildirdiler. Bunun yanında, çalışmacılar akciğer V_5, V_{10} ve V_{20} değerlerinin non-coplanar 4π VMAT planlarında sırasıyla %32, %53, ve %64 oranında azaldığını da vurguladılar. Çalışmamızda, toplam akciğer V_5, V_{10} ve V_{20} değerleri, non-coplanar iki ışın iki ark tekniği kullanılarak hazırlanan planlarda, coplanar üç gruptan da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. Karşı akciğerin V_5 değeri, non-coplanar grupta diğer üç gruba kıyasla istatistiksel anlamlılık düzeyinde düşük bulunmuştur. Bununla birlikte kalp ortalama dozu (maksimum dozları arasında anlamlı fark olmamasına rağmen) non-coplanar grupta istatistiksel anlamlılık düzeyinde yüksek bulunmuştur. Coplanar üç grupta D_{ort} dozlarının ortalaması 1,6 Gy iken non-coplanar grupta bu değer 2,1 Gy olmuştur. Bu durum masa açısı sebebiyle daha geniş bir kalp hacminin ışınlamaya dahil olması ile ilişkili olabilir.

Fitzgerald ve ark., daha önce 3BKRT ile tedavi edilen erken evre ve proksimal bronşiyal ağaçtan 2 cm'den daha uzak ve çapı 5 cm'den küçük akciğer lezyonu olan 10 hastanın BT görüntülerini kullanarak SABR uygulaması için coplanar tam ark, coplanar parsiyel ark ve non-coplanar 3 parsiyel ark VMAT teknikleri ile yeni SABR tedavi planlamaları oluşturdular. Non-coplanar 3 parsiyel ark, coplanar tam ark ve coplanar parsiyel ark planlarında hedef hacim kapsaması benzer bulundu. Non-coplanar 3 parsiyel ark tekniğinin diğer iki tekniğe göre konformite indeksinin daha iyi sonuçlandığını ve bu tekniğin medulla spinalis dozunu azalttığını bildirdiler. Tam ark tekniğinde, R_{50} değeri 10 hastanın 7'sinde kabul edilebilir bulundu. Ortalama akciğer dozu non-coplanar ark planlarında (3,98Gy) coplanar tam (4,31Gy, p=0,0001) ve parsiyel ark (4,09Gy, p=0.05) planlarına göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (103). Çalışmamızda ortalama akciğer dozu coplanar ve non-coplanar tekniklerle hazırlanan planlarda istatistiksel olarak farklı

bulunmamıştır. Bununla birlikte, karşı akciğerin V_5 değeri, non-coplanar grupta diğer üç gruba kıyasla istatistiksel anlamlılık düzeyinde daha düşük bulunmuştur.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, erken evre KHDAK tanılı hastalarda VMAT tabanlı SABR tekniği uygulamasının, her bir hasta için kolimatör açıları 0° olan coplanar tek ışın tek ark, tek ışın iki ark, iki ışın iki ark ve 15° ve 345° masa açılı non-coplanar iki ışın iki ark planlamaları yapılmıştır. Yapılan her planda akciğer, kalp, proksimal bronşiyal ağaç, büyük damarlar, ösofagus, göğüs duvarı ve medulla spinalis dozları ve bu sırada ortaya çıkan monitor unit değerleri, tedavi süreleri ile heterojenite indeksi, konformite indeksi ve gradient indeks değerleri hesaplanarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Anlamlı fark belirlenen parametreler aşağıdaki gibidir;

1. Hedef hacim için tek izomerkezli coplanar ve non-coplanar planlar karşılaştırılmış ve non-coplanar uygulamanın maksimum dozlar ve doz-hacim değerlerinde avantaj sağlayabildiği görülmüştür.
2. Gradient indeks değerleri non-coplanar iki ark grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık sadece tek ışın iki ark tekniği kullanılarak yapılan planlarla yapılan karşılaştırmada bulunmuştur.
3. CI ve HI değerlerinin analizinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
4. Santral yerleşimli seri dizilimde RAO'lar olan proksimal bronşiyal ağaç, medulla spinalis, ösofagus ve ana damarlarda oluşan maksimum dozlar açısından, coplanar düzlemde yapılan tek ışın tek ark, tek ışın iki ark ve iki ışın iki ark uygulamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Non-coplanar iki ışın iki ark uygulanan planlarda diğer üç gruba kıyasla proksimal bronşiyal ağaç (coplanar tek ışın iki ark hariç, p=0,17), medulla spinalis ve ösofagus

maksimum dozları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Anadamar maksimum dozları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

