

**ULTRA HİPOFRAKSİYONE PROSTAT KANSERİ
RADYOTERAPİSİNDE KONVANSİYONEL, MR
TABANLI, ROBOTİK KOLLU ve HELİKAL LİNEER
HIZLANDIRICI CİHAZLARININ DOZİMETRİK
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Latif KORKMAZ



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ULTRA HİPOFRAKSİYONE PROSTAT KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE
KONVANSİYONEL, MR TABANLI, ROBOTİK KOLLU ve HELİKAL LİNEER
HIZLANDIRICI CİHAZLARININ DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Latif KORKMAZ
0000-0002-9971-274X

Prof. Dr. Orhan GÜRLER
(Danışman)

DOKTORA TEZİ
FİZİK ANABİLİM DALI

BURSA – 2022
Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

Latif KORKMAZ tarafından hazırlanan “ULTRA HİPOFRAKSİYONE PROSTAT KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE KONVANSİYONEL, MR TABANLI, ROBOTİK KOLLU ve HELİKAL LİNEER HIZLANDIRICI CİHAZLARININ DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı’nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Orhan GÜRLER

İkinci Danışman: Prof. Dr. Enis Özyar

Başkan	:	Prof. Dr. Orhan GÜRLER 0000-0002-8463-3432 Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Anabilim Dalı	İmza
Üye	:	Prof. Dr. Nilgün DEMİR 0000-0003-2245-8461 Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Anabilim Dalı	İmza
Üye	:	Prof. Dr. Sezayi HIZLIYEL 0000-0002-3308-9449 Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Matematik Anabilim Dalı	İmza
Üye	:	Prof. Dr. Sibel GÖKDEN 0000-0002-5322-1179 Balıkesir Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Anabilim Dalı	İmza
Üye	:	Prof. Dr. Özcan GÜNDOĞDU 0000-0003-0171-3179 Kocaeli Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı	İmza

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hüseyin Aksel EREN
Enstitü Müdürü
21/02/2022

B.U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

21/02/2022

Latif KORKMAZ

TEZ YAYINLANMA FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezin/raporun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma izni Bursa Uludağ Üniversitesi'ne aittir. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet hakları ile tezin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları tarafımıza ait olacaktır. Tezde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederiz.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında, yönerge tarafından belirtilen kısıtlamalar olmadığı takdirde tezin YÖK Ulusal Tez Merkezi / B.U.Ü. Kütüphanesi Açık Erişim Sistemi ve üye olunan diğer veri tabanlarının (Proquest veri tabanı gibi) erişimine açılması uygundur.

ÖZET

Doktora Tezi

ULTRA HİPOFRAKSİYONE PROSTAT KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE
KONVANSİYONEL, MR TABANLI, ROBOTİK KOLLU ve HELİKAL LİNEER
HIZLANDIRICI CİHAZLARININ DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Latif KORKMAZ

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Orhan GÜRLER

İkinci Danışman: Prof. Dr. Enis ÖZYAR (Acıbadem Üniversitesi)

Son yıllarda prostat kanseri radyoterapisinde ultra hipofraksiyone rejimlere ilgi giderek artmıştır. Bu çalışmada konvansiyonel (TrueBeam), MR tabanlı (MRIdian), robotik kolları (CyberKnife) ve helikal (Radixact) lineer hızlandırıcı cihazları ile hazırlanan planların dozimetrik karşılaştırılması yapılmıştır. Planların hasta üzerinde uygulanabilirliği radyokromik film dozimetrisi eşliğinde çok kanallı lokal gama analizi yapılarak değerlendirilmiştir. Tüm bulgular istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Çalışmada yer alan hastalara tüm cihazlar için hedef hacim ve kritik organ doz sınırlamalarına uyumlu tedavi planları hazırlanmıştır. Homojenite indeksi açısından Radixact cihazı, gradient indeks ve düşük doz bölgesi açısından CyberKnife cihazı, konformite indeks açısından ise TrueBeam, CyberKnife ve Radixact cihazı değerlerinin anlamlı derecede üstün olduğu görülmüştür. Rektum ve mesaneye ait $V_{36.25 \text{ Gy}}$ ve $V_{32.625 \text{ Gy}}$ parametrelerinde MRIdian cihazı tedavi planlarının, $V_{18.125 \text{ Gy}}$ parametresinde ise volümetrik tedavi yapan TrueBeam cihazına ait tedavi planlarının anlamlı derecede üstün olduğu görülmüştür. Hazırlanan tüm tedavi planları için çok kanallı film dozimetrisinde %2 DD, 2 mm DTA ve %3 DD, 3 mm DTA parametreleri kullanılarak gama analizi gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel sonuçlar 4 farklı cihaz kullanılarak hazırlanan tüm planların klinikte güvenilir bir şekilde uygulanabilir olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, ultra hipofraksiyonasyon, konvansiyonel lineer hızlandırıcı, MR tabanlı lineer hızlandırıcı, robotik kolları lineer hızlandırıcı, helikal lineer hızlandırıcı, radyokromik film dozimetrisi

2022, xiii + 58 sayfa.

ABSTRACT

PhD Thesis

DOSIMETRIC COMPARISON of CONVENTIONAL, MR-BASED, ROBOTIC ARM
and HELICAL LINEAR ACCELERATOR DEVICES in ULTRA
HYPOFRACTIONATED PROSTATE RADIOTHERAPY

Latif KORKMAZ

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Physics

Supervisor: Prof. Dr. Orhan GÜRLER

Second Supervisor: Prof. Dr. Enis ÖZYAR (Acıbadem University)

In the last few years hypofractionation has gained popularity in the curative radiotherapy of prostate cancer. Dosimetric comparison of plans prepared with conventional (TrueBeam), MR-based (MRIdian), robotic-armed (CyberKnife) and helical (Radixact) linacs that can apply advanced radiotherapy techniques was made in this study. The applicability of the plans prepared was evaluated by performing multi-channel local gamma analysis accompanied by radiochromic film dosimetry. All data were analyzed statistically.

Treatment plans provided target volume and critical organ dose limitations. Radixact in terms of HI, CyberKnife in terms of GI and LDS, and TrueBeam, CyberKnife and Radixact in terms of CI were found to be significantly superior. The MRIdian plans in the parameters $V_{36.25 \text{ Gy}}$ and $V_{32.625 \text{ Gy}}$ of the rectum and bladder were found to be significantly superior. The TrueBeam plans in the parameters $V_{18.125 \text{ Gy}}$ of the rectum and bladder were found to be significantly superior. Gamma analysis was performed for all treatment plans in multi-channel film dosimetry. Statistical results showed that all plans prepared using 4 different devices can be applied reliably in the clinic.

Key words: Prostate cancer, ultra hypofractionation, conventional linac, MR based linac, robotic arm linac, helical linac, radiochromic film dosimetry
2022, xiii + 58 pages.

ÖNSÖZ ve/veya TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilimsel anlamda her konuda yanımda olan ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren değerli danışman hocam Prof. Dr. Orhan Gürler'e,

Çalışma disiplini ile biz öğrencilerine her zaman örnek olan ve ikinci danışmanım olarak tez çalışmama desteklerini sunan değerli hocam Prof. Dr. Enis Özyar'a,

Tez çalışmam boyunca benden bilgi ve birikimini esirgemeyen ve çalışma hayatım boyunca bana sürekli destek olan Görkem Güngör, Gökhan Aydın ve Bülent Yapıcı'ya,

Anadolu Sağlık Merkezi Radyasyon Onkolojisi Bölümündeki çalışmalarımda özverili çalışmalarıyla çok büyük emeği olan arkadaşım Esra Küçükorkoç'a,

Hayatımın her döneminde desteklerini ve sevgilerini arkamda hissettiğim aileme, sevgili eşim Merve'ye ve biricik kızım Defne'ye teşekkürlerimi sunarım.

Latif KORKMAZ

07/01/2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
ÖNSÖZ ve/veya TEŞEKKÜR	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	5
2.1. Ultra Hipofraksiyone Prostat Kanseri Radyoterapisi	5
2.2. Prostat Radyoterapisinde Hacim Tanımlamaları	6
2.3. Radyoterapide Plan Değerlendirme Yöntemleri ve Kriterleri	7
2.4. Radyokromik Film Dozimetrisi	9
2.5. Gama Analizi	11
3. MATERYAL VE YÖNTEM	12
3.1. Hasta Seçimi.....	12
3.2. Hasta Simülasyonu ve Planlama Görüntülerinin Elde Edilmesi.....	12
3.3. Hedef Hacimlerin ve Risk Altındaki Kritik Organların Tanımlanması	13
3.4. Tedavi Planlarının Özellikleri	13
3.5. Tedavi Planlarının Oluşturulması	14
3.5.1. TrueBeam STx™ tedavi cihazı ile VMAT planlarının hazırlanması	15
3.5.2. MRIdian® tedavi cihazı ile YART planlarının hazırlanması	16
3.5.3. Cyberknife M6™ tedavi cihazı ile YART planlarının hazırlanması	16
3.5.4. Radixact X9™ tedavi cihazı ile helikal YART planlarının hazırlanması	17
3.6. Plan Değerlendirme İndeksleri.....	18
3.7. Tedavi Planlarının uygulanabilirliğinin RFD ile Kalite Kontrolü	18
3.7.1. Film kalibrasyonu	19
3.7.2. Kalibrasyon filmlerinin taranması	20
3.7.3. Kalibrasyon eğrisinin oluşturulması	21
3.7.4. Kalite kontrol planlarının oluşturulması	21
3.7.5. Kalite kontrol filmlerinin ışınlanması	22
3.7.6. Çok kanallı RFD gama analizi	23
3.8. İstatistik.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Kritik Organ Doz Sınırlamalarına ait Bulgular	25
4.1.1. Mesane için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar	25
4.1.2. Rektum için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar	29
4.1.3. Penis kökü için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar	34
4.1.4. Femur için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar	36
4.2. Hedef Hacim ve Plan Değerlendirmesine ait Bulgular	40
4.2.1. PTV için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar	40
4.2.2. Plan değerlendirme indeksleri için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar	42
4.3. Radyokromik Film Dozimetre Analizi.....	45
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	49
KAYNAKLAR	54
EKLER.....	57
ÖZGEÇMİŞ	58

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
3BKRT	3 boyutlu konformal radyoterapi
CI	Konformite indeksi
CTV	Klinik hedef hacmi
DVH	Doz hacim grafiđi
GI	Gradient indeksi
GTV	Görüntülenebilir tümör hacmi
HI	Homojenite indeksi
IGRT	Görüntü rehberliğinde radyoterapi
IV	Işınlanan hacim
LDS	Düşük doz indeksi
OAR	Risk altındaki kritik organlar
PRV	Planlanan riskli hacim
PTV	Planlama hedef hacmi
RFD	Radyokromik film dozimetrisi
RTOG	Radyoterapi onkoloji grubu
RVR	Kalan diğer riskli hacim
SBRT	Stereotaktik vücut radyoterapisi
TV	Tedavi hacmi
VMAT	Volümetrik ark terapi
YART	Yoğunluk ayarlı radyoterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 3.1.	Acıbadem Maslak Hastanesi TrueBeam STx™ lineer hızlandırıcı cihazı ...	15
Şekil 3.2.	Acıbadem Maslak Hastanesi MRIdian® lineer hızlandırıcı cihazı	16
Şekil 3.3.	Anadolu Sağlık Merkezi Cyberknife M6™ lineer hızlandırıcı cihazı	17
Şekil 3.4.	Anadolu Sağlık Merkezi Radixact X9™ lineer hızlandırıcı cihazı	18
Şekil 3.5.	Işınlanan kalibrasyon filmleri	19
Şekil 3.6.	Epson Expression 12000XL-GA Tarayıcı	20
Şekil 3.7.	Kalibrasyon eğrisi	21
Şekil 3.8.	Kalibrasyon fantomu	22
Şekil 3.9.	Taranmaya hazır olan film grubu	22
Şekil 3.10.	Çok kanallı RFD gama analiz sonucu	23
Şekil 4.1.	Mesane $V_{18.125 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	26
Şekil 4.2.	Mesane $V_{32.625 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	26
Şekil 4.3.	Mesane $V_{36.25 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	27
Şekil 4.4.	Mesane $V_{38.06 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	27
Şekil 4.5.	Mesane ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	28
Şekil 4.6.	Mesane maksimum doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	28
Şekil 4.7.	Rektum $V_{18.125 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	30
Şekil 4.8.	Rektum $V_{29.00 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	30
Şekil 4.9.	Rektum $V_{32.625 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	31
Şekil 4.10.	Rektum $V_{34.43 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	31
Şekil 4.11.	Rektum $V_{36.25 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	32
Şekil 4.12.	Rektum $V_{38.06 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	32
Şekil 4.13.	Rektum ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	33
Şekil 4.14.	Rektum maksimum doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	33
Şekil 4.15.	Penis kökü $V_{19.575 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	35
Şekil 4.16.	Penis kökü ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	35
Şekil 4.17.	Penis kökü maksimum doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	36
Şekil 4.18.	Sağ femur $D_{\%2}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	37
Şekil 4.19.	Sağ femur ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	37
Şekil 4.20.	Sağ femur maksimum doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	38
Şekil 4.21.	Sol femur $D_{\%2}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	39
Şekil 4.22.	Sol femur ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	39
Şekil 4.23.	Sol femur maksimum doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	40
Şekil 4.24.	PTV $D_{\%2}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	41
Şekil 4.25.	PTV $D_{\%98}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar	41
Şekil 4.26.	PTV ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar	42
Şekil 4.27.	GI parametresine ait sonuçlar	43
Şekil 4.28.	HI parametresine ait sonuçlar	43
Şekil 4.29.	Paddick CI parametresine ait sonuçlar	44
Şekil 4.30.	LDS parametresine ait sonuçlar	44
Şekil 4.31.	Kırmızı kanal RFD (%2 DD, 2 mm DTA) gama analiz sonucu	45
Şekil 4.32.	Yeşil kanal RFD (%2 DD, 2 mm DTA) gama analiz sonucu	46
Şekil 4.33.	Mavi kanal RFD (%2 DD, 2 mm DTA) gama analiz sonucu	46
Şekil 4.34.	Kırmızı kanal RFD (%3 DD, 3 mm DTA) gama analiz sonucu	47
Şekil 4.35.	Yeşil kanal RFD (%3 DD, 3 mm DTA) gama analiz sonucu	47

Şekil 4.36. Mavi kanal RFD (%3 DD, 3 mm DTA) gama analiz sonucu48

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 3.1. Hastaların özellikleri	12
Çizelge 3.2. RTOG 0938 protokolüne göre doz sınırlamaları.....	14
Çizelge 3.3. Tedavi planlama sistemlerinin özellikleri	15
Çizelge 4.1. Mesaneye ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları	29
Çizelge 4.2. Rektuma ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları.....	34
Çizelge 4.3. Penis köküne ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları .	36
Çizelge 4.4. Sağ femura ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları	38
Çizelge 4.5. Sol femura ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları.....	40
Çizelge 4.6. PTV'ye ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları.....	42
Çizelge 4.7. Plan değerlendirme parametrelerinin istatistiksel analiz sonuçları	45
Çizelge 4.8. %2 DD, 2 mm DTA RFD gama analizi sonuçlarının istatistiksel analizi .	48
Çizelge 4.9. %3 DD, 3 mm DTA RFD gama analizi sonuçlarının istatistiksel analizi .	48

1. GİRİŞ

Prostat kanseri, cilt kanseri ile birlikte erkeklerde en sık teşhis edilen kanserler arasındadır. Ülkemizde kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021). Prostat spesifik antijen (PSA) testinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte prostat kanseri kolaylıkla teşhis edilmektedir. Bu nedenle çoğunlukla tanı anında hastalık lokal yerleşimli olmaktadır (Paquette ve ark., 2002).

Tedavi öncesi deneyimli bir hekim tarafından yapılan muayene ile hastalığın uzanımı ve klinik evresi, başlangıç PSA seviyesi, başlangıç Gleason skoru ve kor biyopsi sayısı belirlenmelidir. Yapılan ilk klinik evrelemeye ek olarak ekstraprostatik uzanım, bölgesel lenfadenopati veya uzak metastazları değerlendirmek için abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi görüntülemesi, multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesi ve radyonüklid kemik taraması yapılmalıdır.

Prostat kanserli hastalarda klinik evre sınıflandırması tedavi öncesi elde edilen PSA ve Gleason skoruna göre yapılmaktadır (D'Amico ve ark., 1999). Düşük risk grup, klinik evre T1c-T2a, PSA \leq 10 ng/mL, Gleason skoru \leq 6; orta risk grup, klinik evre T2b, PSA $>10\leq$ 20 ng/mL, Gleason skoru 7; yüksek risk grup, klinik evre T2c, PSA >20 ng/mL, Gleason skoru \geq 8 olarak tanımlanmıştır. Metastazı ve lenf nodu tutulumu olan hastalar ise evre IV hastalık olarak sınıflandırılır.

Lokal prostat kanserinde standart tedavi yaklaşımı prostatektomi ve radyoterapidir. Prostatektomi ve radyoterapinin sonuçlarını karşılaştıran ve güncelliğini koruyan en kapsamlı çalışma İngilterede yapılan "The Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT)" isimli çalışmadır (Hamdy ve ark., 2016). PSA tarama popülasyonundan seçilen ve 50-69 yaş aralığındaki 1643 hastanın yer aldığı bu çalışmada, tedavi sonrası medyan 10 yıllık aktif izlem yapılarak lokal prostat kanseri için prostatektomi ve radyoterapi (74Gy/37fraksiyon) modaliteleri arasında kanser kontrolü açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Radyoterapi lokalize prostat kanserinin tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır ve son yıllardaki teknolojik ilerlemelerle birlikte 3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), görüntü rehberliğinde radyoterapi (IGRT) ve stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) gibi tedavi ve görüntüleme teknikleri geliştirilerek birlikte uygulanmaya başlanmıştır. Prostat radyoterapisinde konvansiyonel tekniklerle daha yüksek reçete dozlarının tedavide kullanılmasının önündeki engeller bu uygulamaların kullanılmaya başlanması ile ortadan kalkmış ve prostat kanserinde terapötik oranının iyileşmesine katkıda bulunacak daha yüksek reçete dozlu randomize çalışmalar yapılmıştır.

Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) 9406 protokolü rehberliğinde yapılan çalışmada toplam 34 klinikten 2145 lokalize prostat kanseri hastası yer almış ve konformal radyoterapi teknikleri kullanılarak doz artışı değerlendirilmiştir (Michalski ve ark, 2012). Çalışmada yer alan hastalar günlük 1.8 Gy veya 2 Gy' lik fraksiyon dozları ile reçete dozu 68.4, 73.8, 79.2, 74 ve 78 Gy olacak şekilde tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası medyan 9 yıllık aktif izlem yapılarak hastalıksız sağkalım oranları doz seviyelerine göre sırasıyla %67, %68, %73, %80 ve %84 olarak bulunmuştur. Yüksek reçete dozu uygulamasının sağkalım oranlarını artırdığını gösteren bu çalışmadan elde edilen RTOG toksisite insidansı ise doz seviyelerine göre sırasıyla %3, %4, %6, %7 ve %9 olarak bulunmuştur.

Prostat kanseri radyoterapisinde kullanılan konvansiyonel fraksiyon şemalarının en önemli dezavantajı toplam tedavi süresinin (1.8 Gy/gün, 5-7 hafta, 68.4-81 Gy reçete dozu) çok uzun olmasıdır. Bu nedenle toplam tedavi süresini kısaltacak uygulamalara ilgi zaman içerisinde giderek artmıştır. Konvansiyonel fraksiyon şeması ile günlük 1.8-2 Gy' lik dozlar kullanılarak haftada 5gün uygulanan tedaviler radyobiyoji deneylerinden elde edilmiş verilere dayanmaktadır. Bu günlük dozlar tümör dokusu ve normal dokuların radyasyona duyarlılığına göre belirlenmiş ve normal dokudaki radyasyon hasarı onarımını mümkün kılan dozlardır.

