

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;

← Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**PROSTAT KANSERLERİNİN HACİM-MODÜLASYONLU-
ARK-TERAPİSİNDE FİLTRELİ VE FİLTRESİZ
IŞINLARIN VE PTV BOYUTUNUN TEDAVİ PLANINA
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ÇAĞLAR NEBOL

**DANIŞMAN
HATİCE BİLGE BECERİR**

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ YÜKSEK LİSANS**

İSTANBUL-2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Çağlar Nebol (İmza)



İTHAF

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan Annem, Babam ve Kardeşim ve yol arkadaşşıma
ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının tüm sürecinde bana her zaman destek olan, tecrübe ve yüksek bilgi birikimi ile bana ışık tutan, değerli danışmanım İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hatice Bilge Becerir'e,

Tez çalışmamda yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Murat Okutan, Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye Dönmez Kesen, Araş. Gör. Canan Köksal ve Araş. Gör. Leyla Süncak'a,

Çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan Dr. Aydın Çakır ve Uzm. Fiz. Ümmühan Kalafat'a,

Dönem arkadaşlarım Ahmet Murat Şenışık ve Turgut Taşçı'ya,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Fiz. Nazmi Can'a,

Aldığım kararlar konusunda beni destekleyen ve daha iyisine ulaşmamı arzu eden sevgili ailem Erdal ve Aliye Sibel ve Can Nebol'a,

Fikirlerine her zaman değer verdiğim ve verdiği destekle yanımda olduğunu hissettiğim yol arkadaşım İpek Bahar Uyan'a,

İsmi yazamadığım ve bugünlere ulaşmamda emeği geçen herkese sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	II
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LISTESİ.....	IX
ŞEKİLLER LISTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ.....	XI
ÖZET.....	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostat anatomisi.....	3
2.2. Prostat kanseri ve risk faktörleri.....	4
2.3. Prostat Kanserinin Tanısı.....	4
2.3.1. Parmakla rektal muayne (PRM).....	5
2.3.2. PSA serum konsantrasyonu taraması.....	5
2.3.3. Transrektal ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde biyopsi.....	6
2.4. Prostat kanserinin evrelendirilmesi.....	7
2.4.1. TNM evrelendirme sistemi.....	7
2.4.2. Gleason derecelendirilmesi.....	8
2.5. Prostat kanserinde kullanılan tedavi yöntemleri.....	9
2.5.1. Aktif gözlem.....	9
2.5.2. Cerrahi.....	9
2.5.3. Androjen yoksunluk tedavisi (AYT).....	9
2.5.4. Radyoterapi.....	10
2.6. Eksternal radyoterapi teknikleri.....	14
2.6.1. . Üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT).....	14
2.6.2. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity Modulated Radiation therapy; IMRT).14	
2.6.3. Hacim ayarlı ark terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy; VMAT).....	15

2.7. Lineer hızlandırıcılar.....	15
2.7.1. Magnetron.....	17
2.7.2. Klistron.....	18
2.7.3. Linak X-ışını demetleri.....	18
2.7.4. Elektron demetleri.....	18
2.7.5. Linak kafası.....	19
2.7.6. Düzleştirici filtre.....	19
2.7.7. Işın kolimasyonu ve monitörleme.....	20
2.7.8. Gantri.....	21
2.7.9. Düzleştirici filtresiz linaklar.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Gereçler.....	24
3.1.1. Philips Big Bore Brilliance 4D Bilgisayarlı Tomografi Cihazı.....	24
3.1.2 Varian TrueBeam STx HD MLC.....	24
3.1.3. Varian Eclipse TPS (Tedavi Planlama Sistemi).....	24
3.1.4. Varian Eclipse AAA (Analytical Anisotropic Algorithm) Algoritması.....	24
3.2. Yöntem.....	24
3.2.1. Populasyon ve örnek.....	24
3.2.2. Alt grupların oluşturulması.....	25
3.2.3. Hastaların Bilgisayarlı Tomografi (BT) Görüntülerinin Alınması.....	25
3.2.4. Hedef hacim ve riskli organların tanımlanması.....	25
3.2.5. VMAT planlarının oluşturulması.....	25
3.2.6. İstatiksel yöntem ve VMAT planlarının karşılaştırılması.....	26
4. BULGULAR.....	29
4.1. Rektum Dozları.....	29
4.2. Mesane Dozları.....	31
4.3. Penis Bulbus Dozları.....	33
4.4. Sol ve Sağ Femur Dozları.....	35
4.5. PTV48 Dozları.....	37
4.6. PTV 56 Dozları.....	38
4.7. PTV 70 dozları.....	39
4.8. Monitor Unit (MU) Değerleri.....	41
4.9. Homojenite İndeksleri (HI).....	42

4.10. Konformite İndeksleri (CI).....	44
5. TARTIŞMA.....	46
KAYNAKLAR.....	53
ETİK KURUL KARARI.....	60
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	61
özgeçmiş.....	62



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Prostat kanseri için klinik TNM evrelendirilmesi.....	7
Tablo 4-1: Rektum doz değerleri.....	29
Tablo 4-2: Rektum doz değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4-3: Mesane doz değerleri.....	31
Tablo 4-4: Mesane doz değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 4-5: Penis bulbus doz değerleri.....	33
Tablo 4-6: Penis bulbus doz değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4-7: Sağ ve sol femur doz değerleri.....	35
Tablo 4-8: Sağ ve sol femur doz değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4-9: PTV48 doz değerleri.....	37
Tablo 4-10: PTV48 doz değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4-11: PTV56 doz değerleri.....	38
Tablo 4-12: PTV56 doz değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 4-13: PTV70 doz değerleri.....	39
Tablo 4-14: PTV70 doz değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4-15: MU değerleri.....	41
Tablo 4-16: MU değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4-17: Grup A - HI değerleri.....	42
Tablo 4-18: Grup B - HI değerleri.....	42
Tablo 4-19: Grup A - HI değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4-20: Grup B - HI değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4-21: Grup A - CI değerleri.....	44
Tablo 4-22: Grup B - CI değerleri.....	44
Tablo 4-23: Grup A - CI değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4-24: Grup B - CI değerlerinin karşılaştırılması.....	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Prostat anatomisi.....	3
Şekil 2-2: Parmakla rektal muaynenin diyagram gösterimi.....	5
Şekil 2-3: Transrektal ultrasonografi rehberliğinde biyopsinin diyagram gösterimi.....	6
Şekil 2-4: Prostat kanseri için Gleason derecelendirmesi.....	8
Şekil 2-5: Radyoterapide kullanılan hacimlerin birbiriyle ilişkisinin şematik olarak gösterimi.....	13
Şekil 2-6: Tıbbi bir lineer hızlandırıcının diyagram halinde gösterimi.....	16
Şekil 2-7: Şekil 2-7: Magnetronun çalışma prensibinin diyagram halinde gösterimi.....	17
Şekil 2-8: İki kaviteli klistronun kesitsel çizimin diyagram halinde gösterimi.....	19
Şekil 2-9: Linak kafasının parçaları. A: X-ışını terapi modu. B: Elektron terapi modu..	20
Şekil 2-10: Çok yapraklı kolimatör (MLC).....	21
Şekil 2-11: 6 MV enerjili WFF ve FFF ışınlarının 10 cm derinlikteki lateral profillerinin karşılaştırılması (a) $10 \times 10 \text{ cm}^2$ alan genişliği (b) $20 \times 20 \text{ cm}^2$ alan genişliği.....	22
Şekil 3-1: Riskli organlar için belirlenmiş referans değerleri.....	26

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

WFF	: With Flattening Filter (Düzleştirici filtrelili)
FFF	: Flattening Filter Free (Düzleştirici filtresiz)
PSA	: Prostate Specific Antigen (prostata özgü antijen)
DNA	: Deoksiribonükleik
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
AYT	: Androjen Yoksunluk Tedavisi
ng	: nanogram
ml	: mililitre
mm	: milimetre
cm:	: santimetre
cm ²	: santimetre kare
cc	: kübik santimetre
Gy	:Gray
cGy	:santiGray
MV	:megaVolt
⁶⁰ Co	: Kobalt-60
¹⁹² Ir	: İridyum-192
ERT	: Eksternal Radyoterapi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
HDR	: High Dose Rate (yüksek doz hızı)
LDR	: Low dose Rate (düşük doz hızı)
SRS	: Stereotactic Radio Surgery (Stereotaktik radyocerrahi)
SBRT	: Stereotactic Body Radiation Therapy (Stereotaktik vücut radyoterapisi)
GTV	: Gross Tumor Volume (Kaba tümör hacmi)
CTV	: Clinic Target Volume (Klinik hedef hacim)
ITV	: Internal Target Volume (Dahili hedef hacim)

IM	: Internal Margin (İç Marj)
SM	: Set-up Marjı
PTV	: Planning Target Volume (Planlanan hedef hacim)
3B-KRT	: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
IMRT	: Intensity Modulated Radiation Therapy (Yoğunluk ayarlı radyoterapi)
VMAT	: Volumetric Modulated Arc Therapy (Hacim ayarlı ark tedavisi)
IGRT	: Image Guided Radiation Therapy (Görüntü rehberliğinde radyoterapi)
MLC	: Multi-Leaf Collimator (Çok yapraklı kolimatör)
HDMLC	:High Definition Multi-Leaf Collimator (Yüksek çözünürlüklü çok yapraklı kolimatör)
TPS	: Tedavi Planlama Sistemi
SIB	: Simultaneous Integrated Boost (Eşzamanlı entegre doz)
SMLC	: Segmental Multi-Leaf Collimator
DMLC	: Dynamic Multi-Leaf Collimator
MU	: Monitor Unit
IMAT	: Intensity Modulated Arc Therapy (Yoğunluk ayarlı ark terapisi)
Linak	: Lineer Hızlandırıcı
DC	: Direct Current (Doğru Akım)
Ms	: mikrosaniye
keV	: Kilo elektron Volt
MeV	: Mega elektron Volt
MHz	: Mega hertz
MW	: Mega Watt
D_{max}	: Maksimum Doz
D_{mean}	: Ortalama Doz
D_{min}	: Minimum Doz
D(Sayı)	: Hacmin %(Sayı)'sının aldığı doz
3D	: Üç boyutlu
4D	: Dört Boyutlu
Dk	: Dakika

LN	: Lenf Nodu
PRO	: Progressive Resolution Optimizer
DVH	: Doz Volum Histogramı
HI	: Homojenite İndeks
CI	: Konformite İndeks
V_{RI}	: Referans izodoz hacmi
TV	: Hedef hacim
SD	: Standard Deviation (Standart sapma)
Maks	: Maksimum
Min	: Minimum



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür ve dünya çapında kanser ölümlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Prostat kanserinin tanısı ve evrelendirilmesi için parmakla rektal muayene, PSA (prostate specific antigen) serum konstantrasyonu ve gerekli görülürse transrektal ultrasonografi rehberliğinde biyopsi en sık kullanılan yöntemlerdir. İleri yaş, fazla kalsiyum tüketimi, yağlı beslenme, aktif olmayan yaşam tarzı, genetik yatkınlık, sigara ve alkol kullanımı başta gelen risk faktörleridir. Tedavisinde aktif gözlem, hormon tedavisi, cerrahi ve radyoterapi tek başına veya kombinasyonlu olarak şekilde uygulanabilir.

Radyoterapinin amacı, iyonize radyasyonun kontrollü bir şekilde kullanılarak kanserli hücreleri öldürürken çevresindeki sağlıklı dokuları en iyi şekilde koruyabilmektir. Radyoterapinin prostat kanseri tedavisinde oldukça önemli bir yeri vardır. Prostat radyoterapisi kendi içinde brakiterapi ve eksternal radyoterapi olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir. Brakiterapi, radyoaktif kaynağın görüntüleme sistemleri rehberliğinde tümörün içine enjekte edilmesi ile uygulanan bir tekniktir. Eksternal radyoterapide ise linner hızlandırıcılar tarafından üretilen radyasyon vücudun dışından tümöre uygulanır. Günümüzde sürekli gelişim halinde olan teknoloji ile birlikte bu iki teknikte kendi içinde gelişim göstermiştir. Prostat kanseri eksternal radyoterapisinde üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (İntensity Modulated Radiation Therapy; IMRT), hacim ayarlı ark terapisi (Volmetric Modulated Arc Therapy; VMAT) ... vb gibi tedavi teknikleri kullanılabilmektedir.

3B-KRT bilgisayarlı tomografi ile elde edilen anatomik bilgileri kullanarak üç boyutlu tedavi planları oluşturmamızı sağlayan ilk radyoterapi tekniğidir. 1990'lı yılların sonunda planlama yazılımlarının gelişmesi ve ışın kolimasyon sistemlerine entegre olmasıyla IMRT ortaya çıkmıştır. IMRT, bilgisayar tarafından yapılan ters planlama ve yoğunluk modülasyonlu radyasyon ışınları kullanabildiği için daha konformal planlar çıkartmamıza olanak sağlamıştır [1]. Ancak 3B-KRT ve IMRT sabit alanlar kullanarak ışınlama yapan tekniklerdir ve bu da tedavi süresini uzatan faktörlerden biridir. VMAT tekniğinde ise lineer hızlandırıcının kafası ışınlama süresi boyunca hasta etrafında rotasyonel bir hareket halindedir. VMAT bu özelliği sayesinde

plan kalitesinden ödün vermeden tedavi süresini kısaltabildiği için günümüzde prostat kanseri radyoterapisinde en sık kullanılan tedavi tekniklerinden biri haline gelmiştir. Ayrıca VMAT, prostat kanseri gibi merkezci yerleşimli kanser tipleri için iyi sonuç veren bir tedavi tekniğidir. VMAT'ta doz hızı ve gantrinin dönme hızı çeşitlilik gösterebilir, bu çeşitliliklerin kullanılması, ışının yoğunluk modülasyonu kabiliyetini artırır [2]. Tedavi genelde bir veya iki ark kullanılarak yapılır. Ark sayısının artması çok yapraklı kolimatör (Multi Leaf Collimator; MLC) hareketlerinin ve planın optimizasyonunu kolaylaştırır da tedavi süresinin artması gibi başka olumsuz etkileri beraberinde getirir [3]. Işınlamak istenilen hedefin şekli ve konumu bu faktörlerin seçimlerinde büyük rol oynar.

Lineer hızlandırıcılarda homojen ışın demeti elde etmek için ışın bir filtreden geçirilir. Bu filtre doz hızını düşürür ve ışını sertleştirir. Filtre kaldırıldığında ise doz hızı yükselmiş ve ışın yumuşamış olur. Gantride oluşan sızıntı elektronlar azalır, ortalama ışın enerjisi düşer ve nötron kontaminasyonu azalır. Ayrıca düzleştirici filtrenin çıkarılması, özellikle merkezi eksene yakın olan ışın yoğunluğunu artırır. Artan yoğunluk, tedavi süresini azaltır. Tedavi süresinin kısılması, tedavi boyunca organ hareketlerinden dolayı oluşabilecek belirsizlikleri azaltacağı için özellikle prostat kanseri gibi yüksek dozlarla yapılan radyoterapilerde lokal kontrolü oldukça yükseltebilir [4].

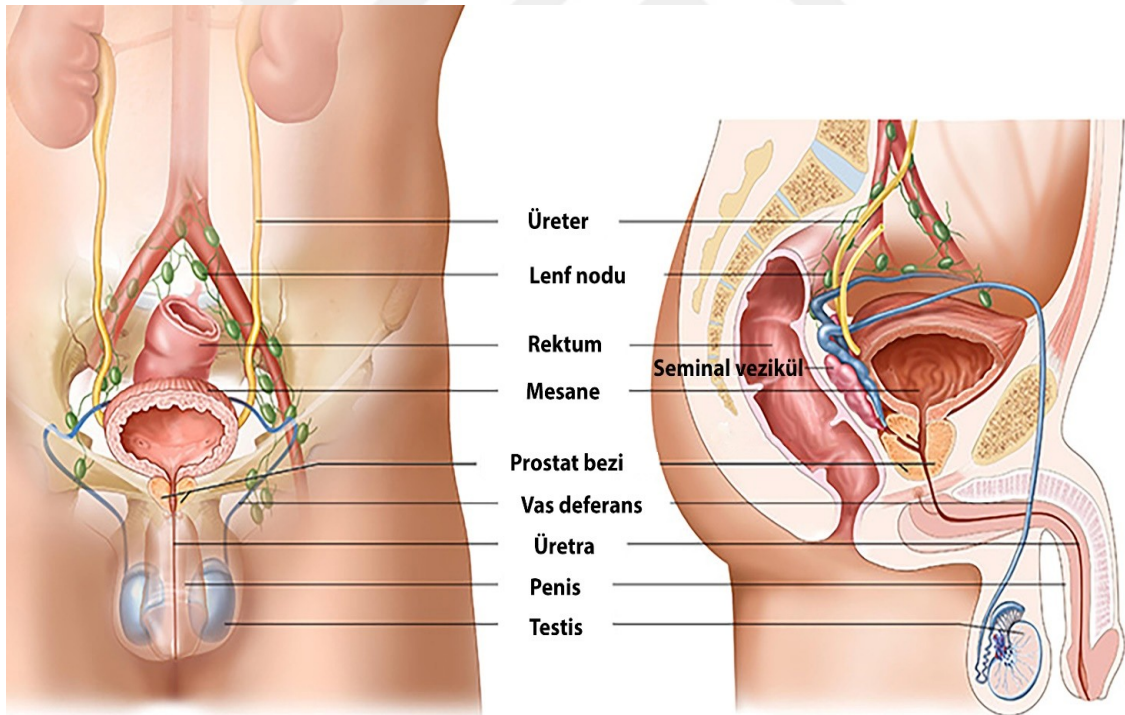
Bu çalışmada lenf nodu metastazı olan 10 hasta ve metastazı olmayan 10 hasta olmak üzere toplamda 20 prostat kanseri hastasının radyoterapileri iki farklı grupta incelenecektir. Sözü geçen bu hastalar için filitreli (WFF) ve filtresiz (FFF) ışınlar kullanılarak iki farklı tedavi planı oluşturulup aralarındaki farklar gözlemlenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat anatomisi

Prostat erkek üreme sisteminde bulunan bir salgı bezidir. Rektumun önünde, mesanenin altında bulunur ve üretrayı sarar. Genital sistemin en büyük bezidir. Ağırlığı 7–16 gram arasında değişir ve hacmi $(0.52 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{en})$ formülü ile hesaplanabilir.

