

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**RADYASYON TEDAVİLERİNDE KULLANILAN AĞIR İYONLARIN X-
IŞININA KARŞI ÜSTÜNLÜKLERİNİN RADYOBİYOLOJİK VE
DOZİMETRİK PARAMETRELER ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI**

Nuri İlker ÇATAN

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZİK

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

KASIM 2020

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**RADYASYON TEDAVİLERİNDE KULLANILAN AĞIR İYONLARIN X-
IŞININA KARŞI ÜSTÜNLÜKLERİNİN RADYOBİYOLOJİK VE
DOZİMETRİK PARAMETRELER ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI**

Nuri İlker ÇATAN

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZİK

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

KASIM 2020

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RADYASYON TEDAVİLERİNDE KULLANILAN AĞIR İYONLARIN X-
IŞININA KARŞI ÜSTÜNLÜKLERİNİN RADYOBİYOLOJİK VE
DOZİMETRİK PARAMETRELER ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI**

Nuri İlker ÇATAN
FİZİK
ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

Bu tez 13/11/2020 tarihinde jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Orhan BAYRAK (Danışman)

Prof. Dr. İsmail BOZTOSUN

Prof. Dr. Asım SOYLU

Doç. Dr. Gökhan KOÇAK

Doç. Dr. Melike Behiye YÜCEL

ÖZET

RADYASYON TEDAVİLERİNDE KULLANILAN AĞIR İYONLARIN X-İŞİNİNE KARŞI ÜSTÜNLÜKLERİNİN RADYOBİYOLOJİK VE DOZİMETRİK PARAMETRELER ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI

Nuri İlker ÇATAN

Doktora Tezi, Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Orhan BAYRAK

Kasım 2020; 51 sayfa

Üstün normal doku koruma özelliği sayesinde proton ışınlarına ilgi her geçen gün artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, düşük riskli prostat kanseri tedavisinde hedef hacmi kapsamak ve risk altındaki organlardan kaçınmak amacıyla yoğunluk ayarlı proton tedavisi (IMPT) planlarının, X-ışını Volümetrik Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (VMAT) planları ile radyobiyojik ve dozimetrik olarak karşılaştırılmasıdır.

10 adet düşük riskli prostat kanseri hastasının tedavi planları, Volümetrik Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (VMAT) ve iki farklı yoğunluk ayarlı proton tedavisi (IMPT) planı kullanılarak biri standart 2 ışın ve diğeri deneysel 9 ışın olacak şekilde karşılaştırıldı. Hedef doz iki farklı şema ile verildi. Standart şema toplam 76 Gy için 38 fraksiyon olmak üzere, fraksiyon başına 2 Gy iken, hipofraksiyone edilmiş şema, toplam 37.5 Gy için 5 fraksiyon olmak üzere, fraksiyon başına 7.5 Gy'dir. Dozimetrik indekslerin analizi hedef hacim, risk taşıyan organlar için alınan doz (OAR) ve geç rektal, mesane ve femur başı toksisitelerinin normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) ile düşük doz bölgesi olan periferik normal doku için gerçekleştirildi.

Protonlar ve X-ışınları, homojenlik ve uygunluk açısından hedef hacmini (dozun reçete edildiği hacim) çok iyi kavırken, belirgin bir farklılık görülmemiştir. Protonlar VMAT tekniğine ($p < 0,05$) göre femur başı koruyuculuğunda üstünlük göstermiştir. Rektum ve mesane korunması açısından farklılık görülmemekle birlikte, periferik normal dokunun hacim korunması proton ile daha üstün bulunmuştur.

Düşük dereceli prostat kanserinin tedavisi için IMPT ve VMAT teknikleri arasında dozimetrik farklılık bulunmakla birlikte, radyobiyojik bir farklılık görülmemiştir. Aynı güvenlik marjları ve doz hedefleri dikkate alındığında, IMPT ve VMAT teknikleri rektum ve mesanede üstün korunma sağlamıştır. Femur başları ve periferik normal dokuya uygulanan doz, proton planları ile belirgin olarak daha iyi sonuçlar vermiştir. Öte yandan, radyobiyojik veriler, NTCP değerleri ve hipofraksiyonlu şema açısından farklılık göstermemiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Hipofraksinasyon, Normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP), Prostat kanseri, Volümetrik Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (VMAT), Yoğunluk ayarlı proton tedavisi (IMPT),

JÜRİ: Prof. Dr. Orhan BAYRAK

Prof. Dr. İsmail BOZTOSUN

Prof. Dr. Asım SOYLU

Doç. Dr. Gökhan KOÇAK

Doç. Dr. Melike Behiye YÜCEL



ABSTRACT

RESEARCH ON THE ADVANTAGES OF HEAVY IONS

AGAINST X-RAYS IN RADIATION THERAPY

THROUGH RADIOBIOLOGICAL AND DOSIMETRIC PARAMETERS

Nuri İlker ÇATAN

PhD Thesis in Physics

Supervisor: Prof. Dr. Orhan BAYRAK

November 2020; 51 pages

Interest in proton beams has increased due to superior normal-tissue sparing they afford. The goal of this study was to radiobiologically and dosimetrically compare the treatment of low-risk prostate cancer using intensity modulated proton therapy (IMPT) plans with X-ray volumetric modulated arc therapy (VMAT) plans with respect to target coverage and avoiding organs at risk.

Treatment plans of 10 low-risk prostate cancer patients were compared using volumetric modulated arc therapy (VMAT) and two different intensity modulated proton therapy (IMPT) plans; one with standard 2 beams and the other experimental 9 beams. The target dose was delivered with two different schemes. The standard scheme was 2 Gy per fraction over 38 fractions for a total of 76 Gy and the hypofractionated scheme was 7.5 Gy per fraction over 5 fractions for a total of 37.5 Gy. Dosimetric indices for target coverage, dose received by organs at risk (OAR) and normal tissue complication probability (NTCP) of late rectal, urinary bladder and femoral head toxicities were analysed as well as the low dose region of peripheral normal tissue.

Protons and X-rays both demonstrated very good target coverage (prescribed volume) and no significant difference for homogeneity and conformity. Protons showed superior femoral head sparing with respect to the VMAT technique ($p < 0,05$). There was no significant difference for sparing the rectum and the urinary bladder however the volume-sparing of peripheral normal tissue was superior with the proton plans.

A dosimetric advantage but no radiobiological advantage revealed to choose between IMPT and VMAT techniques for the treatment of low-grade prostate cancer. Using the same safety margins and dose objectives, both IMPT and VMAT techniques demonstrated superior sparing of the rectum and bladder. However, the dose to the femoral heads and to peripheral normal tissue was significantly low with the proton plans. On the other hand, the radiobiological data showed no relevant difference in the form of NTCP values as well as the hypofractionated scheme.

KEYWORDS: Hypofractionation, Intensity modulated proton therapy (IMPT), Normal tissue complication probability (NTCP), Prostate carcinoma, Volumetric Modulated Ark Therapy (VMAT)

COMMITTEE: Prof. Dr. Orhan BAYRAK

Prof. Dr. İsmail BOZTOSUN

Prof. Dr. Asım SOYLU

Assoc. Prof. Dr. Gökhan KOÇAK

Assoc. Prof. Dr. Melike Behiye YÜCEL



ÖNSÖZ

Proton tedavisi radyoterapide teknolojinin geldiği son nokta olarak kabul edilmektedir. Ülkemize proton terapi merkezi kazandırılması için bilimsel ve akademik iş gücü çok önem arz etmektedir. Bu nedenle proton tedavisi üzerine yapılan çalışmalar, projeler ve tezler ülkemizin bilimsel hafızasına katkı yapmakla kalmayıp proton tedavisinin ülkemizde kurulmasında motivasyon ve öz güven kaynağı olacaklardır. Bu çalışma ülkemizde proton tedavi planlama sistemi kullanılarak yapılan ilk tez çalışması olma özelliği taşımaktadır. Bütün bunların ışığında, ülkemizde proton tedavisi için medikal fizik bilimi adına bir altyapı oluşması, bu konuda deneyimli iş gücünün artması adına faydalar beklenmelidir.

Çalışma sonucunda, izodoz hacim verilerinden de anlaşılacağı üzere proton tedavisinin özellikle çevresel dokulara X-ışınlarına göre çok daha düşük doz vererek normal dokuları daha iyi koruyacağı beklenmelidir. Bu şekilde ikincil kanser riskinde anlamlı azalma beklenebilir.

Tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, oluşturulmasında yanımda her anlamda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ekip arkadaşlarımdan tümüne, engin bilgi ve tecrübeleri ile yol göstermelerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. İsmail Boztosun ve Prof. Dr. Orhan Bayrak'a, hayattaki en büyük şansım olan annem Ayşe Çatan'a sonsuz teşekkür ve minnetimi özellikle belirtmek istiyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ	v
AKADEMİK BEYAN	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK TARAMASI.....	3
2.1. Radyoterapi Geçmişten Günümüze	3
2.2. Lineer Hızlandırıcı	8
2.3. Proton Tedavisi	10
2.3.1. Radyoterapide proton	10
2.4. Proton Hızlandırmakta Kullanılan Cihazlar.....	17
2.4.1. Sayklotron (Cyclotron).....	17
2.4.2. Senkrotron (Synchrotron).....	18
2.5. Tedavi Planlama Sistemleri	19
2.6. Radyobiyojik ve Dozimetrik Parametreler	20
2.6.1. TCP modeli: Tümörün biyolojik olarak hedeflenmesi	24
2.6.1.1. Poisson istatistikleri	24
2.6.1.2. Radyobiyojik verileri içeren TCP modeli	25
2.6.2. NTCP modelleri: Normal doku komplikasyon (toksisite) olasılığı.....	26
2.6.2.1. DVH azaltma modelleri	27
2.6.2.2. Seri ve paralel komplikasyon uç noktaları.....	28

2.6.2.3. Çoklu metrik modeller	28
2.6.3. HI ve CI	29
2.6.3.1. Homojenite indeksi (HI)	29
2.6.3.2. Konformite (uygunluk) indeksi (CI).....	30
2.7. X-ışını Tedavileri ile Proton Tedavilerinin Karşılaştırılması	32
2.8. Hipofraksinasyon	32
3. MATERYAL VE METOT	34
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	39
4.1. Radyobiyojik ve Dozimetrik İndisler	39
4.2. Düşük Doz İzodoz Hacimleri	43
5. SONUÇLAR.....	46
6. KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Doktora Tezi olarak sunduğum “Radyasyon Tedavilerinde Kullanılan Ağır İyonların X-Işınına Karşı Üstünlüklerinin Radyobiyojik Ve Dozimetrik Parametreler Üzerinden Araştırılması” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

13/11/2020

Nuri İlker CATAN

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
cc	: Santimetreküp (Cubic centimeter)
cm	: Santimetre
Gy	: Gray
KeV	: Kiloelektronvolt
μ	: Mikro
MeV	: Megaelektronvolt
MHz	: Megahertz
mm	: Milimetre
MU	: Monitör Birimi (Monitor Unit)
MV	: Megavolt

Kisaltmalar

3B	: 3 Boyutlu
3B-KRT:	3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
BED	: Biyolojik Etkin Doz (Biological Effective Dose)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi (Computed Tomography)
CGE	: Kobalt Gray Eş degeri (Cobalt Gray Equivalence)
CI	: Konformite İndeksi (Conformity Index)
CTV	: Kritik Tümör Hacmi (Clinical Tumor Volume)
DICOM:	Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine)
DVH	: Doz -Hacim Histogramı (Dose Volume Histogram)

FFF : Düzleştirici Filtresiz (Flattening Filter Free)

GTV : Brüt Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume)

HI : Homojenite İndeksi (Homogeneity Index)

HIPO : Hipofraksiyone

HT : Sarmal Tomoterapi (Helical Tomotherapy)

ICRP : Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu (International Committee on Radiological Protection)

ICRU : Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komitesi (International Commission on Radiation Units and Measurements)

IGRT : Görüntü Klavuzluğunda Radyoterapi (Image Guided Radiotherapy)

IMAT : Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (Intensity Modulated Arc Therapy)

IMPT : Yoğunluk Ayarlı Proton Terapi (Intensity Modulated Proton Therapy)

LET : Lineer Enerji Transferi (Linear Energy Transfer)

LİNAK: Lineer Akselatör (Hızlandırıcı)

LKB : Lyman-Kutcher-Burman

LQ : Lineer Kuadratik (Linear Quadratic)

NTCP : Normal Doku Komplikasyon Olasılığı (Normal Tissue Complication Probability)

OAR : Risk Altındaki Organlar (Organs at Risk)

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PTV : Planlanan Tümör Hacmi (Planning Target Volume)

SPSS : Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı (Statistical Package for the Social Sciences)

QA : Kalite Güvence (Quality Assurance)

QUANTEC: Klinikte Normal Doku Etkilerinin Nicel Analizi (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic)

RBE : Rölatif Biyolojik Etkinlik (relative Biological Effectiveness)

RF : Radyofrekans

ROI : İlgili Bölge (Region of Interest)

RT : Radyoterapi

RTOG : Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group)

SBRT : Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (Stereotactic Body Radiation Therapy)

SOBP : Genişlemiş Bragg Piki (Spread Out Break Peak)

SRS : Stereotaktik Cerrahi (Stereotactic Radiosurgery)

STD : Standart

TCP : Tümör Kontrol Olasılığı (Tumor Control Probability)

TPS : Tedavi Planlama Sistemi (Treatment Planning System)

VMAT: Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy)

YART : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Lineer Hızlandırıcı (Saeed 2015). Radyo frekans (RF) jeneratörü tarafından üretilip yükseltilecek mikrodalgalar elektron tabancası tarafından üretilen elektronlarla eş zamanlı olarak dalga kılavuzuna girerler. Burada bu elektronlar dalgalara bindirilirler. Vakumlu bir ortam olan bir dalga kılavuzu boyunca yüksek enerji sahibi mikrodalgalar tarafında hızlandırılan elektronlar dalga kılavuzunun etrafına yerleştirilmiş magnetler yardımıyla kılavuzun ortasına odaklanır. Paralel bir demet halinde dalga kılavuzundan çıkan elektronlar hedefe dik açıyla çarptırılmak için manyetik bükülme sağlayan mıknatıslarla yönlendirilir. Hedefe çarpan elektronlar x-ışını oluşturarak koni biçiminde hastanın konumlandığı tedavi masasına gider. Dalga kılavuzunu da içeren LINAK kısmına gantri adı verilir. Gantride hedefte sonra ışın cihazı terkedene kadarki kısmında bulunan kolimatörler yardımıyla ışın istenen şekle getirilerek (tümör şekli gibi) masa aksisi doğrultusunda ilerler. Gantri hasta etrafında dönebilen bir mekanizma sahiptir. Gantri eksenini ile masa ekseninin kesiştiği noktaya izomerkez denir. Hasta masada izomerkez tümörün merkeziyle çıkışacak şekilde konumlandırılır.....9

Şekil 2.2. Bragg Piki (Lang ve Riesterer 2013). Işın hastaya girdiğinde, depo edilen doz derinlikle değişir. Fotonlar ortamda ilerlerken orbital elektronlarını Compton Olayı, Fotoelektrik Olay ve Çift Oluşumu etkileşim çeşitlerinden biriyle atomdan ayırır ve atomu iyonize hale getirir. Bu etkileşimler dışında foton, çekirdekle doğrudan etkileşime girebilir ve şayet yeterli enerjiye sahipse çekirdekteki nötron gibi ikincil parçacık salınımına sebep olabilir. Bu süreç sırasında fotondan elektrona, ortama enerji aktarılır. Ortama aktarılan bu enerji doz olarak ifade edilir. Giriciliği düşük olan fotonlar cildin bir kaç santimetre (cm) altında bu etkileşimleri yoğunlaştırır ve maksimum dozu burada depo eder. MV mertebesinde fotonlar maksimum dozu yüzeyin yaklaşık 1,4-2 cm altında bırakır, daha sonra bu dozun değeri derinlikle birlikte sürekli olarak azalır (mavi eğri). Yüklü iyonların derinlikle birlikte ortama bıraktığı doz, maksimum noktasına kadar fotonun depo ettiği doz değerinden daha düşüktür. Pozitif yüke sahip olan proton ortam boyunca ilerlerken ortamda bulunan atomların negatif yüklü orbital elektronları ile elektrostatik ağırlıklı etkileşime girer. Böylece iyonun enerjisi ve hızı derinliğin artmasıyla sürekli olarak azalır ve bir noktada durma seviyesine gelerek iyonlaşma yoğunluğunun artmasıyla Bragg piki oluşur. Bragg pikinden sonra doz birkaç mm içinde sıfıra düşer (kırmızı eğri). Enerji arttığında ise hem foton hem de protonlarda giriciliği arttığından maksimum doz piki daha derinde oluşur12

Şekil 2.3. Genişleyen Bragg Pik (Spread Out Bragg Peak, SOBP), kademeli derinliklerde birkaç ayrı Bragg zirvesinin (#2 ve #3 ile gösterilen ince mavi çizgiler) toplamıdır. Karşılaştırma için bir x-ışını demetinin (kırmızı çizgi) derinlik-doz grafiği verilmiştir. Pembe alan, normal dokulara zarar verebilen ve özellikle cildin ikincil kanserlerine neden olabilecek ek x-ışınlarını temsil eder (Levin vd. 2005)13

Şekil 2.4. Foton için derinlik doz eğrileri ile bir proton "Genişleyen-Bragg piki" (SOBP) arasında karşılaştırma. Hedef hacim kırmızı renkte gösterilir. Proton doz dağılımı ideal duruma foton doz dağılımından çok daha fazla yaklaşır. Özellikle,

proton dozu hedef hacmin merkezinden uzakta bir kısmında aniden durur ve hedef hacmin yakınındaki bölgeye daha az doz verir (Klyachko 2017).....	16
Şekil 2.5. Sayklotron (Mraz 2017).....	18
Şekil 2.6. Senkrotron (Anonymous 6)	19
Şekil 2.7. VMAT tekniği kullanılarak yapılan bir hasta planının Doz-Hacim Histogramı. Burada farklı renkler, farklı dokuları ifade eder ve dokuların hangi hacimde (dikey eksen) hangi dozu (yatay eksen) aldığını göstermektedir	21
Şekil 3.1. Konturlanan hedef hacimler. Burada renkler farklı organları ifade eder ve 3 farklı kesitte (sırasıyla sagittal, transvers ve koronal) hacimler gösterilmiştir.....	34
Şekil 3.2. VMAT tekniği planı. Şeklin sol tarafında 3 panelde de hastanın aldığı dozların izodoz haritası, sağ tarafında ise DVH'si ve ışınlanan alan bilgileri görülmektedir.....	35
Şekil 3.3. 2-Alan proton IMPT tekniği planı (P2A). Şeklin sol tarafında 3 panelde de hastanın aldığı dozların izodoz haritası, sağ tarafında ise DVH'si ve ışınlanan alan bilgileri görülmektedir.....	35
Şekil 3.4. 9-Alan proton IMPT tekniği planı (P9A). Şeklin sol tarafında 3 panelde de hastanın aldığı dozların izodoz haritası, sağ tarafında ise DVH'si ve ışınlanan alan bilgileri görülmektedir.....	36
Şekil 3.5. STD şema için (76 Gy) tedavi planlamasında amaçlanan hedefler. Burada 3. sütun belirlenen limit kriterlerini, 4. sütun kriterlerin değerlerini ve 5. sütun ise istenen kriterleri sağladığımızı (yeşil tik) göstermektedir	37
Şekil 3.6. HIPO şema için (37.5 Gy) tedavi planlamasında amaçlanan hedefler. Burada 3. sütun belirlenen limit kriterlerini, 4. sütun kriterlerin değerlerini ve 5. sütun ise istenen kriterleri sağladığımızı (yeşil tik) göstermektedir	38
Şekil 4.1. P2A ve VMAT izodoz haritaları ile iki plan arasındaki izodoz fark haritası.....	44
Şekil 4.2. P9A ve VMAT izodoz haritaları ile iki plan arasındaki izodoz fark haritası.....	45
Şekil 4.3. P2A ve P9A izodoz haritaları ile iki plan arasındaki izodoz fark haritası.....	45

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Biyolojik Fonksiyonlar (RayStation 9A Manual 2019)	23
Çizelge 4.1. STD fraksiyon şeması. σ , burada ortalamadan sapma değerini ifade eder ve TCP değerleri 1 olarak bulunmuştur	40
Çizelge 4.2. HIPO fraksiyon şeması. σ , burada ortalamadan sapma değerini ifade eder ve TCP değerleri 1 olarak bulunmuştur	42
Çizelge 4.3. Kullanılan teknik ve şemaya göre tedavisi planlanan hastaların ortalama düşük doz izodoz hacimleri.....	43



1. GİRİŞ

Radyoterapi (RT), kanser hücrelerinin çoğalma potansiyellerini engelleyerek kanserli dokuları tedavi etmek amacıyla iyonlaştırıcı radyasyonların kullanımı ile ilgili klinik bir yöntemdir. Başlangıcından bu yana, radyoterapinin temel amacı kanserin yan etkilerini minimuma indirgeyerek lokal olarak tedavi etmek olmuştur.

RT'nin sonuçlarını etkileyen en önemli faktörler tümör tipi, yeri ve bölgesel boyutu, anatomik tutulum alanı ve hesaplanan radyasyon dozunun verildiği geometrik doğruluktur. Daha yüksek dozlarda verilen radyasyon daha iyi tümör kontrolü sağlayabilmesine rağmen, verilebilen dozaj normal doku hasarı olasılığı ile sınırlıdır (Baskar vd. 2012).

Kanser, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Kanser hücrelerinin kontrolsüz büyüme ve metastatik yayılım gibi özellikleri vardır. Tedavi edilmezse bireyin ölümüne sebep olur. Geçtiğimiz on yıl, kanser belirtilerinin anlaşılması ve tedavisi yönünde önemli bir ilerlemeye tanık olunmuştur. Erken teşhis ve gelişen yeni tedavi yöntemleriyle birçok kanser türü tedavi edilebilir hale gelmiştir. Tedavi yöntemleri radyasyon tedavisi (radyoterapi), cerrahi, kemoterapi, immünoterapi ve hormonal tedaviden oluşur. Radyoterapi, hastalık süresince radyasyon tedavisi alan kanser hastalarının tedavisinin önemli bir kısmını oluşturur ve kanser için iyileştirici tedaviye katkıda bulunur.

Radyasyon, enerjinin uzayda veya maddi bir ortamda elektromanyetik dalgalar veya partiküler biçimindeki yayımıdır. Elektromanyetik radyasyon, foton adı verilen enerji paketlerinde dolaşan hem elektriksel hem de manyetik dalgalar olarak yayılan bir enerji şeklidir. X-ışınları ve gama (γ) ışınları radyoterapide kullanılan iki ana elektromanyetik radyasyon formudur. X-ışınları, yüksek hızlı elektronlar bir x-ışını tüpünün anotunda Tungsten-Molibden gibi yüksek atomik bir maddeyle çarpıştırılmasıyla üretilirken, γ ışınları nükleer içi parçalanma yoluyla üretilir. Partikül radyasyon, belirli bir durgun kütlesi, belirli bir momentumu olan ve herhangi bir anda tanımlanmış bir pozisyona sahip hareket eden parçacık tarafından yayılan enerjiyi ifade eder. Örneğin; elektron, proton, nötron vb.

On yıllarca süren araştırmalara rağmen, partiküler radyasyon kullanımıyla ilgili olanakların kısıtlı olması nedeniyle foton ışını RT'de hala ana terapi yöntemini oluşturmaktadır.

Bir x-ışını ve gama (γ) ışın demeti bir ortamdan geçtiğinde, foton ile madde arasında etkileşimler meydana gelir ve enerji ortama aktarılır. Foton ışını zayıflama, emilim, saçılma veya iletim aşamaları geçirebilir. Radyasyonun RT'de klinik önemi olan madde ile etkileşiminin üç ana biçimi Compton etkisi, fotoelektrik etki ve çift üretimidir. Compton etkisi günümüz megavolt RT'sinde en önemlisidir. Fotoelektrik etki tanısal radyolojide birincil öneme sahiptir ve günümüz RT'sinde sadece tarihsel öneme sahiptir. Compton etkisinde, fotonlar serbest elektronlarla etkileşir ve enerjilerinin bir kısmını ona

verir. Fotonun dağıldığı açı, elektrona verilen enerji ve fotonun kaybettiği enerji birbirine bağlıdır (Mehta vd. 2010).

Kanserin bulunduğu yere radyasyon iletmenin iki yolu vardır. Dış ışın radyasyonu, vücudun dışından yüksek enerjili ışınları (fotonlar, protonlar veya parçacık radyasyonu) tümörün konumuna yönlendirerek verilir. Bu klinik ortamda en yaygın yaklaşımdır. İç radyasyon veya brakiterapi, vücut içinden radyoaktif kaynaklarla verilir ve kateter veya tohumlarda doğrudan tümör bölgesine kapatılır. Bu özellikle jinekolojik ve prostat malignitelerinin rutin tedavisinde ve kısa menzilli etkilerine dayanarak yeniden tedavinin belirtildiği durumlarda kullanılır.

