KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

RADYOTERAPİDE SRS/SBRT UYGULAMALARINDA FARKLI DOZ FRAKSİYONASYONLARININ VE DEĞİŞEN DOZ HIZLI TEDAVİ TEKNİKLERİNİN RADYOBİYOLOJİK ETKİSİ: FARKLI HÜCRE KÜLTÜRLERİ İLE *İN VİTRO* ÇALIŞMA

CEMİLE CEYLAN

KOCAELİ 2019

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca üzerimde hakkı olanlara ve bu tezi okuyarak emeğimi paylaşan okuyuculara,

Doktora eğitimimin başladığı ilk andan itibaren bana inanan, desteğini esirgemeyen, bilgisi ve disiplini ile bana yol gösteren danışmanım çok değerli hocam Sn. Prof. Dr. Özcan Gündoğdu'ya,

Tez projemi gerçekleştirmem konusunda beni cesaretlendiren, bilgisini ve klinik olanaklarını esirgemeyen Kocaeli Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Bölüm Başkanı Sn. Prof. Dr. Görkem Aksu'ya ve Medikal Fizik Uzmanı Sn. Ayşegül Karabey'e, üniversiteden uzak olduğum anlarda enstitü ile iletişimimi sağlayan güzel insan, meslektaşım Berna Erdurmuş Tırpancı'ya,

Tez projemi kendisine bahsettiğimiz andan itibaren KÖGEM bütün olanaklarını sunan Sn. Doç. Dr. Yusufhan Yazır ve KÖGEM ekibine ve gece gündüz demeden tez çalışmamın her aşamasında bilgisini, tecrübesini, yardımını, manevi huzurunu esirgemeyen, iş disiplini ile bu tez projesinin yapılmasında büyük katkısı olan Araştırma Görevlisi Sn. Ahmet Öztürk'e,

Doktora eğitimime başlamama destek olan Prof. Dr. Kayıhan Engin'e, eğitimim ve tez hazırlama sürecimde iş yükümü hafifleten, desteğini esirgemeyen Hande Baş Ayata'ya, Berrin Yılmaz'a, Dr. Alper Özkan'a,

Doktora sürecimin başlamasına ve Prof. Dr. Özcan Gündoğdu ile tanışmama vesile olan, dostluğu ve huzurunu hiçbir şeye değişmeyeceğim Sevim Şahin'e,

Her zaman bana inanan, her adımımda beni destekleyen eşime, tüm yükümü paylaşan sol yanım Nurten'ime, "yaparsın anne" 'si hiç bitmeyen oğluma, beni ben yapan değerleri kazandıran aileme,

Nefesim babama,
En içten duygularımla teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koodinasyon Birimince Desteklenmiştir. 2018/064 proje nolu çalışmamıza sağladı destekten dolayı Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koodinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Temmuz 2019 Cemile CEYLAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ viii
SİMGELER VE KISALTMALAR ix
ÖZET xi
ABSTRACT xii
GİRİŞ 1
1. KANSER VE RADYOTERAPİ 2
1.1. Kanser 2
1.1.1. Kanser ve biyolojisi 3
1.1.2. Kanser türleri ve evreleme 4
1.2. Radyoterapi 6
1.2.1 Radyoterapi işleyiş süreci 11
1.3 Radyoterapi Uygulama Yöntemleri 14
1.3.1. Uzaktan ışınlamalar: Eksternal Radyoterapi 15
1.3.2. Tedavi hacimlerinin belirlenmesi: 16
1.3.3. Boyutlu konformal radyoterapi (3DCRT) 18
1.3.4. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) 20
1.3.5. Volümetrik ark radyoterapi (VMAT) 24
1.3.6. Görüntü rehberli radyoterapi (IGRT) 27
1.4. Yakından Işınlamalar (Brakiterapi) 31
1.5. Tüm Vücudu Etkileyen Sistemik Tedaviler 32
2. STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ YÖNTEMLERİ 33
2.1. Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) ve Stereotaktik Radyoterapi 35
2.2. Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) 38
2.2.1 Stereotaktik radyoterapinin tarihçesi 39
2.2.2. SBRT tedavi planlaması süreci 43
3. MEDİKAL LİNEER HIZLANDIRICILAR 54
4. FLATTENING FILTER FREE (FFF) DEMETLER 61
4.1. FFF Demetlerin Fiziksel ve Dozimetrik Özellikleri 63
4.2. FFF Demetlerin Klinik Kullanımı 65
4.2.1. IMRT/VMAT Uygulamalarında FFF demetlerin kullanımı 66
4.2.2. SRS/SBRT Uygulamalarında FFF demetlerin kullanımı 66
5. RADYOBİYOLOJİ 67
5.1. Fraksiyone Radyoterapide Radyobiyoloji 76
5.2. Klasik Radyobiyoloji ile SBRT Radyobiyolojisinin Açıklanamaması 78
5.3. Stereotaktik Beden Radyoterapisinin Radyobiyolojisi 82
5.4. SRS/SBRT Uygulamalarında Vasküler Hasar ve İkincil Hücre Ölümleri 90

5.5. SRS/SBRT Uygulamalarında İmmün Yanıt ve İkincil Hücre Ölümleri 94
5.6. Konvansiyonel Radyoterapide Radyobiyolojik Etkiyi Açıklayan 5R ve LQ Modeli, fx Dozu>10 Gy Olan SRS/SBRT Uygulamalarında Nasıl Çalışır? 95
5.7. FFF Demetlerin Radyobiyolojik Etkisi 99
6. RADYOTERAPİDE SRS/SBRT UYGULAMALARINDA FARKLI DOZ FRAKSİYONASYONLARININ VE DEĞİŞEN DOZ HIZLI TEDAVİ TEKNİKLERİNİN RADYOBİYOLOJİK ETKİSİ: FARKLI HÜCRE KÜLTÜRLERİ İLE İN VİTRO ÇALIŞMA 101
6.1. Giriş 101
6.2. FFF Demetlerin Tek Fraksiyonda Farklı Doz ve Doz Hızlarının Prostat Kanseri Hücrelerine Radyobiyolojik Etkisi 102
6.2.1. Metot ve materyaller 102
6.2.2. Bulgular 108
6.2.3. Sonuç 110
6.2.4. Tartışma ve literatürle karşılaştırma 111
KAYNAKLAR 116
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER 130
ÖZGEÇMİŞ 132

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Hücresel boyutta kanser oluşumu 3
Şekil 1.2. DNA zincirindeki değişim ve kontrolsüz büyüme sonucu kanser dokusu oluşumu..... 4
Şekil 1.3. Toplam doz-Normal Doku Komplikasyonu ve Tümör Kontrolü..... 10
Şekil 1.4. Baş-boyun ve akciğer olgularında PET ve MRI ile planlama CT görüntülerinin hedef hacim tayinin belirlenmesi için görüntü eşlemesi ile planlama sürecinde kullanımı..... 13
Şekil 1.5. Radyoterapi planlama ve tedavi süreci..... 13
Şekil 1.6. Günümüzde kullanılan radyoterapi çeşitleri ve iletim metotları 16
Şekil 1.7. ICRU'ya göre radyoterapide tanımlanan hedef hacimlerin şematik gösterimi 17
Şekil 1.8. Nazofarenks olgusuna ait hedef hacim tanımlamalar. Kırmızı renkli hacimle GTV Primer, GTV Lenf nodlarını, yeşil renkli hacim CTV hacmini ve sarı renkli PTV hacmini göstermektedir. 18
Şekil 1.9. MLC ile hedef hacime göre şekillenmiş demetler ile 3DCRT planlaması..... 19
Şekil 1.10. (a) 2 Boyutlu konvansiyonel planlama (b) 3 Boyutlu planlama (c) IMRT planlama (d) VMAT planlama 20
Şekil 1.11. (A) 3DCRT'de homojen doza sahip tedavi alanı. (B) IMRT'de yoğunluğu ayarlanmış homojen olmayan tedavi alanı..... 21
Şekil 1.12. 3DCRT ile IMRT teknikleri ile doz dağılımın oluşumu 22
Şekil 1.13. IMRT ve VMAT planlarında oluşan segmentler ve demet yoğunluk farklılıkları 23
Şekil 1.14. Demet sayısı 9 olan baş boyun IMRT planında her demet için oluşturulan yoğunluk ayarı. Kırmızı renk düşük doz yoğunluğunu gösterirken, sarı renk daha yüksek doz yoğunluğunu gösterir 24
Şekil 1.15. Larenks olgusu için dual ark ile yapılan VMAT planı. Rotasyon boyunca işaretli aralıklar gentri rotasyonu boyunca kontrol noktalarını gösterir. 25
Şekil 1.16. VMAT tekniğinde her bir ark içinde segmentlerin oluşumu 25
Şekil 1.17. En kısa tedavi süresini elde etmek için düşük MU değerinde sabit gentri hızı ve değişen doz hızı (a), yüksek MU değeri için maksimum doz hızı değeri ve değişen gentri hızı (b) 26
Şekil 1.18. (a) IMRT ve VMAT planlarının karşılaştırılması. (b) Kompleks tedavi planlarında tek ve iki ark yapılan VMAT planları. 27
Şekil 1.19. IGRT'de kullanılan görüntüleme yöntemleri. 29
Şekil 1.20. Tomoterapi cihazında alınan MVCT ile planlama CT görüntülerinin eşleştirilmesi ile IGRT..... 30
Şekil 1.21. Tedavi öncesi tedavi pozisyonunda alınan aksiyel (a) ve sagital (b) yönde ultrasound prostat görüntüsü ile planlama CT görüntülerinin eşleştirilmesi..... 31

Şekil 2.1. Tek fraksiyone tedavi ile çoklu fraksiyone tedavi arasındaki fark. Çoklu fraksiyone RT'de her fraksiyon sonrası hücreler bir sonraki fraksiyona kadar sublethal hasarın onarımını gerçekleştirir..... 34
Şekil 2.2. 1968 yılında beyindeki foknsiyonel bozuklukların Co-60 kaynağı kullanan GammaKnife ile SRS uygulaması. 35
Şekil 2.3. GammaKnife radyocerrahi sisteminde tedavi süreci..... 36
Şekil 2.4. CyberKnife cihazında SRS süreci 37
Şekil 2.5. SRS ve SRT uygulanmış olgulara ait tedavi öncesi ve sonrası MR görüntüleri 38
Şekil 2.6. SBRT uygulama aşamaları..... 39
Şekil 2.7. Lax ve ark.' nın SBRT uygulamalarında kullandıkları sabitleme sisteminin şematik gösterimi ve tedavide kullanımı 40
Şekil 2.8. Farklı tedavi bölgeleri için SBRT planları 42
Şekil 2.9. Akciğer lezyonuna SBRT uygulanan olgunun (a) ve (b) planlama görüntüleri, (c), (d) ve (e) sırasıyla 3. Ay, 12.ay ve 24.aylarda yapılan takip PET/CT görüntüleri 43
Şekil 2.10. SBRT planlamasında hasta immobilizasyon sistemleri 45
Şekil 2.11. CyberKnife cihazında tümör içi işaretleyiciler içi tümörün kendi hareketi LED vericiler ile solunum ile yer değiştirmesi korele edilerek toplam yer değiştirme belirlenir 47
Şekil 2.12. Nefes alıp verme sırasında tümörün yer değişimi 48
Şekil 2.13. Gating tedavi süreci..... 49
Şekil 2.14. Versa HD cihazında Symmetry özelliği ile SBRT uygulamalarında 4DCBCT ile solunum ile yer değiştirmenin tespiti 50
Şekil 3.1 Lineer Hızlandırıcıya ait Tedavi Kafasını, Gentri Destek kısmını ve Modülasyon kabininin şematik gösterimi..... 56
Şekil 3.2. Lineer Hızlandırıcının çalışma prensibi ve bölümleri..... 57
Şekil 3.3. LINAC kafasına ait şematik gösterim. Hedeften çıkan X ışınlarını yönlendiren primer kolimatörler, Düzleştirici filtre (FF), demet modülasyonu için motorize wedge yapılar, Çok Yapraklı Kolimatör (MLC) sistemleri..... 59
Şekil 3.4. Liner Hızlandırı cihazlarına entegre IGRT teknolojileri. Sırayla EPID ile MV-MV, kV-kV ve kv CBCT, radyofrekans algılayıcı ile IGRT, CT on-Rail, MV CT ve MR LINAC..... 60
Şekil 4.1. Lineer Hızlandırıcı cihazında düzleştirici filtrenin olması durumunda elde edilen FF ve FFF demetlerin oluşumu (a) ve her iki demete ait profil (b) ve iki farklı enerji için Derin Doz eğrilerinin gösterimi 62
Şekil 4.2. 10 MV FF ve 10 MV FFF demetlerin profil farklılıkları (üst). Elekta (A) ve Varian (B) cihazlarına ait FF ve FFF demetlerin %DD farklılıkları..... 65

Şekil 4.3. FF ve FFF demetler ile yapılan planların karşılaştırılması (a) Baş-Boyun, Akciğer ve Prostat olguları için IMRT (b) ve VMAT planlarının karşılaştırılması DVH eğrilerinde düz çizgiler cFF demetleri ile yapılan planları kesik çizgili eğriler FFF demetleri ile yapılan planları göstermektedir. (b)'de ise spinal kolon metastazlı olgusunda cFF ve FFF demetler ile yapılmış SRS planlarının karşılaştırılması. 67
Şekil 5.1. Hücre siklusu. 69
Şekil 5.2. Radyasyonun doku ile etkileşim süreci 71
Şekil 5.3. İyonize radyasyonun oluşturacağı DNA hasarı 72
Şekil 5.4. Radyasyonun su molekülleri etkileşmesi sonunda serbest radikallerin oluşumu 73
Şekil 5.5. Radyasyonun hücre düzeyinde biyolojik etkisinin sonuçları. 74
Şekil 5.6. (a) DNA tek sarmal zincirinin şematik görünümü. (b) Radyasyona bağlı tek zincir ve çift zincir kırıklarının gösterimi (A) Normal DNA zinciri, (B) Basit ve karşı zincir ile tamir edilebilir tek zincir kırığı, (C) İki ayrı zincirde iki ayrı kırık, kırıklar yeteri uzaklıkta olduğundan tamir edilebilir, (D) İki zincir kırığı, karşılıklı zincirde olması durumunda ya da yakın zincirlerde olması durumunda tamir edilemez 75
Şekil 5.7. Foton (Mavi eğri) ve İyon radyasyonu (siyah) ile ışınlama sonrası sağkalım eğrileri. 77
Şekil 5.8. Konvansiyonel RT'de fraksiyonasyon şemasına bağlı olarak erken ve geç yan etki oluşumu, 5R ile bağlantısı 78
Şekil 5.9. FSall tümör hücrelerinin C3F farelerine enjekte edilerek yapılan in vivo, tek fraksiyonda 5 ila 30 Gy ışınlamalar sonunda elde edilen sağkalım eğrisi. Sağkalım oranı ışınlanan tümör içerisindeki kolonojenik hücrelerin ışınlanmayan hücrelere normalize edilmesi ile belirlenmiş 81
Şekil 5.10. Toplam doz-Normal Doku Komplikasyonu ve Tümör Kontrolü. 83
Şekil 5.11. 4 ve 20 Gy radyasyona maruz kalmış HL-60 hücrelerinin (DNA histogramı) sitometre ile ölçülmüş hücre döngüsü. Park ve ark. 2000) 86
Şekil 5.12. LQ modeline göre Sağkalım-Doz Eğrisi 87
Şekil 5.13. Hipoksik ve oksik hücrelerden oluşan tümörün fraksiyon dozu 2Gy olan ve fraksiyon dozu 20 Gy olan fraksiyonasyonlarla ışınlaması sonucu gözlenen hücre ölümleri ve vasküler hasar oluşumunun şematik gösterimi 91
Şekil 5.14. (A). 20Gy/fx, 5Gy/fx ve 2.5Gy/fx radyasyon dozlarının Walker 256 karsinom hücrelerinin fonsiyonel intravasküler hacimlerine etkisi. (B). 20Gy/fx, 5Gy/fx ve 2.5Gy/fx radyasyon dozlarından sonra Walker 256 karsinom hücrelerinin damarsal yapılarından plazma proteinin ekstravazasyon (sızma) oranı. 92

Şekil 5.15. C3H farelerinin bacaklarında yetiştirilen FSall fibrosarkom hücrelerinin tek fraksiyonda 10 ila 20 Gy ışınlama sonrasında ışınlamadan hemen ve 2 gün sonraki sağkalım oranları..... 93
Şekil 5.16 Kuramsal olarak farklı radyasyon dozlarına maruz kalmış tümör hücrelerinde radyasyona bağlı ölümlere göre sağkalım eğrisi 94
Şekil 5.17. Memeli hücreleri için elde edilmiş sağkalım eğrileri..... 97
Şekil 5.18. LQ modeli kullanılarak hesaplanan BED değerinin aynı biyolojik etki için gerçek BED değerinden daha fazla hesaplanmasının sağkalım eğrisinde gösterimi..... 98
Şekil 6.1. Fantom içine hücre ekili flaskın yerleşimi, (b) Pirinç ile tamamen doldurulması, (c) CT taraması için işaretleme ve tarama..... 103
Şekil 6.2. VMAT ve CK planlarının doz dağılımı ve 10 Gy için VMAT planlarında doz hızı sabit iken artan DPP değeri için oluşturulan plan. 105
Şekil 6.3. (a) A1 ve (b) B1 sabit doz hızı ancak artan DPP değeri ile 10 Gy doz için 6 MV cFF ve 6 MV FFF demetleri için yapılan VMAT planı. (c) C1 değişen ortalama doz hızında sabit DPP değerinde 6 MV cFF demeti için yapılan VMAT planı, (d) ve (e) artan doz hızı için 20 Gy doz ile yapılan planlar. 107
Şekil 6.4. Grafik (a), Sabit doz hızındaki FF ve FFF demetlerle ışınlanan sağkalım, (b) FFF demetlerde artan doz hızı ile elde edilen sağkalım, (c) 20 Gy için artan doz hızının etkisi, (d) CK planının doz farkının sağkalıma etkisi, (e)Tüm ışınlamalar için 10 Gy ve (f) 20 Gy için sağkalım farklılıkları. 109
Şekil 6.5. Işınlama öncesi, 10 Gy ve 20 Gy ışınlamalar sonrasında hücre kültürlerinin mikroskop görüntüleri. 111

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Radyoterapide uygulamalarında olası hata oranları 9
Tablo 4.1. İki farklı firmaya ait Lineer Hızlandırıcı cFF ve FFF demetlerin doz hızları 63
Tablo 5.1. Farklı radyasyon türlerine ait LET değerleri 68
Tablo 6.1. Işınlama şartları için yapılan VMAT planlarının dozimetrik ayrıntıları: Doz hızı, MU, tedavi süresi 106

SİMGELER VE KISALTMALAR

2D	: 2 Dimension, (2 Boyutlu)
3D	: 3 Dimension, (3 Boyutlu)
4D	: 4 Diemansion, (4 Boyutlu)
AJCC	: American Joint Committee on Cancer, (Amerikan Kanser Komitesi)
BED	: Biyolojik Eşdeğer Doz
CK	: CyberKnife
CRT	: Conformal Radiotherapy, (Konformal Radyoterapi)
CT	: Computed Tomography, (Bilgisayarlı Tomografi)
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DRR	: Digital Reconstructed Radiograph, (Dijital Oluşturulmuş Radyografi)
DTA	: Distance to Agreement, (Uzaklık Uyumu)
EPID	: Electronic Portal Imaging Dosimetry, (Elektronik Portal Dozimetri)
FF	: Flattenig Filter, (Düzleştirici Filtre)
FFF	: Flattening Filter Free, (Düzleştirici Filtresiz)
Fx	: Fraksiyon
GI	: Grade
Gy	: Grey
HU	: Hounsfield Unit
ICRU	: International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	: Image Guided Radiotherapy, (Görüntü Kılavuzlu Radyoterapi)
IM	: Internal margine, (İçsel Marj)
IMRT	: Intensity Modulated Radiotherapy, (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi)
IR	: İyonize Radyasyon
ITV	: Internal Target Volume, (İnternal Hedef Hacim)
IV	: Irradiated Volume, (Işınlanan Hacim)
keV	: Kilo elektronvolt
LET	: Lineer Enerji Transferi
LINAC	: Linear Acceleratör, (Lineer Hızlandırıcı)
LQ	: Linear Quadratic, (Lineer Kuadratik)
MeV	: Mega elektronvolt
MLC	: MultiLief Colimator, (Multilif Kolimatör)
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MU	: Monitor Unit (Birim Monitör)
MV	: Megavolt
NTCP	: Normal Tissue Complication Probability, (Normal Doku Kontrol Olasılığı)
OAR	: Risk Altındaki Organ
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PRO	: Planlanan Riskli Organ
PTV	: Planning Target Volume, (Planlanan Hedef Hacim)

QA	: Quality Assurance, (Kalite Temini)
QC	: Quality of Coverage, (Kapsama Kalitesi)
RI	: Referans İzodoz
RPM	: Real-Time Respiratory Gating, (Gerçek Zamanlı Solunum Takibi)
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radiotherapy Oncology Group, (Radyoterapi Onkoloji Grubu)
SBRT	: Stereotaktik Beden Radyoterapisi
SM	: Set-up Marjı
SRS	: Stereotaktik Radyocerrahi
TCP	: Tumor Control Probability, (Tümör Kontrol Olasılığı)
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TPS	: Tedavi Planlama Sistemi
TV	: Target Volume, (Hedef Hacim)
USG	: Ultra Sonografik Görüntüleme
VMAT	: Volumetric Modulated Arc Therapy, (Hacim Ayarlı Ark Terapi)
WHO	: World Health Organisation, (Dünya Sağlık Örgütü)
XRT	: External Radiotherapy, (Eksternal Radyoterapi)

RADYOTERAPİDE SRS/SBRT UYGULAMALARINDA FARKLI DOZ FRAKSİYONASYONLARININ VE DEĞİŞEN DOZ HIZLI TEDAVİ TEKNİKLERİNİN RADYOBİYOLOJİK ETKİSİ: FARKLI HÜCRE KÜLTÜRLERİ İLE *IN VİTRO* ÇALIŞMA

ÖZET

Bu çalışmada tek fraksiyonda >10 Gy tedavi dozlarının kullanıldığı SRS/SBRT uygulamalarında yüksek doz hızlı FFF demetler ile FF demetlerinin kanser hücresi sağ kalımlarındaki radyobiyolojik cevap farklılığı araştırıldı.
Varian Trilogy ve CyberKife cihazları kullanılarak, 10 ve 20 Gy dozlarda Du-145 hücre hattı değişen doz hızı, puls başına doz ve tedavi süreleri ile ışınlanarak radyobiyolojik etki karşılaştırıldı. WST-1 testi kullanılarak sağ hücre sayımı yapılıı sağ kalım farklılıkları hesaplandı. DU1-145 ile yapılan ilk deneylerde elde edilen sonuçları geliştirmek üzere insan akciğer kanseri ve kondrasarkom hücre hatları ile ikinci bir deney çalışmaya eklendi.
FFF demetlerinin sağkalıma etkisinin belirlenmesi için DU-145 ile yapılan deneylerde, aynı ve sabit doz hızına (600 MU/min) sahip 6 MV FF ve 6 MV FFF demetleri ile 10 ve 20 Gy ışınlamalarda elde edilen sağkalım oranları arasında istatiksel olarak anlamlı fark (p= 0,06, p=0,99) bulunamadı. Doz hızı 600 MU/min olan 6 MV FF ve doz hızı 1400 MU/min olan 6 MV FFF olan demetlerle ışınlanan hücrelerin sağ kalımlarında istatiksel anlamlılık (p=0,024) gözlendi. 6 MV FFF 600 MU/min ve 6 MV FFF 1400 MU/min ışınlamaları karşılaştırıldığında 20 Gy doz ile ışınlanan hücrelerdeki fark anlamlı (p=0,028) idi. CyberKnife ile 800 MU/min doz hızı ile yapılan ışınlamalarla FF ve FFF demetleri ile ışınlamalardaki sağkalım farkına bakıldığında hem 10 hem de 20 Gy doz ile yapılan ışınlamalarda FF ve FFF demetlerindeki canlı hücre sayısının yüzdesi daha az bulundu.
Bu çalışmada yüksek doz hızına sahip ve tedavi süresinin daha kısa olduğu FFF demetlerin fraksiyon dozu >10 Gy SBRT uygulamalarında kritik rol oynayacağı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: FFF, Hücre Sağkalımı, Radyobiyoloji, SBRT.

RADIOBIOLOGICAL EFFECT OF DIFFERENT DOSE FRACTIONS AND ALTERING DOSE RATE TREATMENT TECHNIQUES IN SRS/SBRT RADIOTHERAPY APPLICATIONS: *IN VITRO* STUDY WITH DIFFERENT CELL CULTURES

ABSTRACT

The goal of this study is investigation of radiobiological response differences in cancer cell survival using a high dose per pulse FFF beam compared to FF beam for single fraction dose >10 Gy SRS/SBRT.

A Varian Trilogy and CyberKnife were used to compare the radiobiological effect on DU-145 cell line of altering dose rate, dose per pulse and reducing treatment time with 10 Gy and 20 Gy. The cell viability and survival rate investigated with live cell counts were performed by WST-1 test. To improve result of the first experiment, the second experiment with same set up with DU-145 was added into the content of this thesis with different cell lines which were human lung carcinoma and chondrosarcoma cell lines irradiated with FFF beams.

The results for DU-145, FF and FFF for 6 MV with same dose rate and treatment time has no effect on cell survival. The average dose-rate of the 6FFF beam was varied by increasing the pulse repetition to 600 and 1400 MU/min and statically significant cell survival differences was observed between 600 MU/min FF and 1400 MU/min FFF ($p=0.024$). The statically significant survival difference obtained FFF 600 MU/min and 1400 MU/min for 20 Gy ($p=0.028$). The survival cell percentages for both 10 Gy and 20 Gy single fraction doses with Cyberknife were obtained higher than FF and FFF which have 600 MU/min dose rate.

We show that FFF beams which has higher dose rate and reduced treatment time might become a crucial factor for SBRT which has >10 Gy fraction dose.

Key words: FFF, Cell Survival, Radiobiology, SBRT.

GİRİŞ

Değişen hayat tarzları, beslenme şekilleri, hazır gıda tüketimi ve sigara gibi kansere sebep olabilecek unsurların artması sonucunda günümüzde kanser önemi giderek artan bir sağlık ve yaşam sorunu durumundadır. Çoğu ülkede olduğu gibi ülkemizde de kanserden dolayı ölüm kalp ve damar hastalıklarının hemen ardından gelerek, ikinci sırada yer almaktadır [1]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre kanser yükü geçtiğimiz 30 yılda iki kat artmıştır. 2020 yılında dünyada yıllık yeni kanser vakası sayısının, 2000 yılına göre %65'lik bir artışla 17 milyona çıkacağı öngörülmektedir. 2030 yılında ise dünya nüfusunun 8,7 milyara yükseleceği, yıllık 27 milyon yeni kanser vakası olacağı ve kanserden kaynaklı yıllık 17 milyon ölüm ile birlikte son 5 yıl içinde yeni kanser tanısı konmuş vaka sayısının 75 milyona kadar ulaşabileceği WHO 2014 raporunda [2] yayınlanmıştır. 2018 yılında yayınlanan 263 nolu raporda ise 2018 yılında yeni kanser tanısı vaka sayısı 18,1 milyona ulaşırken 9,6 milyon ölümün sebebi kanser olarak belirlenmiştir. 5 erkekten biri ve 6 kadından biri ömürlerinde en az bir kere kanser tanısı alırken 8 erkekten biri ve 11 kadından biri kanser yüzünden ölmektedir. Kanser vaka sayısı arttıkça kanser tedavisinin de önemi artmakta, gelişmektedir. Radyoterapi, cerrahi ve kemoterapi günümüzde kanser tedavisinde kullanılan üç ana yöntemlerdir. Yeni kanser tanısı alan hastaların tüm tedavi ve bakımları süresince yaklaşık %60-70'i en az bir kez radyoterapi alırlar. İlk seri radyoterapiden sonra vakaların %20-25'ine tekrar radyoterapi uygulanmaktadır. Bu hastaların bir kısmı beyin ve kemik metastazı geliştikten sonra pek çok kez palyatif amaçla radyoterapi almak zorunda kalmaktadır. İkinci seri radyoterapiler de dikkate alındığında yeni kanser tanısı alan hastaların yaklaşık %70'inin radyoterapi alacağı öngörülebilir. Bu nedenle radyoterapi uygulamalarındaki gelişim, doğruluk ve en uygun radyoterapi tekniği seçimi kanser tedavisinde önemli rol alır [3].

Radyoterapideki güncel gelişmelerden biri olan Flattening Filter Free (FFF) seçeneği ile doz hızının arttırılması ile yapılan radyoterapinin etkisini hücresel boyutta araştırmayı hedeflediğim bu tez içerik olarak 3 ana kısımdan oluşmaktadır. İlk bölüm olan 'Kanser ve Radyoterapi' kısmında kanser ve biyolojisinin temelleri, kanserin nedenleri daha sonra da kanser tedavisinde önemli rol oynayan radyoterapiye odaklanılacaktır. Radyoterpi kısmında kullanılan tedavi cihazları, Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) ve Volumetric Arc Radiotherapy (VMAT) gibi teknikler ve son yıllarda klinikte sıkça kullanılan FFF demetlerin elde edilişi ve fiziksel özellikleri anlatılacaktır. Tezin ikinci bölümü olan 'Radyobiyoloji' kısmında ise fraksiyon başına düşük dozların kullanıldığı eksternal radyoterapinin ve fraksiyon başına daha yüksek dozların kullanıldığı Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) ve Stereotactic Radiosurgery (SRS) uygulamaların için radyobiyolojik etkiler anlatılacaktır. Ayrıca doz hızı etkisi de bu bölümde anlatılacaktır. Tezin son kısmında ise yapılan FFF demetlerinde farklı fraksiyona dozlar ve doz hızları için yapılan in vitro deneysel çalışmalarımız, doktora eğitimim sürecinde yaptığımız yayınlar ve sonuçları anlatılacaktır.

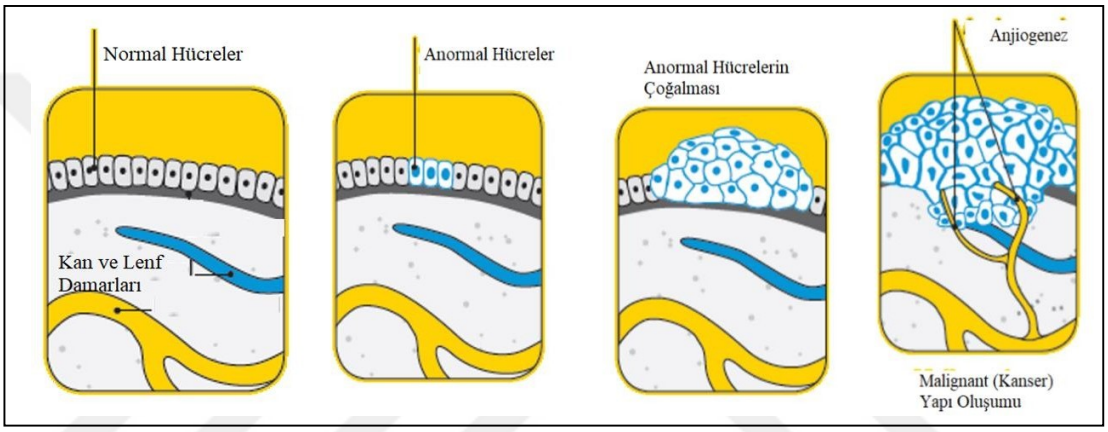
1. KANSER VE RADYOTERAPİ

1.1. Kanser

Kanser (cancer) terimi, tıbbın babası olarak bilinen Yunan hekim Hippocrates (MÖ 460-370] tarafından oluşturulmuştur [4]. Hippocrates carcinos ve carcinoma terimlerini ülser oluşturan ve ülser oluşturmayan tümörler için kullanmıştır. Kelime olarak kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla beliren ve bulunduğu organın ya da yapının görevini bozmasına, işlevini yitirmesine sebep olan zararlı oluşum anlamına gelir. Tedavi edilmez ise ciddi sağlık problemlerine, hatta ölüme dahi sebep olabilir. Sağlıklı, normal hücreler belli bir kontrol altında, ihtiyaca göre bölünerek çoğalırlar ve yenilenerek hücre ölümü sonucu oluşan doku hasarlarını tamir edebilirler. Aynı zamanda yine programlı olarak ölüme ya da apoptoza giderek yok olurlar. Bu çoğalma, bölünme ve yok olma hücrenin gen merkezi olan DNA zincirini oluşturan proteinler aracılığıyla kontrol altında iken, DNA'da oluşan hasarlar sonucu bölünme ve çoğalmanın kontrolsüz olduğu hücreler 'Kanser' hücreleri olarak adlandırılır. Hücrenin normal yaşam siklusunda DNA hasarı olsa da hücre ya bunu onarır ya da ölür. Kanserli hücrelerde hasarlanmış DNA onarılamaz ve kontrolsüz çoğalma başlar. DNA çevresel etkenler (kimyasallar, virüsler, tütün ürünleri veya aşırı güneş ışını vs gibi) nedeniyle hasar görebilir. Bu kontrolsüz büyüme sonucu artan hücreler bir organ ya da dokudaki istenmeyen iyi ya da kötü huylu olarak adlandırılan tümörleri oluştururlar. Genler, kromozom adı verilen sıkıca paketlenmiş halde DNA zincirinde bulunan proteinlerde dizilir. DNA zincirindeki gen taşıyan bu proteinlerdeki değişim (mutasyon) onkogen olarak adlandırılır ve farklı sebeplerden oluşan bu mutasyonlar kanser bilgisini taşıyacak gen olarak diğer hücrelere taşınır [4-9].

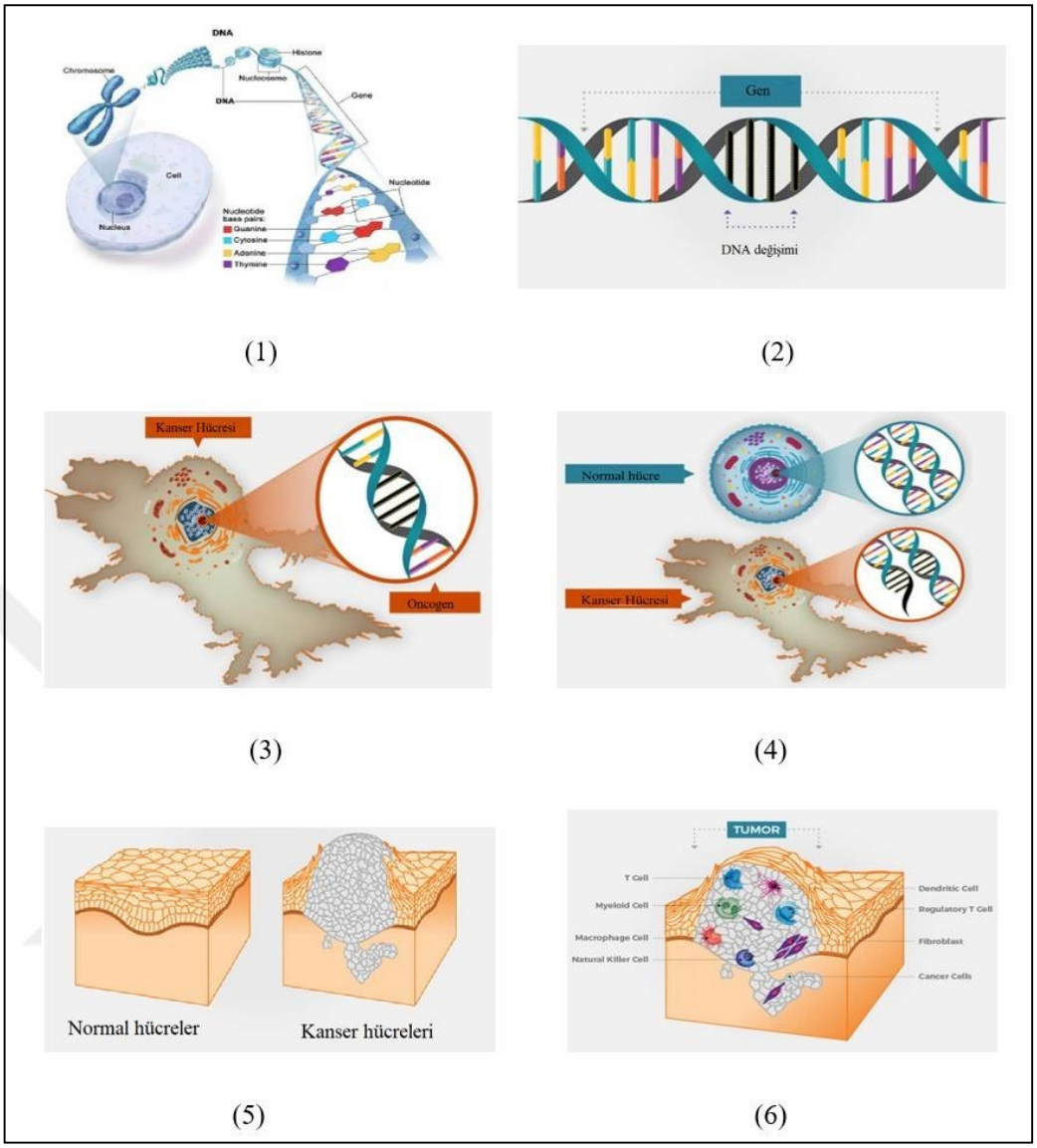
1.1.1. Kanser ve biyolojisi

Kanser bir doku ya da organda oluştuktan sonra kan ya da lenfatik sistem yolu ile uzak doku ya da organlara taşınabilir ve metastatik yerleşimler yaparak kanseri vücut içinde uzak bölgelere taşınabilir. Oluşan tümörler iyi huylu (benign) ya da kötü huylu (malignant) olarak ikiye ayrılır. Benign tümörler uzak metastaz yapmaz ve herhangi bir diğer organa invaze olmazlar. Ancak malignant tümörler etrafındaki diğer organlara yayılabilir ve kan ve/veya lenfatik yayılım sonucu uzak metastaz yaparlar. Şekil 1.1'de hücre boyutunda kanserli hücre oluşumu ve çoğalması gösterilmektedir.



Şekil 1.1. Hücresel boyutta kanser oluşumu

DNA zincirindeki proteinlerde herhangi bir sebepten kaynaklı değişim sonucunda DNA zincirindeki gen kodlarının değişimine ve genlerdeki bu değişim ise kanser oluşumuna neden olur. DNA zincirindeki değişen bu gene 'Oncogen' denir. Normal genlerden farklı olan bu genlerden ötürü büyüme kontrol dışına çıkmış olur. Normal hücrelerdeki tümör oluşumunu baskılayıcı genler büyüme ve bölünmeyi yavaşlatarak kansere karşı koruma oluştururken, kanser hücresinde DNA'daki değişimden dolayı bu genler inaktif hale gelir. Sonuçta büyüme ve çoğalma kontrol dışına çıkmış olur. Hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve etraftaki dokulara yayılması sonucu kanser oluşumu başlar. Tümör oluşumu sonrasında, tümör içindeki kanserli hücreler etrafındaki yapılar olan immün hücreler, kan hücreleri ve damarsal yapıları etkileyerek görevlerini yapamaz hale getirir ve tümör büyümeye başlar [8-11]. Şekil 1.2 yukarıda anlatılan süreci göstermektedir.



Şekil 1.2. DNA zincirindeki değişim ve kontrolsüz büyüme sonucu kanser dokusu oluşumu

1.1.2. Kanser türleri ve evreleme

Bilinen 100'den fazla kanser türünde isimlendirme genellikle kanserin oluştuğu organ ya da dokuya göre isimlendirilirken (örneğin akciğer kanseri, mide kanseri gibi) kanserin başladığı hücrelere göre de isimlendirilir (örneğin epitel hücre ya da skuomaz hücre kanseri gibi). Farklı kanser türlerinden bazıları aşağıda açıklanmaktadır:

1. Karsinoma: Epitelyal hücrelerin mutasyonu sonucu oluşan yaygın kanser türüdür. Çoğu bilinen yaygın kanser türünü içerir. Meme, prostat, akciğer kolon ya da pankreasta epitel hücrelerin mutasyonu sonucu oluşan kanser türlerine verilen genel isimdir.
2. Sarkom: Yumuşak doku ya da kemik doku gibi bağlayıcı dokulardaki hücrelerden kaynaklanan kanser türüdür. Vücudun herhangi bir yerinde oluşabilir ancak çoğunlukla kasların, kemik yapıların, tendonların, lenf ve kan hücrelerin daha sık bulunduğu kollarda, bacaklarda, göğüs kafesinde ya da abdomen içinde görülür.
3. Lenfoma ve Lösemi: Kan oluşturan hücrelerin kemik iliğinden ayrılıp lenf nodlarında ve kan içerisinde olgunlaşması sonucu oluşan lenfoma ve lösemi ise kan kanseri olarak bilinen türlerdir.
4. Melanoma: cilt dokusu içerisinde bulunan melanositlerden kaynaklanan malign yapılı kanser türüdür.

Yukarıda kısaca birkaç türünden bahsedilen kanser türleri ayrıca vücut içindeki dokusal yayılımına, büyüme hızına, tutulu lenf nodu sayısına, tümör boyutuna ve uzak organ yayılımına göre evrelendirilir. Evrelendirilme uluslararası standartlara göre belirlenir. Günümüzde çeşitli evreleme sistemlerinden en yaygın olarak kullanılanı AJCC (Amerikan Kanser Komitesi) tarafından hazırlanmış olan TNM evreleme sistemidir. TNM T(tümör), N (nod=lenf nodu) ve M(metastaz) kısaltmasıdır. T evrelemesi tümör boyutuna göre, N evrelemesi kanserin bulaştığı lenf nodu sayısına göre ve M ise oluşan uzak organ metastazını ifade eder. Tanı anında kanser evrelendirilmesi tedavide seçeneklerini belirlemede kritik rol oynar. Dolayısıyla yanlış evreleme tedavi seçeneğinin de yanlış belirlenmesine sebep olur. Metastastatik tümörler kanser evresini geç olduğu durumlarda gözlenir ve kan ve/veya lenfatik sistemle kanserin ilk oluştuğu organ dışında uzak bir organa taşındığı durumlarda gözlenir. Genellikle akciğerlerde, karaciğerde, beyin ve kemik yapılarda kanser oluşumu yani metastatik tümör gözlenir. Örneğin meme kanseri akciğerde metastaz yapmış ise buradaki tümör akciğer hücrelerinden kaynaklanan kanser değil meme kanserine sebep olan meme kaynaklı kanser hücrelerinden oluşan tümördür.

Mikroskobik olarak tümör hücreleri incelendiğinde tümörün malignite derecesi (Grade) tümör hücrelerinin orjin hücrelerden farklılık derecesine göre isimlendirilir. Derecelendirme ise Grade 1 ile Grade 4 arasında ifade edilir. Grade I (GI) olarak kabul edilen iyi diferansiye tümör hücreleri köken aldığı normal hücrelere benzer özellik gösterirler ve daha iyi huylu olarak kabul edilirler. İyi diferansiye tümörlerin yayılma ve tekrarlama oranları da düşüktür. Grade 2 (G2) tümörler ise orta derecede diferansiye (orta dereceli, moderately grade, moderately differentiated) tümörlerdir. Grade 3 (G3) tümörler kötü diferansiye (yüksek dereceli, high grade, poorly differentiated) olmuş ve orjin hücreden kısmen farklılaşmış hücrelerdir. Grade 4 (G4) tümörlerde ise diferansiye olmamış (yüksek dereceli, undifferentiated, anaplastic) hücre sayısı fazladır ve bu hücreler, köken aldığı hücrelere az benzer ve daha kötü huyludur. Yani malignite derecesi en yüksektir. Anaplasatik tümör hücreleri ise normal hücrelere hiç benzemez, tümörün yapısı da normal doku yapısına hiç benzemez ve en kötü huylu (malign) tümörlerdir.

Kanser tedavisi için evreleme ve tümör derecesi oldukça önemlidir. Evresine ve yerleşim yerine göre kanser türünün tedavi seçenekleri değişir. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri belirlenirken tüm bu kriterler hatta genetik kriterler değerlendirilir. Radyoterapi giriş bölümünde de bahsedildiği üzere çoğu kanser türünün tedavisinde yaklaşık 120 yıldan fazladır önemli bir rol almaktadır ve kanser tanısı alan hastaların yaklaşık yarısından fazlası tedavilerinin bir noktasında radyoterapi almak durumunda kalır [10-14].

1.2. Radyoterapi

Radyoterapi (RT) kanser hastalarının %50'sinden fazlasında ya tek başına ya da cerrahi ve kemoterapiye ek olarak uygulanan etkili, İyonize Radyasyon (IR) ile yapılan bir tedavi modelidir. Radyoterapide çoğunlukla yüksek enerjili X ışınları farklı tümörleri tedavi etmek için kullanılır.

RT kanser tedavisinde hem küratif amaçlı yani lokal olarak tümörü hedef alarak tamamen yok etme için hem de palyatif amaçlı olarak yani ileri evre kanserli olgularda palyasyon amacı ile metastatik tümörü küçültmek, büyümesini durdurmak ya da

tümörün sebep olduğu ağrı, acı gibi semptomları azaltmak ve sağkalım süresindeki yaşam kalitesi arttırmak için uygulanabilir. Lokalize tümörlerin örneğin akciğer kanserinde, kolon/rektum tümörlerinde, larenks, tiroid kanserinde, beyin tümörlerinde ve hatta lösemi, lenfoma gibi kanser türlerinde tedavi seçeneği olarak kullanılır.

1895 yılında Röntgen tarafından X ışınlarının bulunmasından kısa bir süre sonra 1896 yılında radyasyonun ilk klinik kullanımı gerçekleşmiş ve RT uygulamaları hızlı bir şekilde gelişmeye başlamıştır. Edinilen tecrübeler sonunda tedavi için gerekli toplam radyasyon dozunu küçük parçalara bölerek tedavi uygulanması sonucunda cilt reaksiyonu gibi akut yan etkilerin azaldığı sonucu ile fraksiyone radyoterapinin temelleri oluşturulmuştur. Radyoterapinin temel amacı ‘‘Tümör hacminde yüksek radyasyon dozları ile tedavi hedeflenirken, tümör ya da ışınlanacak hedef hacmin hemen etrafında bulunan sağlam doku ve kritik organları en iyi şekilde koruyabilmektir ya da izinli doz tolerans değerlerinde kalabilmektir.’’ Bu amaçla tümörün büyüklüğü, türü ve yerleşim yerine göre belirlenen farklı fraksiyonasyon şemaları ile hedef hacme iletilen yüksek doz radyasyon ile tümör hacmi içinde hızla çoğalan hücreler öldürülür ya da bölünmeleri durdurularak tümörün büyümesi engellenir. Radyobiyoloji kısmında da anlatılacağı üzere tümör hücreleri normal doku hücrelerinden daha hızlı büyüyüp bölündükleri için (repopülasyon) radyasyona hassasiyetleri artacağından çoğu tümör türü radyoterapi ile başarı ile tedavi edilebilmektedir. Tümör etrafındaki normal dokular ise kısmen de olsa radyasyondan etkilenirler ancak tümör hücrelerinin aksine normal doku hücrelerinde onarım daha hızlı olduğundan hasar tamiri hızlı olur. Fraksiyone radyoterapide günlük doz şemaları hazırlanırken, normal doku hasarının en az ancak onarımın olabileceği doz değerleri ve tümör hücrelerine etkin toplam dozun erişmesine dikkat edilir. RT’ de tüm gelişmeler bu hesaplamaların doğru yapılması, hedeflenen hacmin en doğru bir şekilde belirlenmesi, radyasyonu mümkün olduğunca sadece tümörün olduğu yere iletilmesi ve normal doku hasarının nasıl minimuma indirileceği üzerine olmaktadır [15-19].

Radyoterapi sürecinde tüm bu süreçler için doğruluk değerleri uluslararası standartlara göre belli bir değerin içinde tutulması gerekir. Tablo 1.1.’de tüm süreç boyunca (overall) olabilecek hataların minimum yüzde değerleri gösterilmektedir.

