

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇOCUK KRANİYOSPİNAL İŞINLAMALARINDA HELİKAL TOMOTERAPİ,
VMAT VE ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ
KULLANILARAK YAPILAN TEDAVİ PLANLAMA SONUÇLARININ FİZİKSEL
VE BİYOLOJİK PARAMETRELERE BAĞLI DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Eda KAYA PEPELE

FİZİK Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim ÜNAL

EYLÜL 2021

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇOCUK KRANİYOSPİNAL IŞINLAMALARINDA HELİKAL TOMOTERAPİ,
VMAT VE ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ
KULLANILARAK YAPILAN TEDAVİ PLANLAMA SONUÇLARININ FİZİKSEL
VE BİYOLOJİK PARAMETRELERE BAĞLI DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

**Eda KAYA PEPELE
(23615120003)**

FİZİK Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim ÜNAL
Eş Danışman: Prof. Dr. Bahar DİRİCAN**

EYLÜL 2021

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı takip eden, çalışma süresince yardımını ve desteğini esirgemeyen yol gösterici olan danışmanım Sayın Prof. Dr. İbrahim ÜNAL'a, radyoterapi alanında bilimsel anlamda yetişmemde çok büyük katkıları olan ve çalışma hayatım boyunca bilgi deneyim ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan eş danışmanım Sayın Prof. Dr. Bahar DİRİCAN'a;

Çalışmamda çok büyük katkıları olan Turgut Özal Tıp Merkezi Radyasyon Onkoloji ABD'nda görevli Doç. Dr. Öztun TEMELLİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi. Fatma Aysun ERASLAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi. Hülya GÜLBAŞ'a;

Tez çalışmam sırasında en büyük destekçim olan ve her türlü sorunuma yardımcı olan kıymetli arkadaşım Tıbbi Radyofizik Uzmanı Pelin SELAĞZI'na ve bu süreçte bana desteklerini esirgemeyen kıymetli çalışma arkadaşlarım Yük. Fizik. Müh. Bahaddin YAPRAK'a ve Fizik Müh. Mehmet TAŞDEMİR'e;

Çalışmamdaki istatistik analizlerinde bana yardımcı olan İnönü Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı'nda görevli Doç. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ'a ve Turgut Özal Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'nda görevli Dr. Öğr. Üyesi Feyza İNCEOĞLU'na;

Eğitimim ve geleceğim için büyük fedakârlıklarda bulunan, hayatımın her alanında beni destekleyen sevgili eşim, çocuklarım ve çok kıymetli aileme,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Eda KAYA PEPELE

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum “Çocuk Kraniyospinal Işınlamalarında Helikal Tomoterapi, Vmat ve Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi Teknikleri Kullanılarak Yapılan Tedavi Planlama Sonuçlarının Fiziksel ve Biyolojik Parametrelere Bağlı Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Eda KAYA PEPELE

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	i
ONUR SÖZÜ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL BİLGİLER	5
2.1. Çocukluk Çağı Tümörleri	5
2.2. Medulloblastom	7
2.2.1. Standart risk medulloblastom	7
2.2.2. Yüksek risk medulloblastom	8
2.2.3. Tedavi yaklaşımı	9
2.2.3.1. Cerrahi tedavi	9
2.2.3.2. Kemoterapi	9
2.2.3.3. Radyoterapi	10
2.3. Kraniyospinal Radyoterapi	11
2.3.1. Üç boyutlu konformal radyoterapi	13
2.3.2. Yoğunluk ayarlı ark terapi	15
2.3.3. Helikal Tomoterapi	16
2.4. Radyoterapide Hacim Tanımları	18
2.5. Radyoterapi Etkileri	20
2.5.1. Akut etkiler	21
2.5.2. Subakut etkiler	21
2.5.3. Geç etkiler	21
2.6. Radyoterapide Tedavi Planlarının Değerlendirilmesi	22
2.6.1. Kritik organların değerlendirmesi (OAR)	23
2.6.2. Doz hacim histogramı (DVH)	23
2.6.2.1. Diferansiyel DVH	24
2.6.2.2. Kümülatif DVH	24
2.6.3. Homojenite indeksi (HI)	25
2.6.4. Konformite indeksi (CI)	26
2.6.5. Radyoterapide plan değerlendirmede kullanılan biyolojik parametreler	27
2.6.5.1. Biyolojik eşdeğer doz (EUD)	28
2.6.5.2. Normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP)	29
2.6.5.3. Tümör kontrol olasılığı (TCP)	30
2.6.6. Doz yanıt eğrileri	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM	33
3.1. Araç-Gereçler ve Planlama Sistemi	33
3.1.1. Clinac IX model lineer hızlandırıcı cihazına ait Eclips marka 13.6 versiyon planlama sistemi	33

3.1.2. HI-ART model tomoterapi cihazına ait Accuray marka HI-ART 5.1.4 versiyon planlama sistemi	35
3.2. Planlama Yöntemleri	36
3.3. Tedavi Planlamaları	37
3.3.1. 3B-KRT planlaması	37
3.3.2. VMAT tedavi planlaması	38
3.3.3. Tomoterapi tedavi planlaması	39
3.4. Kritik Organların Değerlendirilmesi (OAR)	40
3.5. Homojenite ve Konformite İndeksleri Hesaplamaları	41
3.5.1. Homojenite indeksi (HI) hesaplaması	41
3.5.2. Konformite indeksi (CI) hesaplaması	41
3.6. Biyolojik İndekslerin Hesaplanmasında Kullanılan Equivalent Uniform Doz (EUD) ve Normal Doku Komplikasyon Olasılığının (NTCP) Hesaplamaları	42
3.6.1. Equivalent uniform doz (EUD)	42
3.6.2. Normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP)	42
3.7. İstatistiksel Yöntem	43
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	44
4.1. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT Planlarının Fiziksel Parametrelere Bağlı Değerlendirme Sonuçları	45
4.1.1. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT teknikleri kullanılarak yapılan kraniyospinal radyoterapi planlamalarında hedef hacim almış olduğu maksimum, minimum ve mean (Gy) dozlar	45
4.1.2. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlarında kritik yapıların değerlendirme sonuçları ve doz hacim histogramları	47
4.1.3. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlamalarında HI, CI ve hedef hacim kriterlerine ait dozimetrik parametre sonuçları	54
4.2. Normal Doku Komplikasyon Olasılığı (NTCP) Hesaplamaları	56
5. SONUÇ	64
5.1. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT Planlamalarında Hedef Hacim Dozlarının Değerlendirilmesi	65
5.2. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT Planlamalarında Doz Hacim Histogramlarına Bağlı Kritik Yapıların Değerlendirilmesi	66
5.3. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT Planlamalarında HI, CI ve Hedef Hacim Kriterlerine Ait Dozimetrik Parametre Sonuçlarının Değerlendirilmesi	69
5.4. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT Planlamalarında Normal Doku Komplikasyon Olasılığının Değerlendirilmesi	71
KAYNAKLAR	75
EKLER	84
ÖZGEÇMİŞ	87

TABLÖLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1: Risk grupları	8
Tablo 2.2: Evreleme	10
Tablo 4.1: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT'ye ait planların 23,4 Gy tedavi dozu reçete edilmiş PTV_{toplam} 'ın almış olduğu maksimum, minimum ve mean dozlar	45
Tablo 4.2: 10 çocuk hasta için Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarının PTV_{toplam} 'a ait maksimum, minimum, mean dozlarının istatistiksel analiz sonuçları	46
Tablo 4.3: 10 çocuk hastaya ait Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT, tedavi planlarına 54 Gy reçete edilmiş olan PTV_{boost} 'un almış olduğu maksimum, minimum ve mean dozlar	46
Tablo 4.4: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarının PTV_{boost} 'a ait maksimum, minimum, mean dozlarının istatistiksel analiz sonuçları	47
Tablo 4.5: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) almış olduğu maksimum dozlar (D_{max})	48
Tablo 4.6: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) almış olduğu maksimum dozlar (D_{max}) istatistiksel analiz sonuçları	49
Tablo 4.7: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) almış olduğu mean dozlar (D_{mean})	50
Tablo 4.8: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) almış olduğu mean dozlar (D_{mean}) istatistiksel analiz sonuçları	51
Tablo 4.9: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlamalarında PTV için dozimetrik parametreler	55
Tablo 4.10: Dozimetrik hesaplamaların istatistiksel analiz sonuçları	55
Tablo 4.11: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlamalarına ait seri organların NTCP sonuçları	57
Tablo 4.12: Tomoterapi, VMAT, 3B-KRT tedavi planlamalarına ait paralel organların NTCP sonuçları	57
Tablo 4.13: Seri ve paralel organlara ait NTCP sonuçlarının istatistiksel analizi	58
Tablo 4.14: Grup içi ikili karşılaştırmalar	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1: Pediatrik tümörler	6
Şekil 2.2: Medulloblastomun a) Manyetik Rezonans (MR), b) Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüsü	7
Şekil 2.3: (a) Üç boyutlu konformal radyoterapi, (b) YART radyoterapi, (c) Proton tedavisi	11
Şekil 2.4: İki boyutlu radyoterapi tedavi alanları	12
Şekil 2.5: Üç boyutlu konformal radyoterapi alanları	12
Şekil 2.6: Helikal Tomoterapi tedavi alanları	13
Şekil 2.7: Tüm beyin 3B-KRT tedavi planı	14
Şekil 2.8: Pelvis VMAT tedavi planı	15
Şekil 2.9: Larenks Helikal Tomoterapi tedavi planı	17
Şekil 2.10: Radyoterapideki hacimler	20
Şekil 2.11: Diferansiyel DVH	24
Şekil 2.12: Kümülatif DVH	25
Şekil 2.13: Düşük ve yüksek uygunluktaki tedavi planları için doz homojenliği ve doz konformitesi örneklerinin DVH ile gösterimi	27
Şekil 2.14: Doz-yanıt eğrisi	31
Şekil 3.1: Eclips planlama sistemi ile yapılan 3B-KRT planlaması	34
Şekil 3.2: Tomoterapi tedavi planlama sistemi ile yapılan tüm beden ışınlaması tedavi planı	35
Şekil 3.3: Üç boyutlu konformal radyoterapi tedavi planlamasına ait doz dağılımı	38
Şekil 3.4: VMAT tedavi planlamasına ait doz dağılımı	39
Şekil 3.5: Tomoterapi tedavi planlamasına ait doz dağılımı	40
Şekil 4.1: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) D_{max} (Gy) grafiği	49
Şekil 4.2: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) D_{mean} (Gy) grafiği	51
Şekil 4.3: Tomoterapi tedavi planına ait DVH	53
Şekil 4.4: VMAT tedavi planına ait DVH	53
Şekil 4.5: 3B-KRT tedavi planına ait DVH	54

KISALTMALAR LİSTESİ

RT	: Radyoterapi
YART	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TCP	: Tümör Kontrol Olasılığı (Tumor Control Probability)
NTCP	: Normal Doku Komplikasyon Olasılığı (Normal Tissue Complication Probability)
DV	: Doz Hacmi (Dose Volume)
DVH	: Doz Hacim Histogramları (Dose Volume Histograms)
EUD	: Biyolojik Eşdeğer Doz (Equivalent Uniform Dose)
VMAT	: Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy)
HT	: Helikal Tomoterapi
3B-KRT	: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
PNET	: Primitif Nöroektodermal Tümör (Primitive Neuroectodermal Tumor)
ATRT	: Atipik Teratoid Rabdoid Tümör (Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor)
MR	: Manyetik Rezonans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COG	: Çocuk Onkoloji Grubu (Children's Oncology Group)
POG	: Pediatrik Onkoloji Grubu (Pediatric Oncology Group)
HART	: Hiperfraksiyone Akselere Radyoterapi
SIOP	: Pediatrik Onkoloji Derneği (Society of Pediatric Oncology)
CCG	: Çocuk Kanser Grubu (Children Cancer Group)
KSRT	: Kraniospinal Radyoterapi (Kraniospinal Radyoterapy)
PF	: Arka Çukur (Posterior Fossa)
2B	: İki Boyut
CTV	: Klinik Hedef Hacmi (Clinical Target Volume)
PTV	: Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume)
ÇYK	: Çok Yapraklı Kolimatörler
TPS	: Tedavi Planlama Sistemi
P	: Alan (Pitch)
FW	: Alan Genişliği (Field Width)

MF	: Modülasyon Faktörü
ICRU	: Uluslararası Radyasyon ve Ölçümler Komitesi (International Commission on Radiation and Measurements)
MeV	: Mega Elektron Volt
GTV	: Görüntülenebilir Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume)
TNM	: Tümör Nodül Metastaz
ITV	: Dâhili Hedef Hacim (Internal Target Volume)
IM	: Dâhili Marj (Internal Margin)
SM	: Setup Marjı (Set-up Margin)
TV	: Tedavi Hacmi (Treated Volume)
IV	: Işınlanan Hacim (Irradiated Volume)
OAR	: Kritik Organ (Organ at Risk)
PRV	: Planlanan Riskli Organ Hacmi (Planning Organ at Risk Volume)
HI	: Homojenite İndeksi (Homogeneity Index)
CI	: Konformite İndeksi (Conformity Index)
TV_{RI}	: Referans İzodozu Alan Hedef Hacim (Reference Isodose Target Volume)
TV	: Hedef Hacim (Target Volume)
V_{RI}	: Işınlanan Referans Hacim (Irradiated Reference Volume)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
AAA	: Anizotropik Analitik Algoritma (Anisotropic Analytical Algorithm)
PBC	: Pencil Beam Convolution
AcurosXB	: Acuros External Beam
MRDC	: Multi-Resolution Dose Calculation
DVO	: Doz Hacim Optimizasyonu (Dose Volume Optimizer)
PGO	: Plan Geometry Optimization
PRO	: Aşamalı çözünürlük Optimizasyonu (Progressive Resolution Optimizer)
EPID	: Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (Elektronic Portal Imaging Device)
PDIP	: Portal Doz Görüntü Tahmini (Portal Dose Image Prediction)
eMC	: Elektron Monte Carlo
AcurosBV	: Acuros Brakiterapi algoritması
SIOPE	: Avrupa Pediatrik Onkoloji Derneği (European Society for Pediatric Oncology)
MV	: Mega Volt

ÖZET

Doktora Tezi

ÇOCUK KRANİYOSPİNAL İŞİNLAMALARINDA HELİKAL TOMOTERAPİ, VMAT VE ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ KULLANILARAK YAPILAN TEDAVİ PLANLAMA SONUÇLARININ FİZİKSEL VE BİYOLOJİK PARAMETRELERE BAĞLI DEĞERLENDİRİLMESİ

Eda KAYA PEPELE

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Anabilim Dalı

89+XII sayfa

2021

Danışman: Prof. Dr. İbrahim ÜNAL

Çocukluk çağı kanserlerinden en sık görülen, medulloblastomların tedavisinde radyoterapi önemli bir yer alır. Modern radyoterapi teknikleri ile birlikte günümüzde, radyoterapi tedavisindeki ana amaç, uzun süreli hastalık kontrolünü sağlarken aynı zamanda morbidite ve mortalite oranlarını en düşük düzeyde tutmaktır. Bu nedenle radyoterapiye bağlı endikasyonları belirlerken radyasyonun meydana getirdiği geç morbidite ve ikincil kanser olasılığı dikkate alınmalı, ideal tedavi planının seçimi ve uygulamasında da en yüksek düzeyde özen gösterilmelidir.

Bu çalışmada amaç tomoterapi, volümetrik ark terapi (VMAT) ve üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) planlama teknikleri kullanarak yapılan kraniospinal radyoterapi planlarının karşılaştırılmasında alışlagelmiş fiziksel değerlendirmelerin dışında, ikincil kanser risklerinin ve yan etkilerin de değerlendirilebilmesi açısından biyolojik parametrelere bağlı tedavi planı değerlendirmesine dikkat çekmek amaçlanmıştır. Bu çalışma için medulloblastom tanısı konmuş ve radyoterapi uygulanmış 10 çocuk hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinden, tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planları hazırlanmıştır. Tedavi dozu olarak standart risk medulloblastom tedavi dozları kullanılmıştır. Tedavi planları karşılaştırılırken fiziksel parametrelerden; PTV'nin dozimetrik parametre sonuçları, kritik organ dozları, homojenite indeksi (HI), konformite indeksi (CI) kriterleri göz önüne alınmıştır. Biyolojik parametrelerden ise uzun dönem komplikasyon olasılıklarının tahmini için normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) hesaplanmıştır.

Fiziksel parametrelere bağlı planlama sonuçları incelendiğinde, Tomoterapi planlarının dozimetrik sonuçlarda üstünlüğü görülmüştür. HI sonuçlarında tomoterapi planlarının, CI sonuçlarında ise VMAT planlarının beklenen kriterlere daha yakın olduğu bulunmuştur.

Kritik organların korunmasında planlama teknikleri arasında avantaj ve dezavantajlı durumların olduğu görölmüştür. NTCP sonuçlarında ise modern radyoterapi teknikleri ile özellikle tiroid, lensler, kalp ve kohleaların daha iyi korunduğunu ve buna bağlı olarak komplikasyon görölme olasılıklarının daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bu tez çalışmasında, tedavi tekniklerinin fiziksel ve biyolojik parametrelere bağlı karşılaştırmalarında, birbirlerine göre avantaj ve dezavantajlarının olduğu görölmüştür. Sonuçta, uzun süre sağ kalım beklenen kraniyospinal ışınlama yapılmış çocuk hastalarda modern radyoterapi teknikleri ile kalp mean dozları düşürölerek uzun dönemde kardiyak problemlerin önüne geçilebilir, aynı zamanda tiroid dozunun düşürölmesi ile ikincil tiroid kanserleri, hipotiroidi ve hipertiroidi görölmesine ilişkin komplikasyon olasılığı önlenabilir. Yüksek sağ kalım oranları ve uzun yaşam beklentisi durumunda çocukluk çağı kanserlerinden medulloblastomların tedavisinde etkin ancak yan etkisi az tedavi modalitelerinin seçimi oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Medulloblastom, Kraniyospinal radyoterapi, Tomoterapi, VMAT, 3B-KRT, Plan değerlendirme

ABSTRACT

Phd. Thesis

EVALUATION OF TREATMENT PLANNING RESULTS USING HELICAL TOMOTHERAPY, VMAT AND THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY TECHNIQUES IN PEDIATRIC CRANIOSPINAL IRRADIATION DEPENDING ON PHYSICAL AND BIOLOGICAL PARAMETERS

Eda KAYA PEPELE

İnönü University
Graduate School of Nature and Applied Sciences
Department of Physics

89+XII pages

2021

Supervisor: Prof. Dr. İbrahim ÜNAL

Radiotherapy plays an important role in the treatment of medulloblastomas, the most common childhood cancer. With modern radiotherapy techniques, the main purpose of radiotherapy treatment today is to keep the morbidity and mortality rates at the lowest level while providing long-term disease control. For this reason, the late morbidity and the possibility of secondary cancer caused by radiation should be taken into account when determining the indications related to radiotherapy, and the highest level of care should be taken in the selection and application of the ideal treatment plan.

In this study, in the comparison of craniospinal radiotherapy plans using tomotherapy, volumetric arc therapy (VMAT) and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) planning techniques, it was aimed to draw attention to the evaluation of the treatment plan based on biological parameters in order to evaluate the secondary cancer risks and side effects apart from the conventional physical evaluations. For this study, tomotherapy, VMAT and 3D-CRT plans were prepared based on computed tomography images of 10 pediatric patients who were diagnosed with medulloblastoma and received radiotherapy. Standard risk medulloblastoma treatment doses were used as the treatment dose. When comparing treatment plans, the dosimetric parameter results of PTV, critical organ doses, homogeneity index (HI), conformity index (CI) criteria were considered. Normal tissue complication probability (NTCP) was calculated for the estimation of long-term complication probabilities from biological parameters.

When the planning results based on physical parameters were examined, it was seen that Tomotherapy plans were superior in dosimetric results. Tomotherapy plans in HI results and VMAT plans in CI results were found to be closer to the expected criteria. It was observed that there are advantages and disadvantages among planning techniques in the protection of critical organs. In the NTCP results, it was concluded that with modern radiotherapy techniques, especially the thyroid, lenses, heart and cochlea were better protected, and accordingly, the possibility of complications was lower.

In this thesis, it was seen that the treatment techniques had advantages and disadvantages compared to each other in the comparisons based on physical and biological parameters. As a result, long-term cardiac problems can be prevented by reducing the heart mean doses with modern radiotherapy techniques in pediatric patients with craniospinal irradiation who are expected to survive for a long time, and the possibility of complications related to the occurrence of secondary thyroid cancers, hypothyroidism and hyperthyroidism can be prevented by lowering the thyroid dose. In the case of high survival rates and long life expectancy, the selection of effective treatment modalities with less side effects in the treatment of childhood cancers, medulloblastoma is very important.

Keywords: Medulloblastoma, Craniospinal radiotherapy, Tomotherapy, VMAT, 3D-CRT, Plan evaluation



1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan, genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Kanser görülme sıklığı yaşa, cinsiyete, köken aldığı organa ve diğer çevre faktörlerine göre farklılıklar göstermektedir. Kanser, erişkin çağda daha sık görülmesine karşın her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Yaklaşık her yıl bir milyon çocukta 100 yeni kanser vakası çıkmaktadır. Çocuk ölümlerinin nedenleri ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile de ilgilidir. Gelişmiş ülkelerde başta enfeksiyonlar olmak üzere ölümlerin diğer nedenleri azaltıldığından ölüm nedeni olarak kanser daha ön plana çıkmaktadır. 1-14 yaşlarındaki ölümlerde kazalardan sonra en önemli ölüm nedenlerinden biri olan kanser gelmektedir. Çocuklukta görülen kanserlerin cinsleri de erişkinlerdekinden farklıdır. Bu nedenle çocukluk çağı kanserlerinde tedavi sonuçları da farklı olmaktadır. Bugün uygun tedavilerle çocukluk kanserlerinin %60'ında iyileşme mümkün olmaktadır (Kutluk ve Kars, 2001). Bununla birlikte gelişen teknoloji ile tedavi başarısının yüksekliği ve çocukların beklenen yaşam süresinin uzunluğu yaşam kalitesinin artırılmasını daha da önemli hale getirmektedir (Kutluk, 2006).

Çocuk kanserleri, uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına göre 12 ana grup altında incelenirler. Lösemi, sinir sistemi tümörleri, lenfomalar en sık görülen tipleridir. Büyük kısmı embriyonik tümörlerdir. Çocuklardaki genetik köken erişkinlerdekine göre daha belirgindir. Kromozomal bozukluklar, immün yetmezlikler ve nörofibromatozis kanser yatkınlığı bu durumlardan bazılarıdır. Diğer taraftan, atom bombası ve Çernobil gibi nükleer kazalara maruz kalanlar, başta tiroid kanserleri ve lösemi olmak üzere kanserin görülme sıklığını artırmaktadır (Kutluk, 2006).

Çocukluk çağı kanserlerinde tedavi, klinik, radyolojik, patolojik ve genetik faktörler de göz önüne alınarak risk grupları belirlenmeli ve buna uygun tedavi şeması uygulanmalıdır (Derinalp Or, Yükselen Güney, Dizman, Altınışık İnan, Güler Avcı ve Altundag, 2013). Çocukluk çağı kanserlerine uygulanan gelişmiş modern tedaviler ile çocukların %80'inde uzun dönem sağ kalım başarısı sağlanmıştır (Jemal, Siegel, Xu ve Ward, 2010). Sağ kalım oranının artması ile birlikte yan etkiler göz önünde bulundurulmaya başlanmıştır. Çünkü tedavilerin bitiminden aylar veya yıllar sonra gelişen

çeşitli sağlık problemleri yani geç yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Sağ kalanların sayısı çoğaldıkça ve yaşam süresi uzadıkça kanser tedavisine bağlı geç etkilerin önemi artmaktadır. Sağ kalan kanserli çocuklarda artmış ikincil kanser riskine ilk olarak 1975 yılında dikkat çekilmiştir (Li, Cassady ve Jaffe, 1975).

Güncel tedavi yaklaşımları sayesinde çocukluk çağı kanserlerine yakalanan hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve kanserden iyileşme oranının artması ile birlikte, dikkatler tedavi modaliteleri içinde yer alan kemoterapi ve radyoterapinin yan etkileri üzerine yoğunlaşmıştır.

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisi karmaşık ve multidisipliner bir süreçtir. Radyoterapi (RT), multimodal tedavinin en önemli parçalarından biridir. Günümüzde tedavideki ana amaç, uzun süreli hastalık kontrolünü sağlarken, morbidite ve mortalite oranlarını en düşük düzeyde tutmaktır. Bu nedenle RT endikasyonlarını belirlerken radyasyona bağlı geç morbidite ve ikincil kanser olasılığı dikkate alınmalı, tedavi planlama ve uygulamasında en yüksek düzeyde özen gösterilmelidir (Robison ve Hudson, 2014). Pediatrik olguların radyasyona duyarlılıklarının yüksek olduğu ve kalıtsal kanserli çocuklarda radyasyona bağlı morbiditenin daha yüksek oranda gözleneceği akılda tutulmalıdır (Strahm ve Malkin, 2006).

Özellikle bebek ve küçük çocuklar RT etkisine kemoterapinin etkilerinden çok daha fazla duyarlıdırlar (Green, Grigoriev, Nan, Takashima, Norkool, D'Angio, 2001; Krull ve diğ., 2013). RT'ye bağlı somatik (kas iskelet sistemindeki büyüme ve gelişim kusurları) ve fonksiyonel geç etkiler (nörokognitif, işitsel ve endokrin) çocuklarda daha sık gözlenir (Greenberger ve diğ., 2014; Merchant, Schreiber, Wu, Lukose, Xiong, Gajjar, 2014). Ayrıca kombine tedavi yaklaşımlarının sık kullanılması nedeniyle kalp, akciğerler, karaciğer ve böbrekler açısından da dikkatli olunmalıdır (Mertens ve diğ., 2002). Işınlanan hacimdeki her doku toksisite açısından risk taşır. Boyun ve pelvis bölgesine uygulanan düşük doz RT bile hipotiroidizm ve testosteron ya da östrojen düzeylerinde azalmaya neden olabilir (Armstrong, Stovall ve Robison, 2010; Constine ve diğ., 1993).

Günümüzde RT planlama ve tedavi uygulamaları ile ilişkili olarak çok önemli gelişmeler olmuştur. Konformal RT, Yoğunluk Ayarlı RT (YART) ve proton demet tedavileri ile özellikle çocuk hastalarda kritik yapıların aldığı dozlar belirgin olarak azalmakta ve hedef hacimler daha homojen bir şekilde ışınlanabilmektedir. Proton demet tedavisinin özellikle nörokognitif yapıları koruyabilmek açısından Santral Sinir Sistemi

(SSS) tümörleri ve sarkomlarda önemli rolü bulunmaktadır (Merchant ve diğ., 2014). Radyasyona duyarlılığın arttığı ve kritik organların aldığı dozların çok önemli olduğu çok küçük çocuklarda, atipik teratoid rabdoid tümör ya da genitoüriner rabdomyosarkom gibi tümörlerin tedavisinde yeni RT teknikleri önemli rol oynamaktadır (Breneman ve diğ., 2012; Seeringer ve diğ., 2014). Çünkü çocukluk çağı kanserlerinde genel yaşam hızlarının artması ile birlikte geç yan etkilerin azaltılması hedeflenmekte ve bu konu ile ilgili çalışmalara da öncelik verilmektedir. Ancak tüm bu yeni teknikleri kullanırken akılda tutulması gereken şey, uzun dönemde oluşabilecek ikincil kanser riskidir. Bu nedenle geniş vücut bölgelerinin düşük doz radyasyona maruz kalmasına yol açacak tekniklerden olabildiğince kaçınmak gerekmektedir.

Radyoterapide uygun tedavi modalitesinin seçilmesindeki en önemli basamak tedavi planlamalarının değerlendirilmesidir. Radyasyon tedavisi planlaması modern radyasyon terapisinde önemli bir rol oynamaktadır. Radyoterapide tedavi planlamadaki amaç, maksimum tümör kontrolü (TCP) sağlarken minimum normal doku komplikasyonu (NTCP) oluşturmaktır. Bu iki terim de hedef hacimde ve kritik organlarda soğurulan doza bağlıdır. Tedavi planı yapılırken ışının verilmesi, optimizasyonu geometrik, radyobiyolojik ve dozimetrik yönleri planlama sürecinde, tedavi planlama sistemlerine ait algoritmaların hesaplamaları ile belirlenir.

Radyoterapide tedavi planlarının değerlendirilmesinde esas amaç tümöre maksimum doz verilirken, kritik yapıları olabildiğince korumak ve aynı zamanda da kısa dönemde yan etkilerin uzun dönemde ise sekonder kanserlerin azaltılmasını hedeflemektir. Buna bağlı olarak tedavi planlarının değerlendirilmesinde, fiziksel parametrelerin dışında biyolojik metrikler de göz önünde bulundurulmaya başlanmıştır. Son yıllara kadar radyoterapi tedavi planlarında kalite kavramı doz dağılımı (DV), doz hacim histogramları (DVH) gibi fiziksel ölçütlere dayandırılmıştır. Aynı zamanda bu parametrelerin biyolojik tepki ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tedavi planları değerlendirilirken, Equivalent Uniform Dose (EUD), normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) ve tümör kontrol olasılığı (TCP) gibi biyolojik parametreler kullanılmaktadır. Biyolojik parametreler ile tedavi planları değerlendirilirken, tedavi sürecindeki mevcut doz yanıt modelleri ile ilgili avantaj ve sınırlamalara yönelik anlayış, biyolojik metriklerin rutin bir tedavi sürecine dâhil edilmesine yol açmıştır (Li ve diğ., 2012). Biyolojik modelleme temel olarak belirli bir planın DVH'sını, tümör tipi ve normal kritik dokuların biyolojik parametrelerini, tümör kontrol olasılığı ve normal doku komplikasyon olasılığını hesaplamak için kullanılır

(Nahum ve Uzan, 2012). Radyoterapi sonuçları dozimetrik parametrelerin dışında radyasyona bağı doku yanıtı; fiziksel, biyolojik ve klinik faktörlerin karmaşık etkileşimini de içerir. Bunların tanımlanabilmesi ve en uygun plan modalitesinin seçilebilmesi için tahmin gücünü arttıran ek değerlendirme parametrelerine ihtiyaç vardır (Tommasino, Nahum, Cella, 2017).