Tedavide kullanılan radyasyon, iyonlaştırıcı radyasyon olarak adlandırılır, çünkü iyonlar (elektrik yüklü parçacıklar) oluşturur ve içinden geçtiği dokuların hücrelerinde enerji depolar. Bu biriken enerji kanser hücrelerini öldürebilir veya kanser hücresi ölümüne neden olan genetik değişikliklere neden olabilir.

Yüksek enerjili radyasyon hücrelerin genetik materyaline (deoksiribonükleik asit, DNA) zarar verir ve böylece bölünme ve daha fazla çoğalma yeteneklerini engeller. Radyasyon hem normal hücrelere hem de kanser hücrelerine zarar verse de radyasyon tedavisinin amacı, kanser hücrelerine veya radyasyon yoluna bitişik normal hücrelere maruz kalmayı en aza indirirken, anormal kanser hücrelerinde radyasyon dozunu en üst düzeye çıkarmaktır. Normal hücreler genellikle kendilerini kanser hücrelerinden daha hızlı bir şekilde onarabilir ve normal işlev durumunu koruyabilir. Genel olarak kanser hücreleri, radyasyon tedavisinin neden olduğu farklı kanser hücresi ölümüyle sonuçlanan hasarı onarmada normal hücreler kadar etkili değildir (Gianfaldoni vd. 2017).

Proton ışınlarının sağlıklı dokuyu koruması konusunda da daha başarılı bir teknik olduğu her geçen gün anlaşılacakla birlikte bu çalışmada da proton ve x-ışınlarının teorik olarak karşılaştırılması kapsamındadır. Bu çalışmada 10 adet düşük riskli prostat kanserli olgu kullanılmıştır. Bu olgular, 2 farklı proton tedavisi tekniği ve x-ışını kullanılarak radyasyon tedavisi planlamaları tedavi planlama sistemi üzerinden hesaplanarak teorik olarak karşılaştırılmıştır. Planlar radyobiyojik ve dozimetrik parametreler üzerinden karşılaştırılmıştır. Ağır iyonlar için Yoğunluk Ayarlı Proton Terapi tekniği; x-ışınları için ise tedavide günümüzde ulaşılan en gelişmiş teknik olan Volümetrik Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi tekniği kullanılarak, hastadaki doz dağılımının homojenliği ve tümör hacmi sarması ile ilgili parametrelerden Homojenite İndeksi (Homogeneity Index, HI), Conformity Index (Conformity Index, CI); tümör kontrol olasılığı ve risk altındaki organların korunması ile ilgili TCP, NTCP radyobiyojik parametrelerine bakılacaktır.

Düşük riskli prostat kanseri tedavisinde hedef hacmi kapsamak ve risk altındaki organlardan kaçınmak amacıyla yoğunluk ayarlı proton tedavisi (Intensity Modulated Proton Therapy, IMPT) planlarının, x-ışını volümetrik yoğunluk ayarlı ark terapi (VMAT) planları ile radyobiyojik ve dozimetrik olarak karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. KAYNAK TARAMASI

2.1. Radyoterapi Geçmişten Günümüze

Radyasyon terapisinin tarihi, 1895'te Wilhelm Conrad Röntgen tarafından x-ışınlarının keşfi ile başlar. X-ışınlarının sadece tanısal görüntüleme için değil, aynı zamanda hastalıkların tedavisi için yüksek oranda potansiyeli olduğu, keşfin hemen ardından fark edildi. X-ışınlarının fiziksel özelliklerini ve biyolojik etkilerini anlamadan önce, x-ışını keşfinden 1 yıl sonra, Emil Herman Grubbe tarafından meme kanseri olan bir hastayı tedavi etmek için kullanıldı. Böylece, bir fizik keşfi, radyasyon terapisi alanını başlattı (Gianfaldoni vd. 2017).

Aynı yıl Antoine Henri Becquerel, radyoaktivite olgusunu incelemeye ve doğal radyasyon kaynaklarını araştırmaya başladı. 1898'de Maria Sklodowska-Curie ve kocası Pierre Curie radyumu bir radyasyon kaynağı olarak keşfetti. Üç yıl sonra Becquerel ve Curie radyum ışınlarının fizyolojik etkileri hakkında bilgi verdiler (Gianfaldoni vd. 2017).

Yeni yüzyılın ilk yıllarında, tıpta röntgen ve radyum kullanımına dair çalışmalar arttı. Deri kanserleri, radyasyon dokusundaki düşük penetrasyon nedeniyle bile en sık tedavi edilenlerdi. 1910'larda Coolidge, daha derin kanserleri tedavi etmek için daha yüksek enerjili x-ışınları yayabilen yeni bir cihaz geliştirdi (Gianfaldoni vd. 2017).

Gerçekte, radyoterapinin özellikleri ve mekanizmaları hakkında bilgi eksikliği nedeniyle, kanser tedavisinde etkili ve faydalı sonuçlar yan etkilerine göre zayıftı ve doktorlar tedavileri daha iyi anlamak için yeni çalışmalar başlattı. Yeni radyoaktif izotoplar, ışın tipleri ve radyasyon teknikleri keşfedildi. Bilim adamları, radyasyonların doğasını, etki biçimlerini ve radyasyonların zaman ve dozun hücre hayatta kalması arasındaki ilişkisini anlamaya başladılar. Bununla birlikte, 1920'lerde doktorlar, toplam radyasyon dozunun fraksiyone olarak uygulanmasının, kanser kontrolü ve daha az yan etki açısından tekil bir tedavi seansından daha iyi olduğunu anladılar (Gianfaldoni 2017).

Radyoterapinin gelişim süreci içinde, radyoterapi planlamalarında yaklaşım; hedef hacimdeki dokulara verilen dozun hassasiyetinin ve doğruluğunun artırılması yönünde olmuştur. Hedef hacme reçete edilen dozun, bölünerek, günlük seanslar halinde verilmesi fraksinyasyon olarak adlandırılmıştır. Fraksiyone bir rejimde verilen radyasyon tedavisi, kanserin ve çeşitli normal dokuların farklı radyobiyojik özelliklerine dayanmaktadır. Fraksiyone rejim, hastaya uygulanan radyasyon tedavisinde toplam dozu tek seferde vermek yerine, tedavi bölgesine göre reçetelendirilen günlük dozlar halinde verilmesidir. Genel olarak bu rejimler, normal hücrelerin hayatta kalma olasılığını, normal hücrelerdeki radyasyon hasarının, kanser hücrelerine kıyasla ölümcül hasar onarımına dayanarak daha çok arttırır. Normal hücreler, hızla çoğalan kanser hücrelerine kıyasla nispeten daha yavaş çoğalırlar ve bu nedenle çoğalmadan önce hasarı onarmak için zamanları vardır. 1920'lerde fraksiyone radyasyon tedavisinin etkilerine ilişkin ilk gözlemler nihayetinde toplam doz, fraksiyon sayısı ve toplam tedavi süresine göre farklı tedavi programlarını karşılaştıran rejimlerin geliştirilmesine yol açmıştır: Hipofraksiyone

(Pollack vd. 2011), hiperfraksiyone (Withers vd. 1982) ve hızlandırılmış fraksiyone (Thames vd. 1983) radyoterapi teknikleri gibi. Hipofraksiyone tedavi; fraksiyon başına 2 Gy ve üzeri dozlarla çıkılarak, toplam fraksiyon sayısının azaltıldığı fraksiyonasyon şemasıdır. Hiperfraksiyone tedavide ise konvansiyonel fraksiyonasyon şemasına kıyasla, fraksiyon başına düşen doz seviyesi düşürülerek, günde birden fazla sıklıkta doz alabilme imkanı sağlanır. Hızlandırılmış fraksiyonasyon şemasında ise, konvansiyonel fraksiyonasyon şemasına kıyasla, fraksiyon başına düşen doz seviyesinde bir değişiklik olmadan, fraksiyon sayısı azaltılarak toplam tedavi süresini kısaltmak hedeflenmektedir.

Mevcut rejimler, bireysel tümör tipleri ve normal dokular için zaman-doz faktörlerini ele alan daha rafine lineer-kvadratik (Linear Quadratic, LQ) formüle dayanmaktadır. Tipik bir radyasyon tedavisi rejimi şimdi birkaç hafta boyunca verilen 1.5 ile 3 Gy'lik günlük fraksiyonlardan oluşmaktadır (Baskar vd. 2012).

Başka bir önemli bilimsel ilerleme de, radyasyondan korunma sorununu ele almak için oluşturulan Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu'nun (International Committee on Radiological Protection, ICRP) kurulmasıyla 1928 yılında elde edilmiştir. Bu ilerleme, 1932'de, doktorların birinci doz birimine (Röntgen birimi) verilen radyasyon dozunu ölçebilmesini sağlayan bir iyonlaştırma odasının kullanılmasıyla devam etti.

Sonraki dönem, 1930'dan 1950'ye kadar (Ortovoltaj dönemi olarak da bilinir) dış ışın radyoterapisi, röntgen tüpleri ile yüzeysel ve kapalı radyoaktif kaynaklarla teleterapi ile başladı. St. Bartholomew'in Hastanesi, 1940'larda 1 MV x-ışını tüpü ile çığır açan bir klinik kullanım gerçekleştirdi. Megavoltaj tedavisi 1950'lerde tıbbi lineer hızlandırıcı ile birlikte Kobalt-60 makinesinin geliştirilmesiyle olgunlaştı. Hastane tabanlı parçacık tedavisi 1989'da bulundu ve şu anda dünya çapında 105 parçacık tedavisi tesisi faaliyet gösteriyor (Particle Therapy Co-Operative Group 2020).

1950'lerden sonra (Megavoltaj dönemi) yürütülen çalışmalar derin dokulardaki kanserleri tedavi edebilen daha yenilikçi radyoterapötik (radyasyon ile tedavi eden) cihazların geliştirilmesine odaklandı. Bu dönemde, yüksek enerjili γ -ışınları üreten Kobalt teleterapi ve 11 MV x-ışınları sağlayabilen daha güçlü elektron doğrusal hızlandırıcıları (elektron LİNAK'ları olarak da bilinir) da ortaya çıktı (Boone vd. 1977). Bu yeni cihazların öncekilerden daha yüksek bir dozda enerji verebilmesi sayesinde büyük tümörlerin yüksek oranda cilt koruması ile tedavi edilmesi mümkün oldu. Bu kaynakların yönetimindeki zorluklar ve kanseri çevreleyen dokuda aşırı radyasyona neden olma riski nedeniyle, yenilikçi çok alanlı ışınlama planları tasarlandı (Suit vd. 1982).

Radyoterapi tanınmış bir tıbbi disiplin haline gelmiştir ve ilk radyolog dernekleri kurulmuştur. RT'nin farklı kanser türlerine sahip hastaların sağ kalımını iyileştirmedeki etkinliğini doğrulayan yeni çalışmaların yanı sıra, tıbbi uygulamada bilgisayarlı kontrole sahip yenilikçi cihazlar tanıtıldı. Kobalt ünitesinin rolünü kısmen doğrusal hızlandırıcı ile değiştirdi (4, 6, 15 ve 18 MeV enerji aralığı ile daha yüksek enerjili x-ışınları ve elektronlar üretimi). Bir LİNAK tarafından üretilen ışının şekil ve yoğunluğunun, çeşitli yollarla modifiye edilebilir veya toplanabilir olduğu keşfedilmeye başlandı. Böylece,

geleneksel, konformal, yoğunluk ayarlı, tomografik ve stereotaktik RT'nin tamamı özel olarak modifiye edilmiş lineer hızlandırıcılar ortaya çıkmaya başladı (Mehta vd. 2010).

1970'ler ve 1980'lerde RT tarihinde yeni bir dönem başladı ve bu dönem proton ışını sağlayan yenilikçi cihazların piyasaya sürülmesi ile devam etti. İlk klinik kullanımları 1954'te tarihlendirilmiş olsa bile, yetmişlerin sonlarında, protonlar için bilgisayar destekli hızlandırıcının farklı türdeki tümörleri tedavi etmek için başarılı bir şekilde uygulandığı bir döneme girildi (Hall vd. 2006).

Radyoterapide bir başka önemli gelişme, daha gelişmiş bir bilgisayarın kullanılmasıyla hastaların daha etkili ve daha güvenli bir şekilde tedavi edebileceği bir 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT) cihazının geliştirildiği 1990'ların sonunda elde edilmiştir (Mohan 1995). Böylece düz röntgen görüntülemeye dayanan dikdörtgen alanlar kullanan 2 boyutlu radyasyon terapisi, optimum ışın yerleştirme için tümörün ve kritik normal organ yapılarının doğru lokalizasyonunu sağlayan Bilgisayarlı Tomografiyle (BT) görüntülemeye dayanan 3B-KRT ile yenilenmiştir. Amaç, klinik hedef hacim (Clinical Target Volume, CTV) olarak adlandırılan mikroskobik tümör uzantısı için bir marj ve planlanan hedef hacim (Planning Target Volume, PTV) olarak adlandırılan organ hareketinden ve kurulum varyasyonlarından başka bir marj belirsizliği ile gross tümör hacmine (Gross Tumor Volume, GTV) radyasyon sağlamaktır. Burada radyasyon alanı, tedavi edilecek hacmin şekline uygundur. 3B-KRT en önemli organ ve yapılara yakın tümörler için yararlıdır. Örnekler arasında prostat, omurga, özofagus, akciğer, mesane, pankreas, baş ve boyun karsinomları bulunur.

Çoğu 3B-KRT vakası, 30 ila 90 dakika süren bir “sanal simülasyon” oturumuyla başlar. BT taramaları hastanın tedavi pozisyonunda alınır ve görüntüler tedavi planlama bilgisayarına aktarılır. Klinisyen daha sonra her BT dilimi üzerinde tedavi için gerekli hacmi işaretleyebilir. Bilgisayar tedavi edilecek hacmin 3 boyutlu görüntüsünü üretir ve risk altındaki kritik yapılar vurgulanabilir. Bu, en iyi ışın düzenlemesini tanımlamaya yardımcı olur ve bilgisayar daha sonra optimum doz dağılımını hesaplar (Mehta vd. 2010).

Bir ışın gözü görünümü, simülasyon filminin nasıl görünmesi gerektiğine dair bir görüntü vermek için dijital olarak oluşturulabilir ve bu da tedavi doğrulamasında kullanılır. Kritik yapılar, özelleştirilmiş kurşun blokları veya radyasyon alanının bir kısmını bloke edebilen tedavi cihazı içinde bilgisayar kontrollü, motor hareketli kurşun yapraklar olan çok yapraklı kolimatörlerin (Multi Leaf Collimator, MLC) kullanımı ile elde edilebilen ışın şekillendirme ile korunabilir. Tipik bir tedavi seansı yaklaşık 15 ila 30 dakika sürer.

Hedef hacim tanımı ve tasvirinin gelişmiş doğruluğu ile sonuçlanan görüntüleme tekniklerinin gelişmişliği ve ayrıca tedavi planlama sistemlerindeki gelişmeler ve geliştirilmiş doz dağılımları ve uygunluğuna yol açan doğrusal hızlandırıcı uygulamaları gelişmeye devam etmiştir. Bu gelişmeler esas olarak, dozu normal doku yapılarına uygun miktara indirgeme ve böylece toksiklik (radyasyon hasarı) ve morbidite (hastalık) riskini en aza indirgeme gereksiniminden kaynaklanmıştır. Bu da tümör hacmine doz artışı

sağlar. Bahsedilen tümöre gelen doz ve risk altındaki normal doku ve organlara (Organs at Risk, OAR) denk gelen doz dağılımı kontrolünü arttırmak amacıyla, daha sonraları, yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) geliştirilmiştir (Sternick vd. 1997). YART teknikleri, çok konformal doz dağılımlarının oluşturulmasına yol açan çoklu radyasyon ışınları arasında değişken yoğunluk kullanır. Bu, her radyasyon ışınının daha küçük radyasyon ışınlarına bölünmesi ve bu ışınların bireysel yoğunluklarının değiştirilmesiyle elde edilir. Bu tekniğin avantajları, özellikle karmaşık içbükey şekillere sahip hacimlerde gelişmiş hedef hacim uyumu ve OAR'ın daha çok korunmasıyla akut (çabuk ilerleyen) ve geç toksisitelerin azalmasıdır. YART ayrıca hedef hacim içinde ayrı alanlara fraksiyon başına farklı dozların eş zamanlı olarak verilmesini sağlayan homojen olmayan doz dağılımları üretme yeteneğine sahiptir. Bu, tümör klonojenik hücrelerinde (çoğalma ve bir hücre kolonisine yol açma potansiyeline sahip hücre) hızlandırılmış repopülasyonun etkisini azaltmanın potansiyel radyobiyojik yararına sahip olabilecek toplam tedavi süresini arttırmadan lokalize doz artış stratejilerini kolaylaştırabilir.

Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi, 3B-KRT'nin gelişmiş bir şeklidir. Tedavi alanının farklı bölümlerine verilen radyasyonun şeklini ve yoğunluğunu değiştirmek için sofistike yazılımlar ve donanımlar kullanılır. 3B-KRT ve YART, tümöre iletilen radyasyonun şablonu ve hacminin nasıl belirlendiği konusunda farklılık gösterir. Geleneksel 3B-KRT'de klinisyenler, iletim modellerini bilgisayara girerler. YART'ta ise doktor, tümör ve normal çevre dokuların alması gereken spesifik dozlarda radyasyon belirler. Daha sonra, Medikal fizik ekibi doz dağılımını belli kısıtlamalar içinde tutarak kişiselleştirilmiş bir plan geliştirmek için sofistike bir bilgisayar programı kullanır. Bu sürece “ters tedavi planlaması” denir. Tipik olarak, farklı ışın yönlerinden gelen birkaç yoğunluk ayarlı alanın kombinasyonları, bitişik normal dokuları korurken tümör dozunu en üst düzeye çıkaran özel olarak uyarlanmış bir radyasyon dozu üretir. YART ile en sık tedavi edilen bölge prostat, omurga, akciğer, meme, böbrek, pankreas, karaciğer, dil ve gırtlaktır (Mehta vd. 2010).

YART'ın bariz faydalarına rağmen, hala bazı dezavantajları vardır. YART için gereken planlama ve kalite güvence (Quality Assurance, QA) süreçleri, departman kaynakları üzerinde önemli etkisi olabilecek geleneksel konformal radyoterapi tekniklerine kıyasla daha karmaşık ve zaman alıcıdır. Bununla birlikte, YART planlarının çoklu plan ölçümüne izin veren ve verimliliği arttırmak için hasta QA ölçümlerinin gruplandırılmasını kolaylaştıran çeşitli ticari sistemler geliştirilmeye devam edilmektedir. Standart bir YART planı genellikle tedavi verme süresini arttırabilen birden fazla sabit açılı radyasyon ışını gerektirdiği için bu durum tedavi yatağındaki hasta konforunu, tedavi pozisyonunun tekrarlanabilirliğini ve intrafraksiyon hareketini etkileyebilir. Ayrıca, tedavinin uygulanması için gereken ekstra süre boyunca artan tümör hücresi onarımı ve repopülasyonu olasılığı nedeniyle artan tedavi süresinin radyobiyojik etkileri olabileceğine dair bazı endişeler de vardır.

YART'tan sonra farklı ark temelli radyoterapi formları ortaya çıkmıştır. Ark temelli tedavilerin iki ana formu vardır: tomoterapi ve Volümetrik Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT). Tomoterapi (dilim terapisi)

cihazları, radyasyonu fan şeklinde bir dağılımda iletebilen bir BT tarayıcı ve lineer hızlandırıcı kombinasyonu olarak düşünülebilir. Tomoterapi teknikleri eksenel veya seri tomoterapiye -radyasyonun dilimle dilim verildiği- veya sarmal tomoterapiye (Helical Tomotherapy, HT) -radyasyonun sürekli bir spirale verildiği- şekillerde uygulanabilir. Sabit alan YART ile karşılaştırıldığında eksenel tomoterapi ile ilgili veriler sınırlıdır. HT çeşitli tümör bölgelerinde değerlendirilmiştir ve genellikle tedavi alanı karşılaştırmalarında değişken sonuçlar ile sabit alan YART'a kıyasla benzer veya gelişmiş doz dağılımları elde edebilir.

VMAT, geleneksel radyoterapi tekniklerine kıyasla geliştirilmiş hedef hacim kapsamı ve normal dokuların korunması ile oldukça konformal doz dağılımları sağlayabilen yeni bir radyasyon tekniğidir. VMAT ayrıca geleneksel statik alan yoğunluğu ayarlı radyoterapiye kıyasla daha az tedavi sağlama süresi gibi ek avantajlar sunma potansiyeline sahiptir. YART'a benzer olduğu düşünülen VMAT, ilk olarak 1995 yılında ortaya çıkmıştır (Yu 1995).

VMAT tekniği, tedavinin uygulanması sırasında üç parametrenin eş zamanlı olarak değişmesine izin verir. Bunlar; gantri (tedavi başlığı) dönme hızı, MLC yapraklarının hareketi ile tedavi açıklığı şekli ve doz oranıdır. Yoğunluk ayarlı ark terapisi (Intensity Modulated Arc Therapy, IMAT) olarak adlandırılan daha önceki ark terapisi tatmin edici bir doz dağılımı elde etmek için çoklu üst üste binmiş arkların kullanılmasını gerektirmiştir. Daha yeni VMAT teknikleri, tüm hedef hacminin bir veya iki ark kullanılarak tedavi edilmesine izin vermiştir. VMAT esas olarak doz hızı varyasyonu kullanan tek arklı IMAT tekniği olarak da tanımlanabilir. Tomoterapiye kıyasla VMAT'ın bir yararı, bu tedaviyi, bu kabiliyete sahip olacak şekilde yapılandırılmış geleneksel lineer hızlandırıcılara uygulama olasılığıdır. Şu anda çeşitli isimler altında çeşitli VMAT sistemleri bulunmaktadır (RapidArc, Varian; SmartArc, Phillips; ve Elekta VMAT, Elekta) (Palma vd. 2008).

Gantri hasta etrafında dönerken tedavi alanının şeklini dinamik olarak değiştiren MLC ile radyasyon tedavisi uygulayabilir. Statik YART, tedavi boyunca sabit bir doz oranını korur; VMAT, ışın hızını değiştirmeyi sağlayan doz hızını değiştirme potansiyeline sahiptir. VMAT tüm tedaviyi gantrinin sadece bir rotasyonu ile gerçekleştirme özelliğine sahiptir ve bu nedenle YART'tan potansiyel olarak daha hızlıdır. Birçok yazar, VMAT'ın 3B-KRT ve YART tedavilerine kıyasla daha az monitör birimi (Monitor Unit, MU) kullanarak eşdeğer dozimetrik kalite için gelişmiş bir verimliliğe sahip olduğu sonucuna varmıştır (Palma vd. 2008; Zhao vd. 2016).

Bazı lineer hızlandırıcılarda, kanserli tümörlerin ve çevresindeki yumuşak dokuların kontrastlı görüntülerini üretmek için x-ışınları kullanan ve doktorların tedavi sırasında kanserli tümörü daha hassas bir şekilde hedeflemelerine ve sağlıklı dokuların radyasyona maruz kalmasını azaltmasına izin veren otomatik bir sistem olan bir yerleşik görüntüleyici vardır. Bu tekniğe görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (Image Guided Radiation Therapy, IGRT) denir (Ling vd. 2006). IGRT, YART'ın radyasyon iletim hassasiyetini geliştirir ve böylece ışınlanan normal doku hacmini azaltır.

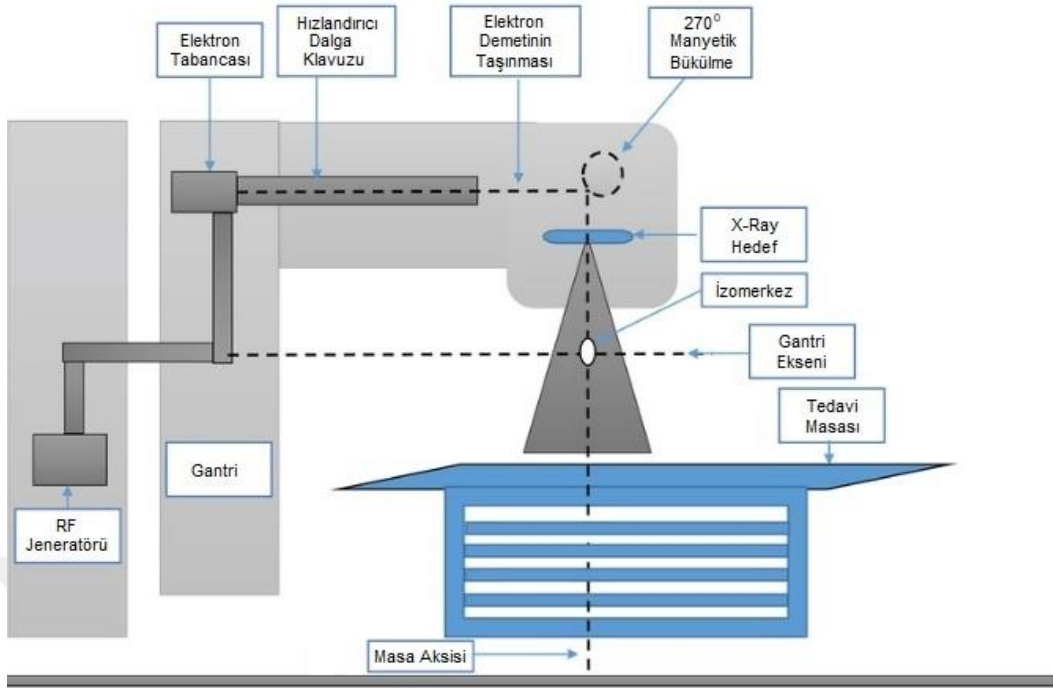
Son olarak 1990'larda Stereotaktik Radyocerrahi (Stereotactic Radiosurgery, SRS), Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) gibi daha büyük geometrik hassasiyete sahip özel tedavi cihazlarının geliştirilmesi, doz dağılımının kontrolünü daha da arttırmıştır (Mohan vd. 1995).

