

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**VESTİBULAR SCHWANNOMA HASTALARINDA KOKLEA BLOKLU VE
BLOKSUZ PLANLARDA PTV İLE KOKLEA DOZLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI VE KONFORMİTE İNDEKS FARKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sevnur TANER

**Sağlık Fiziği Anabilim Dalı
Sağlık Fiziği Programı**

Ekim 2018

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**VESTİBULAR SCHWANNOMA HASTALARINDA KOKLEA BLOKLU VE
BLOKSUZ PLANLARDA PTV İLE KOKLEA DOZLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI VE KONFORMİTE İNDEKS FARKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Sevnur TANER
(Y1616.020025)**

**Sağlık Fiziği Anabilim Dalı
Sağlık Fiziği Programı**

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İlknur HOŞ

Ekim 2018





T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

Yüksek Lisans Tez Onay Belgesi

Enstitümüz Sağlık Fiziği Ana Bilim Dalı Sağlık Fiziği Tezli Yüksek Lisans Programı Y1616.020025 numaralı öğrencisi Sevnur TANER'ın "VESTİBULAR SCHWANNOMA HASTALARINDA KOKLEA BLOKLU VE BLOKSUZ PLANLARDA PTV İLE KOKLEA DOZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE KONFORMİTE İNDEKS FARKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ" adlı tez çalışması Enstitümüz Yönetim Kurulunun 20.09.2018 tarih ve 2018/12 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından *g. b. l. g. i.* ile Tezli Yüksek Lisans tezi olarak *kabul* edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı

İmzası

Tez Savunma Tarihi :09.10.2018

1) Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İlknur HOŞ

İlknur Hoş
.....

2) Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Füsun ÇETİN

Füsun Çetin
.....

3) Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Gökhan YILMAZER

Gökhan Yılmaz
.....

Not: Öğrencinin Tez savunmasında **Başarılı** olması halinde bu form **imzalanacaktır**. Aksi halde geçersizdir.



YEMİN METNİ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Vestibular Schwannoma Hastalarında Koklea Bloklı Bloksuz Planlarda PTV İle Koklea Dozlarının Karşılaştırılması Ve Konformite İndeks Farklarının Değerlendirilmesi” adlı çalışmanın, tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin Bibliyografya da gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve onurumla beyan ederim. (09/10/2018)

Sevnur TANER



ÖNSÖZ

Bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İlknur HOŞ'a,
Klinik bilgileriyle yanımda olan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Gökhan YILMAZER ve Uzm. Radyasyon Onkoloğu Ayşen DİZMAN'a ve sayın Baki TEMEL'e,
Bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim ZİYAL'a,
Tanıdığım en neşe dolu ve güzel yürekli çalışma arkadaşım ve dostum Uzm. Mehtap GÜLER'e,
Bu zorlu süreçte hep yanımda olan, destekçim ve çok sevgili çalışma arkadaşım İdil Merve MUZAYIK'a ve Gebze MedicalPark Radyasyon Onkolojisi Bölüm çalışanlarına,
Çalışma hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen arkadaşım Mertay GÜNER'e, değerli dostum Özgür KABLAN'a,
Bu yoğun ve stresli dönemimde de her zamanki gibi yanımda olan, desteklerini esirgemeyen canım dostlarım Figen KESKİN ve Hülya ÇALIŞKAN'a,
Bu süreçte zorlukları beraber atlattığımız canım arkadaşım Nurgül GÜLMEZ'e,
Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, çocukları için her şeyden vazgeçebilen ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım babam Refik ŞAYLAN'a, canım annem Aysel ŞAYLAN'a, destekçim abim Taner ŞAYLAN'a, en yakın arkadaşım ve destekçim olan canım kardeşim Şevval ŞAYLAN'a, hayatıma neşe katan yeğenim Kerem ŞAYLAN'a,
Son olarak bu süreçte anlayışla yanımda duran ve sabır gösteren çok değerli eşim Aytaç TANER'e,
Hayatıma kattıkları değer için teşekkür ederim.

Ekim , 2018

Sevnur TANER



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET.....	xvii
ABSTRACT	xix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kanser Ve Kanser Tedavisinde Radyoterapinin Yeri	3
2.2 Radyasyon Biyolojisinde Tümörün 5R'si	5
2.2.1 Onarım (<i>Repair</i>)	5
2.2.2 Yeniden dağılım (<i>Redistribution</i>)	6
2.2.3 Reoksijenasyon (<i>Reoxygenation</i>).....	6
2.2.4 Repopülasyon (<i>Repopulation</i>).....	7
2.2.5 Radyoduyarlılık (<i>Radiosensitivity</i>)	8
2.3 Lineer Enerji Transferi (LET)	8
2.4 Radyoterapi Teknikleri.....	10
2.4.1 Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT)	10
2.4.2 Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT).....	12
2.5 Stereotaktik Radyocerrahi (SRC).....	13
2.5.1 Stereotaktik radyocerrahinin tarihçesi	14
2.6 Vestibular Schwannoma Tümörleri ve Doz Seçimi	15
2.7 Gamma Knife Tarihçesi	17
2.8 Kobalt-60 (Co ⁶⁰) Radyoaktif Bozunumu	20
2.9 Rotasyonel Gamma System MASEP Infini Cihazının Özellikleri.....	22
2.9.1 Rotasyonel gamma system masep infini cihazının tarihçesi.....	26
2.10 Tedavi adımları.....	27
2.10.1 İleri (Forward) planlama tekniği	29
2.10.2 Ters (Inverse) planlama tekniği	31
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	33
3.1 Araştırmanın Tipi	33
3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	33
3.3 Araştırmanın Değişkenleri	33
3.4 Veri Toplama Araçları	34
3.4.1 Siemens Magnetom Avanto 1.5 Tesla MR	34
3.4.2. MASEP Infini RGS cihazı Planlama Sistemi SuperPlan V3.2.....	34
3.4.2 İzosentrik eşitleme-füzyon.....	36
3.4.3 MASEP Infini RGS TPS sisteminde yapılan işlemler	38
3.5 Verilerin Değerlendirilmesi.....	43

4. BULGULAR	45
4.1 Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları	45
4.2 Koklea Dozu İçin Elde Edilen Bulgular	45
4.3 Beyin Sapı İçin Elde Edilen Bulgular	49
4.4 Planlanan Hedef Hacmi için Elde Edilen Bulgular	52
4.5 Paddick Konformalite İndeksi için elde edilen bulgular	54
4.6 Homojenite İndeksi İçin Elde Edilen Bulgular	56
4.7 Verilerin karşılaştırılması	57
4.7.1 Koklea bloklü ve bloksuz planlarda koklea maksimum doz karşılaştırması	58
4.7.2 Koklea bloklü ve bloksuz planlarda koklea minimum doz karşılaştırması	58
4.7.3 Koklea bloklü ve bloksuz planlarda koklea ortalama doz karşılaştırması	58
4.7.4 Bloklü ve bloksuz planlarda planlanan hedef hacminin karşılaştırması ...	59
4.7.5. Koklea bloklü ve bloksuz planlarda beyin sapı maksimum doz karşılaştırması.....	59
4.7.6. Koklea bloklü ve bloksuz planlarda beyin sapı ortalama doz karşılaştırması.....	60
4.7.7. Koklea bloklü ve bloksuz planlarda konformalite indeksi karşılaştırması	60
4.7.8. Koklea bloklü ve bloksuz planlarda homojenite indeksi karşılaştırması .	60
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	61
KAYNAKLAR.....	65
EKLER.....	71
ÖZGEÇMİŞ.....	73

KISALTMALAR

APS	: Otomatik Pozisyonlama Sistemi
AVM	: Arteriyovenöz Malformasyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CI	: Conformity İndeks
CISS	: Constructive Interference in Steady State
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DVH	: Dose Volüme Histogram
FP:	İleri Planlama
FSRT	: Fraksiyone Stereotaktik Radyasyon Tedavisi
GI	: Gradient İndeks
GTV	: Gross Tümör Hacmi
HI	: Homojenite İndeks
HFSRT	: Hipofraksiyone Stereotaktik Radyoterapi
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
IP	: Ters Planlama
LET	: Lineer Enerji Transferi
LINAC	: Portal Tabanlı Lineer Hızlandırıcı
LGK	: Leksell Gamma Knife
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PCI	: Paddick Konformalite İndeksi
PD	: Öngörülen Doz
PIV	: Tanımlanan Doz Hacmi
PITV	: Tanımlanan İzodozu Alan Hedef Hacim
PTV	: Planning Target Volume
RBE	: Rölatif Biyolojik Etkinlik
RF	: Radyofrekans
RGS	: Rotasyonel Gamma System
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SRS	: Stereotaktik Radyocerrahi
TP53	: P53 Tümör Süpresör Proteini
TV	: Hedef Hacim
VS	: Vestibular Schwannoma
3D-CRT	: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
Co⁶⁰	: Kobalt-60



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 4.1: Tüm hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	45
Çizelge 4.2: Hastaların Koklea Bloklü ve Bloksuz Olmak Üzere Minimum Dozları	46
Çizelge 4.3: Hastaların Koklea Bloklü ve Bloksuz Olmak Üzere Maksimum Dozları	47
Çizelge 4.4: Hastaların Koklea Bloklü ve Bloksuz Olmak Üzere Ortalama Dozları	48
Çizelge 4.5: Bloklü ve Bloksuz Planlanan Hastaların Koklea Doz Dağılımları	49
Çizelge 4.6: Tüm Hastaların Beyin Sapı Maksimum Doz Değerleri	50
Çizelge 4.7: Tüm Hastaların Beyin Sapı Ortalama Doz Değerleri.....	51
Çizelge 4.8: Bloklü ve bloksuz planlanan hastaların beyin sapı doz dağılımları	52
Çizelge 4.9: Tüm hastaların PTV Doz Değerleri (D95).....	53
Çizelge 4.10: Planlanan Volümlerin %95'lik doz Bulgularının Tüm Hastalardaki Genel Dağılımları	54
Çizelge 4.11: Tüm hastaların Paddick Konformalite İndeksi Değerleri.....	55
Çizelge 4.12: Paddick Konformalite İndeksi için elde edilen bulgular	56
Çizelge 4.13: Tüm hastaların Homojenite İndeksi Değerleri	56
Çizelge 4.14: Homojenite İndeksi İçin Elde Edilen Bulgular	57
Çizelge 4.15: Koklea bloklü ve bloksuz planlarda koklea maksimum doz karşılaştırması	58
Çizelge 4.16: Koklea Bloklü ve Bloksuz Planlarda Koklea Minimum Doz Karşılaştırması	58
Çizelge 4.17: Koklea Bloklü ve Bloksuz Planlarda Koklea Ortalama Doz Karşılaştırması	59
Çizelge 4.17: Bloklü ve bloksuz planlarda planlanan doz hacminin karşılaştırması	59
Çizelge 4.18: Koklea bloklü ve bloksuz planlarda beyin sapı maksimum doz karşılaştırması	59
Çizelge 4.19: Koklea bloklü ve bloksuz planlarda beyin sapı ortalama doz karşılaştırması	60
Çizelge 4.20: Koklea bloklü ve bloksuz planlarda konformalite indeksi karşılaştırması	60
Çizelge 4.21: Koklea bloklü ve bloksuz planlarda homojenite indeksi karşılaştırması	60



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Aynı dozda farklı etki gösteren düşük ve yüksek-LET radyasyonu	10
Şekil 2.2: Leksell'in geliştirdiği GammaKnife modelleri (62).....	18
Şekil 2.3: 60Co oluşumu ve bozunmasının şematik gösterimi (64).....	21
Şekil 2.4: MASEP İnfini cihazı (69)	23
Şekil 2.5: MASEP İnfiniPlan Tedavi Planlama Fonksiyonları Ekranı (69)	24
Şekil 2.7: MASEP 'in Patentli Bağımsız Işın Demeti Anahtar Sistemi (69).....	26
Şekil 2.8: Leksell Koordinat Sistemli Frame ve Görüntüleme Aparatları.....	28
Şekil 2.9: Frame Koordinatları ve MR Koordinat Belirleme Noktaları	28
Şekil 2.10: T1-T2 MR Görüntüleri Füzyonu	29
Şekil 2.11: Gama Knife Radrocerrahi İleri Planlama Tekniği	30
Şekil 3.1: SuperPlan izomerkez eşitleme ekranı (Tedavi cihazı-Çerçeve koordinat merkezi).....	36
Şekil 3.2: Bloklama Sistemi Arc görüntüsü	37
Şekil 3.3: Bloklama Sistemi 3 Boyutlu Sanal Görüntü	38
Şekil 3.4: Bloklama Sistemi İki Boyutlu Kontrol.....	38
Şekil 3.5: Koklea Bloksuz İzodoz Dağılımı	40
Şekil 3.6: Koklea Bloklu İzodoz Dağılımı	40
Şekil 3.7: Koklea Bloksuz DVH Tablosu.....	41
Şekil 3.8: Koklea Bloklu DVH Tablosu	41
Şekil 4.1: Hastaların Koklea Minimum Doz Dağılımı	46
Şekil 4.2: Hastaların Koklea Maksimum Doz Dağılımı	47
Şekil 4.3: Hastaların Koklea Ortalama Doz Dağılımı	49
Şekil 4.4: Hastaların Beyin Sapı Maksimum Doz Dağılımları	50
Şekil 4.5: Hastaların Beyin Sapı Ortalama Doz Dağılımları.....	52
Şekil 4.6: PTV Doz Dağılımları (D95).....	53
Şekil 4.7: Tüm Hastaların Paddick Konformalite İndeksi Dağılımları	55
Şekil 4.8: Tüm Hastaların Homojenite İndeksi Dağılımları	57



**VESTİBULAR SCHWANNOMA HASTALARINDA KOKLEA BLOKLU VE
BLOKSUZ PLANLARDA PTV İLE KOKLEA DOZLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI VE KONFORMİTE İNDEKS FARKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) tedavisi; son zamanlarda kranyum içi hedef volüm ışınlamalarında oldukça yaygınlaşmış bir tedavi şeklidir. Vestibular Schwannoma beyin sapı, kohlea ve diğer kraniyal sinirlere yakınlığı nedeniyle tedavi planlaması oldukça zor bir lezyondur. SRS'nin lokal kontroldeki olumlu katkısı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada 14 kadın, 6 erkek olmak üzere 20 Vestibular Schwannoma tanılı hastada Masep Infini RGS tedavi cihazının bloklayıcı özelliği kullanılarak hacim ve doz sarım uygunluğundaki farklılıklar ile kohlea doz farklılıkları değerlendirilmiştir. Çalışma Araştırma Eylül 2014-Şubat 2017 tarihleri arasında Gebze MedicalPark Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvurmuş olan 20 vestibular schwannoma hastası ile gerçekleştirilmiştir. Hastaya plan tanımlaması yapılıp ve ROI aşamasında hedef PTV ve kritik organlar beyin cerrahisi tarafından çizilmiştir. Planların karşılaştırılması Homojenite İndeksi (HI) ve Paddick Konformalite İndeksi (PCI) hesaplanarak ve kritik organların aldığı doz değerleri DVH'den okunarak değerlendirilmiştir. Çalışmalardan elde edilen bilgiler dahilinde tümör kontrolü en yüksek düzeyde sağlanırken kokleanın korunduğu planlama tekniği tam olarak aydınlatılamamıştır. Yaptığımız çalışma sonucunda bloklu olan grupta koklea minimum, maksimum ve ortalama dozları bloksuz olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu durumda koklea bloklanması ile kokleanın aldığı radyasyon dozunun azaltılabildiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: *Vestibular Schwannoma, SRS, Masep Infini, RGS, Koklea*



COMPARISON OF PTV AND COCHLEAR DOSE AND EVALUATION OF THE CONFIRMITY INDEX DIFFERENCES AT COCHLEAR BLOCKED AND NOT-BLOCKED PLANS FOR VESTIBULAR SCHWANNOMA DIAGNOSED PATIENTS

ABSTRACT

Stereotactic Radiosurgery (SRS) treatment; has recently become a very common form of treatment for intra-cranial target volume transmissions. Vestibular Schwannoma brain stem, cochlea and other cranial nerve close to the planning of treatment because of the difficulty is a difficulty. The positive contribution of SRS to local control has been demonstrated in many studies. In this study, 20 patients with Vestibular Schwannoma including 14 female and 6 male patients were evaluated for cochlear dose differences using the blocking properties of Masep Infini RGS therapy device with differences in volume and dose wrapping suitability. The study was conducted between September 2014 and February 2017 with 20 patients with vestibular schwannoma who were admitted to Gebze MedicalPark Hospital Radiation Oncology Clinic. Patient plan identification is performed and target PTV and critical organs are drawn by the brain surgeon in the ROI phase. Plans were compared by calculating Homogeneity Index (HI) and Paddick Conformity Index (PCI), and the dose values of critical organs read from DVH. While the information obtained from studies shows that tumor control is achieved at the highest level, the planning technique protected by the cochlear implant is not fully understood. In our study, we found that the cohort was significantly lower than the group with the minimum, maximum, and average doses of the cochlea in the blocked group. This shows that cochlea blocking can reduce the radiation dose of the cochlea.

Keywords: *Vestibular Schwannoma, SRS, Masep Infini, RGS, Cochlea*



1. GİRİŞ

Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) tedavisi; son zamanlarda kranyum içi hedef hacim ışınlamalarında oldukça yaygınlaşmış bir tedavi şeklidir. Üç boyutlu dokunuş anlamına gelen SRS tedavisi, tek fraksiyonda beyindeki iyi huylu ve kötü huylu lezyonların ışınlanmasında tercih edilmektedir. SRS tedavisinde öncelikli amaç; hedef hacim gereken dozu en iyi şekilde verirken, çevre kritik organlara zarar vermemek ve sağlıklı beyin dokusunu en iyi şekilde korumaktır. SRS amaçlı özel bir tasarım olan Gamma Knife (LGK) cihazı ve SRS tabanlı Linac cihazları ile kranyum içi lezyon ışınlamalarında günümüzde doz konformalitesi istenilen şekilde sağlanırken, kritik organların aldıkları dozlar da maksimum ve ortalama doz olarak görülebilmektedir. SRS tedavi cihazlarından biri olan Rotasyonel Gamma Sistem MASEP Infini cihazı, adından da anlaşılacağı gibi rotasyonel olarak ışınlama gerçekleştirir. Kranyum içi ışınlamalarda sağlıklı beyin dokusunun korunması ve yaşamsal faaliyetlerde önemli yere sahip kritik organların çokluğu, tedavi aşamasını önemli kılmaktadır. Intrakranial (kranyum içi), benign (iyi huylu) lezyonlardan olan işitme siniri çıkışlı Vestibular Schwannoma (VS) tanılı lezyonların ışınlanması, koklea işitme organına kitlenin yakınlığından dolayı dikkat gerektiren bir tedavi şeklidir. Özellikle işitmesi olan VS tanılı hastaların işitmesine engel olmadan kitlenin ışınlanması adına, kritik organ bloklama özellikli RGS MASEP Infini cihazıyla koklea korumalı (bloklamalı), koklea korumasız (bloksuz) yapılan aynı iki tedavi şeklinde koklea ve beyin sapı doz karşılaştırılması, PTV (planlanan hedef hacim) doz sarımı ve Paddick CI (Konformite indeksi), plan kalite ve homojenite karşılaştırması yapılmıştır.

Bu araştırmanın amacı, hedef kitleyi ışınlarken, hedef hacimden fazla fedakârlık yapmadan kokleayı iyi bir şekilde korumak ve kokleanın alacağı dozu mümkün olan en küçük değere düşürmektir. Hastanın tedavi sonrası işitme kaybı yaşamaması ve tedavinin olumlu cevap vermesi adına bu tez çalışması yapılmıştır. MASEP Infini RGS tedavi cihazının bloklama özelliği kullanılarak

hacim ve doz sarım uygunluğundaki farklılıklar ile koklea doz farklılıkları incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kanser Ve Kanser Tedavisinde Radyoterapinin Yeri

Kanser, dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), yakın geçmişte, dünya genelinde 7,6 milyon ölümün kansere bağlı olduğunu ve yıllık 12,7 milyon yeni vakanın bildirildiğini ifade etmektedir. Bu yükün önemli bir kısmı gelişmekte olan ülkeler tarafından karşılanmaktadır. Kanser ölümlerinin % 63'ünün gelişmekte olan ülkelere olduğu bildirilmektedir (1, 2). Kanser, çok faktörlü bir etiyoloji ile tüm hücre tipleri ve organlardan ortaya çıkabilen multigenik ve çok hücreli bir hastalıktır. Hanahan ve Weinberg, altı kanser hücresi fenotipini ya da bir başka deyişle kanser hücre özelliklerini tanımlamışlardır: sınırsız proliferatif potansiyele sahip hücreler, büyüme için çevresel bağımsızlık, apoptozdan kaçınma, anjiyogenez özelliği, invazyon ve vücudun farklı yerlerine metastaz yapabilme (3). Kontrol edilemeyen hücre büyümesi veya metastatik yayılma meydana geldiğinde, çoğunlukla durum bireyin ölümüyle sonuçlanmaktadır (4). Son on yılda yukarıda belirtilmiş olan kanser hücresinin özelliklerinin anlaşılmasında ve bununla birlikte erken teşhis ve çeşitli tedavi yaklaşımları ile kanserin tamamen iyileştirilmesine dair önemli ilerlemeler sağlanmıştır (3, 5).

Almanya'da Wilhelm Conrad Röntgen tarafından 1895 yılında röntgen ışınları keşfedildikten sonra kanser tedavisinin bir aracı olarak klinik yararlılığı dikkat çekmiştir. Yüz yıl önce Marie Curie radyum araştırması için ikinci bir Nobel Ödülü kazanmıştır ve bu da radyasyon terapisi alanındaki öncülüğünü belirlemiştir. 2011 yılından beri radyasyon terapisi, Radyasyon Onkolojisi olarak çeşitli disiplinlerden gelen sağlık ve bilim profesyonellerinin birlikte çalıştığı bir disiplin olarak kabul gören bir tıp uzmanlığına dönüşmüştür. Ameliyat ve kemoterapi ile birlikte, radyasyon terapisi ya da radyoterapi, kanser tedavisinde kullanılan önemli bir yöntem olarak, kanser tedavisinin toplam maliyetinin yalnızca % 5'ini oluşturan oldukça maliyetli etkin bir tedavi yöntemidir. Ayrıca tüm kanser hastalarının yaklaşık % 50'si, radyasyon

terapisinin küratif tedaviye %40'a varan oranda katkıda bulunduğu görüşüne dayanarak hastalık boyunca radyasyon terapisi almaktadır (6). Bu alandaki hızlı ilerleme, görüntüleme tekniklerindeki, bilgisayarlı tedavi planlama sistemlerindeki, radyasyon tedavi cihazlarındaki (geliştirilmiş röntgen üretimi ve tedavi sunumu ile birlikte) ilerlemelerle ve beraberinde radyasyon terapisinin radyobiolojisinin daha iyi anlaşılması ile gelişmeye devam etmektedir (7).

Radyasyon, normal dokuları ve tümörleri etkilediğinden kabul edilebilir bir terapötik oran ile -tümör kontrol olasılığına karşı kabul edilemez toksisite ihtimali- radyasyon dozunun % 5'den az sapmasıyla çok sıkı kontrol edilen toleranslarda verilmesini gerektirmektedir. Bu kontrollü üretim ve hassas radyasyon uygulaması, eğitilmiş personel ekibi tarafından yapılmakta ve özel ekipman gerektirmektedir. Ekip dahilinde, uygun dozu reçetelendirmek için radyasyon onkologları, doğru dozu iletmek için radyasyon fiziği uzmanları ve ekipmanı çalıştırmak ve radyasyon süreci boyunca hastaları yönlendirmek için radyasyon teknisyenleri bulundurmaları gerekmektedir. Radyasyon onkologları, klinik ve cerrahi onkologlardan oluşan multidisipliner ekip ile çalışarak kanser yönetimine multidisipliner bir yaklaşımı koordine eder. Kapsamlı bir kanser merkezi, harici olarak uygulanan X-ışınlarını, tümörler içinde radyasyon yayma kaynaklarının yerleştirilmesine kadar uzanan RT hizmetleri kapsamını sağlamaktadır.

Radyasyon, kanser hücrelerini yok etmek için kullanılan fiziksel bir ajandır. Kullanılan radyasyona iyonlaştırıcı radyasyon denir, çünkü iyonizasyona (elektrik yüklü parçacık oluşumuna) sebep olup ve geçtiği dokuların hücrelerinde enerji bırakmaktadır. Bu bırakılan enerji, kanser hücrelerini öldürebilir ya da kanser hücresi ölümüyle sonuçlanan genetik değişikliklere neden olabilmektedir. Yüksek enerjili radyasyon, hücrelerin genetik materyalinin (deoksiribonükleik asit, DNA) hasar görmesine ve böylelikle bölünme ve daha fazla çoğalma kabiliyetinin bloke edilmesine neden olur (8). Normal hücreler genellikle kendilerini daha hızlı bir şekilde onarabilir ve normal işlev durumunu kanser hücrelerinden daha fazla korumaktadırlar. Genel olarak kanser hücrelerinde, radyasyon tedavisinden kaynaklanan hasarın onarımı normal hücreler kadar etkin bulunmamaktadır (9).

