

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MEDİKAL FİZİK ANABİLİMDALI

**PROSTAT KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE YART (YOĞUNLUK
AYARLI RADYOTERAPİ) ve 3D-CRT (3 BOYUTLU
KONFORMAL RADYOTERAPİ) PLANLARININ DOZİMETRİK
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

ÇİĞDEM KOCABAŞ

MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Hasan Suat Arslantaş

ADANA-2019

KABUL VE ONAY

Medikal Fizik Anabilim Dalı

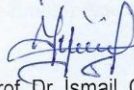
Sağlık Fiziği Tezli Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan

“ PROSTAT KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE YART (YOĞUNLUK AYARLI
RADYOTERAPİ) ve 3D-CRT (3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ) PLANLARININ
DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI ”

adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 06 / 09 / 2019

TEZ SINAV JÜRİSİ



Prof. Dr. İsmail Günay
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Başkan

Dr. Öğretim Üyesi Hasan Suat Arslantaş
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üye

Dr.
Üniversitesi
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Eda Bengi Yılmaz
Mersin Üniversitesi Tıp fakültesi
Üye

Dr.
Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve
edilmiştir.

sayılı kararı ile kabul

Prof. Dr. Behice DURGUN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleriyle beni destekleyen başta danışmanım Yard.Doç.Dr. Hasan Suat Arslantaş olmak üzere ders aldığım bütün öğretim üyelerine,

Akademik hayatım boyunca yanımda olup yardımlarını esirgemeyen ve yol gösteren Sayın Prof. Dr. İsmail GÜNAY'a,

Çalışmamda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı kaynaklarını kullanmama izin verdiği için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Emekli Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Candaş TUNALI'ya,

Çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Adana Kamu Hastanesi Başfizikçisi Medikal Fizik Uzmanı Gökay CEYRAN'a ve Medikal Fizik Uzmanı Sevda GÜLER'e, Çukurova Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalı'nda Öğretim Görevlisi Ahmet Kürşat Özkan'a

Hayatım boyunca bana destek olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. RADYOTERAPİ	5
2.1.1. ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ	6
2.1.2. YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ	8
2.1.3. Modern YART Teknikleri	9
2.1.3.1 DİNAMİK YART	9
2.1.3.2. STATİK YART	10
2.1.4. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tedavi Planlama	11
2.1.5. Optimizasyon Algoritmaları	11
2.1.6. Doz Hesaplama Algoritmaları	12
2.1.7. YART Planlarının Kalite Kontrolü	12
2.1.8. Elektronik Portal Görüntüleme	13
2.1.9. Gama Analizi	14
2.2. PROSTAT KANSERİ	15
2.2.1. Prostat Kanseri ve Tanımı	15
2.2.2. Prostat Kanserinde Epidemiyoloji, Etyoloji ve Risk Faktörleri	16
2.2.2.1. Yaş	16
2.2.2.2. Etnik Köken	16

2.2.2.3. Kalıtım	16
2.2.2.4. Diyet	17
2.2.2.5. Kimyasal Maddeler	17
2.2.3. Prostat Kanseri Riskini Tahmin Etmede Kullanılan Risk Faktörleri	17
2.3. PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİ	18
2.3.1. PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ	19
2.3.1.1. Eksternal Radyoterapi	19
2.3.1.2. Brakiterapi	20
2.3.2. Primer Prostat Kanseri Radyoterapisinde Hedef Hacim Tanımlaması	20
2.3.3. Radyasyon Üniteleri ve Ölçümü İçin Uluslararası Komisyonun (International Commission on Radiation Units and Measurement [ICRU]) Hacim Tanımlaması	21
2.3.4. Klinik Olarak Lokalize Prostat Kanseriinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi	23
2.3.5. Hasta Seçimi	24
2.3.6. Doz Artırımı	25
2.3.7. YART Tedavi Planlama ve Uygulama Teknikleri	26
2.3.8. YART Tedavi Planlaması	26
2.3.9. Doz Hacim Grafiği (Dose Volume Histogram-DVH) parametreleri	27
2.3.10. YART Tedavi Uygulaması	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1 ARAÇ ve GEREÇLER	31
3.1.1. Bilgisayarlı Tomografi	31
3.1.2. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi	33
3.1.3 Varian marka Clinac DBX düşük enerjili (6 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazı	35
3.1.4 Varian marka Clinac DHX yüksek enerjili (6 MV, 18 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazı	36
3.1.5. Varian marka Clinac DBX düşük enerjili (6 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazının EPID (Elektronik Portal Görüntüleme) cihazı	37
3.1.6. Varian Portal Dosimetry yazılımı	39
3.1.7 Veri Analizi	40

3.2. Yöntem	41
4. BULGULAR	
4.1. 3D-CRT ve YART Planları ile Elde Edilen PTV Dozları	45
4.1.1. PTV 56 (56 Gy verilen Planlanan Tümör Volümü) dozları	45
4.1.2. PTV 76 (76 Gy verilen Planlanan Tümör Volümü) dozları	47
4.2 Homojenite indeksi (HI) ve Konformite indeksi (CI)	49
4.3. Rektum Dozları	56
4.4 Mesane Dozları	57
4.5. Sağ ve sol femur başı dozları	58
4.6 MU Değerleri	60
4.7. EPID ile YART planlarının Kalite Kontrolü	61
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	78
7. KAYNAKLAR	80
ÖZGEÇMİŞ	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Statik YART (Steep and shoot tekniği=dur ve şutla tekniği) ve Dinamik YART (Sliding window tekniği=kayan pencere tekniği)

Şekil 2.2. Portal dozimetride plan kalite kontrol aşamaları

Şekil 2.3 . Konformal Plan Doz Dağılımı

Şekil 2.4. Prostata yönelik YART tekniği kullanılarak elde edilen doz dağılımı

Şekil 3.1. Siemens Marka Somatom Emotion Bilgisayarlı Tomografi

Şekil 3.2. Tomografi kesiti örneği

Şekil 3.3. Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde 3-DCRT (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) tekniği ile yapılan prostat kanseri tanılı hastanın tedavi planı

Şekil 3.4. Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tekniği ile yapılan prostat kanseri tanılı hastanın tedavi planı

Şekil 3.5. Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tekniği ile yapılan prostat kanseri tanılı hastanın tedavi planındaki açların gösterimi

Şekil 3.7. Varian marka Clinac DBX 2100C düşük enerjili (6 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazı

Şekil 3.8. Varian Marka DHX-2300 Lineer Hızlandırıcı Cihazı.

Şekil 3.9. Varian marka Clinac DBX 2100C düşük enerjili (6 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazının EPID (Elektronik Portal Görüntüleme) sistemi

Şekil 3.10 EPID sisteminin bileşenleri

Şekil 3.11. Portal Dozimetri Yazılımı

Şekil 3.12. Prostat hastasının frontalde ve sagitaldeki olarak tomografi görüntüleri ve prostatın, mesane ve rektumun tedavi planlamadaki konturları

Şekil 3.13. Tedavi Planlama sisteminde prostat hastasının tomografi görüntüsündeki hedef hacimlerin ve tümör hacmi olan prostatın, mesane ve rektumun konturları

Şekil 3.14. Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tekniği ile yapılan prostat kanseri tanılı hastanın tedavi planında tümör hacminin, planlanan hedef hacminin ve kritik organların aldığı dozlar

Şekil 4.1. Düşük ve yüksek doz homojenite ve konformite örnekleri (PTV mavi, PRV turuncu renkle çizilmiştir)

Şekil 5.1. 3-DCRT ve YART planlarındaki 50 Gy alan REKTUM hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.2. 3-DCRT ve YART planlarındaki 60 Gy alan REKTUM hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.3. 3-DCRT ve YART planlarındaki 65 Gy alan REKTUM hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.4. 3-DCRT ve YART planlarındaki 70 Gy alan REKTUM hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.5. 3-DCRT ve YART planlarındaki 75 Gy alan REKTUM hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.6. 3-DCRT ve YART planlarındaki 50 Gy alan MESANE hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.7. 3-DCRT ve YART planlarındaki 60 Gy alan MESANE hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.8. 3-DCRT ve YART planlarındaki 65 Gy alan MESANE hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.9. 3-DCRT ve YART planlarındaki 70 Gy alan MESANE hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.10. 3-DCRT ve YART planlarındaki 75 Gy alan MESANE hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.11. 3-DCRT ve YART planlarındaki 30 Gy alan SOL FEMUR BAŞI hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.11. 3-DCRT ve YART planlarındaki 40 Gy alan SOL FEMUR BAŞI hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.11. 3-DCRT ve YART planlarındaki 30 Gy alan SAĞ FEMUR BAŞI hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5.11. 3-DCRT ve YART planlarındaki 40 Gy alan SAĞ FEMUR BAŞI hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Quantec'e göre normal doku tolerans dozları

Çizelge 4.1. 3D-CRT ve YART planlarının PTV56 için 53,2 Gy'in sardığı yüzde hacimleri, Modal , medyan ve standart sapma karşılaştırmaları

Çizelge 4.2. 3D-CRT ve YART planlarının PTV56 için MIN DOZ, MAKSIMUM DOZ, ORTALAMA DOZ Değerleri

Çizelge 4.3. 3D-CRT ve YART planlarının PTV76 için 72,2 Gy'in sardığı PTV 76 yüzde hacimleri, Modal , medyan ve standart sapma karşılaştırmaları

Çizelge 4.4. 3D-CRT ve YART planlarının PTV76 MIN DOZ, MAKSIMUM DOZ, ORTALAMA DOZ Değerleri

Çizelge 4.5. 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 56 için D95, D98, D02, D50 Değerleri

Çizelge 4.6. 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 76 için D95, D98, D02, D50 Değerleri

Çizelge 4.7 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 56 için Homojenite İndeksleri (HI)

Çizelge 4.8. 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 56 için konformite indeksleri

Çizelge 4.9. 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 76 için Homojenite İndeksleri

Çizelge 4.10. 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 76 için konformite indeksleri

Çizelge 4.11. 3BKRT ve YART planlarında hedef volümleri için ortalama doz, minimum doz, maksimum doz, homojenite ve konformite indeksi ortalama, standart sapma ve p değerleri

Çizelge 4.12. 3D-CRT Konformal planlarında ve YART Planlarında Rektum' un 50, 60, 65, 70, 75 Gy alan hacminin yüzde değerleri

Çizelge 4.13. 3D-CRT Konformal planlarında ve YART Planlarında 50, 60, 65, 70, 75 Gy alan MESANE'nin % Hacim değerleri

Çizelge 4.14. 3D-CRT Konformal planlarında ve YART Planlarında 30, 40, 50 Gy alan Sol Femur Başının % Hacim değerleri

Çizelge 4.15. 3D-CRT Konformal planlarında ve YART Planlarında 30, 40, 50 Gy alan Sağ Femur Başının % Hacim değerleri

Çizelge 4.16. 3D-CRT Konformal planlarında ve YART Planlarında Hesaplanan MU değerleri

Çizelge 4.17. Portal Dozimetri yazılımındaki PTV 76 YART planlarının verifikasyonu sonucu elde edilen gama değerleri

Çizelge 4.18. Portal Dozimetri yazılımındaki PTV 56 YART planlarının verifikasyonu sonucu elde edilen gama değerleri

Çizelge 5.1 PTV 56 ve PTV 76 Hedef Volümlerinin Homojenity ve konformity indeksleri



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3BKRT	Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
AAA	Analytical Anisotropic Algorithm
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cGy	Santi Gray
CTV	Klinik Hedef Hacmi
ÇYK	Çok Yapraklı Kolimatör
D02	% 2' lik Hacmin Aldığı Doz
D50	% 50' lik Hacmin Aldığı Doz
D95	% 95' lik Hacmin Aldığı Doz
D98	% 98' lik Hacmin Aldığı Doz
D100	% 100' lik Hacmin Aldığı Doz
DVH	Dose Volüme Histogram
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EBRT	Eksternal beam radyoterapi
EPID	Elektronik Portal Imaging
GTV	Tanımlanabilir Tümör Hacmi
Gy	Gray
HDR	Yüksek doz hızlı
IGRT	Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi
IMRT	Intensity Modulation Radiotherapy
ICRU	Uluslararası Radyasyon Ölçüm Komisyonu
KRT	Kemoradyoterapi
LDR	Düşük doz hızlı
MLC	Çok yapraklı kolimatör
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MU	Monitor Unit
OR	Riskli Organ
PRV	Planlanan Riskli Organ Hacmi
PTV	Planlanan Hedef Hacim
PTV 56	56 Gy alan planlanan hedef volümü
PTV 76	76 Gy alan planlanan hedef volümü
V50	Tanımlanan Organın 50 Gy Alan Hacmi
V60	Tanımlanan Organın 60 Gy Alan Hacmi
V65	Tanımlanan Organın 65 Gy Alan Hacmi
V70	Tanımlanan Organın 70 Gy Alan Hacmi

V75	Tanımlanan Organın 75 Gy Alan Hacmi
V40	Tanımlanan Organın 40 Gy Alan Hacmi
V30	Tanımlanan Organın 30 Gy Alan Hacmi
TD5/5	Minimum Tolerans Dozu
TD50/5	Maksimum Tolerans Dozu
TPS	Tedavi Planlama Sistemi
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi



ÖZET

Prostat Kanserlerinin Tedavisinde YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) ve 3D-CRT (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) Planlarının Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması

Prostat kanserlerinde YART, hedef volüme yüksek doz verilmesini sağlarken hedef volüm dışında keskin doz düşüş özelliği ile radyasyon onkoloğuna çevre kritik organların tolerans dozunu aşmaksızın hedef volümün aldığı RT dozlarının homojen bir şekilde arttırılmasına izin verir.

Bu tez çalışmasında Çukurova Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında 10 prostat kanseri tanılı hastanın tedavi planları 3D-CRT tekniği ve YART tekniği ile Eclipse tedavi planlama sisteminde hesaplatılarak Doz Volüm Grafiklerinin (DVH) tümör ve kritik organ dozları açısından karşılaştırılmış ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi planlarının kalite kontrollerinin elektronik portal görüntüleme sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

On prostat hastasının tedavi planları, radyasyon onkoloğu tarafından konturlanmış volümler üzerinden Varian Eclipse tedavi planlama sistemi (TPS) kullanılarak hazırlanmıştır. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) planları 56 Gy üzerine prostata 20 Gy ek doz olarak, Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) planları da aynı şekilde 56 Gy 'lik ana planla beraber 20 Gy ek dozlu boost planı ile toplam 76 Gy olarak yapılmıştır. 3D-CRT tekniği ile yapılan ana plan ve boost planında 7 alan kullanılmıştır, bu teknik için kullanılan enerji 18 MV foton enerjisidir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniği (YART) ile yapılan ana planın tedavi sayısı 7 alanlı iken prostata ilave verilen boost planının alan sayısı 5 tir. Bu teknik için kullanılan enerji 6 MV foton enerjisidir.

Çalışmanın sonucunda, YART tekniğinin 3BKRT tekniğine göre hedef hacimlerde daha homojen doz dağılımı elde edildiği, kritik organ olan rektum, mesane ve femur başlarının daha iyi korunduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Dozimetrik, konformal, prostat kanseri, radyoterapi, yoğunluk ayarlı

ABSTRACT

Dosimetric Comparison of IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) and 3-DCRT (Three-Dimension Conformal Radiotherapy) Plans in the treatment of Prostate Cancers

The goal for treatment prostate cancer is to maximize tumor control while minimizing toxicity. Intensity Modulated Radiotherapy allows dose escalation for the target volume, produces sharp dose gradient around the target volume and enables radiation oncologists to increase radiation doses homogeneously within the target volume without exceeding the tolerance doses in organs at risk.

At this thesis, in Cukurova University Radiation Oncology 10 prostate cancer patients' plans, which treated with 3 Dimension conformal radiotherapy techniques, was made and calculated with Intensity Modulated Radiotherapy techniques again. Then Dose Volume Histograms were compared of these plans. Tumor doses and critical organ doses were looked in these comparisons. Intensity Modulated Radiotherapy plans were evaluated using electronic portal imaging device.

Treatments of the ten prostate cancer patients were planned by using Varian Eclipse treatment planning system (TPS) over the volumes which had been contoured by the radiation oncologist. 3D-CRT plans were made for 56 Gy and 20 Gy added as a boost, at the IMRT plans, main plan was made for 56 Gy and boost plan was made for 20 Gy, total dose is 76 Gy for treatment plans. Number of fields was decided as 7 main plan and boost plan at 3D-CRT technique and 18 MV will be chosen as photon energy. Main plan with calculated intensity modulated radiotherapy technique has 7 fields and there were 5 fields at boost plan. 6 MV photon energy was chosen for intensity modulated radiotherapy plans.

As a result of the study, according to 3BKRT, IMRT technique that is more homogeneous dose distribution for target volumes is provided, rectum, bladder and femoral heads were better preserved.

Key words: Dosimetric, conformal, prostate cancer, radiotherapy, intensity modulated

1. GİRİŞ

İstatistiklere göre prostat kanseri, erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türlerinden biri olmuştur, mortalitesi en yüksek (akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sırada) kanserlerden biridir. Prostat kanserinde tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedavi (hormonoterapi ve kemoterapi) şeklinde olup erken evre prostat kanserinde radikal prostatektomi (RP) ve/veya eksternal radyoterapi (ERT) ve/veya brakiterapi (BT), lokal ileri kanserlerde hormonoterapi (HT) ve ERT, uzak metastazı olan hastalara sistemik tedavi ve palyasyon gerektiren semptom olduğunda (örneğin kemik metastazına bağlı ağrı, beyin metastazı) ERT uygulanır.^{1,2}

Radyoterapi ile prostat ve seminal vezikül ışınlanırken yan etkileri azaltmak için mesane, rektum ve femur gibi doz sınırlayıcı sağlıklı dokular olabildiğince korunmalıdır. Risk altındaki organlardaki olası yan etkiler dikkate alındığında rektal toksisitenin doz kısıtlayıcı organ olduğu görülür Yoğunluk Ayarlı radyoterapide teknolojinin getirdiği son yeniliklerden biridir. YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tekniğinde 3D-CRT’de (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) kullanılan Doz-Hacim Grafikleri (DVH) ve hedef-kritik organ tanımları gibi tüm terimler kullanılır. Bu nedenle Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi tedavisi 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi ’nin bir uzantısı olarak düşünülebilir. Özellikle konkav şekilli hedef hacimlerde IMRT doz yoğunlukları ayarlanmış alanlar kullanıldığından daha iyi doz kapsamı elde edilir. Çoğu araştırmacı IMRT’nin baş-boyun, prostat ve servikal bölgeler için 3DCRT’den daha üstün olduğunu göstermiştir¹⁻³. Konformal radyoterapinin gelişmiş bir formu farklı yoğunlukta demetçikler kullanılarak hedef bölgede istenilen doz dağılımının elde edildiği Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi teknolojisidir.

Prostat kanseri özellikle batı toplumunda en sık rastlanan ileri yaş erkek kanseridir. Yavaş seyirli oluşu ve farklı tedavi modalitelerinin kullanılabilmesi bir yandan multimodal yaklaşım gerektirmekte, diğer yandan geç dönem takip ve yan etkilerin iyi değerlendirilmesinin önemini hissettirmektedir. Bu alanda yapılan çok sayıda çalışma uzun soluklu olmak zorundadır. Her bölümün diğer branşlara ait çalışma sonuçlarını da yakından izlemesi gerekmektedir. Herşeyden önemlisi de ek sağlık sorunları yoğun olan

prostat kanserli hasta grubunun tanı ve tedavi kararı aşamalarında bilinçlendirilerek bu karara ortak olmalarının sağlanmasıdır. Prostat kanserinin her evresinde ve tüm prognostik gruplarda radyoterapi (RT) tedavide yer alabilir. Metastatik evrenin palyatif yaklaşımlarını ve opere edilmiş hastaların adjuvan kurtarma tedavilerini bir yana bırakırsak primer küratif RT her tür lokalize hastalıkta seçilebilir. Bu hastaların erken evre ve düşük riskli olanlarında yakın (aktif) izlem ya da cerrahinin alternatifi ise kullanılacak RT’de eksternal foton, proton ya da brakiterapi olabilir. Aynı şekilde ileri evre ve yüksek riskli hastalarda da seçilen RT tekniği ne olursa olsun ek olarak sistemik androjen baskılama tedavisi (ABT) şemalarından uygun olanın eklenmesi sözkonusudur. Bu durumda, ilk aşamada, erken ya da ileri evre ve düşük, orta, yüksek hatta çok yüksek riskli grupların birbirinden ayrılması gerekir. Bu ayrıştırmada kullanılan faktörler birçok çalışmada ortaya konulmuş ve prostat kanserli hastaların başlangıç PSA değeri, biyopsi Gleason toplamı, klinik-radyolojik evreleme sonrası eğer opere edilmişlerse histopatolojik bulgularla uyumluluğu ve tedavi sonrasındaki uzun süreli izlemde biyokimyasal kontrol ve yaşam oranlarına bakılarak risk grupları kategorize edilmiştir⁴.

Prostat kanseri RT’sindeki en belirgin gelişmeler doz arttırımının iyi sonuç verdiğinin gösterilmesiyle başlamış ve ABT ile ortak kullanımının olumlu etkileriyle devam etmiştir. Yüksek doza ulaşmanın yollarının araştırılması, daha iyi görüntüleme, hassas hedef belirleme, 3 boyutlu bilgisayarlı planlama ve doz dağılımının sınırlı tutularak etraf riskli dokuların korunması giderek geliştirilmiştir. Bu sayede yaygınlaşan konformal ve IMRT/IGRT (intensity modulated radiotherapy/ image guided radiotherapy) tedavileriyle etkin dozlar güvenle verilir hale gelmiş, yan etkiler azaltılabilmektedir. Ek ABT’nin hangi durumlarda ne kadar gerektiğini ve kullanım süresini belirleyen çalışmaların olumlu sonuçları ortaya konulduğunda da özellikle ileri evrede kombine tedaviler yeni standart oluşturmuştur⁴.

Lokalize prostat kanseri için eksternal beam radyoterapi (EBRT) uygulamasında son yıllarda önemli değişiklikler olmuştur. Birkaç prospektif çalışmada gösterilmiştir ki, 74-78 Gy aralığında ayarlanan radyasyon dozları ile tedavi sonrasında biyokimyasal kontrol daha iyi olmaktadır. Uzun dönemli takip çalışmalarında bu iyileştirilmiş biyokimyasal kontrolün uzak metastazların olmamasına (Zelevsky ve ark. 2011) ve

kansere özgü yaşamın uzamasına doğru yönlendiği gösterilmiştir (Kuban ve ark. 2011). Yakın zamanda yapılan ve yaklaşık 6000 hastadan oluşan bir çalışmada prostat kanserinin düşük alfa/beta oranı bulunduğu ve androjen deprivasyon tedavisi ile risk katmanlaşmasından bağımsız olduğu desteklenmiştir (Miralbell ve ark. 2012). Bu durum da, hipo-fraksiyone protokolün incelenmesi konusunu desteklemiş ve erken sonuçlar ümit verici olmuştur (Arcangeli ve ark. 2012; Dearnaley ve ark. 2012).

Profilaktik pelvis radyoterapisinin rolü, iki randomize çalışma sonrasında, hala tartışmalıdır. Ancak, yüksek seviyede kanıtların olmamasına rağmen, pek çok merkezde pelvik radyoterapi uygulanmaktadır. Bunun nedeni uzatılmış lenf nodu diseksiyonu ile olan cerrahi pratik ve profilaktik lenf nodu radyoterapisinin standart olduğu diğer kanser tipleri ile ilgili deneyimdir (Morikawa ve Roach 2011). Bütün bu yeni gelişmeler-radyasyon dozunun eskalasyonu, hipofraksiyasyon ve pelvik radyoterapi artan toksisite oranlarını da ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, tüm bu zararlı etki potansiyeline rağmen, eksternal beam radyoterapinin (EBRT) kesinliği garanti edilmektedir. Prensip, prostat kanserinde EBRT için 2 teknik strateji araştırılmıştır: (1) inter ve intra fraksiyonel hedef pozisyonundaki belirsizliklerin azaltılarak güvenlik sınırını düşürmek ve risk altındaki kritik organların (OAR) korunmasını sağlamak, (2) OAR'ların kaza ile ışınlanmasını en aza indirmek için prostat kanserinde karmaşık şekilli hedef hacimlere verilen radyasyon dozlarının geliştirilmesidir⁵.

Prostat kanserinin eksternal radyoterapisinde farklı teknikler kullanılmaktadır. 1980'lerin sonlarında kullanılmaya başlanan üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) tümörde olabilen en hassas ve yüksek, buna karşılık tümöre komşu organlarda en düşük dozun elde edilmesini sağlayan ve iki boyutlu (2B) tedavi planlamalarının eksikliklerini ortadan kaldıran, bilgisayar destekli modern bir radyoterapi teknolojisidir. Radyoterapideki son gelişmelerden biri de yoğunluk ayarlı radyoterapidir (YART). YART ışınları "beamlets" olarak adlandırılan minik alt birimlere ayırarak "uniform" olmayan yoğunluklarda kullanır. Değişik yoğunluktaki on binlerce ışın kombinasyonu, bilgisayar yardımıyla daha yüksek tümör kontrolü, daha düşük normal doku yan etkisi oluşturacak şekilde düzenlenebilir. Tüm bu özellikler göz önüne alındığında, uzun sağ kalım sağlanan hasta gruplarında YART'ın tümör kontrolünü artırırken tedaviye bağlı yan etkilerin en aza indirgenmesi açısından önemi ve buna bağlı olarak yaşam kalitesine

katkısı kendiliğinden ortaya çıkmaktadır⁶.

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi daha iyi tümör kontrol olasılığı sağlamasına rağmen tekniğin karmaşıklığından dolayı hem planlamada hem de ışınlamada daha ayrıntılı kalite kontrol programı gerektirir. Bunun için pek çok prosedür bulunmaktadır⁷. Bu prosedürlerinden en uygun doğrulama yönetmi seçilerek hasta verimli tedavisi için kontroller tedavi oncesinde ve tedavi esnasında yapılır.

Bu tez çalışmasında Çukurova Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anablim Dalında prostat kanseri tanılı 10 hastanın tedavi planları 3D-CRT (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) tekniği ve YART (Yoğunluk ayarlı radyoterapi) tekniği ile hesaplanarak Doz Volüm Histogramlarının (DVH) Tümör ve kritik organ dozları açısından karşılaştırılması ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi planlarının kalite kontrollerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tezde ulaşılmak istenen nokta; YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) planlarında, 3D-CRT (3 boyutlu konformal radyoterapi) planlarına kıyasla hedef hacmin (tümör) verilmek istenen dozu daha iyi kapsamaması ve tedavi esnasında tümörün etrafındaki düşük doza maruz kalacak mesane ve rektum gibi kritik organların daha düşük doz almaları beklenmekte olup bu organların daha fazla korunacağı gösterilmek istenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. RADYOTERAPİ

Radyasyon, enerjinin elektromanyetik dalga veya parçacık şeklinde yayılması veya aktarılmasıdır. Çevreye alfa, beta, gama gibi ışın yayan maddelere radyoaktif madde, yayılan bu ışınlara ise radyasyon denir. Radyasyon tıpta hastalıkların teşhis edilmesinde ve tedavisinde kullanılır. Hastalıkların teşhisi için radyasyon ile insan vücudunun görüntüleri elde edilebilir. Malign hastalıkların tedavisinde radyasyonun tümör hücrelerinde ölüme yol açan özelliği kullanılır. Radyasyon temel olarak parçacık ve dalga tipi radyasyon olarak ikiye ayrılır. Parçacık radyasyonların belli bir kütlesi vardır. Belli bir enerjide çok hızlı hareket eden küçük parçacıklardır. Dalga tipi radyasyon ise belli bir enerjiye sahiptir, ancak kütlesi yoktur⁸.

