

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
NÜKLEER BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**GLİOBLASTOM TANILI HASTALARIN RADYOTERAPİSİNDE YOĞUNLUK
AYARLI RADYOTERAPİ, HELİKAL TOMOTERAPİ VE ÜÇ BOYUTLU
KONFORMAL RADYOTERAPİ PLANLAMALARINDA EŞZAMANLI VE
ARDIŞIK BOOST TEKNİKLERİNİN DOZİMETRİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Erdi GÜNAY

**MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**ANKARA
2018**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Erdi GÜNAY tarafından hazırlanan “Glioblastom Tanılı Hastaların Radyoterapisinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, Helikal Tomoterapi ve Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi Planlamalarında Eşzamanlı ve Ardışık Boost Tekniklerinin Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı / Sağlık Fiziği **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Niyazi MERİÇ
Eş Danışman : Doç. Dr. Ö. Petek ERPOLAT

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Niyazi MERİÇ
Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü



Doç. Dr. Ö. Petek ERPOLAT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı



Prof. Dr. Hüseyin BORA
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı



Prof. Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ
Ankara Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi



Prof. Dr. Tülay SERİN
Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü



Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Niyazi MERİÇ

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

GLIOBLASTOM TANILI HASTALARIN RADYOTERAPİSİNDE YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ,
HELİKAL TOMOTERAPİ VE ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ PLANLAMALARINDA
EŞZAMANLI VE ARDIŞIK BOOST TEKNİKLERİNİN DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

ERDİ GÜNAY

Ankara Üniversitesi
Nükleer Bilimler Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı
Sağlık Fiziği Yüksek Lisans Programı

Danışman: Prof. Dr. Niyazi MERİÇ

Eş Danışman: Doç. Dr. Ö. Petek ERPOLAT

Günümüzde beyin tümörlerinin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Beyin tümörleri düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılmaktadır ve glioblastoma (GB) en kötü prognoza sahip yüksek dereceli beyin tümördür. Glioblastomda standart tedavi yaklaşımı mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sonrası, radyoterapi (RT) ile eşzamanlı ve adjuvant kemoterapidir. RT'nin cerrahi sonrası uygulanma sebebi geride kalan mikroskobik hastalığı veya gros tümörü yok etmektir. Gelişen teknoloji ile birlikte beyin tümörlerinin RT'si, üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve helikal tomoterapi (HT) tekniğiyle uygulanmaktadır. 3BKRT'ye göre YART ve HT tekniğiyle hedef hacime daha homojen doz dağılımı sağlanabilmekte ve risk altındaki organlar çok daha iyi korunabilmektedir. Beyin bölgesinde risk altındaki organlar; optik sinir, optik kiazma, beyin sapı, medulla spinalis, göz küresi, retina, lens ve lakrimal bezdir. Çalışmadaki amacımız, 3BKRT, YART ve HT planlamalarında eşzamanlı ve ardışık boost tekniklerini dozimetrik olarak karşılaştırmaktır. Çalışmada, daha önce kliniğimizde GB tanısı ile tedavi edilmiş 15 hasta seçilmiştir. Bu hastaların tedavi planları, 3BKRT planlaması ardışık boost tekniği kullanılarak iki fazda; YART ve HT planlamaları eşzamanlı boost tekniği kullanılarak tek fazda; ardışık boost tekniği kullanılarak iki fazda yapılmıştır. Ardışık boost (SEQ) tekniği iki fazdan oluşmaktadır: İlk fazda PTV1'e 2 Gy fraksiyon dozu ile 25 fraksiyonda 50 Gy; ikinci fazda PTV2'ye 2 Gy fraksiyon dozu ile 5 fraksiyonda 10 Gy boost olmak üzere toplam 60 Gy doz tanımlanmıştır. Eşzamanlı boost (SIB) tekniği tek fazdan oluşmaktadır; PTV1'e 1,66 Gy fraksiyon dozu ile 30 fraksiyonda 50 Gy, PTV2'ye 2 Gy fraksiyon dozu ile 30 fraksiyonda 60 Gy reçete edilmiştir. PTV için tanımlanan minimum doz, reçete edilen dozun %95'ine eşit veya daha fazla ve maksimum doz reçete edilen dozun %107'sine eşit veya daha düşük olacak şekilde hesaplanmıştır. Çalışmamızın sonucunda, hedef hacimlerin istenilen dozu alması teknikler arasında benzerlik göstermektedir. Ancak kritik organlar, YART ve HT ile 3BKRT'ye göre daha iyi korunmuştur. YART için SIB ve SEQ teknikleri karşılaştırıldığında, doz-hacim parametrelerinde ciddi bir farklılık gözlenmezken normal beyin dokusu ve kritik organlar SIB ile daha iyi korunmuştur. HT için SIB ve SEQ teknikleri karşılaştırıldığında SIB tekniği ile normal beyin, spinal kord ve integral skalp dozları azalmaktadır. SIB ile daha konformal doz dağılımları sağlanırken, beklenildiği üzere PTV içindeki sıcak dozlar artmaktadır, bu durum tümör biyolojisi göz önünde bulundurulduğunda tümör kontrolü için avantaj sağlayabilir. YART ve HT için SEQ ve SIB teknikleri karşılaştırıldığında, HT ile hemen hemen tüm kritik organların belirgin şekilde daha iyi korunduğu ve daha homojen doz dağılımlarının elde edildiği gözlenmiştir. Ancak HT'de kritik organların aldığı doz tolerans dozları altında tutulmaya çalışılırken, daha fazla açıdan oluşturulan doz girişi ışınlanan normal beyin dokusu hacimini ve integral skalp dozunu anlamlı şekilde artırmıştır. Sonuç olarak, GB hastalarının RT'sinde YART ve HT tekniklerinin kendi içerisinde avantaj ve dezavantajları olduğu göz önünde bulundurulmalı ve hasta bazında klinik bulgulara, tümör büyüklüğüne ve yerleşim yerine göre en uygun teknik seçilmelidir. SIB tekniğinin avantajları dozimetrik olarak ortaya konmuştur ancak tümör etkinliği ve yan etkiler üzerindeki avantajlarını ortaya koymak için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2018, 70 sayfa

Anahtar Kelimeler: Glioblastom, yoğunluk ayarlı radyoterapi, helikal tomoterapi, üç boyutlu konformal radyoterapi, eşzamanlı boost, ardışık boost

ABSTRACT

Master Thesis

THE DOSIMETRIC COMPARISON OF SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST AND SEQUENTIAL BOOST TECHNIQUES IN INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY, HELICAL TOMOTHERAPY AND THREE DIMENSIONAL CONFORMAL RADIATION THERAPY PLANS FOR GLIOBLASTOMA DIAGNOSED PATIENTS

ERDİ GÜNAY

Ankara University
Institute of Nuclear Sciences
Department of Medical Physics Health Physics Master Program

Supervisor: Prof. Dr. Niyazi MERİÇ

Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ö. Petek ERPOLAT

Nowadays, the incidence of brain tumors is increasing. Brain tumors are divided into low-grade and high-grade tumors, and glioblastoma (GB) is a high-grade brain tumor with the worst prognosis. The standard treatment approach for GB is adjuvant chemotherapy with simultaneous radiotherapy (RT) after the widest possible surgical resection. The reason for the application of radiotherapy after surgery is to destroy the remaining microscopic disease or gross tumor. In RT of brain tumors, three dimensional conformal radiation therapy (3DCRT), intensity modulated radiation therapy (IMRT) and helical tomotherapy (HT) techniques are applied together with the developing technology. IMRT and HT techniques can achieve a more homogeneous dose distribution of target volume and better preservation of organs at risk than 3DCRT technique. Organs at risk in the brain region; optic nerve, optic chiasm, brain stem, medulla spinalis, eyeball, retina, lens and lacrimal gland. Our aim in this study is to compare simultaneous integrated boost and sequential boost techniques in intensity modulated radiotherapy, helical tomotherapy and three dimensional conformal radiation therapy plans in a dosimetric manner. In the study, 15 patients previously treated with GB diagnosis were selected in our clinic. Treatment plans for these patients were 3DCRT planning using sequential (SEQ) boost technique in two phases; IMRT and HT planning were performed in a single phase using the simultaneous integrated (SIB) boost technique; using SEQ boost techniques in two phases. The SEQ boost technique consists of two phases: 50 Gy in 25 fractions with 2 Gy fractions for PTV1 in the first phase; 10 Gy boost in 5 fractions with 2 Gy fractions for PTV2 in the second phase, a total dose of 60 Gy was defined. The SIB boost technique consists of a single phase; PTV1 was prescribed 50 Gy in 30 fractions with 1.66 Gy fraction dose, PTV2 was prescribed 60 Gy in 30 fractions with 2 Gy fraction dose. The minimum dose defined for PTV is calculated to be equal to or greater than 95% of the prescribed dose and the maximal dose will be equal to or less than 107% of the prescribed dose. At the end of our study, desired dosing of target volumes is almost the same among techniques. However, critical organs are better protected by IMRT and HT than by 3DCRT. Compared to SIB and SEQ techniques for IMRT, normal brain tissue and critical organs are better protected with SIB, while there is no significant difference in dose-volume parameters. Compared to SIB and SEQ techniques for HT, SIB technique reduces the dose of normal brain, spinal cord and integral scalp. As more conformal dose distributions are achieved with SIB, hot doses in PTV are increasing as expected, which may be advantageous for tumor control when tumor biology is considered. When SEQ and SIB techniques were compared for IMRT and HT, it was observed that almost all critical organs were significantly better protected by HT and more homogeneous dose distributions were obtained. But, while trying to keep the dose less than the tolerable dose of critical organs in HT, created dose input from more angles increased the volume of irradiated normal brain tissue and the dose of integral scalp significantly. In conclusion, it should be taken into consideration that IMRT and HT techniques have advantages and disadvantages within the RT of GB patients and the most appropriate technique should be selected according to clinical findings, tumor size and location of residence. Advantages of the SIB technique have been demonstrated as dosimetric, but there is a need for clinical trials to demonstrate the advantages over tumor activity and side effects.

2018, 70 pages

Key Words: Glioblastoma, intensity modulated radiation therapy, helical tomotherapy, three dimensional conformal radiation therapy, simultaneous integrated boost, sequential boost

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi ve birikimleri, disiplini, içtenliği ve yol göstericiliği ile tezime ve bana hiç unutulmayacak emek ve katkıları olan, eş danışmanım Sayın Doç. Dr. Ö. Petek ERPOLAT'a,

Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü Sağlık Fiziği Programı'nda yüksek lisans yapmamı sağlayan, bilgisi ve tecrübesiyle gerek derslerde gerekse dersler dışında bana yol gösteren, danışmanım ve Enstitü Müdürümüz Sayın Prof. Dr. Niyazi MERİÇ'e,

Tez çalışmam sırasında beni hep destekleyen, tüm sorularıma cevap veren, beni motive eden, bilgi ve tecrübeleriyle çalışmama büyük katkıları ve emekleri olan kıymetli hocalarım Fiz. Yük. Müh. Oya AKYOL, Fiz. Dr. Serap ÇATLI DİNÇ, Fiz. Bora İMRAN ve Dr. Ertuğrul ŞENTÜRK'e,

Çalışmam boyunca değerli bilgileri, yardımseverlikleri, önerileri ile beni destekleyen kıymetli hocalarım Uzman Hilal SARAÇ, Uzman Ceren HANÇER ve Sağlık Fizikçisi Levent DEMİRKOL'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca tüm bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü'ndeki tüm hocalarıma,

Üzerimde sonsuz ve kutsal emekleri olan, beni hala görüp gözettiğine inandığım rahmetli annem Ayşe GÜNAY ve varlığıyla bana güç katan sevgili babam Ahmet GÜNAY'a,

Tezin her aşamasını benimle birlikte yaşayan, desteği ve sevgisiyle beni motive eden sevgili eşim Başak GÜNAY'a,

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Erdi GÜNAY
Ankara, Eylül 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1 Beyin ve Anatomisi.....	3
2.2 Beyin Tümörleri	5
2.2.1 Glioblastoma (GB)	6
2.2.1.1 GB tedavisi.....	8
2.2.1.2 GB tedavisinde RT	8
2.3 Radyoterapinin Tanımı ve Tarihçesi.....	11
2.4 Görüntüleme Teknikleri.....	13
2.4.1 Bilgisayarlı tomografi (BT)	13
2.4.2 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG).....	16
2.5 BT Simülatörler.....	17
2.6 Linear Hızlandırıcılar	18
2.6.1 Linear hızlandırıcıların temel yapısı	19
2.6.1.1 Modülatör	20
2.6.1.2 Elektron tabancası	20
2.6.1.3 RF güç kaynağı.....	20
2.6.1.4 Magnetron.....	20
2.6.1.5 Klystron.....	20
2.6.1.6 Hızlandırıcı tüp	21
2.6.1.7 Kolimatör sistemi	21
2.7 Tedavi Planlama Sistemi (TPS)	21
2.8 Radyoterapi Teknikleri	22
2.8.1 Üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT).....	22
2.8.2 Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART).....	22
2.8.3 Helikal tomoterapi (HT)	23
2.9 Hedef Hacim Tanımları.....	24

2.9.1 Tanımlanabilir tümör hacmi (GTV)	25
2.9.2 Klinik hedef hacmi (CTV)	26
2.9.3 Planlanan hedef hacmi (PTV)	26
2.9.4 İnternal hedef hacim (ITV)	27
2.9.5 Planlanan riskli organ hacmi (PRV)	27
2.9.6 Tedavi hacmi (TV)	27
2.9.7 Işınlanan hacim (IV)	28
2.10 İzodoz Eğrileri	28
2.11 Doz-Volüm Histogramı (DVH)	29
2.12 Konformite İndeksi (CI)	30
2.13 Homojenite İndeksi (HI)	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM	32
3.1 Materyal	32
3.1.1 Siemens Somatom Sensation Open BT cihazı	32
3.1.2 Varian Clinac DHX linak tedavi cihazı	32
3.1.3 Eclipse 8.6 tedavi planlama sistemi	33
3.1.4 Tomotherapy planning station planlama sistemi	34
3.2 Yöntem	34
3.2.1 Hasta seçimi	34
3.2.2 Konturlama	35
3.2.3 Tedavi planlama	35
3.2.4 GBM tümörlerinde kritik organlar için kullanılan doz sınırlamaları	36
3.2.5 Dozimetrik parametreler	37
3.2.6 İstatistik	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ	70

SİMGELER DİZİNİ

3BKRT	Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
3DCRT	Three Dimensional Conformal Radiation Therapy
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CI	Conformity Index (Konformite İndeksi)
CTV	Clinical Treated Volume (Klinik Hedef Hacimi)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVH	Doz Volüm Histogramı
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu)
ETAR	Equivalent Tissue Air Ratio
FDG	Fluoro 5-Deoksi Glukoz
GB	Glioblastoma
GTV	Gross Tumor Volume (Gros Tümör Hacimi)
Gy	Gray
HI	Homogeneity Index (Homojenite İndeksi)
HT	Helikal Tomoterapi (Helical Tomotherapy)
ICRU	International Commission on Radiation Units (Uluslararası Radyasyon Birimleri Komisyonu)
IM	İnternal Marj
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
IV	Irradiated Volume (Işınlanan Hacim)
kV	Kilo Volt
Linak	Lineer akseleratör cihazı

MB	Modified Batho
MLC	Multi Leaf Collimator (Çok Yapraklı Kolimatör)
MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MU	Monitor Unit (Monitör Ünitesi)
MV	Milyon Volt
PBC	Pencil Beam Convolution (Kalem Işını Konvolüsyonu)
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PRV	Planlanan Risk Altındaki Organ Hacimi
PTV	Planning Target Volume (Planlanan Hedef Hacim)
RAO	Risk Altındaki Organ
RF	Radyo Frekans
RT	Radyoterapi
RTOG	Radyoterapi Onkoloji Grubu
SAD	Source to Axis Distance (Kaynak Eksen Mesafesi)
SIB	Simultaneously Integrated Boost (Simültane İntegre Boost)
SM	Set-up Marj
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSD	Source to Skin Distance (Kaynak Cilt Mesafesi)
SSS	Santral Sinir Sistemi
TERMA	Total Energy Released in a Medium per unit Mass (Ünite Başına Bir Ortamda Toplam Enerji Yayımları)
TPS	Tedavi Planlama Sistemi
TV	Treatment Volume (Tedavi Hacimi)
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Beyin ve anatomik alanlar	3
Şekil 2.2 Primer beyin tümörlerinin insidans oranları	6
Şekil 2.3 BT tarayıcının rotasyon hareketi.....	14
Şekil 2.4 BT’de GB görüntüsü	15
Şekil 2.5 MRG’de GB görüntüsü	17
Şekil 2.6 LİNAK sisteminin şematik gösterimi	19
Şekil 2.7 ICRU 50 Raporunda bulunan hedef hacim tanımları	25
Şekil 2.8 ICRU Rapor 50 ve 62 hedef hacim tanımları	25
Şekil 2.9 GB’nin tedavi planından izodoz eğrisi görüntüsü	28
Şekil 2.10 DVH görüntüsü.....	29
Şekil 3.1 Siemens Somatom Sensation Open BT cihazı.....	32
Şekil 3.2 Varian Clinac DHX linak tedavi cihazı	33

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Hastaların genel özellikleri	34
Çizelge 4.1 YART planlamasında SEQ ve SIB teknikleri ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması	39
Çizelge 4.2 YART planlamasında SEQ ve SIB teknikleriyle elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması	40
Çizelge 4.3 YART planlamasında SEQ ve SIB tekniklerinin HI karşılaştırması	40
Çizelge 4.4 YART planlamasında SEQ ve SIB tekniklerinin CI karşılaştırması	41
Çizelge 4.5 HT planlamasında SEQ ve SIB teknikleri ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması	41
Çizelge 4.6 HT planlamasında SEQ ve SIB teknikleriyle elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması	42
Çizelge 4.7 HT planlamasında SEQ ve SIB tekniklerinin HI karşılaştırması.....	42
Çizelge 4.8 HT planlamasında SEQ ve SIB tekniklerinin CI karşılaştırması.....	43
Çizelge 4.9 YART ve HT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması	43
Çizelge 4.10 YART ve HT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması	44
Çizelge 4.11 YART ve HT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen HI'in karşılaştırması.....	44
Çizelge 4.12 YART ve HT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen CI'in karşılaştırması.....	45
Çizelge 4.13 YART ve HT planlamalarında SIB tekniği ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması	45
Çizelge 4.14 YART ve HT planlamalarında SIB tekniği ile elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması	46
Çizelge 4.15 YART ve HT planlamalarında SIB tekniği ile elde edilen HI değerinin karşılaştırması.....	46
Çizelge 4.16 YART ve HT planlamalarında SIB tekniği ile elde edilen CI değerinin karşılaştırması.....	47
Çizelge 4.17 YART, HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması	47
Çizelge 4.18 YART, HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniğiyle elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması.....	48
Çizelge 4.19 YART, HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniğiyle elde edilen HI ve CI'nin karşılaştırması	49
Çizelge 4.20 YART ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması	49

Çizelge 4.21 YART ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması.....	50
Çizelge 4.22 YART ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen HI değerlerinin karşılaştırması	50
Çizelge 4.23 YART ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen CI değerlerinin karşılaştırması	51
Çizelge 4.24 HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması	51
Çizelge 4.25 HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması.....	52
Çizelge 4.26 HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen HI değerlerinin karşılaştırması	52
Çizelge 4.27 HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen CI değerlerinin karşılaştırması	53

1. GİRİŞ

Günümüzde beyin tümörlerinin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Beyin tümörleri düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılmaktadır. Glioblastom en kötü prognoza sahip yüksek dereceli beyin tümörüdür (Stupp vd. 2005). Glioblastomda standart tedavi yaklaşımı mümkün olan en geniş cerrahi parça alma (rezeksiyon) sonrası, radyoterapi (RT) ile eşzamanlı ve adjuvant kemoterapidir (Cho vd. 2010). RT'nin cerrahi sonrası uygulanma sebebi geride kalan mikroskobik hastalığı veya gros tümörü yok etmektir. Tümörün beyin dokusu içerisinde beyaz cevher traktlarının oluşturduğu yolaklar aracılığıyla infiltratif bir şekilde yayılması tümörün çevre sınırının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. İlaveten, tümörün multi-sentrik olabilme özelliği 1970'li yıllarda RT'nin tüm beyin ışınlanması şeklinde uygulanmasına neden olmuştur. Ancak ilerleyen yıllarda radyoloji ve otopsi çalışmalarında, rekürrenslerin %80-90'ının rezeksiyon kavitesinin 2-3 cm çevresinde geliştiğinin, peritümöral ödemde tümör hücrelerinin bulunduğu ve ödemin 3 cm marjla ışınlanmasının mikroskobik hastalık kontrolü için yeterli olduğunun gösterilmesi üzerine daha sınırlı hacimlerin ışınlanmasını gündeme gelmiştir (Halperin vd. 1988). Tüm beyin ışınlanması ile karşılaştırıldığında sağkalım farkının izlenmemesi ve yan etkilerin daha az görülmesi sebebiyle parsiyel beyin ışınlanması standart hale gelmiştir (Shapiro vd. 1989). Günümüzde parsiyel beyin ışınlanması için farklı hedef hacim protokolleri uygulanmaktadır. En yaygın kullanılan Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) grubunun protokolüdür. Bu protokolda kontrast tutan kitle, rezeksiyon kavitesi ve peritümöral ödeme 2 cm klinik hedef hacim marjı ve 0.3-0.5 cm planlanan hedef hacim marjı verilerek 46 Gy doz verilmektedir. Sonrasında ödem alan dışında bırakılarak kontrast tutan kitleye ve rezeksiyon kavitesine 2 cm klinik hedef hacim marjı ve 0.3-0.5 cm planlanan hedef hacim marjı verilerek 14 Gy ek doz ardışık boost tekniği ile uygulanmaktadır. Bu protokolda hedef hacim tümör, operasyon yatağı ve etrafındaki ödemi de kapsadığından tedavide geniş alanların ışınlanması söz konusudur. Geniş alan ışınlamasından sonra tümör yatağını içeren ve daha küçük bir hacime ek doz verilen ardışık boost tekniği günümüzde standarttır. Ardışık boost tekniği ile ışınlanan normal doku miktarı artmaktadır; sağlıklı beyin dokusu ile risk altındaki organlar (RAO)'lar daha fazla doz almaktadır (Farzin vd. 2015). Sağlıklı dokuları korumak ve yan etkileri

en aza indirmek için hedef hacime verilmesi gereken dozdan ödün verilmesi gerekebilmektedir; bu durum tedavi başarısını azaltabilmektedir. Son yıllarda daha az normal doku ışınlamayı hedefleyen eşzamanlı boost tekniği gündeme gelmiştir. Ardışık boost tekniği ile karşılaştırıldığında eşzamanlı boost tekniği ile, hedef hacimde daha homojen doz dağılımı sağlandığı ve ışınlanan normal doku haciminin daha az olduğu gösterilmiştir. İlâveten, eşzamanlı boost uygulamalarında fraksiyon dozu daha büyük olduğundan radyobiolojik olarak tümör kontrolünün daha iyi olacağı öngörülmektedir (Wu vd. 2003, Lauve vd. 2004).