International Commission on Radiation and Measurements [ICRU 50, 1993, ICRU 62, 1999, ICRU 83 2014] [20-22] raporlarında konformal radyoterapi sürecindeki belirsizlikler %5'in içinde kalmasını önermektedir. Ancak daha sonra yayınlanan ICRU 83 nolu [22] raporda IMRT, VMAT gibi hedef hacmin istenilen dozla daha konform şekilde sarıldığı, doz granyentinin hedef hacminin hemen bitiminde hızlı olduğu ileri radyoterapi tekniklerinde bu absorbe doz değerindeki %5 hata olasılık değeri değiştirildi. Bu değerin yerine IMRT, VMAT gibi planlarda düşük gradyentin olduğu doz bölgesinde rölatif doz farkının her yönde %20/cm olmasına ki bu da hedef hacmin %85'nin aldığı doz farkının hedeflenen dozdan %5 fark içinde olamsı önerilmektedir. Yüksek doz gradyentinin olduğu bölgede ise rölatif doz farkının %20/cm değerine eşit ya da daha iyi olması önerilirken mutlak doz doğruluğu yerine Uzaklık Uyumu (Distance to Agreement, DTA) değerine bakılması önerilir. Yine yüksek doz gradyentinin olduğu bölgede %85 soğurulan dozun 5mm içinde doğrulukla hedefe verilmesi önerilir. Günümüzde tüm radyoterapi teknikleri, görüntüleme sistemleri, hasta hareketi takip sistemlerindeki gelişim, gelişen teknoloji ile tümörün görüntülemesinde, dozimetrede ve tedavi iletimindeki doğruluğun ve kararlılığın arttırılması amacına hizmet etmektedir.

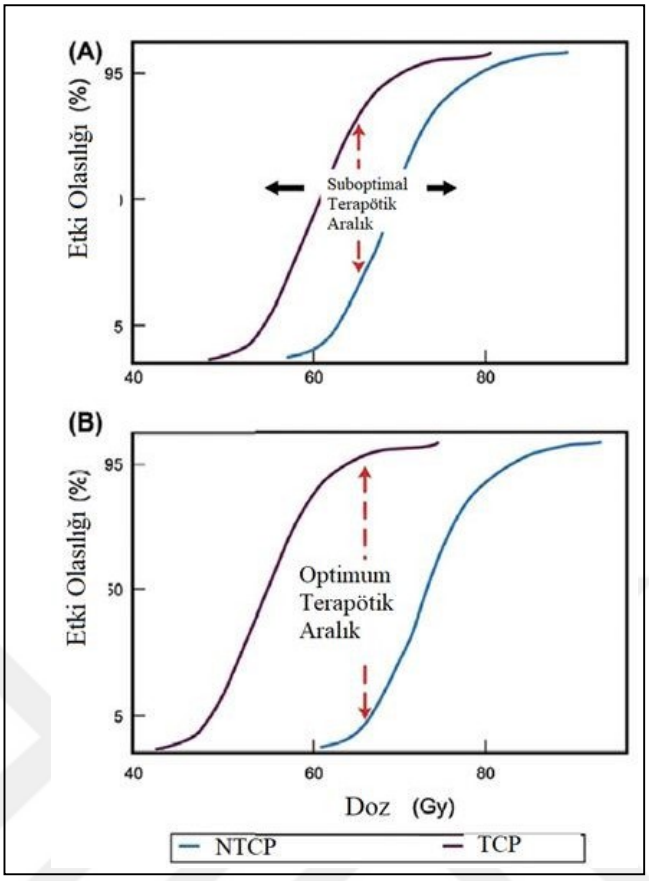
Doğruluğun yüksek oranda sağladığı ve devamının yani her fraksiyonda doğrululuğun temini olduğu radyoterapi uygulamalarında maksimum Tümör Kontrol Olasılığı (TCP) hedeflenirken tümörün cinsine, yerleşimine göre kanser hücrelerini öldürebilecek olası en yüksek tedavi dozu hedeflenir. Ancak klinik uygulamalarda yüksek doz tümöre hedeflenirken saçılan radyasyondan etkilenecek ya da tümörün hemen yakınında bulunan kritik organların korunması için Normal Doku Hasar Olasılığı (NTCP) minimum yapılarak tedavi başarısı arttırılırken yan etkiler de minimuma indirilmiş olur [22-24].

Tablo 1.1. Radyoterapide uygulamalarında olası hata oranları [25]

1.	Kalibrasyon Noktasındaki Doz Hatası	%1,5
2.	Diğer Noktalardaki Hatalar	%1,1
3.	Hasta Hatası	%1,5
4.	Doz Hesaplama Hatası	%3
5.	Set-up Hatası	%2,5
6.	Demet MU Doğruluğu	%1
7.	Demet Düzgünlüğü/Simetri	%1,5
	Toplam	**%5**

Şekil 1.3'de verilen eğride doza göre TCP ve NTCP değerlerinin ilişkisi gösterilmektedir. Çoğu radyoterapi uygulamasında verilecek doz bu iki eğri arasında yani komplikasyon ve kür eğrisi arasında kalınmaya çalışılarak belirlenir. Dozdaki küçük bir değişim normal dokularda tümöre göre daha fazla etki oluşturur. Optimum terapatik aralığın elde edilmesi ile normal doku toksisitesi minimize edilirken maksimum tümör hücresi ölümü sağlanır.

Eğrilerin eğiminden dolayı hedef hacme tanımlanan dozdaki herhangi bir belirsizlik/hata olması durumunda etki normal dokularda tümöre göre daha fazla olacaktır. Bu nedenle radyoterapi sürecinde yukarıda bahsedilen doğruluk ve kararlılık tedavinin başarısı için oldukça önemlidir. Dolayısıyla radyoterapide kalite kontrol giderek önem kazanmaktadır. Rutin tedavi cihazı kalite kontrollerinin yanı sıra hastaya özgü kalite kontroller de özellikle ileri radyoterapi tekniklerinde gereklidir.



Şekil 1.3. Toplam doz-Normal Doku Komplikasyonu ve Tümör Kontrolü

Optimum doz aralığının sağlanması için konvansiyonel radyoterapide tedavi etkinliğini artıracak ancak normal dokulara en az zarar verecek doz-fraksiyon sayısı, toplam doz değerleri Radyobiyoloji'de 5R olarak bilinen, radyoterapinin canlı hücreler üzerine etkisini açıklayan Repair, Redistribution, Repopulation, Reoxigen, Radiosansitivity olan 5R' nin optimizasyonuna göre ayarlanır. Fraksiyonasyon ile radyoterapide trepatik aralığın açılması hedeflenir [18,23, 26,27]

Terapatik aralık normal doku komplikasyon eğrisi ile tümör kontrol eğrisinin ayrılmasına olanak sağlayan doz değeridir. Şekil 1.3' de gösterildiği üzere kabul edilebilir bir normal doku toksisitesinde fraksiyonasyon yapılarak Şekil 1.3.B' deki her iki eğri arasındaki aralık açılırken, tümör kontrol olasılığı arttırılır.

Gelişen teknoloji ile görüntüleme sistemlerinin Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ya da Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gibi tümörü belirlemede daha doğru

anatomik ve biyolojik bilgiler sunan görüntülemelerinde radyoterapi planlamasında kullanılması ile hedefin en doğru şekilde belirlenmesi olanak sağlar. Doğru belirlenmiş bir hedefi yüksek doğrulukla radyoterapi süresince de doğru tayin edilmesi yine görüntüleme alanındaki gelişmelerin radyoterapi tekniklerinde kullanılması ile olmaktadır. Görüntü Rehberli Radyoterapi (IGRT) ile tedavi sırasında hedef hacmin doğru ve aynı kararlılıkla belirlenmesi ile tümörü yok edilebilecek doz artışları yapılabilmekte ve kritik organ koruması da sağlanmaktadır. Günümüzde 1990'lı yılların sonlarında sıkça kullanılan 3DCRT yerini artık IMRT, IGRT gibi ileri teknolojilere bırakması ile hem planlama sırasında hem tedavi sırasında oluşabilecek hatalar minimuma indirilmektedir [28,29]. Radyoterapideki güncel gelişmeler ile doğruluk arttırılarak, klinik sonuçlara da bu etki yüksek lokal kontrol, daha az yan etki olarak yansımaktadır. Yine bu gelişmeler sayesinde yeni tedavi tekniklerinin, eksternal radyoterapiye göre daha az sayıda fraksiyon ve yüksek dozdaki SRS/SBRT uygulamalarına olanak sağlaması ile birlikte radyobiyolojik etkileri araştırma konusu olmuş, alınan sonuçlar sonunda biyolojik doğrulukla birlikte hastaya, tümöre ve hücreye özel kanser tedavileri gündeme gelmiştir.

Radyasyon Onkolojisi, radyasyonun etkilerinin anlaşılması sebebiyle fiziğin, kimyanın, biyolojinin ve tıp bilimlerinin ortak çalıştığı multidisipliner bir alandır. Radyoterapinin başarısı, kullanılan radyasyonun tipine, seçilen doz şemasına, iletim tekniğine bağlı olduğu kadar tümörün ve normal dokuların biyolojik yapısına da bağlıdır. Bu nedenle radyoterapi farklı şemalar ve tekniklerle uygulanır.

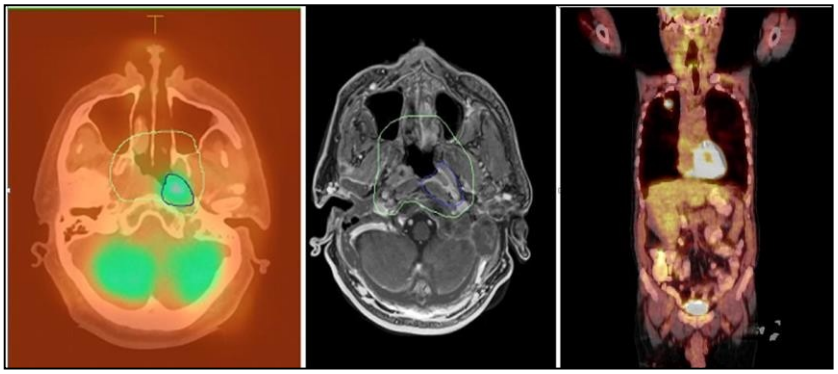
1.2.1 Radyoterapi işleyiş süreci

Radyoterapide radyasyonun dokuda soğurulma miktarı yani depolanan enerji Gray (Gy) ile ölçülür. Tedavi için radyasyon onkoloğu tarafından belirlenen reçete edilecek doz örneğin 60 Gy, 78 Gy olarak ifade edilir. Eksternal radyoterapide fraksiyon dozu 160 ila 200 cGy olacak şekilde reçete edilen doz 20 ila 38 gün gibi farklı gün sayılarına bölünerek fraksiyone edilirken, SRS ve SBRT gibi fraksiyon başına yüksek dozların hedeflendiği tedavi tekniklerinde fraksiyon sayısı 1 ila 5 gün olacak şekilde reçetelenen doz hedefe iletilir. Fraksiyon sayı ile etkin doz değeri değişeceğinden Biyolojik Eşdeğer Doz (BED) hesaplamaları kullanılarak reçetelenecek doz SRS ve

SBRT uygulamalarında belirlenir. Radyasyon onkoloğu tarafından doz reçetelemesi yapılırken hastanın kemoterapi alıp almadığı, tümör boyutu, yerleşimi, olabilecek yan etkiler gibi birçok etken dikkate alınır.

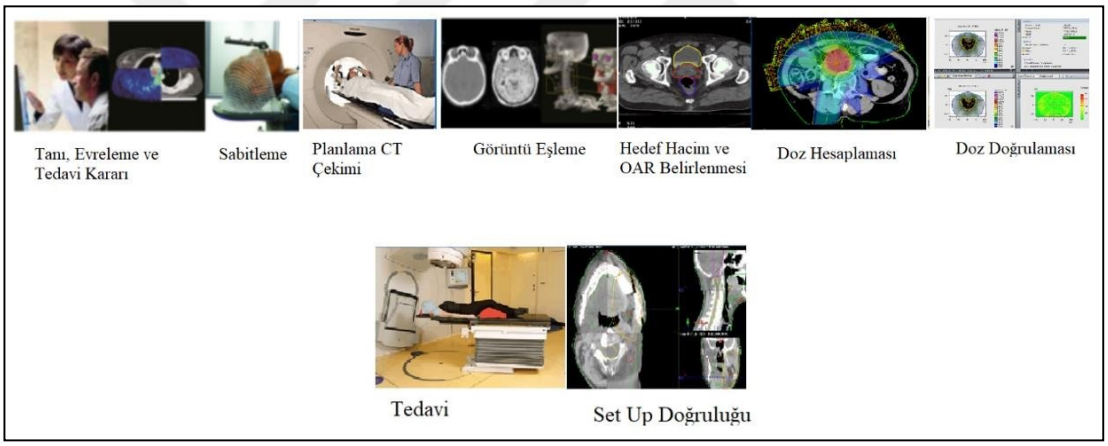
Radyoterapi kararı verilen hasta için radyoterapi süreci aşağıda belirtilen adımları içerir:

- İmmobilizasyon (Sabitleme): Hasta tedavi edilecek bölgesine göre planlama ve tedavi süresince hareketsiz kalması için yardımcı aparatlarla pozisyonu sabitlenir. Sabitleme örneğin baş boyun bölgesi için termoplastik maske, omuz çekeceği gibi sistemlerle olurken akciğer, abdomen tedavi bölgesi için hastaya özel hazırlanan vakum yataklar kullanılır.
- Simülasyon: Tedavi planlaması için hastanın tedavi pozisyonunda, hastaya özel sabitleme sistemi ile CT taraması yapılır. CT hastanın anatomik yapılarının belirlenmesinde tedavi planlamasının yapılmasında şart olan esas görüntülemedir. Tedavi süresince hasta pozisyonunun sabit kalması ve dolayısıyla set up hatalarının minimuma indirilmesi için hasta sabitlemesinin ve CT taramasının en optimum şartlarda yapılması gerekir. Eğer tedavi bölgesi solunumla hareket eden bir bölgede hareketli ise 4 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4DCT) ile solunum takipli görüntüleme yapılır. Simülasyon CT'si ile hastanın hedef hacimleri ve kritik organları belirlenir. Ayrıca TPS doz hesaplama algoritmaları planlama CT'sindeki her organın farklı X ışını soğurumunu ifade eden Hounfield Unit (HU) değerini kullanarak doz hesaplaması yapar.
- Hedef Hacimlerin ve Kritik Organların Belirlenmesi: Planlama sistemine aktarılan CT görüntüleri kullanılarak hedef hacimlerin doğru bir şekilde belirlenmesi için tümör yerleşimine göre uygun seçilmiş MRI, PET gibi yardımcı görüntüler planlama CT'si ile eşleştirilerek hedef hacimler ve kritik organlar Radyasyon Onkoloğu tarafından belirlenir. Şekil 1.4'de baş boyun tümörü için PET, beyin tümörü için MRG görüntülerinin eşleştirilmesi ve primer tümörü içeren Gross Tümör Volümü'nün (GTV) belirlenmesi gösterilmektedir.



Şekil 1.4. Baş-boyun ve akciğer olgularında PET ve MRI ile planlama CT görüntülerinin hedef hacim tayinin belirlenmesi için görüntü eşlemesi ile planlama sürecinde kullanımı

- Tedavi Planlaması: Belirlenen hedef hacim ve kritik organlar içeren CT görüntüleri kullanılarak, reçete edilen doz-fraksiyon şemasına göre TPS'de doz dağılımları hesaplanır.



Şekil 1.5. Radyoterapi planlama ve tedavi süreci.

- Tedavi Doğrulaması: IMRT/VMAT gibi teknikler kullanıldığında tedavi planında MLC, Gentri açısı, MU değişimi, doz hızı gibi değişkenler ile doz dağılımı oluşturulur. Kompleks bir planın TPS'de hesaplanan dağılımla aynı doz dağılımının cihazda da sağlanıp sağlanmadığının kontrolüdür. Bu amaçla 2 boyutlu ya da 3 boyutlu kalite kontrol sistemleri kullanılarak her iki doz dağılımı karşılaştırılır. Gamma indeksi değeri, planlamadan elde edilen doz dağılımındaki herhangi bir nokta ile kalite kontrol sistemleri kullanılarak elde edilen doz dağılımında aynı noktaya karşılık gelen koordinatlarda doz ve mesafe farkları (Doz, DTA) hesaplanır.

Belirlenen kabul kriterlere göre (örneğin $\gamma < 1$) uyum sağlanması durumunda tedavi uygulanabilir. Aksi durumda hata kaynağı belirlenerek planlamaya ya da LINAC'da kalibrasyona bakılarak planlama tekrarlanır.

- Tedavi: Yapılan tedavi tekniğine göre hasta LINAC'ta da CT taraması ile aynı pozisyonda yatırılarak, kullanılan IGRT yöntemine göre Kilovoltaj 2 Boyutta Planar ya da Megavoltaj Planar görüntüler alınarak kemik yapıların pozisyonları planlamada CT görüntüleri oluşturularak tedavi alanını gösteren 2 Boyutta Digital Reconstructed Radiogrphy (DRR) görüntüleri ya da tümör pozisyonunu doğrulamaya olanak sağlayan ConeBeam Computed Tomograhy (CBCT) aya da Megavoltaj Computed Tomograhy (MVCT) gibi 3 Boyutlu görüntülemeler ile planlama CT görüntüleri eşleştirilerek pozisyon doğrulaması yapılır. Hasta birden fazla fraksiyonda tedavi edilecekse hasta cildine oda içerisinde bulunun lateral, longitidiunal ve vertikal yönde olan lazer izdüşümleri çizilir. Bu çizgiler kullanılarak daha sonraki fraksiyonlarda hasta pozisyonlaması tekrarlanır.
- Set Up Doğrulu: Tedavi süresince fraksiyonlar arası ya da fraksiyon sırasında set up doğruluğunun sağlanması için lineer hızlandırıcıya entegre olan görüntüleme sistemleri kullanılarak pozisyon ya da tümör yerinin doğrulaması ile set up kaynaklı hatalar minimuma indirilir. [30,33] Şekil 1. 6'de radyoterapi süreci ve işleyiş sırası kısaca özetlenmiştir**.**

1.3 Radyoterapi Uygulama Yöntemleri

İyonize radyasyonu kullanarak yapılan radyoterapi amacına göre 3 ana kısımda uygulanır.

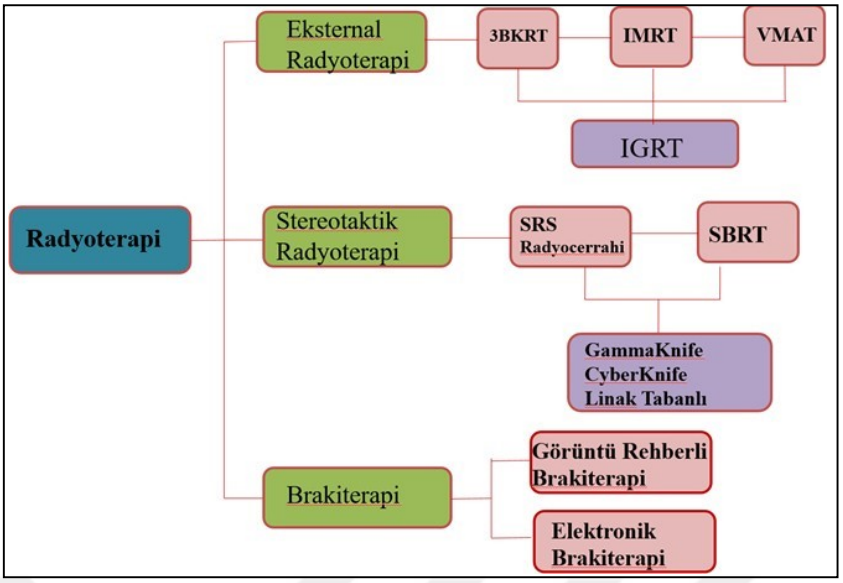
- Küratif Amaçlı: Hastalığı tamamen ortadan kaldırıp, sağkalımı arttırmak amacıyla uygulanan ya lokal ve bölgesel hastalıklı olgularda geçerli olan radikal, yani primer tedavinin RT olduğu ve tümörü tamamen kontrol altına almak amacıyla uygulanan tedavi ya da adjuvan yani primer tedavi cerrahi veya kemoterapinin olduğu ancak radyoterapi mikroskobik kalıntı kontrolü amacı ile uygulanan RT yaklaşımıdır.
- Palyatif Amaçlı: Kür şansı olmayan olgularda sağkalım kalitesini arttırmak amacıyla primer ya da uzak metastatik lezyonlara uygulanan, lokal hastalığı yok etmek amaçlı olmayan tedavi yaklaşımıdır.

- Proflaktik Amaçlı: Hastalığın yayılım olasılığı kaldırmak amaçlı RT'dir. Amaç tedavi öncesi saptanmalı ve buna göre de volüm ve doz tanımlanmaları yapılmalıdır. Tedavi yaklaşımına göre RT uygulama tekniği belirlenir. Günümüzde çoğu RT uygulamaları eksternal radyoterapi şeklinde olmakla beraber uygulama yöntemleri üç ana başlıkta toplamak mümkündür.

- Uzaktan ışınlamalar (Eksternal Radyoterapi, XRT)
- Yakından ışınlamalar (Brakitherapy): İntra kaviter ve luminer, interstisiyel, Kontak tedaviler
- Tüm vücudu etkileyen sistemik tedaviler: İyot Tedavisi, ...

1.3.1. Uzaktan ışınlamalar: Eksternal Radyoterapi

Günümüzde uzaktan ışınlamalarda; lineer akseleratörler, tomoterapi ve cyber knife gibi cihazlar kullanılmaktadır. Avrupa ve Amerika da çok az sayıdaki merkezlerde nöron, proton veya ağır iyon tedavileri gerçekleştiren cihazlar da kullanılmaktadır. XRT klinik uygulamalarda en sıklıkla kullanılan RT yöntemidir. Radyasyon kaynağı hastadan belirli bir uzaklıkta olur ve hasta cildine bu uzaklıktan yani dışarıdan gelen radyasyon ile hasta içindeki tümör ya da ışınlanacak hedef hacim tedavi edilir. Çoğu durumda XRT farklı enerjili foton demetleri ile yapılır ancak bazen hastalığın cilde yakın olması gibi durumlarda elektron demetleri, nadiren de proton ya da hızlandırılmış ağır parçacıklar radyoterapide kullanılır. Şekil 1.6'de farklı radyoterapi tekniklerinin özeti sunulmaktadır. Eksternal radyoterapi yöntemlerinden olan IMRT/VMAT günümüzde çoğu klinikte daha sık kullanılmaktadır. Her iki teknik LINAC tabanlı SRS ve SBRT uygulamalarının da iletim sitemi iken GammaKnife ve CyberKnife gibi radyocerrahi cihazları kendilerine özgü iletim sistemi ile RT uygularlar [29,30,31]. Bu tezinde konusu olduğundan SBRT uygulamaları ve radyobiyolojik etkisi daha ayrıntılı olarak ilerleyen bölümlerde anlatılacaktır.



Şekil 1.6. Günümüzde kullanılan radyoterapi çeşitleri ve iletim metotları

1.3.2. Tedavi hacimlerinin belirlenmesi:

XRT teknikleri olan 3DCRT, IMRT ve VMAT gibi hedef hacmi istenilen dozu yüksek doğrulukla iletilmesine olanak sağlayan tekniklerin anlatılmasından önce RT'de hedef hacim ve kritik organların belirlenmesinden kısaca bahsetmek gerekir. Tedavi amacının belirlenmesi sonrasında ışınlanacak hacim, kritik organlar ve uygulanacak doz-fraksiyonasyon şeması belirlenir. Planlama aşamasında hedef hacimleri tanımlayan protokoller, klinik deneyim ve kullanılacak yardımcı görüntülemeler (MRI, Pozitron Emisyon Tomografi, …) oldukça kritik rol alır. Hedefin doğru belirlenmesi hedefe yönelik olan IMRT/VMAT gibi teknikler ile yüksek doğrulukla ışınlanması lokal kontrolü, tedavi başarısını arttırıken yine kritik organların aynı hassasiyetle belirlenip planlama aşamamasında tolerans dozlara göre optimizasyon yapılması ile yan etki profili minimuma indirilir.

- GTV (Gross Tumor Volume): Görülebilir, palpe edilebilir ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir hastalığı tanımlar. GTV primer, GTV nodal, GTV metastatik bölgeler ayrı ayrı tanımlanmalıdır. GTV, Tümör hücrelerinin en yoğun olduğu bölgedir, tanımlanması en kolay volümdür, ancak her zaman kesin değildir.

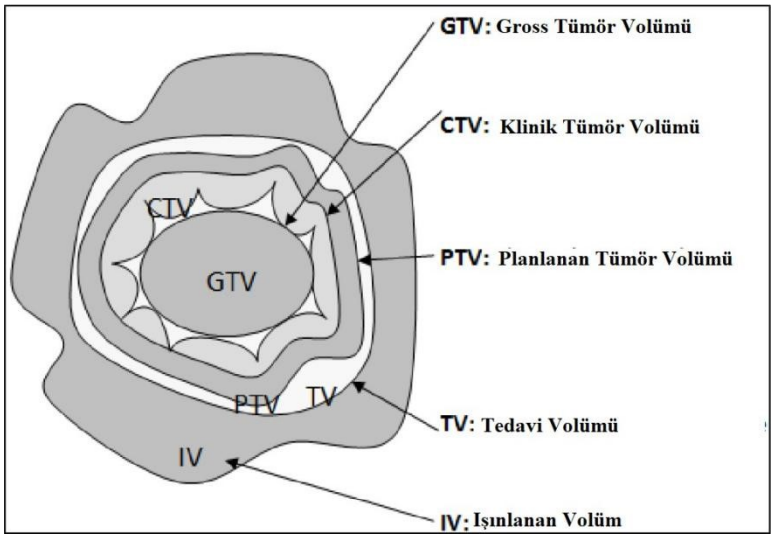
Belirlenirken tümör yerleşimine göre MRI, PET gibi yardımcı görüntülemeler kullanılır.

- CTV (Clinical Target Volume): GTV'yi ve olası subklinik hastalığı tanımlayan hacimdir. Kanserli hücre yayılım yolunu, mikroekstansiyonları, olası hedef olacak lenfatik yolları içerir. Her tümör ve yerleşim yerine göre ve klinik deneyime göre değişebilir. Küratif RT'de esas hedef hacimdir. SRS/SBRT uygulamalarında göz ardı edilebilir. Tedavi alanı içinde birden fazla tanımlanabilir.
- ITV (Internal Target Volume): CTV hacmine iç organ ve tümörün nefes ya da organ farklılığı gibi nedenlerle yer değiştirmeyi ve boyut değişimini dikkate alacak internal marjinin (IM) eklenmesi ile oluşturulur.
- PTV (Planning Target Volume): ITV hacmine tedavi sırasında günlük set up farklılıklarını içerecek marjinin (SM) eklenmesi ile belirlenir. Tedavi bölgesine ve hasta sabitleme yöntemine göre marjin değeri değişebilir. Geometrik bir kavram olup, klinik değerlendirmeye girmez. Bu durumda

$$ITV=CTV+IM \quad (1.1)$$

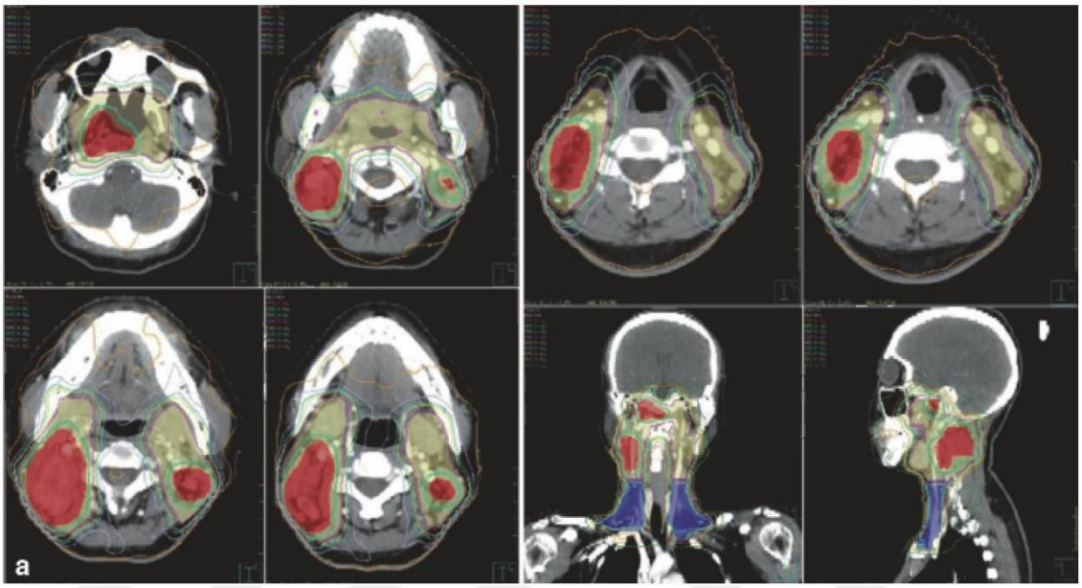
$$PTV=ITV+SM \quad (1.2)$$

olarak tanımlanabilir.



Şekil 1.7. ICRU'ya göre radyoterapide tanımlanan hedef hacimlerin şematik gösterimi

Riskli Organ (OAR): Hedef hacim etrafında olan kısman de olsa radyasyona maruz kalma olasılığı olan kritik organları içeren hacimlerdir. Her bir organın radyasyon doz tolerans değeri dikkate alınarak riskli organ hacimlerinin alabileceği doz planlama sırasında optimize edilir [20-22]. Şekil 1.8. Baş boyun olgusu için belirlenen hacimler gösterilmektedir.

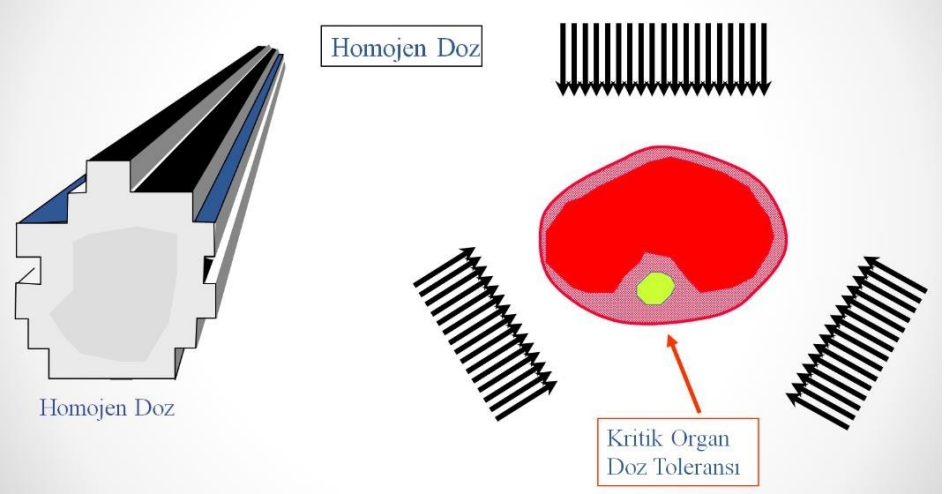


Şekil 1.8. Nazofarenks olgusuna ait hedef hacim tanımlamalar. Kırmızı renkli hacimle GTV Primer, GTV Lenf nodlarını, yeşil renkli hacim CTV hacmini ve sarı renkli PTV hacmini göstermektedir.

1.3.3.3 Boyutlu konformal radyoterapi (3DCRT)

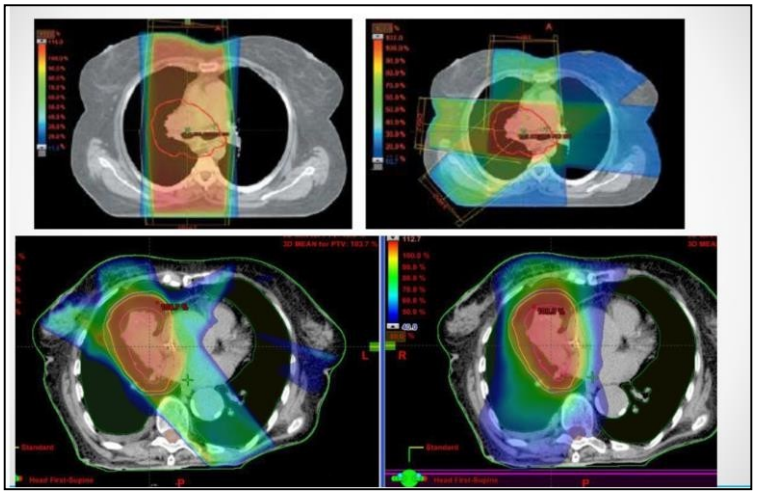
3DCRT planlama aşamasında 3D anatomik bilgi olan hastaya ait tomografik bilgilerin kullanılması temeline dayanır. Hasta sabitlemesi sonrasında yapılan CT görüntüleme ile hastaya ait yukarıda bahsi geçen hedef hacimler ve kritik organlar 3D olarak belirlenir. Doz hedef hacim tanımlanırken birden fazla tedavi alanları homojen doz yoğunluğu ile farklı gentri açılarında yönlendirilir. Demet doz ağırlıkları belirlenerek doz fraksiyon şemasına göre hedef hacmin istenilen dozla kapsanırken kritik organları korumak yapılabilecek en iyi plan için demet sayısı, gentri ve kolimatör açıları, kullanılacak demet modülasyon sistemleri (bolus, wedge, ...) gibi parametrelerin optimizasyonu gereklidir. Bu optimizasyon tedavi planlama sisteminde (TPS) IMRT

planlama sürecindeki gibi algoritmalarla değil kullanıcının seçimlerine göre manuel olarak yapılır [32-34].



Şekil 1.9. MLC ile hedef hacime göre şekillenmiş demetler ile 3DCRT planlaması

MLC'lerin tedavi cihazlarına entegre olduğu 90'lı yılların sonrasında demetleri şekillendirmek için bloklar yerine MLC ile alan şekillendirme yapılabilmesi planlama ve tedavi sürecini kolaylaştırsa da baş-boyun ya da daha karmaşık planlamalarda (Hedef hacimler ile kritik organların yakın olduğu durumlardaki gibi) her zaman istenilen doz dağılımı sağlanamaz. Planlama sonrasında Doz-Volume Histogramları (DVH) ve eş değer dozların geçtiği noktaların birleştirilmesi ile elde edilen izodoz eğriler kullanılarak hedef hacimlerin ve kritik organların aldığı dozlar gözden geçirilir. Şekil 1.9.'da 3DCRT'ye örnek yoğunluğu her demet için homojen olan radyasyon ile yapılan planlama şematik olarak gösterilirken, Şekil 1.10'de akciğer RT için farklı tekniklerle yapılan tedavi planları gösterilmektedir.

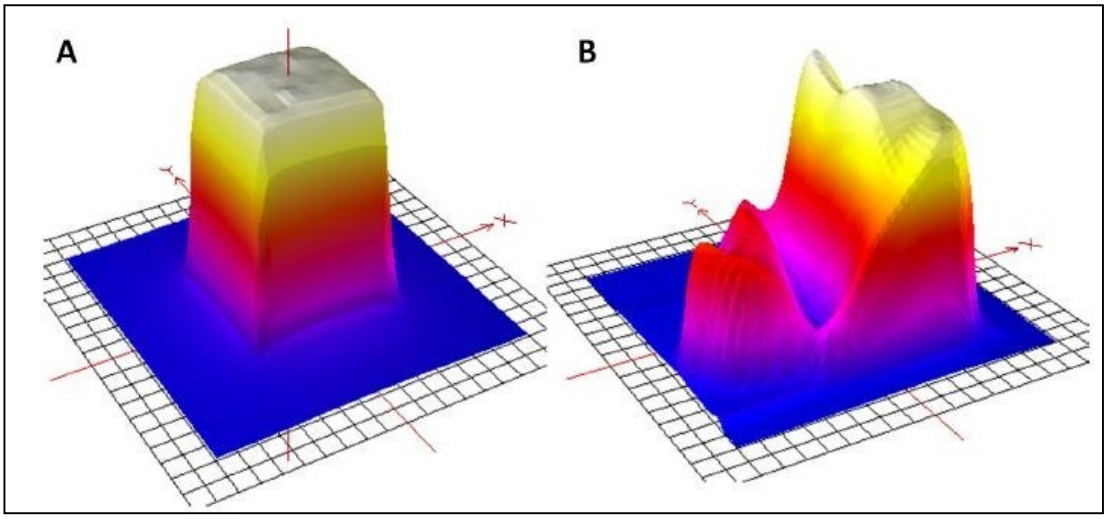


Şekil 1.10. (a) 2 Boyutlu konvansiyonel planlama (b) 3 Boyutlu planlama (c) IMRT planlama (d) VMAT planlama.

1.3.4. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT)

IMRT, 3-D konformal tedavinin gelişmiş bir şeklidir. Bu tedavi tekniği ile sağlıklı doku koruması 3DCRT'ye göre daha iyi sağlanırken konkav şekilli tümörlerde dahil olmak üzere çoğu tümör hacmin daha yüksek ve daha konform şekilde istenilen dozlarla kapsanmaktadır. Böylece yüksek tümör kontrolü sağlanırken normal dokuların aldığı dozlar daha düşük tutulabilir. IMRT'de 3DCRT'den farklı olarak homojen tedavi alanları yerine Şekil 1.11.'de görüleceği yoğunluk ayarlı radyoterapi, uniform olmayan radyasyon demetlerinin yoğunluğu, hedef hacmin şekline ve demet yolu boyunca korunacak kritik organ dozuna göre ayarlanmış tedavi alanları kullanılır. IMRT'nin kullanımı kompleks şekilli hedef volüm için doz artırımı, riskli organ dozunun düşürülmesi, doz homojenitesinin sağlanması, vs. açısından çok yararlı olmuştur [35-40].

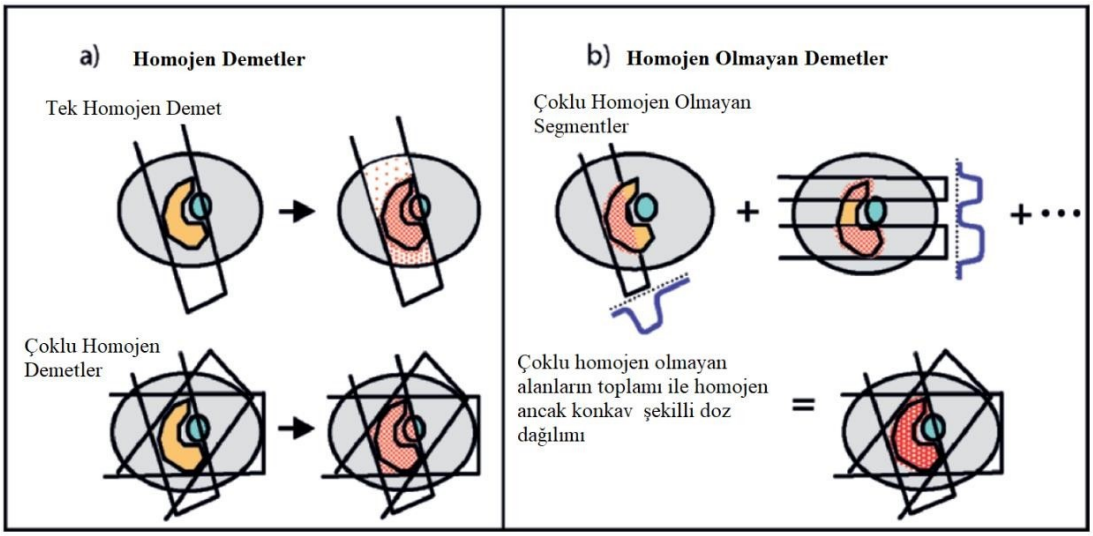
Yapılan çalışmalarda [41-46] 3DCRT ile IMRT planları karşılaştırıldığında baş-boyun, akciğer, prostat gibi tedavi bölgelerinde kritik organ koruması IMRT planlarında dahi iyi sağlandığından yan etki profili azaltılırken, doz artımının yapılabildiği IMRT uygulamalarında lokal kontrol oraları 3DCRT'ye göre artmaktadır.



Şekil 1.11. (A) 3DCRT'de homojen doza sahip tedavi alanı. (B) IMRT'de yoğunluğu ayarlanmış homojen olmayan tedavi alanı

Tedaviye bağlı toksisite ışınlanan hacmin büyüklüğü ile değişeceğinden tümör hacminin hemen bitiminde doz gradyentinin yüksek olduğu IMRT uygulamalrında tedaviye bağlı tüm toksisite de düşürülmüş olur. Şekil 1.12.'de homojen olmayan MLC hareketleri ile alan içinde segment denilen küçük alancıkların kritik organlara göre doz homojenitesinin değişi ile konkav şekilli tümörün istenilen dozun daha iyi sarıldığı, kritik organ korumanın daha iyi olduğu şematik olarak gösterilmektedir. 3DCRT'de olduğu gibi IMRT'de de demet gentri açıları ve sayısı (IMRT'de daha çok alan sayısı olmakla birlikte) yine medikal fizik uzmanı tarafından belirlenir ancak bu alanların doz ağırlığı, alan marginleri algoritmaya göre TPS tarafından belirlenir.

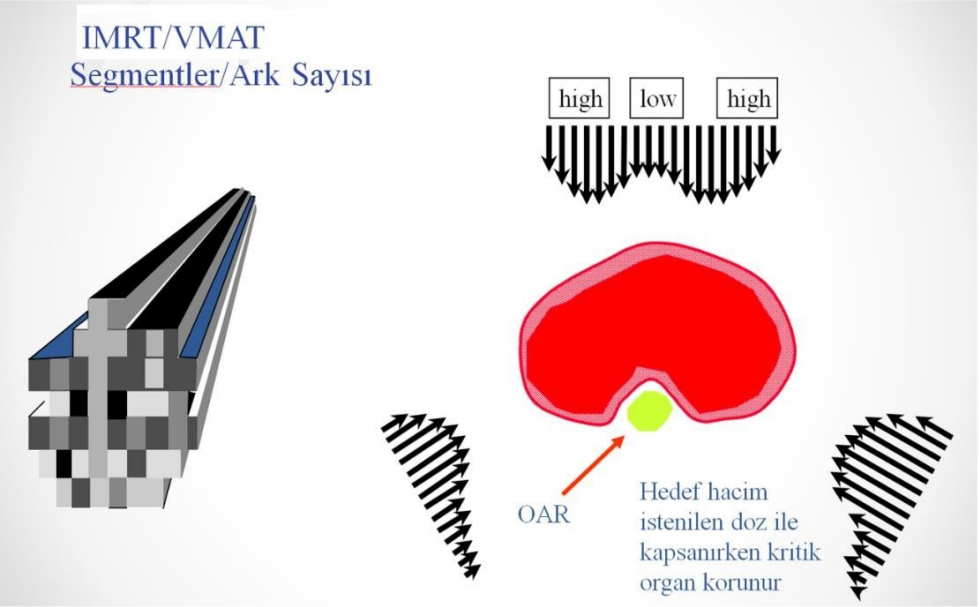
IMRT iletim metotları da farklıdır. Statik gentri açılarında sadece MLC ve doz hızının değiştiği 'Step and Shoot' tekniği, gentri açısından da belirlenen kontrol noktalarına göre dinamik değişken olduğu 'Dinamik IMRT' ya da tomoterapi cihazında olduğu gibi gentrinin sürekli döndüğü 'Serial tomoterapi' gibi iletim metotlarına göre tedavi yapılır. Farklı gentri açılı tedavi alanları içinde demet yoğunluğunu demet yolu boyunca alan içinde kalan hedef hacim ve kritik organ hacimlerine göre değiştiren segment denilen küçük alancıklar oluşturulur.



Şekil 1.12. 3DCRT ile IMRT teknikleri ile doz dağılımın oluşumu

Forward ve Inverse IMRT planlaması olarak da hesaplama sırasında kullanılan yönteme göre de ikiye ayrılır. Şekil 1.13'de segment şekilleri ve doz yoğunluk farklarının oluşumu anlatılmaktadır [40]. Forward 'İleriye Dönük Hesaplama' da tümörün şekli ve kritik organların geometrisi temel alınarak segmentler oluşturulur ve segment doz ağırlıkları kullanıcı tarafından optimize edilirken, Inverse 'Geriye Dönük' IMRT planlamasında ise hesaplama hedef hacimlere ve kritik organlara tanımlanan doz değerlerine göre önce her bir alan için iteratif yöntemle doz tanımlamalarına en uygun doz yoğunluğu hesaplanır. TPS'de kullanılan algoritma önce PTV'yi binlerce alt hacme böler ve tüm geriye dönüşlü hesaplamaları bu alt birimlerde oluşturduğu dozlar üzerinden yapar. Böylece bir gantri açısından yapılan ışınlamada bir kritik organ ışının giriş-çıkış yolu/trajesi üzerinde ise PTV'nin ilgili alt hacmi geriye kalan hacminden daha düşük dozda ışınlanabilir ve başka bir açıdan kritik organ trajeye dahil değilse PTV'de dozu eksik kalan hacme tamamlayıcı doz verilebilir. Hedef volümdeki doz (reçetelen doz/prescribed dose) ve kritik organ doz kısıtlamalarına (restrictions/limitations) göre algoritma her alan içindeki bu farklı ışınlama dozlarını/akı haritalarını (fluence map) elde edebilmek için iteratif doz hesaplaması yaparak, kritik organ kısıtlamalarına en uygun doz dağılımını elde etmeye çalışır. Bu planlamada her gantri açısındaki ışın alanı için elde edilen akı haritası, 3BKRT'deki açık alanlardaki uniform doz akısının aksine, alan içinde farklı doz yoğunluğu oluşturacak homojen olmayan birçok küçük ışın demetçiklerinden

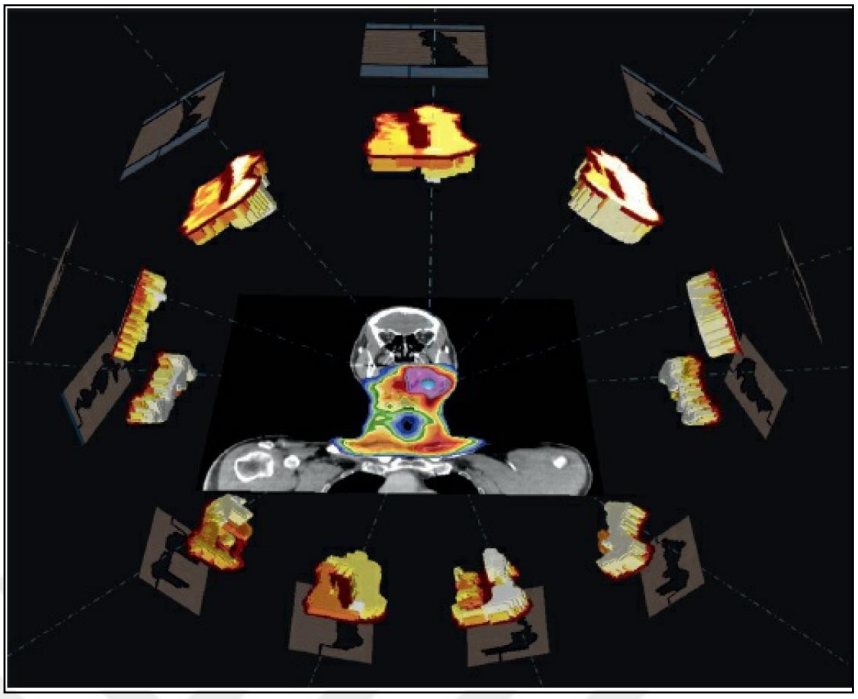
(beamlet) oluşmuştur. Daha sonra MLC şekillendirmeleri ile segmentler oluşturulur. Sürecin tamamında TPS algoritmaları optimizasyonu yapar [39,40].



Şekil 1.13. IMRT ve VMAT planlarında oluşan segmentler ve demet yoğunluk farklılıkları

Günümüzde çoğu klinikte rutin olarak prostat, baş boyun, akciğer ve beyin gibi tedavi bölgeleri için IMRT uygulanmaktadır. IMRT'de alan içindeki segment sayıları ve değişen doz hızı nedeniyle tedavi süresi 3DCRT'ye uzundur. Tedavi süresinin uzun olması tedavi sırasında hasta ve hedef hacim hareketi gibi set up belirsizliklerini de arttıracaktır. Hedef hacimlerin tedavi sırasında doğru belirlenmesi, tedavi sırasında takibi ve hasta sabitleme yöntemleri IMRT' de oldukça önemlidir. Tedavi süresinin uzunluğu oluşan segmentlerin sayısına ve bu segmentlerde iletilecek MU değerine bağlıdır. Segment sayısının fazla ve şekillerinin kompleksitesi lineer hızlandırıcının MLC'nün özellikleri ile tedavi süresi değişir. MLC hızı, kalınlığı ve doz hızı tedavi süresinin uzamasında etken faktörlerdir [47]. Şekil 1.14'de kompleks segmentli ve 9 gentri açılı bir IMRT planlaması için oluşan segmentler ve segment içindeki homojen olamayan doz dağılımları gösterilmektedir.

Segmentlerde MU dağılımı alanın şekline ve tedavi derinliğine bağlı olarak hesaplanırken iletimde doz hızı maksimum 400 ya da 600 cGy/MU olur.