Bu çalışmada, çocukluk çağı kanserlerinden en sık görülen santral sinir sistemi tümörlerinden biri olan medulloblastomların radyoterapi ile tedavisinde, Helikal Tomoterapi (HT), Hacimsel ayarlı (Volümetrik) Ark Terapi (VMAT) ve Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT) olmak üzere üç farklı planlama tekniğı kullanılmıştır. Bu üç farklı teknik kullanılarak yapılan tedavi planlama sonuçlarının alışlagelmiş fiziksel değerlendirmelerin dışında, ikincil kanser risklerinin ve yan etkilerin de değerlendirilebilmesi açısından biyolojik parametrelere bağı tedavi planı değerlendirmesine dikkat çekmek istenilmiştir. Bu tezin temel amacı, farklı teknikler kullanılarak yapılan tedavi planlamalarının kendi aralarında değerlendirilmesinde sadece kantitatif yani fiziksel ölçütlere dayalı değerlendirmenin yanı sıra biyolojik tabanlı değerlendirmelerin de yapılarak, plan değerlendirmedeki güvenilirliği artırmak ve biyolojik parametrelerin katkısı ile de normal doku komplikasyon olasılığı ve sekonder kanser durumlarının göz önünde bulundurulmasına dikkat çekmektir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Çocukluk Çağı Tümörleri

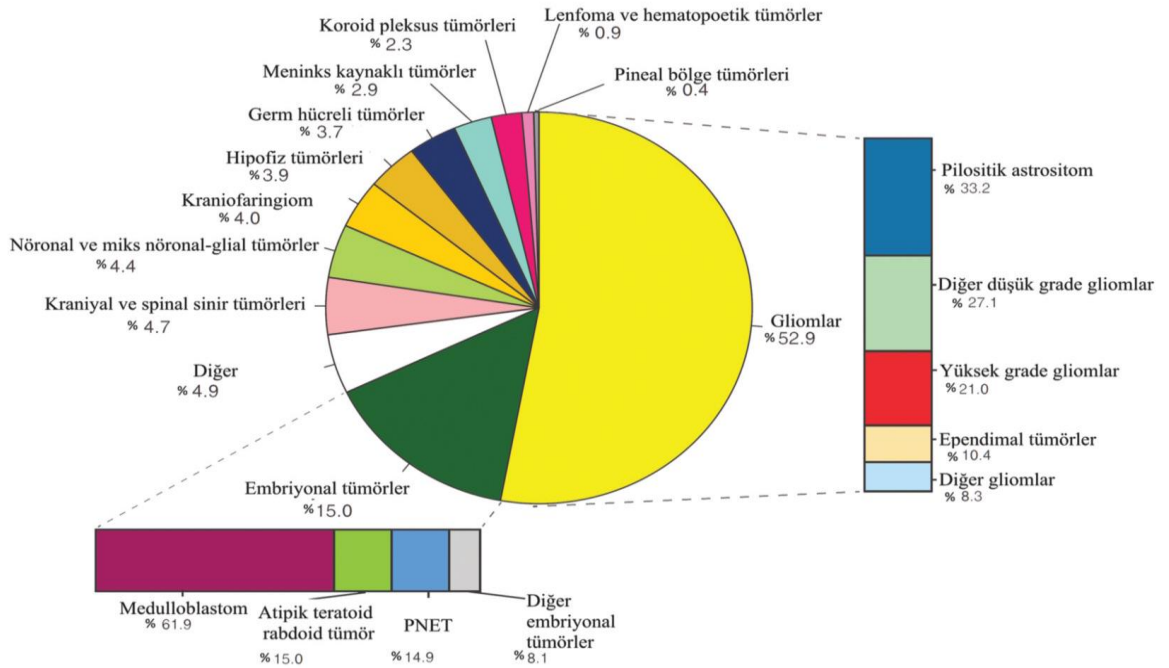
Kanser, çocukluk çağında nadir görülmesine rağmen halen çocuklarda önemli bir ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerde kanserlerin yalnızca 0,5'i 15 yaş altı çocuklarda görülmektedir. Toplam kanser insidansı 15 yaş altında milyonda 70-160 arasındadır. Çocukluk çağı kanserleri ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde dördüncü en sık ölüm nedenidir, ancak gelişmiş ülkelerde kazalardan sonra ikinci en sık ölüm nedenidir. Son yıllarda tedavi seçeneklerinde iyileşmelerin olmasına paralel olarak çocukluk çağı kanserlerinin yaşam oranlarında da önemli iyileşmeler vardır (Eşitmez, 2018). Çocukluk çağı tümörlerinin %40'ını ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi) ve beyin tümörleri oluşturmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinin başarısı yeni ve daha etkili kemoterapi ve radyoterapi stratejilerinin geliştirilmesi ile son 50 yılda dramatik bir şekilde artmış olup, 1960'larda 5 yıllık sağ kalım %30 iken, günümüzde %80'lere ulaşmıştır. Bu nedenle tedavilerin uzun dönem morbiditesinin dikkate alınması kaçınılmazdır (Vural ve Karaman, 2014). Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisi karmaşık ve multidisipliner bir süreçtir. RT, multimodal tedavinin en önemli parçalarından biridir. Günümüzde tedavideki ana amaç uzun süreli hastalık kontrolünü sağlarken, morbidite ve mortalite oranlarını en düşük düzeyde tutmaktır. Bu nedenle RT endikasyonlarını belirlerken radyasyona bağlı geç morbidite ve ikincil kanser olasılığı dikkate alınmalı, tedavi planlama ve uygulamasında en yüksek düzeyde özen gösterilmelidir (Robinson ve Hudson, 2014). Pediatrik olguların radyasyona duyarlılıklarının yüksek olduğu ve kalıtsal kanserli çocuklarda radyasyona bağlı morbiditenin daha yüksek oranda gözleneceği akılda tutulmalıdır (Straham, 2006). Özellikle bebek ve küçük çocuklar RT etkisine kemoterapinin etkilerinden çok daha fazla duyarlıdırlar (Green ve diğ., 2001).

Uzun dönem yaşayan kür sağlanmış kanserli çocuklarda ölüm riskinin ikincil kanserler, kardiyak ve pulmoner toksite nedeniyle daha yüksek olduğu izlenmektedir. RT'ye bağlı somatik (kas iskelet sistemindeki büyüme ve gelişim kusurları) ve fonksiyonel (nörokognitif, işitsel ve endokrin) geç etkiler çocuklarda daha sık gözlenmektedir

(Greenberger ve diğ., 2014). Ayrıca kombine tedavi yaklaşımlarının sık kullanılması nedeniyle kalp, akciğerler, karaciğer ve böbrekler açısından da dikkatli olunmalıdır (Mertens ve diğ., 2002; Schellong ve diğ., 2010). Aynı zamanda radyoterapiye bağlı büyüme ve gelişme geriliği, büyüme hormonu eksikliğine veya büyüyen kemik üzerine radyasyonun doğrudan etkisine bağlıdır (Canpolat, 2015). Işınlanan hacimdeki her doku toksisite açısından risk taşır. Boyun ve pelvis bölgesine uygulanan düşük doz RT bile hipotiroidizm ve testosteron ya da östrojen düzeylerinde azalmaya neden olabilir (Armstrong ve diğ., 2010).

Çocukluk çağı kanserlerinde geç yan etkilerin ayrıntılı olarak tanımlanması tedavi modalitelerinin gelişmesine ve hastalara klinik, biyolojik ve genetik risk faktörlerine göre tedavi uygulanmasına neden olmuştur. Çocuklarda gelişen tedavi uygulamalarının ilk 10 yılında, yaşamı tehdit eden yan etkilerin azalması sağlanmıştır (Jemal ve diğ., 2010).

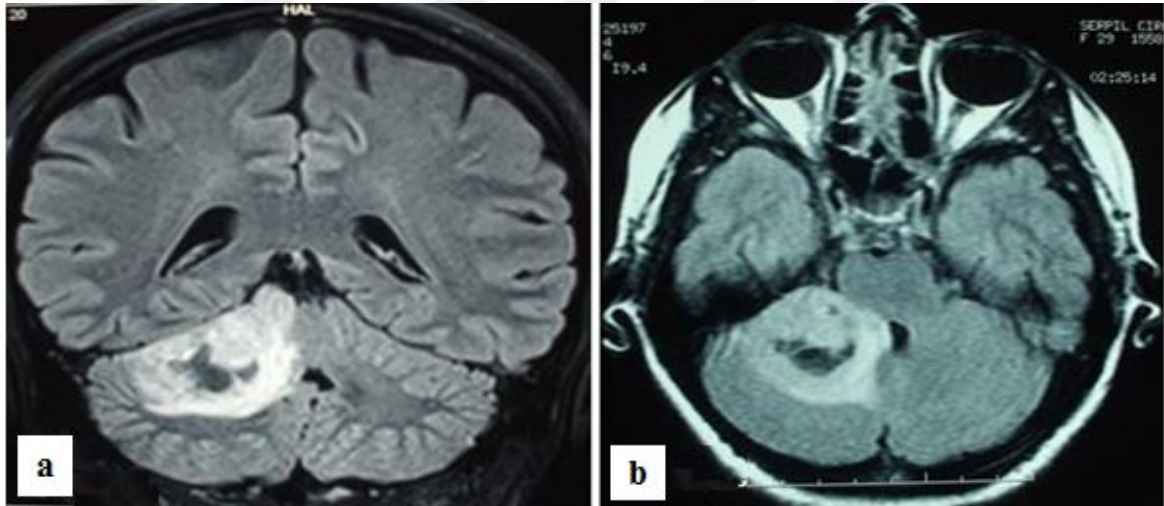
Şekil 2.1’de çocukluk çağı kanserlerinden embriyonel tümörlerin, pediatrik grupta en sık ikinci görülen beyin tümörlerini oluşturduğu görülmektedir. Çoğunlukla infant ve erken çocukluk dönemine ait tümörlerdir. Embriyonel tümörler; medulloblastom, supratentoryel yerleşimli santral sinir sistemi primitive neuroectodermal tümör (PNET) ve atipik teratoid rabdoid tümör (ATRT) olmak üzere üç başlık halinde incelenir.



Şekil 2.1: Pediatrik tümörler (Ülger, 2016).

2.2. Medulloblastom

Çocukluk çağı beyin tümörlerinde en yaygın görülen medulloblastomdur. Medulloblastom histopatolojik olarak bazı alt gruplara ayrılmaktadır. Bunlar, klasik tip desmoplastik/nodüler tip, ekstensif nodülerite içeren anaplastik tip ve büyük hücreli tip medulloblastomdur (Rutkowski ve diğ., 2011). Her ne kadar histopatolojik sınıflamanın ve moleküler belirteçlerin prognostik önemini vurgulayan çalışmalar olsa da halen tedaviyi yönlendiren ve prognozu belirleyen asıl faktörler, yaş ve hastalığın yayılımı olmaktadır (Ellison ve diğ., 2011; Nortcott ve diğ., 2011). Beyin omurilik sıvısı yayılımı ve rezidü hastalık, tedavide belirleyici faktörlerdir. Hastalar, standart risk ve yüksek risk olmak üzere iki risk kategorisinde sınıflandırılarak tedavi edilmektedir. Şekil 2.2’de medulloblastomun manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri verilmiştir.



Şekil 2.2: Medulloblastomun a) manyetik rezonans (MR),
b) bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü.

2.2.1. Standart risk medulloblastom

Üç yaş ve üzeri total ya da totale yakın ($<1,5\text{cm}^2$) cerrahi yapılmış ve beyin omurilik sıvısı negatif, beyin ve spinal manyetik rezonans görüntülemeye hastalık yayılımına ait bulgu olmayan hastalar standart risk olarak kabul edilmektedir (Miralbell ve diğ., 1999; Perek, Perek-Polnik, Drogosiewicz ve Barszcs, 1998).

Kraniyospinal radyoterapi, bu hastalara cerrahi sonrası standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Radyoterapi dozu konusunda yapılan çalışmalar sonucunda düşük doz kraniyospinal radyoterapi 23,4 Gy ve posterior fossaya ek doz (boost) 54 Gy ile

sistematik kemoterapinin kombine edilmesinin hem etkinlik hem de yan etki profili açısından sonuçlarının iyi olduğu görülmüş (Packer ve diğ., 2006) ve günümüzde de üç yaş ve üzeri standart risk medulloblastomda kabul gören tedavi yaklaşımı olmuştur. RT'ye bağlı toksisiteyi azaltmak için daha düşük dozda kraniyospinal RT denenmektedir. Çocuk Onkoloji Grubu (Children's Oncology Group-COG), tarafından dizayn edilen ACNS0331 çalışmasında 23,4 Gy yerine 18 Gy kraniyospinal RT dozu etkinlik ve yan etki açısından 3-7 yaş arası çocuklarda çalışılmaktadır (Michalski ve diğ., 2016).

2.2.2. Yüksek risk medulloblastom

Üç yaşından küçük, $>1,5 \text{ cm}^2$ rezidüsü olan veya leptomeningeal ekilimi olan hastalar yüksek risk olarak kabul edilmektedir (Miralbell ve diğ., 1999; Perek ve diğ., 1998; Packer ve diğ., 2006). Her ne kadar bu grubun tamamı yüksek risk grubu olarak tanımlansa da aslında prognostik anlamda oldukça heterojen hasta gruplarını içermektedir (Freeman, Taylor, Kortmann ve Carie, 2002).

Genel olarak yüksek risk grubunda tedavi yaklaşımları daha yüksek RT dozu, kemoterapinin daha yoğun olarak verilmesi ve kök hücre naklidir. Pediatrik Onkoloji Grubu (Pediatric Oncology Group-POG) tarafından sunulan POG 9031 çalışmasında spinal tutulumu olan hastalarda 40 Gy spinal dozun daha önceki çalışmalara göre etkinliği artırdığı gözlenmiştir (Tarbell ve diğ., 2013).

Yüksek risk medulloblastom hastalarında RT dozu 36 Gy ve posterior fossaya 55,8 Gy doz belirlenmiştir. Yüksek risk medulloblastomda hastalık kontrolünü ve sağ kalımı artırmayı amaçlayan çalışmalar, radyoterapide alternatif tekniklerin kullanılması, hiperfraksiyone akselere radyoterapi (HART), proton tedavisi, yoğun kemoterapi ajanlarının kullanımı ve kök hücre nakli bu tedavilerin alt prognostik gruplarda dağılımını belirleyecektir (Ülger, 2016).

Tablo 2.1'de standart ve yüksek risk medulloblastomların sınıflandırılması verilmiştir.

Tablo 2.1: Risk grupları.

	Standart Risk	Yüksek Risk
Yaş	>3	≤ 3
Metastaz (M)	Yok (M0)	Var (M+)
Postoperatif kalıntı	$<1,5 \text{ cm}^2$	$\geq 1,5 \text{ cm}^2$

2.2.3. Tedavi yaklaşımı

Medulloblastom için günümüzde kabul gören tedavi yaklaşımı 3 yaşın üzerindeki çocuklarda maksimum cerrahi rezeksiyon radyoterapi ve kemoterapidir (Deutschve Reigel, 1981; Packer ve diğ., 1999). Üç yaş altındaki hastalarda radyoterapi uygulaması beyin gelişimi henüz tamamlanmadığı için 3 yaş sonrasına geciktirilir. Bu sürede hastalara yoğun kemoterapi uygulanmaktadır (Vezina ve Packer, 1994).

2.2.3.1. Cerrahi tedavi

Medulloblastom tedavisinin ilk ve en önemli basamağı cerrahi tedavi olup tümör dokusunun maksimum çıkarılması ve kalıntı kalmaması hedeflenir. Postoperatif kalıntı miktarı en önemli prognostik faktörlerdendir (Chintagumpala, Breg ve Blaney, 2001; Yao ve diğ., 2001).

Hidrosefali ve kafa içi basıncın artışının eşlik ettiği hastalarda cerrahi öncesi yüksek doz deksametazon tedavisi başlanmalı, gerekirse ventriküloperitoneal şant takılmalıdır (Zelter ve diğ., 1999).

2.2.3.2. Kemoterapi

Medulloblastom, kemoterapiye duyarlı tümörlerdendir. Kemoterapinin medulloblastom hastalarında yarar sağladığı ilk kez International Society of Pediatric Oncology (SIOP) tarafından gösterilmiş, ardından Çocuk Kanseri Grubu (Children Cancer Group-CCG), (Geyer ve diğ., 2005) ve Pediatrik Onkoloji Grubu (Pediatric Oncology Group-POG) (Tarbell ve diğ., 2013) çalışmaları ile desteklenmiştir. Kemoterapi hastalık kontrolünü ve sağ kalımı artırır, metastatik hastalıklara tedavi avantajı sağlar (Külh ve diğ., 1998). Standart risk medulloblastom hastalarında cerrahi sonrası kemoterapi ve düşük doz kraniyospinal radyoterapi (KSRT) (23,4 Gy) ile birlikte posterior fossaya (PF) klasik doz radyoterapi uygulamasının (55,8 Gy) uygulamasının yüksek genel sağ kalım oranı sağladığı gösterilmiştir (Bailey ve diğ., 1995).

Kemoterapi KSRT dozlarının azaltılmasına olanak sağlamış ve santral sinir sistemi dışında metastatik odakların gelişme riskini azaltmıştır (Bailey ve diğ., 1995; Ertaş ve diğ., 2008).

2.2.3.3. Radyoterapi

Medulloblastom radyosensitiv bir tümör olup cerrahi sonrası adjuvan KSRT uygulaması 3 yaş üzerindeki çocuklarda standarttır. Ancak tedaviye bağlı, özellikle çocuklarda uzun dönem kognitif, nöroendokrin ve nöropsikolojik bozukluklar ve sekonder malinite gelişme riski yüksektir (Chintagumpala ve diğ., 2001; Rood, Macdonald ve Packer, 2004). Bu nedenle doz azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

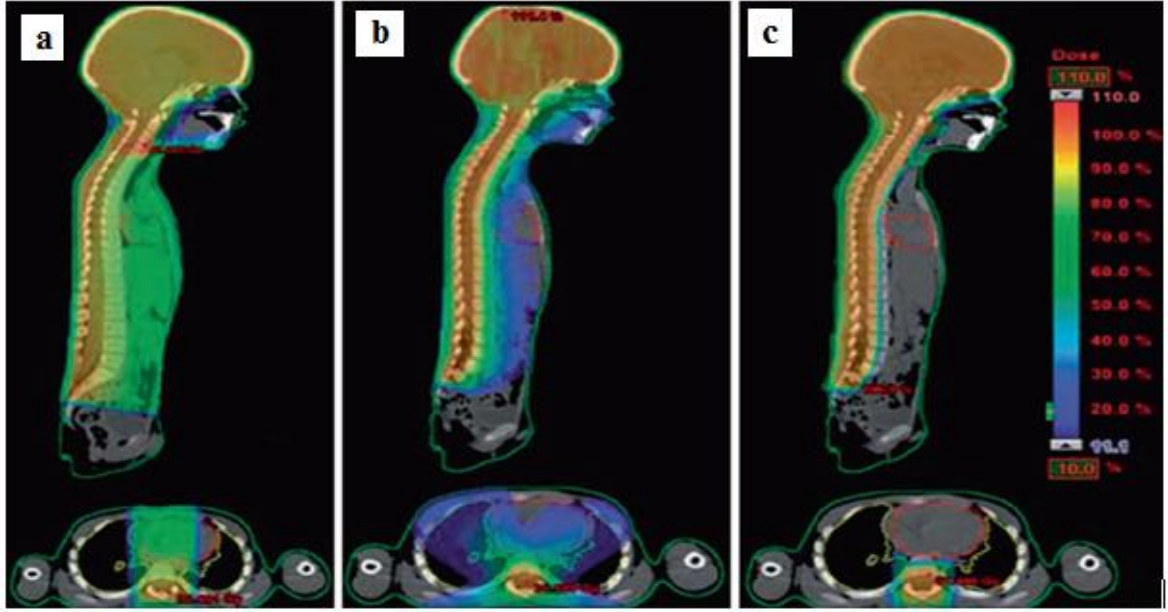
Günümüzde gelişen teknolojiye bağlı olarak radyoterapi cihazları ve uygulama tekniklerindeki gelişmeler ile birlikte radyoterapiye bağlı yan etkiler de azalmaktadır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ile tümöre yüksek doz verilirken, riskli organ dozları azaltılmakta ve doz dağılımında iyileşme sağlanmaktadır. Tablo 2.2’de standart ve yüksek risk medulloblastomlara ait radyoterapi dozları verilmiştir.

Tablo 2.2: Evreleme (Derinalp ve diğ., 2013).

	Çocukluk çağı	Yetişkin
Standart risk	KSRT: 23,4 Gy, PF: 54 Gy	KSRT: 30-36 Gy veya 23,4 Gy+KT (eş zamanlı) PF: 55,8 Gy
Yüksek Risk	KSRT: 36-39 Gy PF: 54 Gy (eş zamanlı vinkristin)	KSRT: 36 Gy PF: 55,8 Gy

Gelişen radyoterapi teknolojilerine ek olarak sahip olduğu dozimetrik avantajı nedeniyle (hedef hacim dışında hızlı doz düşüşü) özellikle çocuklarda yaşam kalitesi ve ikincil malignite gelişmesi, nörokognitif ve nöroendokrin gibi yan etkiler açısından proton radyoterapide önerilmektedir (Jain, Krull, Brouwerser, Chintagumpala ve Woo, 2004). 3B-KRT, YART ve proton tedavisi karşılaştırılan bir çalışmada kritik organ dozları incelenmiştir. Kohlea 3B-KRT’de verilen dozun %90’ını, YART ile verilen dozun %33’ünü ve proton tedavisi ile %2’sini alırken, hipofiz sırayla %63, %19, ve %0’ını almıştır (Lin, Hug, Schaefer, Miller, Slater ve Slater, 2000).

Şekil 2.3’te, üç boyutlu konformal radyoterapi, YART radyoterapi ve proton tedavi planlama teknikleri kullanılarak yapılan kraniyospinal radyoterapi planlarının doz dağılımları verilmiştir.



Şekil 2.3: (a) Üç boyutlu konformal radyoterapi, (b) YART radyoterapi, (c) Proton tedavisi (Brodin ve diğ., 2011).

2.3. Kraniyospinal Radyoterapi

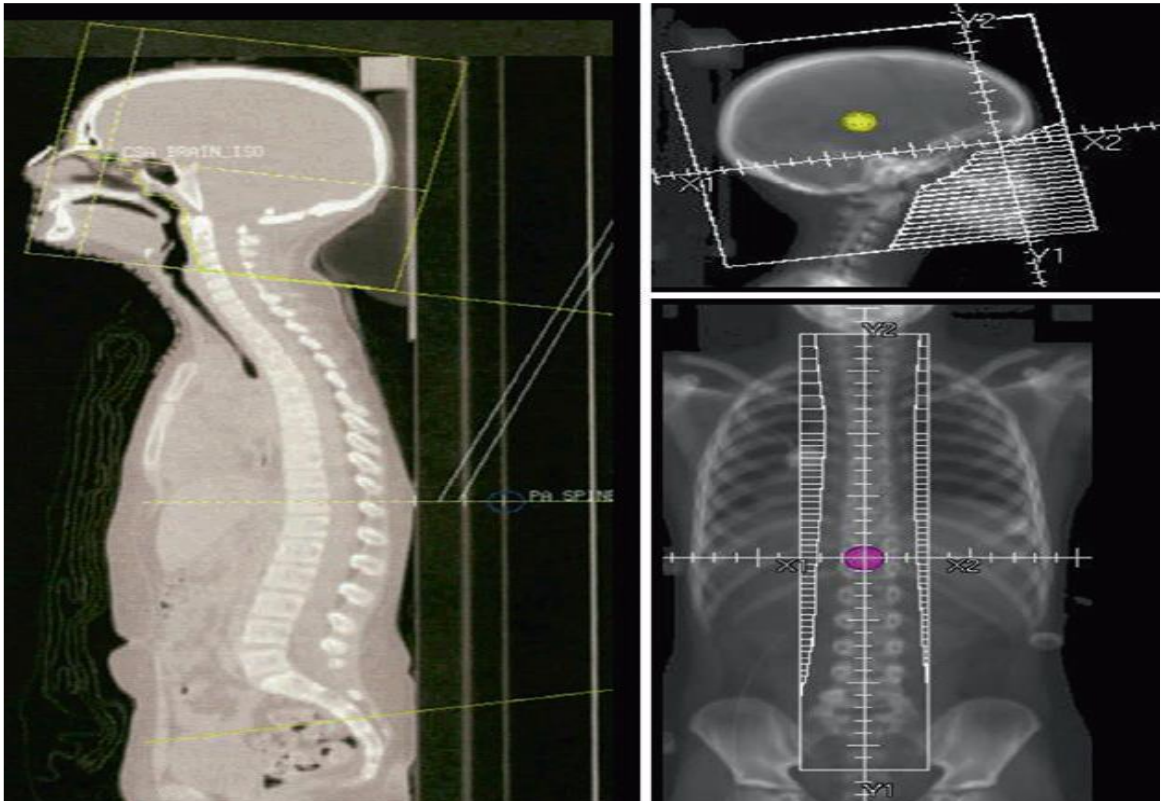
Çocukluk çağı tümörlerinde (leptomeningeal yayılım atipik teratoid rabdoid tümörler ve ependimom bulgulu medullablastom gibi olgular) genellikle radyoterapi tedavi volümü kraniyospinal adı verdiğimiz tüm beyin frontal lobun tamamı cribriform plate ve spinal kanalı içeren kompleks bir hedef hacimdir. İki boyutlu (2B) konvansiyonel radyoterapi yönteminde hasta, pron pozisyonda yatar ve bu pozisyonda termoplastik malzemeler ile hasta immobilizasyonu sağlanır (Hall ve Wu, 2003; Wanbersie ve Landberg, 1999). Şekil 2.4, 2B konvansiyonel tedavide, kraniyal ve spinal bölgenin radyoterapi tedavi alanlarını göstermektedir. Tüm beyin iki lateral alandan spinal kord ve meninksler ise posterior spinal alandan tedavi edilir. Bu tedavi alanları sonucunda doz dağılımında heterojenite görülmektedir. Hastaya özgü bazı durumlarda tedavi alanının uzunluğu mevcut tedavi cihazının maksimum alan boyutunu geçebilmektedir. Geleneksel tedavi tekniği kullanılırken kranyal alanlar ve spinal alan arasındaki kavşak bölgede dozimetrik olarak sıcak ve soğuk nokta oluşumunu önlemek için periyodik olarak kaydırmalar yapılır. Bunun nedeni bu alanda oluşabilecek doz düşüşü ya da doz artışına engel olmaktır. Bu durum hasta tedavi pozisyonu olan set up veya tedavide birtakım belirsizliklere neden olabilir. Bu belirsizliklerin birçoğu da hasta pozisyonu ile ilgilidir. Hasta sırt üstü (supin) veya yüz üstü (pron) pozisyonlarda tedavi edilebilir. Yüz üstü

pozisyon tedavi alanlarının hasta üzerinde doğrudan görülmesine olanak sağlar (Kenneth ve diğ., 2018).

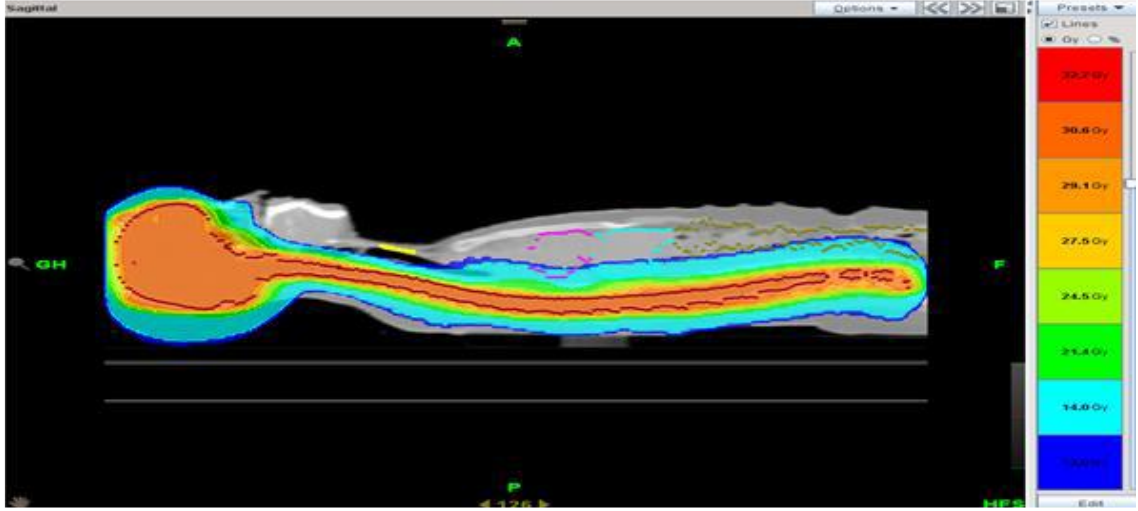


Şekil 2.4: İki boyutlu radyoterapi tedavi alanları.

Modern teknolojik cihazlarla uygulanan tekniklere de (3B-KRT, YART, Helikal YART vb) hedefe yönelik daha homojen doz sağlanırken hedef dışı organlar en az dozu almaktadır (Parker, Fillion, Roberge ve Freeman, 2007). Şekil 2.5 ve Şekil 2.6'da görüldüğü gibi, bu tekniklerde hasta supin pozisyonunda yatarak tedavi edilmektedir.



Şekil 2.5: Üç boyutlu konformal radyoterapi alanları.



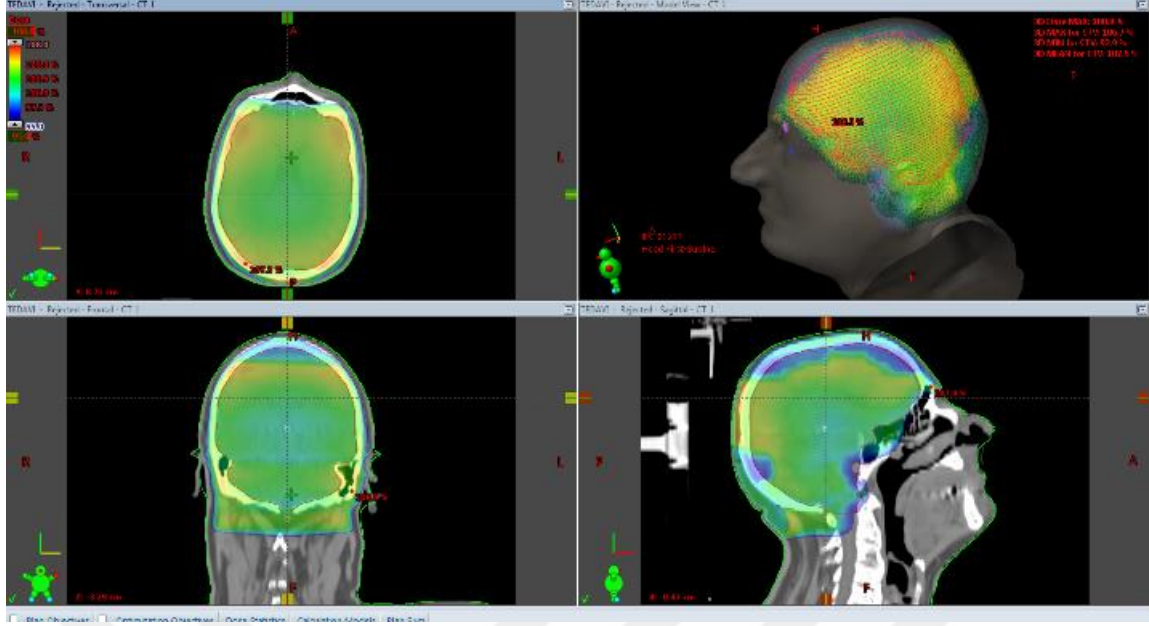
Şekil 2.6: Helikal Tomoterapi tedavi alanları.

Gelişen radyoterapi tedavi seçeneği ile uzun süre sağ kalım beklenen hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmek ve sekonder kanser oluşumunu engellemek, işitme kaybı, kalp rahatsızlıkları, hipotiroid ve nörokognitif yan etkileri azaltmak amacı ile son yıllarda YART, VMAT, Helikal YART (Tomoterapi) ve Proton tedavisi teknikleri araştırılmıştır. Bu teknikler hedef hacim dışında kalan bölgelerdeki riskli organ dozlarını azaltabilen yüksek konformal tekniklerdir.

2.3.1. Üç boyutlu konformal radyoterapi

Son yüzyılın ikinci yarısında radyoterapi teknolojisi diagnostik görüntüleme bilgisayar bilimlerindeki yenilik ve gelişmeler radyoterapinin rutin pratiğini büyük ölçüde modifiye etmiş, radyoterapi vermede ve sonuçlarında önemli ilerlemelere yol açmıştır (Dirican, 2015).

Doz dağılımları önceki dönemlerde sadece transvers kesitte hesaplanabilirken, günümüzde gelişen teknoloji ile 3 boyutlu rekonstrüksiyon yapılarak sagittal ve frontal kesitlerde de hesaplama yapmak mümkündür. Her üç düzlemde de hacimsel doz dağılımlarını değerlendirerek yapılan planlamaya “üç boyutlu planlama” adı verilir. Şekil 2.7, üç boyutlu konformal radyoterapi planlama tekniği kullanılarak yapılan tüm beyin radyoterapi planına ait transvers, sagittal ve frontal kesitlerdeki doz dağılımını göstermektedir.



Şekil 2.7: Tüm beyin 3B-KRT tedavi planı.

Üç boyutlu anatomik bilgi kullanarak hedef hacmi mümkün olduğunca yakın bir şekilde sararken, tümöre istenilen dozu verip normal doku dozunu minimuma indirmeyi amaçlar. Konformal doz dağılımı konsepti tümör kontrol olasılığını maksimuma çıkarırken, normal doku komplikasyon olasılığını minimuma indirmeyi içerir. Bu yüzden üç boyutlu konformal radyoterapi yani 3B-KRT tekniği istenilen klinik sonuca ulaşmak için hem fiziksel hem de biyolojik gerekçeleri kapsar. 3B-KRT optimal doz dağılımı ile tanımlansa da bu amaca ulaşmayı zorlaştıran birçok engel vardır. En temel engel tümör uzanımıdır. Görüntülemedeki modern gelişmelere rağmen klinik hedef hacmi (CTV) gözle görülmez. CTV, üç boyutlu görüntülere göre çizilmiş hastalığın mikroskopik yayılımını içermiyorsa 3B-KRT konformal tedavi amacını yitirir.

CTV lokalizasyonu ve değerlendirmesindeki zorluklara ek olarak 3B-KRT göz önüne alınması gereken başka hata payları da vardır. Hasta hareketi, organ hareketi, görüntüleme esnasında konulan işaretleyiciler sistematik ya da randomize hatalara yol açmaktadır. Tüm bu hatalar göz önünde bulundurularak planlanan hedef hacim (PTV) çizilmelidir. Konformal alanların tasarımında demet profili, yarı gölge, derinliğe bağlı lateral saçılmalar, radyal mesafe ve doku yoğunluğu göz önünde bulundurulmalı, PTV ve alan kenarı arasında yeterli miktarda emniyet sınırı bırakılmalıdır. Alanlar optimal bir şekilde düzenlenmiş olsa bile tümörün biyolojik cevabı ve normal dokular 3B-KRT'nin amacı göz önünde bulundurularak değerlendirilmeli, hastalığın ve ışınlanan normal

VMAT, sabit alanlı YART'ye kıyasla çok daha iyi bir aktarım verimi nedeniyle dikkat çekmektedir. Tipik olarak 10'dan az sabit alan ışın açısı içeren YART'nin aksine, VMAT, bir ark yörüngesinden çok sayıda ışın yönü içerir ve gantrinin dönüşü sırasında dinamik dozlar gönderir. Bununla birlikte, her yönden Çok Yapraklı Kolimatörler (ÇYK) tarafından herhangi bir ışın modülasyonu yoktur, böylece her bir ışın yönünden yoğunluk VMAT'de aynıdır. Bazı durumlarda VMAT'de birden fazla ark kullanılırken, her bir ışın yönünden gelen modülasyon seviyesi, sabit alanlı YART'deki her ışınınkinden çok daha düşüktür.