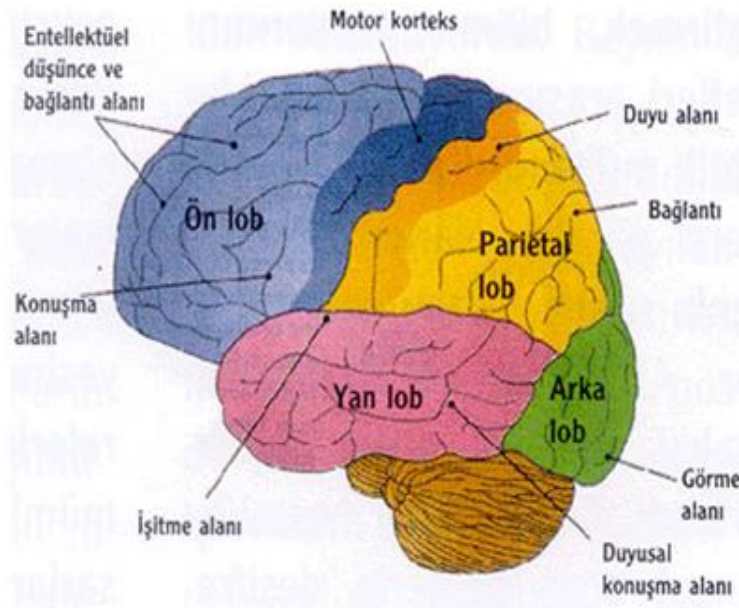
Günümüzde beyin tümörlerinin RT'si, üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve helikal tomoterapi (HT) tekniğiyle uygulanmaktadır. 3BKRT'ye göre YART ve HT tekniğiyle hedef hacime daha homojen doz dağılımı sağlanabilmekte ve RAO'lar çok daha iyi korunabilmektedir (Otto 2008). Beyin bölgesinde RAO'lar; optik sinir, optik kiazma, beyin sapı, medulla spinalis, göz küresi, retina, lens ve lakrimal bezdir. Bu organların tolerans dozu aşıldığında, geri dönüşümü olmayan ciddi yan etkiler gelişebilmektedir. Bu nedenle RT planlaması yapılırken, RAO'lara doz kısıtlaması uygulanmaktadır ve tolerans dozlarının aşılması engellenmektedir. Literatürde özellikle baş boyun tümörlerinde ve beyin metastazlarında eşzamanlı boost tekniğinin YART ve HT tekniklerine entegre edildiği görülmektedir. Ancak GB hastalarında eşzamanlı boost tekniğini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmadaki amacımız, 3BKRT, YART ve HT planlamalarında eşzamanlı ve ardışık boost tekniklerini dozimetrik olarak karşılaştırmaktır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Beyin ve Anatomisi

Sinir sistemi, iki ana bölüme ayrılmaktadır; ilk bölüm beyin ve omurgadan oluşan merkezi sinir sistemidir, ikinci bölüm ise kranial ve omurilik sinirleri ve bunlarla ilişkili gangliyonlardan oluşan periferik sinir sistemidir. Beyin geleneksel olarak üç ana bölüme ayrılmaktadır. Bunlar, arka beyin, orta beyin ve ön beyindir (Şekil 2.1). Arka beyin medulla oblongata, pons ve serebelluma, ön beyin ise diensefalona ayrılmaktadır.

Beyin, yassı kemiklerden oluşan kafa tası boşluğunda bulunmaktadır ve üç meninks, dura mater, araknoid mater ve pia mater tarafından çevrelenmektedir. Serebral hemisferlerin dış yüzeyinde çok fazla girinti ve çıkıntı bulunmaktadır. Serebral hemisferler beyin en büyük bölümüdür; sagittal fissür ve serebral fissür ile ayrılmaktadırlar. Fissürün alt kısmında iki hemisfer arasında köprü oluşturan corpus callosum yer almaktadır. Beynin en büyük birleşme noktası olan corpus callosum, iki serebrali birbirine bağlamaktadır (Snell 2010).



Şekil 2.1 Beyin ve anatomik alanları (<https://www.beyin.gen.tr/beyin-bolumleri.html>, 2018)

Hemisferler dört bölüme ayrılmaktadır. Serebral hemisferler hızlı bir şekilde büyümektedir ve genişlemektedir, önce ön lob daha sonra parietal lob ve son olarak da oksipital ve temporal lob oluşmaktadır.

Serebral korteks serebrumun tüm kıvrımlarını örtmektedir. Serebral korteksin rolü, duyuusal bilginin kalitesini bilinç düzeyinde yorumlamaktır (Snell 2010).

İnsan beyninin sol yarı küresi en büyük zihinsel özelliğimiz dili kontrol etmektedir. Aynı zamanda insan sağ elinin becerisini, matematik ve mantık becerilerini de kontrol etmektedir. Nesnelerin ve olayların birbirleriyle ilişkilerinin çözümlenmesi, hayal gücü ve sanat becerisi ise sağ yarı kürede baskın olmaktadır (MacNeilage vd. 2009).

Beyin sapı medulla oblongata, pons ve orta beyinden oluşmaktadır ve kafatasının posterior kranial fossasını kaplamaktadır. Sap şeklinde olup, dar omuriliği genişletilmiş ön beyin ile birleştirmektedir. Beyin sapı üç geniş işleve sahiptir; omuriliği, ön beyin yüksek merkezlerinin farklı bölgelerine bağlayan bir kanal görevi görmektedir, solunum ve kalp-damar sistemi kontrolü ve bilinç kontrolü ile ilişkili önemli refleks merkezlerini içermektedir.

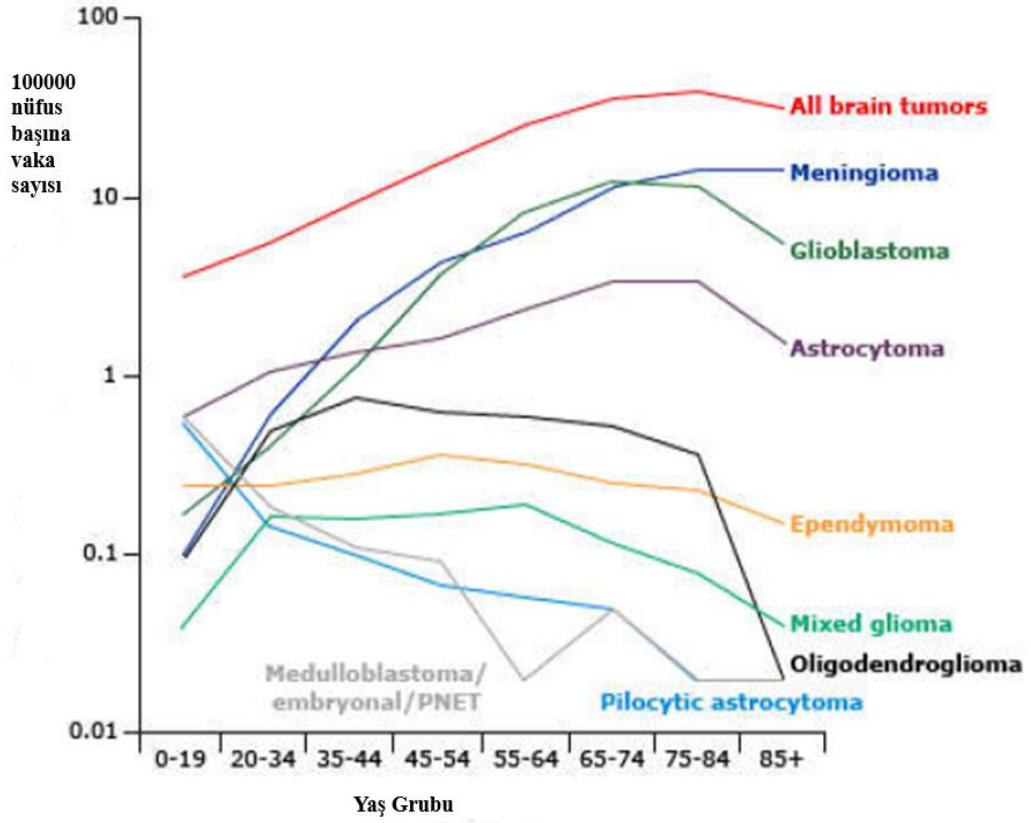
Beyincik ise posterior kranial fossada yer almaktadır. Arka beyin en büyük kısmıdır ve dördüncü ventrikülün, ponsun ve medulla oblongatanın arka tarafında uzanmaktadır (Snell 2010). Duyusal sistemlerden, omurilikten ve beyin diğer bölümlerinden bilgi alır ve daha sonra motor hareketlerini düzenlemektedir. Duruş, denge, koordinasyon ve konuşma gibi gönüllü hareketleri koordine ederek, düzgün ve dengeli kas aktivitesini sağlamaktadır (Glickstein 2007).

Hipotalamus, talamus, limbik sistem ve bazal ganglionlar beyin diğer bölümlerini oluşturmaktadır ve karmaşık bir dizi fonksiyonları yere getirmektedir (Snell 2010).

2.2 Beyin Tümörleri

Kanserlerin %2'sini ve kanser nedeni ile ölenlerin de %3'ünden beyin tümörleri sorumludur (Noone vd. 2015). Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri 20'li yaşlardan başlayarak giderek artan bir sıklık göstermektedir. 65-84 yaşları arasında pik yapmaktadır ve sonrasında azalmaktadır (Şekil 2.2). Araştırmalar, eskiden günümüze SSS tümörlerinin insidansında hızlı bir artış olduğunu göstermektedir (<https://www.uptodate.com/contents/incidence-of-primary-brain-tumors>, 2018, Robles vd. 2018).

Beyin dokusu içinde ortaya çıkan tümörler, birincil beyin tümörleri olarak adlandırılmaktadır. Birincil beyin tümörleri, ortaya çıktıkları doku tipine göre sınıflandırılmaktadır. Günümüzde beyin tümörlerinin patolojik sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) klasifikasyonu kullanılmaktadır (Louis vd. 2016). Yetişkinlerde saptanan en yaygın birincil beyin tümörü gliomlardır. Sınıflandırmaya göre glial tümörler; astrositomlar, oligodendrogliomalar ve ependimomlardır. Astrositomlar astrositler olarak adlandırılan küçük, yıldız şeklindeki hücrelerden oluşmaktadır. Beyin veya omurilikte herhangi bir yerde büyüebilmektedir. Yetişkinlerde astrositomlar sıklıkla serebrumda ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda beyin sapı, serebrum ve beyincikte görülmektedir. Derece III astrositom bazen anaplastik astrositom olarak adlandırılmaktadır. Derece IV astrositom, glioblastoma multiforme olarak adlandırılmaktadır. Oligodendrogliomalar, miyelini üreten hücrelerde, sinirleri koruyan yağlı kaplamada ortaya çıkmaktadır. Bu tümörler genellikle serebrumda görülmektedir. Yavaş büyürler ve genellikle etraftaki beyin dokusuna yayılmamaktadır. Ependimomlar genellikle ventriküllerin astarında gelişmektedirler ama omurilikte de görülebilmektedir. Bu tümörler her yaşta gelişebilse de en yaygın çocukluk ve ergenlik döneminde oluşmaktadır (<http://www.neurosurgery.pitt.edu/centers-excellence/neurosurgical-oncology/brain-and-brain-tumors/types-brain-tumors>, 2018).



Şekil 2.2 Birincil beyin tümörlerinin insidans oranları (Michaud vd. 2017)

DSÖ sınıflamasında astrositomlar dört dereceye (grad) ayrılmaktadır. Grad arttıkça tümörün prognozu giderek kötüleşmektedir. Derece I astrositomlar pilositik astrositomlar, subependimal dev hücreli astrositomlar, pleomorfik ksantostrositomları içermektedir ve prognozları oldukça iyidir. Derece II astrositomlar diffüz astrositom; derece III astrositomlar anaplastik astrositom veya malign astrositom olarak isimlendirilmektedir. GB, derece IV astrositom olup, oldukça agresif seyreden prognozu en kötü olan glial tümördür (Gunderson ve Tepper 2016).

2.2.1 Glioblastoma (GB)

GB erişkinlerde en sık görülen birincil beyin tümörüdür. Birincil beyin tümörlerinin yaklaşık olarak %35-40'ını oluşturur (Halperin vd. 2013). GB'un en sık görüldüğü yaş

aralığı 45-55'tir (Gunderson ve Tepper 2016). Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazla olup erkek/kadın oranı yaklaşık 1/0.33'tür (Sturm vd. 2014).

GB'un gelişimine neden olan risk faktörleri radyasyon haricinde tam olarak belli değildir. Ancak genel olarak GB etkenleri arasında sigara, elektromanyetik dalgalar, alerji, viral enfeksiyon (Krex vd. 2007) ve genetik yatkınlık gösterilmektedir (Blumenthal ve Schulman 2005). Ayrıca, ailesel bir takım hastalıkların (norofibramatozis, tuberoz skleroz gibi) GB ile beraber görüldüğü belirtilmiştir (Kanu vd. 2009).

GB, en sık frontal lobda yerleşir, en az saptandığı yer ise oksipital lobdur. Korpus kallosum vasıtasıyla karşı hemisfere kolay bir şekilde geçebilmektedir. Bunun sonucunda GB, hemisferlerin birçok yerine dağılıp beynin birçok bölgesini etkilemektedir. Bu infiltratif yayılım şekli tümöre bağlı farklı klinik şikayetlere sebep olabileceği gibi hastalığın yönetiminde cerrahi ve RT uygulanabilirliğini de zorlaştırabilmektedir. GB'un belirtileri arasında kusma, baş ağrısı, epileptik nöbetler, bulantı, duyu organları ve kas koordinasyon kayıpları bulunmaktadır. Tümörün olduğu bölgeye göre belirli bir yerde oluşmuş nörolojik bulgular da oluşabilmektedir (Kraakstad ve Chekenya 2010).

GB morfolojik özelliklerine göre derece IV astrositom olarak tanımlanmaktadır. 2016 Dünya Sağlık Örgütü SSS tümörleri sınıflandırmasında, tümörlerin genetik özelliklerine de yer verilmiştir. GB, IDH genotipine göre IDH mutant (primer tip) ve IDH mutant olmayan fenotip (sekonder tip) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Louis vd. 2016). GB, oldukça invaziv olduğundan, tümörün etrafındaki sağlıklı beyin dokusunda ödeme ve genişlemeye sebep olmaktadır. Hastalığın tanısı amacıyla dokuların ışık mikroskopunda incelemelerinde, hücreden zengin yumuşak dokuda tümör özelliği olan hücrelerin belirgin derecede çeşitlilik gösterdiği, anaplazik özellikler taşıdığı, yaygın endotelial hiperplazi, yüksek mitotik aktivite ve nekroz içerdiği görülmektedir (Louis vd. 2007).

GB'un standart tedavisi maksimal güvenli geniş cerrahi rezeksiyon sonrası RT ile eşzamanlı ve adjuvan uygulanan Temozolamid'tir. Maalesef ki günümüzdeki mevcut

tedavilerle ortalama yaşam süresi 14-15 ayı geçememektedir (Koshy vd. 2012). GB hastalarının sağ kalımını etkileyen prognostik faktörler arasında tümörün rezektabilitesi, yeri, boyutu, multifokalitesi; hastanın yaşı, komorbidite varlığı ve performans durumu yer almaktadır (Nieder vd. 2005).

Klinik tanı, görüntüleme yöntemleriyle konmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. MRG bulguları santralinde nekrotik alan, çevresinde halka şeklinde kontrast tutulumu olan tümör, tümörün etrafında ödemdir. Kesin tanı, histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Makroskopik incelemelerde GB'lar, çevresindeki sağlıklı dokudan belirgin sınırlarla ayrılmasına karşın mikroskopik olarak incelendiğinde tümörden uzakta sağlıklı doku içine infiltre olduğu görülmektedir (Louis vd. 2007).

2.2.1.1 GB tedavisi

Yüksek dereceli glial tümörlerin ilk tedavisi cerrahidir. Cerrahide mümkün olduğunca fazla tümör dokusunun, nörolojik fonksiyonlar korunarak çıkarılması ana prensiptir. Radyolojik olarak tümör tamamen çıkarılmış olarak görülse bile glial tümör hücreleri normal beyin dokusu içinde de yayılmaktadır ve cerrahi sonrası hemen hemen her zaman mikroskobik tümör hücrelerinin geride kaldığı kabul edilmektedir. Bu nedenle cerrahi sonrası RT'nin uygulanması mutlaka önerilmektedir. Eğer tümör kritik organların bulunduğu bir bölgedeyse ve cerrahi riski yüksek ise veya hastanın genel durumu cerrahi için uygun değilse biopsi sonrası tek başına RT ve/veya kemoterapi uygulanabilmektedir. Cerrahi rezeksiyon sonrası RT ve eşzamanlı kemoterapiyi takiben uygulanan adjuvan kemoterapi standart tedavidir. Bu tedavi şeması ile sağkalım sürelerinde artış sağlanmıştır (Garipağaoğlu vd. 2015).

2.2.1.2 GB tedavisinde RT

GB beyinde beyaz madde traktları boyunca yayıldığı için geniş rezeksiyondan sonra bile, geride mikroskobik hastalık kalabilmektedir. RT'nin amacı geride kalan

mikroskobik veya makroskobik boyuttaki tümörü yok etmektir. Postoperatif RT'nin; cerrahi sonrası kısa sürede oluşabilecek nüksleri engellediği ve sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Ayrıca nörolojik semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirdiği bilinmektedir (Walker vd. 1978, Sandberg-Wollheim vd. 1991).

Tümörün beyin dokusu içerisinde infiltratif bir şekilde ilerlemesi nedeniyle tümör çevre sınırının belirlenmesinin zor olması ve tümörün multi-sentrik yerleşimli olabilmesi nedeniyle 1970'li yıllarda RT tüm beyin ışınlanması şeklinde uygulanmaktaydı. Ancak ilerleyen yıllarda radyoloji ve otopsi çalışmaları, rekürrenslerin %80-90'ının rezeksiyon kavitesinin 2-3 cm çevresinde geliştiğini, peritümöral ödemde tümör hücrelerinin bulunduğunu ve ödemin 3 cm marjla ışınlanmasının mikroskobik hastalık kontrolü için yeterli olduğunu göstermesi üzerine, daha sınırlı hacimlerin ışınlanması gündeme getirilmiştir (Halperin vd. 1988). Tüm beyin ışınlanması ile karşılaştırıldığında sağkalım farkının izlenmemesi ve yan etkilerin daha az olması sebebiyle parsiyel beyin ışınlanması standart hale gelmiştir (Garden vd. 1991, Hess vd. 1994).