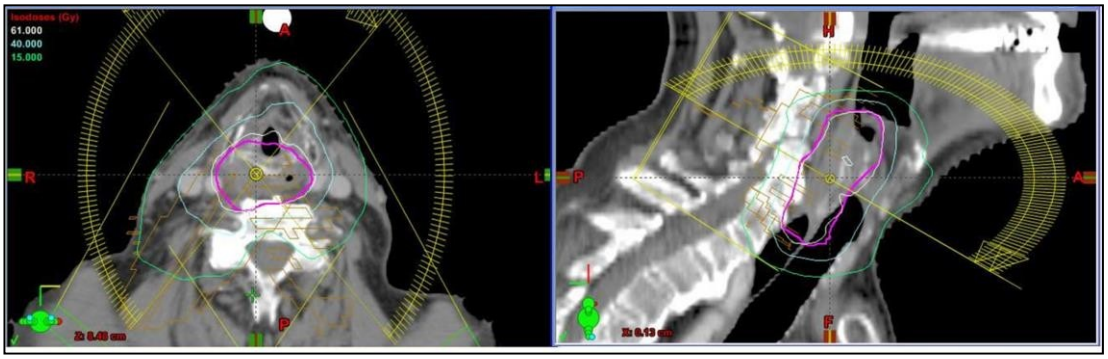


Şekil 1.14. Demet sayısı 9 olan baş boyun IMRT planında her demet için oluşturulan yoğunluk ayarı. Kırmızı renk düşük doz yoğunluğunu gösterirken, sarı renk daha yüksek doz yoğunluğunu gösterir.

Bu durumda Şekil 1.14'deki gibi karmaşık bir IMRT'nin süresi 25 ila 30 dakika kadar sürmektedir. Tedavi süresinin uzun olması, doz hızının maksimum değer olarak 600 cGy/MU olması ayrıca oluşan segment sayısından dolayı cihaz kafasından saçılan dozun fazla olması sebepler IMRT'nin dezavantajları olarak sayılabilir. Bu durumdan dolayı tedavi süresinin daha kısa olduğu, doz hızının artmasına olanak sağlayan teknikler araştırılması ile VMAT iletim metodu ve radyasyon alanında homojen doz dağılımına sahip olmasının anlamı olmadığı IMRT, VMAT gibi tedavilerde düzleştirici filtrenin 'Flattening Filter' kullanılmadığı Flattening Filter Free demetlerin kullanımı gündeme gelmiştir [48].

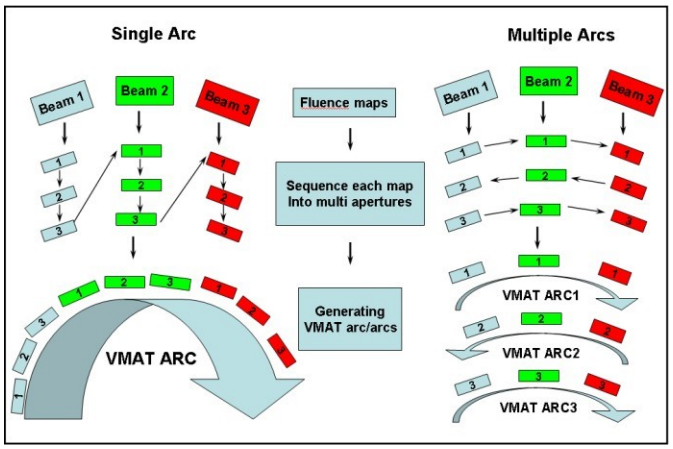
1.3.5. Volümetrik ark radyoterapi (VMAT)

VMAT tekniği bir (ya da daha fazla) gentri rotasyonu sırasında sürekli değişim gösteren Multileaf Collimator (MLC), gentri hızı ve doz hızı ile doz intensitesi yaratarak olası en kısa zamanda tedavi sağlayan rotasyonel IMRT (Intensity Modulated Radiation Tharepy) tekniğidir [49].



Şekil 1.15. Larenks olgusu için dual ark ile yapılan VMAT planı. Rotasyon boyunca işaretli aralıklar gentri rotasyonu boyunca kontrol noktalarını gösterir.

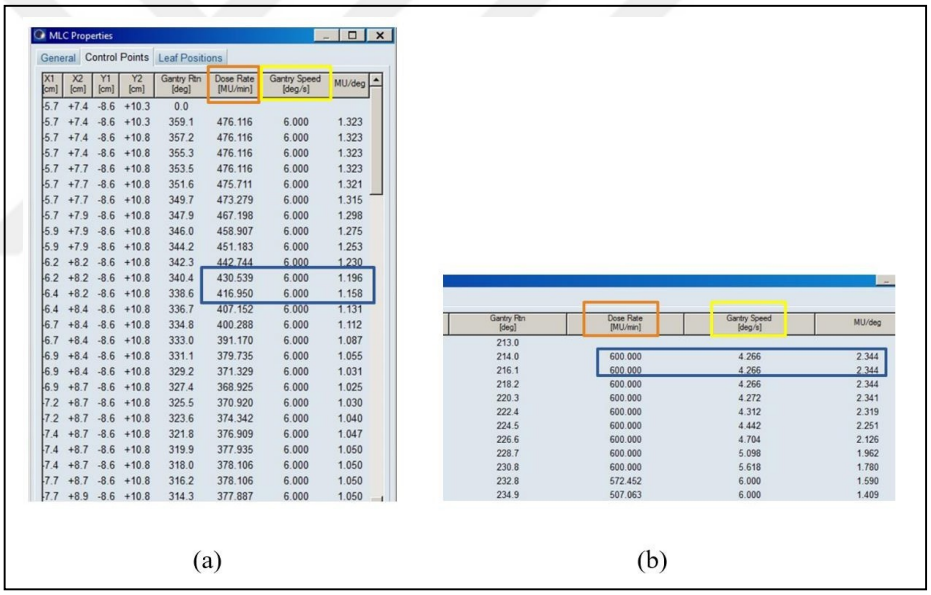
IMRT'de çoğunlukla 5 ya da 9 alan kullanılır ve her bir demet ışınlama yaparken belirlenen gentri açılarında durarak ışınlama yapılır, VMAT tedavisinde ışınlama yapılırken gentri rotasyonuna devam ederken MLC'lerde dinamik hareketlerine devam eder ve her bir segmente ait doz değeri doz hızı değişimine göre hem MLC hızı hem de gentri hızı hesaplanarak düzenlenir. VMAT tekniği IMRT tekniğine göre daha az MU ile tedavi sağlarken, tedavi süresi çoğu tedavi bölgesinde IMRT'ye göre daha kısadır [50-53].



Şekil 1.16. VMAT tekniğinde her bir ark içinde segmentlerin oluşumu.

IMRT ve IMAT tekniklerinde optimal tedavi planı Beamlet sayısına bağlıdır. Çoğunlukla 2 arktan daha fazlasına gerek olmaz. Bazı kompleks durumlarda conformitiyi arttırmak 2 ark ile hedef hacim kapsanması ve plan homojenitesi daha iyi

olabilir [54]. Planlama sırasında belirlenen ark açısına göre her bir arktaki MLC liflerinin pozisyonu gentri dönüş açısına, gentri dönüşü verilecek MU değerine bağlı olarak iterasyon yapılarak segment şekilleri MU değerleri ve doz hızları belirlenir. Arklar seçilen toplam dönüş açısına ve belirlenen kontrol sıklığı derecesine göre kontrol noktalarına bölünür. Herhangi bir kontrol noktası (177 nokta/360^0 ark) o pozisyondaki toplam doz değeri (MU-DozRate), MLC pozisyonu ve gentri açısı bilgisine sahiptir. Cihaz gentri hızını ve doz rate değerini kontrol noktasındaki bilgileri kullanarak hesaplar. Lineer Hızlandırıcıdaki MLC Kontrol Sistemi MLC ve Gentri açılarını optimize ederken, LINAC Kontrol Sistemi ise verilecek MU değerine göre gentri hızını kontrol eder. Dolayısıyla segmentte eğer büyük MU değeri varsa maksimum doz hızı ve değişen gentri hızı seçilir, eğer segmentteki MU değeri küçük ise maksimum Gentri hızı ve değişen doz hızı seçenekleri kullanılır [49]. (Şekil 1.17.)

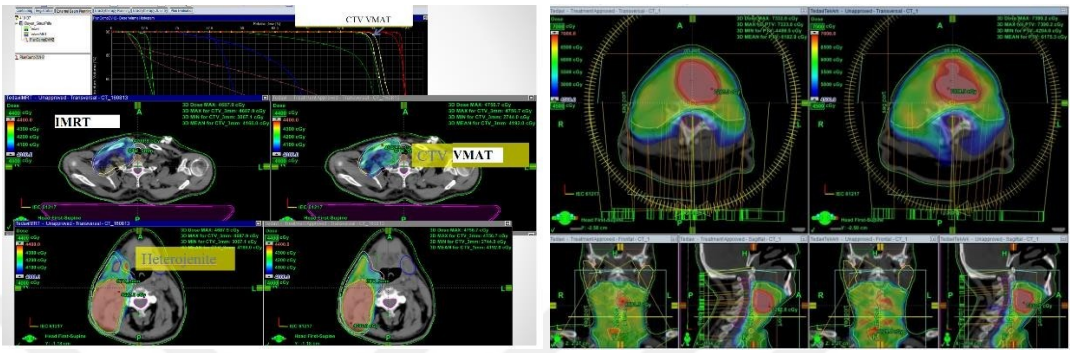


Şekil 1.17. En kısa tedavi süresini elde etmek için düşük MU değerinde sabit gentri hızı ve değişen doz hızı (a), yüksek MU değeri için maksimum doz hızı değeri ve değişen gentri hızı (b)

Yapılan çalışmalarda [52-54] tedavi süresinin kısalmasının yanında VMAT tekniğinde daha iyi organ koruması yapılırken, hedef hacim içindeki homojenite de IMRT planlarına göre daha iyi hesaplanabileceği söylenmektedir. Plan değerlendirilmesinde kullanılan hedef hacmin istenilen doz ile kapsanmasını ifade eden Konformite İndeks (CI) değeri ve hedef hacim içindeki heterojenite farkını ifade eden Heterojenite İndeks

(HI) değerinin IMRT ve VMAT planlarında karşılaştırıldığında VMAT planlarının daha iyi skorlandığı raporlanmıştır.

IMRT tekniğine göre tedavi süresinin kısaldığı VMAT tekniğinde ise değişken sayısı arttığından daha ayrıntılı kalite kontrol (QA) yapılması gerekmektedir.



Şekil 1.18. (a) IMRT ve VMAT planlarının karşılaştırılması. (b) Kompleks tedavi planlarında tek ve iki ark yapılan VMAT planları.

Tedavi süresinin kısalığı, doz dağılımdaki üstünlükleri nedeni ile kısa zamanda VMAT tekniği kliniklerde sıkça kullanılmaya başlamıştır. Ayrıca daha sonraki bölümlerde anlatılacağı üzere SRS/SBRT gibi yüksek fraksiyon dozların olduğu, dolayısıyla fraksiyon başına düşen MU değerinin uzun süreli tedavi modalitelerinde çoğunlukla VMAT planları ve FFF demetleri beraber kullanılarak yüksek doğrulukla kısa süreli tedavi planları yapılmaktadır.

1.3.6. Görüntü rehberli radyoterapi (IGRT)

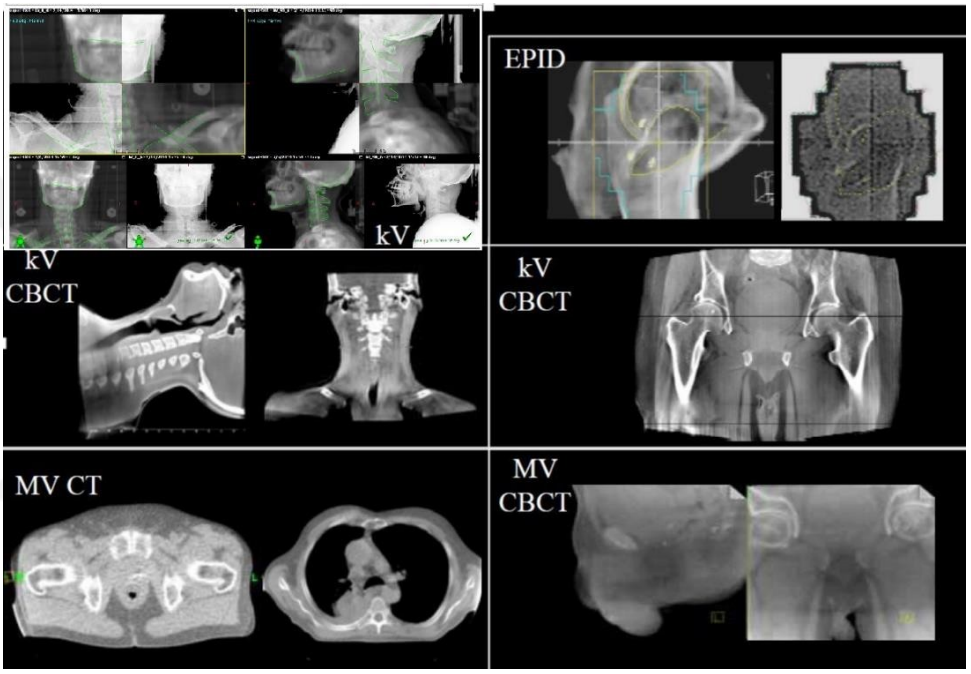
Radyoterapide tedavinin başarısı istenilen dozun tanımlanan hedef hacime doğru olarak uygulanmasına ve çevre sağlıklı dokularda dozun minimize edilmesine bağlıdır. Bu amaçla radyoterapideki teknolojik hızlı gelişim tedavide doğruluğu, kararlılığı ve hedef hacmin takibi, tedavi sırasında doğru belirlenmesi için Görüntü Kılavuzlu Radyoterapi yönünde olurken, hedef hacime istenilen dozu iletip, kritik organları maksimum koruma sağlayacak tedavi iletimi sağlayan IMRT/VMAT gibi ışınlama teknikleri yönünde de hızlı gelişmeler oldu. Yukarıda anlatıldığı gibi IMRT/VMAT gibi ileri radyoterapi uygulama yöntemleri ile farklı görüntüleme yöntemleri kullanılarak belirlenmiş hedef hacimlere istenilen yüksek dozlar verilirken, tümör hacminin hemen bitiminde keskin doz düşüşleri sağlanabilmektedir. Hedef hacim ile

kritik oganlar arasındaki bu keskin doz düşüşleri IMRT/VMAT gibi hedef hacim marjlarının 3DCRT'ye göre daha az olan ileri radyoterapi tekniklerinde geometrik belirsizlik daha da önemlidir. Baş-boyun kanserli olguların radyoterapisi diğer tedavi bölgelerine göre daha karmaşıktır. İyi belirlenmiş hedef hacmin şekli çoğunlukla konkav olup istenilen doz ile kapsanması, hedef hacime ve birbirlerine yakın komşulukta bulunan kritik organlarda tolerans doz değerlerinin sağlanması yapılacak IMRT/VMAT planlarının zorluklarındandır. Ayrıca tedavi süresince hastalardaki kilo kaybı ve tümör hacimlerinin küçülmesi/büyümesi baş-boyun olguların tedavilerindeki diğer zorluklardandır. Hedef hacimlere yüksek dozlar tanımlarken hemen yakındaki spinal kord gibi doz tolerans değerlerinin aşılması sonrasında ciddi yan etkilere sebep olunacak kritik organların bulunması hem tümörde hem de kritik organlarda büyük dozimetrik değişimlere sebep olması nedeni ile hastanın ve tümörün tedavideki pozisyonundaki doğruluk oldukça önemlidir [55]. Yapılan çalışmalarda [56-58] baş-boyun olguların tedavi set-up' larındaki doğruluğun tümör kapsanmasındaki ve kritik organ korumasında etkinin büyük olduğu gösterilmiştir.

Set-up doğruluğunu arttırmak, hedef hacimlerin ve kritik organların anatomik değişimini gözlemlemek ve tedaviyi değerlendirmek için farklı görüntüleme teknikleri ile tedavi öncesi alınan 2 Boyutlu (2B), ortagonal ya da 3 Boyutlu (3B) görüntülemelerle yapılan IGRT oluşacak geometrik belirsizlikleri minimuma indirmeyi amaçlar. Bu amaçla tedavi öncesi Elektronik Portal Görüntüleme Sistemi (EPID) ya da kilovoltaj (kV) radyografik görüntüleme gibi 2B görüntüler ve/veya Kilovoltaj-Megavoltaj Cone Beam Bilgisayarlı Tomografi (CBCT) ya da tedavi odası içerisine on-rail sistem olarak yerleştirilmiş Kilovoltaj Fan Beam Bilgisayarlı Tomografi gibi 3B görüntüler planlama sırasında alınan tomografik görüntüler ya da Digital Reconstructed Radiograph (DRR) görüntüleri ile eşlenerek hastanın set-up farklılıkları tespit edilir [59]. Tedavi süresince periyodik olarak alınan bu görüntüler 2D-2D ya da 3D-3D olarak ya kemik yapıların ya da volümetrik olarak hedef hacimlerin ve/veya kritik organların eşleştirilmesi ile set-up hataları belirlenir. 3D görüntüleme teknikleri ile yapılan tomografik görüntüler hastaya tedavi dozuna ek olarak radyasyon vermekle birlikte yapılan çalışmalarda 2D görüntüleme sistemlerine

göre hedef hacimlerin ya da kritik organların daha iyi görüntülenmesine ve daha doğru set-up'ın yapılmasına olanak sağladığı gösterilmiştir [55].

2 Boyutlu Planar Görüntüleme: 2B görüntüleme çoğunlukla Anterior-Posterior ve 90 ya da 270 derece açılarda alınan Lateral kV-kV görüntüler ya da MV-MV görüntüler ile DRR görüntülerin eşleştirilmesi ile kemik yapıların dikkate alınarak set-up hatalarının belirlendiği IGRT yöntemidir. Şekil 1.19 farklı yöntemlerle yapılan eşleştirmeleri göstermektedir.



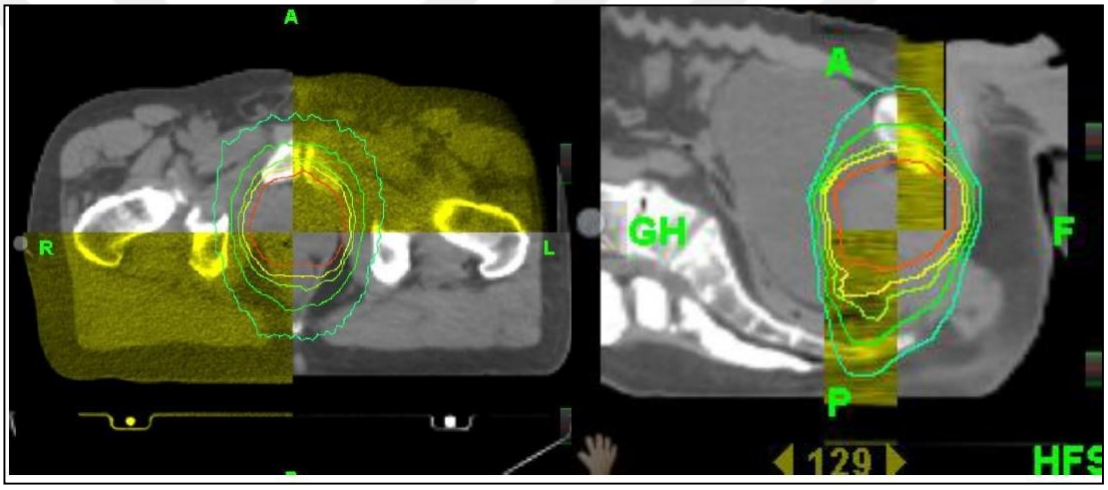
Şekil 1.19. IGRT'de kullanılan görüntüleme yöntemleri.

MV planar görüntülemede EPID kullanılır ve MV düzeyinde lineer hızlandırıcının ürettiği X ışınları kullanıldığından kemik yapılar, yumuşak doku ve hava arasındaki kontrast farkı kV görüntüleme kadar iyi değildir.

- 3 Boyutlu Volumetrik Görüntüleme: 3D görüntüleme ile radyoterapide ışınlama hemen öncesinde ya da ışınlama sırasında tedavi pozisyonunda tedavi bölgesi içerisinde bulunan anatomik yapıların 3D görüntülemesi yapılır. Bu durumda hedef hacmin ve kritik organların pozisyonu, planlama CT'sinden farklılıkları ya da mesane gibi hacim dolulukları belirlenerek set-up hataları minimize edilir.

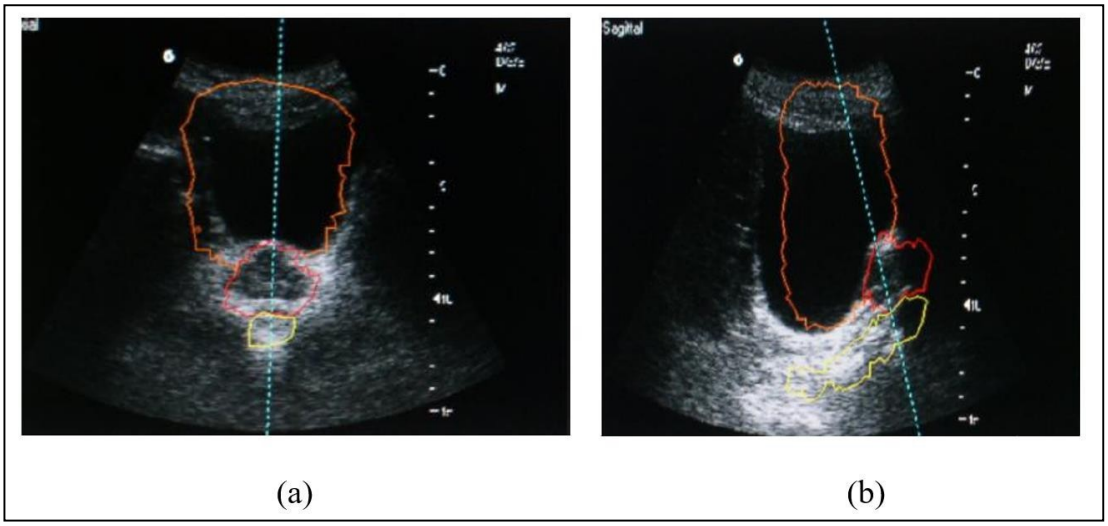
Günümüzde kullanılan 4 farklı yöntemle radyoterapide 3D görüntüleme ile IGRT yapılır. Bunlar:

- Cone Beam Computed Tomography (CBCT): Çoğu LINAC'ta kV tüpünün cihaz kafasının 90^0 kısmına ve karşısına da görüntü alıcı ekranın monte edilmesi ile gentri dönüşü ile hasta etrafında dönerek tomografi alınması ile kVCBCT alınırken, lineer hızlandırıcının ürettiği MV enerjili X ışını ile alınan 3D görüntü ise MVCBCT olarak adlandırılır.
- Megavoltaj Fan Beam Computed Tomography (MVCT): Tomoterapi cihazında kullanılan cihazın MV enerjili X ışını kullanılarak helikal tarama yöntemi ile alınan 3D görüntüleme yöntemidir.



Şekil 1.20. Tomoterapi cihazında alınan MVCT ile planlama CT görüntülerinin eşleştirilmesi ile IGRT

- CT on-Rail: Tedavi odası içerisinde lineer hızlandırıcı ile aynı düzleme yerleştirilen CT ortak tedavi masası kullanır. Tedavi masasının hareketi ile hastanın tedavi öncesi tomografik görüntüsü alınarak yapılan IGRT tekniğidir.
- Ultrasound: Çoğunlukla prostat ve meme kanseri tedavisinde volumetrik görüntüleme sağlayan ultrasound kullanılarak, organ pozisyonun ya da doluluğunun tespitinin yapıldığı IGRT yöntemidir. Şekil 1.21'de prostat tedavisinde ultrasound kullanılarak yapılan IGRT gösterilmektedir.



Şekil 1.21. Tedavi öncesi tedavi pozisyonunda alınan aksiyel (a) ve sagital (b) yönde ultrasound prostat görüntüsü ile planlama CT görüntülerinin eşleştirilmesi

4 Boyutlu Görüntüleme ile IGRT: Radyoterapide hasta hareketi kadar tümör hacminin örneğin prostat tedavisinde prostatın mesane ve rektum doluluğundan yer değiştirmesi, solunum nedeniyle akciğerdeki lezyonun yer değiştirmesi gibi ya da hemen yakınındaki kritik organların hareketinin oluşturacağı belirsizliklerde IGRT teknikleri ile giderilmeye çalışılır. Tedavi öncesi ya da tedavi sırasında alınan Kilovoltaj Fluoroscpy (kVF) ile çoğunlukla tümör içine ya da etrafına yerleştirilen işaretleyicinin takibi yapılırken, ya da 4 Boyutlu CBCT (4DCBCT) ile solunum eğrisi ile tümörün yer değişiminin belirlenmesi ile yapılan IGRT yöntemidir [59].

1.4. Yakından Işınlamalar (Brakiterapi)

Uzaktan ışınlamalarla yüksek doz verilemeyen tümörlere yüksek doz verebilmek için vücudun doğal boşluklarını kullanarak veya dokuların içinden geçerek tümörün içine veya direk tümörün üstüne radyasyon yayan maddeler yerleştirilerek yapılan tedavilerdir. Bu radyoaktif maddeler kısa sürede etkinliğini kaybediyorsa tedavi tamamlandıktan sonra bulundukları yerden alınmayabilirler. Ancak yüksek aktiviteli ve etkinlikleri uzun süren radyoaktif maddeler yakından ışınlama için kullanılmışsa istenilen doza erişildikten sonra vücuttan uzaklaştırılmalıdırlar.

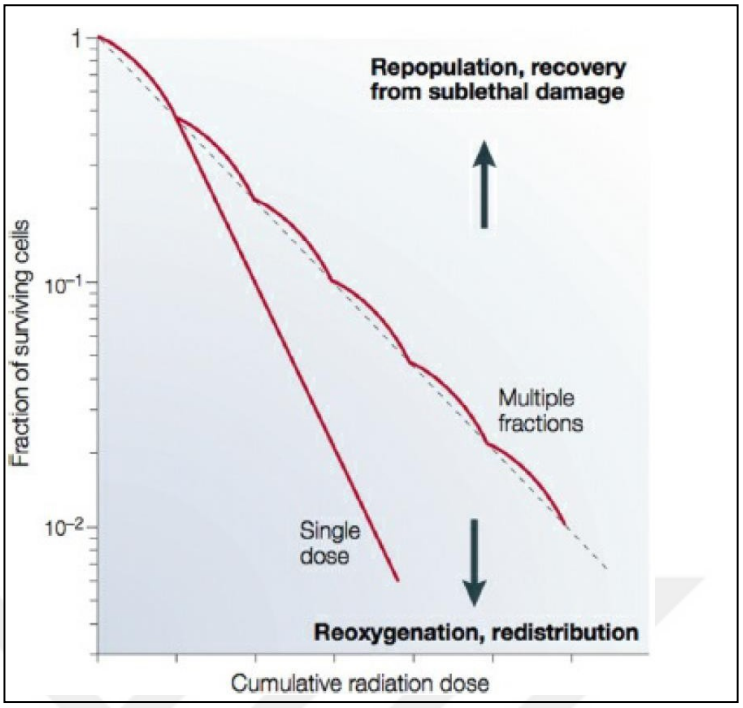
1.5. Tüm Vücudu Etkileyen Sistemik Tedaviler

Bu tedavide radyoaktif madde damar yolu ile verilerek tümör dokusunda birikmesi ve salmış oldukları iyonize edici ışınlarla tümörü yok etmesi sağlanır. İyot 131 tedavisi sistemik radyoterapidir.

2. STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ YÖNTEMLERİ

RT alanındaki gelişmelerin ve yeniliklerin büyük bir kısmı tümörü belirleme ve tedavi boyunca tümörü doğru lokalize etme yönünde olmuş, bu amaçla farklı görüntüleme teknikleri IMRT/VMAT gibi tekniklerle birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Görüntüleme sistemlerindeki yeniliklerin RT'ye entegrasyonundan önce fraksiyone radyoterapi dozları normal doku tolerans dozlarına göre ayarlanır, tümör dozu normal doku toleransı nedeni ile sınırlı kalmakta idi. Radyobiyoloji kısmında da bahsedileceği üzere normal dokular radyasyonun verdiği sublethal hasarın onarımında tümöre göre daha iyi olduğundan RT'de tedavi dozları fraksiyonasyon yöntemi ile günlük küçük 150cGy-200cGy gibi dozlara bölünerek uygulanmaktadır. Bu durumda normal dokular hasarı daha hızlı onaracağından tedavi sonunda tümöre verilen radyasyon hasarı normal dokuya göre daha fazla olur. Hücrelerin bu özelliğinden dolayı fraksiyona RT ile sağlam doku hasarı minimuma indirilirken sınırlı doz değeri ile tümöre verilebilecek maksimum radyasyon hasarı hedeflenir. Stereotaktik radyocerrahi, radyoterapi ile 1 ya da 2-5 arasında değişen fraksiyonasyon ile hedef hacme çok yüksek doz hedeflenirken, gelişen teknolojilerin yardımı ile hedef hacmin çok iyi belirlenip, takibinin yapılabilmesi sağlanarak kritik organa gidebilecek doz olası en aza indirilmeye çalışılır [19, 24, 28, 55, 56, 61].

Görüntüleme alanındaki gelişmeler ve MRI, PET gibi görüntüleme sistemlerin RT planlamasında kullanılması ile hedef hacimlerin daha doğru şekilde belirlenebilmesi mümkün olmuştur. Bu gelişmeler ışığında hem yerleşim olarak cerrahinin ulaşamadığı hem de boyutunun küçük olması nedeni ile cerrahi komplikasyonun çok olacağı küçük boyutlu lezyonları tedavi olanağı sağlayan radyoterapide 'Radyocerrahi' gündeme gelmiştir.



Şekil 2.1. Tek fraksiyone tedavi ile çoklu fraksiyone tedavi arasındaki fark. Çoklu fraksiyone RT'de her fraksiyon sonrası hücreler bir sonraki fraksiyona kadar sublethal hasarın onarımını gerçekleştirir.

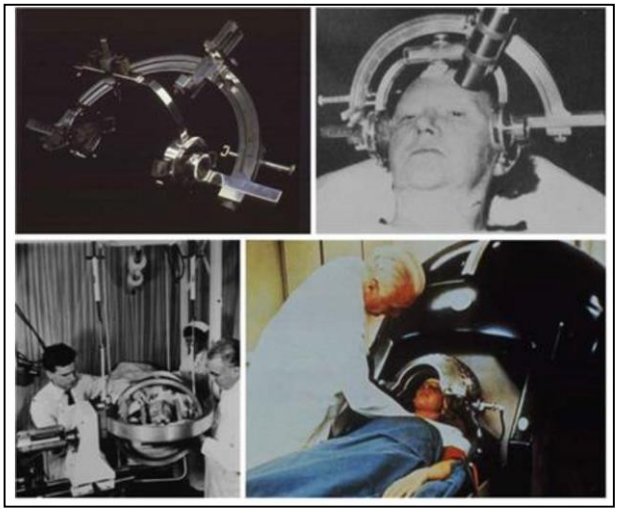
- Stereotaktik Radyocerrahi (SRS),
- Stereotaktik Radyoterapi (SRT) ve
- Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT), eksternal radyoterapide 3DCRT, IMRT teknikleri kullanılarak normal doku tolerans dozları göz önünde bulundurularak tümör dozu belirleme sınırlamasını aşmak için geliştirilmiş, son yıllarda gelişen ve klinikte oldukça sık kullanılmaya başlayan etkin

RT yöntemleridir. Hedef hacmin çok iyi belirlenmesi, hasta immobilizasyonun çok iyi yapılması ve tedavi sırasında IGRT teknikleri ile hedef hacmin doğruluğunun tam olması, düşük emniyet marjlarının olduğu Stereotaktik tedavilerde yüksek dozların tanımlandığı ve hedef hacmin 2-3 mm ötesinde yüksek doz gradyenti ile neredeyse tanımlanan dozun %50'sine düşülerek kritik organ korumasının yapılabildiği Stereotaktik tedavilerde hedef hacmin her fraksiyonda tam doğrulukla ışınlanması büyük önem taşımaktadır [55,60,61). Bu nedenle diğer eksternal RT yöntemlerine göre

daha ayrıntılı planlama, kalite kontrol ve tecrübeli radyasyon onkolojisi ekibi gerektirir.

2.1. Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) ve Stereotaktik Radyoterapi

'Radyocerrahi' ilk olarak 1951 yılında bir beyin cerrahı olan ve 1967 yılında, 179 Cobalt 60 kaynağı kullanan ilk GammaKnife Radyocerrahi cihazını geliştiren Lark Leksell tarafından tanımlanmıştır [62,63]. Stereotaktik radyocerrahi (SRS) beyin içi yerleşimli radyolojik olarak saptanmış fonksiyonel anormalliklerin, bazı iyi huylu tümörlerin (Akustik nörinom, Hipofiz tümörü, menigiomalar,..), damarsal bozuklukların (Antreovenöz moalformasyon,..), küçük kötü huylu primer tümörlerinin ve beyin metastazlarının, çok sayıda radyasyon demetinin (gamma ışını, X ışını, partiküler ışın) bu küçük boyutlu hedefe yönlendirilmesi ile tek fraksiyonda yüksek dozda tedavi etmek için kullanılan cerrahi olmayan radyasyon tedavisidir. Şekil 2.2.'de Leksell tarafından geliştirilen hermet sabitleyici ve Gammaknife ile yapılan beyin fonksiyon bozukluklarının ilk SRS uygulamalarından birini gösterilmektedir. Hasta kafasına invaziv işlemle sabitlenen hermet kask ile hasta GammaKnife cihazına sabitlenir ve <1 mm altında doğrulukla hedefin tedavisi yapılır [62-64].



Şekil 2.2. 1968 yılında beyindeki foknsiyonel bozuklukların Co-60 kaynağı kullanan GammaKnife ile SRS uygulaması.

Stereotaktik radyoterapi ise stereotaktik radyocerrahi tedavisinin tümör boyutundan ya da çevre kritik organ invazyonundan dolayı aynı tedaviyi çoklu fraksiyonla verilmesi olarak adlandırılır. Stereotaktik radyocerrahide klinik hedef volüm tümörün kendisidir ve sınırlı hedef doku tek fraksiyonda yüksek dozla ışınlanır. Stereotaktik radyocerrahide yüksek ve tek doz tedavi ışınlanan normal dokunun küçük olduğu ve hedeften uzaklaştıkça dozun hızla düştüğü durumlarda tolere edilebilir. Radyobiyolojik ve radyofiziksel çalışmalar maksimum büyüklüğün 3-4 cm olduğunda bu koşulun sağlanabileceğini ve radyocerrahi etkinin en yüksek olduğunu göstermiştir. Son yıllardaki çalışmalarda ise radyocerrahinin etkinliğinde ve olası yan etkilerinde hedefin çapından çok hedefin volümünün belirleyici olduğu ortaya konmuştur [64-66].

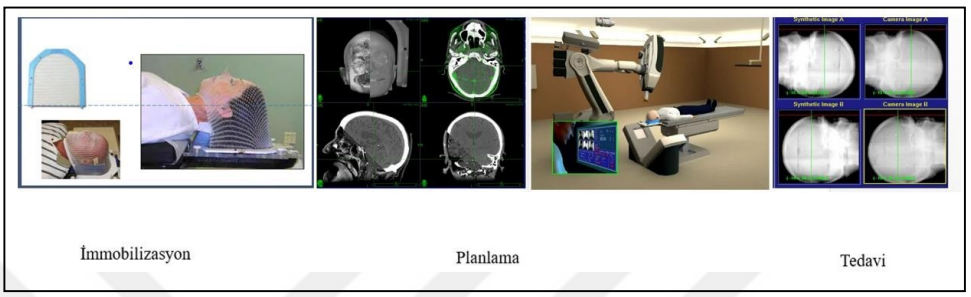


Şekil 2.3. GammaKnife radyocerrahi sisteminde tedavi süreci

Stereotaktik radyocerrahi ve radyoterapi yaklaşımının kullanımı, radyocerrahiye özel cihazların gelişimi ya da varolan LINAC'ların görüntü sistemlerini ve MLC yapılarının radyocerrahi kullanımına uygun hale getirilmesi ile birlikte giderek artmıştır. Çoğu iyi huylu tümör, damarsal bozukluklar, primer malign tümörler ve küçük, çoklu, derin ve/veya kritik yerleşimli metastazlarda birincil tedavi yöntemi olarak yerini almıştır. Stereotaktik tedavide kullanılan cihazlara göre yöntemler:

- Parçacık Hızlandırıcı Sistemler
- Radyoaktif Kaynak Kullanan Cihazlar: GammaKnife
- Lineer Hızlandırıcılar
- Robotik Radyocerrahi Sistemi: CyberKnife olarak sıralanabilir.

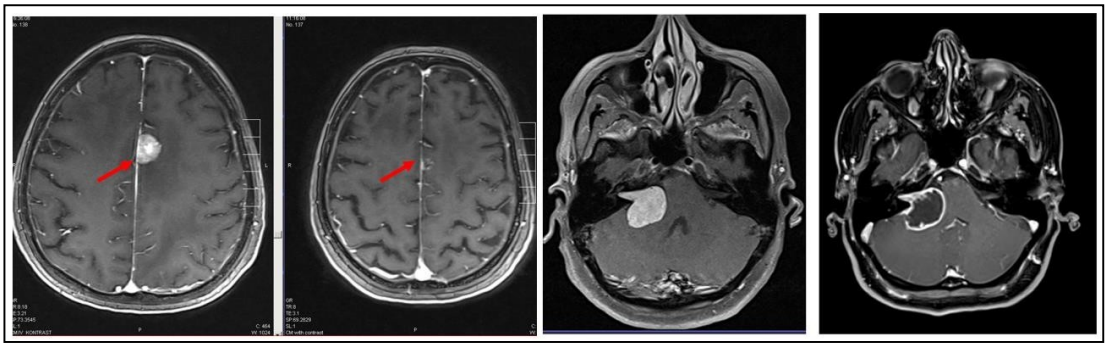
Leksell Gamma Knife (Elekta, İsveç) cihazı, ilk kullanılan radyocerrahi cihazıdır. Şekil 2.3'de invaziv işlem sonrasında bir frame ile hasta kafasının sabitlendiği GammaKnife cihazında radyocerrahi süreci ve Şekil 2.4.'de yaklaşık 1200 yönden robotik kolları yardımıyla ışın verebilen ve lineer hızlandırıcı kafasında üretilen 6 MV X ışını ile sadece termoplastik maske ile hasta kafasının sabitlendiği CyberKnife cihazının radyocerrrahi süreci gösterilmektedir [66].



Şekil 2.4. CyberKnife cihazında SRS süreci

Linak bazlı stereotaktik radyocerrahi cihazlarında ise MLC yapılarında ve görüntüleme sistemlerinde değişiklikler yapılaral radyocerrahi uygulanmaktadır. MLC kalınlığı konvansiyonel kolimatörlere göre daha düşük olan ya da lineer hızlandırıcı kafasına mikrokolimatorler eklenen LINAC'lar ile şekillenen ışın ile radyocerrahi hem GammaKnife hem de CyberKnife cihazından daha kısa sürede radyocerrahi uygulamaları yapılabilmektedir.

Radyocerrahi tedavi yaklaşımı vasküler, benign, malign primer tümör, beyin metastazlarında ve fonksiyonel hastalıklarda günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Planlama sırasında beyin içi yerleşimli tümörün belirlenmesinde sıklıkla MR görüntüleri planlama CT'si ile eşleştirilerek yüksek hassasiyette tümör radyasyon onkoloğu tarafından belirlenir. Fraksiyone radyoterapiye göre radyobiyolojisi hala araştırma konusu olan tek fraksiyonda SRS uygulamalarının sonuçları oldukça başarılıdır. Şekil 2.5'de sırasıyla SRS ve SRT ile tedavi edilen beyin metastaslı ve akustik nörünomlu hastalara ait tedavi sonuçları gösterilmektedir [66].

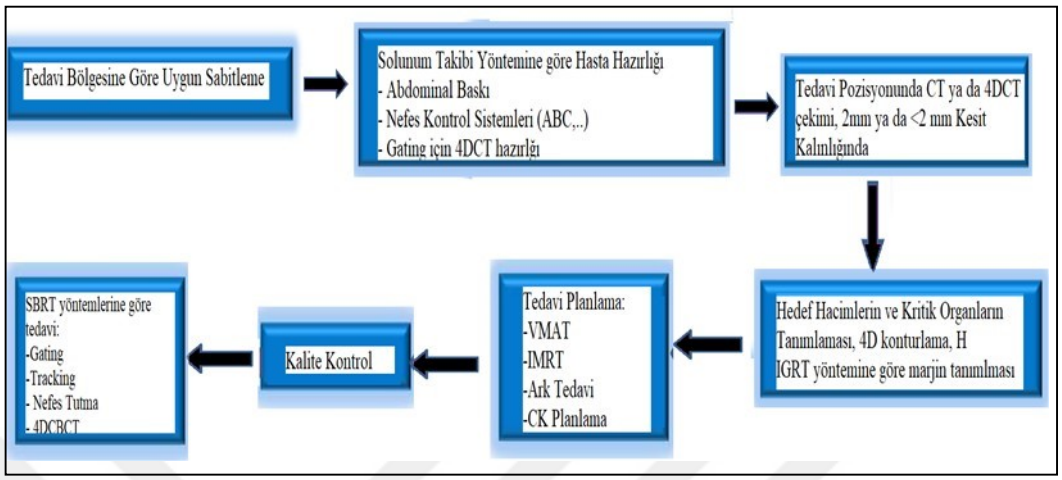


Şekil 2.5. SRS ve SRT uygulanmış olgulara ait tedavi öncesi ve sonrası MR görüntüleri.

2.2. Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT)

Ekstra Kranial Stereotaktik Radyocerrahi, Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) ya da Stereotaktik Ablasyon Radyoterapisi (SABR) [67-68] gibi farklı terminolojilerle de anılan günümüzde klinik uygulamalara hızlı bir şekilde giriş yapmış ve gelişen teknoloji ile de geniş kullanım alanı bulmuştur. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) ve American College of Radiology (ACR) tarafından bu yeni radyoterapi yöntemini yüksek radyasyon dozunun bir ya da birkaç fraksiyonda vücut içindeki hedefe yüksek doğrulukla iletilmesi olarak tanımlarken [67], American Association of Physicists in Medicine (AAPM) tarafından yayınlanan TG101' in yayınladığı raporlarında [61] SBRT tanımını abdominopelvik, torakal kavitede ya da spinal/paraspinal bölgede bulunan erken evre primer kanser kitlesinin ya da oligometastazların kontrol altına alınması için birkaç fraksiyonda yüksek Biyolojik Efektif Doz (BED) değeri oluşturacak tedavi yöntemi olarak tanımlanır. Normal doku toksisitesini minimuma indirirken hedef hacimde ablasyon oluşturacak yüksek dozun hedefe iletilmesi için SBRT süreci yüksek doğruluk gerektirir. Bu nedenle tümörün görüntülenmesi, simülasyon, planlama, tedavinin iletimi ve tedavi sürecinde oluşabilecek hatalar belirlenmeli ve minimuma indirilmelidir. SBRT uygulamaları teknik olarak SRS benzese de hedef hacmin kranial tümörlere göre daha karmaşık ve tedavi sırasında organ hareketi, solunum gibi belirsizliklerin olmasından dolayı klinik uygulamaları SRS'e göre daha karmaşıktır. Şekil 2.6.'da SBRT süreci özetlenmektedir. Tedavi edilecek lezyonun yeri, kritik organlara yakınlığı, organ

hareketli ise işaretleyicilerin yerleştirilmesi ve yardımcı görüntülerin kullanımı planlama sürecinde karşılaşılacak zorlukları içerir.

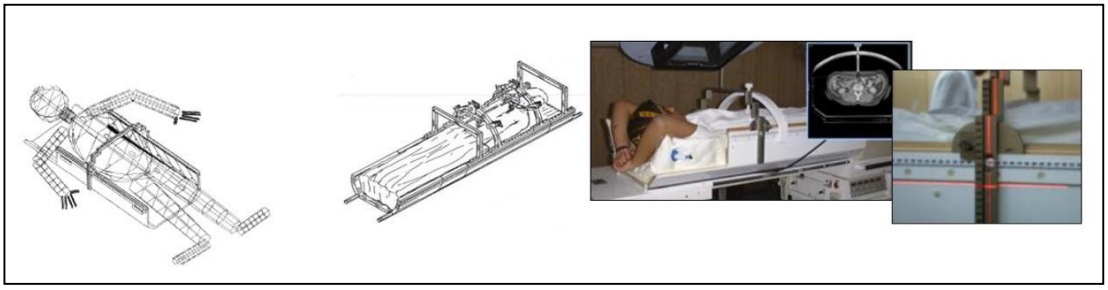


Şekil 2.6. SBRT uygulama aşamaları

2.2.1 Stereotaktik radyoterapinin tarihçesi

Stereotaktik Radyocerrahi ile intrakranial uygulamalarda klinik tecrübelerin artması ve konvansiyonel radyoterapi tekniklerindeki Görüntü Kılavuzlu Radyoterapi (IGRT) gibi tümör yerleşimini daha doğrulukla belirlemeye yardımcı olanakların gelişmesi sonucu extrakranial yerleşimli tümörlere ablatif dozların hedeflendiği SBRT 1990 yılların başında uygulanmaya başlandı [68-69]. SBRT ilk klinik uygulamaları 1991 yılında Swedish Karolinska Üniversitesinde Ingmar Lax ve Henric Blomgren [70,71] tarafından başlatılmış, karaciğer ve akciğer yerleşimli tümörler tedavi edildi. Lax ve ark. SBRT uygulamalarında en büyük problem olan tümör lokalizasyonunun doğru olarak belirlenmesi ve radyasyon demetlerinin doğru hedeflenmesini sağlamak amacıyla vücut sabitleme sistemi geliştirdiler. Karaciğer yerleşimli tümöre uygulanacak SBRT için tasarladıkları sabitleme sisteminin şematik gösterimi Şekil 2.7.' de gösterilmektedir. Vücut fiksasyon sistemini bilgisayarlı tomografi (BT), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Poziron Emisyon Tomografi (PET) cihazlarının geometrisine uygun, üzerinde BT ve MR görüntülerinde görülebilen belirleyicilerin bulunduğu ve en az görüntüleme artefaktı oluşturacak malzeme ile tasarladılar. Ayrıca abdominal baskılama sistemi ile fraksiyon sırasındaki diyafragmatik hareket 1 cm' nin altında tutulmaya çalışıldı. "Lax ve diğ… bu

sabitleme sistemi üzerine yerleştirdikleri MR görüntülerinde görülebilen işaretleyicileri kullanarak tümör lokalizasyonunu belirledikleri akciğer ve karaciğer yerleşimli tümörleri olan 31 hastayı SBRT ile tedavi ettiler.



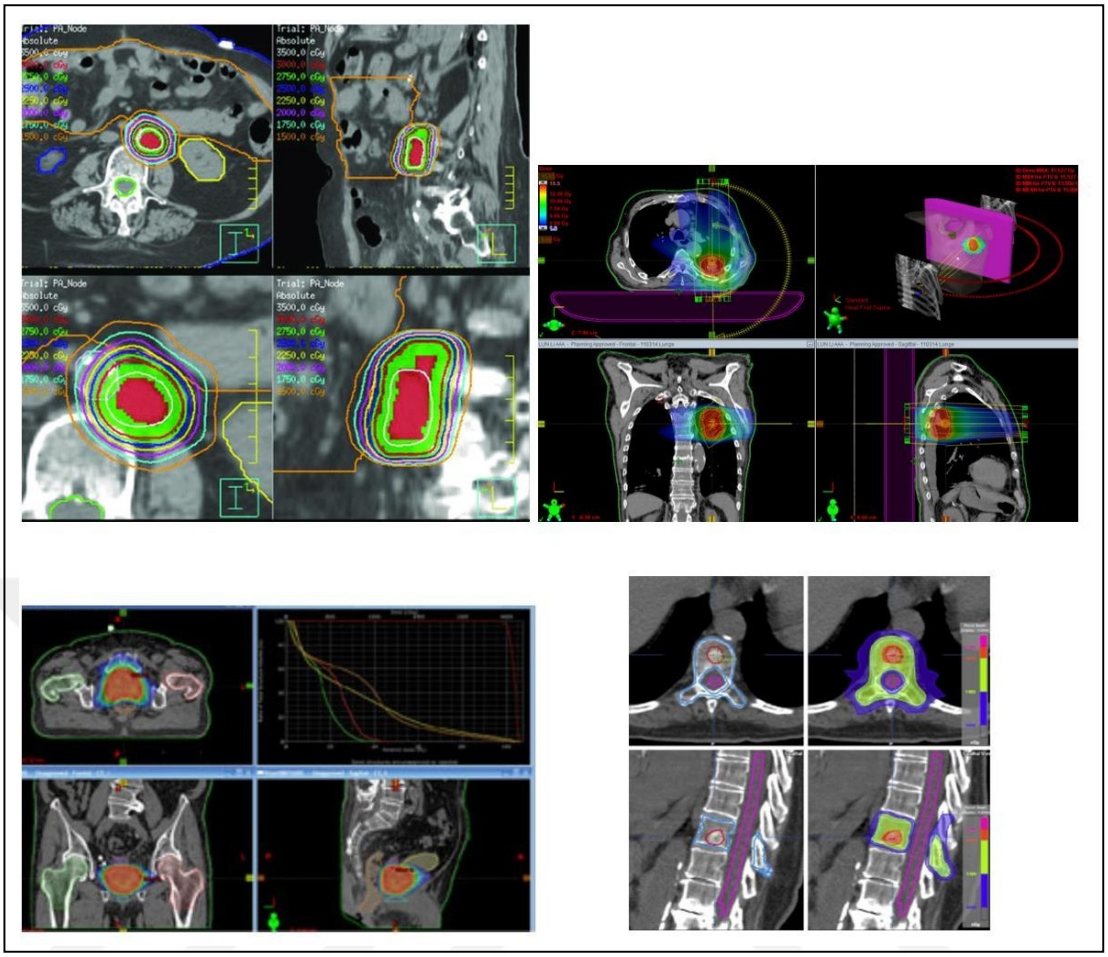
Şekil 2.7. Lax ve ark.' nın SBRT uygulamalarında kullandıkları sabitleme sisteminin şematik gösterimi ve tedavide kullanımı.