Prostat bezi, küçük pelvis'in aşağısında, simfizis pubis'in arka sınırında, ürogenital diyaframın üstünde, ampulla recti'nin ön tarafında ve mesanenin alt tarafında yer alır. Koniye benzeyen bir şekilde olan prostat bezinin tabanı yukarıda, arkaya yönelmiş tepesi aşağıda bulunur. Prostatın tabanı mesaneyle devamlılık halindedir [5]. Şekil 2-1'de prostat bezinin anatomisi gösterilmektedir



Şekil genel bilgiler-1: Prostat anatomisi

2.2. Prostat kanseri ve risk faktörleri

Prostat kanseri, prostat bezinden gelişir ve çoğu peripheral bölgede oluşur. Erkeklerde en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra en çok ölüme sebep olan ikinci kanser türüdür. Erken teşhis edilmesi zordur çünkü tümör büyürken etrafında acı

yapacak baskı uygulayacağı bir organ bulunmaz. Genelde kan testlerinde PSA'nın fazla çıkmasıyla veya rektal muayene gibi rutin kontrollerde fark edilir. Klinisyenler gözlemlenenden daha fazla prostat kanseri hastası olduğunu düşünmektedir. Bu sebeple rutin yapıldığı takdirde PSA serum konsantrasyonu taraması ve rektal muayene bu hastalığın erken tanısının konulmasında etkili olur. Yaş en büyük risk faktörüdür ve ilerledikçe risk üstel olarak artar [6].

Kanser, hücrenin büyümesini, bölünmesini ve DNA (deoksiribonükleik) onarımını kontrol eden genler mutasyona uğradığı zaman oluşur. Bu mutasyonlar hücrelerin kontrolsüz büyümesine ve bölünmesine sebep olursa tümör oluşur. Bu çeşit mutasyonlara somatik mutasyon denir ve nesilden nesile aktarılmazlar. Yüksek oranda yağlı et tüketimi, yeterli sebze yenmemesi, büyük oranda inaktif yaşam tarzı, sigara kullanımı, obezite, yüksek oranda alkol tüketimi veya toksik kimyasallara maruz kalmak prostat kanseri olma riskini artırır.

Prostat kanserlerinin %5'ten az bir kısmı ırsidir. Bu kanserler özellikle BRCA1, BRCA2 ve HOXB13 genlerinin mutasyonu ile orataya çıkar ve ırsi olmayan kansere göre daha erken yaşlarda görülebilmektedir. BRCA1, BRCA2 genleri tarafından oluşturulan proteinler (supresör proteinler) DNA hasarlarının tamirinde görevlidirler, hücrelerin hızlı büyümesini ve kontrolsüz bölünmesini engellerler. HOXB13 geninin mutasyonu supresör proteinlerin bozulmasına ve böylece tümörün oluşmasına sebep olabilir [7].

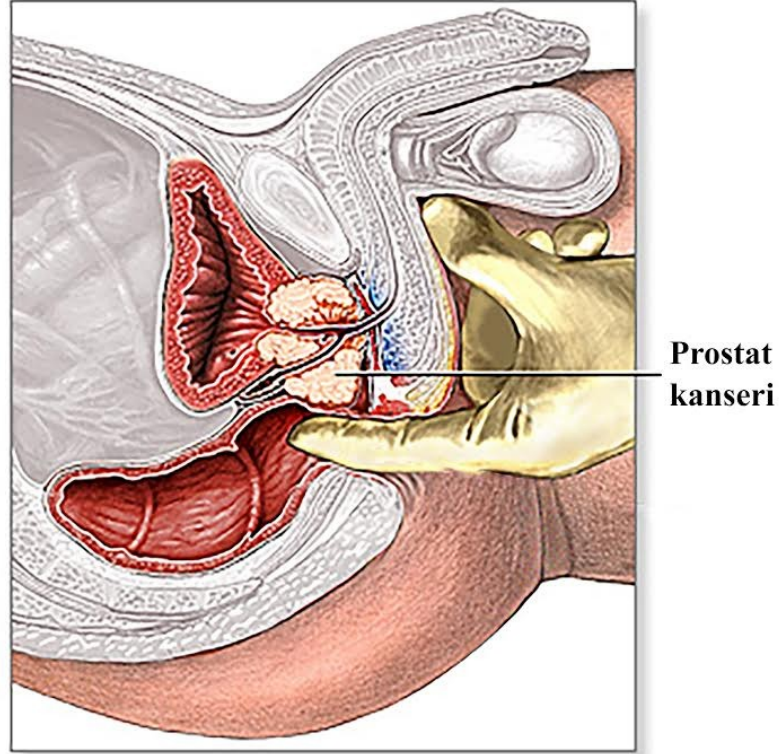
2.3. Prostat Kanserinin Tanısı

Prostat kanseri spektrumu geniş bir kanser türüdür bazı iyi huylu tümörler gözlem yapılarak uzun süre kontrol altında tutulabilirken, agresif malign tümörler ölümcül olabilir. Bu yüzden doğru tanısının konulması ve evrelendirmesinin yapılması prostat kanserinin tedavisinde büyük rol oynar. Hastalığı tespit etmek için parmakla rektal muayene (PRM), PSA serum konsantrasyonu taraması ve transrektal ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde yapılan biyopsi kullanılır [8].

2.3.1. Parmakla rektal muayene (PRM)

PRM, prostat kanserinin tanısında kullanılan en eski tekniktir ve prostat için yapılan klinik değerlendirmelerde ilk uygulanan muayene yöntemidir. Her zaman kesin sonuçlar vermemektedir. PSA ile karşılaştırıldığı zaman önemli oranda kanseri tespit

etmekte yetersiz kalır. PRM ile sadece ileri seviye kanserler tespit edilebilir bu yüzden PRM’inde patoloji saptanan hastalardan biyopsi alma gereği vardır [9]. Şekil 2-2’de PRM diyagram olarak gösterilmektedir.



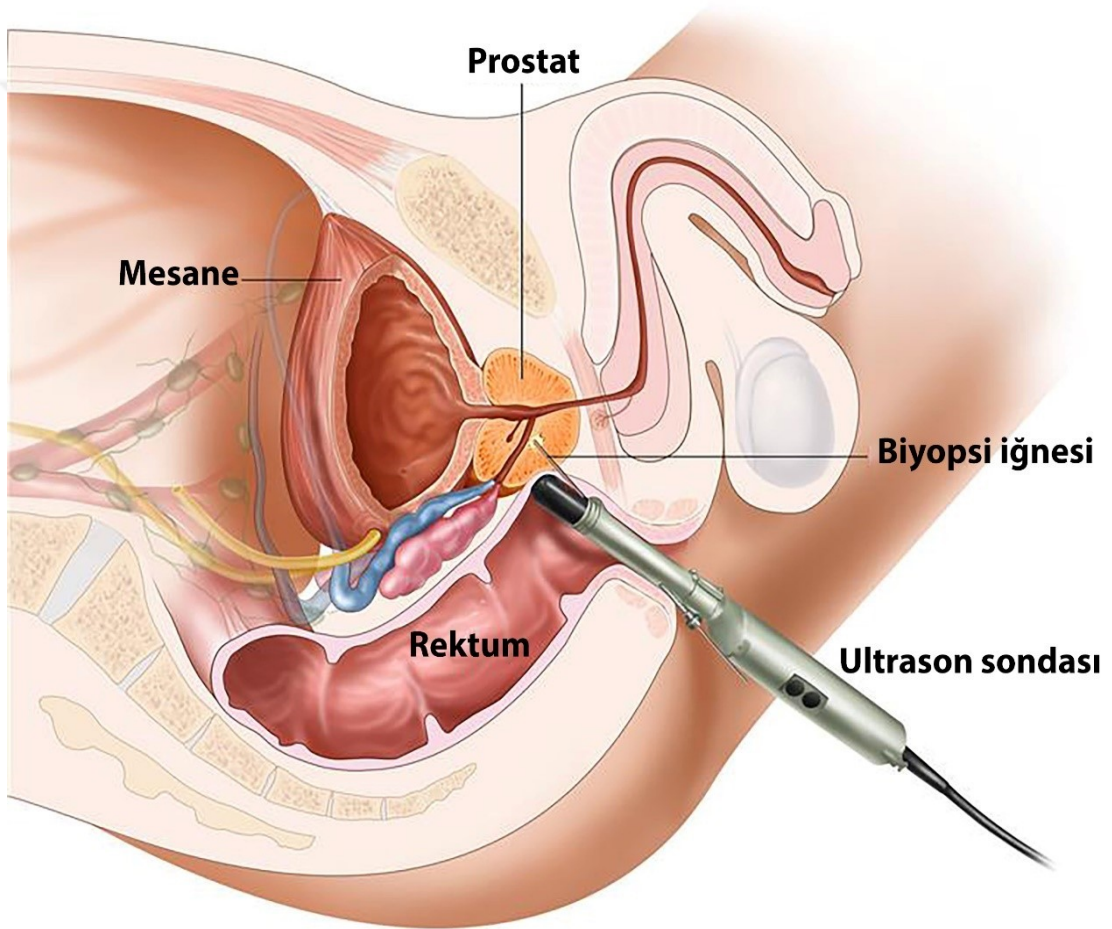
Şekil genel bilgiler-2: Parmakla rektal muaynenin diyagram gösterimi

2.3.2. PSA serum konsantrasyonu taraması

Prostat bezinin epitelyal hücrelerinden salgılanan ve semenogelinin proteolizini sağlayarak seminal sıvının likefaksiyonunu oluşturan bir antijendir. PSA, organa özgü bir antijen olsa bile her zaman kansere özgü bir antijen değildir. PSA değerlerinin yükselmesi her seferinde kanser habercisi olmayabilir. Prostat bezindeki bir enfeksiyon, inflamasyon, benign prostatik hipertrofi gibi durumlarda da PSA seviyesinde artış gözlemlenebilir. Kan içerisinde 4 ng/ml oranından fazla olduğu durumlarda kanser riski olabilir [10].

2.3.3. Transrektal ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde biyopsi

Ultrason görüntüsünün rehberliğinde rektum yolu üzerinden prostata batırılan iğne yardımıyla biyopsi yapılmak üzere küçük bir parçanın alınmasıdır. Diğer tekniklerle karşılaştırıldığında daha kesin sonuçlar verdiği için prostat kanserinin tanısında TRUS rehberliğinde biyopsi altın standart olarak kabul edilmektedir. PRM veya PSA serum konsantrasyonu taramasından sonra prostat biyopsi endikasyonu konulmaktadır [8]. Şekil 2-3'te TRUS rehberliğinde biyopsi diyagram halinde gösterilmektedir



Şekil genel bilgiler-3: Transrektal ultrasonografi rehberliğinde biyopsinin diyagram gösterimi

2.4. Prostat kanserinin evrelendirilmesi

Prostat kanserinin evrelendirilmesinde “TNM evrelendirme sistemi” ve “Gleason derecelendirilmesi” kullanılır.

2.4.1. TNM evrelendirme sistemi

Kanser hakkında elde edilen klinik ve patolojik veriler doğrultusunda kanseri evrelendirmemizi sağlayan bir sistemdir. “T” tümörün boyutunu ve yerleşimini, “N” kanserin lenf nodu yayılımını ve “M” metastatik durumunu temsil eder. Tablo 2-1’de prostat kanseri için oluşturulmuş TNM tablosu gösterilmektedir [11].

Tablo genel bilgiler-1: Prostat kanseri için klinik TNM evrelendirilmesi	
T0	Primer tümör yok
T1	Tümör DRE veya görüntüleme ile saptanamıyor
T2	Tümör DRE ve görüntüleme sistemleri ile saptanabiliyor, prostat sınırları içinde
T2a	Tümör prostatın bir lobunun yarısından az
T2b	Tümör prostatın bir lobunun yarısından fazla
T2c	Tümör prostatın her iki lobunda
T3	Tümör prostatın dışında
T3a	Bir veya iki lobda organ dışı yayılım
T3b	Seminal Vezikül tutulumu
T4	Tümör seminal vezikül dışı bir organa sıçramış
LENF NODU (N)	
N0	Lenf nodlarında kanserli hücre bulunmadı
N1	Lenf nodlarında kanserli hücre bulundu
METASTAZ (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Lenf nodu metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Uzak organ Metastazı

2.4.2. Gleason derecelendirilmesi

Gleason derecelendirilmesi ilk olarak 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanmıştır ve kanserli hücrelerin diferansiyasyonunu derecelendirmek için

kullanılan bir yöntemdir. Gleason derecelendirilmesinde hücrelerin diferensiyasyonu 5 patern altında gruplandırılır:

Grup 1: Gleason 6 skoru

Grup 2: Gleason skoru 3+4=7

Grup 3: Gleason skoru 4+3=7

Grup 4: Gleason skoru 8

Grup 5: Gleason skoru 9,10

İyi diferansiye olmuş kanser hücreleri kanserin olduğu organın hücrelerine benzerlik gösterir, kötü diferansiye kanser hücreler ise farklılık gösteren daha agresif malign tümörlerdir. Patolog, kanser hücrelerinin nasıl düzenlendiğine bakmak için tümörün iki farklı yerinden alınan doku örneklerine 3 ile 5 arasında bir puan atar. Bu puanlar 6 ile 10 arasında bir skor elde etmek için birbirine eklenir, 5'ten daha düşük skorlar kullanılmaz. Sağlıklı hücelere benzeyen kanser hücreleri daha düşük puan alır yani Gleason skoru ne kadar yüksekse tümör o kadar kötü huyludur [12].



Şekil genel bilgiler-4: Prostat kanseri için Gleason derecelendirmesi

2.5. Prostat kanserinde kullanılan tedavi yöntemleri

Prostat kanserinde kullanılan tedavi yöntemlerinden bazıları aktif gözlem, cerrahi müdahale, androjen yoksunluk tedavisi, brakiterapi ve eksternal radyoterapidir. Prostat kanserinde tedavi seçimi, başlangıç PSA düzeyi, hastalığın klinik aşaması ve Gleason skoru ile birlikte başlangıçtaki idrar fonksiyonu, komorbiditeler ve hasta yaşına dayanmaktadır [13].

2.5.1. Aktif gözlem

Düşük risk prostat kanseri olan erkeklerin önemli bir kısmının cerrahi müdahaleye veya radyasyon ile tedaviye ihtiyacı yoktur. Bunun yerine hastalar dikkatle izlenebilirler buna “aktif gözlem” denir. Düşük risk prostat kanserlerine gereğinden fazla tedavi uygulanması, sadece radikal tedaviyle ilişkili fiziksel ve psikolojik morbidite nedeniyle değil, aynı zamanda ekonomik sağlık yükü nedeniyle de endişe verici olabilir. Aktif gözlem, acil tedaviye güvenli bir alternatif olarak kabul edilir, ulusal tıp kuruluşları ve kılavuz grupları tarafından düşük risk prostat kanseri olan erkekler için uygun bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir [14].

2.5.2. Cerrahi

Prostat kanseri olan erkeklerde, cerrahi, monoterapiden daha çok multimodalite yaklaşımlarının bir parçasıdır ve yüksek riskli prostat kanserleri için önerilmektedir.. Radikal prostatektomi en sık kullanılan cerrahi yöntemidir. Radikal prostatektomi, prostat bezini ve çevresindeki bazı dokuları çıkarmak için yapılan cerrahi bir işlemdir. Bu operasyon açık cerrahi, laparoskopik cerrahi veya robotik cerrahi ile yapılabilir. Yüksek pozitif cerrahi sınır oranları, lenf nodu metastazı riski, yüksek PSA nüksü, idrar kontrolünde zorluk ve erektil disfonksiyon gibi yan etkilere sebep olabilir [15].

2.5.3. Androjen yoksunluk tedavisi (AYT)

Prostat erkek cinsiyeti karakterlerini korumak ve üremeyi sağlamak için androjen hormonunu kullanır. Prostat kanseri hücreleri de bu hormon ile beslenirler. Androjen hormonunun yokluğu prostat kanseri hücrelerinin ölmesine veya daha yavaş büyümesine neden olur. Bu hormonun azaltılmasına dayalı olan immune tedavi çeşitleri vardır ancak etkileri, kanser hücreleri hormona karşı duyarsız hücreler klonlayabildikleri için kısa sürebilir. Bu yüzden AYT, tümör kontrolünü daha iyi

sağlayabilmek için radyoterapi veya cerrahi ile birlikte kombinasyonlu olarak uygulanır [16].

2.5.4. Radyoterapi

Radyoterapide iyonize radyasyon kanser hücrelerini öldürmek için kullanılır. İyonize radyasyon, vücut içerisinde iyonlar oluşturur ve içinden geçtiği hücrelerde enerji biriktirir. Bu biriken enerji kanser hücrelerini öldürebilir veya kanser hücresi ölümüne neden olan genetik değişikliklere neden olabilir. Yüksek enerjili radyasyon hücrelerin genetik materyaline yani DNA'sına zarar vererek bölünme ve daha fazla çoğalma yeteneklerini engeller. Radyoterapinin temel prensibi tümörü öldürürken çevresindeki dokuları en üst seviyede korumaktır. Radyoterapi tedavi amaçlı veya kanserin semptomlarını hafifletmek için palyatif amaçlı kullanılabilir. Aynı zamanda radyoterapi, cerrahi, hormon tedavisi veya kemoterapi gibi başka tedavilerle kombinasyonlu bir şekilde uygulanabilir. Cerrahiden önce uygulanırsa (neoadjuvan) tümörü küçültmek için, cerrahiden sonra uygulanırsa (adjuvan) mikroskopik tümör hücrelerini öldürmek için kullanılabilir. Radyoterapi ile birlikte uygulanan hormon tedavileri lokal kontrolü yükseltebilir [17]. Prostat kanseri radyoterapisi brakiterapi ve eksternal Radyoterapi (ERT) olarak iki farklı yöntemle uygulanabilir.

2.5.4.1. Brakiterapi

Braki, Antik Yunan dilinde kısa mesafe anlamına gelen bir ön ektir. Brakiterapi, kelime anlamıyla uyumlu olarak, radyoaktif kaynağın tümörün içine veya hemen yanına yerleştirilmesi ile uygulanan radyoterapi tekniğidir. 20. yüzyılın başından bu yana uygulanmaktadır ve prostat kanserinin radyoterapisinde kullanılan en eski tekniklerden biridir. Kanser tipine ve yerine bağlı olarak, brakiterapi sırasında, radyoaktif kaynaklar yerlerine kalıcı veya geçici olarak yerleştirilebilirler. Prostat brakiterapisinin eksternal radyoterapiye göre en büyük avantajı, doz iletimini hedef hacmin ötesinde keskin bir atenuasyona uğratarak dozun büyük bir kısmını tümörün içinde hapsedebilmesidir. Böylece ışınlaması istenilen alan dışındaki sağlıklı dokular eksternal radyoterapi ile kıyaslandığında oldukça düşük doz alır [18]. Brakiterapi, TRUS tabanlı planlama ile uygulanır. TRUS tabanlı planlama, BT'ye (Bilgisayarlı Tomografi) dayalı planlamanın, hastayı yerleştirme, planlama ve tedavi sunumu arasında taşıma ihtiyacını en aza indirdiği veya ortadan kaldırdığı için tedavinin yüksek doğruluğunu ve

tekrarlanabilirliğini sağlar [19]. Yüksek-doz-hızlı (high-dose-rate; HDR) ve düşük-doz-hızlı (low-dose-rate; LDR) olmak üzere iki tip brakiterapi vardır.