Konvansiyonel fraksiyon şemalarına alternatif olarak daha kısa fraksiyon şemaları ile benzer klinik etkinin elde edilecek olması fikri lineer kuadratik model ile açıklanır

(Fowler, 1989). Lineer kuadratik modele göre dokunun günlük fraksiyon dozuna olan duyarlılığı α/β oranı ile belirlenir ve α/β oranı yüksek olan bir doku yüksek fraksiyon dozuna (hipofraksiyon) daha az duyarlı iken α/β oranı düşük olan bir doku yüksek fraksiyon dozuna daha fazla duyarlıdır. Yapılan deneysel klinik çalışmalar ile prostat kanserinin α/β oranının 1-1.9 Gy arasında olduğu, prostata yakın doz sınırlayıcı organlar olan mesane ve rektumun α/β oranının ise 3-5 Gy arasında olduğu gösterilmiştir (Fowler ve ark., 2001). Prostat kanserinin α/β oranının düşük olması (1-1.9 Gy) ile hipofraksiyonasyona daha duyarlı olacağı gösterilirken bunun yanı sıra mesane ve rektumun α/β oranının (3-5 Gy) prostatinkinden daha fazla olması ile de bu organların fraksiyon dozundaki artıştan etkilenmeyerek oluşabilecek geç yan etkilerde herhangi bir artış olmayacağı gösterilmiştir. Böylece lineer kuadratik modele göre prostat radyoterapisinde daha yüksek fraksiyon dozları kullanılarak daha kısa toplam tedavi süresinde daha efektif reçete dozları uygulayarak yan etkilerde artış olmaksızın terapötik kazanç elde edilebileceği gösterilmiştir.

Prostat kanserinde hipofraksiyonasyon şemaları, ılımlı hipofraksiyonasyon ve ultra hipofraksiyonasyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İlimli hipofraksiyonasyonda günlük fraksiyon dozu 2.4-4 Gy iken toplam tedavi süresi 4-6 haftadır. Ultra hipofraksiyonasyonda ise günlük fraksiyon dozu >4-10 Gy iken toplam fraksiyon sayısı ≤ 5 tir. Ultra hipofraksiyonasyon ile reçete dozununu çok kısa bir sürede uygulanması ile daha yüksek biyolojik etkinlik elde edilebilmektedir.

RTOG 0938 protokolü rehberliğinde gerçekleştirilen faz II çalışmasında iki farklı ultra hipofraksiyonasyon şemasının (haftada 2 kere 36.25 Gy/5 fraksiyon ve haftada 5 kere 51.6Gy/12 fraksiyon) erken ve geç toksisite sonuçları karşılaştırılmıştır (Lucca ve ark, 2018). Çalışmanın sonucunda hastalar tarafından rapor edilen hayat kalitesi sonuçlarından her iki ultra hipofraksiyonasyon şemasının da iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Konvansiyonel fraksiyon ile 7-9 hafta olan toplam tedavi süresinin ultra hipofraksiyonasyon ile 1-2 haftaya kadar azaltılması hastalar açısından kolaylık

sağlarken özellikle iş yükü fazla olan kliniklerde insan kaynakları ve maddi kaynakların daha verimli kullanılması ile toplam tedavi masrafları da azalmış olur.

Hipofraksiyone rejimler ile prostat radyoterapisi mutlaka YART gibi yüksek konformal radyoterapi teknikleri ve beraberinde günlük IGRT ile hem prostat hem de komşuluğundaki mesane ve rektum gibi kritik organ pozisyonlarının doğrulanması yapılarak uygulanmalıdır. Günümüzde gerek radyoterapi cihazları gerek görüntüleme yöntemleri gerekse bilgisayar yazılımlarındaki teknolojik gelişmelere paralel olarak daha az yan etkiyle tümöre daha yüksek dozları güvenle uygulamak mümkündür. Prostat radyoterapisinde kullanılan cihazlar, cihazın geometrik hareket ve görüntüleme özelliklerine göre konvansiyonel lineer hızlandırıcılar, robotik kollu lineer hızlandırıcılar, helikal lineer hızlandırıcılar ve manyetik rezonans (MR) tabanlı lineer hızlandırıcılar olarak gruplandırılabilir. Bu cihazlar ile prostat kanserinin tedavisinde yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), volümetrik ark terapi (VMAT) ve helikal terapi gibi tedavi teknikleri kullanılmaktadır. Her cihaza ait tekniğin uygulanması için o sistemin enerji, geometri ve kolimasyon özellikleri kullanılarak tedavi planlaması yapılır. Tedavi planlamasında hedefe istenilen reçete dozu verilirken komşuluğunda yer alan kritik organlar optimum düzeyde korunur.

Bu tezin amacı, ultra hipofraksiyone prostat kanseri radyoterapisinde farklı tedavi cihazları ile hazırlanan tedavi planlamalarının RTOG 0938 protokolünde belirtilen plan değerlendirme parametrelerine göre dozimetrik olarak karşılaştırılmasıdır. Karşılaştırmada kullanılan cihazlar; konvansiyonel lineer hızlandırıcı, MR tabanlı lineer hızlandırıcı, robotik kollu lineer hızlandırıcı ve helikal lineer hızlandırıcı sistemleridir. Çalışma RTOG 0938 protokolü rehberliğinde iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada tüm tedavi cihazları için cihazlara ait tedavi planlama sistemleri kullanılarak tedavi planları oluşturulmuştur. İkinci aşamada ise oluşturulan tedavi planlarının uygulanabilirliği radyokromik film dozimetrisi (RFD) kullanılarak değerlendirilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Ultra Hipofraksiyone Prostat Kanseri Radyoterapisi

Radyoterapide genel amaç, tanımlanan hedefe protokoller tarafından belirlenen reçete dozunu verirken, hedefi çevreleyen kritik organlardaki dozun minimize edilmesidir. Tümöre verilen dozun artırılması tedavi etkinliğine katkı yaparken kritik organlarda doz artışına ve buna bağlı olarak yan etkiye neden olabilir. Bu nedenle geçmişten günümüze kritik organ hasarını arttırmadan hedefteki dozun artırılabilmesi amacıyla cihazlar, ek donanımlar ve yazılımlarda iyileştirmeler yapılmış ve tedavi teknikleri sürekli güncellenmiştir. Tedavi etkinliğini arttırmada diğer bir yaklaşım radyobiyojik olarak etkinliğin artırılmasıdır. Bu amaçla uygun gruplar için farklı fraksiyon şemaları geliştirilmiştir. Prostat kanseri gibi alfa/beta oranı düşük, yavaş büyüyen hücre tiplerinde fraksiyon sayısının azaltılıp, fraksiyon dozunun artırıldığı ultra hipofraksiyone tedavi şemalarının etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve kullanımı son yıllarda artmıştır (Katz ve ark., 2014). Klasik fraksiyonlu tedavi planlama yaklaşımlarından farklı olarak ultra hipofraksiyone şemanın küçük hedef hacimlerinde kullanımı önerilir. Amaç yüksek doza bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkinin yönetilebilmesidir. Çünkü yan etkilerin değerlendirilmesinde yüksek doz değerine ek olarak hacmin de etkisi vardır. Sonuç olarak ultra hipofraksiyone şemalarda hem planlama hem de tedavi uygulama yaklaşımı klasik fraksiyonlu veya geniş alanlı tedavilerden farklılık gösterir. Kritik organ doz sınırlamalarının dışında hedef içindeki yüksek dozun ve vücut içerisindeki düşük dozların değerlendirilmesi gerekir. Doz düşüşlerinin çok keskin olması tedavi uygulama sırasında üstün teknolojik özellikler gerektirir. Uygulama belirsizliklerinin minimize edilmesi için tedavi takip sistemleri kullanılmalıdır. Bu amaçla TrueBeam cihazında altın işaretleyicilerin kullanımı ve tedavi sırasında alınan görüntüler eşliğinde işaretleyicilerin takibine olanak veren Triggered IGRT özellikleri ile belirsizlikler minimize edilir. MRIdian cihazında ise tedavi sırasında sürekli MR görüntüleme ile hem anatomik tümör takibi hem de kritik organ takibi yapılabilir. Cihazın bu özelliği MRIdian cihazını diğer cihazlara göre üstün kılmaktadır. CyberKnife cihazında da prostat içerisine yerleştirilen altın işaretleyiciler düzenli görüntüleme ile 1 mm hassasiyet ile takip edilir. Radixact cihazında ise tedavi sırasında işaretleyici takibi yapmak yeni versiyonlarda mevcut olacaktır. Radixact

cihazının diğer cihazla göre en önemli dezavantajı tedavi sırasında hedef takibi yapamamasıdır.

2.2. Prostat Radyoterapisinde Hacim Tanımlamaları

Radyasyonla çalışılan alanlarda standartları sağlamak için ölçü birimleri ve dozimetrik parametreler kullanılmaktadır. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) bu ölçü birimleri ve dozimetrik parametreleri belirleyen uluslararası komisyonlardan biri olup, teknolojinin gelişimine paralel olarak raporlar hazırlamaktadır. Foton ışınları ile YART tedavilerinde hacim tanımlamalarının kullanılmasında rehber olması için ICRU 83 raporu yayınlanmıştır. Radyoterapide hacim tanımlamalarına, tedavinin tanımlanması, tedavinin kaydedilmesi ve tedavinin raporlanması aşamalarında standart ve ortak dil oluşturabilmek için gereksinim vardır. Tedavinin hangi hedeflere ve hangi dozda verildiği, normal dokuların ne kadarının hangi dozda ışın aldığını ancak bu hacimler sayesinde ayrıntılı tarif edebiliriz. ICRU 83 raporunda tanımlanan hacimler görüntülenebilir tümör hacmi (GTV), klinik hedef hacmi (CTV), planlama hedef hacmi (PTV), tedavi hacmi (TV), ışınlanan hacim (IV), riskli organlar (OAR), planlanan riskli organ hacmi (PRV) ve kalan diğer riskli hacimdir (RVR). GTV, fiziki muayene sırasında görülebilir, palpe edilebilir ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir hastalık olarak tanımlanır. CTV, görüntülenebilir tümör hacminin çevresindeki olası mikroskopik uzanımları, tümöre özgü perivasküler, perinöral, lenfatik yayılımları içerir. PTV, CTV'ye istenen dozu verebilmek için gerekli geometrik belirsizlikleri öngörebilen geometrik bir kavramdır. TV, planlanan tedavi volümünde doz dağılımına göre bir referans izodoz seçilir ve bu seçilen izodozun kapsamı tedavi edilen volüm olarak tanımlanır. Ultra hipofraksiyone prostat radyoterapisi için referans izodoz D_{95} olarak belirlenmiştir. IV, normal doku toleranslarına göre anlamlı olabilecek dozları alan hacim olarak tanımlanır. OAR, planlanan tedavi hacmi içinde kalan, radyasyon duyarlılığı nedeniyle tedavi planı ve doz değişikliğine neden olacak organ yapılarıdır. Prostat radyoterapisinde OAR olarak mesane, rektum, penis kökü ve femurlar tanımlanmıştır. PRV, OAR'da beklenmedik yüksek dozları önlemek için PTV içindeki hacmini belirlemek gerekir. PTV/PRV ilişkisine göre doz düzenlemesi gerekir. RVR, beklenmedik yüksek doz bölgelerini

önlemek için riskli organlar dışındaki ense ve cilt gibi yapıların da tanımlanmasını içerir.

2.3. Radyoterapide Plan Değerlendirme Yöntemleri ve Kriterleri

Modern radyoterapi tekniklerinin güvenli bir şekilde uygulanmasında tedavi planlaması önemli bir role sahiptir. Günümüzde tedavi planlama sistemlerinde BT ve MRG gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanılarak geometrik ve radyobiyojik dozimetrik kabullere göre tedavi planları oluşturulur. Teorik olarak ideal tedavi planında, hedef hacmin hekim tarafından belirlenen reçete dozu ile homojen olarak kapsanması istenirken hedef hacim komşuluğundaki normal dokuların doz alması istenmez. Ancak hedef hacmin yerleşimi, şekli, komşuluğundaki normal dokuların farklılığı gibi anatomik sebeplerin yanı sıra tedavi cihazı ve tedavi planlama sistemine bağlı sınırlamalardan dolayı ideal plan elde etmek mümkün değildir. İdeal plana en yakın planı elde etmek amacı ile tedavi protokolleri rehberliğinde oluşturulan tedavi planlarının uygulanabilirliği radyasyon onkolojisi uzmanı ve medikal fizik uzmanları tarafından izodoz eğrileri ve doz-hacim eğrileri (DVH) kullanılarak dozimetrik, radyobiyojik ve geometrik olarak değerlendirilir. Aksiyel, sagittal ve koronal kesitlerde oluşturulan izodoz eğrileri ve bu izodoz eğrilerinin renkli boyamalar şeklinde gösterimi ile görsel plan değerlendirmesini oldukça hızlandırır. DVH eğrileri ise üç boyutta hesaplanan kompleks doz dağılımlarının iki boyutlu grafiksel gösterimidir. Hem hedef hacimlerin kapsanmasının değerlendirilmesinde hem de kritik organların aldığı dozların değerlendirilmesinde sık kullanılan bir yöntemdir. İzodoz eğrileri ve izodoz yüzeyleri kullanılarak hedef hacim içindeki homojenite, yüksek ya da düşük dozun olduğu anatomik bölgeler görsel olarak değerlendirilebilir ancak kompleks tedavi planlarının değerlendirilmesinde hedef hacimlerin ve normal dokuların aldıkları radyasyon dozunun DVH eğrileri ile desteklenmesi gerekir. DVH eğrilerinden ilgilenilen hacim için grafiksel doz bilgisi elde edilirken herhangi bir uzaysal bilgi elde edilemez. Örneğin, DVH eğrilerinden ilgili hacim için sıcak ve soğuk doz değerlerini elde ederiz fakat bu dozların hacmin neresinde olduğu bilgisini elde edemeyiz.

Klinik protokoller ve prosedürler belirlenirken RTOG gibi klinik çalışmaları içeren bilimsel raporlar dikkate alınmalı ve bu raporlarda yapılan tanımlamalar kliniklerde ortak standart olarak kullanılmalıdır. Ortalama doz (D_{ortalama}), ilgili hacimde yeralan her bir vokseldeki dozların toplamının, o hacimdeki toplam voksel sayısına oranını göstermektedir. Medyan doz (D_{medyan}), ilgili hacimdeki yüksek dozdan düşük doza doğru en sık görülen ortanca doz değerini göstermektedir. Minimum doz (D_{minimum}), ilgili hacimdeki en düşük doz değerini göstermektedir. Maksimum doz (D_{maksimum}), ilgili hacimdeki maksimum doz değerini göstermektedir. V_{Referans} , herhangi bir referans doz değerine eşit ya da daha fazlasını alan voksellerin toplamı olan hacim değeridir. D_{Referans} , ilgili organ için referans hacminin aldığı doz değerini göstermektedir.

RTOG tarafından yapılan tanımlamalar, fiziksel olarak plan değerlendirmesi yapmayı sağlar, fakat hedef hacmin homojenitesi ve konformitesi ile ilgili bir değerlendirme yapmamaktadır. Bu nedenle tüm planların dozimetrik kalitesini belirleyecek ve aynı doz tanımlamaları için farklı teknik ya da parametreler kullanılarak yapılan diğer planlarla karşılaştırmada uzmanlara daha ayrıntılı bilgi verecek indekslere ihtiyaç vardır. Bu indeksler ICRU 83 raporunda ayrıntılı olarak açıklanmıştır. ICRU 83 raporuna göre hedef ve kritik organ doz sınırlamalarına ek olarak, doz dağılımlarının değerlendirilmesinde homojenite indeksi (HI), konformite indeksi (CI), gradient indeksi (GI) ve düşük doz bölgesi (LDS) kullanılır.

HI, hedef hacim içindeki doz homojenliğini gösterir. HI, hedef hacmin %2' sinin aldığı doz ile hedef hacmin %98' inin aldığı doz arasındaki farkın, reçete dozuna bölümü ile hesaplanır. Düşük değerler homojenliği gösterir ve sıfır teorik olarak mümkün olan en ideal değerdir.

CI, reçete izodoz hattının hedef hacmin tam şeklini ne kadar iyi kapsadığını belirten bir parametredir. CI, reçete doz ile kesişen hedef hacmin planlama hedef hacmine oranının, reçete doz ile kesişen hedef hacmin reçete doz hacmine oranının çarpımı ile hesaplanır. Teorik olarak ideal CI değeri 1'dir.

GI, dozun reçeteli izodoz hattından ne kadar hızlı düştüğünün hacimsel bir ölçüsüdür. GI, %50' lik reçete doz hacminin %100' lük reçete doz hacmine oranı ile hesaplanır. GI' in 1 değerine yakın olması PTV yakınlığındaki kritik organların daha az doz alacağı anlamına gelir.

LDS, düşük doz bölgesi büyüklüğünü gösteren bir parametredir. LDS, %25'lik reçete doz hacminin %50'lik reçete doz hacmine oranı ile hesaplanır. Düşük LDS değerleri doz düşüşünün keskin olduğunu gösterir.

2.4. Radyokromik Film Dozimetrisi

Radyokromik film dozimetrisi (RFD), geniş aralıktaki doz değerlerinde doğruluk düzeyinin yüksek olması, doz hızından bağımsız olması, uzaysal çözünürlüğünün yüksek olması, farklı ölçüm koşullarına uygunluğu, istenilen boyutta kesilerek kullanılabilmesi, karanlık oda ve banyo sistemine ihtiyaç duymaması nedeniyle tercih edilmektedir.

Polydiactylene bazlı film olan radyokromik film, esnek polyester taban üzerinde ince bir mikro kristalle örtülmüştür. Filmin aktif bileşenini radyoduyarlı monomerler oluşturur. Özel bir boyar madde olan monomer adı verilen küçük moleküller radyasyona maruz kaldığında kimyasal yollarla birleşerek polimerleri oluşturur. Bu uzun ve dallanmış moleküllerin oluşumu renkli bir polimer şekli ortaya çıkarır. Polimerler ışığı soğurur ve filminden geçen ışık uygun bir tarayıcı ile ölçülebilir.

Radyoterapide, YART dozimetrisi için en sık kullanılan radyokromik film Gafkromik™ EBT3 (Ashland Inc., Covington, Kentucky, USA) filmidir. 28 mikrometre kalınlığında Lithium pentacosanoate (LIPCDA) (H (%39.7), C (%42.3), N (%1.1), O (%6.2), Li (%0,3), Cl (%0,3)) içerikli aktif katmana sahiptir. Aktif katman tarama sırasında oluşabilecek Newton halkalarını engellemek amacı ile eşit kalınlıkta (128 mikrometre) polyester üst tabaka ve polyester alt tabaka arasında yer alacak şekilde üretilmiştir (Brown ve ark., 2012).

Her yeni lot kullanımında film kalibrasyon işlemi yapılmaktadır. Film kalibrasyonu için yeni lot içerisinde bir adet film seçilir ve küçük parçalar halinde kalibrasyon için kesilmesi gerekir. Kesilen filmlerde mekanik stres ortaya çıkmaması için giyotin kullanılması önerilir. Kesilen filmler tarama sırasında yön bağımlılığı olduğu için mutlaka işaretlenir. Film kalibrasyonu yaparken kullanılacak enerji ve radyasyon türü ile analizde kullanılacak enerji ve radyasyon türünün aynı olması gerekir. Gafkromik™ EBT3 filmlerinin doz hızı bağımlılığı yoktur (Borca ve ark., 2013). Bu nedenle özellikle VMAT gibi doz hızı değişken olan tedavilerde güvenilir bir şekilde kullanılabilir.

Gafkromik EBT3 filmlerinde ışınlama başladıktan 100 mikrosaniye sonra polimerizasyon başlar ve birinci saniye sonunda polimerizasyon sona ererek yerini optik yoğunluktaki logaritmik artışa bırakır. Işınlanmış filmlerde renk oluşumu bir gün boyunca azalan hızla devam etmektedir. Bundan dolayı üretici firmanın belirttiği gibi kalibrasyon taraması yapmak için en az 24 saat beklemek gerekmektedir. Tarama sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli unsur lateral etkidir. Menegotti ve ark. (2008) filmi tarama yönüne paralel ve dik koyarak yaptıkları çalışmada, filmin yön değişimi ile beraber tarayıcının tarama cevabının da değiştiğini gözlemlemişlerdir. Bu değişime sebep olan etkiye lateral etki olarak tanımlanmıştır. Yaptıkları çalışmada tarayıcının lateral kenarlarına yaklaştıkça okunan piksel değerinin %12'ye kadar değiştiğini ve bu nedenle taramaların mümkünse tarayıcının orta kısmında yapılması gerektiğini göstermişlerdir.