Wilhelm Conrad Röntgen 185 yılında katot ışınlarını araştırırken, katot tüpünden gelen ancak daha yüksek giricilik gücüne sahip olan yeni ışınlar fark etti. Kısa bir süre sonra, elinde Crookes tüpü ile çalışması nedeniyle ciddi radyodermatit oluşan Emil Grubbe'nin lezyonunu gören bir hekim, bu ışınlara yarattığı biyoloji hasardan yararlanmayı düşünmüş ve bir meme kanserli hastasını ışınlamıştır. Bu olay meme kanserinde RT kavramının başlangıcı olarak kabul edilmektedir. İlk kullanılan radyasyon kaynakları gaz dolgulu x-ışını tüpleri idi. 1935'in başlarında RT'nin geleceği olarak kabul edilen Megavoltaj terapi başlamıştır. 1950'lerin ilk yarısında Co-60 kaynakları içeren cihazlar RT'de kullanılmaya başladı. Co-60 kaynakları 1,17– 1,333 MV enerjili gamma ışınları yayar ve x-ışını tüplerinden elde edilen yumuşak ışınlarla oranla daha iyi derin doz eğrileri oluştururlar. Co-60 derin doz eğrilerinde maksimum dozun olduğu derinlik 5mm'dir. 2. Dünya savaşı sırasında radar teknolojisi için Magnetronların geliştirilmesi, radyoterapide elektronların hızlandırılması için mikrodalgaların kullanılmasını mümkün kılmıştır^{9,10}. Radyoterapinin amacı; hedef dokulara istenen doz verilirken, hedefi çevreleyen normal dokulara en az hasarın verilmesidir. RT, yerel-bölgesel yinelemeyi azaltır, hastalıksız ve genel sağ kalımı artırır¹¹. RT, kanser tedavisinde primer tedavi (birincil tedavi), kombine tedavi, adjuvan tedavi (yardımcı tedavi) ve palyatif tedavi olarak tek başına ya da cerrahi ve kemoterapi

(KT) gibi diğer tedavi yöntemleriyle beraber kullanılır¹². Son yüzyılın ikinci yarısında radyoterapi teknolojisi diagnostik görüntüleme ve bilgisayar bilimlerindeki yenilik ve gelişmeler radyoterapinin rutin pratiğini büyük ölçüde modifiye etmiş radyoterapi vermede ve sonuçlarında önemli ilerlemelere yol açmıştır. (Bernier et al.,)

2.1.1. ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ

Teknolojideki ve bilgisayar alanındaki gelişmeler, radyasyon onkolojisini, üç boyutlu konformal radyoterapi çağına taşımıştır.

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, tümörün ve hasta anatomisinin üçboyutlu görüntülenmesini sağlayarak, radyasyon onkoloğunun, komşu kritik organları korurken hedef volüme daha doğru radyasyon vermesini mümkün kılar.

Doz arttırımıyla sağlanacak, tedavi başarı oranındaki artış potansiyelinin prospektif randomize çalışmalarla gösterilmesi gereklidir.

Üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) hastanın, bilgisayarlı tomografi tarafından tedavi pozisyonunda çekilen aksiyel görüntülerine dayalı olarak yapılır. Tümör bölgesine verilecek doz, tümör bölgesini çevreleyen normal dokuların tolerans dozlarıyla sınırlanır. 3B-KRT'nin kullanımı, hedef hacime tanımlanan dozun daha hassas şekilde verilmesini ve daha iyi tümör kontrol olasılığı (TCP) değerlerinin elde edilmesini sağlar. Ayrıca 3B-KRT planlama tekniği hedef hacmin etrafında keskin bir doz düşüşü sağlayarak, normal doku komplikasyon olasılığını (NTCP) en aza indirmeyi mümkün kılar. Üç boyutlu konformal radyoterapinin amacı çevre normal dokulara düşük dozlar verirken dozu hedef volüm şekline uydurulmasıdır. Bugün birçok klinikte yaygın olarak kullanılan yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), 1980'lerde 3B-KRT'nin gelişmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır (Alkaya vd., 2016).

Üç boyutlu konformal radyoterapi planlarının aşamaları¹³;

- 1) Planlama öncesi ve lokalizasyon

Hastanın önerilen tedavi pozisyonu belirlendikten sonra CT simülatörde hastayı sabitleyecek ve hareketsizleştirecek araçlar üretilir. Hastanın cildine radyoopak işaretler yerleştirilir ve CT topogramlar gözden geçirilerek hasta pozisyonu ayarlanır.

2) Üç Boyutlu Planlama için Tomografik Görüntüleme

Volümetrik planlama tomografi görüntüleri bir bilgisayar ağı ile üç boyutlu radyoterapi tedavi planlama sistemine ya da virtüel simülatör bilgisayarına aktarılır.

3) Kritik Organ, Tümör ve Hedef Volüm Belirlenmesi

Kritik organ, tümör ve hedef volüm belirleme işlevi, tedavi planlayıcı personel ve radyasyon onkoloğu tarafından gerçekleştirilir.

4) Işınlara Planlanması ve Saha Şekillendirme

Üç Boyutlu radyoterapi tedavi planlama sistemi, kolimatör, masa açısı gibi tedavi cihazının her türlü hareketini simüle edebilir, bu yüzden aksiyel olmayan ışınların dahi, planlarını oluşturabilme kabiliyetine sahiptir. Işın bakışı görüntü (BEV) ideal ışın yönlerini seçmek ve ışın açıklıklarını planlamak için kullanılır. Bu işlem, grafik olarak izosantir pozisyonunun yerleştirilmesinde ve çoklu ışın tedavi tekniklerinin daha iyi değerlendirilmesinde kullanılan oda görüntü gösterisi (room-view display) ile tanımlanır.

5) Doz Hesaplaması

Işın geometrileri planlandıktan sonra doz dağılımı uygun algoritmalarla belirlenen üç-boyutlu volüm boyunca hesaplanır.

6) Plan optimizasyonu ve Değerlendirilmesi

Üç boyutlu konformal radyoterapi planları ışın yönleri açıklıkları değiştirilerek ve tekrar doz dağılımları hesaplanarak ideal bir plan elde edilene kadar optimize edilir. Planlar nitelikleri açısından doz volüm histogramları (DVHs) , 2-D izodoz kesitleri ve 3 boyutlu izodoz yüzey görüntüleri gibi doz görüntü araçları kullanılarak değerlendirilir. Garanti için değişiklikler ve doz dağılımları tekrar hesaplanır ve tekrar değerlendirilir. Bu işlem radyasyon onkoloğunun en iyi olduğu planı onaylayana kadar tekrarlanır.

7) Plan ve tedavi doğrulanması

Radyografik doğrulama simülasyonu, ilk gün tedavi portal filmleri , elektronik portal görüntüleme araçları, in-vivo diod dozimetri , kayıt doğrulama sistemleri üç boyutlu planların doğruluğunu ve geçerliliğini teyit etmek için kullanılır.

2.1.2. YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi belirli bir dozimetrik ve klinik hedeflere ulaşmak amacıyla özelleştirilmiş, üniform olmayan akım dağılımlarını belirlemek için bilgisayar yardımlı optimizasyon işleminin kullanıldığı bir üç boyutlu konformal radyoterapi(3BKRT) tekniğini belirtmektedir. Yart üniform olmayan yoğunlukları (yani ağırlıkları) ışın veya demetçik denilen küçük demet alt birimlerine en optimal şekilde ayırabilmektedir. Her demetteki ışınların ayrı ayrı yoğunluğunu en optimal şekilde ayarlama yeteneği radyasyon akısı üzerinde kontrolün artmasına izin vermekte ve optimum doz dağılımlarının özel olarak tasarlanmasını sağlamaktadır¹⁴.

Yart, standart 3B konformal radyoterapi tekniklerine göre çok daha konformal doz dağılımları elde etmek için kullanılabilmektedir. Planlanan Hedef Volüm içerisindeki bu dağılımlar daha homojen hale getirilebilmekte ve istenirse, alan kenarlarında hızlı doz düşüşü sağlanabilmektedir¹⁴.

Yart tek bir hedefe uniform doz verilmesiyle sınırlı değildir. Kalem demet optimizasyon tekniği kullanıldığında YART, farklı hedef volümlerine farklı doz düzeylerini eş zamanlı olarak vermeye olanak sağlamakta ve hedef volümler uzaysal olarak ayrılabilir¹⁴.

Yart'ın en önemli avantajı ,üniform demet yoğunluklarını kullanan konvansiyonel 3BKRT'ye göre çok daha konformal doz dağılımları elde etme yeteneğidir. Özellikle, YART üç boyutta hedefin ve diğer kritik yapıların şeklini ve sınırlarını daha yakın olarak saran konkav şekilli izodoz dağılımları sağlayabilmektedir. Buna karşın 3BRT planlarındaki doz dağılımları konveks şeklindedir ve bu durumda belirli hastalık bölgelerinin tedavisinde suboptimal kalabilmektedir. Bu gelişmiş doz dağılımları sayesinde tümör kontrolünde artışa ve normal doku toksisitesinde azalmaya yol

açabilmektedir. Yart planlamasında bilgisayar kontrollü çok yapraklı kolimatörler (ÇYK) dışında ikincil alan şekillendiriciler bulunmamaktadır. Tüm tedavi süresi boyunca aynı entegre ek doz planı üzerinden kullanıma izin verecek şekilde büyük alanlar ve ek dozlar tek bir tedavi planında birleştirilebilmekte ve çoğu vakada elektronlardan vazgeçilebilmektedir¹⁴.

2.1.3. Modern YART Teknikleri

YART tedavileri lineer hızlandırıcılarda MLC kullanılarak 2 farklı teknikle uygulanabilir.

2.1.3.1. DİNAMİK YART

Dinamik YART (sliding window) tekniğinde radyasyon verilirken karşılıklı MLC çiftleri, bilgisayar kontrolü altında hedef hacimi alan boyunca tarar. Aralığın açıklığı ve hızı en uygun şekilde ayarlanır. Tedavi cihazının doz veriş hızında biraz dalgalanma olabilir. Bu nedenle açıklığın hızı zaman yerine MU'ye bağlıdır¹⁵. Temel ilkesi şudur; yoğunluğu ayarlamak için hastanın ışınlanması sırasında MLC'ler hareket eder. Gantry sabit lif hızları değişir. Lifler arasındaki açıklık bir nokta boyunca kayar, nokta tarafından alınan radyasyon dozu, öncü lifin noktaya ulaşmasıyla takip eden lifin noktayı tekrar bloklaması arasında geçen sürede verilen MU sayısı ile orantılıdır YART¹⁶. Maksimum lif hızı bilgisi, karşılıklı lif çiftleri arasındaki boşluğu maksimum hale getirmede avantaj sağlar bu yüzden tedavi zamanını en aza indirir. Dinamik MLC tekniğinde, optimizasyon sayfasında tüm volümler için doz limitleri tanımlanır. Optimizasyon sonucunda hesaplatılan planda oluşan sıcak ya da soğuk doz bölgeleri dummy olarak konturlanıp optimizasyon işlemi tekrarlanır. Doz dağılımı ve DVH'ler birlikte değerlendirilir.^{17,18}

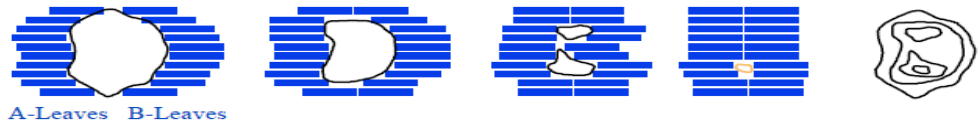
Bu yöntemde karşılıklı herbir yaprak çifti ile oluşturulan boşluk radyasyon verildiği sırada bilgisayar kontrolü altında hedef hacime doğru kaydırılmaktadır. Boşluğun açıklığı ve hızı optimal olarak ayarlanmaktadır. Tedavi cihazının doz hızı hafifçe dalganabildiğinden hareket zamandan çok MU' lara göre ayarlanmaktadır. Ana

ilke olarak boşluk bir noktaya doğru kayarken o noktanın aldığı radyasyon öndeki yaprağın ucu bu noktadan geçip gittiği süre boyunca verilen MU sayısına orantılı olmakta ve bunu izleyen yaprağın ucu bunu tekrar kapatana dek açıkta tutmaktadır.

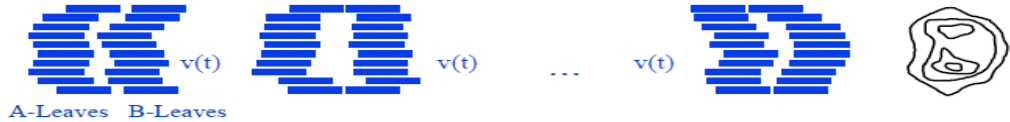
2.1.3.2. STATİK YART

Statik YART tekniğinde (Step and shoot) (ya da multisegment tekniği) ile sabit gantri açısında çoklu statik MLC segmentleri ile oluşur. Her segmentin kendi şekli, ağırlığı ya da MU değerleri vardır Statik YART [16]. Tedavi planlama sisteminde doz optimizasyonu için doz volüm limitleri tanımlanır. Yoğunluğu ayarlamak için küçük segment veya alt alanlar ard arda ışınlanır. Her bir alt alanın doz yoğunluğu üniformdur. Segmentler oluşurken ışınlama durur. Segment şekli oluşunca devam eder. Tüm statik segmentlerin toplamı gerekli yoğunluk ayarlı doz dağılımını verir [17,19]. Kayan pencere algoritmasındaki tersine adımla ve şutla ve çok segmentli yöntemlerde maksimum yaprak hızı önemli değildir. Benzer şekilde kayan pencere yönteminde segment sayısı önemli değilken bu sayı adımla ve şutla tedavisinin etkinliğini belirgin olarak etkileyebilmektedir.

"Step-and-shoot" technique



Dynamic technique



Şekil 2.1. Statik YART (Steep and shoot tekniği=dur ve şutla tekniği) ve Dinamik YART (Sliding window tekniği=kayan pencere tekniği)

2.1.4. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tedavi Planlama

Yoğunluk ayarlı tedavi planları iki şekilde oluşturulur. Birincisi ileri planlama olarak adlandırılan, kullanıcının ÇYK'ler (çok yapraklı kolimatörler) ile alt alanları ve ağırlıklarını kendinin belirlediği, optimizasyon algoritması kullanılmayan bir yöntemdir. Basit, az alanlı planlamalar için kullanılır. Buna “alan içi alan tekniği” de denir. İleri tedaviler ise ikinci yöntem olan ters planlama ile yapılır. Bu teknikte kullanıcının hedef ve kritik yapılar için tanımladığı doz değerlerine en yakın sonuca ulaşmaya çalışan optimizasyon algoritmaları kullanılır. Optimizasyonda ÇYK hareketleri, doz hızı ve gantri hızı gibi parametreler kullanılarak işlem yapılır. Doz volüm histogramından (DVH) takip edilen bu işlemten sonra daha gerçekçi doz hesaplaması için doz hesaplama algoritmaları ile hesaplama yapılır²⁰.

2.1.5. Optimizasyon Algoritmaları

Işın yoğunluklarının optimizasyonu ‘optimizasyon motorları’da denilen birçok matematiksel formül ve algoritmanın içerisinde bir tanesi kullanılarak yapılmaktadır. Her yöntemin güçlü ve zayıf olduğu yönler bulunmaktadır. Seçim hedeflenen fonksiyonun yapısı ve biraz da kişisel tercihlere dayanmaktadır. Temel ilkeler; her demetteki her ışın, radyasyon kaynağından hastaya doğru yönlendirilmektedir. Yalnızca hedef volümden (ek olarak saçılan radyasyonda lateral kaybın tedaviyi etkilemediğinin kesin olduğu küçük bir emniyet sınırından) geçen ışınlar izlenmelidir. Diğerlerinin ağırlığı sıfıra ayarlanmaktadır²¹.

Hastanın 3B görüntüsü voksellere bölünmektedir. Hastanın vücudunun her vokselindeki doz, ışın ağırlıklarının başlangıç kümesi için hesaplanmaktadır. Sonuçtaki doz dağılımı tedavi planının sonucunu hesaplamak için kullanılmaktadır²¹.

Işın izleme süreci ışının yolu üzerinde yer alan tümör ve normal doku voksellerini belirlemektedir. Işın ağırlığındaki küçük bir değişikliğin sonuç üzerine etkisi daha sonra hesaplanmaktadır. Işın ağırlığı hasta için avantajlı sonuçlanacaksa orantılı miktarda değiştirilerek artırılmaktadır²¹.

Günümüzdeki optimizasyon sistemlerinin çoğu YART planlarını en uygun hale getirmek için gradyent yöntemlerindeki değişimleri kullanmaktadır. Değişimdeki binlerce serbest değişkeni düşündüğümüzde bu hesaplamalar çok fazladır. Böyle hesaplamaların kliniklerde farkedilebilir hale gelmesi güçlü ve alınabilir fiyatta bilgisayarların ortaya çıkmasıyla mümkün olmuştur²¹.

Çalışmada kullanılan Eclipse versiyon TPS'nde (Tedavi Planlama sistemi) YART planlarının optimizasyonu için Dose Volume Optimizer (DVO, Doz Volüm Optimize Edici) algoritması çalışır. DVO algoritması istenilen doz dağılımına gittikçe daha fazla yaklaşan tekrarlamalar yaparak uygun alan şekli ve yoğunluğunu belirler. Tekrarlama sayısının bir değerine kadar yeni çözüm üretimi devam eder. Grafikselsel olarak yeni çözüm üretilmediği görülebilir ve bu durumda tekrarlamalar durdurulup doz hesabına geçilebilir.

2.1.6. Doz Hesaplama Algoritmaları

Çalışmada kullanılan Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS) foton enerjileri için iki hesaplama algoritması bulundurmaktadır. Bunlardan biri Pencil Beam Convolution (PBC) (Kalem Demet Evrişimi), diğeri Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) (Anizotropik Analitik Algoritma)'dir. Çalışmada YART planlarının hacimsel doz hesabı için AAA algoritması kullanılmıştır. 3-DCRT (Üç boyutlu konformal radyoterapi) planlarında Pencil Beam Convolution (PBC) (Kalem Demet Evrişimi) algoritması kullanılmıştır.

2.1.7. YART Planının Kalite Kontrolü

Radyoterapi tedavilerinin başarısı hedef hacme ve normal dokulara verilen dozların planlanan tedavi dozları ile aynı olmasına bağlıdır. Hedeflenen tedavi planlama dozunun aynı doğrulukta hastaya verilmemesi, tümör kontrol oranının azalmasına, yeni rekürrenslerin ortaya çıkma olasılığının artmasına ve normal dokularda komplikasyon gelişmesine neden olmaktadır^{22,23,24}. Bu nedenle yapılan tedavi planlarının hastaya doğru bir şekilde iletilmesi için kalite kontrol parametrelerine ihtiyaç duyulmaktadır.

YART ‘de dozimetrik kontrollerin yanı sıra geometrik doğrulukta çok önemlidir. Hasta yatış pozisyonundan kaynaklanan (set-up) belirsizlikleri, demet geometrisindeki belirsizlikler ve hastanın ya da hedef volümün tedavi sırasındaki hareketleri geometrik doğruluğu etkileyen parametreler olarak sıralanabilir. Bu etkiyi minimum seviyeye indirmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri de Elektronik Portal Görüntüleme yöntemidir.

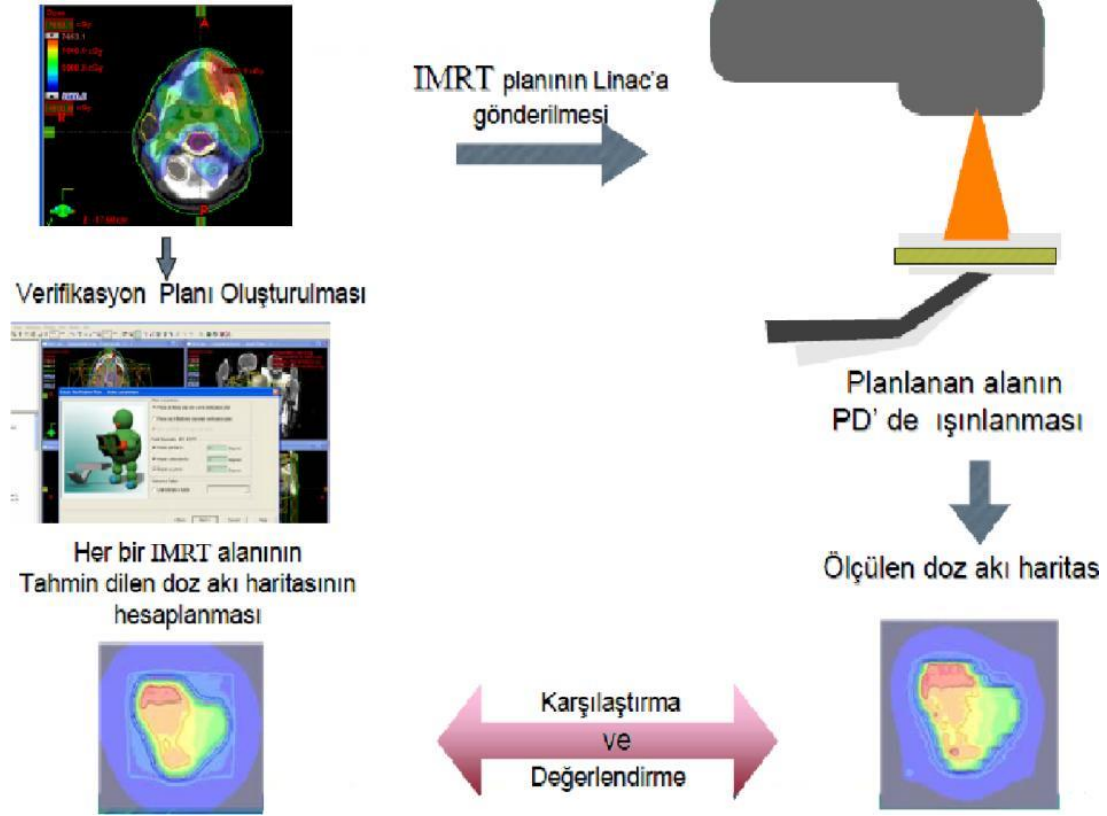
2.1.8. Elektronik Portal Görüntüleme

Günümüzde EPG cihazlarının dozimetrik kalibrasyonu yapılarak YART planlamalarının kalite kontrolünde 2 boyutlu dozimetre olarak kullanılması ile portal doz haritalarına ulaşmak mümkündür. EPG sistemleri için tasarlanan özel yazılımlar kullanılarak tedavi kalite kontrol planı olarak EPG’ e uygulanabilmekte, doz analizi yapılabilmekte ve tedavi planlama sistemindeki doz dağılımı ile karşılaştırılabilmektedir.

Elektronik portal görüntüleme (EPG) cihazları ilk olarak radyografik filmlerin yerine tedaviden önce hasta pozisyonunun kontrolünde kullanılmıştır²⁵. EPG’nin bir kullanım şekli, hastanın kemiksi anatomisi veya yerleştirilmiş işaretçilerden yararlanarak günlük hasta pozisyon kontrolü yapmaktır. Hastanın tedavide yatışı sırasında alınan görüntü planlama sisteminde yaratılan referans dijital olarak rekonstrükte edilmiş radyografi (DRR) görüntüsüyle karşılaştırılır ve pozisyon doğruluğu, fark varsa hasta pozisyonunda kaydırma yapmak suretiyle sağlanır. Portal görüntülemenin amacı; hasta üzerindeki alan ile tedavi edilmek istenen alanın aynı olup olmadığını doğrulamak ve tedavi alanı içinde varsa koruma bloğu ya da çok yapraklı kolimatörlerin pozisyonunu kontrol etmektir. Genel tedavi sürecinde bu işlemler tedavi öncesi tekrarlanır.

EPG’nin bir diğer kullanımı tedavi öncesi kalite kontroldür. EPG dozimetrik veri elde edebilir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi tedavilerinde çok yapraklı kolimatörler (ÇYK) ışınlama sırasında planlanan doz dağılımını sağlamak için hareket eder. Bu değişkenlere bağlı elde edilen doz dağılımının doğruluğu, her bir planın tedavide uygulanmasından önce EPG ile portal dozimetri yapılarak kontrol edilir. Planlanan

akının aktarılan akıyla doğruluğu portal doz hesaplamasıyla bakılır ve gama analizi yapan yazılımlarla incelenir.²⁶



Şekil 2.2. Portal dozimetride plan kalite kontrol aşamaları

2.1.9. Gama Analizi

YART geçilmesiyle birlikte tedavi planlama sistemlerinin karmaşıklığı artmış ve elde edilen dozimetrik bilginin doğruluğunu kontrol etmek için bir çok sistem ve yöntem geliştirilmiştir. Çok boyutlu dozimetrleri kullanmanın zorluklarından biri analiz edilecek ve karşılaştırılacak ölçüm verisinin fazla olmasıdır. İki boyutlu doz haritalarının elde edilebildiği kalite kontrol sistemleri ve bu sistemleri belli kriterler doğrultusunda analiz edebilen programlar geliştirilmiştir.^{27,28}

Dedektör sistemlerinin sınırlı uzaysal çözünürlüğe sahip olması değerlendirilmeye alınarak gama analiz (GA) metodu ortaya çıkmıştır²⁹. EPG cihazı ile elde edilen doz

dağılımlarının gama analizi ile değerlendirmesi çok pratik ve başarılıdır. Gama analizi değerlendirme prensibi, beklenen doz ile ölçülen doz profillerini gösterir.

Tedavi öncesi kalite kontrol, tedavi planlama sistemi tarafından dinamik çok yapraklı kolimatör (DÇYK) hareketleriyle oluşturulan akının, portal görüntüleyiciye ışınlanan plandan elde edilen doz dağılımıyla doğruluğunu karşılaştırmak suretiyle yapılır. Akı doğrudan ölçülemeyeceğinden amorf silikon bir dedektör olan portal görüntüleyiciye ihtiyaç vardır. Bu dedektörün cevabı foton enerjisine duyarlıdır. Böylece portal doz hesaplama, planlanan akının aktarılan akının ölçümüyle karşılaştırılmasını sağlar.

2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1. Prostat Kanseri ve Tanımı

İnsan vücudunda yer alan ve belirli bir düzen içerisinde çalışmasını sürdüren organ ve dokuları meydana getiren hücrelerin büyüme, bölünme, çoğalma ve ölümleri de bir düzen içerisinde gerçekleşmektedir. Organ ve doku hücrelerinin çoğalmaları sırasında kontrol mekanizmasının görevini yerine getirememesi durumunda ise anormal hücrelerin oluşması mümkün olur. Vücut hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde üremeleri, komşu dokuları işgal etmeleri ya da kaynağını aldıkları organdan uzak bir bölgeye, kan ya da lenfler aracılığı ile yayılmaları şeklinde ortaya çıkan hastalık kanser olarak adlandırılmaktadır^{30,31}.

Prostat kanseri, diğer kanser türleri gibi vücuttaki normal hücre büyümesinin bozularak prostat bezinin kötü huylu büyümesi olarak bilinir. Prostat, sadece erkeklerde bulunan ve meninin bir bölümünü teşkil eden salgıyı üreten bezdir. Çoğunlukla 50 yaş üzeri erkeklerde görülen prostat kanseri, kanser vakalarının %10'luk kısmını oluşturmaktadır ve en çok görüldüğü yaş dilimi 70 üzeridir^{32,33}.

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen 2. Kanser türü olup, kanserden ölümlerde 6. sıradadır. 2008 yılı için dünyada tahmin edilen sayılar 899.000 yeni vaka ve 258.000

ölümdür. 2007 yılı için ise bu sayılar A.B.D.’de sırasıyla 218.890 ve 27.050’dir . Yaşlanan dünyamızda prostat kanseri yükünün de artması beklenmektedir. Global popülasyonun artışı ve yaşlanma hızı dikkate alınırsa 2030 yılında 1,7 milyon yeni vaka ve 499.000 hastalığa bağlı ölüm beklenmektedir . Prostat kanseri için tanımlanmış risk faktörleri yaş, siyah ırk ve hastalık için aile hikayesinin bulunması olarak kabul edilir. Prostat kanseri insidensin’deki artış özellikle asemptomatik erkeklerin taranmasında prostat spesifik antijen (PSA) kullanımının yaygınlaşması ile artış göstermektedir³⁴.