5. Coplanar üç grup arasında göğüs duvarı dozları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Non-coplanar iki ark plan grubunda göğüs duvarı $D_{maks\ (0,5\ cc)}$ dozları ile coplanar gruplar arasında fark olmamasına rağmen $D_{30\ cc}$ değerleri non-coplanar grupta diğer üç gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.
6. Tedavi süresi açısından tek ışın tek ark SABR uygulamalarının diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde avantajlı olduğu saptanmıştır.
7. Monitör unit değerleri, tek ışın tek ark grubunda diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük iken, tek ışın iki ark grubunda, coplanar iki ışın iki ark uygulanan gruptan daha yüksektir.
8. Toplam akciğer V_5 ve V_{10} değerleri non-coplanar planlarda, coplanar tekniklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Karşı akciğerin V_5 değeri de non-coplanar grupta diğer üç gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür.
9. Kalp ortalama dozu, non-coplanar grupta coplanar üç gruba kıyasla istatistiksel anlamlılık düzeyinde yüksek bulunmuştur.

ÖZET

Tıbbi sebeplerle inoperabl, erken evre (T1-2 N0) KHDAK'inin güncel tedavisi stereotaktik ablatif radyoterapidir (SABR). SABR, toraks, batın, pelvis, spinal ve paraspinal bölge yerleşimli primer ve oligometastik lezyonların tedavisinde yüksek tümör kontrol oranları sağlayan etkili bir radyoterapi (RT) tekniğidir. SABR'yi konvansiyonel RT tekniklerinden ayıran en önemli özellik yüksek fraksiyon dozlarının (>5Gy), az sayıda fraksiyon ile (1-12) küçük bir tümör hacmine odaklanarak (genellikle <5 cm) verilmesidir. SABR'de normal doku toksisitesini en aza indirebilmek için, hedefin hemen dışında keskin doz düşüşünün gerçekleşmesi gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı, erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastalarda dört farklı SABR tekniğinin (coplanar tek ışın tek-ark, tek ışın iki-ark, iki ışın iki-ark ve non-coplanar iki ışın iki-ark) doz/hacim parametrelerini karşılaştırmaktır. Bu amaçla erken evre KHDAK'i tanısı ile tedavi edilmiş 20 hastanın BT-sim görüntüleri retrospektif olarak kullanıldı. Her hasta için yeniden hedef hacim ve risk altındaki organ (RAO) konturlamaları yapıldı ve dört ayrı teknik için Monoco Planlama Sistemi (TPS) kullanılarak tedavi planları (60Gy/8fr) oluşturuldu. Hedef hacmin %98-99'unun 60Gy tam dozu alması için her dört uygulamada da benzer şekilde normalizasyon yapıldı. Seri yapıdaki RAO'ların doz hacim kriterlerine uymak için tüm planlar optimize edildi. Doz-hacim histogramlarından (DVH) faydalanılarak, her planda D_{maks}, D_{95}, D_{min} değerleri bulunarak gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca kalp için D_{maks} ve D_{ort}, proksimal bronşiyal ağaç, ösofagus, medulla spinalis, göğüs duvarı ve büyük damarlar için D_{maks}, toplam akciğer için V_5, V_{10}, V_{20}, D_{ort}, aynı taraf akciğer için D_{ort}, karşı taraf akciğer için ise D_{ort} ve V_5 değerleri

karşılaştırıldı. Aynı zamanda, monitor unit değerleri ve tedavi süreleri kaydedildi; heterojenite indeksi, konformite indeksi ve gradient indeks değerleri hesaplanarak, bu değerlerin gruplar arasındaki karşılaştırmaları yapıldı.