Radyokromik filmler renkli bir tarayıcı kullanılarak analiz edildiğinde üç ana renkte yani kırmızı, yeşil ve mavi kanalda analiz edilebilir. Düşük doz aralığı için kırmızı kanal daha iyi hassasiyet sağlarken, yüksek dozlar için yeşil ve mavi kanal daha iyi hassasiyet sağlar. Tüm kanalların kullanılması ile yapılan analiz ise çok kanallı film dozimetrisi olarak isimlendirilmektedir (Micke ve ark., 2011).

2.5. Gama Analizi

Low ve ark. (2003) tarafından hastaya ait hesaplanan ve ölçülen iki boyutlu doz dağılımlarını değerlendirmek için gama indeksi dağılımının matematiksel kavramı tanımlanmıştır. Gama analizi yöntemi aynı noktadaki iki doz arasındaki fark ve aynı doz alan iki izodoz arasındaki uzaklık kriteri yani mesafenin uyumu ile açıklanır. Analiz, tedavi planlama sisteminden gelen akı haritasını referans olarak alır ve cihazda elde edilen gerçek doz haritası ile karşılaştırılarak yapılır. Ezzel ve ark. (2009) yapmış olduğu çalışmada doz farkı kriteri %3 ve mesafe uyumu kriteri 3 mm alınarak analiz yapılan noktadaki gama değerinin <1 olması durumunda analizin geçerli, >1 olması durumunda ise analizin geçerli olmadığı sonucunu bildirmişlerdir. Yapılan analiz doz haritasındaki bütün noktalara uygulanarak analizi geçen noktaların sayısının %95'ten büyük olması durumunda referans doz haritası ile hesaplanan doz haritası uyumlu kabul edilebileceğini bildirmişlerdir. Doz farkı kriteri düşük doz gradyanlı bölgelerde, uzaklık kriterinin ise yüksek doz gradyanlı bölgelerde daha büyük öneme sahip olduğunu göstermişlerdir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde hasta seçiminin nasıl yapıldığı, tedavi planlarının nasıl oluşturulduğu ve oluşturulan tedavi planlarının uygulanabilirliğinin RFD ile nasıl değerlendirildiği açıklanmıştır. Bu tez çalışması için etik onay Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan (Tarih ve protocol numarası: 03/09/2020 ve 2020/19-10) alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma için Eylül 2018 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde ViewRay MRIdian® (VRS, Cleveland, OH, USA) lineer hızlandırıcı cihazında ultra hipofraksiyone prostat kanseri tedavisi almış hastalardan 30 tanesi randomize olarak seçilmiştir. Seçilen hastaların ortalama yaşı 74, tedavi öncesi ortalama PSA seviyesi 9.95 ng/mL, tedavi öncesi ortalama Gleason skoru 7, ortalama klinik hedef hacmi 46.83 cc ve ortalama planlama hedef hacmi 71.77 cc'dir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Hastaların özellikleri

Özellikler	Ortalama Değer (Minimum-Maksimum)
Yaş	74 (51-84)
Tedavi öncesi PSA seviyesi	9.95 ng/mL (2.70-42.80 ng/mL)
Tedavi öncesi Gleason skoru	7 (6-8)
Ortalama CTV	46.83 cc (22.22-90.42 cc)
Ortalama PTV	71.77 cc (35.91-129.54)

3.2. Hasta Simülasyonu ve Planlama Görüntülerinin Elde Edilmesi

Hasta yatış konforunu sağlamak için immobilizasyon aleti olarak baş desteği, diz desteği ve 1 cm kalınlığında yumuşak yatak (Orfit Industries, Wijnegem, Belgium) kullanılmıştır. Hastaların sırtüstü pozisyonda, Siemens Force® (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) bilgisayarlı tomografi cihazında elde edilmiş 1 mm kesit

aralıklı planlama tomografisi görüntüleri ile MRIdian® lineer hızlandırıcı cihazında elde edilmiş 1.5 mm kesit aralıklı T1/T2 ağırlıklı True FISP 0.35 T MR simülasyonu görüntüleri hedef hacim ve risk altındaki kritik organ hacmi tanımlaması yapılması için Eclipse Tedavi Planlama Sistemine (Eclipse v13.6, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) aktarılmıştır.

3.3. Hedef Hacimlerin ve Risk Altındaki Kritik Organların Tanımlanması

Eclipse tedavi planlama sistemine aktarılan görüntüler otomatik füzyon programı kullanılarak eşleştirilmiştir. Eşleştirilmiş görüntülerden faydalanılarak her bir hastaya ait planlama tomografisi görüntü setleri üzerinde üç boyutlu olarak hedef hacim ve risk altındaki kritik organ tanımlamaları yapılmıştır. Hedef hacim olarak CTV ve PTV, risk altındaki kritik organlar olarak mesane, rektum, penis kökü ve sağ-sol femur hacimlerinin tanımlaması yapılmıştır (ICRU Report 83, 2010). CTV, seminal vezikülleri dahil etmeden sadece prostat hacminin çizilmesi ile tanımlanmıştır. PTV, fraksiyon içi ve fraksiyonlar arası belirsizlikleri minimize etmek için CTV'ye izotropik olarak 3 mm marj verilerek tanımlanmıştır. Mesane, tabandan kubbeye kadar tüm hacmi kapsayacak şekilde tanımlanmıştır. Rektum, anüsten itibaren 15 cm uzunluğunda olacak şekilde tüm hacmi kapsayacak şekilde tanımlanmıştır.

3.4. Tedavi Planlarının Özellikleri

Çalışmada ultra hipofraksiyone reçete dozu 5 fraksiyonda toplam 36.25 Gy olarak belirlenmiştir. Planlamada kullanılacak hedef hacim ve risk altındaki kritik organ doz sınırlamaları RTOG 0938 protokolü rehberliğinde belirlenmiştir (Çizelge 3.2). Protokole uygun olarak kritik organlarda, mesane için; $V_{18.125 \text{ Gy}} < \%50$, $V_{32.625 \text{ Gy}} < \%20$, $V_{36.25 \text{ Gy}} < \%10$ ve $V_{38.06 \text{ Gy}} < 1\text{cc}$, rektum için; $V_{18 \text{ Gy}} < \%50$, $V_{29 \text{ Gy}} < \%20$, $V_{32.625 \text{ Gy}} < \%10$, $V_{36.25 \text{ Gy}} < \%5$, $V_{34.43 \text{ Gy}} < 3\text{cc}$ ve $V_{38.06 \text{ Gy}} < 1\text{cc}$, penis kökü için; $V_{19.575\text{Gy}} < 3\text{cc}$ ve $V_{36.25 \text{ Gy}} < \%0$, sağ ve sol femur için; $D_{2\%} < 18.125 \text{ Gy}$ ve $V_{19.575\text{Gy}} < 10\text{cc}$, hedef organ değerlendirmesi için, PTV $D_{\%2} < 39.875 \text{ Gy}$, $D_{\%5} < 38,785 \text{ Gy}$, $D_{\%98} < 34.43 \text{ Gy}$ değerleri tedavi planlamasında doz sınırlamaları olarak kullanılmıştır. Ayrıca tüm hedef hacim ve kritik organlar için ortalama doz ve maksimum doz değerleri karşılaştırılmıştır.

Çizelge 3.2. RTOG 0938 protokolüne göre doz sınırlamaları

Organ	Kabul Kriteri (Gy)	Dozimetrik İndeks (Hacim)
PTV	36.25	> %95
	38.78	< 0.03 cc
Mesane	18.125	< %50
	32.625	< %20
	36.25	< %10
	38.06	< 1 cc
Rektum	18.125	< %50
	29.00	< %20
	32.625	< %10
	34.43	< 3 cc
	36.25	< %5
	38.06	< 1 cc
Penis kökü	19.575	< 3 cc
	36.25	< %0
Femur	18.125	< %2
	19,575	< 10 cc

3.5. Tedavi Planlarının Oluşturulması

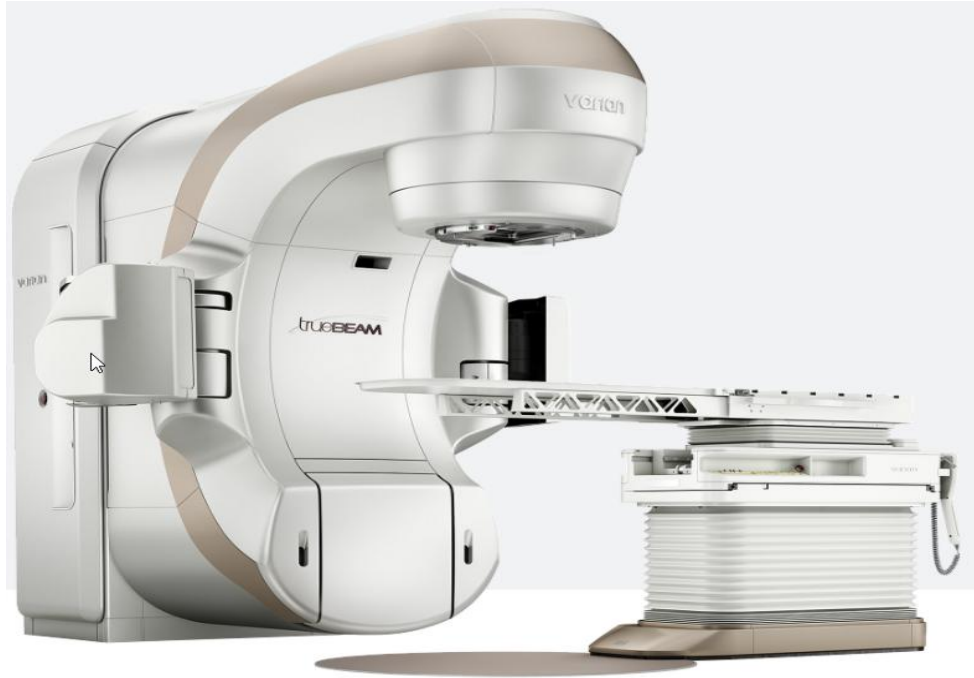
Bu çalışmada konvansiyonel lineer hızlandırıcı cihazı olarak TrueBeam STx™ (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA), MR tabanlı lineer hızlandırıcı cihazı olarak MRIdian®, robotik kollu lineer hızlandırıcı cihazı olarak Cyberknife M6™ (Accuray, Palo Alto, CA, USA) ve helikal lineer hızlandırıcı cihazı olarak Radixact X9™ (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) kullanılmıştır. Her bir hastaya ait planlama tomografisi görüntüleri ile hedef hacim ve kritik organ tanımlamaları lineer hızlandırıcı tedavi planlama sistemlerine aktarılmış ve tedavi planları oluşturulmuştur. Tedavi sistemlerine ait ayrıntılı bilgi Çizelge 3.3’de özetlenmiştir. Oluşturulan tüm planlarda PTV hacminin %95’i reçete dozunun %100’ünü alacak şekilde normalize edilmiştir.

Çizelge 3.3. Tedavi planlama sistemlerinin özellikleri

Tedavi Cihazı	Planlama Sistemi	Planlama Tekniği	Doz Hesaplama Algoritması
TrueBeam STx™	Eclipse v8.6	VMAT	AAA
MRIdian®	VRS v5.2.5.14	YART	Kawrakow MC
Cyberknife M6™	Precision v2.0.0.1	YART	FSPB
Radixact X9™	Precision v2.0.0.1	Helikal YART	CCC

3.5.1. TrueBeam STx™ tedavi cihazı ile VMAT planlarının hazırlanması

Çalışmada, Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde yer alan 120 adet çok yapraklı kolimatöre sahip olan TrueBeam STx™ model lineer hızlandırıcı cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.1). 6 MV FFF foton enerjisi, 1400 cGy/dk doz hızı, 4 ful ark kullanılarak Eclipse v13.6 tedavi planlama sisteminde VMAT planları oluşturulmuştur. Optimizasyon algoritması olarak Photon Optimizer (PO), doz hesaplama algoritması olarak Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Acıbadem Maslak Hastanesi TrueBeam STx™ lineer hızlandırıcı cihazı

3.5.2. MRIdian® tedavi cihazı ile YART planlarının hazırlanması

Çalışmada, Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde yer alan 138 adet çok yapraklı kolimatöre sahip olan MRIdian® model lineer hızlandırıcı cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.2). 6 MV FFF foton enerjisi, 600 cGy/dk doz hızı, 24 alan ve ortalama 120 segment kullanılarak VRS v5.2.5.14 tedavi planlama sisteminde YART planları oluşturulmuştur. Optimizasyon ve doz hesaplama algoritması olarak Kawrakow Monte Carlo (MC) kullanılmıştır.



Şekil 3.2. Acıbadem Maslak Hastanesi MRIdian® lineer hızlandırıcı cihazı

3.5.3. Cyberknife M6™ tedavi cihazı ile YART planlarının hazırlanması

Çalışmada, Anadolu Sağlık Merkezi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde yer alan 52 adet çok yapraklı kolimatöre sahip olan Cyberknife M6™ model lineer hızlandırıcı cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.3). 6 MV FFF foton enerjisi, 1000cGy/dk doz hızı kullanılarak Precision® v2.0.0.1 tedavi planlama sisteminde YART planları oluşturulmuştur. Optimizasyon algoritması olarak VOLO™ Optimizer, doz hesaplama algoritması olarak Finite Size Pencil Beam (FSPB) kullanılmıştır.



Şekil 3.3. Anadolu Sağlık Merkezi Cyberknife M6™ lineer hızlandırıcı cihazı

3.5.4. Radixact X9™ tedavi cihazı ile helikal YART planlarının hazırlanması

Çalışmada, Anadolu Sağlık Merkezi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde yer alan 64 adet çok yapraklı kolimatöre sahip olan Radixact X9™ model lineer hızlandırıcı cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.4). 6 MV FFF foton enerjisi, 1000cGy/dk doz hızı kullanılarak Precision® v2.0.0.1 tedavi planlama sisteminde YART planları oluşturulmuştur. Optimizasyon algoritması olarak VOLO™ Optimizer, doz hesaplama algoritması olarak Collapsed Cone Convolution (CCC) kullanılmıştır.



Şekil 3.4. Anadolu Sağlık Merkezi Radixact X9TM lineer hızlandırıcı cihazı

3.6. Plan Değerlendirme İndeksleri

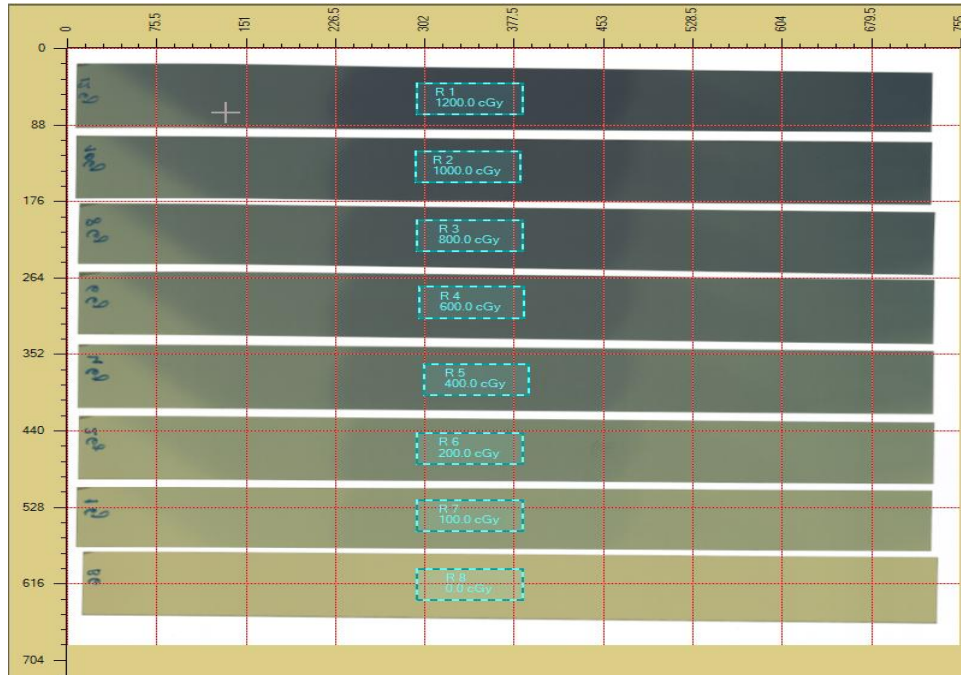
Hedef ve kritik organ doz sınırlamalarına ek olarak, oluşturulan planlardaki doz dağılımlarının değerlendirilmesi için CI, GI, HI ve LDS parametreleri hesaplanmıştır.

3.7. Tedavi Planlarının uygulanabilirliğinin RFD ile Kalite Kontrolü

TrueBeam STxTM, MRIdian®, Cyberknife M6TM ve Radixact X9TM lineer hızlandırıcı cihazları kullanılarak oluşturulmuş tüm tedavi planların kalite kontrolü RFD ile yapılmıştır. Tedavi planlarının RFD ile analizini gerçekleştirmek için her cihaza özel olmak üzere toplamda dört lot Gafkromik EBT3 filmi kullanılmıştır. Kullanılan lotların parti numaraları #120061801, #05062002, #12061801 ve #04051602 şeklindedir. Her bir lot 20.32 x 25.40 cm² boyutlarında 25 adet Gafkromik EBT3 filmi içermektedir. RFD ile çalışırken sonuçlara etki etmemek için film ile temas halinde pudrasız eldiven giyilmiş, film kesiminde giyotin kullanılmış ve mümkün olduğunca az ışıklı ortamda çalışılmıştır.

3.7.1. Film kalibrasyonu

Her bir lot içerisinde 1 adet film, kalibrasyon için kullanılmıştır. Kalibrasyon filmi yönelimi dikkate alınarak $2 \times 20.32 \text{ cm}^2$ boyutlarında toplamda sekiz şerit olacak şekilde giyotin ile kesilmiştir. Kesilen filmler yön bağımlılığı nedeniyle ışınlama ve tarama işlemlerinde sorun yaşamamak adına işaretlenmiştir. İşaretlenen filmler 0 Gy (arka plan dozu), 1Gy, 2 Gy, 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy ve 12Gy'lik kalibrasyon ışınlamasına maruz bırakılmıştır (Şekil 3.5). Kalibrasyon ışınlamaları için planlar TrueBeam STx™ cihazı için VMAT tekniği, MRIdian®, Cyberknife M6™ ve Radixact X9™ cihazı için YART tekniği kullanılarak elde edilmiştir. Kalibrasyon ışınlaması yapılmadan önce tüm cihazlarda dozimetrik kontroller yapılmıştır.



Şekil 3.5. Işınlanan kalibrasyon filmleri

3.7.2. Kalibrasyon filmlerinin taranması

Işınlanan kalibrasyon filmleri, ışınlandıktan sonra polimerleşmenin sonlanması için ışığa maruz kalmayacak şekilde en az 6 saat bekletilmiş ve sonra tarama işlemleri başlatılmıştır. Tarama işlemleri Epson Expression 12000XL-GA Flatbed (Seiko Epson Corporation, Nagano, Japan) marka tarayıcıda gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.6). Tarama işlemlerine başlamadan 1 saat önce tarayıcı açılmış ve on dakikalık periyotlara boş taramalar yapılarak tarayıcının lambasının sıcaklığının sabitlenmesi amaçlanmıştır. Tarayıcı programı profesyonel moda getirilerek ve film tipi pozitif film seçilerek kullanılmıştır. Çok kanallı analiz yapılacağı için görüntü tipi 48 bit, çözünürlük 72 dpi olarak ayarlanmış ve renk düzeltmeleri kapatılmıştır.