2.2.2. Prostat Kanseri Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.2.1. Yaş

Prostat kanseri, yaş ile artış gösteren kanserler arasında en güçlü ilişkiye sahip kanserdir. Kırk yaş öncesinde nadir görülürken, sonrasında insidensi hızla artar.Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü’nün SEER (“Surveillance Epidemiology and End Results”) verilerine göre, 1995 yılında beyaz erkeklerdeki prostat kanserinde yıllık yeni olgu insidensi 50’li yaşlarda %0,1, 60’lı yaşlarda %0,6 ve 70’li yaşlarda %1 olarak saptanmıştır (1) Yeni olgu insidensinin 80’li yaşlarda giderek azalıyor olması, PSA nedenli biyopsilerin çok az hastaya yapılıyor olmasıyla açıklanabilir³⁵.

2.2.2.2. Etnik Köken

Prostat kanseri, Afrika kökenlilerde, beyaz ırka göre daha fazla görülür. Bu durum beslenme ve/veya genetik faktörlere bağlı olabilir.Afrika kökenli Amerika’lılarda, görülme yaşı diğer gruplara göre daha erkendir³⁵ .

2.2.2.3. Kalıtım

Prostat kanseri ile ilişkilendirilen diğer bir risk faktörü kalıttır. Birinci derece akrabalarında prostat kanseri bulunan kişilerde prostat kanseri görülme olasılığı 2 ila 3 kat artmaktadır. Prostat kanserlerinin %9’unda genetik yatkınlık tespit edilmiştir³⁶.

Birinci ya da ikinci derece yakınlarda kanser hikayesinin olması, bu hastalığa ilişkin risk değerinin önemli derecede artmasına neden olmakta ve bu durum genetik yatkınlık olarak ifade edilmektedir. Genetik yatkınlık, kanser türleri genelinde en güçlü risk faktörü olarak kabul edilmektedir³⁷.

2.2.2.4. Diyet

Hayvansal yağlardan zengin diyetin kolesterol dengesini değiştirerek prostat kanserine yol açtığı düşünülmektedir. Prostat kanserinin, yüksek yağ içerikli diyetle beslenme alışkanlığı olan toplumlarda daha sık, soya ürünlerinin bol tüketildiği uzak doğu ülkelerinde ise daha az görüldüğü gözlenmiştir. Ayrıca vitamin E, selenyum, özellikle domateste bol miktarda bulunan bir antioksidan bir madde olan likopen ve yeşil çay tüketiminin prostat kanseri olasılığını azalttığı öne sürülmüştür³⁸.

2.2.2.5. Kimyasal Maddeler

Kimyasal maddelerden kadmiyumlu maddelerle çalışılırken kadmiyum buharının solunmasının prostat kanserine yol açtığı bildirilmiştir³⁸. Prostat kanserinin neden ortaya çıktığı kesin olarak bilinmemekle beraber, cinsiyet hormonları ile ilgilidir. Günümüzde elde edilen bilgiler doğrultusunda testosteronun prostat bezindeki hücrelerde aşırı uyarı yaparak kansere yol açabileceği söylenmekte, ancak tek etkenin bu hormon olmadığı düşünülmektedir³⁸.

2.2.3. Prostat Kanseri Riskini Tahmin Etmede Kullanılan Risk Faktörleri

Yaş, serum PSA düzeyi, parmakla rektal muayene sonucu, aile öyküsü, ırk ve önceki negatif biyopsi öyküsü gibi belirli risk faktörlerine dayanan, prostat biyopsisiyle tanı konan hastalığın riskini tahmin etmede kullanılan, çevrimiçi prostat kanser risk hesaplayıcısı geliştirilmiştir. Risk tahminleri, prostat kanser önleme çalışmasında finasterid kontrol grubunda olan 5.000’den fazla erkekte alınan verilere dayanmaktadır ve sadece son bir yıl içerisinde serum PSA ve parmakla rektal muayene yapılmış, daha önceden prostat kanser tanısı almamış, 50 yaş ve üzeri erkeklere uygulanmıştır. Ne

zaman prostat biyopsisi yapılması gerekliliği konusunda, bir kılavuzluk yapamamasına karşın, risk konusunda hastayla iletişimi kolaylaştıran ve PSA düzeylerinin riskini anlamada yardımcı olan bir uygulamadır³⁹.

2.3. PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Prostat kanseri özellikle batı toplumunda en sık rastlanan ileri yaş erkek kanseridir. Yavaş seyirli oluşu ve farklı tedavi modalitelerinin kullanılabilmesi bir yandan multimodal yaklaşım gerektirmekte, diğer yandan geç dönem takip ve yan etkilerin iyi değerlendirilmesinin önemini hissettirmektedir. Bu alanda yapılan çok sayıda çalışma uzun soluklu olmak zorundadır. Her bölümün diğer branşlara ait çalışma sonuçlarını da yakından izlemesi gerekmektedir. Her şeyden önemlisi de ek sağlık sorunları yoğun olan prostat kanserli hasta grubunun tanı ve tedavi kararı aşamalarında bilinçlendirilerek bu karara ortak olmalarının sağlanmasıdır. Prostat kanserinin her evresinde ve tüm prognostik gruplarda radyoterapi (RT) tedavide yer alabilir. Metastatik evrenin palyatif yaklaşımlarını ve opere edilmiş hastaların adjuvan kurtarma tedavilerini bir yana bırakırsak primer küratif RT her tür lokalize hastalıkta seçilebilir. Bu hastaların erken evre ve düşük riskli olanlarında yakın (aktif) izlem ya da cerrahinin alternatifi ise kullanılacak RT’de eksternal foton, proton ya da brakiterapi olabilir. Aynı şekilde ileri evre ve yüksek riskli hastalarda da seçilen RT tekniği ne olursa olsun ek olarak sistemik androjen baskılama tedavisi (ABT) şemalarından uygun olanın eklenmesi sözkonusudur. Bu durumda, ilk aşamada, erken ya da ileri evre ve düşük, orta, yüksek hatta çok yüksek riskli grupların birbirinden ayrılması gerekir. Bu ayrıştırmada kullanılan faktörler birçok çalışmada ortaya konulmuş ve prostat kanserli hastaların başlangıç PSA değeri, biyopsi Gleason toplamı, klinik-radyolojik evreleme sonrası eğer opere edilmişlerse histopatolojik bulgularla uyumluluğu ve tedavi sonrasındaki uzun süreli izlemde biyokimyasal kontrol ve yaşam oranlarına bakılarak risk grupları kategorize edilmiştir. Genelde birbiriyle uyumlu sonuçlar veren bu öngörü tablolarından hangisi kullanılırsa kullanılsın karar aşamasında seçilecek tedavi ile ilgili erken ve geç dönem başarı oran ve sürelerinin yanısıra olası yan etki ve komplikasyonların da gözönüne alınması ve tartışılması gerekir. Prostat kanseri RT’sindeki en belirgin gelişmeler doz arttırımının iyi sonuç verdiğinin gösterilmesiyle başlamış ve ABT ile

ortak kullanımının olumlu etkileriyle devam etmiştir. Yüksek doza ulaşmanın yollarının araştırılması, daha iyi görüntüleme, hassas hedef belirleme, 3 boyutlu bilgisayarlı planlama ve doz dağılımının sınırlı tutularak etraf riskli dokuların korunması giderek geliştirilmiştir. Bu sayede yaygınlaşan konformal ve IMRT/IGRT (intensity modulated radiotherapy/ image guided radiotherapy) tedavileriyle etkin dozlar güvenle verilir hale gelmiş, yan etkiler azaltılabilmektedir. Ek ABT'nin hangi durumlarda ne kadar gerektiğini ve kullanım süresini belirleyen çalışmaların olumlu sonuçları ortaya konulduğunda da özellikle ileri evrede kombine tedaviler yeni standart oluşturmuştur⁴⁰.

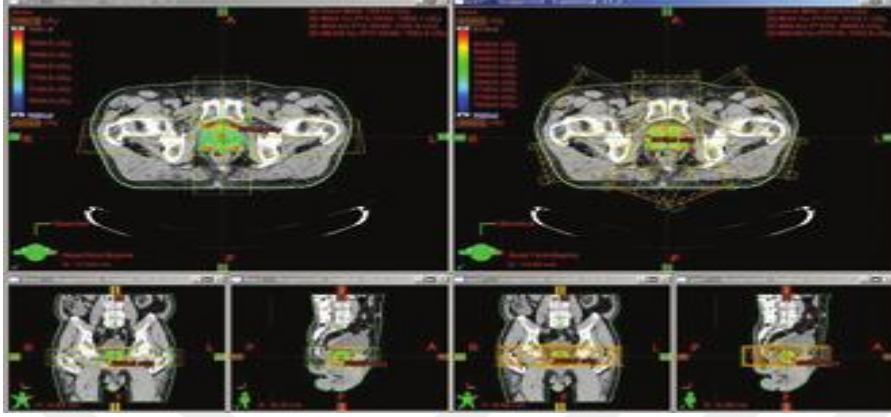
2.3.1. PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

Prostat kanseri hastaların büyük çoğunluğunda prostat içinde multisentrik başlar ve hastalıklı alanlar görüntüleme yöntemleriyle kesin sınırlarla ayrılamaz. Bu nedenle RT'de hedef tüm organdır. Hastalığın seminal vezikül ve lenf nodu yayılımı durumunda veya yüksek tutulum olasılığı varsa bu yapılar da hedefler içine alı narak planlama yapılır. Yüksek evre, Gleason toplamı ve PSA düzeyi hem seminal vezikül hem de pelvik lenf nodu metastazı olasılığını artırır. Bu nedenle PSA düzeyi, 2010 TNM evrelendirme sistemine dahil edilmiştir. .Prostat rektum, ince bağırsaklar ve mesanenin komşuluğunda yer alır. Uygulamada sağlıklı dokuların radyasyondan korunmasıyla gastrointestinal ve üriner sistem toksitesi engellenebilir, azaltılabilir. Radyoterapi uygulamalarında temel ilke sağlıklı dokuların korunarak tümörde maksimum kontrol dozu elde edilmesidir⁴⁰.

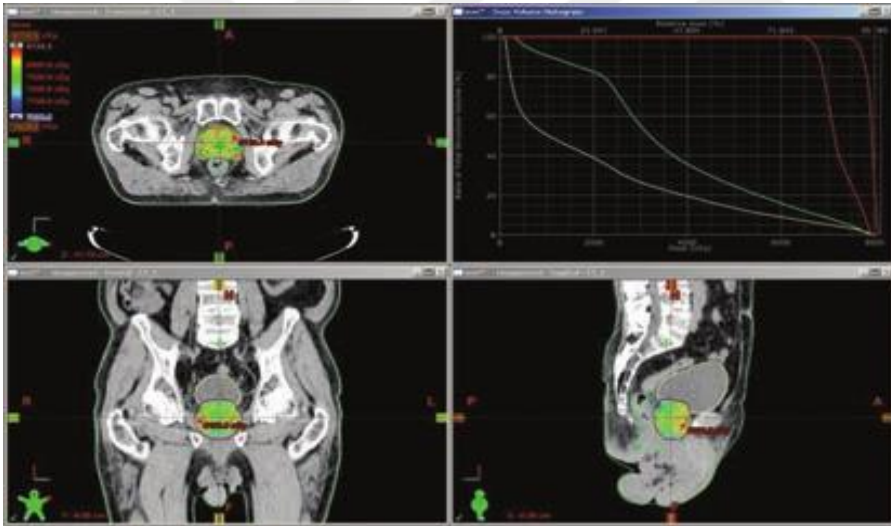
2.3.1.1. Eksternal Radyoterapi

Konformal RT'ye göre daha gelişmiş bir teknik olan YART ile sağlıklı dokuları koruyarak hedefe yeterli ve yüksek dozda RT uygulanması mümkündür. Bu yöntemde hedef etrafında radyasyona maruz kalan normal doku miktarı konformal RT'ye göre çok daha azdır (Şekil 2.3). Doz dağılımında hedefin etrafında hızlı doz düşüşü elde edilerek normal dokular daha iyi korunur (Şekil 2.4). Son 10 yıldır YART tekniği ülkemizde de yaygın olarak kullanılmaktadır. İki tekniği karşılaştıran prospektif randomize çalışmalar olmasa da, YART tekniği ile, konformal RT'ye göre daha iyi tümör kontrolü sağlandığı

ve rektum, kolon, ince bağırsaklar, mesane ve penil dokular gibi normal dokularda daha iyi koruma elde edildiği dozimetrik ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir⁴⁰.



Şekil 2.3 . Konformal Plan Doz Dağılımı



Şekil 2.4. Prostata yönelik YART tekniği kullanılarak elde edilen doz dağılımı

2.3.1.2. Brakiterapi

Brakiterapi tekniği radyoaktif kaynakların prostata yerleştirilerek yüksek doz radyasyonun hedefte sınırlandırılmasına olanak verir. Düşük riskli ve seçilmiş orta

derecede riskli hastalarda eksternal RT ile karşılaştırılabilir başarı sağlar. Ayrıca yüksek riskli grupta eksternal RT ile kombine edilebilir. Ancak brakiterapi genel anestezi alabilen, prostat gland büyüklüğü 60 gramdan az, retansiyon gibi üriner sistem yakınmaları ve uygulamayı zorlaştıracak pubic arcus problemi olmayan seçilmiş lokal hastalıkta uygulanabilir. Daha önce pelvik RT veya operasyon öyküsü, üriner obstrüksiyon nedeniyle TUR ise brakiterapi için relatif kontrendikasyondur. Düşük doz oranlı ("low dose rate" -LDR) brakiterapi tek fraksiyonda kalıcı seedler yerleştirilerek uygulanır. Yüksek doz oranlı ("high dose rate" -HDR) brakiterapi ise bir kaç fraksiyonda tamamlanır. Brakiterapi komplikasyonları üriner sistem, rektum ve seksüel fonksiyonlarla ilgilidir. Sık sık idrara çıkma, noktüri, urgency gibi akut üriner sistem yakınmaları zamanla azalır. Prostat hacmi büyük ve tedavi öncesi üriner sistem yakınmaları olan hastalarda daha sık görülür. Geç üriner sistem yan etkileri de görülebilir⁴⁰.

EBRT sırasında prostat ve seminal veziküller birkaç milimetrelik intrafraksiyonel hareket gösterirler. Tek bir tedavi fraksiyonu ne kadar uzun sürerse hedef organın anlamlı yer değiştirmesi olasılığı o kadar yüksektir. Endorektal balon uygulaması, yer belirleyici markerlar ve intrafraksiyonel görüntü kılavuzluğu gibi yöntemler uygunsuz prostat dozu problemini minimuma indirmek için uygulanmaktadır. Ancak 0.5-1.5 cm'lik saha sınırları EBRT için önerilir ki bu durum günlük görüntüleme ile 0.5-1 cm'ye indirilebilir (Hansen ve Roach III 2010). Ancak brakiterapi sırasında doz kapsamı prostat içindeki radyoaktif çekirdek yerleşimine bağlıdır ve organın doğal hareketini takip eder. Bu sebeple asıl olarak potansiyel ekstrakapsüler uzanımı kapsamak için güvenlik sınırlarının 2-3 mm'ye indirilmesi mümkündür. Sınırlardaki azalma sebebiyle mesane ve rektum gibi risk altındaki organlar yüksek doz alanından kurtulabilir ki bu da nihayetinde toksisitede azalma şeklinde kendini gösterecektir. Diğer yandan radyoaktif çekirdeklerin uygunsuz konulması komşu normal dokularda şiddetli hasara yol açabilir. Düşük riskli prostat kanserli hastalardaki bazı çalışmalar KRÇİ'nun EBRT'ye kıyasla prostat bezinin metabolizmasında daha iyi bir ablasyon sağladığını düşündürmektedir. (Pickett ve ark 2004, 2006). Bu durum LDR brakiterapisinin prostat kanseri tedavisinde üstün radyobiyolojik etkisi olabileceğini göstermektedir⁴¹

2.3.2. Primer Prostat Kanseri Radyoterapisinde Hedef Hacim Tanımlaması

Genel olarak; hedef tanımlaması, ister 3D- konformal ister IMRT ya da rotasyon tekniği uygulansın, radyoterapi tekniğine bağlı değildir. Hedef hacim tanımlamasını daha çok tümörle ilgili risk faktörleri belirler (transkapsüler tümör yayılımı ya da tümör evrelemesi gibi). Prostat kanserinin tanımlaması göz önüne alındığında belirleyici faktörler şunlardır: IICC tümör evrelemesine göre klinik tümör yayılımı, Gleason skoru, random prostat biyopsisi ile tanımlanan pozitif biyopsiler ve PSA düzeyi. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) (EORTC) radyasyon onkoloji grubu (ROG); prostat kanserinin primer radyoterapisinde hedef hacim tanımlaması için 2006'da yayınlanan ilk kapsamlı kılavuzu yayınlamıştır. Risk altındaki hedef ve organ hacim tanımlaması, görüntüleme, hasta hazırlığı ve tedavi verifikasyonu için tam bir bilgi sağlamıştır (Boehmer ve ark. 2006). Bu bölümde Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (the National Comprehensive Cancer Network) (NCCN) ve Anthony D'Amico'ya göre tanımlanan genel olarak bilinen faktörler olan klinik ve prognostik risk faktörlerini referans almaktadır⁴².

2.3.3. Radyasyon Üniteleri ve Ölçümü İçin Uluslararası Komisyonun (International Commission on Radiation Units and Measurement [ICRU]) Hacim Tanımlaması

ICRU 50, ICRU 62 ve ICRU 82, radyoterapide hedef hacimleri ve risk altındaki organları (organs at risk-OAR) kapsamlı bir şekilde tanımlamaktadır. 1993 yılında yayınlanan ICRU50, hedef hacim tanımı ve risk altındaki organların tanımlarını standardize eden ilk konsepti sunmuştur (Radyasyon Üniteleri ve Ölçümü İçin Uluslararası Komisyon-International Commission on Radiation Units and Measurements 1993). 1999 supplmanı (ICRU 62), yeni iç organ hareketi ve pozisyonlaması belirsizlikleri tarafından yayınlanan verileri temel alan hedef hacimlerin uzanımını değiştiren ek nüshaları ortaya koymuştur (International Commission on Radiation Units and Measurements 1999). 2010 yılındaki en son düzenleme ile, ICRU, 83 tane dikkate alınması gereken yeni gelişmeleri bildirmiştir. Bu gelişmeler

görüntüleme modaliteleri olduğu kadar yeni radyasyon teknikleri ve onların hedef hacmi tanımlamaları üzerindeki etkileridir (International Commission on Radiation Units and Measurements 2010).Kaba Tümör Hacmi (The Gross Tumor Volume (GTV)),makroskopik tümör uzanımını göstermektedir. Bunlar, TNM sistemi ile tanımlanan ve klinik olarak gözlenebilen tümör bulgularıdır. Daha fazla bilgi ise ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), fonksiyonel MRI ya da pozisyon emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme tekniklerinden elde edilmektedir. Bu sadece primer tümörü değil, ayrıca lenf bezi metastazları ya da uzak tümör bulgularını da içermektedir. Klinik Hedef Hacmi (The Clinical Target Volume; CTV), GTV artı subklinik ya da mikroskopik hastalık riski taşıyan hacim olarak tanımlanmaktadır. Bu sınırın büyüklüğü farklı tümör lokalizasyonları ve farklı tümör histolojilerine göre geniş oranda farklılaşmaktadır. Şu ana kadar subklinik hastalık riskinin nasıl tanımlanacağı konusunda bir uzlaşma bulunmamaktadır. Ancak, tipik olarak, %5-10 okkült hastalık olasılığı tedavi gerektirir kabul edilmektedir. Başarısızlık sonucu ve kurtarma tedavisinin umulan uygunluğu klinik kararı etkilemektedir (International Commission on RadiationUnits and Measurements 2010)⁴².

Planlanan Hedef Hacim (PTV), CTV ile birlikte iç organlardaki hareket ve hasta yerleştirme hatasından kaynaklanan sınırların eklenmesi sonucu oluşan ve uygulanan radyoterapi tekniğinin hassasiyetine göre boyutu değişebilen tek hedef yapıdır. Tedavi uygulaması öncesinde prostatın gerçek pozisyonunu belirlemek için herhangi bir ölçüm almadan, CTV-PTV sınırı bahsedilen hataları da içermeli ve uygulanan radyoterapinin CTV'yi içirme olasılığını yükseltmelidir⁴².

2.3.4. Klinik Olarak Lokalize Prostat Kanseriinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

Prostat kanseri insidansı, dünya çapında çoğu gelişmiş ülkede artmaktadır ve günümüzde ikinci en sık rastlanan ve altıncı en sık ölüme neden olan kanser tipidir (Center ve ark. 2012). Sevindirici olan ise, bu ülkelerin çoğunda, PSA taraması ile

hastalığın erken saptanmasına bağlı olarak prostat kanserine bağlı mortalite azalmakta ya da stabil kalmaktadır⁴³.

Günümüzde, klinik olarak lokalize hastalığı bulunan prostat kanserli hastalara, radikal prostatektomi, interstisyel brakiterapi ve eksternal radyoterapi gibi çok çeşitli tedavi seçenekleri sunulabilmektedir. Bu yöntemler içinde de ayrıca artan seçenekler mevcuttur. Günümüzde, bir stratejinin diğerinden üstünlüğünü gösteren randomize veri bulunmamaktadır. Böylece, hastalar, yaşam kalitesi sonuçlarındaki farklılıklara göre tedavileri seçmek durumunda kalmaktadırlar. Eksternal radyoterapi (EBRT), en yaygın olarak kullanılan tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir⁴³.

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) klinik kullanıma 1990'ların ortalarında sunulmuştur ve günümüzde ABD'de prostat kanseri tedavisinde en sık kullanılan radyoterapi tekniği olmuştur (Nguyen ve ark. 2011). YART'ın yaygın bir şekilde kullanılmasının nedeni, 3 boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT, 3 Dimension conformal radiation therapy) gibi daha konvansiyonel tekniklerle karşılaştırıldığında, çevre normal dokuları koruyup prostata daha yüksek tedavi dozlarının verilebilmesini sağlamasıdır. Daha yüksek radyasyon dozlarının optimal tedavi sonuçlarını sağladığı çok iyi bir şekilde ortaya konulduğu için, bu kritik önemi olan bir konudur (Beckendorf ve ark. 2011; Cesarette ve ark. 2007; Kuban ve ark. 2008; Peeters ve ark. 2006; Zietman ve ark. 2010). IMRT'nin kullanımı, $\geq 80\text{Gy}$ dozlarda, normal doku dozlarının azaltılması, özellikle de radyasyon proktiti riskinin en aza indirilmesi için özellikle önemlidir (Zelevsky ve ark. 2000)⁴³.

2.3.5. Hasta Seçimi

IMRT kullanılarak uygulanan eksternal radyoterapi için uygun adayları seçmek, hasta sonuçlarını optimize etmek için önemlidir. Tedavi öncesinde; lokal hastalığın uzanımını (kapsül dışına uzanım, seminal vezikül invazyonu ya da lenf nodu yayılımı) görmek için, mümkünse 3 Tesla cihaz kullanılarak ya da endorektal koil ile, prostatın manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) yapılmaktadır. Bu bilgi, tedavi planlanırken hedef hacimlerin tanımlanması için yararlıdır. Ek olarak, prostat hacmi gibi önemli bir bilgi de değerlendirilebilir. Çok büyük prostat hacmi olan hastalar için, özellikle küçük

mesane hacmi de varsa, tedavi planlamasında mesane için dozimetrik kısıtlamalar aşılabılır. Bu gibi durumlarda, prostat hacmini küçültmek ve hedef ve normal dokulardaki doz dağılımını optimize etmek için neoadjuvan sitoredüktif hormon tedavisi yararlı olabilir. Kapsül dışına yayılım ya da seminal vezikül invazyonu durumlarında planlama hedef hacim (Planning target volume-PTV) genişletilebilir, uygun olduğunda pelvik lenf nodları da dahil edilebilir⁴³.

Bazı hastalar EBRT için optimal aday olmayabilirler ve başka tedavi yöntemleri daha uygun olabilir. Bu hastalara bir örnek bilateral kalça protezi olup, protezin yarattığı artefakt nedeniyle teknik olarak BT temelli tedavi planlamasının sorunlu olduğu hastalardır. Bu durumlarda, daha az artefaktla daha iyi bir hedef belirlenebilmesi için, MRI temelli simülasyon ya da BT-MRI füzyon teknikleri kullanılabilir. Alternatif olarak, prostatın daha net görüntülenebildiği ultrason kılavuzluğunda brakiterapi seçilebilir. EBRT planlamasında, prostata yeterli tedavi dozunun verilebilmesi ve bağırsak ve mesaneye verilen dozun minimize edilmesi kritik bir durumdur. Prostat hedef hacmine aşırı yakın ince barsağı bulunan hastalar ya da rektal kanser ve ya testis seminomu gibi prostat kanseri dışında bir nedenle daha önce pelvik bölgeye radyoterapi alanlar, eksternal radyoterapi ile güvenli bir şekilde tümör öldürücü dozu alamayabilirler ve brakiterapi gibi alternatif yöntemlerden daha fazla fayda görebilirler⁴³.

2.3.6. Doz Arttırımı

Prostat kanserinde EBRT kullanılması 1980'lerin ortalarından beri dramatik bir şekilde gelişmiştir. Geleneksel olarak, alan sınırları, pelvik lenf nodları, prostat ve seminal vezikülleri içerecek şekilde kemikler ile belirlenmekteydi (aynı zamanda 4- alan “kutu” tekniği adı verilmektedir- 4-field “box” technique). Bu alanlar kullanıldığında, büyük miktarlarda normal doku da radyasyona maruz kalmaktaydı. Bu da, prostata güvenli bir şekilde uygulanabilecek dozu 64 ila 70 Gy arasında sınırlamaktaydı ve bunun üzerindeki dozlarda özellikle bağırsak ve rektumda ciddi morbidite riski bulunmaktaydı (Smit ve ark. 1990)⁴³.

Üç boyutlu tedavi planlama ve uygulamasını kullanan 3D-CRT ve YART gibi daha yeni teknikler, EBRT'yi ciddi oranda geliştirmiştir. Daha etkin ve etkili tedavi uygulanmasını sağlamış ve tümör kontrolünü ve morbidite sonuçlarını iyileştirmiştir⁴³.

2.3.7. YART Tedavi Planlama ve Uygulama Teknikleri

Üç boyutlu tedavi planlama tekniklerinin geliştirilmesi EBRT'nin doğruluğunu anlamlı oranda arttırmıştır. Radyasyon onkolojisi simülasyon ünitelerindeki tedavi planlama BT ve MRI cihazları, tedavi planlama yazılımlarına doğrudan verilebilecek komplet volümetrik anatomik bilginin elde edilmesini sağlamaktadır. Radyoterapi planı, risk altındaki organı daha iyi koruyacak şekilde kişisel olarak şekillendirilmiş ışınlarla hedef organın ve normal dokunun dikkatli bir şekilde tanımlamasından sonra oluşturulmaktadır. Daha sonra; doz dağılımları, ya grafik olarak doz-hacim histogramları ile (DVH) ya da aksiyel, sagittal ve/veya koronal BT görüntüleri ile analiz edilmektedir. Volümetrik parametreler kullanılarak daha dikkatli hedef doku ve normal doku doz dağılımı analizi yapılabilmektedir⁴³.