Hedef hacim için değerlendirilen, D_{maks}, D_{95} ve D_{min} dozları planlar arasında karşılaştırılabilir bulunmuştur. Yalnızca, PTV'nin D_{maks} dozu, tek ışın tek ark grubunda tek ışın iki ark grubuna göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde büyüktür (p=0,033). Santral yerleşimli risk altındaki organlar için bakılmış olan, proksimal bronşiyal ağaç, ösofagus ve medulla spinalis maksimum doz değerleri non-coplanar iki ışın iki ark uygulamasında coplanar uygulamalara göre anlamlı düzeyde düşüktür. Toplam akciğerin V_5 ve V_{10} değerleri ve karşı taraf akciğerin V_5 değerleri, non-coplanar iki ışın iki ark uygulamasında diğer uygulamalara göre istatiksel anlamlılık düzeyinde düşük bulunmuştur. Toplam akciğer V_{20}, D_{ort}; aynı taraf akciğer D_{ort} ve karşı akciğer D_{ort} değerleri açısından, planlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, Monaco TPS kullanılarak oluşturulan tek ışın tek ark SABR planları iki ark uygulamalara kıyasla daha düşük monitör unit değerleri ve tedavi sürelerine sahiptir. Aslında, tüm planlamalarda genel olarak uygun hedef ve RAO doz-hacim değerleri elde edilmiştir. Non-coplanar SABR planları, daha düşük gradient indeks, RAO maksimum doz ve doz-hacim değerleri elde etmek gerektiğinde kullanılabilir. Özellikle seri dizilimli RAO'lara yakın yerleşimli lezyonların SABR uygulamalarında, non-coplanar teknik bu yapıların maksimum dozlarını düşürmede fayda sağlayabilir. Ancak tek ark SABR planları, erken evre KHDAK'li hastaların tedavisinde genellikle uygun konformite ve gradient indeks değerleri ve hedef hacim ve RAO dozları sağlayabilmekte ve nispeten kısa tedavi süresi ve düşük set-up hatası riski ile uygulanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Erken evre küçük hücreli-dışı akciğer kanseri, Stereotaktik Ablatif Tedavi, Volümetrik Ark Terapi, SABR, SBRT

DOSIMETRIC COMPARISON OF SINGLE AND MULTIPLE ARC TREATMENT PLANS IN STEREOTACTIC ABLATIVE TREATMENT OF EARLY STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

SUMMARY

The current treatment of medically inoperable early stage NSCLC is stereotactic ablative radiotherapy (SABR). SABR is an effective radiotherapy (RT) technique that provides high tumor control rates in the treatment of primary or oligo-metastatic lesions located in the thorax, abdomen, pelvis, spinal and paraspinal regions. The most important feature that distinguishes SABR from conventional RT techniques is that high fraction doses (> 5Gy) are given with a small number of fractions (1-12 fx), focusing on a small tumor volume (usually <5 cm). In SABR applications, in order to minimize the risk of normal tissue toxicity, a sharp dose reduction is required just beyond the target.

The aim of this study is to compare the dose /volume parameters of four different SABR techniques (coplanar single-beam single-arc, single-beam two-arc, two-beam two-arc ve non-coplanar two-beam two-arc) in patients with early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). For this purpose, CT-simulation images of 20 patients with early stage NSCLC were used retrospectively. Target volumes and organs at risk (OAR) were delineated for each patient and then treatment plans (60Gy/8fr) generated by Monoca Treatment Planning System (TPS) were created separately for each different planning techniques. Similar

normalization process was performed for all four applications to ensure that 98-99% of the target volume received the full 60Gy dose. At the same time, monitor unit values and treatment times were recorded; heterogeneity index, conformity index and gradient index values were calculated and statistical comparisons of these values were made between the groups.

All plans were optimized to comply with the dose volume criteria of the serial OARs. Using dose-volume histograms (DVH), D_{max}, D_{95} and D_{min} values were found in each plan and these were compared statistically between the groups. Besides, D_{max} and D_{ort} doses for the heart; D_{max} values for proximal bronchial tree, esophagus, medulla spinalis, chest wall and great vessels; V_5, V_{10}, V_{20}, D_{ort} for the total lung; D_{ort} for the ipsilateral lung, D_{ort} and V_5 values for the contra-lateral lung were calculated in all groups and compared each other statistically.