1 ila 4 fraksiyonda 7,7 ve 45 Gy doz şeması ile tedavi ettikleri hastaların tedavi sürecinde tekrarlanan BT görüntülemeleri ve yerleştirdikleri işaretleyicilerin yerlerini kontrol ederek set-up tekrarlanabilirliğini kontrol ettiler. Tümör lokalizasyonunu set-up'ların %90' nında 5-8 mm doğrulukla sağladıklarını ancak hedef marjinlerini geniş tuttuklarını raporladılar. Yaptıkları sabitleme sistemi günümüzde SBRT için geliştirilen sabitleme sistemlerine temel oluşturmuş, hasta sonuçları ise daha sonra SBRT' de uygulanacak doz tablolarına şekil vermiştir. 1995 yılında yayınladıkları yayınla [71] 43 tümör için klinik sonuçları değerlendirdiklerinde 40 tümörün 32' sinde lokal tümör kontrolü elde ettiklerini ancak yüksek dozların az fraksiyonasyonlarda verildiği SBRT uygulamalarında doz-zaman şemalarının ve tedavi sırasında internal hedef hacim hareketinden dolayı marjinlerin doğru belirlenmesine dikkat çektiler.

Aynı yıllarda Tucson Üniversitesi' nde yapılan spine bölgesine ya da yakın komşuluğa yerleşen tümörler için SBRT uygulamaları Hamilton ve Lulu [72] tarafından yayınlanmıştır. Yaptıkları sabitleme kutusunda prone ve anestezi uygulaması ile yatan 9 hastanın BT' de görünen işaretleyiciler yerleştirilmesi ile lokalize edilen tümörleri 2 mm' nin altında doğrulukla tek fraksiyonda 8 ya da 10 Gy doz ile SBRT tekniği ile tedavi edildi. Ancak geliştirdikleri bu SBRT sabitleme sistemi ticari olarak başarı elde edemedi. 1990 yılların sonuna doğru da Alman Kanser Merkezi' nde (DKFZ) yapılan çalışmalarda ise, Lohr ve ark. [73] yine BT görüntülemede görülebilen işaretleyiciler kullanarak BT tabanlı koordinat sisteminde hedef hacim lokalizasyonu yaptılar.

Kullandıkları sabitleme sistemi ile 3,6 mm altında doğrulukla SBRT uygulanabileceği ancak her tedavi öncesi BT görüntüleme ile hasta pozisyonun doğrulanmasının gerektiğini yayınladılar. Yapılan çalışmalarda günümüzde kullanılan doz şemaları henüz kullanılmasa da yüksek dozlarda az fraksiyonlarda uygulanan SBRT uygulamalarında hed5f hacmin hareketinin anlaşılması daha önemliydi. Bu nedenle Shirato ve ark. [74] geliştirdikleri tümör hacminin hareketini gerçek zamanlı takip etmeye olanak sağlayan (Real-Time Tumor Tracking) sistem SBRT uygulamalarının gelişiminde büyük rol oynar. Ablatif dozların kullanılmadığı uygulamalarda her 0,03 saniye hedef hacmi 1 mm doğrulukla belirlediklerini yayınladılar. Benzer çalışmaların yapıldığı Japonya da ise, 1998 yılında Kyoto Üniversitesinde Uematsu ve ark. [75] tarafından BT, X ışını simülatörü, lineer hızlandırıcı ve tedavi masasının birlikte kullanılarak geliştirdikleri FOCAL sistemi ile akciğer tümörlü olgularda çerçevesiz SBRT tekniklerini ve klinik sonuçları yayınladılar. Bu sistemde ise hastaların oksijen maskesi ile hafif solunum almaları X-ışını simülatörü ile izlendi. Kabul edilebilir solunum aralığında tedavi masası BT cihazına döndürülüp tümör lokalizasyonunun belirlenmesinden sonra tekrar masa tedavi cihazına kaydırılması ile SBRT uygulamaları yapıldı.

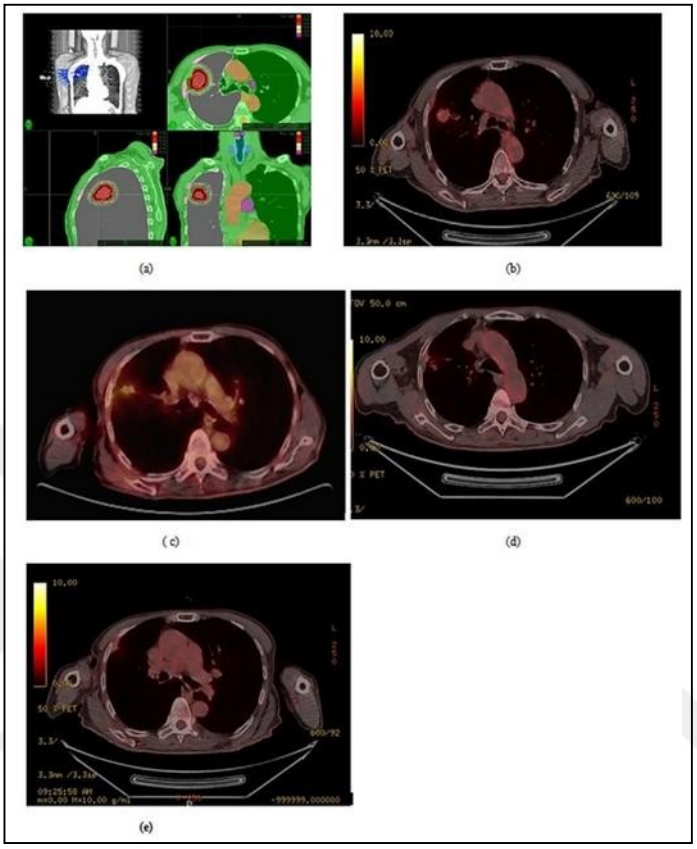
Farklı tekniklerle yapılan ilk SBRT uygulamaların klinik sonuçları da 1995 yılında yayınlanmaya başlandı. Akciğer ve karaciğer SBRT uygulamaları için ilk klinik sonuçların yayınlanması ve sonuçların oldukça iyi olması üzerine hem geriye dönük hem de çoklu merkez Faz I-II çalışmaları başlatıldı. 2001 yılında akciğer olguları için prospektif Faz I ve II çalışmaların klinik sonuçları, 2003 yılında ise karaciğer SBRT uygulamalarının klinik sonuçları yayınlandı. Daha sonra ameliyat edilemeyen primer küçük hücreli dışı akciğer kanserleri için RTOG (The Radiation Therapy Oncology Group) tarafından yapılan Faz II çalışması tamamlandı. Akciğer ve karaciğer SBRT uygulamalarının yanı sıra spinal lezyonların tedavisindeki SBRT sonuçları da yayınlanmaya 2003 yılında başlandı [76]. Şekil 2.8'de farklı tedavi bölgeleri için yapılan SBRT planları gösterilmektedir.



Şekil 2.8. Farklı tedavi bölgeleri için SBRT planları

Günümüzde dahi hala gelişmekte olan SBRT uygulamalarında tedavinin güvenliği ve başarılı bir biçimde yapılması için, tümör hacminin doğru belirlenmesine ve tedavi sırasında takip edilmesine olanak sağlayacak uygun görüntü rehberliğine ihtiyaç vardır. Gelişen teknoloji ile lineer hızlandırıcılara eklenen görüntüleme özellikleri (on-board imaging) ile SBRT' de gerekli görüntü rehberliği sağlanmasıyla ve hedef hacmin içine ya da yakınına yerleştirilen işaretleyicilerin takibi ile SBRT uygulamalarında tümör lokalizasyonundaki belirsizlikler kısmen çözülmüş oldu. Hem bu teknik gelişmelerin hem de başarılı klinik sonuçların yayınlanması ile SBRT' de kanser hücrelerindeki ölümü artırırken çevre kritik organlara zarar vermeyecek doz şemalarının araştırılmasına başlandı. 3.9.'de SBRT uygulanan akciğer lezyonlu olguya ait tedavi planlama ve takip PET/CT görüntüleri gösterilmektedir. Fraksiyone radyoterapideki doz-zaman şemalarına göre tolerans doz değerleri ve radyobiyolojik

etkileri bilinen tedavilerden farklı olarak yüksek BED değerlerine ulaşılan SBRT uygulamalarında moleküler ve hücresel çalışmalar eksik olduğundan hala bu doz değerlerinde normal doku cevapları araştırılmaktadır.



Şekil 2.9. Akciğer lezyonuna SBRT uygulanan olgunun (a) ve (b) planlama görüntüleri, (c), (d) ve (e) sırasıyla **3.** Ay, 12.ay ve 24.aylarda yapılan takip PET/CT görüntüleri

2.2.2. SBRT tedavi planlaması süreci

SBRT uygulamalarında konvansiyonel radyoterapide olduğu gibi, hedef hacimlerin (GTV, CTV, PTV) ve kritik organların (OAR) tanımlanmasında ICRU 50 ve 62 protokollerinin tanımlamaları kullanılır. Ancak, SBRT' de normal dokuların alacağı dozu minimuma indirmek için hedef hacmin yüksek doğrulukla tanımlanması gerekir. Bu nedenle SBRT uygulamasında hedef hacimlerin yüksek doğrulukla belirlenebilmesi için PET, MRI ve BT gibi faklı görüntüleme tekniklerine ihtiyaç

vardır. Planlama sisteminde, bu görüntüleme setlerinin planlama tomografisi ile en az hata ile eşleştirilmesi, SBRT planlama sürecinde oluşacak hataları minimuma indirir.

Çoğu SBRT uygulamalarında konvansiyonel radyoterapi ile karşılaştırıldığında CTV hacmi ya GTV ile aynı olur ya da demet penumbrası için GTV' ye verilen çok küçük marjin ile oluşturulur. Ayrıca doz tanımlaması %80 gibi daha düşük izodoz eğrisine yapılır. CTV hacminin boyutuna ve bulunduğu yere göre solunum ya da organ doluluğunu dikkate alarak CTV' ye eklenen marjin ile Internal Target Volume (ITV) oluşturulurken, PTV konvansiyonel radyoterapiden farklı olarak içine minimum kritik organın dahil olacağı ancak daha sofistike tedavi iletim metotlarından dolayı minimuma indirilmiş set up hatalarını da dikkate alan marjinin CTV' ye eklenmesi ile elde edilir [77,78]. Set up hatalarını minimuma indirmek için hasta sabitlemesi hastanın tedavi bölgesini ve hasta konforu dikkate alınarak tedavi süresince hareket etmesini engelleyecek şekilde hazırlanmalıdır. Şekil 2.10.'de görüldüğü üzere vakum yatak hasta vücudu sarmalı ancak lokolizasyon indeks değerlerini ve laser kesişimlerini hasta cildinde görmeye olanak sağlamalıdır. PTV hacminin belirlenmesindeki hatalar, PTV' nin hemen dışında hızlı doz düşüşünden dolayı lokal kontrolün sağlanamaması yani reküransın oluşması ya da PTV komşuluğundaki kritik organın istenenden fazla doz alması az fraksiyonda yüksek dozların uygulandığı SBRT' de geri dönüşü olmayan sonuçlara neden olur. Bu nedenle farklı klinik bölgeler için SBRT planlamalarında hedef marjinleri verilirken tedavi cihazının teknik donanımına göre hızlı doz düşüşü ve penumbranın, tedavi iletiminde cihaz bağlı teknik ve dozimetrik doğruluğun, oluşabilecek set-up (sistematik-random) hataların dikkate alınması gerekir. Aynı zamanda klinik sonuçların değerlendirilmesi ile her tedavi bölgesi ayrı SBRT protokolleri oluşturulmalıdır [55, 60, 66, 67].

SBRT uygulamalarında en büyük sorun tümör hareketidir. Solunuma, organ fonksiyonuna göre dolu ya da boş olmasına (mesane, rektum, ...) ya da organın vücut içinde hareketli olmasına (prostat hareketi, ...) göre tedavi sırasında hareketi kontrol etmek ve ışınlanacak hacmi bu hareketler sebebiyle doğru belirlemek için farklı yöntemler geliştirilmiştir.



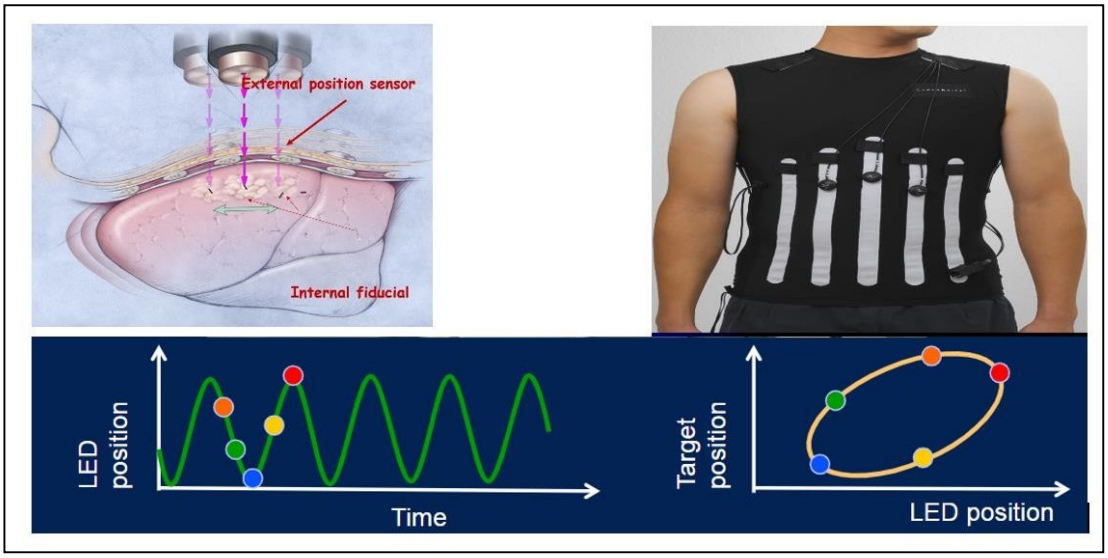
Şekil 2.10. SBRT planlamasında hasta immobilizasyon sistemleri

Radyoterapi sırasında organların ve tümörün yer değişimi çoğunlukla hastanın solunumu kaynaklı olurken bazen de kas, kardiyak ve gastrointestinal hareketlerden kaynaklanır. Tümör içine opak madde verilerek yapılan çalışmalarda akciğer yerleşimli tümörlerin solunum hareketi ile yer değişiminin her hastada farklı olduğu gösterilmiştir. Radyoterapi sırasında iki sebepten dolayı sağlıklı dokular ışınlanmak zorunda kalır. Bunlardan biri görüntüleme sistemleri ile belirlenemeyen mikroskobik boyutlu tümör hücrelerinin de ışınlanması için radyasyon onkoloğu tarafından belirlenen tümörün etrafını içeren bölge diğeri ise tümörün tedavi sırasında solunum ile yer değiştirmesinin dikkate alındığı emniyet bölgesidir. Bu durumda tümöre verilen yaklaşık 2-3 cm olan bu emniyet marjı içine sağlam dokularda girer ve sağlam dokularda radyasyon alır. Bu da tedaviye bağlı toksisiteyi arttırır hatta kalp, karaciğer gibi hayati organların zarar görmesine sebep olur.

Yüksek dozların kullanılması, eksternal tedavi marjinlerine göre daha az hedef hacim verilmesi ve yerleşimi dolayısıyla hareketli olan akciğer tümörlerinde SBRT uygulamalarında doğruluk ve hassasiyet oldukça önemlidir. SBRT uygulamalarında, SRS farklı olarak ekstrakranial hedeflerde, tümör ya da çevre organların hareketinden dolayı hedef lokalizasyonundaki belirsizliğin hem tedavi öncesinde hem tedavi sırasında kullanılacak görüntüleme ve takip yöntemleri ile yüksek hassasiyetle belirlenmesi tedavi başarısını etkileyen en önemli etkendir. [61, 79]. Robotik frameless radyocerrahi sistemi olan CyberKnife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) ile

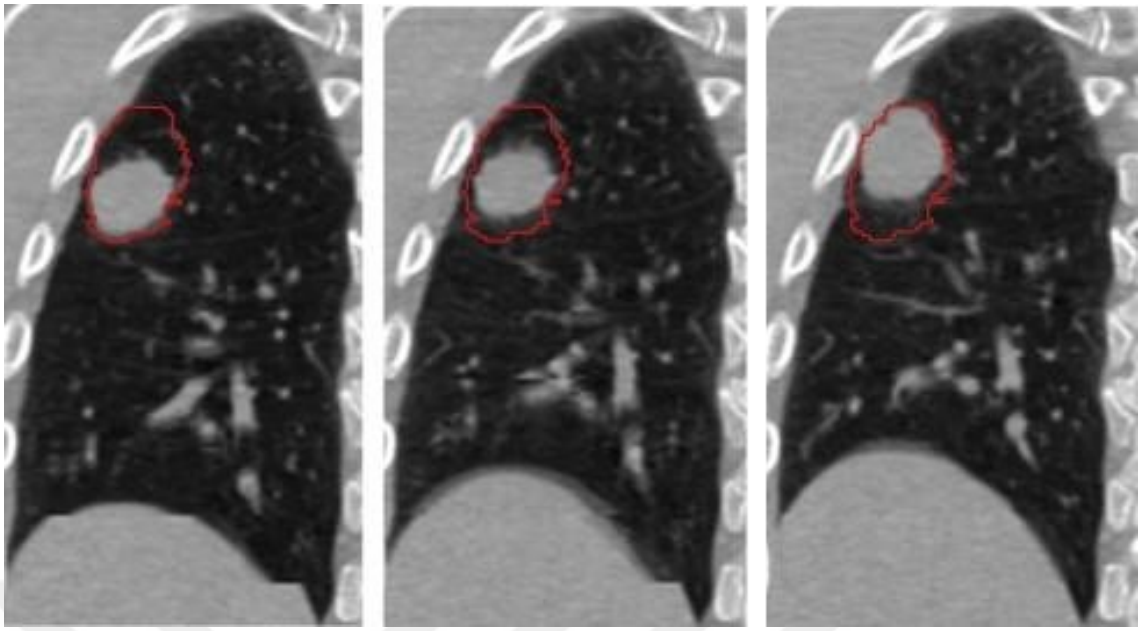
toraks yerleşimli, solunum ile hareket eden tümörlerin tedavisi sırasında Synchrony Respiratory Tracking sistemi ile gerçek zamanlı solunum takibi yapılabilir. Periyodik olarak tekrarlanan ortogonal X ışını grafikleri ile de hedef hacim içine ya da yakın komşuluğuna yerleştirilen en az üç işaretleyici takip edilir. Böylece tedavi sırasında hedef lokalizasyonu 1,5 mm altında doğrulukla belirlenmiş olur [80]. Hedef hacmin bu doğrulukla tedavi edilmesine olanak sağlayan CyberKnife SBRT uygulamalarında daha az marjinlerin kullanılmasından dolayı normal akciğer dokusu, spinal kord ve özefagus gibi diğer kritik organlara giden doz azaltılmış olur. CyberKnife robotik radyocerrahi sisteminde hem tümör içine ya da etrafına yerleştirilen işaretleyiciler hem de hasta cildi üzerindeki hareket tanımlayıcı LED vericiler ile hedef hacmin hem solunumla hem de organ içi hareketi tespit edilip, tedavi sırasında online solunum takibi ile tedavi yapılabilir. Şekil 2.11'de lezyon içine yerleştirilen işaretleyiciler ve tedavi sırasında kullanılan LED vericileri ile hareket takibi gösterilmektedir. solunumla hareketli tümörlerin tedavi sırasında dinamik olarak takibine olanak veren Synchrony Respiratory Motion takip yöntemidir. Bu yöntemde hem tümör içine ya da yakınına yerleştirilen tümör işaretleyiciler hem de nefes takibi yapılarak tedavi sırasında gerçek zamanlı alınan ortogonal radyografiler kullanılarak dinamik tümör takibi yapılır. Hasta üzerine yerleştirilen 3 adet Light Emitted Diodlar (LED) ile hastanın solunum eğrisi LED'lerin hareketini algılayan kamera aracılığıyla oluşturulur. Tedavi sırasında ışınlama ile bu eğri senkronize edilerek solunum takip edilir. Ayrıca tümör hareketi ise tümör içine veya yakınına yerleştirilen aralarında en az 150 açı bulunan 3 veya daha fazla tümör işaretleyicilerin tedavi sırasında alınan ortogonal radyografiler ile planlama BT görüntülerinden oluşturulan işaretleyicilerin yerlerini gösteren DRR görüntülerinin eşleştirilmesi ile de tümör takibi gerçekleşir. Sedasyon ya da lokal anestezi ile yapılan ve invaziv bir işlem olan tümör işaretleme süreci BT eşliğinde perktan ya da intravasküler yöntemle radyologlar tarafından yapılmaktadır [80].

Lineer hızlandırıcılar ile yapılan SBRT uygulamalarında ise Varian TrueBeam cihazında Gating, Elekta Versa HD cihazında 4DCBT gibi yöntemlerle hareket ve solunum takibi yapılır.



Şekil 2.11. CyberKnife cihazında tümör içi işaretleyiciler içi tümörün kendi hareketi LED vericiler ile solunum ile yer değiştirmesi korele edilerek toplam yer değiştirme belirlenir.

Varian TrueBeam STX cihazı ile uygulanan Solunum Takipli Radyoterapi ile tümöre verilen sağlıklı dokuları da içine alan emniyet marjı, IMRT ve RapidArc gibi hedef hacme kısa sürede yüksek dozlar verilebilen tekniklerde azaltılmış olur. Böylece sadece tümör dokusuna daha yüksek dozlar verilirken sağlam dokular daha az doz alır. Tedavi başarısını arttıran bu tekniklerle radyoterapiye bağlı yan etkiler de minimuma indirilmiş olur. TrueBeam STX cihazında Varian Real-time Patient Positing tekniği ile uygulanan solunumla hareketli tümörlerin tedavisinde kullanılan Solunum Takipli Radyoterapi ile hastaların tedavisi yüksek doğrulukla ve her tedavi seansında aynı kararlılıkla uygulanır. Ayrıca her hastanın faklı olan solunum hareketi dikkate alınmış olur. Akciğer, özafagus, meme, karaciğer, böbrek ve prostat yerleşimli tümörlerin tedavisi başarı ile yapılırken, akciğer ve özellikle sol meme IMRT/VMAT tedavilerinde spinalkord ve kalp solunum eğrisinin dışında bırakılır. Radyasyon sadece akciğer içindeki tümöre ya da meme dokusuna verilirken, kalp dışarda kaldığından radyoterapiye bağlı kardiyak toksisite gibi yan etkiler minimize edilir [81,82].



Şekil 2.12. Nefes alıp verme sırasında tümörün yer değişimi

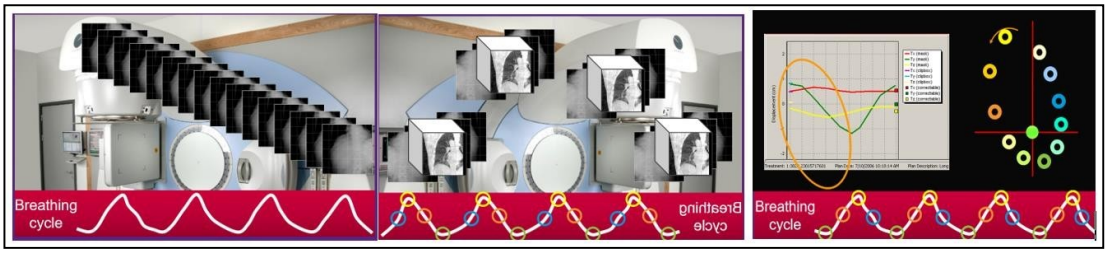
Solunum ile hareket eden akciğer, meme, pankreas, prostat ve karaciğer yerleşimli tümörlü hastaların tedavilerinden önce 4 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi ile normal nefes alma, nefes tutma ve nefes verme solunum hareketleri sırasında alınan tomografik görüntüler radyoterapi planlama sistemine aktarılır. Şekil 2.12.'de akciğer yerleşimli lezyonun solunum boyunca yer değişimi gösterilmektedir. Planlama sırasında hastaya ait solunum eğrisi oluşturulur. Planlamada radyasyon onkoloğu tarafından belirlenen tümörün tedavi planlaması medikal fizik uzmanı tarafından yapılırken hastaya ait solunum eğrisi oluşturulur. Solunum eğrisi üzerinden radyasyonun verileceği tümörün içinde olduğu ama kritik organların dışarda kaldığı güvenli bölge seçilir. Bu bilgiler tedavi planlama sisteminden cihaza aktarılır. Şekil 2.13.'da Solunum Takipli radyoterapide planlama sırasında hasta solunum paterninin belirlenmesi ve planlama sırasında belirlenen fazda gating yöntemi ile tedavi sırasında seçilen solunum faz bölgesinde lineer hızlandırıcının ışınlama yapması gösterilmektedir [83].



Şekil 2.13. Gating tedavi süreci

Hastanın tedavisinde Real-Time Respiratory Gating (RPM) olarak adlandırılan sistemle hastanın tedavisindeki solunum eğrisi oluşturulur. Tedavi sırasında non-invaziv video takip sistemi olan RPM ile hastanın tedavideki solunum eğrisi hasta üzerine yerleştirilen özel bir bloğun hastanın solunumu nedeni ile hareketinin infrared sensorler tarafından algılanması ile elde edilir. Hastaya ait sinüs eğrisine benzer olan solunum eğrisi tekrar elde edilmiş olur. Planlama sırasında solunum üzerinde seçilen güvenli bölgeler RPM ile TrueBeam cihazına tanıtılır ve radyasyon tümör bu güvenli bölgeye geldiğinde verilirken solunum sırasında tümör bu bölgeden çıktığında radyasyon kesilir. Böylece solunum boyunca tümör takip edilmiş ve hasta solunumu kaynaklı yer değişim için tümöre verilen emniyet marjı azaltılmış olur. Kliniğimizde uygulanan IMRT ve RapidArc gibi tümör odaklı radyoterapi teknikleri ile beraber kullanılan Solunum Takipli Radyoterapi tekniği akciğer, meme ve abdomen bölgelerindeki tümörlerin tedavisini kısa sürede ve yüksek doğrulukla yapılmasına olanak sağlar [84].

Tedavi sırasında solunuma bağlı hareketi tespit etmede Elekta Versa HD cihazında Symmetry özeliği ile 4DCBT tekniği kullanılırken, Aktif Nefes Kontrol (ABC) ile tedavi sırasında solunum hareketi kontrolü ile tedavi yapılır. Yukarıda anlatılan yöntemler kullanılarak belirlenen tümör hacmi SBRT uygulamasında cihaza entegre CBCT sistemi kullanılarak solunum farklı fazlarından CT görüntüleri alınır ve tümör yer değişimi ortalama olarak hesaplanarak yer değişim değeri belirlenir. Şekil2.14'de SBRT uygulaması sırasında alınan 4DCBCT süreci gösterilmektedir [85].



Şekil 2.14. Versa HD cihazında Symmetry özelliği ile SBRT uygulamalarında 4DCBCT ile solunum ile yer değiştirmenin tespiti

SBRT'de hedef hacmin tanımlanan doz ile yüksek konformalitede kapsanması ve hedef hacmin hemen dışında hızlı, izotropik doz düşüşünün sağlanması temeldir. Bu nedenle, SBRT uygulamalarında tedavi iletim metoduna göre kullanılacak tedavi planlama sisteminin (TPS) statik demet, dinamik ark, yoğunluk ayarlı radyoterapi, volümetrik ark ya da robotik ışınlama yapabilecek farklı planlama tekniklerine sahip olması gerekir. Ayrıca SBRT uygulamalarında farklı klinik tecrübelerin ve yapılan ortak çalışmaların sonuçları klinik protokollerin oluşturulmasında oldukça önemlidir. Farklı tedavi bölgeleri için SBRT uygulamalarında dikkat edilmesi gereken gerekli özellikler, teknik şartlar ve olması gereken yetenekler tedavi bölgesine özel hazırlanmış RTOG protokolleri (RTOG 0631, RTOG 0813, RTOG 0915, RTOG 0438), AAPM ve IAEA gibi kurumların raporlarında ayrıntılı olarak sunulmuştur.

SBRT uygulamalarında hedef hacme tarif edilecek dozun düşük izodoz eğrisine tanımlanması sonucu konvansiyonel radyoterapi planlamasından farklı olarak hedef hacim içinde heterojen bir doz dağılımı oluşur. Çoğunlukla SBRT planlamasında hedef hacim içinde kritik organ hacmi olmadığından bu heterojenite artışı kabul edilebilir hatta eğer kritik organlara doz uzanımı yoksa istenilen bir özelliktir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hedef hacim içindeki bu sıcak noktaların eğer tümör içindeki doğru belirlenmiş hipoksik bölgelerin üzerine getirilmesi ile tümör kontrol oranın arttırılabileceği yayınlanmıştır. Genellikle küçük hedef hacimlerin (<5 cm) olduğu, hedef hacmin hemen dışında hızlı doz düşüşünün ve maksimum kritik organ korumasının istendiği SBRT uygulamalarında tedavi cihazlarının donanımları da oldukça önemlidir. IMRT/VMAT ya da Tomotherapy cihazları için yapılacak SBRT planlamasında demet sayısı ve yerleşimi, ark sayısı, tümör takip ve MLC' nin karakteristik özellikleri SBRT planını etkileyen fiziksel parametrelerken Cyberknife

gibi robotik SBRT cihazında ise kolimatör seçimi, ışın sayısı, tedavi süresi ve tümör takip sistemlerinin özellikleri etken parametrelerdir.

SBRT uygulama yöntemlerinde (IMRT, VMAT, Konformal Ark, Tomotherapy ve Robotik Radyocerrahi gibi) uygun doz dağılımını elde etmek için çoğunlukla küçük demetçikler (Beamlet) ya da direkt 10 mm altında kolimatörler kullanılır. Tedavi planlama sisteminde algoritmaların hesaplama kütüphaneleri hazırlanırken tedavi cihazında oluşacak bu küçük alanların dozimetreleri doğru olarak ölçülmelidir. Ancak küçük alan foton dozimetresinde lateral elektronik dengenin oluşmaması, iyon odası hacim etkisi, dedektör-yüzey etkisi, kolimatör etkisi ve uygun dedektör pozisyonu gibi problemlerden dolayı küçük alanlarda %DD, Out-put Faktör, Profil gibi temel ölçümleri yapmak karışık hale gelir. Bu nedenle uygun dedektör, geometri ve ölçüm düzeneğinin kullanılması ile alınan ölçümlerin tedavi planlama sisteminde kullanılmasından önce Monte Carlo gibi daha sofistike hesaplama yöntemleri ile karşılaştırılması SBRT doğru doz dağılımın ve MU hesabının elde edilmesinde önemlidir [86, 87].

SBRT planlamasının doğruluğunu etkileyen en önemli faktörlerden biride hesaplamada kullanılan algoritmalardır. Özellikle akciğer gibi doku heterojenite farklılığının yüksek olduğu tedavi bölgeleri için yapılacak SBRT planlamasında tedavi planlama sisteminde heterojenite düzeltmesi yapabilen superposition/convolution gibi Tip B algoritmaları ve/veya MonteCarlo doz hesaplama algoritmaları bulunması gerekir. Konvansiyonel radyoterapiye karşın, farklı elektron yoğunluğuna sahip (akciğer, kemik gibi) dokudan geçen demetin oluşturacağı doz dağılımının yüksek doğrulukla hesaplanması SBRT'de normal doku hasarını belirlemede oldukça önemlidir. Akciğer SBRT uygulamaları için yapılan çalışmalarda heterojenite düzeltmesi kullanmayan pencil beam algoritması ile heterejonite düzeltmesi kullanarak hesaplama yapan tip B algoritmaları karşılaştırıldığında hedef hacimdeki dozu pencil beam algoritmasının daha az (underestimate) belirlediği gözlenmiştir. Xiao ve ark. [88] çoklu merkezin katıldığı heterejonite düzeltmesinin kullanılmadığı RTOG 0236 [76] çalışmasını retrospektiftif olarak heterejonite düzeltmesi kullanarak incelediklerinde, tanımlanan 60 Gy dozun 54 Gy' e indirgenmesini önermişlerdir.

Ancak bu indirgeme faktörünün tümör lokalizasyonu ve hacmini dikkate almamasından dolayı genelleyemeyeceğini vurgulamışlardır. Yapılan başka çalışmada [89] ise yine pencil beam ile AAA algoritmasını karşılaştırdıklarında, AAA ile Monte Carlo algoritmalarının hem normal doku hem de tümör dozunun hesaplanmasında yakın sonuçlar verirken, pencil beam algoritmasının hem tümör dozunu, hem de normal doku dozlarını daha az hesapladığı gözlenmiştir. Bu nedenle, özellikle akciğer SBRT uygulamalarında olmak üzere, tüm SBRT planlamalarında 3 boyutta saçlımı ve heterojenite düzeltmesini dikkate alan algoritmaların kullanılması önerilmektedir.

Planlama sisteminde kullanılan hesaplama grid rezolüsyonu da doğru doz dağılımının hesabını etkileyen bir başka faktördür. Yapılan çalışmalarda 2.5 mm grid boyutu kullanıldığında IMRT planlarında yaklaşık %1 doğruluk elde edilirken, grid rezolüsyonunun 4 mm olduğu durumda doz hesaplama doğruluğunun ±%5 olduğu raporlanmıştır. Farklı grid boyutlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise, özellikle yüksek doz değişim bölgesinde 2 mm grid boyutunun uygun olduğu belirlenmiştir. AAPM Task Group 101 ise, SBRT uygulamaları için 2 mm grid boyutunu tavsiye ederken, 3mm grid boyutunun kullanılmamasını önermiştir [90].

SBRT planlarının kalitesini değerlendirmek için farklı parametreler vardır. Bu parametreler hedef hacim kapsanması (konformite indeksi), doz homojenitesi, hedef hacim dışındaki doz ve düşük doz alan normal doku hacmidir. SBRT plan kalitesinin değerlendirilmesinde bu parametrelerin tamamına bakılmasıyla birlikte aşağıdaki 3 değişken ile plan kalitesi belirlenir.

- Konformite İndeksi (CI)
- Yüksek Doz Dökülüm Oranı (High-Dose Spillage)
- Orta Doz Dökülüm Oranı (Intermediate-Dose Spillage)

Konformite İndeksi'nin hesaplanmasında her ne kadar farklı yöntemler olsa da, genellikle PTV hacminin %95'inin tanımlanan dozun %90'ını aldığını kabulüyle aşağıdaki denklemdeki gibi hesaplanır. Ayrıca konformite indeksinin SBRT uygulamaları için 1,2'den küçük olması tavsiye edilir.

$$CI = PI/TV \quad (3.1)$$

PI = Tanımlanan izodoz eğrisinin hacmi, TV = Hedef Hacim (3.2)

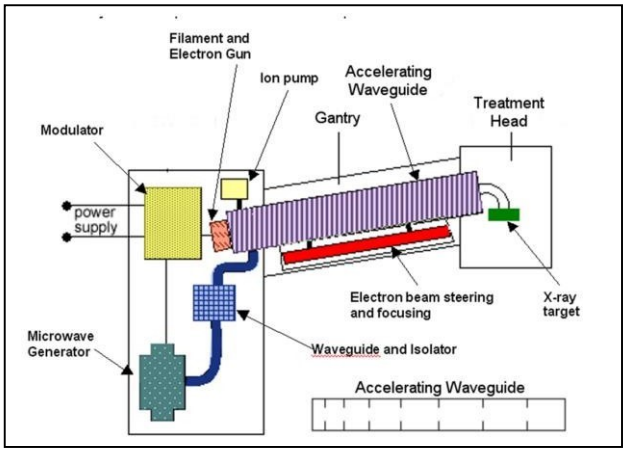
Yüksek Doz Dökülüm Oranı ise, hedef hacim içinde yüksek doz alan hacmi belirlemekte kullanılırken, orta doz dökülüm oranı ise PTV hacminden 2 cm ötedeki dozu tarif eder. Bu üç parametrenin optimizasyonu ve Doz-Volüm histogramları ile kritik organ dozlarının değerlendirilmesi sonucu SBRT planlarının kalitesi belirlenir [61-68].

3. MEDİKAL LİNEER HIZLANDIRICILAR

Foton demetleri iki yolla üretilir. Gamma ışınları olarak radyoaktif çekirdeklerin bozunumu sonrasında salınan üretilirler ya da hızlandırılan elektronların X ışını tüplerinde ya da lineer hızlandırıcıların kafasında bulunan ağır atom numaralı ki genellikle tungsten olan hedefe çarptırılıp hedefin atomları ile etkileşim sonrasında salınan X ışınlarıdır. Bu etkileşim sonrasında elektronun kinetik enerjisinin çoğu ısı olarak salınırken küçük bir kısmı da X ışını üretmek için kullanılır. Bu X ışınları Bremsstrahlung (Frenleme) ve karakteristik X ışınlarını içerir. Hızlandırılan elektronun kinetik enerji seviyesi 10 ve 100 keV arasında üretilen X ışınlarına yüzeysel (Superficial), 100 keV ile 500 keV X ışınlarına ortovoltaj ve eğer X ışını 1MeV üzerinde enerji ile üretilmiş ise megavoltaj X ışınları olarak adlandırılır. Yüzeysel ve ortovoltaj X ışınları çoğunlukla X ışını tüpünde üretilirken, genellikle radyoterapide kullanılan megavoltaj düzeyindeki X ışınları ise medikal Lineer Hızlandırıcılarda (LINAC) üretilir. Lineer Hızlandırıcılar yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar kullanarak yüklü parçacıkları hızlandıran ve yüksek enerjili bu elektronları ya doğrudan yüzeysel yerleşimli tümörlerin tedavisinde, ya da yüksek atom numaralı hedefe çarptırılarak üretilen MeV düzeyinde enerjiye sahip (4-25 MeV çoğunlukla) X ışınları üretilmesi ile derin yerleşimli tümörlerin radyoterapisinde kullanılan cihazlardır [91,92]. Şekil 3.1.'de lineer hızlandırıcının şematik gösterimi sunulmaktadır.

Medikal LINAC'larda 5 temel komponent vardır:

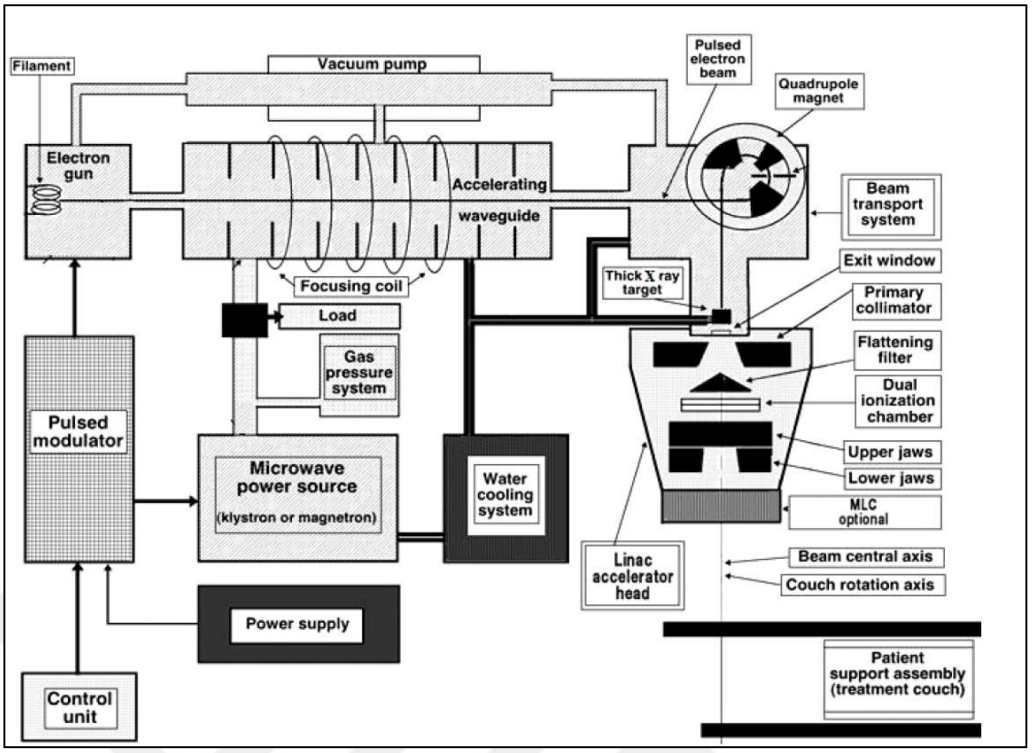
1. Tedavi Kafası (Gentri)
2. Gentri Desteği
4. Modülasyon Kabini
5. Hasta Tedavi Masası
6. Kontrol Konsulu.



Şekil 3.1 Lineer Hızlandırıcıya ait Tedavi Kafasını, Gentri Destek kısmını ve Modülasyon kabininin şematik gösterimi.

Bunun yanında demeti yönlendiren kısımlarda injeksiyon sistemi, radyofrekans jeneratörü (RF), demet kolimasyon sistemi ki jaw denilen ana kolimatörlerden ve Çok yapraklı kolimasyon (MLC) olarak adlandırılan demeti ışınlanacak alana göre şekillendiren kısım ve doz çıkışını moniterize eden çiftli iyon odası sistemlerinden oluşur. Üretici firmaya göre değişen farklılık gösteren yapılar olmasına karşın LINAC genel olarak bu kısımlardan oluşur. Farklılıklar çoğunlukla cihazın gentri kısmında gözlenir. MLC ya da kolimasyon sistemlerinin farklı olması ya da enerji seviyelerinin farklı olması firmaya göre değişebilir [91, 93]. Şekil 3.2'de lineer hızlandırıcıya ait çalışma prensibi gösterilmektedir.

Lineer hızlandırıcılar röntgen tüplerinin çalışma prensipleri ile çalışırlar. Ancak, normal X-ışın tüplerinde elektronlar 400 kV'dan fazla hızlandırılamazlar. Anot ile katot arasındaki mesafe, lineer hızlandırıcılarda daha uzundur. Megavoltaj X-ışınları, katottan fırlatılan elektronların, megavoltaj elektrik potansiyel farkı ve mikrodalgalar sayesinde hızları ışık hızına yaklaştırılarak anoda çarptırılması sonucu elde edilir. Güç kaynağı, merkezinde katot, çevresinde anot bulunan silindirik yapılı, impuls (atma) oluşturan şebeke ağı ve hidrojen thyratron lambalarını içeren modülatöre doğru akım verir.



Şekil 3.2. Lineer Hızlandırıcının çalışma prensibi ve bölümleri

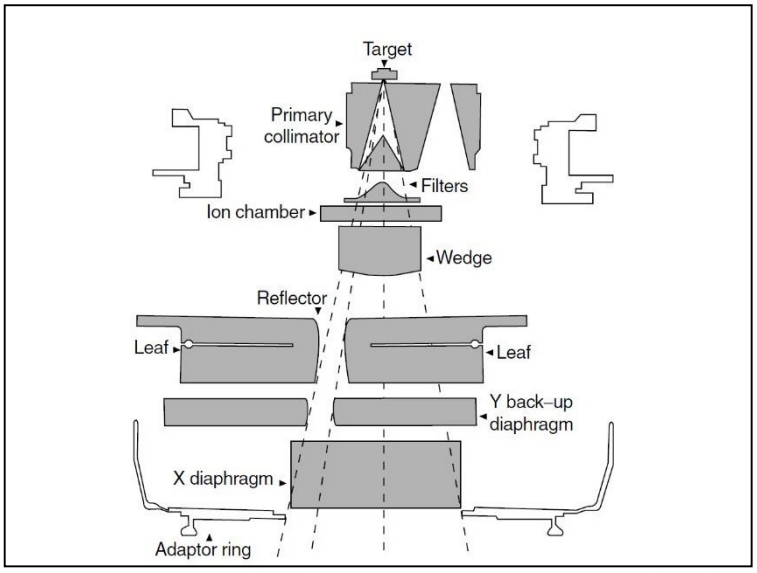
Elektrik akımı modülatörde depolanır ve bir kontrol sistemi, bu akımla belli aralıklarla titreşim oluşturur (mikrodalga). Modülatörden çıkan yüksek voltajlı atmalar magnetron veya klystron tüplerine ve aynı zamanda elektron tabancasına iletilir. Magnetron, elektromanyetik mikro dalgalar üreten, klystron ise elektromanyetik dalgayı güçlendiren düzeneklerdir. 15 MeV'den daha büyük elektronlar için klystron kullanılır. Hızlandırıcı (dalga klavuzu = waveguide), silindirik tüpten oluşmuş yaklaşık 10 cm çapındadır. 0,25 dalga boyu aralıklarla metalik disk veya diagramdan oluşan seri bakır odacıklardan ibarettir. Bu tüpe yüksek derecede vakum uygulanır [91-94].

Elektron tabancasından elde edilen elektronlar 50 keV'luk enerji ile (ışık hızının beşte ikisi kadar) Şekil 3.2'de de görüleceği üzere hızlandırıcı bakır tüpün içine gönderilir. Magnetron veya klystrondan çıkan elektromanyetik dalgalar hızlandırıcı tüpe gelir. Böylece, yaklaşık 10 cm çaplı odacıklarda 3000 MHz frekansında titreşimler oluşturulur. Odacıkta oluşan bu yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar, odacığın ortasındaki kanala iletilir. Bu arada elektron tabancasından elde edilen elektronlar, 50 keV ile hızlandırıcı bakır tüpe girer, elektromanyetik dalgalara bindirilir ve odacıktan

odacığa bu kanal boyunca doğrusal olarak hızlanarak ilerler. Bir elektrodun (odacık) içine girmekte olan bir parçacık, AC geriliminin periyodunun yarısına eşit bir zaman için, alan olmayan bir bölgeye sürüklenir. Bu yolla gerilim kutuplanması, parçacığın sürüklenme tüpü içinde geçirdiği süre içinde tersine çevrilir ve daha sonra parçacık, bir sonraki boşluğu geçerken hızlandırılır. Son odacıktan çıktığında elektronların hızları her odacıkta aldıkları hızların toplamına eşit olur. Bu işleme lineer hızlandırma denir [91-94].

Lineer hızlandırma odalarına iletilen titreşimlerin hepsinin aynı frekansta olmasını sağlamak, frekans düzenleyicisi ve lineer hızlandırıcı tüpünde oluşabilecek iyonları tutarak daha önce oluşturulan vakumu sağlamak için vakum pompası kullanılır. Elektronları bir demet halinde toplamak ve bu halde hedefe göndermek için manyetik odaklayıcılar kullanılır. Yüksek enerjili elektronlar, hızlandırıcının çıkış penceresinden, en yüksek enerjilerini kazanarak, 3 mm çapında pencil beam olarak çıkarlar. Enerjileri yaklaşık 5 MV/metre'dir. Daha yüksek enerjili ışınlar elde etmek için, bu huzme, tüp ile hedef arasındaki yönlendirici mıknatıs (bending) ile 900 veya 2700 saptırılarak elektron demetinin çıkacağı kafa kısmına yönlendirilir. Buradan da hedefe (target) veya yapının dışına verilir [91-94].