Günümüzde parsiyel beyin ışınlanması için farklı hedef hacim protokolleri uygulanmaktadır. En yaygın kullanılan Radiotherapy Oncology Group (RTOG)'nun protokolüdür. Bu protokolda preoperatif ve postoperatif MRG'de kontrast tutan kitleye, rezeksiyon kavitesine ve peritümöral ödeme 2 cm klinik hedef hacim marjı ve 0.3-0.5 cm planlanan hedef hacim marjı verilerek 46 Gy doz uygulanmaktadır. Sonrasında preoperatif ve postoperatif MRG'de T2/Flairde izlenen ödem alanı dışarıda bırakılarak T1 kontrastlı kesitlerde kontrast tutan kitleye ve rezeksiyon kavitesine 2 cm klinik hedef hacim marjı ve 0.3-0.5 cm planlanan hedef hacim marjı verilerek ek 14 Gy doz ardışık boost tekniğiyle uygulanmaktadır. Sık uygulanan diğer bir rejim European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) grubunun protokolüdür. Bu protokolda preoperatif ve postoperatif MRG'de T1 kontrastlı kesitte kontrast tutan kitleye ve rezeksiyon kavitesine 2 cm klinik hedef hacim marjı ve 0.3-0.5 cm planlanan hedef hacim marjı verilerek 60 Gy doz uygulanmaktadır. EORTC protokolünde ödem hedef hacim içerisine dahil edilmemektedir ve boost yapılmadan tek fazda RT uygulanmaktadır. RTOG rejimine göre EORTC rejiminde ışınlanan hacim daha küçüktür. Her iki rejimin rekürren paternleri üzerine etkisi karşılaştırıldığında fark

izlenmediği, EORTC rejimi ile yan etkilerin daha az olduğu gösterilmiştir (Minniti vd. 2010). Bu protokoller dışında birçok merkezin ve çalışma gruplarının farklı rejimleri bulunmaktadır (Gunderson ve Tepper 2015).

Tedavide uygulanacak olan RT dozu günümüzde standart olup 60 Gy'dir. Farklı tekniklerle yapılan doz eskalasyon çalışmalarında 60 Gy üzerindeki dozların sağkalım yararı gösterilmemiştir (Halperin vd. 2013). GB için RAO'lar ise; beyin sapı, optik kiazma, kohlealar, optik sinirler, lensler, göz küreleri, spinal kord ve hipofizdir.

Simülasyon;

Tümörün beyin içinde yerleşim yeri dikkate alınarak ışınların en az normal beyin dokusunu geçeceği set-up pozisyonu seçilmektedir. Hasta için konforlu, optimal planlama kolaylığı sağlayan pozisyonda termoplastik maske ile başın stabilizasyonu sağlanmaktadır. Daha sonra BT görüntüleri alınmaktadır.

Hedef Hacim ve RAO tanımlaması;

BT görüntüleri üzerinde preoperatif ve postoperatif MR görüntüleri füzyon yapıldıktan sonra GTV, CTV, ve PTV tanımlanmaktadır. Hedef hacimin tanımlanmasında MRG'nin T1 kontrastlı ve T2 sekanslarından yararlanılmaktadır. Yüksek dereceli tümörlerde T2 sekanstan ödem alanı T1 kontrastlı sekanstan kontrast tutan tümör ve rezeksiyon kavitesi, T1 kontrastsız sekanstan normal dokular konturlanmaktadır. Sonrasında yukarıda belirtildiği gibi GTV, CTV, PTV, RAO, PRV hacimleri oluşturulmaktadır.

Planlama ve Tedavinin Uygulanması;

Normal beyin dokusunun korunması ve radyasyon dozunun hedef bölgeye uygulanması amacıyla 3BKRT, YART, HT teknikleri kullanılmaktadır. GB'da standart doz günlük 1.8-2 Gy fraksiyon dozuyla 30-33 fraksiyonda toplam 59.4-60 Gy'dir. RT planlaması homojeniteyi sağlamak üzere çoklu, gerekirse non-coplanar alanlar ve 6 MV X-ışınları kullanılarak yapılmaktadır. Tedavi planlaması sırasında riskli organların maksimum korunabileceği uygun açıların seçimine, alan boyut ve şeklinin belirlenmesine ve etraftaki RAO'ların tolerans dozlarına dikkat edilmektedir.

YART tekniği RAO'ın daha iyi korunması konusunda avantaj sağlamaktadır. Tedavi sırasında set-up doğruluğu, kV ve MV görüntü kılavuzluğuunda RT teknikleriyle düzenli olarak kontrol edilmektedir. Bu sayede yeterli set-up güvenliği sağlanarak PTV için verilen emniyet marjları azaltılabilmektedir ve riskli organların korunması sağlanabilmektedir. Ayrıca tümör ve normal dokulardaki değişiklikler izlenerek, tümörde hızlı progresyon, ödemde azalmaya bağlı RAO yer değiştirmesi durumunda, hedef ya da RAO hacim tanımı değiştirilerek, tedavi planında modifikasyon yapılmaktadır (Garipağaoğlu vd. 2015).

2.3 Radyoterapinin Tanımı ve Tarihçesi

İyonize edici partikül ışınların ortaya çıkmasından önce, tıpta hem kötü hem de iyi huylu bazı hastalıkları tedavi etmek için birkaç seçenek vardı. Wilhelm Conrad Röntgen'in 1895 yılında bir deney üzerinde çalışırken X-ışınlarını keşfetmesi tıp biliminde devrim olarak nitelendirilmektedir. Bu buluştan 3 ay sonra Becquerel doğal uranyum kristalleri üzerinde deneyler yaparken radyoaktiviteyi keşfetmiş ve fotoğraf tabakasında iz bırakan bilinmeyen bir ışının yayımlandığını bildirmiştir. 1898 yılında Curie'ler laboratuvar araştırmaları sonucunda radyumu elde etmişlerdir. X-ışınlarının keşfinin üstünden bir yıl dahi geçmeden 1896'da Emil Herman Grubbe tarafından meme kanseri olan bir hastayı tedavi etmek için kullanılmıştır. 1903'te Leonard, X-ışınlarının malign hücreler üzerindeki etkisini rapor etmiş ve brakiterapi uygulamalarına 1904 yılından itibaren başlanmıştır. Radyasyonun doku içindeki düşük penetrasyonu nedeniyle cilt kanserleri en sık tedavi edilen hastalık olarak bildirilmiştir ancak 1910'larda Coolidge, daha derin kanserleri tedavi etmek için daha yüksek X-ışınları yayabilen yeni bir cihaz geliştirdi. İlk megavoltaj X-ışını cihazı olan Betatron 1940'ta, ilk Co-60 cihazı 1953'te Londra Hammersmith hastanesinde kurulmuştur. 1968'de Gamma-knife cihazı ile stereotaktik radyocerrahi, önceleri beyindeki arterio-venöz malformasyonlar olmak üzere, küçük boyutlu tümörlerde ve metastazlarda başarı ile uygulanmıştır. 1971'de BT, 1973'te MRG, 1976'da fluoro 5-deoksi glukoz (FDG) kullanılan pozitron emisyon tomografisi (PET) ve daha sonra PET/BT aygıtları ile görüntüleme yeni bir dönem açılmıştır (Garipağaoğlu vd. 2015).

RT’de BT simülasyonundan önce radyografik simülasyon kullanılmıştır. Ancak simülasyon sistemlerinin gelişmesi ve BT’ye dayalı tedavi planlarının artması ile günümüzde BT simülasyon yaygın olarak kullanılmaktadır (Khan 2014). 1928 tarihinde, İsveçli fizikçi Wideröe ilk lineer hızlandırıcıyı (linak) yapmıştır. Daha sonraları 1940’lı yıllara gelmeden, linaklar elektron hızlandırılmasında kullanılmıştır. Bu gelişme ile birlikte farklı enerjilerde elektron demeti üreten ya da elektronları farklı enerjilerde X-ışınına dönüştüren tedavi cihazları geliştirilmiştir. Günümüzde kullanılan linakların yapısını oluşturan ilk hızlandırıcılar, 1948 tarihinde İngiltere ve 1955 tarihinde Amerika’da yapılmıştır (Johns ve Cunningham 1983).

1990’lı yıllarda RT’de, BT simülatör kullanılarak üç boyutlu doz planlama bilgisayarları geliştirilmiştir, linak cihazlarında çok yapraklı kolimatör (MLC) kullanımı ile önce konformal, daha sonra YART ve görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) tedavilerine geçilmiştir (Nagata vd. 2000). 2000’li yıllarda ise Tomoterapi ve Cyberknife cihazları kullanıma girmiş, beyin dışındaki tümörlerde de stereotaktik ışınlamalar yapılabilir hale gelmiştir (Garipağaoğlu vd. 2015).

Teknolojideki ilerlemelerin doğrultusunda donanım ve yazılımdaki gelişmeler, RT’nin son 30 yılda kullanımını ve kullanım alanını genişletmektedir (Morton ve Hammer 1896). RT, iyileşme olasılığı fazla, erken evre tümörlerde tedavi edici olarak, tedavi edilemeyecek ileri evre tümörü olan hastalarda ise semptomları azaltmak, hastanın hayat kalitesini artırmak amacıyla hafifletici olarak uygulanmaktadır (Garipağaoğlu vd. 2015). Bazı tümörler radyasyona karşı çok duyarlıdır. RT, baş-boyun tümörleri, cilt kanserlerinde, tümörün küçülmesini veya tamamen kaybolmasını sağlamak için tek başına kullanılabilir (küratif veya definitif RT). Bazı durumlarda tümörü (rektum tümörleri, akciğer tümörleri, yumuşak doku tümörleri gibi) küçültmek için ameliyattan önce uygulanabilmektedir, buna neoadjuvant tedavi denilmektedir. Bazılarında ise (beyin tümörleri, larenks tümörleri, meme tümörleri, mide tümörleri, rektum tümörleri ve serviks tümörleri gibi) kanserin rekürrensini önlemek için RT ameliyattan sonra uygulanmaktadır bu da adjuvant tedavi olarak adlandırılmaktadır.

RT iki şekilde uygulanır;

Eksternal RT: Kanser tedavisinde kullanılan en yaygın tedavi şeklidir. Yüksek enerjili ışınları vücudun dışından tümöre doğru yönlendirmek için lineer akseleratör kullanılmaktadır. Modern makineler radyasyona daha iyi odaklanır ve normal dokularda daha az hasar vermektedir, bu nedenle doktorlar daha yüksek dozlarda radyasyon kullanabilmektedir. Eksternal RT genellikle hastaneye veya tedavi merkezine yapılan ayakta tedavi ziyaretleri sırasında ve birden fazla seansta uygulanmaktadır (<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/external-beam-radiation-therapy.html>, 2018).

İnternal RT: Brakiterapi olarak da adlandırılmaktadır. Radyoaktif bir implant, tümörün içinde veya yakınına yerleştirilmektedir. Kanser türüne ve tedavi planına bağlı olarak, geçici veya kalıcı bir implant uygulanabilmektedir. Tohum, şerit, tel, iğne, kapsül, balon veya tüp gibi farklı implant tipleri bulunmaktadır. Brakiterapi, eksternal RT ile mümkün olandan daha küçük bir alanda daha yüksek bir radyasyon dozu sağlamaktadır (<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/internal-radiation-therapy-brachytherapy.html>, 2018).

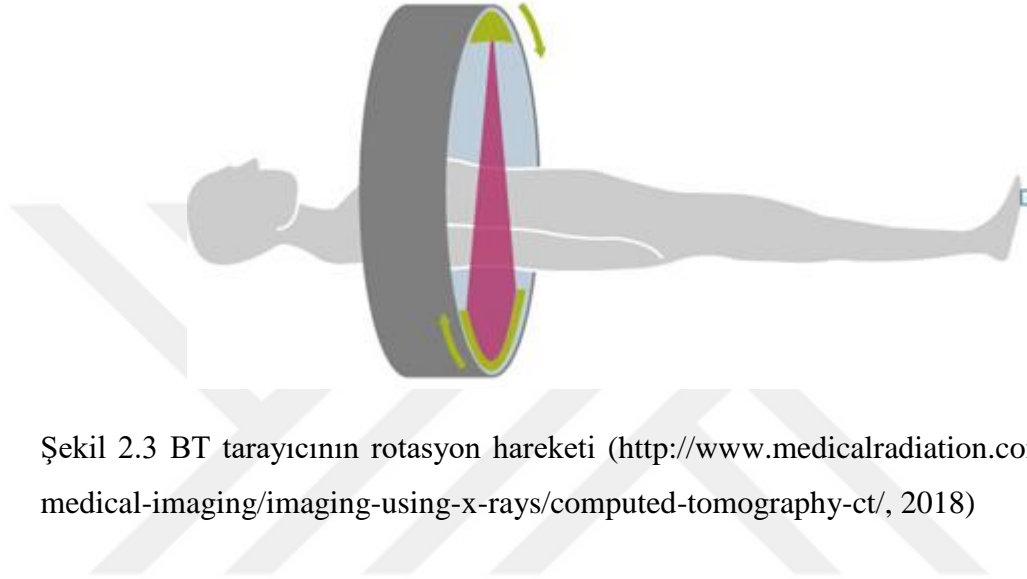
2.4 Görüntüleme Teknikleri

2.4.1 Bilgisayarlı tomografi (BT)

BT tarayıcılar, 1970'lerin ortalarından beri mevcuttur ve tıbbi görüntüleme devrim yaratmıştır. Bugün, milyonlarca tarama, çeşitli klinik alanlarda farklı klinik sorular için her yıl dünya çapında yapılmaktadır. Acil durumlarda, BT, uygun tedavi kararları için gerekli olan ayrıntılı bilgileri hızlı bir şekilde verdiği için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bir BT tarayıcının en belirgin kısmı, bir tarafta bir X-ışını tüpü ve karşı tarafta bir dedektör bulunan yuvarlak, dönen bir çerçeve olan gantry'dir. Dönen çerçeve, X-ışını tüpünü ve detektörünü hastanın etrafında döndürdüğü için, fan şeklinde bir ışın oluşmaktadır. Tarayıcı dönerken, bir rotasyonda hastanın vücudunun binlerce kesitsel

görüntüsünü oluşturmaktadır (Şekil 2.3). Bu verileri kullanarak, farklı açılardan üç boyutlu görselleştirme ve görünüm oluşturulmaktadır (<http://www.medicalradiation.com/types-of-medical-imaging/imaging-using-x-rays/computed-tomography-ct/>, 2018).



Şekil 2.3 BT tarayıcının rotasyon hareketi (<http://www.medicalradiation.com/types-of-medical-imaging/imaging-using-x-rays/computed-tomography-ct/>, 2018)

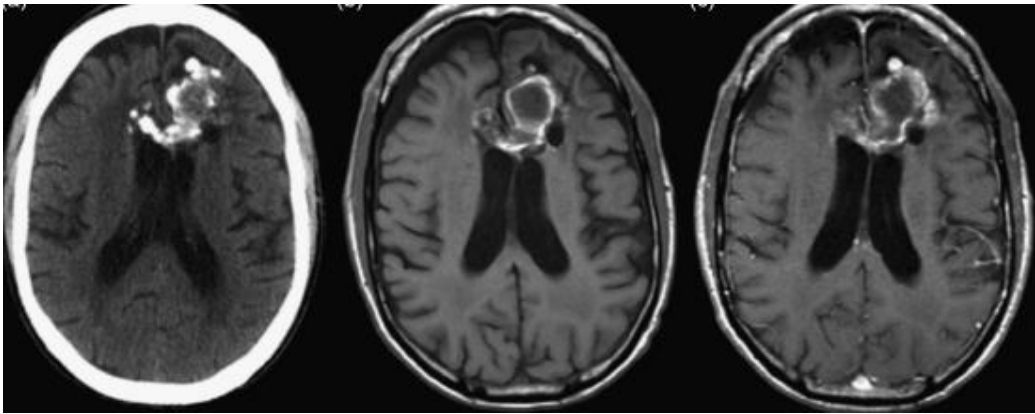
BT taramaları, özellikle kan damarları, iç organlar ve kaslar gibi yumuşak dokularda, konvansiyonel röntgen görüntüsünden çok daha ayrıntılı görüntüler sağlamaktadır. Röntgen ışınının enerjisinin bir kısmı vücuttan geçerken emilmektedir. Bu işlem, X-ışını demetinin zayıflatılması olarak tanımlanmaktadır. Tıpkı bir X-ray filminde olduğu gibi, bu zayıflama dokuya bağlıdır. Kemik zayıflaması çok yüksek olduğu için beyaz görünmektedir. Hava için tersi doğrudur, bu nedenle hava siyah görünür. Taramalar saniyelerle tamamlanabilmektedir. Bazı BT taramaları için, taramadan önce damara enjekte edilen özel bir kontrast ajanı, organ ve damarların daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlamaktadır. Muayene için hazırlanan bu hazırlıklar ek süre gerektirebilir. Bir BT tarayıcı kalp, akciğerler ve karın dahil olmak üzere vücudun herhangi bir bölümünü görüntüleyebilmektedir (<http://www.medicalradiation.com/types-of-medical-imaging/imaging-using-rays/computed-tomography-ct/>, 2018).

Hava, kemik, yağ ve yumuşak doku arasındaki atenuasyon farkı BT ile kolaylıkla görüntülenebilmektedir. Kontrast madde normal doku, tümör ve damarların daha iyi

görüntülenmesini sağlamaktadır. Kontrast madde intravenöz, oral ve rektal yoldan uygulanabilmektedir. Tümörlerin damarsal yapıları anormal olduğu için kontrast maddenin damar dışına sızmasına neden olmaktadır. Böylece BT’de tümör daha yoğun boyanmış olarak gözlenmektedir. RT’de tomografi hedef hacimin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca BT planlama sistemleri ile doku yoğunluğu baz alınarak doz hesaplamaları yapılabilmektedir (Garipağaoğlu vd. 2015).

BT, MRG ile birlikte beyin tümörlerinin tanısı ve değerlendirilmesinde de sıklıkla kullanılmaktadır (Alexiou vd. 2012). Kemik veya vasküler tutulum ve kafatasına metastaz gibi bazı durumların tanısında duyarlı bir tanı yöntemidir. MRG, beyin tümörlerinin tanısında altın standarttır. MRG’nin olmadığı durumlarda, kontrastlı BT kullanılabilmektedir (Zahir ve Sadrabadi 2011).

Bir hasta için RT planlaması yapılırken, tümörün büyüklüğü ve çevredeki normal organlarla olan ilişkileri hakkında bilgi gerekebilmektedir. Bu, tedavi koşulları altında konumlandırılmış hasta ile üç boyutta elde edilmektedir. Doz dağılımını hesaplamak için fiziksel hesaplar BT üzerinden yapılmaktadır (Dobbs ve Parker 1984).



Şekil 2.4 BT’de GB görüntüsü (Bigner vd. 2016)

2.4.2 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG yumuşak dokuların detaylı, yüksek kaliteli görüntülerini sağlamaktadır. MRG, herhangi bir iyonlaştırıcı radyasyon yaymamaktadır.

Beyin tümörü gibi birçok hastalık, yüksek kontrast tanımı nedeniyle MRG ile görselleştirilmektedir. MRG tarayıcıları, karaciğer veya üreme organları gibi abdominal ve pelvik organların yanı sıra eklemlerin, kan damarlarının, toraks gibi geniş vücut bölgelerinin görüntüsünü görüntüleyebilmektedir.

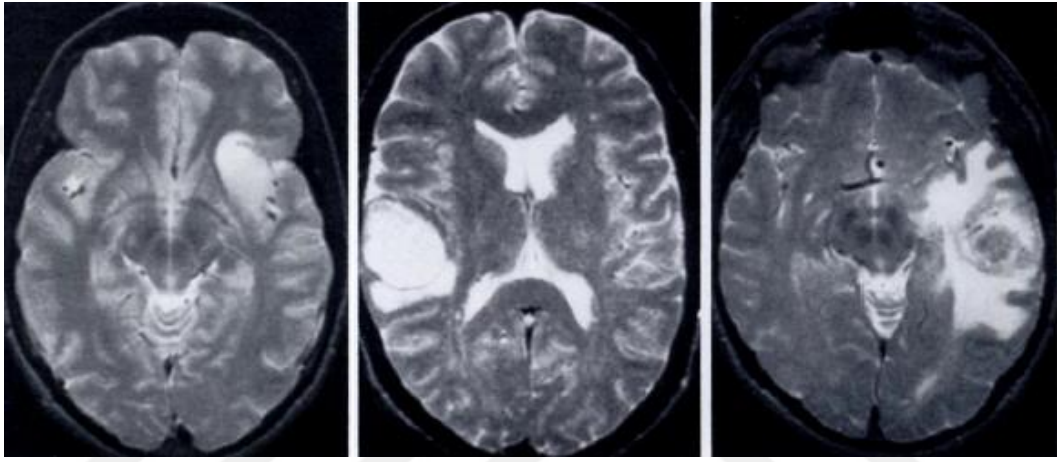
MRG sistemi, statik bir manyetik alan oluşturan çok güçlü süper-iletken mıknatısdan, manyetik alanın çok hassas bir şekilde değiştirilmesine izin veren daha küçük 'gradyan' mıknatıslardan ve radyo dalgaları yayan bobinlerden oluşmaktadır. İnceleme sırasında gradyan bobinler taranacak gövde kısmında manyetik alanı odaklamak için kullanılmaktadır. Radyo sinyali açılır kapanır ve farklı atomlarca emilen enerji vücudun dışına yansımaktadır. Bobin bu radyo dalgalarını ölçer ve bilgisayar kesitsel görüntüleri derlemek için emilip yansıtılan yolu hesaplamaktadır.