The D_{max}, D_{95} and D_{min} doses evaluated for target volume were comparable between the plans. Only, the D_{max} dose was statistically significantly higher in the single-beam single-arc group than in the single-beam two-arc group ($p = 0.033$). The proximal bronchial tree, esophagus and medulla spinalis maximum dose values (as centrally located serial organs at risk) were significantly lower in non-coplanar two-beam two-arc application compared to other (coplanar) plans. There was no significant difference between the groups in terms of D_{max} values of the chest wall and great vessels. V_5 and V_{10} values of the total lung and V_5 values of the contralateral lung were found to be significantly lower in non-coplanar two-beam two-arc applications compared to other applications. V_{20} and D_{ort} of the total lung, D_{ort} of the ipsilateral lung and D_{ort} of the contralateral lung did not show a significant difference between the plans.

In conclusion, single-beam single-arc SABR plans created by Monaco TPS had lower monitor unit values and treatment times compared to all two-arc techniques. In fact, with all SABR planning techniques evaluated in our study, generally appropriate target and OAR dose-volume values were obtained. Non-coplanar SABR plans can be used when it is necessary to obtain a lower gradient index, maximum dose and dose-volume values of the OAR's. Especially in SABR applications of lesions located close to serial OARs, non-coplanar technique can be beneficial in reducing the maximum doses of these structures. However, single-arc SABR plans can generally provide appropriate conformity and gradient index values and target volume and OAR doses in the treatment of patients with early stage

NSCLC and can be applied with a relatively short treatment time and low risk of set-up errors.

Keywords: Early stage non-small cell lung cancer, Stereotactıc Ablative Treatment, Volumetric Arc Therapy, SABR, SBRT

KAYNAKLAR

1. Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2011;23(2):137-45.

2. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. Mayo Clin Proc. 2008;83(3):355-67.

3. Seuntjens S, Lartigau E, Cora S, Ding G, Goetsch S, Nuyttens J. ICRU report 91. Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. Journal of the ICRU. 2014;14:2.

4. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. Medical physics. 2010;37(8):4078-101.

5. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(5):1427-31.

6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

7. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49(6):1374-403.

8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.

9. Hammond EC, Seidman H. Smoking and cancer in the United States. Prev Med. 1980;9(2):169-74.

10. North CM, Christiani DC. Women and lung cancer: what is new? Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2013;25(2):87-94.

11. Friis K, Larsen FB, Nielsen CV, Momsen AH, Stapelfeldt CM. Social inequality in cancer survivors' health behaviours-A Danish population-based study. Eur J Cancer Care (Engl). 2018;27(3):e12840.

12. Singh A, Kamal R, Ahamed I, Wagh M, Bihari V, Sathian B, et al. PAH exposure-associated lung cancer: an updated meta-analysis. Occup Med (Lond). 2018;68(4):255-61.

13. Tamura A, Funakoshi M, J-P NA, Hasegawa K, Ishimine A, Koike A, et al. Potential asbestos exposure among patients with primary lung cancer in Japan. J Occup Health. 2018;60(3):236-45.

14. Yin Z, Cui Z, Guan P, Li X, Wu W, Ren Y, et al. Interaction between Polymorphisms in Pre-MiRNA Genes and Cooking Oil Fume Exposure on the Risk of Lung Cancer in Chinese Non-Smoking Female Population. PLoS One. 2015;10(6):e0128572.

15. Field RW, Withers BL. Occupational and environmental causes of lung cancer. Clin Chest Med. 2012;33(4):681-703.

16. Smolle E, Pichler M. Non-Smoking-Associated Lung Cancer: A distinct Entity in Terms of Tumor Biology, Patient Characteristics and Impact of Hereditary Cancer Predisposition. Cancers (Basel). 2019;11(2).