Şekil 3.6. Epson Expression 12000XL-GA Tarayıcı

3.7.3. Kalibrasyon eğrisinin oluşturulması

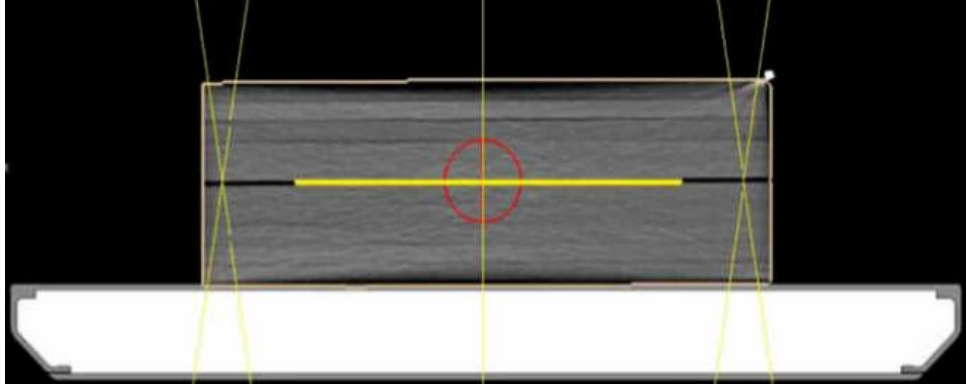
Kalibrasyon eğrisi oluşturmak için FilmQA™ Pro 2016 (Ashland Inc., Covington, KY, USA) programı kullanılmıştır. Kalibrasyon filmleri tarandıktan sonra .tiff dosyası formatında FilmQA™ Pro programına film kalibrasyonu için yüklenmiştir. Her bir kalibrasyon filmi üzerinde $1 \times 2 \text{ cm}^2$ boyutlarında alanlar seçilerek kalibrasyon dozu tanımlaması yapılmıştır. Son olarak kalibrasyon model denklemleri seçilerek çok kanallı kalibrasyon eğrisi oluşturulmuş ve kalibrasyon istatistikleri elde edilmiştir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Kalibrasyon eğrisi

3.7.4. Kalite kontrol planlarının oluşturulması

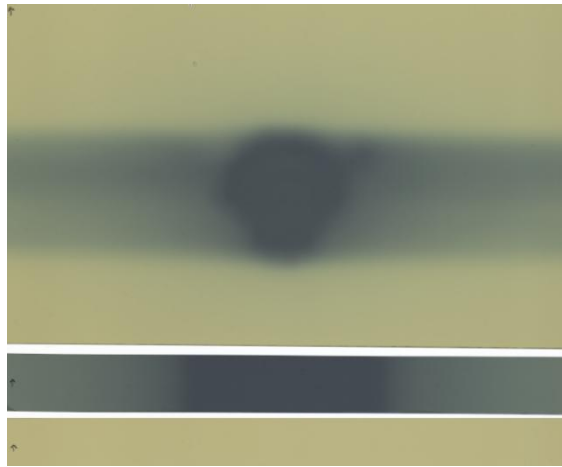
TrueBeam STx™, MRIdian®, Cyberknife M6™ ve Radixact X9™ lineer hızlandırıcı cihazları ile tüm hastalar için oluşturulmuş tedavi planları kalibrasyon ışınlanması için tasarlanan fantom üzerine aktararak tekrar hesaplatılmıştır (Şekil 3.8). Fantom içerisinde Gafkromik EBT3 filmi üzerine düşen koronal eksen dozu tüm tedavi planlama sistemlerinden dışa aktarılmıştır.



Şekil 3.8. Kalibrasyon fantomu

3.7.5. Kalite kontrol filmlerinin ışınlanması

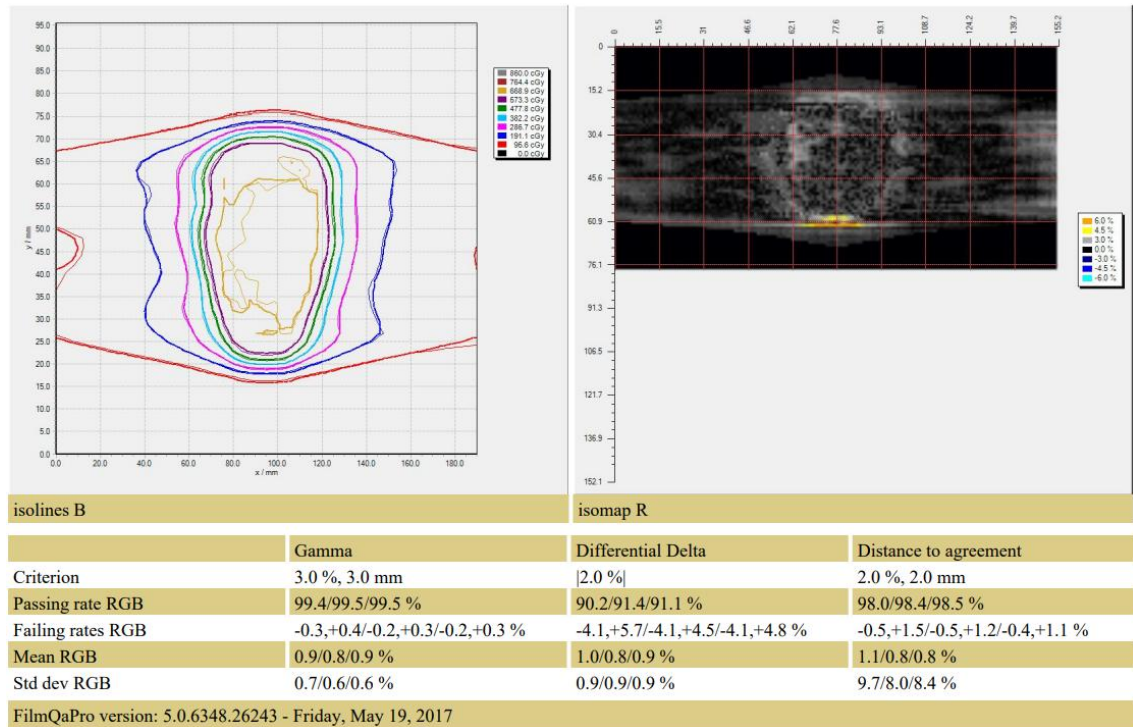
Kalibrasyon filmi dışında lot içerisinde kalan diğer tüm filmler $2 \times 20.32 \text{ cm}^2$ boyutlarında iki şerit ve $21.40 \times 20.32 \text{ cm}^2$ boyutunda bir şerit olacak şekilde giyotin ile kesilmiştir. Kesilen filmler yön bağımlılığı nedeniyle ışınlama ve tarama işlemlerinde sorun yaşamamak adına işaretlenmiştir. İki şerit halinde kesilen filmlerden biri arka plan dozu (0 Gy) değeri ise maksimum doz değeri olarak kullanılmıştır. Maksimum doz değeri fantom üzerine aktarılarak tekrar hesaplatılan plan dozunun yaklaşık %30 fazlası olarak hesaplanmıştır. Büyük olan şerit ise hastaya ait tedavi planının ışınlanması için kullanılmıştır. Çalışmada yer alan hastalarımızdan birine ait taranmaya hazır olan film grubu Şekil 3.9' da gösterilmiştir.



Şekil 3.9. Taranmaya hazır olan film grubu

3.7.6. Çok kanallı RFD gama analizi

Kalite kontrol filmlerinin taranması kalibrasyon filmlerinin taranması ile benzer şekilde yapılmıştır. Kalite kontrol filmleri tarandıktan sonra .tiff dosyası formatında FilmQA™ Pro programına gama analiz için yüklenmiştir. Daha sonra tek tarama yöntemi seçilerek büyük film üzerinde eksenler belirlenmiş, diğer küçük filmler üzerinde de arka plan dozu ve maksimum doz değerleri için tanımlamalar yapılmıştır. Sonrasında hastanın hangi tedavi cihazına ait planını analiz etmek istiyorsak o cihaza ait kalibrasyon eğrisi program üzerinde açılmıştır. Son olarak tedavi planlama sisteminden alınan koronal eksene ait iki boyutlu doz programa aktarılarak analiz gerçekleştirilmiştir. Çok kanallı gama analizi %2 DD ve 2 mm DTA ve %3 DD ve 3 mm DTA ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada yer alan hastalarımızdan birine ait çok kanallı RFD gama analizi sonucu Şekil 3.9' da gösterilmiştir.



Şekil 3.10. Çok kanallı RFD gama analiz sonucu

3.8. İstatistik

TrueBeam STx™, MRIdian®, Cyberknife M6™ ve Radixact X9™ lineer hızlandırıcı cihazları kullanılarak oluşturulmuş tedavi planlarından elde edilmiş ortalama sonuçlar SPSS v25 (IBM, New York, NY, USA) programında One Way ANOVA testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İki'den fazla veri grubu karşılaştırması yapılacağı için One Way Anova testi seçilmiştir. Analiz sonucunda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında bulgular, RTOG 0938 protokolü rehberliğinde TrueBeam STx™, MRIdian®, Cyberknife M6™ ve Radixact X9™ lineer hızlandırıcı cihazları kullanılarak her bir hasta için hazırlanan tedavi planlarına ait doz hacim grafiklerinden ve bu tedavi planlarının uygulanabilirliğini gösteren film analiz programından elde edilmiştir. Ortalama ve standart sapma değerleri üzerinden ifade edilen bulgular üç bölüm halinde sunulmuştur. Birinci bölümde, RTOG 0938 protokolünde belirtilen hedef hacim komşuluğundaki kritik organ doz sınırlamalarına ait bulgular yer almaktadır. İkinci bölümde, RTOG 0938 protokolünde belirtilen hedef hacim doz sınırlamaları ve plan değerlendirme parametrelerine ait bulgular yer almaktadır. Üçüncü bölümde ise RFD ile gama analizi yapılarak tedavi planlarının uygulanabilirliğini gösteren bulgular yer almaktadır.

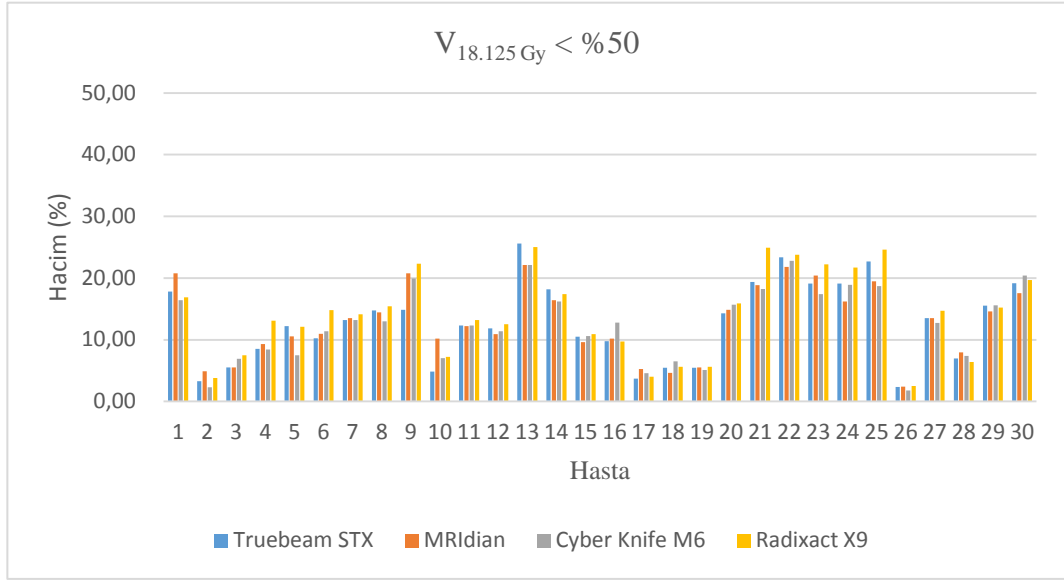
4.1. Kritik Organ Doz Sınırlamalarına ait Bulgular

Mesane, rektum, penis kökü, sağ femur ve sol femur için RTOG 0938 protokolünde yer alan doz sınırlama parametrelerine ait doz hacim grafiklerinden elde edilen değerler ve her parametreye ait veri grubunun istatistiksel analiz sonucu bulgu olarak sunulmuştur.

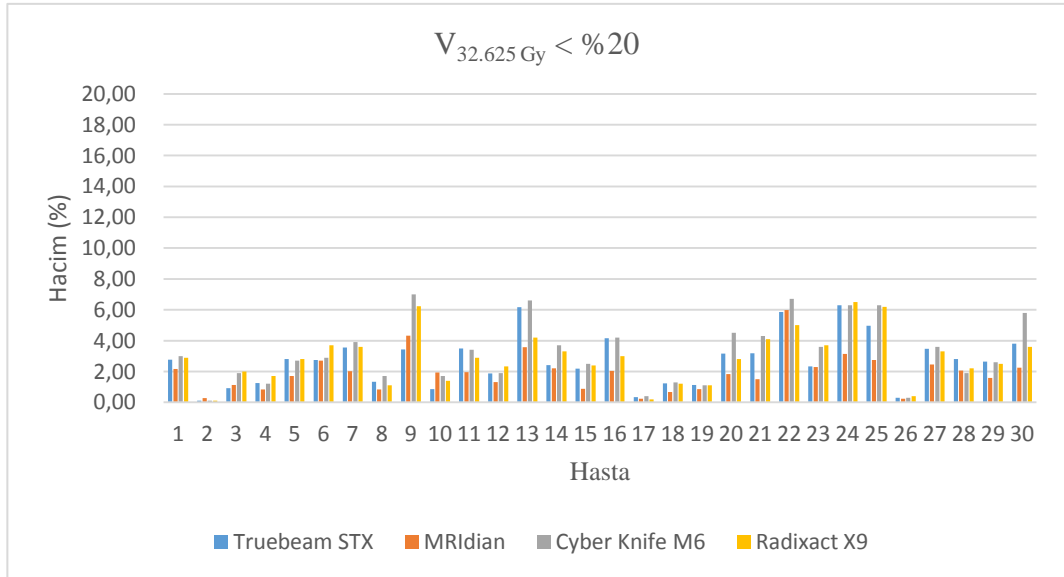
4.1.1. Mesane için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar

Çalışmada farklı lineer hızlandırıcı sistemleri ile yapılan tedavi planlamalarının mesane dozları açısından karşılaştırılmasında düşük, orta ve yüksek doz seviyelerine bakılmıştır. Düşük doz seviyesi olarak $V_{18.125 \text{ Gy}}$ değerine, orta doz seviyesi olarak $V_{32.625 \text{ Gy}}$ değerine ve yüksek dozlar açısından $V_{36.25 \text{ Gy}}$, $V_{38.06 \text{ Gy}}$ ve maksimum doz değerlerine bakılmıştır. Düşük doz değerleri hedefin uzağındaki, orta ve yüksek doz değerleri ise hedefe yakın bölgelerde ki doz gradientlerinin sağlanması açısından önemlidir. Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da tüm hastalara ait ilgili parametrenin değerleri verilmiştir. Çizelge 4.1'de tüm planlarda elde edilen ortalama değerler üzerinden belirtilen mesane dozlarındaki karşılaştırmalar gösterilmiştir. Buna göre orta ve yüksek doz seviyelerinde teknikler arasında

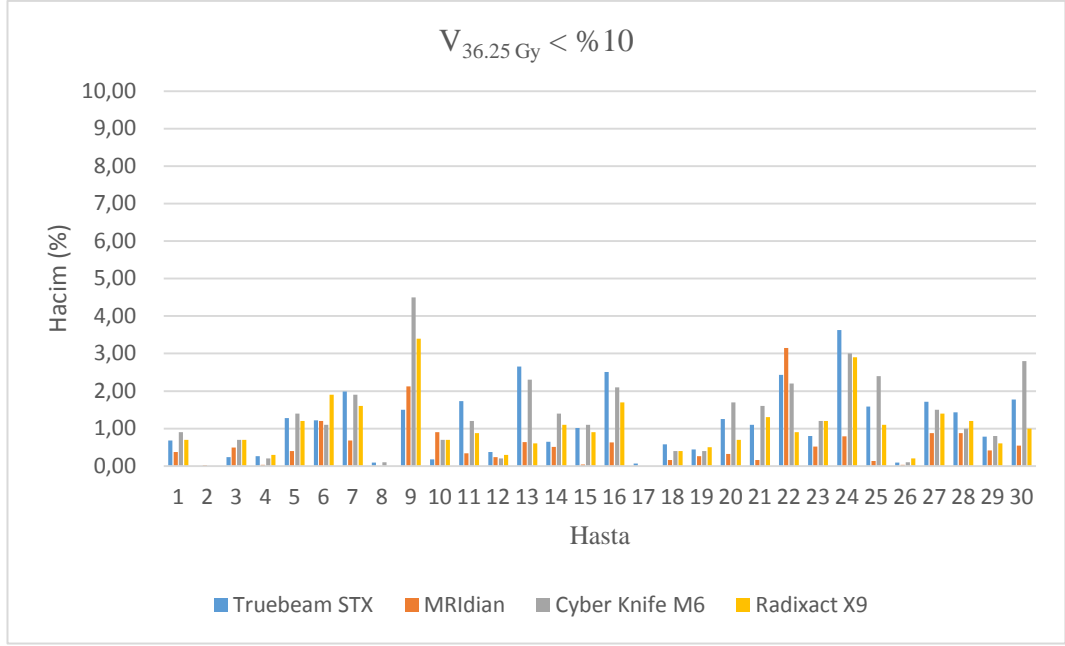
istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken düşük doz seviyelerinde farklar istatistiksel olarak anlamsızdır. Orta doz seviyelerinde MRIdian® cihazı üstünken, yüksek dozlarda TrueBeam STx™ cihazı avantaj sağlamıştır.