2.2 Radyasyon Biyolojisinde Tümörün 5R'si

Radyasyonun etkisiyle kanser hücrelerinin ölmesi, kanserli hücrelerin DNA zincirlerinin kırılması sonucu, hücrelerin kendilerini yenileyememesi anlamına gelmektedir. Kanserin hiyerarşik olarak organize edildiği ve küçük bir kanser kök hücre popülasyonu içerdiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Bir kanser tedavisinin yalnızca bu popülasyon ortadan kaldırıldığında başarı ile sonuçlanacağını önermek mantıklı görünmektedir. Radyasyona maruz kalan tümörde DNA yapısı bozulur ve bununla birlikte tümörlü hücrenin popülasyonu etkilenir. Sonsuz yenilenebilme yeteneklerini radyasyonla kaybeden hücreler, bir süre için metabolik faaliyetlerini yerine getirirler de ölü hücre olarak tanımlanırlar (10).

Radyoterapi fraksiyonasyonunun ardındaki mantığı açıklayan kavramlar, radyobiyojinin beş (daha önceden dört tane tanımlanmış olan) R'si olarak isimlendirilir ve kısaca ana başlık olarak şu şekilde sıralanır:

- *Repair of sublethal cellular damage* - Öldürücü olmayan hücre hasarı tamiri
- *Repopulation of cells after radiation* - Radyasyondan sonra hücre sayısı artışı
- *Redistribution of cells within the cell cycle* - Hücre döngüsü içindeki hücrelerin yeniden dağılımı
- *Reoxygenation of the surviving cells* - Hayatta kalan hücrelerin yeniden oksijenlenmesi
- *Radiosensitivity* - Radyasyon duyarlılığı

2.2.1 Onarım (*Repair*)

Onarım, radyoterapiyi fraksiyon haline getirmenin başlıca nedenlerinden biridir. DNA hasarı ve onarımında da bilindiği üzere, iyonize radyasyonun hücrelere neden olabileceği üç hasar türü vardır:

- Ölümcül Hasar; hücrede ölümcül olan hasar
- Alt-ölümcül hasar; radyasyonun bir sonraki fraksiyonundan önce tamir edilebilecek zarar
- Potansiyel olarak ölümcül hasar; belirli koşullar altında tamir edilebilen hasar (genellikle hücrenin dış faktörlerinden dolayı hücre döngüsünde durduğunda)

Radyasyon dozunun küçük parçalara bölünmesi hücrelerin alt ölümcül hasarı onarabilmesine izin vermektedir. Onarılan hasar miktarı, hücrenin hasarı tanıma ve a) onarım yollarını ve b) “hücre döngüsü tutuklamasını” (*cell cycle arrest*) aktive etme yeteneğine bağlıdır. Malign hücreler sıklıkla bu yolları sık sık mutasyon veya tümör süpresör gen olan p53’ün inhibisyonu yoluyla bastırır ve etkili onarım yapılmasını engeller. Sağlam onarım yolları olan normal doku hücreleri, bir sonraki fraksiyonun verilme zamanına kadar alt ölümcül zararı onarabilmektedir.

Radyoterapi, tedavi amacı ile verilmesinin yanı sıra, hastaları kanserin neden olduğu semptomlardan kurtarmak için palyatif tedavinin çok etkili bir modeli olarak da verilebilmektedir. Radyasyon terapisinin diğer endikasyonları arasında ameliyat, kemoterapi veya immünoterapi gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombinasyon stratejileri bulunmaktadır. Ameliyattan önce kullanıldığında (neoadjuvan tedavi), radyasyon, tümörü küçültmeyi hedefleyecektir. Ameliyattan sonra kullanılırsa (adjuvan tedavisi), radyasyon ile geride kalmış olabilecek mikroskopik tümör hücreleri yok edilebilmektedir.

2.2.2 Yeniden dağılım (*Redistribution*)

Radyoterapi bir hücre popülasyonuna verildiğinde, bu hücreler hücre döngüsünün farklı aşamalarında bulunabilmektedir. S-fazındaki hücreler tipik olarak radyasyon dirençli hücrelerdir, geç G2 ve M fazlarındaki hücreler nispeten duyarlıdır. Kısa bir zaman periyodunda (dış ışınlama veya yüksek doz brakiterapi) verilen küçük bir doz radyasyon, hassas hücrelerden daha fazlasını ve dirençli hücrelerden daha azını öldürmektedir. Zamanla, hayatta kalan hücreler, hücre döngüsüne devam etmektedir. Bir süre sonra ikinci bir radyasyon dozu verilirse, bu hücrelerin bazıları dirençli fazdan ayrılmış olup daha hassas bir fazda kalmakta ve böylece daha kolay öldürülebilmektedir. Özetle yeniden dağılım, hücrelerin radyasyona daha duyarlı hücre siklusu fazlarına geçmesini ifade etmektedir (11).

2.2.3 Reoksijenasyon (*Reoxygenation*)

Tümörler akut veya kronik hipoksik olabilmektedir. Bu oksijenasyon durumu tedavi sırasında değişim gösterebilir.

Akut Hipoksi

Akut hipoksi, tümöre destek sağlayan kılcal damarların ya da arteriollerin geçici olarak kapatılmasından kaynaklanmaktadır. Bu damarlar kapanırken, tümör hücreleri hipoksik hale gelip dolaylı radyasyona karşı direnç kazanırlar. Bu damarlar genellikle kısa sürelerle kapanır ancak fraksiyonel radyasyon dozu süresince de açık hale gelebilmektedir. Dozun fraksiyonlara bölünmesi, bir dahaki sefere kapalı damarların açık olma ihtimalini arttırmakta ve bu nedenle tümör hücrelerinin öldürülmesine izin vermektedir.

Kronik Hipoksi

Kronik hipoksi, tümörlerin kötü vaskülerizasyonuna ve kılcal damarlardan uzak hücrelere ulaşacak oksijenin mesafesinin zorluğundan kaynaklanmaktadır. Bu kronik hipoksik hücreler aynı zamanda radyasyona dirençlidir. Fraksiyonel radyoterapi kılcallara daha yakın hücreleri daha etkin şekilde öldürebilmektedir. Bu hücreler uzaklaştırıldığında, kronik hipoksik hücreler besin kaynaklarına yaklaşacak şekilde hareket etmekte ve bu nedenle nispeten oksik hale gelmektedirler. Oksik hücreler öldürülebilir karakteristiktirler (11).

2.2.4 Repopülasyon (*Repopulation*)

Repopülasyon, bir dokunun azalan sayıda hücrelere verdiği yanıttır. Radyasyon yoluyla hücrelerin öldürülmesiyle ölü hücrelerin dokuda repopülasyonu arasında gecikmiş bir cevap bulunmaktadır. Bu durum farklı doku tipleri için değişkenlik göstermektedir. Radyasyona maruz kaldıktan sonra bir dokunun yeniden oluşturulmaya başlaması ortalama olarak 4 hafta sürer. Fraksiyonasyon, normal dokuların tepki süresinin tüm tedavilere sahip olma zamanından daha kısa olduğu bazı durumlarda yardımcı olur. Normal dokunun 4 hafta içinde yeniden oluşmaya başladığı düşünüldüğünde, toplam tedavi süresi 6 haftadır. Bu, bir bütün olarak normal doku bir dereceye kadar kendini tamir ettiği için yan etkileri azaltır. Ancak, repopülasyonun çift kenarlı bir etkisi olabilir. Tüm tedaviler alınmadan önce tümör hücreleri yeniden oluşmaya başlarsa, kalan tümörün tedavinin sonuna doğru hızlı bir şekilde büyümesi görülebilmektedir. Bu nedenle, sağlıklı doku zamanının yeniden oluşturulmasına izin vermek ve tümör hücresi zamanının yeniden oluşmasına izin vermek arasında bir denge kurulmalıdır (12).

2.2.5 Radyoduyarlılık (*Radiosensitivity*)

Radyoduyarlılık, R'lerin daha yeni bir üyesidir. Onarım yollarından, hücrelerin yeniden dağılımından, malign hücrelerin Reoksijenasyonundan ve Repopülasyondan ayrı olarak farklı hücre tipleri için Radyoduyarlılıkta bir fark olduğunu hatırlatmaktadır. İnsan vücudunda hassas hücre tipleri vardır. Bunlar, kök hücreler, sperm ve yumurta hücreleri, bağırsak hücreleri ve kan hücreleri gibi hücrelerdir. Nöron veya beyin hücreleri gibi radyasyona ve melanomlar gibi tümör hücrelerine duyarlı olmayan hücreler de vardır. Genel olarak, bir hücrenin radyasyona duyarlı olduğu söylenebildiğinden, ait olduğu doku genellikle kendini onarmaya ihtiyaç duymaktadır (6). Radyasyon duyarlılığı hücresel, doku ve bireysel olmak üzere üç temele dayanmaktadır. Bu kavramlar şöyledir;

Hücresel radyasyon hassasiyeti:

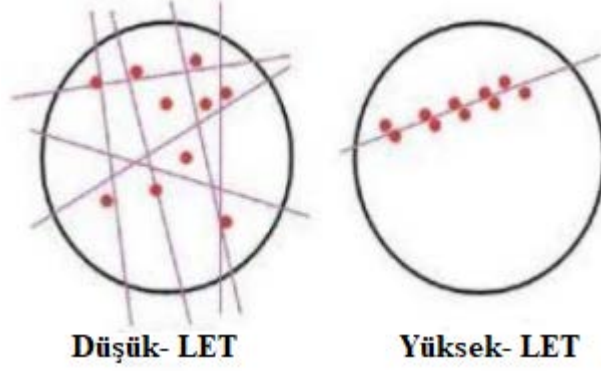
- Hücrelerin iyonlaştırıcı radyasyona in vitro duyarlılığı
- Doku radyosensitivitesi:
- Doku, fonksiyonel organizasyona bağlı olarak radyasyon duyarlılığında proliferasyon seviyesi ve apoptoz geçirme yeteneği bazında farklılık gösterir.
- Bireysel radyosensitivite:
- Genetik olarak belirlenen iç radyoduyarlılık
- Gerçek radyoduyarlılık hücre ve doku tipinden etkilenmektedir.

2.3 Lineer Enerji Transferi (LET)

İyonizasyon, atomdan bir ya da daha fazla elektronun koparılması olup radyasyon üretimi ile gerçekleşen sürece iyonize radyasyon denir. İyonize radyasyon, direk (materyalin absorpsiyonu sonucu hasara yol açması) ya da indirekt (absorbe edildiğinde materyalin enerjisini hızlı hareket eden yüklü partiküller üreterek hasar oluşturması) şeklinde gerçekleşmektedir. İyonizasyon, elektromanyetik radyasyon ve partikül radyasyonları şeklinde ortaya çıkmaktadır. Partikül radyasyonu dahilinde elektron, proton, alfa partikülleri ve nötronlar görev almaktadır. Radyant enerji birikimi, radyasyonun biyolojik bir materyal tarafından absorpsiyonu sonucunda iyonizasyonun partikül izleri boyunca lokalize olması ile radyasyon tipine bağlı olarak gerçekleşmektedir.

Lineer enerji transferi (LET) bu izin uzunluk birimi başına transfer edilen enerjiyi ifade etmektedir. Söz edilen birim olarak birim yoğunluktaki materyalin mikrometresi başına kiloelektron voltur (13). Radyolojik Birimlerin Uluslararası komisyonunun tanımına göre; ortamdaki yüklü parçacıkların doğrusal enerji transferi (L); dE / dl 'nin bölümleridir; burada dE , ortama lokal olarak dl mesafesini kat ederek belirli bir enerjinin yüklü bir parçacığı tarafından verilen ortalama enerjidir. Bu ifade $L = dE / dl$ şeklinde gösterilmektedir (14).

LET, sadece ortalama bir nicelik de olabilir çünkü mikroskobik düzeyde izin birim uzunluğu başına enerji o kadar geniş bir aralıkta değişiklik göstermektedir ki ortalama değer ancak küçük bir değer ifade edebilmektedir. LET radyasyonları yüksek ve düşük olmak üzere iki tiptedir. Yüksek LET radyasyonu kısa mesafe dahilinde büyük miktarda enerji birikimini ifade eden iyonize radyasyon tipidir (örneğin, nötronlar, alfa partikülleri). Düşük LET radyasyonu ise, geniş aralıklı veya sık olmayan iyonize olaylarda iz boyunca az miktarda bulunan enerji birikimini içeren iyonize radyasyon tipidir (x-ışınları, gamma ışınları). Yüksek LET radyasyonu biyolojik materyal üzerinde düşük LET radyasyonuna kıyasla daha fazla yıkıcı etki göstermektedir. Yüksek LET-radyasyonları ile oluşturulan lokalize DNA hasarının onarımı, düşük-LET radyasyonu ile oluşturulan difüz DNA hasarı onarımından daha zordur. Yüksek LET radyasyonu absorbe edilen doz açısından düşük-LET radyasyonuna göre daha düşük düzeyde hücre sağkalımına yol açmaktadır. Yüksek-LET radyasyonu tümör hücrelerini etkin bir şekilde öldürürken normal doku hasarını önlemek amacıyla dozun mümkün olan en aza indirgenmesini amaçlamaktadır. Yüksek LET radyasyonunun biyolojik etkinliği, düşük-LET radyasyonunda olduğu gibi kanser hücrelerinin hücre döngüsü evresi ile etkilenmemektedir (15). Şekil 2.1'de aynı toplam sayıda iyonizasyon üreten (aynı dozu temsilen) ancak farklı etkiler gösteren düşük-LET ve yüksek-LET radyasyonları şematize edilmiştir.



Şekil 2.1: Aynı dozda farklı etki gösteren düşük ve yüksek-LET radyasyonu

Ulusal Standartlar Bürosununun 1954'te yaptığı tanımlamaya göre rölatif biyolojik etkinlik (RBE), radyasyonun kalitesini, dozu, doz fraksiyon sayıları, doz oranı ve biyolojik sistem faktörleri tarafından belirlenmektedir.

2.4 Radyoterapi Teknikleri

Radyoterapinin amacı, normal dokuyu korurken tümöre mümkün olduğunca çok fazla doz vermektir. Yeni görüntüleme modalitelerini, daha güçlü bilgisayarları ve yazılımları içeren teknolojik ilerlemeler ve gelişmiş doğrusal hızlandırıcılar gibi yeni dağıtım sistemleri bunu başarmıştır. Radyasyon onkolojisinde 1990'lı yılların başında devrim niteliğinde olan ve günümüzde birçok gelişmiş alt uygulamaları olan konformal radyoterapi; hedeflenen dokunun ve normal dokuların üç boyutlu görüntülerini alarak tümör dokusuna maksimum dozun, normal dokulara ise minimum dozun verilmesini esas almaktadır. Konformal radyoterapi teknikleri olarak başlıca üç boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi ve görüntü kılavuzluğunda radyoterapi türleri yer almaktadır (16).

2.4.1 Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT)

Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT), hastanın tümörüne ve normal komşu doku anatomisine dair 3D dijital veri kümelerinin bireyselleştirilerek oluşturulmasıyla başlayan karmaşık bir süreçtir. Bu veri setleri daha sonra 3D bilgisayar görüntüleri oluşturmak ve normal komşu dokuları korurken yüksek oranda “uygun” (odaklanmış) radyasyon sağlamaya yönelik tedavi planlaması için kullanılır. Bu teknikte kanser hücrelerine daha yüksek dozlarda radyasyon verilebildiğinden, çevredeki sağlıklı dokular tarafından alınan radyasyon

miktarını önemli ölçüde azaltarak, yan etkiler azaltılarak tümör kontrol oranı artmaktadır (17).

3D-CRT, geçmişte radyasyon tedavisi için hayati organlara ve yapılara çok yakın düşünülen tümörleri tedavi etmek için kullanılmaktadır. 3D-CRT örneğin baş ve boyun tümörlerinde, omurilik, optik sinir, tükürük bezleri ve diğer önemli yapıların maruziyetini en aza indirecek şekilde radyasyon verilmesini sağlar (18).

3D-CRT, ilgili bölgenin bilgisayarlı tomografi (CT) taramalarının elde edildiği bir "sanal simülasyon" ile başlar. Sanal simülasyon, çoklu, bireyselleştirilmiş terapi yöntemleri geliştirmek için tüm tedavi planlama grubu tarafından erişilebilen kalıcı bir dijital dosya oluşturur. Taranan görüntüler daha sonra doktorların tedavi alanını üç boyutta görselleştirmesine olanak veren tedavi planlama yazılımına bağlanır. Bu yazılım ile çevreleyen doku korunurken, daha kesin olarak tümörün hedeflenmesi için radyasyon ışını yönü ve yoğunluğu seçilebilir. Klinisyenler bu seçimleri tedavi alımını kontrol eden bilgisayar sistemlerine girmektedir (19).

3D-CRT ilk olarak 1980'lerin ortalarında kullanılabilir hale gelmiş olup 1990'ların başlarında çeşitli kurumlardan alınan raporlara göre, geleneksel tedavilerle karşılaştırıldığında, rektum toksisitenin daha yüksek dozlara rağmen beklenenden daha düşük olduğunu göstermektedir (20). Çok merkezli bir Faz I-II çalışmasında, Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu'nun (RTOG) araştırmacıları, radyasyonla indüklenen gastrointestinal komplikasyonların, çeşitli doz seviyelerinde beklenenden önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir. Benzer ön bulgular, kabataslak yöntemlerle yapılan iki küçük Faz III çalışmasından da elde edilmiştir. Her iki çalışmada da bildirilen yan etkilerin, daha büyük çok merkezli RTOG çalışmasında belirtilenlerden biraz daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca, bu çalışmalardan birinde tedavinin son bölümünde (veya "artış" dozunda) 3D teknolojisinin kullanılmasına rağmen, yüksek doz kolunda geç rektal kanama insidansı daha yüksek görülmüştür. Tedavinin sadece son kısmından ziyade, tedavinin tüm seyri için 3D planlamayı kullanan diğer çalışmalar, daha az gastrointestinal komplikasyon insidansına sahiptir (21). 3 Boyutlu konformal tedavilerde, Çok yapraklı kolimatörler sayesinde kritik organ koruma daha kolay hale gelmiştir.

2.4.2 Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT)

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) üç boyutlu konformal radyoterapinin (3DCRT) geliştirilmiş bir halidir. Radyasyon dozunu tümör hedefine uyarlamak için ileri teknoloji dağıtım makinelerinin yanı sıra bilgisayarlı bir tedavi planlama sistemini de kullanır. Geniş bir ışın demetini daha küçük kalem ışınlarına ayırıp yoğunluklarını değiştirerek konformal bir doz dağılımı oluşturulur. Tümör kapsamı, özellikle kritik normal dokulara çok yakın olduğu durumlarda ilerlemiş olur. Yüksek konformal doz dağılımı göz önüne alındığında, konvansiyonel RT tekniklerine kıyasla bazı avantajlar ortaya çıkmaktadır (22). İlk olarak, dozu normal dokulara indirgeyerek RT ile ilişkili toksisiteler en aza indirgenmektedir. İkincisi, dozları düzensiz şekilli tümöre uygun hale getirerek, IMRT ile lokal kontrolde iyileşmeye yol açabilecek doz artışı mümkündür. Üçüncü olarak, her bir günlük fraksiyon için, IMRT daha etkili bir biyolojik doz ile sonuçlanan, gross tümör hacmine (GTV) daha yüksek bir doz verebilmektedir (23).

IMRT'nin konvansiyonel RT'ye göre birçok avantajı olsa da, bir kaç önemli meseleyi gözden kaçırmamak gerekir. Birincisi, ışınlardaki değişen yoğunluk dereceleri nedeniyle, IMRT için daha büyük bir hedef doz homojensizliği söz konusudur. GTV 'de sinir ve kan damarlarının bulunduğu "sıcak noktalar" potansiyel olarak istenmeyen komplikasyonlar ile sonuçlanabilmektedir. Tedavi eden doktor ve tedavi planlayıcısı bu "sıcak noktaları" en aza indirme yaklaşımındadır. Günümüze kadar bildirilmiş olan geç etkileri yüksek oranda bulunmamaktadır. Ancak, yayınlanmış olan raporlar, özellikle yaşam kalitesinin artmasına yol açan azalmış kserostomiyle belirgin klinik sonuçlar göstermiştir. Bununla birlikte, bu bulguları doğrulamak için daha uzun takip gereklidir (23). İkincisi, hedef ile çevredeki normal dokular arasındaki keskin doz gradyanları nedeniyle, hedefin kesin olarak belirlenmesi gereklidir. Hedeflenen hacmin kesin olarak kapsanmaması marjinal kayıplara yol açabilir çünkü tedavi planlama sistemi, bilgisayarlı tomografi (CT) dilimleri üzerinde çizilmemiş olan alanlara tedavi uygulamamaktadır. Kesin hedef belirleme tüm klinik ve radyografik bulguları bütünleştiren çok disiplinli bir çaba olmalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve/veya pozitron emisyon tomografisi (PET)

füzyonunun tedavi planlama BT'sine füzyonu gibi mevcut araçlar hedef belirleme doğruluğunu artırmak için yapılabilir.

IMRT ileri planlama (FP) ve ters planlama (IP) olarak ikiye ayrılmaktadır. FP, birden fazla denemeler ve hatalar yoluyla belirli bir tümör için tedavi alanlarını tasarlayan deneyimli bir tedavi planlayıcısı gerektirir. Planlama süreci planlamayı yapan kişinin ışın yönleri, şekilleri, ışın ağırlığı belirlemesi ile başlar. İstenilen doz dağılımı, tedavi planlayıcısı tarafından çoklu tekrarlamalar ve doz hesaplamalarından sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte, kompleks tümörler için IMRT'nin tam potansiyelini maksimize etmek için IP gereklidir. IP, GTV, CTV ve yakındaki normal dokular için istenen klinik hedefleri belirleyen tedavi planlayıcısı ve hekim ile başlar. Matematiksel olarak belirlenen klinik hedeflerle, bilgisayarlı bir algoritma hedef için istenen doz dağılımını sağlayacak ışın parametrelerini belirler. En iyi çözümü bulmak için bilgisayar binlerce kez tekrarlama yapmaktadır. Bu güvenilir ve sofistike bir planlama sistemi olmadan gerçekleştirilememektedir (24).

2.5 Stereotaktik Radyocerrahi (SRC)

Stereotaktik radyocerrahi (SRC) ve hipofraksiyone stereotaktik radyoterapinin (HFSRT) temel özelliği, hedefe kesin olarak yüksek dozda radyasyon verilirken çevredeki normal dokularda dozun hızlıca düşürülmesidir. Bu amaçla kullanılan cihazlar arasında Gamma Knife (Elekta AB, Stockholm, İsveç), Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA, ABD), portal tabanlı lineer hızlandırıcı (LINAC) sistemleri (örneğin, Novalis TX, BrainLab) ve daha az yaygın olan proton ışını tabanlı sistemler yer almaktadır (25).

SRS ve HFSRT, beyin metastazları tedavisinde çeşitli nedenlerden ötürü giderek daha fazla kullanılmaktadır. Birkaç metastaz için, nöroşirurjik rezeksiyon ile karşılaştırıldığında avantajları arasında invaziv olmayan yaklaşım, ayakta tedavi için uygunluk, beyin sapı gibi cerrahi olarak kararsız alanları tedavi etme yeteneği ve çoklu lezyonları tedavi etme becerisi sayılabilir. WBRT ile karşılaştırıldığında, çoklu metastazlar için sıralanabilecek avantajlar; geliştirilmiş lokal kontrol, daha az nörobilişsel yan etkiler ve daha kısa tedavi kursudur. Ek olarak, retrospektif seriler, renal hücreli karsinom ve melanom dahil olmak üzere radyo-dirençli histolojilerin SRS'den sonra

radiosensitif tümör tiplerine benzer kontrol oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (26).

Bazı metastatik durumlarda, nöroşirürjik rezeksiyon ile karşılaştırıldığında sahip olduğu avantajlar; invaziv olmayan yaklaşım, lokal kontrol sağlanırken sağlıklı beyin dokusu koruması ve kritik organ korunmasıdır . Çoklu metastazlar için, WBRT ile karşılaştırıldığında geliştirilmiş lokal kontrol, daha az nörobilişsel yan etkiler ve daha kısa tedavi süresi gibi avantajlara sahiptir (27).

2.5.1 Stereotaktik radyocerrahinin tarihçesi

"Radyocerrahi" terimi, "radyoterapi" ve "stereotaktik nörocerrahi" den türeyen ilke ve yöntemlerin bir kombinasyonunu ifade eder. Stereotaksi, "önceden hesaplanan yönlere (yörüngeler) sahip 3 boyutlu bir alanda çalışılması" olarak tanımlanır. Stereotaksinin tarihi, beyin cerrahisinin kendisiyle yakından ilişkilidir. 1908 'de, Horsley ve Clarke, sıçanın serebellumunu tam olarak bulmak için ilk stereotaktik cihazı geliştirdiler. Bu amaçla kafatasındaki oryantasyon için sayısız beyin kesitinden koordinatları dahil etmişlerdir. Bir sonraki kilometre taşı, insanlarda ilk kez hareket bozukluklarını tedavi etmek için tasarlanan 1940 'ların sonlarında Spigel ve Wycis stereotaktik bir sistemin geliştirilmesiydi. Burada, Monroi foraminası, epifiz bezi ve hem anterior hem de posterior komissür gibi yardım yapıları, bazal gangliyonlarda pnömatoesefogramlarla hedef olarak tanımlanmıştır (28). Son olarak, Lars Leksell ve Traugott Riechert ve ayrıca Robert ve Wells, lineer bilgisayar tomografi verilerinin koordinatları temelinde çerçeve tabanlı stereotaktik yöntemler kurdular. Bu teknik, bugüne kadar stereotaktik planlama için altın standart olmaya devam etmektedir (29- 31).