17. Macia IGM. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). Rep Pract Oncol Radiother. 2017;22(2):86-95.

18. Wilke L, Andratschke N, Blanck O, Brunner TB, Combs SE, Grosu AL, et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams : Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. Strahlenther Onkol. 2019;195(3):193-8.

19. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OC. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. Br J Radiol. 1953;26(312):638-48.

20. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88(2):254-62.

21. Zhao D, Constantinescu A, Hahn EW, Mason RP. Tumor oxygen dynamics with respect to growth and respiratory challenge: investigation of the Dunning prostate R3327-HI tumor. Radiat Res. 2001;156(5 Pt 1):510-20.

22. Le QT, Chen E, Salim A, Cao H, Kong CS, Whyte R, et al. An evaluation of tumor oxygenation and gene expression in patients with early stage non-small cell lung cancers. Clin Cancer Res. 2006;12(5):1507-14.

23. Alite F, Stang K, Balasubramanian N, Adams W, Shaikh MP, Small C, et al. Local control dependence on consecutive vs. nonconsecutive fractionation in lung stereotactic body radiation therapy. Radiother Oncol. 2016;121(1):9-14.

24. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. Cancer Cell. 2005;8(2):89-91.

25. Moeller BJ, Dreher MR, Rabbani ZN, Schroeder T, Cao Y, Li CY, et al. Pleiotropic effects of HIF-1 blockade on tumor radiosensitivity. Cancer Cell. 2005;8(2):99-110.

26. Park H, Lyons JC, Griffin RJ, Lim BU, Song CW. Apoptosis and cell cycle progression in an acidic environment after irradiation. Radiat Res. 2000;153(3):295-304.

27. Fowler JF, Welsh JS, Howard SP. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59(1):242-9.

28. Videtic GM, Paulus R, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, et al. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;103(5):1077-84.

29. Verma V, McMillan MT, Grover S, Simone CB, 2nd. Stereotactic Body Radiation Therapy and the Influence of Chemotherapy on Overall Survival for Large (>/=5 Centimeter) Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;97(1):146-54.

30. Ramroth J, Cutter DJ, Darby SC, Higgins GS, McGale P, Partridge M, et al. Dose and Fractionation in Radiation Therapy of Curative Intent for Non-Small Cell Lung Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96(4):736-47.

31. Fowler JF. Biological factors influencing optimum fractionation in radiation therapy. Acta Oncol. 2001;40(6):712-7.

32. Kestin L, Grills I, Guckenberger M, Belderbos J, Hope AJ, Werner-Wasik M, et al. Dose-response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body

radiotherapy (SBRT) delivered via online image guidance. Radiother Oncol. 2014;110(3):499-504.

33. Park C, Papiez L, Zhang S, Story M, Timmerman RD. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(3):847-52.

34. Siva S, Ball DL. Single Fraction SBRT for Early Stage Lung Cancer-Less is More? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;103(5):1085-7.

35. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. Semin Radiat Oncol. 2008;18(4):234-9.

36. Rana G. Normal CT Anatomy of the Lungs. In: Eltorai AEM, Hyman CH, Healey TT, editors. Essential Radiology Review: A Question and Answer Guide. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 49-52.

37. Chaudhry R, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lungs. 2019.

38. Mah KK, Cheng HM. Diffusion, Blood O2, CO2 Content and Transport. Learning and Teaching Tools for Basic and Clinical Respiratory Physiology. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 15-26.

39. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest. 2003;123(1 Suppl):97s-104s.

40. Hristov B, Christodouleas JP, Lin SH. Radiation Oncology: A Question-based Review: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

41. Gunderson LL, Tepper JE. Clinical radiation oncology: Elsevier Health Sciences; 2015.

42. Brady LW, Perez CA, Wazer DE. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

43. Haffty BG, Wilson LD. Handbook of radiation oncology: basic principles and clinical protocols: Jones & Bartlett Learning; 2009.

44. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e211S-e50S.

45. Sommer G, Stieltjes B. Magnetic resonance imaging for staging of non-small-cell lung cancer-technical advances and unmet needs. J Thorac Dis. 2015;7(7):1098-102.