MRG tarayıcıları, vücudun neredeyse herhangi bir yönünde hastayı iyonize radyasyona maruz bırakmadan doğrudan görüntüleyebilmektedir. Bununla birlikte, implantların bulunduğu hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bunlar güçlü manyetik alanlardan etkilenebilmektedirler (<http://www.medicalradiation.com/types-of-medical-imaging/other-types-of-medical-imaging/magnetic-resonance-imaging/>, 2018).

MRG teknikleri kullanılarak, tümör perfüzyonu vasküler geçirgenliği, hücre dışı boşluk tortuositesi, metabolik durum ve hipoksi gibi fonksiyonel bilgiler de elde edilebilmektedir (Desar vd. 2009).

Beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde manyetik rezonansın (MR) sensitivitesi ve spesifitesi BT'ye göre çok yüksektir. Dolayısıyla yüksek hassasiyetli kraniyal RT için hedef hacim genellikle MRG görüntüleri üzerinden belirlenmektedir. Fraksiyone RT,

fraksiyone stereotaktik RT, stereotaktik radyocerrahi ve fonksiyonel radyocerrahinin tedavi planlama sürecinde MRG rutin kullanılmaktadır. Ancak RT planlaması için tek başına MRG yeterli değildir. Tek başına MRG ile yapılan RT planlaması iki zorluk sunmaktadır: birincisi doğru RT dozu hesaplamaları için gerekli olan elektron yoğunluğunun belirlenmesi, ikincisi ise geometrik doğruluğun hesaplanamamasıdır (Metcalf vd. 2013).



Şekil 2.5 MRG’de GB görüntüsü (Dean vd. 1990)

2.5 BT Simülatörler

BT simülatörü tedavi alanlarını hastanın BT taramalarına göre lokalize etmek için bir BT tarayıcısı kullanmaktadır. Özellikle simülasyon için yazılan bir bilgisayar programı, taramaları ve tedavi alanlarını tanımlamak için hasta masasını ve lazer ışınlarını otomatik olarak konumlandırmaktadır. Yazılım (BT tarayıcının ya da tek başına bir tedavi planlama sisteminin bir parçası olarak) dış hatlar, hedef hacimler ve kritik yapılar, etkileşimli portal ekranlar ve yerleştirme, çoklu tedavi planlarının gözden geçirilmesi ve izodoz dağılımının görüntüsünü sağlamaktadır. Bu işlem sanal simülasyon olarak bilinmektedir. Sanal simülasyonda, hastanın hedef hacimine yakın

bir yerde referans noktaları lazerle belirlenmektedir ve bu noktaların BT kesitlerinde görülebilmesi için 1-2 mm çapında kurşun bilyeler ile işaretlenmektedir. Daha sonra hastanın BT görüntüleri alınmaktadır. BT görüntüleri alınacak bölge, radyasyon onkologları tarafından belirlenmektedir ve sanal simülasyon konsoluna gönderilmektedir. Bu konsollarda, BT kesitleri üzerinde GTV, CTV, PTV ve RAO gibi hedef hacimler konturlanmaktadır. Hedef hacimler belirlenirken bazen BT görüntüleri yeterli olmamaktadır, ek olarak MR, PET, PET/BT görüntülerine ihtiyaç duyulmaktadır. Konturlanmış BT görüntüleri tedavi planlama sistemi (TPS) bilgisayarına gönderilmektedir. Doz hesaplamaları BT görüntüleri üzerinden yapılmaktadır. TPS'ye gelen BT görüntülerinin üzerinde, tıbbi radyasyon fizikçileri tarafından hastanın hedef hacimine uygun tedavi alanları oluşturulmaktadır ve doz dağılımları elde edilmektedir. İstenilen doz dağılımını veren tedavi planı radyasyon onkoloğu tarafından onaylanmaktadır. Onaylanmış planın bilgileri ve alanların izomerkezi sanal simülasyona aktarılmaktadır. Hasta tekrar BT masasına yatırılarak üzerindeki işaretlerle lazerler üst üste getirilmektedir. Hastanın yeni bilgileri önceden referans olarak belirlenen noktadan olan uzaklığına göre kaydırılarak gerçek tedavi izomerkezi hasta üzerine işaretlenmektedir. Bütün bu işlemler sanal simülasyonu oluşturmaktadır (Garipağaoğlu vd. 2015).

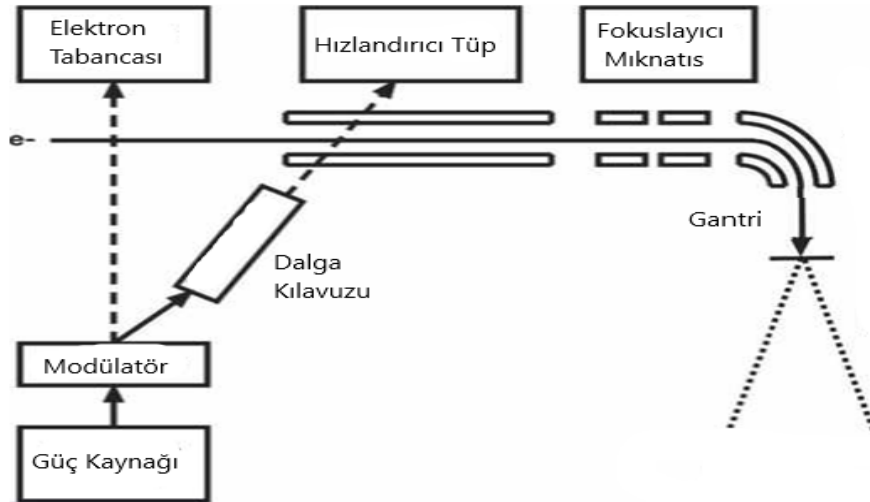
2.6 Lineer Hızlandırıcılar

X-ışınları, havası alınmış bir cam tüp içerisinde, flamanndan çıkan elektronların yüksek gerilim altında hızlandırılması ve tungsten hedefe çarptırılması ile elde edilmektedir. Uygulanan gerilim arttıkça üretilen X-ışınlarının enerjisi de artmaktadır. Bu yolla elde edilen X-ışınlarının maksimum enerjileri 1 MV'a kadar çıkarılabilmektedir. Ancak, daha yüksek enerjili X-ışınlarını elde edebilmek için voltajı artırmak, yalıtım sorunu nedeniyle mümkün olmamaktadır. Bugün yaygın olarak kullanılan lineer hızlandırıcılar (Linak) elektronları 25 MeV'a kadar hızlandırabilmektedir (Garipağaoğlu vd. 2015). Linaklar, lineer bir tüp boyunca yüksek enerjilerle elektron gibi yüklü partikülleri hızlandırmak için yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar kullanan bir cihazdır.

Yüksek enerjili elektronlar, yüzeysel tümörlerin tedavisi için kullanılabilir veya derin yerleşimli tümörleri tedavi etmek için bu yüksek enerjili elektronlar tungsten hedefe çarptırılarak X-ışınlarına dönüşebilir. Elektronları hedefe çarptırmak için elektromanyetik dalga ile hızlandırılması gerekmektedir. Elektron tabancasıyla oluşturulan 50 keV enerjili elektronlar manyetik odaklayıcılar sayesinde 3mm çapında kalem ışın (pencil beam) şeklini almaktadır. Tedavide X-ışını kullanılacaksa elektronlar tungsten hedefe çarptırılmaktadır. Linaklarda elektron ışınlarında, foton ışınlarından farklı olarak özel aplikatörlerin kullanılması gerekmektedir. Bir lineer hızlandırıcı genellikle 4-6 MV gibi düşük ve 10-15-18 MV gibi yüksek enerjili X-ışını ve farklı enerjilerde (4-6-9-12-15-18-21 MeV) elektron ışınları üretebilir. Farklı tip ve enerjide radyasyon üreten linakların hızlandırıcı tüpü, yüksek enerjilerde (10-25 MV) uzundur ve yere paralel veya oblik yerleştirilmek zorundadır. Elektronlar, sapıtıcı magnet ile sapıtılarak hastaya yönlendirilmektedir (Garipağaoğlu vd. 2015).

2.6.1 Lineer hızlandırıcıların temel yapısı

Linaklar güç kaynağı, modülatör, magnetron veya klystron, elektron tabancası, dalga kılavuzu, hızlandırıcı tüp, yönlendirme magneti ve gantriden oluşmaktadır.



Şekil 2.6 LINAK sisteminin şematik gösterimi

2.6.1.1 Modülâtör

210-380 Volt alternatif akım ile beslenmektedir ancak bu akım doğru akıma çevrilerek 30-40 kV'a kadar çıkartılmaktadır. Modülâtör içerisindeki özel donanım, birkaç mikrosaniye süren ve saniyede bir kaç yüz kere tekrarlayan yüksek gerilim darbesi oluşturarak elektron tabancasını ve radio frekans (RF) güç kaynağını eşzamanlı olarak tetiklemektedir.

2.6.1.2 Elektron tabancası

Modülâtörde depolanan elektrik akımı elektron tabancasına ulaşmaktadır. Burada üretilen elektronlar 50 keV'luk enerji ile hızlandırıcı tûpün içine gönderilmektedir. Tûpün içerisindeki elektronlar birkaç MV'luk enerji kazanmaktadır.

2.6.1.3 RF güç kaynağı

Ürettiği elektromanyetik dalga ile hızlandırıcı tûp içerisindeki elektronları hızlandırmaktadır. Modülâtör tarafından beslenmektedir. Magnetron ve klystron birer RF güç kaynağıdır (Garipağaoğlu vd. 2015).

2.6.1.4 Magnetron

Magnetron, mikrodalga üreten bir cihazdır. Birkaç yüz saniyelik tekrarlama hızı ile birkaç mikrosaniye süresince mikrodalga pulsları üreten çok güçlü bir osilatör olarak işlev görmektedir (Khan 2014).

2.6.1.5 Klystron

Klystron mikrodalga üreticisi değil, bir mikrodalga amplifikatörüdür. Düşük gücü olan bir mikrodalga osilatör tarafından beslenmektedir.

2.6.1.6 Hızlandırıcı tüp

Tüpün uzunluğu elde edilmek istenen elektron enerjisine bağlı olarak 30-250 cm arasında değişmektedir. İç yapısı da elektron enerjisine bağlı olarak değişmektedir. Demetleyici ve hızlandırıcı olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Demetleyiciye gelen elektronlar yaklaşık 40 KeV hızlandırma bölümünde ise elektronlar 25 MeV enerjiye kadar ulaşabilmektedir. Hızlandırıcı tüpün yapısına bağlı olarak ulaşılacak maksimum enerji değişmektedir.

2.6.1.7 Kolimatör sistemi

Sistemin yapısı hedef, saçıcı filtre, düzenleyici filtre, iyon odası, primer (sabit) ve ikincil (hareketli) jowlar ve MLC'den oluşmaktadır. Kolimatör sisteminde radyasyon alanını şekillendiren, birbirinden bağımsız hareket edebilen MLC olarak adlandırılan bölüm oldukça önemlidir. MLC 3BKRT, YART ve HT gibi yeni RT tekniklerinin uygulanabilmesine imkan sağlamaktadır (Garipağaoğlu vd. 2015).

2.7 Tedavi Planlama Sistemi (TPS)

TPS, bilgisayar ve ilgili birimlerden oluşan 3BKRT, YART, HT gibi çeşitli tedavi tekniklerinde planlama yapabilen donanımla beraber çalışan program parçacıklarından oluşan bir sistemdir. Sanal ortamda istenilen enerji ve alan büyüklüklerinde, tümörün çeşidine göre X-ışını ya da elektron kümeleri elde etmek ve çeşitli tedavi yöntemleri uygulayarak ışını hastaya iletme ve doz-hacim bilgilerini incelemek mümkün olmaktadır. TPS, içinde bulunan doz hesaplama algoritmalarını kullanarak hasta tedavisinde kullanılan foton ya da elektron gibi farklı enerjileri, alan boyutlarını ve kama filtre, bolus gibi aksesuarlara ait parametreleri göz önüne alarak doz hesabı yapmaktadır. Böylece radyasyonun hedef hacimlerdeki doz dağılımının yanı sıra komşu organların alacağı doz oranları da ayarlanabilmektedir.

İki tane RT planlama yöntemi vardır. İlki ileri planlama yöntemidir. Bu planlamada

planlayıcı, önce ışın parametrelerini (yönü, sayısı, genişliği), MLC ayarlarını, kullanılacak aksesuarları, tanımlamaktadır. Sonrasında doz hesabı yapmaktadır. Planın kabul edilip edilmemesine DVH'ler ve izodoz dağılımlarından bakılarak karar verilmektedir. Sistem, istenilen doz dağılımını sağlamak için planı modifiye edebilmektedir. İkinci planlama ters planlamadır. Bu planlamada PTV ve kritik organlar için istenilen doz dağılımı sisteme girilir ve yazılım, bunun için gerekli demet dizilişlerini, sayısını ve hesaplamalarını yapmaktadır. YART'da planlama yapılırken, kama veya ışın demetlerinin yönü seçilmez, sadece riskli bölgeler ve sınırlamalar belirlenmektedir. DVH'lere dayanarak istenilen plan elde edilmektedir. Uygun tedavi planı doz optimizasyonu ile oluşturulmaktadır (<http://www.medikalfizik.net/tag/tedavi-planlama-sistemleri-tps/>, 2018).

2.8 Radyoterapi Teknikleri

2.8.1 Üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT)

Geleneksel iki boyutlu klasik RT'de tümörün genişlik ve yüksekliğine göre tedavi sahaları belirlenirken, üç boyutlu RT'de genişlik, yükseklik yanında tümörün derinliği de göz önünde bulundurulmaktadır. 3BKRT'nin amacı tümörü çevreleyen normal yapıları korurken, tümöre konformal bir doz dağılımı sağlamaktır. Tedavi planlama sürecinde hastaya özgü üç boyutlu görüntülerin kullanımı, 3BKRT'yi geleneksel RT'den ayırmaktadır. Tipik olarak BT ve/veya MRG görüntüleri, ilgili alanların yanı sıra bitişik normal yapıları tanımlamak için kullanılmaktadır. Buna dayanarak, yüksek doz bölgelerinin tümörler içinde yoğunlaştığı karmaşık planlar geliştirmektedir (<https://radiationoncology.weillcornell.org/clinical-services-and-technologies/external-beam-radiation-therapy/3d--crt>, 2018).

2.8.2 Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)

Geleneksel eksternal RT'de, çoğu işlem alan boyunca eşit yoğunlukta olan radyasyon ışınlarıyla uygulanmaktadır. Bazen, kamalar veya kompensatörler, kontur

düzensizliklerini dengelemek, daha düzgün kompozit doz dağılımları üretmek ve yoğunluk profilini değiştirmek için kullanılmaktadır. Birleşik bir planın amaçlarını karşılamak için ışın yoğunluğu profillerini değiştirme işlemi, yoğunluk modülasyonu olarak adlandırılmaktadır. Böylece, dengeleyiciler ve kamalar dinamik MLC'ler gibi modern bilgisayar kontrollü yoğunluk modülasyon sistemlerinden çok daha basit olmasına rağmen yoğunluk modülatörleri olarak adlandırılabilirlerdir.

YART'ın prensibi, hedef hacimine yüksek doz ve çevresindeki normal yapılara kabul edilebilir bir düşük doz sağlamak üzere optimize edilmiş ışınlarla, çeşitli ışın alanlarıyla hastayı tedavi etmektir. TPS, her ışını çok sayıda segmentlere bölmektedir ve ağırlıklarının optimum ayarını belirlemektedir (Khan 2014). Bu şekilde konvansiyonel tedavilerden farklı olarak kritik organlar daha iyi korunmaktadır. Bu nedenle hedef bölgede YART ile daha yüksek dozlara çıkılabilmektedir ve farklı tedavi dozları farklı hedef bölgelere uygulanabilmektedir.

YART iki teknikle kullanılmaktadır: Dinamik YART ve statik YART. Dinamik teknikte lifler hareketlidir, ışınlama o esnada yapılmaktadır. Statik teknikte ise TPS'de belirlenen sabit lif pozisyonlarında ışınlama olmaktadır. Lifler hareket ettiğinde ışınlama gerçekleşmemektedir (Chao vd. 2004).

2.8.3 Helikal tomoterapi (HT)

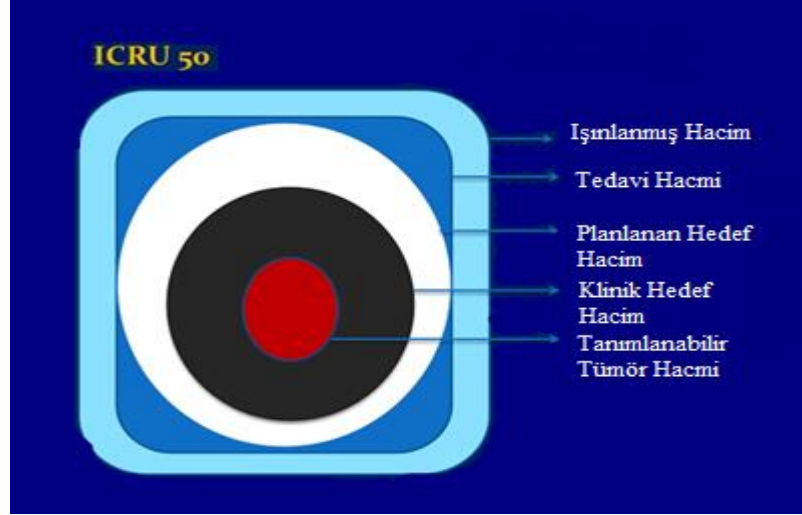
HT, sürekli dönen bir gantri sayesinde, helikal bir modelde YART sağlamak için lineer hızlandırıcı ve BT teknolojisini entegre eden yenilikçi bir RT tekniğidir. HT, rotasyonel bir gantriden hedef hacime yüksek, konformal bir dozun doğru bir şekilde verilmesini sağlayan gelişmiş bir IGRT tekniğidir (Donato vd. 2013). HT'de gantri hareket halindeyken, hasta sürekli radyasyon ışınına maruz kalmaktadır ve birçok çok parametre onunla birlikte değişmektedir. Bu parametreler; MLC pozisyonu, doz hızı, kolimatör açısı, gantrinin dönüş hızı, diyaframlar arası mesafedir. HT'de, ince bir ışın vücudun etrafında dönmektedir ve birçok yönden girmektedir. Böylece vücuda farklı yoğunluklarda binlerce küçük ışın demeti tümörler üzerinde birleşmektedir. Güçlü, çok işlemcili bir bilgisayar, tedavi planlarını hesaplayıp tedavi sunumunu koordine

etmektedir. HT, büyük veya küçük tümörleri, tekli veya çoklu tümörleri, vücudun bir bölgesini veya birkaç bölgeyi her alanda aynı dozajla veya çoklu farklı dozajlara kadar tedavi edebilmektedir.

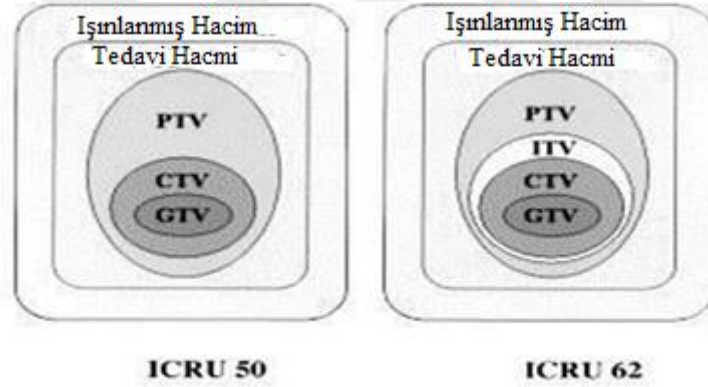
HT, beyin tümörlerini tedavi etmek için gamaknife, cyberknife veya stereotaktik radyocerrahi yerine kullanılabilir. HT, aynı anda birden fazla tümörü tedavi edebilme, geniş veya kompleks şekilli tümörleri tedavi edebilme ve günlük tedavilere bölünebilmesi açısından bu terapilerden daha esnektir. HT ile radyasyon onkoloğu bilgisayar ekranındaki tümörleri ana hatlarıyla çizmektedir ve bilgisayar tüm tümörler üzerinde kesişen binlerce küçük ışın demetinden oluşan bir tedavi tasarlamaktadır. Primer beyin tümörleri (GB), metastatik beyin tümörleri ve tekrarlayan beyin metastazları dahil olmak üzere beyin tümörünün farklı evrelerinde HT kullanılmaktadır (<http://www.brachytherapy.com/tomotherapy.aspx>, 2018).