Bununla birlikte, yeni görüntüleme modalitelerinin getirilmesi ile yeni çerçeve materyalleri, yani titanyum, karbon veya seramikler kullanılmıştır (31). Önemli olarak, görüntü füzyon yazılımının tanıtımı, stereotaktik tekniklerin kalitesini ve kesinliğini daha da geliştiren kombine görüntüleme tekniklerinin, yani CT, PET, SPECT, MRI'nın kullanımını mümkün kılmıştır (32- 35).

Bununla birlikte, modern görüntüleme modalitelerinin tanısal doğruluğundaki önemli ilerlemeye rağmen, çoğu durumda, özellikle bir radyocerrahi tedavi planlandığında, beyin patolojilerinin histolojik belirlenmesi gerekli olmaya

devam etmektedir. Stereotaktik radyocerrahinin yeterli bir tümör kontrolünün sağlanmasındaki başarısızlık nedenleri arasında tümörün yetersiz görselleştirilmesi, intraoperatif 3D (volümetrik) görüntülemenin olmaması veya yetersiz ya da sınırlı doz (örn. Beyin sapına yakınlık nedeniyle) sayılabilir (36-39).

Radyocerrahi prensipleri 1951 'de Leksell tarafından geliştirilmiştir. Bu tekniğin gerçekleştirilmesi, gama bıçağının ve stereotaktik olarak değiştirilmiş doğrusal hızlandırıcının (LINAC) geliştirilmesine yol açmıştır. Gamma knife ve LINAC, çevredeki normal beyin dokusuna zarar vermeden, sağlam kafatası yoluyla önceden belirlenmiş intrakraniyal hedefleri tedavi etmek için kullanılan radyocerrahi ekipmanlardır. Gamma knife radyocerrahisi, ⁶⁰Co kaynaklarından üretilen çok yüksek oranda odaklanmış gama ışını sınırlarına sahip bir lezyonun Leksell çerçevesi ve daha sonra kapalı kafatası tekli-tedavi seansı ile stereotaktik hedef lokalizasyonunu içerir. Hemisferik kaynak dizisi, çok sayıda küçük çaplı sınırlar ve hedeflenen bir lezyonu çevreleyen dik doz gradyanları, radyasyon alanının fiziksel karakterizasyonunun karmaşıklığını oluşturmaktadır. LINAC sistemleri maliyeti, mevcut kolimatör boyutlarının çeşitliliği ve bilgisayarlı doz planlamasının karmaşıklığı açısından avantajlı görünmektedir. Şu anda, düzensiz şekilli lezyonlar için daha uygun doz planları sunarak, radyocerrahinin tüm alanını daha da artıracak olan konformal LINAC tedavi teknikleri geliştirilmekte ve uygulanmaktadır. Ayrıca LINAC sistemleri, stereotaktik odaklı fraksiyone radyoterapi ve vücudun diğer bölgelerinde stereotaktik radyasyon tedavisi için uyarlanmıştır (40- 42).

2.6 Vestibular Schwannoma Tümörleri ve Doz Seçimi

Vestibüler schwannom, vestibulokoklear sinirin (kranyal sinir VIII) Schwann hücrelerinden ortaya çıkar. Bu benign lezyonlar tüm intrakranial tümörlerin %5-10 'unu oluşturur ve serebellopontin açısında bulunan tümörlerin %80 'ini temsil eder (43, 44). İnsidans oranları 100.000 nüfusta 0,2-1,7 arasında değişmektedir (43- 48). Vestibüler schwannomaların çoğunluğu sporadik olarak ortaya çıkar ve bazen nörofibromatozis 2 (NF2) genetik bozukluğu ile ilişkilidir. NF2 hastalarında bildirilen vestibüler schwannoma insidansı, Birleşik Krallık'ta 100.000'de 4 ve Finlandiya'da 100.000'de 1,4 'tür (47). 20 yaşın altındaki

hastalarda teşhis edilen NF2 hastaları için insidans oranları, her 100.000'de 0,1 olarak bulunmuştur ve 20-39 yaş arası hastalar için 100.000'de 0,6'ya yükselmektedir (47).

Vestibüler schwannoma ile ilişkili en sık görülen semptomlar işitme kaybı ve tinnitustur (49). Vestibüler schwannoma tanısı kontrastlı MRI kullanılarak radyografik olarak yapılır. Çoğu vestibüler schwannoma, intrakanaliküler bir bileşene sahiptir ve vakaların %90'ında mevcut olan porus acousticus genişlemesi vardır (50, 51). Bu tümörler büyüdükçe ekstrakanaliküler genişleme meydana gelir.

Yeni tanı konmuş vestibüler schwannoma için yönetim seçenekleri arasında gözlem, cerrahi müdahale veya radyasyon ile tedavi bulunmaktadır. Literatürde vestibüler schwannom için kullanılan birçok radyasyon rejimini açıklığa kavuşturmak için, tek fraksiyon radyocerrahi (RS) veya fraksiyone stereotaktik radyasyon tedavisi (FSRT) terimleri kullanılmaktadır. Tek bir kesitte RS, bir tedavi seansında verilirken, FSRT, ya fraksiyon başına 2,5 Gy'den daha yüksek dozlarda hipofraksiyona tabi tutulur ya da geleneksel olarak günde 1,8 – 2,0 Gy'de fraksiyone edilir.

1980 'lerde 18-20 Gy'lik yüksek tümör marjı dozlarında erken Gamma Knife RS serileri kullanılmaktaydı (52). Yüksek doz RS'nin toksisitesi, 16-18 Gy'ye kadar doz azaltımına neden olmuş ve bu da komplikasyon oranlarında azalmaya yol açmıştır (53, 54). Daha sonra 1990 'larda tümör marjına olan doz 14-16 Gy 'ye düşmüş ve günümüzde daha modern RS serisi (Gamma Knife veya linear accelerator) 12-13 Gy arasında doz olarak kullanılmaktadır. Ek olarak, Klijn S. ve arkadaşları (55), Gamma Knife RS ile tedavi edilen 420 hasta üzerinde 11 Gy'lik medyan marjinal bir doz ile bildirmiştir. Buna göre 5 yıllık tümör kontrol oranı % 91,3 olup komplikasyon oranları diğer modern serilere benzerdir.

12 – 13 Gy'lik (Gamma Knife veya linear accelerator) marjinal dozlarla tedavi edilen vestibüler schwannoma hastalarında tek lobüllü RS serisi analiz edildiğinde, 5 yıllık tümör kontrol oranları % 90-99 arasındaydı. Beş yıllık işitme, yüz ve trigeminal sinir koruma oranları sırasıyla % 41-79, % 95-100 ve % 79-99 arasında değişmektedir. Genel olarak, yayınlanmış serilerde takip süresi, FSRT'ye oranla tek fraksiyon RS ile daha uzundur.

Vestibüler schwannoma hastalarının çoğunda konvansiyonel radyasyon tedavisi rejimleri, 1,8 Gy ile 2,0 Gy günlük fraksiyonlarda 50,4 Gy ile 57,6 Gy arasında değişmektedir. Hipofraksiyona uğramış rejimlerin örnekleri arasında günde **5Gy × 5** günde **3Gy × 10** ve **6Gy × 3** yer almaktadır. Yeniden yerleştirilebilir çerçeveler için, GTV'ye, kurulumdaki günlük değişimleri hesaba katmak üzere bir PTV marjı eklenmiştir (0-2 mm arasında).

Gözlem tartışmalı bir seçenektir (56). Bununla birlikte, müdahaleye karşı gözlemlemeye yönelik risk-yarar oranı, iyi huylu tümörler için gözlem stratejisini destekleyebilir. Bu durum özellikle de vestibüler schwannoma, hastanın kalan ömrü boyunca yaşam kalitesini veya işitmeyi olumsuz yönde etkilemek üzere önemli ölçüde gelişme göstermezse söz konusudur.

Cerrahi girişim ise, tümör büyüklüğüne, bulunduğu yere, cerrahi morbidite ve cerrahi uzmanlık risklerine bağlı olarak, gross total rezeksiyondan kasıtlı subtotal rezeksiyona kadar değişen derecelerde rezeksiyonu içerir. *Translabryinthine*, orta fossa ve Retro sigmoid gibi her biri kendine özgü avantajları, dezavantajları ve teknik zorlukları olan çeşitli cerrahi yaklaşımlar mevcuttur (57- 60).

2.7 Gamma Knife Tarihçesi

1950'lerde, İsveçli Profesörler Uppsala Üniversitesi'nden Gustaf Werner Enstitüsü'nden Borje Larsson ve İsveç'in Stockholm şehrindeki Karolinska Enstitüsü'nden Lars Leksell, proton ışınlarını beyinde hedef belirleme yeteneğine sahip stereotaktik (yönlendirici) cihazlarla birleştirerek çalışmalar yapmıştır. Sezyum ve proton kullanılarak yapılan bu tedavilerin maliyetli olması sebebiyle Lars Leksell yeni arayışlara girmiş ve başarılı olmuştur. Bunun yerine, araştırmacılar, 1967 yılında, enerji kaynağı olarak ⁶⁰Co kullanarak ilk Gamma Knife cihazının inşası düzenlenmiştir. Leksell bu yeni cerrahi tekniği "stereotaktik radyocerrahi" olarak adlandırmıştır. Şekil 2.2'de gösterilen, İsveç'te 12 yıl boyunca kullanılan prototip ünitesi, fonksiyonel nörolojik cerrahi için özel olarak tasarlanmıştır, yani ağrı, hareket bozuklukları ve hatta bazı konvansiyonel psikiyatrik tedaviye cevap vermeyen davranışsal bozuklukların tedavisi için tasarlanmıştır (61).

Model U: (Introduced 1986)



Model C: (Introduced 1999)



3

Şekil 2.2: Leksell'in geliştirdiği GammaKnife modelleri (62).

Beyin tümörlerini tedavi etmek için stereotaktik radyocerrahinin potansiyelini fark eden Profesör Leksell ve meslektaşları 1975 yılında ikinci bir GammaKnife yapmışlardır. Karolinska Enstitüsünde kurulan bu birim nöroşirurji hizmetinin ayrılmaz bir parçası olmuştur.

Görüntü ve tedavi doğruluğu için stereotaktik çerçeve hastanın başına sabitlenmiş ve tedaviler bu şekilde devam etmiştir. Zamanla tedavilerin olumlu cevapları görülmeye başlanmış ve teknolojinin ilerlemesiyle, cihazın özellikleri de değişime ve gelişime uğramıştır.

1980'lerin başlarında inşa edilen üçüncü ve dördüncü birimler, Buenos Aires, Arjantin ve Sheffield, İngiltere'de ve daha sonra iki birim de Pittsburgh Üniversitesi ve Virginia Üniversitesi'nde kurulmuştur (61, 63).

1980'li yılların sonlarına doğru, görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve tedavi planlama sistemlerinin 3 boyutlu karmaşık planlar yapabilmesiyle birlikte, kranium içi lezyon ışınlamaları daha kolay hale gelmiştir. Tüm bu gelişmeler ışığında, GammaKnife cihazının bir farklı modeli olarak Leksell Gamma Knife B modeli tasarlanıp üretilmiştir. 1988 yılında da LGK cihazı FDA onayı alarak, tedavilerde geçerliliğini göstermiştir. Lars Leksell Gamma Knife cihazı, yeni

özellik ve gelişimlerle birlikte S, U, B, C, 4C ve Perfection isimli farklı modeller altında günümüze kadar gelmiştir. Son olarak LGK Icon modeli dünya üzerinde sayılı merkezlerde tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. Modeller görüntü açısından farklılıklar içerse de; iç mekanik açısından ve de doz profillerine bakıldığında da minimal farklar bulunmaktadır. Tedavi Planlama sistemleri de teknolojiye bağlı olarak ve bir önceki modeldeki eksiklikler göz önüne alınarak değişimlere uğramıştır.

Leksell Gamma Knife tedavi sistemi temel olarak; Tedavi planlama Sistemi bilgisayarı, tedavi konsolu, tedavi yatağı, stereotaktik çerçeve sabitleme bölümü, radyasyon ünitesi, ışın demet odaklama teknolojisinden oluşmaktadır.

Ülkemizde ilk olarak 1996 yılında Marmara Üniversitesi'nde 1988 yılında FDA onayı almış olan LGK Model B kullanılmaya başlanmıştır. Model B, C ve 4C'de; kobalt kaynaklarının kolimatör konfigürasyonu ve 5 sıra dairesel kanalda 201 adet ⁶⁰Co kaynağı bulunmaktadır. C ve 4C modellerinde farklı açıklıkları bulunan tungsten kolimatörler ışınlama alanlarına farklı hacimsel doz dağılımları elde etmeyi sağlamaktadır. 4-8, 14, 18 mm açıklığında kolimatörler ile çoklu hedef noktaları yani izomerkezler kullanılır ve istenilen doz dağılımları farklı hacimsel hüzmelerle elde edilir. Kritik organ bloklaması için plug denilen demet bloklama tercih edilebilmektedir. Bu modellerde en önemli sorun; kolimatör başlıklarının ve plugların manuel olarak değiştirilmesidir. Hasta pozisyonlaması otomatiktir ve manuel olarak trunnion ile pozisyonlama ayarı yapılır. 4C versiyonunda görüntü füzyon özelliği yer almaktadır, APS (Otomatik Pozisyonlama Sistemi) daha hızlıdır, kolimatör sistemi daha hızlıdır ve tedavi süreleri daha kısa sürmektedir. Aynı zamanda tedavi planı bilgileri monitörden izlenmektedir.

LGK Perfection modelinde birkaç yeni özellik sisteme entegre edilmiştir. Doğruluk, kesinlik, hassasiyet, güvenilirlik için daha iyi bir dozimetrik performans elde edilmiştir. Her bir shot arası süre daha kısa ve kesintisiz, tedavi alanı tüm kranyumu rahatlıkla kapsar haldedir. Servikal 3'e kadar yerleşim halindeki lezyon ışınlamalarına imkân sağlamıştır. 192 adet ⁶⁰Co kaynağı, dairesel yapı içinde 8 sektör içine eşit halde dağıtılmıştır. Gerekli durumlarda sektör bloklaması yapılabilmektedir.

LGK tedavi cihazı kranyum içi ışınlamalarda ve küçük alan ışınlamalarında özellikle tercih edilen bir tedavi cihazıdır. ^{60}Co kaynaklarından eş zamanlı çıkan radyasyon demetlerinin küçük hacimli kolimatörlerden geçerek 0,3 mm hata payı ile tek bir noktada kesişerek tedavi etmesi prensibine dayanır. Özellikle kritik organlara yakınlığı olan hedef lezyonların ışınlanması esnasında büyük avantajlar sağlamaktadır.

LGK sisteminin son versiyonu olan Icon modelinde çerçevesiz tedavi mümkün olmuştur. Termoplastik maske ile sabitlenen hastanın başı, milimetrenin sekizde biri kadar hata payına sahip olup, tedavi esnasında hata payının dışına çıkıldığında sistem direkt olarak radyasyonu kesmektedir. LGK Icon modelinde en büyük avantaj, sisteme eklenen tomografi ve infrared izlem ile entegre halde tedavi alanı kontrolünün sağlanmasıdır. Tek ve çoklu fraksiyon halde tedaviye imkan sağlamaktadır. Fakat her ne kadar planlama sisteminde hata payı düşük olsa da, iyi bir tedavi planı çıkartmak için sisteme adapte olmuş medikal fizik uzmanının da görevi ve sorumluluğu büyüktür (62, 63).

İlk gama ünitesi tasarımı, fonksiyonel nöroşirurjide lezyon oluşumu için tasarlanmıştır. Stereotaktik anjiyografinin gelişmesiyle arteriyovenöz malformasyon (AVM), pnömoensefalografi veya sisternografi ile görüntülenen kraniyal baz tümörleri gibi stereotaktik ışınlama için uygun hedefler haline gelmiştir. 1980'lerde, AVM için radyocerrahi almış olan artan sayıda hastada, iyi huylu tümörler ve küçük hacimli malign tümörler için radyocerrahi bulunmaktaydı (63). Bugün 300.000'den fazla hasta Gamma Knife cerrahisi almakta ve yılda 35.000'in üzerinde hasta tedavi görmektedir.

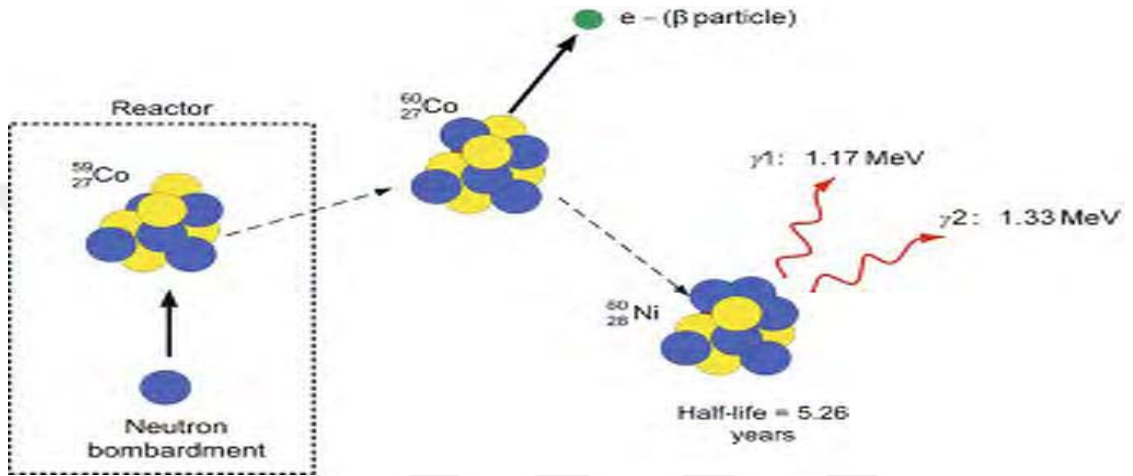
2.8 Kobalt-60 (Co^{60}) Radyoaktif Bozunumu

Yaygın olarak kullanılan radyasyon kaynakları; ^{60}Co gama-ışınları yayan bir radyoaktif element veya bir elektron ışını üreten bir hızlandırıcıdır. ^{60}Co , nükleer bir reaktörde kararlı kobaltın nötron bombardımanı ile üretilir. Radyoaktif metalin küçük nikel kaplı yapıları, genellikle **10x450** mm'lik bir sızdırmaz alaşım silindire yüklenir ve korozyona dayanıklı bir çelik kalem içinde iki kez kapsülendir. Bu tür kalemlerin bir dizisi tipik olarak 1-2 m²'lik bir rafa yerleştirilmiştir. Kobalt-60 sürekli olarak bozunuma uğrar. İlk aktivitesinin

% 50'sini kaybetmek için geçen süre, yani yarı ömrü 5.26 yıldır. Genellikle kobalt-60'ın % 10'u yenilenir (64, 65).

^{60}Co , radyoterapi kanseri tedavisi, gıda ışınlama ve endüstriyel uygulamalar için kullanılmaktadır.

Şekil 2.3'de gösterildiği gibi ^{60}Co , kararlı bir nikel-60 izotopuna dönüştüğü için, yüksek enerjili iki farklı dalgaboylu gamma ışınları yayınlanır (1,17 MeV-1,33 MeV-ortalama 1,25 MeV kullanılır) (64).



Şekil 2.3: ^{60}Co oluşumu ve bozunmasının şematik gösterimi (64)

Kobalt-60, Gama Knife olarak bilinen bir cihazda, 60 yıldan fazla bir süredir kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Kobalt-60 tarafından yayılan gama ışınları, tümör alanına yüksek dozda radyasyon iletmek ve bu nedenle çevreleyen sağlıklı dokuyu korumak için oldukça etkili olan radyoterapi cihazı tarafından kullanılmaktadır (66).

Maliyet etkinliği, güvenilirlik ve kullanım/bakım kolaylığı nedeniyle, ^{60}Co 'ın radyoterapi tedavisinde kullanımı hala dünya çapındaki kanser radyasyon tedavisi vakalarının yaklaşık % 70'ini oluşturmaktadır.

Kobalt-60'ın büyük kaynakları genellikle "soğuk pastörizasyon" olarak adlandırılan bir süreçle baharatların ve bazı gıdaların sterilizasyonunda kullanılır. Gama ile ilişkili radyasyon yayılan, gıda ürününü değiştirmeden veya tedaviden sonra herhangi bir radyoaktiviteyi korumadan bakterileri ve diğer patojenleri öldürür. Kobalt-60, tesviye cihazları ve kalınlık ölçerler gibi yaygın endüstriyel uygulamalarda da kullanılmaktadır. Özellikle, bu izotop,

radasyonun metal parçalardaki yapısal kusurların tahribatsız tespiti için kullanıldığı endüstriyel radyografide kullanılmaktadır (67).

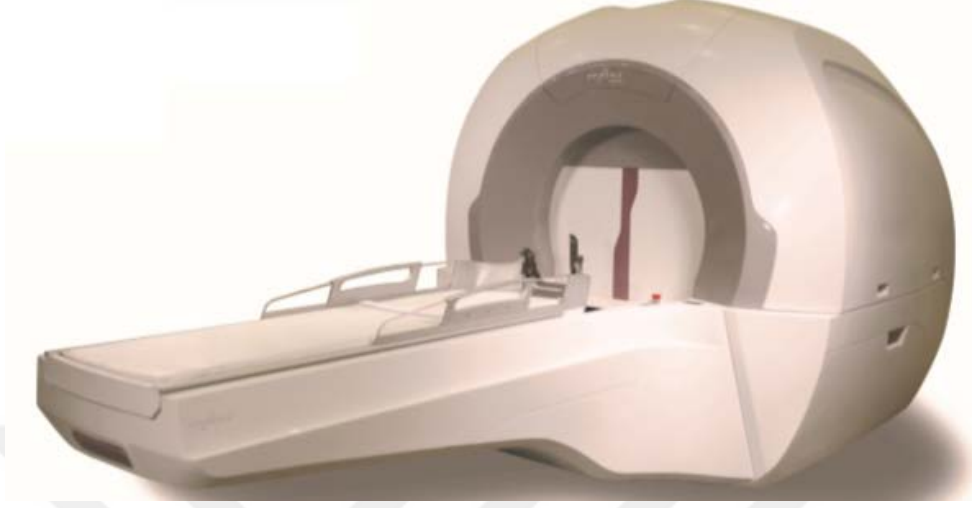
2.9 Rotasyonel Gamma System MASEP Infini Cihazının Özellikleri

Rotasyonel gamma sistemleri (RGS'ler) "GammaART-6000™ ve Çin yapımı eşdeğerleri "OUR" ve "MASEP" gibi 201 statik kaynaklar (Leksell Gamma knife, LGK) yerine dönen kobalt-60 kaynakları kullanan yeni radyocerrahi sistemlerdir. RGS'lerin çalışma prensibi, LGK'e benzer şekildedir. Örneğin, GammaART-6000™ sistemi, sagittal düzlemden ölçülen 13 ila 43 derece arasındaki enlem açıları arasında bir yarım küre etrafında simetrik olarak dağıtılmış 30 kobalt-60 kaynağı kullanılmaktadır. Tek muhafaza kaskı içindeki bu kaynaklar dakikada yaklaşık 2 ila 4 rotasyon hızında dönmektedir. Kaynak yarıkürenin içinde, konsantrik bir kolimasyon yarıküresi, kaynaklarla birlikte, 4, 8, 14 ve 18 mm gibi arzu edilen ışın çapını açığa çıkarır. Bu nedenle, sadece 30 kaynak LGK'ye benzer bir tedavi tekniği getirmekte ve sermaye yatırımı ve işletme giderlerindeki maliyeti düşürmektedir. Ayrıca, RGS'nin dönen kaynakları sonsuz sayıda kirişi simüle eder ve son derece yüksek yüzey hedef doz oranlarını teşvik eder (68).

Rotasyonel Gama Sistemi Infini™, MASEP Tıp Bilimi ve Teknolojisi Geliştirme (Shenzhen) Co., Ltd. tarafından intrakraniyal hastalığı tedavi etmek için üretilmiş ve pazarlanmıştır. Şekil 2.4.'de cihaz gösterilmektedir.