2.2. Lineer Hızlandırıcı

Lineer hızlandırıcı (Lineer Akseleratör, LINAK), yüklü parçacıkları bir doğrusal tüp boyunca hızlandıran cihazlardır (Şekil 2.1). Yüksek enerji fiziği çalışmalarında kullanılan lineer hızlandırıcılarla kıyaslandığında, radyoterapi uygulamaları için kullanılan tıbbi amaçlı lineer hızlandırıcılar çok daha kompakt yapıdadırlar. Bu kompakt yapı ve bir eş merkez etrafında konumlandırılarak, oluşturulacak hüzmelerin, hasta etrafında çeşitli açılardan verilebilmesine olanak tanımaktadır.

Lineer hızlandırıcılarda oluşturulan elektron hüzmeleri doğrudan, yüzeysel yerleşimli tümörlerin tedavisi amaçlı kullanılabileceği gibi bu hızlandırılmış elektronlar bir hedefe çarptırılarak x-ışınları eldesi yapılabilmektedir ve bu x-ışınları ile daha derin yerleşimli tümörler tedavi edilebilmektedir. Lineer hızlandırıcılarda termoiyonik emisyon sonucu elde edilen elektronlar, geometrisi dalga oluşumuna göre tasarlanmış vakumlu ve doğrusal dalga kılavuzu içinde, elde edilmek istenen enerji seviyesine uygun olarak üretilen mikrodalga radyo frekansları ile 4 MeV mertebesinden 25 MeV mertebesine kadar hızlandırılabilir. Elektron hızlandırmalarda hedeflenen yüksek kinetik enerji seviyelerinin eldesi için mikrodalga radyo frekansları 10^3 MHz (L Bandı) ve 10^4 MHz (X Bandı) arasında değişiklik göstermektedir.

Üreticilerin tasarımlarına göre, mikrodalga üretimi ve yükseltimi yapan sistemlerin isimlendirmesi ve tasarımı değişiklik göstermektedir. Magnetron, mikrodalga radyo frekans dalgası üretimi yapan bir cihazdır. Milisaniye mertebesindeki aralıklarla mikrodalga atımları üretir. Klystron ise mikrodalga güçlendiricisi olarak görev yapmaktadır. Düşük güçteki osilatörler tarafından üretilen mikrodalgalar klystronda güçlendirilir (Gilmour 2011).



Şekil 2.1. Lineer Hızlandırıcı (Saeed 2015). Radyo frekans (RF) jeneratörü tarafından üretilip yükseltile mikrodalgalar elektron tabancası tarafından üretilen elektronlarla eş zamanlı olarak dalga kılavuzuna girerler. Burada bu elektronlar dalgalara bindirilirler. Vakumlu bir ortam olan bir dalga kılavuzu boyunca yüksek enerji sahibi mikrodalgalar tarafında hızlandırılan elektronlar dalga kılavuzunun etrafına yerleştirilmiş magnetler yardımıyla kılavuzun ortasına odaklanır. Paralel bir demet halinde dalga kılavuzundan çıkan elektronlar hedefe dik açıyla çarptırılmak için manyetik bükülme sağlayan mıknatıslarla yönlendirilir. Hedefe çarpan elektronlar x-ışını oluşturarak koni biçiminde hastanın konumlandığı tedavi masasına gider. Dalga kılavuzunu da içeren LİNAK kısmına gantri adı verilir. Gantride hedefte sonra ışın cihazı terkedene kadarki kısmında bulunan kolimatörler yardımıyla ışın istenen şekle getirilerek (tümör şekli gibi) masa aksisi doğrultusunda ilerler. Gantry hasta etrafında dönebilen bir mekaniğe sahiptir. Gantry eksenini ile masa ekseninin kesiştiği noktaya izomerkez denir. Hasta masada izomerkez tümörün merkeziyle çakışacak şekilde konumlandırılır

Modern lineer hızlandırıcı cihazlarında, hızlandırıcı tüp sonrasında konumlanan diğer bir bölüm, gantri olarak adlandırılan ve içeriğinde x-ışını oluşumu için gerekli hedef materyali, hüzmeye şekillendirmek için filtre materyali, üretilen hüzmelerin şekillendirilmesi için birincil ve ikincil kolimatörleri, oluşturulan hüzmelerin dozimetrik olarak izlenmesini sağlayan yapıları ve istenilen amaçlara göre hüzmeyi şekillendirecek olan çok yapraklı kolimatörleri bulundurulur.

Hızlandırıcı tüp içinde, yüksek enerjiye sahip, atımlar haline ilerleyen elektron hüzmeleri, tedavi için istenilen iyonize radyasyon türüne göre, lineer hızlandırıcının kafa bölümünde ya bir hedefe yönlendirilir (x-ışınları için) ya da saçıcı bir foil-düzlem-folyo

üzerinden geçirilir. Elektronlar tungsten gibi yüksek yoğunluklu bir hedefe çarptırıldığında, frenleme (Bremsstrahlung) x-ışınları meydana gelir. Çarptırılacak olan bu hedef gelen elektronların tamamını soğurabilecek kalınlıkta ve soğutulabilir olmalıdır. Üretilen x-ışınlarının ortalama enerjisi, maksimum enerjinin yaklaşık olarak $\frac{1}{3}$ 'ü kadardır. Elektron hüzmelerinin oluşturulmasında ise, hızlandırıcı tüpten çıkan elektronlar yaklaşık olarak 3 milimetre (mm) çapında ince bir demet halindedir. Tedavi alanı boyunca üniform bir doz dağılımını sağlayabilmek için elektronlar saçıcı bir düzlem folyoya çarptırılır.

Hızlandırılan elektronların hedef materyaline çarptırılması sonrasında, tercih edilen klinik kullanıma bağlı olarak, ışın profilinin düzleşmesi amaçlı düzleştirici filtreden geçirilir.

Üretilen x-ışınlarının şekillendirilmesi için birincil ve ikincil kolimatörler kullanılır. Birincil kolimatörlerde, dairesel bir açıklık ile konik bir hüzmeye şekli sağlanması hedeflenirken, ikincil kolimatörde ise MLC kolimatör yaprakları ve çeneler (jaw) ile eşmerkez düzlemi üzerinde, hedeften 100 cm uzaklıkta, en fazla 40 x 40 cm² olacak şekilde, poligonal alan şekillerinin oluşturulabilmesi hedeflenir.

Lineer Hızlandırıcıların gantri kısmında bulunan bir diğer yapı ise hüzmelerin dozimetrik olarak izlenmesini sağlayan yapılardır. İyon odası şeklinde olan bu yapılar, tedavi sırasında oluşturulan ışın çıktısının sürekli olarak kontrol edilmesini sağlar. Bu özelliğinin yanı sıra, oluşturulan hüzmelerin düzlük ve simetri değerlerinin de belirlenen limitler içinde olup olmadığını kontrol eder. Olası bir hata durumuna karşı, iki adet birbirinden bağımsız şekilde güçlendirilen iyon odasından oluşan sistem, hasta güvenliğinin sağlanabilmesi için ışın üretimi sırasında eş zamanlı olarak çalışmaktadırlar.

Tıbbi amaçlı modern lineer hızlandırıcıların önemli bir diğer bileşeni ise hastanın tedavi sırasında sabit bir şekilde duracağı tedavi masasıdır. Tedaviyi en az şekilde etkilemesi adına, çoğunlukla düşük materyal yoğunluğu ve düşük elektron yoğunluğuna sahip olan karbon fiber ve polikarbon köpüklerden yapılmaktadır. Tedavi planında konumu belirlenen eşmerkez noktasının, hastada doğru yerde konumlandırılabilmesi için hasta masasında en az 4 eksenle hareket edebilme kabiliyeti vardır.

2.3. Proton Tedavisi

2.3.1. Radyoterapide proton

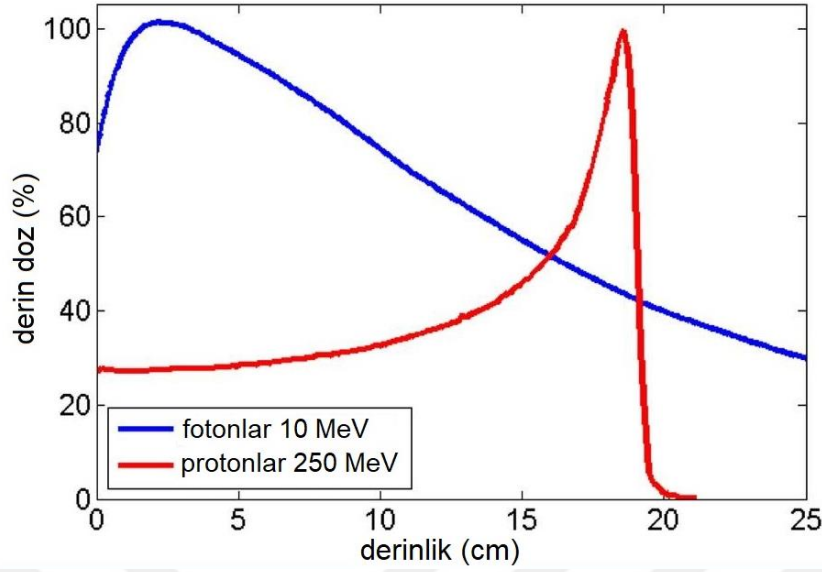
Atomların etrafında bulunan elektronlar doku gibi ortamlarda atomların bir arada bulunmaları sonucunda kaynaşmakta ve atomların etrafını bir bulut gibi çevrelemektedirler. Hızlandırıcılar yardımıyla belirli bir enerjiye çıkarılan protonlar ortama girdiklerinde ortamda bulunan elektronlar ile etkileşimler yaparak enerji kaybederler. Bu enerji kaybı protonların elektronlar ile doğrudan çarpışması, saçılması gibi etmenlerle gerçekleşebileceği gibi baskın olarak zıt yüklerinden ötürü Coulomb etkileşimleri ile gerçekleşir. Protonlara oranla daha büyük bir kütleyle sahip oldukları için ilerleme doğrultusunda büyük bir sapma gerçekleşmez. Protonun birim mesafede

kaybettiği enerji kendi hızının karesi ile ters orantılıdır. Bunun anlamı etkileşimler ile enerjisini kaybeden proton gitgide yavaşlayacak ve yavaşladıkça birim mesafede gerçekleştirdiği iyonlaşma miktarı artacaktır. Bethe-Bloch denklemi bu enerji kaybını tanımlar.

$$-\left\langle \frac{dE}{dx} \right\rangle = \frac{4\pi}{m_e c^2} \cdot \frac{nz^2}{\beta^2} \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} \right) - \beta^2 \right] \quad (2.1)$$

Denklem 2.1’de, E parçacık enerjisini, m_e elektronun durgun kütesini, x mesafeyi, Z parçacığın yükünü, n ortamın elektron yoğunluğunu, I ortalama uyarılma potansiyelini, c ışık hızını ve Σ_0 vakum geçirgenliğini ifade eder.

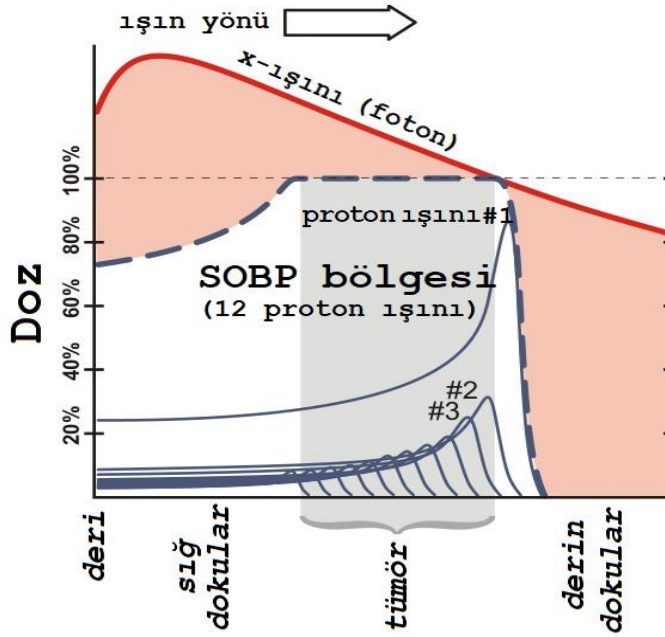
Derin doz dağılımı ortamda enerji kayıp oranını izler. Tek enerjili proton demeti için dozda başlangıçta derinlik ile beraber yavaş bir artış olur. Proton gidebileceği mesafenin sonuna gelmek üzereyken ortama aktarılan enerji ve gerçekleşen iyonlaşma maksimum değerine ulaşır ve protonun doz-derinlik eğrisinde bir pik oluşmasına sebep olur (Şekil 2.2). Bu pik ‘‘Bragg Peak’’ olarak adlandırılır (Mayles vd. 2007).



Şekil 2.2. Bragg Piki (Lang ve Riesterer 2013). Işın hastaya girdiğinde, depo edilen doz derinlikle değişir. Fotonlar ortamda ilerlerken orbital elektronlarını Compton Olayı, Fotoelektrik Olay ve Çift Oluşumu etkileşim çeşitlerinden biriyle atomdan ayırır ve atomu iyonize hale getirir. Bu etkileşimler dışında foton, çekirdekten doğrudan etkileşime girebilir ve şayet yeterli enerjiye sahipse çekirdekten nötron gibi ikincil parçacık salınımına sebep olabilir. Bu süreç sırasında fotondan elektrona, ortama enerji aktarılır. Ortama aktarılan bu enerji doz olarak ifade edilir. Giriciliği düşük olan fotonlar cildin bir kaç santimetre (cm) altında bu etkileşimleri yoğunlaştırır ve maksimum dozu burada depo eder. MV mertebesinde fotonlar maksimum dozu yüzeyin yaklaşık 1,4-2 cm altında bırakır, daha sonra bu dozun değeri derinlikle birlikte sürekli olarak azalır (mavi eğri). Yüklü iyonların derinlikle birlikte ortama bıraktığı doz, maksimum noktasına kadar fotonun depo ettiği doz değerinden daha düşüktür. Pozitif yüke sahip olan proton ortam boyunca ilerlerken ortamda bulunan atomların negatif yüklü orbital elektronları ile elektrostatik ağırlıklı etkileşime girer. Böylece iyonun enerjisi ve hızı derinliğin artmasıyla sürekli olarak azalır ve bir noktada durma seviyesine gelerek iyonlaşma yoğunluğunun artmasıyla Bragg piki oluşur. Bragg pikinden sonra doz birkaç mm içinde sıfıra düşer (kırmızı eğri). Enerji arttığında ise hem foton hem de protonlarda giriciliği arttığından maksimum doz piki daha derinde oluşur

Şekil 2.2’de de görüldüğü üzere tek enerjili proton demetinin Bragg piki hedef hacimlerin boyutlarını sarmak için dar bir alan oluşturabilme yetisine sahiptir. Daha geniş derinlik kapsamı için Bragg pik farklı enerjilerde bir çok demetin süperpozisyonu ile genişletilebilir. Klinik uygulamalarda tek enerjili bir demet, derinliği değişen tümörün tedavisinde kullanılamaz. Tümörün, demet giriş doğrultusunda cilde en yakın ve en uzak noktaları tedavi etmesi için farklı enerjilerde proton demetleri kullanılır. Farklı enerjili demetlerin piklerinin birleştirilmesi (süperpozisyon) ile tümör demet tarafından kapsanmış olur. Farklı enerjili demetlerin kullanılması ile elde edilen bu doz-derinlik

eğrisi (Şekil 2.3) genişleyen Bragg piki (Spread Out Bragg Peak, SOBP) olarak adlandırılır (Cotter vd. 2012).



Şekil 2.3. Genişleyen Bragg Pik (Spread Out Bragg Peak, SOBP), kademeli derinliklerde birkaç ayrı Bragg zirvesinin (#2 ve #3 ile gösterilen ince mavi çizgiler) toplamıdır. Karşılaştırma için bir x-ışını demetinin (kırmızı çizgi) derinlik-doza grafiği verilmiştir. Pembe alan, normal dokulara zarar verebilen ve özellikle cildin ikincil kanserlerine neden olabilecek ek x-ışınlarını temsil eder (Levin vd. 2005)

Şekil 2.3'te görülen 1, 2, 3 ve numaralandırılmamış farklı enerjilere sahip proton demetleri tarafından oluşturulmuş mavi renkli Bragg piklerin derinliği ilk enerjisiyle doğru orantılıdır.

Proton demetinin alt-üst ekseninde değişen tümör derinliğine kapsamının ayarlanması için iki farklı yöntem uygulanır. Bu yöntemler aktif tarama ve pasif saçılma'dır. Aktif tarama tekniğinde, proton demetinin cihazdan çıktığı kısımda bulunan elektromıknatıslar ile demetin enerjisi konuma bağlı olarak değiştirilerek enerji istenen derinliği göre ayarlanır. Pasif saçılma tekniğinde ise ışın, bir diyafram açıklığı ve ışın yoluna yerleştirilen bir menzil dengeleyici (kompansatör) tarafından modifiye edilen ışın için uzak kenar veya durma pozisyonu ile eksenine dik olarak şekillendirilir. Bu, doz dağılımının hedefin uzak kenarına uyumunu artırır (Zou vd. 2015). Yani demetin önüne farklı materyallerden üretilen ve konuma göre kalınlığının tümör derinliğine göre belirlendiği kompansatörler kullanılır. Tümörün derin olduğu yerde kompansatör ince, tümörün yüzeye yakın olduğu yerde ise kompansatör kalınlığı fazladır. Bu teknikte demetin, malzeme ile etkileşimi sonucunda nötron gibi ikincil parçacıklar ortaya çıkar. Dozimetrik açıdan belirsizliğe sebep olan bu ikincil radyasyonun ikincil kanser

oluşumuna etkisi olacağı öngörülmektedir (Leroy vd. 2015). Proton demetleri elektron demetlerine göre daha küçük açılarda saçılırlar. Çünkü protonlar daha ağır yüklü parçacıklardır. Yani proton demetleri elektron veya foton demetlerinden daha keskin yanal dağılıma sahiptir.

Protonun ortama girişinde görece yüksek olan enerjisinden ötürü cilde girişte oluşturduğu iyonlaşma dolayısıyla doz düşüktür. Yapılan çalışmalara göre girişte meydana gelen iyonlaşma pikin zirvesindeki iyonlaşma miktarının yaklaşık olarak onda ikisi kadardır (Şekil 2.4). Enerjisini yitiren proton ortamda bulunan bir elektronun yörüngesine yerleşmesi sonucunda hidrojen atomuna dönüşür. Böylece pikten sonra bir çıkış dozu oluşmaz (Podgorsak vd. 2005). Bu durumda, düşük giriş dozu ve olmayan çıkış dozu sayesinde proton enerjilerinin, x-ışını enerjilerine kıyasla, çevre dokuları daha iyi koruyarak hedefi sardığı söylenir.

Protonun, ortamda giriş dozunun düşük çıkış dozunun ise olmamasının yanında klinik kullanımının başka önemli yanları da vardır. Bu etmenlerden ikisi protonun lineer enerji transferi (Linear Energy Transfer, LET) ve bağıl biyolojik etkinliktir (Relative Biological Effectiveness, RBE). LET, radyasyonun birim mesafede ortama aktardığı enerji miktarıdır ve birimi keV/μm'dir. Yüksek LET değerine sahip radyasyon türlerinin ortama bıraktığı enerji, depoladığı doz daha yüksektir. Bunun anlamı yüksek LET'li radyasyonun tahrip gücü daha yüksektir. RBE, radyasyon türünün tahrip yeteneğinin diğer bir ölçüsüdür. Aynı miktarda ortama verilen farklı tür radyasyonların ortamda oluşturdukları tahrip miktarı bağıl RBE'yi oluşturur. Referans olarak 250 kilovoltluk x-ışını alınmaktadır. Protonun RBE değeri ortalama olarak 1.1'dir (Podgorsak 2005). LET arttıkça RBE dozu da artar. Protonun LET'i fotonlara göre yüksek olmasına rağmen RBE değeri dozu hemen hemen aynıdır.

Protonun RBE değeri dokunun tipine, doz hızına (birim zamanda soğrulan doz), dozun enerjisine bağlıdır. Bu yüzden protonun RBE değeri, Bragg pikinin son kısmında yükselir.

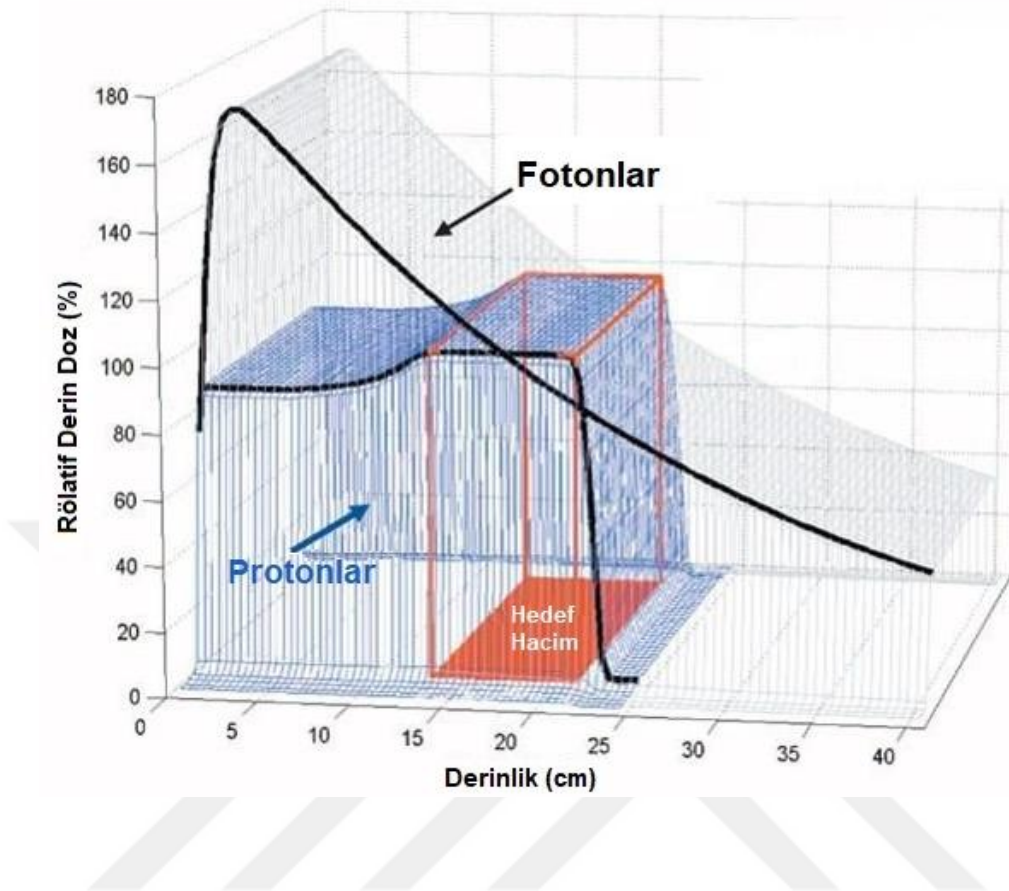
Klinikte kullanılmak için elde edilen proton ışınının enerji sınırı 250 MeV'e kadar ulaşmaktadır. Proton lineer hızlandırıcı, siklotron veya sinkrotron kullanılarak yüksek enerjiye hızlandırılabilir. Geleneksel lineer hızlandırıcılar proton ve ağır parçacıkların klinikte kullanılabilecek yüksek enerjiye ulaşmalarını sağlayabilmek için çok geniş bir alan gerektirirler. Bu yüzden çok uygun değildir. Bu nedenle siklotron ve sinkrotron proton tedavisi için esas hızlandırıcılar olarak kullanılırlar. Siklotron da sabit bir enerjide sürekli ve yüksek enerjili ışın elde edilirken, sinkrotronda farklı manyetik ve elektrik alanlarla farklı enerjilerde ışın elde edilir. Siklotronda enerji azaltıcılarla ışının sınırı ve yoğunluğu modifiye edilerek herhangi bir derinlikteki tümör tedavi edilebilir. Enerji azaltıcılarında nötron kontaminasyonu problemi vardır ve çevrede daha fazla koruma gerektirir. Sinkrotronda ise istenilen enerjide proton üretilir. Günümüzde teknolojik ilerlemelerle yüksek eğimli elektrostatik akseleratörler ve lazer plazma parçacık hızlandırıcılar ile farklı konfigürasyonlarda ve boyutlarda yeni arayışlar devam etmektedir.