46. Reinig JW, Stutley JE, Leonhardt CM, Spicer KM, Margolis M, Caldwell CB. Differentiation of adrenal masses with MR imaging: comparison of techniques. Radiology. 1994;192(1):41-6.

47. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. Chest. 1999;115(3):714-9.

48. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of (1)(8)FDG-PET-CT, (1)(8)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. Eur J Radiol. 2012;81(5):1007-15.

49. Schrevens L, Lorent N, Dooms C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. Oncologist. 2004;9(6):633-43.

50. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50(2):287-93.

51. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med. 2003;348(25):2500-7.

52. Majem M, Hernández-Hernández J, Hernando-Trancho F, Rodríguez de Dios N, Sotoca A, Trujillo-Reyes JC, et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. Clinical and Translational Oncology. 2020;22(1):21-36.

53. MBA M. AJCC cancer staging manual. Springer, New York; 2017.

54. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017;151(1):193-203.

55. Symonds PR, Mills JA, Duxbury A. Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy: Radiation Physics, Therapy and Oncology-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2019.

56. Bast Jr R, Croce C, Hait W, Hong W, Kufe D, Piccart-Gebhart M, et al. Holland Frei Cancer Medicine. 9th. Wiley Blackwell; 2017.

57. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a p ooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol. 2015;16(6):630-7.

58. GOV CT. Trial of Either surgery or Stereotactic Radiotherapy for early Stage (IA) Lung Cancer (ROSEL): 28.05. 2008. National Library of Medicine (US) Bethesda^ eMD MD; 2015.

59. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, Djemil T, Videtic GM. Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Tumors Greater Than 5 cm: Safety and Efficacy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(2):325-31.

60. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol. 2008;26(31):5043-51.

61. Eric J. Hall AJG. Radiobiology for the Radiologist: LWW. 2018.

62. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537-46.

63. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50.

64. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.

65. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379(24):2342-50.

66. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-29.

67. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(23):2220-9.

68. Formenti SC. Optimizing Dose Per Fraction: A New Chapter in the Story of the Abscopal Effect? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;99(3):677-9.

69. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? Br J Radiol. 1953;26(305):234-41.

70. Dagoglu N, Karaman S, Caglar HB, Oral EN. Abscopal Effect of Radiotherapy in the Immunotherapy Era: Systematic Review of Reported Cases. Cureus. 2019;11(2):e4103.

71. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. Cancer. 2005;104(6):1129-37.

72. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med. 1999;341(7):476-84.

73. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007;357(7):664-72.

74. Jones D. ICRU report 50—prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Medical physics. 1994;21(6):833-4.

75. ICRU B. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU report. 1999;62.

76. Hodapp N. The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft[et al]. 2012;188(1):97.

77. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, Nestle U, Hurkmans CW, Le Pechoux C, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. Radiother Oncol. 2017;124(1):1-10.

78. Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova-Chergou A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;94(3):478-92.

79. Wolthaus JW, Sonke JJ, van Herk M, Belderbos JS, Rossi MM, Lebesque JV, et al. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(4):1229-38.

80. Khan FM, Gibbons JP. Khan's the physics of radiation therapy: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

81. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. Med Phys. 2010;37(8):4078-101.

82. Hanna GG, McDonald F, Murray L, Harrow S, Landau D, Ahmed M, et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy: Reply to Ghafoor et al. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2018;30(7):456.

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

84. Davies GA, Clowes P, Bedford JL, Evans PM, Webb S, Poludniowski G. An experimental evaluation of the Agility MLC for motion-compensated VMAT delivery. Phys Med Biol. 2013;58(13):4643-57.

85. Dwight E. Heron MDMBAFF, M. Saiful Huq PDDFFIP, Joseph M. Herman MDMS. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT): Springer Publishing Company; 2018.

86. Clements M, Schupp N, Tattersall M, Brown A, Larson R. Monaco treatment planning system tools and optimization processes. Med Dosim. 2018;43(2):106-17.

87. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2016;94(1):5-6.

88. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. J Clin Oncol. 2019;37(15):1316-25.

89. Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2019;20(4):494-503.