2.3.8. YART Tedavi Planlaması

Üç boyutlu (3D) konformal radyoterapi, dozimetristin ışının özelliklerini seçtiği (yönü, ağırlığı, şekli ve modifiye ediciler) ve buna bağlı olarak hesaplamaların yapıldığı bir ileri (forward) tedavi planlama prosesidir. Bu spesifikasyonlardan, deneme ve hata-bazlı bir yaklaşımla en iyi doz dağılımı seçilmektedir. IMRT ile, ters planlama (inverse planning) adı verilen bir matematiksel yaklaşım kullanılmaktadır. Bu proseste, hedef doz ve kapsama dozu seçilmekte ve sonra normal doku dozu ve hacim sınırlamaları bilgisayar programına yük-lenmektedir. Bu optimizasyon algoritması, tekrarlı bir şekilde ve istenilen doz dağılımına ulaşılan kadar, her bir radyasyon ışınının yoğunluk profilini ve her tedavi alanının ya da açıklığının spesifik şeklini modifiye etmektedir. Işınlar uniform değildir. Yani, ışının yoğunluğu tedavi alanına göre değişmektedir. Her ışının yoğunluğu ayarlanarak; PTV ile rektum ve mesane arasında dik bir doz gradyanı oluşturulmaktadır. Bu da, tipik olarak PTV'nin en az %85-90'ının preskripsiyon dozunu almasını ve rektum ile mesane dozlarının belirtilen toleranslar içinde kalmasını

sağlamaktadır. Mesane ve rektum gibi PTV ile çakışan organlara verilen dozlar sıklıkla preskripsiyon dozunun $<100\%$ 'ünü alacak şekilde sınırlandırılmıştır. Doz gradiyentinin hızlı düşüşü ile, hedefin hatasız olarak belirlenmesi IMRT planı uygulamasında, artan bir şekilde önem kazanmaktadır. Tedavi planlama çalışmalarında, 3D konformal tedavi planlaması ile karşılaştırıldığında, PTV etrafındaki doz dağılımlarının konformalitesinin iyileştirildiği gösterilmiştir.(De Meerleer ve ark. 2000; Ling ve ark. 1996).

Son 10-15 yıl zarfında, IMRT tedavisi için pek çok teknik ortaya konulmuştur (örneğin, “step and shoot”, sliding window, helikal fan beam, volümetrik ark tedavisi (VMAT)). Bununla birlikte, hepsinin ortak hedefi, eşit ya da neredeyse eşit boşluklar bırakarak düzenlenmiş çoklu koplanar alanları kullanarak hastada konkav bir doz dağılımı ortaya çıkarmaktır. MSKCC’de, PTV’yi 81 Gy ya da daha yüksek dozlarda kapsayabilmek için, 5-7 alan kullanılmaktadır (Şekil 2). Diğer teknikler arasında benzer ama bir miktar farklı doz dağılımları oluşturan ark-temelli tedaviler ya da özelleştirilmiş tomoterapi üniteleri bulunmaktadır⁴³.

2.3.9. Doz Hacim Grafiği (Dose Volume Histogram-DVH) parametreleri

Prostat radyoterapisinde, geç rektal komplikasyonların, doz eskalasyonunu sınırlayan temel bulgu olması nedeni ile ve bunların kalıcı olarak DVH parametreleri ile ilişkili olmasından dolayı, radyasyon onkologları için bu konunun büyük bir ilgi odağı olması ortadadır. Radyasyonla oluşan akut ve geç rektal toksisite ile DVH parametrelerinin korelasyonu ile ilgili literatürde çok sayıda yayınlanmış veri bulunmaktadır. Prostat kanseri için EBRT kullanan çok sayıda çalışmada, son nokta olarak rektal kanama alınarak, çeşitli doz-hacim parametrelerinde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Ne yazık ki, çalışmalar arasında, son noktalar ve takip farklılıkları göstermektedir. Dahası, belirli doz –hacim parametreleri için eşik değerleri tek hasta popülasyonundan alınmıştır ve ikinci bir popülasyonda prospektif olarak desteklenmemiştir. Ayrıca, farklı doz-hacim parametreleri nadiren birleştirilmiş ve incelenmiştir. Böylece, sadece tek bir parametre incelendiğinde, doz-hacim histogram bilgisinin büyük bir bölümü boşa gitmiştir. Bununla beraber, QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic- Klinikte Normal Doku Etkilerinin Kantitatif Analizi) ve diğer girişimler, prostat için EBRT kullanımında klinik olarak

güvenli bir eşik değeri tanımlamak için çaba sarfetmektedir. Aşağıda seçilmiş çalışmaların verileri ve QUANTEC (Marks et al. 2010)önerileri listelenmiştir. Femur başları için ayrıca RTOG0822 (Garofalo et al. 2014) doz değerleri kullanılmıştır⁴⁴.

Çizelge 2.1. Quantec’e göre normal doku tolerans dozları

ORGAN	DOZ (Gy)
REKTUM	V50 < %50 V60< %35 V65< %25 V70< %20 V75< %15
MESANE	V65 ≤ %50 V70 ≤ % 35 V75 ≤ %25 V80 ≤ %15
FEMUR BAŞLARI	V50 < %10 RTOG0822 V40< %40 V45< %25 Dmax< %50

2.3.10. YART Tedavi Uygulaması

3D konformal radyoterapi ve/veya IMRT'yi optimize etmek için; set-up hatası ve organ hareketi gibi geometrik belirsizliklerin tanınması ve düzeltilmesi amacı ile geliştirilmiş yöntemler, tedavi uygulamasına entegre edilebilmelidir. Radyoterapi sırasında gözlenen organ hareketleri nedeniyle, prostatın pozisyonunun (interfraksiyon hareket) günden güne ve 15-20 dakikalık tedavi sırasında (intrafraksiyon hareket) değişmesi potansiyelini taşımaktadır. Görüntü kılavuzluğundaki yaklaşımlar, radyoterapi sırasındaki hedefin hareketinin üstesinden gelinmesini sağlamaktadır ve diğer bölümlerde anlatılacaktır. Açıkça, güncel klinik kullanımda, birçok görüntü kılavuzluğunda eksternal radyoterapi metodu kullanılmaktadır. En basit tekniklerden biri, günlük tedavi başlamadan hemen önce alınan iki boyutlu X-ışını imajlarında görüntülenene ve böylece pozisyon düzeltmelerinin yapılabildiği, implante edilmiş altın işaretleyicileridir. Diğer metotlar arasında ise doğru prostat, mesane ve rektum pozisyonunu saptayabilmek için bir ultrason temelli sistem bulunmaktadır. Burada B-modu ve hedeflemesi kullanılmaktadır (BAT; Nomos Corp., Sewickley, PA). En yeni ve en kompleks yaklaşım ise; tedavi planlanlama BT leri ile register edilerek uygulanabilen, BT kapasiteli lineer hızlandırıcıların kullanımınıdır.

IMRT tedavisine kılavuz olması için intraprostatik işaretleyici yerleştirmeyi kullanıyoruz. Üç radyoopak (tipik olarak altın) işaretleyicinin prostata transrektal ultrason eşliğinde yerleşimi, radyoterapi sırasında prostat hareketlerinin yakalanabilmesi için basit bir yoldur. İşaretleyiciler simulasyondan önce yerleştirilmekte ve işaretleyicilerin açıkça görülebildiği dijital olarak rekonstrükte edilen radyografiler (DRR görüntüleri) oluşturulmaktadır (Şekil 4). Elektronik portal görüntüleme cihazı kullanılarak yapılan günlük görüntüleme, tedavi öncesinde prostat pozisyonunun saptanması, verifikasyonu ve düzeltilmesini sağlamaktadır. Birkaç çalışmada gösterilmiştir ki; bu teknik, özel eğitim gerektiren ultrason temelli metodlara göre daha az kullanıcı değişkenliğine sahiptir.

Tedavi uygulaması sırasında prostat hareketini monitorize eden yeni bir sistem geliştirilmiştir (Calypso Medical Technologies Inc, Seattle, WA). Bu sistemde ayrıca transrektal olarak yerleştirilen ve uyarıldığında elektromanyetik sinyal yayan

transponderlar da kullanılmaktadır. Bu sinyalin alternatif akım manyetik dizisi ile saptanması transponderları gerçek zamanlı lokalize etmektedir. Hedef radyasyon alanından çıktığında ya da daha önce tanımlanan hareket kısıtlamasında, radyasyon akımı kapatılabilir. Aksi halde göz önüne alınmayacak olan öngörülemeyen intrafraksiyon hareket kaymaları bu sistemle saptanıp düzeltilebilmektedir. Bu şekilde, tedavi uygulamasının doğruluğunu arttırarak daha küçük PTV marginları kullanmak mümkündür ve toksisite profilini iyileştirmektedir ama bu durum henüz klinik olarak ortaya konmamıştır⁴³.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

Bu çalışmada kullanılan araç ve gereçler aşağıda belirtilmiştir.

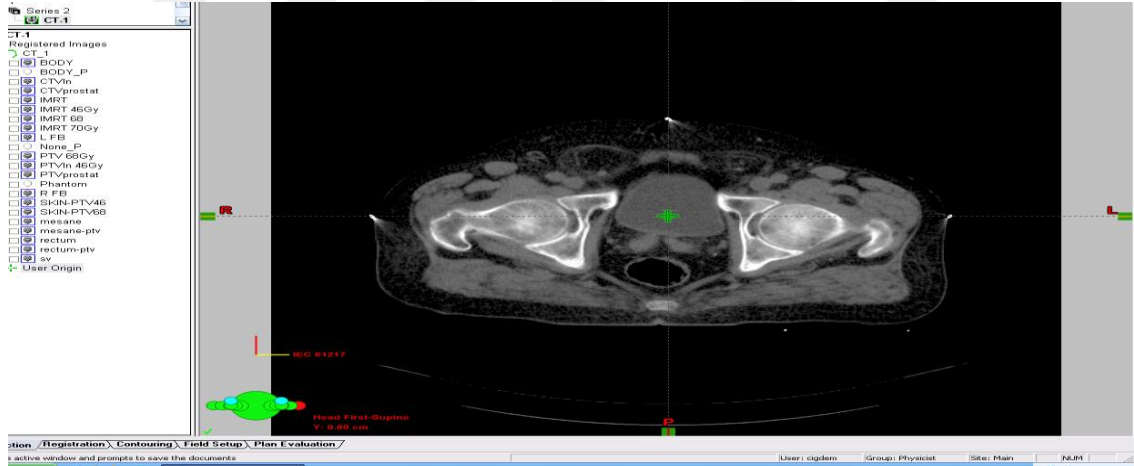
1. Siemens Marka Somatom Emotion Bilgisayarlı Tomografi Cihazı (BT)
2. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi
3. Varian marka Clinac DBX düşük enerjili (6 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazı
4. Varian marka Clinac DHX yüksek enerjili (6 MV, 18 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazı
5. Varian marka Clinac DBX düşük enerjili (6 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazının EPID (Elektronik Portal Görüntüleme) cihazı
6. Varian Portal Dosimetry yazılımı
7. Veri analizi

3.1.1. Bilgisayarlı Tomografi

YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) ve 3D-CRT (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) teknikleri ile hesaplanan tedavi planları BT (Bilgisayarlı Tomografi) kesitleri üzerinden konturlanan hedef volüm ve kritik organlar ile yapılır.



Şekil 3.1. Siemens Marka Somatom Emotion Bilgisayarlı Tomografi



Şekil 3.2. Tomografi kesiti örneği

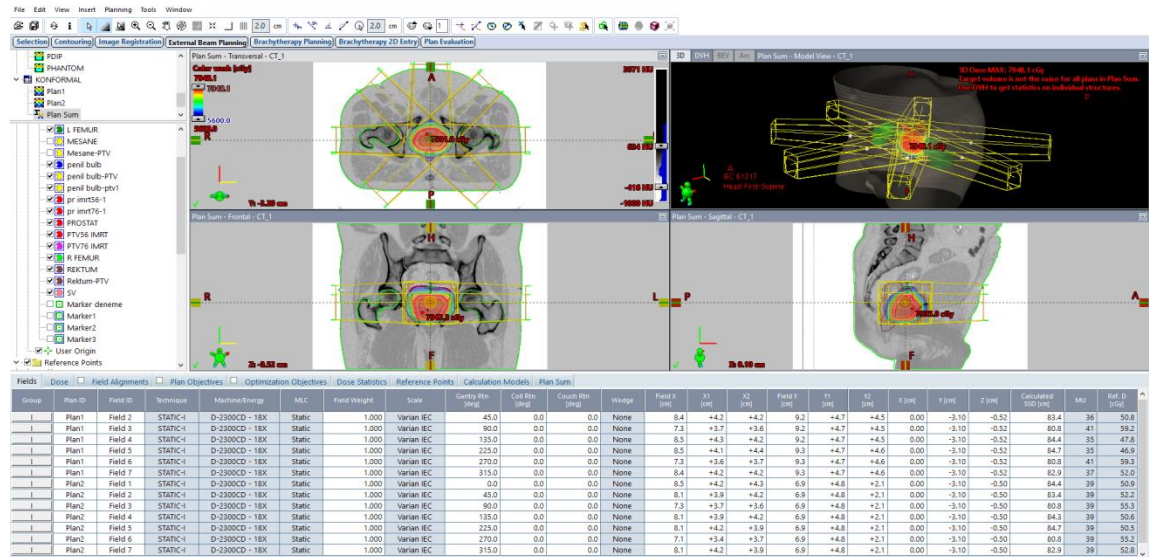
Gantri açıklığı 70 cm'dir. Tarama alanı ise 50 cm'dir. X-ışını tüpünde 80, 110, 130 kV voltaj seçeneklerine, 240 mA maksimum akıma ve tüpte 40 kW maksimum güce sahiptir.

Vücudun istenilen bölgesinin 1-10 mm arasında değişebilen kesit kalınlığında tomografi görüntüsü alınabilir.

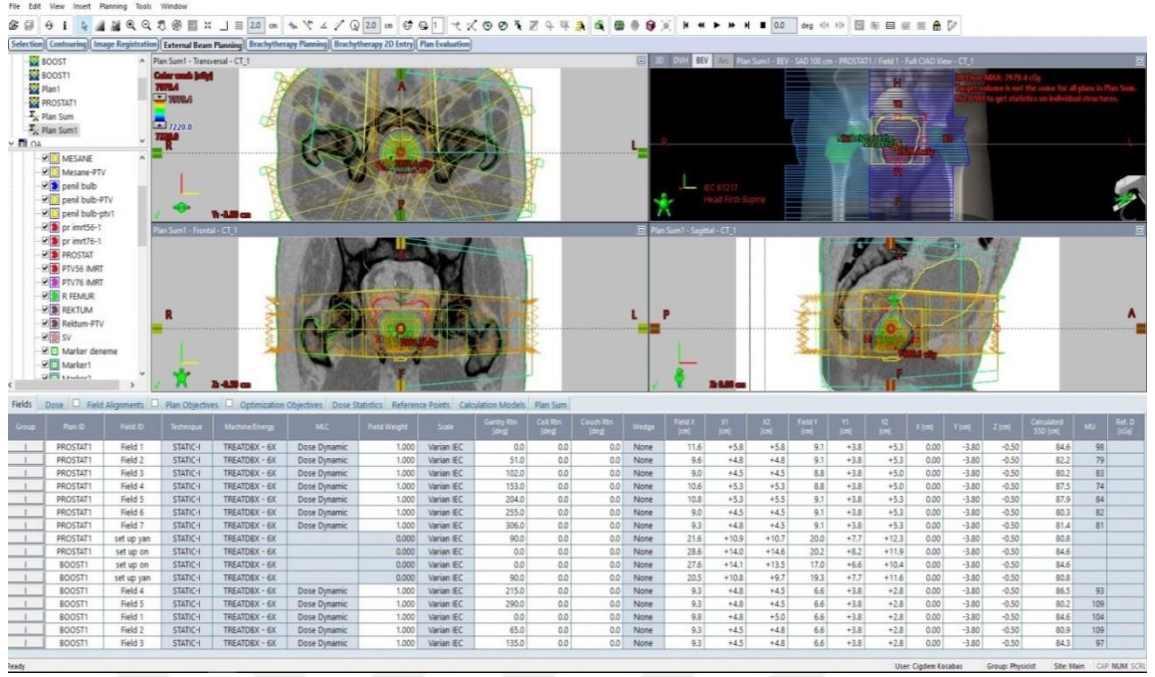
3.1.2. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi

Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi, 3D-CRT, YART, elektron gibi her tür modern radyasyon tedavi planlamasını kolaylaştıran kapsamlı bir tedavi planlama sistemidir. Windows XP işletim sistemi tabanlı olarak çalışmaktadır.

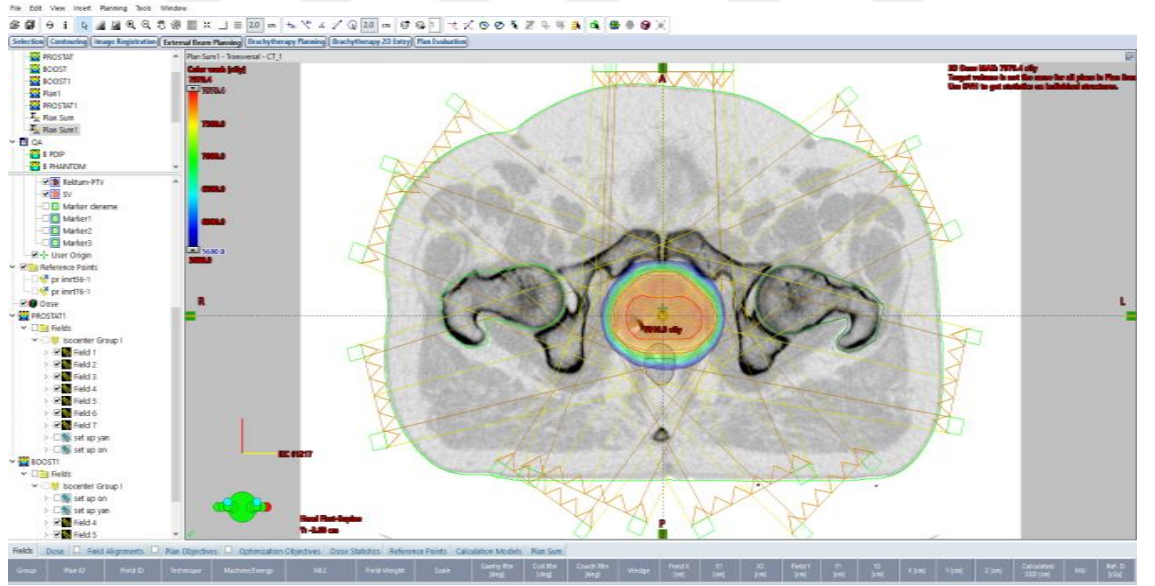
Eclipse Tedavi Planlama sisteminde birimimizdeki mevcut cihazların enerjileri ve sahip oldukları teknik özellikler ve planların hesaplandığı algoritmalar yüklenmiştir. YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tekniği ve 3D-CRT tekniği farklı enerjilere göre ve iki farklı cihaz için farklı algoritmalara göre hesaplanmaktadır. Tedavi planlamasındaki YART tekniği, AAA algoritması (Analytical Anisotropic Algorithm) ve 6MV foton enerjisi ile yapılırken, 3D-CRT tedavi planlaması tekniği, PBC algoritması (Pencil Beam Convolution Algorithm) ve 18 MV foton enerjisi ile hesaplanmıştır.



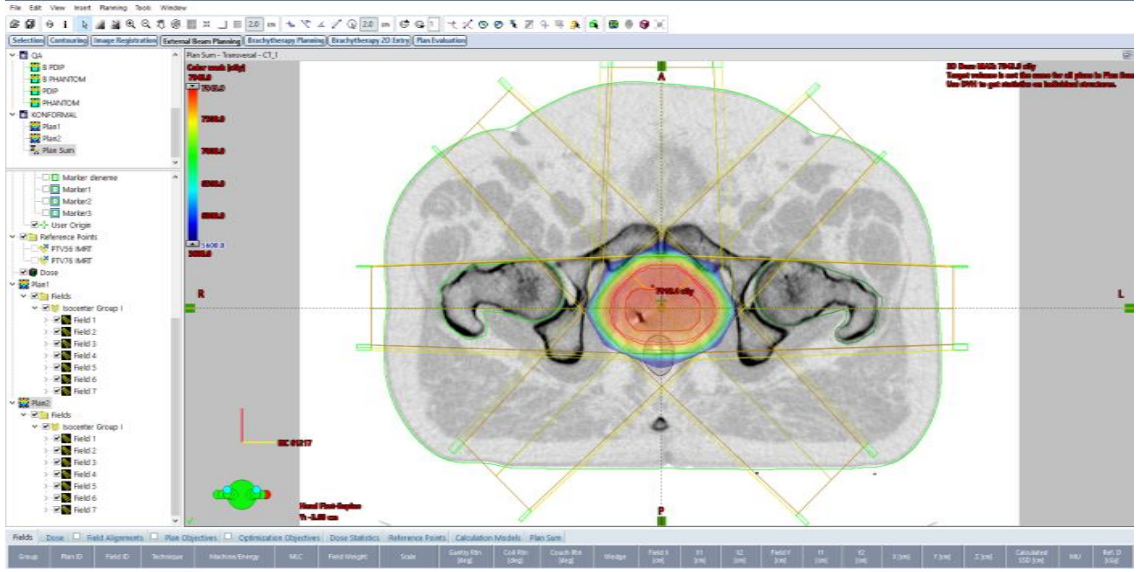
Şekil 3.3. Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde 3-DCRT (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) tekniği ile yapılan prostat kanseri tanılı hastanın tedavi planı



Şekil 3.4. Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tekniği ile yapılan prostat kanseri tanılı hastanın tedavi planı



Şekil 3.5. Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tekniği ile yapılan prostat kanseri tanılı hastanın tedavi planındaki açılar gösterimi



Şekil 3.6. Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde 3-DCRT (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) tekniği ile yapılan prostat kanseri tanılı hastanın tedavi planındaki açılarının gösterimi

3.1.3 Varian marka Clinac DBX düşük enerjili (6 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazı

Bu cihaz 6 MV foton enerjisine sahiptir. 6 MV enerji ile yapılan 3D-CRT (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) ve YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) planlarının uygulandığı tedavi cihazı. Merkezde 0,5 cm, dışta 1 cm kalınlıklarında toplam 120 dinamik çok yapraklı kolimatör sistemi vardır. ÇYK'lerin kalınlığı ise 6 cm'dir. Her bir yaprak birbirinden bağımsız motorlar ile hareket eder. Maksimum alan açıklığı 40X40 cm² ve minimum alan açıklığı ise 1X1 cm²'dir. Çok yapraklı kolimatör sistemi sayesinde kritik organlar korunur. Ayrıca YART planlarının kalite kontrollerinin yapıldığı elektronik portal görüntüleme bu cihazda yer almaktadır.



Şekil 3.7. Varian marka Clinac DBX 2100C düşük enerjili (6 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazı

3.1.4 Varian marka Clinac DHX yüksek enerjili (6 MV, 18 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazı



Şekil 3.8. Varian Marka DHX-2300 Lineer Hızlandırıcı Cihazı

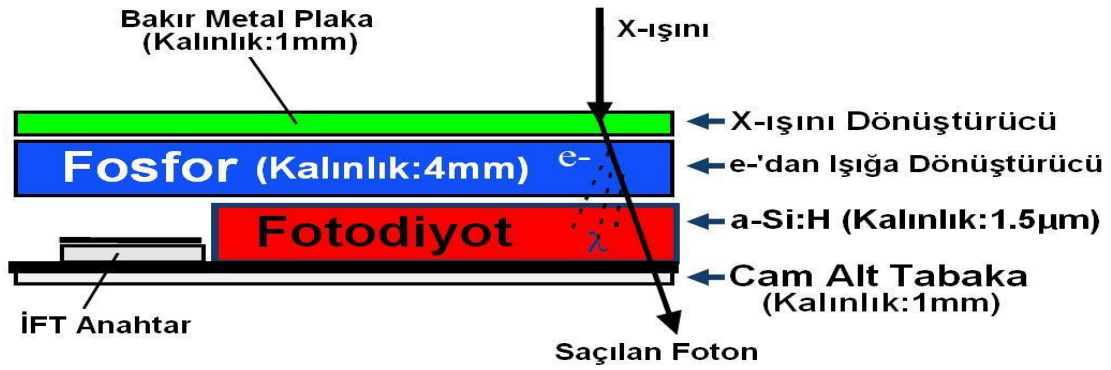
Bu cihaz 6 MV ve 18 MV foton enerjilerine ayrıca 6,9,12,16,20 MeV elektron enerjilerine sahiptir. Varian Lineer hızlandırıcı cihazında üç boyutlu konformal radyoterapi tedavi tekniği kullanılmaktadır. 3-DCRT tekniği ile planlanan hastaların tedavisi yapılmaktadır. 80 statik çok yapraklı kolimatör sistemi vardır. Yaprakların genişlikleri 1 cm olup YART tedavisi yapılmamaktadır. Cihazda EPID (Elektronik Portal Görüntüleme) sistemi mevcut olup hastanın tedavi sırasındaki doğrulamasında port film çekimleri için kullanılmaktadır.

3.1.5. Varian marka Clinac DBX düşük enerjili (6 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazının EPID (Elektronik Portal Görüntüleme) cihazı



Şekil 3.9. Varian marka Clinac DBX 2100C düşük enerjili (6 MV) lineer hızlandırıcı tedavi cihazının EPID (Elektronik Portal Görüntüleme) sistemi

Bu çalışmada kullanılan EPGC, Varian Medical Systems markasının Portal Vision aS1000 modelidir. aS1000, amorf silikon bir düz panel görüntüleyicidir. aSi1000 modelinin 40x30 cm aktif dedektör alanı vardır. 1024x768 piksel ve 0,039x0,034 mm² pixel aralığı görüntü özellikleri mevcuttur.



Şekil 3.10 EPID sisteminin bileşenleri

Varian aS1000 EPGC bazı bileşenlerden oluşmaktadır. Doz yığılması sağlamak ve saçılan radyasyonu soğurmak için üstte 1 mm kalınlığında bakır tabaka vardır. Bunun altında terbiyum katkılı gadolinyum oksisülfitten (Gd₂O₂S:Tb) yapılmış, gelen radyasyonu görünür fotona çeviren sintilasyon yapıcı fosfor ekran vardır. Sintilasyon, gelen radyasyon tarafından fosfor ekranda uyarılan elektronların eski haline dönerken görünür foton yaymasıyla gerçekleşir. 0.4 mm kalınlığındaki bu fosfor tabakasının altında, bu tabakadan gelen fotonları algılayan 1.5 mikrometre kalınlığında a-Si:H fotodiyot ve ince film transistör (İFT) anahtarlar vardır. Fosfordan gelen sinyal yük olarak piksel (fotodiyot) kapasitansında depolanır. En altta 1 mm kalınlığında cam alt tabaka bulunmaktadır. Bu yapıya ek olarak transistörden gelen yükü okuyup görüntü verisine çeviren elektronik aksam bulunmaktadır²⁸.

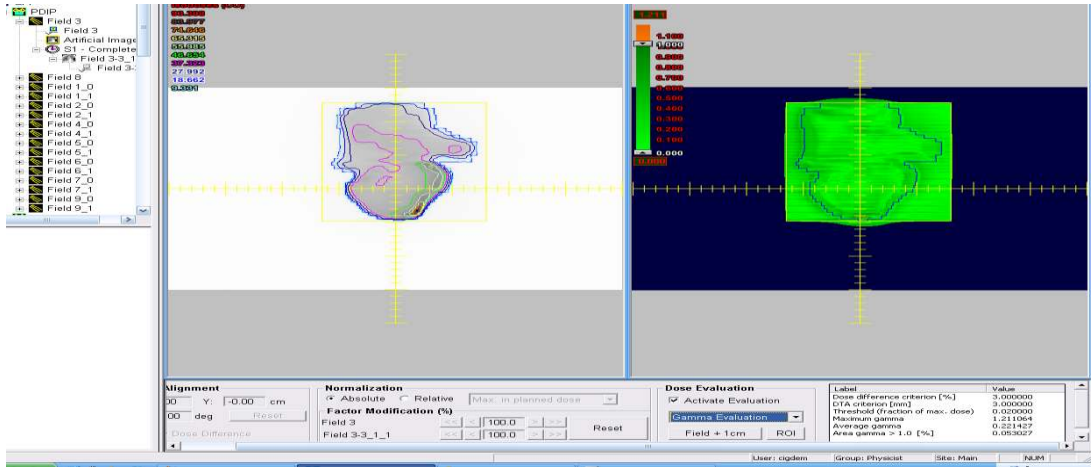
Elektronik portal görüntüleme sistemi ile port kontrolü elektronik ortamda yapılabilir. Amorfsilikon dedektörlerden oluşan EPID sistemi ve portal doz programı sayesinde YART planlamalarının dozimetrik kalite kontrollerini yapmaya olanak

sağlamaktadır. Elektronik portal görüntüleme, amorf silikon bir dedektör olan elektronik portal görüntüleme cihazı (EPGC) kullanılarak foton ışınlamasıyla görüntü elde etmeye dayanır¹⁹.