Winner of the 2008
German iF Design award.
(Medical category)



Şekil 2.4: MASEP İnfiniti cihazı (69)

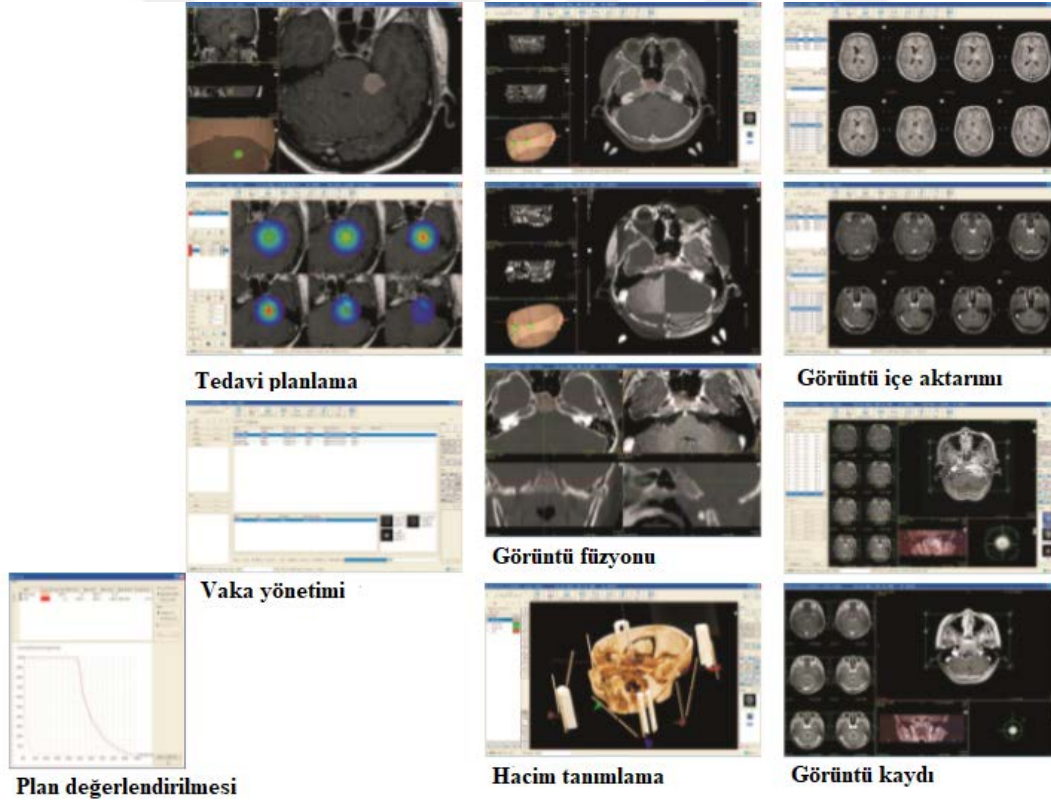
Rotasyonel Gamma Sistemi Infiniti, intrakraniyal yapıların stereotaktik ışınlanmasında kullanılmak üzere endike bir teleterapi cihazıdır. Sistem beş bölümden oluşmaktadır. Bunlar;

- Kobalt 60 radyasyon kaynakları (30 adet)
- Ana ünite (mekanik sistem ve elektrik sistemi dahil)
- Stereotaktik sistem
- Tedavi planlama sistemi
- Elektriksel kontrol sistemi

⁶⁰Co kaynağı altında kaynak greyni ve kaynak kapsülü yer almaktadır. Ana ünite; radyasyon kolimasyonu (koruyucu kalkan yapısı, radyoaktif kaynak ana bloğu, kolimatör, yürütücü mekanizma), üç boyutlu tedavi yatağı, acil durum tokmağı ve ana ünite kılıfından oluşmaktadır. Stereotaktik sistem bileşenleri; stereotaktik çerçeve desteği, stereotaktik çerçeve, CT indikatörü, MRI indikatörü, CT adaptörü, MRI adaptörü ve özel araçlardan oluşmaktadır. Elektriksel kontrol sisteminde, elektriksel kontrol sistem yazılımı, elektriksel kontrol sistem donanımı (elektrik kabini, konsol, çalışma istasyonu, monitör, interkom, alarm) ve UPS güç sağlayıcısı yer almaktadır. Son olarak tedavi planlama sisteminde InfinitiPlan sistem yazılımı, sistem donanımı (çalışma

istasyonu, Ethernet veri ağı, tarayıcı) ve UPS güç sağlayıcısı bulunmaktadır (70).

Rotasyonel Gamma Sistemi Infini TM, MASEP'in altında açılan MASEP Gamma Terapi Sisteminin bir gelişmesidir. Tüm güvenlik ve etkinlik testleri (risk analizi ve uygun performans testi dahil) gerçekleştirilmiş ve başarılı sonuçlarla tamamlanmıştır (70). Tedavi planlama sistemi olan InfiniPlan TM stereotaktik cerrahi için özel olarak dizayn edilmiş bir planlama sistemidir. Kullanıcı dostu olan bu sistem görüntü yükleme/ dışa aktarma, vaka yönetimi, görüntü kaydı, yapı ve hedef tanımlama, tedavi planlama, plan değerlendirilmesi, plan çıktısı, planı durdurma ve diğer temel gereçleri barındıran zengin fonksiyonelliğe sahiptir. Bahsedilen bu fonksiyonların temsili ekran görüntüleri Şekil 2.5'de yer almaktadır.

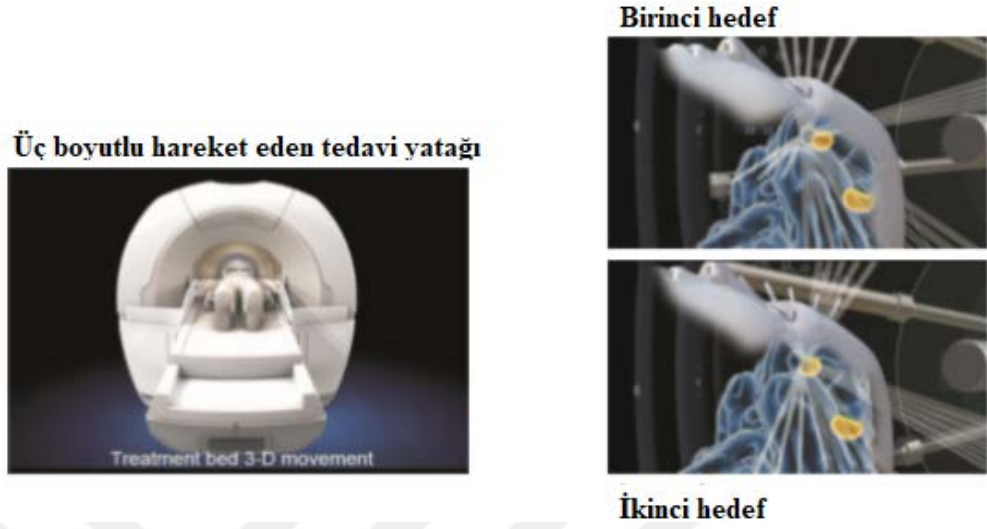


Şekil 2.5: MASEP InfiniPlan Tedavi Planlama Fonksiyonları Ekranı (69)

Infini TM, aşağıdaki değişikliklere sahiptir:

- Tedavi yatağı hareketinde değişiklik MASEP Gamma Terapi Sistemi: Yatak X,Y,Z ekseninde hareket eder. Otomatize üç boyutlu tedavi yatağı intrakraniyal hedeflerin hızlı ve kesin bir şekilde pozisyonlanmasını

sağlamaktadır. Bu üç boyutlu hareket sağlayan tedavi yatağı ile ilk ve ikinci hedeflemeler Şekil 2.6'da gösterildiği şekildedir (69).

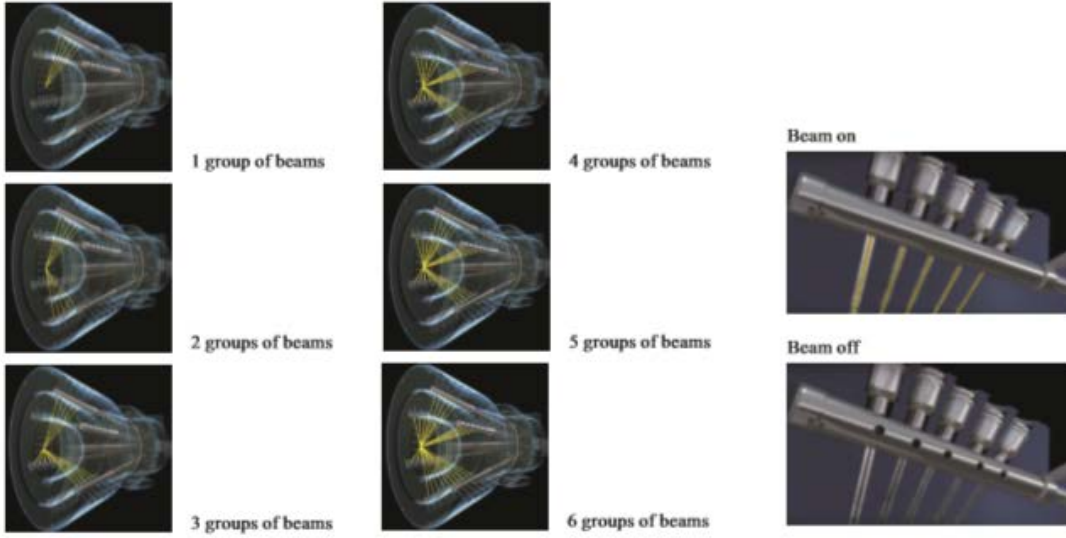


Şekil 2.6: Üç Boyutlu Hareket Eden Tedavi Yatağı Ve Hedefleme (69)

- MASEP Gamma Terapi Sistem Kolimatör çaplarında değişiklik: 4 mm, 8 mm, 14 mm, 18 mm; toplam 4 boyutta
- Kobalt-60 radyoaktif kaynakların sayısı ve toplam başlangıç yüklem aktivitesi MASEP Gamma Terapi Sistemi: ^{60}Co radyoaktif kaynak sayısı= 30, toplam başlangıç aktivite: $2,88 \times 10^{14}$ Bq
- Radyoaktif kaynak anahtarlama tasarımında değişiklik: Anahtarlama gövdesinin dönüşü ile kolimatör geçişi açılarak radyasyon geçişine izin verilir. Aynı şekilde, anahtarlama gövdesinin ters dönüşü ile kolimatör geçişi bloke edilerek radyasyon geçişinin kapatılması sağlanır (70).

MASEP'in patentli rotasyonel odaklama özelliği iki önemli fayda sağlamaktadır. Dönen ışınlar, çevredeki sağlıklı dokulara çok az zarar vermeksizin ya da hiç zarar vermeden tedavi alanlarına sürekli yüksek doz terapisi sağlar. Kobalt kaynaklarının sayısı ve kolimatörle işleme maliyeti, sabit kaynak sistemlerinininkilerle karşılaştırılabilir etkinlik düzeylerini korurken önemli ölçüde azaltılmıştır. Bu, genel sistem maliyetini ve gelecekteki kaynak değişimlerinin maliyetini büyük ölçüde azaltır (70). MASEP'in patentli bağımsız ışın demeti anahtarı (independent beam switch control) 1'den 6'ya

kadar olan ışın demeti grubunda ve açık ve kapalı ışın demeti hali ile Şekil 2.7'de gösterilmektedir (69).



Şekil 2.7: MASEP 'in Patentli Bağımsız Işın Demeti Anahtar Sistemi (69)

2.9.1 Rotasyonel gamma system masep infini cihazının tarihçesi

İsveç Stokholm'deki Karolinska Enstitüsü'nden Profesör ve beyin cerrahı Lars Leksell, 1940'ların sonlarında invazif açık kafatası cerrahisi riski olmaksızın derin yerleşimli intrakraniyal yapıları hedef alan bir araç ihtiyacını ilk kez fark etmiş ve stereotaktik radyocerrahi kavramını tanıtmıştır. 20 yıl süren araştırmalardan sonra, 1968'de Profesör Borge Larsson ve Elekta Company ile birlikte ilk fonksiyonel Gama Knife'ı geliştirmiştir (61).

Gama Knife radyocerrahisi gelişmiş görüntüleme ve üç boyutlu planlama teknikleriyle, beynin içindeki küçük hedeflere çoklu, çok dar gama ışını yaymaktadır. Kolimatör kaskı denen bir cihazda deliklerden radyasyon ışınları gönderir. Sadece tüm gama ışınlarının tek, iyi odaklanmış bir noktada birleştiği noktada, hastalıklı dokuyu tedavi etmek için yeterli radyasyon verilirken, çevredeki sağlıklı doku zarar görmemektedir (71, 72).

Ağustos 1999'da MASEP, Çin'deki rotasyonel gama sistemini geliştirmiştir. Rotasyonel gama sistemi, spiral modda dağıtılan 30 Kobalt kaynağını kullanır ve seçilen lezyonu kesin olarak hedeflemek için kolimatör ile döner. Dönen gama sistemi, Leksell gama bıçağının hassas bir şekilde odaklanmasını sağlar, ancak dönmeyen Leksell tasarımı tarafından sağlanan statik ışınlar yerine

dinamik gama ışınlarına izin verir. Bu özellik tedavide avantaj sağlamaktadır (72).

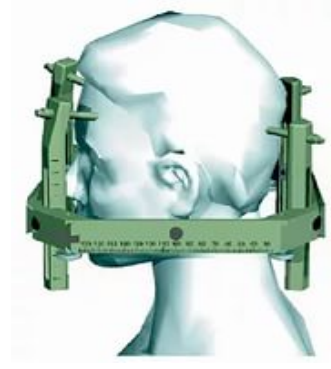
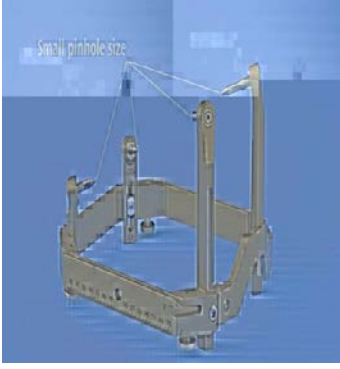
AVM, benign ve malign tümörler ve fonksiyonel hastalıklar gibi çeşitli endikasyonlar gama radyocerrahisi ile tedavi edilebilmektedir. Tedavi sonrası komplikasyonların minimum riski ve yüksek kür oranı vardır. Ek olarak, prosedür ağrısızdır ve hastalar birkaç gün içinde düzenli günlük programlarına geri dönebilirler. Gama sistemi, spiral modda yarım küre şeklindeki bir kabuğun yüzeyine dağıtılmış 30 Kobalt-60 kaynağı kullanır. Kolimatörlerden geçerek, gama ışınları, odağı oluşturan kürenin merkezinde tam olarak bir araya getirilir. Tedavi sırasında stereotaktik sistem seçilen lezyonu odak ile hizalar (71).

2.10 Tedavi adımları

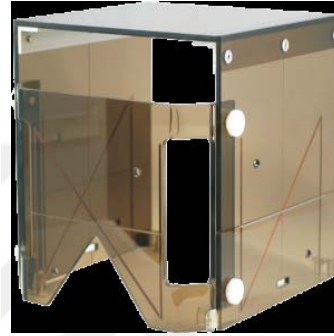
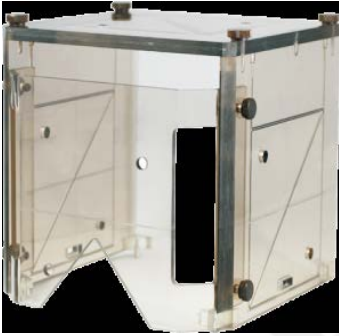
Gamma knife tedavi protokolü dört adımdan oluşur:

1. Stereotaktik çerçevenin uygulanması:

İlk aşamada stereotaktik çerçevenin sabitlenmesi amacıyla gerekli vidaların sabitleneceği dört alana sınırlı lokal uyuşturma yapılır. Bu çerçeve patolojik olan dokuyu ortalayacak biçimde takılmalıdır. Birden fazla lezyon varlığı halinde, lezyonun perifer bölgede yer alması, görme yolları gibi anatomik yapılara olan yakınlığı, kısa boyunlu hastalar için kafa tabanı patolojileri ve hastanın kraniyotomi öyküsü gibi koşullar kolimatör içinde yer alan sahanın sınırlılığı nedeniyle planlama aşamasında sorun teşkil etmektedir. Bu durumda hastalar için stereotaktif çerçeve üç boyutlu değerlendirilerek takılmalıdır. Leksell Koordinat Sistemli Frame ve Görüntüleme Aparatları Şekil 2.8. de ve Frame Koordinatları ve MR Koordinat Belirleme Noktaları Şekil 2.9. da gösterilmektedir.

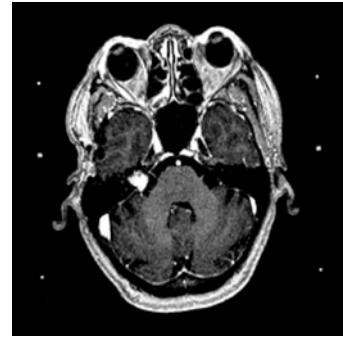
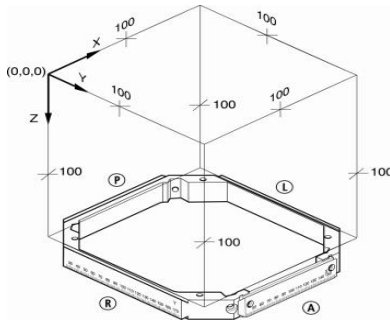


1) Leksell stereotaktik çerçeve boyutları 2) Leksell stereotaktik çerçeve



1) MRI indicator box 2) MR indicator box fiducials 3) CT indicator box

Şekil 2.8: Leksell Koordinat Sistemli Frame ve Görüntüleme Aparatları



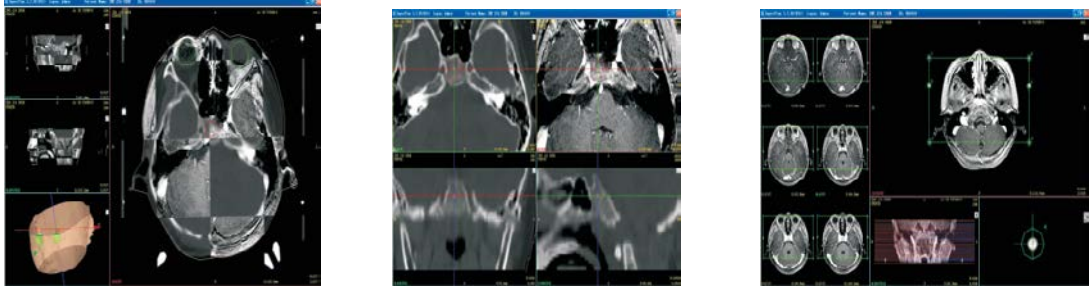
1) Leksell koordinat sistemi 2) indicator box and frame 3) fiducial control

Şekil 2.9: Frame Koordinatları ve MR Koordinat Belirleme Noktaları

2. Görüntü tespiti:

Hastanın kafasına çerçeve takıldıktan sonra matriks başlığı çerçeveye oturtulur. Bu aşamada bilgisayarlı tomografi, PET, MRI gibi inceleme yöntemleri gerekmektedir. Bu yöntemlerden elde edilen veriler bilgisayar ağı üzerinden GammaKnife birimine aktarılır. Neoplastik durumlarda kontrastlı teknikler,

AVM olgularında nidusu göstermek üzere MRI incelemeleri önemlidir. T1-T2 MR görüntüleri füzyonu Şekil 2.10'de gösterilmektedir.



Şekil 2.10: T1-T2 MR Görüntüleri Füzyonu

- 1) MR görüntü çakıştırılması
- 2) T1-T2 MR füzyon
- 3) Image import

3. Doz planlaması:

Doz planlama aşaması tedavinin en önemli adımı olup tecrübe ve cerrahi nöroanatomik bilgiden etkilenmektedir. Bu nedenle GammaKnife alanında tecrübeli ve gerekli eğitimi almış olan nörosürjiyenlerin yer alması önem taşımaktadır. Bu adımda izodoz alanları herbirinin tedavi hacmi ve geometrik etkileşimleri göz önünde bulundurularak hesaplanır. Bu izodozların birlikte kullanımı ile opere olmuş kafa tabanı gibi hacmi düzensiz olan yapılar dahil olmak üzere sumilimetik yanılı söz konusu olabilmektedir.

4. Yapılan nöroanatomik planın hastalıklı dokuya uygulanması:

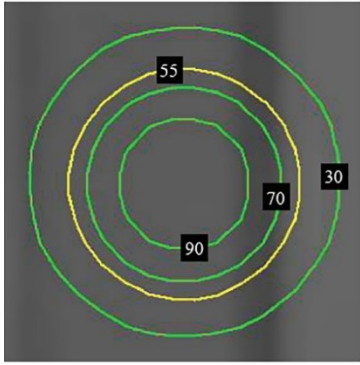
Üç boyutlu nöroanatomik doz uygulama planı tedavi süresi, kullanılan radyoaktif maddenin yeniliği ve lezyonun şekline göre dakika bazında olabilecek şekilde bir zaman diliminde uygulanır. Genel anestezi gerektirecek hastalar dışında işlemin bir gün öncesinde hastaların yatışı yapılabilir. Stereotaktik çerçevenin takılması ardından hasta dinlenme odasına alınarak oral gıda alımına izin verilir. Bu çerçevenin kalma süreci 2 ile 7 saat arasında değişebilir. Ancak bu sürenin 15-120 dakikalık bir kısmı GammaKnife odasında geçmektedir (73).

2.10.1 İleri (Forward) planlama tekniği

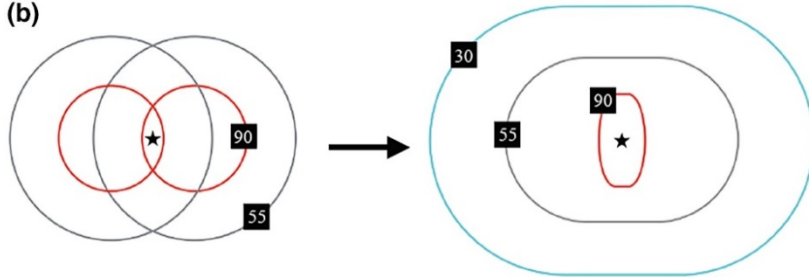
İleri tedavi planlamasında, tek bir radyasyon atışı hedefe en konsantre dozu iletir. Tekli bir ışınım paterni, küçük bir tedavi hacminde daha yüksek izodoz hatlarının büyük bir kısmı ile karakterize edilir; bu, dik bir doz gradyanı ve

hedef marjı dışındaki dozun keskin bir düşüşü ile hedefe eşit bir yüksek dozda radyasyon uygulanmasına izin verir. Bu kavrama dayanarak, büyük veya düzensiz şekilli hedeflerin tedavisi için çoklu çekimlerin kullanılması gerektiği durumlar için, çoklu vuruşların oluşturduğu ancak tek bir atışın doz dağılımını taklit eden bir ışınım alanı yaratılması önerilmiştir. Doz dağılımı, tedavi planlaması sırasında hedef şekle uyabilen yüksek izodoz hatlarının büyük bir kısmını içermelidir (74, 75). Gamma knife radrocerrahi ileri planlama tekniği şekil 2.11’de gösterilmektedir.

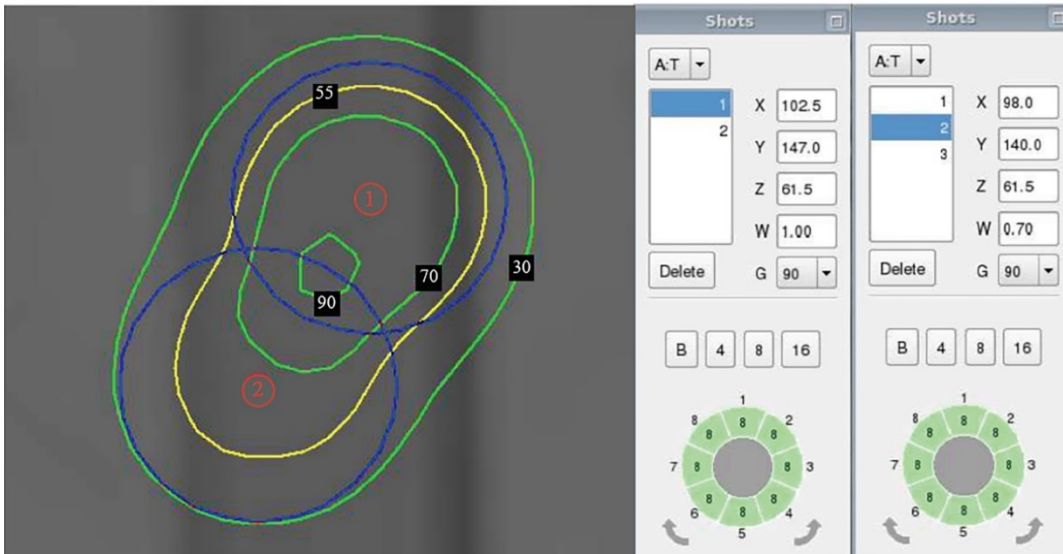
(a)



(b)



(c)



Şekil 2.11: Gama Knife Radrocerrahi İleri Planlama Tekniği

MASEP İnfını RGS SuperPlan İleri Planlama Tekniği

Öngörülen dozun (PD) altındaki yüksek izodoz hatlarının büyük bir kısmı ile hedefin konformal kaplamasının elde edilmesi, hedefin artan bir ortalama dozla daha homojen yüksek dozda bir radyasyon almasını mümkün kılacaktır. Hedef artan bir ortalama doz aldığında, aynı dozu marjda tutarak, hedefin merkezine verilen maksimum dozu azaltarak tedavi dozunu optimize edebiliriz. Buna göre, çevreleyen normal dokular, daha az radyasyon alacak ve bu da komplikasyon riskini azaltacaktır (75).

Bununla birlikte, tedavi planlaması sırasında çoklu çekimler kullanılırken, hedef üzerinde daha yüksek izodoz kapsama oranının azalmasından kaçınılmalıdır. Klinik pratikte, genel olarak bu durum, Şekil 2.11. (c) 'de gösterildiği gibi, çekimler arasındaki “normalleşme etkisi” olarak tanımlanır. Jitprapaikulsarn (2005) normalizasyon etkisini, maksimum atış dozlarının konumlarından ve büyüklüğünden etkilenen “sıcak nokta” oluşumu olarak tanımlamıştır. Bu raporda normalleşme etkisini tanımlamak için klinik bir tanım kullanılır. Normalizasyon etkisi, her vuruştan gelen izodoz çizgileri ve atışlar arasındaki doz katkıları eklenmesinden kaynaklanmaktadır. İki çekimin etkileşmesinden sonra, yeni radyasyon alanındaki maksimum doz (% 100 izodoz seviyesi) renormalize ve izodozun şekilleridir. Şekil 2.11 (b), normalleştirme etkisinin sürecini göstermektedir. (75, 76).