Düşük doz hızlı brakiterapide radyoaktif kaynaklar kalıcı olarak prostat salgı bezinin içine yerleştirilir. Monoterapi olarak veya eksternal radyoterapi ile birlikte uygulanabilir ancak palyatif tedavi olarak uygulanmaz. Prostatektomiye küratif alternatif olarak kullanılabilir. Radikal prostatektomi ile karşılaştırıldığında işlem sırasında ve sonrasında (kanama, idrar kaçırma, iktidarsızlık) daha düşük komplikasyon oranına sahip, kısa, bir günlük bir tedavidir [20].

Yüksek doz hızlı brakiterapi, yüksek doz hızlı radyoaktif kaynağın (genellikle iridyum 192 [¹⁹²Ir] veya kobalt 60 [⁶⁰Co]) aplikatör implantasyon prosedürü sırasında salgı bezine yerleştirildiği geçici bir brakiterapi türüdür. Yüksek doz hızlı brakiterapi genellikle eksternal radyoterapiyle kombinasyon olarak uygulanır. Düşük doz hızlı brakiterapi ile kıyaslandığında daha inhomojen dozlar üretir ama bu inhomojenite doğru planlama ile doz dağılımını riskli organları koruyacak şekilde düzenleyerek avantaj haline getirebilir. Prostat kanserinin, yüksek doz hızında veya fraksiyon başına yüksek dozda verilen radyasyona, özellikle duyarlı olduğu düşünülmektedir. Hızlı uygulama ve yüksek doz konformitesi, düşük doz hızlı brakiterapide görülen daha düşük toksisiteye neden olur. İki veya daha fazla fraksiyonda yüksek doz hızlı brakiterapi monoterapisi, düşük ve düşük-orta riskli hastalar için düşük doz hızlı brakiterapiye bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır ve daha az toksisiteye sahiptir [19].

Brakiterapi, eksternal radyoterapi ile kıyaslandığında tedavi süresi daha kısadır ve doz tümörün içinden dışarıya doğru verildiği için ışınlanacak hacmin dışına çıktığında ani bir fall-off etkisine uğrar bu sayede çevre organlar daha fazla korunmuş olur. Radikal prostatektomi ile kıyaslandığında, brakiterapide prostat bezi çıkarılmadığından biyokimyasal kontrole dayalı takip, radikal prostatektomiden sonra olduğundan daha zordur [21].

Prostat brakiterapisinden sonra ürinaryona başlamada ve devam ettirmekte zorluk, sık frekanslı idrara çıkma ihtiyacı hissi, kanlı ürün veya dışkı, mesaneyi tamamen boşaltamama, erektil disfonksiyon, rektum kanaması ve düzensiz bağırsak hareketleri gibi yan etkiler oluşabilir [22].

2.5.4.2. Eksternal radyoterapi (ERT)

ERT ile yüksek enerjili foton ışınları, lineer hızlandırıcılarla (linak) tümörü hedef olarak vücudun dışından verilirler. Işınların verileceği alanlar hasta etrafında hedef hacmi en konformal şekilde kapsayacak şekilde oluşturulur. Bu sayede tümöre reçete edilen maksimum dozu verirken, sağlıklı dokuları en iyi şekilde korumak amaçlanır. Sağlıklı hücreler kendilerini kanser hücrelerinden daha hızlı bir şekilde onarabilir ve normal işlev durumunu koruyabilir. Bu yüzden sağlıklı hücrelere kendilerini onarması için zaman verirken, kanserli hücreleri öldürebilmek için hastaya verilecek doz fraksiyonlar halinde (toplam doz günlere bölünerek) verilir ve fraksiyon sayısı uygulanacak radyoterapi yöntemine göre değişiklik gösterir. SRS/SBRT gibi tekniklerle bir hafta gibi bir sürede tedavi tamamlanabilirken, konvansiyonel fraksiyasyonlamayla bir aydan fazla süren tedaviler uygulanabilir [23]. Bu yüzden hastanın yatış pozisyonunun sabitlenmesi çok önemlidir. Hasta, tedavi süresi boyunca radyasyon onkologları ve medikal fizikçiler tarafından anatomik bilgiler doğrultusunda belirlenen, tümörün en optimal şekilde ışınlanmasını sağlayacak sabit yatış pozisyonunda yatırılır. Eğer yatış pozisyonunu sabit tutmak hasta için zorluk veriyorsa yatış pozisyonunu sabitlemek için sabitleyici aletler kullanılır. Tedavi süresi boyunca kilo kaybı, tümörün küçülmesi gibi anatomik değişiklikler oluşursa bu değişikliklere uygun yeni tedavi planları oluşturularak tedaviye devam edilir.

Tümör kontrolünü en iyi şekilde sağlayabilmek için ışınlanacak hedef hacmin doğru şekilde belirlenmesi çok önemlidir, eğer tümörün bir kısmı ısıksalanırsa veya eksik doz alırsa tedavi başarısızlıkla sonuçlanır. Hedef hacmin doğru şekilde belirlenmesinde tümörün mikroskopik yani subklinik bölgelerinin kullanılan görüntüleme sistemleri ile görülememesi, öngörülemeyen organ hareketleri, fraksiyonlar arasındaki yatış pozisyonu farklılıkları gibi sebeplerden dolayı belirsizlikler oluşabilir. Bu belirsizlikleri mümkün olduğunca ortadan kaldırmak için aşağıdaki hacimler oluşturulduktan sonra tedavi planına başlanır.

1) Tanımlanabilir Hümör Hacmi (Gross Tumor Volme; GTV): Bilgisayarlı tomografi veya MR gibi tanı araçları ile tespit edilebilen kaba tümör hacmidir ve tümörün mikroskopik dağılımı hakkında bilgi vermez.

2)Klinik Hedef Hacim (Clinic Target Volume; CTV): Tanı cihazlarıyla görüntülenemeyen bölgeye subklinik bölge denir. GTV'ye subklinik bölgenin eklenmesiyle CTV elde edilir.

$$CTV = GTV + \text{Subklinik bölge}$$

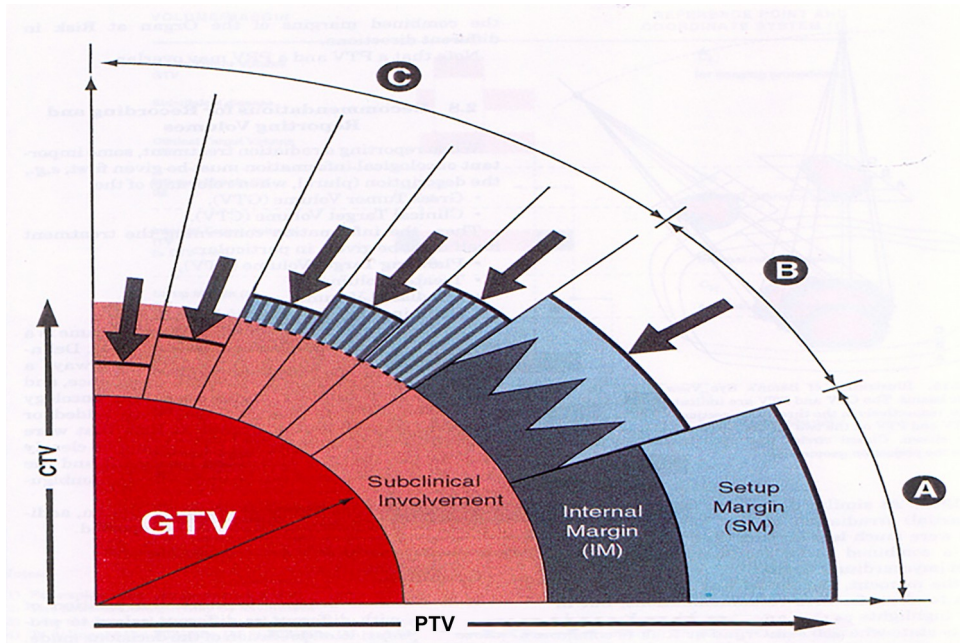
3)Dahili Hedef Hacim (Internal Target Volume; ITV): Hasta ışınlanırken solunum, yutkunma, mesane ve rektum doluluğu, kalp atımı, bağırsak hareketleri, ...vb sebeplerden dolayı hedef hacmin yeri değişebilir. Bu belirsizlikleri en aza indirmek ve hedef hacmi istenilen dozu alacak şekilde ışınlayabilmek için CTV'ye iç hareket marjı (IM) verilerek ITV oluşturulur.

4)Planlanan Hedef Hacim (Planing Target Volume; PTV): Işınlanacak hedef hacimdir. Set-up hataları yani hastanın fraksiyonlar arası yatış bozuklukları gibi etkenlerden oluşacak belirsizliği ortadan kaldırmak için ITV'ye set-up marjı (SM) eklenerek oluşturulur. [24].

$$PTV = ITV + SM,$$

$$PTV = CTV + SM + IM$$

Radyoterapide kullanılan hacimlerin birbiriyle ilişkisi şematik olarak Şekil 2-5'te gösterilmektedir [25].



Şekil genel bilgiler-5: Radyoterapide kullanılan hacimlerin birbiriyle ilişkisinin şematik olarak gösterimi

2.6. Eksternal radyoterapi teknikleri

Günümüze kadar eksternal radyoterapi sürekli gelişime uğramıştır ve bu sebeple farklı teknikler ortaya çıkmıştır. 3B-KRT, IMRT ve VMAT bunlardan birkaç tanesidir.

2.6.1. . Üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT)

3B-KRT, üç boyutlu anatomik bilgileri kullanarak hedef hacme yeterli dozu verirken riskli organ toksisitesini azaltmak için hedef hacmi en konformal şekilde kaplayacak ışın alanlarını oluşturarak uygulanır. Bunun için bilgisayarlı tomografiyle birbirine yakın transvers görüntüleri birleştirilerek elde edilen üç boyutlu anatomik yapıları oluşturabilen ve bu yapılardaki doz dağılımlarını hesaplayan “TPS” (Tedavi Planlama Sistemi) kullanılır. Konvansiyonel radyoterapi teknikleri ile kıyaslandığında yüksek konformite, daha iyi tümör kontrolü ve düşük toksisite sağlar [26].

2.6.2. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity Modulated Radiation therapy; IMRT)

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte tedavi ekipmanları da sürekli gelişmektedir. Bilgisayarlar günümüzde daha sofistike algoritmalarla çalışarak daha kompleks hesapları yapabildiği için yeni tedavi teknikleri oluşmaktadır. IMRT, 3B-KRT’nin gelişmiş hali olarak görülebilir. Bunu kompozit doz dağılımının daha iyi olmasını sağlamak için tedavi alanının herhangi bir noktasında uniform olmayan ışınlar kullanabilmesiyle sağlar. Tedavi planlama sistemi, ışınlanacak alanları MLC’lerle daha küçük alanlara bölüp optimum ışın yoğunluğunu ve ağırlığını belirlemek için “yoğunluk modülasyonu” kullanır. Plan optimizasyonu için doz sınırlamaları TPS’e girilir ve kullanılacak ışınların profilleri “ters planlama” ile hesaplanır [27]. IMRT’nin diğer bir avantajı ise tek bir plan içerisinde SIB (Simultaneous Integrated Boost) tekniğini kullanarak farklı noktalara farklı dozları iletebilmesidir. Aynı zamanda bu teknik ile çevredeki dokuların aldığı total dozu düşürmekte mümkün olmaktadır. IMRT ile reçete edilen doz konvansiyonel MLC, ikili MLC veya fiziksel bir kompensatör kullanılarak teslim edilebilir. Bu üçü arasında en yaygın kullanılan konvansiyonel MLC ‘dir. IMRT’de doz iletimik konvansiyonel MLC kullanılarak segmental MLC (SMLC) tabanlı statik-IMRT’yle veya dinamik MLC (DMLC) tabanlı dinamik-IMRT’yle gerçekleştirilebilir. SMLC-IMRT’de cihaz MLC’ler durağan pozisyondayken ışınlama yapar, DMLC-IMRT’de ise MLC’ler ışınlama sırasında hareket halindedir. Dinamik MLC kullanmanın avantajı, sürekli yaprak hareketinin teslim edilen yoğunluğun TPS

algoritması tarafından hesaplanan en uygun ışın akısına yakın şekilde eşleşmesini sağlayarak statik-IMRT'ye kıyasla daha iyi yoğunluk çözünürlüğü sağlayabilmesidir. Statik-IMRT yaklaşımı ise konvansiyonel çok parçalı bir tedaviye benzer, yoğunluk profilinin ayırık yoğunluk düzeylerine yakınlaşmasını gerektirir [28]. SMLC'nin avantajı ise MU değerlerinin dinamik-IMRT'ye göre yaklaşık olarak %20 oranında daha düşük olmasıdır [29].

IMRT, 3B-KRT'ye göre 3,5-4,9 kat daha fazla MU gerektirir ve dinamik-IMRT kullanımı ile bu rakamların artması muhtemeldir [30]. Doz dağılımı açısından kıyaslandığında ise IMRT, 3B-KRT'ye göre prostat kanseri radyoterapisinde sağlıklı organ ve dokuları eşdeğer şekilde korurken daha düşük rektum ve mesane dozları elde etmemizi ve hedef hacme daha yüksek dozlar iletebilmemizi olanak verir. [31].

2.6.3. Hacim ayarlı ark terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy; VMAT)

VMAT tedavisinde gantri, tedaviyi planlayan kişi tarafından belirlenen orijin noktası etrafında tedavi süresi boyunca dairesel hareket halindedir. Gantri hızı, doz hızı, ve MLC pozisyonları olmak üzere plan optimizasyonuna göre tedavi esnasında eşzamanlı değişiklik gösterebilen üç tane parametresi vardır. İlkel versiyonu olan IMAT'a (Intensity Modulated Arc Therapy) göre çok daha az sayıda ark kullanarak tatmin edici doz dağılımları sağlayabilir. Çoğu durumda bir veya iki ark kullanılarak tedavi planı oluşturulabilir [32]. Doz hızının değişken kullanılması dozun verilmesinde esneklik sağlayarak doz konformitesini iyileştirirken, risk altındaki organ toksisitesini azaltabilir.

VMAT'ın, IMRT ile kıyaslandığı zaman en büyük avantajı tedavi süresini ve MU'ları azaltmasıdır (yine de MU değerleri 3B-KRT ile kıyaslandığında yüksek). Tedavi süresinin azalması ile birlikte fizyolojik hareketlerden dolayı oluşan belirsizlikler azalır, integral vücut dozu düşer böylece ikincil kanser riski de düşmüş olur. Ayrıca MU'nun azalması da linakta oluşan saçılma radyasyonunu azaltır ve bu da oluşabilecek ikincil kanser riskini düşürür [3].

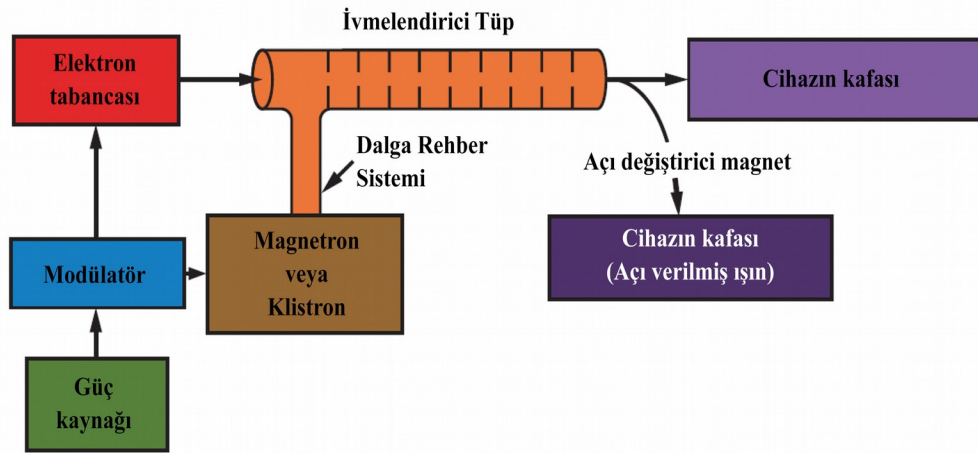
2.7. Lineer hızlandırıcılar

Yüksek frekanslı elektromanyetik dalgaları kullanarak lineer bir tüp içerisinde elektron gibi yüklü parçacıkları yüksek enerjilere ulaştıran makinalara "Lineer Hızlandırıcı" (Linak) denir. Radyoterapide hastaya iletilecek iyonize radyasyon

linaklarla üretilir. Yüksek enerjili elektronlar yüzeysel tümörlerin tedavisinde kullanılabileceği gibi, elektronların metal bir plakaya çarpması sonucunda oluşan X-ışınları da daha derin yerleşimli tümörlerin tedavisinde kullanılabilir.

Bir çok lineer hızlandırıcı modeli olmasına rağmen radyoterapi amaçlı kullanılan lineer hızlandırıcılarda mikrodalga bölgesinde elektromanyetik dalgalar (~3000 MegaHertz) kullanılır.

Güç kaynağı, içinde sinyal oluşturuçu ağ ve hidrojen tiratron (tüp anahtarı) olan modülatöre düz akım (DC) sağlar. Modülatörden çıkan yüksek voltajlı sinyaller düz tepeli DC sinyalleridir ve ömürleri mikrosaniye mertebesindedir. Bu sinyaller magnetron veya klistrona, spontane olarak da elektron tabancasına gönderilirler. Magnetronda ve klistronda sinyal halinde üretilmiş mikrodalgalar ivmelendirici tüpe yollarırlar. Aynı zamanda elektron tabancasından çıkan elektronlar da ivmelendirme tüpüne voltaj sinyali ile yollarırlar. Magnetron veya klistron voltaj sinyalinin, mikrodalga sinyalinin, elektron tabancasının voltaj sinyalinin ve radyasyon sinyalinin frekansı aynıdır ve yaklaşık $5 \mu s$ 'dir. Şekil 2-6'da tıbbi bir lineer hızlandırıcı diyagram halinde gösterilmektedir.