2.9 Hedef Hacim Tanımları

Hedef kitlenin tanımlanabilmesi için uluslararası bir dil gerekmektedir, bu nedenle bazı hedef hacim tanımlamaları yapılmıştır. Bu tanımlar, Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi (ICRU) tarafından yayınlanan tavsiyeler Raporu 50 (1993), 62 (1999) ve 71 (2004)'de bulunmaktadır. ICRU 50 raporuna ek olarak ICRU 62 raporu yayınlanmıştır. ICRU 62 raporunda GTV ve CTV tanımında bir değişiklik bulunmamaktadır. İnternal marj (IM), internal hedef hacim (ITV), set-up marj (SM), planlanan hedef hacim (PRV) tanımları ICRU 62 raporuna eklenmiştir.



Şekil 2.7 ICRU 50 Raporunda bulunan hedef hacim tanımları



Şekil 2.8 ICRU Rapor 50 ve 62 hedef hacim tanımları (Lu vd. 2010)

Şekil 2.7 ve 2.8'deki tanımlar, ICRU tarafından standardize edilen ve sistemik olarak güncellenen hedef hacimlerin tanımlarıdır. Bu tanımlar sayesinde klinisyenler aynı dili kullanmakta ve tedavi sonuçlarını karşılaştırabilmektedir.

2.9.1 Tanımlanabilir tümör hacmi (GTV)

Tanımlanabilir tümör hacmi (GTV), klinik muayene, anestezi altında muayene (EUA) veya BT, MRG gibi görüntüleme yöntemleri ile gösterilen primer tümör , lenf nodları

veya metastatik kitlelerdir. Tümör büyüklüğü, yeri ve şekli, kullanılan görüntüleme tekniğine bağlı olarak küçük değişimler gösterebilmektedir, bu nedenle belirli tümör bölgesi için en uygun görüntüleme yöntemi kullanılmalıdır. GTV primer tümör (GTV-T) ve / veya metastatik lenfadenopati (GTV-N) veya uzak metastazlardan (GTV-M) oluşabilmektedir. GTV her zaman en yüksek hücre yoğunluğunu içermektedir (Barrett vd. 2009).

2.9.2 Klinik hedef hacmi (CTV)

GTV'ye ek olarak subklinik hastalık yayılımı için bir marj içermektedir. CTV oldukça önemlidir çünkü kür elde edilecekse bu hacim yeterli şekilde tedavi edilmelidir. CTV'deki tümör hücre yoğunluğunun GTV'den daha düşük olduğu bu yüzden RT dozunun daha düşük olabileceği varsayılmaktadır (Burnet vd. 2004).

CTV = GTV + subklinik hastalık bölgesi

CTV primer tümör veya lenf nodu için birden fazla olabilmektedir (Garipağaoğlu vd. 2015).

2.9.3 Planlanan hedef hacmi (PTV)

Geometrik bir tanımlamadır. Tedavide olabilecek, hastaya ve aygıta ilişkin tüm özellikleri göz önünde bulundurmaktadır. Oluşabilecek hata payları dikkate alınarak verilmek istenen dozu CTV içinde oluşturmak için, ışın alanlarının ve boyutlarının doğru olarak seçilebilmesi, bu hacmin belirlenmesine bağlıdır (Garipağaoğlu vd. 2015). Hastanın anatomisine değil, lineer hızlandırıcı izosentirine bağlı bir hacimdir. Bu nedenle, PTV kemik kenarı gibi anatomik sınırların ötesine uzanabilmektedir. Hasta hareket ettiğinde veya iç organlar tedavinin belli bir kısmı sırasında veya fraksiyonlar arasında boyut ve şekil olarak değiştiğinde CTV'nin pozisyonu da değişebilmektedir. Bu nedenle, fraksiyonel bir ışınlama süreci boyunca CTV'ye homojen bir doz sağlamak için, CTV'nin etrafına marjlar eklenmektedir. Bu marjlar, fizyolojik organ hareketini

(internal marj), tedavi ışınlarının hizalanmasını ve hastanın konumlandırılmasını (set-up marjı) içeren bir yapıdır (Barret vd. 2009).

$$PTV = CTV + \text{İnternal Marj (IM)} + \text{Set-up Marjı (SM)}$$

2.9.4 İnternal hedef hacim (ITV)

Solunum sisteminin parçası olan nefes alıp verme sonucu akciğer hareketliliği, dolaşım sistemi sonucu nabız hareketliliği, boşaltım sistemi sonucu rektal ve mesane hareketliliği gibi organ hareketlerini içeren CTV'ye internal marj eklenerek oluşturulan hacim tanımıdır.

$$ITV = CTV + IM$$

2.9.5 Planlanan riskli organ hacmi (PRV)

Risk altındaki organlar (RAO)'ın doz limitleri dikkate alınmaktadır ve planlama yapılırken bu dozlar aşılmamaktadır. RAO'lara iç organlardaki hareketlilik (IM) ve kurulumdaki hatalar (SM) eklenerek planlanan riskli organ hacmi (PRV) oluşturulmaktadır.

$$PRV = RAO + IM + SM$$

2.9.6 Tedavi hacmi (TV)

TV, belirli bir dozu almak için planlanan ve bu doz seviyesine karşılık gelen izodoz yüzeyi ile çevrelenen doku hacimidir. Az bir komplikasyon yaratabilecek referans izodozun içine aldığı hacimi tanımlamaktadır.

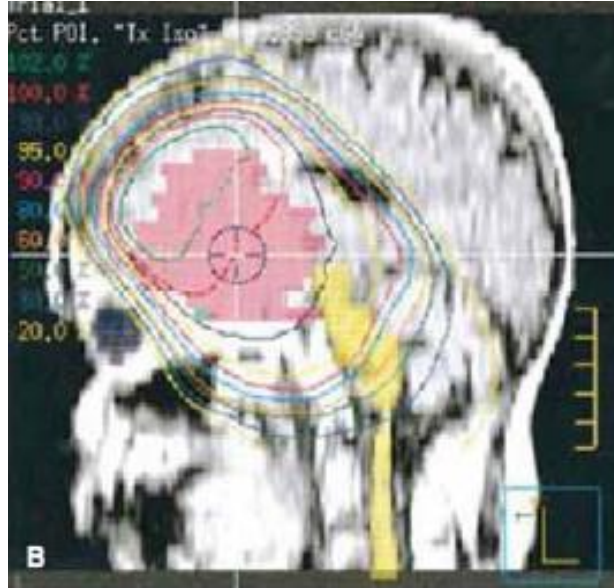
2.9.7 Işınlanan hacim (IV)

Her organa özgü tolerans dozuna göre anlamlı bir doz alan tüm normal doku hacimlerini de içermektedir. Bu hacimdeki doz hem gerçek doz değeri olarak, hem de PTV için belirlenen dozun yüzde oranı olarak belirtilmelidir. Işınlanan hacim, tedavi haciminden daha büyük bir hacimdir (Garipağaoğlu vd. 2015).

2.10 İzodoz Eğrileri

Tedavi planları geleneksel olarak çoklu alanlar, ışın değiştiriciler, uygun ışın yönleri kullanılarak uygun hale getirilmektedir. Farklı planların doz dağılımları, birer birer kesitler, dikey düzlemler veya üç boyutlu izodoz yüzeylerdeki izodoz eğrilerinin izlenmesiyle değerlendirilmektedir. Başka bir özelliği ise, bir hacimi kapsayan belirlenmiş bir doz değerinin yüzeyini göstermektir. Bir izodoz yüzey, hacimsel doz kapsama alanını farklı açılardan değerlendirmek için döndürebilmektedir.

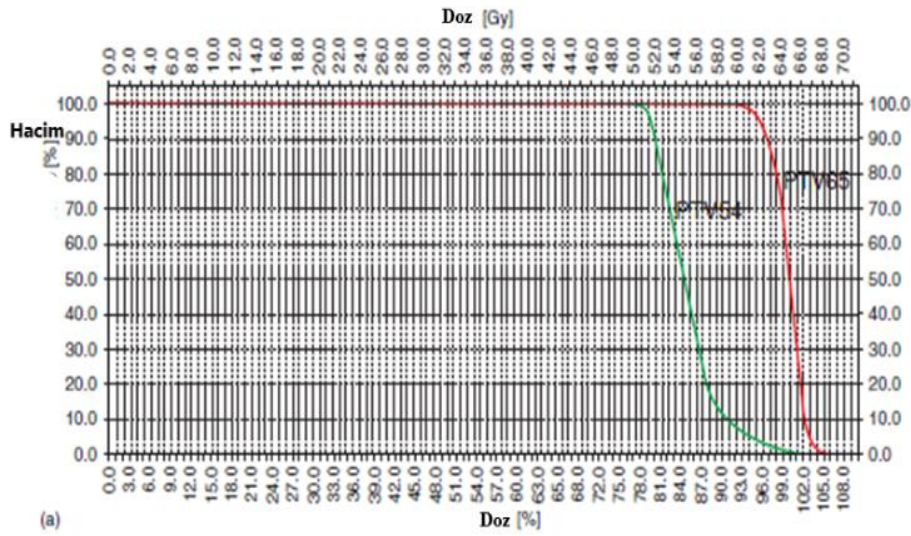
3BKRT, YART veya HT planlamasının en önemli avantajlarından biri, aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde veya üç boyutlu olarak hacimsel izodoz dağılımlarını gösterebilmesidir (Khan 2014).



Şekil 2.9 GB'nin tedavi planından izodoz eğrisi görüntüsü (Khan 2014)

2.11 Doz-Volüm Histogramı (DVH)

İzodoz eğrileri, doz dağılımlarının değerlendirilmesini sağlar. Sadece istenilen doz, yüksek doz veya düşük doz bölgelerini değil aynı zamanda hem hedef hacimlerin hem de normal dokuların doz alan hacimlerini göstermektedir. Bir DVH, ne kadar hacimine ne kadar doz aldığına ilişkin niceliksel bilgi oluşturmakla kalmayıp bununla birlikte tüm doz dağılımını, her bir anatomik yapıyı gösterebilecek şekilde bir eğri üzerinde özetlemektedir. Bu nedenle, belirli bir planı değerlendirmek veya karşılaştırmak için etkin bir araçtır.



Şekil 2.10 DVH görüntüsü (Barrett vd. 2009)

DVH iki şekilde temsil edilmektedir; kümülatif DVH ve diferansiyel DVH. Kümülatif DVH eğrisindeki herhangi bir nokta, belirtilen dozu veya daha fazla doz alan hacimi gösterir. Diferansiyel DVH, dozun bir fonksiyonu olarak belirli bir doz aralığında doz alan hacimden oluşan bir grafiktir. Örneğin, düzgün ışınlanmış bir yapının diferansiyel DVH'si, belirtilen dozda %100 hacimden oluşan tek bir çubuktur. DVH'nin iki formundan kümülatif DVH'nin daha kullanışlı olduğu bulunmuştur ve diferansiyel formdan daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Khan 2014).

2.12 Konformite İndeksi (CI)

RT, kritik organlara dozu en aza indirirken, hedef hacime reçetelendirilen dozun homojen bir şekilde verilmesini amaçlamaktadır. DVH ve izodoz eğrileri kullanılarak doz dağılımı değerlendirilebilmektedir. Bununla birlikte, bu histogramlarda ve eğrilerdeki verilerin yorumlanması, zaman alıcı ve zor olmaktadır. Bu nedenle, tedavi planlarının doz dağılımını analiz eden, optimum planı seçmede yardımcı kavramlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kavramlar konformite indeksi (CI) ve homojenlik indeksi (HI)'dir (Kataria vd. 2012).

CI, ilk kez 1993 yılında RTOG tarafından önerilmiş ve ICRU rapor 62'sinde açıklanmıştır (ICRU Report 62 1999). CI, bölümler halinde dozimetrik analizin ve DVH'lerin bir uzantısı olarak geliştirilmiştir.

CI, RTOG tarafından aşağıdaki formülle tanımlanmaktadır.

$$\text{Konformite indeksi} = \frac{\text{VRI}}{\text{TV}}$$

VRI, referans izodoz hacmi ve TV ise tedavi hacmini ifade etmektedir.

CI kavramının kullanılması, farklı tedavi planlarının karşılaştırılmasını kolaylaştırmaktadır (Nag vd. 2000).

CI = 1 ise ideal konformasyon sağlanmaktadır.

CI < 1 ise belirlenen TV'nin yalnızca bir kısmının ışınlanmış olduğu gösterilmektedir.

1 < CI < 2 ise uygulanan tedavinin tedavi planı ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

CI > 1 ise sadece belirlenen TV'nin değil çevre sağlıklı dokunun da bir kısmının ışınladığı anlaşılmaktadır (Petrova vd. 2017).

2 < CI < 2.5 ek olarak CI < 0.9 ve CI > 2.5 ise RTOG protokolü ihlal edilmiş olacağından tedavi planının yeniden yapılması gerekmektedir (Feuvret vd. 2006). CI,

çeşitli mevcut teknikler arasındaki karşılaştırmayı kolaylaştırmaktadır ve yeni teknolojileri değerlendirmek için de kullanılabilir.

2.13 Homojenite İndeksi (HI)

HI, hedef hacimdeki doz homojenliğini çözümlen, sayılabilir ve ölçülebilir hale getiren bir kavramdır. Bu nedenle, çeşitli tedavi planlarının doz dağılımlarını değerlendirmek, karşılaştırmak ve mevcut planlar arasında en iyi planı seçmek için kullanılmaktadır (Wu vd. 2003, Feuvret vd. 2006). Ayrıca, çeşitli cihazları veya teknikleri karşılaştırabildiğinden gelecekteki teknoloji ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi için bir rehber görevi görebilmektedir (Yu vd. 2003). HI, PTV için reçetelendirilen dozun hacim içerisinde ne kadar eşit oranlarla dağıldığını göstermektedir (ICRU Report 50 1993). HI formülü aşağıda gösterilmektedir.

$$HI = \frac{D\%2 - D\%98}{Dp}$$

D%2: PTV'nin %2'sinin aldığı doz.

D%98: PTV'nin %98'inin aldığı doz.

Dp: Reçete edilen doz olarak tanımlanmaktadır (Wu vd. 2003, Kataria 2012).

Formül sonucunda, HI'nin sıfır ve sıfıra yakın değerler çıkması planlanan hedef hacim için doz dağılımının homojen olduğunu göstermektedir. HI, sıfırdan uzaklaştıkça doz dağılımındaki homojenlik bozulmaktadır ve yapılan plan uygun bir plan olmayıp hasta sağlığı açısından yeniden düzenlenebilmektedir (ICRU Report 62 1999, Feuvret vd. 2006).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Siemens Somatom Sensation Open BT cihazı

Çalışmada Siemens marka, Somatom Sensation Open model tüm vücut BT tarayıcısı kullanılmıştır. Siemens Somatom Sensation Open BT, üçüncü nesil bir cihazdır. Opsiyonel olarak 20 veya 40 kesit helikal bir BT tarayıcısıdır. Gantri açıklığı 80 cm'dir. Bu BT cihazı ile 3 mm kesit kalınlığı kullanılarak vücudun gereken bölgesinde, kapsamlı bir teşhis hacimiyle görüntüler elde edilebilmektedir.



Şekil 3.1 Siemens Somatom Sensation Open BT cihazı

3.1.2 Varian Clinac DHX linak tedavi cihazı

Çeşitli enerjilerde elektron (4 MeV, 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV ve 16 MeV) ve foton (6 MV ve 18 MV) üretebilen bir tedavi cihazıdır. Varian Clinac DHX lineer

hızlandırıcısının MLC sayısı 80'dir. Cihazın TPS'deki yazılımı Eclipse, versiyonu PBC 8.6 15'tir, pencil beam algoritmasıyla çalışmaktadır.



Şekil 3.2 Varian Clinac DHX linak tedavi cihazı

3.1.3 Eclipse 8.6 tedavi planlama sistemi

Varian Medical Systems, Eclipse versiyon 8.6, üç boyutlu ileri ve ters planlama yapabilen bir tedavi planlama sistemidir. TPS, BT Simülatörden elde ettiği görüntüleri 3BKRT ve YART'a uyumlu hale getirerek doz dağılımlarını gösterip, tedavi planlarının ve doz hesaplamalarının yapılmasını sağlamaktadır. (<http://www.onkomer.com.tr/hizmetlerimiz/tedavi-onesi-hedef-hacimlarin-saptandigi-tedavi-planlama-sistemi-tps/>, 2018). Doz hesaplamalarını sistemde bulunan üç inhomojenite düzeltme metodlarından birini kullanarak Pencil Beam Convolution (PBC) algoritması ile yapmaktadır. Bu metodlar, Batho Power Law, Modified Batho (MB) ve Equivalent Tissue Air Ratio (ETAR)'dır. Doz, su eşdeğeri bir materyal içinde hesaplanmaktadır ve bu metodların hesapladığı inhomojenite düzeltme faktörleriyle çarpılmaktadır (Chaikh vd. 2014).

3.1.4 Tomotherapy planning station planlama sistemi

Tomotherapy planning station TomoHDA versiyon 2.0.6 planlama sistemi, tedavi planlarının tanımını, yönetimini ve plan optimizasyonunun başlatılmasını sağlamaktadır. Her ışın demetinin doz dağılımı, konvolüsyon / süperpozisyon algoritması ile hesaplanmaktadır (Kissick vd. 2005). Bu algoritmada her hasta içindeki homojen olmayan bölümler, kütle azalım katsayıları ile ele alınmaktadır. Konvolüsyon / süperpozisyon algoritması önceden planlama sistemine tanımlanan yoğunluk değerlerine göre tüm yapılar için yoğunluk tanımlaması yapıp bu tanımları işleyerek doz hesaplaması yapmaktadır (Klüter vd. 2014). HT başlangıçta YART amacı ile tasarlanmasına rağmen, 3BKRT içerecek şekilde evrimleşmiştir ve 3BRKT için ayrık açı ve rotasyonel olmayan gibi tedavi seçenekleri sunmaktadır (Saw vd. 2018).

3.2 Yöntem

3.2.1 Hasta seçimi

Çalışmada, daha önce kliniğimizde GB tanısı ile tedavi edilmiş 15 (onbeş) hasta seçilmiştir. Bu hastaların yaş ve cinsiyetleri çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Hastaların genel özellikleri

Hastalar	Yaş	Cinsiyet
1	68	K
2	56	E
3	46	E
4	62	E
5	53	K
6	67	E
7	48	E
8	52	E
9	76	E
10	61	E
11	65	E
12	58	E
13	66	E
14	57	E
15	28	E

3.2.2 Konturlama

Her bir hastanın, Siemens Somatom Sensation BT kullanılarak baş boyun termoplastik maske (CIVCO Standard Perforation Masks) ile sabitlenmiş, 3 mm kesit kalınlığında çekilen tomografi görüntüleri kullanılmıştır. BT görüntüleri, preoperatif ve postoperatif döneme ait MRG görüntüleri (T1 C+ ve T2/FLAIR) Eclipse TPS versiyon 8.6 sistemine yüklenmiştir. MRG ve BT'nin görüntüleri ile otomatik ve manüel yöntem kullanılarak füzyon yapılmıştır. Hedef hacimler ve kritik organlar füzyon görüntüleri kullanılarak konturlanmıştır.

Tedavi hacimleri için iki farklı GTV belirlenmiştir. GTV2, preoperatif ve postoperatif MRG'de T1 kontrastlı görüntülerde kontrast artışı gösteren alanlarla rezeksiyon kavitesini; GTV1 ise preoperatif ve postoperatif MRG'de T1 kontrastlı görüntülerde kontrast artışı gösteren alanlarla birlikte rezeksiyon kavitesini ve T2 görüntülerde hiperintensite gösteren ödem alanlarını içermektedir. GTV'ler konturlandıktan sonra iki farklı CTV oluşturulmuştur. CTV2 ve CTV1 için GTV2 ve GTV1'e 1,5 cm marj verilmiştir. CTV1 ve CTV2 için kemiklere 0 mm, ventriküller, falk sereberi ve tenteryum serebelliye 5 mm; optik kiazma, optik sinirler ve beyin sapına 0 mm anatomik sınır belirlenmiştir (Niyazi vd. 2016). PTV1 ve PTV2 için CTV1 ve CTV2'ye 0.5 cm marj verilmiştir.

BT ve MRG füzyon görüntüleri kullanılarak beyin sapı, spinal kord, hipofiz, optik kiazma, sağ ve sol optik sinir, sağ ve sol lens, sağ ve sol göz küresi, sağ ve sol kohlea, skalp konturlanarak riskli organlar belirlenmiştir.