2.10.2 Ters (Inverse) Planlama Tekniği

Gamma Knife radyocerrahisi için ters tedavi planlama sistemi, nonlinear programlama teknikleri kullanılarak geliştirilmiştir. Sistem, Gamma Knife tedavilerinin atış boyutlarını, yerlerini ve ağırlığını optimize eder. Hastanın reçetesinde, kullanıcı hem radyasyonun maksimum çekim sayısını hem de tüm tedavi hacmini sarması gereken minimum izodoz hattını belirtebilir. Reçetede yer alan tüm kısıtlamaları karşıladıktan sonra, sistem doz dağılımının uygunluğunu en üst düzeye çıkarır. Tedavi planlamasına bu otomatik yaklaşım, bir dizi hasta vakasına geriye dönük olarak uygulanmıştır ve her bir optimize edilmiş plan, deneyimli bir kullanıcı tarafından üretilen ilgili manuel plan ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, bu aracın, orijinal plana dâhil edilenden daha az sayıda çekim yaparken, genellikle tümör dozu homojenitesini arttırabildiğini

göstermektedir. Bu nedenle, ters tedavi planlaması, GammaKnife tedavilerinin kalitesini ve verimliliğini arttırabilmektedir (77).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1 Araştırmanın Tipi

MASEP Infini RGS tedavi cihazının bloklama özelliği kullanılarak volüm ve doz sarım uygunluğundaki farklılıklar ve koklea doz farklılıkları incelenmesi amaçlanan bu araştırmada gözlemsel araştırmalardan, vaka-kontrol araştırma tipindedir.

3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma Eylül 2014-Şubat 2017 tarihleri arasında Gebze MedicalPark Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvurmuş olan 20 vestibular schwannoma hastası ile gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini;

- Cinsiyet
- Yaş

Araştırmanın bağımlı değişkenlerini;

- Koklea bloklı ve bloksuz planlanan hastalarda Koklea minimum, maksimum ve ortalama dozları
- Koklea bloklı ve bloksuz planlanan hastalarda beyin sapı maksimum ve ortalama dozları
- Koklea bloklı ve bloksuz planlanan hastalarda planlanan hedef hacmi
- Koklea bloklı ve bloksuz planlanan hastalarda konformalite indeksi
- Koklea bloklı ve bloksuz planlanan hastalarda homojenite indeksi
 - oluşturmaktadır.

3.4 Veri Toplama Araçları

3.4.1 Siemens Magnetom Avanto 1.5 Tesla MR

Yenilenmiş Siemens MAGNETOM Avanto 1.5T MRI sistemi, 8, 18 veya 32 adet bağımsız RF (Radyofrekans) alıcı kanalı ile TIM (Total Imaging Matrix) RF sistemine sahip bir tüm vücut tarayıcısıdır. Ek olarak, mıknatıs, akustik gürültü azaltma özelliğine sahip yeni gradyanlar, çok kanallı seçeneklere sahip bir radyo frekans sistemi ve yeni bir RF bobin konsepti (Tim) ile Siemens MRI makinelerinin neredeyse tamamen yeniden tasarlanmış halidir. Tim konseptli olan bu MRI sistemi, geniş bir tüp tasarımına sahip olduğundan klostrorobi riskini azaltmaya yardımcı olmaktadır.

Teknik özellikleri

- Alan gücü: 1,5 Tesla
- İç çap büyüklüğü: 60 cm
- Sistem uzunluğu: 160 cm
- Sistem ağırlığı (işlem sırasında): 5,9 ton
- Minimum oda büyüklüğü: 27 m²
- RF teknolojisi
 - Maksimum kanal sayısı: 32, 76, 204
 - Bağımsız alıcı kanal sayısı: 8, 18, 32, 48
- Gradyent gücü: Q-motor (33 mT/m @ 125 T/m/s), SQ-motor (45 mT/m @ 200 T/m/s)
- Helyum tüketimi: Sıfır helyum buharlaşma kaybı

3.4.2. MASEP Infini RGS cihazı Planlama Sistemi SuperPlan V3.2

MASEP Infini RGS cihazı Planlama Sistemi SuperPlan V3.2 versiyonu; gelişmiş bir tedavi planlama sistemidir. Linux tabanlı, eş zamanlı doz kontrolü sağlayan, kullanımı kolay bir planlama sistemidir.

Tekli ya da çoklu hedefleri ışınlamayı kolaylıkla yapmamızı sağlar ve bir çok görüntüleme sistemini destekler. Doz hesaplama ve dağılımını hızlı bir şekilde görmemizi sağlar. Hastanın başının stereotaktik çerçeveye sabitlenmiş görüntüsünü; çevresiz olarak çekilen farklı sekans görüntüleriyle füzyon (çakıştırma) yapmamıza olanak sağlar. Bu yöntemle, özellikle hedef lezyonun

daha iyi görüntülediği ya da hedef lezyona çok yakın bulunan kritik organların daha net görüntülediği farklı MR ya da CT sekanslarıyla füzyonları için başvurulmakta ve bu da tedavide hem hedef dozunun istenilen lezyona verilmesi hem de kritik organların aldığı dozları daha iyi kontrol edebilme açısından önem taşımaktadır. Özellikle vasküler yapı bozukluklarında MR anjiyo görüntüleri, vestibular schwannoma vakalarında koklea dozunun daha iyi kontrol edilebilmesi adına MR T2 sekans görüntüleri, Trigeminal Nevralji vakalarında beyin sapından çıkan 5. kafa çifti sinirlerinin daha iyi görüntülediği T2 CISS (Constructive Interference in Steady State) görüntüleri stereotaktik tedavide önemli referans görüntülerdir.

Planlama sistemi her bir noktasal atışın birleşimini (Composite Shots) ve dozların kesişim ve birleşim durumlarındaki doz etkileşimlerini gösterir. Anlık olarak görülen bu değişim gerektiği durumlarda kolimatör boyutları değiştirilerek ve seçili kolimatörün doz ağırlığı azaltılıp artırılarak istenilen doz dağılımı elde edilir. Gerektiği durumlarda kritik organ bloklaması yapılarak yani kaynakların rotasyonel hareketleri ile eş zamanlı olarak, bloklanan kritik organ tarafındaki kaynak switchleri 90⁰ dönerek kapalı duruma geçer ve kritik organ bloklanmış olur.

İntrakranyal lezyon ışınlamalarında, dokular su eşdeğeri yoğunlukta kabul edilir ve doz hesaplamaları bu şekilde gerçekleştirilir. Doz hesaplamasında algoritma pekçok veriye ihtiyaç duyar. Bunlar çıktı faktörleri, kaynak-odak mesafeleri, soğurma katsayıları, doz profilleri olarak sayılabilir. Tedavi Planlama Sistemi Monte Carlo simülasyon tabanına girişi yapılan tüm veriler, sistemsel analizlerle işlenir. Sisteme aktarılan görüntüler, ⁶⁰Co kaynaklarının pozisyonlanması, girilen doz bilgileri, sayısal veriler, istenilen bloklama şekli TPS sisteminde işlenerek planlama gerçekleşir. Sonuç olarak hedef lezyon PTV ve kritik organların aldığı maksimum, minimum ve ortalama doz DVH (doz hacim histogramı) ile eğrisel ve sayısal olarak görülebilir, bu da stereotaktik tedavilerde izodoz dağılımıyla birlikte iyi bir doz kontrolü yapmamızı sağlamaktadır (69).

3.4.2 İzosantrik eşitleme-füzyon

İzosantr; gantry ekseni ile kolimatör ekseninin kesiştiği noktadır. Dikey düzlem üzerinde hareket eden kolimatör ekseni ile cihazın gantrisi 360 derecelik tam dönüş yapabilmektedir. Rotasyonel gamma kufe tekniği dahilinde hastanın konturuna farklı sabit açılarla birçok ışın kullanılır. Hastanın tedavisinden önce immobilizasyonu, görüntüleme ve tümör lokalizasyonu simülasyon ile sağlanır. Işınlama sahalarının çizilmesinde simülasyon sırasında izosantrik teknikten yararlanılır (SAD). İzosantrik mesafesi ^{60}Co için 80 cm'ye ayarlanır. Kolimatöre takılan SAD ile akstaki saha genişliği hastanın cildinde okunabilmekte ve alınan filmde görünmektedir. Daha hassas planlama için de PET-BT ve MR görüntülerinin füzyonu yapılarak tedavi alanı planlanmaktadır. SuperPlan izomerkez eşitleme ekranı şekil 3.1'de yer aldığı gibidir.



Şekil 3.1: SuperPlan izomerkez eşitleme ekranı (Tedavi cihazı-Çerçeve koordinat merkezi)

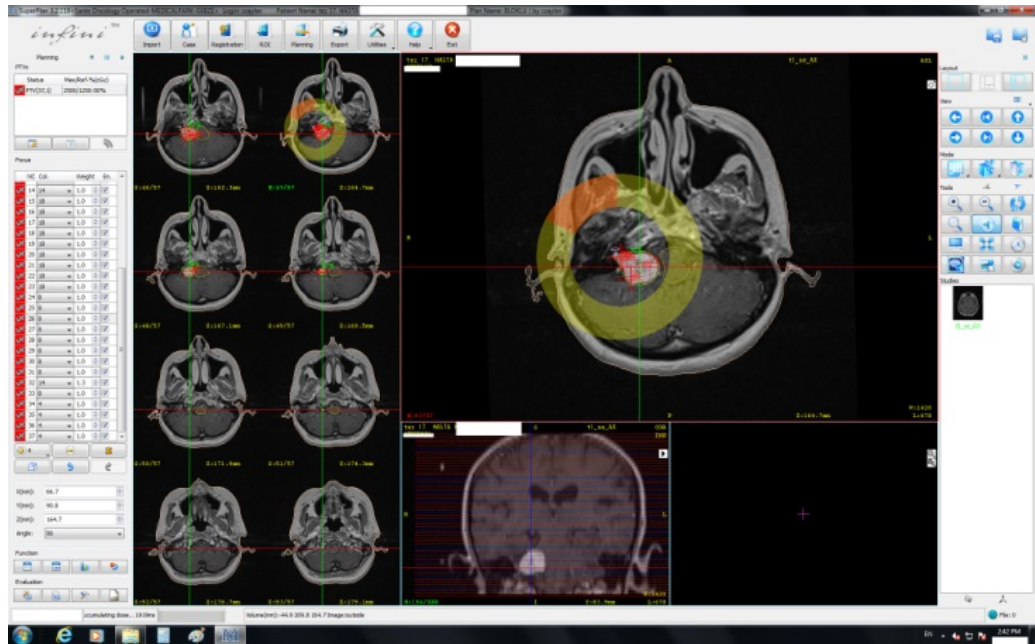
MASEP Infini Cihazı SuperPlan Bloklama Sistemi

Stereotaktik tedavilerde öncelikli hedef sağlıklı doku ve kritik organları en iyi şekilde korumaktır. Hedef hacme verilmesi istenen dozun maksimum ve en iyi kalitede verilmesi amaçlanırken, hele ki hedef hacim kritik organlara komşuluk durumunda ya da invaze haldeyse, bu iki hedefi gerçekleştirmek bazen zor olabilir. Tam bu noktada, RGS MASEP Infini cihazının iki özelliği kullanılmaktadır.

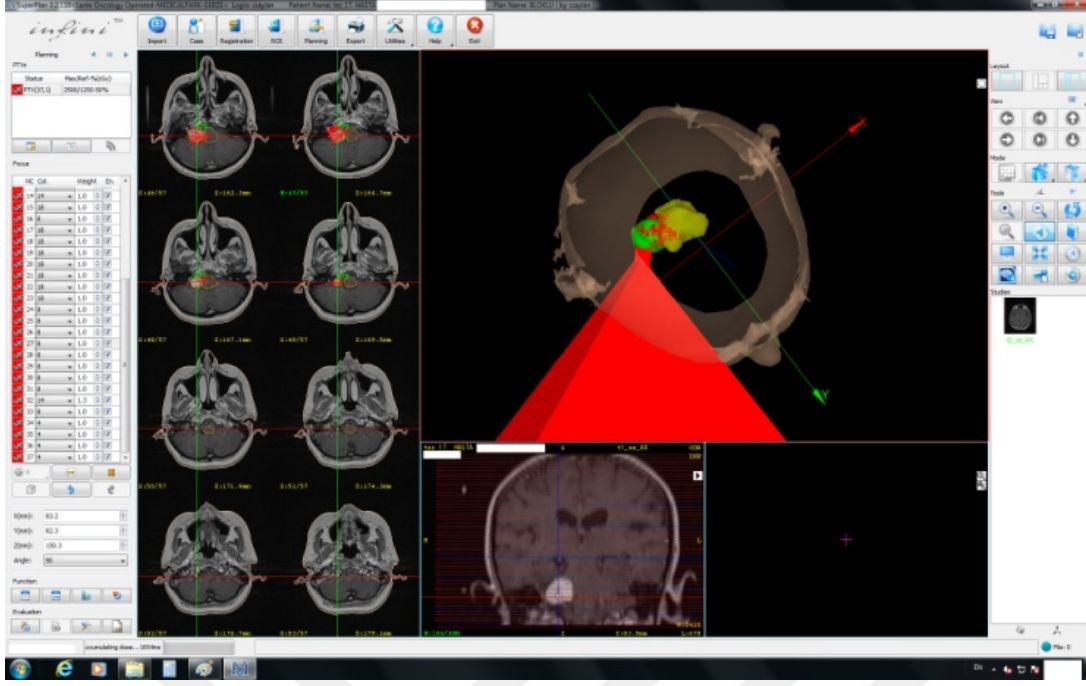
Bunlardan birincisi; kaynakların rotasyonel hareketi halinde kritik organa en yakın ve kritik organı gören açılarda manuel olarak açı aralığı belirlemek ve bu açılarda switchlerin 90° dönmesi ile kapalı konuma geçerek bloklama sistemini gerçekleştirmektedir. Yani belirlenen açılarda gamma ışınlarının kesilmesi ve diğer açılarda aktif halde devam etmesidir.

Diğer bir bloklama sistemi ise; tez çalışmasında da kullanılan, organ tanımlamasını “avoidence” seçerek, korunması istenilen yapı, organ olarak tanımlanıp, planlama sisteminin avoidance olarak tanımlanan kritik organı gören en yakın rotasyonel açılarda ışının durması ve diğer açılarda devam etmesidir. Bu bloklama yönteminde, açı aralıklarını otomatik olarak sistem kendisi düzenlemekte ve bloklamaktadır.

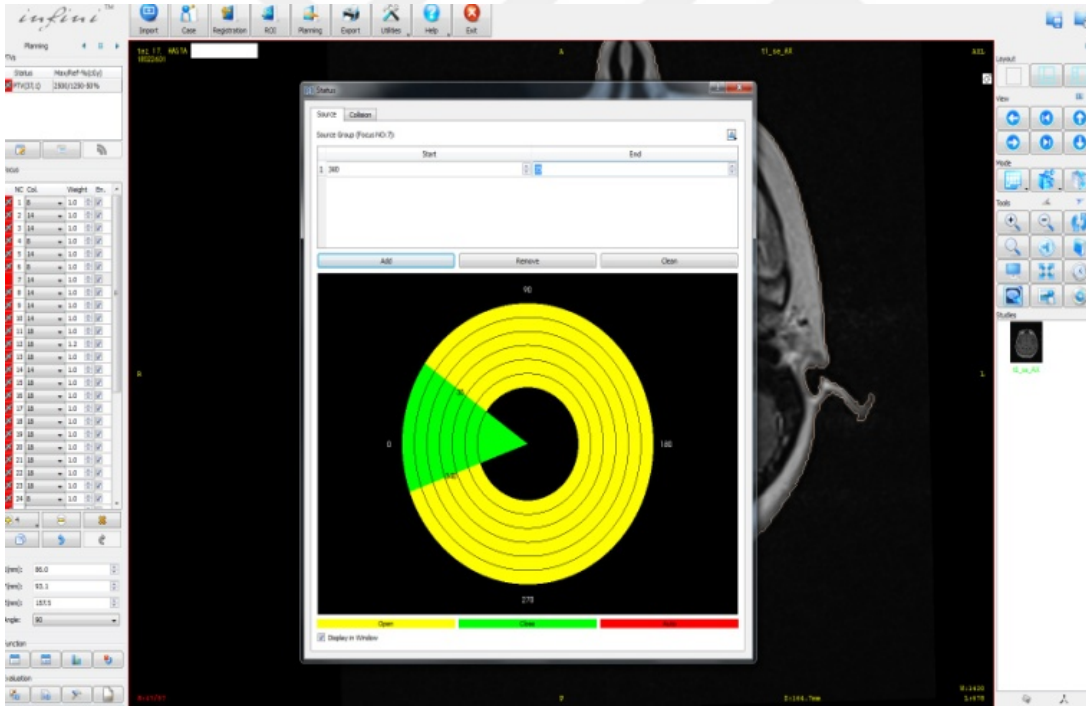
Önemli olan bir diğer özellik ise; hedef hacim tedavisinde kullanılan her atımda bloklama sistemi devreye girmez, sadece kritik organ ile aynı kesitte yer alan atımlarda bloklama sistemi devreye girer. Böylelikle hedef hacim doz sarımında önemli kayıplar söz konusu olmaz iken, kritik organ iyi bir şekilde korunarak olabilecek minimal dozu alması sağlanır. Bloklama Sistemi Arc Görüntüsü Şekil 3.2’de, Bloklama Sistemi 3 Boyutlu Sanal Görüntüsü Şekil 3.3’te, Bloklama sistemi iki boyutlu kontrol ekranı Şekil 3.4.’te gösterilmektedir.



Şekil 3.2: Bloklama Sistemi Arc görüntüsü



Şekil 3.3: Bloklama Sistemi 3 Boyutlu Sanal Görüntü



Şekil 3.4: Bloklama Sistemi İki Boyutlu Kontrol

3.4.3 MASEP Infini RGS TPS sisteminde yapılan işlemler

Akustik kanal tutulumlu olarak seçilen Vestibular Schwannoma tanılı 20 hastanın, lokal anestezi altında dört noktadan başına sabitlenen stereotaktik

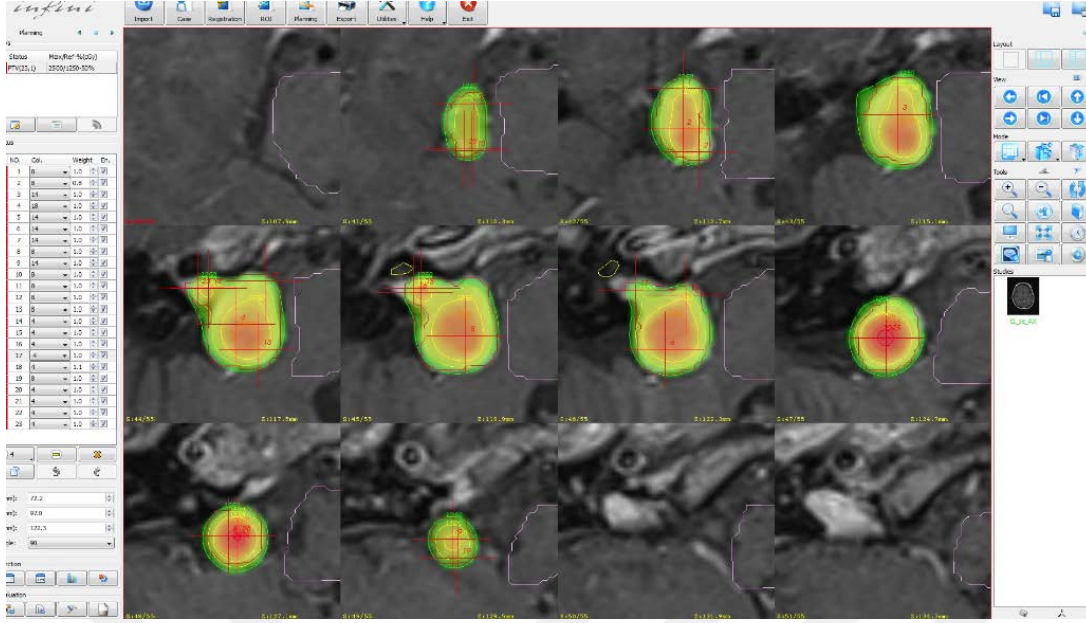
çerçeve ile koklea kritik organının en iyi şekilde görüntülenebildiği T2 MR ve lezyonun lokasyon ve sınırlarının en iyi şekilde belirlenebilmesi adına hastaya kontrast madde verilerek T1 MR aksiyel görüntüleri 2 mm kesit aralıklarıyla çekilerek, SuperPlan TPS sistemine aktarılır ve TPS'de çakıştırılır. Hastanın çerçeve koordinatlarını belirlemememizi ve sisteme aktarmamızı sağlayan stereotaktik koordinat belirleme çerçevesi, MR öncesi hastanın başına sabitlenen çerçeveye yerleştirilir ve çerçevenin 6 noktasında bulunan kontrast maddeler izomerkez belirlememize ve çerçevenin cihaz içinde çarpma risklerini hesaplamamıza yarar.

Hastaya plan tanımlaması yapılır ve ROI aşamasında hedef PTV ve kritik organlar beyin cerrahı tarafından çizilmiştir.

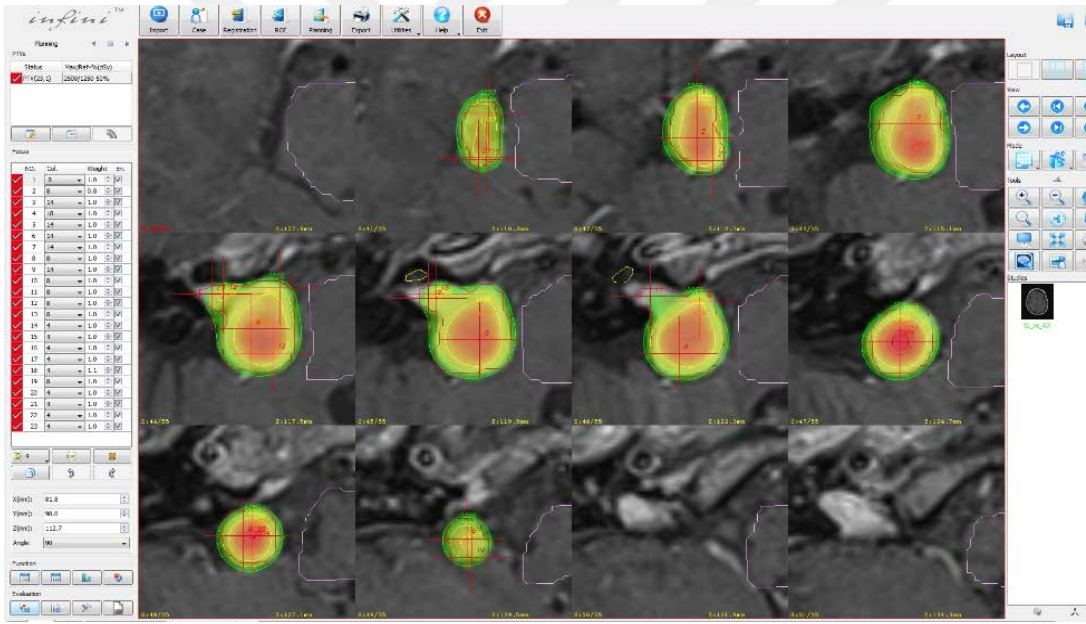
Planning (planlama) aşamasında, her hastanın hedef lezyonunun (PTV), %50'lik izodoz hattına 12,5 Gy tanımlaması yapılmıştır. 4, 8, 14 ve 18 mm'lik kolimatörler kullanılarak ve koklea dikkate alınarak atımlar lezyona atılır ve Composit Shots özelliği ile tüm shotların oluşturduğu izodoz dağılımı incelenmiştir. DVH tablosunda PTV ve çizilen kritik organların aldıkları dozlar ve yüzdelerine bakılmıştır. Aynı plan, ROI aşamasında koklea bloklu (avoidence) seçilerek de hesaplatılmıştır ve DVH tablosundaki veriler her iki plan için de kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Konformite İndeks (CI) ve Homojenite İndeks (HI) hesaplamaları yapılmıştır.

Planların karşılaştırılması Homojenite İndeksi (HI) ve Paddick Konformalite İndeksi (PCI) hesaplanarak ve kritik organların aldığı doz değerleri DVH'den okunarak değerlendirilmiştir. İndeksler aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır.