Şekil genel bilgiler-6: Tıbbi bir lineer hızlandırıcının diyagram halinde gösterimi

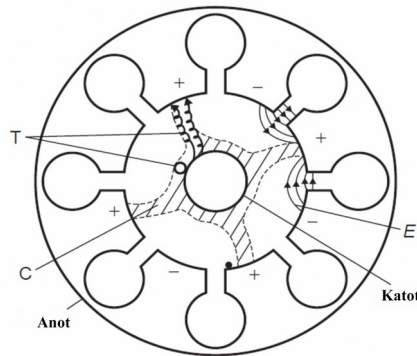
Hızlandırıcının yapısı bakır diyaframlar (diskler) halinde kısımlara ayrılmış bakır bir tüpten oluşur. İçindeki hava elektronların rahat hareket edebilmesi için güçlü

vakumla boşaltılmıştır. Yaklaşık 50 keV başlangıç enerjisi ile tüp içerisine gönderilen elektronlar tüp içinde elektromanyetik dalgaların oluşturduğu elektromanyetik alanla etkileşim haline geçerler. Bu etkileşimden dolayı elektronlar enerji kazanarak ivmelenirler.

Hızlandırıcı yapının çıkış penceresinden çıkan yüksek enerjili elektronlar çapı 3 mm olan silindirik bir ışın olarak çıkarlar. Düşük enerjili Linaklarda (en fazla 6 MeV) ivmelendirici tüp biraz daha kısadır ve tüpten çıkan elektronlar direkt olarak metal bir yüzeye çarptırılarak X-ışını elde edilir. Yüksek enerjili linaklarda ise ivmelendirme tüpü uzun olduğu için yatay veya yataya yakın bir açıyla durur. Bu sebeple metal yüzeye çarptırılmadan önce elektronların izlediği yolun açısı çarapacağı hedefe uyumlu olacak şekilde bükülür (Genellikle 90° veya 270°). Elektronların izlediği yolun açısının değiştirilmesi magnetler, odaklayıcı bobinler ve bir takım başka malzemeler tarafından sağlanır [33].

2.7.1. Magnetron

Magnetron mikrodalga üreten bir cihazdır. Saniyede yüzlerce, mikrosaniyelik mikrodalga sinyali üreten, yüksek enerjilli bir osilatör olarak görev yapar. Üretilen mikrodalga sinyallerinin frekansı yaklaşık 3000 MHz'dir. Şekil 2-7'de Magnetronun çalışma prensibinin diyagram halinde gösterilmektedir.



Şekil genel bilgiler-7: Şekil genel bilgiler-8: Magnetronun çalışma prensibinin diyagram

Merkezinde katot ve dışında anotu olan, bakırdan rezonant kaviteli silindirik bir alettir. Anot ve katot arasındaki boşluk vakumlanmıştır. Katotun ısınmasıyla termo elektronlar elde edilir. Katot ve anot arasında DC akımıyla oluşturulmuş yüzeye dik bir

manyetik alan oluşturulur. Bu manyetik alan sayesinde katottan çıkan elektronlar anota doğru ivmelenir. Simultane manyetik alanın etkisiyle elektronlar karmaşık spiral yörüngelerde hareket ederek mikrodalga formunda enerji ortaya çıkartır. Output'u 2 MW pik gücünde magnetronlar düşük enerjili linaklarda (6 MV ve daha az) kullanılır. Çoğu yüksek enerjili linakta klistronlar kullanılır ancak 25 MV'luk linaklar için 5 MW'luk magnetronlar tasarlanmıştır [34].

2.7.2. Klistron

Klistronlar mikrodalga üretmezler, mikrodalga amplifikatörü olarak kullanılırlar bu yüzden düşük enerjili mikrodalga osilatörü ile birlikte çalışmaları gerekmektedir.

Standart kullanılan klistronlarda iki kavite vardır. Katotta oluşan termo-elektronlar voltaj farkı sebebiyle enerjisini düşük enerjili mikrodalgalarından alan ilk kaviteye (buncher kavitesi) doğru ivmelenirler. Mikrodalgalar kavite içerisinde alternatif bir elektrik alan oluştururlar. Burada oluşan elektrik alan, elektronların hızını çeşitli derecelerde etkileyerek hız modülasyonu olarak adlandırılan durumu meydana getirir. Bazı elektronların hızı artarken bir kısmının hızı azalır bazıları ise etkilenmezler. Bu durum elektronları manyetik veya elektrik alansız tüpün içinden geçerken gruplara ayırır. Elektronlar ikinci kaviteye geldiklerinde kavitenin ucunu yüklerler ve ters bir elektrik alan yaratırlar. Daha sonra gelen elektronlar bu alandan dolayı yavaşlarlar ve enerjinin korunması yasasından dolayı açığa yüksek enerjili mikrodalgalar çıkartırlar [34].

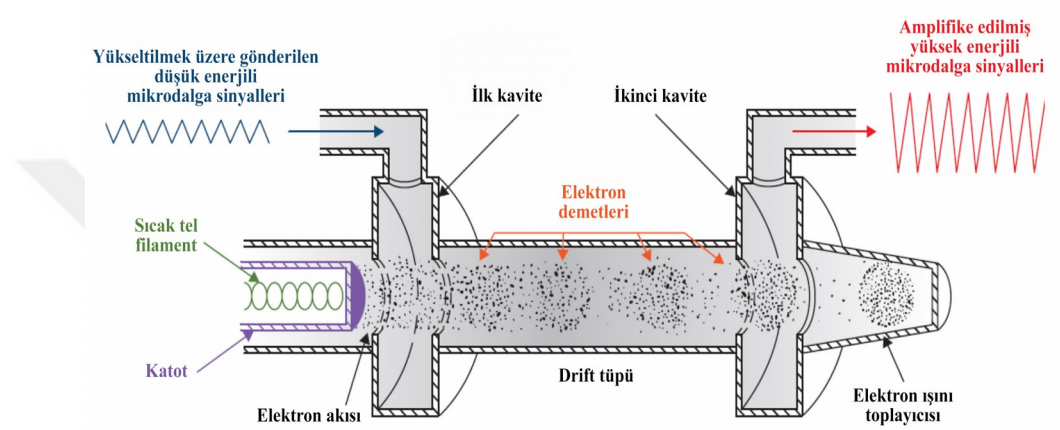
2.7.3. Linak X-ışını demetleri

X-ışınları, ivmelendirilmiş elektronların tungsten gibi kütle numarası yüksek maddelerle yapılmış hedeflere çarpması ile açığa çıkan fotonlardır. Hedef su soğutmalıdır ve çarpan elektronların enerjisini absorbe edecek kadar kalındır. Çarpışmadan dolayı elektronların enerjisi X-ışını enerjisi spektrumunda fotonlara dönüşür. Bu fotonların maksimum enerjisi çarpan elektronların maksimum enerjisi kadardır ortalama enerjisi ise maksimum enerjinin yaklaşık üçte biri kadar olur [34].

2.7.4. Elektron demetleri

Yukarıda da bahsedildiği gibi, elektronlar ivmelendirici tüpün içinden çapı 3 mm olan bir ışın demeti halinde çıkarlar. Elektronlar daha sonra, saçılması için yüksek kütle numaralı metal bir folyoya çarptırılırlar. Bu folyo aynı zamanda tedavi edilmek istenen

alandaki uniform elektron akısının oluşmasını sağlar. Bu süreçte folyo her ne kadar bremms ışınlarının oluşmasını engellemek için tasarlanmış olsada elektronların enerjisinin küçük bir kısmı bremms ışınlarına dönüşür ve X-ışını kontaminasyonuna yol açar. Ayrıca çoğu cihaz oluşan bu kontaminasyonu engellemek için düşük kütle numaralı bir folyo daha bulundurmaktadır [34]. Şekil 2-8’de iki kaviteli klistronun kesitsel çizimi diyagram halinde gösterilmektedir.



Şekil genel bilgiler-9: İki kaviteli klistronun kesitsel çizimin diyagram halinde gösterimi

2.7.5. Linak kafası

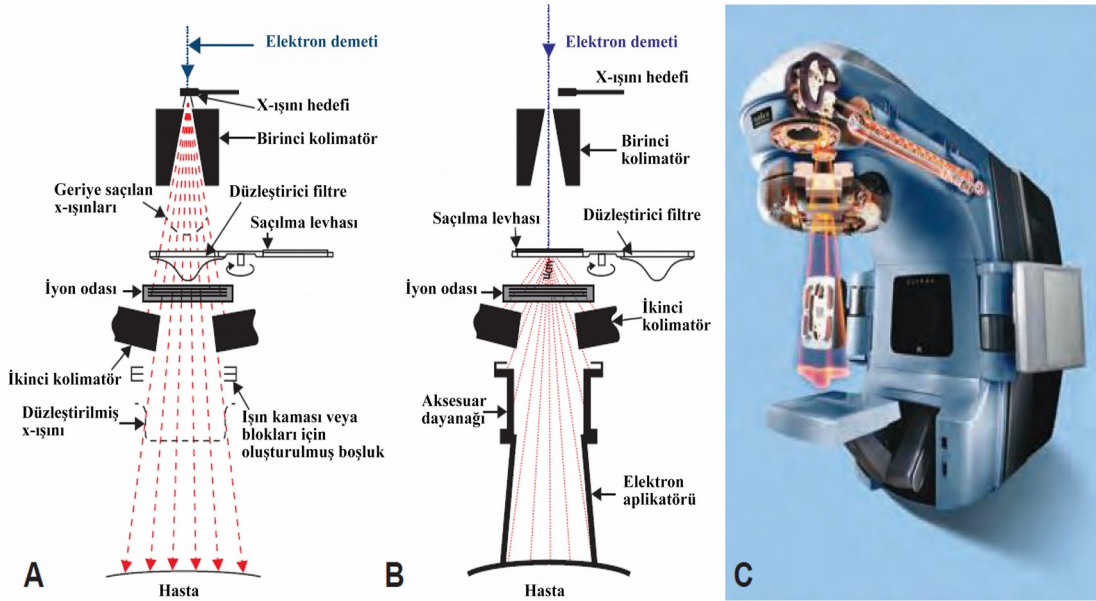
Bu kısımda kalkan görevinde bulunan kurşun, tungsten veya kurşun–tungsten alaşımı gibi yüksek kütle numaralı malzemelerden oluşan bir kabuk bulunur. İçinde X-ışını hedefi, saçıcı folyo, düzleştirici filitre, iyon odası, sabit veya dinamik kolimatör ve light localisor system bulunur. Cihazın kafası kontaminasyon radyasyonuna karşı etkili bir koruma sağlar [34].

2.7.6. Düzleştirici filitre

Bu kısma kadar oluşan ışınlar uniform halde değildir. Işın demeti içerisinde uniform olmayan bir dağılım vardır. Enerjisi yüksek fotonlar olduğu kadar düşük enerjili fotonlar da bu ışın demetinin içindedir. Işın, düzleştirici filtreden geçirilerek yumuşatılır ve üniform bir ışın demeti elde edilir. Uniform ışınlarla vücut içerisinde oluşan dozu hesaplamak daha kolay olur [34].

2.7.7. Işın kolimasyonu ve monitörleme

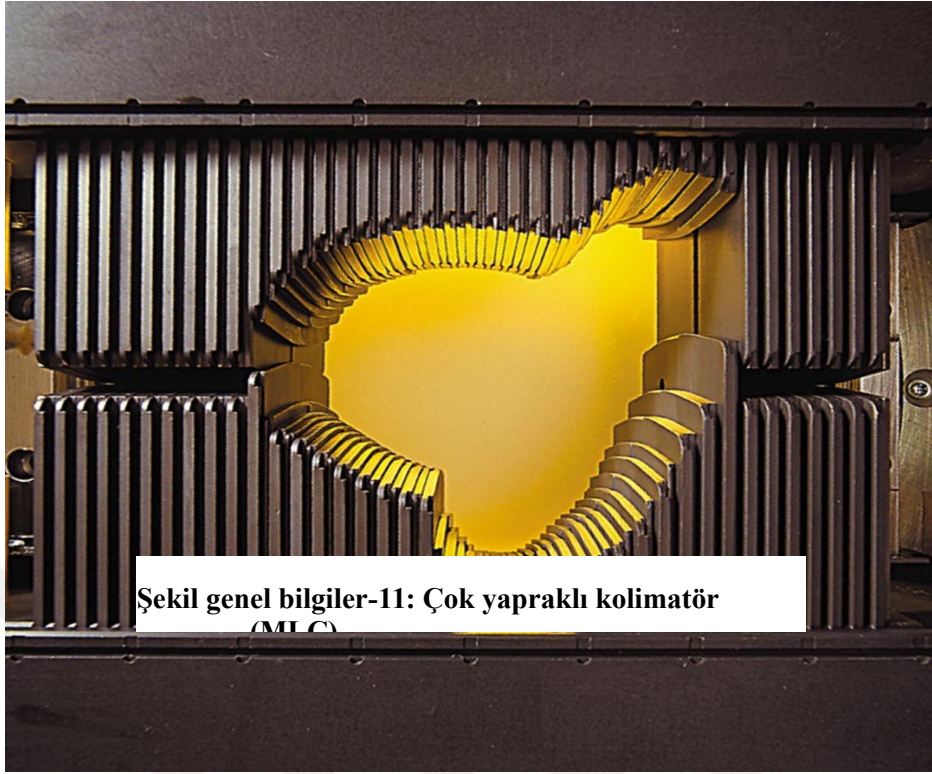
Tedavi ışını ilk başta hemen X-ışını hedefinin altında olan sabit birincil kolimatör tarafından kolime edilir. Daha sonra söz konusu X-ışınları olduğunda kolime edilmiş ışının düzleştirici filtreden geçip geçmeme seçeneği vardır, elektron kullanılıyor ise filtre aradan çıkartılır. Işın bu evreden sonra monitör odasına ulaşır. Monitörleme sisteminde birden fazla iyon odası veya içinde birden fazla plaka olan bir odaya sahiptir. Şekil 2-9'da Linak kafasının parçaları diyagram halinde gösterilmektedir.



Şekil genel bilgiler-10: Linak kafasının parçaları. A: X-ışını terapi modu. B: Elektron terapi modu

İyon odasının görevi doz hızını, entegre dozu ve alan simetrisini monitörlemektir. Bu odalar sinyal halinde hareket eden yüksek radyasyon alanlarına sahip olduğu için, iyon odalarının, iyon toplama yeteneğinin, doz hızı değişimlerinden etkilenmeden sabit kalması gerekmektedir. Dizaynına bağlı olarak iyon odasının elektrotlarına uygulanan bias voltajı 300 ile 1000 V arasında değişir. Işın kalibrasyon odalarının tersine, monitör odası ve tedavi kafası dış etkenlerden (ısı, basınç ve hava) etkilenmemesi için dış ortamdan izole edilmiştir.

Işın, iyon odalarını geçtikten sonra MLC'ler tarafından kolime edilir. Şekil 2-10'da MLC gösterilmektedir. Bu kolimatör, ışın alanını kolimatörden 100 cm uzaklıktayken 0x0'dan 40x40 cm²'ye kadar açabilen, tümörün şekline göre ışının geçebileceği boşluk oluşturabilen, kurşun veya tungstenden yapılmış, birbirinden bağımsız hareket eden yaprak olarak adlandırılan metal levhalardan oluşur [34].



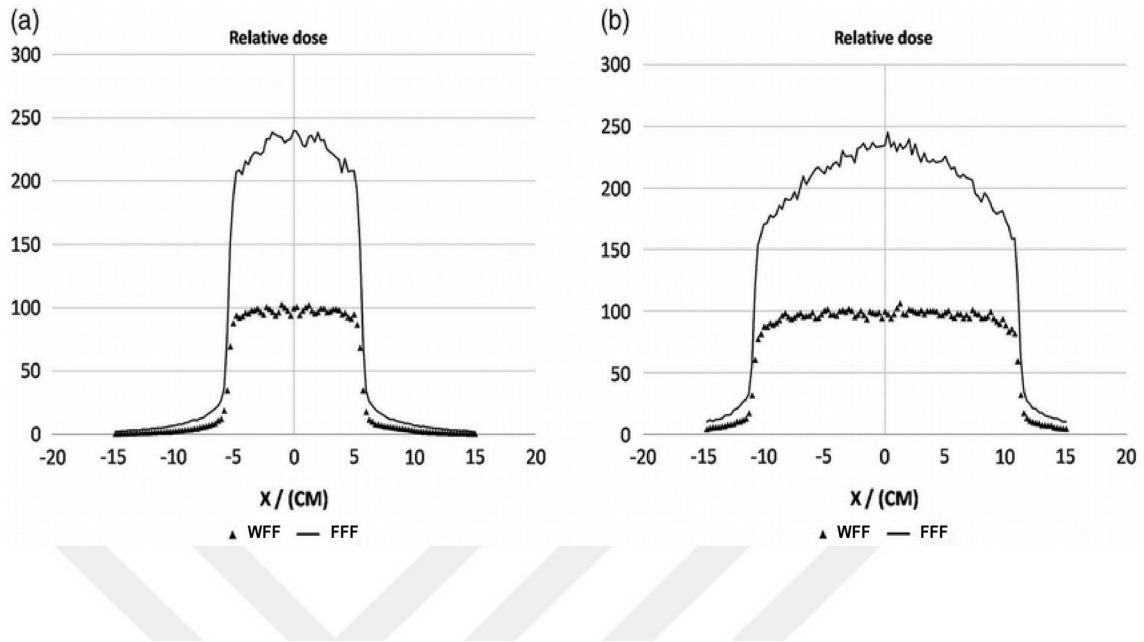
Şekil genel bilgiler-11: Çok yapraklı kolimatör

2.7.8. Gantry

Gantry, ışın kaynağının yatay bir düzlem üzerinde 360° hareket edebilmesini sağlayan düzenektir [34].