İleri teknoloji radyoterapi planları için literatürdeki ters planlama sürecinde, harcanan zaman ve emek üzerine veya YART ve VMAT planlarının kalitesinin nasıl kontrol edildiği ve böylece planlama sonuçlarını ve dolayısıyla plan kalitesinin karşılaştırılmasını önemli ölçüde etkileyen küçük detaylar bulunmuştur (Webb, 2003).

2.3.3. Helikal Tomoterapi

Helikal Tomoterapi (HT) sözcük anlamı olarak kesit tedavisi anlamına gelir (Mackie ve diğ., 1993). Tomoterapi bilgisayarlı tomografi mantığı ile çalışan kendine özgü tasarımı olan lineer hızlandırıcısı, magnetronu, kontrol bilgisayarı, yüksek voltaj kaynağı dedektörler ve ışın durdurucu gibi sistemleri bir halka gantri üzerinde bulunduran tedavi ışınının ÇYK ile şekillendirildiği ve görüntü rehberliğinde yoğunluk ayarlı radyoterapi yapabilen bir sistemdir. Helikal tomoterapide doz birçok demetçik ile hedef hacmin ışınlanmasını sağlayan ikili ÇYK kullanımıyla sarmal bir şekilde yapılarak verilir. Bu düşünce geleneksel linaklarda uygulanan klasik YART teknikleriyle karşılaştırıldığında daha hassas doz verilmesine katkıda bulunur (Sheng, Molly ve Read, 2006). 135 cm'ye kadar tek seferde ışınlayabilme özelliği ile tüm beden ışınlaması, kraniyospinal ışınlama gibi tedavilerde set-up kolaylığı sağlar. Şekil 2.9, tomoterapi planlama tekniği kullanılarak yapılan larenks radyoterapi planında hedef hacim ve kritik yapıların doz dağılımını göstermektedir.

Helikal Tomoterapi tedavi planlama sistemi konvolüsyon/süperpozisyon (convolution/superposition, c/s) doz hesaplama algoritmasını kullanmaktadır. c/s algoritması tedavi planlama sistemi (TPS)'ne tanımlanan yoğunluk tablolarına göre otomatik olarak her bir yapıyı algılayıp yoğunluk tanımlaması yapmaktadır. Buna bağlı olarak doz hesaplaması yaparken bu tanımlama bilgilerini işleme dâhil etmektedir.



Şekil 2.9: Larenks Helikal Tomoterapi tedavi planı.

HT TPS (versiyon 5.1.4) ticari bir ürün olup kullanımı kolay bir ara yüze sahiptir. Tek bir sayfa üzerinde kullanıma açık olan beş adet sekmesi bulunmaktadır. İlk sekmesinde çizilen anatomik yapılar gösterilmektedir. Bu sekmede çeşitli yapılar oluşturmak mümkündür. Otomatik olarak cilt, akciğer, beyin konturlaması yapılabildiği gibi, istenilen emniyet sınırlarıyla hedef hacim, kritik organ veya doz modifikasyonu ayarlaması yapılabilen alan için bir yapı oluşturulmasına kolaylık sağlayan araçlarla konturlama yapılabilmektedir. İkinci sekme ise hedef yapıların ve kritik organların tayin edildiği sekmedir. Birden çok hedef yapı önem sırasına veya üst üste binmesine göre sıralanır. Diğer hedef yapılara göre daha yüksek doz alacak olan yapıların önem numarası daha küçük olmalıdır. Hedef yapıların tümü aynı dozu alacaksa yapıların hangisi içerde kalıyorsa onun önem numarası daha küçük seçilmektedir. Kritik organlarda ise üst üste binen yapıların hangisi daha önemliyse onun önem numarası daha küçük seçilmektedir. Eğer üst üste binme yoksa sıralama kullanıcıya göre değişebilmektedir. Üçüncü sekmede ise, çekilen BT üzerindeki işaretleyicilerin üzerine kırmızı lazer getirilmektedir. Bu hasta set-up'ında referans olması için gerekli bir işlemdir. Bu sekmede ayrıca pitch (P), alan genişliği (field width-FW) ve yüklenmiş olan yoğunluk tablosu seçilmektedir. Bu parametrelerden FW, makine eşmerkezindeki tedavi alanının boylamsal (longitudinal) kalınlığı olarak tanımlanır (Bresciani ve diğ., 2016). Cihazda 1,05 cm, 2,5 cm ve 5 cm

değerleri olarak üç adet FW seçeneği bulunmaktadır. Pitch, birim gantri rotasyonuna boylamsal yöndeki masa yer değiştirme hareketinin, FW'ye oranı olarak tanımlanır (Bresciani ve diğ., 2016). Ayrıca yazılım yardımı ile hassas yapılar ya kısmen ya da tamamen bloklanabilmektedir. Kısmi bloklama da risk altındaki organ sadece gelen demetin çıkışından ışınlamaya maruz kalırken tam bloklama da risk altındaki organ ne girişten ne de çıkıştan ışına maruz kalmamaktadır. Dördüncü sekmede ise hedef yapı için reçete edilmek istenen doz hedef yapının minimum ne kadarlık bir hacminin reçete edilmek istenen dozu alacağı, kritik organların tolerans değerleri ve her biri için gerekli olan önem sayısı ve doz penaltıları gibi değerler girilmektedir. Bu sekmede cihaza özel parametrelerden bir diğeri olan modülasyon faktörü (MF) yani yaprakların açık kalma süresini en büyük demetçiğin yoğunluğunun, sıfırdan farklı tüm demetçikler için ortalama yoğunluğa oranını belirleyen ışın modülasyonu yapan parametre de girilmektedir (Skorska ve Piotrowski, 2013). Sonrasında ise optimizasyon başlatılmaktadır. Beşinci sekmede ise planlama sisteminde bulunan 4 ayrı doz hacim histogram (DVH) modu ile hedef hacim ve kritik organ dozlarının değerlendirilmesi kolayca yapılabilmektedir ve plandan sorumlu olan hekimin onayı ile planlama cihaza aktarılmaktadır (Yürekli, 2017).

2.4. Radyoterapide Hacim Tanımları

Tedavi etkinliğini değerlendirebilmek için kullanılan tedavi tekniği ile toplam dozun kaç fraksiyonda verildiği bilinmelidir. Tümör dozunun bilinmesi tek başına yeterli değildir. Radyoterapinin amacına göre hedef hacimler ve tedavi dozları değişmektedir. Hacim tanımlamaları tedavinin tanımlanması, kaydedilmesi ve raporlanması için gereklidir. Radyoterapide merkezler arası ortak dil oluşturabilmek amacıyla ICRU (International Commission on Radiation and Measurements) tanımları kullanılır. Gelişen teknolojiler ile birlikte günden güne gelişmekte olan ICRU raporlarının gelişimi şöyledir:

- 1973 ICRU 23: Tek yönlü fotonla fantom ışınlaması
- 1976 ICRU 24: Fotonla hasta ışınlamasında doz tanımlamaları
- 1978 ICRU 29: Foton ve elektron ışınlamaları doz tanımlaması
- 1985 ICRU 38: Jinekolojik brakiterapi
- 1984 ICRU 35: 1-50 MeV elektron dozimetrisi
- 1987 ICRU 42: Yüksek enerji foton elektron ışınlamada bilgisayar kullanımı
- 1993 ICRU 50 GTV: Görüntülenebilen Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume)-Tümör Nodül Metastaz (TNM) sınıflamasına göre tanımlanır. GTV tümörün

görüntülenebilir lokalizasyonu ve kapladığı yerdir. Birincil tümörler dışında, metastazlar da olabilmektedir. GTV'nin çizilebilmesi için tümörün çıplak gözle görülebilir, el ile palpe edilebilir olması ya da görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilmesi gerekmektedir. Cerrahi ile tümörün tamamen alındığı durumlarda, ameliyat öncesi ve sonrası tümör kalıntısı kalmamış ise GTV tanımlanamaz.

CTV: Klinik hedef hacmi (clinical target volume)-Tümör, Lenf Nodu Metastaz (TNM) sınıflaması yeterli olmayıp, topoğrafik anatomik tanımlar gerekmektedir. Görülebilen ya da görüntülenebilen tümörleri veya tümörün bulunması muhtemel yayılım bölgelerini kapsamaktadır. CTV'nin hacminin çizilmesi ile bu hacmin dışında GTV hacmi olmadığı kabul edilir.

PTV: Planlanan hedef hacim (planning target volume)-Geometrik bir kavram olarak boyutu tanımlamaktadır ve ITV'ye (dahili hedef hacim) hasta hareketleri ile set-up hatalarını da içine alan yeni bir pay eklenmesiyle elde edilir:

$$CTV + IM + SM = PTV \quad (2.1)$$

IM ve SM, tümöre ve lokalizasyonuna özgüdür. Bu yüzden PTV'ye her yönde eşit pay verilemez. CTV çevresindeki pay ise her yönde IM ve SM'yi kapsamalıdır. Olası organ ve hasta hareketleri ile set-up hatalarını içermelidir.

TV: Tedavi hacim (Treated volume)-Soğurulan doz (Gy) ve hacim tanımlamasıdır. Planlarda mükemmel bir doz dağılımı elde etmek hedeflenir ancak tedavi tekniklerindeki zorunluluklar bunu her zaman mümkün kılmamaktadır. PTV'yi düzgün bir şekilde her taraftan saracak referans izodozun seçilmesi ile tümörün minimum doz değeri belirlenmiş olur. Böyle bir izodoz yüzeyinin çevrelediği hacme Tedavi edilen hacim denir. Referans izodozun PTV'yi her yönden sarması istendiğinden bazı bölgelerde daha genişçe sarmasının önüne geçmek her zaman mümkün değildir. Tedavi hacmi için asıl amaç PTV ile birebir örtüşmesidir ancak hiçbir zaman PTV'den dar olmamalıdır. Bu nedenle Tedavi hacmi genelde PTV'den geniştir ve kullanılan tedavi tekniğine göre farklılıklar gösterebilmektedir.

IV: Işınlanan hacim (Irradiated volume)-Soğrulan doz görecelidir. Örneğin belirlenen hedef dozun %50 veya fazlası kadar belirgin bir doz alan doku hacmine ışınlanan hacim denir. Işınlanan hacim her zaman tedavi hacminden geniştir ve tedavi tekniğine göre değişmektedir.

OAR: Riskli organ CTV ne kadar yeterli tedaviye ihtiyaç duyuyorsa, organ riskinin (Organ at Risk-OAR) de o kadar yeterli bir korumaya ihtiyaçları vardır. Riskli organlar belirlendikten sonra, hareketli organlar da bu hareketi kontrol altına alacak şekilde CTV'ye IM ve SM ilave edilir. PTV'ye benzer şekilde OAR koruması için planlanan riskli organ hacmi (Planning Organ at Risk Volume-PRV)'nin de çizilmesi gerekir.

1999 ICRU 62 IM: Bağırsak, gaz, idrar, soluk alıp verme, yutkunma gibi fizyolojik hareketleri belirler.

ITV: Dâhili hedef hacim (Internal Target Volume-ITV) ICRU'nun 62. raporunda tedavi süresince CTV'de meydana gelebilecek pozisyon, şekil ve boyut değişiklikleri ile internal fizyolojik hareketler nedeniyle oluşabilecek değişiklikleri içeren yeni bir sınır çizilmesi önerilmiştir. CTV'ye IM eklenmesi ile ITV elde edilmiş olur.

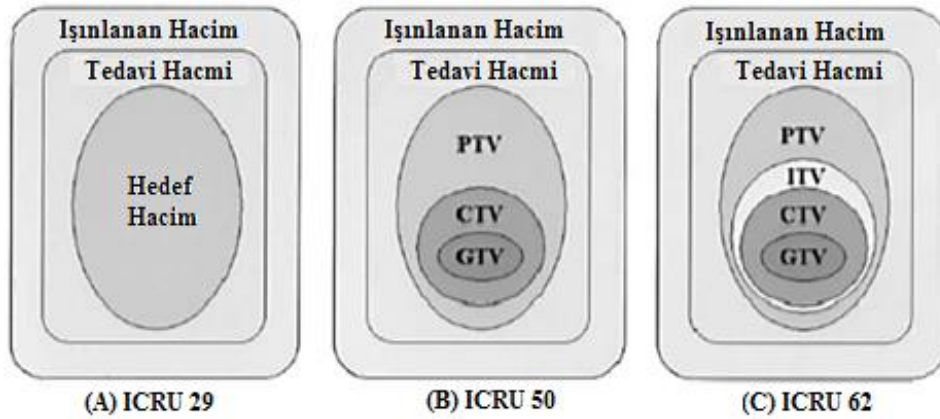
$$CTV + IM = ITV \quad (2.2)$$

SM: Set-up Marjı (Set-up Margin)

PRV: Planlanan riskli organ hacimlerini tanımlar.

Günümüzde eksternal radyoterapide ICRU 50 ve 62, jinekolojik intrakaviter uygulamalarda da ICRU 38 kullanımı önerilmektedir (Purdy, 2004; Quan ve diğ., 2012).

Şekil 2.10'da ICRU 29, 50 ve 62 protokollerine göre hedef hacim tanımını gösterilmiştir.



Şekil 2.10: Radyoterapideki hacimler (Purdy, 2004).

2.5. Radyoterapi Etkileri

Radyoterapi uygulanırken amaç, tümörün kontrolünü sağlarken, normal dokuya mümkün olan en az etkinin gerçekleşmesidir. Radyasyon onkologları tümörü kontrol altına

almak için bazı yan etkileri kabul etme eğilimi göstermektedir. Ancak tümörü kontrol altına almak için ortaya çıkabilecek ciddi yan etkiler kabul edilmemektedir. Buna göre radyoterapinin normal dokulara akut, subakut ve geç olmak üzere etkileri olmak üzere üç tipte etkiler görülmektedir (Purdy, 2004).

2.5.1. Akut etkiler

Tedavi sürecinden, tedavi sonrası ilk bir veya iki aylık dönem içerisinde ortaya çıkan etkilerdir. Bunlar arasında başlıca, baş ağrısı, bulantı, kusma, cilt tahribatı, rektal kanama, karın ağrısı, diyare, kabızlık, boğaz ağrısı, ağız kuruluğu, sistit, sık idrara çıkma, idrar yapmada tutukluk, akım gücünün azalması ve idrarı tam boşaltamama, yorgunluk yer almaktadır. Tipik olarak, akut etkiler geçicidir, ancak geç etkiler uzun vadede düzelmeden kalıcı olabilirler. Akut etkiler daha sık olarak kısa sürede görülür. Burada kısa süreli rahatsızlık, uzun vadeli tümör kontrolü veya tedavisinin olasılığı için değerli bir ödünleşme olarak düşünülür (Baskar, Lee, Yeo ve Yeoh, 2012).

2.5.2. Subakut etkiler

Subakut radyasyon etkileri, tedavinin tamamlanmasından sonra ancak 6 aydan önce gerçekleşir. Subakut radyasyon etkileri, çeşitli dokularda ortaya çıkan ve proliferatif bölmenin kaybı ya da endotel hücrelerinin ölümü ve fibroblastların uyarılması nedeniyle “geç etkilere” bağlı olarak “erken etkilere” pek uymayan patolojilerin alışılmadık bir grubudur. Bu etkilere örnek olarak radyasyon pnömonisi, omurilikte geçici demiyelinizasyon nedeniyle ortaya çıkan Lhermitte’nin göstergesi sayılabilmektedir (Collen ve Mayer, 2006).

2.5.3. Geç etkiler

Radyoterapi ardından aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilen etkilerdir. Ciddi etkiler olarak ortaya çıkmakla birlikte oldukça nadir görülmektedir. Beyin sapı hasarı, körlük (retina hasarı), sekonder maligniteler (sarkom, gliyom, menenjiyom gibi solid tümörler) ya da nadir görülen radyonekroz (radyasyon kaynaklı doku ölümü) ve felç bu etkiler arasında yer almaktadır. Daha sık ve daha az ciddi olarak hafif bilişsel bozukluk, endokrin anormallikler (hipotalamus ve hipofiz hasarı), katarakt, işitme kaybı, göz kuruluğu ve aşırı kulak kirliliğidir. Geç yan etkilerin riski, kullanılan alana ve kullanılan radyasyon dozuna bağlıdır. Dikkatli tedavi planlaması, ciddi uzun vadeli yan etkileri önlemeye yardımcı olabilir (Hanna, Baglan, Stromberg, Vicini ve Decker, 2002).

2.6. Radyoterapide Tedavi Planlarının Değerlendirilmesi

Radyoterapi planlamasında esas amaç; tümöre yeterli dozu vermeye çalışırken aynı zamanda da tümörü çevreleyen normal dokularda meydana gelebilecek ciddi komplikasyonların önüne geçebilmektir. Birbiri ile ilişkili olan bu durum tedavi modalitelerinin karşılaştırılmasında kullanılan kriterlerin başında gelir. Tedavi planlamalarının değerlendirilmesinde kullanılan nicel kriterler optimum ışınlama kriterini seçebilmek için radyoterapi planlarının karşılaştırılmasında önemli bir rol oynarlar. Son yıllara kadar radyoterapi tedavi planlarında kalite kavramı, doz hacmi (DV), doz hacim histogramları (DVH), homojenite indeksi (HI), konformite indeksi (CI) gibi fiziksel ölçütlere dayalıydı. Tedavi planlamalarının değerlendirilmesinde kullanılan bu ölçütlerden doz dağılımları ve DVH'lar mevcut uygulanabilir tedaviyi seçebilmek için alışlagelmiş yerleşik göstergelerden biridir (Mesbahi, Rasouli, Mohammadzadeh, Motlag, Tekin, 2019). Doz dağılımları tedavi planlarının görsel değerlendirmesinde kullanılan ve bilgi ediniminde daha çok kullanıcının katılımına bağlı olan bir değerlendirme parametresidir. Tek başlarına değerlendirildiklerinde nicel analizleri kullanışsız ve zordur. DVH'lar ise kritik organlar ve hedef hacmin almış olduğu dozlar hakkında bilgi verir ancak yalnızca ilgili hacmin almış olduğu doz hakkında bilgi sahibi olması, uzaysal konum bilgisinin olmaması buna bağlı olarak sıcak ve soğuk noktalara duyarsız olmaları tek başına plan değerlendirmede yetersiz kalabildiklerini göstermektedir. Plan değerlendirmede en optimal sonuca ulaşabilmek için DV ve DVH'lar birlikte değerlendirilmelidir (Dirican, 2015).

Doz dağılımının nicel bir analizi olan HI ve CI indeksleri ise plan değerlendirme ve derecelendirmede kullanılan önemli parametrelerdendir. Homojenite indeksi, hedef hacimdeki doz dağılımlarının yoğunluğunu ifade eder, hem “sıcak” noktaya hem de “soğuk” noktaya sahip olan planlamalar bu indeks ile ayırt edilebilir. Konformite indeksi ise hedef hacimde doz uygunluğu gösteren bir parametredir (Petrova, Smickovska ve Lazarevska, 2017). CI parametresi aynı zamanda ışınlanan hacim hakkında bilgi verir.

Son yıllarda gelişen radyoterapi teknikleri ile birlikte plan değerlendirme aşamalarında doza bağlı puanlamanın yanı sıra klinik sonuçlarla uyumlu tümör kontrolü ve komplikasyon olasılıklarını tahmin etmeye yarayan biyolojik puanlama kriterleri de plan değerlendirme ve karşılaştırma süreci içinde yer almaya başlamıştır. Çünkü yakın zamana kadar bir radyoterapi planının kalitesi fiziksel ölçütler ile yani daha çok doz ile ilişkilendirilirdi. Fakat modern radyoterapi teknikleri ile ortaya çıkan heterojen doz dağılımları ve DV'lerin biyolojik sonuçlarla ilişkili olduğu görüşleri tedavi planlamalarının

değerlendirilmesinde, klinik hedefleri daha yakından yansıtmaya sürecinde mevcut doz yanıt modellerinin geliştirilmesi hakkındaki anlayış beraberinde biyolojik metriklerin rutin bir tedavi sürecine dahil edilmesine yol açmıştır (Li ve diğ., 2012).

2.6.1. Kritik organların (OAR) değerlendirmesi

Kritik organ, planlanan tedavi volümü içinde kalacak radyasyon duyarlılığı nedeniyle tedavi planında, doz değişikliğine neden olacak yapılardır. Çünkü ışınlama normal dokuda patolojik değişikliklere neden olabilir ve geri dönüşümsüz fonksiyonel sonuçlar doğurabilir. Kritik yapılar planlama sürecinde özetlenmeli ve bu alanlara uygulanan doz ya izodoz dağılımını görselleştirerek ya da DVH vasıtasıyla nicelleştirilmelidir. Risk altındaki organların tolerans dozunu tedavi stratejisine dâhil etmek esastır. Bu esaslar göz önünde bulundurularak ICRU 62 PRV terimini eklenmiştir. Bu terim risk altındaki organların çoğunun mobil yapılar olduğunu dikkate almakta; bu nedenle, geometrik belirsizlikleri telafi etmek için risk altındaki organları çevreleyen bir marjı tavsiye etmektedir.

Dokunun histopatolojik özellikleri ve fonksiyonel alt birimlerinin olması açısından radyasyon yanıtlarının farklı olması ile risk altındaki organlar seri ve paralel olarak sınıflandırılabilir. Seri organlar, organın sadece küçük bir hacmi tolerans sınırının üzerinde bir doz alsa bile tam işlevselliğini kaybedebilir (Kallmann, Agren, Brahme, 1992). Örneğin spinal kord, kiazma beyin sapı gibi yapılar seri organlardır. Paralel organlar ise ancak ışınlama bölgesinde, örneğin akciğer ve böbrek gibi daha büyük bir hacim dâhil edildiğinde hasar görür. Böbrekler, karaciğer, akciğerler paralel organlara örnektir. Paralel ve seri organlar için doz hacim sınırlamaları farklıdır (Dirican, 2015). Paralel organlar için hacme bağlı doz değerlendirilmesi yapılırken seri organlar için maksimum dozlar dikkate alınır.

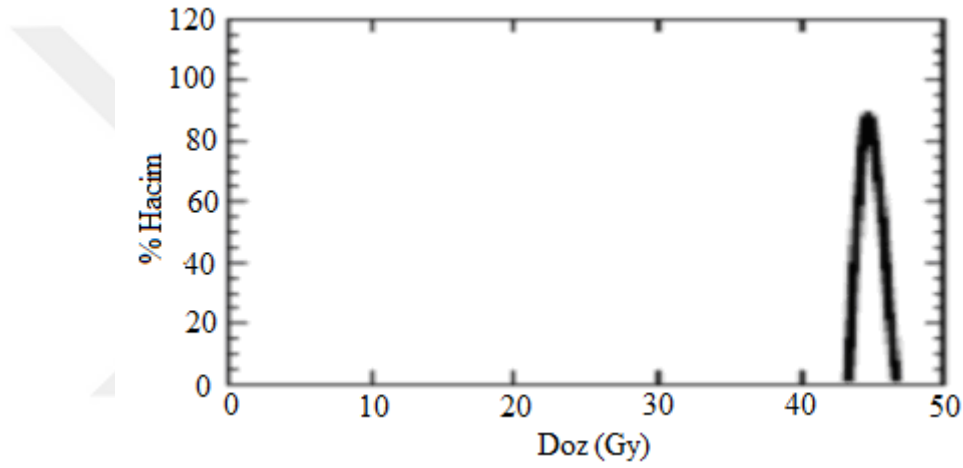
2.6.2. Doz hacim histogramları (DVH)

DVH, plan değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Doz hacim histogramları ilgili hacim içinde üç boyutlu doz dağılımının nicel ve öz metodudur (Dirican 2015). Tedavi planlama sistemlerinde yapılan planlarda, ilgili yapının almış olduğu üç boyutlu doz dağılımını tek bir eğri ile ifade eden bu histogramlarda; bir plan için hedef tümör hacmini ya da risk altındaki organların aldıkları dozlar değerlendirilebilir (Khan, 2003). Böylece plan değerlendirmede uygun tedavi planının seçimine olanak sağlar. DVH'lar üç boyutlu

doz bilgilerini ilgili her organ için bir eğri olacak biçimde grafiksel olarak özetler. Diferansiyel ve Kümülatif olmak üzere iki tip DVH vardır.

2.6.2.1. Diferansiyel DVH

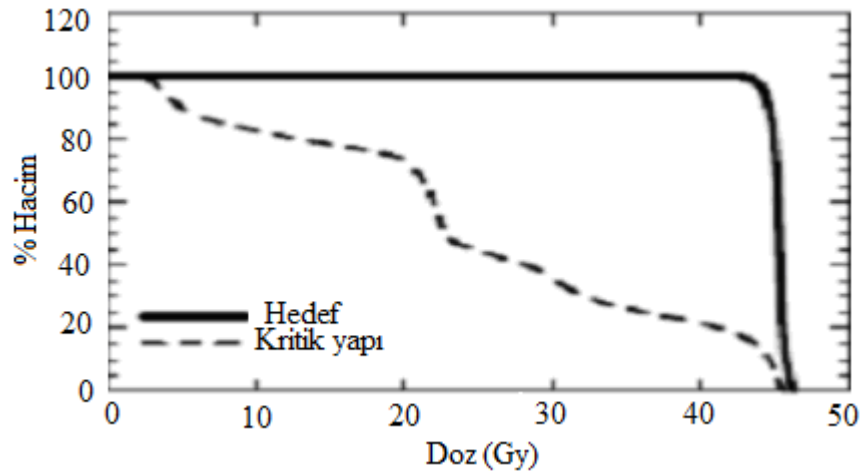
Diferansiyel DVH, volümdeki doz farklılığını en düşükten en yükseğe gösterir. Hedef hacim için ideal bir diferansiyel DVH'da, hacmin %100'ünün reçete edilen dozu aldığını gösteren tek bir sütun olurken kritik organlarda ise organın farklı kısımlarının farklı dozlar aldığını belirten birkaç tepe noktası içerir. Şekil 2.11'de hedef hacmin diferansiyel DVH'te gösterimi verilmiştir.



Şekil 2.11: Diferansiyel DVH (Dirican, 2015).

2.6.2.2. Kümülatif DVH

Kümülatif DVH, spesifik doz almış anatomik yapının hacmini gösterir. Kümülatif DVH'ler doz volüm histogramlarının en yaygın kullanılan şeklidir. Kümülatif DVH'deki 0 Gy alan hacim, % 100 olarak gösterilir. İlk doz aralığında örneklemek gerekirse; 0-5 Gy doz alan hacim toplam hacimden çıkarılır ve bu hacim toplam hacmin yüzdesi olarak gösterilir. Eğrinin herhangi bir noktasında, verilen doza eşit ya da daha fazla doz alan hacim gösterilir (Şengül, 2018). Şekil 2.11'de hedef ve kritik yapıya ait kümülatif DVH gösterilmektedir.



Şekil 2.12: Kümülatif DVH (Dirican, 2015).

2.6.3. Homojenite indeksi (HI)

Homojenite indeks değeri belirlenen PTV hacmi için verilen dozun hacim içerisinde ne kadar homojen yani eşit oranlarla dağıldığının göstergesidir. Kısaca, homojenite indeksi, hedef hacimdeki doz dağılımının homojenliğini gösteren nesnel bir objedir. Optimum plan için hızlı bir kalite göstergesidir; hedef içindeki doz dağılımı hakkında genel bir bilgi vermekte ve homojenliğin objektif bir ölçüsünü sağlayarak kolaylaştırabilmektedir.

Radyoterapide sonuçların değerlendirilmesinde, veri değerlendirmesinden bir çıkarım yapılması için oldukça fazla zaman gerekir. Ancak HI gibi tedavi planlama parametreleri bir planın kalitesini belirlemek için zamandan tasarruf sağlarlar (Yu, Jozsef, Apuzzo, Petrovich, 2003).

Farklı tedavi planlamaları veya ışınlama teknikleri karşılaştırılırken hedef hacme bağlı olduğundan dolayı aynı formülü kullanmak gereklidir. Homojenite indeks limiti için kabul edilebilir bir fikir birliği yoktur. Genel olarak homojenite indeksi için sıfır (0) değeri ideal değer olarak ifade edilir. Aynı zamanda HI tümör lokasyonu ve tedavi hacminden bağımsızdır (Çelik, 2015). Homojenite indeksi hesaplamalarında kullanılan farklı formüller mevcuttur. Bu çalışmada ICRU homojenite indeksi formülü kullanılmıştır.

ICRU homojenite indeksi formülü;

$$HI = (D_{\%2} - D_{\%98}) / D_{\%50} \quad (2.3)$$

şeklinde verilir. Bu formülde;

$D_{\%2}$ =PTV hacminin %2'sinin aldığı doz

$D_{\%98}$ =PTV hacminin %98'inin aldığı doz

$D_{\%50}$ =PTV hacminin %50'sinin aldığı doz

2.6.4. Konformite indeksi (CI)

Hedef ve tedavi edilen hacim arasındaki ilişkiyi ifade eder. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) kriterine göre konformite indeksi 1'e eşit olduğu durumlarda ideal doz dağılımından bahsedebiliriz. Konformite indeksi 1'den büyük ise ışınlanan hacim hedef hacimden büyük olduğu anlamına gelir. CI, 1'den küçük ise hedef hacim kısmi olarak ışınlanıyordur. RTOG yayınlarına göre konformite indeksi planın uygunluk derecesini tahmin etmede kullanılır. Konformite indeksi için 1 değeri nadir olarak elde edilir. İndeks değeri 1-2 arasında ise tedavi plan ile uyumludur. 2-2,5 arası ise veya 0,9-1 arası ise küçük sapma mevcuttur (Çelik, 2015). Homojenite indeksinde olduğu gibi konformite indeksinde de farklı formüller mevcuttur. Bu çalışmada Van't Riet, Mak, Moerland ve Elders (1997)'in türettiği CI formülü,

$$CI = (TV_{RI}/TV) (TV_{RI}/V_{RI}) \quad (2.4)$$

şeklinde verilir. Bu ifadede;

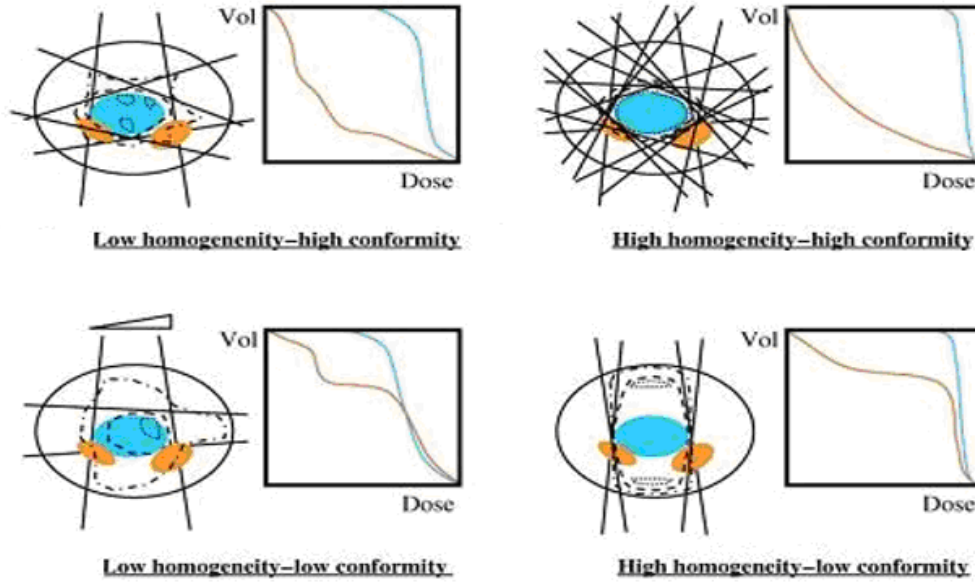
TV_{RI} =Referans izodozu alan hedef hacim,

TV =Hedef hacim,

V_{RI} = Işınlanan referans hacimdir.

Hedef hacim ve hedef dışı bölgedeki referans dozu alan toplam hacim olarak tanımlanmıştır.

Şekil 2.13'te düşük ve yüksek uygunluktaki tedavi planları için doz homojenliği ve doz konformitesi örneklerinin DVH ile gösterimi verilmiştir. Mavi kısımlar hedef organı ve turuncu kısımlar ise kritik organı göstermektedir.



Şekil 2.13: Düşük ve yüksek uygunluktaki tedavi planları için doz homojenliği ve doz konformitesi örneklerinin DVH ile gösterimi (Dirican, 2015).