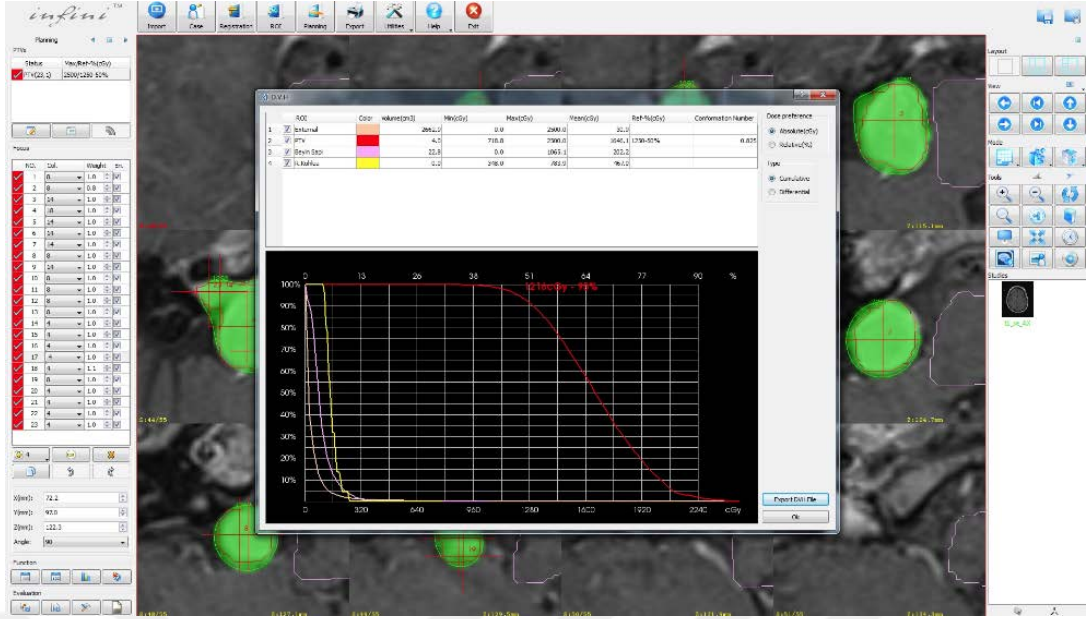
PIV (tanımlanan doz hacmi) tanımlanan izodoz hacmini, tanımlanan izodozu alan hedef hacim (PITV), TV (hedef hacim) ise hedef hacmi ifade eder. Buna göre bu araştırmada gerçekleştirilen koklea bloksuz izodoz dağılımları Şekil 3.5'te, koklea bloklu izodoz dağılımları da Şekil 3.6'da gösterilmiştir. Koklea bloksuz DVH tablosu ise Şekil 3.7'de ve koklea bloklu DVH tablosu ise Şekil 3.8'de yer almaktadır.



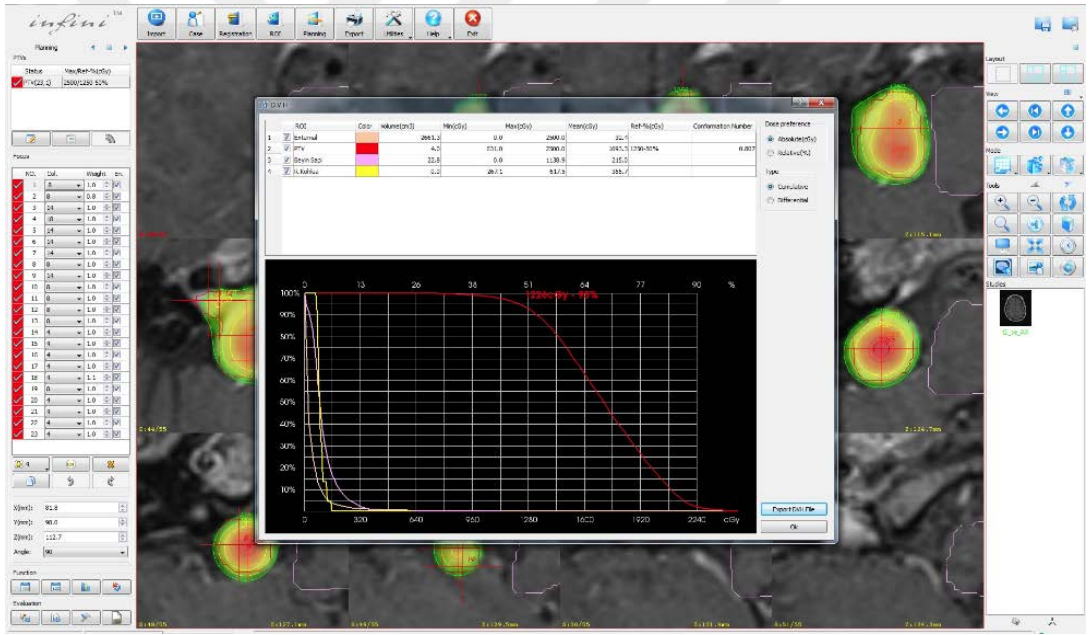
Şekil 3.5: Koklea Bloksuz İzodoz Dağılımı



Şekil 3.6: Koklea Bloklü İzodoz Dağılımı



Şekil 3.7: Koklea Bloksuz DVH Tablosu



Şekil 3.8: Koklea Bloklü DVH Tablosu

Paddick Konformalite İndeksi

Konformalite indeksi (CI) Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu tarafından 1993 yılında önerilmiştir. CI, bir radyocerrahi doz dağılımının hacminin, hedef hacmin büyüklüğüne ve şekline ne kadar iyi uyduğunun bir ölçüsüdür. Radyocerrahinin başarısının, hedefin uyumlu ışınlanması ile ilişkili olması nedeniyle, bu parametreyi açıklamak için doğru bir yöntem önemlidir. DVH 'den edinilen parametrelerin kullanılması için CI değeri evrensel olarak

kullanılabilmelidir. CI, aynı hastada iki tedavi planı karşılaştırılmasının yanı sıra farklı tedavi yaklaşımlarını da karşılaştırmaya yaramaktadır. Yapılan birçok tanımlamanın ardından Ian Paddick tarafından izodozu hedef alan hacim (PITV) kavramları ile Paddick CI kavramı ortaya atılmıştır. PITV oranı ile planlamaların değerlendirilmesi yapılır, olumsuzluklar tespit edilir, hangi planlama ve tekniklerin kabul edileceğine karar verilir. PIV: tanımlanan izodoz hacmini, TV: hedef hacmi ifade etmektedir. CI hesaplanmasında önerilen PITV oranı Eşitlik 3.1’de gösterildiği üzere şu şekilde hesaplanır:

$$CI_{Paddick} = \frac{TV_{PIV}}{PIV \times TV} \quad (3.1)$$

Uygun CI değerinin bulunması için hedef hacim, tanımlanan doz hacmi ile yeterince sarılmış olmalıdır. Formülde verilen TV_{PIV} , TV ve PIV arasındaki kesişim hacmidir. CI ‘in doğru hesaplanmasında gereksiz yere ışınlanan hedef dışındaki sağlıklı dokuyu da içeren hacim için bu oran hesaplanmalıdır. Paddick CI formülü hedef hacim ve normal dokuların değerlendirmelerini içeren formüller birleştirilerek elde edilmiştir. Paddick CI oranının $\geq 0,6$ olması bir ışınlamanın konformal kabul görmesini ifade etmektedir.

Homojenite İndeksi

Stereotaktik yaklaşımlarda tümöre verilmek istenen doz, hedef hacmi saran izodoz eğrisine göre tanımlanır. Ortam içerisinde eşit olan dozların absorbe edildiği noktalar birleştirilerek izodoz eğrileri oluşturulur. Merkezi eksenden yanlara olan uzaklık ve derinlik fonksiyonu olarak doz değişimi anlaşılır. Alan kenarlarına doğru bu doz azalma gösterirken, herhangi bir derinlikte merkezi eksendeki doz en yüksektir. Herhangi bir derinlikte teorik bir düz çizgi çizilip, her nokta derinliğin fonksiyonu olarak değerlendirilirse doz değerlerinin aynı olması beklenir. Işın verilecek alanı şekillendiren bloklar, demet düzenleyiciler, vücuttaki doku eksiklikleri doz homojenitesini etkileyen faktörlerdir.

Radyoterapi uygulanırken hedef içerisinde homojen bir doz dağılımı oluşturulmalıdır. Farklı tedavi teknikleri ve planlarının karşılaştırılmasında homojenite indeksi (HI) değerlendirilmektedir. Bu değer sıfıra yaklaştıkça PTV’deki doz dağılımının homojenliği anlaşılmaktadır. Homojenite İndeksi Şekil 3.2’da yer alan formül ile hesaplanır.

$$HI = \frac{D_{maks} - D_{min}}{D_{ort}} (3.2)$$

3.5 Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 22.0 programı kullanılmıştır. Veriler değerlendirilirken önce demografik özellikler (yaş ve cinsiyet), dağılımları, minimum- maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tanımlanmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında *independent samples t test*, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1 Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

Araştırmaya dahil edilen 20 hastanın 14'ü kadın (%70) ve 6'sı erkektir (%30). Yaş dağılımları 28 ile 69 arasında değişim göstermekte olup ortalama 48,75'dir ($\pm 11,11$) (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1: Tüm hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

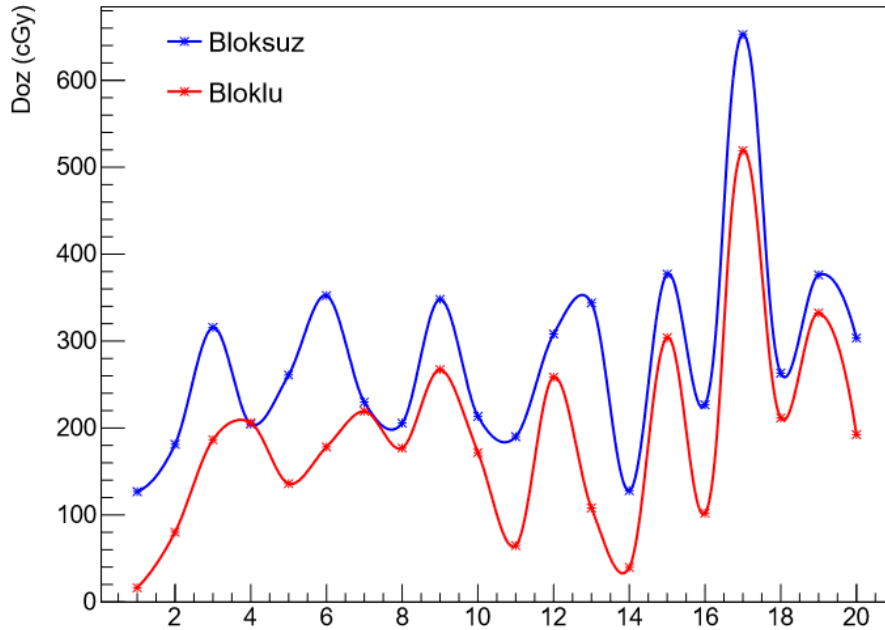
Cinsiyet (n=20)	Kadın: 14 (%70)		Erkek:6 (%30)	
	Minimum	Maksimum	Ortalama	\pm SD
Yaş	28	69	48,75	11,11

4.2 Koklea Dozu İçin Elde Edilen Bulgular

Bloklu planlanan hastalarda kokleada minimum doz dağılımı 16,2 cGy ile 519,1 cGy arasında değişmekte olup ortalama 188,5 ($\pm 115,2$) cGy'dir. Bloksuz planlanan hastalarda kokleada minimum doz dağılımı 126,8 cGy ile 652,5 cGy arasında değişmekte olup ortalama 280,4 ($\pm 117,0$) cGy'dir (Çizelge 4.2). Koklea minimum dozlarla ilgili grafik de Şekil 4.1' de yer almaktadır.

Çizelge 4.2: Hastaların Koklea Bloklı ve Bloksuz Olmak Üzere Minimum Dozları

Hasta No.	KOKLEA BLOKSUZ Dmin (cGy)	KOKLEA BLOKLU Dmin (cGy)
1	126,8	16,2
2	181,2	80,2
3	315,6	186,5
4	204,5	206,1
5	261,0	136,0
6	352,4	178,2
7	229,8	219,4
8	205,6	176,9
9	348,0	267,1
10	213,5	171,7
11	190,0	64,8
12	308,1	258,4
13	343,8	108,0
14	128,0	39,6
15	377,0	303,9
16	226,7	102,0
17	652,5	519,1
18	263,1	211,6
19	376,1	332,3
20	303,5	192,4



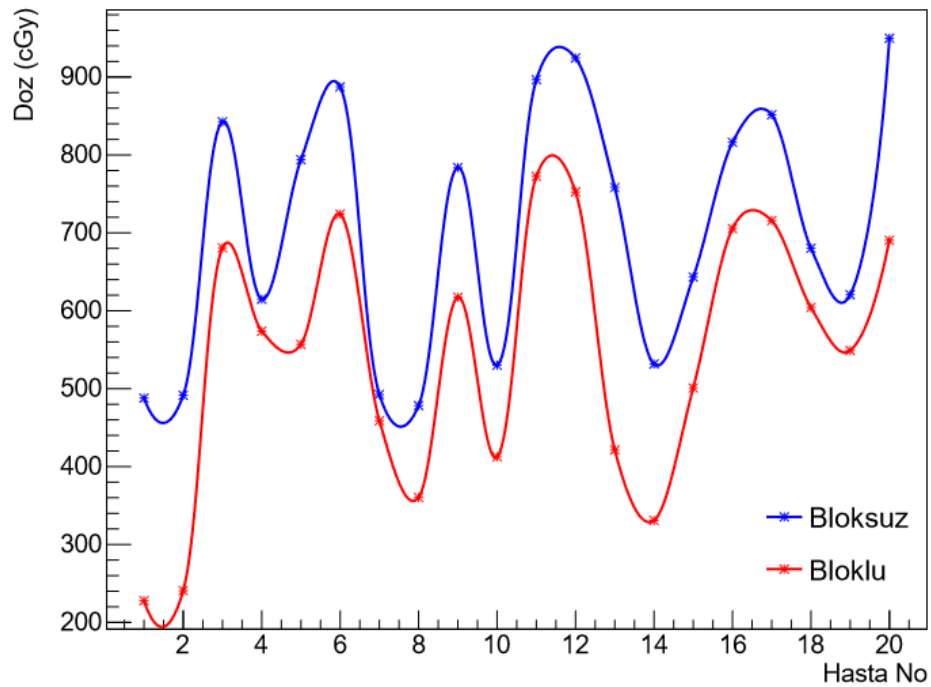
Şekil 4.1: Hastaların Koklea Minimum Doz Dağılımı

Bloklı planlanan hastalarda kokleada maksimum doz dağılımı 227,7 cGy ile 772,4 cGy arasında olup ortalama 544,8 cGy ($\pm 169,6$) değerindedir. Bloksuz planlanan hastalarda kokleada maksimum doz dağılımı 478,3 cGy ile 949,8 cGy arasında olup ortalama 703,8 cGy ($\pm 165,0$) değerindedir. Hastaların koklea

bloklı ve bloksuz olmak üzere maksimum dozları Çizelge 4.2’de verilmekte, ilgili grafik de Şekil 4.2’de yer almaktadır.

Çizelge 4.3: Hastaların Koklea Bloklı ve Bloksuz Olmak Üzere Maksimum Dozları

Hasta No.	KOKLEA BLOKSUZ	KOKLEA BLOKLU
	Dmax (cGy)	Dmax (cGy)
1	487,8	227,7
2	491,5	240,8
3	842,4	680,8
4	614,9	573,8
5	793,9	556,8
6	887,4	723,9
7	492,5	458,9
8	478,3	360,3
9	783,9	617,3
10	530,2	412,4
11	896,5	772,4
12	924,4	752,6
13	758,2	421,3
14	531,6	330,8
15	643,2	501,0
16	816,2	705,5
17	851,5	715,7
18	680,2	604,3
19	620,5	548,9
20	949,8	690,4

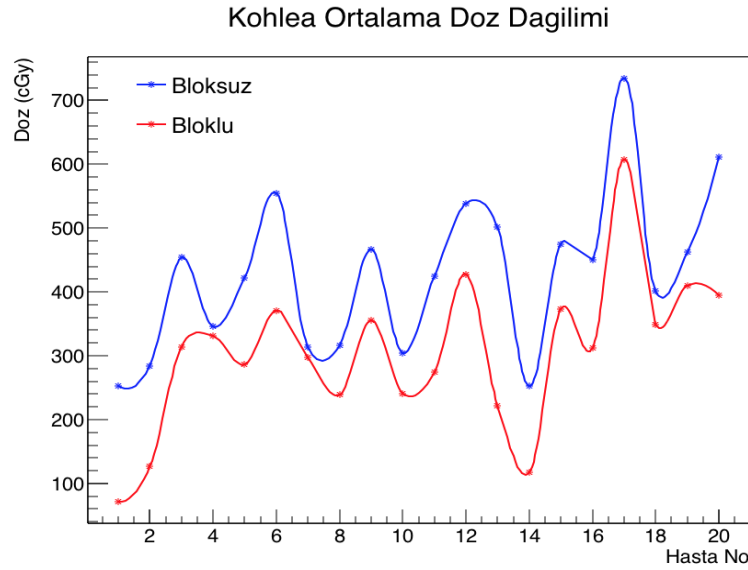


Şekil 4.2: Hastaların Koklea Maksimum Doz Dağılımı

Bloklu planlanan hastalarda koklea ortalama doz dağılımı 70,8 cGy ile 607,5 cGy arasında olup ortalama 306,1 cGy ($\pm 121,1$) değerindedir. Bloksuz planlanan hastalarda koklea ortalama doz dağılımı 252,1 cGy ile 735 cGy arasında olup ortalama 428, 3 cGy ($\pm 125,3$) değerindedir. Hastaların koklea bloklu ve bloksuz olmak üzere ortalama dozları Çizelge 4.4 'de yer almaktadır. Verilerin grafik üzerimde dağılımları Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4: Hastaların Koklea Bloklu ve Bloksuz Olmak Üzere Ortalama Dozları

Hasta No.	KOKLEA BLOKSUZ	KOKLEA BLOKLU
	Dort (cGy)	Dort (cGy)
1	252,1	70,8
2	283,9	126,8
3	453,7	314,0
4	345,7	331,0
5	422,1	286,4
6	555,1	371,0
7	314,0	297,8
8	315,9	238,6
9	467,0	355,7
10	304,6	240,8
11	425,0	274,3
12	538,6	427,9
13	501,0	222,1
14	252,9	117,3
15	475,0	373,4
16	449,7	312,2
17	735,0	607,5
18	401,4	349,3
19	461,8	410,3
20	611,0	395,0



Şekil 4.3: Hastaların Koklea Ortalama Doz Dağılımı

Kokleanın bloklu ve bloksuz planlandığı tüm hastalardaki minimum, maksimum, ortalama doz değerleri (cGy) ve standart sapma değerlerinin dağılımları çizelge 4.5 'de verilmiştir.

Çizelge 4.5: Bloklu ve Bloksuz Planlanan Hastaların Koklea Doz Dağılımları

Bloklu planlanan hastaların Koklea doz dağılımları

	Minimum (cGy)	Maksimum (cGy)	Ortalama (cGy)	±SD
Koklea minimum doz	16,2	519,1	188,5	115,2
Koklea maksimum doz	227,7	772,4	544,8	169,6
Koklea ortalama doz	70,8	607,5	306,1	121,1
<i>Bloksuz planlanan hastaların Koklea doz dağılımları</i>				
Koklea minimum doz	126,8	652,5	280,4	117,0
Koklea maksimum doz	478,3	949,8	703,8	165,0
Koklea ortalama doz	252,1	735,0	428,3	125,3

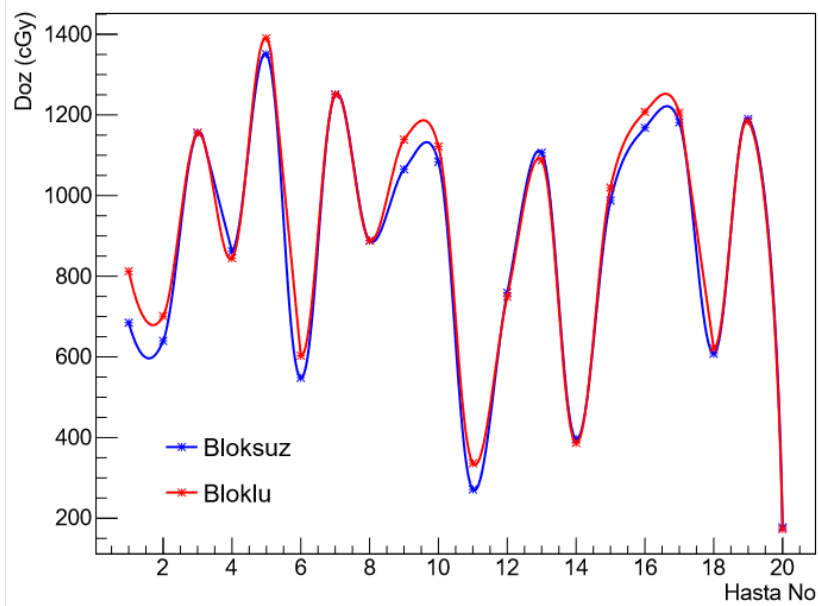
4.3 Beyin Sapı İçin Elde Edilen Bulgular

Bloklu planlanan hastalarda beyin sapı maksimum doz dağılımı ise 172,7 cGy ile 1390,3 cGy aralığında olup ortalama 893,9 cGy ($\pm 340,2$) değerindedir. Bloksuz planlanan hastalarda beyin sapı maksimum doz dağılımı ise 177,2 cGy ile 1350,3 cGy aralığında olup ortalama 868,7 cGy ($\pm 342,9$) değerindedir. Tüm

hastaların bloklı ve bloksuz olmak üzere beyin sapı maksimum dozları Çizelge 4.6'de verilmekte, ilgili grafik Şekil 4.4'de yer almaktadır.

Çizelge 4.6: Tüm Hastaların Beyin Sapı Maksimum Doz Değerleri

Hasta No.	BEYİN SAPI BLOKSUZ Dmax (cGy)	BEYİN SAPI BLOKLU Dmax (cGy)
1	684,8	812,7
2	639,7	701,2
3	1155,7	1155,2
4	861,6	844,8
5	1350,7	1390,3
6	548,3	602,8
7	1250,6	1250,6
8	888,1	888,3
9	1065,1	1138,9
10	1083,7	1122,1
11	271,1	336,2
12	759,3	749,3
13	1106,2	1087,6
14	396,4	386,7
15	987,5	1019,8
16	1168	1207,6
17	1181,5	1205,5
18	607,9	621,1
19	1190	1184,3
20	177,2	172,7

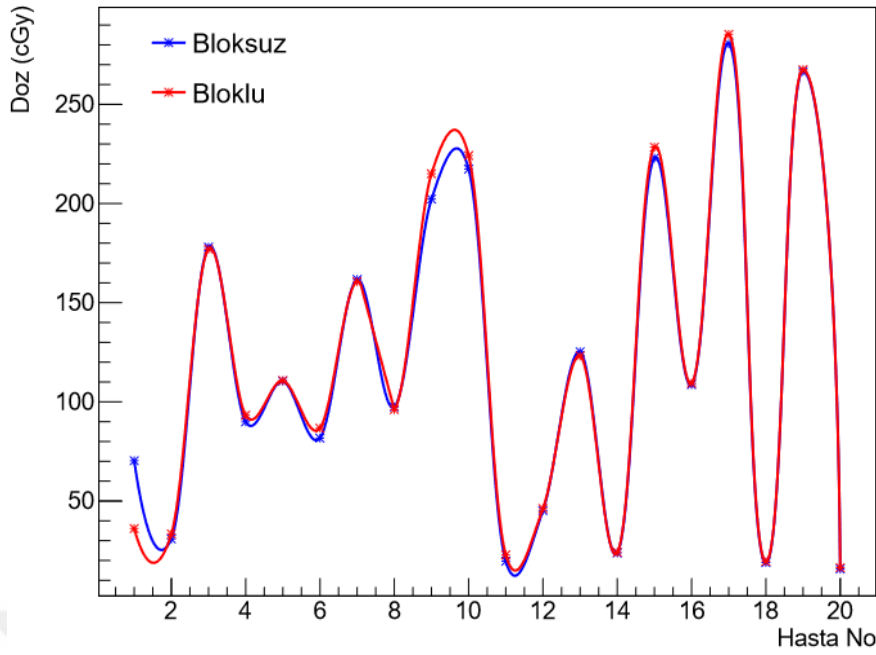


Şekil 4.4: Hastaların Beyin Sapı Maksimum Doz Dağılımları

Bloklu planlanan hastalarda beyin sapı ortalama doz dağılımı 16,4 cGy ile 285,3 cGy aralığında olup ortalama 118,78 cGy ($\pm 88,2$) değerindedir. Bloksuz planlanan hastalarda beyin sapı ortalama doz dağılımı 15,7 cGy ile 280,5 cGy aralığında olup ortalama 118,36 cGy ($\pm 85,4$) değerindedir. Tüm hastaların beyin sapı ortalama doz dağılımlarının tablo verileri Çizelge 4.7’de, verilerin grafiği Şekil 4.5 ‘de gösterilmektedir.

Çizelge 4.7: Tüm Hastaların Beyin Sapı Ortalama Doz Değerleri

Hasta No.	BEYİN SAPI BLOKSUZ Dort (cGy)	BEYİN SAPI BLOKLU Dort (cGy)
1	70,3	36,1
2	30,9	33,4
3	178,0	177,0
4	89,9	93,2
5	110,5	110,7
6	81,7	86,7
7	161,7	160,6
8	97,4	96,1
9	202,2	215,0
10	217,4	224,2
11	19,6	22,8
12	45,2	46,2
13	125,2	123,1
14	23,8	24,1
15	222,9	228,4
16	108,7	109,4
17	280,5	285,3
18	19,0	19,5
19	266,6	267,5
20	15,7	16,4



Şekil 4.5: Hastaların Beyin Sapı Ortalama Doz Dağılımları

Tüm hastalardaki planlamaya göre beyin sapı minimum, maksimum, ortalama doz değerleri (cGy) ve standart sapma değerlerinin dağılımları Çizelge 4.8 'de verilmiştir.