2.7.9. Düzleştirici filtresiz linaklar

Foton ışınları yüksek kütle numaralı maddelere yüksek enerjili elektron bombardımanı yaparak oluşturulur ve oluşan bu ışınlar uniform değildir. Uniform olmayan X-ışınlarını üniform yapmak için, X-ışınlarını serletştirerek uniform hale getiren düzleştirici filtre kullanılır. Filtreli ve filtresiz foton ışınları arasındaki en büyük fark çapraz-ışın profillerinde görülmektedir. Filtresiz ışınların profili yoğunluğu merkezde toplanmış çan şeklinde bir eğridir ve oluşturdukları ışın profillerinde enerji ve yüzey alanı arttıkça daha fazla belli olan bir merkez tepe gözlemlenmektedir. Filtresiz X-ışınları, polikromatik ışınlardır. Sertleşme işlemine uğramadıkları için filtreli ışına göre daha yumuşak (ortalama enerjisi daha düşük) bir ışıdır. Polikromatik ışın içinden, düşük enerjili fotonların tercihi atenuasyona uğratılmasına “ışının sertleştirilmesi”, yüksek enerjili fotonların tercihi atenuasyona uğratılmasına ise “ışının yumuşatılması” denir. Şekil 2-11’de 6 MV enerjili WFF ve FFF ışınlarının 10 cm derinlikteki lateral profillerinin karşılaştırılması gösterilmektedir [35].



Şekil genel bilgiler-12: 6 MV enerjili WFF ve FFF ışınlarının 10 cm derinlikteki lateral profillerinin karşılaştırılması (a) $10 \times 10 \text{ cm}^2$ alan genişliği (b) $20 \times 20 \text{ cm}^2$ alan genişliği

Düzleştirici filtrenin kaldırılması doz hızını yükselteceği için tedavi süresi kısalmır. Tedavi süresinin kısılması, nefes alıp vermek, organ hareketleri, vb. tedavi süresi boyunca oluşabilecek hareketlerden dolayı oluşacak belirsizlikleri azaltacağı için özellikle yüksek dozlarda lokal kontrolü sağlamamıza yardımcı olur. Düzleştirici filtreden dolayı oluşan saçılma radyasyonu ortadan kalkar. Cihazın kafasında oluşan saçılma radyasyonu, merkezden uzak kompleks hacimlerin alacağı dozun hesaplamasında belirsizliklere yol açar. Linak kafasındaki saçılmanın azalmasından dolayı peripheral doz azalır. Heterojen bir ışın demeti oluşur. X-ışının yumuşaması derinliği ve lateral doz dağılımını etkiler, yüzey dozunu artırır. $d_{\max}$ 'ın alan büyüklüğüne bağımlılığı azalır ve $d_{\max}$ 'ı çok az yüzeye kaydırır ama daha yüksek enerjili foton ışınları kullanılarak $d_{\max}$ yükseltilebilir.

Düzleştirici filtre kullanılarak yapılan ışınlamalar merkezden uzakta sıcak noktaların oluşmasına ve merkezin soğuk kalmasına sebep olabilir. Bu durumda soğuk kalan noktalara ek dozun (boost) tedavi sırasında simultane olarak veya sonrasında ek fraksiyonlarla verilmesi gerekmektedir. Ancak filtresiz ışınlar ileri tepe geriliminden dolayı doğası gereği sıcak bir merkeze sahiptir [36].

Küçük alanlar için düzleştirici filtre kullanmaya gerek yoktur çünkü filtre kullanılmadığı zamanlarda bile ışının merkezinin birkaç cm çapında uniform bir ışın alanı oluşur, bu yüzden FFF ışınları küçük alan tedavileri için avantajlıdır. Örneğin, radyo-cerrahi uygulamaları için tasarlanmış küçük alanlara ışın veren lineer hızlandırıcılarda (CyberKnife, GammaKnife, vb...) yeterli doz uniformitesini sağlamak için düzleştirici filtreye ihtiyaç duyulmaz. Büyük hedeflerin konvansiyonel 3D radyoterapisi için FFF ışınları, hedef boyunca FFF ışınının heterojenliği nedeniyle modülasyon kullanılmadıkça düzleştirilmiş ışınlarla kıyasla dezavantajlı olabilir ancak IMRT ve VMAT gibi ışın modülasyonu kullanan tedavi yöntemleri için uygundur. Sonuç olarak modern cihazlara artık, filtresiz ışınla tedavi opsiyonu eklenmeye başlanmıştır [35, 34, 36, 37].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Philips Big Bore Brilliance 4D Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Açıklığı 85 cm ve gerçek tarama alanı 60 cm'dir. Bu çalışma için oluşturulan tedavi planları bu cihaz ile çekilen BT görüntüleri ile oluşturulmuştur.

3.1.2 Varian TrueBeam STx HD MLC

Varian Medical Systems (Palo Alto, CA, ABD) tarafından üretilmiştir. Doz hızı 600 MU/dk'ya kadar 6 MV WFF , doz hızı 1400 MU/dk'ya kadar 10 MV WFF, doz hızı 2400 MU/dk'ya kadar 15MV WFF, doz hızı 1400 MU/dk'ya kadar 6 MV ve doz hızı 2400 MU/dk'ya kadar 10 MV FFF enerjili foton ışınları üretebilir. 120 yapraklı, iç yaprakları 2.5 mm ve dış yaprakları 5 mm olan yüksek çözünürlüklü çok yapraklı kolimatör (High Definition Multi-Leaf Collimator; HDMLC) bulunmaktadır. Işın alanının genişliği 40 cm x 40 cm'e kadar çıkabilir. Bu cihazı kullanarak 3B-KRT, IGRT, IMRT, VMAT, SRS ve SBRT tedavileri yapılabilir.

3.1.3. Varian Eclipse TPS (Tedavi Planlama Sistemi)

Bu çalışmada Eclipse TPS 13.0.2. (Varian, Palo Alto, California, USA) kullanılmıştır. 3B-KRT, IMRT, VMAT, SRS/SBRT ve elektron tedavi planlarını oluşturabilmektedir.

3.1.4. Varian Eclipse AAA (Analytical Anisotropic Algorithm) Algoritması

Bu çalışmada kullanılan algoritma, Varian medikal sistemleri tarafından anatomik ortamlarda oluşan doz dağılımını hesaplamak için geliştirilmiş 3D pencil beam convolution/superposition algoritmasıdır.

3.2. Yöntem

3.1.1. Populasyon ve örnek

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde son beş yılda prostat kanseri sebebiyle radyoterapi tedavisi görmüş 20 tane hastanın BT görüntüleri kullanılmıştır. Hastalar “Grup A” ve “Grup B” şeklinde onar kişilik iki gruba ayrılmıştır.

3.1.2. Alt grupların oluşturulması

Grup A'da lenf nodu tutulumu olan 10 tane hasta bulunmaktadır ve bu hastaların PTV48, PTV56 ve PTV70 olmak üzere üç tane hedef hacmi (PTV) bulunmaktadır. Grup B'de ise lenf nodu tutulumu olmayan 10 tane prostat kanseri hasta yer almaktadır. Her hasta için filtreli ve filtresiz ışınlar kullanılarak iki ayrı VMAT planı oluşturulmuştur. Hazırlanan tüm planların dozimetrik verileri incelenip istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı araştırılmıştır.

3.1.3. Hastaların Bilgisayarlı Tomografi (BT) Görüntülerinin Alınması

Hastaların; sırt üstü (supine), ayak gantri pozisyonunda, eller göğüste kenetli, mesaneleri dolu, rektumları boş ve kesit kalınlığı 3mm olacak şekilde BT görüntüleri çekilmiştir.

3.1.4. Hedef hacim ve riskli organların tanımlanması

Hastaların BT görüntüleri üzerinde hedef hacimler ve riskli organlar tanımlanmıştır. Prostat bezi CTV70 olarak konturlandıktan sonra 1 cm setup marjı verilerek PTV70 oluşturulmuştur. CTV70'e seminal vezikül eklenerek oluşturulan CTV56'ya 1 cm setup marjı eklenerek PTV56 elde edilmiştir. Obturator, external-internal iliak ve presakral lenf nodu grupları, nodal volüm CTV-LN olarak konturlanmıştır. CTV-LN'ye her yönde 5 mm, posteriordan 3 mm setup marjı verilerek PTV-LN oluşturulmuştur. PTV-LN ile PTV56 birleştirilerek PTV48 elde edilmiştir. Mesane, rektum, penis bulbus, sağ ve sol femur başları riskli organlar olarak tanımlanmıştır.

3.1.5. VMAT planlarının oluşturulması

Grup A hastaları için hazırlanan VMAT planları, PTV'lere sırasıyla 48 Gy, 56 Gy ve 70 Gy'lik dozlar, fraksiyon dozu 220 cGy olmak üzere 32 fraksiyonda verilecek şekilde 6 MV enerjili foton ışınlarıyla oluşturulmuştur. Bu gruptaki her hastaya filtreli ve filtresiz foton ışınları kullanılarak iki ayrı VMAT planı oluşturulmuştur. Keskin doz gradyenti sağlayabilmek için iç içe geçmiş PTV'ler 0,1 cm marjla birbirinden

ayrılmıştır ve birden fazla PTV'ye aynı anda farklı dozlar vermek için SIB tekniği kullanılmıştır. PTV70'in merkezi izomerkez olarak belirlenmiştir.

Grup B hastaları için hazırlanan VMAT planları ile 70 Gy toplam dozu, fraksiyon dozu 200 cGy olmak üzere 35 fraksiyonda verilecek şekilde 6 MV enerjili foton ışınlarıyla oluşturulmuştur. Bu gruptaki her hastaya filtreli ve filtresiz foton ışınları kullanılarak iki ayrı VMAT planı hazırlanmıştır. PTV70'in merkezi izomerkez olarak belirlenmiştir.

Tüm planlarda birbirinin ters yönünde hareket eden iki tam ark (181° - 179° , 179° - 181°) kullanılmıştır. MLC'lerdeki sızıntıyı, "tongue ve groove" etkisini ve riskli organ dozlarını en aza indirmek için kolimatörlere 30° , 330° 'lik açılar verilmiştir. VMAT planları hedef hacmin %95'inin, verilmek istenen dozun %95'ini alacağı şekilde normalize edilmiştir. Oluşturulan her planın maksimum dozunun, verilecek dozun %110'unun üstüne çıkmamasına dikkat edilmiştir. VMAT planları için optimizasyonları yaparken "Progressive Resolution Optimizer (PRO) 3" kullanılmıştır. Bütün hastalar için filtreli ve filtresiz ışınlarla oluşturulan VMAT planlarının sağlıklı karşılaştırılması için ilk başta filtreli ışınlarla oluşturulan planları, optimizasyon değerleri değiştirilmeden filtresiz ışınlarla tekrar hesaplanmıştır. FFF planları için 6 MV foton enerjisi ve 1400 MU/dk doz hızı, WFF planları için 6 MV foton enerjisi ve 600 MU/dk doz hızı kullanılmıştır. Şekil 3-1'de riskli organlar için belirlenmiş referans değerleri gösterilmektedir [40]. Filtreli ışınlar kullanılarak hazırlanan planlar VMAT-WFF, filtresiz ışınlar kullanılarak hazırlanan planlar da VMAT-FFF olarak isimlendirilmiştir.

RİSKLİ ORGANLAR İÇİN BELİRLENMİŞ REFERANS DEĞERLER		
RİSKLİ ORGAN	VOLUM(%)	DOZ(Gy)
REKTUM	%17	<65 Gy
	%35	<40 Gy
	%90'lık izodoz hattı aksiyel kasitlerin hiçbirisinde rektumun yarısından fazlasını kaplamamalı	
	%50'lik izodoz hattı aksiyel kasitlerin hiçbirisinde rektumun tümünü kapsamamalı	
MESANE	%25	<65 Gy
	%50	<40 Gy
SOL FEMUR BOYNU	%10	<50 Gy
SAĞ FEMUR BOYNU	%10	<50 Gy
PENİS BULBUS	%90	<15 Gy

Şekil -13: Riskli organlar için belirlenmiş referans değerleri

3.1.6. İstatistiksel yöntem ve VMAT planlarının karşılaştırılması

Örneklem hacimleri $n < 30$ olduğu için ve gruplar normal dağılım şartı gerektirmediği için analiz, bağımlı iki örnekte incelenen parametrik “Student-T testi’nin”, parametrik olmayan karşılığı “Related–samples Wilcoxon signed rank testi” ile gerçekleştirilmiştir. Söz konusu hesaplamalar için “IBM SPSS 25.0” programı kullanılmıştır. Ortalamalar arasındaki farkın anlamlılığına “p” değerlerine göre karar verilmiştir. Alfa=0.05 düzeyi esas alınarak, p-değeri<0.05 olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu varsayılmıştır.

TPS’te oluşturulan bütün hacimlerin (PTV’ler ve riskli organlar) dozimetrik farklarını gözlemek için öncelikle her hasta için filtreli ve filtresiz ışınlarla oluşturulan VMAT planlarında DVH kullanılarak riskli organların ve PTV’lerin aldığı dozlar okunmuştur. Her VMAT planı için MU değerleri incelenmiştir. Grup A ve Grup B arasındaki dozimetrik farklılıkları gözlemek için elde edilen verilerle “Related–samples Wilcoxon signed rank testi” kullanarak “p” değerleri hesaplanmıştır.

Bütün hastalar için oluşturulan tüm VMAT planlarında PTV içindeki doz dağılımlarının homojenitesini gözlemek için “homojenite indeksi” filtreli ve filtresiz ışınlarla oluşturulan VMAT planlarında ayrı ayrı hesaplanmıştır. Hesaplanan “homojenite indeksi” değerleri üzerinden “Related–samples Wilcoxon signed rank testi” ile “p” değerleri hesaplanıp filtreli ve filtresiz planlar karşılaştırılmıştır. Grup B’ye dahil olan hastaların tek hedef hacmi olduğu için iki grup sadece PTV70 için hesaplanan HI’ler göz önüne alınarak karşılaştırılmıştır. HI 0’a ne kadar yakınsa doz hedef hacmin içerisinde o kadar homojen dağıtılmıştır. Homojenite indeksini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$HI = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}} \quad [41]$$

Bütün hastalar için oluşturulan tüm VMAT planlarında hedef hacim içerisindeki doz dağılımının konformitesini gözlemek için “konformite indeksi” (CI) değerleri WFF ve FFF ışınlarıyla oluşturulan VMAT planlarında ayrı ayrı hesaplanmıştır. Hesaplanan “konformite indeksi” değerleri üzerinden “Related–samples Wilcoxon signed rank testi” ile “p” değerleri hesaplanıp filtreli ve filtresiz planlar karşılaştırılmıştır. Grup B’ye dahil olan hastaların tek hedef hacmi olduğu için iki grup sadece PTV70 için hesaplanan CI’ler göz önüne alınarak karşılaştırılmıştır. CI 1’e eşit

olan planlarlar ideal plan olarak kabul edilir. Konformite indeksini hesaplamak referans izodoz hacmi (reference isodose volume; V_{RI}) ve hedef hacim (target volume; TV) değerleri kullanılmıştır ve formül aşağıdaki gibidir:

$$CI = \frac{V_{RI}}{TV} \quad [42]$$

Bütün hastalar için oluşturulan WFF-VMAT ile FFF-VMAT planlarında riskli organ dozlarının karşılaştırılması için Şekil 3-1’de gösterilen yüzde volum değerlerinin aldığı dozlar dikkate alınmıştır. Rektum için D_{17} , D_{35} ve D_{mean} , mesane için D_{25} , D_{50} ve D_{mean} , penis bulbus için D_{90} ve D_{mean} , sağ ve sol femur boynu için D_{10} ve D_{mean} değerleri karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Rektum Dozları

Tablo 4-1’de hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planları için rektumun D17, D35 ve D_{mean} değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-2: Rektum doz değerleri

		REKTUM DOZLARI (cGy)					
		D17		D35		D_{mean}	
		WFF	FFF	WFF	FFF	WFF	FFF
Grup A	Hasta 1	5415	5505	4117	4325	3314	3447
	Hasta 2	4960	5422	3600	4095	3348	3748
	Hasta 3	5396	5398	4092	4093	3707	3745
	Hasta 4	5375	5361	3626	3597	3541	3536
	Hasta 5	5804	5766	4266	4250	3851	3809
	Hasta 6	5076	5008	3652	3670	3532	3581
	Hasta 7	5774	5204	3596	3602	3586	3589
	Hasta 8	4143	4104	2722	2447	2826	2826
	Hasta 9	5183	516	3379,83	3341	3405	3383
	Hasta 10	5045	5020	3723	3734	3456	3470
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>5217,2 ± 473,7</i>	<i>5194,9 ± 447,1</i>	<i>3677,3 ± 438,5</i>	<i>3715,4 ± 549,9</i>	<i>3456,6 ± 274,9</i>	<i>3513,4 ± 279,3</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>5279,06</i>	<i>5282,5</i>	<i>3639</i>	<i>3701,8</i>	<i>3494</i>	<i>3558,5</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>5804 - 4143</i>	<i>5766 - 4104</i>	<i>4266 - 2722</i>	<i>4325 - 2447</i>	<i>3851 - 2826</i>	<i>3809 - 2826</i>
Grup B	Hasta 1	3778	3757	2776	2231	1670	1657
	Hasta 2	5737	5738	3591	3624	2955	2950
	Hasta 3	4080	4033	2582	2580	2363	2356
	Hasta 4	6569	6461	4476	4412	3576	3537
	Hasta 5	5651	5650	3052	3046	2957	2958
	Hasta 6	6234	6243	3784	3793	3250	3227
	Hasta 7	5824	5800	3515	3511	3119	3097
	Hasta 8	4572	4569	3178	3163	2628	2612
	Hasta 9	4135	4125	1529	1473	1908	1889
	Hasta 10	5771	5757	2276	2249	2511	2504
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>5235,2 ± 996,6</i>	<i>5213,6 ± 990,7</i>	<i>3076,1 ± 836,52</i>	<i>3008,3 ± 879,5</i>	<i>2693,8 ± 598,1</i>	<i>2678,9 ± 593,4</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>5694,4</i>	<i>5694,3</i>	<i>3115,3</i>	<i>3104,5</i>	<i>2791,35</i>	<i>2781,2</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>6569 - 3778</i>	<i>6461 - 3757</i>	<i>4476 - 1529</i>	<i>4412 - 1473</i>	<i>3576 - 1670</i>	<i>3537 - 1657</i>

Tablo 4-2’de hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait rektum doz değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-3: Rektum doz değerlerinin karşılaştırılması

REKTUM P-DEĞERİ			
	D17	D35	D _{mean}
	WFF vs FFF	WFF vs FFF	WFF vs FFF
GRUP A	0,333	0,878	0,214
GRUP B	0,022	0,093	0,007

Grup A için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda rektumun D17, D35 ve D_{mean} doz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Grup B için yapılan karşılaştırmada D17 ve D_{mean} dozlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken D35 dozlarında anlamlı değildir.