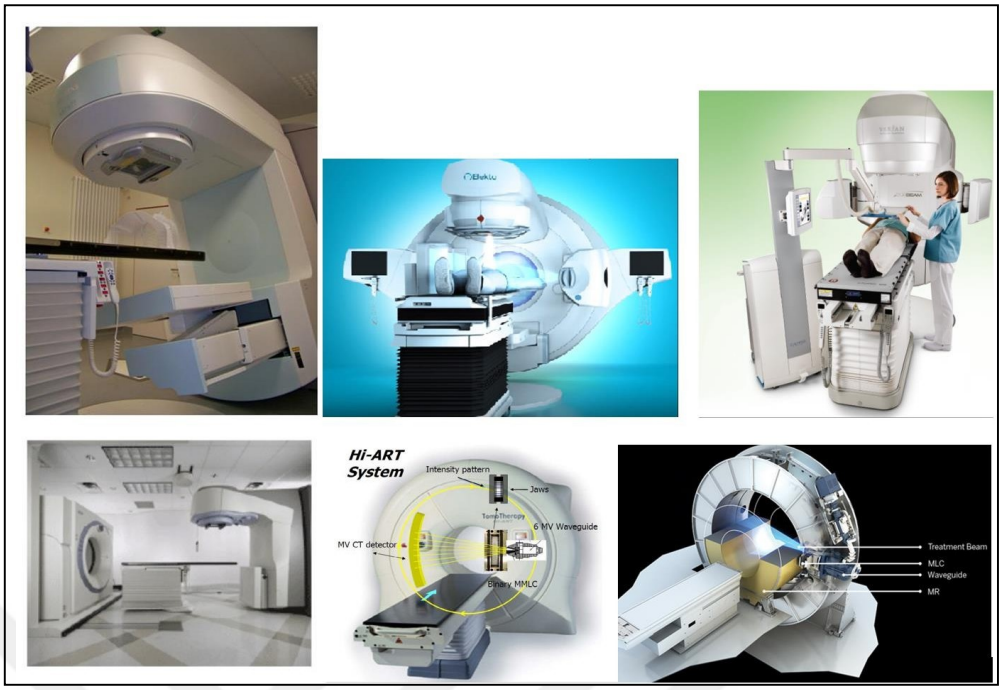
Elektronlar, tungsten gibi yüksek atomik sayılı bir metalden oluşmuş targete çarptırılarak frenleme X-ışını elde edilir. Bu fotonun yayılım yönü gelen elektronun enerjisine bağlıdır. Gelen elektronun kinetik enerjisi 100 keV'den az ise, X-ışının yayılımı tüm doğrultularda az veya çok eşittir. Elektronun enerjisi arttıkça, ileri doğrultuda X-ışını yayılımı artar. MV mertebesindeki X-ışını tüplerinde kullanılan geçirgen tip yüksek atom numaralı hedeflerin bir yüzüne elektronlar gelirken, diğer yüzünde X-ışınları oluşur. Gelen elektronun soğurulması için hedef yeterli kalınlıkta olmalıdır. Lineer hızlandırıcılarda X ışınları demeti heterojen dağılıma sahiptir [95]. Işınlar hastaya gönderilmeden önce oluşan X-ışınları düzleştirici filtrelerden (flattening fitler), elektronlar ise saçıcı foilden (scattering foil) geçerler.



Şekil 3.3. LINAC kafasına ait şematik gösterim. Hedeften çıkan X ışınlarını yönlendiren primer kolimatörler, Düzleştirici filtre (FF), demet modülasyonu için motorize wedge yapılar, Çok Yapraklı Kolimatör (MLC) sistemleri.

Elektronların bir hedefe çarptırılması sonucu oluşan yüksek enerjili X-ışınları daha çok merkezi eksene doğru saçılır. Düzleştirici filtre bu saçılmayı engeller. Şekil 3.3' de LINAC tedavi kafasında gösterildiği üzere FF heterojen yapıdaki X ışını intensitesini homojen hale getirerek daha sonra anlatılacak olan 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3DCRT)' de kullanılan homojen demetler oluşturulur.

IGRT için cihaza daha önce de anlatıldığı üzere MV, KV gibi 2 Boyutlu (2D) görüntülemeye olanak sağlayan planar görüntüleme sistemleri eklenirken, kV X ışını tüpü ve görüntü alıcının da yan kollara eklenmesi ile 3 Boyutta (3D) tomografik görüntü alabilen Cone Beam Computed Tomography (CBCT) ya da MV kaynağını kullanan MV Computed Tomography (MVCT) sistemleri IGRT yönündeki gelişmelerdir [96,97]. Şekil 3.4.'de farklı IGRT tekniklerinin lineer hızlandırıcılara entegresyonları gösterilmektedir.



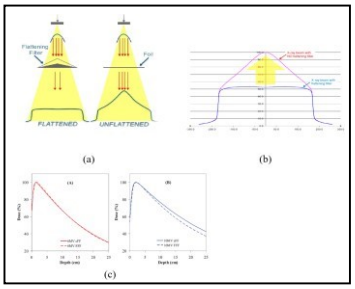
Şekil 3.4. Liner Hızlandırı cihazlarına entegre IGRT teknolojileri. Sırayla EPID ile MV-MV, kV-kV ve kv CBCT, radyofrekans algılayıcı ile IGRT, CT on-Rail, MV CT ve MR LINAC.

IMRT/VMAT ve IGRT gibi tekniklerin kullanılması SBRT/SRS gibi yüksek doğruluk gerekli tedavi seçeneği de klinik uygulamalarda daha sık kullanılmaya başlandı. Yine son zamanlarda hızlıca gelişme gösteren ve klinik kullanıma başlanan Magentik Rezonans Görüntülemenin LINAC'lara entegrasyonu ile yumuşak doku tedavisinde Magnetik Rezonans Görüntülemenin (MRI) avantajını hedef hacmi tedavi sırasında daha iyi belirlemeye olanak sağlayan MR-LINAC cihazları da yeni gelişmelerdendir.

4. FLATTENING FILTER FREE (FFF) DEMETLER

Medikal Lineer Hızlandırıcılarda düzleştirici filtre (Flattenning Filter, FF) primer kolimatör ile iyon odası arasına yerleştirilen hızlandırıcının kafasına ait bir kısımdır. Bu filtre ile bremsstrahlung ışıması sonucu oluşan ve konik profil şekline sahip olan X ışınları demeti belli derinlikte hemen hemen homojen ve düz profilli olan demete dönüştürülür. Farklı enerjilerdeki bu foton demetleri konvansiyonel radyoterapi planlama teknikleri (paralel karşılıklı, box teknikleri, ...) ile hedef hacme homojen doz dağılımı hedeflenerek radyoterapide yıllarca kanser tedavisinde kullanıldı. Günümüzde kullanılan modern radyoterapi tekniklerinden Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), Volumetric Arc Radiotherapy (VMAT) gibi tekniklerde de cFF demetlerinin Şekil 4.1' de gösterildiği gibi homojen olan profillerinin, Multilif Kolimatörlerle (MLC), değişen Gentri açıları ve/veya doz hızındaki değişimler ile şekillendirilmesi ile yani yoğunluklarının değiştirilmesi ile hedef hacime homojen olmayan (Unflat) doz profilleri iletilerek tedavi planlaması yapılır [99]. Hemen etrafında kritik organ olan ve geometrik olarak düzgün olmayan çoğu hedef hacime IMRT/VMAT gibi tekniklerle istenilen tedavi dozu iletilirken, demetin doku içerisinde hedefe ulaştıracağı radyasyonun yolu üzerinde bulunan kritik organı korumak için homojenitesi değiştirilen X ışını demetleri kullanılır. Dolayısıyla bu tür tekniklerde homojen profile sahip demetlere ihtiyaç yoktur. Şekil 1.13'de konvansiyonel radyoterapideki homojen doz dağılımları ve IMRT'de kullanılan homojen olmayan demetlerin oluşturduğu doz dağılımları gösterilmektedir. İleri radyoterapi tekniklerindeki bu ihtiyaçtan dolayı tungsten hedeften çıkan X ışınlarını düzleştirmek için kullanılan düzleştirici filtreye yani FF'e gerek yoktur. Bu nedenle günümüz Linac'larda FF'in demetin önünden çıkarılması ile oluşturulan unflat demetler klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. Flattaning Filter Free (FFF) demetler olarak adlandırılan ve homojen olmayan bu demetlerin klinik kullanımını araştıran çalışmalar olmakla birlikte klinik ve radyobiyolojik sonuçlarını araştıran çoğu çalışma hala devam etmektedir [100,101]. FFF demetlerin cFF demetlerine göre

en büyük anavtajı doz hızının yaklaşık 2-4 kat artması ve filtrenin olmamasından dolayı lineer hızlandırıcının kafasından saçılan fotonların azalmasıdır. Bu iki özellik ile tedavi süresinin oldukça kısalırken yüksek dozlarda saçılarak hastaya iletilen doz miktarı da azaltılmış olur. Bu nedenle tek fraksiyonda yüksek dozların hedeflendiği Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) ya da Stereotaktik Vücut Radyoradyoterapisi (SBRT) gibi uygulamalarda tedavi süresinin kısaltılması fraksiyon içi hareketleri de azaltacağından FFF demetlerin SRS/SBRT uygulamalarında kullanımı oldukça önemlidir. Daha iyi tümör lokalizasyonu ve tedavi sırasında hedef hacmin daha iyi takip edilmesi oldukça önemli olan SRS/SBRT' de yüksek dozların hedef hacme verilirken hedef hacim bitiminde kritik organların korunması oldukça önemlidir. Tedavi süresinin uzaması hasta ve organ içi hareketlerden dolayı tedavide belirsizliklere ve doz iletiminde yanlışlıklara neden olacaktır. SRS/SBRT uygulamalarında uzayan bu tedavi süresinin kısaltmada en etken faktör doz hızıdır. Gelişen teknoloji ile günümüz lineer hızlandırıcılarında farklı enerjilerdeki X ışını FFF demetlerinde doz hızı 1400MU/dak hatta 2400 MU/dak oranlarına kadar çıkarılabilmektedir. Klinikte en sık kullanılan FF demetlerdeki doz hızı 600 MU/dak değerinden oldukça fazla olan FFF demetlerinde dolayısıyla tedavi süreleri oldukça kısalmaktadır. Şekil 4.2'de 10 MV FF ve FFF demetlerin profil farklılıkları gösterilmektedir [4, 98, 102].



Şekil 4.1. Lineer Hızlandırıcı cihazında düzleştirici filtrenin olması durumunda elde edilen FF ve FFF demetlerin oluşumu (a) ve her iki demete ait profil (b) ve iki farklı enerji için Derin Doz eğrilerinin gösterimi.

4.1. FFF Demetlerin Fiziksel ve Dozimetrik Özellikleri

FFF demetlerde düzleştirici filtrenin kaldırılması sonucunda doz hızı ve puls başına doz değeri artar. Şekil Tablo 4.1.'de cihazlara ait cFF ve FFF demetlerin doz hızları gösterilmektedir. FFF demetlerinde aynı enerjideki FF demetlerine göre daha yumuşaktır ve FF demetlerine göre demet boyunca enerji değişimi daha azdır. FFF demetlerde cihazın kafasından saçılan ışın azaldığından tedavi alanı dışı doz değeri ve cihaz sızıntısı daha azdır. Yapılan çalışmalarda FFF demetlerde cihazın kafasından saçılan doz değeri 3x3 cm^2'den 40x40 cm^2' deki alanlar için FF demetlerde %8 oranında iken FFF demetlerde bu saçılma değeri %1,5'a kadar azalmaktadır. Bu da radyoterapi sonrasında ikincil kanser riskini azaltmaktadır. Bu nedenle FFF demetleri yüksek tedavi dozlarının olduğu SRS ve SBRT uygulamalarında oldukça faydalı olacağı düşünülmektedir [4, 99, 102,103].

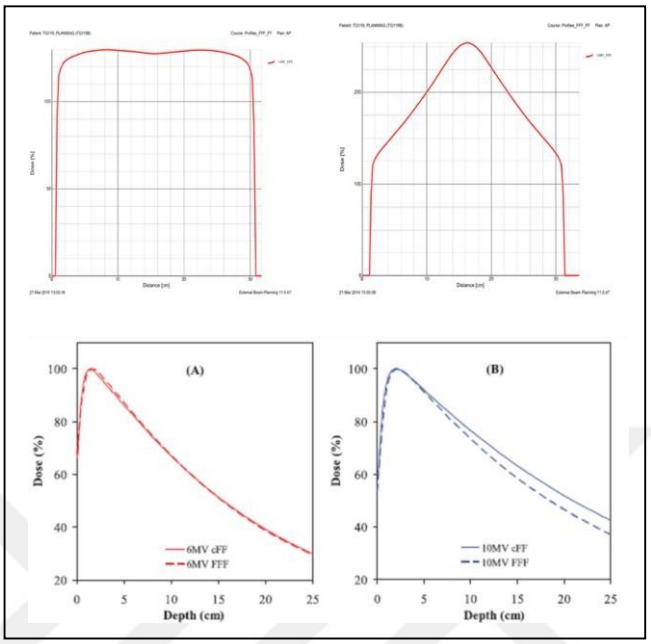
Tablo 4.1. İki farklı firmaya ait Lineer Hızlandırıcı cFF ve FFF demetlerin doz hızları

	6 MV		10 MV	
	FF	FFF	FF	FFF
Varian	0.03	0.08	0.03	0.13
Elekta	0.03	0.06	0.06	0.15

Radyoterapide yeni olan FFF demetlerin FF demetler yerine klinik kullanılmasına karar verilmeden önce bazı belirsizliklerin giderilmesi gerekir. Yukarda anlatılan FFF demetlerin avantajları yanında bilinen dezavantajları ve dozimetrik belirsizliklerinden kaynaklı kısıtlamaları da vardır:

- FFF demetler kullanılarak yapılacak VMAT/IMRT planlarında Tedavi Planlama Sisteminin (TPS) doğru hesaplama yapabilmesi için algoritmaların modellemesi için gereken kabul ölçümlerinin yüksek doğrulukla yapılması gerekir. FF demetlerde

- küçük alan dozimetrik problemleri FFF demetlerinde de geçerlidir. TPS ölçümlerinin yanı sıra FFF demetlerin de rutin kalite kontrol ölçümleri ve bu ölçümlerin tolerans değerleri belirlenmelidir
- MLC hızı FFF demetler kullanılarak doz hızı yüksek olan alancıkları şekillendirebilecek hızda ve doğrulukta olmalıdır.
- FFF demetler küçük boyutlu lezyonların tedavisinde daha etkin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.
- FFF demetlerin yani yüksek doz hızlarının normal dokulara ve tümöre yapacağı biyolojik etki tam olarak ortaya konulmamış hala çalışma konusudur. Bu tez de yüksek doz hızlarının farklı tümör hücrelerine ve normal doku hücrelerine etkisi araştırılmaktadır.
- FFF demetleri ile FF demetlerinde cilt dozlarına bakılan bir çalışmada ise [105] FFF 10x10 cm^2 alan boyutundan daha küçük alanlarda cilt dozunun %15 oranında arttığı raporlanmıştır.
- Bir başka belirsizlik ise klinikte kullanılan FF demetlerin kalite kontrollerinde ve TPS ölçümlerinde kullanılan dedektörlerin yüksek doz hızlarında davranışlarının doğruluğunun iyi bilinememesidir. İyon odalarının rekombinasyon etkisinin FFF demetlerinde doz ölçümünde belirsizliklere sebep olacaktır [4, 99, 102,103,104].



Şekil 4.2. 10 MV FF ve 10 MV FFF demetlerin profil farklılıkları (üst). Elekta (A) ve Varian (B) cihazlarına ait FF ve FFF demetlerin %DD farklılıkları.

4.2. FFF Demetlerin Klinik Kullanımı

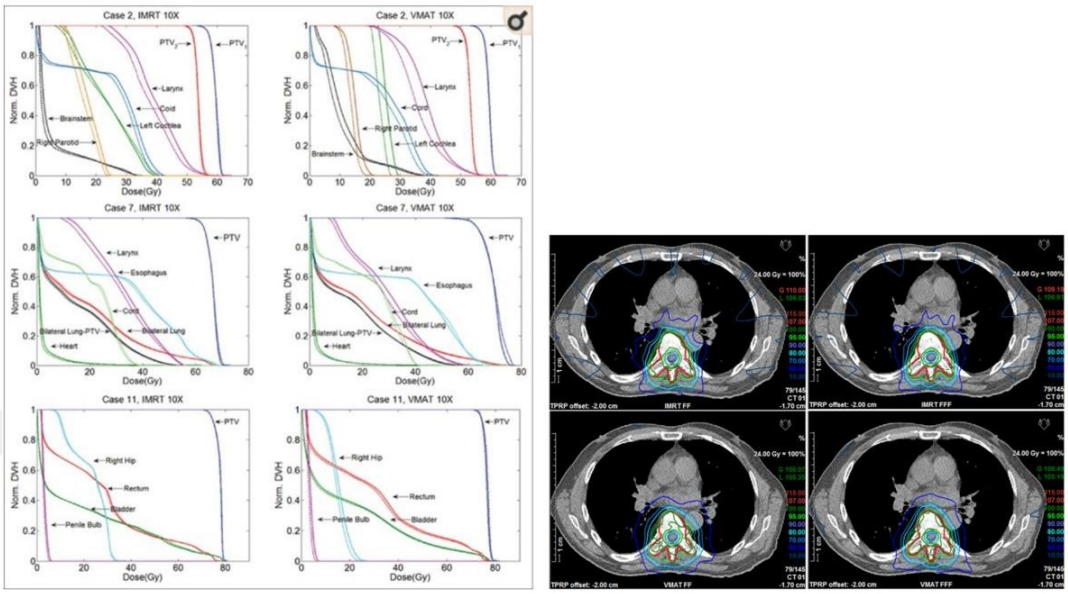
IMRT ile hedef hacim kapsanması 3BKRT'ye göre daha iyi sağlanırken hedef hacmin hemen bitiminde hızlı doz düşüşü ile kritik organ koruması da istenilen tolerans değerlerin altında tutulmaktadır. Buna karşın IMRT uygulamalarında 3BKRT'ye göre daha fazla MU ve cihaz kafasından saçılan doz daha fazla oluşur ki bu da alan dışı düşük doz değerinin artmasına sebep olur. Modern IMRT uygulamaları step-and-shoot IMRT, Dinamik IMRT, rotasyonel IMRT yani VMAT ve helikal IMRT gibi farklı tekniklerle planlanmaktadır. Daha önce de bahsedildiği üzere IMRT uygulamalarında 3BKRT'ye göre tedavi süresi de daha uzundur. Flattening Filter'in çıkarılması ile oluşturulan FFF demetlerde ise bu saçılım azalırken artan doz hızı sebebiyle tedavi süresi de kısalır. Bu da tedavi cihazında hastanın daha kısa kalmasına olanak sağlar ve tedavi sırasında hasta hareketinden kaynaklı belirsizlik azaltılmış olur [106].

4.2.1. IMRT/VMAT Uygulamalarında FFF demetlerin kullanımı

Farklı tedavi bölgeleri için FFF demetler kullanılarak yapılan tedavi planları ile cFF demetler ile yapılan planlar karşılaştırıldığında FFF demetlerin de dozimetrik olarak cFF demetler kadar iyi hatta bazı olgularda daha iyi kritik organ koruması ve hedef hacim kapsanması sağladığı gözlenmiştir [107]. Karşılaştırma çalışmalarında baş boyun ve prostat FFF planlarında beam on süresi %50 azalırken, bir başka grubun yaptığı çalışmada ise kritik organ ve hedef hacim kapsanmasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. VMAT uygulamalarında ise tedavi süresi IMRT uygulamalarına göre oldukça az iken FFF demetler ile yapılan VMAT uygulamalarında bu süre daha da kısalmaktadır. Ancak hem IMRT uygulamalarında hem de VMAT uygulamalarında günlük dozun 2 Gy olduğu tedavilerde FFF demetler kullanılarak tedavi süresinin kısalması klinik bir farklılık oluşturmamaktadır [107-109].

4.2.2 SRS/SBRT Uygulamalarında FFF demetlerin kullanımı

FFF demetlerin radyocerrahide kullanımı ilk olarak O'Brien ve diğ. [110] tarafından raporlanmıştır. Fraksiyon başına çoğunlukla >10Gy olan SRS/SBRT uygulamalarında FFF demetler ile tedavi süresinin kısalması fraksiyon başına dozların 2 Gy olduğu uygulamalardan daha anlamlıdır. Tedavi süresinin kısalması ile fraksiyon sırasında hasta ve organ hareketleri azalacağından dozdaki belirsizlik azalacak ve yüksek dozların çok kısa zamanda tümöre iletilmesinden kaynaklanacak radyobiyolojik katkı gündeme gelecektir. cFF demetleri ile ile planlanan 10 klinik olgunun planı FFF demetleri ile planlandığında hedef hacim kapsanması değişmezken kritik organ dozların FFF planlarında daha düşük olduğu gözlenmiştir [111, 112]. Şekil 4.3 'de farklı tedavi bölgeleri için yapılan planların karşılaştırılması gösterilmektedir.



(a) (b)

Şekil 4.3. FF ve FFF demetler ile yapılan planların karşılaştırılması (a) Baş-Boyun, Akciğer ve Prostat olguları için IMRT (b) ve VMAT planlarının karşılaştırılması DVH eğrilerinde düz çizgiler cFF demetleri ile yapılan planları kesik çizgili eğriler FFF demetleri ile yapılan planları göstermektedir. (b)'de ise spinal kolon metastazlı olgusunda cFF ve FFF demetler ile yapılmış SRS planlarının karşılaştırılması.

5. RADYOBİYOLOJİ

Radyobiyoloji, iyonlaştırıcı radyasyonlarla canlı sistemler arasındaki etkileşimleri ve bunların sonuçlarını araştıran radyasyon fiziği ile biyoloji disiplinlerini içeren bilim dalıdır. İyonlaştırıcı radyasyonların bir canlıda biyolojik bir etkiye yol açabilmeleri için radyasyon enerjisinin canlıyı oluşturan hücreler ve dokular tarafından absorblanması ve bu enerjinin dokularda dağılması gerekir. Soğurulan doz miktarı radyasyonun biyolojik etkisini belirlenmede kullanılan en önemli değerdir. Bununla birlikte biyolojik sistemin radyasyona duyarlılılığı (Radyosensitivite), oksijenlenme derecesi, tanımlanan doz, fraksiyonasyonu, fraksiyonlar arası zaman, tüm tedavi süresi, radyasyonun türü ve türüne göre de Lineer Enerji Transfer (LET) değeri gibi parametreler radyasyonun radyobiyolojik etkisini belirler. LET birim kütleye bırakılan enerji miktarı olduğundan parçacık radyasyon türünde daha büyük iken gamma ya da

X ışınlarında LET değeri daha düşüktür. Absorbe doz ve LED değeri radyobiyolojik etkiyi belirleyen radyasyon demetinin parametreleridir. Buna bağlı olarak hücre üzerinde farklı hasarlar oluşmaktadır. Tablo 5.1. radyasyon türüne göre LET değerlerini göstermektedir [10,18,23,26,113].

Tablo 5.1. Farklı radyasyon türlerine ait LET değerleri

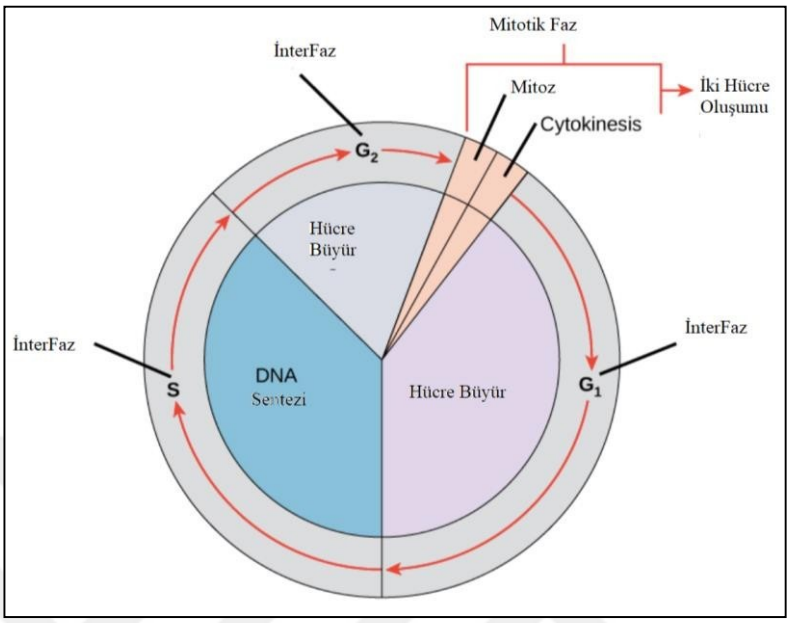
Radiation Linear Energy Transfer, KeV/μm	
Co- 60 γ rays	0.2
250 kVp X rays	2.0
10 MeV protons	4.7
150 MeV protons	0.5
14 MeV neutrons	12
2.5 MeV α particles	166
2 GeV Fe ions	1000
(Hall and Giaccia, 2006)	

Canlı organizmaların en küçük canlı birimi olan hücre iki ana kısımdan oluşur: tüm metabolik fonksiyonları sağlayan sitoplazma ve tüm genetik (DNA: Deoksiribo Nükleik Asit) bilgiyi taşıyan çekirdek. Tüm hücrelerde somatik ve germ hücreler olarak ikiye ayrılır. Hücreler bölünerek çoğalırlar ve somatik hücrelerin bölünmesine mitoz germ hücrelerin bölünmesine mayoz bölünme olarak adlandırılır. Mitoz bölünme sonucu iki somatik hücre oluşur. Oluşan hücreler ana hücre ile aynı kromozom yapısına sahiptir. Oluşan hücrelerde daha sonra bölünmeye programlanmıştır ve süreç devam eder [26,113-115].

Hücre poliferasyonu (Siklusu) iki periyoda ayrılır:

- Mitoz (M): Bölünmenin gerçekleştiği süreç
- DNA sentezinin (S) olduğu süreç.

S ve M fazları arası iki faza ayrılır. G1 ve G2 fazları olarak bilinen fazlar ve hücre siklusu Şekil 5.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 5.1. Hücre siklusu.

Her normal hücrenin ve kanserin çoğalma hızı ve süresi faklıdır. Sürenin uzunluğunu belirleyen genellikle G1 fazıdır.

G0 fazı: Bu faz hücrenin bekleme, dinlenme, uyku süresidir. Hücre burada yıllarca kalabilir. Bazı kanserlerin yıllar sonra tekrar çoğalmaya başlamasında G0 fazı da etkili olabilir. Çoğalmayan hücreler esas olarak radyoterapi ve kemoterapiye daha dayanıklıdırlar. Bir hücre ne kadar fazla faaliyet ve çoğalma-bölünme içinde ise o derece daha hassastır.

G1 fazı: Birinci aralık-faz'dır. Hücre siklusunun uzunluğu kısalığı burada bulunduğu süre ile çok ilgilidir. Burada amino asit temini, protein sentezi ve Reoksiribo Nükleik Asit (RNA) sentezi yapılarak DNA sentezine hazırlık yapılmaktadır. G1 fazı ne kadar uzun olursa hücre o kadar yavaş ve uzun sürede bölünür, süre kısa olursa hızlı ve çabuk bölünür. Bu hücre kanser ise hızla büyür ve yayılır. 1-8 saat arasında sürer.

S (Sentez) fazı: Sentez yapılan fazdır. Burada protein sentezi ve özellikle DNA sentezi yapılır. Genellikle 6-8 saat arasındadır.

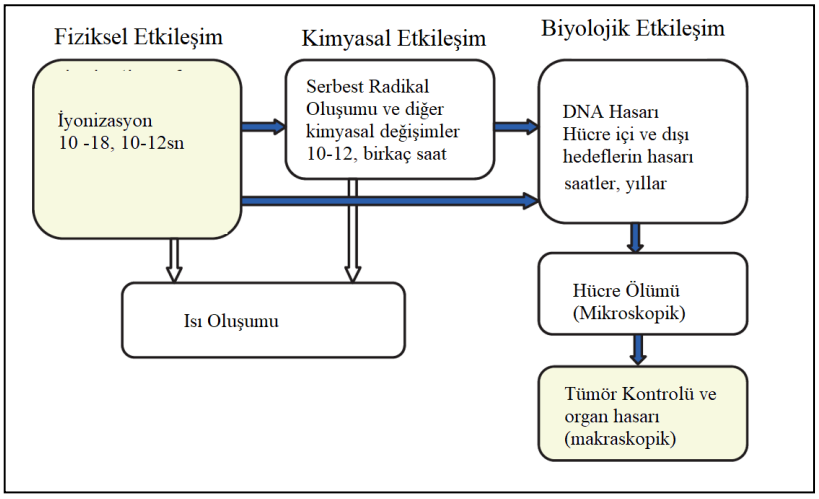
G2 fazı: İkinci fazdır. Burada hücre mitoz yapmaya ve bölünmeye hazırlanmaktadır. RNA ve protein sentezi devam eder. Genellikle 2-4 saat arasında sürer.

M (Mitoz) fazı: Hücre burada profaz, metafaz, anafaz, telofaz aşamalarından geçerek ikiye bölünüp çoğalmasını tamamlar. Bir hücreden iki hücre meydana gelir. Mitozu tamamlayan hücreler yenidir ve çoğalmak üzere tekrardan yeni hücre siklusuna girerek yeni hücrelerin meydana gelmesini devam eder. M fazı genellikle 1 saatten daha kısadır. Hücre kanser ise hızla büyür ve yayılır. Bu aşamadan sonra bazı hücreler çoğalmaz ve G0 fazına girerek saatlerce-günlerce-yıllarca beklemede kalabilirler. Memeli hücre siklusu toplamda 10-20 saat arasında sürerken, herhangi bir organa ait kök hücre siklusu 10 güne kadar uzayabilir.

Çoğalmayan hücrelerin ölümü fonksiyon kaybı olarak adlandırılırken, kök hücre ve bölünme yeteneği olan diğer hücrelerin ölümü ise üreme kaybı olarak adlandırılır. Ölüm gerçekleşen ya da üreme yeteneği duran hücrelerin dışındaki canlı hücreler neredeyse süresiz olarak bölünmeye devam ederek çoğalmasına klonojenik oluşturma denir.

M ve G2 fazlarında hücreler radyasyona daha hassas iken, S fazında radyorezistant olurlar. Malign hücrelerin hücre döngüsü normal doku hücre sikluslarından daha kısadır, fakat normal hücrelerde herhangi bir hasra sonrası onarım için hücre siklusu hızlanır.

İyonize radyasyon dokuya gelince hücre atomları ya da molekülleri ile ilk etkileşime girer. Bu etkileşim iyonlaşma, radikal oluşumu, oksidasyon reaksiyonu oluşturur. İyonize radyasyon doku içindeki fiziksel etkileşimleri uyarma ya da iyonizasyon şeklinde iken, hücre içinde su ile etkileşimleri sonunda kimyasal reaksiyon sonrasında serbest radikallerin oluşumu ve daha sonra da biyolojik etki başlar [26, 114-116] Şekil 5.2.'de etkileşim süreci anlatılmaktadır.



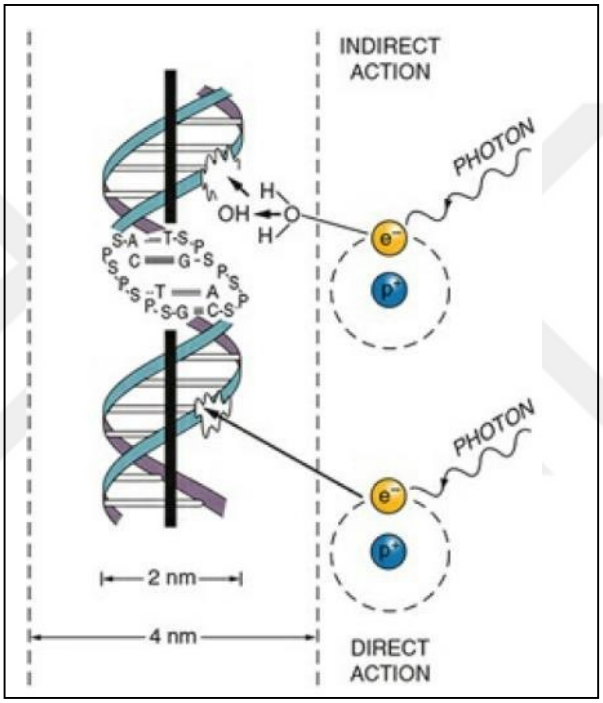
Şekil 5.2. Radyasyonun doku ile etkileşim süreci

Yüksek enerjili ancak Tablo 5.1'den de görüleceği üzere düşük LET değerli X ışınlarının kullanıldığı eksternal radyoterapide normal veya kanser hücresi G0, G1 ve S fazında ise hemen ölmez, radyasyon iyonlaşma, radikal oluşumu ile radyasyonun zarar verici, zehirleyici etkisini yapabilir ve ancak bu etkiler birikirse ve çok artarsa hücre çoğalamaz ve ölebilir. Bu etkiyi radyasyonun endirekt etkisi içinde tanımlarız. Normal veya kanser hücresi radyasyon uygulandığında G2 ve/veya M fazında ise hızla etkilenir çoğalamaz ve ölür. Bu etkiyi radyasyonun direkt etkisi içinde tanımlarız.

Radyasyonun temel hedefi hücre içerisindeki DNA'dır. Normal şartlarda DNA kırıkları dakikalar ve saatler içerisinde tamir edilebilir ve hücre ölümü gerçekleşmez. Ancak çift sarmal kırıklarından sonra hücre ölümü gerçekleşebilir. Radyasyonun DNA üzerine etkisi, direkt etki ve endirekt etki olarak iki şekilde gerçekleşebilmektedir [116,117].

Direkt Etki: İyonize radyasyon hücre içinde DNA gibi kritik hedefin atomları ya da molekülü ile etkileşime girip, atomdan elektron koparak iyonizasyona sebep olur ve bu ikincil elektron direkt DNA hasarı oluştursa direkt etkileşim olur. Çoğunlukla bu etkileşim Coulomb etkileşimi ile iyonize olan ya da uyarılan atom fiziksel ve kimyasal sonrasında biyolojik hasarın oluşacağı zinciri başlatır. Direkt etki özellikle yüksek LET değerli radyasyonlar biyolojik yapı ile etkileşimi sonucunda olur. Şekil 5.3.'de direkt ve endirekt etkileşim sonucu olacak DNA hasarı gösterilmektedir. Özellikle alfa, beta ve yüksek doz gama ışınlarının hem düşük hem de yüksek birim mesafede

enerji transferi (LET), radyasyonun çarpma noktasında bir molekülü iyonlaştırır. Bu da DNA'nın yapısında reaktif iki komşu parça oluşmasına neden olmaktadır. Bu ayrılan iki parça derhal aynı orijinal molekülü oluşturmak üzere tekrar birleşirse hasar oluşmaz. Fakat DNA gibi büyük bir makro molekülde direkt etki ile bağ kırıkları oluşabilir. DNA üzerinde direkt etki eden iyonizan radyasyon ile Purin halkaları açılabilir, fosfo diester bağları kırılabilir veya DNA'nın tek (SSB) ya da çift sarmalı (DSB) kırılabilir. SSB onarımı DNA tarafından yapılabilir ancak DSB kırığı onarılamaz hasardır. DSB oluşumu kanser tedavisinin temelini oluşturur [113-119].



Şekil 5.3. İyonize radyasyonun oluşturacağı DNA hasarı

İndirekt Etki: İyonize radyasyonun etkileşim sondasında kopardığı ikincil elektron hücre içindeki moleküllerle çoğunlukla su ile etkileşmesi sonucunda su molekülleri hidroksil radikal (serbest radikal, OH) oluşturur. Serbest radikal en dış yörüngelerinde tek orbital elektron taşıyan atom ya da moleküldür. Ortaklanmamış tek elektron, serbest radikallere karakteristik kimyasal özellikler kazandırır. Bu da serbest radikallerin canlı hücre için toksik olduklarını gösterir. Bu da kimyasal etkileşim ile dolaylı olarak DNA hasarı oluşturur. LET değeri düşük olan X ışınlarının hücre ile etkileşiminde endirekt etki daha baskındır [104].

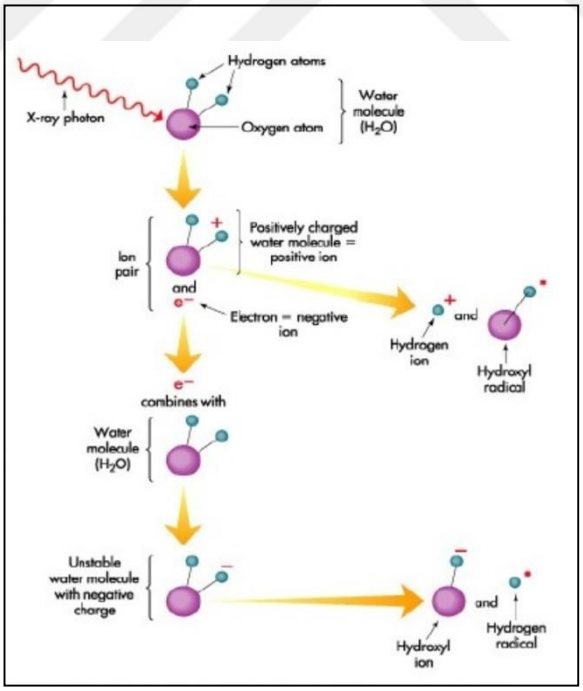
Suyun moleküllerinin ikincil elektron ile etkileşimi sonucunda oluşan kimyasal zincir şöyle özetlenebilir:

Radyasyon $H_20 \rightarrow e- + H_20^+$

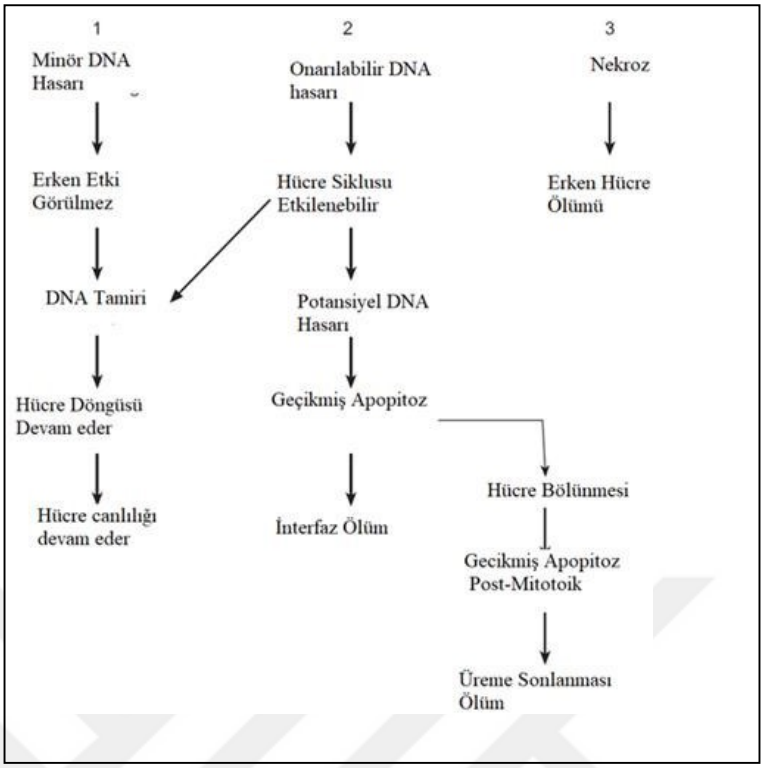
$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH\cdot$$

Şeklinde tepkime gerçekleşerek 4 serbest radikal ürünü H•, OH•, H+ ve OH- ortaya çıkmaktadır. Şekil 5.4.'de serbest radiakllerin oluşum mekanizması gösterilmektedir. İyonizan partiküller DNA ile reaksiyona girerler. Çapraz bağlanmalar, kimyasal bağların kırılması ve yapısal parçalanmaya neden olurlar. Oksijen varlığında radyasyon hücre içinde çok yıkıcı olan reaksiyonlar oluşturur.

Bu toksik kimyasal yapıların dolaylı yoldan DNA ile etkileşime geçmesi sonucu ya hücre kendini onarır ve yaşamına devam eder, ya hücre kendi kendini onaramaz ve ölür (apoptozis) ya da hücrekendini onaramaz ve hücrede mutasyon gerçekleşir [113-119]. Şekil 5.5'de etkileşimler sonunda oluşabilecek hücre ölümleri anlatılmaktadır.



Şekil 5.4. Radyasyonun su molekülleri etkileşmesi sonunda serbest radikallerin oluşumu.



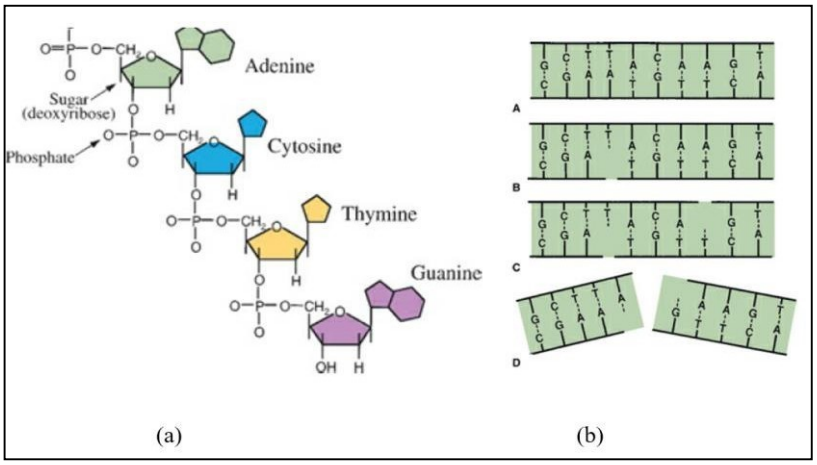
Şekil 5.5. Radyasyonun hücre düzeyinde biyolojik etkisinin sonuçları.

Yukarıdaki anlatılanları özetlemek gerekirse hücre ile radyasyonun etkileşimi sonrasında olabilecek olasılıkları şöyle toparlayabiliriz:

- Etki olmaz
- Bölünme gecikebilir.
- Apoptosiz: Hücre bölünmeden önce ölür ya da bölünmeden hemen sonra ölür ve komşu hücreler tarafından yok edilir.
- Üreme durur: Hücre etkileşimden hemen sonraki ilk ya da daha sonraki mitozlarda ölür.
- Genomik kararsızlık (Kromozom Hasarı)
- Mutasyon: Hücre yaşar ancak mutasyona uğrar.
- Transformasyon: Hücre hayatta kalır, ancak mutasyon yapısal değişime yol açar ve kanserojenez oluşumu olabilir.
- Bystander Etki: Radyasyona maruz kalmış hücre radyasyona maruz kalmayan komşu hücrelere sinyal yollar ve genetik hasar için onları uyarır.

- Adaptif Cevap: Işınlanmış hücre reaksiyona girmesi ve uyarılması için uyarılır ve sonraki ışınlamaya daha dayanıklıdır.

Yukarıda sıralanan maddelere göre hücrenin direk ölmediği fonksiyonunu yitirdiği ya da zamanla ölüme gittiği hasarlara 'Sublethal Hasar' denir. Radyasyonun hücre de DNA'yı etkilediği, molekül ve atomlarındaki elektronları kopardığı ancak bu etkilerin tam olarak hücrenin ölmesi için yeteri kadar olmadığıdır. Radyasyon ile oluşan hasarlar aynı aşamada ve sürede tamir edilebilmektedir bu nedenle de hücre ölmez, ancak hasar etkisi birikicidir. Şayet radyasyon verilmeye devam edilirse ve hasar etkileri birikerek artarsa nihayetinde hücre ölür. Burada söz konusu olan temel mekanizma radyasyonun endirekt etkisidir. Genelde G0, G1 ve S fazında ki hasarlar birikerek belli bir eşik noktadan sonra hücrenin yok olmasını sağlar. Partiküler olmayan radyasyon (fotonlar; x-ışını, gama radyasyon) ile, normal fraksiyone radyoterapide ve eksternal radyoterapide subletal hasarlar zaman içinde kanser hücresinde birikerek hücreyi öldürür. Normal hücrelerin tamir yetenekleri daha fazla olduğu için normal hücreler radyasyon alınmayan sürelerde subletal hasarları kanser hücrelerine mukayese ile daha iyi ve hızlı tamir ederler [113,120]. Şekil 5.6'de DNA'da oluşan SSB ve DSB kırıklarının oluşumu gösterilmektedir.



Şekil 5.6. (a) DNA tek sarmal zincirinin şematik görünümü. (b) Radyasyona bağlı tek zincir ve çift zincir kırıklarının gösterimi (A) Normal DNA zinciri, (B) Basit ve karşı zincir ile tamir edilebilir tek zincir kırığı, (C) İki ayrı zincirde iki ayrı kırık, kırıklar yeteri uzaklıkta olduğundan tamir edilebilir, (D) İki zincir kırığı, karşılıklı zincirde olması durumunda ya da yakın zincirlerde olması durumunda tamir edilemez.

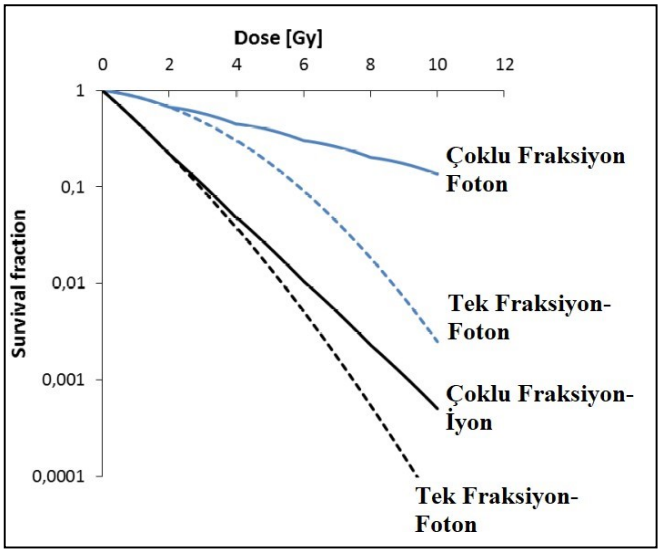
Radyasyonla etkileşim sonrasında hücrenin hemen ya da kısa süre içinde ölümüne senep olan hasarlara 'Lethal Hasar' denir. Radyasyon alan hücre hemen veya kısa süre içinde ölür. Radyasyonun oluşturduğu hasarı hücre tamir edemez çünkü radyasyon hasarı çok fazla ve ciddidir. Burada söz konusu olan temel mekanizma radyasyonun direkt etkisidir. Radyasyon ile genelde G2 ve M fazında ki DNA ve kromozom hasarları ve hücre içinde ki diğer kritik yapı ve moleküllerde ki (mitokondri, RNA vbg) hızlı ve ciddi zararlar hücrenin yok olmasını sağlar. Partiküler radyasyon (elektron, proton, nötron, alfa partikül vbg) ile, hipofraksiyone radyoterapide ve brakiterapi-yakından radyoterapide lethal hasarlar hızla kanser hücresinde etki yaratarak hücreyi öldürür. Normal hücrelerin tamir yetenekleri daha fazla olmasına rağmen partiküler radyasyon (elektron, proton, nötron, alfa partikül vbg) ile hipofraksiyone radyoterapide ve brakiterapi-yakından radyoterapide normal hücreler de de ciddi lethal hasarlar meydana gelebilir. Bu nedenle radyoterapi planlamalarında normal dokuların korunması her aşamada çok önemlidir.

Radyasyon alan hücre hasar görür ama ölmez ancak radyasyon alan hücrenin ortam ve şartlarını değiştirirseniz hücre ölümü potansiyel kazandığı hasarlara 'Potansiyel Lethal Hasar' denir [26, 113-120].

5.1. Fraksiyone Radyoterapide Radyobiyoloji

Radyoterapide yukarıda anlatılan hasarların normal dokuda minimuma indirilip, hedef hacmin maksimum doz alması esas amaçtır. Bu nedenle radyoterapide konvansiyonel radyoterapide tümör dozu kritik organ hasarına göre belirlenip, küçük fraksiyonlara bölünerek verilmesi ile radyoterapiye bağlı akut ve geç yan etkilerin daha az olduğu gözlenmiştir. Daha önce de anlatıldığı üzere Şekil 1.3'de de gösterildiği üzere hedef hacim dozu iki eğri arasındaki aralığı en optimum yaparak TCP ve NTCP optimizasyonu ile ayarlanır. Fraksiyonasyanın temelinde radyobiyolojinin 5R'si olarak bilinen radyasyon hücre etkileşimindeki biyolojik olaylara göre ayarlanır [120].

Radyasyonun hücresel boyutta hem tümör dokusu hem de normal dokular için etkisini açıklayan ve radyobiyolojinin 5R' si olarak bildiğimiz bu aşamalar:



Şekil 5.7. Foton (Mavi eğri) ve İyon radyasyonu (siyah) ile ışınlama sonrası sağkalım eğrileri.

Sağkalım eğrilerinde de görüldüğü üzere iyon radyasyonun etkinliğinin fotonlara göre daha fazladır. Sürekli çizgi eğrilerinde de gösterildiği üzere 2 Gy doz ile fraksiyone RT ile repair etkisi ile sağkalım fraksiyonlar arası artmaktadır.