Çizelge 4.8: Bloklu ve bloksuz planlanan hastaların beyin sapı doz dağılımları

Bloklu planlanan hastaların Beyin sapı doz dağılımları

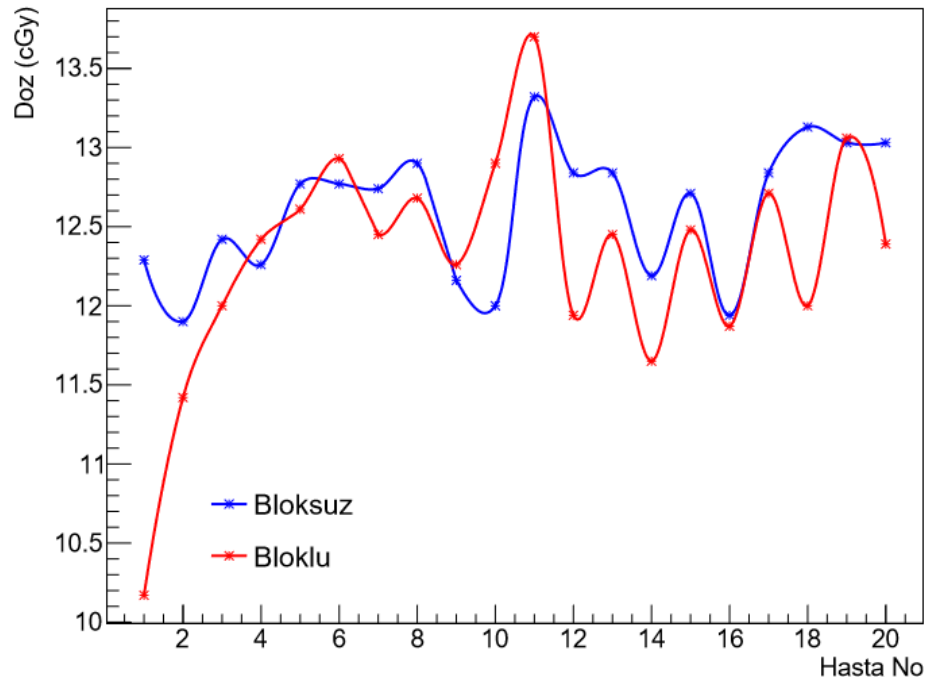
	Minimum (cGy)	Maksimum (cGy)	Ortalama (cGy)	±SD
Beyin sapı maksimum doz	172,7	1390,3	893,9	340,4
Beyin sapı ortalama doz	16,4	285,3	118,8	88,2
<i>Bloksuz planlanan hastaların Beyin sapı doz dağılımları</i>				
Beyin sapı maksimum doz	177,2	1350,7	868,7	342,9
Beyin sapı ortalama doz	15,7	280,5	118,4	85,4

4.4 Planlanan Hedef Hacmi için Elde Edilen Bulgular

Planlanan hedef hacmi değerlerine bakıldığında, hastalarda %95'lik volümlerin aldığı maksimum doz değerleri Çizelge 4.9 'da gösterilmektedir. Bu değerlerin dağılımlarının grafiği Şekil 4.6 'da yer almaktadır.

Çizelge 4.9: Tüm hastaların PTV Doz Değerleri (D95)

Hasta No.	PTV BLOKSUZ D95max (cGy)	PTV BLOKLU D95max (cGy)
1	12,29	10,17
2	11,9	11,42
3	12,42	12,0
4	12,26	12,42
5	12,77	12,61
6	12,77	12,93
7	12,74	12,45
8	12,9	12,68
9	12,16	12,26
10	12,0	12,9
11	13,32	13,7
12	12,84	11,94
13	12,84	12,45
14	12,19	11,65
15	12,71	12,48
16	11,94	11,87
17	12,84	12,71
18	13,13	12,0
19	13,03	13,06
20	13,03	12,39



Şekil 4.6: PTV Doz Dağılımları (D95)

Planlanan hedef hacmi değerlerine bakıldığında, %95'lik volümlerin aldığı doz bloklü olgularda 10,17 cGy ile 13,7 cGy arasında dağılım göstermekte olup ortalama 12,3 cGy ($\pm 0,73$) değerindedir. Planlanan hedef hacmi değerlerine bakıldığında bloksuz olgularda 11,9 cGy ile 13,3 cGy arasında dağılım göstermekte olup ortalama 12,6 cGy ($\pm 0,42$) değerindedir. (Çizelge 4.10)

Çizelge 4.10: Planlanan Volümlerin %95'lik doz Bulgularının Tüm Hastalardaki Genel Dağılımları

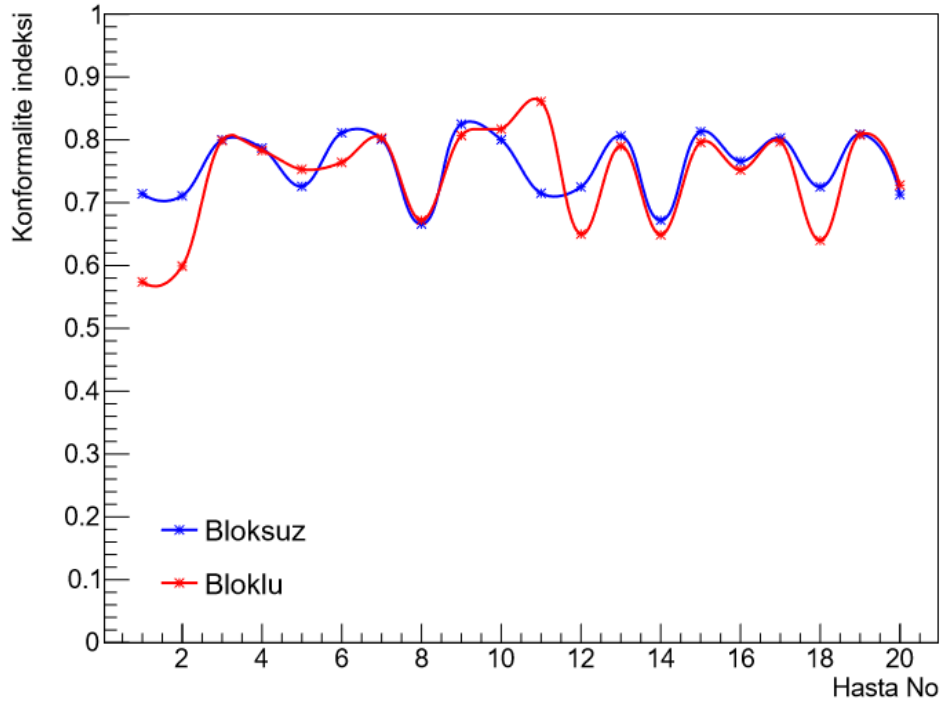
			Minimum	Maksimum	Ortalama	\pmSD
			(cGy)	(cGy)	(cGy)	
Planlanan	hacim	%95	10,2	13,7	12,3	0,73
dozu						
(Bloklu Planlarda)						
Planlanan	hacim	%95	11,9	13,3	12,6	0,42
dozu						
(Bloksuz Planlarda)						

4.5 Paddick Konformalite İndeksi için elde edilen bulgular

Bloklu planlanan hastalarda konformalite indeksi değerleri 0,574 ile 0,817 arasında değişmekte olup ortalama 0,733 ($\pm 0,078$) değerindedir. Bloksuz planlanan hastalarda konformalite indeksi değerleri 0,666 ile 0,825 arasında değişmekte olup ortalama 0,759 ($\pm 0,052$) değerindedir. Tüm hastaların konformalite indeksi değerleri Çizelge 4.11'de, bu değerlerin dağılım grafiği Şekil 4.7 'de ve yukarıda belirtilen minimum, maksimum, ortalama ve standart sapmaları Çizelge 4.12 'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.11: Tüm hastaların Paddick Konformalite İndeksi Değerleri

Hasta No.	CI BLOKSUZ	CI BLOKLU
1	0,714	0,574
2	0,711	0,599
3	0,8	0,799
4	0,787	0,783
5	0,726	0,753
6	0,811	0,764
7	0,801	0,803
8	0,666	0,672
9	0,825	0,807
10	0,8	0,817
11	0,715	0,861
12	0,725	0,65
13	0,806	0,79
14	0,672	0,649
15	0,813	0,796
16	0,766	0,752
17	0,803	0,797
18	0,725	0,64
19	0,809	0,808
20	0,713	0,728



Şekil 4.7: Tüm Hastaların Paddick Konformalite İndeksi Dağılımları

Çizelge 4.12: Paddick Konformalite İndeksi için elde edilen bulgular
Bloklı planlanan hastalar

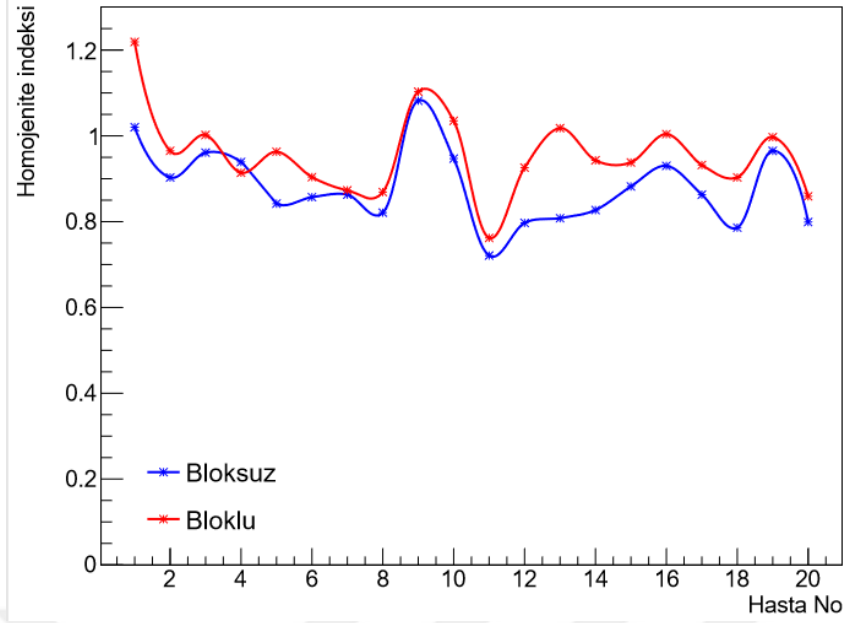
	Minimum	Maksimum	Ortalama	±SD
Konformalite indeksi	0,574	0,817	0,733	0,078
<i>Bloksuz planlanan hastalar</i>				
Konformalite indeksi	0,666	0,825	0,759	0,052

4.6 Homojenite İndeksi İçin Elde Edilen Bulgular

Bloklı planlanan hastalarda homojenite indeksi değerleri ise 0,762 ile 1,219 aralığında dağılım göstermekte olup ortalama 0,96 ($\pm 0,097$) değerindedir. Bloksuz planlanan hastalarda homojenite indeksi değerleri ise 0,721 ile 1,082 aralığında dağılım göstermekte olup ortalama 0,88 ($\pm 0,088$) değerindedir. Tüm hastaların homojenite indeksi değerleri Çizelge 4.12’de, bu değerlerin dağılım grafiği Şekil 4.8 ‘de ve yukarıda belirtilen minimum, maksimum, ortalama ve standart sapmaları Çizelge 4.13 ‘de gösterilmektedir.

Çizelge 4.13: Tüm hastaların Homojenite İndeksi Değerleri

Hasta No	HI BLOKSUZ	HI BLOKLU
1	1,02	1,219
2	0,903	0,965
3	0,961	1,002
4	0,939	0,914
5	0,842	0,963
6	0,857	0,904
7	0,863	0,873
8	0,821	0,869
9	1,082	1,103
10	0,947	1,035
11	0,721	0,762
12	0,797	0,926
13	0,808	1,018
14	0,827	0,943
15	0,882	0,938
16	0,93	1,004
17	0,863	0,932
18	0,786	0,903
19	0,965	0,997
20	0,799	0,859



Şekil 4.8: Tüm Hastaların Homojenite İndeksi Dağılımları

Çizelge 4.14: Homojenite İndeksi İçin Elde Edilen Bulgular

Bloklu planlanan hastalar

	Minimum (cGy)	Maksimum (cGy)	Ortalama (cGy)	±SD
Homojenite indeksi	0,762	1,219	0,957	0,097
Bloksuz planlanan hastalar				
Homojenite indeksi	0,721	1,082	0,881	0,088

4.7 Verilerin karşılaştırılması

Yukarıda belirtilmiş olan dağılımlardaki veriler için bloklu ve bloksuz gruplar arasında SPSS 22.0 istatistik programı kullanılarak istatistiksel ilişki değerlendirilmiştir. Uygun testlerin seçiminden önce normal dağılımlar kontrol edilmiştir ve Bu durum Kolmogorov-Smirov ve Shapiro-Wilk testlerine göre değerlendirilmiştir. P değeri 0,05'den küçük olanların dağılımlarının normal dağılımdan farklı olduğu, yani non-parametrik testlerle analiz yapılacağı sonucuna varılmıştır. P değeri 0,05'den büyük ise, normal dağılım gösterdiği ve analizlerin parametrik testler ile yapılacağı sonucuna varılmaktadır. Buna göre koklea minimum dozu, koklea maksimum dozu, koklea ortalama dozu, beyin sapı maksimum ve ortalama dozları, PTV ve homojenite indeksi için p değeri 0,05'den büyük bulunduğu normal dağılım gösterdiği anlaşılmıştır. Bu

değişkenlerin istatistiksel analizleri için parametrik testler seçilmiştir. Paddick'in konformalite testi için 0,038 (bloklı) ve 0,037 (bloksuz) olarak 0,05'ten küçük bulunduğu için normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır. Bu nedenle gruplar arası istatistiksel karşılaştırma için non-parametrik test ile değerlendirilmiştir.

4.7.1 Koklea bloklı ve bloksuz planlarda koklea maksimum doz karşılaştırması

Bloklı ve bloksuz planlarda koklea maksimum doz karşılaştırılması için *independent samples t* parametrik testi kullanılarak ortalamalar karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmüştür ($p=0,005$; $p<0,05$). Bloklı olan grupta koklea maksimum dozunun bloksuz olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu yönünde görülmüştür (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.15: Koklea bloklı ve bloksuz planlarda koklea maksimum doz karşılaştırması

	Ortalama	±SD	F değeri	T değeri	P değeri
Bloklı	544,8 cGy	169,6			
Bloksuz	703,8 cGy	165	0,061	3,005	0,005*

4.7.2 Koklea bloklı ve bloksuz planlarda koklea minimum doz karşılaştırması

Bloklı ve bloksuz planlarda koklea minimum doz karşılaştırılması için *independent samples t* parametrik testi kullanılarak ortalamalar karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmüştür ($p=0,017$). Bloklı olan grupta koklea minimum dozunun bloksuz olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.16: Koklea Bloklı ve Bloksuz Planlarda Koklea Minimum Doz Karşılaştırması

	Ortalama	±SD	F değeri	T değeri	P değeri
Bloklı	188,5 cGy	115,2			
Bloksuz	280,4 cGy	117	0,026	2,501	0,017*

4.7.3 Koklea bloklı ve bloksuz planlarda koklea ortalama doz karşılaştırması

Bloklı ve bloksuz planlarda koklea ortalama doz karşılaştırılması için *independent samples t* parametrik testi kullanılarak ortalamalar karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı ilişki

görülmüştür (p=0,003). Bloklü olan grupta koklea ortalama dozunun bloksuz olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.17: Koklea Bloklü ve Bloksuz Planlarda Koklea Ortalama Doz Karşılaştırması

	Ortalama	±SD	F değeri	T değeri	P değeri
Bloklü	306,1	121,1			
Bloksuz	428,3	125,3	0,117	3,135	0,003*

4.7.4 Bloklü ve bloksuz planlarda planlanan hedef hacminin karşılaştırması

Bloklü ve bloksuz planlarda planlanan hedef hacminin (%95'lik izodoz hacminin) karşılaştırılması için *independent samples t* parametrik testi kullanılarak ortalamalar karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak ilişki bir görülmemiştir (p=0,120) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17: Bloklü ve bloksuz planlarda planlanan doz hacminin karşılaştırması

	Ortalama	±SD	F değeri	T değeri	P değeri
Bloklü	12,3	0,73			
Bloksuz	12,6	0,42	1,463	1,592	0,120

4.7.5. Koklea bloklü ve bloksuz planlarda beyin sapı maksimum doz karşılaştırması

Bloklü ve bloksuz planlarda beyin sapı maksimum doz karşılaştırılması için *independent samples t* parametrik testi kullanılarak ortalamalar karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p=0,817) (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.18: Koklea bloklü ve bloksuz planlarda beyin sapı maksimum doz karşılaştırması

	Ortalama	±SD	F değeri	T değeri	P değeri
Bloklü	893,9 cGy	340,4			
Bloksuz	868,7 cGy	342,9	0,008	-0,233	0,817

4.7.6. Koklea bloklü ve bloksuz planlarda beyin sapı ortalama doz

karşılaştırması

Bloklü ve bloksuz planlarda beyin sapı ortalama doz karşılaştırılması için *independent samples t* parametrik testi kullanılarak ortalamalar karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p=0,988$) (Çizelge 4.19).

Çizelge 4.19: Koklea bloklü ve bloksuz planlarda beyin sapı ortalama doz karşılaştırması

	Ortalama	\pm SD	F değeri	T değeri	P değeri
Bloklü	118,8 cGy	88,2			
Bloksuz	118,4 cGy	85,4	0,026	-0,015	0,988

4.7.7. Koklea bloklü ve bloksuz planlarda konformalite indeksi karşılaştırması

Bloklü ve bloksuz planlarda konformalite indeksi karşılaştırılması için *Mann Whitney U non*-parametrik testi kullanılarak ortalamalar karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p=0,209$) (Çizelge 4.20).

Çizelge 4.20: Koklea bloklü ve bloksuz planlarda konformalite indeksi karşılaştırması

	Ortalama	\pm SD	P değeri
Bloklü	0,733	0,078	
Bloksuz	0,759	0,052	0,209

4.7.8. Koklea bloklü ve bloksuz planlarda homojenite indeksi karşılaştırması

Bloklü ve bloksuz planlarda homojenite indeksi karşılaştırılması için *independent samples t* parametrik testi kullanılarak ortalamalar karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı ilişki görüldü ($p=0,013$) (Çizelge 4.21). Bu ilişki bloklü olan grupta homojenite indeksinin bloksuz olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.21: Koklea bloklü ve bloksuz planlarda homojenite indeksi karşılaştırması

	Ortalama	\pm SD	F değeri	T değeri	P değeri
Bloklü	0,96	0,097			
Bloksuz	0,88	0,088	0,001	-2,593	0,013*

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Vestibular Schwannoma beyin sapı, koklea ve diğerkraniyal sinirlere yakınlığı nedeniyle tedavi planlaması oldukça zor bir lezyondur. SRS'nin lokal kontroldeki olumlu katkısı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Stereotaktik radyocerrahi tedavisinde öncelikli amaç; hedef hacime gereken dozu en iyi şekilde verirken, çevre kritik organlara zarar vermemek ve sağlıklı beyin dokusunu en iyi şekilde korumaktır. Hedef hacim tedavisinde kullanılan her atımda bloklama sistemi devreye girmezken sadece kritik organ ile aynı kesitte yer alan atımlarda bloklama sistemi devreye girmektedir. Böylelikle hedef hacim doz sarımında önemli kayıplar söz konusu olmaz iken, kritik organ iyi bir şekilde korunarak olabilecek minimal dozu alması sağlanır. Bu araştırmada 14 kadın, 6 erkek olmak üzere 20 Vestibular Schwannoma tanılı hastada MASEP Infini RGS tedavi cihazının bloklama özelliği kullanılarak hacim ve doz sarım uygunluğundaki farklılıklar ile koklea doz farklılıkları değerlendirilmiştir.

Bu çalışma sonucunda planlanan hedef hacmi koklea bloklulu hastalarda 12,3 ($\pm 0,73$), bloksuz olgularda ise 12,6 ($\pm 0,42$) değerindedir. Paddick konformalite indeksi bloklulu planlanan hastalarda 0,733 ($\pm 0,078$), bloksuz planlanan olgularda 0,759 ($\pm 0,052$) olarak bulunmuştur. Homojenite indeksi ise bloklulu planlanan hastalarda 0,957 ($\pm 0,097$), bloksuz planlanan olgularda 0,881 ($\pm 0,088$) olarak bulunmuştur.

Literatür değerlendirildiğinde bu çalışmaya benzer bir örnek yer almamaktadır. Ancak vestibular schwannoma radyocerrahisi ardından ortaya çıkan işitme kayıpları nedeniyle kokleanın korunması, işitme duyusunun kontrolü ve uzun dönem takipleri içeren çalışmalar mevcuttur. Chung ve arkadaşlarının (78) çalışmasında, 195 vestibular schwannoma hastasında en uygun dozun bulunması ve radyasyonun etkilerini daha iyi anlamak üzere tedavisi başarısız sonuçlanmış olan olguların histopatolojisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gama knife ile radyocerrahinin vestibular schwannomada beş yıla kadar uzun dönem etkileri bulunmuştur. Tümör progresyonunu önlerken normal kranial sinirlerin

fonksiyonuna zarar vermeden homojen dağılımın elde edildiği doz 12-Gy olarak bulunmuştur.

Massager ve arkadaşlarının çalışmasında (79) Gama knife cerrahi sırasında vestibular schwannoma hastalarında kokleanın aldığı radyasyon dozu değerlendirilmiştir. Buna göre koklea ışınlanması ile duyma durumları arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen 82 vestibular schwannoma hastası 12 Gy'lik GKS almıştır. Kokleanın aldığı ortalama radyasyon dozu 1,30 ile 10,00 Gy arasında (ortanca 4,15 Gy) değişim göstermiştir. GKS ardından duyma gücü yaşıyan hastalarda kokleanın aldığı radyasyon dozunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre vestibular schwannoma hastalarında GKS tedavisinde koklea ve intrakanalikular radyasyon dozunun ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Araştırma bulgularımız dahilinde GKS tedavisinde koklea ilişkisi gösterilmiş olan bu çalışmaya bloklu tedavi planı ile kokleanın alacağı maksimum dozun azaltılabileceği yönünde katkı sağlamaktadır.

Timmer ve arkadaşlarının çalışmasında (80) vestibular schwannoma hastalarında GKS ardından işitme duyusunun korunumu koklea radyasyon dozu ile ilişkilendirilmiştir. Kokleadaki maksimum doz ortalaması 10,27 Gy, ortalama minimal doz 2,6 Gy olarak bulunmuştur. İşitme duyusunun korunması kokleadaki maksimum radyasyon dozu ile korelasyon göstermektedir. Bu çalışmaya göre kokleadaki radyasyon dozunun azaltılması için kesin bir planlama geliştirilmesi gerekmektedir. Çalışma bulgularımız kokleanın bloklu tedavi planı ile alacağı bu maksimum radyasyon dozundan korunabileceğini göstererek önemli bir katkı sağlamaktadır.

Hayhurst ve arkadaşlarının çalışmasında ise (81) vestibular schwannoma hastalarında radyocerrahinin işitsel olmayan yan etkilerin klinik ve dozimetrik prediktörleri tanımlanmıştır. Çalışma sonucunda 5cm³ hedef hacmi eşik değerinin radyasyonun yan etkileri açısından prediktif değeri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 5. sinir için maksimum tolere edilebilir doz 9 Gy olarak bulunmuştur.

Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (82) vestibular schwannomada en iyi Paddick CI değeri 0,62±0,12 olarak bulunmuştur. Bu değer çalışmamızdaki bloklu ve bloksuz planlanan hastaların CI aralığına denk gelmektedir. Statik konformal alan, dinamik konformal arc, yoğunluk ayarlı radyocerrahi

planlarının beyin sapında $11,04 \pm 2,23$ ile $11,53 \pm 1,10$ Gy arasında, koklea $9,02 \pm 1,79$ ile $10,15 \pm 1,26$ Gy arasında maksimum dozları bulunmuştur. Ortalama Koklea dozu en düşük statik konformal alan ile $4,53 \pm 0,86$ Gy tespit edilmiştir. Çalışmamızda da, beyin sapı maksimum dozlarında lezyon yakınlığına göre maksimum dozda 11-12 Gy lik noktasal dozlar bulunmuş olup, koklea dozlarında diğer planlama tekniklerine göre daha düşük dozlar bloklu planlarda maksimum $227,7-772,4$ cGy aralığında, bloksuz planlarda $478,3-949,8$ cGy aralığında elde edilmiştir. Bu durumda koklea dozları statik konformal alan ile tespit edilen dozlarla benzerdir.

Linskey (83) vestibular schwannoma SRS tedavisinde işitme duyusu korunmasında önemli olan değişkenleri şöyle ifade etmektedir; ventral koklear nükleusun 9 Gy ya da daha az doz alacak şekilde 3 boyutlu konformalite ile radyasyon verilmesi, kontrastlı T2 ağırlıklı MR volümetrik görüntüleme teknikleri ile iç işitme kanalının anterior sınırının dışlanması ve koklear siniri dışlamak için 3D tümör sınırının dikkatli bir şekilde tanımlanması ve tümör marjin dozunun 12 Gy ya da daha az olmasıdır. SRS tedavisinde işitme fonksiyonunun korunmasına yönelik yaklaşım ele alan bu çalışma, konunun farkındalığı ve yaklaşım açısından uyumludur. Ancak daha önce de belirtildiği üzere literatürde yaptığımız çalışma ile doğrudan karşılaştırılabilecek benzerlikte çalışma mevcut değildir.