2.6.5. Radyoterapide Plan Değerlendirmede Kullanılan Biyolojik Parametreler

DVH, HI, CI gibi fiziksel parametrelerin yanı sıra biyolojik parametreler de tedavi planlamalarının değerlendirilmesinde son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde ileri radyoterapi tedavi planlama tekniklerinin kullanılması ile birlikte ortaya çıkan heterojen doz dağılımları ve düşük doz alan hacimlerin varlığı da tedavi planı değerlendirmesini daha karmaşık hale getirmiştir. Özellikle yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi sofistike radyoterapi tekniklerinde, farklı tedavi planları aynı doz değerlerine sahip ancak çok farklı şekillerde DVH'ler ile karakterize edilen doz dağılımlarına yol açabildiği görülmüştür. Bu durumda optimal planlamanın belirlenebilmesi için klinisyenlerin, farklı dokuların doz-hacim özelliklerine ilişkin yeni parametrelere güvenmesi gerekebilir. (Warkentin, Stavrev, Stavreva, Field, Fallone, 2004). Tümör kontrolü için gerekli olan dozun homojen bir şekilde verilebilmesini amaçlamak radyoterapi tedavisinin temel taşlarından biri olmuştur. Radyoterapide organ tipine ve kanser histolojisine göre malin hücreleri inaktive etmek ve böylece çoğalmayı durdurmak için farklı dozlar gerekir. Bununla birlikte, radyasyona bağlı hücre öldürme stokastik bir süreçtir. Radyoterapi tedavisine bir başarı oranı atamak için TCP modelleri geliştirilmiştir. Aynı zamanda, normal doku toksisitesi risklerinin de kabul edilebilir bir seviyede tutulmasına ihtiyaç vardır. NTCP modellerinin amacı komplikasyon olasılıklarını tahmin edebilmektir.

Geleneksel olarak, TCP ve NTCP modelleri, klinik sonuçlarını DVH cinsinden dozimetrik bilgilerle birleştirir (Tommasino ve diğ., 2017).

NTCP ve TCP model parametreleri, klinik gözlemlere matematiksel olarak uyarlanarak türetilir ve daha sonra tümör nüksü veya toksisite riskini tahmin etmek için kullanılır. Her iki model türünde dozimetrik bilgileri DVH üzerinden temin eder.

Üç boyutlu doz dağılımları tek başına kullanıldığı zaman bu karmaşıklığı açıklayamaz. Özellikle modern radyoterapi teknikleri ile birlikte tek düze olmayan doz dağılımları, kanser dokularının heterojenliği, kritik yapıların radyasyon duyarlılığının farklı olması gibi durumlar tedavi modalitelerinin seçimlerinde TCP ve NTCP gibi biyolojik parametrelere ilgiyi artırmıştır (Tommasino ve diğ., 2017).

Bu sebeple radyobiyolojik modellemeler plan değerlendirme aşamasında hayatımıza girmiş ve bu modellemelerde kullanılan EUD, TCP, NTCP gibi biyolojik metrikler, plan değerlendirme sürecinin içerisinde yer almaya başlamıştır.

2.6.5.1. Biyolojik eşdeğer doz (EUD)

Niemierko tarafından önerilen eşdeğer homojen doz (EUD) kavramı tek bir metrikle uniform olmayan tümör dozlarını raporlama olanağı sağlar. EUD aynı biyolojik etkiyi veren doz olarak tanımlanır ve denklem (2.5) ile ifade edilir. Fenomenolojik EUD kavramı, hem tümörler hem de normal dokuya uygulanabilir basit bir formül sağlamak için 1999 yılında Niemierko tarafından tanıtılmıştır (Niemierko 1999). Niemierko'ya göre EUD;

$$EUD = \left(\sum_i V_i D_i^a \right)^{1/a} \quad (2.5)$$

şeklinde tanımlanmıştır. Burada;

V_i =D dozunu alan organ hacmi

a =Hacim etkisini açıklayan dokuya özgü parametre

D_i =Diferandiyel DVH'te bir noktadır.

Temeli, doza bağlı doku tepkisi arasındaki ilişkidir. Biyolojik parametre hesaplamalarının birçoğu EUD parametresinden türetilmiştir. EUD kavramı doz dağılımı ile radyobiyolojik parametreyi birleştirir. EUD tek parametreye (a) dayanır. (a) parametresi

tümör ve kritik organların her ikisi için de kullanılır. Tümörler için $a < 0$, OAR'lar için ise $a > 0$ 'dır (Mesbahi ve diğ., 2019).

Biyolojik optimizasyon klinik olarak ilgili spesifikasyonları kullanır. Bunlar TCP, NTCP veya komplikasyonsuz tümör kontrolüdür. TCP ve NTCP'nin doz yanıt eğrileri sigmoidaldır. Biyolojik optimizasyonda farklı endpointler için farklı modellere ihtiyaç vardır. Modellerin geçerliliği çoğu organ için tartışmalıdır (Gay ve Niemierko, 2007).

2.6.5.2. Normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP)

Normal dokular için hacim etkileri kavramı, doz yanıt ilişkilerini modelleme çabalarının temel taşıdır. Organın paralel ve seri organ olma durumuna göre paralel organlarda, organ fonksiyonunun önemli ölçüde korunmasında ortalama organ dozu ışınlanmış hacim ile ilişkilidir yani paralel organlarda ışınlanmış hacim azaltılarak organ fonksiyonunun önemli derecede korunması sağlanır. Seri organlarda ise radyasyona eşik benzeri yanıtlar sergiler ve genellikle maksimum organ dozu veya sıcak nokta ile ilişkilidir (Li ve diğ., 2012). Bu doz,

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx \quad (2.6)$$

$$t = \frac{D_{eff} - TD_{50}}{mTD_{50}} \quad (2.7)$$

$$D_{eff} = \left(\sum_i V_i D_i^{1/n} \right)^n \quad (2.8)$$

şeklinde tanımlanır. Burada D_{eff} , tüm hacime eşit olarak verilirse, gerçek üniform olmayan doz dağılımı ile aynı NTCP'ye yol açacak dozdur, TD_{50} , tüm organa verilen %50 komplikasyon riski ile sonuçlanan dozdur, m , sigmoid eğrisinin eğiminin bir ölçüsü, n , hacim etkisi parametresidir ve V_i ise D_i dozunu alan fraksiyonel organ hacmidir. D_{eff} , kavramsal olarak EUD ile aynıdır (Li ve diğ., 2012).

Biyolojik değerlendirme için en çok kullanılan modellerden biri NTCP için E. G. Lyman modelidir. Bu model üç parametreye dayanır. Bunlar TD_{50} ; tüm organda %50 komplikasyon yaratan doz, m ; TD_{50} 'deki doz gradyenti, n ; hacim parametresi (paralel organlar için 1 seri organlar için 0)'dir (Mesbahi ve diğ., 2019).

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}} \quad (2.9)$$

Buradaki γ_{50} faktörü ise doz yanıt eğrisinin eğimini tanımlar (Gay ve Niemierko, 2007).

2.6.5.3. Tümör kontrol olasılığı (TCP)

TCP modellerinin çoğu hayatta kalan klonojenik tümör hücreleri, yani tümörü yeniden büyütebilen hücrelerin sayısının poisson dağılımını izlediği varsayımına dayanmaktadır. Başlangıçtaki klonojen sayısı N ise, hayatta kalan klonojenlerin ortalama sayısı da SN ile verilir. Bu durum,

$$TCP = \exp(-SN) \quad (2.10)$$

olarak ifade edilir. Burada S, bir radyasyon terapisi seyrinden sonra genel olarak hayatta kalan kısımdır. Tümör kontrol olasılığı, hiçbir klonojenin hayatta kalma olasılığına eşittir (Li ve diğ., 2012).

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}} \quad (2.11)$$

TCD₅₀, tümör homojen olarak ışınlandığında tümörü %50 kontrol eden dozdur. TD₅₀ normal organın %50 komplikasyon oranı için tolerans dozudur (Gay ve Niemierko, 2007).

Biyolojik parametre hesaplamalarının birçoğu EUD parametresinden türetilmiştir. EUD kavramı doz dağılımı ile radyobiyojik parametreyi birleştirir. (a) parametresi, tümör ve organların biyolojik özelliklerini yansıtır. Bu parametre, tümörler için negatif değerdir ve OAR'ler için $a \geq 1$ dir.

Bu değerler ($a=1/n$) OAR'ler için Lyman Kuter Burman modelinden alınabilir. Bu tanım $D_{98} < EUD < D_{2}$ arasında değerlendirilir.

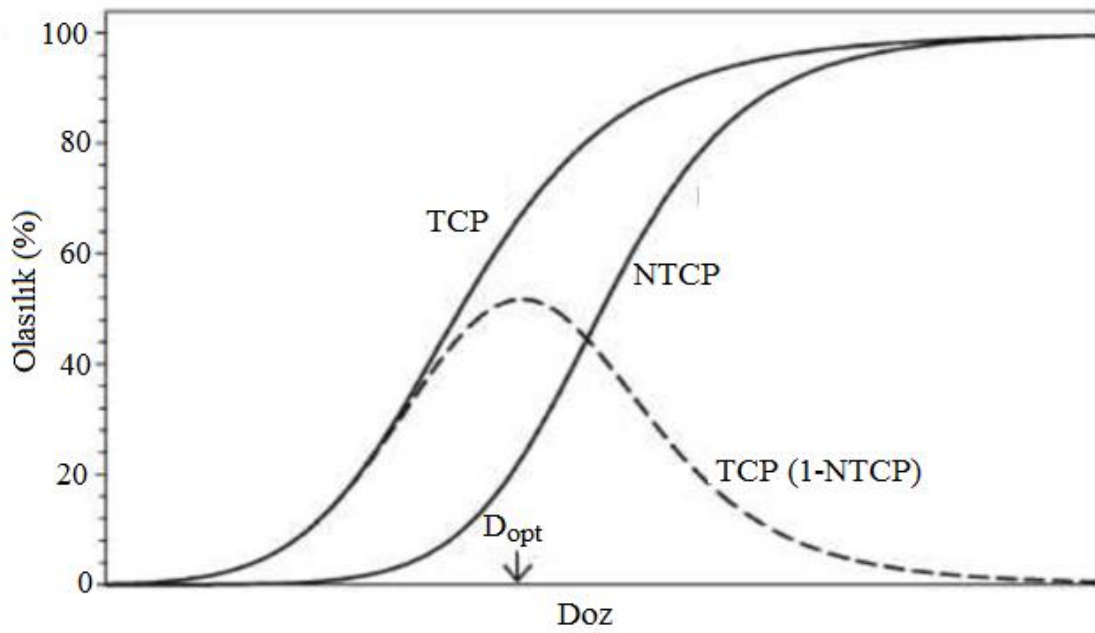
Hedef hacim için $a < 1$ olduğu zaman (yani akciğer için $a = -10$) model, düşük doz bölgesinde ağırlıktadır.

Paralel organlar için $a = 1$ olduğunda EUD ve NTCP mean doza bağlıdır.

Seri organlar için $a > 1$ olduğu zaman (yani spinalcord) EUD ve NTCP maksimum doza bağlıdır (Chaikh ve diğ., 2018).

2.6.6. Doz yanıt eğrileri

Radyoterapide amaç tümöre yeterli dozu vermeye çalışırken aynı zamanda da çevresindeki dokularda ciddi komplikasyonlara yol açmadan lokal kontrolü sağlayabilmektir. Bu amaç tümör ve sağlam dokuların doz cevap eğrisi ile tanımlanabilir. Şekil 2.14'te tümör kontrol olasılığı ve normal doku komplikasyon olasılığı arasındaki ilişkiyi ifade eden doz yanıt eğrisi gösterilmektedir



Şekil 2.14: Doz-yanıt eğrisi.

Tümör dozunun artması ile birlikte tümör kontrol olasılığında da artış görülür. Ancak doz artışı normal doku komplikasyon olasılığını da beraberinde artıracığından klinik durumlarda sınırlayıcı olur. Her iki eğri arasındaki terapötik pencere olarak adlandırılan bölgede, tümör kontrol olasılığı, normal doku komplikasyonu olmaksızın optimal dozunda (D_{opt}) maksimuma ulaşır. Bununla birlikte ilgili komplikasyonların olasılığı tahmin edilebilir değilse, bu optimum dozun klinikte uygulanması uygun olmayabilir. Bu nedenle tümör kontrol olasılığı daha düşük olur (Schlegel, 2006).

Doz cevap eğrisinin şekli, komplikasyon oluşma ihtimalini yalnızca radyasyon dozunun bir fonksiyonu olarak ifade eder. Aynı zamanda doz cevap eğrileri dolaylı olarak birbirinden farklı fiziksel ve biyolojik parametreye bağlıdır. Biyolojik parametrelerde doku cevabı için son nokta (end point) belirlenmelidir. Biyolojik son noktanın tanımlanmasının yanı sıra doz cevap eğrileri çoğu fiziksel nitelikte olan çeşitli tedavi parametrelerinden etkilenmektedir. Bunlardan en önemlileri dozun ne kadar sürede verildiği ışınlanan normal doku hacmi ve kullanılan radyasyonun kalitesi olarak verilebilir. Radyoterapi tedavilerinin başlangıcından bu yana birçok araştırmanın temel hedefi klinik sonuçları iyileştirmek amacı ile tümör kontrolü ve normal doku komplikasyonları için doz cevap eğrileri arasındaki teröpatik pencereyi genişletmek gibi fiziksel tedavi parametrelerini optimize etmektir (Joiner ve Kogel, 2009).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Kullanılan araç ve gereçler İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na aittir.

3.1. Araç-Gereçler ve Planlama Sistemi

Çalışmada kullanılan araç ve gereçler:

- a) Clinac IX model Lineer hızlandırıcı cihazına ait Eclips 13.6 versiyon tedavi planlama sistemi,
- b) HI-ART model Tomoterapi cihazına ait Accuray marka Hi-Art 5.1.4 versiyon tedavi planlama sistemi.

3.1.1. Clinac IX model lineer hızlandırıcı cihazına ait Eclips marka 13.6 versiyon planlama sistemi

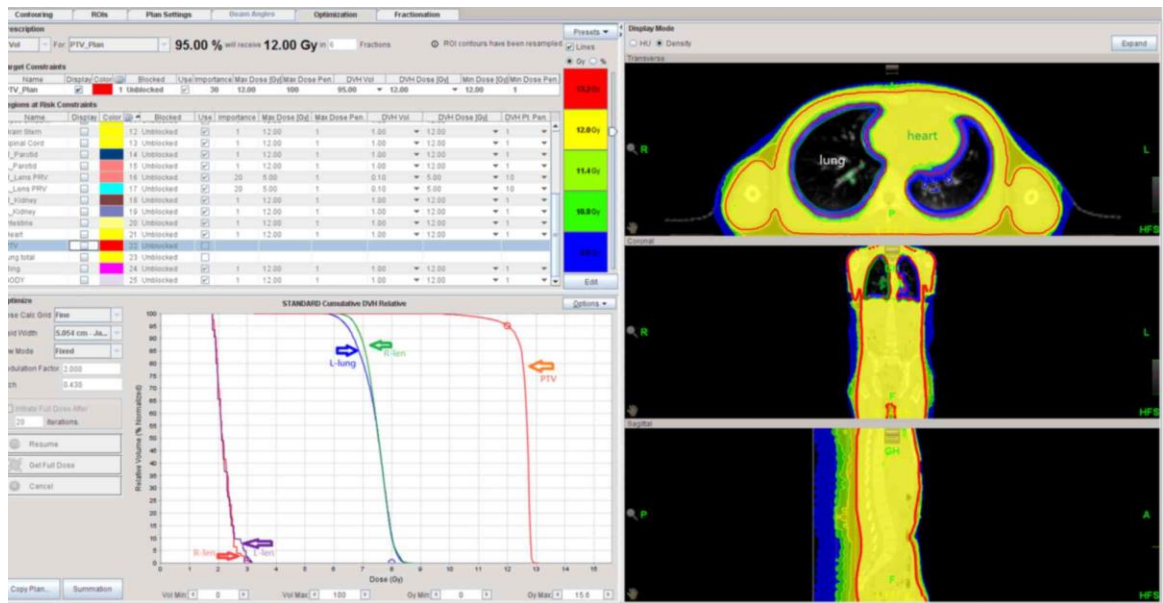
Çalışmada Eclips marka 13.6 versiyon tedavi planlama sistemi kullanılmıştır. Eclips marka tedavi planlama sistemi DICOM uyumlu bir planlama sistemidir. Eclips marka tedavi planlama sistemi ile, BT, MR görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yöntemleri kullanılarak hastanın 3 boyutlu modellenmesi oluşturulabilmektedir.

Eclips tedavi planlama sistemi, BT görüntülerini, 3B-KRT uygulamalarına, YART tedavisine, elektron tedavisine ve Brakiterapi tedavisine uyumlu hale getirir. Böylece tedavi planlarının doz dağılımlarının hesaplanmasını kolaylaştırarak doğru yapılmasını sağlamaktadır. Şekil 3.1'de Eclips 3B-KRT planlama sistemi kullanılarak yapılan tedavi planı görülmektedir. Hedef hacimde ve normal dokularda oluşan doz miktarını kontrol edebilme olanağı sağlayan sistem üç boyutlu doz dağılımı oluşturabilmekte ve birçok radyoterapi tekniklerinin uygulanabilirliğini sağlayabilmektedir (Saw, Li, Battin, McKeague, Petters, 2018; Webb, 2003).

3.1.2. HI-ART model tomoterapi cihazına ait Accuray marka HI-ART 5.1.4 versiyon planlama sistemi

Helikal Tomoterapi (HT) tedavi planlama sistemi, konsolüsyon/süperpozisyon (convolution/superposition, c/s) doz hesaplama algoritmasını kullanmaktadır. c/s algoritması tedavi planlama sistemine tanımlanan yoğunluk tablolarına göre otomatik olarak her bir yapıyı algılayıp yoğunluk tanımlaması yapmaktadır. Buna bağlı olarak doz hesaplaması yaparken bu tanımlama bilgilerini işleme dâhil etmektedir (Yürekli, 2017).

Tek bir sayfa üzerinde kullanıma açık olan beş adet sekmesi bulunmaktadır. İlk sekmesinde çizilen anatomik yapıları göstermektedir. Bu sekmede sanal yapılar oluşturulabileceği gibi beyin ve akciğer gibi organların otomatik konturlaması yapılabilmektedir. İkinci sekme ise hedef yapıların ve kritik organların tayin edildiği sekmedir. Üçüncü sekmede ise hasta set up referans koşullar oluşturulmakta Pitch (P) ve alan genişliği (FW) seçilebilmektedir. Dördüncü sekmede ise hedef yapı için reçete edilen doz bilgileri girilmekte, aynı zamanda kritik organların tolerans değerleri ve önem sayıları belirlenmekte ve optimizasyon işlemi başlatılmaktadır. Beşinci sekmede ise dört ayrı doz hacim histogramı (DVH) modu ile hedef hacim ve kritik organ dozları değerlendirilmektedir. Şekil 3.2, tomoterapi tedavi planlamasının 5. sekmesine ait tüm vücut ışınlamasının doz dağılımını göstermektedir.



Şekil 3.2: Tomoterapi tedavi planlama sistemi ile yapılan tüm beden ışınlaması tedavi planı.

3.2. Planlama Yöntemleri

Çocuk kraniyospinal hastalarda üç farklı tedavi modalitesi kullanılarak yapılan tedavi planlamalarının karşılaştırılmasında, ilk olarak daha önceden medulloblastom tanısı konmuş ve kraniyospinal ışınlama yapılmış olan ve yaşları 4 ile 17 arasında değişen 10 çocuk hastaya ait supin pozisyonda çekilen BT verileri farklı merkezlerden kliniğimize gönderilmiştir. Farklı merkezlerden kliniğimize gelen 10 çocuk hastaya ait BT verileri, konturlama programı daha pratik olduğu için Eclips 13.6 versiyon planlama istasyonuna aktararak hedef hacimler ve kritik organlar çizilmiştir.

Yapılacak olan tedavi planlamalarına ait doz reçetelenmesinde de, standart risk medulloblastomlar için belirlenen kraniyospinal alana 23,4 Gy, posterior fossa alanına da 54 Gy ek (boost) tedavi dozu reçete edilmiştir (Thomas ve diğ., 2000).

Bu çalışmada Ek 1’de verilen İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi 2019-06 nolu etik kurul onayı alınmış olup, çalışma retrospektif bir çalışmadır. Üç farklı tedavi modalitesi uygulanabilmesi için yapılan konturlama ve tedavi planlama sistemine aktarma işlemi sırasıyla aşağıdaki gibi yapılmıştır:

1. Üç farklı tedavi tekniği kullanılarak yapılacak olan kraniyospinal radyoterapi tedavi planlamaları için farklı merkezlerden alınan yaşları 4 ile 17 arasında değişen 10 çocuk hastaya ait BT görüntüsü, konturlaması daha pratik olduğu için Eclips TPS’ye aktarılmıştır. Eclips TPS’ye aktarılan BT görüntülerine, hedef hacimler ve kritik organlar Avrupa Pediatrik Onkoloji Derneği (European Society for Pediatric Oncology-SIOPE) çalışmasına ait protokolde belirtilen öneriler referans alınarak (Hoeben ve diğ., 2019) deneyimli bir radyasyon onkoloğu tarafından çizilmiştir. Çizilen hasta verileri Tomoterapi tedavi planlamalarının yapılabilmesi için harici disk yardımı ile Tomoterapi planlama istasyonuna aktarılmıştır.

2. Kraniyospinal ışınlama tanısı konulmuş 10 çocuk hastaya ait aktarılan BT verileri için, kritik organ olarak gözler, lensler, optik sinirler, kiazma, beyin sapı, parotisler, beyin, kalp, akciğerler, böbrekler, karaciğer, özofagus ve tiroid çizimleri, PTV için ise PTV_{beyin} , PTV_{spinal} , PTV_{toplam} ($PTV_{beyin}+PTV_{spinal}$) posterior fossa alanı için ise PTV_{boost} çizimleri radyasyon onkoloğu tarafından yapılmıştır.

3. PTV_{beyin} için; frontal lob ve Cribriform Plate’i içerecek şekilde tüm beyinin dâhil olduğu CTV_{beyin} tanımlanmıştır. CTV_{beyin} ’e 3-5mm pay verilerek PTV_{beyin} oluşturulmuştur.

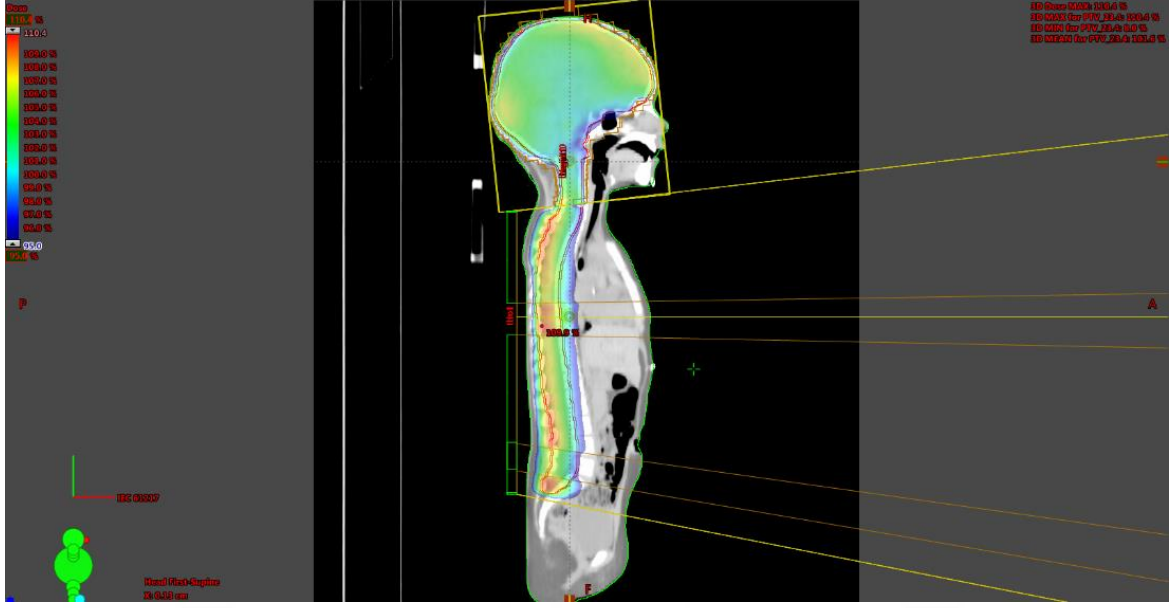
4. PTV_{spinal} için; lateralde intervertebral forraminaları kapsayacak şekilde ve inferiorde de spinal MR'a göre tekal sakın sonlandığı yere kadar tüm spinal kanalı içerecek şekilde CTV_{spinal} tanımlanmıştır. CTV_{spinal} 'e 5-7 mm pay verilerek PTV_{spinal} oluşturulmuştur. PTV'lerin çizimlerinde SIOPE çalışma grubunun beyin tümörlerinde kraniospinal hedef hacim rehberi referans alınmıştır. PTV_{boost} için tümör yatağı ve rezidü tümör bölgesi çizilerek toplamda 1 mm marj ile PTV_{boost} oluşturulmuştur.

3.3. Tedavi Planlamaları

3.3.1. 3B-KRT planlaması

Üç boyutlu konformal radyoterapi tedavi alanları için kraniyal alan tüm beyini içerecek şekilde alt sınır C4-C7 (omuzların izin verdiği maksimum) sınırına kadar açılmıştır. İki lateral alan kullanılmıştır. Spinal alan ile çakışması göz önünde bulundurularak lateral alanlara 5°-10° kolimatör açısı verilerek, lateral alanlarda yüksek enerjili 6 MV'ta üretilen foton kullanılmıştır.

Spinal alan için ise arkadan 180° gantri açısı ile tek alan kullanılmıştır. Kranial alan kesişim yerinden S2 seviyesine kadar alanın alt sınırı belirlenmiştir. Toplam PTV'si 50 cm üstünde olan üç çocuk hastada ise üçüncü bir alan olarak pelvis alanı açılmıştır. Spinal alan çakışması da göz önünde bulundurularak noncoplanar bir düzlemde 90° masa açısı ve gantriye 1°-2° açı verilerek 15 MV'ta üretilen foton ile karşılıklı iki alan kullanılmıştır. Kraniospinal alana (PTV_{toplam}) 23,4 tedavi dozu reçete edilmiştir. Boost planlamaları için ise; bir izosenter iki full ark tekniği kullanılarak 6 MV'ta üretilen foton enerjisinde VMAT planları yapılmıştır. Posterior fossa alanına (PTV_{boost}) 30,6 Gy ek doz reçete edilerek 10 hastanın tedavi planlamasında da PTV hacminin %95'ini tanımlanan dozun %100'ü kapsayacak şekilde optimizasyonu yapılmıştır. Maksimum doz olarak ta PTV_{toplam} hacminin 0,03 cc'sinin reçete edilen dozun %110'undan küçük olacak şekilde doz tanımlaması yapılmıştır. Şekil 3.3'te üç boyutlu konformal radyoterapi planlamasına ait doz dağılımı gösterilmektedir.



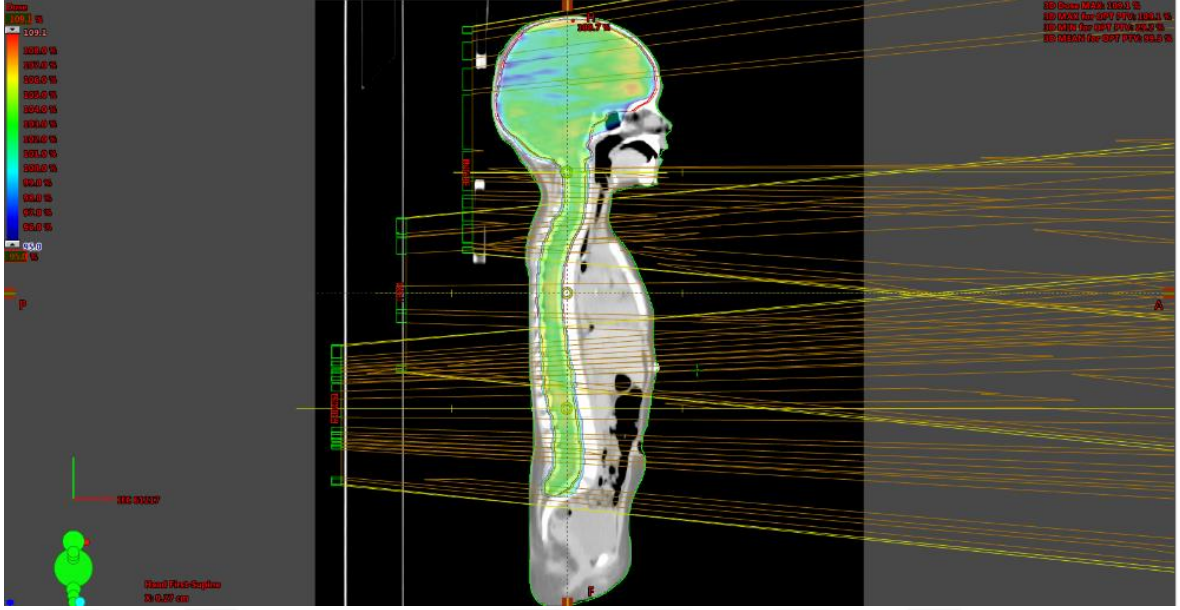
Şekil 3.3: Üç boyutlu konformal radyoterapi tedavi planlamasına ait doz dağılımı.

3.3.2. VMAT tedavi planlaması

VMAT tedavi planlamasında tedavi alanının uzunluğu göz önünde bulundurularak beyin, toraks ve pelvis bölgesi olmak üzere üç farklı eşmerkez tanımlaması yapılmıştır. Bu eşmerkezlerden birinci eşmerkez C1'in altı, ikinci eşmerkez kalp hizasına üçüncü eşmerkez ise L3-L5 arasına yerleştirilmiştir. Alanlar arası çakışma mesafesi en az 4,5-5 cm arası tutulmuştur (Fogliata ve diğ., 2011). Toplamda 6 tam ark kullanılmış ve ayrıca toraks tedavi alanına dahil olan kalbin dozunu düşürmek amacıyla kalbi karşılayan açılarda Eclips TPS'sine ait bir opsiyon olan Avoidance Sector opsiyonu kullanılarak kalbe giriş dozu engellenmiştir. Tüm planlamalarda yüksek enerjili 6 MV'ta üretilen foton ile 600 MU/dakika doz hızı kullanılmıştır. Kraniyospinal alana ($PTV_{toplamlam}$) 23,4 tedavi dozu reçete edilmiştir.

Boost planlamaları için ise; bir izosenter iki full ark tekniği kullanılarak 6 MV foton enerjisinde VMAT planları yapılmıştır. Posterior fossa alanına (PTV_{boost}) 30,6 Gy ek doz reçete edilmiştir.

PTV doz sarımı ve homojenitesi göz önünde bulundurularak her planda $PTV_{toplamlam}$ hacminin %100'ünün reçete edilen dozun %95'ini kapsayacak şekilde optimizasyonu ve maksimum doz olarak ta $PTV_{toplamlam}$ hacminin $0,03cc \leq \%110$ olacak şekilde doz tanımlaması yapılmıştır. Şekil 3.4, VMAT tedavi planlamasına ait doz dağılımını göstermektedir.



Şekil 3.4: VMAT tedavi planlamasına ait doz dağılımı.

3.3.3. Tomoterapi tedavi planlaması

Tomoterapi planlama istasyonuna aktarılan verilerle yapılacak olan tomoterapi tedavi planlamasında, ilk olarak aktarımdan kaynaklanan herhangi bir veri kaybının yaşanmaması için planlama istasyonunun birinci sekmesinde Eclips konturlama istasyonunda çizilmiş olan PTV'ler ve kritik organlar kontrol edilmiştir.

Planlama istasyonunun ikinci sekmesinde ise hedef yapılar (PTV_{beyin} , PTV_{spinal} , $PTV_{toplaml}$) ve kritik organlar (OAR) tayin edilmiştir. Hedef ve kritik organ olarak ayrılan bu yapıların birbirinin içine geçme ve önem sırasına göre doz modülasyonunu daha iyi yapabilmek adına numaralarla sıralanmıştır. Cihaz içi parametrelerden alan genişliği (FW) 5 cm, Pitch faktörü 0,300, modülasyon faktörü de 2,00 olarak belirlenmiştir. Kraniospinal alana ($PTV_{toplaml}$) 23,4 tedavi dozu reçete edilmiştir.

Boost planlamaları için ise; Tomoterapi planlamasında 1 cm jaw genişliği, Modülasyon faktörü 2,5, Pitch faktörü 0,300, cihaz içi parametreleri kullanılarak tedavi planlamaları yapılmıştır. Posterior fossa alanına (PTV_{boost}) 30,6 Gy ek doz reçete edilmiş olup, tüm planlamalarda yüksek enerjili 6 MV'ta üretilen foton kullanılmıştır.

$PTV_{toplaml}$ hacminin %100'ünün reçete edilen dozun %95'ini kapsayacak şekilde optimizasyonu yapılmış ve maksimum doz olarak ta PTV volümünün $0,03 \text{ cc} \leq \%110$ olacak şekilde doz tanımlanmıştır. Şekil 3.5 Tomoterapi tedavi planlamasına ait doz dağılımını göstermektedir.



Şekil 3.5: Tomoterapi tedavi planlamasına ait doz dağılımı.