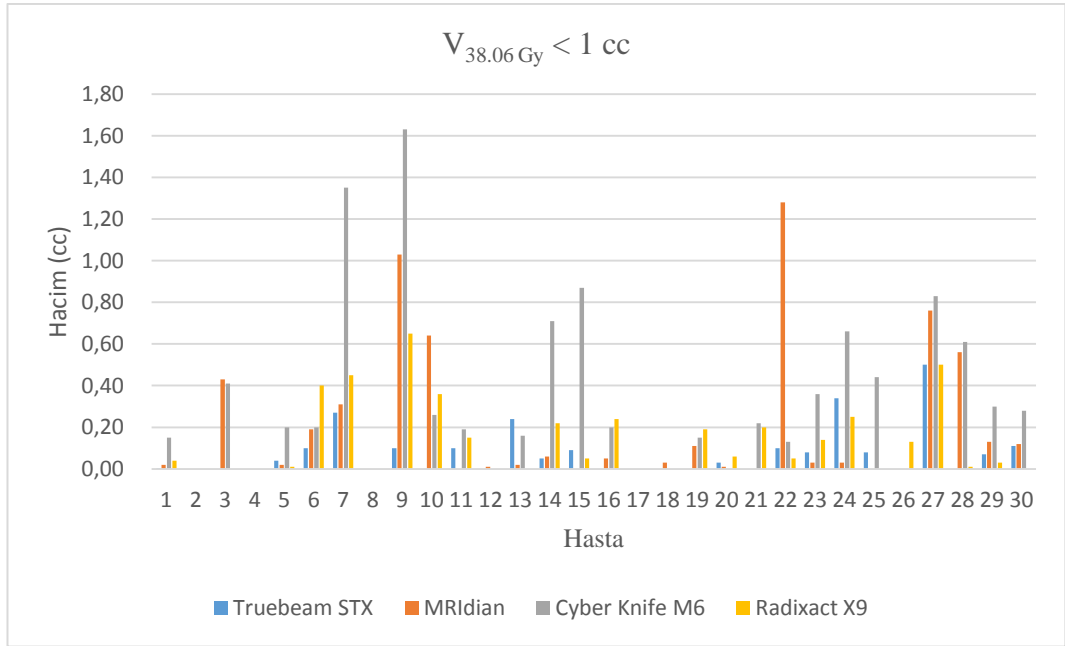
Şekil 4.1. Mesane $V_{18.125 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



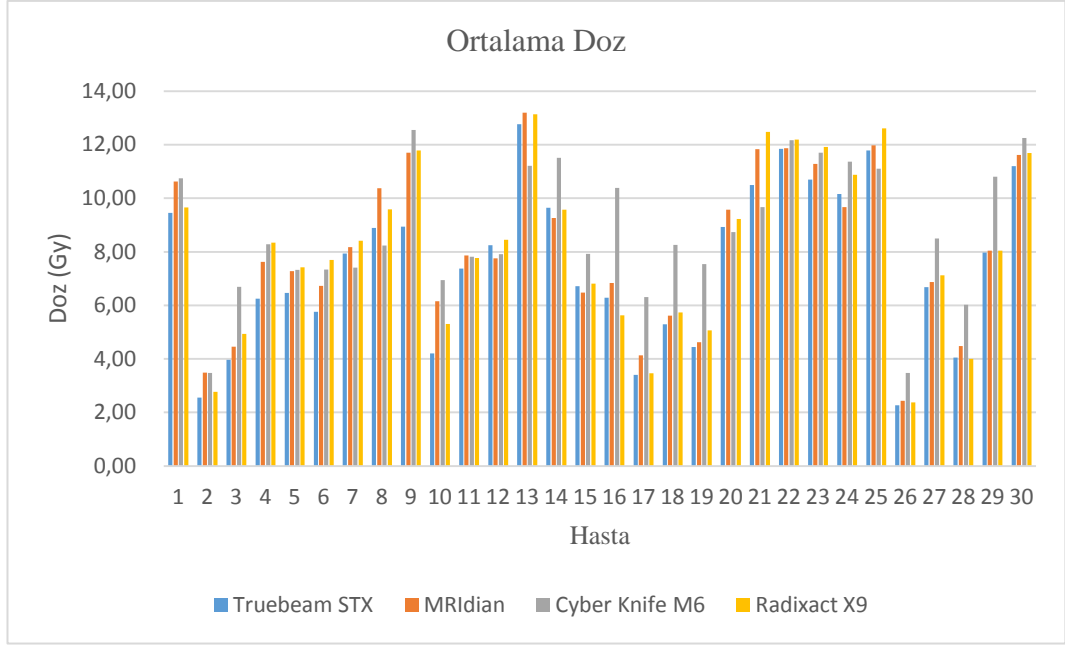
Şekil 4.2. Mesane $V_{32.625 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



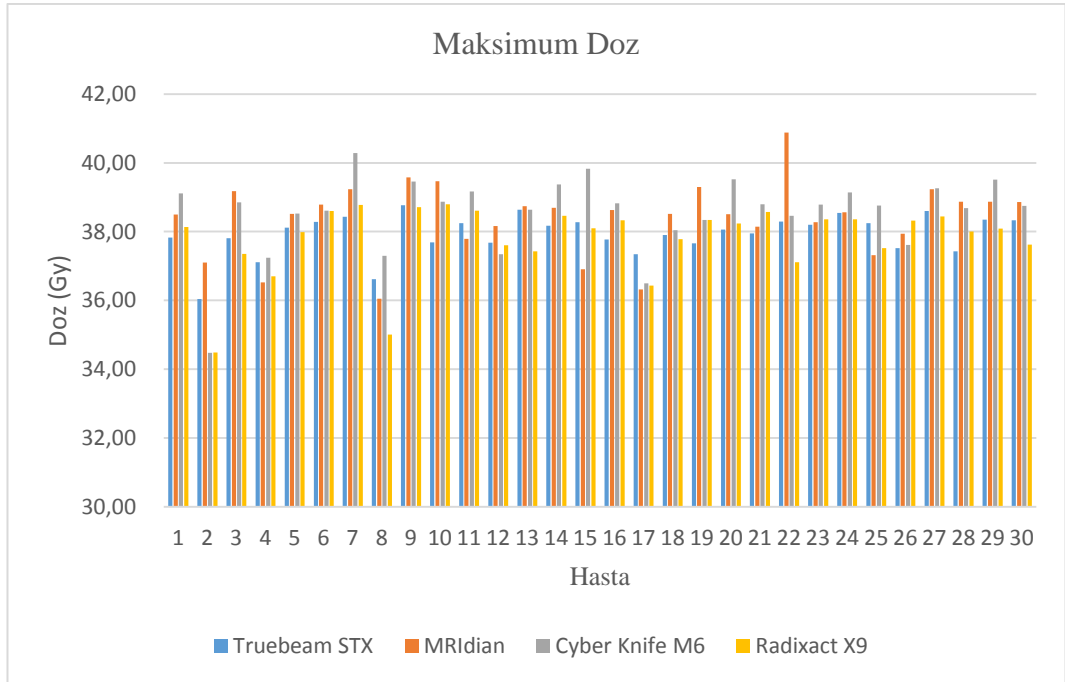
Şekil 4.3. Mesane $V_{36.25 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



Şekil 4.4. Mesane $V_{38.06 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



Şekil 4.5. Mesane ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar



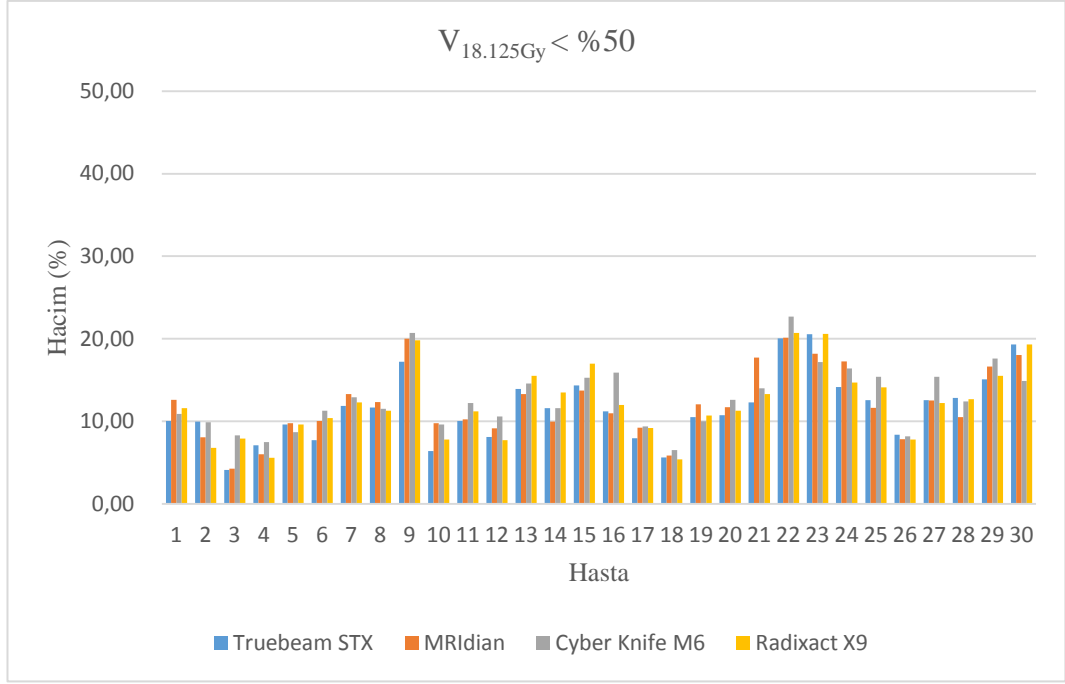
Şekil 4.6. Mesane maksimum doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar

Çizelge 4.1. Mesaneye ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları

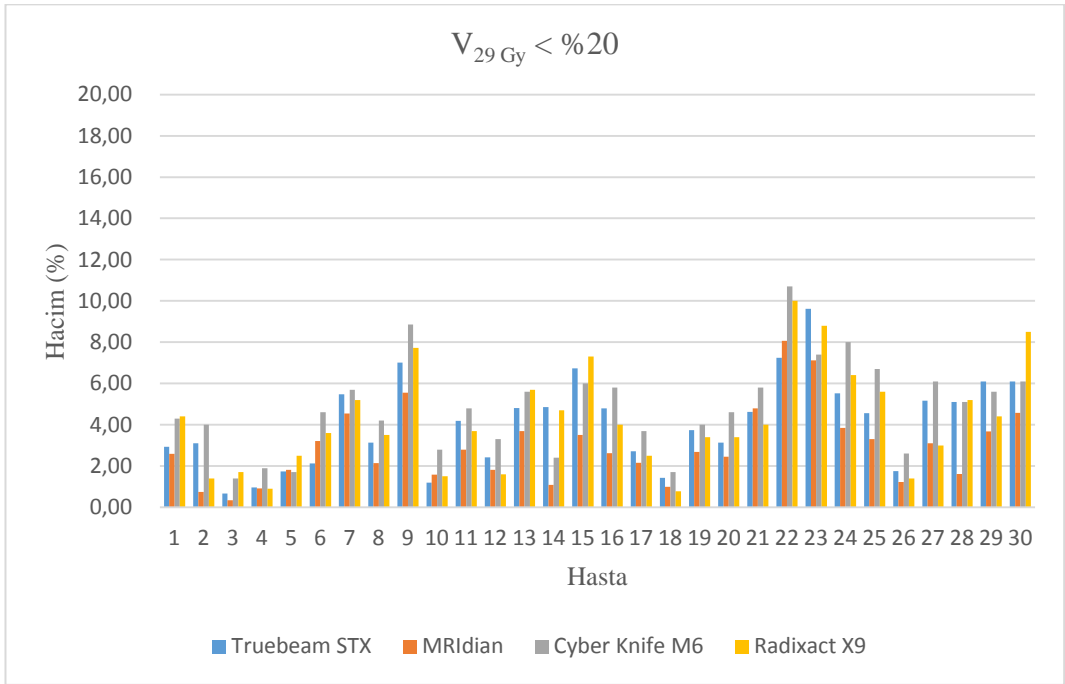
Parametre	TrueBeam	MRIdian	CyberKnife	Radixact	p değeri
$V_{18.125 \text{ Gy}} (\%)$	12.78 ± 6.41	12.84 ± 5.76	12.57 ± 5.90	14.09 ± 6.86	0.778
$V_{32.625 \text{ Gy}} (\%)$	2.72 ± 1.67	1.92 ± 1.24	3.24 ± 2.01	2.88 ± 1.68	0.023
$V_{36.25 \text{ Gy}} (\%)$	1.13 ± 0.90	0.56 ± 0.66	1.30 ± 1.04	0.98 ± 0.77	0.009
$V_{38.06 \text{ Gy}} (\text{cc})$	0.08 ± 0.12	0.20 ± 0.33	0.34 ± 0.40	0.14 ± 0.18	0.003
Ortalama (Gy)	7.49 ± 2.92	8.07 ± 2.93	8.79 ± 2.43	8.13 ± 3.11	0.378

4.1.2. Rektum için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar

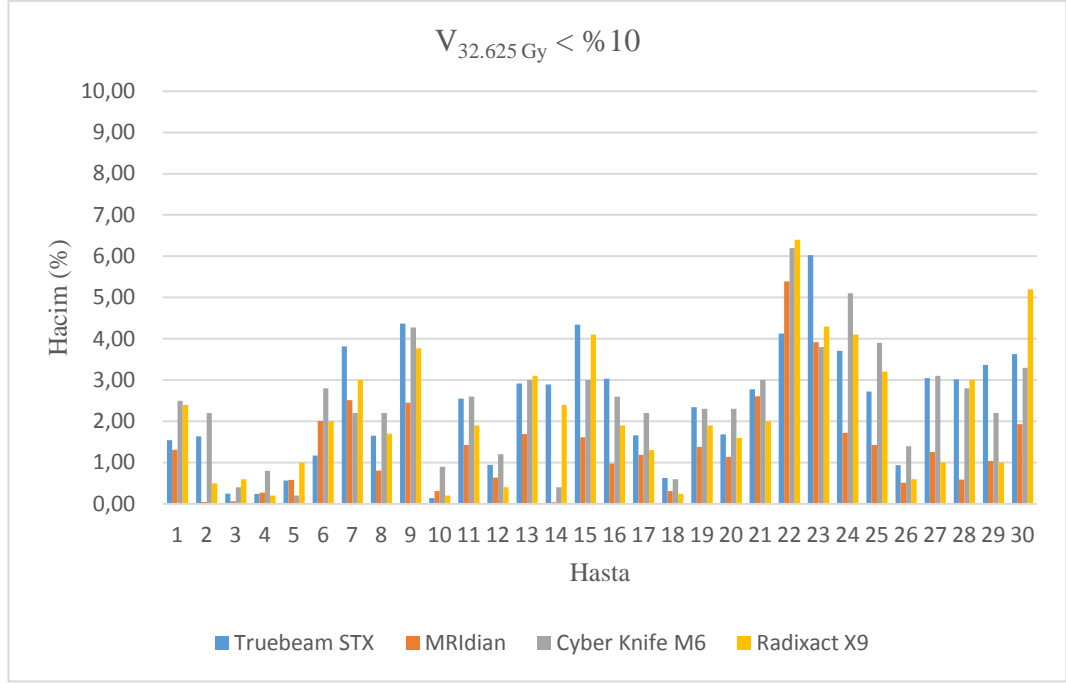
Çalışmada farklı lineer hızlandırıcı sistemleri ile yapılan tedavi planlamalarının rektum dozları açısından karşılaştırılmasında düşük, orta ve yüksek doz seviyelerine bakılmıştır. Düşük doz seviyesi olarak $V_{18.125 \text{ Gy}}$ değerine, orta doz seviyesi olarak ortalama doz, $V_{29.00 \text{ Gy}}$ ve $V_{32.625 \text{ Gy}}$ değerlerine ve yüksek dozlar açısından $V_{34.43 \text{ Gy}}$, $V_{36.25 \text{ Gy}}$, $V_{38.06 \text{ Gy}}$ ve maksimum doz değerlerine bakılmıştır. Mesanedekine benzer şekilde düşük doz değerleri hedefin uzağındaki, orta ve yüksek doz değerleri ise hedefe yakın bölgelerde ki doz gradientlerinin sağlanması açısından önemlidir. Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13 ve Şekil 4.14’de tüm hastalara ait ilgili parametrenin değerleri verilmiştir. Çizelge 4.2’de tüm planlarda elde edilen ortalama değerler üzerinden belirtilen rektum dozlarındaki karşılaştırmalar gösterilmiştir. Buna göre orta ve yüksek doz seviyelerinde teknikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken en düşük ve en yüksek doz seviyelerinde farklar istatistiksel olarak anlamsızdır. Mesanede ortaya çıkan sonuçlara benzer şekilde orta doz düzeylerinde MRIdian® üstünken yüksek dozlarda dezavantajlı sonuç vermiştir.



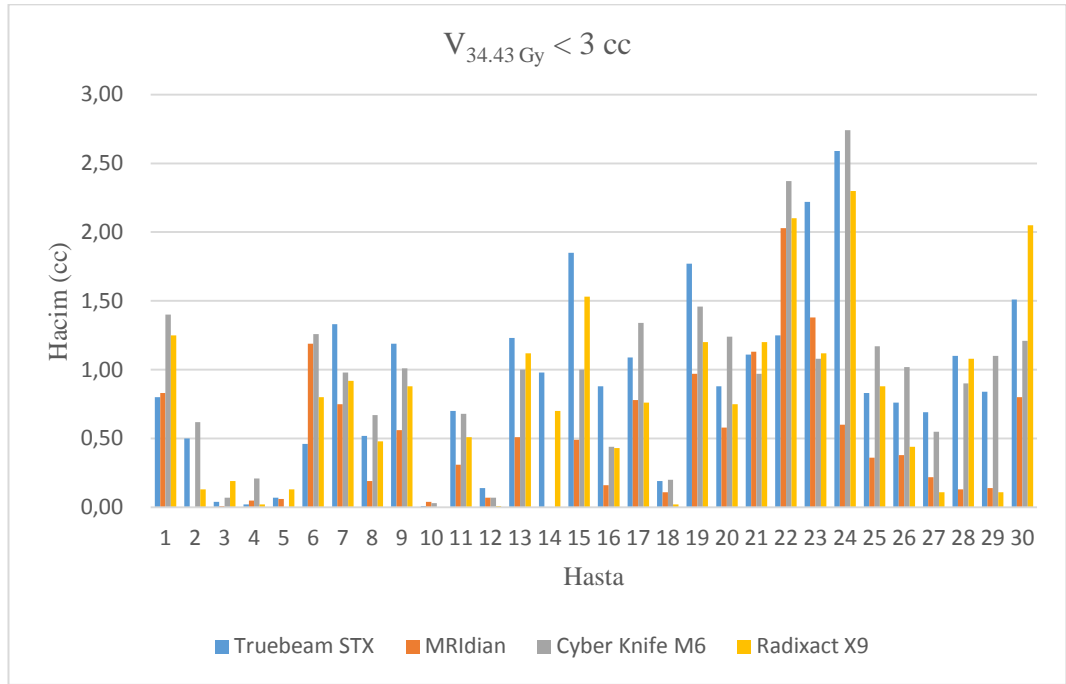
Şekil 4.7. Rektum $V_{18.125\text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



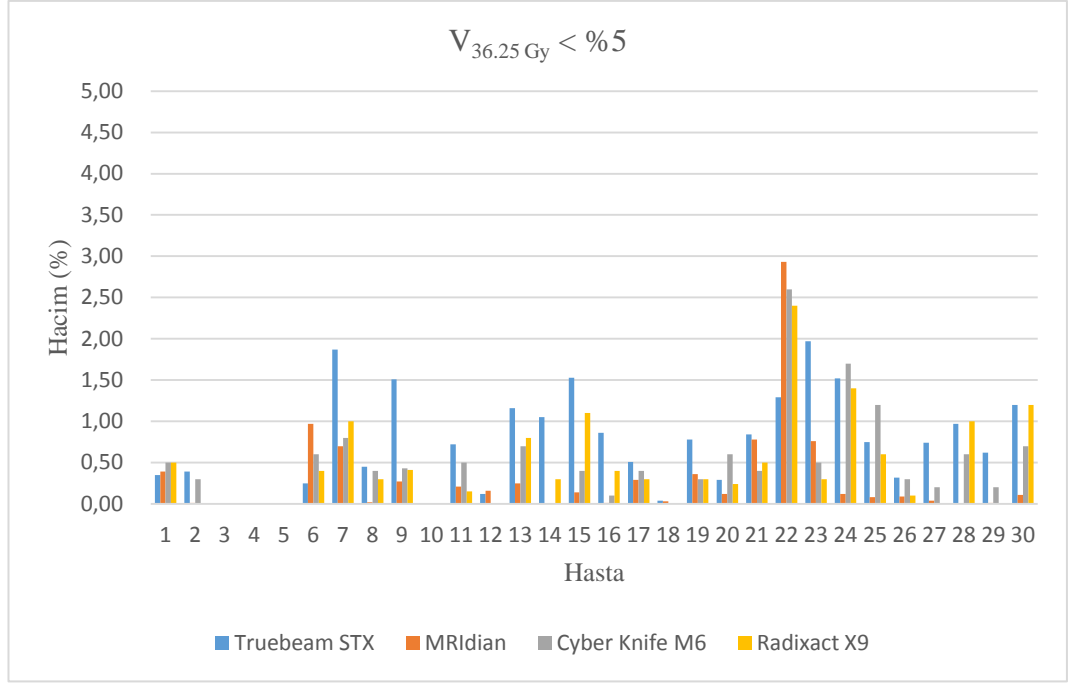
Şekil 4.8. Rektum $V_{29.00\text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



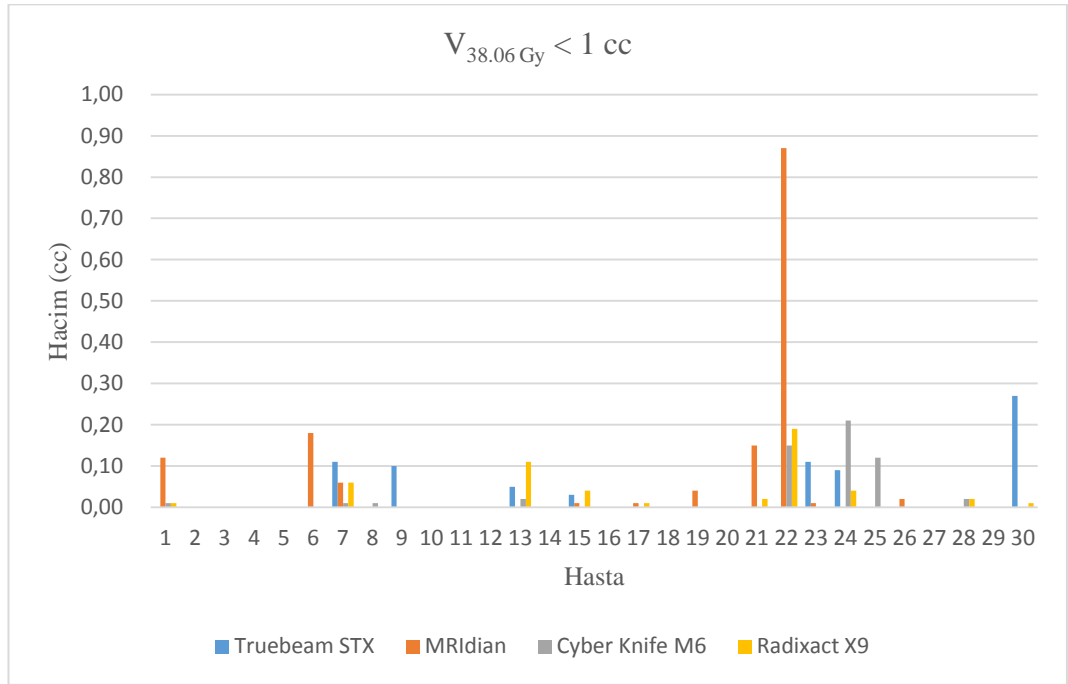
Şekil 4.9. Rektum $V_{32.625 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