Watanabe ve arkadaşları (84) vestibular schwannomada SRS'nin uzun dönemde tedavi çıktılarını değerlendirmiştir. Çalışmalarında tümör kapsamı ile fasyal ve koklea sinirlerinin aşırı radyasyondan korunduğu, tümör kontrolüne ve işitme duyusunun korunduğu özel bir doz planlama tekniği veritabanı kullanılmıştır. Buna göre ortalama koklea dozu 2,3 ile 5,7 Gy aralığında değişmiştir. SRS sonrası 60. aydan 180. aya kadar işitme korunma oranlarına bakıldığında %49'dan %12'lere kadar azalan bir durum görülmüştür. Bu durum tümör kontrolü kabul edilir boyutta olmasına karşın uzun dönemde işitme duyusunun korunmasının yetersiz olduğunu göstermektedir.

Çalışmalardan elde edilen bilgiler dahilinde tümör kontrolü en yüksek düzeyde sağlanırken kokleanın korunduğu planlama tekniği tam olarak aydınlatılamamıştır. Yaptığımız çalışma sonucunda bloklu olan grupta koklea minimum, maksimum ve ortalama dozları bloksuz olan gruba göre anlamlı

olarak daha düşük bulunmuştur. Bu durum koklea bloklanması ile kokleanın aldığı radyasyon dozunun azaltılabildiği görülmüştür.

Yaptığımız çalışma sonucunda bloklu olan grupta koklea minimum, maksimum ve ortalama dozları bloksuz olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu durum koklea bloklanması ile kokleanın aldığı radyasyon dozunun azaltılabildiğini göstermiştir. Sonuç olarak kranyum içi lezyon hedef ışınlamalarında; kritik organ çokluğu ve yakınlığı durumlarında bloklama özelliği kullanılmasının gerekliliği görülmüştür.



KAYNAKLAR

- [1]. Jemal, A, Bray, F, Center, M.M, Ferlay, J, Ward, E, Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 61(2), 69-90. doi: 10.3322/caac.20107.
- [2]. Ferlay, J, Shin, H.R, Bray, F, Forman, D, Mathers, C, Parkin, D.M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 127(12), 2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
- [3]. Hanahan, D, Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell.* 100(1), 57-70.
- [4]. Chaffer, C.L, Weinberg, R.A. (2011). A perspective on cancer cell metastasis. *Science.* 331(6024), 1559-64. doi: 10.1126/science.1203543.
- [5]. Pollack, L.A, Adamache, W, Ryerson, A.B, Ehemann, C.R, Richardson, L.C. (2009). Care of long-term cancer survivors: physicians seen by Medicare enrollees surviving longer than 5 years. *Cancer.* 115(22), 5284-95. doi: 10.1002/cncr.24624.
- [6]. Barnett, G. C., West, C. M. L., Dunning, A. M., Elliott, R. M., Coles, C. E., Pharoah, P. D. P., & Burnet, N. G. (2009). Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nature Reviews. Cancer,* 9(2), 134–142. <http://doi.org/10.1038/nrc2587>
- [7]. Bernier, J, Domenge, C, Ozsahin, M, Matuszewska, K, Lefèbvre, J.L, Greiner, RH, ve ark. (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl Journal of Medicine.* 350(19), 1945-52.
- [8]. Jackson, S.P, Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature.* 461(7267), 1071-8. doi: 10.1038/nature08467.
- [9]. Begg, A.C, Stewart, F.A, Vens, C. (2011). Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat Rev Cancer.* 11(4), 239-53. doi: 10.1038/nrc3007.
- [10]. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, Choucair A, Fox S, Suh JH, Roberge D, Kavadi V, Bentzen SM, Mehta MP, Watkins-Bruner D; Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). (2013). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol.* 15(10):1429-37. doi: 10.1093/neuonc/not114.
- [11]. Klement, R.J. (2017). The influence of ketogenic therapy on the 5 R's of radiobiology. *Int J Radiat Biol.* 9, 1-13. doi: 10.1080/09553002.2017.1380330.
- [12]. Yang, J., Yue, J.-B., Liu, J., & Yu, J.-M. (2014). Repopulation of tumor cells during fractionated radiotherapy and detection methods (Review). *Oncology Letters,* 7(6), 1755–1760. <http://doi.org/10.3892/ol.2014.1990>
- [13]. Cao W, Khabazian A, Yepes PP, Lim G, Poenisch F, Grosshans DR, Mohan R. (2017). Linear energy transfer incorporated intensity modulated proton therapy optimization. *Phys Med Biol.* 19;63(1):015013. doi: 10.1088/1361-6560/aa9a2e.

- [14]. **Mattson S and Söderberg M.** (2013). Radiation Protection in Nuclear Medicine. Chapter 2. Pg: 7-20. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- [15]. **Sridharan DM, Chappell LJ, Whalen MK, Cucinotta FA, Pluth JM.** (2015). Defining the Biological Effectiveness of Components of High-LET Track Structure. *Radiat Res.*184(1):105-19.
- [16]. **Ozyigit, G., & Gultekin, M.** (2014). Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 425–439. <http://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.425>
- [17]. **Yim, J., Suttie, C., Bromley, R., Morgia, M., & Lamoury, G.** (2015). Intensity modulated radiotherapy and 3D conformal radiotherapy for whole breast irradiation: a comparative dosimetric study and introduction of a novel qualitative index for plan evaluation, the normal tissue index. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 62(3), 184–191. <http://doi.org/10.1002/jmrs.126>.
- [18]. **Ghosh, G., Tallari, R., & Malviya, A.** (2016). Toxicity Profile of IMRT Vs. 3D-CRT in Head and Neck Cancer: A Retrospective Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(9), XC01–XC03. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21457.8583>
- [19]. **Tai KH, Duchesne G, Turner S, Kneebone A, See A, Gogna K, Berry M.** (2004). Three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of prostate cancer in Australia and New Zealand: Report on a survey of radiotherapy centres and the proceedings of a consensus workshop. *Australas Radiol.* 48(4):502-8.
- [20]. **Fraass BA.** (1995). The development of conformal radiation therapy. *Med Phys.* 22(11 Pt 2):1911-21.
- [21]. **Vicini, F., Winter, K., Wong, J., Pass, H., Rabinovitch, R., Chafe, S., ... McCormick, B.** (2010). Initial Efficacy Results Of Rtog 0319: Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3d-Crt) Confined To The Region Of The Lumpectomy Cavity For Stage I/ Ii Breast Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 77(4), 1120–1127. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.067>
- [22]. **Roeder, F., Nicolay, N. H., Nguyen, T., Saleh-Ebrahimi, L., Askoxylakis, V., Bostel, T., ... Huber, P. E.** (2014). Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer. *Radiation Oncology (London, England)*, 9, 191. <http://doi.org/10.1186/1748-717X-9-191>
- [23]. **Mok, H., Crane, C. H., Palmer, M. B., Briere, T. M., Beddar, S., Delclos, M. E., ... Das, P.** (2011). Intensity modulated radiation therapy (IMRT): differences in target volumes and improvement in clinically relevant doses to small bowel in rectal carcinoma. *Radiation Oncology (London, England)*, 6, 63. <http://doi.org/10.1186/1748-717X-6-63>
- [24]. **Chui CS, Spirou SV.** (2001). Inverse planning algorithms for external beam radiation therapy. *Medical Dosimetry.* 26:189–97.
- [25]. **Halasz, L. M., & Rockhill, J. K.** (2013). Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Surgical Neurology International*, 4(Suppl 4), S185–S191. <http://doi.org/10.4103/2152-7806.111295>
- [26]. **Zeng, M., & Han, L.-F.** (2012). Stereotactic radiosurgery: a “targeted” therapy for cancer. *Chinese Journal of Cancer*, 31(10), 471–475. <http://doi.org/10.5732/cjc.012.10011>

- [27]. **Elaimy, A.L, Mackay, A.R, Lamoreaux, W.T, Fairbanks, R.K, Demakas, J.J, Cooke, B.S, Lee, C.M.** (2011). Clinical outcomes of stereotactic radiosurgery in the treatment of patients with metastatic brain tumors *World Neurosurg.* 75(5-6), 673-83. doi: 10.1016/j.wneu.2010.12.006.
- [28]. **Gildenberg PL.** (1999). History of the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 72:77-81. doi: 10.1159/000029703.
- [29]. **Carini S, Scielzo G, Grillo RF. et al.** (1994). Halo ring supporting the Brown-Roberts-Wells stereotactic frame for fractionated radiotherapy. *Acta Neurochir (Wien)* 129:92-96. doi: 10.1007/BF01400880.
- [30]. **Leksell L.** (1951). The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 102:316-319.
- [31]. **Ostertag CB, Schad LR, Koch R. et al.** (1993). Titanium Riechert head ring for MR stereotaxy. *Technical note. Acta Neurochir (Wien).* 121:82-85. doi: 10.1007/BF01405188.
- [32]. **Wara W, Bauman G, Gutin P. et al.** (1995). Stereotactic radio-surgery in children. *Stereotact Funct Neurosurg.* 64(Suppl 1):118-125
- [33]. **Zeck OF, Fang B, Mullani N. et al.** (1995). PET and SPECT imaging for stereotactic localization. *Stereotact Funct Neurosurg.* 64(Suppl 1):147-154.
- [34]. **Karger CP, Hipp P, Henze M. et al.** (2003). Stereotactic imaging for radiotherapy: accuracy of CT, MRI, PET and SPECT. *Phys Med Biol.* 48:211-221. doi: 10.1088/0031-9155/48/2/305.
- [35]. **Brucke T, Djamshidian S, Bencsits G. et al.** (2000). SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *J Neurol.* 247(Suppl 4):IV/2-IV/7.
- [36]. **Chang EL, Shiu AS, Mendel E. et al.** (2007). Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine.* 7:151-160. doi: 10.3171/SPI-07/08/151.
- [37]. **Chitapanarux I, Goss B, Vongtama R. et al.** (2003). Prospective study of stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy in patients with four or less brain metastases: incidence of intracranial progression and salvage radiotherapy. *J Neurooncol.* 61:143-149. doi: 10.1023/A:1022173922312.
- [38]. **Dagnew E, Kanski J, McDermott MW. et al.** (2007). Management of newly diagnosed single brain metastasis using resection and permanent iodine-125 seeds without initial whole-brain radiotherapy: a two institution experience. *Neurosurg Focus.* 22:E3.
- [39]. **Wang L, Jacob R, Chen L. et al.** (2004). Stereotactic IMRT for prostate cancer: setup accuracy of a new stereotactic body localization system. *J Appl Clin Med Phys.* 5:1828.
- [40]. **Theodorou K, Stathakis S, Lind B. et al.** (2008). Dosimetric and radiobiological evaluation of dose distribution perturbation due to head heterogeneities for Linac and Gamma Knife stereotactic radiotherapy. *Acta Oncol.* 47:917-927. doi: 10.1080/02841860701697712.
- [41]. **Ekstrand KE, Hinson WH, Bourland JD. et al.** (2003). The use of a Leksell-BRW adapter for linac radiosurgery as an adjunct to Gamma Knife treatment. *Phys Med Biol.* 48:4105-4110. doi: 10.1088/0031-9155/48/24/008.

- [42]. **Bova FJ, Goetsch SJ.** (2001). Modern linac stereotactic radio-surgery systems have rendered the Gamma Knife obsolete. *Med Phys.* 28:1839–1841. doi: 10.1118/1.1398561.
- [43]. **Anderson TD, Loevner LA, Bigelow DC, et al.** (2000). Prevalence of unsuspected acoustic neuroma found by magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 122(5):643–6.
- [44]. **Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, et al.** (2005). The prevalence of “incidental” acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 131(3):241–4.
- [45]. **Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, et al.** (2006). Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro Oncol.* 8(1):1–11.
- [46]. **Stangerup S-E, Caye-Thomasen P, Tos M, et al.** (2006). The natural history of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol.* 27(4):547–52.
- [47]. **Tos M, Stangerup S-E, Cayé-Thomasen P, et al.** (2004). What is the real incidence of vestibular schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 130(2):216–20.
- [48]. **Gal TJ, Shinn J, Huang B.** (2010). Current epidemiology and management trends in acoustic neuroma. *Otolaryngol Head Neck Surg (United States).* 142(5):677–81.
- [49]. **Lee SH, Choi SK, Lim YJ, et al.** (2015). Otologic manifestations of acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol.* 135(2):140–6.
- [50]. **Mulkens TH, Parizel PM, Martin JJ, et al.** (1993). Acoustic schwannoma: MR findings in 84 tumors. *AJR.* 160(2):395–8
- [51]. **Tali ET, Yuh WTC, Nguyen HD, et al.** (1993). Cystic acoustic schwannomas: MR characteristics. *J Am Neuroradiol.* 14(5):1241–7.
- [52]. **Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, et al.** (2003). Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. *Neurosurgery.* 53:815–22.
- [53]. **Weil RS, Cohen JM, Portarena I, et al.** (2006). Optimal dose of stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: A systematic review. *J Br Neurosurg.* 20(4):195–202.
- [53]. **Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, et al.** (2007). Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68(3):845–51.
- [55]. **Klijn S, Verheul JB, Beute GN, et al.** (2016). Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of tumor control and its predictors in a large patient cohort in The Netherlands. *J Neurosurg.* 124: 1619-1626.
- [56]. **Carlson ML, Link MJ, Wanna GB, et al.** (2015). Management of sporadic vestibular schwannoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 48(3):407–22.
- [57]. **Becker S, Jackler RH, Pitts LH.** (2003). Cerebrospinal fluid leak after acoustic neuroma surgery. *Neurotology.* 24(1):107–12.
- [58]. **Cole T, Veeravagu A, Zhang M, et al** (2015). Retrosigmoid versus translabyrinthine approach for acoustic neuroma resection. An assessment of complications and payments in a longitudinal administrative database. *Cureus.* 7(10):e369.
- [59]. **Thomeer H, Donnard D, Franco-Vidal V** (2015). Prognostic factors of balance quality after transpetrosal vestibular schwannoma microsurgery. An instrumentally and DHI-based prospective cohort study of 48 patients. *Otol Neurotol.* 36(5):886–91.

- [60]. **Anaizi AN, Gantwerker EA, Pensak ML, et al** (2014). Facial nerve preservation surgery for Koos grade 3 and 4 vestibular schwannoma. *Neurosurg.* 75(6):671–5.
- [61]. **Monaco EA, Grandhi R, Niranjan A, Lunsford LD.** (2012). The past, present and future of Gamma Knife radiosurgery for brain tumors: the Pittsburgh experience. *Expert Rev Neurother.* 12(4):437-45. doi: 10.1586/ern.12.16.
- [62]. **Petti P.** Gamma Knife Radiosurgery. Taylor McAdam Bell Neuroscience Institute. Powerpoint presentation.
- [63]. **Ganz JC** (2014). The journey from proton to gamma knife. *Prog Brain Res.* 215:67-75. doi: 10.1016/B978-0-444-63520-4.00007-7.
- [64]. **Dhanesar S, Darko J, Joshi CP, Kerr A, Schreiner LJ** (2013). Cobalt-60 tomotherapy: clinical treatment planning and phantom dose delivery studies. *Med Phys.* 40(8):081710. doi: 10.1118/1.4812417.
- [65]. **Joshi, C. P., Dhanesar, S., Darko, J., Kerr, A., Vidyasagar, P. B., & Schreiner, L. J.** (2009). Practical and clinical considerations in Cobalt-60 tomotherapy. *Journal of Medical Physics.* 34(3), 137-40.
- [66]. **Schreiner, L. J., Joshi, C. P., Darko, J., Kerr, A., Salomons, G., & Dhanesar, S.** (2009). The role of Cobalt-60 in modern radiation therapy: Dose delivery and image guidance. *Journal of Medical Physics / Association of Medical Physicists of India,* 34(3), 133–136. <http://doi.org/10.4103/0971-6203.54846>
- [67]. **Ravichandran, R.** (2009). Has the time come for doing away with Cobalt-60 teletherapy for cancer treatments. *Journal of Medical Physics / Association of Medical Physicists of India,* 34(2), 63–65. <http://doi.org/10.4103/0971-6203.51931>
- [68]. **Cheung JYC, Yu KN** (2006). Rotating and static sources for gamma knife radiosurgery systems: Monte Carlo studies. *Med. Phys.* 33(7):2500-2506.
- [69]. **Rotating Gamma System MASEP Infini Brochure.** MASEP Infini Medical Science Technology Development Co. Ltd.
- [70]. **MASEP Medical Science & Technology Development (Shenzhen) Co., Ltd.** (2011). Rotating Gamma: System InfiniTM. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K102533.pdf
- [71]. **Sheehan, J. P., Yen, C.-P., Lee, C.-C., & Loeffler, J. S.** (2014). Cranial Stereotactic Radiosurgery: Current Status of the Initial Paradigm Shifter. *Journal of Clinical Oncology,* 32(26), 2836–2846. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.7365>
- [72]. **Wan, H., Chihiro, O., & Yuan, S.** (2009). MASEP gamma knife radiosurgery for secretory pituitary adenomas: experience in 347 consecutive cases. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR,* 28(1), 36. <http://doi.org/10.1186/1756-9966-28-36>
- [73]. **Kılıç T, Peker S, Pamir MN** (2000). Gamma Knife Işın -Cerrahisi: Teknigi, Endikasyonları, Sonuçları, Sınırları. *Türk Noroşirurji Dergisi* 10: 119 – 136.
- [74]. **Wu A, Lindner G, Maitz AH, et al.**(1990). Physics of Gamma Knife approach on convergent beams in stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 18:941–949.
- [75]. **Cheng HW, Lo W, Kuo CY, Su YK, Tsai JT, Lin JW, Wnag YJ, Pan D** (2017). Forward treatment planning techniques to reduce the normalization

effect in Gamma Knife radiosurgery. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 18(6).

- [76]. **Jitrapaikulsarn S.** (2005). An Optimization-based Treatment Planner for Gamma Knife Radiosurgery. *PhD. thesis*, Cleveland, OH, USA: Case Western Reserve University.
- [77]. **Shepard D., Ferris M., Mal L., Yu C.** (2000) *Inverse Treatment Planning for Gamma Knife Radiosurgery*. In: *Schlegel W., Bortfeld T.* (eds) *The Use of Computers in Radiation Therapy*. Springer, Berlin, Heidelberg
- [78]. **Chung W.Y., Liu K.D., Shiau C.Y., Wu H.M., Wang L.W., Guo W.Y., Ho D.M., Pan D.H.** (2013). Gamma knife surgery for vestibular schwannoma: 10-year experience of 195 cases. *Journal of Neurosurgery*. 119, 87-97.
- [79]. **Massager N, Lonneville S, Delbrouck C, Benmebarek N, Desmedt F, Devriendt D.** (2011). Dosimetric and clinical analysis of spatial distribution of the radiation dose in gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 81, e511– e518.
- [80]. **Timmer F.C., Hanssens P.E., van Haren A.E., Mulder J.J., Cremers C.W., Beynon A.J., van Overbeeke J.J., Graamans K.** (2009). Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas: results of hearing preservation in relation to the cochlear radiation dose. *Laryngoscope*. 119(6), 1076-1081.
- [81]. **Hayhurst, C., & Zadeh, G.** (2012). Tumor pseudoprogression following radiosurgery for vestibular schwannoma. *Neuro-Oncology*, 14(1), 87–92. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nor171>
- [82]. **Sharma S.D., Pranav C., Kaustav T., Vaibhav M., Kumar A.P., Anadh A.** (2014). Critical neurological structure sparing radiosurgery of vestibular schwannoma: Dosimetric comparison of different techniques and dose prescription methods. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 10(1), 29-37.
- [83]. **Linskey M.E.** (2008). Hearing preservation in vestibular schwannoma stereotactic radiosurgery: what really matters? *Journal of Neurosurgery*. 109(Suppl), 129-136.
- [84]. **Watanabe S., Yamamoto M., Kawabe T., Koiso T., Yamamoto T., Matsumura A., Kasuya H.** (2016). Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: average 10-year follow-up results focusing on long-term hearing preservation. *Journal of Neurosurgery*. 125(Suppl), 64-72.

EKLER

EK A: Gebze MedicalPark Hastanesi Etik Kurul Kararı

MEDICALPARK GEBZE HASTANESİ BİLİMSEL ÇALIŞMA DEĞERLENDİRME

ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi: 14.02.2018

Araştırma Adı: Masep Infini RGS Tedavi Cihazında Vestibular Schwannoma Tanılı Hastalar İçin Yapılan Kohlea Bloklü Ve Bloksuz Planlarda PTV İle Kohlea Dozlarının Karşılaştırılması Ve Confirmity İndeks Farklarının Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacı: Sevnur TANER

Araştırma Merkezi: Gebze MedicalPark

Statü: Yüksek Lisans Tezi

Katılan Merkezler: Tek Merkez

Uzman Fizikçi Sevnur TANER sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Masep Infini RGS Tedavi Cihazında Vestibular Schwannoma Tanılı Hastalar İçin Yapılan Kohlea Bloklü Ve Bloksuz Planlarda PTV İle Kohlea Dozlarının Karşılaştırılması Ve Confirmity İndeks Farklarının Değerlendirilmesi" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler, araştırmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve hastanemizde gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına komisyon üyelerinin çoğunluğu ile karar verilmiştir.

İSİMLER-İMZALAR

MEDICALPARK
ÖZEL GEBZE HASTANESİ
SGK Kurum Kodu: 12415035
Yrd. Doç. Dr. Nihal TAŞDEMİR
MESUL MÜDÜR
Dip. Tescil. No: 73621-87136

MEDICALPARK
ÖZEL GEBZE HASTANESİ
SGK Kurum Kodu: 12415035
Yrd. Doç. Dr. Nihal TAŞDEMİR
Mesul Müdür
Dip. Tescil. No: 112322

MEDICALPARK
ÖZEL GEBZE HASTANESİ
SGK Kurum Kodu: 12415035
Göğüs Hastalıkları Uzmanı
Tıbbi Onkoloji Uzmanı
Dip. Tescil. No: 110516
ERKAN ARPACI

MEDICALPARK
ÖZEL GEBZE HASTANESİ
SGK Kurum Kodu: 12415035
Dr. Hüseyin ÖZDEMİR
Radyasyon Uzmanı
Dip. Tescil. No: 112322

MEDICALPARK
ÖZEL GEBZE HASTANESİ
SGK Kurum Kodu: 12415035
Prof. Dr. Süleyman RÜSTÜ ÇAYLI
Beyin ve Sinir Cerrahi Uzmanı
Dip. Tescil. No: 50703

MEDICALPARK
ÖZEL GEBZE HASTANESİ
SGK Kurum Kodu: 12415035
Doç. Dr. Hülya BAYIZ
Göğüs Hastalıkları ve Tuberküloz Uzmanı
Dip. Tescil. No: 49898

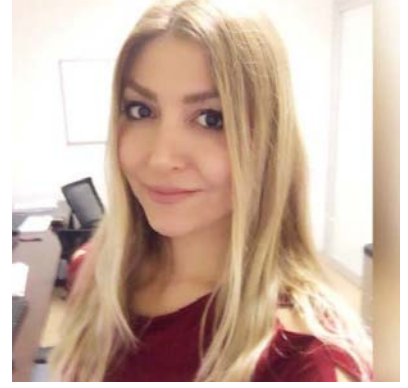
Doç. Dr. Fuat DEMİR
MEDICALPARK
ÖZEL GEBZE HASTANESİ
SGK Kurum Kodu: 12415035
Prof. Dr. Fırat DEMİR
Biyokimya Uzmanı
Dip. Tescil. No: 33029

MEDICALPARK
ÖZEL GEBZE HASTANESİ
SGK Kurum Kodu: 12415035
Doç. Dr. Züljüha AKKURT ÇETİNKAYA
Gastroenteroloji Uzmanı
Dip. Tescil. No: 81831



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Sevnur TANER
Doğum Tarihi ve Yeri: 17.08.1986
E-posta : sevnur.saylan@gmail.com



ÖĞRENİM DURUMU

• LİSANS:

- 2009, Pamukkale Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik
- 2010, Pamukkale Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Fakültesi, Fizik Öğretmenliği
- 2011, İstanbul Ticaret Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Endüstriyel Fizik

MESLEKİ DENEYİMLER VE ÖDÜLLER:

- 2011-2014 Bakırköy Sante Sağlık Radyoterapi Merkezi, Medikal Fizik Uzmanı
- 2014-3 ay, Gelişim OSGB, C sınıfı İş Güvenliği Uzmanı
- 2014- Medicalpark Gebze Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Sorumlu Medikal Fizik Uzmanı (ÇALIŞIYOR)

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- Taner S., Yılmaz G., Dizman A., Hoş İ., 2018, Stereotaktik Radyocerrahi Uygulanan Vestibular Schwannomalı Hastalarda Kohlea Bloklü ve Bloksuz Planların Değerlendirilmesi
Uluslararası Katılımlı 13. Radyoteknoloji Kongresi ve Eğitim Seminerleri, 23-26 Nisan, Kıbrıs, Türkiye.
- Taner S., 2018, Stereotaktik Radyocerrahi Uygulanan Vestibular Schwannomalı Hastalarda Kohlea Bloklü / Bloksuz Planların Karşılaştırılması, Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Sözel Bildirim, 27 Nisan-1 Mayıs, Kıbrıs, Türkiye