4.2. Mesane Dozları

Tablo 4-3'te hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planları için mesanenin D25, D50 ve D_{mean} değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-4: Mesane doz değerleri

		MESANE DOZLARI (cGy)					
		D25		D50		D _{mean}	
		WFF	FFF	WFF	FFF	WFF	FFF
Grup A	Hasta 1	5229	5311	3443	3450	3805	3878
	Hasta 2	4999	4882	3148	3535	3887	3908
	Hasta 3	4824	4779	3361	3365	3788	3902
	Hasta 4	5140	5175	3337	3360	3912	3948
	Hasta 5	5075	5100	3705	3724	3905	3907
	Hasta 6	4726	4873	3162	3427	3586	3730
	Hasta 7	5088	5094	3632	3676	4199	4222
	Hasta 8	3413	3487	1988	2017	2614	2653
	Hasta 9	6024	6005	3484	3506	4225	4245
	Hasta 10	4466	4053	2937	2601	3015	3146
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>4898,4 ± 661,58</i>	<i>4875,8 ± 688,4</i>	<i>3219,7 ± 490,4</i>	<i>3266 ± 536,3</i>	<i>3693,7 ± 508,3</i>	<i>3753,9 ± 490,4</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>5037</i>	<i>4988</i>	<i>3349</i>	<i>3438,5</i>	<i>3846</i>	<i>3904,5</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>6024 - 3413</i>	<i>6005 - 3487</i>	<i>3705 - 1988</i>	<i>3724 - 2017</i>	<i>4225 - 2614</i>	<i>4245 - 2653</i>
Grup B	Hasta 1	645	621	215	221	1095,	1096
	Hasta 2	5201	5208	2410	2467	3011	3028
	Hasta 3	6859	6891	2467	2458	3728	3761
	Hasta 4	7089	7153	4059	4179	4365	4449
	Hasta 5	5926	5937	2157	2143	3291	3298
	Hasta 6	67712	6758	1603	1601	3006	3000
	Hasta 7	6949	6933	2450	2552	3379	3380
	Hasta 8	3377	3343,06	1275	1255	2121	2101
	Hasta 9	2907	2895	908	877	2005	1991
	Hasta 10	6648	6665	1342	1345	2964	2973
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>5237,6 ± 2205,8</i>	<i>5240,6 ± 2223,8</i>	<i>1888,9 ± 1065,8</i>	<i>1910,2 ± 1104,7</i>	<i>2896,6 ± 937,4</i>	<i>2907,9 ± 959,2</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>6287</i>	<i>6301,5</i>	<i>1880,1</i>	<i>1871,9</i>	<i>3008,5</i>	<i>3014,2</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>7089 - 645</i>	<i>7153 - 621</i>	<i>4059 - 215</i>	<i>4179 - 221</i>	<i>4365 - 1095</i>	<i>4449 - 1096</i>

Tablo 4-4'te hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait mesane doz değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-5: Mesane doz değerlerinin karşılaştırılması

MESANE P-DEĞERLERİ			
	D25	D50	D _{mean}
	WFF vs FFF	WFF vs FFF	WFF vs FFF
GRUP A	0,799	0,059	0,05
GRUP B	0,959	0,646	0,285

Grup A ve Grup B için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda mesanenin D25, D50 ve D_{mean} doz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

4.3. Penis Bulbus Dozları

Tablo 4-5'te hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planları için penis bulbusun D90 ve D_{mean} değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-6: Penis bulbus doz değerleri

		PENİS BULBUS			
		D90		D _{mean}	
		WFF	FFF	WFF	FFF
GRUP A	Hasta 1	494	504	494	504
	Hasta 2	437	591	437	591
	Hasta 3	601	591	601	591
	Hasta 4	450	448	450	448
	Hasta 5	1357	1338	1357	1338
	Hasta 6	559	635	559	635
	Hasta 7	642	621	642	621
	Hasta 8	500	491	500	491
	Hasta 9	525	520	526	520
	Hasta 10	511	514	512	514
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>607,7 ± 270,7</i>	<i>625,3 ± 257,7</i>	<i>607,7 ± 270,7</i>	<i>625,3 ± 257,7</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>518,5</i>	<i>555,7</i>	<i>518,5</i>	<i>555,7</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>1357 - 437</i>	<i>1338 - 448</i>	<i>1357 - 437</i>	<i>1338 - 448</i>
GRUP B	Hasta 1	257	262	326	363
	Hasta 2	1236	1205	4046	4102
	Hasta 3	1008	956	2649	2611
	Hasta 4	1304	2790	3415	3291
	Hasta 5	964	902	2681	2579
	Hasta 6	825	781	2679	2659
	Hasta 7	984	902	3710	3687
	Hasta 8	560	535	1647	1592
	Hasta 9	861	820	3032	2990
	Hasta 10	1339	1259	4371	4334
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>934,1 ± 336</i>	<i>1041 ± 336</i>	<i>2855,6 ± 1190,3</i>	<i>2820,9 ± 1183,7</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>974,4</i>	<i>902,1</i>	<i>2856,5</i>	<i>2824,5</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>1339 - 257</i>	<i>2790 - 262</i>	<i>4371 - 326</i>	<i>4334 - 363</i>

Tablo 4-6’da hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait penis bulbus doz değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-7: Penis bulbus doz değerlerinin karşılaştırılması

PENIS BULBUS P-DEĞERLERİ		
	D90	D _{mean}
	WFF vs FFF	WFF vs FFF
GRUP A	0,919	0,508
GRUP B	0,093	0,093

Grup A ve Grup B için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda penis bulbusun D90 ve D_{mean} doz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

4.4. Sol ve Sağ Femur Dozları

Tablo 4-7’de hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planları için sağ ve sol femurun D10 ve D_{mean} değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-8: Sağ ve sol femur doz değerleri

		FEMUR DOZLARI (cGy)							
		SOL FEMUR				SAG FEMUR			
		D10		D_{mean}		D10		D_{mean}	
		WFF	FFF	WFF	FFF	WFF	FFF	WFF	FFF
Grup A	Hasta 1	3320	3157	2729	1533	3153	2987	2554	1489
	Hasta 2	3246	2814	1677	1809	3095	2883	1540	1906
	Hasta 3	2800	2826	1788	1810	2885	2896	1902	1906
	Hasta 4	2966	2966	1735	1744	3320	3351	1950	1991
	Hasta 5	2549	2531	1548	1544	2989	2929	1712	1705
	Hasta 6	2754	2833	1482	1496	2687	2733	1583	1601
	Hasta 7	3195	3192	1844	1845	3225	3175	1660	1656
	Hasta 8	1821	1805	829	832	1933	1929	882	875
	Hasta 9	2598	2611	1067	1083	2575	2624	981	989
	Hasta 10	1949	1996	1026	1020	1818	1807	998	988
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>2719, 8 ± 513,8</i>	<i>2673, 2 ± 458,6</i>	<i>1572, 5 ± 458,6</i>	<i>1471, 5 ± 538,5</i>	<i>2768, 1 ± 524,2</i>	<i>2731, 5 ± 499,3</i>	<i>1576, 3 ± 516,2</i>	<i>1510, 7 ± 416,2</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>2777</i>	<i>2820</i>	<i>1612, 5</i>	<i>1538, 5</i>	<i>2937</i>	<i>2889, 5</i>	<i>1621, 5</i>	<i>1628, 5</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>3320 - 1821</i>	<i>3192 - 1805</i>	<i>2729 - 829</i>	<i>1845 - 832</i>	<i>3320 - 1818</i>	<i>3351 - 1807</i>	<i>2554 - 882</i>	<i>1991 - 875</i>
Grup B	Hasta 1	1602	1649	884	893,5	1770	1711	912	931
	Hasta 2	2773	2291	1718	1752	2274	2271	1773	1801
	Hasta 3	2733	2783	1490	1519	2708	2752	1602	1633
	Hasta 4	2845	2862	2030	2047	3210	3231	2157	2195
	Hasta 5	2578	2778	1479	1498	2568	2601	1556	1594
	Hasta 6	2849	2841	1767	1760	3190	3190	2196	2210
	Hasta 7	2957	2900	1897	1867	2738	2667	1661	1646
	Hasta 8	1219	1266	926	949	1187	1541	933	1099
	Hasta 9	2467	2471	1570	1592	2397	2451	1508	1556
	Hasta 10	2989	3054	1644	1657	3025	3054	1861	1868
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>2501, 3 ± 602,9</i>	<i>2489, 6 ± 592,8</i>	<i>1540, 7 ± 376,5</i>	<i>1553, 6 ± 371,4</i>	<i>2507 ± 639,2</i>	<i>2547, 2 ± 576,6</i>	<i>1616, 1 ± 433,8</i>	<i>1653, 5 ± 410</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>2752, 9</i>	<i>2781</i>	<i>1607, 4</i>	<i>1624, 7</i>	<i>2638, 4</i>	<i>2634, 3</i>	<i>1631, 7</i>	<i>1639, 7</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>2989 - 1219</i>	<i>3054, 3 - 1266</i>	<i>2030, 1 - 884</i>	<i>2047 - 893</i>	<i>3210, 2 - 1187</i>	<i>3231 - 1541</i>	<i>2196 - 911</i>	<i>2210 - 931</i>

Tablo 4-8’de hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait sağ ve sol femur doz değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-9: Sağ ve sol femur doz değerlerinin karşılaştırılması

SAĞ VE SOL FEMUR P-DEĞERLERİ				
	SOL FEMUR		SAG FEMUR	
	D10	D _{mean}	D10	D _{mean}
	WFF vs FFF	WFF vs FFF	WFF vs FFF	WFF vs FFF
GRUP A	0,767	0,285	0,333	0,759
GRUP B	0,386	0,074	0,445	0,012

Grup A için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda sol ve sağ femurun D10 ve D_{mean} doz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Grup B için yapılan karşılaştırmada sağ femurun D_{mean} dozlarındaki artma istatistiksel olarak anlamlı iken sol femur için D10, D_{mean} ve sağ femur için D10 dozlarında anlamlı değildir.

4.5. PTV48 Dozları

Tablo 4-9’da Grup A için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planları için PTV48’in D_{mean} ve D_{maks} değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-10: PTV48 doz değerleri

		PTV48			
		D_{mean}		D_{maks}	
		WFF	FFF	WFF	FFF
GRUP A	Hasta 1	5130	5217	6266	6362
	Hasta 2	5186	5154	6349	6516
	Hasta 3	5193	5156	6572	5924
	Hasta 4	5160	5196	6489	6479
	Hasta 5	5091	5133	5885	5832
	Hasta 6	5921	5065	5825	5793
	Hasta 7	5117	5095	6478	6514
	Hasta 8	5167	5139	5872	5866
	Hasta 9	5108	5584	5797	5758
	Hasta 10	5099	5075	5751	5714
	<i>Ortalama $\pm$ SD</i>	<i>5217,2 $\pm$ 249,9</i>	<i>5181,4 $\pm$ 149,6</i>	<i>6128,4 $\pm$ 330,9</i>	<i>6075,8 $\pm$ 344,5</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>5145</i>	<i>5146,5</i>	<i>6075,5</i>	<i>5895</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>5921 - 5091</i>	<i>5584,1 - 5065</i>	<i>6572 - 5751</i>	<i>6516 - 5714</i>

Tablo 4-10’da Grup A için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait PTV48 doz değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-11: PTV48 doz değerlerinin karşılaştırılması

PTV48 P-DEĞERLERİ		
D_{mean}		D_{maks}
WFF vs FFF		WFF vs FFF
GRUP A	0,878	0,508

Grup A için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda PTV48’in D_{mean} ve D_{maks} doz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

4.6. PTV 56 Dozları

Tablo 4-11’de Grup A için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planları için PTV56’nın D_{mean} ve D_{maks} değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-12: PTV56 doz değerleri

		PTV56			
		D_{mean}		D_{maks}	
		WFF	FFF	WFF	FFF
GRUP A	Hasta 1	5955	5755	6649	6277
	Hasta 2	6044	5925	6655	6613
	Hasta 3	5941	5924	6645	6610
	Hasta 4	5932	5956	6626	6600
	Hasta 5	5891	5874	6527	6521
	Hasta 6	5001	5939	6718	6658
	Hasta 7	5903	5890	6593	6609
	Hasta 8	5951	5928	6704	6759
	Hasta 9	5931	6831	6808	6713
	Hasta 10	5927	5924	6861	6850
	<i>Ortalama $\pm$ SD</i>	<i>5847,6 $\pm$ 300,3</i>	<i>5994,6 $\pm$ 299,4</i>	<i>6678,6 $\pm$ 98,8</i>	<i>6621 $\pm$ 152,9</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>5931,5</i>	<i>5924,5</i>	<i>6652</i>	<i>6611,5</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>6044 - 5001</i>	<i>6831 - 5755</i>	<i>6861</i>	<i>6850 - 6277</i>

Tablo 4-12’de Grup A için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait PTV56 doz değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-13: PTV56 doz değerlerinin karşılaştırılması

PTV 56 P-DEĞERLERİ		
GRUP A	D_{mean}	D_{maks}
	WFF vs FFF	WFF vs FFF
	0,799	0,074

Grup A için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda PTV56’nın D_{mean} ve D_{maks} doz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

4.7. PTV 70 dozları

Tablo 4-13'te hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planları için PTV70'in D_{mean} ve D_{maks} değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-14: PTV70 doz değerleri

		PTV70			
		D_{mean}		D_{max}	
		WFF	FFF	WFF	FFF
GRUP A	Hasta 1	7219	7341	7513	7774
	Hasta 2	7285	7245	7734	7624
	Hasta 3	7268	7244	7666	7628
	Hasta 4	7263	7248	7537	7520
	Hasta 5	7198	7185	7525	7503
	Hasta 6	7171	7178	7428	7502
	Hasta 7	7228	7223	7586	7585
	Hasta 8	7277	7271	7692	7708
	Hasta 9	7222	7192	7740	7469
	Hasta 10	7298	7294	7633	7663
	<i>Ortalama $\pm$ SD</i>	<i>7243 $\pm$ 41,4</i>	<i>7242,2 $\pm$ 51,3</i>	<i>7605,4 $\pm$ 104,4</i>	<i>7597,6 $\pm$ 100</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>7245,5</i>	<i>7244,5</i>	<i>7609,5</i>	<i>7604,5</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>7298 - 7171</i>	<i>7341 - 7178</i>	<i>7740 - 7178</i>	<i>7774 - 7469</i>
GRUP B	Hasta 1	7079	7122	7258	7380
	Hasta 2	7117	7134	7496	7496
	Hasta 3	7221	7269	7676	7705
	Hasta 4	7134	7174	7505	7522
	Hasta 5	7164	7170	7728	7663
	Hasta 6	7150	7146	7675	7671
	Hasta 7	7207	7155	7744	7587
	Hasta 8	7158	7135	7427	7455
	Hasta 9	7129	7131	7519	7552
	Hasta 10	7133	7139	7706	7628
	<i>Ortalama $\pm$ SD</i>	<i>7149,3 $\pm$ 41,8</i>	<i>7157,9 $\pm$ 42,6</i>	<i>7573,4 $\pm$ 158,4</i>	<i>7565,9 $\pm$ 104,3</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>7142,25</i>	<i>7142,95</i>	<i>7597</i>	<i>7569,5</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>7221 - 7079</i>	<i>7269 - 7122</i>	<i>7744 - 7258</i>	<i>7705 - 7380</i>

Tablo 4-14'te hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait PTV70 doz değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-15: PTV70 doz değerlerinin karşılaştırılması

	PTV70 P-DEĞERLERİ	
	D_{mean}	D_{max}
	WFF vs FFF	WFF vs FFF
GRUP A	0,169	0,646
GRUP B	0,333	0,953

Grup A ve Grup B için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda PTV70'in D_{mean} ve D_{max} doz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

4.8. Monitor Unit (MU) Değerleri

Tablo 4-15'da hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planları için MU değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-16: MU değerleri

		MU	
		WFF	FFF
Grup A	Hasta 1	553	700
	Hasta 2	626	1014
	Hasta 3	888	1014
	Hasta 4	622	705
	Hasta 5	655	754
	Hasta 6	623	716
	Hasta 7	577	655
	Hasta 8	608	708
	Hasta 9	689	778
	Hasta 10	470	550
	<i>Ortalama $\pm$ SD</i>	<i>631,1 $\pm$ 108,3</i>	<i>759,4 $\pm$ 147,5</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>622,5</i>	<i>712</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>888 - 470</i>	<i>1014 - 550</i>
Grup B	Hasta 1	587	638
	Hasta 2	698	780
	Hasta 3	778	878
	Hasta 4	616	695
	Hasta 5	969	1096
	Hasta 6	875	972
	Hasta 7	867	945
	Hasta 8	602	639
	Hasta 9	736	817
	Hasta 10	836	942
	<i>Ortalama $\pm$ SD</i>	<i>756,4 $\pm$ 130,9</i>	<i>840,2 $\pm$ 153,5</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>757</i>	<i>847,5</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>969 - 587</i>	<i>1096 - 638</i>

Tablo 4-16’da hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait MU değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-17: MU değerlerinin karşılaştırılması

MU P-Değerleri	
WFF vs FFF	
GRUP A	0,005
GRUP B	0,005

Grup A ve Grup B için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda MU değerlerinde gözlemlenen artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.9. Homojenite İndeksleri (HI)

Tablo 4-17’de Grup A için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarında PTV48, PTV56 ve PTV70 için hesaplanmış HI değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-18: Grup A - HI değerleri

		HI					
		PTV 70		PTV 56		PTV 48	
		WFF	FFF	WFF	FFF	WFF	FFF
GRUP A	Hasta 1	0,570	0,095	0,129	0,090	0,110	0,136
	Hasta 2	0,074	0,073	0,106	0,107	0,120	0,143
	Hasta 3	0,075	0,074	0,104	0,108	0,140	0,140
	Hasta 4	0,068	0,066	0,110	0,106	0,110	0,108
	Hasta 5	0,051	0,049	0,103	0,101	0,090	0,089
	Hasta 6	0,047	0,051	0,230	0,115	0,076	0,106
	Hasta 7	0,056	0,086	0,102	0,101	0,190	0,085
	Hasta 8	0,074	0,001	0,140	0,148	0,180	0,085
	Hasta 9	0,059	0,057	0,110	0,117	0,090	0,089
	Hasta 10	0,076	0,077	0,140	0,152	0,140	0,059
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>0,064 ± 0,010</i>	<i>0,063 ± 0,026</i>	<i>0,130 ± 0,039</i>	<i>0,114 ± 0,020</i>	<i>0,118 ± 0,030</i>	<i>0,115 ± 0,037</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>0,063</i>	<i>0,069</i>	<i>0,110</i>	<i>0,108</i>	<i>0,114</i>	<i>0,107</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>0,076 - 0,047</i>	<i>0,095 - 0,001</i>	<i>0,233 - 0,102</i>	<i>0,152 - 0,090</i>	<i>0,179 - 0,076</i>	<i>0,186 - 0,059</i>