3.4. Kritik Organların (OAR) Değerlendirilmesi

Kritik organ, planlanan tedavi hacmi içinde kalarak radyasyon duyarlılığına sahip olması nedeniyle, tedavi planında doz değişikliğine neden olacak yapılardır. Bu çalışmada tedavi alanı içerisine giren kritik yapılar, planlama sürecinde belirlenmiş ve kritik yapılara uygulanacak dozlar göz önünde bulundurularak tedavi planlamaları optimize edilmiştir. Bütün planların doz hacim histogramı (DVH) oluşturulmuş ve kabul edilebilir bir plan elde edilinceye kadar medikal fizikçi ve radyasyon onkoloğu tarafından birlikte değerlendirilmiştir. Kritik yapıların farklı tedavi planlamalarına ait DVH'lerinin karşılaştırılabilmesi için paralel organlarda (akciğerler, böbrekler, karaciğer, kalp, parotisler, özofagus, tiroid) hacme bağlı doz değerlendirilmesi yapılırken, seri organlar için (kiazma, beyinsapı, gözler, lensler, kohlealar, optik sinirler) maksimum dozlar dikkate alınmıştır.

3.5. Homojenite ve Konformite İndeksleri Hesaplamaları

Üç farklı planlama tekniği kullanılarak oluşturulan tedavi planlarında homojenite indeksi (HI) ve konformite indeksi (CI) değerlendirmesi hedef hacim üzerinden yapılmıştır. Tedavi planlarının kalite değerlendirmesinde bir ölçüt olarak kullanılan HI ve CI parametreleri hesaplanırken, HI için ICRU'nun 83 numaralı raporunda belirtilen homojenite indeksi formülü, CI için ise Van't Riet ve arkadaşlarının belirlemiş olduğu konformite indeksleri formülü kullanılarak hedef hacim (PTV_{toplam}) üzerinden değerlendirilmiştir.

3.5.1. Homojenite indeksi (HI) hesaplaması

HI, hedef hacimdeki doz dağılımının homojenliğini gösteren nesnel bir objedir. HI, PTV hacmi için verilen dozun hacim içerisinde ne kadar homojen ve ne kadar eşit oranlarla dağıldığının göstergesidir. Farklı teknikler kullanılarak yapılan tedavi planlamalarının karşılaştırmasında kantitatif bir ölçü olan HI parametresi kullanılır. Bu çalışmada HI'yı hesaplamak için seçilen hedef hacim PTV_{toplam} 'dır. PTV_{toplam} için tanımlanan radyasyon dozu 23,4 Gy olan tedavi planlarının HI hesaplaması yapılmıştır. HI hesaplamasında ICRU-83 protokolüne ait denklem (2.3) ile verilen formül kullanılmıştır.

HI değerlendirilmesi yapılırken, HI'nın 0'a yaklaşması PTV'deki doz dağılımının oldukça homojen olduğunun bir göstergesi olup, HI'nın 0'dan uzaklaşması doz homojenitesini azalmaktadır (Cantürk ve diğ., 2017). Bu çalışmada üç farklı tedavi tekniği kullanılarak yapılan tedavi planlarının HI sonuçları, ICRU-83 protokolüne göre değerlendirilmiştir.

3.5.2. Konformite indeksi (CI) hesaplaması

CI kavramı, tedavi edilen hacmin tamamının tanımlanan doz ile sarıldığını ifade eder. Homojenite indeksi gibi konformite indeksi de farklı tedavi teknikleri kullanılarak yapılan radyoterapi planlamalarını karşılaştırmada optimizasyon işleminin bir ölçüsü olarak kullanılır. CI'nın ideal değeri $0 < CN \leq 1$ aralığında ise ideal doz dağılımını gösterirken en ideal değer 1'dir. Bu çalışmada üç farklı tedavi tekniği kullanılarak yapılan tedavi planlarının CI sonuçları, denklem (2.4) ile verilen formül olan Van't Riet ve arkadaşlarının formülüne göre değerlendirilmiştir.

3.6. Biyolojik İndekslerin Hesaplanmasında Kullanılan Equivalent Uniform Doz (EUD) ve Normal Doku Komplikasyon Olasılığının (NTCP) Hesaplamaları

Üç farklı tedavi tekniği kullanılarak yapılan tedavi planlamalarının karşılaştırılmasında kantitatif değerlendirmenin yanı sıra, biyolojik parametrelere bağlı değerlendirmelerde tedavi planlamalarının karşılaştırılmasında kullanılmaktadır. Tedavi planlamaları değerlendirilirken kullanılan biyolojik parametreler ile tedavi planlamalarına bağlı olarak meydana gelebilecek klinik doz yanıtları arasındaki farklılıklar; tedavi planı içinde istenilen homojen dozu sağlayamamak ve aynı zamanda tedavinin bitiminden sonra karşılaşılabilecek ikincil kanser risklerinin göz önünde bulundurulabilmesi için biyolojik metriklerden EUD tabanlı NTCP hesaplamaları yapılarak tedavi planlamaları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tedavi planlamalarının değerlendirmesinde kullanılan biyolojik metriklerden NTCP hesaplamasında Lyman temeline dayalı formül kullanılmıştır.

3.6.1. Equivalent uniform doz (EUD)

Biyolojik metrikler ile yapılan planlama karşılaştırmalarında kullanılan EUD, aynı biyolojik etkiyi veren doz olarak tanımlanır ve uniform olmayan tümör dozlarını ifade eder. EUD kavramı doz dağılımı ile radyobiyolojik parametreyi birleştiren bir “a” parametresine sahiptir ve “a” parametresi tümör ve organların biyolojik özelliklerini yansıtır. Bu parametre tümörler için negatif değerdir ve OAR’ler için $a \geq 1$ ’dir. Bu değerler ($a=1/n$) OAR’ler için Lyman Kutcher Burman (LKB) modelinden alınabilir. Bu tanım $D_{98} < EUD < D_{2}$ arasında değerlendirilir (Chaikh ve diğ., 2018).

Hedef hacim için $a < 1$ olduğu zaman (yani akciğer için $a = -10$) model düşük doz bölgesinde ağırlıktadır. Paralel organlar için $a = 1$ ’dir. EUD ve NTCP mean doza bağlıdır. Seri organlar için $a > 1$ (yani spinalcord) olup EUD ve NTCP maksimum doza bağlıdır.

Eğer a parametresi EUD hesaplaması için tanımlanmamış ise EUD değerleri paralel organlar için (0,3-0,5) aralığında, seri organlar içinde (4,0-15,0) aralığında seçilir. Bu çalışmada Emami’nin önerdiği “a” değerleri ve EUD hesaplaması için denklem (2.5) kullanılmıştır (Emami, 2013).

3.6.2. Normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP)

Tedavi planlarının karşılaştırılmasında kullanılan biyolojik metriklerden normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP), doz yanıt ilişkilerinin modellenme çabasını taşır.

NTCP, E. G. Lyman modelidir ve bu model üç parametreye dayanır. Bunlar; tüm organda %50 komplikasyon yaratan doz (TD_{50}); TD_{50} için doz gradienti (m); hacim parametresi (n)'dir. Hacim parametresi, paralel organlar için 1, seri organlar için 0'dır. Bu çalışmada NTCP hesaplamaları için EUD tabanlı denklem (2.9) kullanılmıştır.

3.7. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada, fiziksel parametrelerin sonuçları için istatistiksel yöntem olarak, verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uyan ölçümler ortalama±standart sapma ile gösterilmiş ve karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve Bonferroni posthoc yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan ölçümlerin özetlenmesi için medyan (1. çeyrek-3. çeyrek) değerleri kullanılmıştır. Karşılaştırmalarda ise Friedman testi ve Bonferroni ikili karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilip, analizler IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır.

NTCP verilerinin analizleri ise SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 26.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan verilerde grup bazında kişi sayısı 10 olduğu için parametrik olmayan test yöntemleri kullanılmıştır. Karşılaştırma testleri için anlamlılık düzeyi (p) 0,05 olarak alınmıştır. Değişkenlere ait değerler sayı ve yüzde olarak verilmiş olup parametrik olmayan verilerde sonuçlar için medyan değerleri ve %25 ve %75'lik çeyrek ayrılışlar da verilmiştir. Bağımsız çoklu gruplarda ise karşılaştırmalar Kruskal Wallis Testi ile yapılmış ve fark bulunan gruplarda istatistiksel farkın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için ikili karşılaştırmalar ($p < 0,05$) Mann Whitney Testi ile yapılmıştır. Analizin bu aşamasında karşılaştırma sayısının artmasına bağlı olarak p değeri artacağından Bonferroni düzeltmeli p değeri kullanılmıştır ve "0,05/ikili karşılaştırma" ile hesaplanmıştır.

Çalışmada grup sayısı 3 (Tomoterapi, VMAT, 3B-KRT) ve karşılaştırma sayısı 2 olduğundan $\binom{3}{2}=3$ $\alpha_{BD}=0,05/3=0,02$ olarak hesaplanmıştır. Kruskal-Wallis testi sonrasında Mann-Whitney testi ile elde edilen p değerleri bulunan 0,02 değeri ile karşılaştırılıp sonuçlar değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Yapılan çalışmada, medulloblastom tanısı konmuş ve kraniyospinal ışınlama yapılarak önceden tedavi edilmiş 10 çocuk hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanılmıştır. Eclips planlama istasyonunda; Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT) planı, VMAT planı, Tomoterapi planlama istasyonunda ise Tomoterapi planı olmak üzere üç farklı tedavi tekniği kullanılarak radyoterapi planları yapılmıştır. Tedavi planlamalarında hedef hacim olan kraniyospinal alana (PTV_{toplam}) 23,4 Gy, posterior fossa alanı olan PTV_{boost} 'da ek doz (boost) uygulaması yapılarak toplam tedavi dozu 54 Gy olacak şekilde reçete edilmiştir. Tomoterapi, VMAT ve Üç Boyutlu Konformal radyoterapi teknikleri kullanılarak yapılan tedavi planlamaları fiziksel ve biyolojik parametrelere bakılarak karşılaştırılmıştır. Fiziksel parametrelere bağlı değerlendirme yapılırken; hedef hacim için, minimum, maksimum ve mean dozlar, hem 23,4 Gy için hem de toplam reçete dozu olan 54 Gy için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Reçete edilen tedavi dozları kullanılarak hazırlanan tedavi planlamalarında doz hacim histogramlarına bakılmış ve kritik organların almış olduğu dozlar her üç planlama tekniğinde karşılaştırılmıştır. Kritik organ değerlendirmesinde; kritik organlar, organın fonksiyonel davranışına göre, paralel organ ve seri organ olmak üzere ayrılarak paralel organlarda mean dozlar, seri organlarda ise maksimum dozlar karşılaştırılmıştır.

Aynı zamanda üç farklı planlama tekniği kullanılarak yapılan kraniyospinal tedavi planları hedef hacim için, 0,03cc'lik hedef hacmin almış olduğu maksimum nokta doza ve planlamalar yapılırken kriter olarak belirlenen, reçete edilen dozun %95'ini alan hedef hacim değerine bakılarak planlama teknikleri karşılaştırılmıştır.

Planlama karşılaştırmalarında sıkça kullanılan fiziksel parametrelerden Homojenite ve Konformite indeksleri, Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlama tekniklerinde değerlendirilmiştir.

Tedavi planlarının değerlendirmesinde, ileriye yönelik kritik organ hasarlarının olasılıkları hakkında bilgi veren biyolojik parametrelerden Equivalent Uniform Dose (EUD) tabanlı normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) hesaplamaları yapılmıştır.

NTCP hesaplamaları her üç planlama tekniğinde de seri ve paralel organlar için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

4.1. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT Planlarının Fiziksel Parametrelere Bağlı Değerlendirme Sonuçları

Bu başlıkta üç farklı tedavi tekniği kullanılarak yapılan tedavi planlamalarının hedef hacmin aldığı dozlar, kritik organ dozları, HI, CI, V%95 ve 0,03cc'lik hedef hacmin almış olduğu maksimum dozların değerlendirme sonuçları verilmiştir.

4.1.1. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT teknikleri kullanılarak yapılan kraniyospinal radyoterapi planlamalarında hedef hacmin almış olduğu maksimum, minimum ve mean (Gy) dozlar

Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT kullanılarak kraniyospinal radyoterapi planlaması yapılan 10 çocuk hastaya ait 23,4 Gy tedavi dozu reçete edilmiş hedef hacmin (PTV_{toplam}) almış olduğu maksimum, minimum ve mean dozlar Tablo 4.1'de verildiği gibidir.

Tablo 4.1: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT'ye ait planların 23,4 Gy tedavi dozu reçete edilmiş PTV_{toplam} 'ın almış olduğu maksimum, minimum ve mean dozlar.

	Maksimum (Gy)			Minimum (Gy)			Mean (Gy)		
	Tomo	VMAT	3B-KRT	Tomo	VMAT	3B-KRT	Tomo	VMAT	3B-KRT
Hasta 1	25,37	25,88	25,71	18,89	17,95	19,66	23,58	24,57	23,98
Hasta 2	25,36	25,92	25,80	18,23	16,95	19,00	23,69	24,51	24,13
Hasta 3	25,18	25,58	25,92	19,36	16,30	13,77	23,56	23,99	24,27
Hasta 4	26,80	24,96	25,82	15,70	16,86	18,95	23,69	23,36	24,19
Hasta 5	26,28	25,45	25,95	18,45	13,34	15,24	23,88	23,02	23,93
Hasta 6	25,51	25,52	25,83	15,77	16,28	23,94	23,62	23,94	13,31
Hasta 7	25,64	25,63	25,85	15,37	15,72	19,78	23,61	23,47	24,19
Hasta 8	25,11	25,35	25,67	19,74	20,13	15,18	23,64	24,19	23,72
Hasta 9	24,93	25,35	25,91	18,61	17,63	19,54	23,58	23,92	23,69
Hasta10	24,97	25,35	25,83	18,48	20,13	20,16	23,61	24,19	23,78

Tablo 4.1 incelendiğinde, üç farklı planlama tekniği kullanılarak yapılan kraniyospinal tedavi planlamalarında PTV_{toplam} hacmine 23,4 Gy verilerek yapılan planlamalarda PTV_{toplam} 'ın almış olduğu maksimum dozlara bakıldığında VMAT planlarının diğer iki tekniğe kıyasla planlama kriterine daha yakın olduğu görülmüştür. Tomoterapi planlarının mean dozları hedef hacime verilen doza daha yakın çıkarak planlama kriterini diğer iki tekniğe kıyasla daha iyi sağladığı bulunmuştur.

PTV_{toplam}'a 23,4 Gy doz verilerek yapılan, Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlamalarında PTV_{toplam}'ın almış olduğu maksimum, minimum ve mean dozların istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2: 10 çocuk hasta için Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarının PTV_{toplam}'a ait maksimum, minimum, mean dozlarının istatistiksel analiz sonuçları.

PTV(Toplam) 2340 cGy	TOMOTERAPİ	VMAT	3B-KRT	p
Maksimum	2551,5±59,75 ^{a,b}	2549,79±28,01 ^a	2582,81±8,73 ^b	0,007
Minimum	1846,5(1575,25-1900,75)	1662,4(1512,8-1849,18)	1927,2(1522,7-1987,45)	0,122
Mean	2361,5(2358-2369)	2396,8(2344,48-2427,08)	2395,6(2371,18-2419,33)	0,067

^{a,b}Farklı üst simgeye sahip ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4.2'de verilen istatistiksel sonuçlara göre Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlama teknikleri kullanılarak yapılan tedavi planlamalarında PTV_{toplam}'ın almış olduğu minimum ve mean doz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlama teknikleri kullanılarak yapılan tedavi planlamalarında PTV_{toplam}'ın almış olduğu maksimum doz sonuçları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tomoterapi, VMAT ve 3BKRT kullanılarak kraniyospinal radyoterapi planlaması yapılan 10 çocuk hastaya ait posterior fossa bölgesi PTV_{boost} için ek doz tanımlaması yapılarak 54 Gy verilmiştir. PTV_{boost}'a ait maksimum, minimum ve mean dozlar Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3: 10 çocuk hastaya ait Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT, tedavi planlarına 54 Gy reçete edilmiş olan PTV_{boost}'un almış olduğu maksimum, minimum ve mean dozlar.

	Maksimum (Gy)			Minimum (Gy)			Mean (Gy)		
	Tomo	VMAT	3B-KRT	Tomo	VMAT	3B-KRT	Tomo	VMAT	3B-KRT
Hasta 1	55,91	56,52	56,52	51,99	51,94	51,69	54,39	55,11	54,76
Hasta 2	54,95	56,89	56,36	54,02	53,61	53,26	54,48	55,77	55,28
Hasta 3	55,15	56,52	56,74	53,48	52,27	53,17	54,31	55,03	55,52
Hasta 4	55,83	57,33	57,67	52,87	50,13	51,42	54,72	55,49	55,74
Hasta 5	55,17	54,78	55,83	53,27	50,92	51,99	54,52	53,56	54,65
Hasta 6	54,60	55,86	55,45	53,90	52,17	51,63	54,30	54,61	54,23
Hasta 7	55,08	55,86	55,72	53,50	51,69	51,96	54,40	54,74	54,76
Hasta 8	55,10	57,09	55,41	53,05	51,65	51,54	54,44	55,62	54,24
Hasta 9	54,82	56,00	55,04	53,88	52,66	51,60	54,38	54,77	54,00
Hasta10	55,13	57,09	56,09	53,83	51,65	50,93	54,28	55,62	54,95

Tablo 4.3 incelendiğinde her üç tedavi tekniğinde de PTV_{boost}'a ait maksimum minimum ve mean doz sonuçlarının planlama kriterini sağladığı görülmüştür. Tomoterapi tedavi planlarının diğer iki tekniğe kıyasla maksimum ve minimum doz sonuçlarının daha iyi olduğu bulunmuştur. PTV_{boost}'a 54 Gy verilerek yapılan, Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlamalarında PTV_{boost}'un almış olduğu maksimum, minimum ve mean dozların istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarının PTV_{boost}'a ait maksimum, minimum, mean dozlarının istatistiksel analiz sonuçları.

PTV(boost) 5400 cGy	Tomoterapi	VMAT	3B-KRT	p
Maksimum	5517,4±40,74 ^a	5639,55±78,08 ^b	5608,26±77,19 ^b	<0,001
Minimum	5349 (5300,5-5388,5) ^a	5181,5 (5147-5236,98) ^b	5165,9 (5150,98-5319,58) ^b	0,002
Mean	5442,2±13,04	5503,1±66,18	5481,31±57,24	0,059

^{a,b}Farklı üst simgeye sahip ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4.4 incelendiğinde, Tomoterapi tedavi planlarının VMAT ve 3B-KRT planlarına göre maksimum ve minimum dozları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark çıktığı görülmüştür (p<0,05).

4.1.2. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlarında kritik yapıların değerlendirme sonuçları ve doz hacim histogramları

Kritik yapıların değerlendirilmesinde (OAR) organların radyasyona bağlı verdikleri cevaplar ile seri ve paralel organ olarak birbirlerinden ayrılırlar. Bir organın belli bir kısmının hasar görmesi sonucu kalan kısmının fonksiyonlarını devam ettirmesi ile paralel organ, hasarın tek bir noktada gerçekleşmiş olması ile birlikte organın işlevselliğini kaybetmesiyle ise seri organ olarak adlandırılır. Bu çalışmada da kritik yapılar seri ve paralel organ olarak sınıflandırılmıştır. Buna bağlı olarak seri organlarda maksimum dozlar paralel organlarda ise mean dozlar dikkate alınmıştır. Çalışmada tedavi alanı içerisine giren seri organlar, gözler, lensler, kohlealar, optik sinirler, beyin sapı ve kiazma olarak belirlenmiştir. Paralel organlar ise parotisler, akciğerler, böbrekler, özofagus, tiroid, kalp, karaciğer olarak belirlenmiştir. Kritik yapıların planlama sürecinde seri veya paralel organ olma özelliği göz önünde bulundurularak bu alanlara uygulanan doz ya izodoz dağılımını görselleştirerek ya da doz-hacim histogramları (DVH) vasıtasıyla maksimum ve mean dozları da doz hacim histogramlarından değerlendirilmiştir. Kritik organların doz değerlendirmeleri, tedavi alanına reçete edilen 23,4 Gy doz, boost alanına da 30,6 Gy doz

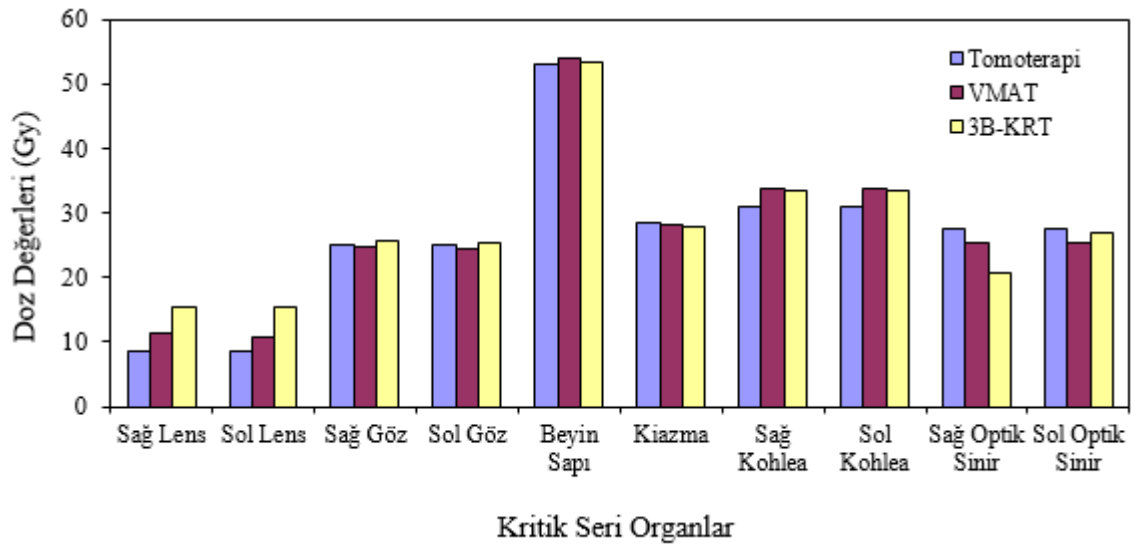
olmak üzere toplam tedavi dozu olan 54 Gy üzerinden yapılmıştır. Aşağıdaki tablolar 10 çocuk hasta grubu için sırası ile üç farklı tedavi tekniği kullanılarak yapılan tedavi planlamalarına ait seri ve paralel organların almış olduğu maksimum doz (D_{max}) ve mean doz (D_{mean}) dozların median (aralık) değerlerini göstermektedir.

Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT kullanılarak yapılan kraniyospinal radyoterapi tedavi planlamalarında, 54 Gy reçete edilen doz uygulandığında seri organların almış oldukları maksimum doz sonuçları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) almış olduğu maksimum dozlar (D_{max}).

Dmax OAR	Tomoterapi Median (Aralık) (Gy)	VMAT Median (Aralık) (Gy)	3B-KRT Median (Aralık) (Gy)
Beyin Sapı	52,98 [49,45-55,78]	54,02 [47,53-56,27]	53,42 [46,74-56,21]
Kiazma	28,31 [23,90-32,03]	28,05 [24,63-39,34]	27,82 [23,59-37,72]
Sağ Göz	25,13 [21,67-26,97]	24,62 [21,29-28,26]	25,52 [23,52-30,93]
Sol Göz	25,05 [21,32-27,84]	24,38 [20,26-27,92]	25,44 [23,51-30,88]
Sağ Lens	8,54 [6,60-10,41]	11,3 [6,27-13,52]	15,4 [4,89-24,28]
Sol Lens	8,47 [6,37-8,81]	10,59 [6,64-15,72]	15,37 [5,14-25,97]
Sağ Optik	27,62 [25,24-29,10]	25,27 [23,04-34,12]	20,70 [23,97-33,95]
Sol Optik	27,44 [25,18-29,21]	25,29 [21,14-32,29]	26,87 [23,82-33,03]
Sağ Kohlea	30,84 [27,38-32,77]	33,64 [32,24-40,19]	33,51 [30,61-40,17]
Sol Kohlea	30,84 [20,73-32,77]	33,64 [32,24-41,91]	33,51 [30,61-41,16]

Tablo 4.5 incelendiğinde tedavi alanı içerisine giren kritik organlardan; beyin sapı, lensler ve kohleaların maksimum doz sonuçlarının Tomoterapi planlama tekniğinde diğer iki tekniğe kıyasla daha düşük çıkarak en iyi maksimum doz sonucunu verdiği görülmektedir. Özellikle lensin maksimum dozları Tomoterapi tekniğinde VMAT ve 3B-KRT tekniğine göre belirgin bir fark göstermiştir. Bu tabloya ait grafik Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) D_{max} (Gy) grafiği.

Üç planlama tekniği kullanılarak yapılan planlamalarda kritik organlara ait maksimum doz istatistiksel sonuçları Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) almış olduğu maksimum dozlar (D_{max}) istatistiksel analiz sonuçları.

Maksimum (cGy)	Tomoterapi	VMAT	3B-KRT	p
Beyin Sapı	5261,80±193,11 ^{a,b}	5370,90±256,88 ^a	5310,56±267,60 ^b	0,017
Kiazma	2806,20±279,99	2991,11±535,16	2942,07±532,80	0,094
Sağ Lens	838,60±105,29 ^a	1107,68±240,29 ^b	1539,18±712,99 ^b	0,007
Sol Lens	847 (767,75-961,25)	1058,8 (929,58-1253,43)	1536,95 (786,1-2426,93)	0,007
Sağ Göz	2467,5±189,47 ^a	2451,97±221,09 ^{a,b}	2661,5±264,11 ^b	0,017
Sol Göz	2480,2±215,57 ^a	2394,23±268,98 ^a	2639,37±242,07 ^b	0,002
Sağ Optik Sinir	2762,5 (2616,25-2875,5)	2527,85 (2456,1-3023,73)	2700 (2492,73-2999,33)	0,584
Sol Optik Sinir	2733,3±140,70	2636,77±361,23	2760,06±305,82	0,161
Sağ Kohlea	3084 (2971-3144,63) ^a	3364,15 (3271,13-3562,53) ^b	3351,5(3277,18-3516,28) ^b	0,001
Sol Kohlea	3058,5 (2983,73-3123) ^a	3371,15 (3218,87-2502,05) ^b	3328,45 (3273,23-3457,15) ^b	0,002

^{a,b}Farklı üst simgeye sahip ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 4.6 incelendiğinde, beyin sapı, lensler ve kohleaların Tomoterapi tekniğindeki maksimum doz sonuçlarının diğer iki tekniğe göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. Kiazma, ve sağ gözün maksimum doz sonuçları her üç teknikte de birbirine yakın çıkarken, sol göz 3B-KRT tekniğinde yüksek çıkmış ve diğer iki tekniğe kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($p<0,05$).

Karşılaştırılan tedavi teknikleri arasında kritik yapıların maksimum doz sonuçlarına göre, kraniyospinal radyoterapi planlamasında tedavi alanı içerisine giren seri organların korunmasında Tomoterapi planlamasının VMAT ve 3B-KRT tekniğine kıyasla daha üstün olduğu bulunmuştur.

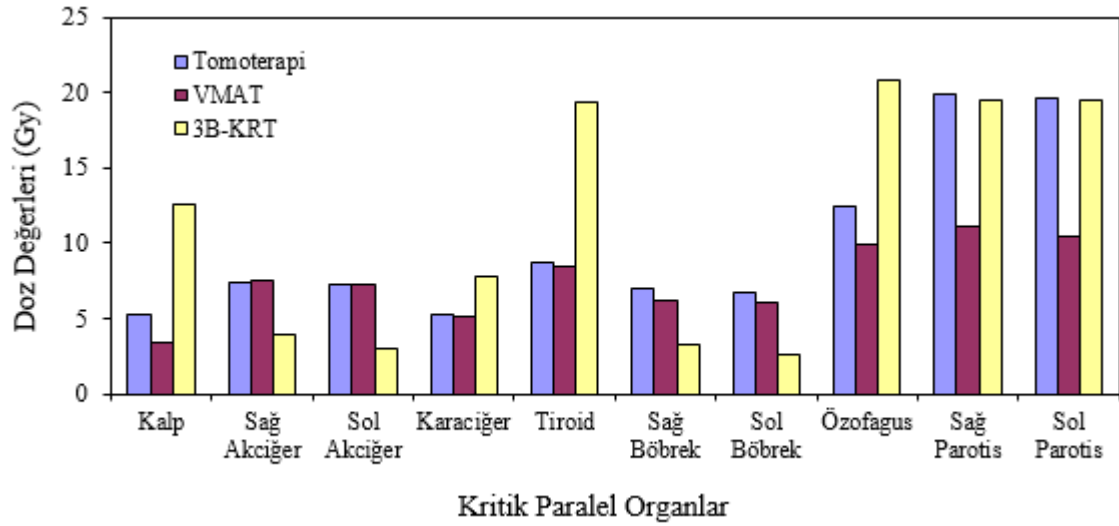
Kraniyospinal radyoterapi planlamasında, tedavi alanı içerisine giren kritik paralel organlardan; kalp, karaciğer, özofagus, tiroid, akciğerler, böbrekler ve parotislerin, Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlama tekniklerine ait mean dozlarının median (aralık) sonuçları Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) almış olduğu mean dozlar (D_{mean}).

Dmean OAR	Tomoterapi Median (Aralık) (Gy)	VMAT Median (Aralık) (Gy)	3B-KRT Median (Aralık) (Gy)
Kalp	5,59 [4,67-6,76]	3,42 [2,80-4,33]	12,63 [8,71-14,92]
Karaciğer	5,27 [4,47-6,44]	5,16 [4,38-6,36]	7,80 [3,25-6,52]
Özofagus	12,49 [10,10-46,46]	9,86 [7,57-13,53]	20,87 [19,78-22,11]
Sağ Akciğer	7,36 [6,05-7,96]	7,45 [6,76-9,55]	3,98 [3,09-5,83]
Sol Akciğer	7,31 [6,02-8,08]	7,19 [6,43-9,54]	3,00 [1,13-4,42]
Tüm Akciğer	7,44 [6,03-7,74]	7,26 [6,80-9,10]	3,71 [2,27-5,22]
Sağ böbrek	7,03 [6,04-8,15]	6,13 [5,57-10,90]	3,30 [1,14-5,32]
Sol böbrek	6,66 [6,04-7,65]	6,03 [5,28-10,19]	2,59 [10,0-42,0]
Sağ Parotis	19,85 [15,70-25,03]	11,12 [5,92-17,00]	19,46 [11,14-25,56]
Sol Parotis	19,61 [15,13-25,27]	10,43 [5,68-18,91]	19,46 [11,14-25,56]
Tiroid	8,77 [6,76-10,63]	8,44 [4,86-13,99]	19,30 [7,26-21,50]

Tablo 4.7’de kalbin mean dozları için tedavi teknikleri kendi aralarında karşılaştırıldığında en düşük kalp mean dozu VMAT planlama tekniğine aittir. 3B-KRT tekniğinde kalp mean dozu diğer iki tekniğe kıyasla daha yüksek çıkmıştır. Akciğerler ve böbreklerin 3B-KRT planlamasında hacimlerinin bir kısmının tedavi alanı dışında kalmasından dolayı mean dozu 3B-KRT tekniğinde daha düşük çıkmıştır. Parotisler ve

özofagus mean doz sonuçları en iyi VMAT tedavi planında çıkarken, karaciğer mean dozları için VMAT ve Tomoterapide 3B-KRT'ye göre daha düşük çıkmıştır. Tiroid mean doz sonuçlarında ise VMAT ve Tomoterapi planlama sonuçları birbirine yakın çıkarken, 3B-KRT göre belirgin bir üstünlük göstermişlerdir. Bu tabloya ait grafik, Şekil 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.2: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) D_{mean} (Gy) grafiği.

Üç planlama tekniği kullanılarak yapılan planlamalarda kritik organlara ait mean doz istatistiksel sonuçları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlarına ait risk altındaki organların (OAR) almış olduğu mean dozlar (D_{mean}) istatistiksel analiz sonuçları.