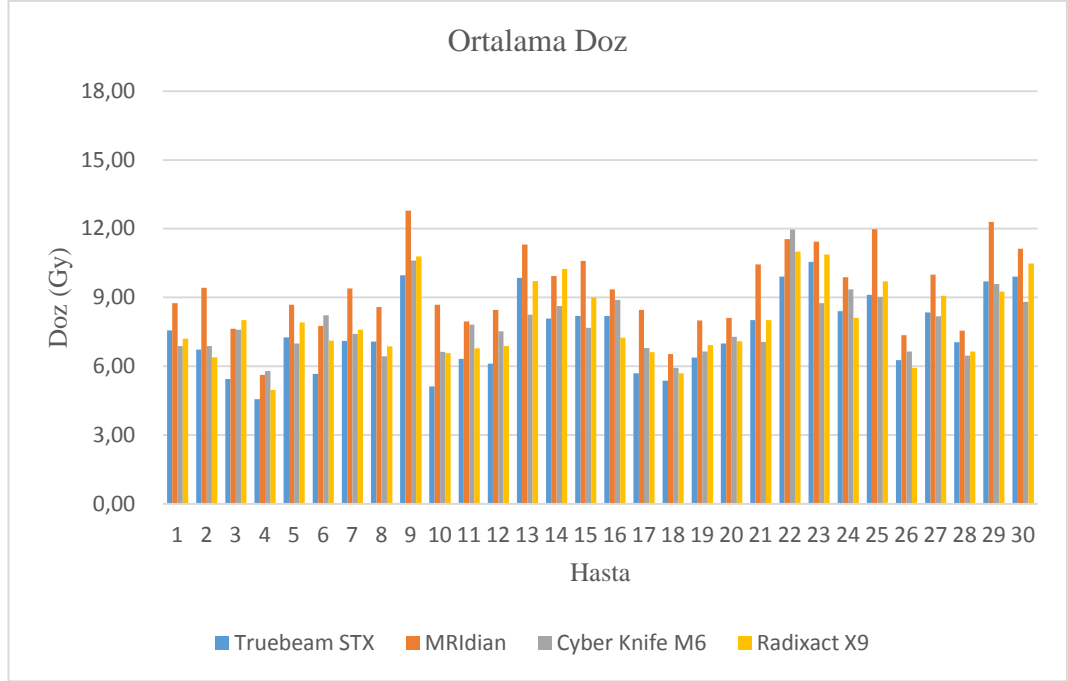
Şekil 4.10. Rektum $V_{34.43 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



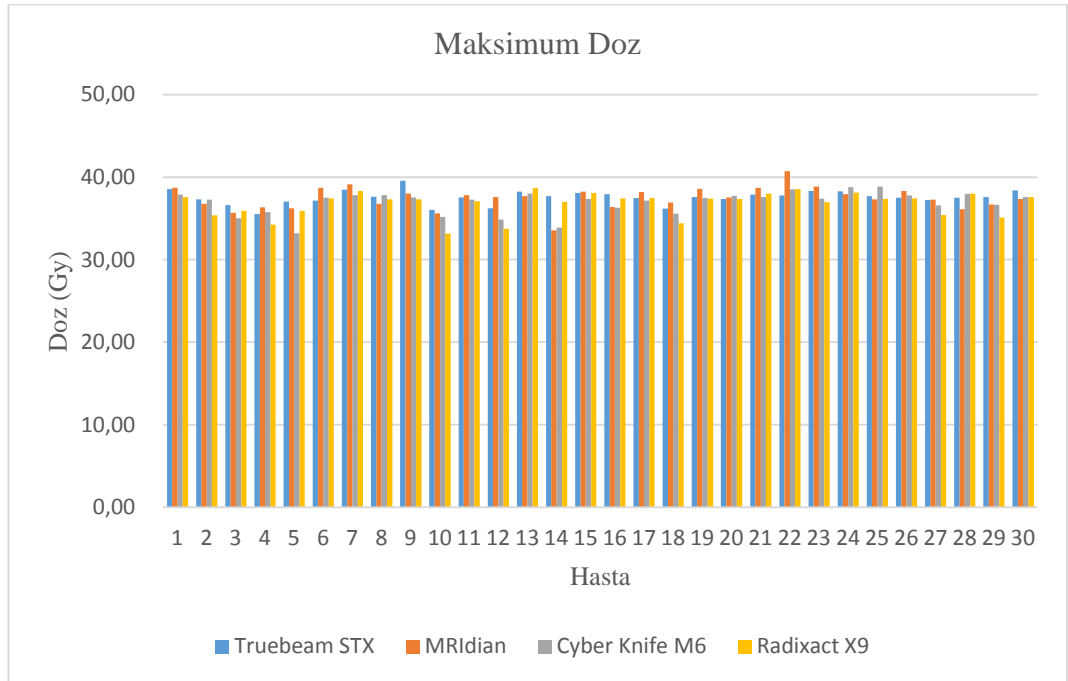
Şekil 4.11. Rektum $V_{36.25 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



Şekil 4.12. Rektum $V_{38.06 \text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



Şekil 4.13. Rektum ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar



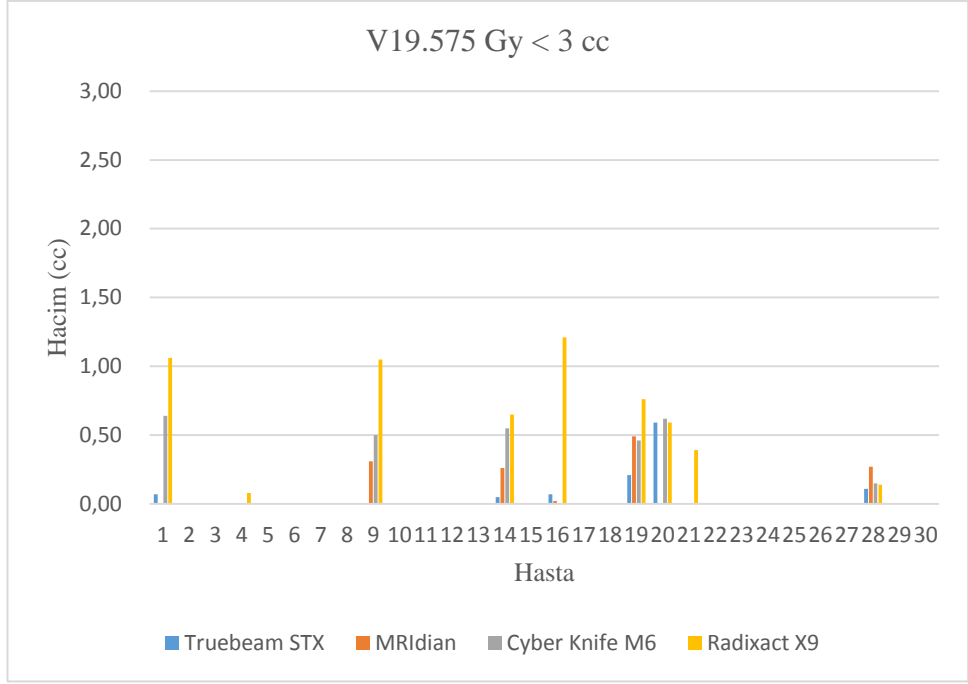
Şekil 4.14. Rektum maksimum doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar

Çizelge 4.2. Rektuma ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları

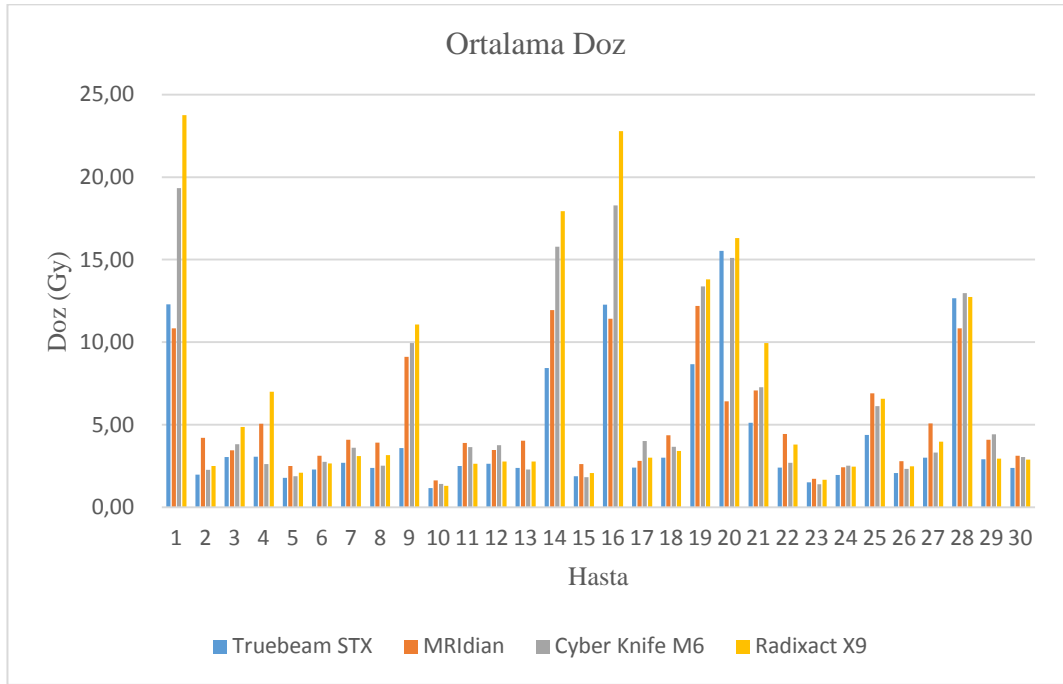
Parametre	TrueBeam	MRIdian	CyberKnife	Radixact	p değeri
V _{18.125 Gy} (%)	11.58 ± 4.08	12.10 ± 4.15	12.81 ± 3.86	12.25 ± 4.27	0.715
V _{29.00 Gy} (%)	4.10 ± 2.14	2.95 ± 1.81	4.85 ± 2.20	4.23 ± 2.46	0.009
V _{32.625 Gy} (%)	2.39 ± 1.46	1.37 ± 1.17	2.45 ± 1.39	2.17 ± 1.59	0.013
V _{34.43 Gy} (cc)	0.92 ± 0.64	0.49 ± 0.49	0.89 ± 0.64	0.77 ± 0.65	0.031
V _{36.25 Gy} (%)	0.74 ± 0.57	0.30 ± 0.56	0.48 ± 0.55	0.46 ± 0.55	0.026
V _{38.06 Gy} (cc)	0.02 ± 0.06	0.049 ± 0.16	0.02 ± 0.05	0.02 ± 0.04	0.505
Ortalama (Gy)	7.50 ± 1.66	9.32 ± 1.77	7.82 ± 1.39	7.96 ± 1.67	< 0.001

4.1.3. Penis kökü için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar

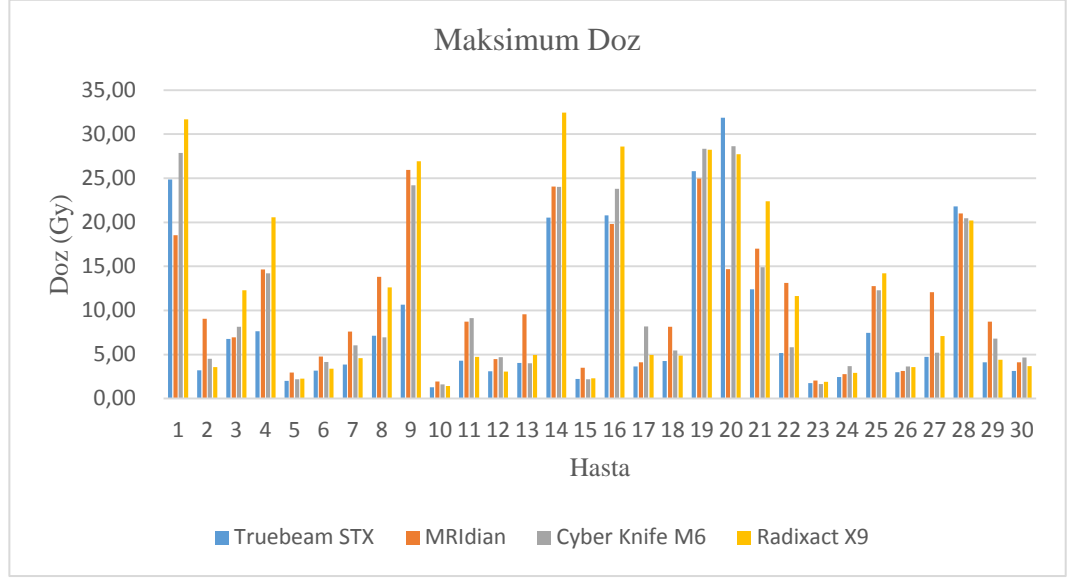
Çalışmada farklı lineer hızlandırıcı sistemleri ile yapılan tedavi planlamalarının penis dozları açısından karşılaştırılmasında V_{19.575 Gy}, ortalama ve maksimum doz değerlerine bakılmıştır. Şekil 4.15, Şekil 4.16 ve Şekil 4.17’de tüm hastalara ait ilgili parametrenin değerleri verilmiştir. Çizelge 4.3’de tüm planlarda elde edilen ortalama değerler üzerinden belirtilen penis kökü dozlarındaki karşılaştırmalar gösterilmiştir. Buna göre V_{19.575 Gy} parametresinde elde edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı iken ortalama doz değerinde farklar istatistiksel olarak anlamsızdır. Penis kökü lokalizasyon olarak genellikle PTV’nin superior sınırında yer aldığından alan kenarı doz düşüşünü ifade etmesi açısından önemlidir.



Şekil 4.15. Penis kökü $V_{19.575\text{ Gy}}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



Şekil 4.16. Penis kökü ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar



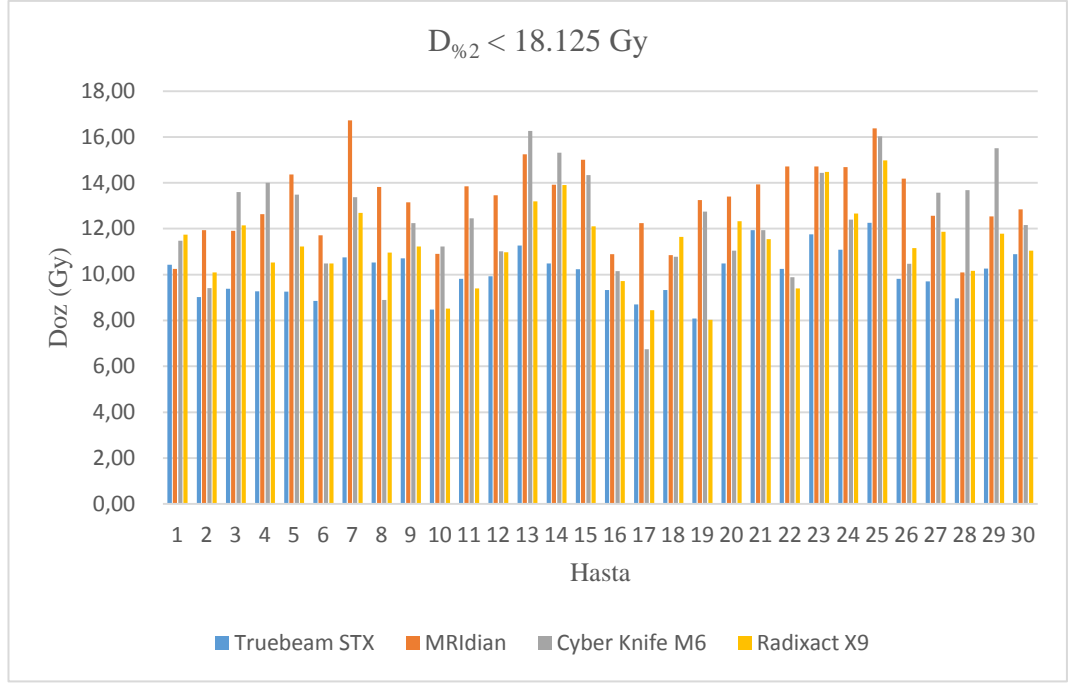
Şekil 4.17. Penis kökü maksimum doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar

Çizelge 4.3. Penis köküne ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları

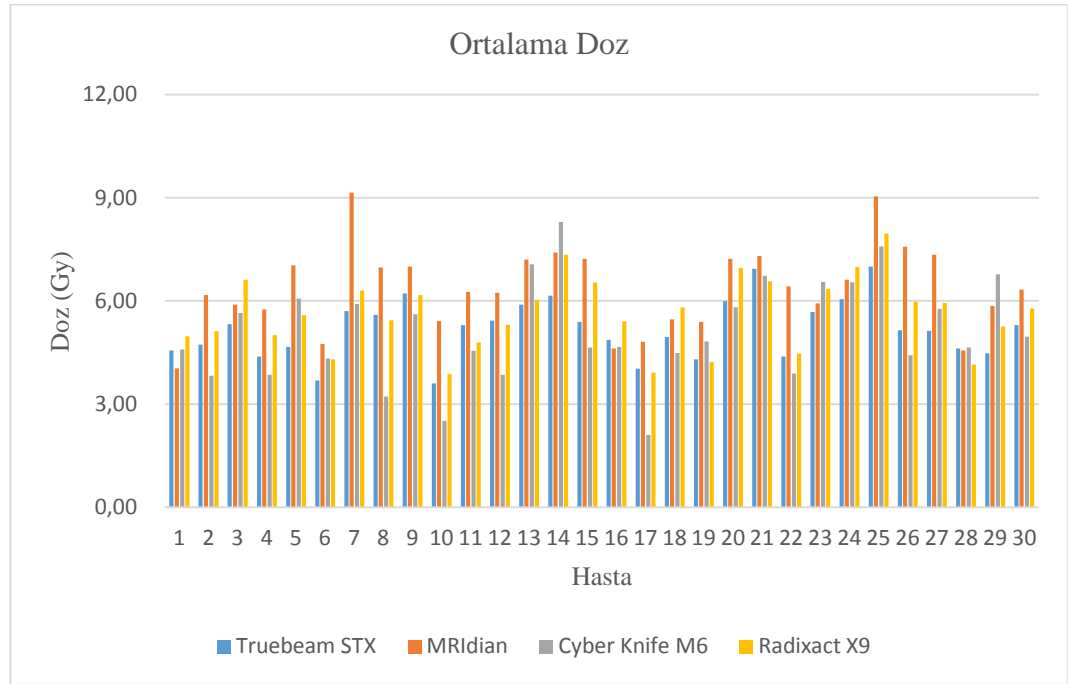
Parametre	TrueBeam	MRIdian	CyberKnife	Radixact	p değeri
$V_{19,575 \text{ Gy}} (\text{cc})$	0.04 ± 0.11	0.04 ± 0.12	0.10 ± 0.21	0.20 ± 0.37	0.029
Ortalama (Gy)	4.41 ± 3.92	5.32 ± 3.22	5.93 ± 5.42	6.62 ± 6.42	0.356