90. Tahir BA, Bragg CM, Lawless SE, Hatton MQ, Ireland RH. Dosimetric evaluation of inspiration and expiration breath-hold for intensity-modulated radiotherapy planning of non-small cell lung cancer. Phys Med Biol. 2010;55(8):N191-9.

91. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Fritz P, Hoss A, et al. Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46(2):329-35.

92. Bouilhol G, Ayadi M, Rit S, Thengumpallil S, Schaerer J, Vandemeulebroucke J, et al. Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study. Phys Med. 2013;29(4):333-40.

93. Mampuya WA, Nakamura M, Matsuo Y, Ueki N, Iizuka Y, Fujimoto T, et al. Interfraction variation in lung tumor position with abdominal compression during s tereotactic body radiotherapy. Med Phys. 2013;40(9):091718.

94. Videtic GM, Hu C, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, et al. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(4):757-64.

95. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. J Thorac Oncol. 2007;2(7 Suppl 3):S94-100.

96. Xiao Y, Kry SF, Popple R, Yorke E, Papanikolaou N, Stathakis S, et al. Flattening filter- free accelerators: a report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group. Journal of applied clinical medical physics. 2015;16(3):12-29.

97. Clark GM, Popple RA, Young PE, Fiveash JB. Feasibility of single-isocenter volumetric modulated arc radiosurgery for treatment of multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(1):296-302.

98. Kalet AM, Richardson HL, Nikolaisen DA, Cao N, Lavilla MA, Dempsey C, et al. Dosimetric comparison of single-beam multi-arc and 2-beam multi-arc VMAT optimization in the Monaco treatment planning system. Med Dosim. 2017;42(2):122-5.

99. Holt A, van Vliet-Vroegindeweij C, Mans A, Belderbos JS, Damen EM. Volumetric-modulated arc therapy for stereotactic body radiotherapy of lung tumors: a comparison with intensity-modulated radiotherapy techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(5):1560-7.

100. Ishii K, Okada W, Ogino R, Kubo K, Kishimoto S, Nakahara R, et al. A treatment-planning comparison of three beam arrangement strategies for stereotactic body radiation therapy for centrally located lung tumors using volumetric-modulated arc therapy. J Radiat Res. 2016;57(3):273-9.

101. Bezjak A, Paulus R, Gaspar L, Timmerman R, Straube W, Ryan W, et al. Efficacy and toxicity analysis of NRG Oncology/RTOG 0813 trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC). International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics. 2016;96(2):S8.

102. Hallemeier CL, Stauder MC, Miller RC, Garces YI, Foote RL, Sarkaria JN, et al. Lung stereotactic body radiotherapy using a coplanar versus a non-coplanar beam technique: a comparison of clinical outcomes. J Radiosurg SBRT. 2013;2(3):225-33.

103. Fitzgerald R, Owen R, Hargrave C, Pryor D, Barry T, Lehman M, et al. A comparison of three different VMAT techniques for the delivery of lung stereotactic ablative radiation therapy. Journal of Medical Radiation Sciences. 2016;63(1):23-30.

ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLOLAR

Tablo 1. KHDAK'inin Güncel T-N-M Evreleme Sistemi 13
Tablo 2. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların demografik özellikleri 33
Tablo 3. RTOG 0813 Çalışması'nda belirtilen konformalite sınırlamaları 41
Tablo 4. Çalışmada kullanılan normal organlar için uygun ve zorunlu doz sınırlamaları ...42
Tablo 5. Konformite İndeksi, Gradient İndeks, Heterojenite indeksi, PTV'nin aldığı maksimum doz, PTV'nin %95'inin aldığı doz ve PTV'nin aldığı minimum doz değerlerinin istatistikleri.....46
Tablo 6. Monitor Unit ve Tedavi Süresi istatistik bulguları 47
Tablo 7. Kalp ($D_{maks\ 0,5\ cc}$, D_{ort}), Proksimal Bronşiyal Ağaç ($D_{maks\ 0,5\ cc}$), Büyük Damarlar ($D_{maks\ 0,5\ cc}$), Göğüs Duvarı ($D_{maks\ 0,5\ cc}$), Ösofagus ($D_{maks\ 0,5\ cc}$), Medulla Spinalis ($D_{maks\ 0,1\ cc}$), değerlerinin istatistik bulguları.....48
Tablo 8. Akciğer (V_5, V_{10}, V_{20}, D_{ort}), Aynı Taraf Akciğer (D_{ort}) ve Karşı Taraf Akciğer (D_{ort}, V_5) verilerinin istatistik bulguları 49