Tablo 4-18’de Grup B için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarında PTV’ler için hesaplanmış HI değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-19: Grup B - HI değerleri

		HI	
		PTV 70	
		WFF	FFF
GRUP B	Hasta 1	0,027	0,040
	Hasta 2	0,049	0,048
	Hasta 3	0,730	0,083
	Hasta 4	0,490	0,059
	Hasta 5	0,067	0,068
	Hasta 6	0,064	0,063
	Hasta 7	0,080	0,068
	Hasta 8	0,050	0,046
	Hasta 9	0,046	0,047
	Hasta 10	0,056	0,057
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>0,160 ± 0,241</i>	<i>0,058 ± 0,013</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>0,060</i>	<i>0,058</i>
	<i>Maks - Min</i>	<i>0,730 - 0,027</i>	<i>0,083 - 0,040</i>

Tablo 4-19’da Grup A için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait HI değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-20: Grup A - HI değerlerinin karşılaştırılması

HI P-Değerleri (Grup A)			
	PTV70	PTV 56	PTV 48
	WFF vs FFF	WFF vs FFF	WFF vs FFF
GRUP A	0,721	0,646	0,799

Grup A için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda hedef hacimler için hesaplanan HI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 4-20’de Grup B için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait HI değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-21: Grup B - HI değerlerinin karşılaştırılması

HI P-DEĞERİ (Grup B)	
	PTV70
	WFF vs FFF
GRUP B	0,445

Grup B için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda hedef hacimler için hesaplanan HI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

4.10. Konformite İndeksleri (CI)

Tablo 4-21’de Grup A için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarında PTV48, PTV56 ve PTV70 için hesaplanmış CI değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-22: Grup A - CI değerleri

		CI					
		PTV 70		PTV 56		PTV 48	
		WFF	FFF	WFF	FFF	WFF	FFF
GRUP A	Hasta 1	1,012	1,079	1,630	1,670	1,440	1,480
	Hasta 2	0,983	0,782	1,570	1,580	1,290	1,440
	Hasta 3	1,009	1,009	1,680	1,680	1,323	1,350
	Hasta 4	1,030	1,030	1,748	1,758	1,712	1,720
	Hasta 5	1,011	1,009	1,810	1,844	1,780	1,830
	Hasta 6	1,003	1,020	1,680	1,702	1,440	1,560
	Hasta 7	1,000	0,999	1,710	1,706	1,640	1,608
	Hasta 8	1,021	1,021	1,650	1,642	1,560	1,540
	Hasta 9	1,016	1,010	1,670	1,674	1,770	1,770
	Hasta 10	1,004	11,007	1,510	1,490	1,680	1,630
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>1,009 ± 0,012</i>	<i>0,997 ± 0,078</i>	<i>1,668 ± 0,086</i>	<i>1,676 ± 0,094</i>	<i>1,566 ± 0,181</i>	<i>1,596 ± 0,150</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>1,010</i>	<i>1,012</i>	<i>1,670</i>	<i>1,680</i>	<i>1,600</i>	<i>1,580</i>
	<i>Dmax - Dmin</i>	<i>1,030 - 0,983</i>	<i>1,079 - 0,782</i>	<i>1,817 - 1,510</i>	<i>1,844 - 1,491</i>	<i>1,787 - 1,299</i>	<i>1,832 - 1,354</i>

Tablo 4-22’de Grup B için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarında PTV’ler için hesaplanmış HI değerleri gösterilmektedir.

Tablo bulgular-23: Grup B - CI değerleri

		CI	
		PTV 70	
		WFF	FFF
GRUP B	Hasta 1	0,976	1,070
	Hasta 2	0,992	1,018
	Hasta 3	0,981	1,078
	Hasta 4	0,987	0,997
	Hasta 5	0,995	1,010
	Hasta 6	1	1,020
	Hasta 7	1,025	1,060
	Hasta 8	1,031	1,128
	Hasta 9	0,992	0,991
	Hasta 10	1	0,986
	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>0,910 ± 0,280</i>	<i>1,036 ± 0,046</i>
	<i>Ortanca</i>	<i>0,993</i>	<i>1,019</i>
	<i>Dmax - Dmin</i>	<i>1,031 - 0,097</i>	<i>1,128 - 0,986</i>

Tablo 4-23’te Grup A için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait CI değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-24: Grup A - CI değerlerinin karşılaştırılması

	CI P-Değerleri		
	PTV70	PTV 56	<i>PTV 48</i>
	WFF vs FFF	WFF vs FFF	WFF vs FFF
GRUP A	0,237	0,241	0,214

Grup A için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda hedef hacimler için heaplanan CI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 4-24'te Grup B için hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarına ait CI değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo bulgular-25: Grup B - CI değerlerinin karşılaştırılması

	CI P-Değeri
	PTV70
	WFF vs FFF
GRUP B	0,575

Grup B için hazırlanan WFF-VMAT ve FFF-VMAT planlarının karşılaştırılması sonucunda hedef hacimler için heaplanan CI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde en sık rastlanan malign kanser türlerinden biridir ve radyoterapinin prostat kanseri tedavisinde önemli bir yeri vardır. Ancak oluşan ikincil kanserlerin bir kısmı radyoterapi ile ilişkilendirilmektedir [43]. Bu sebeple tümörün lokal kontrolünü yükseltecek yeni tedavi teknikleri sürekli geliştirilmektedir. IMRT ve VMAT gibi teknikler günümüzde oldukça sık kullanılmaktadır. Bu teknikler konvansiyonel 3B-KRT'ye göre daha iyi bir doz dağılımı sağlasa bile MU değerleri oldukça fazladır [30]. Özellikle filtreli ışınlarda MU değerleri ve saçılma radyasyonu arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Bu yüzden VMAT ve IMRT'nin ikincil kanser oluşturma riskinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında VMAT ve IMRT gibi doz hızı modülasyonlu teknikler, doz hızı WFF ışınlarına göre oldukça yüksek olan FFF ışınlarının klinik uygulamalarda kullanılabilmesine olanak sağlamıştır. FFF ışınlarının klinik uygulamalarıyla ilgili yapılan ilk araştırmalar radyocerrahi alanında yapılmıştır ve tedavi süresini kısaltmayı amaçlamıştır. Tedavi süresinin kısılması hedef hacmin ve riskli organların intrafraksiyon hareket belirsizliğini azaltacağı için oldukça önemlidir ve prostat kanserinin lokal kontrolü için de ihmal edilemez olduğu bilinmektedir [44]. Aynı zamanda FFF ışınları kullanılarak yapılan ışınlamalarda saçılma radyasyonu oldukça azalmaktadır çünkü düzleştirici filtre saçılma radyasyonunun oluşmasındaki en büyük etkenlerden biridir.

FFF ışınları küçük alanlarda merkeze yakın yerlerde (1-2 cm) uniform bir ışın profili oluşturur ve bu yüzden ışını düzleştirmek için bir filtreye ihtiyaç duyulmaz. Büyük alanlarda ise VMAT ışının yoğunluğu modüle ederek hedefe ulaştırdığı için düzleştirilmiş X-ışınına ihtiyaç ortadan kalkar [31]. Grup A'daki prostat kanseri hastalarının ışınlanacak hedef hacimleri Grup B ile kıyaslandığında daha büyüktür. Farklı boyutlardaki hedef hacimlerde FFF ışınlarının yaratacağı dozimetrik farklılıkları gözlemlemek için bu çalışma hastaların PTV hacimlerine göre Grup A ve Grup B olarak iki gruba ayrılmıştır ve FFF ışınlarının etkisi her iki grupta gözlemlenmiştir.

Bu çalışmaya, tedavi planları VMAT tekniği ile hazırlanan 20 prostat kanserli hasta dahil edilmiş ve bu hastalar "Grup A" ve "Grup B" olmak üzere onar kişilik iki grupta incelenmiştir. Grup A'ya dahil olan hastaların seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu vardır. Grup B hastalarının ise kanserleri prostat bezi ile sınırlıdır. Her hastaya WFF ve FFF ışınlarıyla iki farklı VMAT planı hazırlanmıştır. Bütün VMAT planları, PTV70'in %95'inin verilmek istenilen dozun %95'ini alacağı şekilde normalize edilmiştir. VMAT-WFF ve FFF-

VMAT planları arasında sağlıklı karşılaştırma yapmak için her hastanın iki planında da aynı optimizasyon değerleri kullanılmıştır. Optimizasyon yaparken hiçbir planda maksimum dozun verilmek istenilen dozun %110'unun üstüne çıkmamasına dikkat edilmiştir.

Plan karşılaştırmalarında, **Grup A için Rektum'un D17, D35 ve D_{mean} değerlerine ve Grup B için D35 değerlerine** ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) ve VMAT-WFF(Grup B) ile VMAT-FFF(Grup B) tedavi planları arasındaki farklar $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir. **Grup B için Rektum'un D17 ve D_{mean} değerlerine** ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup B) ile VMAT-FFF(Grup B) tedavi planları arasındaki farklar $p<0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır ve VMAT-FFF(Grup B) planlarında daha düşük dozlar gözlemlenmiştir.

Grup A ve Grup B için Mesane'nin D25, D50 ve D_{mean} değerlerine ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) ve VMAT-WFF(Grup B) ile VMAT-FFF(Grup B) tedavi planları arasındaki farklar $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Grup A ve Grup B için Sol Femur'un D10 ve D_{mean} değerlerine ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) ve VMAT-WFF(Grup B) ile VMAT-FFF(Grup B) tedavi planları arasındaki farklar $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir. **Grup A için Sağ Femur'un D10 ve D_{mean} değerlerine ve Grup B için D10 değerlerine** ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) ve VMAT-WFF(Grup B) ile VMAT-FFF(Grup B) tedavi planları arasındaki farklar $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir. **Grup B için Sağ Femur'un D_{mean} değerlerine** ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup B) ile VMAT-FFF(Grup B) tedavi planları arasındaki farklar $p<0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır ve VMAT-WFF(Grup B) planlarında daha düşük dozlar gözlemlenmiştir.

Grup A ve için PTV48'in ve PTV56'nın D_{mean} ve D_{max} değerlerine ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) tedavi planları arasındaki farklar $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir. **Grup A ve Grup B için PTV70'in D_{mean} ve D_{max} değerlerine** ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) ve VMAT-WFF(Grup B) ile VMAT-FFF(Grup B)

tedavi planları arasındaki farklar $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Grup A ve Grup B için MU değerlerine ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) ve VMAT-WFF(Grup B) ile VMAT-FFF(Grup B) tedavi planları arasındaki farklar $p<0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup A için PTV48'in ve PTV56'nın HI değerlerine ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) tedavi planları arasındaki farklar $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grup A ve Grup B için PTV70'in HI değerlerine ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) ve VMAT-WFF(Grup B) ile VMAT-FFF(Grup B) tedavi planları arasındaki farklar $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Grup A için PTV48'in ve PTV56'nın CI değerlerine ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) tedavi planları arasındaki farklar $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grup A ve Grup B için PTV70'in CI değerlerine ortalama olarak bakıldığı zaman VMAT-WFF(Grup A) ile VMAT-FFF(Grup A) ve VMAT-WFF(Grup B) ile VMAT-FFF(Grup B) tedavi planları arasındaki farklar $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hazırlanan bütün VMAT-WFF ile VMAT-FFF planlarının karşılaştırılmasından sonra VMAT-FFF planlarında **MU** değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. MU değerlerinin ortalamalarına bakıldığı zaman VMAT-FFF planlarında Grup A'da %20.3 oranında bir artış gözlemlenirken Grup B'de ise %11 oranında bir artış gözlemlenmiştir. Bu beklenen bir sonuçtur çünkü FFF ışınlar da eksenden uzaklaştıkça özellikle büyük alanlarda ışının şiddetinde ani bir düşüş gözlemlenir. Bu yüzden VMAT-FFF planlarında daha büyük hedef hacmi olan Grup A hastalarında aynı homojenitede doz dağılımı sağlamak için daha fazla MU'ya ihtiyaç duyulmuştur.

Grup A'da karşılaştırılan VMAT-WFF ile VMAT-FFF planlarında, MU değerlerinin VMAT-FFF planlarında daha yüksek olmasının dışında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Grup B’de karşılaştırılan VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarında **rektum** için D_{17} ve D_{mean} , **sağ femur** için D_{mean} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Grup B için hazırlanan planlarda verilere ortalama olarak bakıldığında VMAT-FFF planları için rektumun D_{17} ’si %0,4 oranında, D_{mean} ’i %0,5 oranında düşük doz almıştır. Sağ femurun D_{mean} ’i ise VMAT-FFF planlarında %2.3 oranında yüksek doz almıştır.

Nicolini ve ark.’ın [45] yaptıkları çalışma özofagus kanseri olan 10 hasta ile yapılmıştır. Hastaların; sırt üstü (supine), kafa gantri pozisyonunda olacak şekilde BT görüntüleri çekilmiştir ve hastaların immobilizasyonunu sağlamak için vakumlu yastık kullanılmıştır. Özofagus ve çevre lenf nodu tutulumları GTV olarak konturlanmıştır. GTV’ye kranial ve kaudal yönlerden 3 cm ve diğer yönlerden 0,5 cm marj verilerek CTV oluşturulmuştur. PTV’yi oluşturmak için CTV’ye her yönden 0,5 cm marj verilmiştir. Her hasta için VMAT planları 6X-WFF ve 6X-FFF enerjili foton ışınlarıyla, PTV’ye 59,4 Gy toplam dozu 33 fraksiyonda iletecek şekilde 2 tam ark kullanılarak hazırlanmıştır. Hedef hacimde elde edilen sonuçlar VMAT-WFF ile VMAT-FFF planlarında benzer çıkmıştır. Hazırlanan planlara ortalama olarak bakıldığında VMAT-FFF planlarında spinal cord D_{mean} değeri %1,6 ve kalp D_{mean} değeri %4,5 daha düşük çıkmıştır. MU değerlerinde VMAT-FFF planların %20 oranında artış gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlar MU değerleri için bütün planlarda, doz değerleri için Nicolini ve ark.’ın çalışması ile uyumlu çıkmıştır.

Chung J.B. ve ark.’ın [46] yaptıkları çalışma lokalize prostat kanseri olan 20 hasta ile yapılmıştır. Hastaların; sırt üstü (supine), ayak gantri pozisyonunda, mesaneleri dolu, rektumlarına 70cc endorektal balon yerleştirilerek, kesit kalınlığı 3mm olacak şekilde BT görüntüleri çekilmiştir. CTV’lere her yönden 1 cm posteriordan 0.7 cm marj vererek PTV oluşturulmuştur. Her hasta için VMAT-SABR (Stereotactic Ablation Radiation-Therapy) planları 6X-WFF, 6X-FFF, 10X-WFF VE 10X-FFF enerjili foton ışınlarıyla, 42,7 Gy toplam dozu 7 fraksiyonda iletecek şekilde iki ark kullanılarak

hazırlanmıştır. Hedef hacimde elde edilen sonuçlar CI ve HI değerleri de dahil olmak üzere, 6X-WFF vs. 6X-FFF ve 10X-WFF vs. 10X-FFF planlarında benzer çıkmıştır. 10 MV foton ışınlarıyla yapılan planlarda CI ve HI değerlerinin 6 MV foton ışınlarıyla yapılan planlara göre ideale daha yakın olduğu gözlemlenmiştir. MU değerlerine ortalama olarak bakıldığı zaman 6X-FFF planlarında %9,9 oranında ve 10X-FFF planlarında %10 oranında artış gözlemlenmiştir. Rektum için D_{mean} değerlerinin ortalamasında 6X-FFF planlarında %0,4 oranında ve 10X-FFF planlarında %1,7 oranında azalma gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlar Chung J.B. ve ark'ın çalışması ile uyumlu çıkmıştır.

Sun ve ark'ın [47] yaptığı çalışma özofagus kanseri olan 20 hasta ile yapılmıştır. Hastaların; sırt üstü (supine), kafa gantri pozisyonunda ve kesit kalınlığı 5 mm olacak şekilde BT görüntüleri çekilmiştir ve hastaların immobilizasyonunu sağlamak için vakumlu yastık kullanılmıştır. Özofagus ve çevre lenf nodu tutulumları GTV olarak konturlanmıştır. GTV'ye kranial ve kaudal yönlerden 3 cm ve diğer yönlerden 1 cm verilerek CTV oluşturulmuştur. PTV1'i oluşturmak için GTV'ye 0,5 cm marj, PTV2'yi oluşturmak için CTV'ye 0,5 cm marj verilmiştir. Her hasta için VMAT planları 6X-WFF ve 6X-FFF enerjili foton ışınlarıyla, PTV1 ve PTV2'ye sırasıyla 60 Gy ve 50 Gy toplam dozu 33 fraksiyonda iletecek şekilde 1 tam ark kullanılarak hazırlanmıştır. Hedef hacimde elde edilen sonuçlar CI ve HI değerleri de dahil olmak üzere 6X-WFF vs. 6X-FFF planlarında benzer çıkmıştır. MU değerlerine ortalama olarak bakıldığı zaman 6X-FFF planlarında %21.8 oranında artış gözlemlenmiştir. Kalp için D_{mean} değerlerinin ortalamasında 6X-FFF planlarında %3.2 oranında azalma gözlemlenmiştir. Bilateral akciğerin V_{30Gy} (30 Gy alan hacim) değerinde 6X-FFF planlarında %5,6 oranında azalma gözlemlenmiştir. Sun ve ark'ın çalışmasının sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile uyum sağlamaktadır.