Mean	Tomoterapi	VMAT	3B-KRT	p
Özofagus	1275±200,61 ^a	1018,61±223,15 ^b	2088,79±68,94 ^c	<0,001
Kalp	558,2±75,46 ^a	349,17±46,94 ^b	1253,5±191,22 ^c	<0,001
Sağ Akciğer	728,4±50,89 ^a	777,31±94,13 ^a	433,59±109,23 ^b	<0,001
Sol Akciğer	721,34±66,26 ^a	745,93±97,35 ^a	289,07±91,41 ^b	<0,001
Toplam Akciğer	744,5 (708,5-758) ^a	726,25 (694,63-862,5) ^a	371,45 (282,33-462,35) ^b	0,001
Karaciğer	525±52,95	526,51±66,52	484,65±99,65	0,223
Sağ Parotis	2021,6±303,56 ^a	1149,84±375,05 ^b	1800,82±447,51 ^a	<0,001
Sol Parotis	1992,3±339,32 ^a	1124,16±447,57 ^b	1800,82±447,51 ^a	<0,001
Sağ böbrek	703 (679,75-741,5) ^a	613,35 (575,2-757,6) ^a	329,95 (243,9-415,75) ^b	<0,001
Sol böbrek	666 (645,75-716) ^a	603,3 (548,08-699,35) ^a	259,2 (191,23-327,95) ^b	<0,001
Tiroid	877 (768-964) ^a	843,9 (603,18-1233,35) ^a	1929,85 (1590,55-2014,85) ^b	0,007

^{a,b,c}Farklı üst simgeye sahip ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

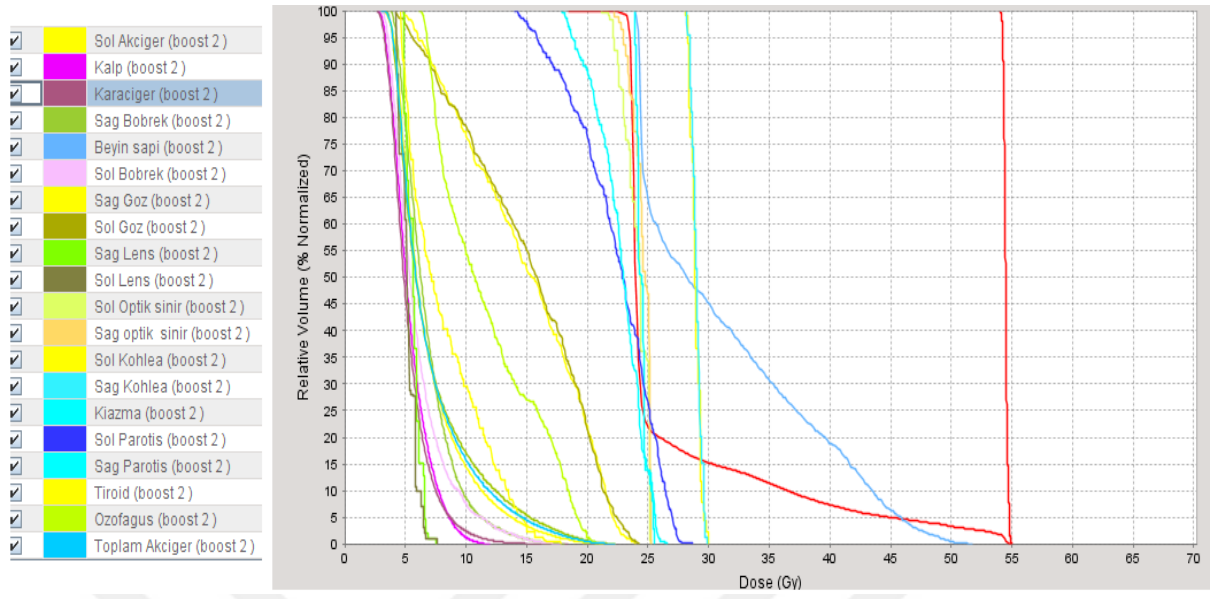
Tablo 4.8 incelendiğinde, kalp ve özofagus mean dozu için, tedavi teknikleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Karaciğer mean dozları için, Tomoterapi ve VMAT tekniğinin her ikisinde de birbirlerine benzer sonuçlar bulunurken, 3B-KRT tekniğine kıyasla daha iyi mean doz sonucu vermişlerdir. Karaciğer mean dozlarında kullanılan teknikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Akciğerler ve böbreklerin mean dozları 3B-KRT tekniğinde daha iyi çıkmış, 3B-KRT tekniği ile Tomoterapi ve VMAT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Parotislerin mean doz sonuçlarının en düşük VMAT tekniğinde çıktığı görülmektedir. VMAT, diğer iki tekniğe kıyasla istatistiksel olarak anlamlıdır. Tomoterapi ve VMAT tiroid mean dozları, 3B-KRT tekniğine kıyasla daha üstün çıkmıştır. Kritik yapıların mean doz sonuçları tedavi tekniklerine göre değerlendirildiğinde; kraniyospinal radyoterapi planlamasında tedavi alanı içerisine giren paralel organlardan kalp, karaciğer, tiroid korunmasında Tomoterapi ve VMAT modern radyoterapi tekniklerinin 3B-KRT ye göre daha üstün olduğu, akciğer ve böbreklerin korunmasında ise geleneksel yöntem olan 3B-KRT'nin daha iyi çıktığı görülmüştür.

On çocuk hastaya ait Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT teknikleri kullanılarak yapılan kraniyospinal radyoterapi planlamalarının yapıldığı bu çalışmanın değerlendirilmesinde, her üç tekniğe ait doz hacim histogramları karşılaştırılmıştır (DVH). Doz hacim histogramları karşılaştırılırken her üç tekniğe ait planlar içinde, 23,4 Gy'lik kraniyospinal tedavi alanı dozu ve posterior fossaya verilen 30,6 Gy ek doz ile birlikte toplam tedavi dozu olan 54 Gy üzerinden DVH'ler değerlendirilmiştir. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT'ye ait DVH'ler sırası ile Şekil 4.3, 4.4 ve 4.5'te verilmiştir.

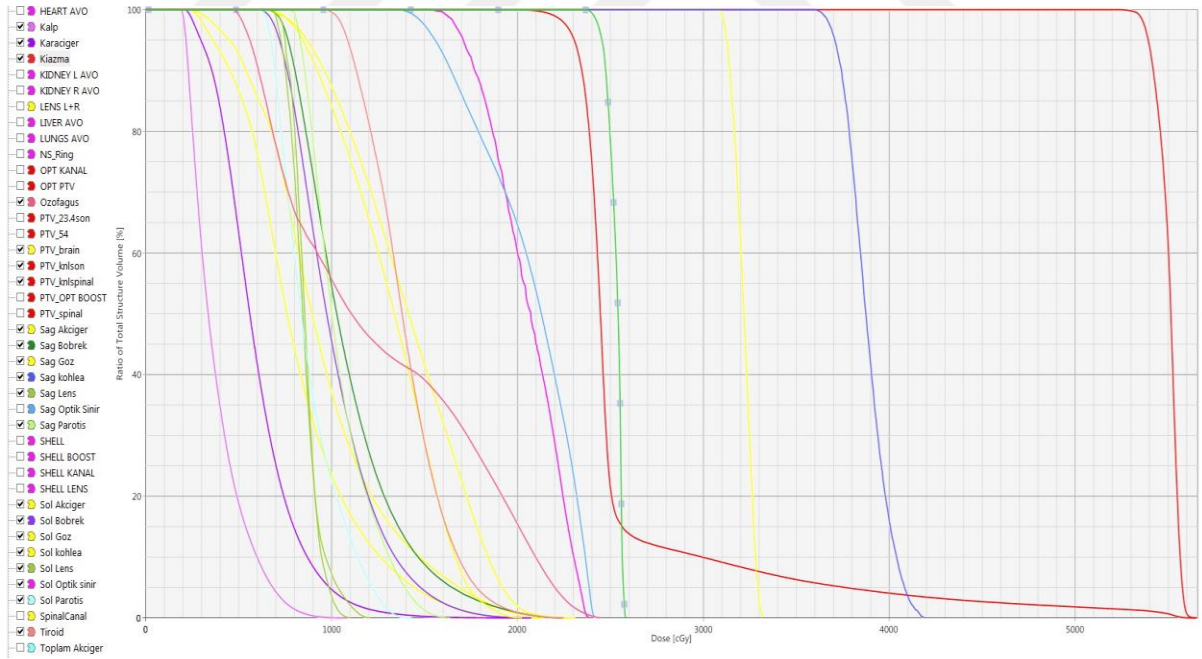
Şekil 4.3'te PTV_{toplam} 'a 23,4 Gy, PTV_{boost} 'a 30,6 Gy olmak üzere toplamda 54 Gy reçete edilerek yapılan kraniyospinal radyoterapi tedavi planlamasında; PTV_{toplam} , PTV_{boost} ve kritik organların Tomoterapi planlama tekniğine ait DVH görüntüsünü göstermektedir.

Şekil 4.4'te PTV_{toplam} 'a 23,4 Gy, PTV_{boost} 'a 30,6 Gy olmak üzere toplamda 54 Gy reçete edilerek yapılan kraniyospinal radyoterapi tedavi planlamasında; PTV_{toplam} , PTV_{boost} ve kritik organların VMAT planlama tekniğine ait DVH görüntüsünü göstermektedir.

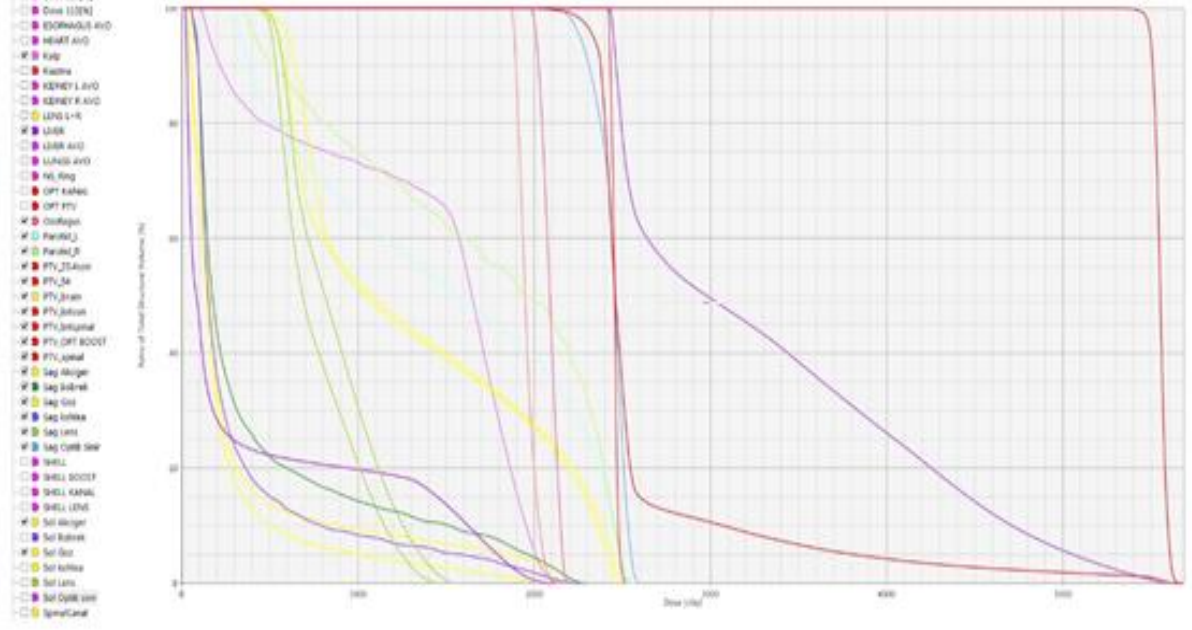
Şekil 4.5'te PTV_{toplam} 'a 23,4 Gy, PTV_{boost} 'a 30,6 Gy olmak üzere toplamda 54 Gy reçete edilerek yapılan kraniyospinal radyoterapi tedavi planlamasında; PTV_{toplam} , PTV_{boost} ve kritik organların 3B-KRT planlama tekniğine ait DVH görüntüsünü göstermektedir.



Şekil 4.3: Tomoterapi tedavi planına ait DVH.



Şekil 4.4. VMAT tedavi planına ait DVH.



Şekil 4.5: 3B-KRT tedavi planına ait DVH.

4.1.3. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlamalarında HI, CI ve hedef hacim kriterlerinin dozimetrik parametre sonuçları

Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT teknikleri kullanılarak 10 çocuk hastaya ait BT görüntüleri üzerinden yapılan kraniyospinal planlamalarda homojenite ve konformite indeksi değerlendirmesi ICRU-83 protokolüne göre denklem (2.3), konformite indeksi için ise denklem (2.3) kullanılarak 10 hastanın her biri için ayrı ayrı dozimetrik hesaplamalar yapılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme kriteri olarak homojenite indeksi için ICRU-83, konformite indeksi için ise Van't Riet ve arkadaşları (1997) tarafından tanımlanan değerlendirme kriterine göre yapılmıştır.

Hedef hacmin (PTV_{toplam}) doz kapsamasını değerlendirmek için tedavi planlamalarının kabul kriteri olarak hedef hacmin (PTV_{toplam}) $V\%95$ 'ini reçete edilen dozu kapsayacak hacim tüm planlamalarda değerlendirilmiştir. Maksimum nokta doz için ise 0,03 cc'lik PTV_{toplam} hacmin aldığı doza bakılmıştır. Bu kriterleri sağlayan tedavi planlaması en iyi plan olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4.9'da Tomoterapi, VMAT, 3B-KRT 10 hastaya ait dozimetrik hesaplama sonuçlarının median (range) aralıktaki değerlerini göstermektedir.

Tablo 4.9: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlamalarında PTV için dozimetrik parametreler.

PTV(toplam)	Tomoterapi Median (Aralık) (Gy)	VMAT Median (Aralık) (Gy)	3B-KRT Median (Aralık) (Gy)
V%95	99,7 [99,1-99,9]	98,9 [92,0-99,0]	98,8 [97,2-99,6]
PTVmaksimum (0,03 cc nokta doz)	107,5 [103,1-106,0]	107 [106,0-110]	109,5 [107,7-110,5]
HI	0,04 [0,03-0,09]	0,08 [0,05-0,17]	0,12 [0,10-0,80]
CI	0,7 [0,6-0,7]	0,8 [0,8-0,9]	0,7 [0,6-0,8]

PTV total: PTV spinal+PTV beyin

V%95: Reçete edilen dozun %95'ini alan hedef hacim

PTV max: Maksimum nokta doz

HI: Homojenite indeksi

CI: Konformite indeksi

Tablo 4.9’da reçete edilen dozun %95’ini alan hedef hacim değerine bakıldığında, her üç planlama tekniğinin planlama kriterini sağladığı görülmüştür. Teknikler kendi aralarında karşılaştırıldığında hedef hacim kapsamında Tomoterapi planlamasının VMAT ve 3B-KRT planlama tekniklerine kıyasla daha iyi olduğu, VMAT ve 3B-KRT tekniğinin birbirine yakın sonuçlar verdiği görülmektedir.

Tablo 4.10’da verilen istatistiksel analiz sonuçlarına göre, Tomoterapi planlama tekniğinin VMAT ve 3B-KRT tekniğine kıyasla hedef hacmin kapsanmasında (V%95) istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0,05$). Maksimum nokta doz değerleri her üç planlamada da plan kriterini sağlarken, üç teknik arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.10: Dozimetrik hesaplamaların istatistiksel analiz sonuçları.

	Tomoterapi	VMAT	3B-KRT	p
V%95	99,8 (99,7-99,83) ^a	98,9 (96,25-99,75) ^b	98,8 (97,78-99,23) ^b	0,003
Max doz	107,5 (106-109)	107,5 (106-110)	109,45 (108,58-109,85)	0,135
HI	0,04 (0,03-0,53) ^a	0,08 (0,06-0,14) ^b	0,12 (0,11-0,14) ^b	<0,001
CI	0,70 (0,68-0,70) ^a	0,80 (0,80-0,90) ^b	0,70 (0,70-0,80) ^a	<0,001

^{a,b}Farklı üst simgeye sahip ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Homojenite indeksi değerlendirilirken sıfıra en yakın HI sonucu Tomoterapi planında çıkmıştır (0,04). Konformite indeksi sonuçları için ise VMAT tekniği diğer iki tekniğe kıyasla ideal plan için gerekli olan 1 değerine en yakın sonucu vermiştir (0,8).

Homojenite indeksinde Tomoterapi planlama sonuçları diğer iki tekniğe kıyasla anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0.05$). Konformite indeksinde ise VMAT planı Tomoterapi ve 3B-KRT tekniğine göre istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$).

Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT teknikleri kullanılarak yapılan kraniyospinal tedavi planlamalarında Tomoterapi tekniğinin VMAT ve 3B-KRT tekniğine göre; hedef hacmin reçete edilen dozu kapsaması, maksimum nokta doz değerinin düşük olması ve en iyi homojen doz dağılımını ($HI=0,04$) veren planlama tekniği olduğu görülmüştür.

4.2. Normal Doku Komplikasyon Olasılığı (NTCP) Hesaplamaları

Tomoterapi VMAT ve 3B-KRT teknikleri kullanılarak yapılan tedavi planlamalarının hem eş zamanlı hem de ileriye yönelik analizinde faydalı bir yardımcı olan biyolojik parametrelerden NTCP parametre hesaplamaları kullanılmıştır. NTCP hesaplamaları için denklem (2.9) kullanılarak, Tomoterapi VMAT ve 3B-KRT planlamalarının her üçü için seri ve paralel organlarda ayrı ayrı hesaplamalar yapılmıştır. Kullanılan üç tedavi tekniğinde de NTCP sonuçları sıfıra en yakın olan planlar ideal plan olarak değerlendirilmiştir.

Tomoterapi VMAT ve 3B-KRT tedavi planlamalarında 10 hastaya ait seri organlarda yapılan NTCP hesaplama sonuçlarının median (aralık) değerleri Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11’de verilen, Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT teknikleri kullanılarak yapılan planlamaların seri organlarına ait NTCP sonuçlarına bakıldığında, kohlealar, lensler ve kiazmanın NTCP sonuçlarının Tomoterapi planlama tekniğinde daha iyi olduğu görülmüştür. Özellikle Tomoterapi planlama tekniğinde lenslerin NTCP sonuçlarının VMAT ve 3B-KRT tekniğine kıyasla daha üstün olduğu bulunmuştur. Beyin sapı NTCP sonuçları üç teknik için de birbirine yakın çıkarken, gözler ve optik sinirlerin NTCP sonuçları, VMAT tekniğinde diğer iki tekniğe kıyasla daha iyi çıkmıştır.

Tablo 4.11: Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tedavi planlamalarına ait seri organların NTCP sonuçları.

Seri Organlar	Tomoterapi Median (Aralık) (Gy)	VMAT Median (Aralık) (Gy)	3B-KRT Median (Aralık) (Gy)
Beyin Sapı	0,0087 [0,00643-0,02021]	0,0086 [0,00709-0,02035]	0,0085 [0,00682-0,02034]
Kiazma	0,0061 [0,00552-0,00710]	0,0078 [0,00562-0,01230]	0,0063 [0,00538-0,00820]
Sağ Göz	0,0047 [0,00394-0,00518]	0,0043 [0,00311-0,00542]	0,0049 [0,00260-0,00593]
Sol Göz	0,0048 [0,00352-0,00512]	0,0040 [0,00271-0,00541]	0,0050 [0,00291-0,00704]
Sağ Lens	0,0094 [0,00802-0,02567]	0,0336 [0,00921-0,11955]	0,0663 [0,00725-0,25750]
Sol Lens	0,0094 [0,0714-0,03640]	0,0322 [0,00961-0,12524]	0,0572 [0,00764-0,6000]
Sağ Optik	0,0059 [0,00571-0,00638]	0,0051 [0,00480-0,00748]	0,0057 [0,00493-0,00747]
Sol Optik	0,0060 [0,00561-0,00634]	0,0051 [0,00394-0,00677]	0,0057 [0,00493-0,00732]
Sağ Kohlea	0,0059 [0,00518-0,00633]	0,0063 [0,00607-0,00780]	0,0063 [0,00587-0,00776]
Sol Kohlea	0,0059 [0,00530-0,00629]	0,0064 [0,00580-0,00791]	0,0063 [0,00583-0,00726]

Tomoterapi VMAT ve 3B-KRT tedavi planlamalarında 10 hastaya ait paralel organlarda yapılan NTCP hesaplama sonuçlarının median (aralık) değerleri Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12: Tomoterapi, VMAT, 3B-KRT tedavi planlamalarına ait paralel organların NTCP sonuçları.

Paralel Organlar	Tomoterapi Median (Aralık) (Gy)	VMAT Median (Aralık) (Gy)	3B-KRT Median (Aralık) (Gy)
Kalp	0,0017 [0,00141-0,00210]	0,0011 [0,000850,00131]	0,0036 [0,00264-0,00423]
Karaciğer	0,0024 [0,00186-0,00289]	0,0024 [0,00198-0,00290]	0,0024 [0,00177-0,00300]
Özefagus	0,0260 [0,01938-0,04207]	0,0194 [0,01396-0,04738]	0,0663 [0,05801-0,07717]
Sağ Akciğer	0,0060 [0,00516-0,00647]	0,0060 [0,00557-0,00755]	0,0037 [0,00312-0,00502]
Sol Akciğer	0,0059 [0,00187-0,00656]	0,0059 [0,00530-0,00752]	0,0031 [0,00187-0,00406]
Sağ Böbrek	0,0034 [0,00293-0,00391]	0,0029 [0,00268-0,00520]	0,0016 [0,00062-0,00260]
Sol Böbrek	0,0032 [0,00291-0,00368]	0,0029 [0,00255-0,00486]	0,0014 [0,00054-0,00207]
Sağ Parotis	0,0077 [0,00625-0,00975]	0,0046 [0,00271-0,00671]	0,0073 [0,00474-0,09750]
Sol Parotis	0,0073 [0,00595-0,00980]	0,0043 [0,00228-0,00743]	0,0076 [0,00454-0,01015]
Tiroid	0,0030 [0,00231-0,00365]	0,0029 [0,00168-0,00478]	0,0065 [0,00254-0,00725]

Tablo 4.12’de verilen paralel organlara ait NTCP sonuçlarında ise; Kalp NTCP değerleri için planlama teknikleri arasında en iyi sonucu veren VMAT tekniği olmuştur. Özofagus ve parotislerde de VMAT tekniği, Tomoterapi ve 3B-KRT tekniğine kıyasla daha iyi sonuç vermiştir. Akciğerler ve Böbreklerde en iyi NTCP sonucu 3B-KRT tekniğine ait iken, tiroid’de VMAT ve Tomoterapi tekniklerinin NTCP sonuçları birbirlerine yakın ve 3B-KRT tekniğine kıyasla daha üstün çıkmıştır. Karaciğer NTCP sonuçları Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT’de de birbirine benzer bulunmuştur.

Tomoterapi, VMAT, 3B-KRT tedavi planlamalarında seri ve paralel organlara ait NTCP sonuçlarının istatistiksel analizi Tablo 4.13’te verilmiştir.

Tablo 4.13: Seri ve paralel organlara ait NTCP sonuçlarının istatistiksel analizi.

Değişken	Grup	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	En Büyük	En Küçük	%25 Çeyrek Ayrılış	%75 Çeyrek Ayrılış	Test Değeri	p Değeri
Sol Kohlea	TOMO	0,00591	0,00588	0,00028	0,00530	0,00629	0,00579	0,00614	11,610	0,003*
	VMAT	0,00654	0,00643	0,00058	0,00580	0,00791	0,00624	0,00676		
	3BKRT	0,00642	0,00633	0,00042	0,00583	0,00726	0,00618	0,00666		
Sağ Kohlea	TOMO	0,00586	0,00587	0,00032	0,00518	0,00633	0,00575	0,00602	12,810	0,002*
	VMAT	0,00652	0,00631	0,00051	0,00607	0,00780	0,00622	0,00672		
	3BKRT	0,00643	0,00627	0,00053	0,00587	0,00776	0,00609	0,00666		
Tiroid	TOMO	0,00300	0,00302	0,00041	0,00231	0,00365	0,00268	0,00332	12,397	0,002*
	VMAT	0,00313	0,00289	0,00112	0,00168	0,00478	0,00209	0,00422		
	3KBRT	0,00589	0,00652	0,00157	0,00254	0,00725	0,00539	0,00679		
Sağ Göz	TOMO	0,00456	0,00470	0,00046	0,00381	0,00518	0,00410	0,00494	0,536	0,765
	VMAT	0,00434	0,00430	0,00074	0,00311	0,00542	0,00376	0,00513		
	3KBRT	0,00452	0,00485	0,00099	0,00260	0,00593	0,00378	0,00516		
Sol Göz	TOMO	0,00457	0,00477	0,00050	0,00352	0,00512	0,00417	0,00494	2,108	0,348
	VMAT	0,00412	0,00401	0,00090	0,00271	0,00541	0,00347	0,00497		
	3KBRT	0,00476	0,00497	0,00128	0,00291	0,00704	0,00364	0,00557		
Optik Kiazma	TOMO	0,00620	0,00609	0,00057	0,00552	0,00710	0,00570	0,00681	6,379	0,041*
	VMAT	0,01112	0,00778	0,01076	0,00562	0,04130	0,00655	0,00941		
	3KBRT	0,00653	0,00626	0,00108	0,00538	0,00820	0,00559	0,00740		
Beyin Sapı	TOMO	0,00965	0,00872	0,00386	0,00643	0,02021	0,00795	0,00957	0,086	0,958
	VMAT	0,01359	0,00862	0,01304	0,00709	0,04904	0,00792	0,01244		
	3KBRT	0,01245	0,00849	0,00990	0,00682	0,03835	0,00781	0,01243		
Sağ Lens	TOMO	0,01109	0,00943	0,00524	0,00802	0,02567	0,00870	0,01054	10,965	0,004*
	VMAT	0,05613	0,03359	0,03966	0,00921	0,11955	0,02767	0,09875		
	3KBRT	0,15798	0,06626	0,22071	0,00725	0,71813	0,02767	0,26578		

Sol Lens	TOMO	0,01207	0,00944	0,00865	0,00714	0,03640	0,00847	0,01054	10,330	0,006*
	VMAT	0,05596	0,03224	0,04272	0,00961	0,12524	0,02437	0,10222		
	3KBRT	0,13013	0,05717	0,18330	0,00764	0,60000	0,02159	0,15900		
Sol Parotis	TOMO	0,00773	0,00730	0,00132	0,00595	0,00980	0,00674	0,00902	11,497	0,003*
	VMAT	0,00454	0,00426	0,00192	0,00200	0,00743	0,00261	0,00647		
	3KBRT	0,00706	0,00759	0,00170	0,00454	0,01015	0,00569	0,00794		
Sağ Parotis	TOMO	0,00791	0,00775	0,00116	0,00625	0,00975	0,00705	0,00902	16,038	0,001*
	VMAT	0,00472	0,00458	0,00136	0,00271	0,00671	0,00395	0,00617		
	3KBRT	0,01617	0,00729	0,02861	0,00474	0,09750	0,00638	0,00846		
Sol Optik Sinir	TOMO	0,00598	0,00596	0,00027	0,00561	0,00634	0,00571	0,00626	4,067	0,131
	VMAT	0,00537	0,00505	0,00091	0,00394	0,00677	0,00482	0,00621		
	3KBRT	0,00593	0,00571	0,00072	0,00493	0,00732	0,00551	0,00647		
Sağ Optik Sinir	TOMO	0,00603	0,00593	0,00026	0,00571	0,00638	0,00582	0,00632	3,569	0,168
	VMAT	0,00556	0,00506	0,00094	0,00480	0,00748	0,00488	0,00650		
	3KBRT	0,00596	0,00570	0,00085	0,00493	0,00747	0,00521	0,00667		
Sol Akciğer	TOMO	0,00553	0,00590	0,00137	0,00187	0,00656	0,00527	0,00636	16,344	0,001*
	VMAT	0,00607	0,00589	0,00068	0,00530	0,00752	0,00560	0,00659		
	3KBRT	0,00301	0,00309	0,00062	0,00187	0,00406	0,00260	0,00347		
Sağ Akciğer	TOMO	0,00600	0,00604	0,00035	0,00516	0,00647	0,00587	0,00622	19,395	0,001*
	VMAT	0,00631	0,00604	0,00068	0,00557	0,00755	0,00581	0,00706		
	3KBRT	0,00401	0,00375	0,00076	0,00312	0,00502	0,00325	0,00489		
Sol Böbrek	TOMO	0,00328	0,00322	0,00023	0,00291	0,00368	0,00312	0,00345	20,392	0,001*
	VMAT	0,00312	0,00292	0,00069	0,00255	0,00486	0,00266	0,00336		
	3KBRT	0,00136	0,00140	0,00044	0,00054	0,00207	0,00100	0,00166		
Sağ Böbrek	TOMO	0,00341	0,00339	0,00025	0,00293	0,00391	0,00328	0,00357	20,497	0,001*
	VMAT	0,00326	0,00294	0,00078	0,00268	0,00520	0,00278	0,00364		
	3KBRT	0,00164	0,00165	0,00059	0,00062	0,00260	0,00125	0,00206		
Karaciğer	TOMO	0,00237	0,00241	0,00027	0,00186	0,00289	0,00219	0,00250	0,357	0,836
	VMAT	0,00242	0,00240	0,00028	0,00198	0,00290	0,00224	0,00270		
	3KBRT	0,00236	0,00237	0,00037	0,00177	0,00300	0,00209	0,00273		
Kalp	TOMO	0,00168	0,00168	0,00023	0,00141	0,00210	0,00142	0,00186	25,812	0,001*
	VMAT	0,00107	0,00107	0,00014	0,00085	0,00131	0,00099	0,00117		
	3KBRT	0,00362	0,00364	0,00049	0,00264	0,00423	0,00333	0,00400		
Özofagus	TOMO	0,02757	0,02603	0,00709	0,01938	0,04207	0,02212	0,03273	20,286	0,001*
	VMAT	0,02337	0,02139	0,00999	0,01396	0,04738	0,01574	0,02767		
	3KBRT	0,06767	0,06630	0,00629	0,05801	0,07717	0,06342	0,07381		

Test değeri; Kruskal Wallis Test Değeri, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.13’te verilen, sol kohlea, sağ kohlea, tiroid, optik kiazma, sol lens, sağ lens, sol parotis, sağ parotis, sol akciğer, sağ akciğer, sol böbrek, sağ böbrek, kalp ve özofagus NTCP sonuçları açısından Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT teknikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Hastaların sol kohlea, sağ kohlea, tiroid, optik kiazma, sol lens, sağ lens, sol parotis, sağ parotis, sol akciğer, sağ akciğer, sol böbrek, sağ böbrek, kalp ve özofagus ölçümleri açısından hangi çalışma grupları (Tomoterapi, VMAT, 3B-KRT) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu belirlemek için grup içi karşılaştırma yapılmış, Mann Whitney testi uygulanmış ve Bonferroni düzeltmeli p değeri olan 0,02 test sonucunda karar vermede kullanılmıştır. Tomoterapi VMAT ve 3B-KRT tekniklerine ait NTCP değerlerinin grup içi karşılaştırma analiz sonuçları Tablo 4.14’te verilmiştir.

Tablo 4.14: Grup içi ikili karşılaştırmalar.

Değişken	TOMO-VMAT		TOMO-3B-KRT		VMAT-3B-KRT	
	Test Değeri	p Değeri	Test Değeri	p Değeri	Test Değeri	p Değeri
Sol Kohlea	-3,025	0,002*	-2,803	0,004*	-0,379	0,739
Sağ Kohlea	-3,175	0,001*	-2,875	0,003*	-0,795	0,436
Tiroid	-0,151	0,912	-3,024	0,002*	-3,024	0,002*
OptikKiazma	-2,419	0,015*	-0,378	0,739	-1,853	0,063
Sağ lens	-3,326	0,001*	-2,343	0,019*	-0,907	0,393
Sol Lens	-3,099	0,001*	-2,419	0,015*	-0,529	0,631
Sol Parotis	-3,102	0,001*	-0,605	0,579	-2,646	0,007*
Sağ Parotis	-3,554	0,001*	-0,492	0,631	-3,291	0,001*
Sol Akciğer	-0,680	0,529	-3,063	0,001*	-3,780	0,001*
Sağ Akciğer	-0,265	0,796	-3,781	0,001	-3,780	0,001*
Sol Böbrek	-1,512	0,143	-3,781	0,001*	-3,781	0,001*
Sağ Böbrek	-1,588	0,123	-3,781	0,001*	-3,780	0,001*
Kalp	-3,781	0,001*	-3,781	0,001*	-3,780	0,001*
Özofagus	-1,436	0,165	-3,780	0,001*	-3,780	0,001*

Test değeri; Mann Whitney testi değeri, * $p<0,02$ gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.14’e göre kritik yapılar sırası ile karşılaştırılacak olursa;

Sol Kohlea için;

- Tomo-VMAT ($p=0,002<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).

- Tomo-3B-KRT ($p=0,004<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- VMAT-3B-KRT ($p=0,739>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,02$).

Sağ Kohlea için;

- Tomo-VMAT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- Tomo-3B-KRT ($p=0,003<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- VMAT-3B-KRT ($p=0,436>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,02$).

Tiroid için;

- Tomo-3B-KRT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- VMAT-3B-KRT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- Tomo-VMAT ($p=0,912<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,02$).

Optik Kiazma için;

- Tomo-VMAT ($p=0,015<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- Tomo-3B-KRT ($p=0,739>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,02$).
- VMAT-3B-KRT ($p=0,063>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,02$).

Sağ Lens için;

- Tomo-VMAT ($p=0,002<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- Tomo-3B-KRT ($p=0,019<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- VMAT-3B-KRT ($p=0,393>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,02$).

Sol Lens için;

- Tomo-VMAT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- Tomo-3B-KRT ($p=0,015<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).

- VMAT–3B-KRT ($p=0,631>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,02$).

Sol Parotis için;

- Tomo-VMAT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- Tomo–3B-KRT ($p=0,007<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).

Sağ Parotis için;

- Tomo-VMAT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- Tomo–3B-KRT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).

Sağ ve Sol Akciğerler için;

- Tomo–3B-KRT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- VMAT–3B-KRT ($p=0,001>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p>0,02$).
- Tomo–VMAT ($p=0,529>0,02$), ($p=0,796>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,02$).