3.2.3 Tedavi planlama

Konturlaması yapılan her hastanın YART ve 3BKRT planlamaları, Eclipse planlama sisteminde versiyon 8.6 Pencil Beam Algoritması kullanılarak ve HT planlamaları ise Tomoterapi Planlama Sisteminde, Collapsed Cone Convolution algoritması kullanılarak yapılmıştır. 3BKRT planlaması ardışık boost tekniği kullanılarak iki fazda; YART ve

HT planlamaları eşzamanlı boost tekniği kullanılarak tek fazda; ardışık boost tekniği kullanılarak iki fazda yapılmıştır. Ardışık boost (SEQ) tekniği iki fazdan oluşmaktadır: İlk fazda PTV1'e 2 Gy fraksiyon dozu ile 25 fraksiyonda 50 Gy; ikinci fazda PTV2'ye 2 Gy fraksiyon dozu ile 5 fraksiyonda 10 Gy boost olmak üzere toplam 60 Gy doz tanımlanmıştır. Eşzamanlı boost (SIB) tekniği tek fazdan oluşmaktadır; PTV1'e 1,66 Gy fraksiyon dozu ile 30 fraksiyonda 50 Gy, PTV2'ye 2 Gy fraksiyon dozu ile 30 fraksiyonda 60 Gy reçete edilmiştir. 3BKRT, SEQ ve SIB boost teknikleri kullanılarak yapılan planlamalarda ICRU 83 nolu raporda belirtilen önerilere uyulmuştur. PTV için tanımlanan minimum doz, reçete edilen dozun %95'ine eşit veya daha fazla ve maksimum doz reçete edilen dozun %107'sine eşit veya daha düşük olacak şekilde hesaplanmıştır (ICRU Report 83 2010).

3.2.4 GBM tümörlerinde kritik organlar için kullanılan doz sınırlamaları

GBM tümörlerinin tedavisinde belirli kritik organlar bulunmaktadır. Beyin, beyin sapı, spinal kord, köşlealar, hipofiz, optik sinirler, optik kiazma, göz küresi, retina ve lensler bu kritik organları oluşturmaktadır. Tedavi sırasında bu kritik organlara uygulanan dozları sınırlayan kavram tolerans dozlarıdır. GBM tümörleri ışınlanırken bilinmesi gereken tolerans dozları;

Beyin Dmaks: Beyin alabileceği maksimum doz 72 Gy'den küçük olmalıdır.

Beyin Sapı Dmaks: Beyin sapının alabileceği maksimum doz 54 Gy'den küçük olmalıdır.

Optik Kiazma Dmaks: Optik kiazmanın alabileceği maksimum doz 54 Gy'den küçük olmalıdır.

Optik Sinir Dmaks: Optik sinirin alabileceği maksimum doz 54 Gy'den küçük olmalıdır.

Köhlea Dmaks: Köhleanın alabileceği maksimum doz 45 Gy'den küçük olmalıdır.

Lens Dmaks: Lensin alabileceği maksimum doz 7 Gy'den küçük olmalıdır.

Göz Küresi Dmaks: Göz küresinin alabileceği maksimum doz 50 Gy'den küçük olmalıdır.

Spinal Kord Dmaks: Spinal kordun alabileceği maksimum doz 50 Gy'den küçük olmalıdır.

Hipofiz Dmaks: Hipofizin alabileceği maksimum doz 45 Gy'den küçük olmalıdır (Lee vd. 2015).

3.2.5 Dozimetrik parametreler

SEQ ve SIB tekniği kullanılarak oluşturulan 3BKRT, YART ve HT planlamalarından doz hacim parametreleri ve kritik organ dozları elde edilmiştir. YART ve HT planlama yöntemi için SEQ ve SIB teknikleri kullanılarak elde edilen dozimetrik değerler birbiriyle karşılaştırılmıştır. Daha sonra SEQ ve SIB boost teknikleri ile elde edilen dozimetrik değerler YART, HT ve 3BKRT planlamaları arasında karşılaştırılmıştır.

DVH'lerden yararlanarak beyin sapı, optik sinir, optik kiazma, sağ ve sol kohlea, sağ ve sol göz küresi, sağ ve sol lens, spinal kord, hipofiz gibi kritik organların ve beyin - PTV1, PTV1, PTV2 (boost), integral skalp dozu, PTV1-PTV2 gibi yapıların aldıkları maksimum ve ortalama dozlar karşılaştırılmıştır.

ICRU 83'e göre elde ettiğimiz dozimetrik parametreler;

D1: PTV'nin % 1'ini kapsayan maksimum absorbe dozdur.

D2: PTV'nin % 2'sini kapsayan maksimum absorbe dozdur.

D5: PTV'nin % 5'ini kapsayan maksimum absorbe dozdur.

D50: PTV'nin % 50'sini kapsayan absorbe dozdur.

D95: PTV'nin % 95'ini kapsayan minimum absorbe dozdur.

D98: PTV'nin % 98'ini kapsayan minimum absorbe dozdur.

D99: PTV'nin % 99'unu kapsayan minimum absorbe dozdur.

Dmaks: PTV'deki maksimum nokta dozudur.

Dmin: PTV'deki minimum nokta dozudur.

Dort: PTV'de absorbe edilen ortalama dozudur.

Dp: Reçete edilen dozudur.

V95: PTV'nin % 95'lik izodozunun sardığı hacimdir (yüzde olarak V_{%95}).

V99: PTV'nin % 99'luk izodozunun sardığı hacimdir (yüzde olarak V_{%99}).

V108: PTV'nin % 108'lik izodozunun sardığı hacimdir (yüzde olarak V_{%108}).

Vri: Referans izodoz hacmidir.

TV: Tedavi hacmidir.

CI: Konformite indeksi $CI = \frac{VRI}{TV}$

HI: Homojenite indeksi $HI = \frac{D\%2 - D\%98}{Dp}$

Beyin – PTV1: Normal beyin hacimidir (ICRU Report 83 2010).

3.2.6 İstatistik

Tüm istatistiksel analizler SPSS Windows, Versiyon 22.0 kullanılarak yapılmıştır. Onbeş hasta için üç planlama yöntemi ve iki boost tekniği kullanılarak elde edilen dozimetrik değerlerin ortalaması hesaplanmıştır. Ortalama değerlerin karşılaştırılmasında iki grup arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için Wilcoxon, ikiden fazla grubun arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için ise Friedman testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir (Açıkel ve Kılıç 2014).

4. BULGULAR

GB tanılı 15 hasta üç plan (3BKRT, YART ve HT) ve iki teknik (SEQ ve SIB) için hedef hacimlerin ve kritik organların için elde edilen dozimetrik sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.1 YART planlamasında SEQ ve SIB teknikleri ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması

	YART		p değeri
	SEQ	SIB	
Doz ve Hacimler	Ortalama	Ortalama	
(Beyin-PTV1) Dort	26,90	26,60	0,638
(Beyin-PTV1) Dmaks	61,26	61,04	0,001
PTV1 D2	63,60	63,38	0,140
PTV1 D50	61,62	60,75	0,002
PTV1 D98	53,28	52,32	0,125
PTV1 Dort	60,65	59,83	0,002
PTV1 Dmaks	64,63	64,57	0,460
PTV2 D2	63,71	63,51	0,147
PTV2 D50	62,45	62,36	0,470
PTV2 D98	59,59	59,10	0,005
PTV2 Dort	62,26	62,11	0,244
PTV2 Dmaks	64,63	64,59	0,532

Çizelge 4.1 gözönünde bulundurulduğunda, SEQ tekniğinde PTV1 ve PTV2 hedef hacimlerinin aldığı dozun daha fazla olduğu görülmektedir. Beyin-PTV1 ortalama ve maksimum dozları ise SEQ tekniğinde daha yüksek bulunmuştur.

Çizelge 4.2 YART planlamasında SEQ ve SIB teknikleriyle elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması

	YART		p değeri
	SEQ	SIB	
DOZLAR VE KRİTİK ORGANLAR	Ortalama	Ortalama	p değeri
Beyin Sapı Dmaks	57,12	54,95	0,001
Beyin Sapı Dmaks V(cc)	0,00	0,00	0,102
Beyin Sapı V54	3,06	0,98	0,001
Beyin Sapı V56	1,75	0,17	0,021
Optik Kiazma Dmaks	52,79	50,58	0,001
Kohlea R Dmaks	30,39	28,89	0,053
Kohlea L Dmaks	43,78	43,43	0,281
Optik Sinir R Dmaks	30,43	29,57	0,112
Optik Sinir L Dmaks	36,31	35,30	0,003
Lens R Dmaks	7,85	6,98	0,011
Lens L Dmaks	9,47	8,15	0,001
Göz Küresi R Dmaks	20,52	19,42	0,096
Göz Küresi L Dmaks	24,78	24,54	0,397
Spinal Kord Dmaks	3,09	3,08	0,825
Hipofiz Dmaks	46,81	44,08	0,001
İntegral Doz Skalp Dmaks	60,72	61,48	0,156
İntegral Doz Skalp Dort	18,62	18,06	0,975

Çizelge 4.2'ye bakıldığında ise, SIB tekniği kullanılarak yapılan YART planında beyin sapı, sol optik sinir, sağ ve sol lens, hipofiz gibi riskli organların anlamlı olarak daha iyi korunduğu görülmüştür.

Çizelge 4.3 YART planlamasında SEQ ve SIB tekniklerinin HI karşılaştırması

	YART		p değeri
	SEQ	SIB	
HI	Ortalama	Ortalama	p değeri
HI PTV2	0,07	0,07	0,293
HI PTV1	0,21	0,22	0,182

Çizelge 4.3 gözönünde bulundurulduğunda her iki teknik ile PTV1 ve PTV2 için HI açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Çizelge 4.4 YART planlamasında SEQ ve SIB tekniklerinin CI karşılaştırması

	YART		p değeri
	SEQ	SIB	
CI	Ortalama	Ortalama	
CI PTV2	0,97	0,95	0,003
CI PTV1	0,99	1,00	0,092

Çizelge 4.4'e bakıldığında ise PTV1 ve PTV2 için CI açısından iki teknik arasındaki fark az olmakla beraber, PTV2 için SEQ tekniğinin, PTV1 için SIB tekniğinin ideal konformite indekse (CI=1) daha yakın olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.5 HT planlamasında SEQ ve SIB teknikleri ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması

	HT		p değeri
	SEQ	SIB	
Doz ve Hacimler	Ortalama	Ortalama	
(Beyin-PTV1) Dort	31,24	26,39	0,001
(Beyin-PTV1) Dmaks	61,34	59,46	0,005
PTV1 D2	61,57	62,37	0,005
PTV1 D50	60,86	60,61	0,691
PTV1 D98	53,17	49,30	0,001
PTV1 Dort	59,93	58,66	0,004
PTV1 Dmaks	62,82	63,45	0,041
PTV2 D2	61,62	62,45	0,005
PTV2 D50	61,08	61,81	0,004
PTV2 D98	58,55	58,41	0,496
PTV2 Dort	60,94	61,53	0,005
PTV2 Dmaks	62,79	63,45	0,041

Çizelge 4.5 gözönünde bulundurulduğunda, SEQ tekniğinde PTV1 hedef haciminin aldığı dozun SIB tekniğine oranla daha fazla olduğu görülmektedir. PTV2 hedef haciminin aldığı doz ise SIB tekniği ile artış göstermektedir. Beyin-PTV1 ortalama ve maksimum dozlarının ise SIB tekniğiyle daha düşük olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.6 HT planlamasında SEQ ve SIB teknikleriyle elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması

	HT		p değeri
	SEQ	SIB	
DOZLAR VE KRİTİK ORGANLAR	Ortalama	Ortalama	p değeri
Beyin Sapı Dmaks	47,21	46,67	0,272
Beyin Sapı Dmaks V(cc)	0,00	0,00	0,317
Beyin Sapı V54	0,00	0,00	1,000
Beyin Sapı V56	0,00	0,00	1,000
Optik Kiazma Dmaks	43,89	43,92	0,209
Kohlea R Dmaks	27,82	26,73	0,570
Kohlea L Dmaks	41,25	41,34	0,256
Optik Sinir R Dmaks	24,68	24,09	0,496
Optik Sinir L Dmaks	31,17	28,95	0,307
Lens R Dmaks	5,31	5,22	0,609
Lens L Dmaks	5,67	5,63	0,842
Göz Küresi R Dmaks	14,82	14,07	0,211
Göz Küresi L Dmaks	19,69	18,75	0,331
Spinal Kord Dmaks	3,18	2,81	0,002
Hipofiz Dmaks	36,66	34,53	0,256
İntegral Doz Skalp Dmaks	62,48	61,04	0,027
İntegral Doz Skalp Dort	24,58	22,49	0,001

Çizelge 4.6'ya bakıldığında spinal kord, integral skalp maksimum ve ortalama dozunun HT SEQ tekniğinde anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.7 HT planlamasında SEQ ve SIB tekniklerinin HI karşılaştırması

	HT		p değeri
	SEQ	SIB	
HI	Ortalama	Ortalama	p değeri
HI PTV2	0,05	0,07	0,293
HI PTV1	0,17	0,26	0,001

Çizelge 4.7'ye bakıldığında, PTV1 için HI değerinin SEQ tekniğinde anlamlı olarak ideal değer olan sıfıra daha yakın olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.8 HT planlamasında SEQ ve SIB tekniklerinin CI karşılaştırması

	HT		
	SEQ	SIB	
CI	Ortalama	Ortalama	p değeri
CI PTV2	1,31	1,00	0,001
CI PTV1	1,47	1,22	0,001

Çizelge 4.8'e bakıldığında ise PTV1 ve PTV2 için CI değerinin, SIB tekniğinde anlamlı olarak ideal konformite indeks değerine (CI=1) daha yakın olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.9 YART ve HT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması

	YART vs HT		
	YART SEQ	HT SEQ	
Doz ve Hacimler	Ortalama	Ortalama	p değeri
(Beyin-PTV1) Dort	26,90	31,24	0,001
(Beyin-PTV1) Dmaks	61,26	61,34	0,733
PTV1 D2	63,60	61,57	0,001
PTV1 D50	61,62	60,86	0,012
PTV1 D98	53,28	53,17	0,776
PTV1 Dort	60,65	59,93	0,005
PTV1 Dmaks	64,63	62,82	0,002
PTV2 D2	63,71	61,62	0,001
PTV2 D50	62,45	61,08	0,001
PTV2 D98	59,59	58,55	0,047
PTV2 Dort	62,26	60,94	0,001
PTV2 Dmaks	64,63	62,79	0,002

Çizelge 4.9 gözönünde bulundurulduğunda, YART SEQ tekniğinde PTV1 ve PTV2 hedef hacimlerinin aldığı dozlar HT SEQ tekniğine oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Beyin-PTV1 ortalama dozu ise YART SEQ tekniğiyle daha düşük olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.10 YART ve HT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması

DOZLAR VE KRİTİK ORGANLAR	YART vs HT		
	YART SEQ	HT SEQ	
	Ortalama	Ortalama	p değeri
Beyin Sapı Dmaks	57,12	47,21	0,001
Beyin Sapı Dmaks V(cc)	0,05	0,00	0,014
Beyin Sapı V54	3,06	0,00	0,001
Beyin Sapı V56	1,75	0,00	0,003
Optik Kiazma Dmaks	52,79	43,89	0,001
Kohlea R Dmaks	30,39	27,82	0,078
Kohlea L Dmaks	43,78	41,25	0,040
Optik Sinir R Dmaks	30,43	24,68	0,001
Optik Sinir L Dmaks	36,31	31,17	0,003
Lens R Dmaks	7,85	5,31	0,003
Lens L Dmaks	9,47	5,67	0,001
Göz Küresi R Dmaks	20,52	14,82	0,005
Göz Küresi L Dmaks	24,78	19,69	0,006
Spinal Kord Dmaks	3,09	3,18	0,306
Hipofiz Dmaks	46,81	36,66	0,001
İntegral Doz Skalp Dmaks	60,72	62,48	0,009
İntegral Doz Skalp Dort	18,62	24,58	0,001

Çizelge 4.10'a bakıldığında ise, HT SEQ tekniği kullanılarak yapılan planda beyin sapı, optik kiazma, sol kohlea, sağ ve sol optik sinirler, sağ ve sol lensler, sağ ve sol göz küreleri, hipofiz gibi riskli organların anlamlı olarak daha iyi korunduğu görülürken integral skalp dozunun daha yüksek doz aldığı görülmüştür.

Çizelge 4.11 YART ve HT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen HI'in karşılaştırması

HI	YART vs HT		
	YART SEQ	HT SEQ	
	Ortalama	Ortalama	p değeri
HI PTV2	0,07	0,05	0,083
HI PTV1	0,21	0,17	0,005

Çizelge 4.11'e bakıldığında, PTV1 ve PTV2 için HI değerinin HT SEQ tekniğinde ideal değer olan sifıra daha yakın olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.12 YART ve HT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen CI'in karşılaştırması

	YART vs HT		
	YART SEQ	HT SEQ	
CI	Ortalama	Ortalama	p değeri
CI PTV2	0,97	1,31	0,001
CI PTV1	0,99	1,47	0,001

Çizelge 4.12'e bakıldığında, PTV1 ve PTV2 için CI değerinin YART SEQ tekniğiyle ideal konformite indeks değerine (C=1) daha yakın olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.13 YART ve HT planlamalarında SIB tekniği ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması

	YART vs HT		
	YART SIB	HT SIB	
Doz ve Hacimler	Ortalama	Ortalama	p değeri
(Beyin-PTV1) Dort	26,60	26,39	0,006
(Beyin-PTV1) Dmaks	61,04	59,46	0,001
PTV1 D2	63,38	62,37	0,001
PTV1 D50	60,75	60,61	0,532
PTV1 D98	52,32	49,30	0,001
PTV1 Dort	59,83	58,66	0,003
PTV1 Dmaks	64,57	63,45	0,003
PTV2 D2	63,51	62,45	0,001
PTV2 D50	62,36	61,81	0,015
PTV2 D98	59,10	58,41	0,334
PTV2 Dort	62,11	61,53	0,004
PTV2 Dmaks	64,59	63,45	0,002

Çizelge 4.13 gözönünde bulundurulduğunda, PTV1 ve PTV2 hedef hacimlerinin aldığı dozun YART SIB planında daha fazla olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.14 YART ve HT planlamalarında SIB tekniği ile elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması

	YART vs HT		
	YART SIB	HT SIB	
DOZLAR VE KRİTİK ORGANLAR	Ortalama	Ortalama	p değeri
Beyin Sapı Dmaks	54,95	46,67	0,001
Beyin Sapı Dmaks V(cc)	0,00	0,00	0,034
Beyin Sapı V54	0,98	0,00	0,008
Beyin Sapı V56	0,17	0,00	0,012
Optik Kiazma Dmaks	50,58	43,92	0,001
Kohlea R Dmaks	28,89	26,73	0,018
Kohlea L Dmaks	43,43	41,34	0,061
Optik Sinir R Dmaks	29,57	24,09	0,001
Optik Sinir L Dmaks	35,30	28,95	0,004
Lens R Dmaks	6,98	5,22	0,003
Lens L Dmaks	8,15	5,63	0,009
Göz Küresi R Dmaks	19,42	14,07	0,020
Göz Küresi L Dmaks	24,54	18,75	0,003
Spinal Kord Dmaks	3,08	2,81	0,302
Hipofiz Dmaks	44,08	34,53	0,001
İntegral Doz Skalp Dmaks	61,48	61,04	0,478
İntegral Doz Skalp Dort	18,06	22,49	0,001

Çizelge 4.14'e bakıldığında beyin sapı, optik kiazma, sağ kohlea, hipofiz, sağ ve sol optik sinir, sağ ve sol lensler, sağ ve sol göz kürelerinin anlamlı olarak HT SIB tekniğinde daha düşük doz aldığı görülürken, integral skalp ortalama değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.15 YART ve HT planlamalarında SIB tekniği ile elde edilen HI değerinin karşılaştırması

	YART vs HT		
	YART SIB	HT SIB	
HI	Ortalama	Ortalama	p değeri
HI PTV2	0,07	0,07	0,244
HI PTV1	0,22	0,26	0,012

Çizelge 4.15'e bakıldığında, PTV1 için HI değerinin YART SIB tekniğinde ideal değer olan sifıra daha yakın olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.16 YART ve HT planlamalarında SIB tekniği ile elde edilen CI değerinin karşılaştırması

	YART vs HT		
	YART SIB	HT SIB	
CI	Ortalama	Ortalama	p değeri
CI PTV2	0,95	1,00	0,053
CI PTV1	1,00	1,22	0,001

Çizelge 4.16'ya bakıldığında, PTV1 için CI değerinin YART SIB tekniğiyle ideal konformite indeks değerinde (C=1) olduğu görülmüştür. PTV2 için ise HT SIB planında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ideal CI değerine daha yakın bulunmuştur.

Çizelge 4.17 YART, HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması

	YART	HT	3BKRT	
Doz ve Hacimler	Ortalama	Ortalama	Ortalama	p değeri
(Beyin-PTV1) Dort	26,90	31,24	35,50	0,000
(Beyin-PTV1) Dmaks	61,26	61,34	63,40	0,025
PTV1 D2	63,60	61,57	63,97	0,000
PTV1 D50	61,62	60,86	61,47	0,038
PTV1 D98	53,28	53,17	55,05	0,000
PTV1 Dort	60,65	59,93	60,95	0,001
PTV1 Dmaks	64,63	62,82	64,83	0,000
PTV2 D2	63,71	61,62	63,99	0,000
PTV2 D50	62,45	61,08	61,98	0,000
PTV2 D98	59,59	58,55	59,51	0,280
PTV2 Dort	62,26	60,94	61,95	0,000
PTV2 Dmaks	64,63	62,79	64,69	0,001

Çizelge 4.17 değerlendirildiğinde, PTV1 ve PTV2 hedef hacimlerinin HT planında diğer planlara oranla daha düşük doz aldığı görülmektedir. Beyin-PTV1 ortalama ve maksimum dozları YART ile karşılaştırıldığında HT ve 3BKRT ile artmıştır.