Elde edilen ışın magnetik yollarla tedavi odasına ulaştırılır. Işın dağılım yolları tek bir hızlandırıcıdan birçok tedavi odasına ulaşabilir. Tedavi odasına ulaştıktan sonra radyasyonun verilmesi için iki yol vardır.

Birinci yol hasta etrafında 360 derece dönebilen oldukça geniş bir gantri ile olur. Diğer bir yolda sabit ışın olarak adlandırılan tek bir yönde radyasyonun verilmesidir. Bu yöntemde hasta koltuğu hareketleri ile çeşitli açılardan tedavi sağlanabilir.

Konvansiyonel foton radyasyon tedavisinin lokal bölgesel kanser tedavisinde önemli bir yeri bulunmaktadır. Tedavide tümöre maksimum dozu verirken çevre sağlam doku ve organların en az etkilenmesi amaçlanmaktadır. Klinik kanıtlar radyoterapide hem genel sağkalım hem de lokal kontrol için doz cevap ilişkisi olduğunu bildirmektedir. Bu amaçla tedavide doz artırımı ya da kemoterapi ile beraber uygulama yaparak doz etkinliğinin artırılması yapılmaktadır. Bu da toksisitenin artışına neden olmaktadır. Günümüze kadar foton radyoterapi tekniklerinde ve cihazlarında belirgin gelişmeler olmuştur. Bu gelişmelerle hedef tümör hacmine yüksek doz radyasyon uygulanırken çevre normal dokuların daha az doz alması sağlanır. Her ne kadar konformal RT ve YART ile normal doku toksisitesi azaltılmaya çalışılsa da foton ışınının rölatif yüksek çıkış dozu tedavi doz artışını ve toksisite azaltma etkisini sınırlamaktadır.

Radyasyon tedavisi konvansiyonel olarak x-ışınları kullanılarak yapılmakta olup, kullanılan ileri planlama teknikleri proton tedavisine adapte edilerek geliştirilmeye çalışılmaktadır. Kullanılan ve gelişme aşamasındaki bazı teknikler şunlardır: Yamalı alan radyasyon (Gottschalk 2004), solunum ayarlı radyasyon, yoğunluk ayarlı proton terapi (Pérez-Andújar vd. 2009). Proton tedavisi dışarıdan radyoterapi yöntemlerinden biridir. Foton radyoterapisi ile karşılaştırıldığında doz dağılımındaki üstünlüğüne bağlı bazı avantajlar sağlamaktadır. Hızlandırılmış iyonize partiküllerin hedef tümör üzerinde öldürücü etkisi vardır ve büyük kitle özelliğinden dolayı doku içinde çok fazla saçılma neden olmadan, yine belli bir mesafede enerjisini sonlandırarak etkisini göstermektedir.



Şekil 2.4. Foton için derinlik doz eğrileri ile bir proton "Genişleyen-Bragg piki" (SOBP) arasında karşılaştırma. Hedef hacim kırmızı renkte gösterilir. Proton doz dağılımı ideal duruma foton doz dağılımından çok daha fazla yaklaşıyor. Özellikle, proton dozu hedef hacmin merkezinden uzakta bir kısmında aniden durur ve hedef hacmin yakınındaki bölgeye daha az doz verir (Klyachko 2017)

Proton tedavisinin foton radyasyona göre en büyük avantajı derin doz dağılımındaki farka dayanır. Modüle edilmemiş proton radyasyonu nispeten daha küçük ama belli bir derinlik sınırına ulaşıncaya kadar sabit dozda gider ve enerjisinin büyük bir çoğunluğunu 0,5-1 cm gibi bir mesafede boşaltır. Bu alanın gerisinde kalan normal doku korunmuş olur (Şekil 2.4). Modüle edilmemiş proton demeti ile tümör volümünü kapsamak zor olduğu için modülasyon ile SOBP oluşturularak istenilen tümör volümü kapsanması sağlanabilir. Demetin modülasyonu foton demetinden daha yüksek cilt dozu oluşmasına neden olan giriş dozu ile sonuçlanır. Buna karşın doz hedefin başlangıcına en yakın yerde daha düşük, en uzak yerinde ise sıfıra ulaşmaktadır. Foton tedavisinde nispeten düşük yüzey dozu, hızla yükselen ve çabuk ulaşılan oluşum noktası (build up) olarak tanımlanan maksimum doz bölgesi ve istenilen derinlikte yüksek dozla birlikte fotonun vücuttan çıkışına kadar giderek azalan doz bölgesi bulunmaktadır. Proton küçük bir alanda enerjisinin büyük bir kısmını verdiği için fotona göre doku düzensizliğinden daha çok etkilenir. Daha kesin ve dikkatli planlama gerektirir. Sabitleme ve görüntü rehberliğinde tedavi doğruluğu büyük önem taşır. Protonla verilen

doz, Kobalt Gray Eşdeğeri (Cobalt Gray Equivalence, CGE) olarak tanımlanır. CGE gray olarak ölçülen proton dozunun Biyolojik Etkin Doz, (Biological Effective Dose, BED) ile çarpımına eşittir. BED, izoeftif doz hesapları için kullanılır ve belirli bir α/β oranı ile karakterize edilen, belirli bir dokuya fraksiyon başına dozun ve toplam dozun belirli bir kombinasyonu ile verilen gerçek biyolojik dozun bir ölçüsüdür. BED, fraksiyon zamanlamalarının etkilerini karşılaştırır.

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] \quad (2.2)$$

Burada, n fraksiyon sayısı ve d fraksiyon başına doz olmak üzere nd çarpımı toplam dozu ifade eder. α/β oranı ise, lineer ve kuadratik hücre ölümlerinin eşit olduğu dozdur. Bu oran arttığında (α), subletal (ölümcül dozun altında) olan olayların etkileşiminin katkısı az, azaldığında ise (β) subletal olan olayların etkileşimleri daha fazladır demektir. Bu oran, dokunun fraksiyon büyüklüğüne olan hassasiyetini gösterir ve normal dokular için düşük, tümörler ve hızlı çoğalan dokular için yüksektir (Toklu vd. 2015).

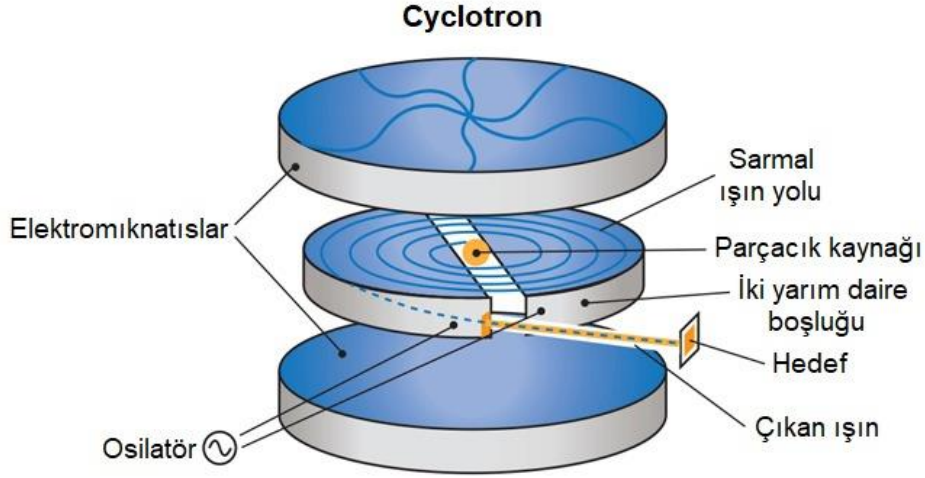
2.4. Proton Hızlandırmakta Kullanılan Cihazlar

2.4.1. Sayklotron (Cyclotron)

Sayklotron (Cyclotron) (Şekil 2.5), D'ler olarak isimlendirilen ve içerisinde spiral kanalların bulunduğu kısımlardan oluşur. D'lerin arasında kalan boşluğun merkezine, elektronu ısıtılarak koparılmış hidrojen çekirdeği (proton) enjekte edilir. D'lere uygulanan voltaj ile D'ler arasında yüksek frekanslı bir alternatif alan indüklenir. Kaynaktan sisteme dahil edilen proton, oluşan elektrik alanın etkisiyle D'lerin üzerinde bulunan spiral kanala girer. Protonun kanalda ilerlemesi sağlamak için hareket yönüne dik ekseninde, D'lerin iki yanına yerleştirilen mıknatıslar ile manyetik alan uygulanır. Uygulanan manyetik alanın etkisiyle dairesel bir yörünge çizen proton D'lerin arasındaki boşluğa bir kez daha gelir. Burada bulunan elektrik alanın etkisiyle hızlanan proton kanala girer. Hızlanan protonun aynı manyetik alanda çizeceği dairesel yörüngenin yarıçapı artacaktır. Bu yüzden bu kanalın yarıçapı öncekine göre daha büyüktür. Bu şekilde D'ler arasında hızlanan proton istenen enerjiye ulaştıktan sonra sistemden çıkar. D'ler arasında bulunan kanalların boyutları ve uygulanan manyetik alan sabit olduğu için belirli bir enerjide proton üretilebilir. Sistemden çıkan proton demetinin enerjisi sabittir..

Bu hızlandırıcı tedavi amaçlı çok sık kullanılmamaktadır. Daha yaygın kullanıldığı alanlara Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) gibi taramalarda kullanılan radyoizotopların üretiminde kullanılması örnek verilebilir. PET/BT taramalarında tümörün yerini ve boyutunu tespit etmekte kullanılan ve bir radyoaktif elementin bir şekere bağlanması ile elde edilen florodeoksiglukozun (FDG)

yapısında bulunan flor elementinin proton bombardımanına maruz bırakılmasıyla elde edilir.



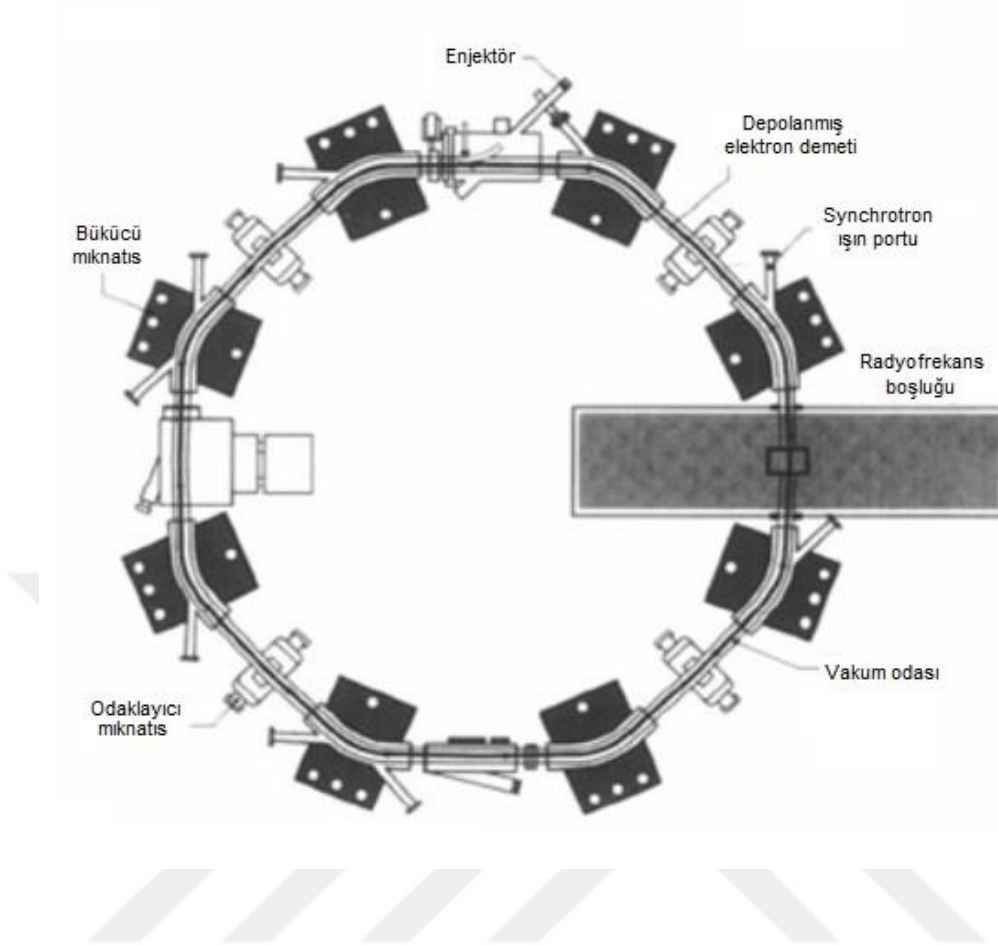
Şekil 2.5. Sayklotron (Mraz 2017)

2.4.2. Senkrotron (Synchrotron)

Senkrotronun altında yatan fiziksel mantık sabit manyetik alanda artan enerjiye karşılık dönüş yarıçapının arttırılması şeklindedir. Denklem 2.3'te verilen eşitlikte enerjisi arttırılan protonun sabit yarıçaplı bir hızlandırıcıda hızlandırılmasının değişen manyetik alan ile mümkün olduğu görülmektedir. Bu fiziksel prensip senkrotronun temelini oluşturmaktadır.

$$qBr = ZMv^{2/r} \quad (2.3)$$

Denklem 2.3'te q parçacığın yükü, B manyetik alan, r yörüngenin yarıçapı, Z parçacığın atom numarası, M parçacığın kütlesi ve v parçacığın hızıdır. Şekil 2.6'da şeması görülen Synchrotron, yarıçapı sabit hızlandırıcı tünel, elektromıknatıslar ve radyofrekans boşluklarından oluşmaktadır. Kaynaktan belirli bir başlangıç hızı ile sisteme giren proton tünel boyunca konumlandırılmış RF odalarında elektrik alan ile hızlandırılır. Hızlanan protonlar manyetik alanı değiştirebilen elektromıknatıslar ile yörüngede tutulur. Bu şekilde farklı enerjilerde proton demetleri üretilmesi mümkün olur. Farklı derinliklerde bulunan tümörler için ihtiyaç duyulan enerjiler elde edilmiş olur (Mayles vd. 2007).



Şekil 2.6. Senkrotron (Anonymous 6)

2.5. Tedavi Planlama Sistemleri

Günümüz teknikleriyle, hastalara reçete edilen radyoterapi tedavileri, neredeyse tamamıyla bilgisayar hesaplamalarından ve grafiklerinden yararlanır. Gelişmekte olan bilgisayar teknolojisinin gücünü her yeni versiyonda daha da verimli kullanmayı hedefleyen modern Tedavi Planlama Sistemleri, tedavi ile ilgili birçok parametreyi, hesaplama aynı anda dahil ederek, kompleks çözümleri de içeren bir çözüm uzayı içinden en optimal sonucu kullanıcıya önerebilecek özelliğe sahiptir. Tedavi planlaması hesaplamalarına dahil edilebilecek parametreler şu şekilde sıralanabilir; mevcut tedavi cihazının geometrik ve dozimetrik detayları ve modelleri, radyasyon-madde etkileşimlerinin simüle edilebilmesi için muhtelif doz hesaplama algoritmaları, hastanın önceki radyoterapi tedavisi ya da tedavilerinden aldığı doz, hastanın kesitsel görüntü bilgileri ile elde edilen hasta doku ve geometrisi bilgisi, hedeflenen üç boyutlu doz dağılımını sağlayabilmek adına muhtelif açılarda konumlanmış gantri ve kolimatör açıları veya arklardır (Goitein 2007).

Günümüz radyoterapi teknikleri, gelişen teknoloji ile daha kompleks bir hal alırken, getirisi olarak da hedefleri keskin ve tutarlı olarak ışınlamaya ve komşuluktaki normal dokuları çok daha iyi korumaya olanak tanır. Günümüz tedavi planlama

sistemleri, yeni tedavi tekniklerini kısa sürede yüksek doğrulukla hesaplayabilecek kapasiteye ulaşmıştır (Anonymous 2). Bu hesaplamalar, uzaysal konum, süre, doz aktarım hızı ve yoğunluk ayarlaması gibi farklı parametrelerin optimizasyonu ile hekimin reçete ettiği tedavi dozunun istenen hedefe ulaştırılmasını sağlayan bir çözüm bulmaktadır.

Doz hesaplama algoritmaları, tedavi planlama sistemleri arasında değişiklik göstermektedir. Doğrulukları ve tutarlılıkları çeşitli doğrulama yöntemleri ve istatistik hesapları ile kanıtlanmış birkaç farklı doz hesaplama algoritması içeren RayStation planlama sistemi, kısa sürede yüksek tutarlılık ve doğrulukla tedavi planlaması yapabilme imkanı tanımaktadır (Anonymous 3). Hızlı şekilde gelişen bilgisayar teknolojisinin yeniliklerini, kodlama ve yazılım konusundaki tecrübesi ve yetkinliği ile birleştiren RaySearch Laboratories, RayStation ürünü ile günümüzün ileri tedavi teknikleri olan VMAT ve proton terapi planlarını kolaylık ve doğruluk ile yapabilme imkanı sunar (Anonymous 4, 5). VMAT planları için RayStation sisteminde, reçete edilen doz için hedefler ve kısıtlamalar tanımlanır ve sistem, tedavi makinesinin sınırlamaları dahilinde bu kriterlere mümkün olduğunca yakın bir plan oluşturur. Burada kısıtlamalardan kasıt, belirli bir bölgede belirli bir dozun üstünde ya da altında doz görmek istemiyorsak, doz dağılımının şeklini değiştirmek için kullanılan doz kısıtlama fonksiyonlarıdır. Örneğin; OAR için maksimum doz kısıtlaması belirlemek gibi. Planlama sisteminin hızlı bir şekilde hesaplama yapabilmesinden ötürü, hesaplamalar saniyeler mertebesine sürmektedir. Bu kolaylık ise kullanıcıya, farklı tedavi planı senaryolarını değerlendirmek için birkaç alternatif tedavi planı oluşturabilme imkanı tanımaktadır (Anonymous 4).

Proton planlamaları konusuna bakıldığında ise, RayStation planlama sistemi farklı üreticilerin proton tedavi sistemlerini desteklemektedir. Sistem, pencil beam taraması, çift saçılma (double scattering), üniform tarama, çizgi tarama ve wobbling (yalpalama) gibi çeşitli tedavi seçeneklerini sunar. Ayrıca RayStation sistemi proton hesaplamaları için kullanıcıya, hızlı Monte Carlo doz hesaplama ve optimizasyonu, 4D optimizasyon imkanı, Pencil Beam taraması optimizasyonu, adaptif planlama, organ hareketi simülasyonu ve bir güvenlik -destek- özelliği olarak otomatik olarak yedek foton planı yapabilme imkanı sağlamaktadır (Anonymous 5).

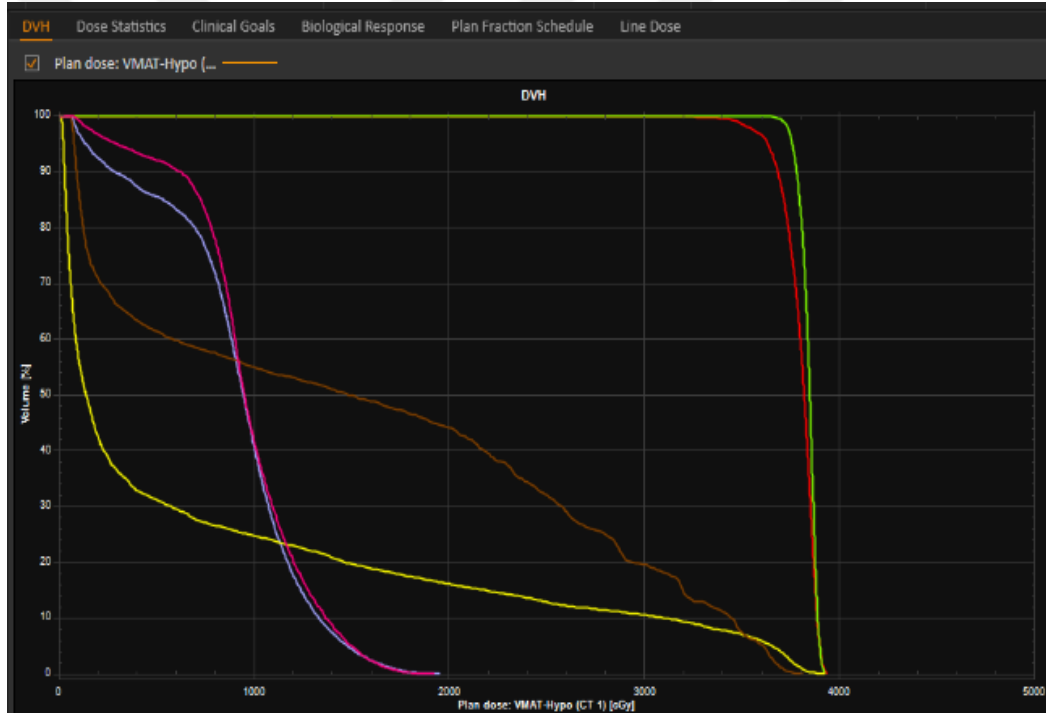
Özetle, tedavi planlama işlemi, kullanıcının elindeki tedavi cihazının verileri ve hasta görüntüsünden alınan veriler ile, sanal bir cihazda sanal bir hastanın tedavisini en uygun şekilde tamamlanabilmesi görevini üstlenmektedir. Bu işlemler gerçekleştirilirken radyasyonun doğasından ve üretim şekline kaynaklı stokastik etkileri de içinde barındıran doz hesaplama algoritmaları kullanılmaktadır. Tedavi planlaması hesaplamalarında amaçlanan, sonuç alınan simülasyonun, gerçek bir cihaz ile hastaya uygulanabilir olması ve beklenen terapötik etkiyi en iyi şekilde gösterebilecek kısıtlamalar ve hedeflerin belirlenebilmesidir (Goitein 2007).

2.6. Radyobiyojik ve Dozimetrik Parametreler

Radyasyon onkolojisinin amacı, tipik olarak verilen doza bağlı olan tümörün lokal tedavi oranlarını arttırmaktır. Tümör veya risk altındaki organdaki doz dağılımı, spesifik

doz hesaplama algoritmaları ile hesaplanır. Bu algoritmalar doz dağılımı üzerinden matematiksel ve istatistiksel olarak hesaplanan radyobiyojik modellere dayanmaktadır (Dale vd. 2007).

Radyoterapide biyolojik modeller 1980'lerin sonunda ve 1990'ların başında '3B konformal dönemin' başlangıcında ortaya çıkmaya başladı. Aynı zamanda, doz-hacim histogramı (Dose Volume Histogram, DVH) kavramı RT tedavi planlama alanına girdi. Bu histogram, radyasyon tedavisi planlamasında radyasyon dozunu doku hacmiyle ilişkilendirir ve bir plan değerlendirme aracı olarak, yani farklı planlardan veya yapılardan dozları karşılaştırmak için kullanılır (Şekil 2.7). DVH, hedef ve normal doku hacimlerinde 'yeni' 3B doz dağılımlarının basitleştirilmesini temsil eder. Bu DVH'lerin tümör kontrol olasılığını (Tumor Control Probability, TCP) ve normal doku komplikasyon olasılığını (NTCP) tahmin etmek için kullanma potansiyeli kısa sürede fark edildi ve TCP ve NTCP için matematiksel fonksiyonlar literatürde ortaya çıkmaya başladı (Chaikh vd. 2017; Tommasino vd. 2017).



Şekil 2.7. VMAT tekniği kullanılarak yapılan bir hasta planının Doz-Hacim Histogramı. Burada farklı renkler, farklı dokuları ifade eder ve dokuların hangi hacimde (dikey eksen) hangi dozu (yatay eksen) aldığını göstermektedir

Bazı fonksiyonlar doğrudan doz dağılımını hesaplamak için kullanılan tedavi planlama sistemlerinde (Treatment Planning System, TPS) mevcuttur. Bununla birlikte, radyoterapi sonuçlarını tahmin etmek için bu modellerin güvenli kullanımı için çeşitli önlemler alınmalıdır. Örneğin; her kanser bölgesi için radyobiyojik parametre ayarlarının değişkenliği göz ardı edilmemelidir (Warkentin vd. 2004).