Sağ ve Sol Böbrekler için;

- Tomo–3B-KRT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- VMAT–3B-KRT ($p=0,001>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p>0,02$).
- Tomo–VMAT ($p=0,123>0,02$), ($p=0,143>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,02$).

Kalp için;

- Tomo-VMAT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- Tomo–3B-KRT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).
- VMAT–3B-KRT ($p=0,001>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p>0,02$).

Özofagus için;

- Tomo–3B-KRT ($p=0,001<0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,02$).

- VMAT–3B-KRT ($p=0,001>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p>0,02$).
- Tomo-VMAT ($p=0,165>0,02$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,02$).



5. SONUÇ

Çocukluk çağı kanserlerinden en sık görülen ve ikinci sırada yer alan kanser türü medulloblastomdur. Medulloblastomların tedavisinde kraniyospinal radyoterapi, tedavinin temelini oluşturur. Çocukluk çağı kanserlerinde gelişen radyoterapi teknikleri ile sağ kalım oranlarının artmasına bağlı olarak yan etkiler göz önünde bulundurulmaya başlanmıştır. Sağ kalımlardaki artış ikincil kanserlere de dikkat çekmektedir. İkincil kanserler ve yan etkilerin altında yatan nedenlerden birinin radyoterapi tedavi uygulamaları olabileceği düşünülmektedir. Radyoterapi tedavisi uygulanırken, uzun süre sağ kalım beklenen hastalarda ikincil kanser oluşumunu engellemenin yanı sıra kalp rahatsızlıkları, işitme kaybı, hipotiroid ve nörokognitif yan etkileri de azaltmayı hedefler. Çünkü radyoterapide amaç yüksek tümör kontrolü sağlarken aynı zamanda da kritik yapıları olabildiğince koruyabilmektir. Bu nedenle radyoterapi planlama teknikleri karşılaştırılarak ideal plan seçimini yapabilmek amaçlanmıştır. Planlama teknikleri karşılaştırılırken DVH, HI, CI indeksleri gibi sıkça kullanılan fiziksel parametrelerin yanı sıra modern radyoterapi tekniklerinin hayatımıza girmesi ile birlikte özellikle heterojen doz dağılımlarının yarattığı düşük doz alan hacimlerin ortaya çıkması ile NTCP, TCP gibi biyolojik parametreler ideal plan seçiminde kullanılmaya başlanmıştır.

İdeal bir tedavi planının seçimi için tedavi planlarının karşılaştırılmasındaki amaç, tedavi süreci boyunca karşılaşılabilecek yan etkilerin yanı sıra tedavi bitiminden aylar yıllar sonra görülebilecek yan etkileri de göz önünde bulundurarak ideal plan seçimini yapabilmektir.

Bu çalışmada amaç, çocuk kraniyospinal hastalarda Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT teknikleri kullanarak yapılan tedavi planlamalarını; DVH, homojenite indeksi (HI), konformite indeksi (CI) gibi fiziksel parametrelere bakılarak ideal planı seçerken, aynı zamanda plan değerlendirmede kullanılan biyolojik parametrelerden equivalent uniform doz tabanlı Normal Doku Komplikasyon Olasılığına (NTCP) da bakılarak tedavi planlamasında tedavi alanı içerisine giren kritik yapıların her biri için ayrı ayrı hesaplanıp geç dönemde ortaya çıkabilecek deterministik etkiler açısından tedavi planlarını kendi aralarında karşılaştırmaktır. Bu çalışmada 10 çocuk kraniyospinal hastada üç farklı tedavi

tekniki kullanarak radyoterapi tedavi planları hazırlanmış ve bu planlar DVH, HI, CI, NTCP parametre sonuçlarına bakılarak karşılaştırılmıştır. Parametrelerin karşılaştırma sonuçları aşağıda sıra ile ifade edilmiştir.

5.1. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT Planlamalarında Hedef Hacim Dozlarının Değerlendirilmesi

Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT teknikleri kullanılarak yapılan kraniyospinal tedavi planlamalarına ait hedef hacim dozlarının değerlendirilmesinde; kraniyospinal alan için belirlenen hedef hacim $PTV_{toplama}$ 'a 23,4 Gy verildiğinde her üç planlama tekniğini için de minimum maksimum ve mean doz sonuçlarına bakıldığında, modern radyoterapi tekniklerinin daha düşük maksimum doz sonucu vererek 3B-KRT tekniğine kıyasla üstün olduğu görülmüştür. 3B-KRT tekniğinde maksimum doz sonuçlarının yüksek çıkmasının nedeni üst ve alt alandaki ışın geometrisinin diverjansından kaynaklanmaktadır. İki alanın kesişimi hedefe istenilen dozu verebilmek amacıyla ayarlanır ancak derinlikle kesişim alanının hacmi artar. Buna bağlı olarak maksimum doz değeri de artmaktadır. Aynı zamanda 3B-KRT'de hedef hacme daha homojen doz verebilmek için ayarlanan doz normalizasyonu da hedef hacimde maksimum dozun artmasına neden olmaktadır. Tomoterapi tekniğinde maksimum dozun düşük olmasının en önemli nedeni ise alan kesişimi olmadan tek seferde hedef hacmin ışınlanabilmesidir. Studenski ve arkadaşlarının çalışmasına göre 3B konformal radyoterapi almış 10 hasta YART ve YAAT ile planlanmış ve aradaki fark araştırılmıştır. Çalışmaya göre tüm hastalara 36 Gy reçete edilirken, 3B-KRT ile yapılan planda maksimum doz 47,34 Gy iken YART tekniğinde 41,61 Gy ve YAAT'ta ise 41,25 Gy olarak, bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde modern radyoterapi tekniklerinde maksimum doz sonuçlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (Studenski ve diğ., 2013).

54 Gy alan hedef hacim (PTV_{boost}) almış olduğu maksimum minimum doz sonuçlarında ise Tomoterapi planlama tekniğinin maksimum doz sonuçlarının daha düşük çıktığı, minimum doz sonuçlarında ise reçete edilen doza en yakın sonuçları verdiği için diğer tekniklere kıyasla daha üstün olduğu görülmüştür. Bunun nedeni olarak Tomoterapinin kendine özgü ışınlama tekniğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sharma ve arkadaşlarının kraniyospinal radyoterapi ile ilgili yapmış oldukları çalışmada, Tomoterapi, 3B-KRT ve YART teknikleri karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma parametrelerinden biri olarak hedef hacmin almış olduğu maksimum dozlara bakılmış ve

hedef hacim hem beyin (PTV_{beyin}) hem de spinal (PTV_{spinal}) alan olarak ayrı ayrı incelenmiştir. PTV beyinde maksimum dozlardaki ($V\%107$) değişim çok küçük olmasından önemsiz kabul edilmiştir. PTV_{spinal} 'de ise en düşük maksimum dozun Tomoterapi tekniğine ait olduğu bulunmuştur. Bunun nedeninin ise Tomoterapi tekniğinde alan çakışması durumunun olmamasından kaynaklı daha homojen doz dağılımına sahip olduğu belirtilmiştir (Sharma, Gupta, Jalali, Master, Phurailatpam ve Sarin, 2009).

Sonuç olarak bu çalışmada modern radyoterapi teknikleri kullanıldığında hedef hacmin almış olduğu dozlar ideal plandan bekleneni daha iyi sağladığı için tercih sebebi olabilir. 3B-KRT tekniği kullanıldığında karşılaşılan maksimum doz yüksekliğinin sebebi ise çakışan alanlarda ışın geometrisinin diverjansından kaynaklanan sıcak nokta oluşumu, heterojen doz dağılımı ve PTV'de doz sarımının yeterli olmamasından dolayı artırılan doz normalizasyonunun etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.2. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT Planlamalarında Doz Hacim Histogramlarına Bağlı Kritik Yapıların Değerlendirilmesi

Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT teknikleri kullanılarak yapılan kraniyospinal tedavi planlamalarında DVH edinilen bilgilere dayalı olarak kritik organ dozları değerlendirilmiştir. Kritik organların değerlendirmesinde ise seri ve paralel organ ayrımı yapılarak seri organlarda maksimum dozlar, paralel organlarda ise mean dozlar karşılaştırılmıştır. Seri organlara ait maksimum doz sonuçları göre; kiazma, beyin sapı, optik sinirler, kohlealar, gözler her üç tedavi tekniğinde de maksimum doz kriterlerini sağlarken, lensler konformal radyoterapi tekniğinde hastaların yatış pozisyonu ve anatomik yapılarının farklı olmasına bağlı olarak 5 hastada 10 Gy'in üzerinde doz aldığı görülmüştür. Lenslerin korunmasında üç planlama tekniği karşılaştırıldığında en iyi planlama tekniğinin Tomoterapi olduğu bulunmuştur. SIOPE-BTG grubunun kraniyospinal radyoterapi ile ilgili tek bir hasta verisi üzerinden Tomoterapi, VMAT, 3B-KRT, proton terapi ve IMRT teknikleri olmak üzere 5 farklı planlama tekniği kullanarak çoklu merkezlerle yapmış oldukları çalışmada, kritik organ değerlendirmesi yapılmış ve kritik organlardan lenslerin 1 cc hacminin almış olduğu dozlara bakılmıştır. Maksimum doz sonuçları, Tomoterapide (11,7-12,9) Gy, konformal radyoterapide (9,4-13,7) Gy ve VMAT'de (10,3-10,8) Gy olarak verilmiştir (Seravalli ve diğ., 2018). Çalışmamızda lens dozlarının VMAT tekniğinde Tomoterapi tekniğine göre yüksek çıkmasının en önemli nedeni kribiform platenin düşük doz almasına bağlı olarak nüks gelişme olasılığının önüne

geçilebilmesi için tedavi planlarının bu yönde optimize edilmesi lens dozunun artışına neden olmuştur. Tomoterapi tekniği ile PTV doz kapsaması ve kritik organ koruması arasındaki denge sağlanmıştır. Sağ kalım oranının yüksek olduğu bu hasta grubunda ileride muhtemel katarak oluşumu riski düşünüldüğünde Tomoterapi kullanımı tercih sebebi olabilir.

Paralel organların mean doz sonuçlarına göre; üç teknikte de kritik organ dozları limitlerin altında kalmış olmasına rağmen, kalp, özofagus, ve parotislerin mean doz sonuçları VMAT tekniği, tiroid ve karaciğerde VMAT ve Tomoterapi tekniği, akciğer ve böbreklerde ise 3B-KRT tekniği daha düşük mean doz sonuçları vermiştir. Kalp mean dozunun VMAT tekniğinde düşük çıkmasının en önemli sebebi ise VMAT tekniği kullanılarak kalbe denk gelen açılarda giriş dozunun engellenmesidir. Bunun için VMAT tedavi planlamasına özgü ‘avoidance sectors’ özelliği kullanılarak kalbi karşılayan açılarda doz vermesi engellenmiş ve buna bağlı kalp mean dozu düşürülmüştür. Filippi ve arkadaşlarının tutulu lenf nodu radyoterapisi alanında yaptıkları çalışmada, 38 hastanın 3B-KRT ve VMAT verilerini karşılaştırarak oluşabilecek ikincil kanser risklerini ve kalp hastalıklarını değerlendirilmiştir. Kalbin $D_{0.01}$ (Gy) değerini 3B-KRT ve VMAT için sırasıyla $6,57 \pm 6,46$ ve $4,86 \pm 4,32$ bulmuşlardır. V_{10} Gy (%) ve V_{15} Gy (%) değerlerini de VMAT tekniğinde daha düşük bulmuşlardır. VMAT tekniğinin radyasyona bağlı kalp hastalıklarının ortalama riskini azaltabileceğini belirtmişlerdir (Filippi ve diğ., 2015). Attalla ve arkadaşlarının kraniyospinal radyoterapide 23,4 Gy reçete dozu vererek YART ve 3B-KRT tekniklerini karşılaştırdığı çalışmada kalp mean dozunu 3B-KRT’de $(15,36 \pm 4,16)$ bulunurken, YART’de $(8,52 \pm 2,90)$ olarak bulunmuş ve bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde kalp mean dozunun YART tekniğinde konformal radyoterapi tekniğine göre daha avantajlı olduğu sonucunu vermişlerdir (Attalla, Shabin ve Basther, 2018).

Bu çalışmada her üç teknikte de kalp mean dozu limitlerin altında kalmış olsa da sağ kalımı uzun olan bu hasta grubunda uzun vadede olası koroner kalp rahatsızlıklarının gelişiminin engellenmesi için mümkün olan en düşük dozu alması hedeflenmelidir. Karaciğer özofagus ve parotislerin mean dozları 3B-KRT’de yüksek çıkmış fakat karaciğer mean dozlarında teknikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,005$). 3B-KRT’de mean dozların yüksek çıkmasının en önemli nedeni alanlar arası çakışmadan dolayı oluşan sıcak noktaların bu bölgelere yakın olması ve PTV_{toplam} ’ın şeklinin uzun ve kıvrımlı olmasından dolayı istenilen dozu alabilmesi için artırılan

normalizasyon değerinin kritik organlarda da doz artışına neden olmasından kaynaklanmaktadır.

Akciğerler ve böbrekler 3B-KRT tekniğinde hacimlerinin bir kısmının tedavi alanı dışında olmasından dolayı, mean dozlarının Tomoterapi ve VMAT'a göre oldukça dışık olduğu bulunmuştur. Washington niversitesinde yapılan bir çalışmada, akciğerlerde V_5 - V_{15} ile V_{70} - V_{75} arasında almış olduğu dozların radyasyon pnomonisi üzerine önemli ilişkisi olduğunu belirten bir çalışma yayınlanmıştır (Hope ve diğ., 2006). Bu çalışmada da 3B-KRT ile akciğerlerin hacimlerinin bir kısmının tedavi alanı dışında kalmasına bağlı olarak dışık doz alan hacimlerin az olması nedeni ile 3B-KRT tekniği modern radyoterapi tekniğine kıyasla daha üstün çıkmıştır. Buna bağlı olarak akciğerlerde radyasyon pnomonisinin görülme olasılığına bağlı olarak 3B-KRT tekniği tercih sebebi olabilir.

Tiroid korumasında modern radyoterapi teknikleri, 3B-KRT'ye kıyasla belirgin bir üstünlük göstermiştir. Onay ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, kraniyospinal tümör tedavisinde step and shoot YART ve helikal tomoterapi planlarını karşılaştırılmış ve kritik organ dozlarını değerlendirirken planlama teknikleri arasında farklılıklar olduğunu ve tiroid mean dozunda Tomoterapi planlama tekniğinin diğer planlara göre daha üstün olduğu sonucu bulunmuştur (Onay, nal Karabey, Morgül ve Karabey, 2014). Bu çalışmada tiroid mean dozları modern radyoterapi tekniklerinde (Tomoterapi ve VMAT) aynı çıkarken, 3B-KRT planlarında tedavi alanı içerisinde kalmasından dolayı modern radyoterapi tekniklerine kıyasla daha yüksek çıktığı görülmüştür.

Özellikle son yıllarda gelişen tedavi teknikleri ile birlikte ocuk kraniyospinal hastalarda uzun sağ kalım beklentisinin olması nedeni ile radyoterapi planlarında kritik organ dozlarını olabildiğince azaltacak tekniklerin seçimi önem kazanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada her üç tekniğin kritik yapılar açısından birbirlerine karşı avantaj ve dezavantajlarının olduğu görülmüştür. Özellikle modern radyoterapi tekniklerinin kritik organların maksimum dozlarında belirgin dışış sağlaması, kritik yapıların mean dozları açısından da, özellikle büyüme ve gelişmede önemli rol oynayan organlardan tiroidin mean dozunun modern radyoterapi teknikleri ile daha iyi korunduğu, bunun yanı sıra kalp, karaciğer, özofagus, parotisler mean dozlarında da modern tekniklerin 3B-KRT tekniğine kıyasla daha avantajlı olduğu bulunmuştur. Akciğer ve böbreklerin korunmasında tedavi alanına giren kritik yapı hacminin az olması nedeni ile 3B-KRT tekniğinin daha avantajlı olduğu görülmüştür.

5.3. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT Planlamalarında HI, CI ve Hedef Hacim Kriterlerine Ait Dozimetrik Parametre Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT'ye ait kraniyospinal planlamaların dozimetrik parametrelere bağlı değerlendirilmesinde, her üç planlama tekniğinde de PTV_{toplam} hacminin reçete edilen dozun %95'i tarafından kapsandığı görülmüştür. Bu üç teknik kendi aralarında kıyaslandığında ise en iyi PTV doz sarımının Tomoterapi tekniğinde olduğu görülmüştür. Her üç teknik te kendi arasında Tablo 4.10'da verildiği gibi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,005$). Tomoterapi planlama tekniğinin hedef hacmi daha iyi kapsadığı, farklı planlarla yapılan çalışmalarda da belirtilmiştir. Myers ve arkadaşlarının kraniyospinal radyoterapi ile ilgili yapmış oldukları çalışmada, Tomoterapi, Smartarc ve 3B-KRT tekniklerini karşılaştırmışlar ve çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Tomoterapide diğer tekniklere kıyasla reçete edilen dozun hedefi daha iyi kapsadığını aynı zamanda hedefe yakın kritik yapıların korunmasında da avantajlı olduğu sonucunu bulmuşlardır (Myers, Stathakis, Gutiérrez, Esquivel, Mavroidis ve Papanikolaou, 2013). Bu çalışmada Tomoterapinin bu avantajının, hedef hacmi, alan kesişimi olmadan kendine özgü bir ışınlama şekli ile tek seferde daha homojen ve hedefi saracak şekilde ışınlatabilme özelliğine sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

PTV_{toplam} 'ın 0,03 cc'nin almış olduğu nokta doz karşılaştırmasında ise, her üç tekniğin de maksimum nokta dozun, plan kriterini ($0,03 \text{ cc} \leq \%110$) sağladığı görülmüştür. Tomoterapi ve VMAT'ta 0,03 cc almış olduğu maksimum dozlar sırası ile %107,5, %107 çıkarken, 3B-KRT'de ise %109 olarak bulunmuştur. Üç boyutlu konformal radyoterapi planlamalarında maksimum dozun diğer tekniklere göre daha yüksek çıkmasının nedeni alan çakışmalarından kaynaklanan yüksek doz bölgelerinin oluşması ve aynı zamanda PTV_{toplam} uzun ve kıvrımlı yapısı nedeni ile heterojen doz bölgelerinin homojen bir şekilde doz alabilmesi için arttırılan doz normalizasyon değerinin değişiminden kaynaklanmaktadır.

Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlamalarının homojenite ve konformite indekslerinin değerlendirilmesinde; homojenite indeks (HI) sonuçları Tomoterapi tedavi planlamalarında 0,04 (0,03-0,09 aralığında), VMAT planlamalarında 0,08 (0,05-0,17 aralığında) ve 3B-KRT planlamalarında 0,12 (0,10-0,80 aralığında) bulunmuştur. Bu veriye göre, Tomoterapi tedavi planlarının VMAT ve 3B-KRT planlama tekniklerinden daha ideal bir tedavi planı yaklaşımı olduğu söylenebilir. Bu çalışmada Tomoterapi

sonuçlarındaki bu üstünlüğün hedef hacmi alan kesişimi olmadan tek seferde daha homojen ve hedefi saracak şekilde ışınlatabilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

CI indeks sonuçlarında ise her üç planlama tekniğinde de PTV_{toplam} üzerinden yapılan CI hesaplamalarında Tomoterapi ile 3B-KRT tekniğinin sonuçları 0,7, VMAT’de ise bu sonuç 0,8 olarak bulunmuştur. VMAT tedavi planlamasının diğer iki tedavi planlamasına göre ideal plan kriterine daha yakın olduğu görülmüştür. Konformite indeksi için ise ideal bir planlamadan istenen değer 1’dir ve 1 değeri nadir olarak elde edilir. 2-2,5 arası veya 0,9 ile 1 arasında çıkan CI sonuçları ise planda kabul edilen ufak sapmaların olduğunu gösterir (Bolat, Aydın, Tunç, Kıray ve Sarihan, 2018).

Bu çalışmada CI indeks değerlendirmesinde kraniyospinal radyoterapide, ışınlanan hedef hacmin hem büyük olması hem de hedef hacme komşu olan kritik yapıların (OAR) fazla olması nedeni ile PTV için belirlenmiş planlama kriterini sağlamaya çalışırken, aynı zamanda kritik yapıların da tolerans dozunu aşmayacak şekilde optimal bir tedavi planı yapılması amaçlanmıştır. Özellikle her üç planlama tekniğinde de konformite indeksi sonuçlarındaki sapmanın, PTV_{toplam} üzerindeki değerlendirmeye bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sharma ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yaşları 5 ile 14 arasında değişen kraniyospinal ışınlama tanısı konmuş 4 hastada, Tomoterapi YART ve 3B-KRT tedavi teknikleri kullanarak yapılan tedavi planlamalarının HI ve CI değerlendirmesi yapılmış ve bizim çalışmamıza benzer sonuçlar vermişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarına göre PTV_{beyin} ile PTV_{spinal} ’de HI’nın, Tomoterapi planlamasında diğer iki tekniğe nazaran daha iyi sonuç verdiği, CI için ise YART ile yapılan planlarında Tomoterapi ile yapılan tedavi planlarına göre sonuçların daha iyi çıktığını ifade etmişlerdir (Sharma ve diğ., 2009). Diğer taraftan Hong ve arkadaşlarının kraniyospinal radyoterapide Lineer Hızlandırıcı ve Tomoterapi planlarının dozimetrik karşılaştırmaları ile ilgili yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre de Tomoterapi ile daha homojen PTV doz dağılımı elde edildiği ve CI’nında Tomoterapide diğer tekniklere kıyasla daha üstün olarak bulunduğu sonucunu vermişlerdir (Hong ve diğ., 2011).

CI ve HI, hedef hacimdeki doz dağılımını göstermede kullanılan en önemli parametrelerdir. Bu nedenle her iki parametre de tedavi planlarını değerlendirmede ve plan karşılaştırmada sıkça kullanılır. HI ve CI etkileyen faktörler üzerine odaklı çalışmalar da vardır. Bu çalışmalarda hedef hacmin boyutu ve geometrik şeklinin de bu indekslerin

sonuçları üzerine etkisi olduğu bulunmuştur. Cantürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada endometriyum ve larenks hastalarında hacim boyutuna göre HI değerlerini incelenmiş ve HI'nin en düşük değerlerinin (en iyi homojenlik) en düşük hacme sahip olan hasta grubunda olduğu gözlenmiştir (Cantürk ve diğ., 2017).

5.4. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT Planlamalarında Normal Doku Komplikasyon Olasılığının Değerlendirilmesi

Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT planlama teknikleri ile yapılan kraniyospinal radyoterapi planlarında, seri ve paralel organlarda NTCP hesaplaması kullanılarak kritik yapılar komplikasyon olasılıkları açısından karşılaştırılmıştır.

Üç farklı tedavi tekniği kullanarak yapılan kraniyospinal tedavi planlarında seri organlara ait NTCP sonuçlarına bakıldığında, seri organlardan lenslerin NTCP sonuçlarının Tomoterapi planlama tekniğinde diğer iki planlama tekniğine kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir. Sağ lensin Tomoterapideki NTCP sonucuna göre, 8 Gy doz alan 10000 hastanın 94'ünde komplikasyon gelişme olasılığının olduğu düşünülmektedir. Seri ve paralel organların NTCP istatistik sonuçlarına göre de Tomoterapi tekniği 3B-KRT ve VMAT tekniğine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir. Aynı zamanda Kiazma ve Kohlealar Tomoterapi tekniğinde VMAT ve 3B-KRT tekniğine göre komplikasyon olasılıkları daha düşük çıkmıştır. Gözler ve optik sinirlerde ise VMAT tekniği diğer iki tekniğe kıyasla daha üstün çıkmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir. Seri organlarda yapılan NTCP hesaplamalarında kritik organın tedavi planına bağlı olarak almış olduğu maksimum dozun, EUD tabanlı NTCP hesaplamalarında komplikasyon olasılığı üzerinde önemli ölçüde etkili olduğu görülmüştür. Kullanılan tedavi tekniklerine bağlı olarak düşük NTCP değerine sahip olan kritik yapıların 5 yıl içinde %50 (TD₅₀) komplikasyon görülme olasılığının daha az olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada lensler, kiazma ve kohlealar Tomoterapi tekniğinde daha avantajlı çıkarken, gözler ve optik sinirlerde VMAT tekniği daha avantajlı çıkmıştır. Buna bağlı olarak sağ kalım oranı yüksek hasta grubunda ileriye yönelik komplikasyon gelişme olasılığı değerlendirilirken kritik yapıların önem derecesine bağlı olarak tedavi tekniği seçimi yapılması düşünülmektedir.

Paralel organların NTCP sonuçları Tablo 4.12'de verilmiştir. Bu tabloya göre ise kalbin NTCP değeri, VMAT tekniğinde oldukça düşük çıkarak komplikasyon görülme olasılığı bakımından diğer iki tekniğe kıyasla daha üstün çıkmıştır. VMAT, NTCP

sonucuna göre 3,42 Gy alan 10000 hastanın 11'inde komplikasyon gelişme olasılığı olduğu düşünülmektedir. Çocuk çağı kanserlerinin tedavisinde tedavinin bitiminde tedavinin bitiminden sonraki 5-10 yıl içerisinde kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin arttığını belirten çalışmalar vardır. Sağ kalımın uzun olduğu hasta grubunda uzun vadede komplikasyon olasılığının düşük olduğu planlama modaliteleri tercih edilmelidir. Bu çalışmada kalp mean dozunun istatistiksel analiz sonuçlarına bakıldığında VMAT tekniğinin üstünlüğü görülmektedir. Özofagus ve parotislerde VMAT tekniği, Tomoterapi ve 3B-KRT tekniğine göre düşük çıkan NTCP sonuçlarına bağlı olarak komplikasyon olasılıkları düşük çıkarken, akciğerler ve böbreklerde 3B-KRT tekniği diğer iki tekniğe kıyasla daha üstün çıkmıştır. Akciğerler ve böbreklerde mean dozların 3B-KRT tekniğinde düşük çıkmasının komplikasyon görülme olasılığı üzerinde etkili olacağı düşünülmektedir. Akciğerlerde ortalama dozların önemini gösteren çalışmalar vardır. Hollanda'da yapılan Michigan üniversitesi destekli bir çalışmada akciğerlerde ortalama dozun hacim bazlı yapılan değerlendirmelere kıyasla NTCP tahminleri üzerinde önemli ölçüde etkili olduğu sonucunu vermişlerdir (Seppenwoolde ve diğ., 2003). Tiroid NTCP sonuçlarında ise Tomoterapi ve VMAT tekniği 3B-KRT tekniğine kıyasla daha düşük çıkmış ve istatistiksel olarak Tomoterapi ve VMAT arasında bir farklılık saptanmazken, 3B-KRT anlamlı bir farklılık göstermiştir. Tiroidin 3B-KRT tekniğine ait NTCP sonucuna göre 19,60 Gy mean dozu alan 10000 hastanın 65'inde komplikasyon görülme olasılığı olduğu düşünülmektedir. 3B-KRT tekniğinde komplikasyon görülme olasılığının Tomoterapi ve VMAT tekniğine kıyasla oldukça yüksek bir oranda olduğu görülmüştür. Bu çalışmada tiroid fonksiyonlarının modern radyoterapi teknikleri ile daha iyi korunduğu ve buna bağlı olarak ikincil tiroid kanserleri, hipotriodi ve hipertiroidi görülmesine ilişkin komplikasyon görülme olasılığı azaltılabileceği düşünülmektedir. Tomoterapi, VMAT ve 3B-KRT tekniği kullanılarak yapılan tedavi planlamalarında paralel organlarda NTCP sonuçlarına bakıldığında sonuçlar arasındaki farklılığın kritik organın almış olduğu mean dozları arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Paralel organlarda EUD tabanlı NTCP hesaplamalarında mean dozların etkisinin önemli olduğu düşünülmektedir.

NTCP parametresi tedavi planlarının karşılaştırmasında ve tedavi planının devamlılığına ilişkin kararlarda önemli rol oynadığını belirten çalışmalar da vardır. Dennis ve arkadaşları düşük gradeli gliomlarda YART ve Proton tedavi modalitelerini karşılaştırmada NTCP parametresini kullanmışlardır. Tedavi modalitelerinin karşılaştırılmasında, kritik organ hasarını değerlendirmede NTCP sonuçlarına bağlı olarak

birbirlerine karşı üstünlüklerini incelemişlerdir (Dennis ve diğ., 2013). Palma ve arkadaşları YART ve Proton tedavi modalitelerini kullanarak, toraks kanserinde ilerleyen dönemdeki ciddi dermatit insidansının görülme olasılığı açısından farklı NTCP parametreleri kullanarak tedavi modalitelerini karşılaştırmışlardır. NTCP sonuçlarının yardımı ile tedavinin ilerletilebileceği gibi tedavi planı optimizasyonlarının iyileştirilmesine olanak sağlayacağını belirtmişlerdir (Palma ve diğ., 2020). Son yıllarda tedavi planlarının değerlendirilmesinde sıkça kullanılan NTCP parametresiyle daha güçlü risk tahminlerinin yapılabilmesi için NTCP modellerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır (Semenenko, Tarima, Devisetty, Pelizzari ve Liauw, 2012).

Fiziksel doz dağılımına ve ışınlanmış hacme dayalı bir hesaplama olan normal doku komplikasyon olasılığı, DVH'ten türetilen doz ve hacim bilgilerini kullanan matematiksel bir hesaplama değildir. Radyasyon dozuna ve bu dozu alan hacimdeki doku yanıtına bağlı sigmoidal eğrilere dayalı olarak seçilen klinik veriler komplikasyon olasılığının oluşmasının hesaplanması açısından önemlidir. Seri organlarda maksimum dozlar, paralel organlardaki mean dozların NTCP hesaplamalarında kullanılan diğer parametrelerin yanı sıra komplikasyon olasılıkları üzerinde önemli ölçüde etkili olduğu görülmüştür. NTCP parametresi tedavi planlamalarının karşılaştırılmasında kullanılan diğer parametrelerin yanı sıra (DVH, HI, CI gibi) geç ortaya çıkabilecek yan etkiler açısından tedavi planlama tekniklerinin sıralanmasına olanak sağlar.

Sonuç olarak bu çalışmada üç farklı teknik kullanılarak yapılan kraniyospinal radyoterapi planlamalarında, ideal planın seçiminde sıkça kullanılan fiziksel parametrelerin yanı sıra NTCP gibi biyolojik parametre sonuçlarını da değerlendirerek, tedavi planlarının uygulanabilirliği ve en optimal planın seçimi hedeflenmiştir. Modern radyoterapi teknikleri kullanılarak yapılan tedavi planlarının (Tomoterapi, VMAT) doz homojenitesi, hedef hacmin almış olduğu maksimum dozların düşük olması ve kritik yapıların daha iyi korunmasına olanak sağlayarak (lensler, kohlealar, kalp, beyin sapı, tiroid, karaciğer) uzun dönemde sağ kalım beklenen medulloblastomlarda ikincil kanser oluşumunu engellemenin yanı sıra yaşam kalitesini iyileştirmeyi destekleyeceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmada NTCP hesaplarının yapılması ile modern radyoterapi teknikleri ile büyüme ve gelişme çağındaki çocuklarda özellikle tiroid, lensler, kalp ve kohlealar gibi organların daha iyi korunduğunu ve buna bağlı olarak komplikasyon olasılıklarının daha düşük olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Tedavi planlamaları karşılaştırılırken amaç ideal plan seçebilmektir. İdeal plandan beklenen ise, iyi bir tümör kontrolü sağlarken aynı zamanda da kritik organ dozlarının en iyi şekilde koruyabilen değerlerde olduğu optimal planı yapabilmektir. Yüksek tümör kontrolü, beraberinde normal doku toksisitesini de artırır. Özellikle modern radyoterapi tekniklerinin hayatımıza girmesi ile heterojen doz dağılımları ve düşük doz alan hacimlerin de göz önünde bulundurulması ile tedavi planlamaları değerlendirilmesinde biyolojik parametrelerin kullanılması komplikasyon olasılıklarının tahminine olanak sağlayarak ikincil kanser oluşumunu engellemenin yanı sıra, ileriye yönelik işitme kaybı, kalp rahatsızlıkları, hipotiroid ve nörokognitif yan etkileri azaltılması hedeflenmektedir (Armstrong ve diğ., 2010). Bu çalışmada tedavi planlamaları değerlendirilirken, biyolojik parametrelerin kullanılmasının özellikle sağ kalım oranı yüksek vakalarda ileriye yönelik komplikasyon olasılıkları tahmin edilerek, tümör kontrolü ve normal doku komplikasyon olasılığı arasında dengeyi sağlayabilen ideal planın seçimine büyük oranda katkıda bulunduğu ve ilerleyen dönemlerde ortaya çıkabilecek yan etkiler açısından tedavi planlarını sınıflandırmaya olanak sağladığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Armstrong, G. T., Stovall, M. ve Robison L. L. (2010). Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: Results from the childhood cancer survivor study. *Radiation Research*, 174, 840-850.
- Attalla, E. M., Shabin, H. M. ve Basther, I. I. (2018). Evaluation the difference between 3d conventional radiotherapy and intensity modulated radiotherapy for craniospinal irradiation. *Egypt. J. of Appl. Sci.*, 33(1), 99-113.
- Bailey, C. C., Gnekow, A., Wellek, S., Jones, M., Round, C., Brown, J., Philips, A. ve Neidhart, M. K. (1995). Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. *International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. Med Pediatric Oncol.*, 25, 166-78.
- Baskar, R., Lee, K., Yeo, R. ve Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: Current advances and future drections. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3), 193-199.
- Bolat, D., Aydın, O., Tunç, S., Kıray, Z. ve Sarıhan, S. (2018). Üç farklı radyoterapi tekniği kullanılarak elde edilmiş akciğer kanseri tedavi planlarının retrospektif olarak incelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 44(2), 83-88.
- Breneman, J., Meza, J., Donaldson, S. S., Raney, R., Wolden, S., Michalski, J., Laure, B. S., Rodeberg, D. A., Meyer, W., Walterhouse, D. ve Hawkins, D. (2012). Local control with reduced-dose radiotherapy for low-risk rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group D9602 study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 83, 720-726.
- Bresciani, S., Miranti, A., Di Dia, A., Maggio, A., Bracco, C., Poli, M., Spirito, D. D., Gabrielle, P. ve Stasi, M. (2016). A pre-treatment quality assurance survey on 384 patients treated with helical intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*, 18, 574-576.
- Brodin, N. P., Rosenschöld, P. M., Aznar, M. C., Kiil-Berthelsen, A., Vogelius, I. R., Nilsson, P., Lannering, B. ve Björk-Eriksson, B. (2011). Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol*, 50, 806-816.
- Canpolat, C. (2015). Pediatrik akut lenfoblastik lösemi. 21. *Ulusal Kanser Kongresi*. 48-53 21-22 Nisan, Antalya.
- Cantürk, E., Topgül, G., Gürler, O., Tunç, S., Abakay, C., Kurt, M. ve Çetintaş, S. (2017). Endometrium, serviks ve larinks kanserlerinin yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinde doz homojenite indeksinin kantitatif olarak değerlendirilmesi ve homojenite indeks değerlerinin karşılaştırılması. *J. Baun Inst. Sci. Technol.*, 19(3), 135-140.