Çizelge 4.18 YART, HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniğiyle elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması

	YART	HT	3BKRT	
DOZLAR VE KRİTİK ORGANLAR	Ortalama	Ortalama	Ortalama	p değeri
Beyin Sapı Dmaks	57,12	47,21	58,34	0,000
Beyin Sapı Dmaks V(cc)	0,00	0,00	0,40	0,040
Beyin Sapı V54	3,06	0,00	10,89	0,000
Beyin Sapı V56	1,75	0,00	9,55	0,000
Optik Kiazma Dmaks	52,79	43,89	55,15	0,000
Kohlea R Dmaks	30,39	27,82	33,68	0,138
Kohlea L Dmaks	43,78	41,25	49,10	0,436
Optik Sinir R Dmaks	30,43	24,68	31,81	0,002
Optik Sinir L Dmaks	36,31	31,17	46,80	0,000
Lens R Dmaks	7,85	5,31	9,26	0,017
Lens L Dmaks	9,47	5,67	14,32	0,074
Göz Küresi R Dmaks	20,52	14,82	21,51	0,004
Göz Küresi L Dmaks	24,78	19,69	32,75	0,000
Spinal Kord Dmaks	3,09	3,18	3,45	0,007
Hipofiz Dmaks	46,81	36,66	51,25	0,000
İntegral Doz Skalp Dmaks	60,72	62,48	63,72	0,000
İntegral Doz Skalp Dort	18,62	24,58	22,48	0,000

Çizelge 4.18'e bakıldığında kritik organların HT planında anlamlı olarak daha düşük doz aldığı görülmüştür. 3BKRT tekniğinde ise normal dokular YART ve HT'ye göre daha yüksek doz almaktadır.

Çizelge 4.19 YART, HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniğiyle elde edilen HI ve CI'nin karşılaştırması

	YART	HT	3BKRT	
HI	Ortalama	Ortalama	Ortalama	p değeri
HI PTV2	0,07	0,05	0,07	0,017
HI PTV1	0,21	0,17	0,18	0,022

	YART	HT	3BKRT	
CI	Ortalama	Ortalama	Ortalama	p değeri
CI PTV2	0,97	1,31	0,95	0,000
CI PTV1	0,99	1,47	0,99	0,000

Çizelge 4.19 değerlendirildiğinde, YART, HT ve 3BKRT planlamaları karşılaştırıldığında; PTV2 ve PTV1 için HI değeri HT planlamasında sifira daha yakın bulunmuştur. PTV2 ve PTV1 için CI'in, YART tekniği ile ideal konformite indeks değerine (C=1) yaklaştığı görülmüştür.

Çizelge 4.20 YART ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması

	YART	3BKRT	
Doz ve Hacimler	Ortalama	Ortalama	p değeri
(Beyin-PTV1) Dort	26,90	35,52	0,001
(Beyin-PTV1) Dmaks	61,26	63,35	0,004
PTV1 D2	63,60	63,97	0,177
PTV1 D50	61,62	61,47	0,570
PTV1 D98	53,28	55,06	0,001
PTV1 Dort	60,65	60,96	0,187
PTV1 Dmaks	64,63	64,84	0,394
PTV2 D2	63,71	64,00	0,363
PTV2 D50	62,45	61,98	0,074
PTV2 D98	59,59	59,51	0,638
PTV2 Dort	62,26	61,95	0,221
PTV2 Dmaks	64,63	64,70	0,691

Çizelge 4.20 gözönünde bulundurulduğunda, PTV1 D98, Beyin-PTV1 ortalama ve maksimum dozları YART planlamasında anlamlı olarak daha düşük doz aldığı görülmektedir.

Çizelge 4.21 YART ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması

	YART	3BKRT	
DOZLAR VE KRİTİK ORGANLAR	Ortalama	Ortalama	p değeri
Beyin Sapı Dmaks	57,12	58,34	0,096
Beyin Sapı Dmaks V(cc)	0,00	0,40	0,196
Beyin Sapı V54	3,06	10,89	0,003
Beyin Sapı V56	1,75	9,55	0,004
Optik Kiazma Dmaks	52,79	55,15	0,036
Kohlea R Dmaks	30,39	33,68	0,510
Kohlea L Dmaks	43,78	49,10	0,272
Optik Sinir R Dmaks	30,43	31,81	0,733
Optik Sinir L Dmaks	36,31	46,80	0,005
Lens R Dmaks	7,85	9,26	0,496
Lens L Dmaks	9,47	14,32	0,394
Göz Küresi R Dmaks	20,52	21,51	0,363
Göz Küresi L Dmaks	24,78	32,75	0,016
Spinal Kord Dmaks	3,09	3,45	0,084
Hipofiz Dmaks	46,81	51,25	0,005
İntegral Doz Skalp Dmaks	60,72	63,72	0,001
İntegral Doz Skalp Dort	18,62	22,48	0,001

Çizelge 4.21 gözönünde bulundurulduğunda, beyin sapı V54, beyin sapı V56, optik kiazma, sol optik sinir, sol göz küresi, hipofiz, integral doz skalp gibi kritik organların YART planında daha iyi korunduğu görülmektedir.

Çizelge 4.22 YART ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen HI değerlerinin karşılaştırması

	YART	3BKRT	
HI	Ortalama	Ortalama	p değeri
HI PTV2	0,07	0,07	0,513
HI PTV1	0,21	0,18	0,011

Çizelge 4.22'ye bakıldığında, PTV1 için HI değerinin 3BKRT planında ideal değer olan sifıra daha yakın olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.23 YART ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen CI değerlerinin karşılaştırması

	YART	3BKRT	
CI	Ortalama	Ortalama	p değeri
CI PTV2	0,97	0,95	0,007
CI PTV1	0,99	0,99	0,627

Çizelge 4.23'e bakıldığında, PTV2 için CI değerinin YART planında ideal konformite indeks değerine (C=1) daha yakın olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.24 HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen doz-hacim parametrelerinin karşılaştırması

	HT	3BKRT	
Doz ve Hacimler	Ortalama	Ortalama	p değeri
(Beyin-PTV1) Dort	31,24	35,52	0,047
(Beyin-PTV1) Dmaks	61,34	63,35	0,002
PTV1 D2	61,57	63,97	0,001
PTV1 D50	60,86	61,47	0,004
PTV1 D98	53,17	55,06	0,009
PTV1 Dort	59,93	60,96	0,001
PTV1 Dmaks	62,82	64,84	0,001
PTV2 D2	61,62	64,00	0,001
PTV2 D50	61,08	61,98	0,001
PTV2 D98	58,55	59,51	0,044
PTV2 Dort	60,94	61,95	0,001
PTV2 Dmaks	62,79	64,70	0,001

Çizelge 4.24 gözönünde bulundurulduğunda, 3BKRT planında PTV1 ve PTV2 hedef hacimlerinin aldığı dozlar HT planına oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Beyin-PTV1 ortalama ve maksimum dozlarının ise HT planıyla daha düşük olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.25 HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen kritik organ dozlarının karşılaştırması

	HT	3BKRT	
DOZLAR VE KRİTİK ORGANLAR	Ortalama	Ortalama	p değeri
Beyin Sapı Dmaks	47,21	58,34	0,001
Beyin Sapı Dmaks V(cc)	0,00	0,40	0,465
Beyin Sapı V54	0,00	10,89	0,001
Beyin Sapı V56	0,00	9,55	0,001
Optik Kiazma Dmaks	43,89	55,15	0,001
Kohlea R Dmaks	27,82	33,68	0,061
Kohlea L Dmaks	41,25	49,10	0,100
Optik Sinir R Dmaks	24,68	31,81	0,017
Optik Sinir L Dmaks	31,17	46,80	0,001
Lens R Dmaks	5,31	9,26	0,025
Lens L Dmaks	5,67	14,32	0,031
Göz Küresi R Dmaks	14,82	21,51	0,044
Göz Küresi L Dmaks	19,69	32,75	0,005
Spinal Kord Dmaks	3,18	3,45	0,280
Hipofiz Dmaks	36,66	51,25	0,001
İntegral Doz Skalp Dmaks	62,48	63,72	0,003
İntegral Doz Skalp Dort	24,58	22,48	0,005

Çizelge 4.25'e bakıldığında, kritik organların HT planıyla anlamlı olarak daha düşük doz aldığı görülmüştür.

Çizelge 4.26 HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen HI değerlerinin karşılaştırması

	HT	3BKRT	
HI	Ortalama	Ortalama	p değeri
HI PTV2	0,05	0,07	0,031
HI PTV1	0,17	0,18	0,164

Çizelge 4.26'ya bakıldığında, PTV2 için HI değerinin HT planıyla ideal değer olan sifira daha yakın olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.27 HT ve 3BKRT planlamalarında SEQ tekniği ile elde edilen CI değerlerinin karşılaştırması

	HT	3BKRT	
CI	Ortalama	Ortalama	p değeri
CI PTV2	1,31	0,95	0,001
CI PTV1	1,47	0,99	0,001

Çizelge 4.27'ye bakıldığında, PTV1 ve PTV2 için CI değerinin 3BKRT planıyla ideal konformite indeks değerine (C=1) daha yakın olduğu görülmüştür.

Özet olarak, YART planlamasında SIB ve SEQ boost teknikleri karşılaştırıldığında, SIB ile birçok kritik organın (sağ ve sol kohlea, sağ optik sinir, sağ ve sol göz küresi, spinal kord, skalp haricinde) daha iyi korunduğu; normal beyin dokusunun aldığı maksimum dozun azaldığı görülmüştür. SIB tekniği ile PTV1 için Dört değeri, verilmesi istenen doza daha yakın bulunmakla beraber iki tekniğin CI'leri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. PTV2 için SIB ve SEQ tekniklerinin CI'leri arasındaki fark 0.02 olup klinikte ihmal edilebilir. PTV2 için D98 gibi minimum doz değerleri SIB ile daha düşük olmakla beraber her iki tekniğin PTV1 ve PTV2 için HI değerleri benzerdir.

HT planlamada SIB tekniği ile normal beyin, spinal kord ve integral skalp dozları azalmaktadır. PTV1 ve PTV2 için doz konformitesi SIB planlamada anlamlı olarak daha iyidir. HI PTV2 için anlamlı değilken, PTV1 için iki plan arasındaki net fark 0.094'tür. Bu değer klinik olarak ihmal edilebileceği düşünülmektedir.

YART ve HT planlamada SEQ ve SIB teknikleri karşılaştırıldığında, HT planlama ile sağ kohlea ve spinal kord haricindeki tüm kritik organların belirgin şekilde daha iyi korunduğu ve daha homojen doz dağılımlarının elde edildiği gözlenmiştir. SIB tekniği kullanıldığında PTV1 için HI'nin YART ve HT arasındaki farkı 0.04 olup klinik olarak göz ardı edilebilir. HT planlamada kritik organların aldığı doz tolerans dozları altında tutulmaya çalışılırken, daha fazla açıdan oluşturulan doz girişi ışınlanan normal beyin dokusu hacimini ve integral skalp dozunu anlamlı şekilde artırmıştır. Işınlanan hacim de arttığı için CI 1'in üstüne çıkmıştır.

YART ile 3BKRT karşılaştırıldığında beyin sapı, optik kiazma, sol optik sinir, sol göz, hipofiz, integral skalp ve normal beyin dokusunun aldığı dozların 3BKRT tekniği ile anlamlı olarak arttığı görülmüştür. 3BKRT ile PTV1 içindeki yüksek doz bölgeleri artmıştır. PTV1 haciminin %95, %98 ve %99'u 3BKRT ile istenilen dozdan daha yüksek doz almaktadır. HI, 3BKRT ile sifıra daha yakın olmakla beraber iki planlama arasındaki fark 0.03 olup klinikte ihmal edilebilir. YART ile PTV2 için konformitesi daha iyi olmakla beraber aradaki fark 0.02 olup klinikte ihmal edilebileceği düşünülmektedir.

HT ile 3BKRT planlamalarında SEQ boost teknikleri karşılaştırıldığında, HT ile sağ ve sol kohlea ile spinal kord dışındaki kritik organların ve normal beyin dokusunun belirgin şekilde daha iyi korunduğu ve daha homojen doz dağılımlarının elde edildiği gözlenmiştir. 3BKRT ile PTV1 ve PTV2 içindeki Dmaks'lar ve sıcak doz bölgeleri artmaktadır. HT ile PTV2 için HI daha iyi olmakla beraber aradaki fark 0.02 olup klinikte ihmal edilebilir. HT ile PTV1 ve PTV2 için CI değeri 1'den büyüktür. Bunun sebebi, HT'de kritik organların aldığı doz tolerans dozları altında tutulmaya çalışılırken, daha fazla açıdan doz girişi ışınlanan tedavi hacimini artırmakta, bu durum CI'nin 1'in üstüne çıkmasına neden olmaktadır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

GB tedavisinde eşzamanlı RT ve kemoterapi, cerrahi sonrası standart yaklaşımdır. RT ile sağkalım anlamlı olarak uzamaktadır ve tümöre bağlı gelişen semptomlar kontrol altına alınmaktadır. Ancak uzun dönemde RT'ye bağlı gelişen radyonekroz, nörobilişsel ve endokrin disfonksiyon, görme ve işitme kaybı, miyelopati, vaskülopati ve ikincil kanserler (düşük ve yüksek dereceli gliomlar, sarkom, menenjiom) hastaların hayat kalitesini bozabilmekte, morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir. Bu nedenle hedef hacime maksimum dozu verirken çevre normal dokuları mümkün olduğunca korumak RT'nin ana prensibidir. Ancak bazen tümörün kritik organlara yakınlığı nedeniyle hedef hacime istenen doz verilememekte, bu durum tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemektedir.

Günümüzde teknolojinin ilerlemesiyle birlikte RT tekniklerinde belirgin gelişmeler olmuştur. 3BKRT standart yöntem olmakla beraber YART ve HT gibi yeni teknikler bir takım avantajları nedeniyle günlük pratiğimizde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. 3BKRT'ye göre YART ve HT ile hedef hacime daha homojen doz dağılımı sağlanabilmekte ve RAO'lar daha iyi korunabilmektedir (Otto 2008). YART ve HT'nin diğer önemli bir avantajı SIB uygulamasının bu tekniklere entegre edilebilmesidir. SIB'in avantajlarından bir tanesi, geniş PTV hacimine istenen dozu verirken aynı anda GTV hacimine de yüksek dozun verilebilmesidir. YART SEQ tekniği ile karşılaştırıldığında HT SIB tekniği ile hedef hacimlerin daha iyi veya eşit oranda kapsandığı, kritik organların daha iyi korunduğu, daha hızlı doz verildiği için hastaların cihazda geçirdikleri sürenin kısaldığı gözlenmiştir. Ancak HT optimizasyon zorluğu nedeniyle planlama süresi artmaktadır (Farzin vd. 2015). Literatürde özellikle baş boyun tümörlerinde, beyin metastazlarında SIB tekniğinin YART ve HT planlamalarına entegre edildiği görülmektedir. Ancak GB hastalarında SIB tekniğini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Bu nedenle çalışmamızda GB hastalarında SIB ve SEQ boost tekniklerinin 3BKRT, YART ve HT planlamalarında karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızın sonucunda 3BKRT, YART, HT SEQ boost teknikleri karşılaştırıldığında PTV'nin %95'nin istenilen dozu aldığı görülmüştür. 3BKRT'ye göre HT ve YART ile

PTV'ye verilmesi istenilen dozdan feragat edilmeden normal beyin dokusu ve kritik organlar daha iyi korunmaktadır. YART için SIB ve SEQ teknikleri karşılaştırıldığında, doz-hacim parametrelerinde ciddi bir farklılık gözlenmezken normal beyin dokusu ve kritik organlar SIB ile daha iyi korunmuştur. HT için SIB ve SEQ teknikleri karşılaştırıldığında SIB tekniği ile normal beyin, spinal kord ve integral skalp dozları azalmaktadır. SIB ile daha konformal doz dağılımları sağlanırken, beklenildiği üzere PTV içindeki sıcak dozlar artmaktadır, bu durum tümör biyolojisi göz önünde bulundurulduğunda tümör kontrolü için avantaj sağlayabilir. YART ve HT için SEQ ve SIB teknikleri karşılaştırıldığında, HT ile hemen hemen tüm kritik organların belirgin şekilde daha iyi korunduğu ve daha homojen doz dağılımlarının elde edildiği gözlenmiştir. HT'de kritik organların aldığı doz tolerans dozları altında tutulmaya çalışılırken, daha fazla açıdan oluşturulan doz girişi ışınlanan normal beyin dokusu hacimini ve integral skalp dozunu anlamlı şekilde artırmıştır. GB hastalarında yaşam beklentisi düşük olmakla beraber yaşam beklentisi yüksek olan GB hastalarında veya düşük dereceli beyin tümörüne sahip hastalarda ödem, radyonekroz, nöro-kognitif fonksiyon, ikincil kanserler açısından SIB tekniği ile normal beyin dokusunun aldığı dozun düşürülmesinin önemli olabileceği düşünülmektedir.

Baisden vd. (2011), primer intrakraniyal beyin tümörlerinde HT'de SIB ve SEQ boost tekniklerini dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır. Sanal olarak 42 tane PTV1 (tümör+ödem, 50 Gy) ve PTV2 (tümör, 60 Gy) hacimi oluşturmuşlardır. SIB tekniğinin kullanılmasıyla normal beyin aldığı ortalama dozun %11; 45 Gy alan normal beyin haciminin %43.7, 5 Gy alan normal beyin haciminin %3.9 oranında azaldığını bulmuşlardır. Ancak diğer RAO'ları ve doz-hacim parametrelerini değerlendirmemişlerdir.

Farzin vd. (2015), HT SIB ve SEQ boost tekniklerini karşılaştırdıkları çalışmada SEQ teknikte PTV'ye 50 Gy/25 fraksiyon, boost hacimine 10 Gy/5 fraksiyon, SIB tekniğinde PTV'ye 54 Gy/30 fraksiyon, boost hacimine 60 Gy/30 fraksiyon doz tanımlamışlardır. PTV'nin aldığı doz SEQ teknikle daha fazla olmakla beraber SIB ve SEQ tekniği ile boost haciminin istenilen dozu aldığı, ancak SIB ile RAO'ların (optik sinirler, kiazma,

beyin sapı, retinalar, sağ göz yaşı bezi, sağ ve sol lensler ve sol göz küresi) çok daha iyi korunduğunu bulmuşlardır.

Biere vd. (2017), 90 GB hastasında HT SIB ve YART SIB tekniklerini karşılaştırmıştır. PTV1'e 50 Gy/30 fraksiyonda, PTV2'ye 60 Gy/30 fraksiyonda uygulanmıştır. Her iki teknikte de PTV'nin %95'inin istenilen dozu aldığı görülmüştür. Hedef hacimin sardırılmasında veya doz homojenitesindeki farklılıkların klinik olarak önemli olmadığı ve bu nedenle göz ardı edilebileceği bildirilmiştir. HT ile beyin sapı ortalama dozu 9.4 Gy, ipsilateral kohlea dozu ortalama 19.7 Gy, kontrateral kohlea dozu ortalama 9.5 Gy azalmıştır. HT ile toplam tedavi süresi 5 dakika kısalmıştır. Özellikle genel durumu kötü olan ve cihazda uzun süre kalamayacak hastalarda tedavi süresinin kılmasının tedavi kalitesinin artmasına neden olabileceği, beyin sapı gibi hayati öneme sahip kritik organ dozunun azalmasının ikinci seri ışınlama gerektiren hastalarda önemli olabileceği vurgulanmıştır.

Koca vd. (2014), 20 GBM hastasının YART SIB ve HT SIB planlarını karşılaştırdıkları çalışmada HI, CI ve RAO dozlarını değerlendirmişlerdir. Her iki planın GB hastaları için uygulanabilir olduğunu gözlemekle beraber HT planlarının, Linak tabanlı YART planlarına kıyasla RAO dozu açısından daha üstün olduğunu bildirmişlerdir.

Marsh vd. (2013), HT SIB ve YART SEQ tekniklerini yüksek derece gliomlu 4 hasta için değerlendirdikleri çalışmada doz-hacim parametreleri ile birlikte normal beyin dokusunun aldığı integral dozu karşılaştırmışlardır. SEQ YART için PTV1'e 46 Gy/23 fraksiyon, PTV2'ye 14 Gy/7 fraksiyon doz; SIB HT için PTV1 46 Gy/23 fraksiyon, PTV2 için 57.5 Gy/23 fraksiyon uygulanmıştır. Sonuç olarak her iki teknik için V100 ve D95 değerleri arasında fark bulunmazken, YART ile normal beyin dokusunun aldığı integral dozda belirgin azalma izlenmiştir.