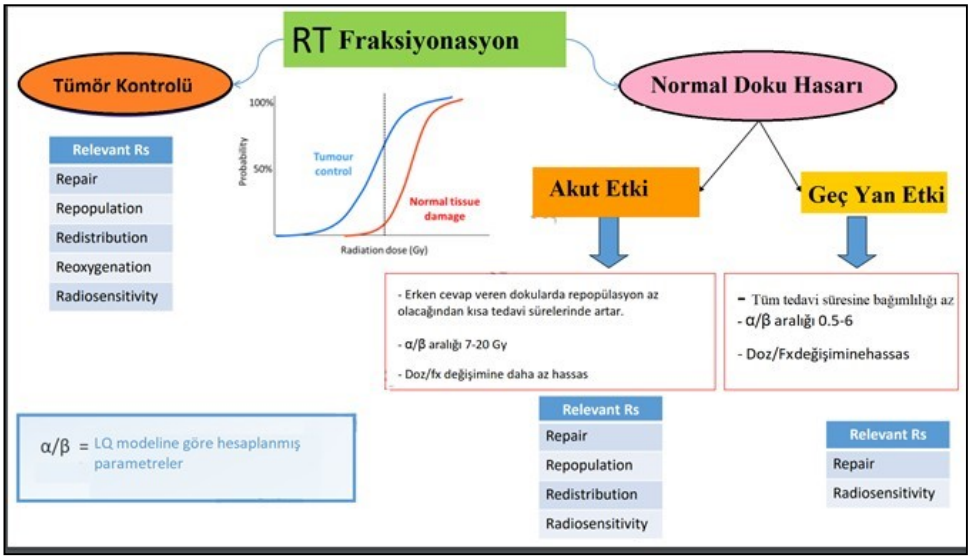
1. Repair (Tamir): Hücresel sublethal hasarın onarımı. Normal dokularda fraksiyonlar arası tamire olanak sağlar. Şekil 5.7.'de sağkalım eğirileri fraksiyone RT ile tek fraksiyon RT arasındaki sağkalım eğirileri göstermektedir.

2. Repopulation (Tekrar çoğalma): Fraksiyonlar arasında hücre çoğalmasında artış.

3. Redistribution (Tekrar düzenlenme): Hücre döngüsü içerisinde hücrelerin tekrar düzenlenmesi ile fraksiyone radyoterapi hassasiyetinin artması.

4. Reoxygenation (Tekrar oksijenlenme): Tümör hücrelerinin fraksiyonlar arasında tekrar oksijenlenmesi ve bir sonraki ışınlama için hassasiyetin artması.

5. Radiosensitivity (Intrinsic): Hücrelerin radyasyona verdikleri cevap farklılığı şeklinde sıralanır. Şekil 5.8. fraksiyone RT'de 5R ile ilişkili geç ve yan etki oluşumu anlatılmaktadır.



Şekil 5.8. Konvansiyonel RT'de fraksiyonasyon şemasına bağlı olarak erken ve geç yan etki oluşumu, 5R ile bağlantısı

5.2. Klasik Radyobiyoloji ile SBRT Radyobiyolojisinin Açıklanamaması

Gelişen teknoloji ve elde edilen tedavi sonuçları sonrasında hem beden içerisinde farklı tümörlerin tedavisi olan Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) hem de kranyum yerleşimli primer, metastatik tümör ya da iyi huylu lezyonların tedavisi olan Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) uygulamaları günümüzde çoğu klinikte uygun hastalar için rutin tedavi modeli olarak kullanılmaktadır. Çoğunlukla SBRT uygulamalarında tümör karakteri, yerleşimi ve büyüklüğüne göre 1 ila 5 fraksiyonda 30-60 Gy doz şemaları kullanılırken, SRS uygulamalarında ise 1 ya da 2 fraksiyonda 18-25 Gy doz şemaları kullanılmaktadır. Radyoterapide, görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ile daha doğru hedef hacim belirlenmesi, hedefin tedavi sırasında takip edilebilmesi, tedavi cihazı ve planlama sistemlerindeki gelişmeler ile dozimetrik ve ışınlama tekniklerinin doğruluğunun artması fraksiyon başına yüksek dozların tümöre iletilirken çevre organların korunmasına olanak sağlanmaktadır. SRS/SBRT teknolojideki bu gelişmelere karşın bugüne kadar yüksek fraksiyon sayısında düşük fraksiyon dozları kullanılarak çoğunlukla 2 Gy eşdeğer doz sonuçlarına göre bilinen radyobiyolojinin, radyobiyolojik etkinliğinin farklı olabileceği SRS/ SBRT uygulamalarında nasıl değişeceği (değişmeyeceği??) günümüzün en sıcak araştırma konusudur. X-ışınlarının 1895'de bulunmasıyla, radyoterapi; tümörlerin yüksek doz

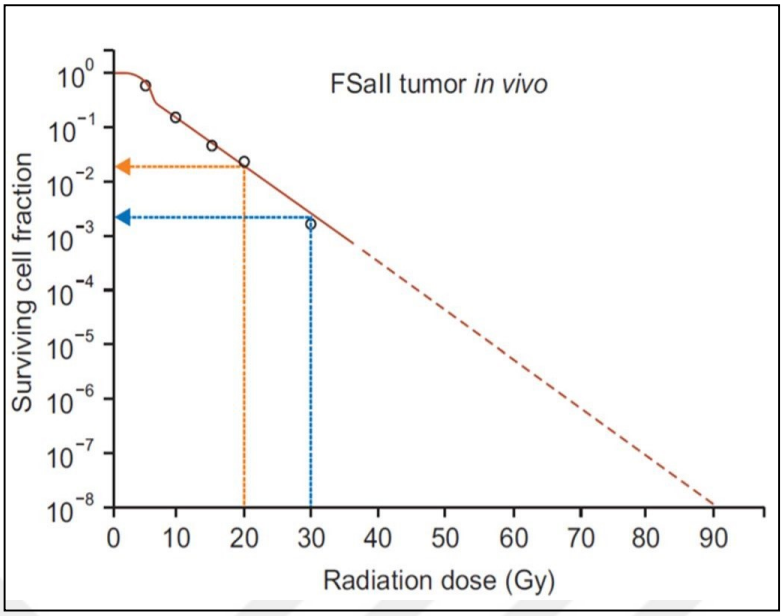
ile tek fraksiyonda tedavileri ile başlamış, ancak 1930'larda çoklu fraksiyonda düşük dozlardaki tedavilerde yan etki profillerinin daha düşük olduğu ve kanser kontrolünün daha başarılı olduğu görüldü. Bu ilk klinik ve radyobiyolojik bilgiler ışığında günlük fraksiyonasyon dozu 1.2-2 Gy ve yaklaşık 30 fraksiyona kadar olan tedavilere göre eksternal radyoterapi tedavi doz şemaları geliştirildi. Bu şemalara göre yapılan radyoterapilerde tümör cevabı ve normal doku hasarı, yapılan klinik ve radyobiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre radyasyonun hücresel ve doku düzeyinde etkisini açıklayan 4 ayrı radyobiyolojik temel ile değerlendirilirken, son zamanlarda hücre tiplerinin radyasyona duyarlılıklarındaki farklılığını açıklayan 5. R de eklenmiştir [114, 116, 119, 121,122]. Klasik radyobiyolojide uygulanan radyasyon sonucunda DNA'da oluşacak (Double Strands Break (DSB) çift sarmal kırığı sonrasında hücrenin üreme yeteneğini kaybetmesi radyasyonun hücre ölümünü gerçekleştirmesi olarak kabul edilir. Teropatik cevap ise hem tümör kontrolü hem de komplikasyolar için ölen hücre sayısı ile ifade edilir ki bu da hücre ölümünün mekanistik modellemesi olan Lineer Quadratik (LQ) modelin temelini oluşturur [114,121, 122, 123].

Konvansiyonel radyoterapide 5R radyobiyolojik faktörler bilinen bir tümör ve radyasyon türü için birbirine karşıt yönde çalışır. Örneğin; Repair ve Repopulation fraksiyone radyoterapide ilk ışınlamadan sonra hem tümör hücresinin hem de normal doku hücrelerinde oluşan Sublethal Hasar Tamiri'nin (SLDR) gerçekleşmesini ve çoğalmalarını ifade eder. Bu nedenle bu süreç içinde tümör hücrelerinin duyarlılığı azalır, ancak normal dokularda radyasyona bağlı yan etkilerin onarımı kolaylaşır. Redistribution ile ilk ışınlamada radyasyona dirençli fazda olan hücreler ölmeyeceğinden, bu hücreler bir diğer fraksiyonda hücre siklusunun radyasyona duyarlı fazında olabileceğini ifade eder. Böylece tümör hücreleri duyarlılaştırılarak ikinci fraksiyonda daha fazla tümör hücresi ölümü gerçekleşir. Reoxygenation ile iki fraksiyonasyon arasında tümör hücrelerinin oksijenlenerek radyasyona duyarlı hale gelmesini ifade eder. Tümör içinde bulunan oksik hücreler ilk ışınlamada radyasyondan etkilenirken, hipoksik hücreler radyasyona dirençli olduklarından düşük doz radyasyondan etkilenmezler. İki fraksiyon arasında hayatta kalan hipoksik hücrelerin, tümöre oksijen iletimi ile yeniden oksijenlenmesi ile tümör hücreleri

radyasyona daha duyarlı hale gelirler. Radiosensitivity ise tümör hücrelerinin radyasyona esas duyarlılıkları arasındaki farklılıkları ifade eder [26,124].

Tümör içinde bulunan oksik hücreler ilk ışınlamada radyasyondan etkilenirken, hipoksik hücreler radyasyona dirençli olduklarından düşük doz radyasyondan etkilenmezler. İki fraksiyon arasında hayatta kalan hipoksik hücrelerin, tümöre oksijen iletimi ile yeniden oksijenlenmesi ile tümör hücreleri radyasyona daha duyarlı hale gelirler. Radiosensitivity ise tümör hücrelerinin radyasyona esas duyarlılıkları arasındaki farklılıkları ifade eder. Örneğin; seminom hücrelerinde larenks tümörü hücrelerine göre intrinsik radyoduyarlılık daha fazla iken, larenks tümörü intrinsik duyarlılık osteosarkom hücrelerine göre daha fazladır. İntrinsik radyoduyarlılığı fazla olan tümör hücreleri radyasyona daha duyarlı olacağından kontrol şansı daha yüksek olabilir [116].

Ancak konvansiyonel radyoterapiye göre fraksiyon sayısı az ve fraksiyon dozu daha fazla olan, tedavi süresi farklılığı ve normal dokulara giden dozun daha az olduğu SRS/SBRT'de repair, repopulation ve tümörün reoxygenation gibi etkilerin, ışınlanan normal doku hacim etkisinin SRS/SBRT'nin radyobiyolojik etkisi açıklanırken tekrar gözden geçirilmesi gereken etkenlerdir [122]. Örneğin SLDR tedavi sırasında ara verildiğinde gerçekleşecek kadar kısa iken SRS/SBRT'de tedavide ara hiç olmadığından bu etki nasıl gözlenir? Etkisi nasıl olur? Bunların yanında SRS/SBRT klinik uygulamalarında gözlenen yüksek tümör kontrolünün hücresel boyutta nasıl elde edildiği, başka radyobiyolojik faktörlerin olup olmadığı radyobiyoloji alanında in vitro ve in vivo çalışmalarla araştırılmakta olan ve klinik sonuçlarla desteklenip açıklanması gereken sorulardır. Bilindiği gibi 1 gr tümör içinde yaklaşık 108 -109 kadar hücre bulunmakta yani 1 gr tümörü kontrol etmek demek logaritmik olarak log 8-9 tümör hücresinin yok edilmesi gerekir [125,126].



Şekil 5.9. FSall tümör hücrelerinin C3F farelerine enjekte edilerek yapılan in vivo, tek fraksiyonda 5 ila 30 Gy ışınlamalar sonunda elde edilen sağkalım eğrisi. Sağkalım oranı ışınlanan tümör içerisindeki kolonojenik hücrelerin ışınlanmayan hücrelere normalize edilmesi ile belirlenmiş.

Şekil 5.9. FSall tümör hücrelerinin C3F farelerine enjekte edilerek yapılan in vivo, tek fraksiyonda 5 ila 30 Gy ışınlamalar sonunda elde edilen sağkalım eğrisi gösterilmektedir. Sağkalım oranı ışınlanan tümör içerisindeki kolonojenik hücrelerin ışınlanmayan hücrelere normalize edilmesi ile belirlenmiş. Şekil 1'deki grafikte FSall (Fibrosarkom) tümör hücreleri için oluşturulmuş [127] grafikte C3H farelerine enjekte edilen tümör hücreleri, 5 ile 30 Gy arasındaki dozlarla tek fraksiyon ışınlamalardan sonra elde edilen hücre sağkalım eğrilerini göstermektedir. Çoğu tümör hücresi gibi bu çalışmada da FSall tümörünün %20 hücresinin hipoksik olduğu varsayılmıştır. Bu nedenle eğrinin ilk kısmında oksik hücrelerin ölümünden dolayı oldukça hızlı bir düşüş gözlenirken, devamında radyasyona dirençli olan hipoksik hücrelerin ölümünden dolayı düşüş yavaşlamaktadır. Eğriye göre tek fraksiyonda 20 Gy ile 30 Gy radyasyon dozu ancak, log 3-4 kadar tümör hücre ölümü oluşurken, tümör hücrelerin sağkalımında log 8 kadarlık bir azalım için tek fraksiyonda 90 Gy doza ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu hesaba ve Leith ve ark. [128] yaptıkları çalışmaya göre eğer radyasyona bağlı tümör hücrelerinde ölüm sadece DNA'da oluşacak çift kırılım sonucunda olacaksa, 3 cm boyutunda ve %20 hipoksik kabul edilen bir beyin

tümörünü kontrol edebilmek için tek fraksiyonda 90 Gy doz ile tedavi etmemiz gerekirdi. Oysaki SRS uygulamalarında tek ya da iki fraksiyonda 20-24 Gy doz ile tedavi edilen olgularda bu dozların tümör kontrolünde oldukça efektif olduğu hem klinik sonuçlarda hem de yayınlanan raporlarda görülmektedir [130,131]. Aynı şekilde konvansiyonel radyobiyolojik temellere göre hesaplama yapıldığında SBRT uygulamalarında da 1-3 cm boyutlarında ve %20 hiposik kabul edilecek bir tümörü kontrol edebilmemiz için tek fraksiyonda oldukça yüksek dozlar gerekmektedir. Ancak karaciğer ya da akciğer yerleşimli boyutu 5-6 cm'ye kadar olan tümörlerde dahi 2-5 fraksiyonda 30-60 Gy doz şeması ile yapılan SBRT uygulamalarında elde edilen klinik sonuçlar yaklaşık %90 tümör kontrol lehinedir [132,133].

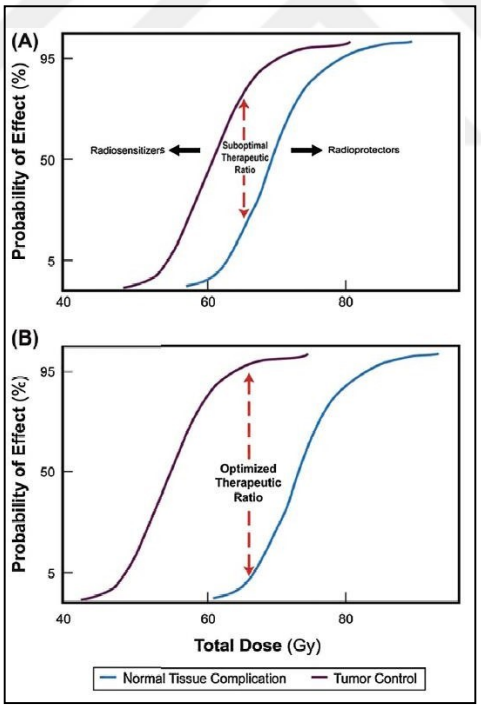
Bu nedenle konvansiyonel radyobiyolojide sadece DSB sonucu oluşan direkt ölümlerin hesaba katılması ile SRS/SBRT'nin klinik etkinliği tam olarak açıklanamamaktadır. Bu farklılığa neden olan radyasyona bağlı direkt ölümlerin yanında fraksiyon başına yüksek dozlarla yapılan SRS/SBRT uygulamaları sonucunda gözlenen endirekt hücresel ölümlerin hesaba katılması gerekir.

5.3. Stereotaktik Beden Radyoterapisinin Radyobiyolojisi

Gelişen teknoloji ile tümörün görüntülemesinde, dozimetrede ve tedavi iletimindeki tümör lokalizasyonu izleme yöntemlerinin daha doğru olması ile tümöre fraksiyon başına yüksek dozları verirken kritik organları kabul edilebilir doz sınırlarında tutmak mümkün oldu. Bu gelişmeler ışığında yapılan SBRT uygulamalarında son yıllarda yayınlanan sonuçlara göre farklı primer tümörlerin ya da metastatik hastalıkların tedavisinde konvansiyonel fraksiyonasyon tedavilere göre daha başarılı sonuçlar alındığı raporlandı [131,133]. Ancak bu teknolojik gelişmelerle daha etkin SBRT uygulamaları yapılırken SBRT' nin radyobiyolojik sonuçları konvansiyonel radyoterapi için kullanılan radyobiyolojik kuramlarla tam olarak açıklanamamaktadır [131]. Konvansiyonel fraksiyonasyonda makraskobik olarak radyasyon-tümör etkileşiminin biyolojik sonuçları radyoterapinin 5R' si olan:

1. Repair: sublethal (tamir edilebilir) hücresel hasarının tekrar onarımı
2. Repopulation: Radyasyona maruz kalma sonrasında tekrar çoğalma

3. Redistribution: Hücre döngüsü içinde tekrar yer alma
4. Reoxygenation: Sağlam hücrelerin tekrar oksijenlenmesi
5. Radyosensitivity: Farklı hücre tiplerinin radyasyon duyarlılığı faktörleri temel alınarak Tümör Kontrol Olasılığı/Normal Doku Komplikasyonu (TCP/NTCP) ile açıklanmaktadır. İlk 4R tarifi 1975 yılında yapılırken; hemotolojik, epitelyal kök hücreler gibi radyasyon duyarlılığı fazla olan ya da radyasyona dirençli olan nöronlar, bazı tümör hücreleri (melanoma, sarkon hücreleri) gibi hücrelerin yukarda belirlenen 4R' ye olan cevaplarının farklı olacağını açıklayan beşinci R eklendi [125]. Konvansiyonel radyoterapide tedavi etkinliğini artıracak ancak normal dokulara en az zarar verecek doz-fraksiyon sayısı, toplam doz değerleri bu 5R' nin optimizasyonuna göre ayarlanır. Fraksiyonasyon ile radyoterapide trepatik aralığın açılması hedeflenir. Şekil 5.10' de gösterildiği üzere kabul edilebilir bir normal doku toksisitesinde fraksiyonasyon yapılarak Şekil 5.12'deki sağkalım eğrisindeki omuz kısmının tekrarlılığı arttırılır.



Şekil 5.10. Toplam doz-Normal Doku Komplikasyonu ve Tümör Kontrolü.

Terapatik aralık normal doku komplikasyon eğrisi ile tümör kontrol eğrisinin ayrılmasına olanak sağlayan doz değeridir.

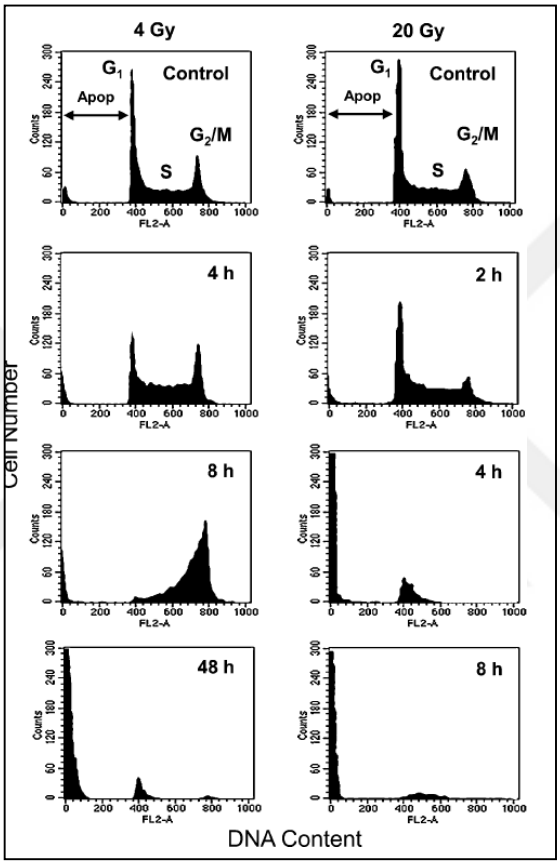
Optimum terapatik aralığın elde edilmesi ile normal doku toksisitesi minimize edilirken maksimum tümör hücresi ölümü sağlanır. Konvansiyanel radyorapide Repair ile fraksiyonlar arasında normal dokuların kendini tamir etmesi ile daha az yan etki sağlanırken, aynı zamanda tümör dokuları da tamire gideceğinden radyasyona dirençli bir popülasyon oluşmaya başlar. Hücrelerin hücre döngüsü içinde bulundukları fazlarda o hücrenin radyasyon duyarlılığını tayin eder. G2 ve M fazları radyasyona en duyarlı fazlar iken eğer uygulanacak fraksiyonlar arası 6-8 saat ara olursa radyasyona dirençli hücreler radyasyona duyarlı faza geçerek Redistribution kısmı gerçekleşir. Böylece bir sonraki fraksiyondaki radyasyon dozu daha çok tümör hücresi ölümüne sebep olacaktır. Eğer verilecek ara 6-8 saatten fazla ise Repopulation kısmı gerçekleşir. Tümör hücrelerinin Reoxygenation kısmı kan akışına bağlıdır ve o hücrenin radyasyon duyarlılığını belirleyen bir etkendir. Çoğu tümörde zayıf damarsal yapılanmadan dolayı tümör hacmi içinde hipoksik alanlar vardır ki bu da tömörü radyasyona dirençli hale getirir. Radyasyona maruz kalma sonunda direkt ya da endirekt olarak DNA hasarı olduğunda oksijen formlarından biri olan peroksitler DNA' daki hasarı stabilize eder ve aynı zamanda tamir mekanizmasının çalışmasını tetikler. Böylece oksijen hücre içinde radyasyona duyarlaştırıcı bir katalizör olarak çalışır ve hipoksik hücrelerin tekrar oksijenlenmesine yardımcı olur. Tekrar oksijenlenen tümör hücreleri radyasyona daha hassas olacaklarından bir sonraki fraksiyonda hücre ölümü artar. Hücrelerin fraksiyonlar arasında tekrar oksijenlenmesi fraksiyonasyonun başarısını arttırır [129-134]. Tüm bu etkileşimlerin dikkate alınması ile düzenlenen konvansiyonel fraksiyonasyon şemalarında 4R' nin çalışması sonucu normal ve tümör dokusu sağkalım eğrisinin arası açılarak toksisite azaltılırken tümör hücresi ölümü arttırılır.

SRS ve SBRT tekniklerinin başarılı klinik sonuçları yayınlandıkça, çoğunlukla 1 ila 5 fraksiyonda 60-70 Gy dozların verildiği akciğer, meme, karaciğer, prostat ve spine yerleşimli tümörlerin tedavisinde yüksek tümör kontrol oranlarının ve kabul edilebilir normal doku zaralarının gözlenmesi üzerine konvansiyonel radyoterapide

radyobiyolojik etkiyi açıklayan 5R ve daha sonra açıklanacak olan LQ yaklaşımlarının SRS/SBRT uygulamalarındaki doğruluğu araştırılmaya başlandı [126,123,135]

Konvansiyonel fraksiyonasyonda radyasyonun dokuya etki mekanizması bu 4R ile açıklanabilirken, SRS/SBRT uygulamalarında 4R' nin rolü hala tartışılmaktadır. Konvansiyonel fraksiyonasyondaki fraksiyon başına düşük dozların olması tümör hücresinde damarsal hasar uğratmaya yetmez iken SRS/SBRT uygulamalarındaki >10 Gy gibi yüksek dozlar ilk fraksiyonda tümör içinde damarsal yapıyı bozar. Bu nedenle konvansiyonel fraksiyonasyonda bir avantaj olan tekrar oksijenlenme SRS/SBRT uygulamalarında görülmez. Ancak reoksijenasyon sonrası hücre ölümü SBRT' de olmazken damarsal yapının bozulmasından dolayı endirekt tümör hücresi ölümleri artar. Ancak bu ölümler hücre içindeki farklı hipoksik ve oksiklenmeden dolayı heterojen olur. Damarsal yapıların bozulmayacağı yani fraksiyon başına doz değerleri 3-8 Gy olan SBRT/SRS uygulamalarında bu 4R' den biri olan reoksijenizasyon etkisi gözlemlenir [125]. Son yıllarda SRS ve SBRT uygulamalarında tek ya da daha fazla fraksiyonasyon tartışmalarında [136,137] beyin tümörlerinde tek fraksiyon yerine birkaç fraksiyonda SRS uygulamalarının reoksijenizasyondan yararlanmak ve daha az normal doku komplikasyonu görmek için çoklu fraksiyonasyonun daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Konvansiyonel radyoterapide 1.2-2 Gy gibi düşük fraksiyon dozlarının tedavi süresi oldukça kısa iken tedavi sırasında sublethal hasarın tamiri (Repair) anlamlı değil iken SRS/SBRT uygulamalarında fraksiyon dozlarının yüksek olmasından dolayı tedavi süreleri de uzun olacağından ışınlama süresince sublethal hasarın tamiri gerçekleşebilir [125]. Ancak SRS ve SBRT uygulamalarında yüksek doz sebebiyle oluşan damarsal hasar ve reoksijenizasyondan kaynaklı etki, hücre tamirinden daha etkili olacağından hücre tamirinin etkisi göz ardı edilebilir. Özet olarak, eğer SRS/SBRT tedavi süreleri uzun olursa sublethal hasarın onarımı gerçekleşebilir ve tedavinin etkisi azalabilir. Konvansiyonel fraksiyonasyonda hücrelerin ışınlanması sonrasında hücrelerin bulundukları hücre döngüsü fazında yakalanmalara bağlı olarak döngü etkilenir. Hücreler konvansiyonel fraksiyon dozlarında radyasyona maruz kaldıklarında, hücre döngüsü o an kaybolur fakat fraksiyonlar arasında geçen sürede döngü içindeki hücreler ışınlanmadan önceki fazlarına tekrar dağılırlar (Redistribution). Ancak daha yüksek dozlarda radyasyona

maruz kalan ve hücre döngüsü içinde G1, S ya da G2 fazlarının hangisinde olursa olsun hücre apopitoza ya da nekroza uğrar yani ölür. Şekil 5.11' de G1 fazında 4Gy ve 20 Gy radyasyona maruz kalmış HL-60 hücrelerinin hücre döngüleri gösterilmiştir. 4Gy radyasyondan sonra bir kısım hücre G2 fazına geçerken çoğu hücre apopitoza uğramıştır. Diğer yandan 20 Gy sonrasında hücre döngüsünün devam etmesi için hiç şans yokken o faz içindeki hücreler ölür ve interfaz ölümü gerçekleşir [125].



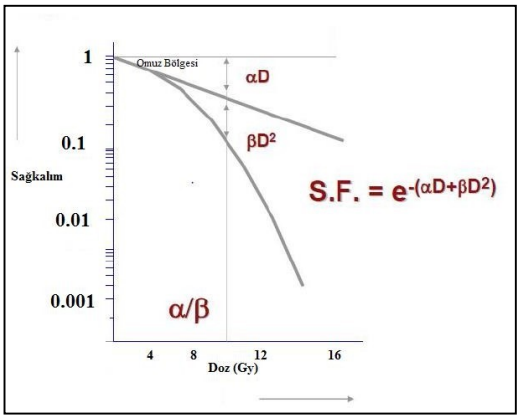
Şekil 5.11. 4 ve 20 Gy radyasyona maruz kalmış HL-60 hücrelerinin (DNA histogramı) sitometre ile ölçülmüş hücre döngüsü. Park ve ark. 2000).

Son olarak konvansiyonel radyoterapi sırasında uzun fraksiyonasyonlarda hayatta kalan hücrelerin tedavi başlamasından 3-4 hafta sonrasında çoğalıma başlamasını anlatan tekrar çoğalma (Repopulation) SRS/SBRT uygulamalarının en çok 2 hafta sürmesinden dolayı SRS/SBRT' da anlamlı değildir [138].

1980'li [137] yıllarda farklı fraksiyonasyon ve doz şemaları kullanıldığında tümör hücrelerinde ölüm miktarının hesaplanabileceği Lineer Kuadratik (LQ) modelinin geliştirilmesi ile Doz-Hücre Sağkalım Eğrileri konvansiyenel radyoterapi için elde edildi.

$$SF= e^{-\alpha d-\beta d^2} \qquad (6.\ 1)$$

Denklem (6. 1)' deki formülle tanımlanan LQ modelinde radyasyona bağlı hücre ölümü uygulanan doza ve dozun karesine bağlıdır. Formülün lineer kompanentinde bulunan α değeri tamir edilemeyecek (tek vuruş) hücre hasarı yani DNA' daki çift kromozom kırılımını anlatırken, formülün kuadratik kısmındaki β değeri (çift vuruş) ise tamir edilebilen ayrı kromozon kırılımını tarif eder. Tek lethal hasarın kümülatif sublethal hasara eşit olan doz değeri formüle göre α/β oranı ile ifade edilir. α/β oranı normal dokuların ya da tümörün radyasyon hassasiyetini tanımlamada kullanılır. Cilt, bağırsak epitelyum ve tümör hücreleri gibi radyasyona erken reaksiyon veren dokularda α/β oranı büyük yaklaşık 10 Gy iken beyin, kemik gibi radyasyona geç reaksiyon gösteren dokularda bu oran daha (α/β oranı yaklaşık 2-3) küçüktür. Ayrıca konvansiyonel fraksiyonasyonda radyasyona dirençli tümörlerde bu oran (radyasyona dirençli tümörlerde daha iyi tamir mekanizmasından dolayı β değeri daha büyük olmasından dolayı) düşükken radyasyona duyarlı tümörlerde bu oran daha büyüktür [26, 119]. Şekil 5.12. Lineer Kuadratik modelin farklı fraksiyonasyon doz değerlerindeki sağkalım eğrisini göstermektedir.



Şekil 5.12. LQ modeline göre Sağkalım-Doz Eğrisi

Sağ kalım eğrinin omuz kısmı sublethal DNA hasarına neden olan dozu gösterirken, bu omuz bölgesindeki doz değerindeki fraksiyonasyonda DNA zararına uğramış normal dokuların tamiri mümkündür. Ancak tümör hücreleri bu DNA hasarını onaramayacağından bir sonraki doza hassasiyeti artar.

Denk.1' deki d doz değerini n fraksiyon sayısı için uygulanması durumunda ve sublethal lezyon tamirinin fraksiyonlar arası aralıkta tamamlandığı varsayılırsa n fraksiyonda tamamlanan tedavi sonundaki sağkalım (SF) Denklem (6. 2)' deki gibi verilir:

$$SF= [\exp(-\alpha d-\beta d^2)]^n$$

$$=\exp(-\alpha nd-\beta nd^2) \qquad (6.\ 2)$$

D (Toplam Tedavi Dozu): nxd olarak formülde yazıldığında

$$SF= \exp(-\alpha D-\beta dD)$$

$$=\exp\left[-\alpha D(1+\frac{d}{\alpha/\beta})\right] \qquad (6.3)$$

elde edilir. Denklem (6.3)' deki D(1+d/(α/β) kısmı BED olarak bilinen (Biological Equvilant Dose) ifade eder. D dozunun uygulanacağı n fraksiyon sayısı ile eşdeğer sağkalım (Radyobiyolojik olarak) oranını verecek doz değeridir.

LQ modeli konvansiyonel radyoterapide ve fraksiyon başına dozun <10 Gy olduğu SRS ve SBRT uygulamalarında hücre ölümünü doğru tahmin ederken, fraksiyon başına düşen dozun> 10 Gy olduğu SBRT uygulamalarında LQ modelinin hücre ölümünü fazla tahmin ettiği raporlanmıştır [134]. Ayrıca Denk. 3'de BED değerinin reoksiyenizasyondan kaynaklı tümör sağkalımını dikkate almamasından dolayı LQ modelinin SBRT uygulaması için uygun olmadığı düşünülmektedir [139,140]. Bununla birlikte sağkalım eğrisinin 10^{-10} ve 10^{-11} sağkalım aralığındaki doz değerlerinde eğirinin lineer olduğunu ve klinik bilgilerle uyuştuğunu gösteren fazla sayıda deneysel çalışma da bulunmamaktadır. Brenner ve ark. yaptıkları araştırmada

LQ modelinin fraksiyon başına 10 Gy’ in üzerinde olan uygulamalarda model

doğruluğu azalsa da fraksiyon başına dozun 15-18 Gy' e kadar olan SBRT uygulamalarında kullanılabileceğini yayınladılar. Ancak tek fraksiyonda 10-12 Gy doz ile uygulanan SBRT uygulamalarında endirekt hücre ölümüne sebep olacak damarsal hasarlanmanın oluşturulacağı da dikkate alınması gereken bir başka konudur. Her ne kadar LQ modelinde fraksiyon başına yüksek dozların olduğu SBRT' de hücre ölümünü fazla hesaplanmasına rağmen [141] klinik sonuçlar LQ modelinin tümör kontrol oranını az tahmin ettiği gösterilmiştir. Bunun nedeni daha önce açıklandığı gibi LQ modeli radyasyonun hücre ile direkt etkileşimi sonucu olan DNA zincir kırılması ile hesaplama yaparken bu kırılmaya ek olacak ölümleri dikkate almamasıdır. Kocher ve ark. hipotezine göre SRS/SBRt uygulamalarında yüksek dozların tümör damarsal yapısında hasara sebep olacağı ve bu hasar sonunda endirekt/nekrotik hücresel ölümlerin hesaba katılmamasından dolayı LQ modeli fraksiyon başına 10-12 Gy' den fazla olan SBRT uygulamalarına uygun değildir. Çoğunlukla akciğer, karaciğer ve prostat yerleşimli tümörlerin SBRT uygulamaları dışında fraksiyon başına doz değeri <10 Gy olduğundan LQ modeli ile radyo-terapatik izoefekt doz değeri hesaplanabilir. LQ modelinin SBRT uygulamalarındaki bu eksiklerini gidermek için Park ve diğ. [142] yaptıkları çalışmalarda LQ modelini ve çoklu değişken radyobiyolojik modeli birleştirerek 'Universal Survival Curve' (USC) modelini geliştirdiler. Ancak USC modelini in vitro test eden McKenna ve Ahmad bu modelin teknik olarak kullanılamayacağını raporladılar. Bunun gibi LQ modeli modifiye edilerek yapılan çalışmalarda her nekadar LQ modeline göre yüksek dozlarda hücre ölümlerinin hesaplanması daha doğru bulunsa da insan vücudu içindeki tümör hücresi sağkalımı gen farklılıkları, tümörün damarsal ve bağ dokusu yapısı, reoksijenasyon ve immünal fonksiyonlar gibi matematiksel formüllerle açıklanamayacak çok etken olmasından dolayı en doğru yaklaşımı bulmak oldukça zordur.

Sonuç olarak SRS ve SBRT uygulamalarının radyasyon-doku/hücre etkileşimini açıklamak için 4R ve LQ modelinin kullanılması hala tartışmalıdır. Özet olarak SRS/SBRT' de tercih edilen yüksek fraksiyon dozlarında (>10 Gy) görülen damarsal yapının bozulması ve henüz net olarak etkisi gösterilememiş tümör bağışıklık yanıtından kaynaklı immünal reaksiyonların sebep olduğu endirekt hücre ölümlerin

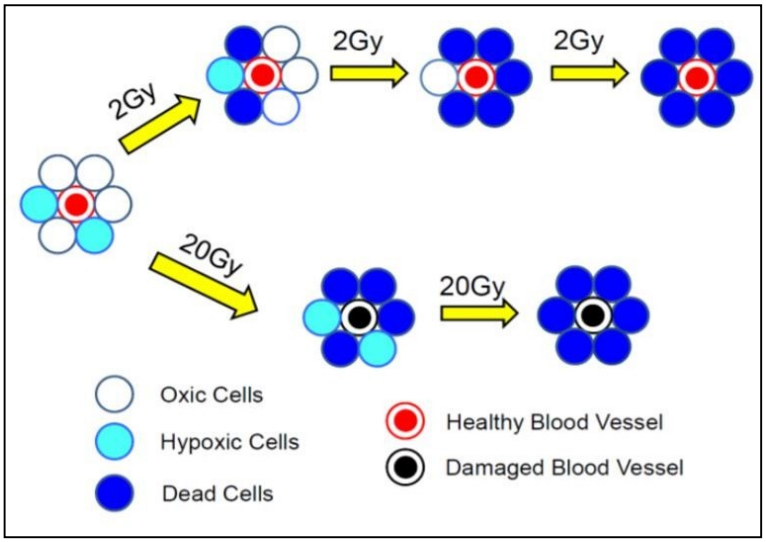
hesaba katılmamasından ve oksijenlenmenin azalmasından dolayı 4R ve LQ modelinin SRS/SBRT uygulamalarında yetersiz kaldığı görülmüştür.

5.4. SRS/SBRT Uygulamalarında Vasküler Hasar ve İkincil Hücre Ölümleri

Kan damarları tümör içi mikro ortamı kontrol eden, tümör hücrelerinin sağkalım ve poliferasyonu için tümörün önemli bir parçasıdır. Dolayısıyla radyasyon nedeniyle tümör içi kan damarlarındaki herhangi bir değişim ya da hasar tümör içi ortamda oksijen durumunu ve asitliği değiştireceğinden radyoterapinin etkisini de değiştirecektir. Tek fraksiyonda yüksek doz uygulanan tümör hücrelerinde vasküler yapının bozulduğu uzun yıllardır bilinmektedir.

Cramer ve diğ'nin [143] ratlardaki Walker tümör hücreleri ve faredeki nöroblastoma tümör hücreleri ile yaptıkları çalışmada vasküler yapıdaki bozulma ile tümörün radyasyona cevabı arasında büyük bir ilişki olduğu söylenmiş, daha sonra yapılan farklı tümör hücreleri ile yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda [141,144] yüksek fraksiyon dozu ile ışınlamalardan 2-3 gün sonra gözlenen hücre sağkalımı ışınlamadan hemen sonra gözlenen sağkalımdan belirgin bir şekilde daha az olduğu raporlanmıştır. Şekil 5.13.´da şematik olarak oksik ve hipoksik hücreler içeren tümör hacminin çoklu fraksiyonda, fraksiyon başına 2 Gy ve az fraksiyonda, fraksiyon başına 20 Gy doz ile ışınlanması sonucu oluşacak vasküler hasar gösterilmektedir. 20 Gy ile ışınlanan tarafta vasküler hasar oluşurken fraksiyone radyoterapide bu hasar gözlenmez. Hatta fraksiyon dozu 1.2-2 Gy olan konvansiyonel radyoterapide, tedavinin ilk fraksiyonlarında tümörün damarsal yapısının morfolojik ve fonksiyonel durumu daha da iyileşirken, tedavinin sonlarına doğru hasar başlar ve tümör küçülür.

Damarsal yapılardaki ve fonksiyonlarındaki bu gelişme ya da var olanın korunması, oksik tümör hücrelerin ölümü sonucunda tümör içinde oksijenin tüketiminin azalımı ve fraksiyonasyon nedeni ile de hassasiyetin beraber çalışması sonucunda olur. Konvansiyonel radyoterapide damarsal hasarı açıklayan oldukça fazla çalışma varken, yüksek fraksiyon dozlu SRS/SBRT uygulamalarında damarsal yapılardaki bozulmayı açıklayan sınırlı bilgi bulunmaktadır.

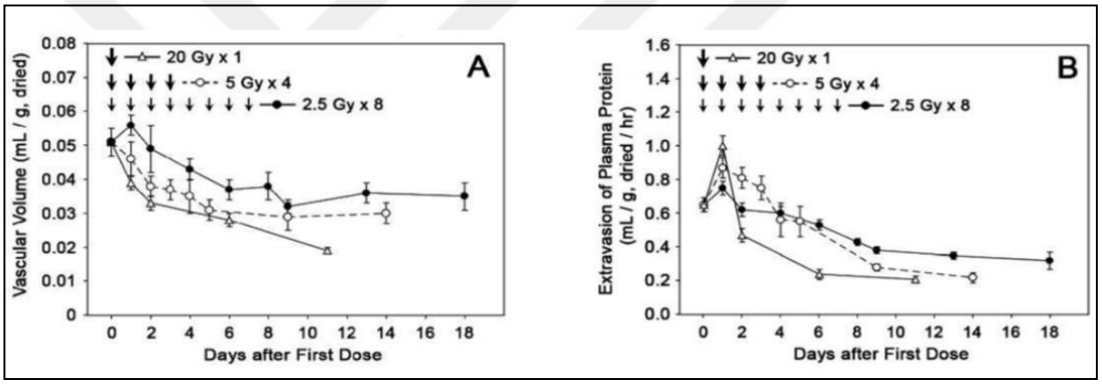


Şekil 5.13. Hipoksik ve oksik hücrelerden oluşan tümörün fraksiyon dozu 2Gy olan ve fraksiyon dozu 20 Gy olan fraksiyonasyonlarla ışınlaması sonucu gözlenen hücre ölümleri ve vasküler hasar oluşumunun şematik gösterimi.

Melenoma hücrelerinin [145] xenografik çalışmalarında, tek fraksiyonda 10-20 Gy radyasyon uygulanması sonrasında doza bağlı davranış gösteren damarsal tıkanma gözlenirken, küçük yarıçaplı tümör damarların daha geniş damarlara göre radyasyondan daha fazla zarar gözlendiği raporlandı. 1947'de Lasnitzki ve ark.'nın [146] fareler ile yaptıkları in vivo çalışmada ise tek fraksiyonda 20-24 Gy ışınlamadan 24 saat sonra damarsal genişleme ve kopma gözlenmiş, sonucunda da yüksek doz sonrası damarsal yapının bozulması ikincil hücre ölümleri ile tümör boyutunda küçülme raporlanmıştır. Ratlar ile yapılan çalışmalarda bu çalışmalarda Walker tümör hücreleri kullanılarak vasküler hacim oranının 2.5-10 Gy tek fraksiyon ışınlamadan hemen sonra azalımına ve bu azalımın doza bağlılığına bakıldığında, 10 Gy dozla ışınlanan gruptaki azalımın 2.5 Gy ve 5 Gy ile ışınlanan gruba göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte yine 2.5 Gy ve 5 Gy ile ışınlanan grupta 18-24 saat içinde neredeyse tama yakın onarım gerçekleşirken, 10 Gy ile ışınlanan grupta onarım gözlenmemiştir. Şekil 5.7'de görüleceği üzere Walker tümörleri 20Gy/8fx radyasyona maruz bırakıldığında vasküler hacim ilk başta artmış daha sonra diğer fraksiyonların uygulanması ile adım adım azalırken, 20 Gy/fx radyasyon dozuna maruz bırakılan hücrelerde ise 24 saat içinde şiddetli bir azalım ve radyasyondan 12 gün sonraya kadar ise daha fazla azalım gözlenmiştir. Şekil 5.14. (A). 20Gy/fx, 5Gy/fx ve 2.5Gy/fx

radyasyon dozlarının Walker 256 karsinom hücrelerinin fonsiyonel intravasküler hacimlerine etkisi. (B). 20Gy/fx, 5Gy/fx ve 2.5Gy/fx radyasyon dozlarından sonra Walker 256 karsinom hücrelerinin damarsal yapılarından plazma proteinin ekstravazasyon (sızma) oranı.

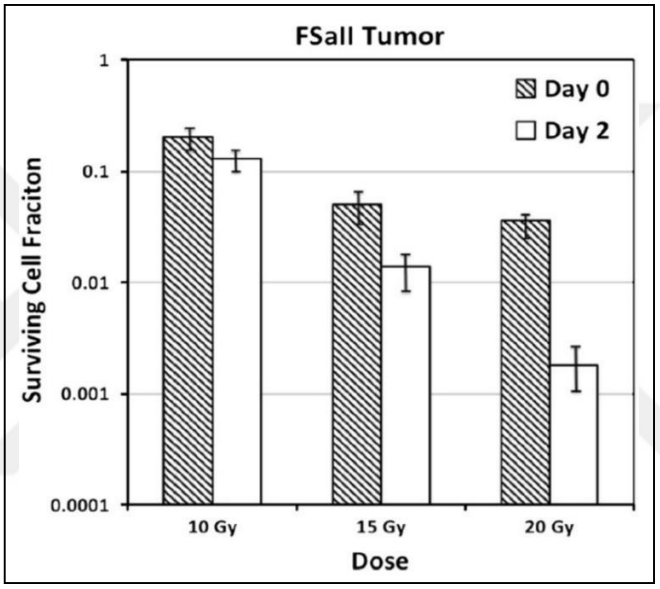
Fraksiyon başına yüksek radyasyonun oluşturduğu vasküler hasar tümör hacmini nasıl etkiler? Yine Clement ve ark. [147] Walker tümör hücrelerinin klonojenik hücre sağkalımlarına baktıklarında 10 Gy/fx ile ışınladıkları başka bir tümör hücreleri grubunun in situ durumunda ışınlamadan 2 gün sonra tümör boyutunda hızla azalma gözlemişler. Bunun nedeni olarak da 10 Gy ile ışınlama sonrasında damarsal yapıda hasar olduğundan, hücre ölümüne katkının arttığını ve tümör içi ortamın yapısının bozulduğunu raporladılar.



Şekil 5.14. (A). 20Gy/fx, 5Gy/fx ve 2.5Gy/fx radyasyon dozlarının Walker 256 karsinom hücrelerinin fonsiyonel intravasküler hacimlerine etkisi. (B). 20Gy/fx, 5Gy/fx ve 2.5Gy/fx radyasyon dozlarından sonra Walker 256 karsinom hücrelerinin damarsal yapılarından plazma proteinin ekstravazasyon (sızma) oranı.

SRS/SBRT uygulamalarında ikincil hücre ölümlerinin tümör cevabını araştıran bir başka grup ise [148] C3H fareleri ile in vivo olarak yaptıkları çalışmada FSall fibrosarkom hücrelerini tek fraksiyonda 10 Gy ile 20 Gy doz ile ışınladıklarında, ışınlamadan 2 gün sonra sağkalım eğrisindeki en fazla azalımın 20 Gy ile ışınladıkları hücrelerde görmüşler. Dolayısıyla yüksek dozlarda hasarın daha fazla olacağını ve tahminen endotel hücre hasarından dolayı daha çok tümör hücresi ölümü oluştuğunu raporlamışlar. Şekil 5.15.'de de görüleceği üzere fraksiyon başına yüksek dozlarda tümör hücrelerinde, dolayısıyla SRS/SBRT uygulamalarında elde edilen klinik başarıların açıklaması damarsal hasara bağlı ikincil ölümlerin katkısını sadece direkt

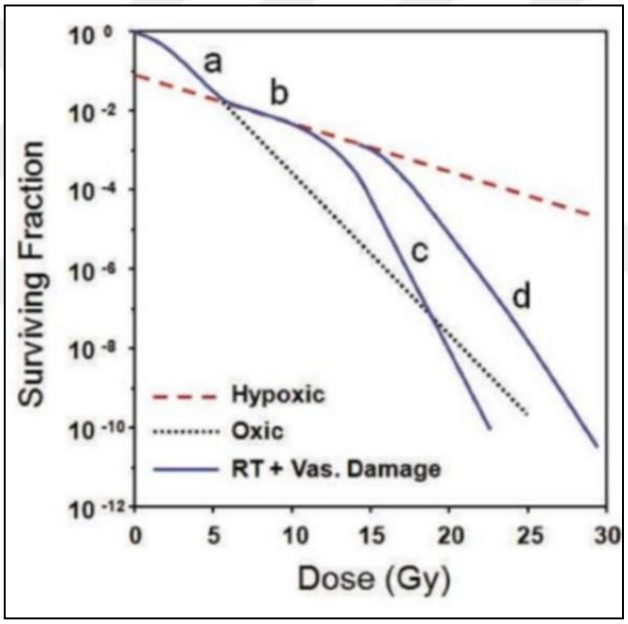
hücre ölümlerini dikkate alarak sağkalım hesaplayan LQ modeline eklemeden açıklanamaz. Brenner ve ark. [123] ve yine aynı grubun Brown ve ark. [126] tarafından 2008 ve 2014 yıllarında yayınlanan makalelerine göre LQ modelinin klasik radyobiyolojinin 5R'sinin ve LQ modelinin, fraksiyon başına yüksek dozların (>10Gy) kullanıldığı SRS/SBRT'de güvenilir olduğunu savunurken, onlara karşın yukarıda açıklanan ve bir sonraki bölümde açıklanacak olan tümörün immün cevabından dolayı Kirkpatrick ve diğ. [141] ve Kocher ve diğ. [150] ise LQ modelinin bu dozlarda yetersiz kaldığını yayınladılar.