ŞEKİLLER

Şekil 1.Türkiye'de her iki cinsiyet için tahmini kanser insidansı ve beş yıllık prevelansı (%).....4
Şekil 2. Türkiye'de her iki cinsiyet için tahmini ölüm oranları ve beş yıllık prevelansı (%) 4
Şekil 3. Akciğer anatomisi 9
Şekil 4. T-N-M evreleri.....12

Şekil 5. Farklı tedavi-planlama metotlarının şematik karşılaştırması. Wolthaus ve ark.'dan modifiye edilerek çizilmiştir (96).....20
Şekil 6. Görüntü kılavuzluğunda RT ile ışınlanan risk altındaki organ miktarı azaltılabilir.....20
Şekil 7. Statik YART tekniğinde step-and-shoot ışınlaması ile elde edilen izodoz dağılımı 23
Şekil 8. Dinamik YART tekniğinde sliding window ışınlaması ile elde edilen izodoz dağılımı 23
Şekil 9. Brilliance Big Bore; Philips BT Simulator 26
Şekil 10. Elekta Infinity-Lineer Hızlandırıcı Cihazı 27
Şekil 11. Elekta Infinity linak MLC yapısı şematik gösterimi (102). 28
Şekil 12. Şekilde görülen her bir segment en dış hattını MLC liflerinin oluşturduğu ve 1 mm'ye kadar küçültülebilen sanal demetcikleri içerir.....28
Şekil 13. Seri ve paralel organların şematik gösterimi (a), bu organlardaki sıcak nokta etkisinin şematik gösterimi (b).....31
Şekil 14. Brilliance Big Bore; Philips BT Simulator hasta konumlandırma.....34
Şekil 15. Coplanar Tek Işın Tek Ark tekniği ile oluşturulmuş planın izomerkez kesitlerinde ≥ 60Gy izodoz eğrileri 37
Şekil 16. Coplanar Tek Işın iki Ark tekniği ile oluşturulmuş planın izomerkez kesitle-rinde ≥ 60Gy izodoz eğrileri.....37
Şekil 17. Coplanar iki ışın iki ark tekniği ile oluşturulmuş planın izomerkez kesitlerinde ≥ 60Gy izodoz eğrileri.....38
Şekil 18. Non-coplanar iki ışın iki ark tekniği ile oluşturulmuş planın izomerkez kesitlerinde ≥ 60Gy izodoz eğrileri 38
Şekil 19. Bir örnek hastanın izomerkezden geçen aksiyel BT kesitinde, dört planlama tekniğinin her biri için izodoz dağılımları: (a) Coplanar tek ışın alanında tek ark tedavi planlaması (Gp1), (b) Coplanar tek ışın alanında iki ark tedavi planlaması (Gp2), (c) Coplanar iki ışın alanında iki ark tedavi planlaması (Gp3) ve (d) Non-coplanar iki ışın alanında iki ark tedavi planlaması (Gp4) 44

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Çanakkale'de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Çanakkale'de tamamladım. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi Fizik Bölüm'ünden 2017 yılında mezun olduktan sonra 2018 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Fiziği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Program'ında eğitime başladım. Tez aşamasındayken Trakya Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde yer alan bilgisayarlı tomografi cihazında çalışmaya başladım ve halen çalışmaya devam etmekteyim**.**

EKLER

Ek 1

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

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2019/272	
	PROTOKOL ADI	Erken Evre Küçük Hücreli-Dışı Akciğer Kanserinin Stereotaktik Ablatif Tedavisinde Tek ve Çoklu Ark Tedavi Planlarının Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Mert SAYNAK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
			Tarih:02.09.2019
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:14/20**		
	Fakültemiz Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mert SAYNAK'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Seda CEYLAN'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	
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	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
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	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

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