- Chaikh, A., Ojala, J., Khamphan, C., Garcia, R., Giraud, J., Thariat, J. ve Balosso, J. (2018). Dosimetrical and radiobiological approach to manage the dosimetric shift in the transition of dose calculation algorithm in radiation oncology: How to improve high quality treatment and avoid unexpected outcomes? *Radiation Oncology*, 13(60), 1-13.
- Chintagumpala, M., Breg, S. ve Blaney, S. M. (2001). Treatment contraversies in medulloblastoma. *Curr opin Oncol.*,13(3), 154-159.
- Collen, E. B. ve Mayer, M. N. (2006). Acute effects of radiation treatment: Skin reactions. *The Canadian Veterinary Journal*, 47(9), 931-935.
- Constine, L. S., Woolf, P. D., Cann, D., Mick, G., Mc Cormick, K., Raubertas, R. F. ve Rubin, P. (1993). Hypothalamicpituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N. Engl. J. Med.*, 328, 87-94.
- Çelik, Z. (2015). *Üç Boyutlu Konformal Radyoterapide Conformity İndeks (CI), Homojenite İndeks (HI) ve Quality of Covarege (QC) Paremetrelerin Hesaplanması ve Hesaplanan Değerlerin Karşılaştırılması* [Yüksek Lisans Tezi]. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Dennis, E., Bussière, M. R., Niemierko, A., Lu, M. W., Fullerton, B., Loeffler, J. S. ve Shih H. A. (2013). A comparison of critical structure dose and toxicity risks in patients with low grade gliomas treated with IMRT versus proton radiation therapy. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 12(1), 1-9.
- Derinalp Or, Ö., Yükselen Güney, Y., Dizman, A., Altınışik İnan, G., Güler Avcı, G. ve Altundag, M. B. (2013). Current treatment of medulloblastoma. *Acta Oncologica Turcica*, 46(1), 32-38.
- Deutsch, M. ve Reigel D. M. (1981). Myelography and cytology in treatment of medulloblastoma. *Int J Radiat Onc. Biol. Phys.*, 7, 721-725.
- Dirican, B. (2015 Mart). Medikal Fizik Derneği eğitim toplantısı. *Radyoterapi Tedavi Planlarının Değerlendirilmesi ile İlgili Protokoller*. Ankara.
- Ellison, D. W., Kocak, M., Dalton, J., Megahen, H., Lusher, M. E., Ryan, S. L., Zhao, W., Nicholson, S. H., Taylor, R. E., Bailey, S. ve Clifford, S. C. (2011). Definition of diaseze-risk stratification groups in childhood medullablostoma using combined clinical, pathologic and molecular variables. *J Clin Oncol.*, 29, 1400-1407.
- Emami, B. (2013). Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Reports Radiother Oncol*, 1, 35-48.
- Ertaş, G., Uçer, A. R., Altundağ, M. B., Durmuş, S., Çalikoğlu, T., Ozbağı, K., Abanuz, H., Altundağ, K. ve Demirkasımoğlu, A. (2008). Medulloblastoma primitive neuroectodermal tumor in adults: Prognostik factors and treatment results: A single-center experience from Turkey. *Med Oncol.*, 25, 69-72.
- Eşitmez, D. (2018). Kraniospinal radyoterapi. *MedFiz@online Medikal Fizik Dergisi*, 49, 37-41.
- Filippi, A. R., Ragona, R., Piva, C., Scafa, D., Fiandra, C., Fusella, M., ve Ricardi, U. (2015). Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: A comparison of second cancers and heart disease risk. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 92(1), 161-168.

- Fogliata, A., Bergström, S., Cafaro, I., Clivio, A., Cozzi, L., Dipasquale, G., Hallström, P., Mancosu, P., Navarria, P., Nicolini, G., Parietti, E., Pesce, G.A., Richetti, A., Scorsetti, M., Vanetti, E. ve Weber, D. C. (2011). Cranio-spinal irradiation with volumetric modulated arc therapy: A multi-institutional treatment experience. *Radiother Oncol.* 99(1), 79-85.
- Freeman, C. R., Taylor, R. E., Kortmann, R. D. ve Carie, C. (2002). Radiotehrapy for Medulloblastoma in children: A perspective on current international clinical research efforts. *Med Pediatric Oncol.*, 39(2), 99-108.
- Gay, H. A. ve Niemierko, A. (2007). A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. *Physica Medica.* 23, 115–125.
- Geyer, R.J., Sposto, R., Jennings, M., Boyett, J. M., Axtell, R. A., Breiger, D., Broxson, E., Donahue, D., Finlay, L. J., Goldwein, J. W., Heier, L. A., Johnson, D., Mazewski, C., Miller, D. C., Packer, R., Puccetti, D., Radcliffe, J., Tao, M. L. ve Maher, S. T. (2005). Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 23(30), 7621-7631.
- Green, D. M., Grigoriev, Y. A., Nan, B., Takashima, J. R., Norkool, P. A. ve D'Angio, G. J. (2001). Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol.*, 19, 1926-1934.
- Greenberger, B., Pulsifer, M. B., Ebb, D. H., Macdonald, S., Jones, R., Butler, W., Huang, M., Marcus, K., Oberg, J., Tarbell, N. ve Yock, T. (2014). Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 89, 1060-1068.
- Hall, E. J. ve Wu, C. S. (2003). Radiation-induced second cancer: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 56, 83-88.
- Hanna, Y. M., Baglan, K. L., Stromberg, J. S., Vicini, F. A. ve Decker, D. (2002). Acute and subacute toxicity associated with concurrent adjuvant radiation therapy and paclitaxel in primary breast cancer therapy. *Breast J*, 8(3), 149-153.
- Hayar, M. (2013). *Rektum Kanseri Tanısı ile Pelvis Bölgesine Radyoterapi Alan Hastalarda Sakral Vertebra ve Femur Dansitesindeki Değişimin Dansitometri ve Bilgisayarlı Tomografi ile İncelenmesi* [Uzmanlık Tezi]. Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Edirne.
- Hoeben, B. A., Carrie, C., Timmermann, B., Mandeville, H. C., Gandola, L., Dieckmann, K., Albiac, M. R., Magelssen, H., Ramshad, Y. L., Ondrová, B., Ajithkumar, T., Alapetite, C., Balgobind, B. V., Bolle, S., Cameron, A. L., Fajardo, R. D., Dietzsch, S., Lecomte, D. D., Eibrink, M. H., Kortmann, R. D., Laprie, A., Melchior, P., Padovani, L., Rombi, B., Scarzello, G., Schwarz, R., Seiersen, K., Seravalli, E., Thorp, N., Whitfield, G. A., Boterberg, T. ve Janssens, G. O. (2019). Management of vertebral radiotherapy dose in paediatric patients with cancer: Consensus recommendations from the SIOPE radiotherapy working group. *Lancet Onkol.*, 20, 155-166.
- Hong, J. Y., Kim, G. W., Kim, C. U., Cheon, G. S., Son, S. H., Lee, J. Y., Lee, Y. E., Lee, J. H., Choi, B. O., Kim Sun, Y., Lee, S. N., Jang, H. S., Kang, Y. N. ve Yoon, S. C. (2011). Supine linac treatment versus tomotherapy in craniospinal irradiation: planning comparison and dosimetric evaluation. *Radiat Prot Dosimetry*, 146(1-3), 364-366.

- Hope, A., Lindsay, P. E., Naqa, I. E., Alaly, J. A., Vicic, M., Bradley, J. D., Deasy, J. O. (2006). Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65(1), 112-124.
- İbişoğlu, G. (2016). *Erken Evre Sol Meme Kanserlerinde Alan İçinde Alan Konformal Radyoterapi (Field in Field-KRT), Tanjansiyel Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (TYART), İki Tanjansiyel Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (TVMAT) ve Sürekli Tanjansiyel Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (CVMAT) Planlama Tekniklerinin Dozimetrik Özelliklerinin Karşılaştırılması* [Yüksek Lisans Tezi]. Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Jain, N., Krull, K. R., Brouwerser, P., Chintagumpala, M. M. ve Woo, S. Y. (2004). Neuropsychological outcome following intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Int J radiat Oncol Biol Phys.*, 38, 727-34.
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J. ve Ward E. (2010). Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 60(5), 277-300.
- Joiner, M. ve Van der Kogel, A. (2009). *Basic Clinical Radiobiology*. London, England: CRC Press.
- Kallmann, P., Agren, A. ve Brahme, A. (1992). Tumour and normal tissue responses to fractionated nonuniform dose delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62, 249-262.
- Kenneth, K. W., Ragap, O., Tran, H. N., Pham, A., All, S., Waxer, A. ve Olch, A. J. (2018). Acute toxicity of craniospinal irradiation with volumetric arc therapy in children with solid tumors. *Pediatric Blood Cancer*, 65(7), e27050.
- Khan, F. M. (2003). *The Physics of Radiation Therapy*. Minnesota, ABD: Williams & Wilkins.
- Krull, K. R., Zhang, N., Santucci, A., Srivastava, K., Kun L., Pui, C., Robison, L., Hudson, M. ve Armstrong, G. (2013). Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood*, 122, 550-553.
- Kutluk, T. (2006). Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. *Herkes İçin Çocukluk Kanserlerinde Tanı Sempozyumu Dizisi*, 49, 11-15.
- Kutluk, T. ve Kars, A. (2001). *Kanser konusunda genel bilgiler*. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü Kitapçığı.
- Külh, J., Müller, H. M., Berthold, F., Kortman, R. D., Deinlein, F., Maab, F., Graf, N., Gnekow, A., Scheurlen, W., Göbel, U., Wolf, J. E., Bamberg, M., Kaatsch, P., Kleihues, P., Rating, D., Sörensen, N. ve Wiestler, O. D. (1998). Chemotherapie vor der Bestrahlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem malignen Hirntumor: Ergebnisse der Pilotstudie HIT'88/89. *Klin Paediatr.*, 210(4), 227-233.
- Levent, A. (2012). *Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Planlarının Portal Dozimetri ile Kalite Kontrolünde Kullanılan PDIP ve Glaas Algoritmalarının Karşılaştırılması* [Yüksek Lisans Tezi]. Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Li, F. P., Cassady, J. R. ve Jaffe, N. (1975). Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer*, 35(4), 1230-1235.
- Li, X., Alber, M., Deasy, J., Jacson, A., Jee, K., Marks, L., Martel, M., Mayo, C., Moisenkoo, V., Nahum, A., Niemierko, A., Semenenko, V. ve Yorke, E. (2012). *The use and QA of biologically related models for treatment planing: Short report of the TG-166 of the therapy physics comittee of the AAPM*. USA: AAPM.

- Lin, R., Hug, E. B., Schaefer, B. S., Miller, D., Slater, J. M. ve Slater, J. D. (2000). Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: A study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. *Int J Radiat Oncol. Biol. Phys.*, 48, 1219-1226.
- Mackie, T. R., Holmes, T., Swerdloff, S., Reckwerdt, P., Deasy, J. O., Yang, J., Paliwal, B. ve Kinsella, T. (1993). Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Medical Physics*. 20(6), 1709-1719.
- Merchant, T. E. (2013). Clinical controversies: Proton therapy for pediatric tumors, *Semin. Radiation Oncology*, 23, 97-108.
- Merchant, T. E., Schreiber, J. E., Wu, S., Lukose, R., Xiong, X. ve Gajjar, A. (2014). Critical combinations of radiation dose and volume predict intelligence quotient and academic achievement scores after craniospinal irradiation in children with medulloblastoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 90, 554-561.
- Mertens, A. C., Yasui, Y., Liu, Y., Stowall, M., Hutchinson, R., Ginsberg, J., Sklar, C. ve Robison, L. (2002). Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer*, 95, 2431-2441.
- Mesbahi, A., Rasouli, N., Mohammadzadeh, M., Nasiri Motlagh, B. ve Ozan Tekin, H. (2019). Comparison of radiobiological models for radiation therapy plans of prostate cancer; three-dimensional conformal versus intensity modulated radiation therapy. *J Biomed Phys Eng*, 9(3) 267-278.
- Michalski, J. M., Janss, A.J., Vezina, L. G., Smith, K. S., Billups, C. A., Burger, P. C., Embry, L. M., Cullen, P. L., Hardy, K. K., Pomeroy, S. L., Bass, J. K., Perkins, S. M., Merchant, T. E., Colte, P. D., Fitzgerald, T. J., Booth, T. N., Cherlow, J. M., Muraszko, K. M., Hadley, J., Kumar, R., Han, Y., Tarbell, N. J., Fouladi, M., Pollack, I. F., Packer, R. J., Li, Y., Gajjar, A. ve Northcott, P. A. (2021). Children's oncology group phase III trial of reduced-dose and reduced-volume radiotherapy with chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.*, 39(24), 2685-2697.
- Miralbell, R., Bieri, S., Huguenin, P., Feldges, A., Morin, A. M., Garcia, E., Wagner, H. P., Wacker, P. ve Weid, N. (1999). Prognostic value of cerebrospinal fluid cytology in pediatric medulloblastoma. *Swiss Pediatric Oncology Group. Ann Oncol.*, 10, 239-242.
- Myers, P., Stathakis, S., Gutiérrez, A., Esquivel, C., Mavroidis, P. ve Papanikolaou, N. (2013). Dosimetric comparison of craniospinal axis irradiation (CSI) treatments using helical tomotherapy, smartarc TM, and 3D conventional radiation therapy. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 2, 30-38.
- Nahum, A. E. ve B. Sanchez-Nieto. (2001). Tumour control probability modeling: Basic principles and applications in treatment planning. *Phys Med*, 17, 13-23.
- Nahum, A. E. ve Uzan, J. (2012). (Radio) Biological optimization of external-beam radiotherapy. *Hindawi Publishing Corporation Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2012, 1-13.

- Niemierko, A. (1999). A Generalized Concept of Equivalent Uniform Dose (EUD). *Medical Physics*, 26(6), 1100-1100.
- Nortcott, P. A., Korshunov, A., Witt, H., Hielscher, T., Eberhart, C. G., Mack, S., Bauffet, E., Clifford, S., Hawkins, C., French, P., Rutka, J., Pfister, S. ve Taylor, M. (2011). Medulloblastoma comprises four distinct molecular variant. *J Clin Oncol.*, 29, 1408-1414.
- Onay, Ö., Ünal Karabey, A., Morgül, Y. ve Karabey, M. (2014). Kraniyospinal tümör tedavisinde step and shoot IMRT ve helikal tomoterapi plan karşılaştırması. *Türk Onkoloji Dergisi*, 29(2), 46-52.
- Packer, R. J., Gajjar, A., Venazia, G., Rorke-Adams, L., Burger, P. C., Robertson, P. L., Bayer, L., Lafond, D., Donahue, R., Marymont, M., Murazsko, K., Langston, J. ve Spoto, R. (2006). Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.*, 24, 4202-4208.
- Packer, R. J., Goldwein, J., Nicholson, H. S., Vezina, G., Allen, J. C., Ris, M. D., Murazsko, K., Rorke, L. B., Wara, W. M., Cohen, B. H. ve Boyet, J. M. (1999). Treatment of medullablastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol.*, 17, 2127-2136.
- Palma, G., Monti, S., Conson, M., Xu, T., Hahn, S., Durante, M., Mohan, R., Liao, Z. ve Cella, L. (2020). NTCP models severe radiation induced dermatitis after IMRT or proton therapy for thoracic cancer patients. *Frontiers in Oncology*, 10:344, 1-10.
- Parker, W., Filion, E., Roberge, D. ve Freeman, C. R. (2007). Intensity modulated radiotherapy for craniospinal irradiation: Target volume considerations, dose constraints, and competing risks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 69, 251-257.
- Perek, D., Perek-Polnik, M., Drogosiewicz, M. ve Barszcs, S. (1998). Risk factors of recurrence in 157 MB/PNET patients treated in one institution. *Childs Nerv Syst.*, 14(10), 582-586.
- Petrova, D., Smickovska, S., Lazarevska, E. (2017). Conformity index and homogeneity index of the postoperative whole breast radiotherapy. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(6), 736-739.
- Purdy, J. A. (2004). Current ICRU definitions of volumes: Limitations and future directions. *Seminars in Radiation Oncology*, 14(1), 27-40.
- Quan, E. M., Li, X., Li, Y., Wang, X., Kudchadker, R. J., Johnson, J. L. ve Zhang, X. (2012). A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83(4), 1169–1178.
- Robison, L. L. ve Hudson, M. M. (2014). Survivors of childhood and adolescent cancer: Life-long risks and responsibilities. *Nat. Rev. Cancer*, 14, 61-70.
- Rood, B. R., Macdonald, T. J. ve Packer, R. J. (2004). Current treatment of medulloblastoma: Recent advances and future challenges. *Semin Oncol.*, 31, 666-675.
- Rutkowski, S., Von Hoff, K., Emser, A., Zwinener, I., Pietsch, T., Figarella-Branger, D., Ellison, D., Garre, M. N., Biassoni, V., Grundy, R., Finlay, J., Dhall, G., Raquin, M. A. ve Grill, J. (2011). Survival and prognostik factors of early childhood medulloblastoma: An international metya-analysis. *J Chin Oncol*, 28, 4961-4968.

- Sarkschall, G., Dong, L., Balter, P. A., Shiu, A. S., Mourtada, F., Gillin, M. ve Mohan, R. (2010). Delivery of photon beam therapy Helical Tomotherapy. *Clinical Radiation Oncology Physics*. Ninth Edition AAPM TG. 148.
- Saw, C. B., Li, S., Battin, F., McKeague, J. ve Petters, C. A. (2018). External beam planning module of eclipse for external beam radiation therapy. *Med Dosim.*, 43(2), 195-204.
- Schlegel W. (2006). *New Technologies in 3D Conformal Radiation Therapy: Introduction and Overview*. In: Schlegel W., Bortfeld T., Grosu A.L. (eds) *New Technologies in Radiation Oncology*. Medical Radiology (Radiation Oncology). Berlin, Almanya: Springer.
- Schellong, G., Riepenhausen, M., Bruch, C., Kotthoff, S., Vogt, J., Bolling, T., Dieckman, K., Potter, R., Heinecke, A., Bramswig, J. ve Dorfel, W. (2010). Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: Report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DALHD studies. *Pediatr Blood Cancer*, 55, 1145-1152.
- Seeringer, A., Bartelheim, K., Kerl, K., Leuschener, I., Rutkowski, S., Timmerman, B., Kortman, R. D., Schneppenheim, R., Metz, M., Gerb, J., Siebert, R., Graf, N., Boss, J. ve Fruhwald, M. C. (2014). Feasibility of intensive multimodal therapy in infants affected by rhabdoid tumors-Experience of the EU-RHAB registry, *Klin. Padiatric*, 226, 143-148.
- Semenenko, V. A., Tarima, S. S., Devisetty, K., Pelizzari, C. A. ve Liauw, S. L. (2012). Validation of normal tissue complication probability predictions in individual patient: late rectal toxicity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 85(4), 1103–1109.
- Seppenwoolde, Y., Lebesque, J. V., Jaeger, K., Belderbos, J. S. A., Boersma, L. J., Schilstra, C., Henning, G. T., Hayman, J. A., Martel, M. K., Ten Haken, T. K. (2003). Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 55, 724-735.
- Seravalli, E., Bosmana, M., Lassen-Ramshadb, Y., Vestergaardb, A., Oldenburgerc, F., Visserc, J., Koutsouvelid, E., Paraskevopouloud, C., Horane, G., Thankamma, A., Timmermannf, B., Fuentesf, C. S., Whitfieldg, G., Marchanth, T., Padovanii, L., Garnieri, E., Gandolaj, L., Meronij, S., Hoebe, B., Kustersk, M., Alapetitel, C., Losal, S., Goudjill, F., Magelssenm, H., Evensenm, M. E., Sarann, F., Smytho, G., Rombip, B., Righettop, R., Kortmannq, R. D. ve Janssens, G. O. (2018). Dosimetric comparison of five different techniques for craniospinal irradiation across 15 European centers: analysis on behalf of the SIOPE-BTG (radiotherapy working group), *Acta Oncologica*. 57(9), 1240–1249.
- Sharma, D., Gupta, T., Jalali, R., Master, Z., Phurailatpam, R. D. ve Sarin, R. (2009) High-precision radiotherapy for craniospinal irradiation: Evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity modulated radiation therapy and helical Tomotherapy. *The British Journal of Radiology*, 82, 1000-1009.
- Sheng, K., Molly, J. A. ve Read, P. W. (2006). Intensity modulated radiation therapy (IMRT) dosimetry of the head and neck: A comparison of treatment plans using linear accelatör-based IMRT and helical tomotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physicscs*, 2(5), 917-923.

- Skorska, M. ve Piotrowski, T. (2013). Optimization of treatment planning parameters used in tomotherapy for prostate cancer patients. *Physica Medica PM: An International Journal Devoted To The Applications of Physics To Medicine And Biology: Official Journal of The Italian Association of Biomedical Physics*; 29(3), 273-285.
- Strahm, B. ve Malkin, D. (2006). Hereditary cancer predisposition in children: Genetic basis and clinical implications. *Int. J. Cancer*, 119, 2001-2006.
- Studenski, M. T., Shen, X., Yu, Y., Xiao, Y., Shi, W., Biswas, T., Werner-Wasik, M. ve Harrison, A. S. (2013). Intensity-modulated radiation therapy and volumetric-modulated arc therapy for adult craniospinal irradiation—A comparison with traditional techniques. *Medical Dosimetry*, 38, 48-54.
- Şengül, B. (2018) *Erken Evre Glottik Larenks Radyoterapisinde Doz Optimizasyonunun Araştırılması* [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Tarbell, N. J., Friedman, H., Polkinghorm, W. R., Yock, T., Zhou, T., Chen, Z., Burger, P., Barnes, P. ve Kun, L. (2013). High risk Medulloblastoma: A pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol.*, 31(23), 2936-2941.
- Thomas, P. R. M., Deutsch, M., Kepner, J. L., Boyett, J. M., Krischer, J., AroninLAlbright, P., Allen, J. C., Packer, R. J., Linggood, R., Mulhern, R., Stehbens, J. A., Langston, J., Stanley, P., Duffner, P., Rorke, L., Cherlow, J., Friedman, H. S., Finlay, J. L., Vietti, T. J. ve Kun, L. E. (2000). Low-stage medulloblastoma: Final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation, *J Clin Oncol.*, 18, 3004-3011.
- Tommasino, F., Nahum, A. E. ve Cella, L. (2017). Increasing the power of tumour control and normal tissue complication probability modelling in radiotherapy: recent trends and current issues. *Translational Cancer Research*, 6(5), 807-821.
- Ülger, Ş. (2016). Embriyonel tümörler. *Türkiye Klinikleri Radiat Oncol-Special Topics* 2(2), 34-37.
- Van't-Riet, A., Mak, C. A., Moerland, M. A. ve Elders, M. H. (1997). A conformation number to quantify degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 37(3), 731-736.
- Vezina, L. G. ve Packer, R. J. (1994). Infratentorial brain tumors of childhood. *Neuroimaging Clin North Am.*, 4, 423-436.
- Vural, S. ve Karaman, S. (2014). Çocukluk çağı kanserlerine eşlik eden belirti ve bulgular. *Çocuk Dergisi*, 14(1), 16-21.
- Wanbersie, A. ve Landberg, T. (1999). International Commission on Radiation Units and Meseasurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. *Bethesda, MD: ICRU*.
- Warkentin, B., Stavrev, P., Stavreva, N., Field, C., Fallone, B. G. (2004). A TCP-NTCP estimation module using DVHs and known radiobiological models and parameter sets. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 5(1), 50-63.
- Webb, S. (2003). The physical basic of IMRT and inverse planning. *British Journal of Radioogyl*, 76(9), 678-689.

- Yao, M. S., Mehta, M. P., Boyett, J. M., Li, H., Donahue, B., Rorke, L. B. ve Zeltzer, P. M. (1997). The effect of M-stage on patterns of failure in posterior fossa primitive neuroectodermal tumors treated on CCG-921: A phase III study in high risk patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 38, 469-476.
- Yu, C., Jozsef, G., Apuzzo, M. L., Petrovich, Z. (2003). Dosimetric comparison of cyber knife with other radiosurgical modalities for an ellipsoidal target. *Neurosurgery*, 53, 1155-1162.
- Yürekli, A. F. (2017). *Helikal Tomoterapi ile Prostat Işınlamalarında Kritik Organ Dozlarının Cihaz içi Parametrelere Göre Değerlendirilmesi* [Yüksek Lisans Tezi]. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Zelter P. M., Boyet J. M., Finlay J. L., Albright, A., Rorke, B., Milstein, J., Allen, J. C., Kenneth, S., Stanley, P., Li, H., Wisoff, J. H., Geyer, R., Patsy, M. C., Stehbens, J. A., Shurin, S. B. ve Packeret R. J. (1999). Metastasis stage adjuvant treatment and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol.*, 17, 832-845.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI







ÖZGEÇMİŞ

Eda KAYA PEPELE

KİŞİSEL BİLGİLER

ÖĞRENİM DURUMU

- Lisans** : 2006, İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü.
- Yüksek Lisans** : 2011, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Radyasyon Onkoloji ABD, Radyasyon Fiziği Yüksek Lisans Programı.
- Y. Lisan Tezi** : 2011, Radyoterapide Termolüminesans Dozimetre ve Yarı İletken Diyot Dozimetre Sistemi Kullanılarak Yüzey Dozlarının Karşılaştırılması.
- Doktora** : 2021, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı, Yüksek Enerji ve Plazma Fiziği Bilim Dalı.

MESLEKİ DENEYİM

- 2006-2011** : İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Radyasyon Onkoloji ABD Dozimetris
- 2011-** : İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Radyasyon Onkoloji ABD Tıbbi Radyofizik Uzmanı.

ESERLER

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

1. Barlaz Us, S. ve **Kaya Pepele, E.** (2017). An experimental study on the determination of gantry angle and SSD dependencies of TLD and MOSFET dosimeter systems. *International Journal of Radiation Research*, 15, 117-121.

2. Demirel, U., Harputluoğlu, M., Barlaz Us, S., **Kaya, E.**, Şahin, N., Aydın, N., Gürsoy, S., Bilgiç, Y., Demirel, M. ve Bulut, T. (2011). The effects of Teucrium polium on ionizing radiation-induced intestinal damage in rats. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 74, 491-496.
3. Barlaz Us, S., Kara, E., Yazıcı, A., Dirican, B., **Kaya Pepele, E.** ve Gürocak, Ş. (2015). Dosimetric evaluation of the Tomotherapy, non-coplanar and coplanar IMRT plannings for total scalp irradiation. *International Medical Journal*, 4, 2155-2164.
4. Gökçe Şimşek, G., Gürocak, Ş., Karadağ, N., Bay Karabulut, A., Demirtaş, E., Karataş, E. ve **Pepele, E.** (2012). Protective effects of resveratrol on salivary gland damage induced by total body irradiation in rats. *Laryngoscope*, 122(12), 2743-2748.
5. Ekici, K., **Kaya Pepele, E.**, Yaprak, B., Temelli, O., Eraslan, A. F., Kucuk, N. Y., Altınok, A., Sut, P. A., Alpak, O., Colak, C. ve Mayadagli, A. (2016). Dosimetric comparison of helical tomotherapy, intensity-modulated radiation therapy, volumetric-modulated arc therapy, and 3-dimensional conformal therapy for the treatment of T1N0 glottic cancer. *Medical Dosimetry*, 41(24), 329-333.
6. Temelli, O., Demirtas, M., Sisecioglu, M. S. ve **Kaya Pepele, E.** (2019). Dosimetric comparison of adjuvant pelvic radiotherapy for endometrial cancer using intensity-modulated radiotherapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT) and helical tomotherapy (HT). *EJMO*, 3(3), 203-210.

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. **Pepele Kaya, E.**, Us, S. ve Yaray, K. (2015). Radyasyon dozu ve tedavi alanı bağımlılıklarının termoluminesans dozimetre sistemleri ve metal oksit yarıiletken alan etkili transistörlerine etkisi üzerine karşılaştırılmalı bir çalışma. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(1), 22-28.
2. Temelli, O., Demirtaş, M., Uğurlu, B. T., **Kaya Pepele, E.**, Yaprak, B., Gülbaş, H., Eraslan, F. A. ve Gürocak, Ş. (2020). Dosimetric evaluation of deep inspiration breath-hold technique for breast a single-center experience. *Turk J Oncol*, 35(4), 444-450.

Ulusal Sempozyum, Kongre ve Konferanslarda Sunulan Poster Bildiriler:

1. **Kaya Pepele, E.**, Yaprak, B., Barlaz Us, S., Temelli, Ö., Özgüven, Y., Eraslan, F. (2014, Nisan). *Helikal Tomoterapi ile Yapılan Tüm Beyin Işınlamalarında Hipokampus Korumasının Dozimetrik Değerlendirmesi*. XI. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya.
2. **Kaya Pepele, E.**, Yaprak, B., Barlaz Us, S. Temelli, Ö., Gürocak, Ş., Eraslan A., Ekici, K. (2014, Nisan). *Helikal Tomoterapi ile yapılan Kraniospinal Tedavi Planlamasının Dozimetrik Değerlendirmesi*. XI. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya.
3. Eraslan, F., **Pepele, E.**, Yaprak, B. Barlaz Us, S. Temelli, Ö., Gürocak, Ş., Ekici, K. (2014, Nisan). *Helikal Tomoterapi ile Yoğunluk Ayarlı Tomoterapi Deneyimimiz*. XI. Ulusal Radyasyon 3/4 Onkolojisi Kongresi, Antalya.
4. Gürocak, Ş. Temelli, Ö. **Kaya, E.**, Barlaz Us, S. Akarçay, M. ve Kızılay, A. (2012, Nisan). Bir Vaka Sunumu: *Nazofarenks Karsinomu Nedeniyle Tedavi Edilmiş Bir Hastada Nefes Darlığı*. X. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya.

5. **Kaya, E.**, Soyuer, S., Yaray, K. ve Barlaz Us, S. (2011, İzmir). TLD ve Diyotların Alan Bağımlılığı. XIII. Medikal Fizik Kongresi, İzmir.
6. Harputluoğlu, M., Demirel, U., Şahin, N., Gürsoy, Ş., Bilgiç, Y., **Kaya, E.** ve Aladağ, M. (2010, Nisan). Radyasyon ile Oluşturulan Barsak Hasarı Üzerinde Teucrium Polinium'un Etkileri. Hepato Gastroenteroloji Kongresi, Antalya.
7. Barlaz Us, S., **Kaya, E.** ve Gürocak, Ş. (2010, Nisan). Planlama sisteminde Farklı Çözünürlükte Hesaplanan İzodoz Dağılımlarının Karşılaştırılması. 9. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Girne.
8. Barlaz, S., Yıldız, S., **Kaya, E.**, Serin, M. ve Erkal, H. (2007, Kasım). Elektron Demetlerinde Koruma Bloklarının Tedavi Konuna ve Cilde Yerleştirilmesi Durumlarında Blok Altındaki Cilt Dozlarının Karşılaştırılması. XI. Ulusal Medikal Fizik Kongresi, Antalya.