Uluslararası olarak, radyobiyojik modellerden günlük radyoterapiye tahmin uygulama eğilimi vardır. Deneysel ve teorik radyobiyojik çalışmalar, hücre döngüsü tahminleri ayrıntılarla birlikte kullanılırsa, kendileriyle birlikte, hastaya daha az gecikmeli reaksiyonlar ile daha etkili tedavilerle tümör kontrol olasılığını iyileştirmenin mümkün olduğunu göstermektedir. Tümör kontrol olasılığı, normal doku komplikasyonları olasılığı ve biyolojik değişkenler gibi radyobiyojik modellerin, geleneksel veya hipofraksiyonlu radyoterapideki klinik uygulamaları için yüksek bir TCP ve düşük NTCP'nin onkolog ve medikal fizikçinin planlamada karar verme araçlarına dönüştüğünü gösteren özel tedavi programlarını tahmin etmek gibi bir amacı vardır. Radyobiyojik modeller uygulaması, yapılan radyoterapi tedavi planlamasını kabul etmek veya etmemek için büyük bir adım olmuştur. CTV, PTV ve risk altındaki her organın planlanması yoluyla üretilen DVH'den veri alınması, gelecekte tedavi hakkında genel bir fikir edinilmesine olanak tanımıştır (Astudillo vd. 2015).

Bu çalışmada TPS olarak kullanılan RayStation tedavi planlama sistemi, hem biyolojik optimizasyon hem de değerlendirme için araçlar sağlar. Biyolojik optimizasyon araçları, fiziksel doz bazlı optimizasyon fonksiyonları ile birlikte doğrudan biyolojik indeksleri optimize etmek için kullanılabilir. Klinik niyetleri daha yakından tanımlayan optimizasyon problemleri, örneğin, belirli bir standart sapma içinde garantili homojen bir hedef doza normal doku komplikasyonu olasılığının en aza indirilmesi tanımlanabilir. Biyolojik değerlendirme araçları, doku onarımı ve tümör büyüme modelleri ile birleştirilebilen TCP ve NTCP modellerini içerir. Bazı biyolojik araçlar Plan Değerlendirme modülüne entegre edilmiştir, daha sonra farklı planlar arasında biyolojik yanıtta beklenmedik farklılıklar gözlenirse mevcut planın fiziksel özellikleri araştırılabilir.

TPS'de optimizasyon, maksimize edilmesi veya minimize edilmesi gereken objektif bir fonksiyondan oluşur. İsteğe bağlı olarak, optimize edicinin mümkünse yerine getireceği birtakım kısıtlamalar tanımlanmasına izin verilir. Soruna en uygun çözüm, herhangi bir kısıtlamayı ihlal etmeden objektif fonksiyonun en iyi değerini veren çözümdür. Çalışmada değerlendirilen biyolojik amaç fonksiyonları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Biyolojik Fonksiyonlar (RayStation 9A Manual 2019)

Fonksiyon	Açıklama
TCP (Maksimizasyon)	TCP işlevi, bir veya daha fazla bileşen içeren bir fonksiyondur. Bu bileşenlerin her biri, belirli bir hedefte tümör kontrolü olasılığını modeller. Uygun bir TCP maksimizasyon problemini belirtmek için: • Hedef ilgili bölgelere (Region of Interest, ROI) bir TCP (maksimizasyon) objektif fonksiyonu belirlemek için bir veya birkaç biyolojik hedef eklenir. • NTCP veya doz seviyelerini OAR ile sınırlamak veya hedefe doz homojenliğini sağlamak için biyolojik NTCP kısıtlamaları ve/veya fiziksel doz kısıtlamaları eklenir (Minimum doz gibi).
NTCP (Minimizasyon)	TCP'ye benzer şekilde, NTCP işlevi, çeşitli organlarda komplikasyon olasılığını modelleyen bir veya daha fazla bileşenden oluşan NTCP işlevi içerir. Bir NTCP (minimizasyon) işlevi belirtmek için OAR ROI'leri için bir veya birkaç biyolojik hedef eklenir. Hedef dozu modellemek için biyolojik TCP kısıtlamaları veya fiziksel doz kısıtlamaları kullanılabilir (Maksimum doz gibi). Uygun bir NTCP minimizasyon sorunu belirlemek için: • Risk altındaki bazı organlara bir veya birkaç biyolojik NTCP hedefi eklenir. • Kalan OAR'lar için bir veya daha fazla biyolojik NTCP veya fiziksel kısıtlamalar eklenir. • Yeterli hedef etkisi sağlamak için hedef ROI'lere bir veya daha fazla biyolojik TCP veya fiziksel kısıtlama eklenir.

RayStation tedavi planlama sisteminde Biyolojik Model Yönetimi modülü, fabrika varsayılanları olarak biyolojik modellerin parametrelerini yönetmek için kullanılır. Biyolojik optimizasyonda farklı ROI'ler için TCP ve NTCP hesaplaması, klinik verilere karşı kalibre edilmiş parametre değerleri ile birlikte Poisson-LQ veya Lyman-Kutcher-Burman (LKB) modellerine dayanır (RayStation 9A Manual 2019).

Biyolojik indekslere dayalı tedavi planı değerlendirmesi, bir tedavi planının doz dağılımı ve DVH ile değerlendirilmesinin bir tamamlayıcısıdır. Klinik sonucun tahmini olasılıkları, hedefler için TCP ve risk altındaki organlar için NTCP açısından değerlendirilir. Bu biyolojik indeksler, rakip fraksiyon dağılımlarının yanı sıra rakip doz dağılımlarını karşılaştırmak için kullanılabilir. Bir doz dağılımı göz önüne alındığında, radyobiyojik araçlar, fraksiyonasyon programını manuel olarak değiştirmek için kullanılabilir, böylece biyolojik modeller ve bireysel hasta geometrisine göre daha iyi bir fraksiyonlama programı elde edilir. Bununla birlikte, bugünün biyolojik modellerinin sınırlı bir öngörücü güce sahip olduğu ve fiziksel doz dağılımlarının da bir planı onaylamadan önce geleneksel terimlerle de incelenmesi ve kabul edilebilir bulunması gerektiği unutulmamalıdır.

2.6.1. TCP modeli: Tümörün biyolojik olarak hedeflenmesi

2.6.1.1. Poisson istatistikleri

TCP modelleri genellikle tümör kontrolünün tüm tümör klonojeniklerinin öldürülmesini gerektirdiği varsayımına dayanır. Poisson istatistikleri, bunun gerçekleşme olasılığını,

$$TCP = \exp[-N \cdot p_s(D)] \quad (2.4)$$

şeklinde verir. Burada N, başlangıçtaki klonojenik hücre (çoğalma ve bir hücre kolonisine yol açma potansiyeline sahip hücre) sayısıdır ve $p_s(D)$, verilen bir doz dozdan (D) sonra hücrenin hayatta kalma fraksiyonudur. Hücrenin hayatta kalmasının tek vuruş mekaniği ile tanımlanabileceği varsayılırsa,

$$p_s(D) = \exp(-\alpha D) \quad (2.5)$$

şeklinde ifade edilebilir. Burada α , tek letal (öldürücü) lezyonlara bağlı komponenti ifade eder. Denklem 2.4'teki denklem, % 50 komplikasyon riski öngören ortalama doz, D_{50} ve doz-cevap eğrisinin normalize edilmiş eğimini ifade eden γ_{50} parametreleri ile yeniden yazılabilir:

$$TCP = \left(\frac{1}{2}\right)^{\exp\left[\frac{2\gamma_{50}}{\ln(2)}\left(1 - \frac{D}{D_{50}}\right)\right]} \quad (2.6)$$

Bağımsız alt hacimler varsayımı kullanılarak, heterojen ışınlama durumunda, tümör kontrolünün genel olasılığı, diferansiyel doz-hacim histogramı (Differential Dose-Volume Histogram, DDVH) (belirli bir dozu alan hacmi ifade eden bölümü) tarafından tarif edilen her tümör alt hacmindeki tüm klonojenik hücreleri öldürme olasılıklarının ürünüdür:

$$TCP = \prod_i TCP(D_i, v_i) \quad (2.7)$$

Böylece, belirli bir DDVH $\{D_i, v_i\}$ için, TCP aşağıdaki iki parametrelili TCP formülü kullanılarak hesaplanabilir:

$$TCP = \left(\frac{1}{2}\right)^{\sum_i v_i \exp\left[\frac{2\gamma_{50}}{\ln(2)}\left(1 - \frac{D}{D_{50}}\right)\right]} \quad (2.8)$$

Yukarıdaki formül, bireysel bir hasta için TCP'yi mekanik bir perspektiften tahmin etme girişiminden kaynaklanmaktadır. Ancak, göreceli basitliği nedeniyle, Denklem 2.6 (veya heterojen bir tümör dozu durumunda Denklem 2.8) çoğu kez, bir birey popülasyonunun tümör yanıtını tarif eden klinik verilere uymak için sıklıkla kullanılır. Bu durumda, D_{50} ve γ_{50} parametreleri doğada fenomenolojiktir (Warkentin vd. 2004).

2.6.1.2. Radyobiolojik verileri içeren TCP modeli

Denklem 2.8 temel olarak fenomenolojiktir. Bunun aksine temel hücre radyasyon yanıtı özellikleri açısından parametreleştirilmiş TCP modellerinden de bahsedilebilir. Son zamanlarda, Zaider ve Minerbo, TCP için tümör repopülasyonunun etkisini içeren kavramsal olarak sağlam bir ifade üretmiştir (Zaider ve Minerbo 2000). Herhangi bir geçici doz verme protokolü için geçerli olan orijinal Zaider ve Minerbo ifadesi, Warkentin ve ark. tarafından fraksiyonlar arasında değişen zaman aralıklarına sahip fraksiyonel bir dağıtım durumuna uyarlanmıştır (Warkentin vd. 2004). Bu uyarlanmış ifade, n tane fraksiyonun verilmesinden sonra TCP,

$$TCP = \left[1 - \frac{p_s(T_n)e^{\lambda T_n}}{\left(1 - p_s(T_n)e^{\lambda T_n} \sum_{k=1}^{n-1} \frac{1}{p_s(T_k)} \left[e^{-\lambda T_{k+1}} - e^{-\lambda T_k} \right] \right)} \right]^N \quad (2.9)$$

şeklinde yazılabilir. Burada λ , hücresel repopülasyon hızı, T_k , k. fraksiyonu ile ilk fraksiyon arasındaki süre ve $p_s(T_k)$, k. fraksiyonundan sonraki hücre hayatta kalmasıdır. Bu denklemde hücre sağ kalımı, bilindik LQ model kullanılarak tahmin edilmiştir. Fraksiyonlar arasında ölümcül hücresel hasarın tam olarak onarıldığı varsayılarak, k. fraksiyonundan sonra hücre sağ kalımının LQ tahmini:

$$p_s(T_k) = \exp\left(-\alpha \left(\frac{k}{n}D\right) - \frac{\beta \left(\frac{k}{n}D\right)^2}{k}\right) \quad (2.10)$$

α ve β hücresel radyosensitivite parametreleri olduğunda, D, n-fraksiyon prosedüründe verilen toplam dozdur ve her fraksiyonda verilen dozun aynı olduğu varsayılmaktadır. Heterojen ışınlama vakasını tedavi etmek için, Denklem 2.9, Denklem 2.7 ile birlikte kullanılır ve Denklem 2.6'daki her TCP (D_i, v_i) , $N \rightarrow N_{v_i}$ ikamesi yapıldıktan sonra Denklem 2.9 değerlendirilerek ve Denklem 2.10'da $D \rightarrow D_i$ kullanılarak hesaplanır.

2.6.2. NTCP modelleri: Normal doku komplikasyon (toksisite) olasılığı

Genel olarak, NTCP modelleri karmaşık dozimetrik ve anatomik bilgileri tek bir risk ölçüsüne indirmeye çalışır. Çoğu model üç kategoriden birine girer: DVH azaltma modelleri, doku mimarisi modelleri ve çoklu metrik modeller (Marks vd. 2010).

Radyasyon terapisi için bir tedavi planının optimizasyonu, kabul edilebilir bir komplikasyon oranını aşmadan tümör kontrolü için en yüksek olasılığı olan bir plan üretecektir. Bu hedefe ulaşmak için lokal kontrol ve normal doku komplikasyonu olasılıklarını tahmin etmek için bir araca sahip olmak gerekir. Genel olarak, iyi tedavi planları hedef hacme yüksek bir üniform doz ve çevredeki normal dokulara daha düşük dozlar sağlar. Çeşitli normal dokular için mevcut olan tolerans dozu değerlerinin, muntazam bir şekilde ışınlanan dokunun kısmi veya tam hacimlerine uygulandığı varsayılır. Bu değerler, dokunun bir kısmının doz alan ve geri kalanına doz verilmeyen dokulardaki komplikasyon olasılıklarını tahmin etmek için en iyi kılavuzlardır. Doz-hacim histogramları, radyasyonun dokular üzerindeki bütünlüğünü değerlendirmenin bir yoludur. Normal tedavi dokuları, farklı tedavi planları için doz-hacim histogramları ile gösterildiği gibi, homojen olarak ışınlanmaz. Bu tolerans dozu verilerini kullanan bir yinelemeli algoritma yazılmıştır ve komplikasyon olasılığını tahmin etmek için doz-hacim histogramlarına uygulanabilir (Lyman vd. 1985).

Lyman'ın modelini Kutcher-Burman DVH azaltma şeması ile birleştiren Lyman-Kutcher-Burman modeli, en yaygın kullanılan NTCP modelidir. Model derin bir mekanik geçerlilik iddia etmese de, matematiksel formu çeşitli doz-hacim bağımlılıklarının temsil edilmesine izin verecek kadar esnektir (Bentzen 2010).

2.6.2.1. DVH azaltma modelleri

DVH redüksiyon modellerinin çoğu uygulaması tek tip olmayan doz dağılımları için olsa da, tek tip ışınlama altında tahmini komplikasyon olasılığına dayanır. Düzgün ışınlama için bir doz yanıtı, en az iki parametreye sahip bir matematiksel fonksiyon ile tanımlanır. Farklı radyosensitiviteleri olan bir hasta kohortu için, yanıt eğrisi aynı tedaviyi alan biyolojik olarak benzer bir popülasyondan daha sığdır. Lyman tarafından kullanılan probit fonksiyonu da dahil olmak üzere doz-cevap verilerine uyması için çeşitli fonksiyonlar kullanılmaktadır.

Paralel karşıt ışınlama kısmi organ ışınlaması için tipik olan doz heterojenliğini hesaba katmak için Jolles, ışınlanmış fraksiyon hacminin bir güç yasası olarak doku toleransını tanımladı (Marks vd. 2010):

$$D(V_{\text{irradiated}}) = D(V_{\text{reference}}) \left(\frac{V_{\text{reference}}}{V_{\text{irradiated}}} \right)^n \quad (2.11)$$

Burada $V_{\text{reference}}$ 'referans hacim', $V_{\text{irradiated}}$ eşit olarak ışınlanmış hacimdir. D , TD_{50} gibi doz-yanıt eğrisinde seçilen bir seviyeyi temsil eden karşılık gelen tolerans dozlarıdır. n parametresi, hacim etkisini kontrol eder. Lyman, bu güç yasası modelini kısmi organ hacmi üniform ışınlama ile ilişkili riskleri tanımlamak için kullanmıştır. Denk 2.10'dan, ışınlanmış hacim fraksiyonunun azaltılması, doz-cevap eğrisini (TD_{50}), negatif n gücüne yükseltilmiş ışınlanmış fraksiyonel hacim faktörü ile daha yüksek dozlara kaydırır.

Örneğin, " n parametresi 1'e eşitse, o zaman ışının bir yarısı için ışınlımın TD_{50} değerinin 2 kat artması beklenirken, " n parametresi 0,5 iken, TD_{50} 2'nin karekökü kadar artar.

Bunu klinik olarak gerçekçi, heterojen doz dağılımlarına genelleştirmek için, bir özet istatistik (genelleştirilmiş eşdeğer üniform doz (gEUD)) tanıtlır.

gEUD, tüm organa eşit olarak verilirse, gerçek doz dağılımı ile aynı komplikasyon oranını verdiğine inanılan dozdur. gEUD, organdaki tüm vokselleri toplayarak hesaplanır:

$$gEUD = \left[\frac{1}{N_{\text{voxels}}} \left(d_1^{1/n} + d_2^{1/n} + \dots + d_{N_{\text{voxels}}}^{1/n} \right) \right]^n \quad (2.12)$$

Burada N_{Voxels} , eşit hacimli voksel sayısı ve d_i , i . vokselin dozudur. gEUD denklemi güç yasası varsayımı ile tutarlıdır. gEUD denklemi ve Lyman varsayımlarının birlikte kullanıldığı modele Lyman-Kutcher-Burman modeli denir.

Bazı analizler “n” parametresini, bazıları da $1/n$ ’ye eşit “a” parametresini kullanmaktadır. Işınlanan hacimde “n” küçük (“a” büyük) değişiklikler görece toleransta sadece ufak bir değişiklik yaparken, “n” büyüdükçe (“a” daha küçük), tolerans dozu büyük ölçüde ışınlanan hacim fraksiyonuna bağlıdır.

2.6.2.2. Seri ve paralel komplikasyon uç noktaları

Organın fonksiyonel mimarisinin RT tarafından bozulmasına bazı komplikasyonların hacim bağımlılığını yükleyen mekanik modeller tasarlamak için çabalar olmuştur.

Paralel komplikasyonlarda, organın alt hacimleri nispeten bağımsız çalışır. Organın yeterince küçük kısımları klinik etki olmadan zarar görebilir; komplikasyon ancak kritik hacimden fazla hasar gördükten sonra görülür. Paralel komplikasyonların büyük hacim etkileri vardır ve bu nedenle genellikle $n \approx 1$ olan LKB modellerine benzetilirler (karaciğer, akciğer ve böbrek komplikasyonlarının analizinde olduğu gibi). Organ fonksiyonunun, muhtemelen bir komplikasyon oluşmadan kaybolabilecek varsayımsal bir kısmını temsil eden fonksiyonel rezerv kavramını kullanan modeller de dahil olmak üzere daha ayrıntılı modeller mevcuttur. Buna karşılık, seri komplikasyonlar organın küçük bir kısmı bile hasar gördüğünde ortaya çıkar. Burada n küçüktür (örn. Geç rektal kanama için ≈ 0.1). Seri komplikasyonlar en çok DVH'nin en sıcak (en çok doz alan) kısmından etkilenir. Bu tür bir uç nokta için daha ayrıntılı modeller de mevcuttur; bunlar, küçük birimlerin boyutunu açıkça belirten modeller içerir; bunların tümü, bir komplikasyondan kaçınmak için korunmalıdır. En düşük n değeri, DVH üzerindeki en sıcak noktaya (seri benzeri uç noktalar için daha uygun) karşılık gelen en yüksek gEUD ile sonuçlanır ve n 'ye yaklaştığında düşük dozlar daha fazla katkıda bulunur (paralel benzeri uç noktalar için daha uygundur).

2.6.2.3. Çoklu metrik modeller

Klinisyenler sıklıkla bir veya daha fazla çalışmada bildirilen istatistiksel olarak anlamlı bir doz/hacim noktasına dayanarak komplikasyon riskini tek bir DVH noktası üzerinden tahmin ederler. LKB modelleri dahil tüm DVH azaltma şeması için belirgin şekilde farklı görünen DVH'ler aynı NTCP'yi verebilir. Bununla birlikte, DVH'nin daha büyük bir kısmını düşünen modeller, DVH'de sadece bir noktayı dikkate alan eşik modellerden daha az kolayca manipüle edilir (ve daha radyolojik olarak mantıklı olabilir). Bununla birlikte, tek DVH noktası eşiklerini toksisite ile ilişkilendiren raporlar yaygındır ve sıklıkla QUANTEC (Klinikte Normal Doku Etkilerinin Nicel Analizi, Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) incelemelerine dahil edilir (Bentzen vd. 2010).

Daha sağlam çoklu metrik yaklaşım, doz dağılımının (örneğin, çoklu V_{doz} değerleri) birkaç tek değişkenli önemli dozimetrik özelliğini ve tıbbi değişkenleri seçer ve en anlamlı olanı seçmek için karmaşık istatistiksel yöntemleri veya “makine öğrenimi” algoritmalarını kullanarak çok değişkenli analizi kullanır (Marks vd. 2010).

2.6.3. HI ve CI

Tedavi planı seçeneklerinin kalitesini nicel olarak değerlendirmek için bu verileri daha basit bir şekilde entegre edebilen bir araca sahip olma ihtiyacı doğrultusunda bir takım araçlar kullanarak, homojen olarak maksimum tümör kapsamı sağlayan ve sağlıklı dokuları aynı anda koruyan bir plan lehine seçim yapabiliriz. Homojenite indeksi (Homogeneity Index, HI) ve konformite indeksi (Conformity Index, CI) konformal radyoterapide tedavi planı analizi için bu tür iki araçtır.

- Homojenite indeksi, 0 ile 1 arasında, belirtilen ROI için hacim yüzdesinde kabul edilebilir bir indeks değeri belirtmenizi sağlar. Bu indeks, %x hacimdeki dozun $D(x)$ olduğu yerde $D(x)/D(100-x)$ olarak tanımlanır (RayStation Manual 2019).

- Konformite indeksi, verilen izodoz seviyesi için kabul edilebilir 0 ile 1 arasında bir indeks değeri belirtmenizi sağlar. İndeks, izodoz tarafından kapsanan ROI hacmi ile toplam izodoz hacmi arasındaki oran olarak tanımlanır (RayStation Manual 2019).

2.6.3.1. Homojenite indeksi (HI)

HI kavramı, tedavi planlarının bölüm bölüm dozimetrik analizinin bir uzantısı olarak geliştirilmiştir. 1993 yılında, Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG), stereotaktik radyoterapi (SRT) planlarının rutin olarak değerlendirilmesi için çeşitli parametrelere dayanan kılavuzlar önerdi ve HI,

$$HI_{\text{RTOG}} = I_{\text{max}}/RI \quad (2.13)$$

olarak tanımlanır. Burada, I_{max} , hedefte maksimum izodoz (ortam içerisinde birbirine eşit dozların absorbe edildiği noktalar) ve RI, referans izodozdur.

$HI \leq 2$ ise, tedavinin protokole uygun olduğu düşünülüyordu, eğer bu indeks 2 ile 2.5 arasındaysa, küçük ihlal olarak kabul edildi, ancak indeks 2.5'i aşarsa, protokolün ihlali büyük olarak kabul edildi, ancak yine de kabul edilebilir olarak lanse edilir (Kataria vd. 2012).

Daha sonra bazı başka tanımlar tarif edilmiştir, örneğin;

$$HI = D_5 / D_{95} \quad (2.14)$$

Burada D_5 , maksimum dozu gösteren PTV'nin % 5'indeki minimum doz ve D_{95} , PTV'nin % 95'inde minimum dozu gösterir. İndeks ne kadar düşüğe (bire yakınsa), doz homojenliği o kadar iyidir. Daha açıklayıcı bir formül;

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_p} \times 100 \quad (2.15)$$

şeklindedir. Burada D_2 ve D_{98} dozları seçilmiş hacmin %2'si ve %98'inin aldığı dozlar, D_p ise tanımlanan (reçetelendirilen) dozdur. Bu, literatürde en sık kullanılan formüldür. Minimum ve maksimum dozu temsil etmek için D_{98} ve D_2 'yi seçmenin nedeni, gerçek minimum veya maksimum dozun hesaplanmasının kafes boyutu ve kafes yerleşimi gibi doz hesaplama parametrelerine duyarlı olmasıdır ve yüksek doz gradyanı YART'ta yaygındır. Bu nedenle, gerçek minimum veya maksimum doz tipik olarak güvenilir değildir. Bu, bir noktadan ziyade bir hacimde (D_2 , D_{98} vb.) maksimum veya minimum dozu seçmenin nedenidir. Bu nedenle, tüm tanımlarda, HI temel olarak hedef hacimdeki maksimum ve minimum doz arasındaki oranı gösterir ve düşük değer, bu hacim içinde daha homojen bir doz dağılımını gösterir (Kataria vd. 2012).

2.6.3.2. Konformite (uygunluk) indeksi (CI)

Üç boyutlu konformal radyasyon tedavisi, hacimlerin tanımı (hedef ve risk altındaki organlar), hastanın immobilizasyonu ve tedavi uygulaması ile ilgili yüksek hassasiyetli bir radyoterapi türüdür. MLC kullanımı, izodoz yüzeylerinin üç boyutta da ilgi hacmi (yani, planlama hedef hacmi) etrafında şekillendirilmesi imkanı verir. Bu radyoterapinin en temel amacı olan, tümördeki dozu mümkün olduğunca arttırıp aynı zamanda ışınlanmış normal doku hacimlerini en az indirme prensibine yaklaşmayı sağlamaktadır.