4.1.4. Femur için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar

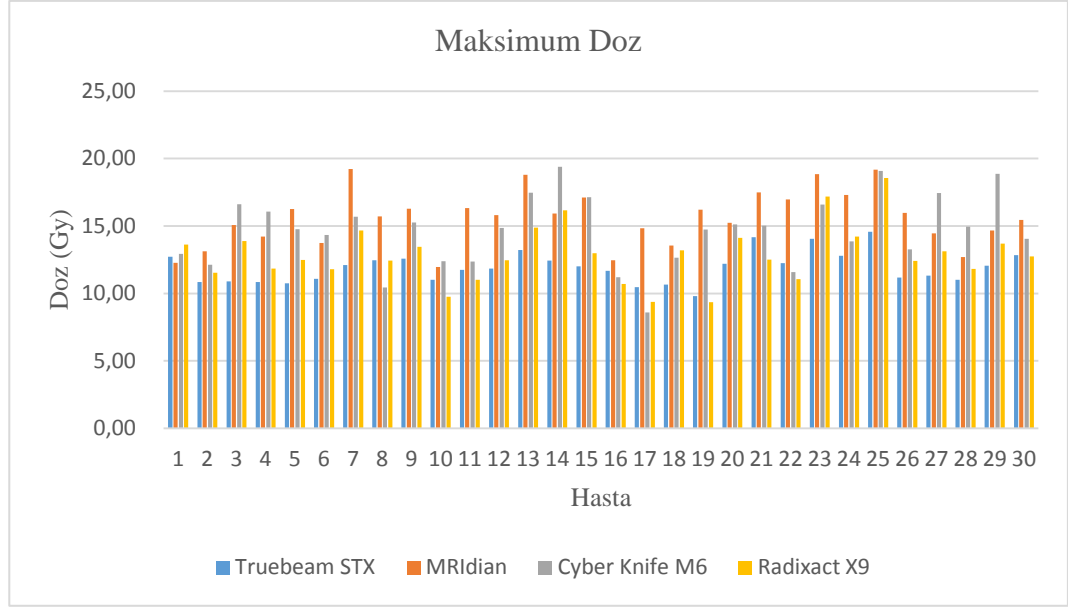
Çalışmada farklı lineer hızlandırıcı sistemleri ile yapılan tedavi planlamalarının sağ ve sol femur açısından karşılaştırılmasında $D_{\%2}$, ortalama ve maksimum doz değerlerine bakılmıştır. Şekil 4.18, Şekil 4.19, Şekil 4.20, Şekil 4.21, Şekil 4.22 ve Şekil 4.23’de tüm hastalara ait ilgili parametrenin değerleri verilmiştir. Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5’de tüm planlarda elde edilen ortalama değerler üzerinden belirtilen femur başı dozlarındaki karşılaştırmalar gösterilmiştir. Buna göre tüm karşılaştırma parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya çıkmıştır. Farklar sağ ve sol femurlar için benzerdir. Femurlar geometrik olarak hedef seviyesinde stereotaktik planlama doz dağılımları için düşük doz seviyelerini ifade ettiği için dozun hedefe sıkıştırılmasının yorumlanabilmesi açısından önemlidir. Genel olarak farklar TrueBeam STx™ cihazı lehinedir.



Şekil 4.18. Sağ femur $D_{\%2}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



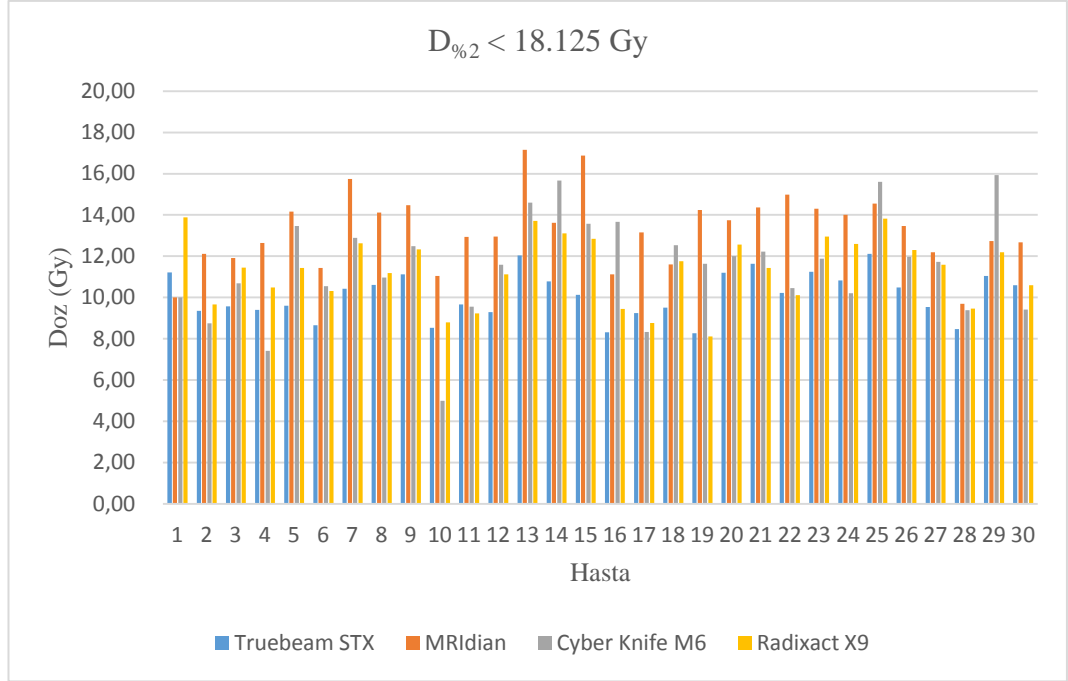
Şekil 4.19. Sağ femur ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar



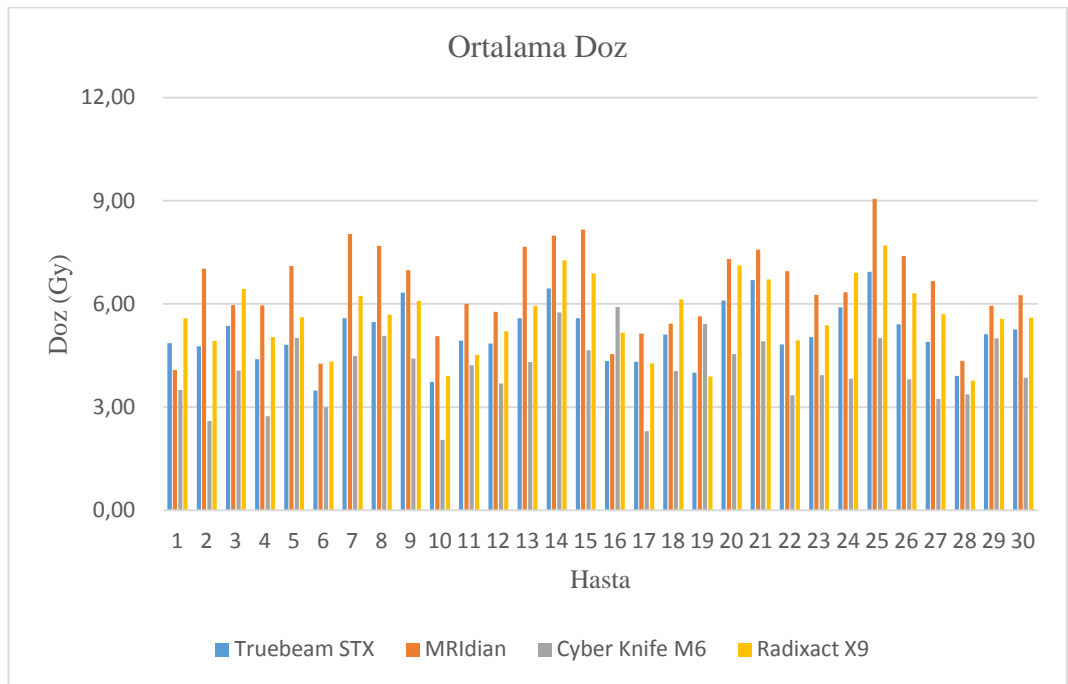
Şekil 4.20. Sağ femur maksimum doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar

Çizelge 4.4. Sağ femura ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları

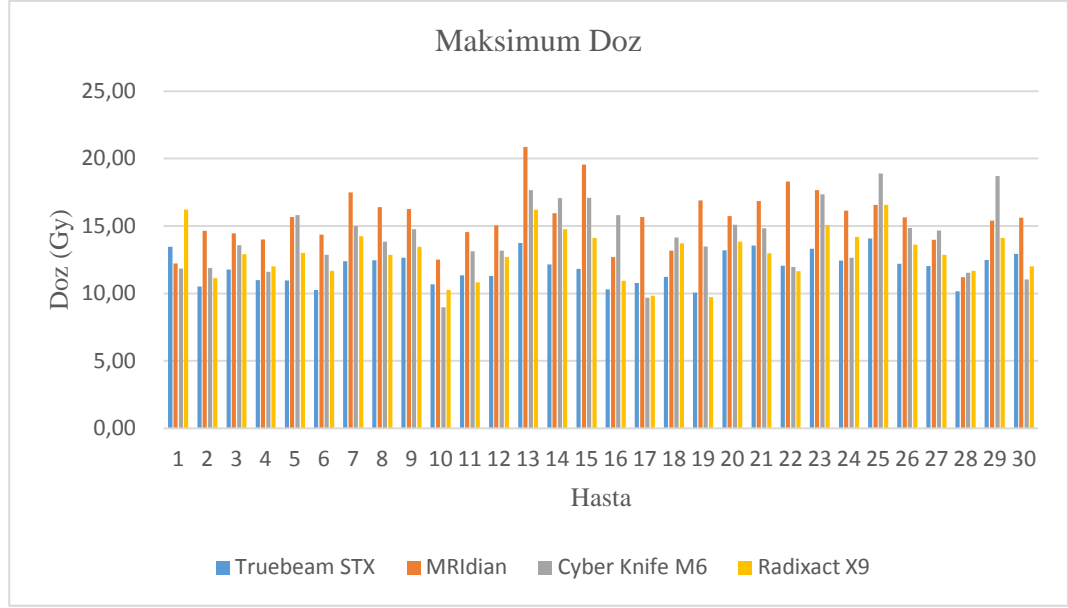
Parametre	TrueBeam	MRIdian	CyberKnife	Radixact	p değeri
D _{%2} (Gy)	10.04 ± 1.04	13.20 ± 1.69	12.30 ± 2.23	11.28 ± 1.68	< 0.001
Ortalama (Gy)	5.18 ± 0.85	6.37 ± 1.22	5.12 ± 1.45	5.64 ± 1.05	< 0.001



Şekil 4.21. Sol femur $D_{2\%}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



Şekil 4.22. Sol femur ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar



Şekil 4.23. Sol femur maksimum doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar

Çizelge 4.5. Sol femura ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları

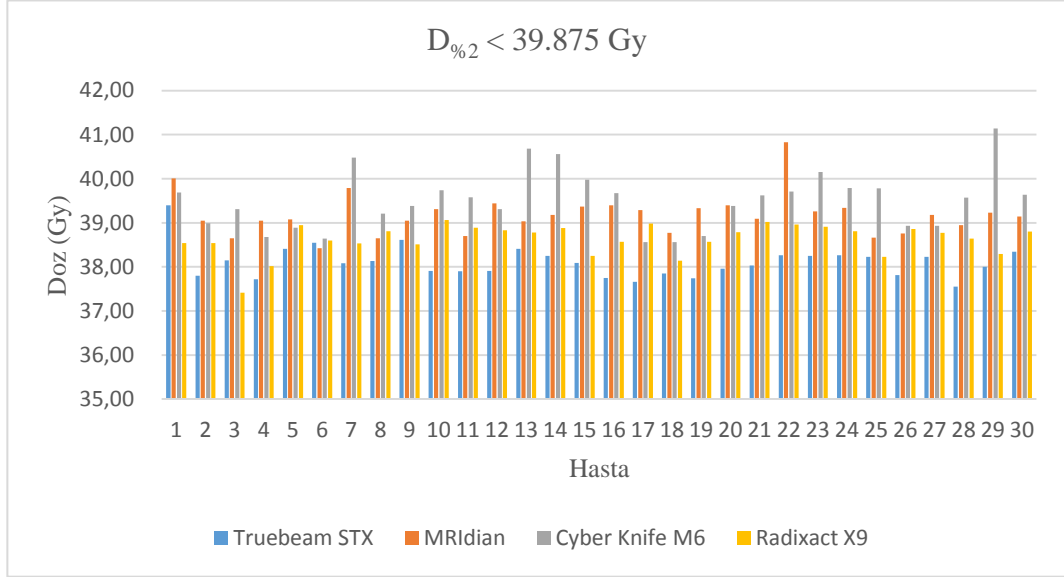
Parametre	TrueBeam	MRIdian	CyberKnife	Radixact	p değeri
D _{%2} (Gy)	10.10 ± 1.10	13.27 ± 1.77	11.47 ± 2.47	11.33 ± 1.62	< 0.001
Ortalama (Gy)	5.13 ± 0.85	6.42 ± 1.27	4.07 ± 0.98	5.63 ± 1.04	< 0.001

4.2. Hedef Hacim ve Plan Değerlendirmesine ait Bulgular

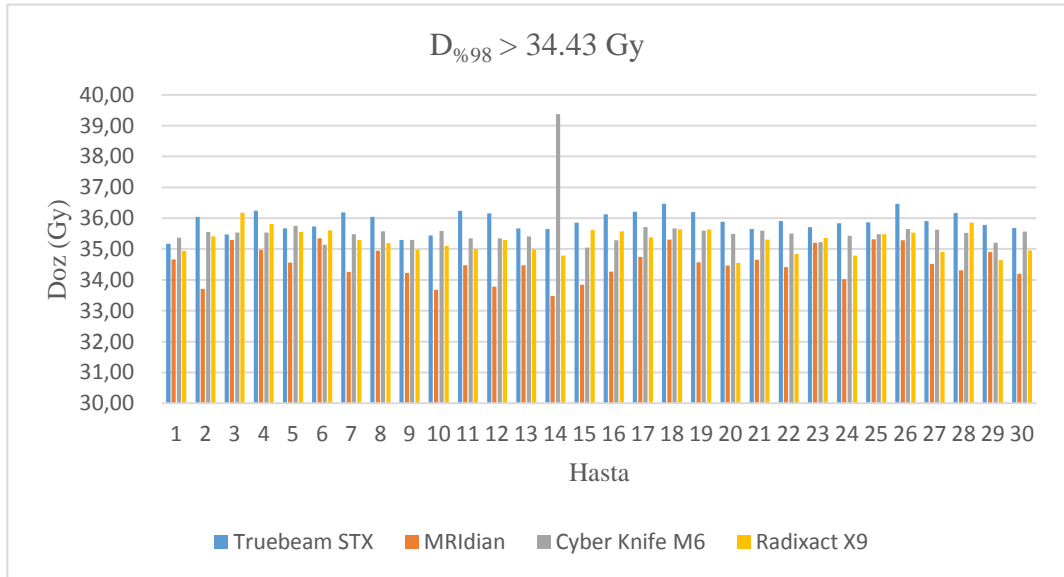
4.2.1. PTV için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar

Çalışmada farklı lineer hızlandırıcı sistemleri ile yapılan tedavi planlamalarının hedef açısından karşılaştırılmasında farklı doz seviyelerinde karşılaştırma yapılmıştır. Karşılaştırılan parametreler D_{%2}, ortalama doz ve D_{%98} değerlerine bakılmıştır. Şekil 4.24, Şekil 4.25 ve Şekil 4.26'da tüm hastalara ait ilgili parametrenin değerleri verilmiştir. Çizelge 4.6'da tüm planlarda elde edilen ortalama değerler üzerinden belirtilen hedef parametresi dozlarındaki karşılaştırmalar gösterilmiştir. Buna göre hem yüksek doz hem de düşük dozu ifade eden bölgelerde karşılaştırma parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya çıkmıştır. D_{%2}

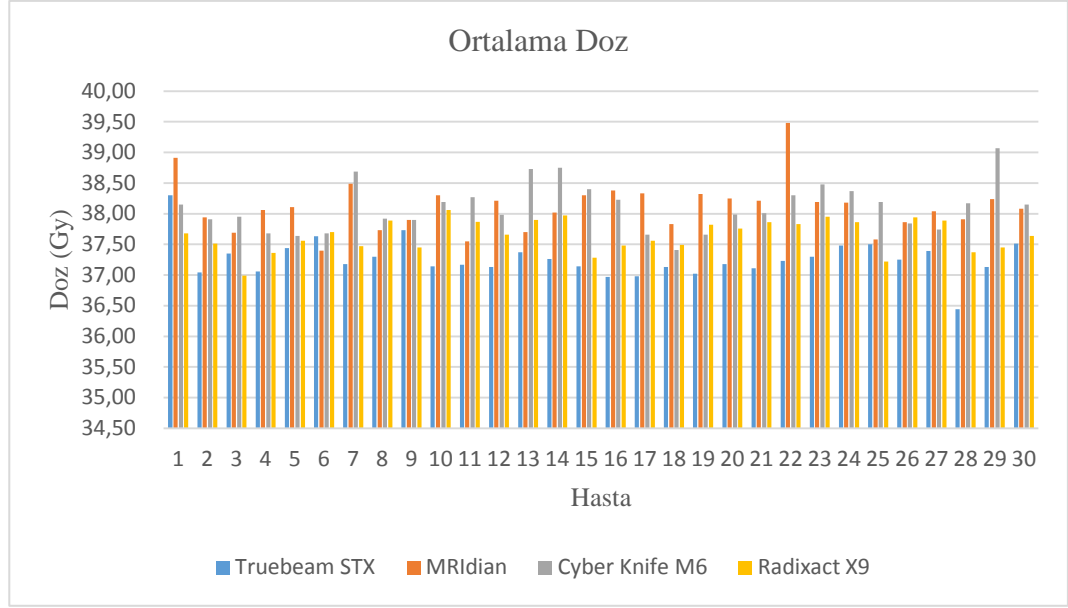
parametresinde TrueBeam STx™ cihazı avantajlı iken $D_{\%98}$ parametresinde MRIdian® cihazı avantajlıdır.