EPG'nin bir kullanım şekli, hastanın kemiksi anatomisi veya yerleştirilmiş işaretçilerden yararlanarak günlük hasta pozisyon kontrolü yapmaktır. Hastanın tedavide yatışı sırasında alınan görüntü planlama sisteminde yaratılan referans dijital olarak rekonstrükte edilmiş radyografi (DRR) görüntüsüyle karşılaştırılır ve pozisyon doğruluğu, fark varsa hasta pozisyonunda kaydırma yapmak suretiyle sağlanır. EPG'nin bir diğer kullanımı tedavi öncesi kalite kontroldür. EPG dozimetrik veri elde edebilir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi tedavilerinde çok yapraklı kolimatörler (ÇYK) ışınlama sırasında planlanan doz dağılımını sağlamak için hareket eder. Bu değişkenlere bağlı elde edilen doz dağılımının doğruluğu, her bir planın tedavide uygulanmasından önce EPG ile portal dozimetri yapılarak kontrol edilir. Planlanan akının aktarılan akıyla doğruluğu portal doz hesaplamasıyla bakılır ve gama analizi yapan yazılımlarla incelenir⁶

3.1.6. Varian Portal Dosimetry yazılımı

Varian Medical Systems tarafından geliştirilen Aria sisteminde çalışan Portal Dosimetri yazılımı portal dozimetreden alınan görüntüleri değerlendirme aracıdır. YART planlarının ön kalite kontrolünde ve makine kalite kontrolünde kullanılır. YART planında hesaplanan ışın akılarını ölçülen ışın akıları ile karşılaştıran bir kalite kontrol aracıdır. Yazılım ile doz farkı hesabı yapabildiği gibi gama indeks analizi de yapılabilir. Doz farkı, gama analiz gibi değerlendirmelerin yapılmasının ardından Aria sisteminde dijital olarak onaylanmasına izin vermektedir. Gama indeks analizi ile en büyük gama değeri, ortalama gama değeri ve gama değeri 1' den büyük olan noktaların yüzde oranı belirlenebilir.



Şekil 3.11. Portal Dozimetri Yazılımı

Gama değerlendirmesi hesaplanan ve ölçülen doz dağılımları 2D olarak karşılaştırılarak, aynı noktadaki iki doz arasındaki farkı aynı dozu alan iki izodoz arasındaki uzaklığı analiz eder. Akı haritalarındaki doz dağılımlarında, Dozlar arasındaki fark (doz difference) İzodozlar arasındaki mesafenin uyumu (Distance To Agreement, DTA) Her ikisi birlikte değerlendirilir.

Doz farkı için %3, DTA için 3mm ; Gamma index ≤ 1 Kabul kriterinin dışında kalan bölgeler Gamma index > 1 Değerlendirilen doğrulama planında Gamma index > 1 olduğu bölgenin tüm ilgilenilen alana göre oranının düşük olması alanın doğruluğunu belirler.

3.1.7 Veri Analizi

PTV 56 ve 76 için uygulanan dozların % 95'inin sardığı yüzde hacim değerleri, CI ve HI değerleri her iki teknik için karşılaştırıldı. Hedef hacimlerin % 98, % 2 ve % 50 'sinin aldığı dozlar tablo şeklinde gösterildi. Kritik organların aldığı dozlar da aynı şekilde her iki plan için karşılaştırıldı. Rektum için 50, 60, 65, 70, 75 Gy alan yüzde hacim değerleri (sırasıyla V50, V60, V65, V70, V75) ve mesane için 50, 60, 65, 70, 75 Gy' lik dozun sardığı yüzde hacimler Doz Hacim Grafiklerinden (DVH) elde edilerek tablolar şeklinde düzenlendi. Sağ ve sol femur başları için 30 Gy lik ,40 Gy'lik ve 50 Gy'lik dozu alan yüzde hacimler değerlendirildi. Bu veriler grafiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca 3-DCRT (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) planlarının ve

YART planlarının hastaya verilecek MU değerleri karşılaştırıldı. YART tekniği ile yapılan planların EPID ile kalite kontrolleri yapıp sonuçlar listelendi. Planlardan elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2. Yöntem

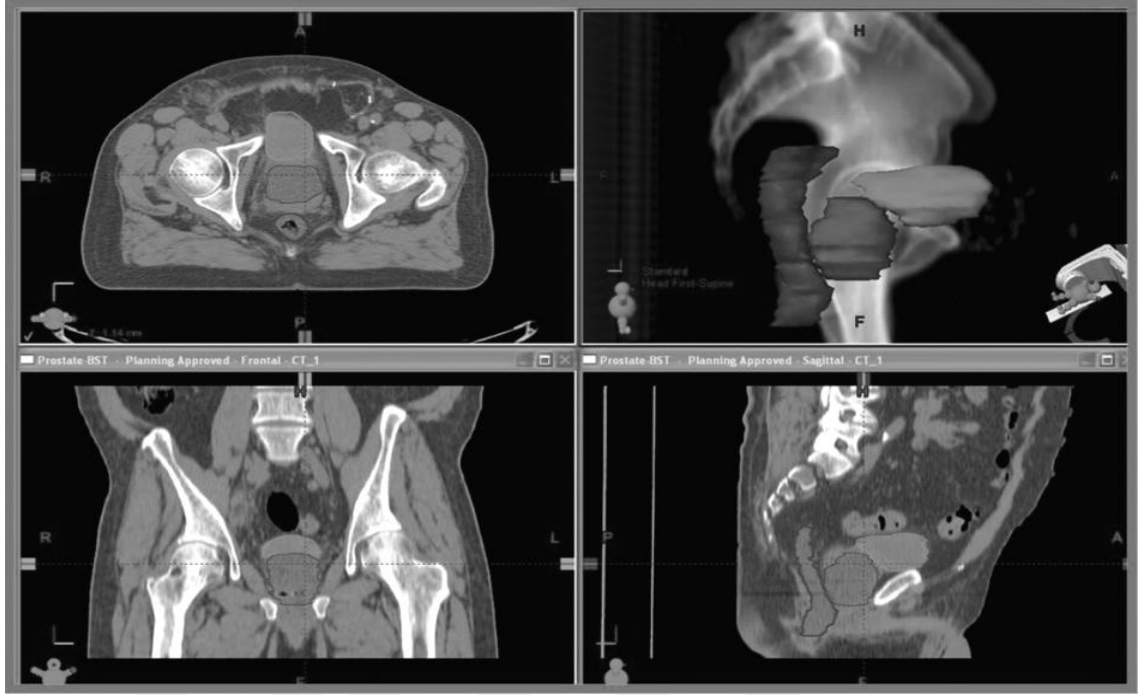
Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalında tasarlanmıştır. Geçmişte tedavi görmüş prostat kanseri hastaları içinden 10 hasta rastgele olarak seçildi. Seçilen hastaların BT görüntüleri kullanıldı.

Hastalar diz desteği ve ayak sabitleyicisi kullanılarak supin pozisyonunda eller göğüs üzerinde olacak şekilde sabitlenmektedir. Görüntüler tüm pelvisi kapsayacak şekilde 3 mm kesit kalınlığı ile alınmaktadır. Hastaların tomografi görüntüleri görüntüleme öncesinde mesanesini boşalttıktan sonra 500ml su içmesi ve yaklaşık bir saat bekledikten sonra elde edilmektedir. Elde edilen görüntüler DICOM aracılığıyla Eclipse 8.6 tedavi planlama sistemine aktarıldı. Prostat vakalarından oluşan hastaların BT görüntüleri üzerinden gross tümör volümü (GTV), klinik tümör volümü (CTV) ve planlanan tümör volümü (PTV) gibi yapılar konturlanmıştır. Prostat hastaları için rektum, mesane ve femur başları gibi risk altındaki organlar (RAO) radyasyon onkologları tarafından ICRU' nun 83 numaralı raporuna göre konturlanmıştır (9,10). On prostat hastasının tedavi planları, radyasyon onkoloğu tarafından konturlanmış volümler üzerinden Varian Eclipse tedavi planlama sistemi (TPS) kullanılarak hazırlanmıştır.

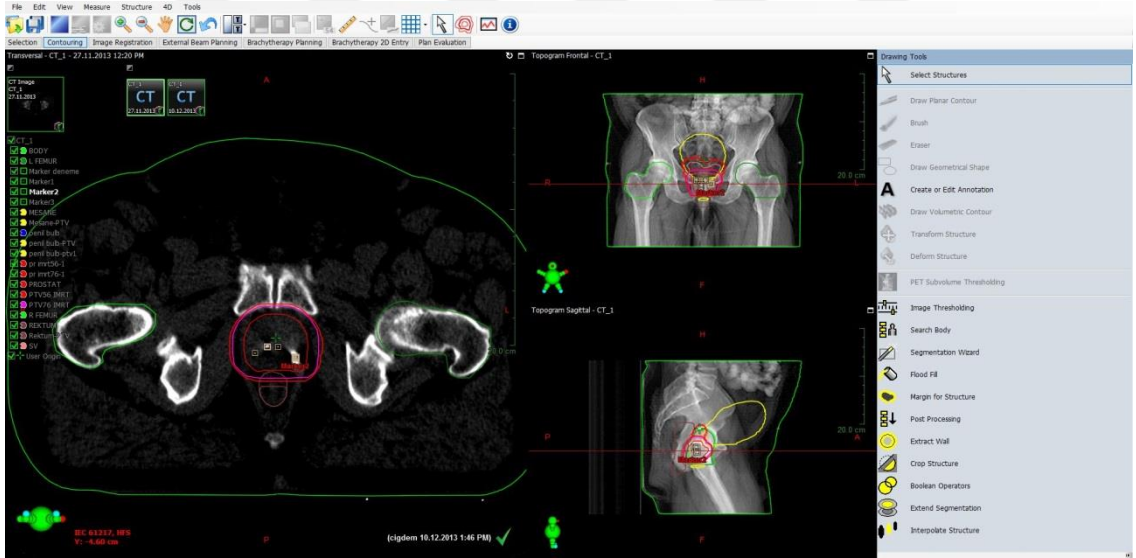
10 hastanın üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) planları günlük 2 Gy'den 28 fraksiyonda toplamda PTV 56 (prostat +seminel vezikül) hedef hacmine 56 Gy ve üzerine PTV 76 (prostat) hedef hacmine günlük 2 Gy'den 10 fraksiyonda 20 Gy ek doz olarak, Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) planları da aynı şekilde 56 Gy üzerine 20 Gy ek doz (boost planı) olarak toplam 76 Gy olarak yapılmıştır.. 3D-CRT tekniği ile yapılan ana plan ve boost planında genel olarak 0,45,90,135,225,270,315 gantri açıları ve rektumun daha iyi korunması için bazı planlarda bu açıların birkaç derece değiştirilmesi ile toplamda her bir planda 7 alan kullanılmıştır , Bu teknik için

kullanılacak enerji 18 MV foton enerjisidir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniği (YART) ile yapılan ana planın tedavi sayısı 7 alanlı olup gantri açıları 0, 51, 102, 153, 204, 255, 306 dır. Prostata ilave verilen boost planının alan sayısı 5 olup gantri açıları 0, 65, 135, 215, 290 dır. Bu açıların ana planda ve ek boost planında değişiklik göstermesi rektum, mesane ve femur başı kritik orgnlarının daha iyi korunması içindir. Bu teknik için kullanılacak enerji 6 MV foton enerjisidir. Optimizasyon işleminde günlük 2 Gy'den tanımlanmış olup kabul edilebilir doz dağılımı elde edilene kadar optimizasyon işlemine devam edilmiştir. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D-CRT) ve YART planlarında tüm kritik organların tolerans dozlarının altında kalması ve uygulanan dozun %95'inin PTV 76'ün en az %98'lik hacmini sarması amaçlandı.

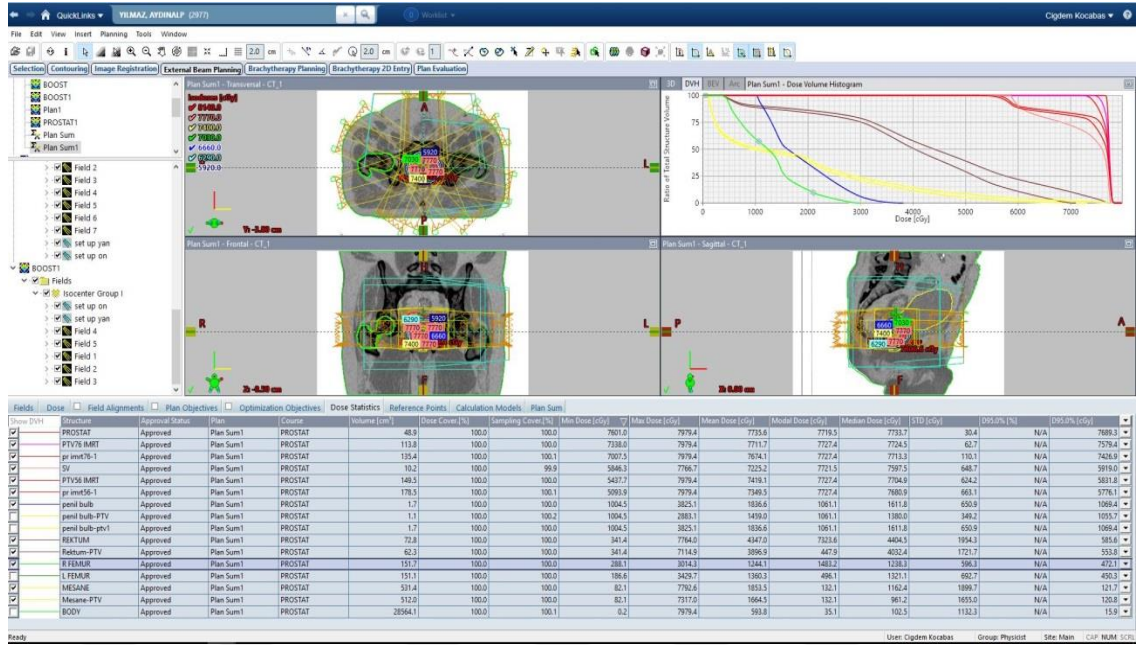
PTV 56 ve PTV 76 için uygulanan dozların % 95'inin sardığı yüzde hacim değerleri, CI ve HI değerleri her iki teknik için karşılaştırıldı. Kritik organların aldığı dozlar da aynı şekilde Doz Volüm Histogramı (DVH) dan bakılarak her iki plan için karşılaştırıldı. Rektum için 50, 60, 65, 70, 75 Gy alan yüzde hacim değerleri (sırasıyla V50, V60, V65, V70 ve V75) karşılaştırılırken mesane için 50, 60, 65, 70, 75 Gy' lik dozun sardığı yüzde hacimler karşılaştırıldı. Sağ ve sol femur başları için 30 Gy'lik, 40 Gy'lik ve 50 Gy'lik dozu alan yüzde hacimler ve maksimum doları değerlendirildi. YART planlarının portal dosimetri kalite kontrolleri yapılarak değerlendirildi. Ayrıca her iki plan tekniği için MU değerleri karşılaştırıldı.



Şekil 3.12. Prostat hastasının frontalde ve sagitaldeki olarak tomografi görüntüleri ve prostatın, mesane ve rektumun tedavi planlamadaki konturları



Şekil 3.13. Tedavi Planlama sisteminde prostat hastasının tomografi görüntüsündeki hedef hacimlerin ve tümör hacmi olan prostatın, mesane ve rektumun konturları



Şekil 3.14. Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tekniği ile yapılan prostat kanseri tanılı hastanın tedavi planında tümör hacminin, planlanan hedef hacminin ve kritik organların aldığı dozlar

4.BULGULAR

4.1. 3D-CRT ve YART Planları ile Elde Edilen PTV Dozları

10 hasta için 3D-CRT ve YART teknikleri ile oluşturulan planlar; PTV 56, PTV 76 hedef volümler için uygulanan dozların Modal dozları , Medyan dozları , standart sapmaları ve yüzde 95'lerinin (sırasıyla 53,2 ve 72,2 Gy) sardığı yüzde hacim değerleri karşılaştırıldı ayrıca hedef hacmin aldığı minimum, maksimum ve ortalama doz değerleri incelendi.

Modal Doz (Kalıcı Hedef Dozu):

Modal hedef dozu, hedef bölgede en sık oluşan emilen dozdur. Hedef bölgeyi kapsayan bir nokta ızgarası üzerinden doz dağılımı bir frekans histogramı olarak çizilirse, en yüksek frekansı gösteren doz değerine modal doz denir.

Medyan Doz (Ortanca Hedef Dozu) :

Ortanca hedef doz basitçe hedef içindeki maksimum ve minimum emilen doz değerleri arasındaki değerdir.

4.1.1. PTV 56 (56 Gy verilen Planlanan Tümör Volümü) dozları

Tüm hastalarda PTV 56'da uygulanan dozun yüzde 95'i olan 53,2 Gy'in sardığı yüzde hacimler, Medyan dozları ,modal dozları ,standart sapmaları ve ortalama değerleri 3D-CRT ve YART planları için tablo 4.1'de verilmektedir. Modal doz ortalaması 3D-CRT için 5705,2 iken YART tekniği için 5676,2. Medyan doz ortalaması 3D-CRT için 5691,7 iken YART tekniği için 5666,6 dır. Standart sapmaların ortalaması her iki teknik için sırasıyla 66 cGy ve 51,22 cGy bulunmuştur. 53,2 Gy'in sardığı yüzde hacimlerin ortalaması 3D-CRT için % 98,94 iken YART tekniği için % 99,3 olduğu gözlemlendi. Aralarında istatistiksel fark bulunamadı (p:0,07).

Çizelge 4.1. 3D-CRT ve YART planlarının PTV56 için 53,2 Gy'in sardığı yüzde hacimleri, Modal , medyan ve standart sapma karşılaştırmaları

Hastalar	MODAL DOZ (cGy)		MEDYAN DOZ (cGy)		D95(%)		Std(cGy)	
	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	5815	5629	5791	5638	99	99,2	78,1	45,7
2	5615	5756	5603	5742	97,1	100,5	79,6	55,9
3	5697	5688	5706	5681	100	98,8	48,8	63,3
4	5710	5694	5705	5665	99	99,2	75,8	52,1
5	5666	5649	5663	5637	99,4	99,1	48,8	43,6
6	5720	5644	5713	5660	99	99,5	71,1	43,9
7	5667	5714	5660	5665	99,1	99,2	57,7	64,5
8	5677	5680	5652	5670	98,2	99,6	67,8	46,9
9	5660	5643	5641	5643	98,4	99,2	55,8	46,4
10	5825	5665	5783	5665	100,2	99	76,5	49,9
ORT	5705,2	5676,2	5691,7	5666,6	98,94	99,33	66	51,22

Çizelge 4.2. 3D-CRT ve YART planlarının PTV56 için MIN DOZ, MAKSIMUM DOZ, ORTALAMA DOZ Değerleri

Hastalar	MIN DOZ (cGy)			MAX DOZ (cGy)			ORT DOZ (cGy)		
	3BKRT	YART	%Fark	3BKRT	YART	%Fark	3BKRT	YART	%Fark
1	5265	5436	3,3	5858	5778	1,4	5763	5636	2,2
2	5055	5443	7,7	5715	5860	2,5	5588	5733	2,6
3	5398	5284	2,1	5830	5765	1,1	5700	5665	0,6
4	5172	5315	2,8	5835	5771	1,1	5697	5655	0,7
5	5318	5414	1,8	5726	5736	0,2	5654	5631	0,4
6	5351	5330	0,4	5795	5762	0,6	5694	5656	0,7
7	5296	5281	0,3	5819	5821	0,0	5655	5662	0,1

8	5148	5411	5,1	5751	5780	0,5	5636	5666	0,5
9	5351	5440	1,7	5716	5764	0,8	5626	5642	0,3
10	5331	5322	0,2	5764	5860	1,7	5764	5668	1,7

4.1.2. PTV 76 (76 Gy verilen Planlanan Tümör Volümü) dozları

Tüm hastalarda PTV 76'da uygulanan dozun yüzde 95'i olan 72,2 Gy'in sardığı yüzde hacimler, Medyan dozları ,modal dozları ,standart sapmaları ve ortalama değerleri 3D-CRT ve YART planları için tablo 4.1'de verilmektedir. Modal doz ortalaması 3D-CRT için 7753,8 iken YART tekniği için 7725,1. Medyan doz ortalaması 3D-CRT için 7727,9 iken YART tekniği için 7723,2 dir. Standart sapmaların ortalaması her iki teknik için sırasıyla 78,59 cGy ve 61,56 cGy bulunmuştur. 53,2 Gy'in sardığı yüzde hacimlerin ortalaması 3D-CRT için % 99,49 iken YART tekniği için % 100,06 olduğu gözlemlendi. Aralarında istatistiksel fark bulunamadı (p:0,06).

Çizelge 4.3. 3D-CRT ve YART planlarının PTV76 için 72,2 Gy'in sardığı PTV 76 yüzde hacimleri, Modal , medyan ve standart sapma karşılaştırmaları

Hastalar	MODAL DOZ (cGy)		MEDYAN DOZ (cGy)		D95(%)		Std(cGy)	
	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	7887	7671	7847	7694	100,1	99,9	96,2	56,6
2	7723	7852	7716	7824	99	101	94,1	74,3
3	7711	7759	7719	7738	99,4	100,3	80,2	61,4
4	7756	7720	7745	7710	99,7	99,9	70	59,5
5	7690	7681	7699	7692	99,5	99,8	72,1	56
6	7763	7694	7754	7718	99,2	99,9	87,9	58,3
7	7718	7729	7692	7726	99,3	100,1	62,2	73
8	7715	7733	7630	7724	99,4	100,1	70,4	62,2
9	7694	7685	7643	7681	98,8	99,9	61,9	51,6

10	7881	7727	7834	7725	100,5	99,7	90,9	62,7
Ort	7753,8	7725,1	7727,9	7723,2	99,49	100,06	78,59	61,56

Çizelge 4.4. 3D-CRT ve YART planlarının PTV76 MIN DOZ, MAKSIMUM DOZ, ORTALAMA DOZ Değerleri

	MIN DOZ (cGy)			MAX DOZ (cGy)			ORT DOZ (cGy)		
Hastalar	3BKRT	YART	%Fark	3BKRT	YART	%Fark	3BKRT	YART	%Fark
1	7256	7374	1,6	7938	7872	0,8	7815	7692	1,6
2	7302	7479	2,4	7886	7972	1,1	7707	7813	1,4
3	7329	7390	0,8	7845	7907	0,8	7709	7732	0,3
4	7289	7374	1,2	7857	7855	0,0	7726	7704	0,3
5	7249	7370	1,7	7809	7820	0,1	7689	7688	0,0
6	7288	7392	1,4	7849	7864	0,2	7727	7711	0,2
7	7304	7368	0,9	7773	7891	1,5	7673	7723	0,7
8	7614	7406	2,7	7828	7843	0,2	7683	7716	0,4
9	7376	7453	1,0	7740	7822	1,1	7631	7679	0,6
10	7320	7338	0,2	7949	7979	0,4	7813	7711	1,3

4.2 Homojenite indeksi (HI) ve Konformite indeksi (CI)

ICRU 62'ye göre²⁴; $HI = \frac{I_{MAX}}{RI}$

$$CI = \frac{V_{RI}}{TV}$$

I_{max} , hedef hacimdeki maksimum doz,

RI, hedef hacme tanımlanan dozu (PTV56 için 5600 cGy, PTV76 için 7600 cGy),

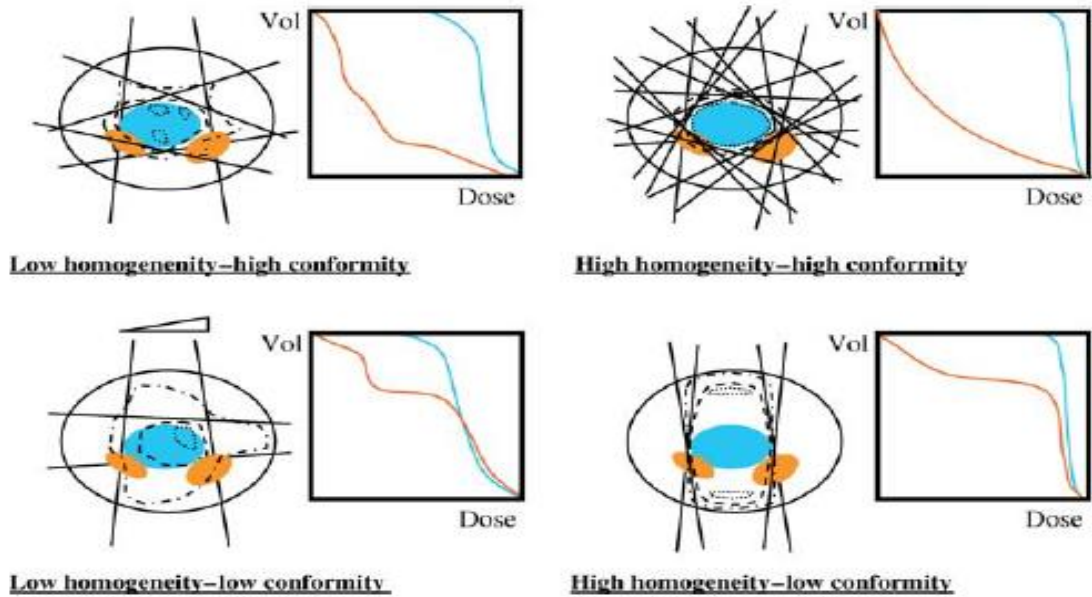
VRI, tanımlanan dozun (dozun % 95'inin) kapsadığı toplam hacim

TV, toplam hedef hacmi ifade etmektedir.

Homojenite indeksinin hesaplanması kolaydır. Düşük doz bölgelerini gözden geçirir. DVH in şekli ihmal edilir.

Konformite indeksi hedef kapsanmasını kontrol etmez

Tedavi tekniklerinin gelişmesi ile birlikte bu standartlar ICRU 83'de değiştirilmiştir.



Şekil 4.1. Düşük ve yüksek doz homojenite ve konformite örnekleri (PTV mavi, PRV turuncu renkle çizilmiştir)

$$\text{ICRU 83'e göre}^{37}; \quad HI = \frac{D2-D98}{D50}$$

$$CI = \frac{V_{RI}}{TV}$$

D2, hedef hacmin % 2'sinin aldığı doz,

D98, hedef hacmin % 98'inin aldığı doz,

D50, hedef hacmin % 50'sinin aldığı doz,

VRI, tanımlanan dozun (dozun % 98'ini) kapsadığı toplam hacmi ifade etmektedir.

Homojenite indeksini hesaplariken DVH in şekli ihmal edilir. Hesaplanması kolaydır

Konformite indeksinin hesaplanması daha zordur. Hedef kapsanmasına duyarlıdır.

ICRU 62'ye göre homojenite indeksi için en uygun değer 1 iken ICRU 83'e göre 0'dır.

Konformite indeksine ise ICRU 62 ve ICRU 83'te en uygun değer 1'dir.