Üç boyutlu doz dağılımının tanımlanması, doz-hacim histogramları (DVH) şeklinde temsil edilir. DVH kullanılarak, ilgilenilen her bir hacme verilen maksimum, minimal, ortalama ve modal doz değerlerini tanımlamak mümkün hale gelmiştir Aynı yapılar için DVH'lerin aynı hasta için iki (veya daha fazla) farklı planla karşılaştırılmasına da izin verir. Risk altındaki diğer organı en etkili şekilde koruyan seçenek lehine aynı tümör kapsamını ve bazı kritik organların aynı şekilde korunmasını sağlayan çeşitli seçenekler arasından kolayca seçim yapabiliriz. Ancak, tüm sağlıklı dokular, bu

dokuların alınan mutlak doza toleransı veya ışınlanan hacmin büyüklüğü ile ilgili yeterli veri bulunmaması nedeniyle, tanımlama zorlukları ve yeterli veri olmaması nedeniyle dikkate alınamaz.

Bu gerçeklere rağmen, uygunluk seviyesini belirlemek kolay değildir. Tedavi ile ilgili her bir parametrenin analizi (örn. klinik, radyolojik, radyobiyojik, geometrik, dozimetrik) çok karmaşık ve zaman alıcıdır. Tüm bu verileri entegre eden ve bir tedavi seçeneğinin kalitesini nicel olarak değerlendiren ek bir araç, konformite indeksidir. Konformite indeksi ilk olarak 1993 yılında RTOG tarafından önerilmiş ve Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komitesi (International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU) Rapor 62'de açıklamıştır (ICRU 1993). Referans dozun hacmi (V_{RI}) ile hedef hacim (Target Volume, TV) arasında bir ilişki olarak sunulur:

$$CI_{RTOG} = V_{RI}/TV \quad (2.16)$$

RTOG yönergelerine göre, uyum kalitesini belirlemek için konformite indeksi değerlerinin aralıkları tanımlanmıştır. Konformite indeksi 1 ile 2 arasında yer alıyorsa, tedavinin, tedavi planına uygun olduğu düşünülür; 2 ile 2,5 veya 0,9 ile 1 arasında bir dizin küçük bir ihlal olarak kabul edilir ve dizin değeri 0,9'dan düşük veya 2,5'i aştığında, protokol ihlali büyük olarak kabul edilir, ancak yine de kabul edilebilir olarak lanse edilir.

$CI = 1$ ideal, teorik bir değerdir, ancak gerçek bir değer olsa bile, yüksek düzeyde uygunluğun elde edildiği anlamına gelmez. Referans dozun hacmi, mükemmel matematiksel karşılık ile hedef hacimden çıkarılabilir. Günlük uygulamada uygunluğu değerlendirebilmek için, minimum izodozla çevrili hedef hacim veya maksimum doz ve hedef hacme ortalama doz gibi ek parametreler belirlenmelidir (Feuvret vd. 2006).

Prostat kanseri standart şemada günde 2 Gy, 35-39 arası fraksiyon ile 70-78 Gy üzerinden tedavi edilmektedir. SBRT ile hipofraksiyone olarak günde 7-7.5 Gy, 5 fraksiyon üzerinden tedavi şemaları da uygulanmaktadır (Chaikh ve Balosso 2017; Ricco vd. 2017). Bu çalışmada hem standart hem de hipofraksiyone şemalar ile x-ışını ve Proton tedavileri RaySearch Tedavi Planlama Sistemi kullanılarak radyobiyojik ve dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Bu bakış açısı ile x-ışını ve proton tedavilerinin karşılaştırılması çalışmanın özgünlüğünü oluşturmaktadır. Hali hazırda ülkemizde tedavi planlama sistemi kullanılarak yapılmış bir proton tedavisi çalışması bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmada proton tedavisinin x-ışını tedavisine olan üstünlüklerini araştırabilmek için öncelikle literatürde daha önce bu konuda yapılmış çalışmalar incelenmiştir.

2.7. X-ışını Tedavileri ile Proton Tedavilerinin Karşılaştırılması

Proton tedavisinin en önemli avantajı çevre dokulara daha düşük dozlar vermesi böylece ikincil kanser riskini azaltmasıdır. Bu konuda yapılan bir çalışmada Fontenot vd. (2009) ikincil kanser riskinin bir parametresi olan malin neoplazma oluşma olasılığını Proton ve YART tedavileri sonrası sırasıyla %26'ya karşı %39 olarak belirlemişlerdir. Bir SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) çalışmasında 558 proton hastası ile 558 x-ışını tedavisi gören hasta arasında eşleştirme yapılmış ve proton tedavisi görenlerin %6'sında x-ışını tedavisi görenlerin %13'ünde ikincil kanser geliştiği gözlenmiştir (Chung vd. 2013).

X-ışınları ve proton tedavisi karşılaştırılırken hesaba katılması gereken bir diğer parametre rölatif biyolojik etkinliktir. Bu parametre, her bir birim doz radyasyonun biyolojik olarak ne kadar etkin olduğunu belirtir. X-ışınları için RBE 1'dir. Paganetti vd. (2002) protonun Rölatif biyolojik etkinliğini pik durumlarda yaklaşık 1.2 ama ortalamada 1.1 olarak hesaplamışlardır. Bu durumla beraber protonun anlık doz bırakma özelliği de eklenince tedavi planlama sistemlerinde x-ışınlarına göre eşdeğer bir birim olan CGE kullanılmaktadır.

Proton tedavisin çevreye düşük doz vermesi ve normal dokuları daha iyi koruması en çok pediatrik kanserlerde avantaj sağlamaktadır. Cotter vd. (2012) tarafından solid tümörlü pediatrik hastaların tedavisi sonrası izlemde kemik gelişimi ve endokrin dengesinin sağlanması gibi konularda x-ışını tedavisine göre büyük avantajlar gösterilmiştir.

Yetişkinlerde ise prostat kanseri proton ile tedavi edilebilen kanserlerin başında gelmektedir. Yeo ve arkadaşları 10 prostat hastası üzerinden x-ışınları ile yoğunluk ayarlı radyoterapi ve proton tedavi planlarını karşılaştırmış, proton tedavi planlarının YART ile yapılan planlara göre özellikle düşük ve orta izodozlarda %40'a kadar avantajlı olduğunu ortaya koymuşlardır (Yeo 2015). Buna karşın Sheets vd. (2012) yine lokalize prostat hastalarında YART ve proton tedavilerinde özellikle risk altındaki organlarda oluşan yan etkileri incelemiş, bu yan etkilerde morbidite açısından anlamlı bir fark görememişlerdir.

Benzer bir çalışmada prostat kanserinde YART ile eski bir metot olan 3B proton tedavileri karşılaştırılmış, YART'ın mesaneyi daha iyi koruduğu, rektumda ise anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada proton tedavisinin en önemli özelliğinin %50'ye kadar varan çevresel düşük doz olduğu açıklanmıştır (Trofimov vd. 2007).

2.8. Hipofraksinasyon

Hipofraksinasyon günlük 2 Gy'den verilen tedaviler yerine doz arttırılarak daha yüksek dozda daha az sayıda fraksiyon ile tedavinin tamamlanmasıdır. Ancak bu durum bazı organların akut yan etkilerinin artma ihtimalini getirebilir.

Prostat kanserinde düşük α/β oranı nedeniyle hipofraksinasyonun tedavi penceresini açarak tümör kontrolünü arttıracakı düşünülmektedir.

Ricco vd. (2017) lokalize prostat kanserli hastaların ≥ 72 Gy YART (36 fraksiyon) tedavileri ile ≥ 35 Gy (5 fraksiyon) SBRT sonuçları arasında 8 yıl sonunda hiçbir anlamlı fark bulunmadığını göstermişlerdir ($p=0.65$). Bu da bize SBRT'nin prostat hastalarında uygulanabilirliğini göstermektedir.

Wong ve Wallner (2013) prostat hastalarında hipofraksiyonun 4-5 hafta süren tedavi süresini kısaltarak hastalarda stresi azalttığını, sağ kalımda anlamlı bir fark olmadığını ancak kanserin tekrarlama oranının düştüğünü belirtmişlerdir.

Lennernäs vd. (2011) prostat gibi heterojen tümörlerin bazı kısımlarının radyorezistan olabileceği ve yüksek dozla hipofraksiyone tedavinin lokal kontrolü arttırabileceğini belirtmişlerdir.

Lokalize prostat kanserli hastaların ≥ 72 Gy YART tedavileri ile ≥ 35 Gy stereotaktik vücut radyoterapisi SBRT sonuçları arasında 8 yıl sonunda hiçbir anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.65$) Bu da bize hipofraksiyone SBRT'nin prostat hastalarında uygulanabilirliğini göstermektedir (Chaikh vd. 2017).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmada, 10 düşük riskli prostat kanseri tanılı olgunun BT-SİM (bilgisayarlı tomografi simülatör) ile görüntüleri alındı; risk altındaki organları ve hedef hacimleri konturlandı (Şekil 3.1). X-ışını tedavisi için VMAT tedavisi verebilen Elekta VersaHD LİNAK cihazı modeli ile; Proton tedavisi için ise SOBП tekniği ile IMPT uygulayabilen IBA Proteus-ONE proton cihazı modeli ile RaySearch tedavi planlama sistemi kullanılarak tedavi planları oluşturuldu.



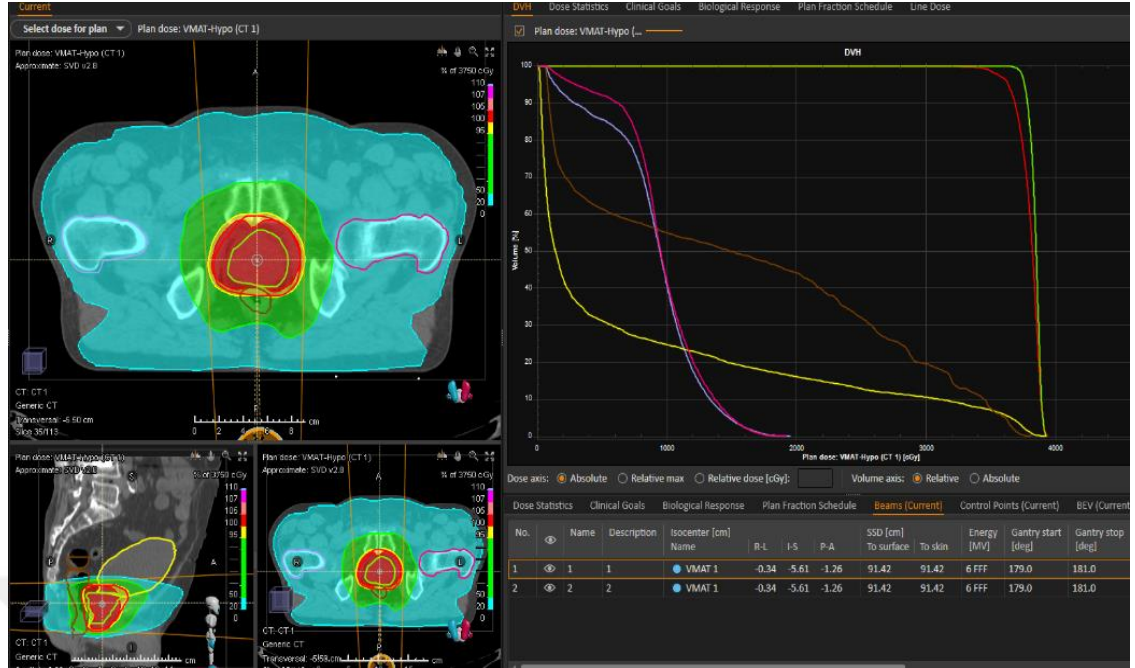
Şekil 3.1. Konturlanan hedef hacimler. Burada renkler farklı organları ifade eder ve 3 farklı kesitte (sırasıyla sagittal, transvers ve koronal) hacimler gösterilmiştir

Tedavi planları standart (STD) şemada günde 2 Gy, 38 fraksiyon ile 76 Gy üzerinden, hipofraksiyone (HIPO) şemada ise günde 7.5 Gy, 5 fraksiyon üzerinden hesaplanmıştır. Hipofraksiyone şema, BED $\alpha/\beta=3$ olacak şekilde hesaplanmış olup (Denklem 2.2), standart şemada 126 Gy olan BED, hipofraksiyone şemada 131 Gy'e tekabül etmektedir. Ayrıca hipofraksiyone 7.5Gy x 5 şeması 2 Gy eşdeğeri 78.5 Gy olmakta ve standart şemayla uyumludur.

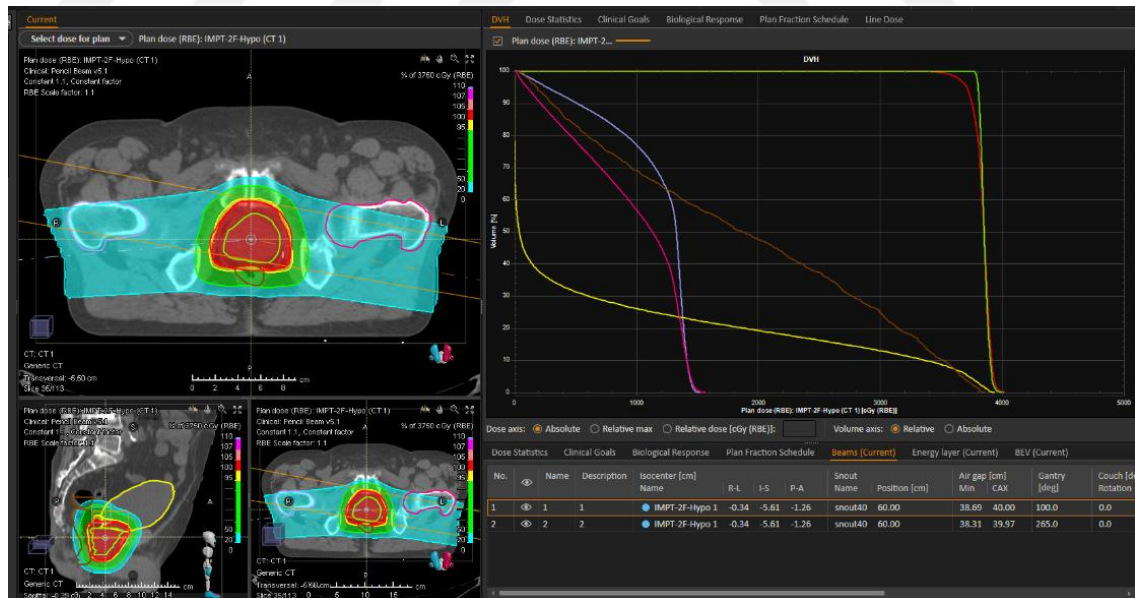
VMAT tedavi tekniği için; sırasıyla 45 ve 135 derece kolime edilmiş 2 tam ark alanı 6MV-FFF (Flattening Filter Free (Düzleştirici Filtesiz)) enerjisi ile her hasta için 2 farklı fraksiyon şeması ile tedavi planları oluşturulmuştur (Şekil 3.2).

Proton IMPT tekniği ile 2-Alan, Gantri 100 ve 260 derecelerde lateral (P2A olarak geçecektir) (Şekil 3.3) ve 9-alan Gantri 0'dan başlayarak 40 derece artış ile (0, 40, 80, 120, 160, 200, 240, 280 ve 320) (P9A olarak geçecektir) uygulanmıştır (Şekil 3.4).

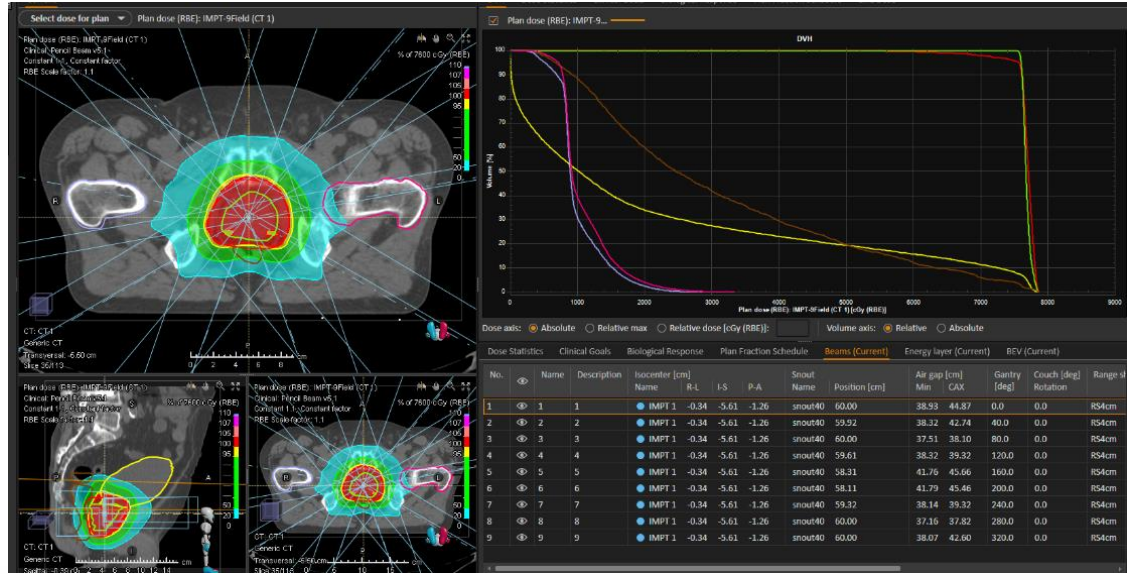
Bu bölümdeki şekiller planın yapıldığı RayStation programından ekran görüntüsü alınarak eklenmiştir. Şekil 3.2, 3.3 ve 3.4'ün sol tarafında, her planın hastanın aksiyal (vücudu üst ve alt olarak bölen ve enine kesen düzlem), koronal (vücut boyunca vücudu sağdan sola kesen, üst ve alt olarak ayıran düzlemdir) ve sagittal (vücudu önden arkaya dik kesen düzlem) kesit BT görüntülerinde tümör ve çevresindeki doz dağılımları; sağ tarafında ise, DVH grafikleri görülmektedir. BT kesitlerinin üst üste çakıştırılarak karşılaştırıldığı şekiller çalışmanın 5. bölümünde tartışılmaktadır.



Şekil 3.2. VMAT tekniği planı. Şeklin sol tarafında 3 panelde de hastanın aldığı dozların izodoz haritası, sağ tarafında ise DVH'si ve ışınlanan alan bilgileri görülmektedir



Şekil 3.3. 2-Alan proton IMPT tekniği planı (P2A). Şeklin sol tarafında 3 panelde de hastanın aldığı dozların izodoz haritası, sağ tarafında ise DVH'si ve ışınlanan alan bilgileri görülmektedir



Şekil 3.4. 9-Alan proton IMPT tekniği planı (P9A). Şeklin sol tarafında 3 panelde de hastanın aldığı dozların izodoz haritası, sağ tarafında ise DVH'si ve ışınlanan alan bilgileri görülmektedir

Bu çalışmada hem standart hem de hipofraksiyone şemalar ile x-ışını ve Proton tedavileri için 3 farklı teknik kullanılmış olup, her hasta başına 6 plan, toplamda 60 plan çalışılmıştır. Hastaların isimleri Pro1, Pro2, vs. şeklinde anonimleştirilerek kullanılmıştır. 60 planın isimlendirmesi de öncelikle hasta ismi, daha sonra tedavi tekniği ve son olarak fraksinyasyon şeması olacak şekilde yapılmıştır. Örneğin Pro1_P2A_HIPO gibi.

Bu tedavi planlarından alınan radyobiyojik ve dozimetrik veriler ise; tedavi edilen bölge üzerinden homojenite indeksi (HI) ve konformite indeksi (CI); prostat yatağından tümör kontrol olasılığı (TCP); rektum, mesane, sol femur başı ve sağ femur başından hesaplanan normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) ve her bir risk altındaki organdan ayrı ayrı alınan dozimetrik indislerdir.

Ayrıca normal dokuların aldığı çevresel düşük dozlar karşılaştırılmış olup, reçetelendirilmiş dozun %10, %20 ve %30'luk izodozlarının sardığı hacimler karşılaştırılarak proton terapinin bu konudaki üstünlüğü araştırılmıştır.

Planların tedavi planlama sistemindeki amaçlanan hedefleri STD şema ve HIPO şema için ayrı ayrı Şekil 3.5 ve Şekil 3.6'da gösterilmektedir. Şekil 3.5'te STD şema içeriğindeki kriterler hedef hacimler için prostat tümör yatağı (prostat) ve 76 Gy dozun planlandığı hedef hacim (PTV₇₆) olarak ifade edilmektedir. STD şema içeriğindeki OAR'ler olarak, mesane, rektum, sol femur (left femur, l-femur), sağ femur (right femur, r-femur) ve farklı düşük doz hacimlerinin için ise hasta (patient) olarak ifade edilmektedir. Tüm bu organlar Şekil 3.5 ve Şekil 3.6'nın 2. sütunlarında görülebilir.

Sekil 3.5'te STD şema içeriğindeki hacim isimlendirmeleri her hasta için aynı belirlenerek planlama kriterleri de klinik tedavi protokollerine uygun olarak aynı tutulmaktadır. Prostat için sırasıyla TCP, CI, HI ve farklı doz-hacim kriterleri uygulanmaktadır. PTV₇₆ için farklı doz-hacim kriterleri uygulanmaktadır. Mesane, rektum, r-femur, l-femur, patient için NTCP, doz-hacim kriterleri uygulanmaktadır.

Plan dose (RBE): IMPT-...	■ l-femur	At most 1.00 NTCP Poisson-LQ, Femur head, Necrosis, Whol	0.00	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ l-femur	At most 5.00 % volume at 4500 cGy (RBE) dose	0.00 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ l-femur	At most 5000 cGy (RBE) dose at 0.00 cm ³ volume	3345 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ mesane	At most 1.00 NTCP Poisson-LQ, Bladder, Contracture, Whole	0.00	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ mesane	At most 15.00 % volume at 6500 cGy (RBE) dose	13.74 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ mesane	At most 40.00 % volume at 4000 cGy (RBE) dose	22.93 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ patient	At most 4000.00 cm ³ volume at 760 cGy (RBE) dose	3539.72 cm ³	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ patient	At most 3000.00 cm ³ volume at 1520 cGy (RBE) dose	1312.05 cm ³	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ patient	At most 3000.00 cm ³ volume at 2280 cGy (RBE) dose	909.59 cm ³	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ prostat	At least 0.00 TCP Poisson-LQ, Prostate, Stage B, Whole, Pere	1.00	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ prostat	At least a conformity index of 0.00 at 7600 cGy (RBE) isodos	0.25	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ prostat	At least a homogeneity index of 0.90 at 100.00 % volume	0.91	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ prostat	At most 8000 cGy (RBE) dose at 0.03 cm ³ volume	7860 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ prostat	At most 7600 cGy (RBE) dose at 99.00 % volume	7584 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ ptv76	At most 8000 cGy (RBE) dose at 0.03 cm ³ volume	7875 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ ptv76	At most 7600 cGy (RBE) dose at 95.00 % volume	7573 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ rektum	At most 1.00 NTCP Poisson-LQ, Rectum, Necrosis/Stenosis, :	0.03	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ rektum	At most 15.00 % volume at 7000 cGy (RBE) dose	5.90 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ rektum	At most 20.00 % volume at 6500 cGy (RBE) dose	9.52 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ rektum	At most 40.00 % volume at 4000 cGy (RBE) dose	29.38 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ rektum	At most 50.00 % volume at 5000 cGy (RBE) dose	19.55 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ r-femur	At most 1.00 NTCP Poisson-LQ, Femur head, Necrosis, Whol	0.00	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ r-femur	At most 5.00 % volume at 4500 cGy (RBE) dose	0.00 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	■ r-femur	At most 5000 cGy (RBE) dose at 0.00 cm ³ volume	2863 cGy (RBE)	✓

Şekil 3.5. STD şema için (76 Gy) tedavi planlamasında amaçlanan hedefler. Burada 3. sütun belirlenen limit kriterlerini, 4. sütun kriterlerin değerlerini ve 5. sütun ise istenen kriterleri sağladığımızı (yeşil tik) göstermektedir

Sekil 3.6'da HIPO şema içeriğindeki kriterler hedef hacimler için prostat tümör yatağı (prostat) ve 37,5Gy Gy dozun planlanlandığı hedef hacim (PTV₇₆) olarak ifade edilmektedir. STD şema içeriğindeki OAR'ler olarak, mesane, rektum, sol femur (left femur, l-femur), sağ femur (right femur, r-femur) ve farklı düşük doz hacimlerinin için ise hasta (patient) olarak ifade edilmektedir.

Sekil 3.6.'da HIPO şema içeriğindeki hacim isimlendirmeleri her hasta için aynı belirlenerek planlama kriterleri de klinik tedavi protokollerine uygun olarak aynı tutulmaktadır. Prostat için sırasıyla TCP, CI, HI ve farklı doz-hacim kriterleri

uygulanmaktadır. PTV₇₆ için farklı doz-hacim kriterleri uygulanmaktadır. Mesane, rektum, r-femur, l-femur, patient için NTCP, doz-hacim kriterleri uygulanmaktadır.