Nakamatsu vd. (2008), 2000-2004 yılları arasında malign glioma tanısıyla tedavi ettikleri hastalarda GTV'ye 0.5 cm PTV marjı ile 70 Gy/28 fraksiyon, çevresindeki ödeme 56 Gy/28 fraksiyon YART SIB uyguladıkları hastalarda SIB'in tümör kontrolü ve sağkalımı açısından bir avantajının olmadığını ancak her iki PTV hacimi için

konformalitenin iyi olduğunu ve RAO'ların tolerans dozları altında tutulduğunu göstermişlerdir. Hastaların hiçbirinde geç dönem yan etki izlenmemiştir.

Iuchi vd. (2006) çalışmasında, hipofraksiyone rejimle RT uyguladıkları 25 GB hastasında GTV'ye 0.5 cm PTV marjı ile 46-68 Gy/8 fraksiyon, GTV+2 cm PTV marjı ile 40 Gy/28 fraksiyon, tümör çevresindeki ödeme 32 Gy/8 fraksiyon YART SIB uygulanmıştır. Tedavi sonuçları, konvansiyonel RT ile tedavi edilen hastalarla ve literatürle karşılaştırıldığında belirgin olarak daha iyidir (1 yıllık sağkalım %71.4, 2 yıllık sağkalım %53.6). Cerrahi gerektiren nekroz oranı %12 bulunmuştur.

Çalışmamızda hedef hacimlerin istenilen dozu alması teknikler arasında benzerlik göstermektedir. Ancak kritik organlar YART ve HT ile 3BKRT'ye göre daha iyi korunmaktadır. Geleneksel lineer hızlandırıcılarda kullanılan tekniğe göre ışınlama esnasında hareket eden bileşenler, yapraklar veya ışın kaynağı ile sınırlıdır. Yoğunluk ayarlı ışınlama yapabilme yeteneğine sahip tomoterapi lineer hızlandırıcıda ise ışınlama esnasında yapraklar ve masa hareket halindedir. Bu avantajları nedeniyle 3BKRT yöntemine göre tomoterapi ve YART yönteminde daha iyi sonuçlar elde edilmektedir.

YART, HT SEQ boost tekniğiyle karşılaştırıldığında, SIB ile kritik organların ve normal beyin dokusunun daha iyi korunduğu gözlenmiştir. SIB planlama özellikle performans durumu iyi ve yaşam beklentisi yüksek ve çocuk hastalarda ödem, nekroz, ikincil kanserler, olumsuz nörobilişsel etkilerin olasılığını azaltma potansiyeli nedeniyle önemlidir. SIB tekniğinin kullanımının tümör klinik yararları bilinmemekle birlikte hipofraksiyone rejimler umut vadetmektedir. Bu nedenle etkinlik ve yan etki açısından SIB tekniği ileri klinik araştırmalarda değerlendirilmelidir. YART'a göre HT ile normal beyin ve integral skalp dozları artmaktadır. HT'nin bu dezavantajı SIB tekniği kullanarak giderilebilir. Tüm hedef hacimler eş zamanlı farklı fraksiyon büyüklükleri kullanılarak tedavi edilirse en konformal hale gelebilir. Bu tedavi stratejisine Simultane Integre Boost (SIB) denilmektedir. SIB YART stratejisi sadece daha üstün doz dağılımları sağlamakla kalmayıp aynı zamanda daha kolay daha etkin ve muhtemelen daha hatasız bir YART planlama ve uygulama yöntemidir. Çünkü tüm tedavi boyunca aynı plan kullanılmaktadır. Entegre ek doz tedavisi, fraksiyon başına hedef hacime daha

yüksek doz verirken, normal dokulara fraksiyon başına daha düşük doz verilebilmesi gibi ek radyobiyolojik avantajlar sağlamaktadır. Fraksiyon başına yüksek doz ayrıca fraksiyon sayısını azaltmakta ve bu nedenle de tedavi maliyetinin düşürülmesi ve hastanın tedavi sırasındaki yükünü azaltmaktadır. Birçok bölgenin tedavisinde sürekli karşılaşılan alan çakışması sorunu da bu yöntemle ortadan kalkmaktadır.

Sonuç olarak GB hastalarında 3BKRT'ye göre YART ve HT ile elde edilen planlamalar optimuma daha yakındır. YART ve HT tekniklerinin kendi içerisinde avantaj ve dezavantajları olduğu göz önünde bulundurulmalı ve hasta bazında klinik bulgulara, tümör büyüklüğüne ve yerleşim yerine göre en uygun teknik seçilmelidir. Çalışmamızda beyin tümörlerinde SIB tekniğinin avantajları dozimetrik olarak ortaya konmuştur ancak tümör etkinliği ve yan etkiler üzerindeki avantajlarını ortaya koymak için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Açikel, C.H. and Kılıç, S. 2014. A guide for selecting statistical techniques for medical studies. *Journal of Mood Disorders*, 4(3); 136-141.
- Alexiou, G.A., Tsiouris, S., Voulgaris, S., Kyritsis, A.P. and Fotopoulos, A.D. 2012. Glioblastoma multiforme imaging: the role of nuclear medicine. *Current Radiopharmaceuticals*, 5(4); 308-313.
- Baisden, J.M., Sheehan, J., Reish, A.G., McIntosh, A.F., Sheng, K., Read, P.W., Benedict, S.H. and Larner, J.M. 2011. Helical tomotherapy simultaneous integrated boost provides a dosimetric advantage in the treatment of primary intracranial tumors. *Neurological Research*, 33(8); 820-824.
- Barrett, A., Morris, S., Dobbs, J. and Roques, T. 2009. *Practical Radiotherapy Planning*. Taylor & Francis, 432, UK.
- Bigner, D.D., Friedman, A.H., Friedman, H.S. and McLendon, R. 2016. *The Duke Glioma Handbook: Pathology, Diagnosis, and Management*. Cambridge University Press, 220, UK.
- Blumenthal, D.T. and Schulman, S.F. 2005. Survival outcomes in glioblastoma multiforme, including the impact of adjuvant chemotherapy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 5(5); 683-690.
- Briere, T.M., McAleer, M.F., Levy, L.B. and Yang, J.N. 2017. Sparing of normal tissues with volumetric arc radiation therapy for glioblastoma: single institution clinical experience. *Radiation Oncology*, 12; 79.
- Burnet, N.G., Thomas, S.J., Burton, K.E. and Jefferies, S.J. 2004. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*, 4(2); 153-161.
- Chaikh, A., Giraud, J.Y. and Balosso, J. 2014. Clinical Comparison of Density Correction Methods Associated with Pencil Beam Convolution Algorithm for Clinical Situations. *Journal Medical Physics International*, 2(1); 49-53.

- Chao, K.S.C., Apisarnthanarax, S. and Ozyigit, G. 2004. Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy. Lippincott Williams and Wilkins, 324, USA.
- Cho, K.H., Kim, J.Y., Lee, S.H., Yoo, H., Shin, S.H., Moon, S.H., Kim, T.H., Shin, K.H., Yoon, M., Lee, D.H. and Pyo, H.R. 2010. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy in patients with high-grade gliomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 78(2); 390-397.
- Dean, B.L., Drayer, B.P., Bird, C.R., Flom, R.A., Hodak, J.A., Coons, S.W. and Carey, R.G. 1990. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology*, 174(2); 411-415.
- Desar, I.M., Van Herpen, C.M., Van Laarhoven, H.W., Barentsz, J.O., Oyen, W.J. and Van der Graaf, W.T. 2009. Beyond RECIST: molecular and functional imaging techniques for evaluation of response to targeted therapy. *Cancer Treatment Reviews*, 35(4); 309-321.
- Dobbs, H.J. and Parker, R.P. 1984. The respective roles of the simulator and computed tomography in radiotherapy planning: A review. *Clinical Radiology*, 35(6); 433–439.
- Donato, V., Cianciulli, M., Fouraki, S., Vigna, L., Rocco, A., Raffetto, N. and Bellocchi, G. 2013. Helical tomotherapy: an innovative radiotherapy technique for the treatment of locally advanced oropharynx and inoperable oral cavity carcinoma. *Radiation Oncology*, 8; 210.
- Farzin, M., Molls, M., Astner, S., Rondak, I.C. and Oechsner, M. 2015. Simultaneous integrated vs. sequential boost in VMAT radiotherapy of high-grade gliomas. *Strahlentherapie und Onkologie*, 191(12); 945-952.
- Feuvret, L., Noël, G., Mazon, J.J. and Bey, P. 2006. Conformity index: A review. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2; 333–342.
- Garden, A.S., Maor, M.H., Yung, W.K., Bruner, J.M., Woo, S.Y., Moser, R.P. and Lee, Y.Y. 1991. Outcome and patterns of failure following limited-volume

irradiation for malignant astrocytomas. Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 20(2); 99-110.

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

Glickstein, M. 2007. What does the cerebellum really do?. Current Biology, 17(19); 824-827.

Gunderson, L. and Tepper, J. 2015. Clinical Radiation Oncology (Fourth Edition). Elsevier, 1648, USA.

Halperin, E.C., Brady, L.W., Perez, C.A. and Wazer, D.E. 2013. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 1936, USA.

Halperin, E.C., Burger, P.C. and Bullard, D.E. 1988. The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 15(2); 505-509.

Hess, C.F., Schaaf, J.C., Kortmann, R.D., Schabet, M. and Bamberg, M. 1994. Malignant glioma: patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 30(2); 146-149.

<https://www.beyin.gen.tr/beyin-bolumleri.html>, Erişim Tarihi: 12.02.2018

<http://www.brachytherapy.com/tomotherapy.aspx>, Erişim Tarihi: 26.02.2018

<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/external-beam-radiation-therapy.html>, Erişim Tarihi: 06.01.2018

<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/internal-radiation-therapy-brachytherapy.html>, Erişim Tarihi: 06.01.2018

<http://www.medicalradiation.com/types-of-medical-imaging/other-types-of-medical-imaging/magnetic-resonance-imaging/>, Erişim Tarihi: 07.01.2018

<http://www.medicalradiation.com/types-of-medical-imaging/imaging-using-x-rays/computed-tomography-ct/>, Erişim Tarihi: 07.01.2018

<http://www.medikalfizik.net/tag/tedavi-planlama-sistemleri-tps/>, Erişim Tarihi: 20.02.2018

<http://www.medikalfizik.net/tag/tedavi-planlama-sistemleri-tps/>, Erişim Tarihi: 20.02.2018

<http://www.neurosurgery.pitt.edu/centers-excellence/neurosurgical-oncology/brain-and-brain-tumors/types-brain-tumors>, Erişim Tarihi: 21.06.2018

<http://www.onkomer.com.tr/hizmetlerimiz/tedavi-oncesi-hedef-hacimlarin-saptandigi-tedavi-planlama-sistemi-tps/>, Erişim Tarihi: 12.02.2018

<https://radiationoncology.weillcornell.org/clinical-services-and-technologies/external-beam-radiation-therapy/3d--crt>, Erişim Tarihi: 20.02.2018

ICRU 50, The International Commission on Radiation Units and Measurements Report 50. 1993. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy.

ICRU 62, International Commission on Radiation Units and Measurements report 62. 1999. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy.

ICRU 83, International Commission on Radiation Units and Measurements report 62. 2010. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy.

Iuchi, T., Hatano, K., Narita, Y., Kodama, T., Yamaki, T. and Osato, K. 2006. Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 64(5); 1317–1324.

Johns, H.E., and Cunningham, J.R. 1983. The Physics of Radiology 4.Ed., Charles C. Thomas, 796, USA.

- Kanu, O.O., Hughes, B., Di C., Lin, N., Fu, J., Bigner, D.D., Yan, H. and Adamson, C. 2009. Glioblastoma Multiforme Oncogenomics and Signaling Pathways. *Clinical Medicine Oncology*, 3; 39-52.
- Kataria, T., Sharma, K., Subramani, V., Karrthick, K.P. and Bisht, S.S. 2012. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *Journal of Medical Physics*, 37(4); 207–213.
- Khan, F.M. 2014 *The physics of radiation therapy*. 5rd Edition. Lippincott Williams &Wilkins, 572, Philadelphia.
- Kissick, M.W., Fenwick, J., James, J.A., Jeraj, R., Kapatoes, J.M., Keller, H., Mackie, T.R., Olivera, G. and Soisson, E.T. 2005. The helical tomotherapy thread effect. *Medical Physics*, 32(5); 1414-1423.
- Klüter, S., Schubert, K., Lissner, S., Sterzing, F., Oetzel, D., Debus, J., Schlegel, W., Oelfke, U. and Nill, S. 2014. Independent calculation of dose distributions for helical tomotherapy using a conventional treatment planning system. *Medical Physics*, 41(8); 081709-1-12.
- Koca, T., Basaran, H., Sezen, D., Karaca, S., Ors, Y., Arslan, D. and Aydin, A. 2014. Comparison of Linear Accelerator and Helical Tomotherapy Plans for Glioblastoma Multiforme Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(18); 7811-7816.
- Koshy, M., Villano, J.L., Dolecek, T.A., Howard, A., Mahmood, U., Chmura, S.J., Weichselbaum, R.R. and McCarthy, B.J. 2012. Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. *Journal of Neuro-Oncology*, 107(1):207-212.
- Krakstad, C. and Chekenya, M. 2010. Survival signalling and apoptosis resistance in glioblastomas: opportunities for targeted therapeutics. *Molecular Cancer*, 9; 135.
- Krex, D., Klink, B., Hartmann, C., Von Deimling, A., Pietsch, T., Simon, M., Sabel, M., Steinbach, J.P., Heese, O., Reifenberger, G., Weller, M. and Schackert, G.

2007. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain: a Journal of Neurology*, 130(10); 2596-2606.
- Lauve, A., Morris, M., Schmidt-Ullrich, R., Wu, Q., Mohan, R., Abayomi, O., Buck, D., Holdford, D., Dawson, K., Dinardo, L. and Reiter, E. 2004. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II--clinical results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 60(2); 374-387.
- Lee, Y.N., Riaz, N. and Lu, J.J. 2015. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*. Springer International Publishing, 541, Switzerland.
- Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Webster, K., Cavenee, Burger, P.C., Jouvett, A., Scheithauer, B.W. and Kleihues, P. 2007. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, 114(2); 97–109.
- Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., Von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P. and Ellison, D.W. 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6); 803-820.
- Lu, J.J., Cooper, J.S. and Lee, A.W.M. 2010. *Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management*. Springer, 334, Germany.
- MacNeilage, P.F., Rogers, L.J. and Vallortigara, G. 2009. Origins of the Left & Right Brain. *Scientific American*, 301; 60 – 67.
- Marsh, J.C., Ziel, G.E., Diaz, A.Z., Wendt, J.A., Gobole, R. and Turian, J.V. 2013. Integral dose delivered to normal brain with conventional intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and helical tomotherapy IMRT during partial brain radiotherapy for high-grade gliomas with and without selective sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 57(3); 378-383.

- Metcalfe, P., Liney, G.P., Holloway, L., Walker, A., Barton, M., Delaney, G.P., Vinod, S. and Tome, W. 2013. The potential for an enhanced role for MRI in radiation-therapy treatment planning. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 12(5); 429-446.
- Michaud, D., Schiff, D. and Batchelor, T. 2017. Incidence of primary brain tumors. <https://www.uptodate.com/contents/incidence-of-primary-brain-tumors#H13>, Erişim Tarihi: 10.03.2018
- Minniti, G., Amelio, D., Amichetti, M., Salvati, M., Muni, R., Bozzao, A., Lanzetta, G., Scarpino, S., Arcella, A. and Enrici, R.M. 2010. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 97(3); 377-381.
- Morton, W.J. and Hammer, E.W. 1896. *The X-ray; or, Photography of the invisible and its value in surgery*. American Technical Book Co., 275, USA.
- Nag, S., Bice, W., DeWyngaert, K., Prestidge, B., Stock, R. and Yu, Y. 2000. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 46(1); 221-230.
- Nagata, Y., Nishidai, T. and Hiraoka, M. 2000. Development of a CT simulator and its current clinical status. *Journal of JASTRO*, 12(2); 95 -107.
- Nakamatsu, K., Suzuki, M., Nishimura, Y., Kanamori, S., Koike, R., Shibata, T., Shintani, N., Okumura, M., Okajima, K. and Akai, F. 2008. Treatment outcomes and dose-volume histogram analysis of simultaneous integrated boost method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Clinical Oncology*, 13(1); 48-53.
- Nieder, C., Grosu, A.L., Astner, S. and Molls, M. 2005. Treatment of unresectable glioblastoma multiforme. *Anticancer Research*, 25(6); 4605-4610.

- Niyazi, M., Brada, M., Chalmers, A.J., Combs, S.E., Erridge, S.C., Fiorentino, A., Grosu, A.L., Lagerwaard, F.J., Minniti, G., Mirimanoff, R.O., Ricardi, U., Short, S.C., Weber, D.C. and Belka, C. 2016. ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiotherapy and Oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 118(1); 35-42.
- Noone, A.M., Howlader, N., Krapcho, M., Miller, D., Brest, A., Yu, M., Ruhl, J., Tatalovich, Z., Mariotto, A., Lewis, D.R., Chen, H.S., Feuer, E.J. and Cronin, K.A. 2015. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Erişim Tarihi: 10.03.2018
- Otto, K. 2008. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Medical Physics*, 35(1); 310-317.
- Petrova, D., Smickovska and S., Lazarevska, E. 2017. Conformity Index and Homogeneity Index of the Postoperative Whole Breast Radiotherapy. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(6); 736-739.
- Robles, P., Fiest, K.M., Frolkis, A.D., Pringsheim, T., Atta, C., St Germaine-Smith, C., Day, L., Lam, D. and Jette, N. 2015. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology*, 17(6); 776-783.
- Sandberg-Wollheim, M., Malmström, P., Strömblad, L.G., Anderson, H., Borgström, S., Brun, A., Cronqvist, S., Hougaard, K. and Salford, L.G. 1991. A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4. *Cancer*, 68(1); 22-29.
- Saw, C.B., Katz, L., Gillette, C. and Koutcher, L. 2018. 3D treatment planning on helical tomotherapy delivery system. *Medical dosimetry: Official Journal of the American Association of Medical Dosimetrists*, 43(2); 159-167.
- Shapiro, W.R., Green, S.B., Burger, P.C., Mahaley, M.S., Selker, R.G., VanGilder, J.C., Robertson, J.T., Ransohoff, J., Mealey, J.J. and Strike, T.A. 1989. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two

radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *Journal of Neurosurgery*, 71(1); 1-9.

Snell, R.S. 2010. *Clinical Neuroanatomy*. Lippincott Williams & Wilkins, 527, Philadelphia.

Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J., Belanger, K., Brandes, A.A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R.C., Ludwin, S.K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J.G., Eisenhauer, E. and Mirimanoff, R.O. 2005. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 352(10); 987-996.

Sturm, D., Bender, S., Jones, D.T., Lichter, P., Grill, J., Becher, O., Hawkins, C., Majewski, J., Jones, C., Costello, J.F., Iavarone, A., Aldape, K., Brennan, C.W., Jabbour, N. and Pfister, S.M. 2014. Paediatric and adult glioblastoma: multifactorial (epi)genomic culprits emerge. *Nature reviews Cancer*, 14(2); 92-107.

Walker, M.D., Alexander, E.Jr., Hunt, W.E., MacCarty, C.S., Mahaley, M.S.Jr., Mealey, J.Jr., Norrell, H.A., Owens, G., Ransohoff, J., Wilson, C.B., Gehan, E.A. and Strike, T.A. 1978. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *Journal of Neurosurgery*, 49(3); 333-343.

Wu, Q., Mohan, R., Morris, M., Lauve, A. and Schmidt-Ullrich, R. 2003. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 56(2); 573-585.

Yu, C., Jozsef, G., Apuzzo, M.L. and Petrovich, Z. 2003. Dosimetric comparison of CyberKnife with other radiosurgical modalities for an ellipsoidal target. *Neurosurgery*, 53(5); 1155-1162.

Zahir, T. and Sadrabadi, R. 2011. Evaluation of Diagnostic Value of CT Scan and MRI in Brain Tumors and Comparison with Biopsy. Iranian Journal of Hematology and Oncology, 1(4); 121-125.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Erdi GÜNAY
Doğum Tarihi : 06.06.1989
Doğum Yeri : Seyhan
Medeni Hali : Evli
Yabancı Diller : İngilizce, Almanca

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Süleyman Demirel Anadolu Lisesi (2008)
Lisans : Orta Doğu Teknik Üniversitesi/Fizik Bölümü (2014)
Lisans : Anadolu Üniversitesi/İşletme (2016)
Yüksek lisans : Ankara Üniversitesi/Nükleer Bilimler Enstitüsü (2018)

Yaptığı Staj Kurum ve Yıl

ODTÜ Teknokent/Bama Teknoloji (2013 Yaz Dönemi)