Çizelge 4.5. 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 56 için D95, D98, D02, D50 Değerleri

	D95 (cGy)		D98 (cGy)		D02 (cGy)		D50 (cGy)	
Hastalar	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	5596	5553	5489	5545	5842	5732	5790	5658
2	5438	5628	5356	5493	5694	5823	5603	5728
3	5600	5534	5480	5568	5749	5774	5681	5705
4	5546	5555	5489	5489	5820	5733	5710	5665
5	5564	5548	5445	5532	5721	5717	5671	5654
6	5543	5571	5494	5540	5781	5726	5714	5660
7	5550	5558	5488	5541	5777	5793	5660	5685
8	5502	5580	5487	5543	5738	5744	5659	5671
9	5511	5556	5473	5493	5702	5824	5642	5728
10	5611	5546	5530	5545	5858	5732	5789	5658

Çizelge 4.6. 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 76 için D95, D98, D02, D50 Değerleri

	D95 (cGy)		D98 (cGy)		D02 (cGy)		D50 (cGy)	
Hastalar	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	7609	7594	7515	7555	7915	7787	7847	7693
2	7519	7677	7474	7648	7856	7936	7716	7823
3	7552	7624	7501	7582	7822	7836	7719	7738
4	7576	7596	7506	7551	7828	7800	7745	7710
5	7560	7585	7477	7539	7783	7775	7680	7692
6	7539	7596	7534	7553	7927	7803	7755	7717
7	7547	7607	7487	7556	7746	7851	7692	7725
8	7551	7605	7478	7554	7720	7814	7643	7723
9	7512	7592	7509	7552	7804	7775	7692	7681
10	7641	7579	7472	7532	7927	7796	7834	7725

Çizelge 4.7 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 56 için Homojenite İndeksleri (HI)

	ICRU 62				ICRU 83			
	HESAPLANAN		1'den sapma miktarı (%)		HESAPLANAN		0'dan sapma miktarı (%)	
Hastalar	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	1,05	1,03	5	3	0,06	0,03	6	3
2	1,02	1,05	2	5	0,06	0,06	6	6
3	1,04	1,03	4	3	0,05	0,04	5	4

4	1,04	1,03	4	3	0,06	0,04	6	4
5	1,02	1,02	2	2	0,05	0,03	5	3
6	1,03	1,03	3	3	0,05	0,03	5	3
7	1,04	1,04	4	4	0,05	0,04	5	4
8	1,03	1,03	3	3	0,04	0,04	4	4
9	1,02	1,03	2	3	0,04	0,06	4	6
10	1,03	1,05	3	5	0,06	0,03	6	3
Ort±SD	1,03±0,01	1,03±0	2,71±1,40	2,61±1,3	0,31±0,1	0,31±0,01	5,2±0,8	4±1,1

Çizelge 4.8. 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 56 için konformite indeksleri

	ICRU 62				ICRU 83			
	HESAPLANAN		1'den sapma miktarı (%)		HESAPLANAN		0'dan sapma miktarı (%)	
Hastalar	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	1	1	0	0	0,99	1	0,01	0
2	0,99	1	0,01	0	0,9	0,98	0,1	0,02
3	1	1	0	0	1	1	0	0
4	1	1	0	0	0,98	1	0,02	0
5	1	1	0	0	1	1	0	0
6	1	1	0	0	1	1	0	0
7	1	1	0	0	1	1	0	0
8	1	1	0	0	0,99	1	0,01	0

9	1	0,99	0	0,01	1	1	0	0
10	1	1	0	0	1	0,99	0	0,01
Ort±SD	1,0±0,00	1,0±0,00	0+0,003	0+0,003	1±0,03	1±0,00	0±0,03	0±0,00

Çizelge 4.9. 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 76 için Homojenite İndeksleri

	ICRU 62				ICRU 83			
	HESAPLANAN		1'den sapma miktarı (%)		HESAPLANAN		0'dan sapma miktarı (%)	
Hastalar	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	1,04	1,04	4	4	0,05	0,03	5	3
2	1,04	1,04	4	4	0,05	0,04	5	4
3	1,03	1,04	3	4	0,04	0,03	4	3
4	1,03	1,04	3	4	0,04	0,03	4	3
5	1,03	1,04	3	4	0,04	0,03	4	3
6	1,03	1,04	3	4	0,05	0,03	5	3
7	1,02	1,04	2	4	0,03	0,04	3	4
8	1,03	1,04	3	4	0,03	0,03	3	3
9	1,02	1,04	2	4	0,04	0,03	4	3
10	1,05	1,04	5	4	0,06	0,03	6	3
Ort±SD	1,03±0,01	1,04±0	3,20±0,87	4+0,00	0,04±0,01	0,03±0,0	4,3±0,9	3,2±0,4

Çizelge 4.10. 3D-CRT Konformal planlarının ve YART Planlarının Ptv 76 için konformite indeksleri

	ICRU 62				ICRU 83			
	HESAPLANAN		1'den sapma miktarı (%)		HESAPLANAN		0'dan sapma miktarı (%)	
Hastalar	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	1,00	1,00	0	0	1,00	1,00	0	0
2	0,99	1,01	0,01	0,01	1,00	1,00	0	0
3	0,99	1,00	0,01	0	1,00	1,00	0	0
4	1,00	1,00	0	0	1,00	1,00	0	0
5	1,00	1,00	0	0	1,00	1,00	0	0
6	0,99	1,00	0,01	0	1,00	1,00	0	0
7	0,99	1,00	0,01	0	1,00	1,00	0	0
8	0,99	1,00	0,01	0	1,00	1,00	0	0
9	0,99	1,00	0,01	0	1,00	1,00	0	0
10	1,01	1,00	0,01	0	1,00	1,00	0	0
Ort±SD	0,99±0,0	1,0±0,00	0,01±0,0	0±0,00	1±0,03	1±0,00	0±0,0	0±0,00

Çizelge 4.11. 3BKRT ve YART planlarında hedef volümleri için ortalama doz, minimum doz, maksimum doz, homojenite ve konformite indeksi ortalama, standart sapma ve p değerleri

	3BKRT	YART	p değeri
	(ortalama ± standart sapma)	(ortalama ± standart sapma)	p<0,005
PTV56			
Min doz	5269 ± 103	5368 ± 64	0,06
Max doz	5781 ± 51	5790 ± 40	0,4
Ort doz	5678 ± 54	5661 ± 27	0,14
D95	5546 ± 50	5563 ± 25	0,32
D98	5473 ± 44	5529 ± 26	0,002
D02	5768 ± 55	5760 ± 39	0,36
D50	5692 ± 57	5681 ± 28	0,31
PTV76			
Min doz	7333 ± 100	7394 ± 40	0,04
Max doz	7847 ± 62	7883 ± 53	0,02
Ort doz	7717 ± 55	7717 ± 36	0,36
D95	7567 ± 31	7606 ± 27	0,002
D98	7495 ± 20	7562 ± 31	0,003
D02	7833 ± 70	7817 ± 46	0,22
D50	7732 ± 62	7722 ± 37	0,36
HI PTV 56			
ICRU 62	1,03±0,01	1,03±0,00	0,400
ICRU 83	0,31±0,1	0,31±0,01	0,22
HI PTV 76			
ICRU 62	1,03 ± 0,01	1,04 ± 0,00	0,190
ICRU 83	0,04± 0,01	0,03 ± 0,00	0,200
CI PTV 56			
ICRU 62	1,0±0,00	1,0±0,00	0,500
ICRU 83	1±0,03	1±0.00	0,370
CI PTV 76			
ICRU 62	0,99±0,0	1,0±0,00	0,003
ICRU 83	1±0,03	1±0.00	0,500

4.3. Rektum Dozları

Rektumun aldığı doz için 3D-CRT ve YART planlarında V50, V60, V65 , V70 ve V75 değerleri incelendi. Rektum için ortalama V50 değerlerinin 3D-CRT tekniğinde % 50,95 olduğu gözlenirken YART tekniğinde % 39,22 olduğu görüldü. Ortalama V60 değerleri ise her iki teknik için sırasıyla % 30,45 ve %23,23 bulundu. Ortalama V65 değerleri 3D-CRT tekniğinde %22,71 ve YART tekniğinde 17,28 dir. Ortalama V70 değerleri 3D-CRT tekniğinde %16,28 ve YART tekniğinde 11,51 olarak gözlenmiştir. Ortalama V75 değerleri 3D-CRT tekniğinde %7,33 ve YART tekniğinde %5,23 dir. Rektumun aldığı doz değerleri olarak V50, V60, V65, V70, V75 değerleri iki teknik için istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur. (sırasıyla p:0,005, p:0,003, p:0,003, p:0,002, p:0,009). V50, V60, V65, V70, V75 değerleri tablo 4.7’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.12. 3D-CRT Konformal planlarında ve YART Planlarında Rektum’ un 50, 60, 65, 70, 75 Gy alan hacminin yüzde değerleri

	V50 (%)		V60 (%)		V65 (%)		V70 (%)		V75 (%)	
Hastalar	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	45,26	29,66	23,27	14,16	19,35	10,25	13,24	5,45	6,32	1,46
2	49,22	36,35	31	23,27	23,75	17,58	16,37	12,18	4,09	9,95
3	62,4	39,23	34,54	22,12	25,34	16,27	18,16	10,35	8,16	4,33
4	55,36	49,01	35,17	29,01	26,4	21,62	18,88	14,55	9,16	6,21
5	55,30	43,05	35,29	26,35	26,89	19,53	18,29	13,33	7,66	5,54
6	48,03	40,37	32,83	26,85	26,46	20,71	20,00	14,68	8,62	5,49
7	48,91	41,77	27,56	24,61	20,59	18,16	14,77	11,59	7,52	4,71
8	53,32	39,12	33,88	24,91	18,61	17,37	13,75	11,69	7,77	5,38

9	40,45	34,60	23,06	19,05	18,46	15,15	14,04	11,16	6,39	5,54
10	51,24	39,00	27,91	21,95	21,25	16,11	15,33	10,15	7,6	3,72
Ort	50,95	39,22	30,45	23,23	22,71	17,28	16,28	11,51	7,33	5,23

4.4. Mesane Dozları

Mesanenin aldığı doz için 3D-CRT ve YART planlarında V50, V60, V65 , V70 ve V75 değerleri incelendi. Mesane için ortalama V50 değerlerinin 3D-CRT tekniğinde % 19,98 olduğu gözlenirken YART tekniğinde % 39,22 olduğu görüldü. Ortalama V60 değerleri ise her iki teknik için sırasıyla % 14,17 ve %11,18 bulundu. Ortalama V65 değerleri 3D-CRT tekniğinde %11,84 ve YART tekniğinde 8,95 dir. Ortalama V70 değerleri 3D-CRT tekniğinde %9,31 ve YART tekniğinde 7,04 olarak gözlenmiştir. Ortalama V75 değerleri 3D-CRT tekniğinde %5,36 ve YART tekniğinde %4,63 dir. Rektumun aldığı doz değerleri olarak V50, V60, V65, V70 değerleri iki teknik için istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur. (V50, V60, V65, V70 için $p<0.001$).V75 değeri için istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulunmamıştır. ($p=0.11$)

Çizelge 4.13. 3D-CRT Konformal planlarında ve YART Planlarında 50, 60, 65, 70, 75 Gy alan MESANE'nin % Hacim değerleri

	V50 (%)		V60 (%)		V65 (%)		V70 (%)		V75 (%)	
Hastalar	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	15,6	13,36	11,4	9,47	9,6	7,82	7,64	6,29	4,87	4,16
2	34,64	29,79	26,35	20,58	22,43	17,29	18,45	12,08	11,89	9,93
3	16,30	14,12	11,83	10,09	9,81	4,38	7,43	6,51	3,07	4,32
4	25,4	19,54	17,34	11,70	14,42	9,46	11,6	7,33	7,15	4,58

5	26,94	22,51	19,82	15,57	16,86	13,00	13,55	10,38	7,46	6,54
6	13,55	14,42	9,97	9,29	8,48	7,54	7,02	5,88	4,76	3,56
7	23,06	19,94	15,29	11,44	12,39	9,13	9,64	7,08	4,57	4,26
8	23,95	20,07	17,55	13,78	14,75	11,39	9,84	8,93	5,47	5,41
9	10,71	9,08	6,47	5,67	5,26	4,70	3,99	3,81	1,81	2,43
10	9,61	8,43	5,68	4,20	4,43	4,83	4,00	2,15	2,55	1,06
Ort	19,98	17,13	14,17	11,18	11,84	8,95	9,31	7,04	5,36	4,63

4.5. Sağ ve sol femur başı dozları

10 hastanın sağ ve sol femur başları için her iki planlama tekniğinde V30, V40, V50 değerleri incelendi. Sol femur başı için 3D-CRT ve YART planları ile elde edilen ortalama V30 değerleri sırasıyla % 22,86 ve % 4,74 bulunurken sağ femur başı için sırasıyla % 23,63 ve % 5,32 bulundu. 3D-CRT ve YART planlarından elde edilen V40 değerleri sol femur başı için sırasıyla %8,61 ve %0,12 olarak bulunmuştur. V40 değerleri sağ femur başı için iki teknikte sırasıyla %9,30 ve %0,15 olarak gözlenmiştir. Sol femur başı için 3D-CRT ile elde edilen V50 değeri %0,07 iken, sağ femur başı için V50 değeri %0,06 olarak bulunmuştur. Her iki femur başı için YART planlarında V50 değerleri görülmemiştir. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında V30 değerlerinde sol femur ve sağ femur için anlamlı fark bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında V40 değerlerinde sol femur ve sağ femur için anlamlı fark bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Her iki planlama tekniği ile elde edilen V30, V40, V50 değerleri sağ ve sol femur başı için çizelge 4.14 ve 4.15’de verilmektedir.

Çizelge 4.14. 3D-CRT Konformal planlarında ve YART Planlarında 30, 40, 50 Gy alan Sol Femur Başının % Hacim değerleri

	V30(% Hacim)		V40(% Hacim)		V50(% Hacim)	
Hastalar	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	8,87	2,14	1,77	–	–	–
2	29,73	11,2	11,8	0,77	–	–
3	3,78	2,11	0,19	–	–	–
4	41	1,24	9,82	–	0,12	–
5	20,25	10,77	9,86	0,43	–	–
6	48,29	7,68	24,85	0,12	0,12	–
7	21,16	5,09	10,60	0,16	0,22	–
8	42,5	5,15	15,89	0,02	–	–
9	3,57	1,68	0,059	–	–	–
10	9,43	0,30	1,26	–	–	–
Ort	22,86	4,74	8,61	0,12	0,07	–

Çizelge 4.15. 3D-CRT Konformal planlarında ve YART Planlarında 30, 40, 50 Gy alan Sağ Femur Başının % Hacim değerleri

	V30(% Hacim)		V40(% Hacim)		V50(% Hacim)	
Hastalar	3BKRT	YART	3BKRT	YART	3BKRT	YART
1	7,26	1,28	1,31	–	–	–
2	32,84	15,6	13,65	0,57	–	–
3	5,89	2,73	1,49	–	–	–
4	38,5	2,08	12,33	–	0,009	–
5	22,94	12,92	10,37	0,74	0,046	–
6	53,23	7,97	28,19	0,13	0,006	–
7	22,42	4,35	11,36	0,05	–	–

8	42,73	4,63	13,45	–	–	–
9	2,23	1,68	0,033	–	–	–
10	8,24	0,001	0,82	–	–	–
Ort	23,63	5,32	9,30	0,15	0,06	–

4.6. MU Değerleri

3D-CRT ve YART teknikleri kullanılarak yapılan planlarının toplam MU verileri değerlendirildi. Ortalama MU değerleri 3D-CRT için 543 olarak gözlenirken YART tekniğinde 1171 olarak gözlemlendi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,0001$). MU değerleri her iki teknik için tablo 4.11’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.16. 3D-CRT Konformal planlarında ve YART Planlarında Hesaplanan MU değerleri

HASTALAR	3-DCRT (MU DEĞERİ)	YART (MU DEĞERİ)
1	521	1393
2	565	1236
3	601	1269
4	475	1303

5	587	1086
6	511	1042
7	628	1093
8	502	1050
9	491	1065
10	550	1175
Ort	543	1171

4.7. EPID ile YART planlarının Kalite Kontrolü

Portal dozimetri KK planları Portal Dosimetry gama analizi seçeneği kullanılarak değerlendirilmiştir. Doz farkı %3, uyum mesafesi (DTA) 3 mm kriterlerinde gama analizleri yapılmıştır. Portal Dosimetry yazılımında planlananla, ölçülen planın izodoz uyumluluğu için otomatik hizalama seçeneği kullanılmıştır.

Bu yöntem ölçülen ve hesaplanan doz dağılımlarını karşılaştırmada kullanılır. Ölçülen referans ve hesaplanan ise karşılaştırılan olarak kabul edilmektedir. Doz farkı kriteri $\Delta D M$ ve uyum mesafesi (distance to agreement, DTA) kriteri $\Delta d M$ parametreleri karşılaştırmada kullanılır. Klinik kalite kontrol uygulamalarımızda standart geçme kriteri $\Delta DM = 3\%$ ve $\Delta d M = 3 \text{ mm}$ 'dir.

1'den küçük gama yüzdesi ($\gamma < 1[\%]$), ortalama gama, ve $\gamma < 1[\%]$ değerlerinin farkına bakılan karşılaştırmalarda 1'den küçük gama değeri %95'ten fazla ise KK ideal, %90-95 aralığında ise kabul edilebilir ve %90'dan küçük ise KK başarısız olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca ortalama gama değerinin 0,5'ten düşük olması da planlar için tercih sebebidir. 10 hastanın PTV56 için ve PTV76 için yapılan YART planlarında KK değerlendirilmesinde 1' den küçük area gama değerinin ortalama olarak %95 'ten büyük olduğu bulunmuştur. Bu sebeple YART planları başarılı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca YART planlarının KK'nın ortalama gama değerlerine bakıldığında 0,5'ten küçük olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 4.17. Portal Dozimetri yazılımındaki PTV 76 YART planlarının verifikasyonu sonucu elde edilen gama değerleri

HASTALAR	MAX GAMA (5 ALAN ORTALAMA DEĞERLERİ)	ORT GAMA (5 ALAN ORTALAMA DEĞERLERİ)	AREA GAMA (%) (5 ALAN ORTALAMA DEĞERLERİ)
1	1,16	0,28	99,7
2	1,32	0,41	99,2
3	1,25	0,25	99,6
4	0,98	0,37	99,9
5	1,58	0,32	98,8
6	1,09	0,33	99,8
7	1,33	0,38	99,4
8	1,15	0,27	99,7
9	0,97	0,42	99,9
10	1,42	0,21	99,2
Ort	1,23	0,32	99,5

Çizelge 4.18. Portal Dozimetri yazılımındaki PTV 56 YART planlarının verifikasyonu sonucu elde edilen gama değerleri

HASTALAR	MAX GAMA (7 ALAN ORTALAMA DEĞERLERİ)	ORT GAMA (7 ALAN ORTALAMA DEĞERLERİ)	AREA GAMA (%) (7ALAN ORTALAMA DEĞERLERİ)
1	1,25	0,36	99,4
2	1,37	0,34	99,0
3	1,14	0,32	99,4
4	1,62	0,41	97,7
5	1,23	0,37	99,4
6	1,32	0,33	99,2
7	1,54	0,43	98,6
8	1,21	0,31	99,8
9	1,41	0,33	98,8
10	1,36	0,35	99,3
Ort	1,35	0,36	99,1

5.TARTIŞMA

YART tekniği radyoterapide teknolojinin getirdiği son yeniliklerden biridir. YART tekniğinde 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi’de (3DCRT) kullanılan Doz-Hacim Grafikleri (DVH) ve hedef-kritik organ tanımları gibi tüm terimler kullanılır. Bu nedenle YART tedavisi 3DCRT’nin bir uzantısı olarak düşünülebilir. Özellikle konkav şekilli hedef hacimlerde IMRT doz yoğunlukları ayarlanmış alanlar kullanıldığından daha iyi doz kapsamı elde edilir. Çoğu araştırmacı YART’ın baş-boyun, prostat ve servikal bölgeler için 3DCRT’den daha üstün olduğunu göstermiştir.^[46-51]

Prostat, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi için oldukça uygun bir tedavi bölgesidir. Hedef hacim içinde doz artışı yapılırken rektum ve mesane dozları düşürülebildiğinden prostat için Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi etkin bir tedavi tekniğidir. 3D-CRT (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) tekniği ile karşılaştırıldığında Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi’de prostat içinde doz artışı yapılırken geç ve erken dönem toksisitenin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Zelefsky ve arkadaşlarının⁵², Lee ve arkadaşlarının⁵³, Zhu ve arkadaşlarının⁵⁴ yaptığı üç boyutlu konformal radyoterapi ile IMRT karşılaştırmalı çalışmada, IMRT ile hedef hacmin daha iyi ışımlandığı, rektum, mesane ve femur gibi kritik organların ışınlanan hacimlerinin azaldığı böylece daha iyi korunduğunu bildirmişlerdir⁵⁵.

Luxton ve ark.⁵⁶ çalışmalarında prostat kanseri hastalarına hem 3D-CRT hem de YART planlar yapmışlar ve planlanan tümör volümünün dozunu sırasıyla 74,6+0,3 Gy ve 74,7+1,1 Gy olarak bulmuşlardır. Ayrıca rektum ve mesane dozları da YART planlarda 3D-CRT planlara kıyasla anlamlı miktarda düşük çıkmıştır. Bu çalışmada görüldüğü üzere tanımlanan tümör volüm dozlarının iki teknikte de birbirine yakın olduğu bunun yanında kritik organların YART planlarında daha düşük aldığı açıklanmıştır. YART tekniği ile yapılan planların aynı dozla daha iyi bir şekilde rektum mesane gibi organların koruduğu gösterilmiştir.

Bu tez çalışmasında da 10 hastanın tedavi planlarında hesaplanan PTV56 ve PTV76 hedef volümlerinin ortalama min, max, ort dozlarında ayrıca bulgulara

bakıldığında D95, D98, D02, ve D50 ortalama dozlarında 3D-CRT ve YART teknikleri arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. 3D-CRT tekniğinde PTV 56'nın ortalama dozu 56,8+0,54 Gy iken YART tekniğinde 56,6+0,27 (p:0,14) olarak bulunmuştur. Sırasıyla 3D-CRT tekniğinde PTV 76'nın ortalama dozu 77,1+0,55 Gy iken YART tekniğinde 77,1+0,36 (p:0,36) olarak bulunmuştur.

Fenogliotto ve ark⁵⁶. 10 prostat kanseri hastalarının bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinden planlama sistemi üzerinde yaptıkları YART ve 3D-CRT tedavi planlarında planlanan tümör volümünün %95'inin aldığı doz yüzdesini sırasıyla %94,3 ve %89,1 olarak bulmuşlardır. Ayrıca rektum ortalama D50 dozlarını da YART için 31,1 Gy 3D-CRT için ise 44,2 Gy olarak bulmuşlardır.

Bu tez çalışmasında, 10 prostat hastasının 3D-CRT ve YART teknikleri ile hesaplanan planlardaki PTV56 ve PTV76 tümör volümlerinin %95'inin aldığı ortalama doz yüzdeleri her iki teknikte sırasıyla PTV56 için %98,94, %99,33 ve PTV76 için %99,49, % 100,06' dır. 10 hastanın rektumunun D50 dozlarının ortalaması 3-DCRT için 42,85 Gy ve YART için 39,5 Gy. Bu tez çalışmasında, Fenogliotto ve ark⁵⁶. yaptığı çalışma ile karşılaştırılan veriler açısından YART tekniğinin dışındaki verilerde daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum hastaların anatomisinin farklılığından, hastanın rektumuna yapılan rektum korumasından, planlama sisteminde hastanın tedavi planlaması yapılırken kullanılan algorithmadan ve planlamanın farklı teknikle yapılmış olmasından kaynaklanabilir.

Her tedavi yönteminde olduğu gibi radyoterapi de yan etki oluşturabilmektedir. Ancak günümüzde kullanılan Yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi modern radyoterapi teknikleri ile ciddi erken ve geç yan etkiler gözlenmemekte, derece 1 ve 2 yan etki oranları ise son derece azalmaktadır. Ciddi yan etkilerin gözlenmemesi Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi planlarındaki kritik organ dozlarının üç boyutlu konformal radyoterapi planlarına oranla daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Planların kritik organ doz sınırlandırmaları Zelefsky ve ark. Çalışması⁵⁷ ile RTOG 0126⁵⁸ referans alınmıştır. Zelefsky ve ark. doz sınırlamalarını rektum için V50<%60-65, V60<%40-50, mesane için V65<%100 femur başları için V50<%10 olarak belirlemişlerdir. RTOG 0126' ya göre kritik organ doz sınırları rektum için V70<%25,

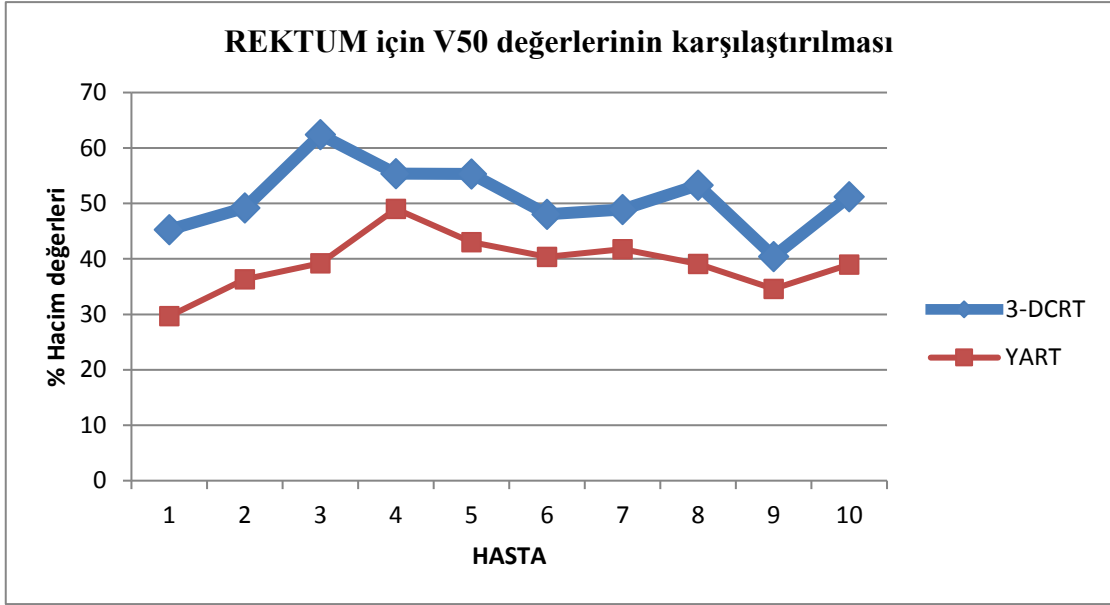
V65<%35, mesane için V70<%35, V65<%50 femur başları için V52<%5 olarak verilmiştir.

RTOG, 2010'da, belli başlı yayınları göz önüne alarak, her organ bölgesi için genel bir doz kısıtlamaları önerisi geliştirmek amacı ile QUANTEC(Qantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic- Klinikte Normal Doku Etkilerinin Kantitatif Analizi) verisini yayınlamıştır. Rektal toksisite göz önüne alındığında, veriler Michalski ve arkadaşları tarafından özetlenmiştir (2010). Hastaların fraksiyon başına 1.8-2 Gy kullanılarak toplam 80Gy doz almaları durumunda; Evre $\geq$ 2 geç rektal toksisiteyi %15'in altında sınırlamak ve evre $\geq$ 3 rektal toksisite olasılığını %10'un altında tutabilmek için, aşağıda verilen rektal doz kısıtlamalarını önermişlerdir: V50 < %50, V60 <%35, V65 <%25, V70 <%20, ve V75 <%15 . Quantec verilerine göre mesane için doz kısıtlamaları V65 $\leq$ %50, V70 $\leq$ % 35, V75 $\leq$ %25, V80 $\leq$ %15. Femur başları için doz kısıtlaması V50 < %10 iken RTOG0822 V40< %40, V45< %25, Dmax< %50

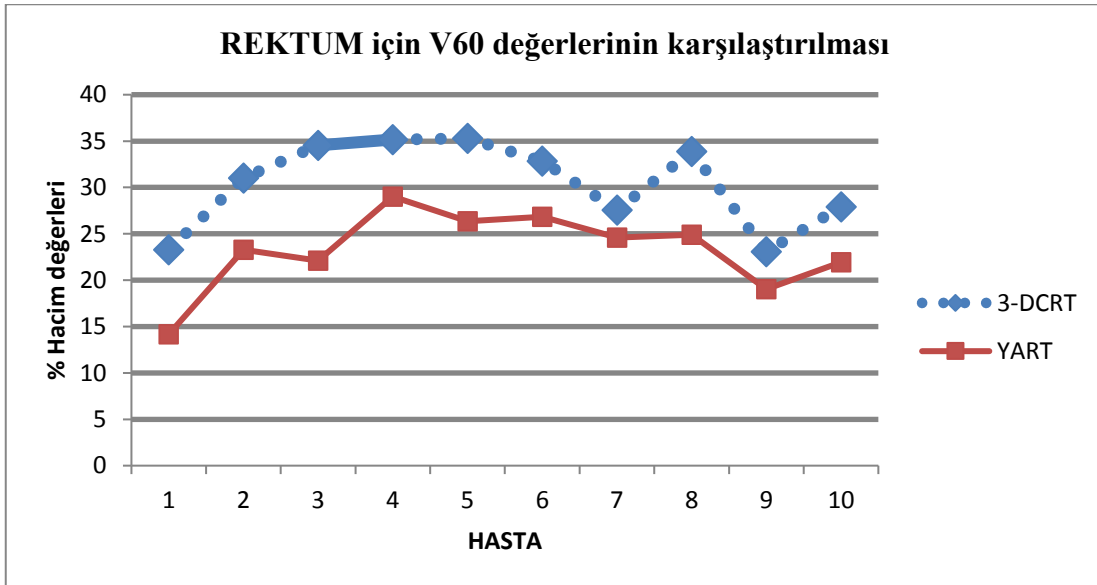
Guerrero Urbano ve ark.⁵⁹ 166 prostat kanseri hastasının tedavi planlarını YART, 116 prostat kanseri hastasının tedavi planlarını ise 3D-CRT için yapmışlardır ve YART planlarının mesane ve rektum dozlarını 3D-CRT planlarından daha düşük bulduklarını açıklamışlardır.