Şekil 5.15. C3H farelerinin bacaklarında yetiştirilen FSall fibrosarkom hücrelerinin tek fraksiyonda 10 ila 20 Gy ışınlama sonrasında ışınlamadan hemen ve 2 gün sonraki sağkalım oranları.

Çoğu araştırmacının raporladığı gibi yüksek fraksiyonasyon dozuna sahip tedavilerde tahmin edilenden daha yüksek biyolojik etkinin gözlenmesinin nedeni sadece radyasyonun DSB oluşturması ile gelişen direkt hücre ölümlerinin yanı sıra, yukarda açıklanan vasküler hasara bağlı ikincil hücre ölümlerinin de gerçekleşmesidir. Lineer-kuadratik formülasyonda her fraksiyonun etkisinin eşit olduğu, proliferasyonun olmadığı, iki fraksiyon arasında SLDR'nin tam olduğu varsayılırken, hesaba katılmayan birikmiş hasar, inflamasyon etkisi ve vasküler hasarın neden olacağı endirekt tümör hücresi ölümleri SRS/SBRT uygulamalarında tümör kontrolünde

büyük rol oynar [147]. LQ modeline geçmeden Şekil 5.16 ile varsayımlar kullanarak hesaplamalar sonucu klasik radyobiyolojiye ve ikincil ölümlerin oluşturacağı sağkalım eğrisini açıklamaya çalışalım. Tümör hücrelerinin %10'nun hipoksik olduğu varsayımı ile sadece klasik radyobiyoloji göre direkt hücre ölümlerinin hesaba katılması sonucunda sağkalım eğrisi iki fazlı olacaktı ki bunlar grafikte (a) ve (b) eğrileri ile gösterilmektedir. 5 Gy olan dozlarda (b) hipoksik hücrelerin ölümü gösterilmektedir. Radyasyon dozunun 12 Gy'e arttırılması ile tümör içi damarsal yapılar hasar görecek ve endotel hücreleri radyasyona bağlı olan tümör hücrelerinde ikincil ölümler gerçekleşecek (c), tümör hücreleri içinde radyasyona dirençli endotel hücreleri olan tümörlerde doz artışı ile damarsal hasara bağlı ikincil ölümler oluşacaktır (d).



Şekil 5.16 Kuramsal olarak farklı radyasyon dozlarına maruz kalmış tümör hücrelerinde radyasyona bağlı ölümlere göre sağkalım eğrisi.

5.5. SRS/SBRT Uygulamalarında İmmün Yanıt ve İkincil Hücre Ölümleri

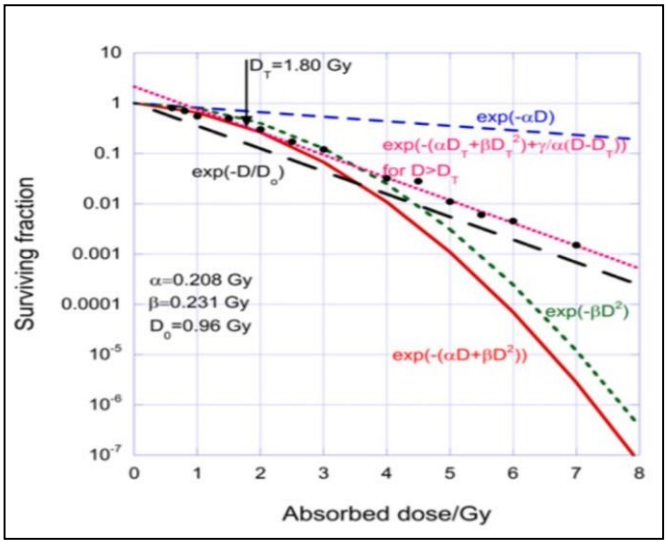
Lenfoid dokuların ve lenfositlerin radyosensitif olmasından dolayı çoğunlukla iyonize radyasyon sonrasında bağışıklık sisteminin baskılanması gözlenir. Yüksek fraksiyon dozlarının uygulandığı SRS/SBRT uygulamalarında anti-tümör bağışıklığı gelişmesi gözlenirken konvansiyonel fraksiyonasyonla ışınlamalarda anti-tümör bağışıklığın

artması yerine baskılama gözlenir. Lugade ve diğ. [151] B16 fare melonama hücreleri tek fraksiyonda 15 Gy doz ile yaptıkları ışınlamalarda, lenf nodu direnajı içinde antigen varlığında ve anti-tümör T hücrelerinin boyanması ile anti-tümör bağışıklığı etkileyici hücrelerin sayısında artış olduğunu raporladılar. Ayrıca ışınlama sonunda tümör içerisinde hücresel bağışıklığın oluşumunu sağlayan T hücrelerinin hareketi artmaktadır. Tek fraksiyonda 15 Gy ile 15Gy/5fx ışınlaması karşılaştırıldığında anti-tümör bağışıklığının 15Gy/fx olduğu SBRT uygulamasında daha fazla oldu gözlenmiştir. In vitro ve in vivo olarak elde edilen bu sonuçların SRS/SBRT uygulamalarının klinik sonuçlarına etkisini araştırmak için metastatik melanoma ya da renal hücreli karsinomlu olgular 1-3 fraksiyonda toplam 20Gy SBRT ile tedavi edildikten hemen sonra yüksek doz IL-2 (Interleukin-2) tedavisi aldıklarında radyasyonun anti-tümör bağışıklılığı oluşturduğunu gösteren $CD4_+$ T hücreleri poliferasyonunda artış gözlemlenmiştir [151]. Bununla birlikte SRS/SBRT uygulamalarında anti-tümör immün oluşumunun ikincil hücre ölümlere sebep olduğu tam olarak ortaya konulmasa da tümör hücrelerinin çoğalmasına karşı immün bir tepki oldu söylenebilmektedir. Buna bağlı olası ikincil ölümlerin ise ışınlamadan 1-3 gün sonra gözlenebileceği, eğer bağışıklık sisteminde bir değişim olursa ışınlamadan 1-2 hafta sonra ikincil tümör hücresi ölümüne katkısı olmasa da rekürrens ya da metastaz oluşumuna sebep ola-cak canlı tümör hücrelerinin poliferasyonunu baskıladığı bilinmektedir. Konvansiyonel radyoterapiden farklı olarak olası ikincil tümör hücresine sebep olacak bu durum yine LQ modelinde hesaba katılmamaktadır.

5.6. Konvansiyonel Radyoterapide Radyobiyolojik Etkiyi Açıklayan 5R ve LQ Modeli, fx Dozu>10 Gy Olan SRS/SBRT Uygulamalarında Nasıl Çalışır?

Bahsedildiği üzere yüksek dozlarda radyobiyolojik konvansiyonel radyoterapiye göre farklılaştığından konvansiyonel radyobiyolojide çalışma prensiplerini bildiğimiz 4R SRS/SBRT uygulamalarının radyobiyolojik etkilerini tam olarak açıklayamaz. Örneğin; fraksiyonlar arasında oksijenlenmenin sağlanması ile bir sonraki fraksiyona tümörün daha hassas olmasına sebep Reoxygenation, tek ya da birkaç fraksiyon ve fraksiyon başına >10 Gy olan SRS/SBRT uygulamalarında büyük rol oynayamayacaktır. Bununla birlikte SRS/SBRT uygulamalarında tümör içi ortam

hipoksik olacak, ancak vasküler hasardan dolayı ikincil hücre ölümleri artacaktır. Çoğunlukla tek fraksiyonda yapılan SRS uygulamalarında bu etkinin azalacağı kesin olmakla birlikte, 3-5 fraksiyonda uygulanan SBRT'lerde hipoksik tümör hücrelerinin reoksijenasyonu önemli olacaktır. Sublethal hasarın onarımı için önemli olan Repair konvansiyonel radyoterapide ışınlama süresi kısa olduğundan bu süre içinde göz ardı edilebilirken, tedavi sürelerinin kullanılan tekniğe ve fraksiyon dozunun büyüklüğüne göre uzun olan SRS/SBRT uygulamalarında sublethal hasarın onarımı gerçekleşebilir [136]. Hücre onarımı için herhangi bir doz eşik değeri yok iken, Fowler ve ark. [137] yaptıkları çalışmada yarım saatten uzun süren SRS/SBRT uygulamalarında biyolojik etkinliğin %10 oranında kaybedileceği düşünülmelidir. Redistribution; iyonize radyasyon hücre siklusu içerisinde hücreleri hapsederek hücre döngüsünü geciktirir. Ancak yüksek dozla ışınlamalarda hücre siklusu fazları arasında apoptotik ve nekrotik ölümlerin gerçekleşmesinden dolayı herhangi bir hücre döngü içine geçemeyecek ve SRS/SBRT uygulamalarında bu özellik etkinliğini yitirecektir. Konvansiyonel radyoterapide tedavi fraksiyonları fazla olduğundan Repopulation 3-4 hafta sonra gerçekleşir. Ancak SRS/SBRT uygulamaları genellikle bir ya da iki hafta içinde bittiğinden hücrelerin repopülasyonu önemini yitirecektir. Konvansiyonel radyoterapide fraksiyon şemalarını, tümör izoefektif dozunu, normal doku tolerans dozlarını ve Biyolojik Eşdeğer Dozu (BED) hesaplamakta sıkça kullandığımız LQ modelinde hücrelere ait iki kompanent kullanılarak sağ kalım eğrileri oluşturulur. Bunlar tamir edilemeyen ve tamir edilebilen hasarları ifade eden α ve β değerleridir. Radyasyonun biyolojik etkisinin direkt olarak toplam tedavi ve fraksiyon dozuna bağlı olduğunu, α/β oranının ise farklı fraksiyon dozlarında dokuların hassasiyetini ifade ettiğini kabul eder [26,138].



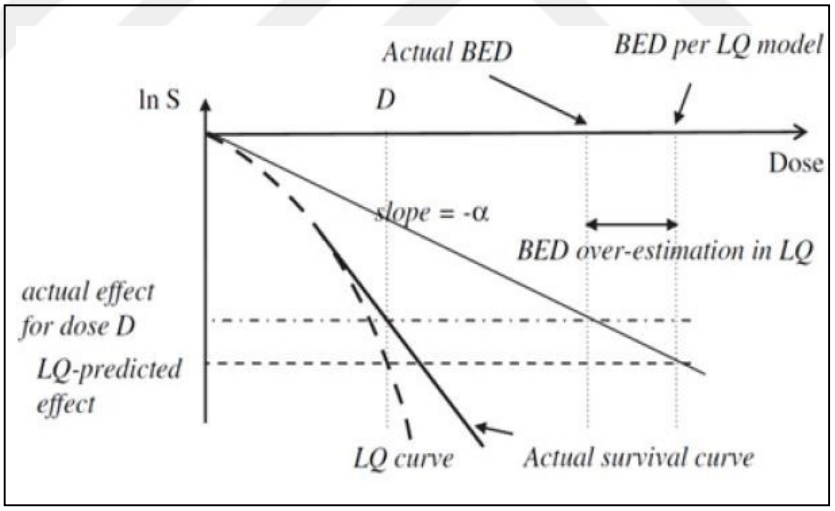
Şekil 5.17. Memeli hücreleri için elde edilmiş sağkalım eğrileri.

Şekil 5.17'da fx dozu <8Gy olan ışınlamalarla, farklı hücreler için LQ modeline göre elde edilmiş sağkalım eğrileri görülmektedir. Dozun düşük olduğu bölgede gözlenen bir omuz bölgesinin ardından eksponansiyel bir azalım gözlenir. LQ modeli eğriyi fit etmek için hücre cinsine ve radyasyon türüne göre değişen α ve β katsayılarını kullanır. Denk 1.de LQ modelinin eksponansiyel formülü verilmektedir. Dozda ki artış ile LQ ile deneysel sonuçlar arasında fark oluşmakta ve kuadratik komponent olan βD2 ile eğri devam eder. Eğride tek bir ışının kompleks DSB veya iki kromozomda gerçekleşen kırık oluşturması yoluyla hücreye ölümcül (lethal) hasar verilir. Bu durum soğurulan doz ile lineer olarak ve α katsayısı ile ilişkilidir. Eğrinin kuadratik kısmı β ile orantılı olup, iki veya daha fazla ışının tek veya basit DSB oluşturması gibi hücreye ölümcül düzeyin altında (sub-lethal) hasar verildiğini ifade eder. LQ modelinde hücre ölümlerinin sebebi sadece DNA'-da oluşan DSB kaynaklı olduğu, hipoksik hücrelerin fraksiyonlar arasında tamamen reoksijenlendiği kabul edilir [127].

$SF= e^{-\alpha d-\beta d^2}$ veya $-\ln(S)=\alpha D+\beta D^2$

$$BED=\frac{E}{\alpha}=D+\frac{\beta}{\alpha}D^2=D.\left(1+\frac{D}{\alpha/\beta}\right) \quad (6.4)$$

Ayrıca formülde de görüleceği üzere repair için herhangi bir faktör olmadığından SLHT'nin tam olduğu kabul edilir. Ancak hasar tamiri hesaba direkt olarak katılmasa da α/β oranı hücrenin tamir yeteneğini ifade edecek şekilde açıklanabilir. Eğer α/β oranı yüksek ise o hücrenin potansiyel tamir yeteneği azdır ve fraksiyone radyoterapiye hassasiyeti az olacaktır. Eğer α/β oranı düşük ise tamir yeteneği fazla olacağından fraksiyonasyona da daha hassas olacaktır. Şekil 5.16'da görüleceği üzere LQ modelinin Denk.1'deki quadratik kompanentinden dolayı doz artışı ile grafik aşağı doğru eğimle devam ederken, yüksek dozlarda yapılan in vitro çalışmalara göre eğrinin lineer gitmesi gerekir [125]. Yani LQ modeli yüksek dozlarda hücre ölümlerini beklenenden daha fazla ön görür [130]. Kocher ve diğ. [149] medyan SRS tedavi dozu 20 Gy olan beyin metastazlı olguların terapatik cevaplarını değerlendirdiklerinde, LQ modelinin tahmin ettiği BED değerinden daha düşük dozlarda yüksek tümör kontrol oranı elde ettikleri, dolayısıyla yüksek dozlu SRS tedavilerinin etkinliğinin açıklanmasında LQ modelinin vasküler hasara bağlı etkiyi dikkate almamasından dolayı yetersiz olduğunu raporladılar.



Şekil 5.18. LQ modeli kullanılarak hesaplanan BED değerinin aynı biyolojik etki için gerçek BED değerinden daha fazla hesaplanmasının sağkalım eğrisinde gösterimi.

Yine benzer olarak yine Sheu ve ark. [152] yaptıkları in vivo çalış-mada ise elde ettikleri deneysel sağkalım eğrileri ile LQ modelinin tahmin ettiği eğriler arasında fark oluştuğunu, LQ modelinde sağkalımı oranının daha az hesaplandığını raporladılar. Şekil 5.18' de SRS/SBRT uygulamalarında LQ modelinin ve LQ kullanılarak he-

saplanan BED eğrilerinin gerçek sağkalım eğrilerine göre sağkalımı daha fazla tahmin ettiği gösterilmektedir. In vitro ya da in vivo deneysel çalışmalarla LQ modelinin ve LQ ile hesaplanan BED hesaplarının SRS/SBRT uygulamalarında sağkalımı ya da tedavi etkinliğini belirlemede yetersiz olduğu gösterilse de klinikte oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak farklı fraksiyonlu tedavi etkinliklerini belirlerken dozun gerçekten %5-20 oranında fazla hesaplanabileceği unutulma-malıdır. Örneğin; 3 fraksiyonluk bir tedaviyi LQ modeli kullanarak, tek fraksiyona çevirip aynı efektif dozu hesaplarken yaklaşık %15 oranında fazla olabileceği dikkate alınmalıdır [141]. Shibamoto ve diğ. [140] yaptıkları çalışmada LQ mo-deli kullanarak hesapladıkları tek ve çoklu fraksiyondaki aynı sağkalım oranını verecek BED değerine göre EMT6 hücrelerini ışınladıklarında, hücrelerin sağkalım eğrilerinin birbirinden farklı olduğunu raporladılar.

Yukarıda açıklanan nedenlerden dolayı LQ modelinin SRS/SBRT uygulamalarına uygun olmadığını, fraksiyon başına yüksek dozlarda hesaplanan tümör sağkalım eğrisinin gerçek deneysel sonuçlarla elde edilen sağkalım eğrileri ile örtüşmediğini söyleyebiliriz. LQ modelinin SRS/SBRT uygulamalarındaki bu limitasyonlarına rağmen klinikte oldukça kullanımı geniştir. Brenner [123], 15-18 Gy kadar olan uygulamalarda hala LQ modelinin kullanabileceğini söylemesine rağmen tek fraksiyonda >10 Gy olan dozların kullanıldığı SRS tedavilerinde LQ modelinin doğru olmayacağı için kullanılmamasını, ancak fraksiyon başına dozun daha düşük olduğu ve genellikle tek yerine 3-5 fraksiyon olan SBRT uygulamalarında LQ modeli ile teropatik doz hesaplamasının yapılabileceğini söylemek yanlış olmaz.

5.7. FFF Demetlerin Radyobiyolojik Etkisi

Klinik ve dozimetrik olarak avantajları olan FFF demetlerin kullanımının radyobiyolojik olarak da avantajları olacağı teorik olarak düşünülmekte ve bu yöndeki katkıların anlaşılması, belirlenmesi için araştırmalar hakla devam etmektedir. Bu tezde de farklı kanser hücrelerinin FFF demetler ile yüksek dozlarda ışınlanması sonucu olacak radyobiyolojik etki sağkalım eğrileri ile araştırılacaktır. Klinik çalışmalarda plan karşılaştırma ve yan etki profillerine göre katkılarının araştırılması yapılan FFF demetlerin hücresel boyutta radyobiyolojik etkisini araştıran çoğu çalışmada ise

kullanılan hücre kültürlerindeki sağkalım eğrileri oluşturulup cFF demetlere göre elde edilen sağkalım eğrileri karşılaştırılmıştır [153-154]. Yapılan bu çalışmalarda FFF demetler ile anlık doz hızı artışının hücre sağkalımına etkisinin cFF demetlerden farklı olmadığı ancak daha farklı hücre kültürleri ile çalışmaların devam edilmesi özellikle kısa tedavi süresinden dolayı solunum takipli tedavilerde katkısı olacağından bu yönde hücresel in vitro deneyler ile araştırılmaların yapılması önerilmektedir. Ayrıca yapılan bu çalışmalarda hücre kültürleri homojen FFF demetleri ile ışınlanırken Verbakel ve ark. [154] yaptıkları çalışmada IMRT demetleri kullanılarak sağkalımlara bakıldığında anlamlı farklılıklar gözlememiştir.

6. RADYOTERAPİDE SRS/SBRT UYGULAMALARINDA FARKLI DOZ FRAKSİYONASYONLARININ VE DEĞİŞEN DOZ HIZLI TEDAVİ TEKNİKLERİNİN RADYOBİYOLOJİK ETKİSİ: FARKLI HÜCRE KÜLTÜRLERİ İLE İN VİTRO ÇALIŞMA

6.1. Giriş

Radyoterapide çoğu klinikte eksternal RT uygulamalarında SRS/SBRT teknikleri endikasyonu olan olgularda sıkça kullanılmaktadır. Günümüze kadar konvansiyonel fraksiyonasyon şeması ile yani günlük fraksiyon doz değeri 150-200 cGy olan küratif tedavilerin radyobiyolojik etkisi, tedaviye bağlı oluşacak yan etkiler radyobiyolojinin 5R'si ile anlatılmaktadır. Ancak günlük fraksiyon dozlarının >10 Gy olduğu SRS/SBRT uygulamalarının radyobiyolojik etkisi ve bu etkiyi açıklamak için konvansiyonel radyobiyolojiyi açıklayan LQ gibi biyolojik modellerin nasıl çalışacağı sıcak araştırma konusudur. Bu yönde çalışmalar devam ederken radyoterapideki teknolojik gelişmeler ve tedavi doğrulunu arttırma yönelik gelişmelersonunda, tedavi süresinin uzun olduğu SRS/SBRT uygulamalarında tedavi süresini, artan doz hızı ve puls başına doz ile kısaltmaya olanak sağlayan FFF demetlerin kullanımı oldukça artmıştır. Fiziksel ve dozimetrik özellikleri cFF demetlerden farklı olan FFF demetlerin radyobiyolojik etkisi, hala tam olarak açıklanamayan SRS/SBRT radyobiyoloji bilmecesine yeni bir bilinmeyen olarak katılmıştır. Yapılan çalışmalarda etkinin nasıl olacağına dair hala bir tutarlılık yoktur. Hem doz hızının konvansiyonel doz hızlarından (400 cGy/MU-600 cGy/MU) daha fazla olması (1200 cGy/MU-2400 cGy/MU), lineer hızlandırıcılarda puls başına doz değerinin artması ve en önemlisi etken olan tedavi sürelerinin kısalması gibi değişen faktörlerin tedavi sonuçlarını nasıl etkileyeceği, ya da bilinen radyobiyolojik modellerle nasıl açıklanacağı bu tezin olduğu gibi birçok çalışmanın da araştırma konusu olmuştur.

Bu tez çalışmasında SRS/SBRT uygulamalarında kullanılan fraksiyon başına 10 Gy ve 20 Gy dozlarda üç farklı kanser hücre hatları (DU-145, A-549, H-EMC-SS) doz

hızı değişen FFF demetleri ile module edilmiş demetlerle ışınlanarak sağkalım oranlarına bakıldı. Literatürden farklı olarak VMAT tekniği ile modülasyonu yüksek demetler ve 20 Gy/fx dozu ile ışınlamalar yapılarak sağkalımlar araştırıldı. Literatürde FFF demetlerle doz hızı artışı ile sağkalımı araştıran çalışmalarda çoğu araştırmada radyobiyolojik fark görünmez iken daha sonra bahsedilecek iki çalışmada (özellikle tek fraksiyonda yüksek dozlarla ve artan doz hızı ile ışınlamada sağkalımın azaldığı raporlanmıştır. Bu tez çalışmasının ilk aşamasında da artan doz hızı ve doz değeri ile prostat kanser hücreleri (DU-145) ile yapılan deneyde sağkalım en az 6 MV FFF 1400MU/min ışınlanan hücrelerde olduğu gözlendi (p=0,024). Elde edilen bu sonucun farklı kanser hücre hatlarında nasıl olacağı ikinci bir araştırma konusu olarak tayin edilip farklı radyasyon duyarlılığına sahip iki farklı hücre hattı ile de ışınlamalar yapıldı. Bölüm 7.2'de DU-145 prostat kanser hücresi ile yapılan çalışmanın detayları ve sonuçları açıklanacaktır.

Bu tez çalışması üç farklı hücre hattı FFF demetlerin farklı doz hızlarında radyobiyolojik etkisi araştırılması ile tamamlanmasına rağmen, gelecek çalışmalar olarak FFF demetlerinde doz hızı artışı ile azalan sağkalımın sebeplerinin araştırılması, DNA kırıklarının genetik laboratuvarı ile incelenmesi ve LQ modelinin yüksek dozlarda FFF demetlerinde geçerliliğin araştırılması olarak belirlendi. DU-145 hücre hattı ile yapılan deneylerde, yüksek doz hızına sahip FFF demetlerin özellikle fraksiyon başına >10 Gy olan SBRT uygulamarında kanser hücrelerinde sağ kalımın FF demetlere göre daha az olduğu sonucu gözlenmiştir. Ancak bu sonucun klinik uygulamalra etkisi hala araştırma konusu olup in vivo çalışmalar ile sonuç desteklenmelidir.

6.2. FFF Demetlerin Tek Fraksiyonda Farklı Doz ve Doz Hızlarının Prostat Kanseri Hücrelerine Radyobiyolojik Etkisi

6.2.1. Metot ve materyaller

Hücre Kültürü:

Çalışmada DU-145 insan prostat kanser hücre hattı kullanıldı. Çalışmada kullanılan tüm hücre hatları Kocaeli Üniversitesi Kök Hücre ve Gen Tedavisi Araştırma ve

Uygulama Merkezi KÖGEM tarafından sağlandı. Hücre hattı Minimum Essantial Medium (MEM) ve %10 fetal bovine serum (FBS) ve %1 penisilin/streptomsin eklenen Gibco medyumu içinde kültürlendi. Her iki günde bir medyum tazelenerek, hücreler 37 °C, 5% CO_2 ve atmosfer nem oranında üremeye bırakıldı. Üreme %70-80 oranına eriştiğinde hücreler 0.25% Gibco medyumu ile ayrılıp, ışınlanacak flasklara tekrar ekildi. Işınlama sonrasında tüm flasklar aynı üreme şartlarında bekletilerek sağkalım belirlenme sürecine geçildi.

Deney düzeneği, Tedavi planlaması ve hücrelerin ışınlanması:

Flasklara ekilen DU-145 hücrelerin ışınlanmasında doğruluk ve tekrarlılığın sağlanabilmesi için özel fantom dizayn edildi. Şekil 1a ve 1b'de görüleceği üzere ışınlama sırasında içi tamamen pirinç ile dolu kutu içine flasklar yine içi pirinç ile dolu bir basamak içine yerleştirildi. Set-up tekrarının sağlanması için flaskların yeri işaretlendi. SBRT planlamasına uygun şartlarda işaretleme ve 1.5 mm kesit kalınlıklı CT taraması yapıldı.



Şekil 6.1. Fantom içine hücre ekili flaskın yerleşimi, (b) Pirinç ile tamamen doldurulması, (c) CT taraması için işaretleme ve tarama.

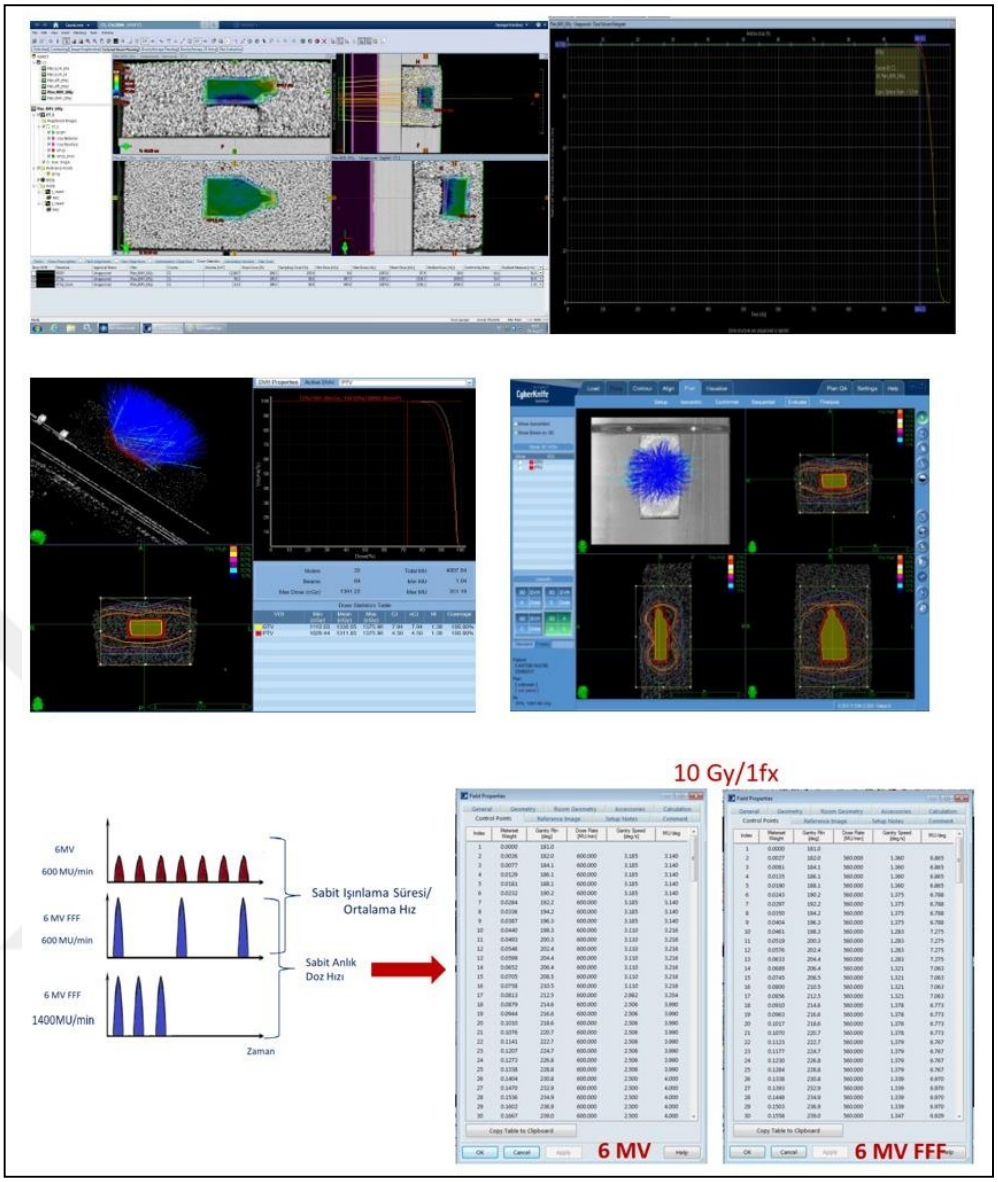
CT taraması yapılan fantom görüntüleri Kocaeli Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde bulunan TPS Eclipse Planlama Sistemine v11 (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA) aktarılıp 6 MV cFF ve 6MV FFF demetler kullanılarak iki ark SBRT planları yapıldı. CyberKnife (CK) sisteminde ışınlama için aynı tomografik görüntüler Multiplan (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) TPS'e aktarıldı. VMAT ışınlamaları Varian Trilogy TX Lineer hızlandırıcı ile yapılırken CK ışınlamaları için Acıbadem Üniversitesi Maslak Hastanesi Radyasyon Onkoljoisi bölümüne hücreler

ışınlanmak üzere taşındı. Farklı doz hızları, değişen puls başına doz ve azalan tedavi sürelerinin DU-145 hücre hattı üzerine radyobiyolojik etkisini 10 Gy/1fx ve 20Gy/1fx SBRT dozları için planlar yapıldı. Tüm ışınlamalar sırasında hücre kültürleri aynı çevresel şartlarda tutulmaya çalışıldı. CK ışınlaması başka merkezde olduğundan bekleme şartları VMAT ışınlamalar ile aynı tutulamazken, değerlendirme VMAT ve CK ışınlamalarının sonuçları kendi içlerinde karşılaştırıldı. Her ışınlama sağkalımda istatiksel değerlendirme, beklenmedik bir kontaminasyonu engellemek ve düşük plate etkinliği durumu için 3 kez tekrarlandı.

CT görüntüleri kullanılarak TPS'de flask alt yüzeyinde 1mm hücre kültür solüsyonu ile doldurulan flask Gross Hedef Hacim (GTV) olarak tanımlanırken, GTV'ye 5mm set-up marjı eklenerek Planlanan Hedef Hacim (PTV) oluşturuldu. Planlama sırasında tanımlanan dozun tamamı ile GTV hacminin tamamı, PTV hacmin %95'nin kapsanması amaçlandı. Flask bitiminde Riskli Organ olarak (OAR) fantomun tamamı belirlendi. Şekil 6.2.'de planlamalarda elde edilen doz dağılımları gösterilmektedir. PTV bitiminin hemen bitiminde yüksek doz gradyenti sağlanarak modülasyonü yüksek arklar oluşturuldu.

Tek fraksiyonda 10 ve 20 Gy doz tanımlanan tüm VMAT planları 2 ark olarak hesaplandı. Tablo 6.1. Planlama parametlerini göstermektedir.

1. Işınlama düzeneği: 10 ve 20 Gy dozlarda ortalama doz hızı6 MV cFF için 506 cGy/MU, 6 MV FFF demeti için 600 cGy/MU ve gentri hızı sabit olan demetlerle artan Puls Başına Doz (DPP) değerinin etkisi araştırıldı. FFF demetlerinde artan DPP değerinin radyobiyolojik etkisinin belirlenmesi için sonuçlar kontrol hücre grubu ile karşılaştırıldı.
2. Işınlama Düzeneği: Artan anlık doz hızının radyobiyolojik etkisi için DPP değerleri sabit ancak doz hızı 1400 cGy/MU olarak arttırılan 10 ve 20 Gy doz değerleri için 6 MV FFF demetli planlar yapıldı.
3. Işınlama düzeneği: Artan ortalama doz hızının etkisi için yine aynı doz değerleri için 6 MV FFF demetlerinde ortalama doz hızı 600 cGy ve artan ortalama doz hızı olarak 1400 cGy/MU olan demetler ile ışınlamalar yapıldı. Şekil 6.3.'de VMAT plan sonuçları gösterilmektedir.



Şekil 6.2. VMAT ve CK planlarının doz dağılımı ve 10 Gy için VMAT planlarında doz hızı sabit iken artan DPP değeri için oluşturulan plan.

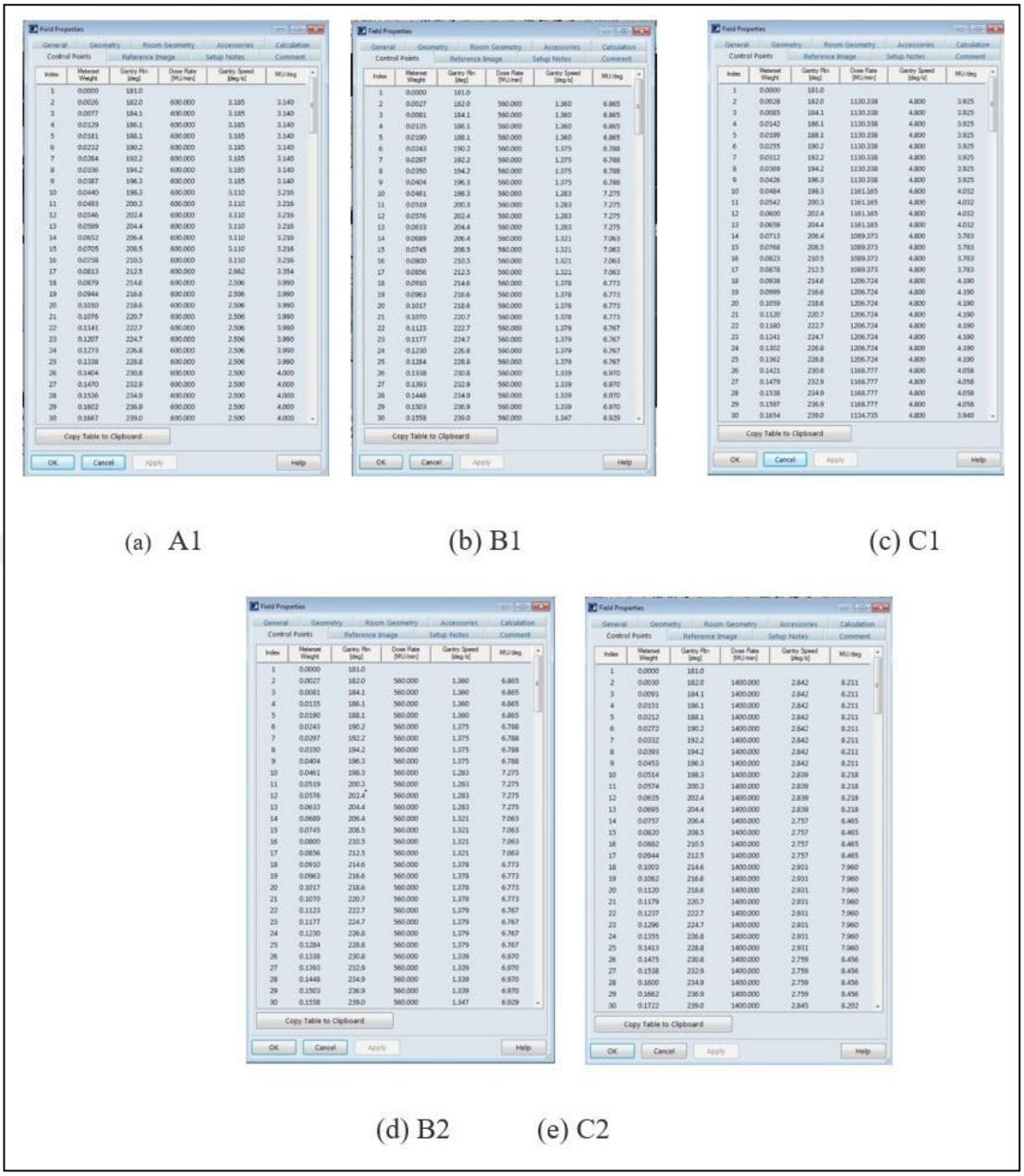
4. Işınlama düzeneği: VMAT planları ile aynı doz şeması kullanılarak uzun tedavi süresinin radyobiyolojik etkisini belirlemek için CK planları yapıldı. Planlama sırasında 60 mm kolimatör seçilerek, GTV'nin tamamının tanımlanan dozu alması için %80 izodoz hattına 10 ve 20 Gy dozlar tanımlandı. CK ışınlaması sabit doz hızı 800 cGy/MU'da yapıldı.

Kalite Kontrol: Işınlamalar yapılmadan önce hem Trilogy lineer hızlandırıcının hem de CK'nın TRS 398 protokolüne output ayarlaması yapılıp, doğrulandı. 6 MV için

yapılan her VMAT planın 2 Boyutta kalite kontrolü lineer hızlandırıcının Elektronik Portal Dozimetri (EPID) sistemi kullanılarak 2mm/%2 gamma indeks değeri kabul şartlarına kalite kontrolleri değerlendirildi. %95 oranında gamma indeks değeri sağlayan planlar kabul edildi. 6 MV FFF demetleri için EPID uygun olmadığından 2D Array (PTW, 2D Array 729) kalite kontrol sistemi kullanıldı. EPID ile aynı gamma indeks değerine göre planlar değerlendirildi. CK sistemi için doz doğrulaması yerine geometrik doğrulama olan E2E testi ışınlamadan önce yapıldı.

Tablo 6.1. Işınlama şartları için yapılan VMAT planlarının dozimetrik ayrıntıları: doz hızı, MU, tedavi süresi.

Plan Name	**Technique**	**Nominal Dose Rate (MU min^{-1})**	**Dose (Gy)**	**Delivery Time (mm:ss)**
1. 6X_10 (A1)	*Dual Arc VMAT*	560	10	4 min 12 s
2. 6X_FFF_10 (B1)	Dual Arc VMAT	600	10	4 min 9 s
3. 6X_FFF_10_14 (C1)	*Dual Arc* VMAT	1400	10	2 min 49 s
4. 6X_20 (A2)	Dual Arc VMAT	560	20	9 min 13 s
6. 6X_FFF_20_14 (C2)	Dual Arc VMAT	1400	20	3 min 57 s
7. 6X_CK_8_10 (D1)	Conformal (6 cm collimator)	800	10	18 min
8. 6X_CK_8_20	Conformal	800	20	24 min 45 s



Şekil 6.3. (a) A1 ve (b) B1 sabit doz hızı ancak artan DPP değeri ile 10 Gy doz için 6 MV cFF ve 6 MV FFF demetleri için yapılan VMAT planı. (c) C1 değişen ortalama doz hızında sabit DPP değerinde 6 MV cFF demeti için yapılan VMAT planı, (d) ve (e) artan doz hızı için 20 Gy doz ile yapılan planlar.

Işınlama sonrasında canlı hücrelerin sayımı:

Işınlanan hücreler ışınlama sonrası aynı koşullarda ışınlamanın etkisinin görülebilmesi için ışınlama sonrası 5 gün daha bekletildi. Canlılık WST-1 yöntemi ile araştırıldı. Kültürlemeyi takiben ortam %10 WST-1 reaktifi (Roche, Mannheim, Germany) bazal

ortam ile değiştirildi. 4 saat inkübasyondan sonra, 490 nm'de absorbans bir spektrofotometre ile ölçülmüştür (VersaMax, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, ABD). Sonuçlar, boş olarak %10 WST-1 reaktifi içeren taze kültür ortamı kullanılarak normalleştirildi.

İstatiksel Analiz:

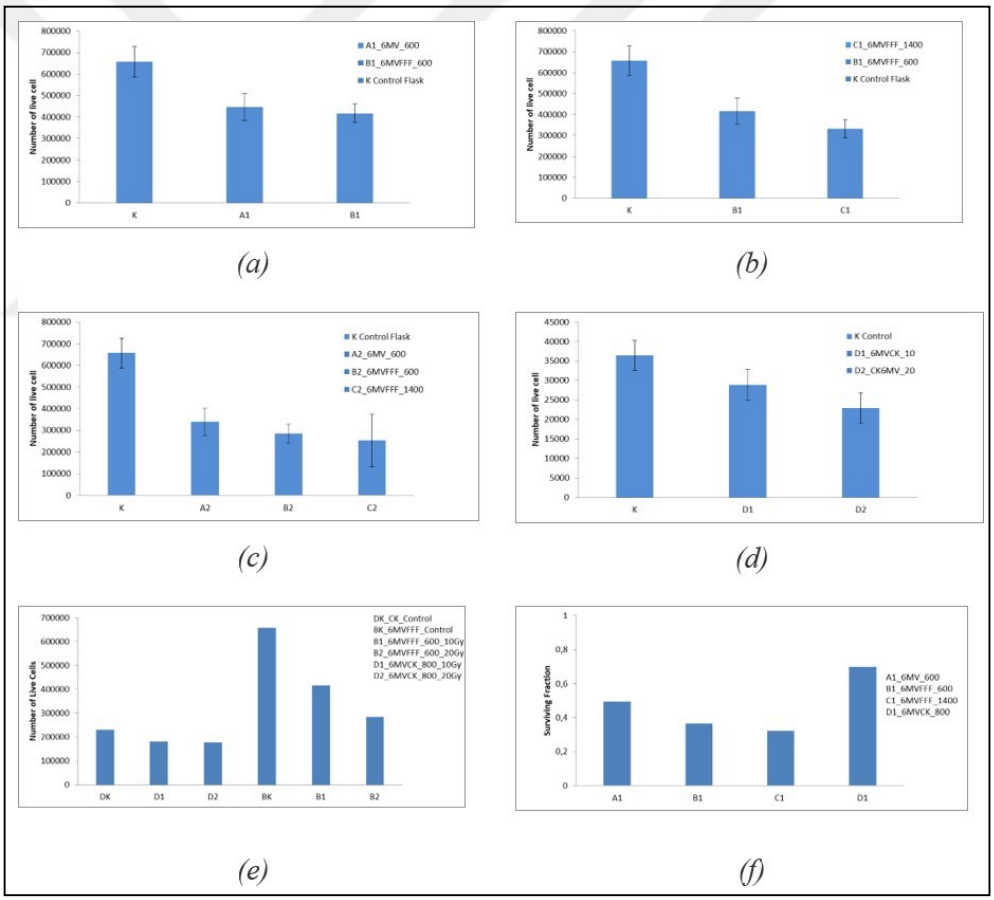
DU-145 insan prostat kanser hücrelerinin yukarıda anlatılan FFF demetlerde farklı doz hızlarının etkisinin araştırılması için ışınlamalardan sonra sağkalım değerleri 3 kez tekrarlanan ışınlamaların standart sapması ile belirlendi. Hem 10 Gy hem de 20 Gy dozlarda farklı doz hızı ve DPP değerine sahip FFF demetleri ile sabit doz hızlı FF demetleri ile ışınlanan hücre hatlarında WST tekniği ile elde edilen sağkalım oranları bağımsız değişken Student t-tesi ile incelenip, $p<0.05$ anlamlılık değeri ile arandı.

7.2.2. Bulgular

Çalışmada FFF demetlerin doz hızının tek fraksiyonda yüksek dozlarda radyobiyolojik etkisi için 10 ve 20 Gy dozlarda yukarıda açıklanan 4 ayrı düzenek için ışınlamalar yapıldı. Temel olarak 10 Gy ve 20 Gy dozu için dört senaryo incelenmiştir: [1] 6 MV cFF ve 6 MV FFF demetlerinde sabit doz hızının ancak artan DPP değerinin etkisine, [2] anlık doz hızı artarken sabit DPP değerinin etkisine, [3] 6 MV FFF demetlerinin artan ortalama doz hızının etkisine ve [4] CK ışınlaması ile uzayan tedavi süresinin etkisine bakıldı. CK ile FFF ışınlamaları hücre kültürleri için aynı şartlar sağlanamadığından karşılaştırma rölatif olarak yapıldı.

- Her iki doz şemasında da en az sağ kalım 6 MV FFF 1400MU/min ışınlamasında tespit edildi.
- Aynı ve sabit doz hızına (600 MU/min) sahip 6MV FF ve 6MV FFF demetleri ile 10 ve 20 Gy ışınlamalarda elde edilen sağkalım oranları arasında istatiksel olarak anlamlı fark ($p= 0,06$, $p=0,99$) bulunamadı. Şekil 6.4a'da grafik olarak karşılaştırma gösterilmektedir.
- Doz hızı 600 MU/min olan 6MV FF ve doz hızı 1400 MU/min olan 6 MV FFF olan demetlerle ışınlanan hücrelerin sağ kalımlarında istatiksel anlamlılık ($p=0,024$, $p=0,027$) gözlendi. Şekil 6.4b.' de sonuç grafiksel olarak gösterilmektedir.

- Buna karşın 6 MV FFF 600 MU/min ve 6 MV FFF 1400 MU/min ve 10 Gy ışınlamalar karşılaştırıldığında istatiksel anlamlılık (p=0,63) gözlenmezken, 20 Gy doz ile ışınlanan hücrelerdeki fark anlamlı (p=0,028) idi. Şekil 6.4c ve Şekil 6.4e' de gösterilmektedir.
- CyberKnife ile 800 MU/min doz hızı ile yapılan ışınlamalarla FF ve FFF demetleri ile ışınlamalardaki sağ kalım farkı ortam şartlarının farklı olmasından dolayı yüzde olarak hesaplandı. Şekil 6.4d' de CyberKnife ile ışınlanan hücrelerin 10 ve 20 Gy doz için sonuçları gösterilirken, Şekil 6.4f'de tüm ışınlamalrın CyberKnife ile ışınlananlar arasındaki fark gösterilmektedir.
- Hem 10 hem de 20 Gy doz ile yapılan ışınlamalarda FF ve FFF demetlerindeki canlı hücre sayısının yüzdesi daha az bulundu.

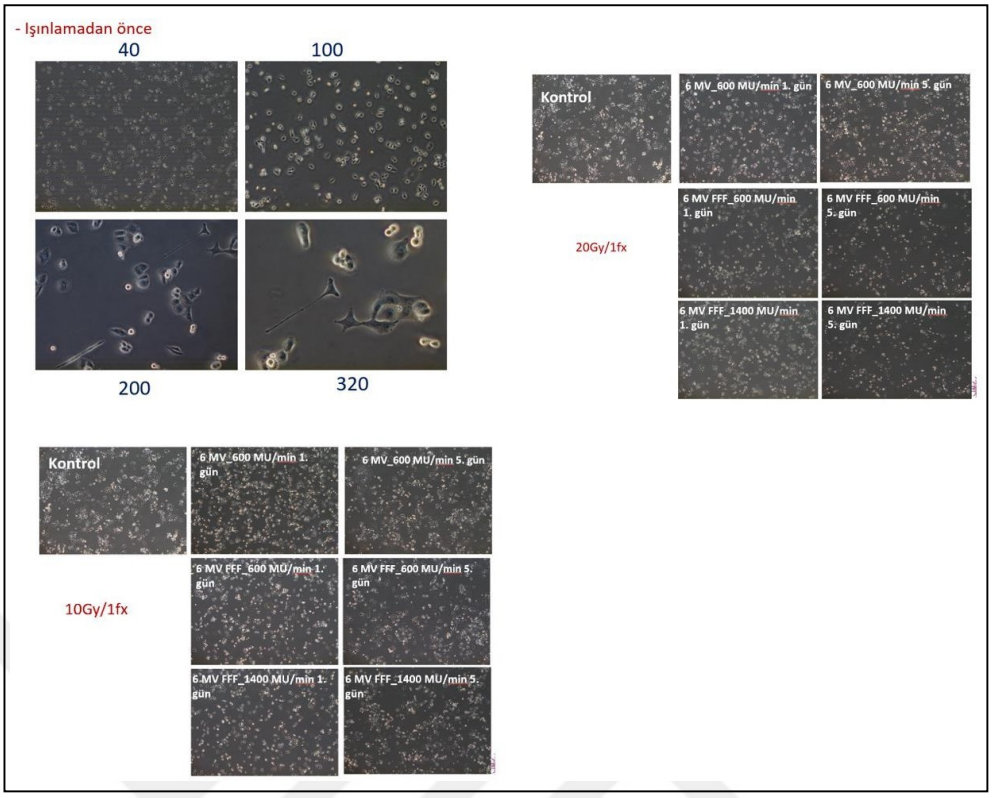


Şekil 6.4. Grafik (a), Sabit doz hızındaki FF ve FFF demetlerle ışınlanan sağkalım, (b) FFF demetlerde artan doz hızı ile elde edilen sağkalım, (c) 20 Gy için artan doz hızının etkisi, (d) CK planının doz farkının sağkalıma etkisi, (e)Tüm ışınlamalar için 10 Gy ve (f) 20 Gy için sağkalım farklılıkları.