Dose	ROI/POI	Clinical goal	Value	Result
Plan dose (RBE): IMPT-...	l-femur	At most 1.00 NTCP Poisson-LQ, Femur head, Necrosis, Whol	0.00	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	l-femur	At most 5.00 % volume at 1450 cGy (RBE) dose	0.04 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	l-femur	At most 2000 cGy (RBE) dose at 0.00 cm ³ volume	1603 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	mesane	At most 1.00 NTCP Poisson-LQ, Bladder, Contracture, Whole	0.00	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	mesane	At most 10.00 % volume at 3625 cGy (RBE) dose	8.62 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	mesane	At most 40.00 % volume at 1800 cGy (RBE) dose	24.15 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	patient	At most 4000.00 cm ³ volume at 375 cGy (RBE) dose	3368.62 cm ³	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	patient	At most 3500.00 cm ³ volume at 750 cGy (RBE) dose	1318.58 cm ³	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	patient	At most 3000.00 cm ³ volume at 1125 cGy (RBE) dose	918.33 cm ³	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	prostat	At least 0.50 TCP Poisson-LQ, Prostate, Stage B, Whole, Pere	0.70	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	prostat	At least 3700 cGy (RBE) average dose	3798 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	prostat	At least 3650 cGy (RBE) dose at 99.00 % volume	3735 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	prostat	At least a conformity index of 0.00 at 3750 cGy (RBE) isodos	0.25	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	prostat	At least a homogeneity index of 0.90 at 100.00 % volume	0.95	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	prostat	At most 4000 cGy (RBE) dose at 0.03 cm ³ volume	3915 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	ptv76	At least 3500 cGy (RBE) dose at 95.00 % volume	3729 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	ptv76	At most 4000 cGy (RBE) dose at 0.03 cm ³ volume	3941 cGy (RBE)	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	rektum	At most 1.00 NTCP Poisson-LQ, Rectum, Necrosis/Stenosis, 1	0.05	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	rektum	At most 5.00 % volume at 3625 cGy (RBE) dose	4.98 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	rektum	At most 20.00 % volume at 3260 cGy (RBE) dose	16.09 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	rektum	At most 30.00 % volume at 2900 cGy (RBE) dose	26.19 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	rektum	At most 60.00 % volume at 1800 cGy (RBE) dose	51.34 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	r-femur	At most 1.00 NTCP Poisson-LQ, Femur head, Necrosis, Whol	0.00	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	r-femur	At most 5.00 % volume at 1450 cGy (RBE) dose	0.00 %	✓
Plan dose (RBE): IMPT-...	r-femur	At most 2000 cGy (RBE) dose at 0.00 cm ³ volume	1332 cGy (RBE)	✓

Şekil 3.6. HIPO şema için (37.5 Gy) tedavi planlamasında amaçlanan hedefler. Burada 3. sütun belirlenen limit kriterlerini, 4. sütun kriterlerin değerlerini ve 5. sütun ise istenen kriterleri sağladığımızı (yeşil tik) göstermektedir

Radyobiyojik ve dozimetrik karşılaştırmalar her bir parametre için istatistiksel hesaplama programı olan Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı (SPSS, Statistical Package for the Social Sciences) ile incelenmiş olup, ayrıca 10 hasta üzerinden ortalama ve ortalamadan sapma değerleriyle verilmiştir (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2).

Bu çalışmada istatistiksel analiz IBM SPSS (Windows için SPSS, Sürüm 24.0) ile yapıldı. Test istatistiği olarak Parametrik olmayan istatistik tekniklerden Friedman Testi uygulandı. p değeri<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. p değeri, uygun bir istatistiksel modele dayanan hesaplamalarda fark anlamlılığını ifade eder. Eğer bu değer %95'ten küçük ise ilgili hipotez testi sonucunda anlamlı bir fark var denir (Kul 2014).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Prostat kanserinde düşük α/β oranı (Bknz. Denklem 2.2) nedeniyle hipofraksiyasyonun tedavi penceresini açarak tümör kontrolünü arttıracığı düşünülmektedir. Bu çalışmada standart şemada x-ışını (VMAT) ve proton IMPT tedavileri ile hipofraksiyone şema planları radyobiyojik ve dozimetrik olarak karşılaştırılmış, tümör kontrol olasılıkları değerlendirilmiştir.

Tümör Kontrol Olasılıkları (TCP) Poisson LQ modeline göre hesaplanmış (Denklem 2.10) ve bütün planlar TCP=1 olacak şekilde planlanmıştır. Bu sayede tümör kontrolü sağlanmış ve risk altındaki organların zarar görme ihtimalleri NTCP değerleri kullanılarak karşılaştırılmıştır.

4.1. Radyobiyojik ve Dozimetrik İndisler

Hem STD hem de HIPO fraksiyon şeması için dozimetrik indisler 10 hasta ortalaması üzerinden çizelge halinde verilmiştir (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2).

Çizelge 4.1’de STD fraksiyon şemasında ProtonP9A, ProtonP2A ve VMAT tekniklerinde PTV₇₆ 76 cGy doz alan PTV hacminde sağlanan ortalama doz (mean) %95’lik hacmin aldığı doz (0,95) ve 0,003 cc’lik (Santimetre küp, Centimeter cube) hacmin aldığı maksimum doz (max), prostat tümör yatağı hacminde sağlanan ortalama doz (mean) %95’lik hacmin aldığı doz (0,95) ve 0,003 cc’lik hacmin aldığı maksimum doz (max), CI ve HI fark analizi yapılmaktadır. Mesane için NTCP, V65 ve V40; rektum için NTCP, V70, V60, V50, V40 (V_x, x cGy doz alan hacim); r-femur ve l-femur için NTCP, max ve V₄₅ fark analizleri yapılmaktadır.

Çizelge 4.2’de HIPO fraksiyon şemasında ProtonP9A, ProtonP2A ve VMAT tekniklerinde PTV₇₆ hacminde sağlanan ortalama doz (mean) %95’lik hacmin aldığı doz (0,95) ve 0,003 cc’lik hacmin aldığı maksimum doz (max), prostat tümör yatağı hacminde sağlanan ortalama doz (mean) %95’lik hacmin aldığı doz (0,95) ve 0,003 cc’lik hacmin aldığı maksimum doz (max), CI ve HI fark analizi yapılmaktadır. Mesane için NTCP, V₃₆ ve V₁₈; rektum için NTCP, V₃₆, V₃₂, V₂₉, V₁₈; r-femur ve l-femur için NTCP, max ve V_{14,5} fark analizleri yapılmaktadır.

Çizelgelerde hedef hacimler (PTV ve prostat tümör yatağı) sadece aldıkları dozların listelenmesi amaçlı yer almışlardır. Esas amacımız olan TCP=1 değerleri tutturulmuş olup, teorik olarak kanser hücreleri tamamen öldürülmüştür.

Dozimetrik olarak karşılaştırılan değerler konformite (CI) ve homojenite (HI) indeksleri ile rektumun 70 Gy aldığı yüzde hacimi anlatan V70, ve benzer şekilde V65, V50 ve V40 değerleri ile NTCP rektum; sağ ve sol femurun 45 Gy alan yüzde hacmini gösteren V45, yine sağ ve sol femurun aldığı maksimum doz değeri (Gy), NTCP değerleri; mesane için V65, V40 ve NTCP değeridir.

Çizelge 4.1. STD fraksiyon şeması. σ , burada ortalamadan sapma değerini ifade eder ve TCP değerleri 1 olarak bulunmuştur

		Proton P9A		Proton P2A		VMAT		Fark	Birim
		σ		σ		σ			
PTV ₇₆	mean	7709.0	± 37.8	7662.2	± 18.4	7734.9	± 20.5		cGy
	0.95	7501.7	± 50.4	7419.3	± 42.0	7524.7	± 27.9		cGy
	max (0.03cc)	8032.6	± 116.4	7918.0	± 29.2	8146.3	± 102.0		cGy
Prostat tümör yatağı	mean	7707.5	± 31.8	7693.9	± 7.1	7735.4	± 20.7		cGy
	0.99	7556.7	± 20.6	7538.3	± 18.5	7563.1	± 26.7		cGy
	max (0.03cc)	7995.6	± 122.2	7901.2	± 40.4	8014.3	± 78.8		cGy
	CI	0.278	± 0.028	0.278	± 0.028	0.281	± 0.025		
	HI	0.894	± 0.016	0.899	± 0.019	0.894	± 0.029		
Rektum	V ₇₀	8.8	± 1.6	9.3	± 1.2	8.7	± 1.6		cc
	V ₆₅	12.3	± 1.5	13.3	± 1.6	11.5	± 1.3		cc
	V ₅₀	20.8	± 1.7	24.2	± 1.9	20.9	± 1.3	p < 0.05	cc
	V ₄₀	27.1	± 1.5	32.6	± 1.7	27.1	± 1.3	p < 0.05	cc
	NTCP	0.049	± 0.007	0.055	± 0.009	0.05	± 0.01		
R Femur	V ₄₅	0.0	± 0.0	0.0	± 0.0	0.7	± 0.4	p < 0.05	cc
	max	4042.4	± 354.0	3979.0	± 203.6	4871.1	± 287.7	p < 0.05	cGy
	NTCP	0.0	± 0.0	0.0	± 0.0	0.0	± 0.0		
L femur	V ₄₅	0.0	± 0.0	0.0	± 0.0	0.8	± 0.6	p < 0.05	cc
	max	4305.7	± 379.0	4020.0	± 251.0	4967.0	± 356.4	p < 0.05	cGy
	NTCP	0.0	± 0.0	0.0	± 0.0	0.0	± 0.0		
Mesane	V ₆₅	23.8	± 4.3	22.6	± 3.8	23.2	± 3.6		cc
	V ₄₀	34.9	± 5.7	35.7	± 4.4	36.2	± 4.6		cc
	NTCP	0.0040	± 0.005	0.0030	± 0.004	0.0030	± 0.004		

Görüleceği üzere STD şemada hem konformite hem de homojenite arasında belirgin bir fark görülememiştir. Buradan üç tekniğin de tümör kontrolünü benzer şekilde sağlayabildiği anlaşılmaktadır. Marnitz ve ark. da servikal (boyun) kanserde IMPT, YART ve Tomoterapi planlarını karşılaştırmışlar ve benzer şekilde HI ve CI değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir (Marnitz vd. 2015).

Çok önemli bir karşılaştırma parametresi olan NTCP değerleri arasında STD şema için anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu da her bir risk altındaki organın her bir planlama tekniği ile aynı seviyede korunabildiği anlamına gelmektedir. Ancak yine de rektumun V_{40} ve V_{50} değerlerinde P9A ve VMAT teknikleri daha iyi bir koruma sağlamış, P2A ise yeterince koruma sağlayamamıştır. Bu beklenebilir bir sonuçtur, zira alan sayısı düştükçe proton da olsa hedef ile rektum arasında konkav bir doz dağılımı sağlamak zorlaşmaktadır. Burada deneysel P9A tekniğinin P2A'ya göre oldukça başarılı olduğu görülmektedir. Benzer bir makalede Tran ve ark. prostat için P2A IMPT planları ile VMAT planlarını karşılaştırmış; mesanede anlamlı bir fark bulunmazken, benzer şekilde V_{40} ve V_{45} rektum dozlarının P2A planlarında VMAT'a göre daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (Tran vd. 2017).

Bir diğer dikkat çeken husus da femur başlarının durumudur. Düşük riskli prostat kanseri tedavilerinde femur başları PTV'ye nispeten uzak olduğundan proton tedavisinde daha az doz almaktadırlar. Çevresel dozların protonda daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle de femur başları VMAT tekniğine göre çok daha az doz almaktadır. Alan sayısı çoğaldıkça da çevresel doz bir miktar artmakta olup femurlara P2A tekniğinin en az dozu verdiği ikinci olarak P9A tekniğinin geldiği görülmektedir. VMAT tekniğinde ise hem V_{45} bir miktar doz almakta hem de femurlara en yüksek doz bu teknikle verilmektedir.

Yüksek riskli prostat tedavisinde ise PTV femur başlarına çok yakın olduğundan P2A tekniğinde yüksek doz almaları beklenebilir. Nitekim Rana ve ark. yüksek riskli prostat hastalarında 2 lateral teknikte proton tedavisinin VMAT'a göre femur başlarına daha yüksek doz verdiğini belirtmişlerdir (Rana vd. 2014).

Mesanenin ise her üç teknikte benzer şekilde doz aldığı anlaşılmaktadır. Literatürde de benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Tran vd. 2017).

HIPO şemada ise rektum NTCP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. VMAT ve P9A teknikleri iyi bir koruma sağlarken P2A tekniği ile rektum komplikasyon riski artmaktadır. Rektumun V_{36} , V_{32} ve V_{29} değerlerinde P9A ve VMAT teknikleri daha iyi bir koruma sağlamış, P2A ise yeterince koruma sağlayamamıştır. Bu STD şemada gözlenen ile aynı duruma işaret etmektedir. Alan sayısı düştükçe hedef ile rektum arasında konkav bir doz dağılımı sağlamak zorlaşmaktadır. Burada da deneysel P9A tekniğinin P2A'ya göre oldukça başarılı olduğu görülmektedir. Her iki femurda STD şemada olduğu gibi VMAT tekniği ile yüksek dozdan kaçınılamamaktadır. Mesanenin ise STD şemada olduğu gibi her üç teknikte de benzer şekilde doz aldığı anlaşılmaktadır.

Çizelge 4.2. HIPO fraksiyon şeması. σ , burada ortalamadan sapma değerini ifade eder ve TCP değerleri 1 olarak bulunmuştur

		Proton P9A σ	Proton P2A σ	VMAT σ	Fark	Birim
PTV37.5	mean	3823.5 $\pm$ 11.2	3826.7 $\pm$ 19.4	3722.1 $\pm$ 44.3		cGy
	0.95	3698.6 $\pm$ 10.5	3692.6 $\pm$ 8.7	3506.3 $\pm$ 51.0		cGy
	max (0.03cc)	4002.3 $\pm$ 29.2	4009.7 $\pm$ 21.0	3934.3 $\pm$ 41.0		cGy
Prostat tümör yatağı	mean	3808.9 $\pm$ 11.9	3805.7 $\pm$ 17.5	3760.6 $\pm$ 41.1		cGy
	0.99	3695.2 $\pm$ 18.0	3714.0 $\pm$ 32.0	3637.3 $\pm$ 46.5		cGy
	max (0.03cc)	4007.5 $\pm$ 36.7	4004.6 $\pm$ 21.5	3884.5 $\pm$ 53.3		cGy
	CI	0.228 $\pm$ 0.03	0.275 $\pm$ 0.019	0.258 $\pm$ 0.034		
	HI	0.907 $\pm$ 0.017	0.911 $\pm$ 0.0132	0.904 $\pm$ 0.012		
Rektum	V ₃₆	5.7 $\pm$ 1.3	9.4 $\pm$ 1.5	4.3 $\pm$ 0.6	p < 0.05	cc
	V ₃₂	13.0 $\pm$ 1.5	18.9 $\pm$ 1.9	11.8 $\pm$ 1.2	p < 0.05	cc
	V ₂₉	21.3 $\pm$ 1.4	25.9 $\pm$ 1.8	20.5 $\pm$ 0.6	p < 0.05	cc
	V ₁₈	51.2 $\pm$ 1.2	51.0 $\pm$ 1.4	52.6 $\pm$ 2.5		cc
	NTCP	0.051 $\pm$ 0.0076	0.073 $\pm$ 0.0082	0.042 $\pm$ 0.0064	p < 0.05	
R Femur	V _{14.5}	1.4 $\pm$ 0.6	4.9 $\pm$ 0.9	5.4 $\pm$ 1.2	p < 0.05	cc
	max	2024.3 $\pm$ 307.1	1724.8 $\pm$ 84.8	1979.8 $\pm$ 35.8	p < 0.05	cGy
	NTCP	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0		
L femur	V _{14.5}	1.9 $\pm$ 0.9	5.3 $\pm$ 0.8	5.5 $\pm$ 0.7	p < 0.05	cc
	max	2123.3 $\pm$ 198.0	1801.7 $\pm$ 99.9	2104.3 $\pm$ 84.9	p < 0.05	cGy
	NTCP	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0		
Mesane	V ₃₆	17.0 $\pm$ 1.9	17.9 $\pm$ 2.5	16.7 $\pm$ 1.9		cc
	V ₁₈	38.6 $\pm$ 3.5	37.9 $\pm$ 4.0	37.0 $\pm$ 6.9		cc
	NTCP	0.0060 $\pm$ 0.0048	0.0040 $\pm$ 0.0042	0.0050 $\pm$ 0.0004		

4.2. Düşük Doz İzodoz Hacimleri

Tedavi planlamasından alınabilecek önemli parametrelerden bir tanesi de reçetelendirilen doza göre alınan düşük dozların ne kadar hacim kapladığıdır. Örneğin; 76 Gy STD şema ile reçetelendirilen bir hastanın 7.6 Gy doz aldığı toplam hacim %10 izodoz eğrilerinin 3 boyutlu olarak hesaplanmasıyla bir hacim olarak hesaplanabilir. Düşük dozun zararı akut olarak ortaya çıkmaz, ancak ikincil kanser riskini önemi ölçüde arttırdığı bilinmektedir. Bu izodoz hacimleri ile hangi tekniğin daha fazla ya da daha az ikincil kanser riski yarattığı incelenebilir (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Kullanılan teknik ve şemaya göre tedavisi planlanan hastaların ortalama düşük doz izodoz hacimleri

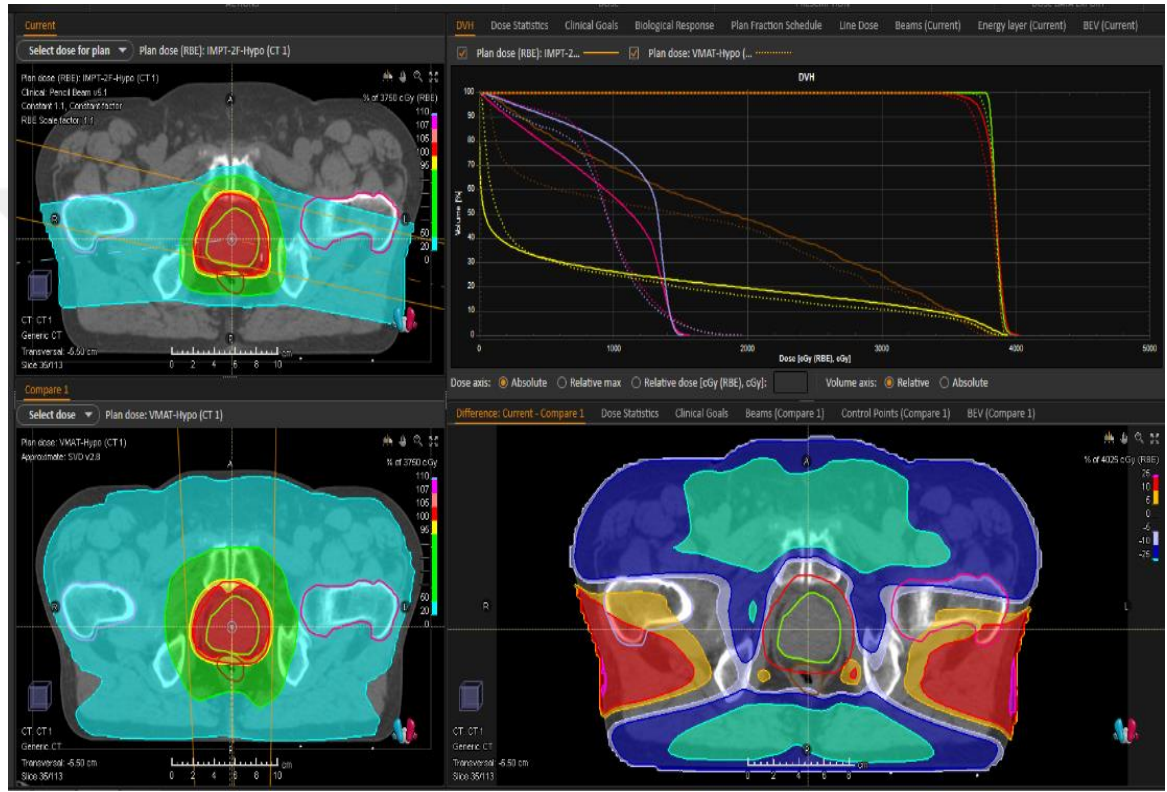
		İzodoz Hacmi						Fark	Birim
		10%		20%		30%			
76 Gy STD FX	P9A	3913.0	± 195.8	1579.1	± 205.3	1048.4	± 88.8	p < 0.05	cGy
	P2A	2997.4	± 234.0	2432.0	± 209.0	2029.7	± 144.2	p < 0.05	cGy
	VMAT	4933.1	± 124.9	3859.2	± 170.4	2599.8	± 199.8	p < 0.05	cGy
37.5 Gy HIP O FX	P9A	3972.9	± 276.9	1851.4	± 238.5	1083.1	± 95.3	p < 0.05	cGy
	P2A	3177.4	± 226.0	2554.0	± 188.0	2150.2	± 180.1	p < 0.05	cGy
	VMAT	4458.3	± 136.4	3210.0	± 96.6	1967.5	± 98.0	p < 0.05	cGy

Çizelge 4.3'te STD ve HIPO fraksiyon şemalarında ProtonP9A, ProtonP2A ve VMAT tekniklerinde %10, %20 ve %30 fark analizleri yapılmaktadır.

Tran ve ark. prostat için P2A IMPT planları ile VMAT planlarını karşılaştırmış ve R10 dedikleri %10'luk izodoz hacim değerlerinin VMAT planlarında P2A'ya göre 2 kat fazla olduğunu göstermişlerdir (Tran vd. 2017). Bu çalışmada ise %10'luk izodoz için VMAT planları P2A planlarından STD şemada yaklaşık 1.6 kat, HIPO şemada ise yaklaşık 1.4 kat daha fazla bulunmuştur.

DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) dosyaları ile yani medikal görüntüleme cihazlarından alınan 2 ve 3 boyutlu bilimsel verilerin depolanması, görüntülenmesi ve analizinde kullanılmak maksadıyla geliştirilmiş olan bir dijital veri formatı standardı olan plan dosyalarında saklanan radyoterapi dozlarının bir planda her bir vokselin dozunun öbür planın dozlarından çıkarılmasıyla elde edilen izodoz haritası bize planları kıyaslama imkanı sağlar. Düşük doz hacimlerini iki ayrı teknikle hesaplanan planların doz haritalarını birbirlerinden çıkararak yüzde fark olarak göstermek de mümkündür ve Şekil 4.1'deki 4. panel bize P2A ile VMAT planlarının birbirinden çıkarılması ile elde edilen izodoz fark haritasını göstermektedir. 2 lateral alanda P2A

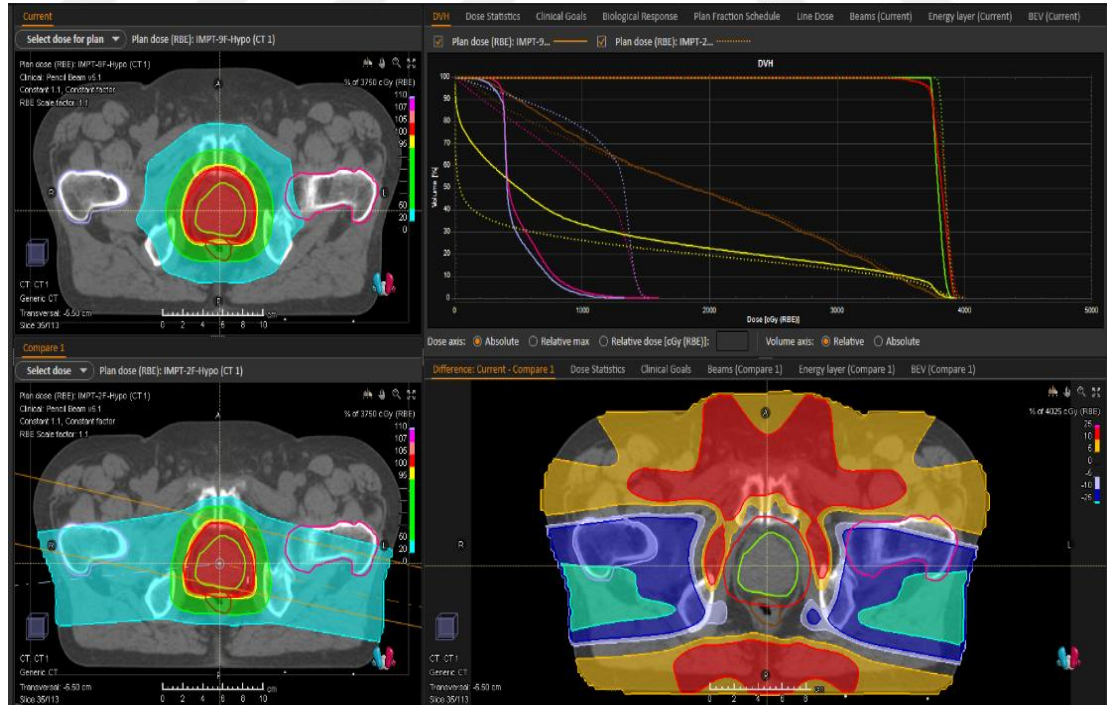
teknîği %10 kadar doz artışı gösterse de geri kalan büyük hacimde VMAT tekniğine göre çok daha az doz vermiştir (Şekil 4.2). P9A ve VMAT planlarının birbirinden çıkarılması ile elde edilen izodoz fark haritasını göstermektedir. Görüleceği üzere hastanın her bir noktasında P9A planı VMAT planına göre çok daha az düşük doz vermektedir. Proton tedavisinin en büyük üstünlüğü buradadır (Şekil 4.3). P2A ve P9A planlarının birbirinden çıkarılması ile elde edilen izodoz fark haritasını göstermektedir. Burada P2A tekniği %10'luk izodoz açısından diğer alanlara hiç etki etmediği için P9A'dan daha iyi gözükmeyle birlikte %20 ve %30'luk izodoz hacimlerinde P9A tekniği daha az doz vermektedir.