Treutwein ve ark'ın [4] yaptığı çalışma prostat kanseri olan 10 hasta ile yapılmıştır. Hastaların; sırt üstü (supine), kafa gantri pozisyonunda ve

kesit kalınlığı 2,5 mm olacak şekilde BT görüntüleri çekilmiştir ve hastaların immobilizasyonunu sağlamak için vakumlu yastık kullanılmıştır. Prostat bezi ve seminal vezikül GTV olarak konturlanmıştır. GTV'ye rektum hariç her yönden 0,5 cm marj verilerek CTV oluşturulmuştur. PTV'yi oluşturmak için ise CTV'ye rektum hariç her yönden 0,5 cm marj verilmiştir. Her hasta için IMRT ve VMAT planları, 6X-WFF ve 6X-FFF enerjili foton ışınlarıyla PTV ve CTV'ye sırasıyla 56,4 Gy ve 72,6 Gy toplam dozu 33 fraksiyonda iletecek şekilde 1 tam ark kullanılarak hazırlanmıştır. WFF ile FFF planlarının karşılaştırılması sonucunda hedef hacimlerde elde edilen sonuçlar CI ve HI değerleri de dahil olmak üzere birkaç farklılık dışında benzer çıkmıştır. CTV'nin ortalama dozunun VMAT-FFF planlarında VMAT-WFF planlarına göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Riskli organ dozlarının ortalamalarına bakıldığı zaman VMAT-WFF ile VMAT-FFF planları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı ancak IMRT-FFF planlarında IMRT-WFF planlarına göre tüm riskli organların daha az doz aldığı gözlemlenmiştir. MU değerlerinin ortalamalarının IMRT-WFF ile IMRT-FFF ve VMAT-WFF ile VMAT-FFF planlarında karşılaştırılması sonucu MU değerlerinde 6X-FFF(IMRT) planlarında %16,8 oranında, 6X-FFF(VMAT) planlarında ise %9,9 oranında artış gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlar Treutwein ve ark'ın çalışması ile uyumlu çıkmıştır. Treutwein ve ark'ın yaptığı çalışma sonucu FFF ışınlarının VMAT planları ile kombinasyonunun IMRT planlarına göre, MU değerlerindeki artışın daha az olması sebebiyle, daha uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

Çakır ve ark'ın [48] yaptığı çalışma prostat kanseri olan 20 hasta ile yapılmıştır. Hastaların; sırt üstü (supine), kafa gantri pozisyonunda, kesit kalınlığı 5 mm, rektum ve mesanesi boş olacak şekilde BT görüntüleri çekilmiştir. Prostat bezi CTV olarak konturlanmıştır. CTV'ye 0,5 cm marj verilerek PTV oluşturulmuştur. Her hasta için 6X-WFF, 6X-FFF, 10X-WFF ve 10X-FFF enerjili foton ışınlarıyla VMAT planları iki ark kullanılarak hazırlanmıştır. Planlar hedef hacmin %95'inin 74 Gy toplam dozu alacağı şekilde

şekilde normalize edilmiştir. Hedef hacimler için elde edilen sonuçlar her hasta için hazırlanan dört planda da benzer çıkmıştır. Rektumun D_{mean} 'i, 10X WFF ve FFF planlarında, 6X WFF ve FFF planlarına kıyasla ortalama olarak %3,2 daha az çıkmıştır. Aynı enerjili planlar arasında riskli organ dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. MU değerleri 10X-VMAT planlarında 6X-VMAT planlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir. FFF planlarından WFF planlarına kıyasla 6X-FFF planlarında %11,9 oranında ve 10X-FFF planlarında %16,4 oranında artış göstermiştir. Çakır ve ark'ın çalışması bizim çalışmamızla MU değerlerinde benzer sonuçlar vermiştir ancak kritik organ dozlarında kısmen uyumluluk göstermektedir. Söz konusu uyumsuzlukların sebebinin optimizasyon sırasında atanan öncelik farklılıkları olduğunu düşünmekteyiz.

Gasic ve ark'ın [2] yaptığı çalışma 20'si prostat kanseri toplam 120 kanser hastası ile yapılmıştır. Tüm hastaların için kesit görüntüleri 2mm olacak şekilde BT görüntüleri çekilmiştir. Her hasta için 6X-WFF, 6X-FFF, 10X-WFF ve 10X-FFF enerjili foton ışınlarıyla VMAT planları hazırlanmıştır. Hastaların çoğu için WFF ve FFF planlarının büyük bir kısmı özellikle küçük alanlarda dozimetrik olarak benzer değerler vermiştir. Prostat kanseri hastaları için hazırlanan VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarında HI ve CI değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir bulunamamıştır. Ancak prostat kanseri hastaları için hazırlanan VMAT-FFF ile VMAT-WFF planları için tedavi süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$). 6X-FFF-VMAT için %4,3, 10X-FFF-VMAT planları içinse %4,9 kısalmıştır. Hazırlanan tüm VMAT-FFF planları için MU değerleri VMAT WFF planlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farkla yüksek çıkmıştır ($p<0.05$). Gasic ve ark'ın çalışmasının sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile uyum sağlamaktadır.

Çalışmamız sonucunda hazırlanan tüm VMAT-WFF ve VMAT-FFF planlarının, hedef hacimleri prostat bezi ile sınırlı hastalarda (Grup B) rektumun daha iyi korunmasının dışında dozimetrik olarak benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. Seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu olan hastaların VMAT-FFF planlarında MU değerlerinin, tümörleri prostat bezi ile sınırlı hastaların planlarına göre daha yüksek olduğu ve bu artışın PTV boyutu ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.



KAYNAKLAR

- [1] A. Dal Pra and L. Souhami, "Prostate cancer radiation therapy: A physician's perspective," *Phys. Medica*, vol. 32, no. 3, pp. 438–445, 2016, doi: 10.1016/j.ejmp.2016.02.012.
- [2] D. Gasic *et al.*, "A treatment planning and delivery comparison of volumetric modulated arc therapy with or without flattening filter for gliomas, brain metastases, prostate, head/neck and early stage lung cancer," *Acta Oncol. (Madr.)*, vol. 53, no. 8, pp. 1005–1011, 2014, doi: 10.3109/0284186X.2014.925578.
- [3] D. Palma *et al.*, "Volumetric Modulated Arc Therapy for Delivery of Prostate Radiotherapy: Comparison With Intensity-Modulated Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 72, no. 4, pp. 996–1001, 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.047.
- [4] M. Treutwein, M. Hipp, O. Koelbl, and B. Dobler, "Volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy treatment planning for prostate cancer with flattened beam and flattening filter free linear accelerators," *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 18, no. 5, pp. 307–314, 2017, doi: 10.1002/acm2.12168.
- [5] L. Aaron, O. Franco, and S. W. Hayward, "Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of BPH," *Urol Clin North Am*, vol. 43, no. 3, pp. 279–288, 2016, doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012.Review.
- [6] "Prostate Cancer: Screening and Management: American Urological Association." [Online]. Available: <https://www.auanet.org/education/auauniversity/for-medical-students/medical-students-curriculum/medical-student-curriculum/prostate-cancer/psa>. [Accessed: 04-May-2020].
- [7] V. N. Giri *et al.*, "Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia prostate cancer consensus conference 2017," *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, no. 4, pp. 414–424, Feb. 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.74.1173.
- [8] J. L. Descotes, "Diagnosis of prostate cancer," *Asian J. Urol.*, vol. 6, no. 2, pp.

- 129–136, 2019, doi: 10.1016/j.ajur.2018.11.007.
- [9] F. Yencilek, O. Koca, and M. Kuru, “Diagnosis in Prostate Cancer,” *Nucl. Med. Semin.*, vol. 4, no. 3, pp. 163–173, 2018, doi: 10.4274/nts.2018.020.
- [10] N. Borley and M. R. Feneley, “Prostate cancer: Diagnosis and staging,” *Asian J. Androl.*, vol. 11, no. 1, pp. 74–80, 2009, doi: 10.1038/aja.2008.19.
- [11] E. Karaarslan, “Prostat Kanseri Evrelemesi,” pp. 451–459, 2017, doi: 10.5152/trs.2017.542.
- [12] J. Gordetsky and J. Epstein, “Grading of prostatic adenocarcinoma : current state and prognostic implications,” *Diagn. Pathol.*, pp. 2–9, 2016, doi: 10.1186/s13000-016-0478-2.
- [13] N. Usmani, F. W. James, and M. Frcpc, “Treatment options for localized prostate cancer,” pp. 1269–1274, 2013.
- [14] S. M. Bruinsma, C. H. Bangma, P. R. Carroll, and M. S. Leapman, “Active surveillance for prostate cancer : a narrative review of clinical guidelines,” *Nat. Publ. Gr.*, vol. 13, no. 3, pp. 151–167, 2016, doi: 10.1038/nrrol.2015.313.
- [15] N. Lawrentschuk, G. Trottier, C. Kuk, and A. R. Zlotta, “Role of surgery in high-risk localized prostate cancer,” pp. 25–32, 2010.
- [16] “Medical Student Curriculum: Prostate Cancer Screening and Management - American Urological Association.” [Online]. Available: <https://www.auanet.org/education/auauniversity/for-medical-students/medical-students-curriculum/medical-student-curriculum/prostate-cancer/psa>. [Accessed: 05-May-2020].
- [17] R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, and K. W. Yeoh, “Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions,” *International Journal of Medical Sciences*, vol. 9, no. 3. pp. 193–199, 27-Feb-2012, doi: 10.7150/ijms.3635.
- [18] J. Brumm, “Brachytherapy as a Treatment Option for Prostate Cancer: Overview and Nursing Considerations,” *Baylor Univ. Med. Cent. Proc.*, vol. 13, no. 3, pp. 227–229, Jul. 2000, doi: 10.1080/08998280.2000.11927679.
- [19] L. C. Mendez and G. C. Morton, “High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer,” *Translational Andrology and Urology*, vol. 7, no. 3. AME

- Publishing Company, pp. 357–370, 01-Jun-2018, doi: 10.21037/tau.2017.12.08.
- [20] J. Skowronek, “Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer - Between options,” *J. Contemp. Brachytherapy*, vol. 5, no. 1, pp. 33–41, 2013, doi: 10.5114/jcb.2013.34342.
 - [21] P. Logghe *et al.*, “Long term outcome and side effects in patients receiving low-dose I125 brachytherapy: A retrospective analysis,” *Int. Braz J Urol*, vol. 42, no. 5, pp. 906–917, 2016, doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0542.
 - [22] S. Ferenc, P. Rzymiski, J. Skowronek, and J. Karczewski, “Physical and psychosocial side-effects of brachytherapy: A questionnaire survey,” *J. Contemp. Brachytherapy*, vol. 7, no. 5, pp. 381–386, 2015, doi: 10.5114/jcb.2015.54281.
 - [23] T. K. Podder, E. T. Fredman, and R. J. Ellis, “Advances in radiotherapy for prostate cancer treatment,” in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 1126, Springer New York LLC, 2018, pp. 31–47.
 - [24] N. G. Burnet, S. J. Thomas, K. E. Burton, and S. J. Jefferies, “Defining the tumour and target volumes for radiotherapy,” *Cancer Imaging*, vol. 4, no. 2, pp. 153–161, 2004, doi: 10.1102/1470-7330.2004.0054.
 - [25] T. Landberg *et al.*, “Report 62,” *J. Int. Comm. Radiat. Units Meas.*, vol. os32, no. 1, p. NP-NP, Nov. 1999, doi: 10.1093/jicru/os32.1.report62.
 - [26] “The Physics of Conformal Radiotherapy: Advances in Technology (PBK) - S. Webb - Google Kitaplar.” [Online]. Available: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=vWzsolilGCkC&oi=fnd&pg=PR13&dq=3d-conformal+radiotherapy+book&ots=ZaT0AN5Nln&sig=3p70OVbATtwL67XVgRS5ZBYQyXQ&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. [Accessed: 05-May-2020].
 - [27] E. J. Hall and C. S. Wu, “Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 56, no. 1, pp. 83–88, May 2003, doi: 10.1016/S0360-3016(03)00073-7.
 - [28] K. S. Jothybasu, A. Bahl, V. Subramani, G. K. Rath, D. N. Sharma, and P. K. Julka, “Static versus dynamic intensity-modulated radiotherapy: Profile of integral dose in carcinoma of the nasopharynx,” *J. Med. Phys.*, vol. 34, no. 2, pp.

- 66–72, Apr. 2009, doi: 10.4103/0971-6203.51932.
- [29] C. S. Chui, M. F. Chan, E. Yorke, S. Spirou, and C. C. Ling, “Delivery of intensity-modulated radiation therapy with a conventional multileaf collimator: Comparison of dynamic and segmental methods,” *Med. Phys.*, vol. 28, no. 12, pp. 2441–2449, 2001, doi: 10.1118/1.1418018.
 - [30] S. F. Kry *et al.*, “The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 62, no. 4, pp. 1195–1203, Jul. 2005, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.053.
 - [31] E. M. Quan *et al.*, “A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 83, no. 4, pp. 1169–1178, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.015.
 - [32] M. Teoh, C. H. Clark, K. Wood, S. Whitaker, and A. Nisbet, “Volumetric modulated arc therapy: A review of current literature and clinical use in practice,” *Br. J. Radiol.*, vol. 84, no. 1007, pp. 967–996, 2011, doi: 10.1259/bjr/22373346.
 - [33] C. Srinivas, “A primer on theory and operation of linear accelerators in radiation therapy,” *J. Med. Phys.*, vol. 44, no. 4, p. 298, 2019, doi: 10.4103/jmp.jmp_68_19.
 - [34] Khan FM, *The Physics of Radiation Therapy*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 42-47.
 - [35] A. Kajaria, N. Sharma, S. Sharma, S. Pradhan, A. Mandal, and L. M. Aggarwal, “Study of unflattened photon beams shaped by multileaf collimator using BEAMnrc code,” *J. Radiother. Pract.*, vol. 15, no. 4, pp. 392–401, 2016, doi: 10.1017/S1460396916000340.
 - [36] J. Cashmore, “The characterization of unflattened photon beams from a 6 MV linear accelerator,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 7, pp. 1933–1946, 2008, doi: 10.1088/0031-9155/53/7/009.
 - [37] Khan, Faiz M, Gibbons, and John P, “FLATTENING-FILTER FREE (FFF) LINACS,” in *The Physics of Radiation Therapy*, Philadelphia, 2014, p. 175.
 - [38] O. N. Vassiliev, U. Titt, F. Pönisch, S. F. Kry, R. Mohan, and M. T. Gillin, “Dosimetric properties of photon beams from a flattening filter free clinical

- accelerator,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, no. 7, pp. 1907–1917, 2006, doi: 10.1088/0031-9155/51/7/019.
- [39] Y. Xiao *et al.*, “Flattening filter-free accelerators: A report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 16, no. 3, pp. 12–29, 2015, doi: 10.1120/jacmp.v16i3.5219.
- [40] M. K. Buyyounouski, E. M. Horwitz, R. A. Price, S. J. Feigenberg, and A. Pollack, “Prostate IMRT,” *Image-Guided IMRT*, pp. 391–410, 2006, doi: 10.1007/3-540-30356-1_31.
- [41] “3. Special Considerations Regarding Absorbed-Dose and Dose–Volume Prescribing and Reporting in IMRT,” *J. ICRU*, vol. 10, no. 1, pp. 27–40, 2010, doi: 10.1093/jicru/ndq008.
- [42] L. Feuvret, G. Noël, J. J. Mazeron, and P. Bey, “Conformity index: A review,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 64, no. 2, pp. 333–342, 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.09.028.
- [43] L. J. Murray *et al.*, “Radiation-induced second primary cancer risks from modern external beam radiotherapy for early prostate cancer: Impact of stereotactic ablative radiotherapy (SABR), volumetric modulated arc therapy (VMAT) and flattening filter free (FFF) radiotherapy,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 3, pp. 1237–1257, 2015, doi: 10.1088/0031-9155/60/3/1237.
- [44] D. W. Litzenberg *et al.*, “Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 65, no. 2, pp. 548–553, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.033.
- [45] G. Nicolini *et al.*, “Volumetric modulation arc radiotherapy with flattening filter-free beams compared with static gantry IMRT and 3D conformal radiotherapy for advanced esophageal cancer: A feasibility study,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 84, no. 2, pp. 553–560, 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.041.
- [46] J. B. Chung *et al.*, “Comparison of VMAT-SABR treatment plans with flattening filter (FF) and flattening filter-free (FFF) beam for localized prostate cancer,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 16, no. 6, pp. 302–313, 2015, doi: 10.1120/jacmp.v16i6.5728.

- [47] W. Z. Sun, L. Chen, X. Yang, B. Wang, X. W. Deng, and X. Y. Huang, "Comparison of treatment plan quality of VMAT for esophageal carcinoma with: Flattening filter beam versus flattening filter free beam," *J. Cancer*, vol. 9, no. 18, pp. 3263–3268, 2018, doi: 10.7150/jca.26044.
- [48] A. Cakir, Z. Akgun, and E. Kaytan Saglam, "Dosimetric influence of Flattening Filter (FF) and Flattening Filter Free (FFF) 6 and 10 MV photon beams on Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) planning in case of prostate carcinoma," *Int. J. Radiat. Res.*, vol. 17, no. 2, pp. 253–263, 2019, doi: 10.18869/acadpub.ijrr.17.2.253.



ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 23/06/2020-101830



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı :99984023-302.04.01-
Konu :Etik Kurul Kararı:

TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :a) 12.06.2020 tarihli ve 95049 sayılı yayınız.
b) 12.06.2020 tarihli ve 94995 sayılı yayınız.

İlgi yazınız Yönetim Kurulumuzun 16.06.2020 tarihli 24 sayılı toplantısında incelenmiş olup, aşağıda isimleri bildirilen Yüksek Lisans öğrencilerinin Etik Kurul Kararı uygun görülmüştür,

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ
Enstitü Müdürü

Çağlar NEBOL
Fulya KARAYEĞİT

DAĞITIM

Gereği:
Temel Onkoloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Bilgi:
Temel Onkoloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BENURLCEJ>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Mehmet KOCABAY Dahili : 14124
İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bozdoğan Kemer Caddesi No:8 Vezneciler Hamamı Sokakı Vezneciler
34126 İSTANBUL
Tel : +90(212) 440 00 00-11280 Faks : +90(212) 440 00 00/14128
e-posta : saglikbil@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://saglikbilimleri.istanbul.edu.tr/>



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PROSTAT KANSERLERİNİN HACİM-MODÜLASYONLU-ARK-TERAPİSİNDE FİLTRELİ VE FİLTRESİZ IŞINLARIN VE PTV BOYUTUNUN TEDAVİ PLANINA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

% 6	% 2	% 2	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	Submitted to Istanbul Aydın University Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Yildirim Beyazıt Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Çağlar	Soyadı	Nebol
Doğ.Yeri	İzmir	Doğ.Tar.	20/10/1990
Email	cglrnebol@gmail.com	Uyruğu	Türkiye

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Gebze Teknik Üniversitesi	2016
Lise	Mustafa Saffet Anadolu lisesi	2008

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(YDS) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		75

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	69,68596	62,09926	47,11236
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
SPSS	iyi

MS office	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri**Özel İlgi Alanları (Hobileri): Gitar çalmak, tüplü ve serbest dalış**