6.2.3. Sonuç

FFF demetlerde doz hızı artışı ile tedavi süresi kısalmasına karşın yapılan bu çalışmada doz hızı farkının sağ kalıma etkisi sadece yüksek doz değerinde gözlendi. DU-125 prostat hücre kültürleri ile yapılan çalışmada, tek fraksiyonda 10 Gy ve aynı doz hızına sahip, ancak DPP değeri fazla 6 MV FFF demeti ile 6 MV FF demetlerinin sağ kalıma etkisi arasında fark bulunamazken, tek fraksiyonda yüksek dozların (20Gy) olduğu ışınlamada FFF demetlerinde sağ kalım daha az bulundu. Her ne kadar fark istatiksel anlamlı değilse de sağ kalım 6 MV FFF demetlerinde daha az bulunmasının sebebi artan DPP değerinde DNA hasarın daha fazla olabileceği olarak düşünüldü. Bu sonuca göre FFF demetlerinde fraksiyon başına yüksek dozların (>10Gy) olduğu SRS/SBRT uygulamalarında daha etkin tedavi sağlanabileceği söylenebilir.

Tedavi süresi uzun olan CyberKnife ile ışınlamada daha fazla sağ kalım gözlenirken, çalışmada tek hücre kültürü kullanılmasından dolayı doz hızı ve tedavi süresinin radyobiyolojik etkisinin tam olarak belirlenmesi için daha farklı hücre kültürleri ve ışınlama şartlarında sonuçların doğrulanması için tez süresince 2. Çalışma olarak A-549 akciğer karsinomu ve H-ESC-SS kondrosarkom hücre hatları ile çalışmanın tekrarı yapıldı. Anlık doz hızı sabit olmasına karşın hücre ölümünün en fazla olduğu 6 MV FFF 1400 MU/min ışınlamalarındaki sonuca göre tedavi süresi kısalığı ve PPF değerinin artışı tedavi etkinliğini arttırmaktadır. CyberKnife 6 MV FFF 800 MU/min demeti ile ışınlanan hücrelerde sağ kalım yüzdesi FFF demetlerine göre daha fazla idi. Artan tedavi süresinin etkisi hücrelerde Repair etkisinden kaynaklanacağı sonucuna varıldı.



Şekil 6.5. Işınlama öncesi, 10 Gy ve 20 Gy ışınlamalar sonrasında hücre kültürlerinin mikroskop görüntüleri.

6.2.4. Tartışma ve literatürle karşılaştırma

Lineer hızlandırıcılarda FFF demetlerin doz hızı modülasyonu iki şekilde olur:

- Puls tekrarlanma frekansının arttırılmasıyla (PRF),
- Düzleştirici filtrenin kaldırılıp puls başına dozun (DPP) değişimi ile doz hızında değişim elde edilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda doz hızı 600 MU/min iken, 6 MC cFF ve 6MV FFF demetlerde çift ark VMAT planlarında DPP değerinin arttırılması sonucu olabilecek radyobiyolojik etki 10 Gy/fx doz şeması için araştırılmış ve hücre sağkalımlarında herhangi bir farklılık raporlanmadı. Bu tez çalışmasında DU-145 hücreleri için yapılan ışınlamalarda 10 ve 20 Gy/fx dozları ile 6 MV cFF ve 6 MV FFF demetlerinde doz hızı 600 MU/min ve 1400 MU/min değerleri ile yapılan VMAT planlarında sağkalımlara bakıldığında doz hızının etkisi yüksek dozda (20 Gy) daha etkin bulundu.

Ancak doz hızı sabit iken 2 kat arttırılan DPP değerinde her iki doz değerinde de sağkalım farkı bulunmadı.

Bewes ve diğ.'nin yaptıkları çalışmada [155] konvansiyonel radyoterapide sabit olan doz hızına karşın IMRT tekniğinde fraksiyon sırasında değişen ortalama ve anlık doz hızlarının hücre kültürleri üzerindeki etkisi araştırılarak sağ kalım eğrileri oluşturulmuştur. Hücre kültürleri olarak melanoma (MM576) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücreleri (NCI-H460) kullanılmıştır. Sağkalım eğrilerinin anlık doz hızı değişiminden etkilenmediklerini ancak sabit tedavi dozu için ortalama doz hızının azaldığı dolayısıyla tedavi süresinin arttığı ışınlamada ise sağ kalımın istatiksel olarak arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle uzayan tedavi süresi IMRT ışınlamalarında tedavi başarısını etkileyebilecek bir faktör olarak raporlanmıştır. Bu tez çalışmasında da uzayan tedavi süresinin etkisini araştırmak için 10 ve 20 Gy için CK planları yapılıp, VMAT tedavi sürelerinden neredeyse 3-5 kez fazla tedavi süresinde hücre ışınlamaları yapıldı. Işınlamalar farklı hastanelerde yapıldığından her ne kadar hücrelerin saklanma ve bekleme süre ve şartları aynı olmamakla beraber sağkalım değerleri rölatif olarak karşılaştırıldı. CK ışınlamalarında yani uzayan tedavi süresinde daha fazla sağkalım elde edildi. Daha önce yapılan çalışmalarda uzayan tedavi süresi IMRT için araştırılsa da bu tez kapsanmasında CK ile karşılaştırılma yapılmasının literatüre katkı olacağı düşünüldü.

Literatürde FFF demetlerin radyobiyolojik etkisini araştıran çalışmalarda hem hücre kültürlerinin farklı olmasından hem de ışınlama düzeneklerinin farklı olmasında dolayı farklılıklar vardır. Lohse ve diğ [153] yaptıkları çalışmada iki farklı hücre hattı için (T98H ve U87) tedavi süresi ve ortalama doz hızı sabit iken anlık doz hızı artışında sağkalımlarda farklılık raporladı. Bu tez çalışmasında bulunan sonuçlar özellikle 20 Gy için bulunan sonuçlar Lohse ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu bulundu.

Sarojini ve diğ [156] ise WC00060 hücre hattı ile yaptıkları çalışmada bu çalışmadaki kadar yüksek olmayan 8 Gy tek fraksiyonluk dozda 400 MU/min ve 2400 MU/min doz hızlarında melonama hücrelerinde sağkalıma baktılar. Yüksek doz hızında ışınlanan hücrelerde daha fazla apoptozis ve DNA hasarı aynı zamanda poliferasyonda

azalma gözlemlediler. Bu çalışmada sadece sağkalıma bakıldı ancak gelecek çalışma olarak yüksek doz hızındaki ölümlerin ve DNA hasarının incelenmesine karar verildi.

King ve diğ. [157] yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak modüle edilmemiş 8 Gy dozda demetlerde doz hızının etkisine baktıkları çalışmada sağkalım farkı raporlamadılar. Benzer olarak Sorenson ve diğ [158] ve Verbakel ve diğ. [154], de artan anlık doz hızında sağkalım fark görmediler. Verbakel ve diğ. [154] yaptıkları çalışmada ışınlama tekniği olarak IMRT kullandılar. Bu tez çalışmasında ise doz hızının gentri dönüşü ile sürekli modüle edildiği VMAT kullanıldı. VMAT ve IMRT ışınlama süreleri karşılaştırıldığında VMAT daha kısa sürede ışınlama yapacağından bu çalışmada bulunan sağkalım farkının yine tedavi süresine de bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Doz hızının radyobiyolojik etkisinin araştırıldığı literatürdeki çalışmalarda sağkalım farkının kısalan tedavi süresine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Tedavi süresinin kısalması ile sublethal hasarın onarılamayacağını bu nedenle artan hücre ölümü olacağı şeklinde yorumlanmıştır. Sublethal hasarın tamirinin olmayışıyla birlikte ölüm oranındaki artışın potansiyel sinerjistik bir etkinin olabileceği de raporlanmıştır. Bu çalışmada da uzayan tedavi süresi olan CK ışınlamalarında sağkalımın fazla olması, tedavi süresince sublethal hasar onarımı ve/veya by-stander (düşük doz alan hücrelerle çevre ışınlanmayan komşu hücrelerin) etki ile de açıklanabilir. Ancak bu tez çalışmasında her ne kadar yüksek oranda modüle alanlar kullanılsa da GTV tamamen istenilen doz ile kapsandığından sağkalım farklılığı sadece Bystander etki ile açıklamak yanlış olur. Bu yönü ile de tez çalışması Yang ve diğ., yaptığı çalışma ile uyumludur. Onlarda sürekli ışınlama ve segmentel ışınlama, ki bu tez çalışmasındaki CK ışınlamasına benzer olarak, ile ışınladıkları hücrelerdeki sağkalıma baktıklarında hücre ölümünün sürekli ışınlamada daha fazla olduğunu gördüler.

Fraksiyon başına yüksek dozların olduğu SRS/SBRT uygulamalarında uzayan tedavi süresinin etkisi radyasyona geç cevap veren normal dokular doz hızı değişimine tümör hücrelerinden ve erken cevap veren dokulardan daha hassas olduğu durumlarda önemlidir. Sonuç olarak SRS/SBRT uygulamalarında hızlı tedavilerde özellikle FFF

demetleri ve VMAT kullanılan ışınlamalarda daha fazla hücre ölümü dolayısıyla daha iyi tedavi sonucu elde edilmektedir.

Çoğu çalışma daha fazla ve farklı hücre hatları ile, in vitro ve in vivo çalışmaların yapılması ile doz hızı etkisinin daha doğru şekilde açıklanabileceği, klinik uygulamalara etkisinin vurgulanabileceği sonucuna vardı. Özellikle yüksek dozlarda bu farkın açık bir şekilde açıklanması SRS/SBRT gibi tekniklerin radyobiyolojik etkilerinin daha iyi açıklanabileceği kesindir. Biz de bu tez çalışması süresince DU-245 prostat hücresi ile çalışmamıza rağmen, farklı hücre hatlarında etkiyi ve hem DNA hasarını tespit etmek hem de Kocaeli Üniversitesi Gen Laboratuvarının katkısı ile DNA hasar farklılıklarını ortaya koyabilmek için A-549 ve radyasyona dirençli hücre hattı olan H-ESC-SS hücreleri çalışmamızı tekrarladık. Daha ayrıntılı araştırma ve literatüre katkısını daha ayrıntılı çalışma için tez kapsamı dışında tutuldu.

Bu tez çalışmasında FFF demetlerinde artan anlık doz hızı artışı ve tek fraksiyonda yüksek doz ile ışınlanan ile DU-145 prostat kanseri hücrelerinde azalan sağkalımı olabileceği gözlendi. Ayrıca uzayan tedavi süresinde hücre ölümlerinin yüksek doz hızına sahip VMAT ışınlamalarına göre daha az oldu gözlendiğinden, uzayan tedavi sürelerin lokal kontrolü etkileyebileceği sonucuna varıldı. Çalışmamızın eksik yanlı tek hücre hattının kullanılması ve sağkalımlarda fiziksel şartların sağlanamaması etken olabilir. Ayrıca bu tez çalışması radyobiyoloji alanında Türkiye'de yapılan ilk radyobiyolojik in vitro deneysel çalışma olabilir. Bu nedenle hem bilgi birikiminin artması hem de multidisipliner çalışmanın artması ile daha farklı radyobiyolojik in vitro çalışmaların yapılması gerekmektedir. Hem aynı hücre kültürü ile hem de farklı radyosensitivitesi, doubling time değeri ve hücre siklüs süreci farklı olan hücre kültürleri ile çalışmaların tekrarlanması ile sonuçların doğruluğu ve tekrarlanabilirliği gerekmektedir.

Sonuç olarak, modüle edilmiş FFF demetlerde artan anlık hızında özellikle >10 Gy/fx olan SRS/SBRT uygulamalarında hücre sağkalımlarını değiştirebilir, ancak tedavi süresinin daha kısa olacağından dolayı bu değişimin hücre ölümünün artacağı yönde olacağı düşünülmektedir. Ancak daha kesin sonuçlar için farklı kanser hücre kültürü

hatta normal doku hücre kültürleri ile araştırmalar yapılmalıdır. Ek-1'de tez çalışmasına ait makale sunulmuştur.

KAYNAKLAR

[1] Agency for Research on Cancer. *WHO*. No: 263 Report. 2018.

[2] International World Cancer Report-*World Health Organization*. Report 2014.

[3] Human Health Serıes No. 31. Accuracy Requırements And Uncertainties In Radiotherapy, *IAEA*, 2016.

[4] Sigerist HE., The Historical Development of The Pathology And Therapy Of Cancer. In: Marti-Ibanez F, *On the history of medicine*. New York: MD Publications Inc, 59-65, 1960.

[5] Fidler I.J., Origin And Biology of Cancer Metastasis. *Cytometry*, 1989. **10**(6), 673-80.

[6] Baylin S.B., Ohm J.E., Epigenetic Gene Silencing İn Cancer- A Mechanism For Early Oncogenic Pathway Addiction? *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**(2), 107-16.

[7] Bray F., Global Cancer Transitions According to The Human Development Index: A Population-Based Study. *Lancet Oncol*, 2012, **13**(8), 790-801.

[8] Türkiye Kanser İstatistikleri, T.C. Sağlık Bakanlığı, *Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*. 2014.

[9] Anand P., Kunnumakara A.B., Sundaram C. ve diğ., Cancer is A Preventable Disease That Requires Major Lifestyle Changes, *Pharm. Res.* 2008, **25**(9): 2097–2116.

[10] Minna W., From Cell Survıval To Dose Response–Modelıng Bıologıcal Effects In Radıatıon Therapy. PhD Thesis, Department Of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.2013.

[11] Jason C., Operation, Characterisation & Physical Modelling Of Unflattened Medical Linear Accelerator Beams and Their Application to Radiotherapy Treatment Planning. PhD Thesis, School of Physics and Astronomy University of Birmingham, England, July 2013

[12] Arno J. M., Roeske J.C., Theodore D. C., Weichselbaum R.R., SECTION 9, Radiaton Oncology. *Principles of Radiation Oncology*, USA, 2006.

[13] Fraumeni J.F., Schottenfeld D., Marshall JM., Cancer Epidemiology and Prevention. *Oxford University Press*. Sayfa: 977, Oxford [Oxfordshire], 2006.

[14] Bentel G. C., Radiation therapy Oncology, *McGraw-Hill*, 2. Baskı. NewYork, 1996.

[15] Khan M. F., Gerby M.J., *Treatment Planning in Radiation Oncology*. 3.Baskı Lippincott Williams & Wilkis, Philadelphia, 2011.

[16] Van Dyk, *The Modern Technology of Radiation Oncolgy*, Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin, 1999.

[17] Podgorsak R., *Radiation Oncolgy Physics: A Handbook for Teachers and Students*, Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005.

[18] Dale R., Jones B., *Radiobiological modelling in radiation oncology*. British Institute of Radiology, London, UK. 2007.

[19] Rosenblatt E., Zubızarreta E., *Radiotherapy In Cancer Care:* Facıng The Global Challenge. Internatıonal Atomıc Energy Agency Vıenna, 2017.

[20] Landberg T., Chavaudra J. ve dığ., I*nternational Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU report 50: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy,* 1993.

[21] Bethesda M.D., *International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU report 62:* prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50)., 1999.

[22] ICRU Report, *International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU report 83:* prescribing, recording, and reporting photon beam intensity-modulated therapy (IMRT). Journal of the ICRU, **10**(1), 2010.

[23] Hall E., Giaccia A., *Radiobiology for the radiobiologist*, Sixth ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.

[24] Tashiro S., Nishibuchi I., Wondergem J., Chapter 6: WHY RADIOTHERAPY WORKS. *Radıotherapy In Cancer Care: Facıng The Global Challenge*. Internatıonal Atomıc Energy Agency Vıenna, 2017.

[25] Knöös T., McClean B., Dose Calculations for External Photon and Electron Beam Therapy, *9th Biennial ESTRO meeting*. Barcelona, Spain, 2007.

[26] Paul F. W., Joel S. B., Phil D., *Radiobiologic Principles Textbook of Radiation Oncology*, USA, Third Edition, 2010.

[27] Geometric uncertainties in radiotherapy: *Defining the planning target volume*. The British Institute of Radiology, London., 2003.

[28] Mayles P., Nahum A., Rosenwald J.C., "*Handbook of radiotherapy physics:* theory and practice," Taylor & Francis, England, 2010.

[29] Cherry P., Angela M. ve diğ., *Practıcal Radıotherapy Physıcs And Equıpment*, Second Edition, USA, 2009.

[30] Karagüler Z. Radyoterapide Kullanılan Aygıtlar ve Ölçüm Sistemleri, T*emel ve Klinik Radyoterapi,* 5-53, 1.Baskı, Hürriyet Matbaa, İzmir, 2013.

[31] Chang D.S., Lasley F.D., ve diğ., *Basic Radiotherapy Physics and Biology*, USA, 2014.

[32] Carri K., Glide H., Indrin J. C., Improving Radiotherapy Planning, Delivery Accuracy, and Normal Tissue Sparing Using Cutting Edge Technologies. *J Thorac Dis*, 2014;**6**(4),303-318.

[33] Aysun İ., Sinem G., Eksternal Radyoterapide Sabitleme/İmmobilizasyon Yöntemleri, *Turkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics*. 2016; **2**(3), 234-43.

[34] Amjad H., Wazir M., Chapter 4: *Treatment Planning in Radiation Therapy An Introduction to Medical Physics, Biological and Medical Physics*, Biomedical Engineering, USA, 2004.

[35] Ping X., Andrew G., ve diğ., *Strategies for Radiation Therapy Treatment Planning, Handbook of Treatment Planning in Radiation Oncology*, 2nd edition, Demos Medical Publishing, USA, 2015.

[36] Meyer J. L., Kavanagh B., Purdy J., Timmerman R., *IMRT, IGRT, SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy*, S.Karger, Basel, 2007.

[37] Schlegel B. G., *New Technologies in Radiation Oncology*, Springer, USA, 2006.

[38] Mundt A. J., Roeske J. C., *Intensity Modulated Radiation Therapy: A Clinical Perspective,* BC Decker Inc., 2005

[39] Tülay E., Songül K., Bora T., Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniği ve Uygulamaları. *Turkiye Klinikleri Radiat Oncol-Special Topics*, 2016, **2**(3), 108-30.

[40] Ezzell GA., Galvin JM., ve diğ., Clinical Implementation of IMRT. August 2003, *Med. Phys*. **30**(8), 2089-115

[41] Chao K.S., Deasy J.O., ve diğ., A Prospective Study of Salivary Function Sparing in Patients with Head-And-Neck Cancers Receiving İntensity Modulated or Three-Dimensional Radiation Therapy: İnitial Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;**49**(4), 907-16.

[42] Hurkmans C.W., Cho B.C., ve diğ., Reduction of Cardiac and Lung Complication Probabilities After Breast İrradiation Using Conformal Radiotherapy With Or Without İntensity Modulation. *Radiother Oncol* 2002; **62**(2);163-71.

[43] Aras S., İkizceli T., Aktan M., Dosimetric Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) and Intensity Modulated Radiotherapy Techniques (IMRT) with Radiotherapy Dose Simulations for Left-Sided Mastectomy Patients. *Eur J Breast Health,* 2019; **15**(2), 85-89.

[44] Patil S., A Comparison Of IMRT and 3DCRT in The Treatment Planning of Patients With Distal Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology,* DOI: 10.1200/jco.2011.29.4_suppl.143.

[45] Erjona B., Ervis T., ve diğ., Comparison of 3D CRT and IMRT Tratment Plans. *Acta Inform Med*., 2013 Sep, **21**(3), 211-212.

[46] Yu T., Zhang Q., ve diğ., The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus ThreeDimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS ONE*, 2016, **11**(5), 1-17.

[47] Aydın Ç., Hatice B., Yoğunluk Ayarlı Radyoterapide Kalite Kontrol Yöntemleri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2013, **28**(2),81-90.

[48] Ying Xiao, Stephen F. Kry, ve diğ., Flattening Filter-Free Accelerators: A Report From The AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group. *Journal Of Applıed Clınıcal Medıcal Physıcs*, 2015, **16**(3), 5219.

[49] Otto K, Volumetric Modulated Arc Therapy: IMRT in A Single Gantry Arc. *Med Phys*. 2008 Jan; **35**(1),310-7.

[50] Teoh M., Clark C.H., Wood K. ve diğ., Volumetric Modulated Arc Therapy: A Review Of Current Literature And Clinical Use İn Practice. *The British Journal of Radiology*, 2011, **84**,967–996.

[51] Suresh R., Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Volumetric İntensity Modulated Arc Therapy. *Journal of Medical Radiation Sciences,* 2013, **(60)**, 81–83.

[52] Chiao-Ling T., Jian-Kuen W., ve diğ., *Treatment and Dosimetric Advantages Between VMAT, IMRT, and Helical TomoTherapy in Prostate Cancer*, Autumn 2011, **35**(3), 264-271.

[53] Ali M.A., Babaiah M., Madhusudhan N., ve diğ., Comparative Dosi-Metric Analysis of IMRT and VMAT (Rapidarc) in Brain, Head and Neck, Breast And Prostate Malignancies. *IntJ Cancer Ther Oncol,* 2015, **3**(1),03019.

[54] Lı-Rong Z., Yı-Bıng Z.,Jıan-Guo S., Comparison Of Plan Optimization For Single and Dual Volumetric-Modulated Arc Therapy Versus İntensity-Modulated Radiation Therapy During Post-Mastectomy Regional Irradiation. Oncology Letters, 2016, **11**, 3389-3394.

[55] Meyer J. L., Kavanagh B., Purdy J. ve Timmerman R., *IMRT, IGRT, SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy*, S.Karger, Basel, 2007.

[56] Sameer K. N., Daniel R. S., Brent S. R. ve diğ., Recent Advances in Image-Guided Radiotherapy for Head and Neck Carcinoma, *Journal of Oncology*, 2009, **4**,752135.

[57] Manning M.A., Wu Q., Cardinale R.M. ve diğ., The Effect Of Setup Uncertainty on Normal Tissue Sparing with IMRT for Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001, **51**(5), 1400-1409.

[58] Ceylen C., Arslan A., Kafkas B. ve diğ. Baş-Boyun ve Akciğer Olgularının IMRT/VMAT Uygulamalarında Set-Up Hatalarının 2D ve 3D Görüntüleme Teknikleri ile Belirlenmesi ve Farklılıkların Dozimetrik Etkisi. *Turk Onkoloji Dergisi*, January 2015, **30** (3),118-132 ·.

[59] Şenkesen Ö.,Göksel O.E, Küçücük H., Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi Tekniği ve Uygulamaları. *Turkiye Klinikleri -Special Topics.* 2016, **2**(3), 131-56.

[60] Baş H.A., Ceylan C., Stereotaktik Beden Radyoterapisi Stereotactic Body Radiotherapy, *Turkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics*. 2016, **2**(3), 172-84.

[61] Stanley H. B.,Yenice M.K.,, Followill D. ve diğ., Stereotactic Body Radiation therapy: The Report of AAPM Task Group 101, *Med. Phys*. August 2010, **37**(8).

[62] Leksell L., The Stereotaxic Method and Radiosurgery of the Brain. *Acta Chir Scand* 1951, **102,** 316-319.

[63] Leonard L. G., Clinical Radiation Oncology. In: Derek R. McHaffie, Deepak Khuntia (eds). *Stereotactic Irradiation: Linear Accelerator and Gamma Knife*. 3rd edition., Elsevier, Philadelphia, 2012.

[64] Güngör G., Yiğit G., Yapıcı B., Stereotaktik Radyoterapi ve Radyocerrahi Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery, *Turkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics.* 2016, **2**(3),163-71.

[65] Schlegel B. G., *New Technologies in Radiation Oncology*, Springer, England, 2006.

[66] Dennis C. S., Loeffler J.S. ve diğ., Radiosurgery: *Textbook of Radiation Oncology,* Third Edition, Leibel and Phillips, USA, 2010.

[67] Martin A., Gayay A., Stereotactic Body Radiotherapy: A Review, *Clinical Oncology*, 2010, **22**:157–172.

[68] Timothy D. Solberg, Robert L. Siddon, ve diğ., Historical Development of Stereotactic Ablative Radiotherapy: *Stereotactic Body Radiation Therapy*,. Radiation Oncology, Medical Radiology, USA, 2012.

[69] Martin J. Murphy, James Balter, Stephen Balter ve diğ., The Management of İmage-Guided Radiotherapy: Report Of The AAPM Task Group 75, *Med. Phys*. 2007. **34** (10):4078-4101.

[70] Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic Radiotherapy of Malignancies In The Abdomen. Methodological Aspects. *Acta Oncol*, 1994, **33**, 677– 83.

[71] Blomgren H, Lax I , Näslund I , Svanström R . Stereotactic High Dose Fraction Radiation Therapy of Extracranial Tumors Using an Accelerator. Clinical Experience of The First Thirtyone Patients. *Acta Oncol*,1995, **34**, 861 – 70.

[72] Hamilton, Allan J., Lulu, Bruce A., ve diğ., Preliminary Clinical Experience with Linear Accelerator-based Spinal Stereotactic Radiosurgery, *Neurosurgery*. 1995 Feb, **36**(2), 311-9.

[73] Lhor F., Debus U., Frank C., ve diğ., Nonınvasıve Patıent Fıxatıon For Extracranıal Stereotactıc Radıotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1999, **45**(2), 521–527.

[74] Shirato H, Seppenwoolde Y, Kitamura K ve diğ., Intrafractional Tumour Motion: Lung And Liver. *Semin Radiat Oncol*, 2004, **14**(1), 10-8.

[75] Uematsu M, A Dual Computed Tomography Linear Acceler-Ator Unit For Stereotactic Radiation Therapy: A New Approachwithout Cranially Fixated Stereotactic Frames. *Int J Radiat OncolBiol Phys*. 1996, **35**(3), 587–92.

[76] RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG) 0236. A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I/II Non-Small Cell Lung Cancer. RTOG; Philadelphia, 2006.

[77] Geometric Uncertainties in Radiotherapy: Defining The Planning Target Volume. The British Institute of Radiology, London, 2003.

[78] Merwe D. , Dyk V.J., Healy B. ve diğ., Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy: A Report Of The International Atomic Energy Agency, *Acta Oncologica*, 2017, **56**(1), 1-6,

[79] Theodore S. H., Modern Radiation Therapy Approaches: Targeted and Ablative Strategies. Chapter 2, *Interventional Oncology: A Practical Guide for the Interventional Radiologist*, 2012.

[80] CK-028096A-TRK. CyberKnife® Tedavi Uygulama Kılavuzu, Accuray, 2009.

[81] Matsuo Y., Guidelines for Respiratory Motion Management in Radiation Therapy. *Journal of Radiation Research*, 2013, **54**, 561–568.

[82] Cole A.J,, Hanna G.G., Jain S., O'Sullivan J.M., Motion Management For Radical Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Oncol* (R Coll Radiol), 2014,Feb, **26**(2), 67-80.

[83] Paul J. K.,Gig S. M., James M. ve diğ., The Management Of Respiratory Motion İn Radiation Oncology Report Of AAPM Task Group 76a*, Med. Phys*. October 2006, **33**(10), 3874-900.

[84] https://www.varian.com/sites/default/files/resource_attachments/RPMSystem ProductBrief_RAD5614B_August2007.pdf. (Ziyaret Tarihi: Temmuz 2019).

[85] https://www.elekta.com/dam/jcr:932c6cf4-ee27-42fd-aa4ccf8cbbce737/XVI-Symmetry-brochure.pdf. (Ziyaret Tarihi: Temmuz 2019)

[86] Van der Merwe D., Van Dyk J., Healy B., ve diğ., Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy: A Report of The International Atomic Energy Agency. *Acta Oncol*. 2017 Jan, **56**(1), 1-6.

[87] Brain K. C., Robert D. T., Stereotactic Body RadiaitonTherapy: A Comprehensive Review. *American Journal of Clinical Oncology*, **30**(6), 637-644.

[88] Xiao Y., Papiez L., Paulus R., ve diğ., Dosimetric Evaluation of Heterogeneity Corrections For RTOG 0236: Stereotactic Body Radiotherapy of İnoperable Stage I-II Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 15, **73**(4), 1235-42.

[89] Ermias G., Teke T., Kwa W., Evaluation of The Treatment Planning Algorith For SBRT Lung Treatment: Comparison with Monte Carlo and Homogeneous Pencil Beam Dose Calculations. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 2012, **43,** 26-33.

[90] Baotian H., Lili W. ve diğ., Dose Calculation o Acuros XB and Anisotropic Analytical Algorithm in Lung Stereotactic Body Radiotherapy Treatment with Flattening Filter Free Beams and The Potential Role of Calculation Grid Size. *Radiation Oncology,* December 2015, **10**(1), 357.

[91] Khan F. M., The Physics of Radiation Therapy, 4th Ed., Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2010.

[92] Karzmark C.J., Nunan C.S., Tanabe E., *Medical Electron Accelerators*, McGraw-Hill Health Professions Division, p127, 1993.

[93] TUNÇ S.,, DÖNMEZ N. K., Eksternal Radyoterapi Cihazları ve Çalışma Prensipleri, *Turkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics*. 2016, **2**(3),19-31.

[94] https://www.medikalfizik.net/tag/medikal-lineer-hizlandirici-nasil-calisir/, (Ziyaret Tarihi: Temmuz 2019)

[95] Luc M. B.,Humm J. L., Mageras G. S., Lawrence N. R., , *Imaging in Radiation Oncology*, Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology (Third Edition), 2010.

[96] Cherry P., Duxbury A.M., *Practıcal* Radıotherapy Physıcs and Equıpment. Second Edition, Cambridge, 2009.

[97] George T. Y., Chen E., Gregory C. S., Shinichiro M., A Review of Image-Guided Radiotherapy, *Radiol Phys Technol,* 2009,**2**, 1–12.

[98] Fogliata A., Garcia R., Knoos T. ve diğ., Definition of Parameters For Quality Assurance of Flattening Filter Free (FFF) Photon Beams in Radiation Therapy, *Med. Phys*. 2006, **39**(10), 6455-6464.

[99] Budgell G., Brown K., Cashmore J. Ve diğ., IPEM Topical Report 1: Guidance on Implementing Flattening Filter Free (FFF) Radiotherapy. *Phys. Med. Biol*., 2016,**60**, 8360–8394.

[100] King R.B., Hyland W.B. ve diğ., An in Vitro Study of The Radiobiological Effects of Flattening Filter Free Radiotherapy Treatments. *Phys. Med. Biol*. 2013, **58,** 83–94.

[101] Karan T., Moiseenko V. ve diğ., Radiobiological Effects of Altering Dose Rate in Filter-Free Photon Beams. *Phys. Med. Biol.* 2013, **58**, 1075–1082.

[102] Ying X., Stephen F. K, Popple R. ve diğ., Flattening Filter-Free Accelerators: A Report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2015, **16**(3), 5219.

[103] Vassiliev O.N., Kry S.F., Chang J.Y., ve diğ., Stereotactic Radiotherapy for Lung Cancer Using a Flattening Filter Free Clinac. J Appl Clin *Med Phys*. 2009, **10**(1), 2880.

[104] Cashmore J. The Characterization of Unflattened Photon Beams From a 6 MV Linear Accelerator. *Phys Med Biol*. 2008, **53**(7),1933–46.

[105] Cashmorea J., Surface Dose Variations in 6 and 10 MV Flattened and Flattening Filter-Free (FFF) Photon Beams. *Journal Of Applıed Clınıcal Medıcal Physıcs*, 2016, 17(5), 293-307.

[106] Kragl G., Albrich D., Georg D., Radiation Therapy with Unflattened Photon Beams: Dosimetric Accuracy Of Advanced Dose Calculation Algorithms. *Radiother Oncol*. 2011, **100**(3), 417–23.

[107] Gasic D., Ohlhues L., Brodin N.P., ve diğ., A Treatment Planning And Delivery Comparison Of Volumetric Modulated Arc Therapy With Or Without Flattening Filter For Gliomas, Brain Metastases, Prostate, Head/Neck And Early Stage Lung Cancer, *Acta Oncol*. 2014, **53**(8), 1005–11.

[108] Spruijt K.H., Dahele M., Cuijpers J.P., ve diğ., Flattening Filter Free vs Flattened Beams For Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013, **85**(2), 506–13.

[109] Nicolini G., Ghosh-Laskar S., Shrivastava S.K., ve diğ., Volumetric Modulation Arc Radiotherapy with Flattening Filter-Free Beams Compared With Static Gantry IMRT and 3D Conformal Radiotherapy for Advanced Esophageal Cancer, A Feasibility Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012, **84**(2), 553–60.

[110] O'Brien P.F., Gillies B.A., Schwartz M., ve diğ., Radiosurgery with Unflattened 6-MV Photon Beams. *Med Phys*. 1991, **18**(3), 519–21.

[111] Subramaniam S., Thirumalaiswamy S., Srinivas C., ve diğ., Chest Wall Radiotherapy with Volumetric Modulated Arcs and The Potential Role Of Flattening Filter Free Photon Beams. *Strahlenther Onkol*. 2012, **188**(6), 484–90.

[112] Nicolini G., Ghosh-Laskar S., Shrivastava S.K., ve diğ., Volumetric Modulation Arc Radiotherapy with Flattening Filter-Free Beams Compared With Static Gantry IMRT and 3D Conformal Radiotherapy for Advanced Esophageal Cancer: A Feasibility Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012, **84**(2), 553–6.

[113] Eric J. H., Amato J. G., *Radiobiology for the radiologist*, 8th Ed., Wolter Kluwer, Philadelphia, 2018.

[114] The Radiobiology ff Hypofractionation. Nahum AE. *Clin Oncol*. 2015, **27**(5), 260-9.

[115] Kurtman C., Radyobiyolojide Hücre Siklusu, 5r ve Hasar. Sağlık Hizmetleri Dergisi, Ankara, 2018, **17**(1).

[116] Joiner M., van der Kogel A., *Basic Clinical Radiobiology*. Fourth Edition. Hodder Education, UK, 2009.

[117] Yeyin N., Biological Effects of Radiation Radyasyonun Biyolojik Etkileri Nuclear Medicine Seminars / *Nükleer Tıp Seminerleri* 2015.

[118] Lingam N. S., Podgorsak E.B., Hendry J.H., *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Student, Basic Radıobıology*, Bölüm 14, IAEA, Vienna, 2006.

[119] Internatıonal Atomıc Energy Agency, Radıatıon Bıology, *A Handbook For Teachers And Students,* VIENNA, 2010.

[120] Ramroth J. R., Radiotherapy Dose-Fractionations and Outcomes in Cancer PatientsLincoln College, Doctor of Philosophy Thesis, Michaelmas Term, 2017.

[121] Lizhong L., Daniel A. B. ve diğ., The Linear-Quadratic Model And Fractionated Stereotactic Radiotherapy. *Int J Radiation oncol Biol Phys*. 2003, **57**(3), 827-832.

[122] Balagamwala H., Chao A.B. S.T., Suh J., H., Principles of Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Clinical Applications in The Central Nervous System. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 2012, **118**(19),3-13.

[123] Brenner D. J., , Point: The Linear-Quadratic Model is an Appropriate Methodology for Determining Iso-Effective Doses at Large Doses Per Fraction. *Semin Radiat Oncol*. 2008 October, **18**(4), 234–239.

[124] Hall E.J., Cox J.D., *Physical and biological basis of radiation therapy.* In: Moss WT, Cox JD eds. Radiation Oncology, Rationale, Techniques, Results. The CV Mosby Company, St Louis, 1989.

[125] Chang W. S., Heonjoo P., Robert J. G. ve diğ., *Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy*. Technical Basis of Radiaiton Therapy, Medical Radiology, Springer, Berlin, Heidelberg, 2012.

[126] Martin J.B., David J. C., Brenner D., The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT, Are More Than The 5Rs İnvolved? *Int J Radiation oncol Biol Phys*. 2014, **88**(2), 254-262.

[127] Clement J.J., Tanaka N., Song C.W., Tumor Reoxygenation and Postirradiation Vascular Changes. *Radiology,*1978, **127**, 799-803.

[128] Leith J.T., Cook S., Chougule P., ve diğ., Intrinsic and Extrinsic Characteristics of Human Tumors Relevant to Radiosurgery: Comparative Cellular Radiosensitivity And Hypoxic Percentages. *Acta Neurochir Suppl,* 1994, **62**,18-27.

[129] Nahum A., The Radiobiology of Hypofractionation. *Clinical Oncology* 2015, **27**, 260-269.

[130] Ding C., Hrycushko BJiang., S. ve diğ., Radiobiological Dose Comparison of Single Fraction SRS, Multi-Fraction SRT and Multi-Stage SRS of Large Target Volumes Using the Linear-Quadratic Formula. *Med Phys* June 2014, **41**(6), 337.

[131] Eric K. O., Marie-Adele S. K., ve diğ., The Impact Of Radiosurgery Fractionation And Tumor Radiobiology On The Local Control Of Brain Metastases. *Journal of Neurosurgery,* Nov 2013, **119**(5), 1131-1138.

[132] Nagata Y., Stereotactic Body Radiotherapy For Early Stage Lung Cancer. *Cancer Res Treat* 2013, **45**, 155-61.

[133] Timmerman R., Paulus R., Galvin J., ve diğ., Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA*, 2010, **303**,1070-6.

[134] Sheu T., Molkentine J., Transtrum M.K., Buchholz T.A., Withers H.R., Thames H.D., Mason K.A., Use of the LQ Model With Large Fraction Sizes Results İn Underestimation Of İsoeffect Doses. *Radiother Oncol*., 2013 Oct, **109**(1), 21-5.

[135] Franken N.A., Oei A.L., Kok H.P., Rodermond K., ve diğ., Cell Survival and Radiosensitisation: Modulation of The Linear And Quadratic Parameters of The LQ Model (Review). *International Journal of Oncology*, 2013, **42**,1501-1515.

[136] Ling C.C., Gerweck L.E., Zaider M. ve diğ., Dose-Rate Effects in External Beam Radiotherapy Redux. *Radiat Oncol*, 2010, 95,261–268.

[137] Fowler J.F., Welsh J.S., Howard S.P., Loss of Biological Effect in Prolonged Fraction Delivery. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys*, 2004, **59**,242–249.

[138] Song C.W., Park I., Cho L.C. ve diğ., IsThere İndirect Cell Death İnvolved İn Response of Tumor To SRS and SBRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014, **89**, 924–925.

[139] Chang W. S., Chinsoo C. L., J, Yuan J. ve diğ., Radiobiology Of Stereotactic Body Radiation Therapy/Stereotactic Radiosurgery and the Linear-Quadratic Model, *Int J Radiation oncol Biol Phys*, 2013, **87**(1), 18-19.

[140] Shibamoto J., Otsuka S., Hiromitsu I. ve diğ., Radiobiological Evaluation of The Radiation Dose as Used Inhigh-Precision Radiotherapy: Effect of Prolonged Deliverytime and Applicability of The Linear-Quadratic Model. *J. Radiat. Res*., 2012, **53**, 1–9.

[141] Kirkpatrick J.P., Meyer J.J., Marks L.B,. The Linear Quadratic Model is Appropriate to Model High Dose Per Fraction Effects in Radiosurgery. *Semin Radiat Oncol*, 2008, **18**, 240–243.

[142] Park C., Papiez L., Zhang S., ve diğ., Universal Survival Curve and Single Fraction Equivalent Dose: Useful Tools in Understanding Potency of Ablative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar, **70**(3), 847-52.

[143] Cramer W., Experimental Observations on The Therapeutic Action of Radium. *Tenth Sci Rep Invest Imp Cancer Research Fund*, 1932, 95–122.

[144] Heon J.P., Griffin R.J., Hui S. ve diğ., Radiation-Induced Vascular Damage in Tumors: Implications of Vascular Damage in Ablative Hypofractionated Radiotherapy (SBRT and SRS). *Radıatıon Research*, 2012, **177,** 311–327.

[145] Solesvik O.V., Rofstad E.K., Brustad T., Vascular Changes in a Human Malignant Melanoma Xenograft Following Single-Dose İrradiation. *Radiat Res* 1984, **98**,115–128.

[146] Lasnitzki I., Quantitative Analysis of The Direct and Indirect Action of X Radiation on Malignant Cells. *Br J Radiol*, 1947, **20**,240–247.

[147] Clement J.J., Song C.W., Levitt S.H., Changes in Functional Vascularity and Cell Number Following X-Irradiation of a Murine Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1976, **1**,671–678.

[148] Song C.W., Park I., Cho L.C. ve diğ., Is There Indirect Cell Death Involved in Response of Tumor to SRS and SBRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, **89**, 924–925.

[149] Kocher M., Treuer H., Voges J. ve diğ., Computer Simulation of Cytotoxic And Vascular Effects of Radiosurgery in Solid and Necrotic Brain Metastases. *Radiother Oncol*, 2000, **54**,149–156.

[150] Lugada A.A., Moran J.P., Gerbe S.A. ve diğ., Local Radiation Therapy of B16 Melanoma Tumors Increases The Generation Of Tumor Antigen-Specific Effector Cells That Traffic to The Tumor. *J Immunol*, 2005, **174**,7516–7523.

[151] Seung S.K., Curti B.D., Drittenden M. ve diğ., Phase I Study Of Stereotactic Body Radiotherapy and Interleukin-2: Tumor And İmmunological Responses. *Sci Transl Med*, 2012, **4**,137–174.

[152] Sheu T., Molkentine J., Transtrum M.K. ve diğ., Use of the LQ Model with Large Fraction Sizes Results İn Underestimation of Isoeffect Doses. *Radiother Oncol* 2013, **109**, 21-25.

[153] Lohse I., Lang S. ve diğ., Effect of High Dose Per Pulse Flattening Filter-Free Beams on Cancer Cell Survival. *Radiotherapy and Oncology*, 2011, **101**, 226–232.

[154] Verbakel W., Jaap Van Den B. ve diğ., Comparable Cell Survival Between High Dose Rate Flattening Filter Free and Conventional Dose Rate Irradiation. *Acta Oncologica,* 2013, **52**, 652–657.

[155] Bewes J.M., Suchowerska N., Jackson M., ve diğ., The Radiobiological Effect of Intrafraction Dose-Rate Modulation in Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Phys. Med. Biol.* 2008, **53**, 3567–78.

[156] Sarojini S., Pecora A., Milinovikj N. ve diğ., A Combination of High Dose Rate (10X FFF/2400 MU/Min/10 MV X-Rays) and Total Low Dose (0.5Gy)

Induces a Higher Rate of Apoptosis in Melanoma Cells in Vitro And Superior Preservation Of Normal Melanocytes. *Melanoma Research*, October 2015, **25**(5), 376–389.

[157] King R.B., Hyland W.B., Cole A.J., Butterworth K.T. ve diğ., An in vitro Study of The Radiobiological Effects of Flattening Filter Free Radiotherapy Treatments. *Phys Med Biol*, 2013, **58**, 83-94.

[158] Sørensen B. S., Vestergaard A. ve diğ., Dependence of Cell Survival On Instantaneous Dose Rate of a Linear Accelerator. *Radiotherapy and Oncology*, 2011, **101**, 223–225.

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

[1] **Ceylan C.** Korkmaz N., Çekiçkesen Y. Ve diğ, kV-kV ve kV CBCT Görüntüleme Teknikleri Kullanılarak IMRT/VMAT Uygulanan Pelvik Hastalarında İki Farklı Sabitleme Sisteminin Değerlendirilmesi, Poster, *Medikal Fizik Kongresi*, Antalya, 2015.

[2] **Ceylan C.,** Ayata H., Kılıç A. Ve diğ., Solunum Hareketli Fantom ile Gated Radyoterapi Tekniğinde TrueBeam STX Cihazının Geometrik ve Dozimetrik Performansının Doğrulanması, Sözel Sunum, *Medikal Fizik Kongresi,* Antalya, 2015

[3] **Ceylan C**., Ayata H., Uğur T. Ve diği, Dosimetric and geometric verification with the moving phantom of gating stereotactic lung treatment, Elektronik Poster, *ESTRO*, 2015.

[4] Ayata H., **Ceylan C.,** Uğur T. Ve diğ., VMAT tedavi planlarında linak tabanlı hatalara karşı hastaya özel QA sonuçlarının hassasiyeti ve Doz Volum Histogramı ile korelasyonunun değerlendirilmesi, Sözlü Sunum, *Medikal Fizik Kongresi*, Antalya, 2015.

[5] Uğur T., **Ceylan C.,** Ayata H. Ve diğ., Rotasyonel Radyoterapi Planlarının Kalite Kontrollerinin 3 Boyutlu ve DVH Tabanlı Değerlendirilmesi, Poster, *Medikal Fizik Kongresi*, Antalya, 2015.

[6] Ayata H., **Ceylan C.,** Uğur T. Ve diğ., Sensitivity of various commercial QA systems to MLC errors and correlation between gamma analysis results and DVH- Elektronik Poster, *ESTRO*, 2015.

[7] Ayata H., **Ceylan C**., Uğur T. Ve diğ Volumetrik Ark Tedavi (VMAT) Plan Doğrulaması İçin Silindirik Diyot Array Performansının Değerlendirilmesi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 2015, **30**(2), 61-73.

[8] **Ceylan C**., Ayata H., Kılıç A. Ve diğ., Baş-Boyun ve Akciğer Olgularının IMRT/VMAT Uygulamalarında Set-Up Hatalarının 2D ve 3D Görüntüleme Teknikleri ile Belirlenmesi ve Farklılıkların Dozimetrik Etkisi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 2015, **30**(3), 118-132.

[9] Karaman K., Dokdok M., Karadeniz O., **Ceylan C**. Ve diğ., Intravascular Placement of Metallic Coils as Lung Tumor Markers for CyberKnife Stereotactic Radiation Therapy, *The Korean Society of Radiology,*2015, **16**(3): 626-31.

[10] **Ceylan C.,** Ayata H., Güner M. ve diğ., Lokal Nükslü Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Robotik Stereotaktik Radyoterapi ile İkinci Seri Işınlama, Oral Sunum, *VII. Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi,* Antalya, 2016.

[11] Güner M., **Ceylan C.,** Ayata H. ve diğ VII. Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi-2016-Oral Sunum: Merkezi Yerleşimli Primer Akciğer Kanserli HastalarınCyberknife ve VMAT SBRT Tekniklerinin Karşılaştırılması, Oral Sunum, *VII. Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi,* Antalya, 2016.

[12] Güden M., Ayata H., **Ceylan C**. ve diğ., Prognostic Factors Effective on Survival of Patients with Glioblastoma: Anadolu Medical Center Experience*, Indian Journal of Cancer*, 2017, **53**(3)*,* 382-386.

[13] **Ceylan C**., Andaç H., Berberoğlu K. Ve diğ., Re-irradiation of Locoregional Recurrence NSCLC using Robotic Stereotactic Body Radiotherapy, *Oncology Research And Treatment*, 2017, **40**(4), 207-214.

[14] Ayata H., **Ceylan C**., Kılıç A. Ve diğ., Comparison of Co-Planar and Non-Coplanar Treatment Planning for Tumor Nearby Critical Organs in High Grade Gliomas, *Oncology Research And Treatment*, 2018, **41**(9), 514-519.

[15] Ayata H., **Ceylan C**., Steretaktik Beden Radyaterapisi, Derleme, *Türkiye Klinikleri Özel Sayısı*, 2016, **2**(3), 172-84.

[16] **Ceylan C.,** Ozturk A., Karabey A. Ve diğ., Radyoterapide Srs/Sbrt Uygulamalarında Farklı Doz Şemalarının ve Değişen Doz Hızlı Tedavi Tekniklerinin Radyobiyolojik Etkisi: *İn Vitro* Deneysel Çalışma, Sunum, *Ulusal Mediakl Fizik Kongresi*, Antalya, 2018.

[17] **Ceylan C.**, Ozturk A., Gungor G. Ve diğ., The Effect of Flattening Filter-Free Beams with Different Single Fraction Doses on the Survival of Prostate Cancer Cell., *Med Phys*.,2018, **45**(6), e347.

[18] Demirkan İ., Yaprak G., **Ceylan C.** ve diğ., Acoustic impedance measurement of radiotherapy-induced effect on the human tooth by 320 MHz scanning acoustic, Conference Paper, DOI: 10.1117/12.2508523 *Conference: Imaging, Manipulation, and Analysis of Biomolecules, Cells, and Tissues XVII,* 2019.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Ankara'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 1995 yılında girdiği Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü'nden 1999 yılında mezun oldu. 2000-2002 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimini tamamladı. 2003-2004 yılları arasında Utrecht Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde araştırma görevlisi olarak proje kapsamında çalıştı. Daha sonra 2004-2017 yılları arasında Anadolu Sağlık Merkezi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde Medikal Fizik uzmanı olarak çalıştı. Halen 2017 yılından itibaren de İstanbul Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde Medikal Fizik Uzmanı olarak iş hayatına devam etmektedir.