Şekil 4.1. P2A ve VMAT izodoz haritaları ile iki plan arasındaki izodoz fark haritası



Şekil 4.2. P9A ve VMAT izodoz haritaları ile iki plan arasındaki izodoz fark haritası



Şekil 4.3. P2A ve P9A izodoz haritaları ile iki plan arasındaki izodoz fark haritası

5. SONUÇLAR

Proton tedavileri prostat kanseri için dünyada standart olarak 2 alan lateral şekilde uygulanmaktadır. Bu tedavi şeklinin dozimetrik ve radyobiyojik olarak geliştirilebileceği öngörülmüş, deneysel olarak 9 alan IMPT tedavi planları yapılarak 2 alan lateral tekniğine karşı üstünlükleri araştırılmıştır.

Prostat kanserinde düşük α/β oranı nedeniyle hipofraksinasyonun tedavi penceresini açarak tümör kontrolünü arttıracak düşünülmemektedir. Bu çalışmada standart şemada x-ışını (VMAT) ve proton IMPT tedavileri ile hipofraksiyone şema planları radyobiyojik ve dozimetrik olarak karşılaştırılmış, tümör kontrol olasılıkları değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; dozimetrik parametreler üzerinden yapılan incelemede izodoz hacim verilerinden de anlaşılacağı üzere proton tedavisinin özellikle çevresel dokulara x-ışınlarına göre çok daha düşük doz vererek normal dokuları daha iyi koruyacağı gösterilmiştir. Bu şekilde ikincil kanser riskinde anlamlı azalma beklenebilir. Ayrıca P9A planların P2A planlara göre risk altındaki organları ve özellikle rektumu daha iyi koruyacağı ve böylece prostat tümör yatağında daha yüksek dozlara çıkmaya izin vereceği öngörülmelidir.

Radyobiyojik parametreler baz alındığında ise gerek ağır iyon tedavisi ile, gerek x-ışını tedavisi ile olsun, dozun hızlandırılarak verildiği HIPO şemanın STD şema ile risk altındaki organ korumasında benzer sonuçlar vererek hastaların daha kısa sürelerde tedavi görmesini sağlayabileceği gösterilmiştir.

Proton tedavisi ülkemizde halihazırda bulunmamaktadır. Proton terapi merkezlerinin ülkemize kazandırılması için bilimsel ve akademik iş gücü çok önem arz etmektedir. Bu nedenle proton tedavisi üzerine yapılan çalışmalar, projeler ve tezler ülkemizin bilimsel hafızasına katkı yapmakla kalmayıp proton tedavisinin ülkemizde kurulmasında motivasyon ve öz güven kaynağı olacaklardır. Hali hazırda ülkemizde Tedavi Planlama Sistemi kullanılarak yapılmış bir proton tedavisi çalışması bulunmamaktadır.

Bu çalışma, ülkemizde proton tedavi planlaması kullanılarak yapılan ilk tez çalışması olma özelliği taşımaktadır. Bütün bunların ışığında, ülkemizde proton tedavisi için medikal fizik bilimi adına bir altyapı oluşması, bu konuda deneyimli iş gücünün artması adına faydalar beklenmelidir.

6. KAYNAKLAR

Anonymous1: <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>

Anonymous 2: <https://www.raysearchlabs.com/fast-and-accurate-dose-computations>

Anonymous 3: <https://www.raysearchlabs.com/raystation>

Anonymous 4: <https://www.raysearchlabs.com/vmat-treatment-planning-rayplan>

Anonymous 5: <https://www.raysearchlabs.com/proton-therapy-treatment-planning>

Anonymous 6: <https://slideplayer.com/slide/9173989/>

Astudillo, V., Paredes, G., Resendiz, G., Posadas, V., Mitsoura, E., Rodriguez, L. and Flores, C. 2015. TCP and NTCP radiobiological models: conventional and hypo fractionated treatments in radiotherapy.

Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R. and Yeoh, K. W. 2012. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International journal of medical sciences*, 9(3), 193.

Bentzen, S. M., Constine, L. S., Deasy, J. O., Eisbruch, A., Jackson, A., Marks, L. B. and Yorke, E. D. 2010. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 76(3), S3-S9.

Boone, M. L., Lawrence, J. H., Connor, W. G., Morgado, R., Hicks, J. A. and Brown, R. C. 1977. Introduction to the use of protons and heavy ions in radiation therapy: historical perspective. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 3, 65-69.

Chaikh, A. and Balosso, J. 2017. The use of TCP based EUD to rank and compare lung radiotherapy plans: in-silico study to evaluate the correlation between TCP with physical quality indices. *Translational lung cancer research*, 6(3), 366.

Chung, C. S., Yock, T. I., Nelson, K., Xu, Y., Keating, N. L. and Tarbell, N. J. 2013. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 87(1), 46-52.

Cotter, S. E., McBride, S. M. and Yock, T. I. 2012. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood. *Technology in cancer research & treatment*, 11(3), 267-278.

Dale, R. G. and Jones, B. (Eds.). 2007. Radiobiological modelling in radiation oncology. British Institute of Radiology, London, p 2-3.

Feuvret, L., Noël, G., Mazon, J. J. and Bey, P. 2006. Conformity index: a review. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 64(2), 333-342.

- Fontenot, J. D., Lee, A. K. and Newhauser, W. D. 2009. Risk of secondary malignant neoplasms from proton therapy and intensity-modulated x-ray therapy for early-stage prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 74(2), 616-622.
- Gianfaldoni, S., Gianfaldoni, R., Wollina, U., Lotti, J., Tchernev, G. and Lotti, T. 2017. An overview on radiotherapy: from its history to its current applications in dermatology. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 5(4), 521.
- Gilmour, A. S. 2011. Klystrons, traveling wave tubes, magnetrons, crossed-field amplifiers, and gyrotrons. Artech House.
- Goitein, M. 2007. Radiation oncology: a physicist's-eye view. *Springer Science & Business Media*.
- Gottschalk, B. 2004. Passive beam spreading in proton radiation therapy. unpublished book.
- Hall, E. J. and Giaccia, A. J. 2006. Radiobiology for the Radiologist (Vol. 6).
- Jäkel, O. 2007, November. State of the art in hadron therapy. In AIP Conference Proceedings (Vol. 958, No. 1, pp. 70-77). American Institute of Physics.
- International Commission on Radiation Units & Measurements. 1993. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62). Bethesda.
- Ling, C. C., Yorke, E., & Fuks, Z. 2006. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland?. *Radiation therapy and oncology*, 78(2), 119-122.
- Kataria, T., Sharma, K., Subramani, V., Karthick, K. P. and Bisht, S. S. 2012. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *Journal of medical physics/Association of Medical Physicists of India*, 37(4), 207.
- Klyachko, A. V. 2017. GEM-based Dose Imaging Detectors for Proton Therapy Quality Assurance and Proton Radiography. *Quarterly Physics Review*, Vol. 3, Issue 3.
- Kul, S. 2014. İstatistik Sonuçlarının Yorumu: p Değeri ve Güven Aralığı Nedir?/Interpretation Of Statistical Results: What Is p Value And Confidence Interval?. *Plevra Bülteni*, 8(1), 11.
- Lang, S., & Riesterer, O. 2013. Modern techniques in radiation oncology. Dosegljivo: <https://www.sps.ch/en/articles/progresses/modern-techniques-in-radiation-oncology-36/>. [Dostopano: 2.9. 2018].
- Lennernäs, B., Nilsson, S. and Levitt, S. 2011. Hypofractionation for radiotherapy of prostate cancer using a low alfa/beta ratio—possible reasons for concerns? An example of five dimensional radiotherapy. *Acta Oncologica*, 50(sup1), 111-115.

- Leroy, R., Benahmed, N., Hulstaert, F., Mambourg, F., Fairon, N., Van Eycken, L. and De Ruyscher, D. 2015. Hadron therapy in children—an update of the scientific evidence for 15 paediatric cancers. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).
- Levin, W. P., Kooy, H. and Loeffler, J. S. TF DL. 2005. Proton beam therapy. *Br J Cancer*, 93, 849-854.
- Lyman, J. T. 1985. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiation Research*, 104(2s), S13-S19.
- Marks, L. B., Yorke, E. D., Jackson, A., Ten Haken, R. K., Constine, L. S., Eisbruch, A. and Deasy, J. O. 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 76(3), S10-S19.
- Marnitz, S., Wlodarczyk, W., Neumann, O., Koehler, C., Weihrauch, M., Budach, V. and Cozzi, L. 2015. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation—an intraindividual comparison. *Radiation Oncology*, 10(1), 91.
- Mayles, P., Nahum, A. and Rosenwald, J. C. 2007. Handbook of radiotherapy physics: theory and practice. CRC Press.
- Mazal A. 2012. Teaching course radiotherapy with protons and ions. ESTRO, Barcelona.
- Mehta, S. R., Suhag, V., Semwal, M. and Sharma, N. 2010. Radiotherapy: basic concepts and recent advances. *Medical Journal Armed Forces India*, 66(2), 158-162.
- Mohan, R. 1995. Field shaping for three-dimensional conformal radiation therapy and multileaf collimation. *In Seminars in radiation oncology*, Vol. 5, No. 2, pp. 86-99. WB Saunders.
- Mraz, S. 2017. What are the Differences Between Linear Accelerators, Cyclotrons, and Synchrotrons? Retrieved from <https://www.machinedesign.com/learning-resources/whats-the-difference-between/article/21832184/what-are-the-differences-between-linear-accelerators-cyclotrons-and-synchrotrons> [Son erişim tarihi: 20.04.2020].
- Paganetti, H., Niemierko, A., Ancukiewicz, M., Gerweck, L. E., Goitein, M., Loeffler, J. S. and Suit, H. D. 2002. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 53(2), 407-421.

- Palma, D., Vollans, E., James, K., Nakano, S., Moiseenko, V., Shaffer, R. and Otto, K. 2008. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 72(4), 996-1001.
- Pérez-Andújar, A., Newhauser, W. D., & DeLuca Jr, P. M. 2009. Neutron production from beam-modifying devices in a modern double scattering proton therapy beam delivery system. *Physics in Medicine & Biology*, 54(4), 993.
- Podgorsak, E. B. 2005. Radiation oncology physics. Vienna: International Atomic Energy Agency, 123-271.
- Pollack, A. and Ahmed, M. 2011. Hypofractionation: scientific concepts and clinical experiences. Ellicott City, MD: LumiText Publishing.
- Rana, S., Cheng, C., Zheng, Y., Risalvato, D., Cersonsky, N., Ramirez, E. and Vargas, C. 2014. Proton therapy vs. VMAT for prostate cancer: a treatment planning study. *International Journal of Particle Therapy*, 1(1), 22-33.
- RayStation 9A User Manual, 2019.
- Ricco, A., Hanlon, A. and Lanciano, R. 2017. Propensity score matched comparison of intensity modulated radiation therapy vs stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: a survival analysis from the national cancer database. *Frontiers in Oncology*, 7, 185.
- Saeed, S. B. 2015. Dynamic log files analysis for different dose rate IMRT using DVH and gamma index (Doctoral dissertation, PhD thesis, Aga Khan University).
- Sheets, N. C., Goldin, G. H., Meyer, A. M., Wu, Y., Chang, Y., Stürmer, T. and Chen, R. C. 2012. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *Jama*, 307(15), 1611-1620.
- Sternick, E. S. (Ed.). 1997. The Theory and Practice of Intensity Modulated Radiation Therapy: Proceedings of the 1st NOMOS IMRT Workshop, Durango, Colorado. Advanced Medical Publishing.
- Suit, H., Phil, D., Goitein, M., Munzenrider, J., Verhey, L., Blitzer, P. and Shipley, W. 1982. Evaluation of the clinical applicability of proton beams in definitive fractionated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 8(12), 2199-2205.
- Thames Jr, H. D., Peters, L. T., Withers, H. R. and Fletcher, G. H. 1983. Accelerated fractionation vs hyperfractionation: rationales for several treatments per day. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 9(2), 127-138.
- Toklu, T., Selçuk, N. A. ve Karaaslan, Ş. İ. 2015. Lineer-Kuadratik Model ve Radyonüklid Tedaviye Uygulanması.

- Tommasino, F., Nahum, A. and Cella, L. 2017. Increasing the power of tumour control and normal tissue complication probability modelling in radiotherapy: recent trends and current issues. *Transl Cancer Res*, 6(S5), S807-21.
- Tran, A., Zhang, J., Woods, K., Yu, V., Nguyen, D., Gustafson, G. and Sheng, K. 2017. Treatment planning comparison of IMPT, VMAT and 4 π radiotherapy for prostate cases. *Radiation Oncology*, 12(1), 10.
- Trofimov, A., Nguyen, P. L., Coen, J. J., Doppke, K. P., Schneider, R. J., Adams, J. A. and Shipley, W. U. 2007. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 69(2), 444-453.
- Warkentin, B., Stavrev, P., Stavreva, N., Field, C. and Fallone, B. G. 2004. A TCP-NTCP estimation module using DVHs and known radiobiological models and parameter sets. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 5(1), 50-63.
- Withers, H. R., Peters, L. I., Thames, H. D. and Fletcher, G. H. 1982. Hyperfractionation. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 8(10), 1807-1809.
- Wong, W. M. and Wallner, K. E. 2013. The case for hypofractionation of localized prostate cancer. *Reviews in urology*, 15(3), 113.
- Yeo, I., Nookala, P., Gordon, I., Schulte, R., Barnes, S., Ghebremedhin, A. and Slater, J. 2015. Passive proton therapy vs. IMRT planning study with focal boost for prostate cancer. *Radiation Oncology*, 10(1), 213.
- Yu, C. X. 1995. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 40(9), 1435.
- Zaider, M. and Minerbo, G. N. 2000. Tumour control probability: a formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery. *Physics in Medicine & Biology*, 45(2), 279.
- Zhao, J., Hu, W., Cai, G., Wang, J., Xie, J., Peng, J. and Zhang, Z. 2016. Dosimetric comparisons of VMAT, IMRT and 3DCRT for locally advanced rectal cancer with simultaneous integrated boost. *Oncotarget*, 7(5), 6345.
- Zou, W., Fisher, T., Zhang, M., Kim, L., Chen, T., Narra, V. and Teo, B. K. K. 2015. Potential of 3D printing technologies for fabrication of electron bolus and proton compensators. *Journal of applied clinical medical physics*, 16(3), 90-98.

ÖZGEÇMİŞ



ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Doktora	Akdeniz Üniversitesi
2013-2020	Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Bölümü, Antalya
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2010-2012	Fen Bilimleri Enstitüsü, (Medikal Fizik) Fizik Bölümü, Antalya
Yüksek Lisans	University of Glamorgan Advanced Technology
2006-2008	Bilgisayar Bilimleri ve Bilgi Sistemleri Teknolojisi Enstitüsü, Londra
Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2001-2005	Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, Antalya

MESLEKİ VE İDARİ GÖREVLER

Kurucu Üye	Oncoteam Medikal A.Ş. (Ankara,Turkiye)
2017 – Devam Ediyor	
Öğretim Görevlisi	Akdeniz Üniversitesi
2015 – 2017	Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Antalya

Satış Direktörü 2014 – 2015	Oncotech Medikal Sistemler Ltd. Şti. (Ankara,Türkiye)
Medikal Fizik Koordinatörü 2012- 2014	Mesi Medikal Sistemler Ticaret ve Sanayi A.Ş (İstanbul,Türkiye)
Radyoterapi Cihazlarının Servis Mühendisi 2009 - 2012	Mesi Medikal Sistemler Ticaret ve Sanayi A.Ş (İstanbul,Türkiye)
Asistan Yönetici 2006 - 2008	Hakkasan Ltd. Yauatcha Re. (Londra,İngiltere)

ESERLER

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1- İ. Çatan, Abdulmecit Canbolat¹ **ESTRO 2014**, Akdeniz University, Antalya, Türkiye
‘Obtaining 5MV and 8MV energies from 6MV Linear Accelerator and investigating the advantages of using in IMRT’

2- İ. Çatan, N. Tuncel*, M. Yavuz*, C. Akbaş*, N. Ünal*. 2013. 55th **ASTRO Akdeniz University, Antalya,Türkiye** , The Evaluation of Rectum Dose Associated by kV-CBCT Imaging in IGRT.

3- İ. Çatan , Abdulmecit Canbolat¹ **AAPM 2013** Akdeniz University, Antalya, Türkiye
The Investigation of OAR Dose Associated by KV-CBCT Imaging in IGRT: A Dosimetric Study.

4- Sevda Selek, N.Tuncel, İ.Catan, M.Genc, N. UNAL ICMP 2013 Akdeniz University, Antalya, Türkiye ‘CONTRIBUTION of IN VIVO DOSE MEASUREMENT TO THE INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY TECHNIQUE IN THE TREATMENT OF NASOPHARYNGEAL CANCER’

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1- N.ilker Çatan, Abdulmecit Canbolat. 2015. **XV. Medikal Fizik Kongresi, Trabzon, Türkiye**, ‘IMRT Tekniğinde Farklı Enerji Kullanımına Bağlı Klinik Avantajların Biyolojik Modellerle (TCP,NTCP) İncelenmesi’ **SÖZEL BİLDİRİ ÖDÜLÜ**

2- N.ilker Çatan, Abdulmecit Canbolat, Metin Gok, Tanfer Caner. 2015. **XV. Medikal Fizik Kongresi**, Trabzon, Türkiye, 'Lineer Hızlandırıcılarda Kullanılan Elektron Tabancasının Klinik Kalan Ömür Hesabı'

3- 2014 N.ilker Çatan¹, Abdulmecit Canbolat², Ertuğrul Dünder¹, VidaBidari¹, Melek Nur Yavuz¹ **UROK Akdeniz University, Antalya, Türkiye**, 'Baş-Boyun kanserlerinde farklı tedavi tekniklerinin karşılaştırılması'

4- 2014 N.ilker Çatan¹, Abdulmecit Canbolat², Ertuğrul Dünder¹, VidaBidari¹, Melek Nur Yavuz¹ **UROK Akdeniz University, Antalya, Türkiye**, 'Baş-Boyun kanserlerinde farklı tedavi tekniklerinin karşılaştırılması'

5- 2014 N.ilker Çatan¹, Abdulmecit Canbolat², Ertuğrul Dünder¹, VidaBidari¹, Melek Nur Yavuz¹ **UROK Akdeniz University, Antalya, Türkiye**, 'Baş-Boyun kanserlerinde farklı tedavi tekniklerinin karşılaştırılması'

6- 2014 N.ilker Çatan¹, İsmail Karakuş¹, Yiğit Çeçen¹, Mine Genç¹, Abdulmecit Canbolat², Ertuğrul Dünder¹, VidaBidari¹, Melek Nur Yavuz¹. **UROK Akdeniz University, Antalya, Türkiye**, 'Baş-Boyun kanserlerinde farklı tedavi tekniklerinin karşılaştırılması'

7- 2014 N.ilker Çatan¹, Yiğit Çeçen¹, İsmail Karakuş¹, Mine Genç¹, Abdulmecit Canbolat², Bora Sındır¹, Özlem Toykan Çiftlikli¹, Melek Nur Yavuz¹ **UROK Akdeniz University, Antalya, Türkiye**, 'VMAT tekniğiyle planlanan baş-boyun kanserli hastalarda biyolojik ve fiziksel tabanlı optimizasyon algoritmalarının karşılaştırılması'

8- 2014 İlker Çatan¹, Irina Fotina², Abdulmecit Canbolat⁵, Duriye Öztürk³, Zeynep Akarsu³, Taylan Bükülmez⁴ **UROK Akdeniz University, Antalya, Türkiye** 'Prostat Hastalarında Atlas Tabanlı Otomatik Konturlama ile Manuel Konturlama Karşılaştırması'

9- 2014 İlker Çatan¹, Abdulmecit Canbolat² **UROK Akdeniz University, Antalya, Türkiye** Lineer hızlandırıcılarda farklı enerjilerin elde edilmesi ve IMRT tedavilerinde klinik kullanımlarının incelenmesi

10- 2014 Abdulmecit Canbolat¹, N.ilker Çatan² **UROK Akdeniz University, Antalya, Türkiye** CMS XiO TEDAVİ PLANLAMA SİSTEMİNİN İNHOMOJEN ORTAMLARDA DOZİMETRİK KALİTE KONTROLÜ

11- 2014 Abdulmecit Canbolat¹, N.ilker Çatan² **UROK Akdeniz University, Antalya, Türkiye** LENFATİK-MEME IŞINLAMALARINDA GENİŞ ALAN YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ (YART) TEKNİĞİNİN KALİTE KONTROLLERİ

12- 2014 İlker Nuri Çatan, Nina Tunçel, Ali Aydın Yavuz, Çağdaş Akbaş, Melek Nur Yavuz Ulusal Kanser Kongresi **UKK, Akdeniz Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Antalya**, 'GKRT Uygulamalarında Pelvik Bölge Görüntülemesinde Riskli Organ Rektum Dozu Değerlendirmesi'

13- 2013 N. İ. Çatan, Abdulmecit Canbolat 14. Medikal Fizik Kongresi *Akdeniz Üniversitesi Antalya*, ‘GKRT’ de kV-KHBT’ den kaynaklı Riskli Organ Dozlarının Araştırılması: Dozimetrik Çalışma, **SOZLU SUNUM**

14- 2013 N. İ. Çatan, Abdulmecit Canbolat 14. Medikal Fizik Kongresi *Akdeniz Üniversitesi Antalya*, ‘6-MV’ li Lineer Hızlandırıcı Cihazında 5 ve 8 MV Enerjilerinin Elde Edilmesi ve Klinik Kullanımlarının İncelenmesi’

15- 2013 A.Canbolat E. Bilen, H. Yener, N. İ. Çatan 14. Medikal Fizik Kongresi *Akdeniz Üniversitesi Antalya*, ‘Tek Merkezli Yarı-Asimetrik Alanların Çakışma Bölgesi Güvenli mi’’

16- 2013 N. Demirağ, N. İ. Çatan, Abdulmecit Canbolat, Z. Yeğingil, N. Tunçel 14. Medikal Fizik Kongresi *Akdeniz Üniversitesi Antalya* ‘Doz Tanımlamalarının Hedef Hacim ve Kritik Organlar Üzerindeki Etkisi,

17- 2013 A.Canbolat, N. İ. Çatan, E. Bilen, H. Yener 14 . Medikal Fizik Kongresi *Akdeniz Üniversitesi Antalya* ‘CMS XiO Step&Shoot IMRT Segmentasyon Metodlarının Performans Değerlendirmesi,

18- 2013 A.Canbolat, N. İ. Çatan, H. Yener, E. Bilen 14.Medikal Fizik Kongresi *Akdeniz Üniversitesi Antalya* ‘Elekta Agility ve MLCi2 Multi-Leaf Collimator (MLC) Kafa Yapıları Kullanılarak Erken Evre Prostat Tedavilerinin Karşılaştırılması’

19- 2013 A.Canbolat, N. İ. Çatan, 14.Medikal Fizik Kongresi *Akdeniz Üniversitesi Antalya* ‘IMRT Tedavilerinde Enerji Seçimi; 5, 6 ve 8 MV,

20- 2013 N. İ. Çatan, Abdulmecit Canbolat, E. Bilen, H. Yener, N. Tunçel, Z. Yeğingil 14.Medikal Fizik Kongresi *Akdeniz Üniversitesi Antalya* ‘MU Kalibrasyon Tekniklerinin Tedavi Planı Üzerinden Değerlendirilmesi,

21- 2013 A.Canbolat, H. Yener, E. Bilen, N. İ. Çatan, S. Yaşar 14.Medikal Fizik Kongresi *Akdeniz Üniversitesi Antalya* ‘Motorize Wedge (Kama) ile Field-in-Field (Alan-içi-Alan) Tekniklerinin Karakteristikleri: Dozimetrik Karşılaştırma’