Zelefsky ve ark.⁶⁰. IMRT ile tedavi ettikleri 772 prostat hastasında IMRT ile tümör kontrol oranının arttığını, normal doku komplikasyonunun azaldığını yayınlamışlardır.

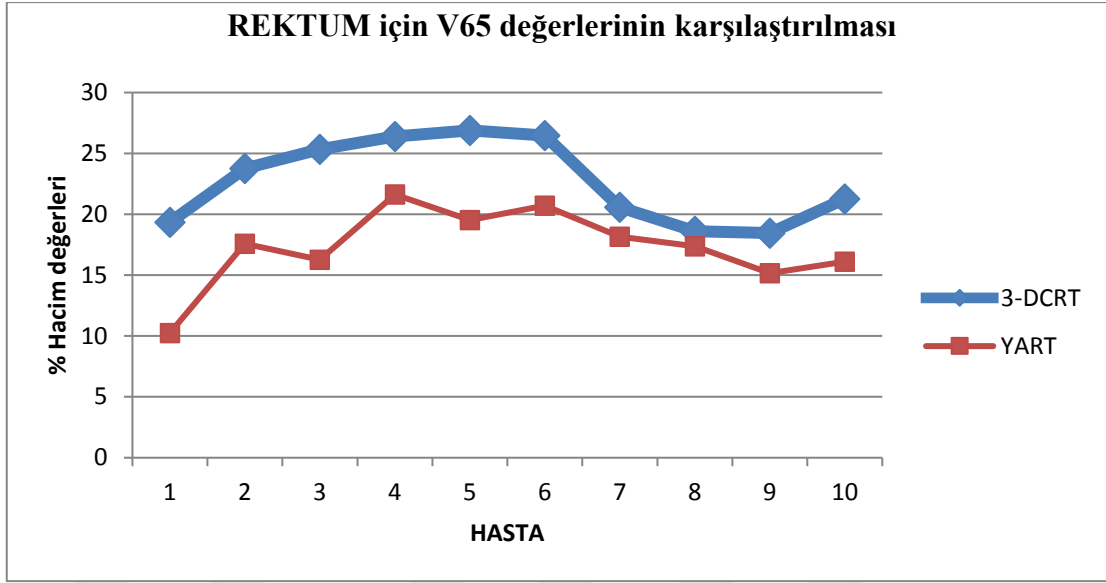
Bu tez çalışmasında 3-DCRT VE YART tekniği ile hesaplanan 10 prostat hastasının planlarından, PTV56 ve PTV76 planlanan tümör hacimleri olarak istenilen dozları aldıklarında kritik organ olan rektum, mesane için 50, 60, 65, 70, 75 Gy ve femur başları için 30, 40 Gy alan hacimlerinin yüzdeleri grafiklerde her iki teknik için de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Bu grafiklere göre YART planlarının mesane ve rektum ve femur başları dozlarının 3D-CRT planlarından daha düşük olduğu görülmüştür.



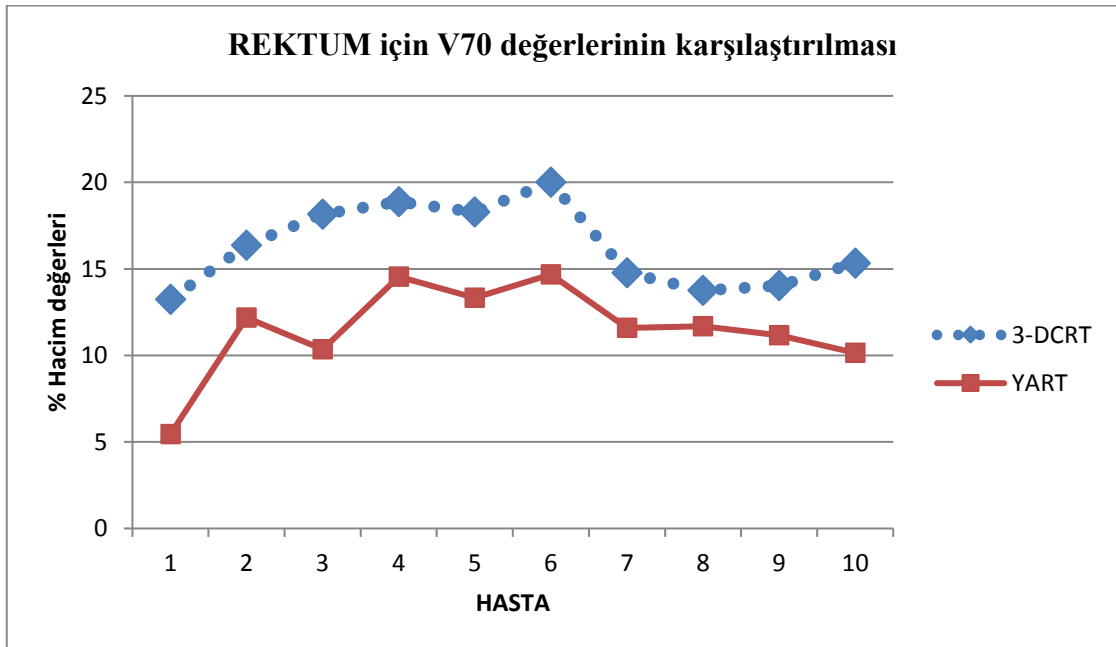
Şekil 5.1. 3-DCRT ve YART planlarındaki 50 Gy alan REKTUM hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



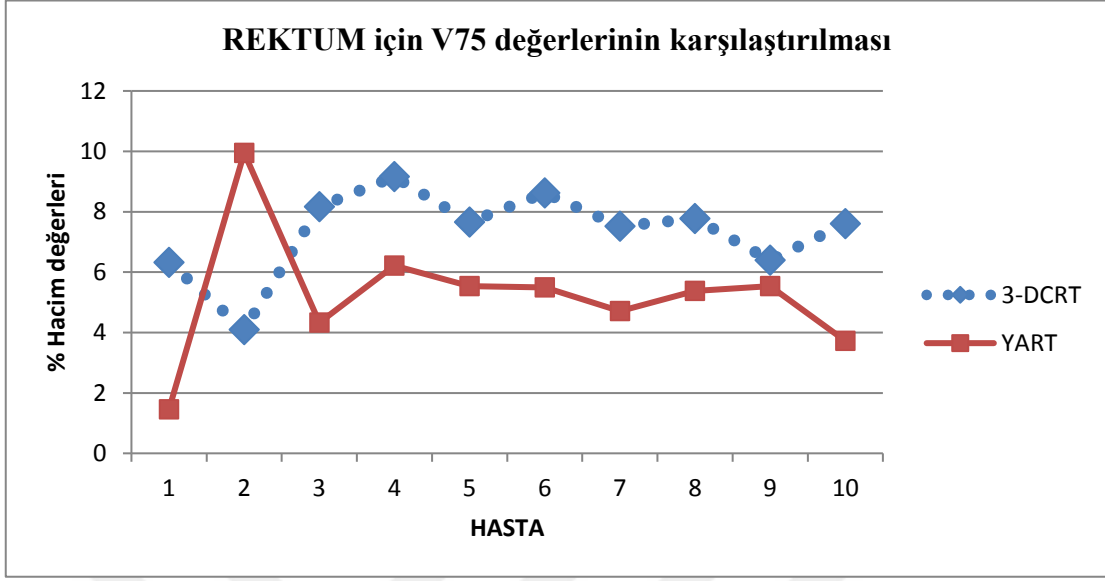
Şekil 5.2. 3-DCRT ve YART planlarındaki 50 Gy alan REKTUM hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



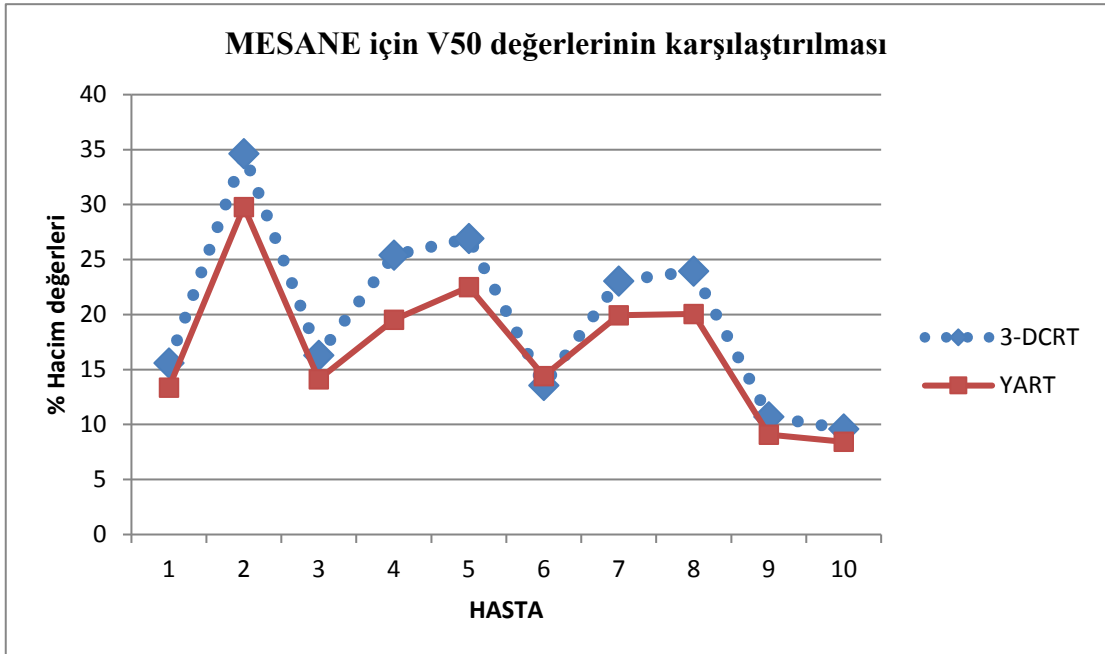
Şekil 5.3. 3-DCRT ve YART planlarındaki 65 Gy alan REKTUM hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



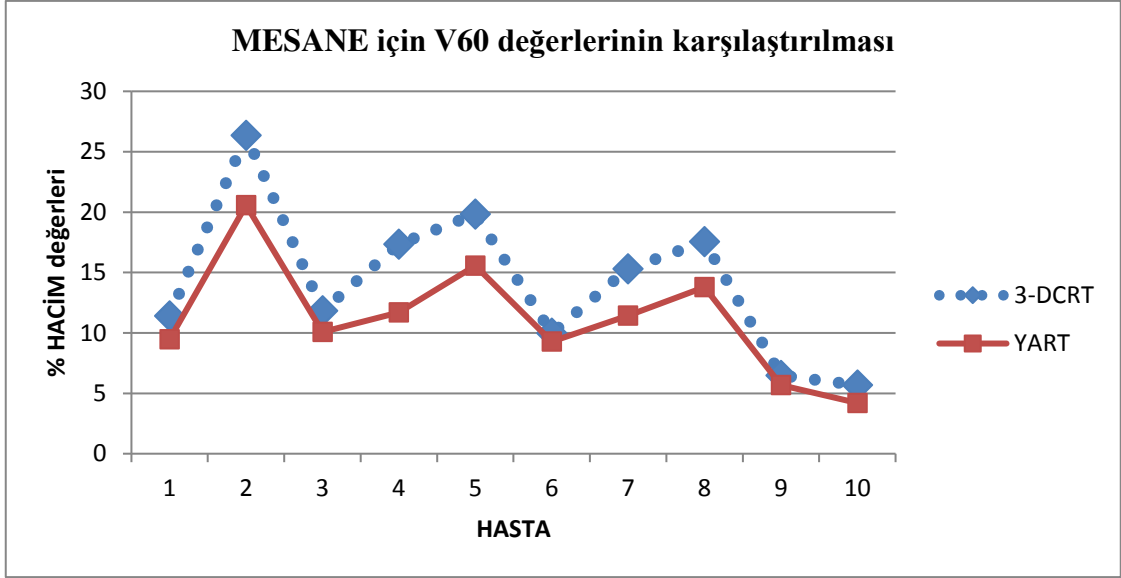
Şekil 5.4. 3-DCRT ve YART planlarındaki 70 Gy alan REKTUM hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



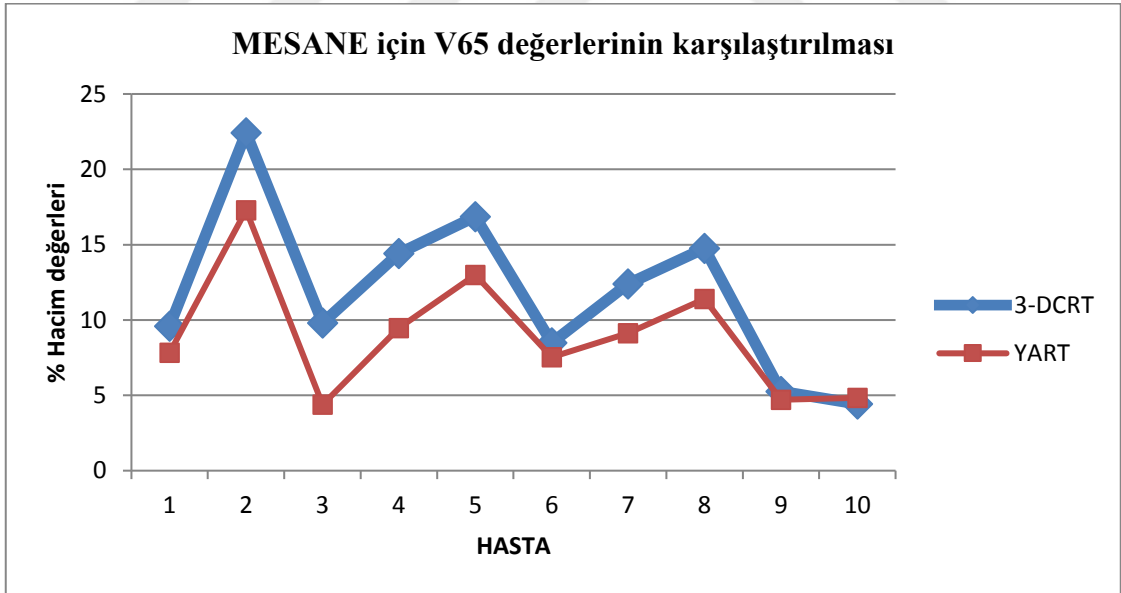
Şekil 5.5. 3-DCRT ve YART planlarındaki 75 Gy alan REKTUM hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



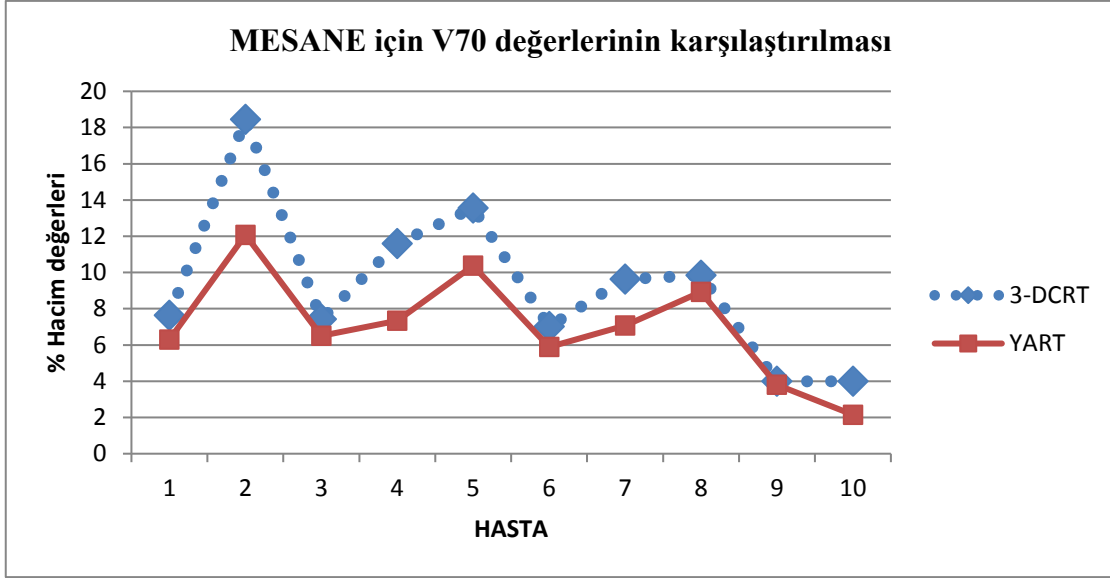
Şekil 5.6. 3-DCRT ve YART planlarındaki 50 Gy alan MESANE hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



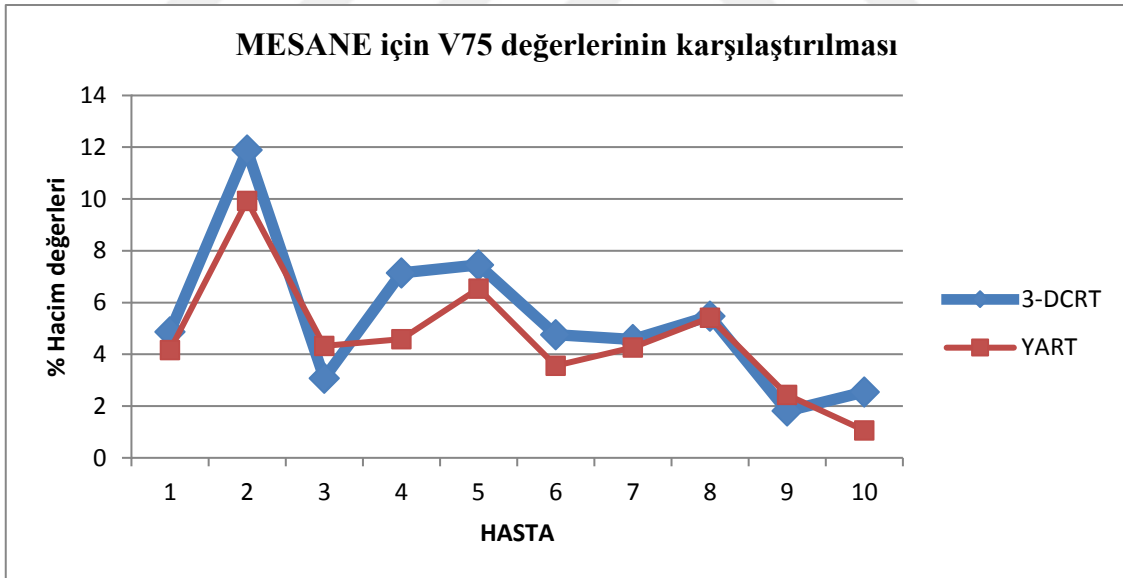
Şekil 5.7. 3-DCRT ve YART planlarındaki 60 Gy alan MESANE hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



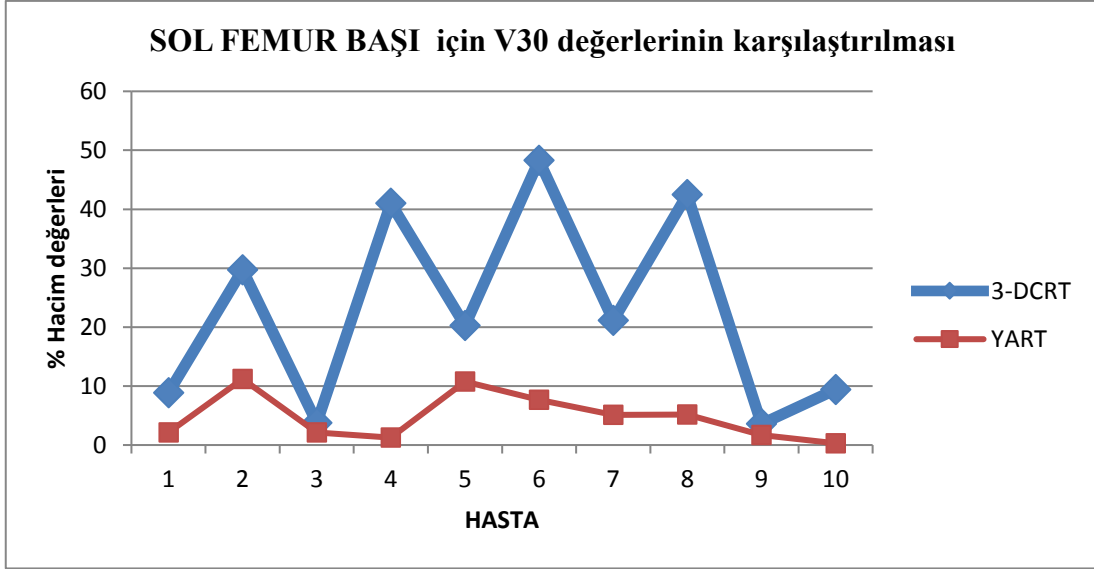
Şekil 5.8. 3-DCRT ve YART planlarındaki 65 Gy alan MESANE hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



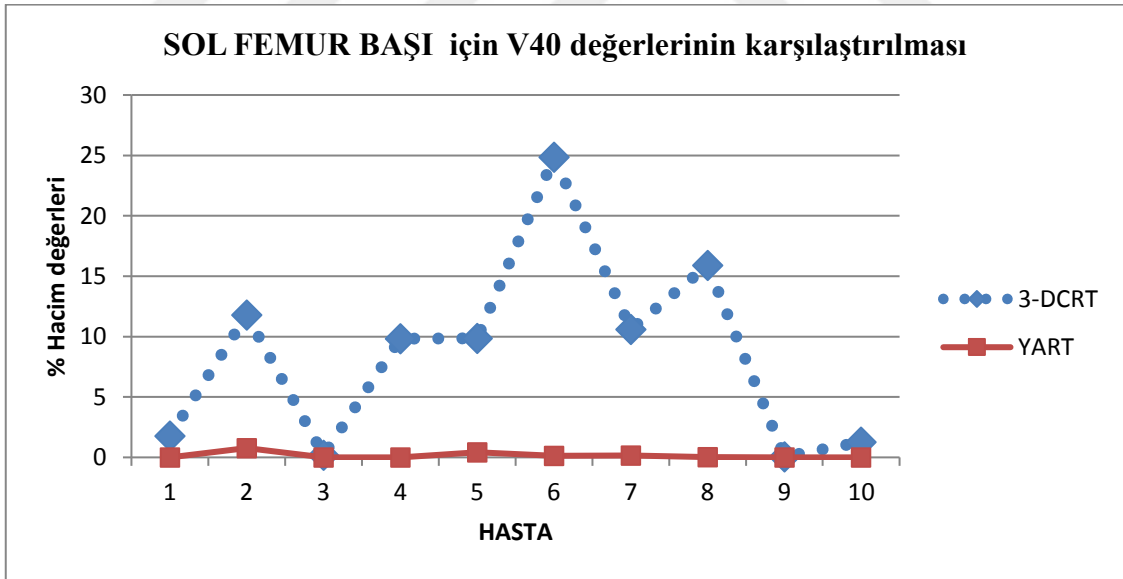
Şekil 5.9. 3-DCRT ve YART planlarındaki 70 Gy alan MESANE hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



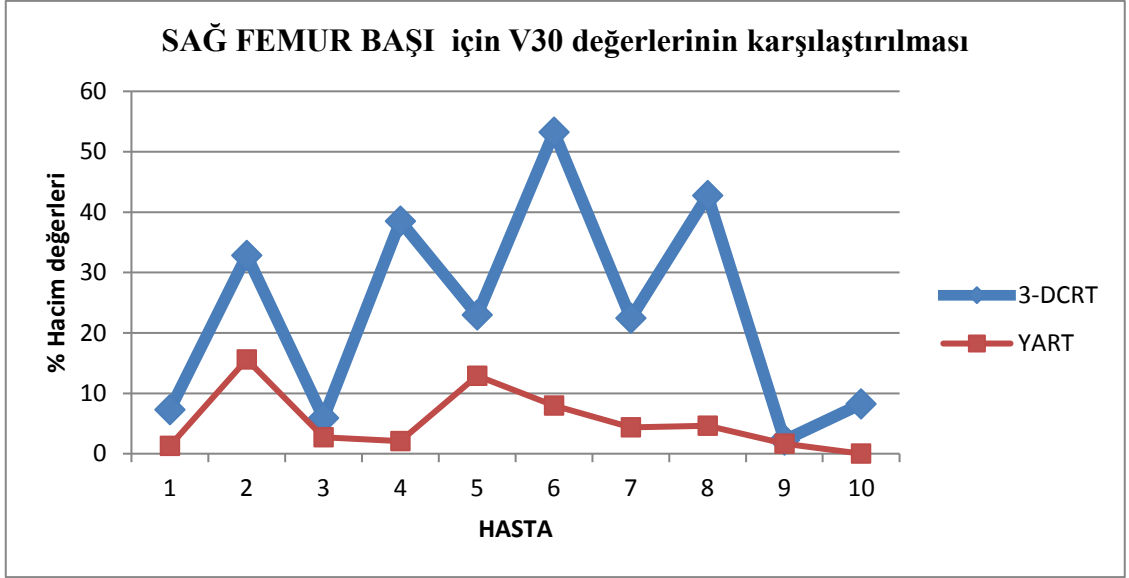
Şekil 5.10. 3-DCRT ve YART planlarındaki 75 Gy alan MESANE hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



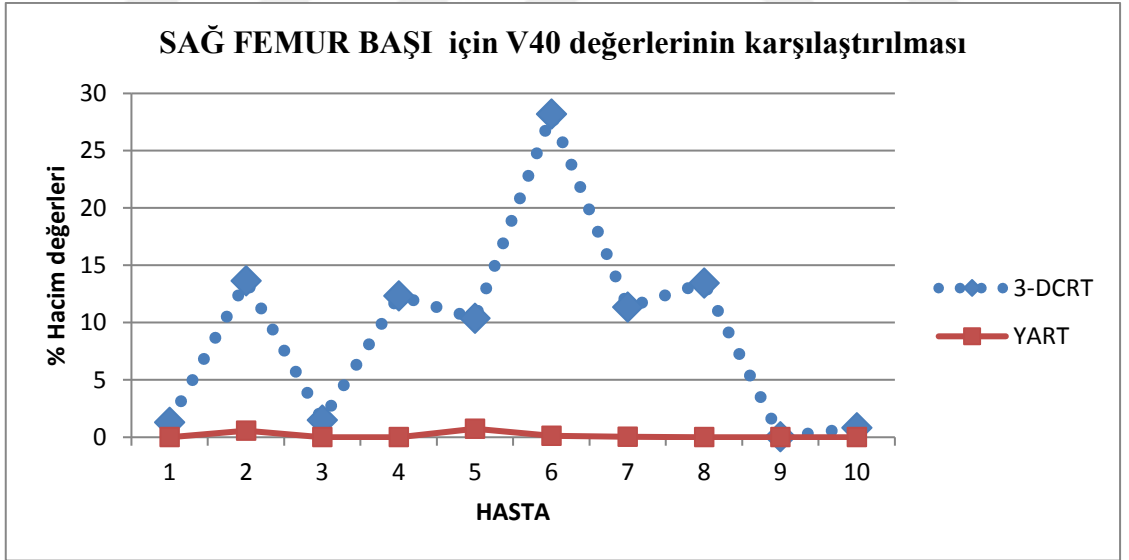
Şekil 5.11. 3-DCRT ve YART planlarındaki 30 Gy alan SOL FEMUR BAŞI hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 5.12. 3-DCRT ve YART planlarındaki 40 Gy alan SOL FEMUR BAŞI hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 5.13. 3-DCRT ve YART planlarındaki 30 Gy alan SAĞ FEMUR BAŞI hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 5.14. 3-DCRT ve YART planlarındaki 40 Gy alan SAĞ FEMUR BAŞI hacimsel değerlerinin yüzde olarak değerlerinin karşılaştırılması

Lokalize prostat kanseri için eksternal beam radyoterapi (EBRT) uygulamasında son yıllarda önemli değişiklikler olmuştur. Birkaç prospektif çalışmada gösterilmiştir ki, 74-78Gy aralığında ayarlanan radyasyon dozları ile tedavi sonrasında biyokimyasal kontrol daha iyi olmaktadır. Uzun dönemli takip çalışmalarında bu iyileştirilmiş biyokimyasal kontrolün uzak metastazların olmamasına (Zelevsky ve ark. 2011) ve kansere özgü yaşamın uzamasına doğru yönlendiği gösterilmiştir (Kuban ve ark. 2011). Bu çalışma akabinde ve tez çalışmamızdaki elde edilen veriler doğrultusunda YART tekniğinin 3D-CRT tekniğine göre hastanın daha iyi yaşam kalitesine sahip olma olasılığını arttırdığını ve tümöre verilebilen yüksek dozla hastanın yaşam süresinin uzamasını sağladığını söyleyebiliriz.

Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (The Radiation Therapy Oncology Group) RTOG tarafından tüm kanser vakalarının tedavi planlarının kalitesini tanımlamak için kolayca kullanılabilen ve yaygın olarak kullanılması gereken tanımlanmış üç ölçüm standardı bulunmaktadır. Bunlardan ilk olarak belirlenen ölçüm kavramı Conformity Index yani tedavi uygunluk endeksi olan kısa gösterimi 'CI' olarak belirlenen ölçüm kavramıdır. Conformity Index 1' e eşit olduğu durumda ideal tedavi tümör uyumu sağlanmış olur, ancak çoğu zaman pratikte 1 değerini elde etmek mümkün olmayabilir. Conformity Index değeri 1' den daha büyük olduğu durumlarda sadece belirlenen hedef hacmin değil, tümör çevresinde bulunan sağlıklı dokunun da ışınlanmaya maruz kaldığını göstermekte; Conformity Index değeri 1' den daha küçük olduğu durumlarda ise belirlenen hedef hacmin sadece bir bölümünün kısmen ışınlanmış olduğunu uygun bir ışınlama planının yapılmamış olduğunu gösterir.⁶¹

RTOG protokolleri tarafından tedavi kalitesini ölçmek için belirlenen bir diğer değer de Homojenite Index (HI) dır. Sadece RTOG protokolü değil aynı zamanda ICRU (International Committee on Radiological Units and Measurements/Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi) protokolü tarafından da PTV dozları değerlendirilirken CI' e ilave olarak HI tanımının da kullanılması önerilmektedir. Homojenite Index' ini ICRU 83 protokolüne göre yorumladığımızda; HI' inin 0' a yaklaşması PTV' deki doz dağılımının oldukça homojen olduğunu gösterir. HI değeri 0' dan uzaklaştıkça doz homojenitesi azalmakta bu yüzden yapılan planın tercih edilme oranı azalmalıdır.

Bu tez çalışmasında PTV56 ve PTV76 hedef tümör volümleri için 3-DCRT ve YART planlarının ICRU62 ve ICRU83 ' e göre conformity indeks ve homogeneity indeks parametreleri hesaplanmıştır. Bu değerler ;

Çizelge 5.1 PTV 56 ve PTV 76 Hedef Volümlerinin Homogeneity ve konformity indeksleri

HI PTV 56	3-DCRT	YART
ICRU 62	1,03±0,01	1,03±0,00
ICRU 83	0,31±0,1	0,31±0,01
HI PTV 76		
ICRU 62	1,03 ± 0,01	1,04 ± 0,00
ICRU 83	0,04± 0,01	0,03 ± 0,00
CI PTV 56		
ICRU 62	1,0±0,00	1,0±0,00
ICRU 83	1±0,03	1±0.00
CI PTV 76		
ICRU 62	0,99±0,0	1,0±0,00
ICRU 83	1±0,03	1±0.00

3-DCRT ve YART tekniği kullanılarak yapılan planlardaki conformity indeks ve homogeneity indeks parametreleri birbirine çok yakındır hatta eşittir. İdeal bir plan için ICRU62' ye göre homogeneity indeks ve conformity indeks 1'e yakın olmalıdır, ICRU 83'e göre homogeneity indeks 0' a yakın ve conformity indeks 1' e yakın olmalıdır. Bu tezdeki verilerden yola çıkarak her iki teknikle yapılan planların ideale yakın bir şekilde uygulanabilir olduğunu belirtebiliriz fakat tedavi planlarının seçimi için başka kriterlere de bakılması gerekmektedir.

MU (Monitör Birimi), tedavi demetinin merkez aksına uygulanan dozdur. Çok karmaşık yoğunluk paterni olan demetlerde tedaviyi verecek ortalama pencere genişliği küçük olmaya yatkındır ve tümörün aldığı aynı doz için MU sayısı fazladır bu da daha uzun tedavi süresi demektir. Modüle edilmiş bir IMRT planının uygulanması, artan

sayıda MU nedeniyle modüle edilmemiş üç boyutlu planın uygulanmasından daha uzun sürer.¹⁴

Multipl gantry açılarının kullanımı ve diferansiyel ışın yoğunluğu, tedavi uygulama süresini uzatmakta ve tekrarlanabilirliği (patient reproducibility) ve artmış intrafraksiyon organ hareketini etkileyebilmektedir. Hedefin doğruluğu konusundaki artmış belirsizlikler belki de implante edilmiş izlenebilir işaretleyiciler ya da daha hızlı tedavi uygulamaları ile çözümlenebilir (örneğin VMAT). IMRT'nin kullanımı ile ilgili başka bir endişe ettirici konu da, IMRT uygulamasının daha yüksek monitör unitlere (MU) ihtiyaç duymasına bağlı olarak hedef olmayan dokuların maruz kaldığı düşük doz radyasyonda bir artışa neden olmasıdır (örneğin integral doz)⁵.

Bu tez çalışmasında 3D-CRT ve YART teknikleri kullanılarak yapılan planlarının toplam MU verileri değerlendirildi. Ortalama MU değerleri 3D-CRT için 543 olarak gözlenirken YART tekniğinde 1171 olarak gözlemlendi. Bu durum, hastanın tedavi süresinin uzaması demektir. Bu da tedavi süresince uzun süre yatamayan hastalar için ve hastaların daha fazla radyasyona maruz kalmasından dolayı dezavantaj olarak görülmektedir. Farklı kliniklerde daha az MU değerleri için farklı cihazlar ve planlama sisteminde farklı algoritmalar kullanılabilmektedir. Bu tez çalışmasındaki veriler kendi kliniğimizdeki mevcut cihazlar ve planlama sistemlerine göre değerlendirilmiştir ve çıkan sonuçlar doğrultusunda MU açısından YART tekniği daha dezavantajlı görünmektedir.

YART tekniği ile hesaplanan planlar, multipl gantry açılarının kullanımı ve diferansiyel ışın yoğunluğundan dolayı ayrıca çok yapraklı kolimatörlerin hareketli olmasından dolayı daha kompleks planlar olmuşlardır. Tedavinin kalitesi açısından bu parametrelerin tedaviden önce kalite kontrolü gereklidir. Bu kontrollerden biri de EPID ile yapılan Portal Dozimetri uygulamasındaki gama analizidir. Bu tez çalışmasında YART planları için Portal dozimetri programındaki gama analizi yapılmıştır. KK değerlendirilmesinde 1' den küçük area gama değerinin ortalama olarak %95 'ten büyük olduğu bulunmuştur. PTV56 için yapılan YART planları için 99,5 ve PTV76 için yapılan YART planları için 99,1 bulunmuştur. Bu sebeple YART planları başarılı olarak

değerlendirilmiştir. Ayrıca YART planlarının KK'nın ortalama gama değerlerine bakıldığında 0,5'ten küçük olduğu gözlenmiştir.

Portal Dozimetrinin dezavantajı karşılaştırmada dozun kendisini değil doz akılarını kullanmasıdır. Bu da doz ile ilgili kesin bir sonuç vermez. Bu sebeple ikinci bir kalite kontrol ekipmanı bulundurulması ve cihazın da kontrollerinin yapılması gereklidir.

Bu verilere ek olarak kliniğimizdeki mevcut cihazların imkanları doğrultusunda hastaların tedavi süresince maruz kaldıkları radyasyonun niteliği açısından 18 MV enerji ile tedavi edilen hastaların daha fazla nötron kontaminasyonuna maruz kaldığı düşünülmektedir. Nötron kontaminasyonu, foton enerjisi 10 MV'i aştığında kaçınılmaz bir olaydır ve engellenemez. 18 MV enerjisi ile yapılan 3-DCRT planlama tekniği kliniğimizde vücudu kalın olan veya tümör volümü ciltten daha derinde olan hastalar için tercih edilmektedir. Zayıf olan hastalar veya tümörün yerleşimi cilde daha yakın olan hastalar için de 6 MV ile hesaplanan 3-DCRT planlama tekniği kullanılmaktadır. YART tekniği de 6 MV foton enerjisi ile hesap edilmektedir. Bundan dolayı vücudu daha kalın olan şişman prostat kanserli hastalarda hesaplanan dozun tümör volümünü daha iyi sarması ve kritik organların daha az doz alması açısından ve 3-DCRT planlama tekniği ile hesaplanmış planla tedavi edilmesi zorunlu olan durumlarda 18 MV kullanmak şarttır. Diğer yandan; kliniğimizde kalınlığı az olan zayıf prostat kanserli hastalarda eğer YART planlama tekniği kullanılamayacaksa, 6 MV enerji ile hesaplanan 3-DCRT planlama tekniği, tümör ve kritik organların alacağı doz açısından uygulanabilir.

6. SONUÇLAR

Prostat kanserinin küratif tedavisinde radyoterapi primer tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda radyoterapidaki gelişmeler, doz cevap ilişkisine bağlı olarak daha az yan etki ile daha yüksek dozlara çıkmayı kolaylaştırmakta ve başarı şansını arttırmaktadır. Her tedavi yönteminde olduğu gibi radyoterapi de yan etki oluşturabilmektedir. Ancak günümüzde kullanılan YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) teknikleri ile ciddi erken ve geç yan etkiler gözlenmemekte, yan etkiler ise son derece azalmaktadır.

YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tekniğinde 3D-CRT(3 Boyutlu Konformal Radyoterapi) tekniğinde kullanılan Doz-Hacim Grafikleri (DVH) ve hedef-kritik organ tanımları kullanılmaktadır. Bu nedenle YART tekniğini 3D-CRT tekniğinin geliştirilmiş bir şekli olarak tanımlayabiliriz. YART, hedef volüm dışında keskin doz düşüşü sağlaması özelliği ile radyasyon onkoloğuna çevre kritikorganların tolerans dozlarını aşmaksızın, hedef volümün aldığı RT dozlarını (86 Gy'e kadar) homojen bir şekilde arttırılmasına imkân verir. 3D-CRT tekniği ile karşılaştırıldığında YART tekniğinin lokal kontrolü anlamlı olarak arttırdığı ve normal doku komplikasyonlarını azalttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Tez çalışmamız sonucunda elde edilen veriler, tartışma bölümünde sunduğumuz çalışmalar ve bu bilgiler doğrultusunda prostat kanseri hastalarının tedavisi için doz hesabında kullanılan YART tekniğinin 3D-CRT tekniğine göre tümörün ve kritik organların aldığı doz açısından daha avantajlı olduğu sonucuna varıldı. Hesaplanan homojenite indeks ve conformite indekslerine bakıldığında her iki plan tekniği de kliniğimiz tarafından uygulanabilir durumdadır fakat belirttiğimiz çalışmalar sonucunda da tümöre ne kadar fazla doz verilirse o kadar yaşam şansının artacağı belirtilmiş olduğundan, tümör dozunun daha yukarılara çıktığı bunun yanısıra yaşam kalitesinin iyi olması açısından kritik organların daha az doz aldığı tedavi yöntemi olan YART tekniği önem kazanmaktadır. Ayrıca YART tekniği ile hesaplanmış tedavi planlaması ile tedavi olan hastaların kritik organ dozları daha düşük olacağından daha az yan etkiye maruz

kaldıkları sonucuna varılmıştır. Literatürdeki yan etki ile ilgili çalışmalar da bu bilgiyi destekler niteliktedir. Rektum ve mesane gibi kritik organların daha az olması sonucunda hastanın tedavi süresince ve tedaviden sonraki yaşam kalitesi daha iyi olur. Radyasyon Onkologları tarafından istenen bu netice sebebiyle, kliniklerde YART tekniği ile yapılmış olan tedavi planlarının hasta tedavisi için onkologlar tarafından tercih edileceği düşünülmektedir. Böylece kliniğimizde YART tekniği ile planlanan radyoterapi tedavisinin onkolog ve hasta açısından daha verimli bir tedavi olacağı bu çalışma ile desteklenmiştir.

Aynı anda organların korunması ve hedef sarmasını yoğunluk ayarlı ark terapi ile 360 derecelik tek bir dönüşle dönüş hızı, lif hareketi ve doz hızına bağlı olarak daha iyi yapılabileceği düşünülmektedir. Yoğunluk ayarlı ark terapinin, YART tekniğindeki MU artışı dolayısıyla uzun tedavi süresini indirgeyebileceği ve tedavi esnasındaki hata paylarını da en aza indirebileceği düşünülmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. **Beyzadeoğlu M, Ebruli C.** Genitoüriner sistem kanserleri. **In: Beyzadeoğlu M, Ebruli C:** Temel Radyasyon Onkolojisi. Ankara Gülhane Askeri Tıp Basımevi; **2008**, 333-428
2. **Seeman WS, Carlton CE, Scardino PT, Hammer J et al.** Staging of Prostatic Carcinoma Radiotherapy for Localised Prostatic Cancer. **In: Bruggmasher G, Summerkamp H, Mould RF** Brachytherapy of Prostatic Cancer; **1990**, 13-116
3. **Van de Bunt L, Van der Heide UA, Ketelaars M, de Kort GAP, Jürgenliemk-Schulz IM.** Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **2006**;64(1);1894
4. **Dr.Evrin Tezcanlı, Dr. Melahat Garipağaoğlu, Dr. Meriç Şengöz** Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı PROSTAT KANSERİ BÖLÜM: Prostat Kanseri Radyoterapi. TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 1/2, Nisan **2013**; 68
5. **Matthias Guckenberger** (Department of Radiation Oncology, University Hospital Zurich) , çeviri editörleri; **Prof. Dr. Meriç ŞENGÖZ, Doç. Dr. Hakan ÖZVERİ, Doç. Dr. Evrim Kadriye TEZCANLI** Prostat Kanseri Eksternal Radyoterapi ile Tedavisinde Hasta İmmobilizasyonun Değeri Prostat Kanseri Radyoterapi Yenilikçi Teknikler ve Güncel Tartışmalar kitabı Dünya Tıp Kitabevi Ankara; **2015** ; 41-42
6. **Nedret COŞKUN, Nezahat OLACAK, Sinan HOCA, Serdar ÖZKÖK, Arif Bülent ARAS** Manisa Prostat bezine implant edilmiş altın çekirdekleri ve elektronik portal görüntüleme cihazı kullanarak prostat kanseri hastalarının yeniden pozisyonlandırılması Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir; Manisa Devlet Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı **2013**
7. **Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, SharpeMB, et al.** Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee. *Med Phys* **2003**;30(8):2089-115
8. **Parlak GE. (2011).** Prostat Kanseri Kullanılan Bazı Kemoterapi İlaçlarının Oluşturduğu Hücre Toksisitesine Karşı Lizofosfatidik Asidin Etkisi Yüksek Lisans Tezi
9. **Dyk JV (ed).** The Modern Technology of Radiation Oncology. A Compendium for Medical. Physicists and Radiation Oncologists (1sted). Madison Wisconsin, **1999**
10. **Wieszczycka W, Scharf WH (eds).** Proton Radiotherapy Accelerators (1st ed). World Scientific, Warsaw, **2001**.

11. **Radiation Oncology in Integrated Cancer Management:** Report of the Inter-Study Council for Radiation Oncology. **1986.**
12. Topuz E, Aydiner A, Karadeniz AN. Radyoterapinin Temel İlkeleri; Klinik Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul, 2006.
13. **K.S. Clifford Chao, M.D. , Carlos A. Perez, M.D. , Luther W. Brady, M.D. , çeviri editörü C. Parlak.** Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları. Üç Boyutlu Fizik ve Tedavi Planlaması. Nobel Matbaacılık İstanbul , **2004**; 37-40
14. **K.S.Clifford Chao, MD, Tony J.C. Wang, MD, Tim Marinetti, PhD. Çeviri Editörü Prof. Dr. G. Özyiğit** Yoğunluk Ayarlı Radyoterapinin Uygulamalı Esasları Dünya Tıp Kitabevi Ankara **2015** 1-2
15. **Purdy JA:** Three-dimensional physics and treatment planning, in Perez CA, Brady LW (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology, pp 343-369. Philadelphia, Lippincott-Raven, **1997.**
16. **Schlegel W, Grosser KH, Haring P, Rhein B.** Beam Delivery in 3D Conformal Radiotherapy Using Multi-Leaf Collimators. In: Schlegel W, Bortfeld T, Grosu A-L (eds). New Technologies in Radiation Oncology. Germany, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2006**; 291
17. **Halperin EC, Perez CA, Brady LW (eds).** Principle and Practice of Radiation Oncology. (5 th ed.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2008**
18. **Gunderson LL, Tepper JE (eds).** Clinical Radiation Oncology(3thed.). Elsevier & Saunders,. Philadelphia, **2011**
19. **Khan MF, Gerby MJ (eds).** Treatment Planning in Radiation Oncology (3rd ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2011.**
20. **F. M. Khan,** Treatment Planning in Radiation Oncology, 2. dü., Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, **2007.**
21. **K.S.Clifford Chao, MD, Tony J.C. Wang, MD, Tim Marinetti, PhD. Çeviri Editörü Prof. Dr. G. Özyiğit** Yoğunluk Ayarlı Radyoterapinin Uygulamalı Esasları **2015** ; 12-13
22. Ting, J. A. J., Roeske J.C. (2005) Commissioning and Dosimetric Quality Assurance. (s.186). Intensity Modulated Radiation Therapy. London: BC Decker Inc.
23. **Ezzell, G.A., Galvin, J.M., Low, D., Patla, J.R., ve diğerleri. (2003).** Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. Med.Phys., 30(8)
24. **Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). (2008).** A Phase III Trial Evaluating The Addition Of Cetuximab to Paclitaxel Cisplatin, and Radiation For Patients With Esophageal Cancer Who Are Treated Without Surgery (0436).
25. **Perez, C.A., Halperin, E.C., Brady, L.W. (2008).** Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Fifth Edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins.

26. **B. G. Schlegel**, New Technologies in Radiation Oncology, Springer, **2006**.
27. **Partridge M, Ebert M and Hesse B M (2003)** IMRT verification by three dimensional dose reconstruction from portal beam measurements Med. Phys. 29 1847-58
28. Wiezorek T, et al. (2005) Dosimetric quality assurance for intensity-modulated radiotherapy feasibility study for a filmless approach. Strahlenther Onkol;181:468–74
29. **Ting, J. A. J., Roeske J.C. (2005)** Commissioning and Dosimetric Quality Assurance. (s.186). Intensity Modulated Radiation Therapy. London: BC Decker Inc.
30. **Aral, Ş.B. (2013)**. Prostat Kanserinin Konformal Radyoterapi ve Cyberknife Robotik Radyocerrahi ile Tedavilerinin Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara
31. **Çobanoğlu, G. (2011)**. Lineer Hızlandırıcıların Özellikleri ve Radyoterapide Kullanılması. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya
32. **Dalsuna, S. (2007)**. Prostat Kanseri Tedavisinde Konvansiyonel ve Konformal Radyoterapi Tekniklerinin Karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, ANKARA
33. **Kamber, A ve Sabuncu, H. (2015)**. Prostat Kanseri Hastalarının Demografik Özellikleri. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi, 9 (38), 133-137. Retrieved from <http://dergipark.gov.tr/fnjin/issue/9041/112737>
34. TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 1/2, **Nisan 2013** - Prostat Kanseri Korunma **Dr. H. Özveri, Dr. M. Tuğrul Eren** Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı Acıbadem Sağlık Grubu, Kozyatağı Hastanesi, Üroloji Kliniği ; 39
35. TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 1/2 Prostat Kanseri Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Risk Faktörleri **Dr. S. Dönmezer, Dr. E. Kaan Başok, Dr. A. E.** Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Park Göztepe Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı; **2013** ;9
36. **Yazıcı, A. (2011)**. Prostat Kanseri Tedavisinde Konformal ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniklerinin Karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara
37. **İnkaya, A. (2017)**. Prostat Kanseri Robotik Ve Laparoskopik Radikal Prostatektominin Onkolojik Ve Fonksiyonel Sonuçlarının Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
38. **Dirican, B. 2005**. İleri Radyasyon Terapisi Ders Notları. Ankara.

39. TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 1/2, Prostat Kanserinde Epidemiyoloji, Etyoloji ve Risk Faktörleri **Dr. Serhat Dönmezer, Dr. E. Kaan Başok, Dr. A. Erol** Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Park Göztepe Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı Nisan **2013**, 15
40. TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 1/2, Prostat Kanserinde Radyoterapi **Dr. Evrim Tezcanlı, Dr. M. Garipağaoğlu, Dr. M. Şengöz** Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Nisan **2013** ; 68
41. **Reinhard Thamm , çeviri editörleri; Prof. Dr. M. ŞENGÖZ, Doç. Dr. H. ÖZVERİ, Doç. Dr. K. TEZCANLI** Kalıcı Radyoaktif Çekirdek İmplantasyonu. Prostat Kanserinde Radyoterapi Yenilikçi Teknikler ve Güncel Tartışmalar kitabı, Nobel Tıp **2016** ;188
42. **Dirk Böhmer çeviri editörleri; Prof. Dr. Meriç ŞENGÖZ, Doç. Dr. Hakan ÖZVERİ, Doç. Dr. Evrim Kadriye TEZCANLI** Primer Prostat Kanseri Radyoterapisinde Hedef Hacim Tanımlaması Prostat Kanserinde Radyoterapi Yenilikçi Teknikler ve Güncel Tartışmalar kitabı. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, **2016**; 33-34
43. **Marisa A. Kollmeier ve Michael J. Zelefsky çeviri editörleri; Prof. Dr. Meriç ŞENGÖZ, Doç. Dr. Hakan ÖZVERİ, Doç. Dr. Evrim Kadriye TEZCANLI** Klinik Olarak Lokalize Prostat Kanserinde Yoğunluk-Ayarlı Radyoterapi Prostat Kanserinde Radyoterapi Yenilikçi Teknikler ve Güncel Tartışmalar kitabı Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, **2016**; 95-98
44. **M. Geier ve H. Geinitz çeviri editörleri; Prof. Dr. M. ŞENGÖZ, Doç. Dr. H. ÖZVERİ, Doç. Dr. E. Kadriye TEZCANLI** Geç Toksisite ve Yaşam Kalitesi Prostat Kanserinde Radyoterapi Yenilikçi Teknikler ve Güncel Tartışmalar kitabı. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, **2016** ; 80
45. **C. CEYLAN, N. KÜÇÜK, H. BAŞ AYATA, A. KILIÇ, M. GÜDEN, K. ENGİN** Anadolu Sağlık Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Kocaeli Lokalize prostat kanserli hastalarda IMRT ve CyberKnife tedavi planlarının dozimetrik ve fiziksel olarak karşılaştırılması **2010**
46. **Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, Leibel SA, Fuks Z.** Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys **2005**;63(3):765-71.
47. **Luxton G, Hancock SL, Boyer AL.** Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004**;59:267-84.
48. **Vlachaki MT, Teslow TN, Amosson C, Uy NW, Ahmad S.** IMRT versus conventional 3DCRT on prostate and normal tissue dosimetry using an endorectal balloon for prostate immobilization. Med Dosim **2005**;30(2):69-75.
49. **James HV, Scrase CD, Poynter AJ.** Practical experience with intensity-modulated radiotherapy. Br J Radiol **2004**;77;3-14.

50. **Bucci MK, Bevan A, Roach M** 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin* **2005**;55(2):117-34.
51. **Van de Bunt L, Van der Heide UA, Ketelaars M, deKort GAP, Jürgenliemk-Schulz IM.** Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **2006**;64(1):189-96.
52. **Zelevsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al.** Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* **2000**;55(3): 241-9.
53. **Lee CT, Dong L, Ahamad AW, Choi H, Cheung R, Lee AK, et al.** Comparison of treatment volumes and techniques in prostate cancer radiation therapy. *Am J Clin Oncol* **2005**;28(6): 618-25.
54. **Zhu S, Mizowaki T, Nagata Y, Takayama K, Norihisa Y, Yano S, et al.** Comparison of three radiotherapy treatment planning protocols of definitive externalbeam radiation for localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **2005**;10(6):398-404
55. **Pollack A, Zagars GK.** External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1997**;39(5):1011-8
56. **Fenoglietto P, Laliberte B, Allaw A, et al.** Persistently better treatment planning results of intensity-modulated (IMRT) over conformal radiotherapy (3D-CRT) in prostate cancer patients with significant variation of clinical target volume and/or organs-at-risk. *Radiother Oncol* **2008**; 88: 77-87
57. **Zelevsky, M.J., Valicenti, R.K., Hunt, M., Perez, C.A.** Low-Risk Prostate Cancer. Halperin, E.C., Perez, C.A., Brady, L.W. (Ed.). "Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Fifth Edition", Lippincott Williams and Wilkins., Philadelphia, **(2008)**.
58. **Louis, S.** "A Phase III Randomized Study Of High Dose 3D-CRT/IMRT Versus Standard Dose 3DCRT/ IMRT in Patients Treated For Localized Prostate Cancer", Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 0126), USA, **(2007)**.
59. **Guerrero Urbano MT, Nutting CM.** Clinical use of intensity-modulated radiationtherapy: part II. *Brit J Radiol* **2004**; 77; 177-182.
60. **Zelevsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al.** Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol.* **2000**; 55(3): 241-9
61. **Loïc F, Georges N, Jean-Jacques M, Pierre B.** Conformity index: a review. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.***2006**, 2: 333–342.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Ereğli/KONYA’da doğdu. İlk öğrenimini İzmir’de, orta öğrenimini Trabzon’da ve lise öğrenimini Ereğli/KONYA’da tamamladıktan sonra 2000-2007 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Nükleer Enerji Mühendisliğinde lisans eğitimini tamamladı. 2009 yılında Çukurova Üniversitesine atanarak Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalında Nükleer Enerji Mühendisi olarak çalışmaya başladı ve halen çalışmaktadır. 2012 güz döneminde Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı Sağlık Fiziği programında Tezli Yüksek Lisans programına başladı ve halen devam etmektedir.