Şekil 4.24. PTV $D_{\%2}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



Şekil 4.25. PTV $D_{\%98}$ parametresine ait dozimetrik sonuçlar



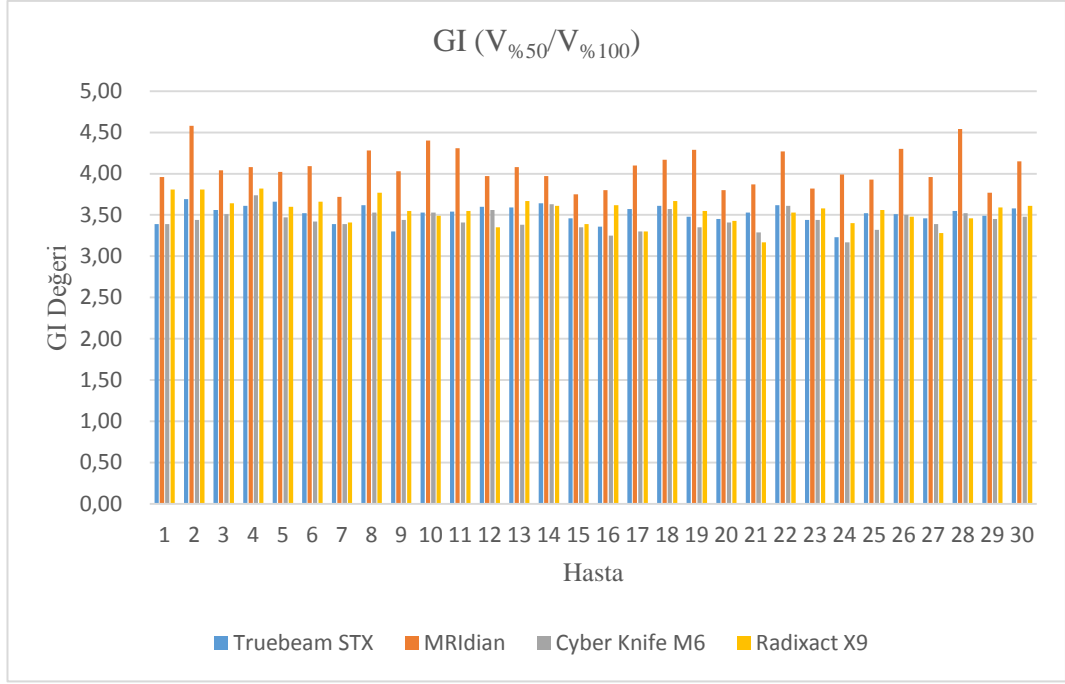
Şekil 4.26. PTV ortalama doz parametresine ait dozimetrik sonuçlar

Çizelge 4.6. PTV'ye ait dozimetrik parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları

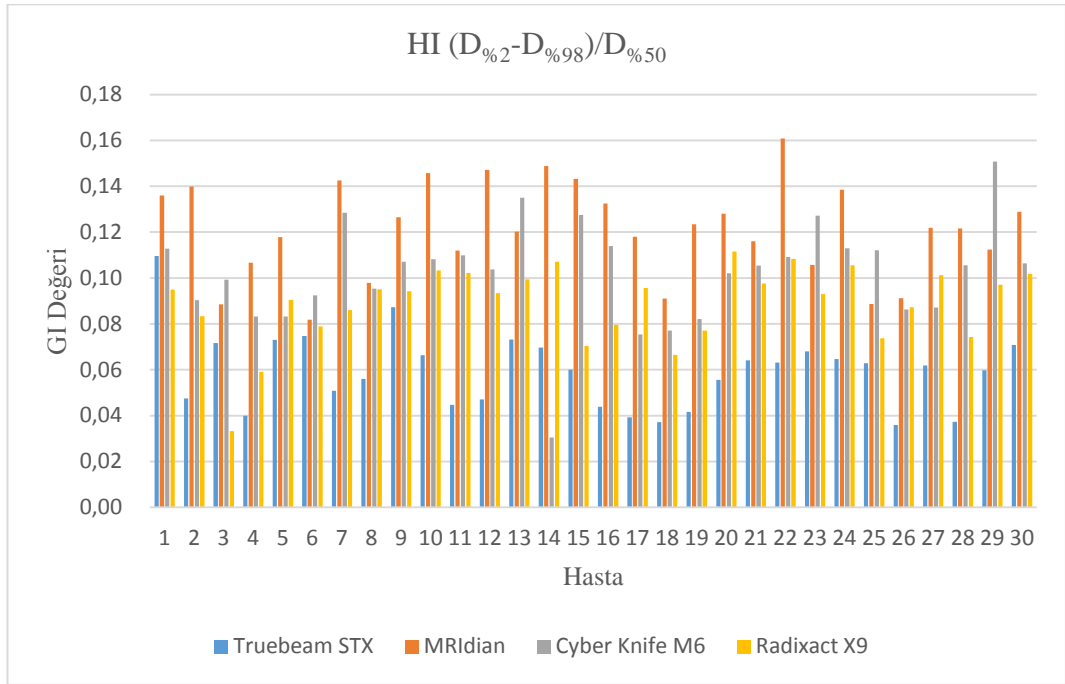
Parametre	TrueBeam	MRIdian	CyberKnife	Radixact	p değeri
D _{%2} (Gy)	38.11 ± 0.36	39.18 ± 0.46	39.51 ± 0.66	38.63 ± 0.36	< 0.001
D _{%98} (Gy)	35.89 ± 0.32	34.53 ± 0.53	35.60 ± 0.73	35.27 ± 0.39	< 0.001

4.2.2. Plan değerlendirme indeksleri için elde edilmiş dozimetrik sonuçlar

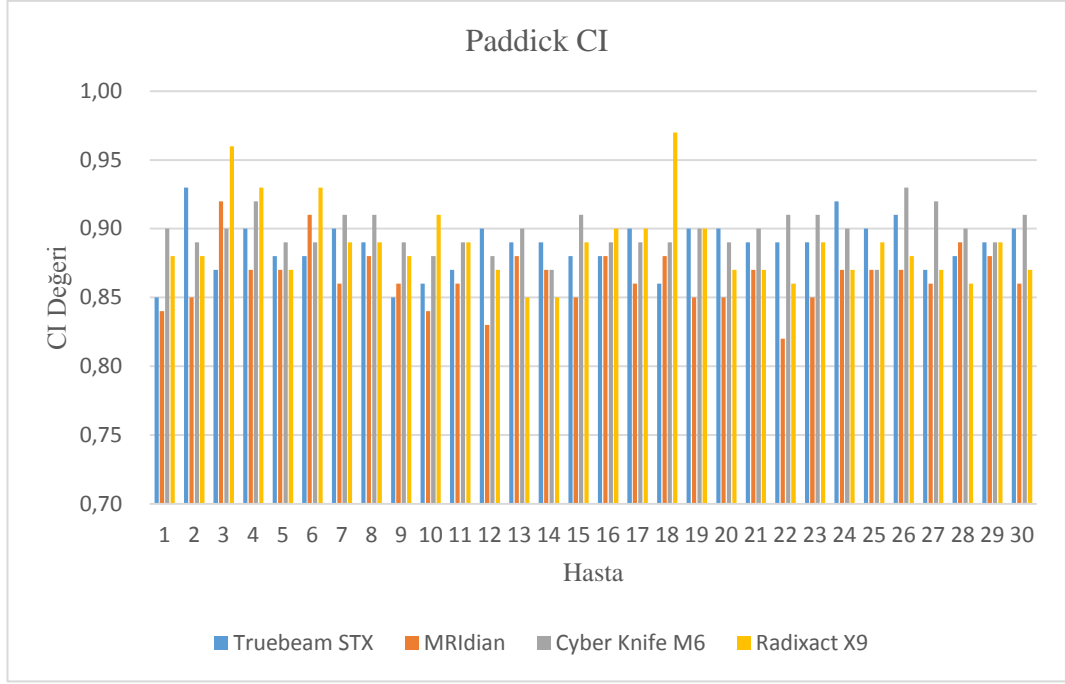
Hedef ve kritik organların karşılaştırılması dışında, reçete edilen izodoz seviyesinin hedef geometrisi ile uyumu, hedefteki doz homojenitesi ve düşük doz seviyelerinin vücut içerisindeki dağılımına ilişkin tanımlanan indis parametreleri için GI, HI, Paddick CI ve LDS değerleri karşılaştırılmıştır. Şekil 4.27, Şekil 4.28, Şekil 4.29 ve 4.30'da tüm hastalara ait ilgili parametrenin değerleri verilmiştir. Çizelge 4.7'de tüm planlarda elde edilen ortalama değerler üzerinden belirtilen indis parametresindeki karşılaştırmalar gösterilmiştir. Tüm parametrelerde elde edilen farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. HI parametresinde TrueBeam STx™, GI ve LDS parametrelerinde Cyberknife M6™ ve CI_{Paddick} parametresinde MRIdian® üstün çıkmıştır.



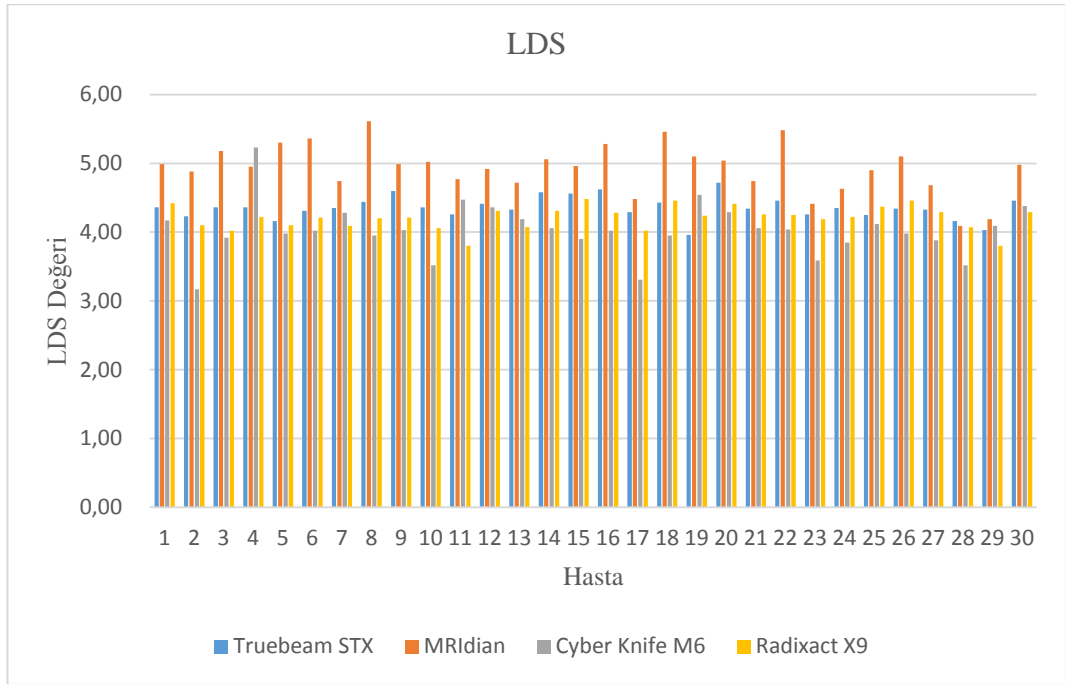
Şekil 4.27. GI parametresine ait sonuçlar



Şekil 4.28. HI parametresine ait sonuçlar



Şekil 4.29. Paddick CI parametresine ait sonuçlar



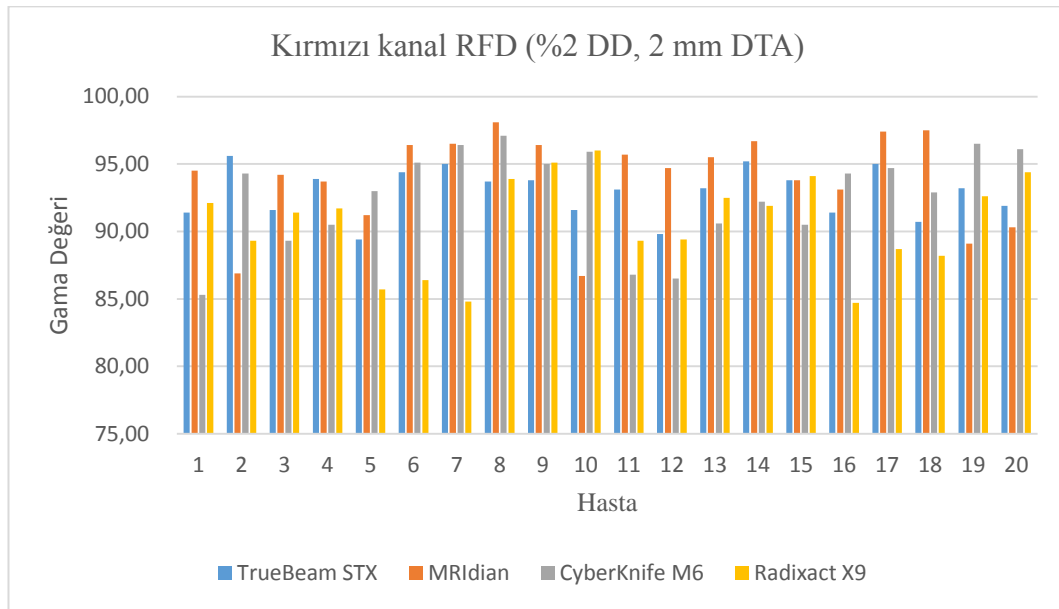
Şekil 4.30. LDS parametresine ait sonuçlar

Çizelge 4.7. Plan değerlendirme parametrelerinin istatistiksel analiz sonuçları

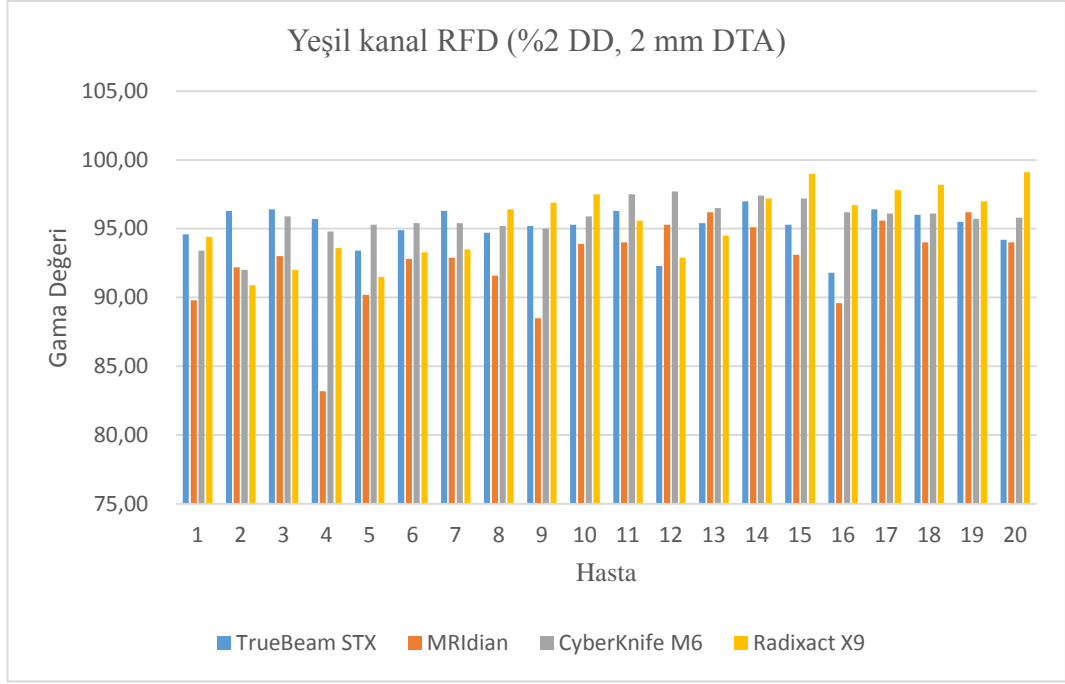
Parametre	TrueBeam	MRIdian	CyberKnife	Radixact	p değeri
GI	3.52 ± 0.11	4.07 ± 0.23	3.44 ± 0.12	3.54 ± 0.16	< 0.001
HI	0.06 ± 0.02	0.12 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.02	< 0.001
pCI	0.89 ± 0.02	0.87 ± 0.02	0.89 ± 0.14	0.89 ± 0.03	< 0.001
LDS	4.36 ± 0.16	4.93 ± 0.36	4.03 ± 0.39	4.21 ± 0.17	< 0.001

4.3. Radyokromik Film Dozimetre Analizi

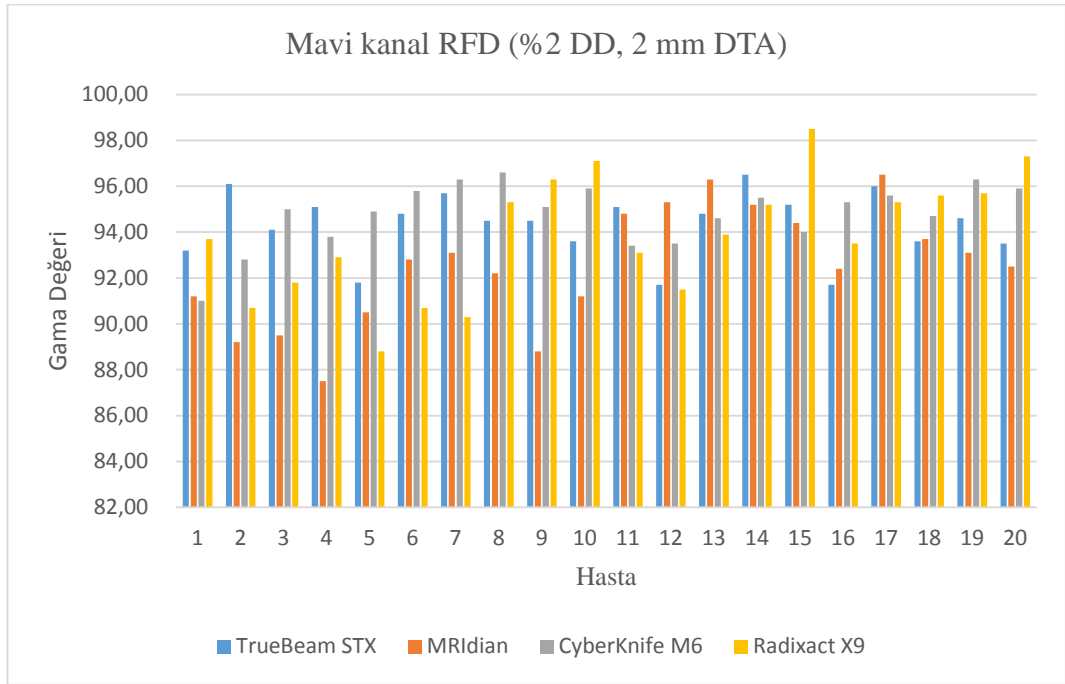
Tüm planlamaların kalite kontrolleri için RFD ile ölçüm yapılmıştır. Ölçümler tarayıcının kırmızı, yeşil ve mavi kanalı için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ek olarak gama analizinde ayrı ayrı %3 DD ve 3 mm DTA ve %2 DD ve 2 mm DTA kriterleri ile sonuçlar elde edilmiştir. Şekil 4.31, Şekil 4.32, Şekil 4.33, Şekil 4.34, Şekil 4.35 ve Şekil 4.36'de farklı kanal ve gama kriterlerindeki kalite kontrol analiz sonuçları tüm hastalar üzerinden verilmiştir. Çizelge 4.8 ve Çizelge 4.9'da farklı gama kriterlerinde farklı kanallar için ortalama sonuçlar üzerinden karşılaştırmalar yapılmıştır.



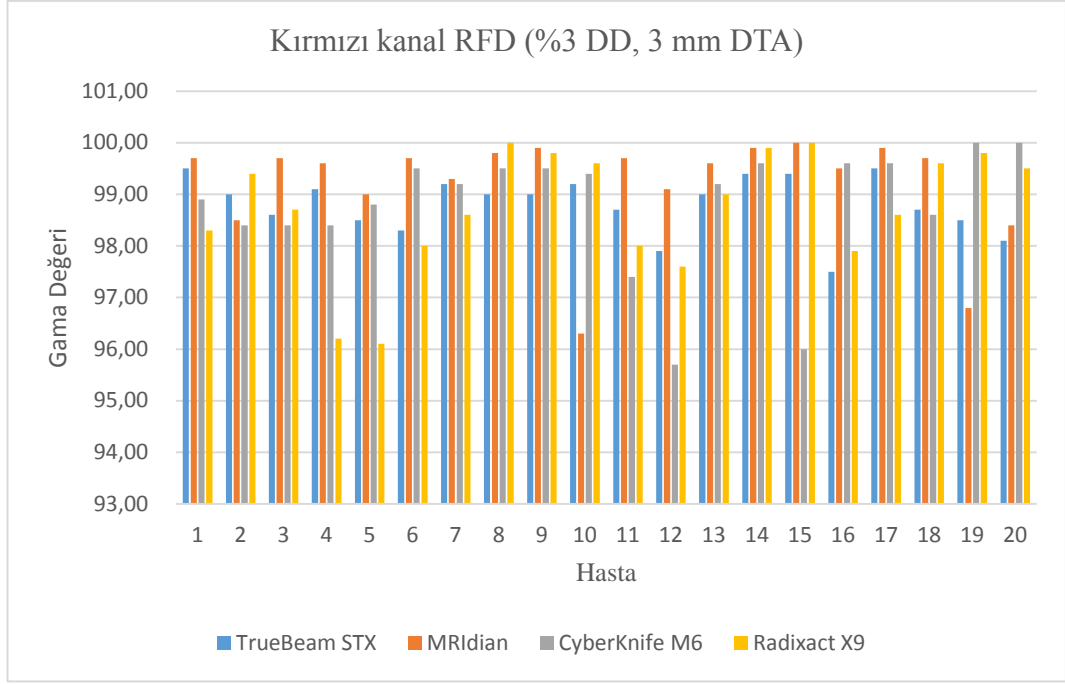
Şekil 4.31. Kırmızı kanal RFD (%2 DD, 2 mm DTA) gama analiz sonucu



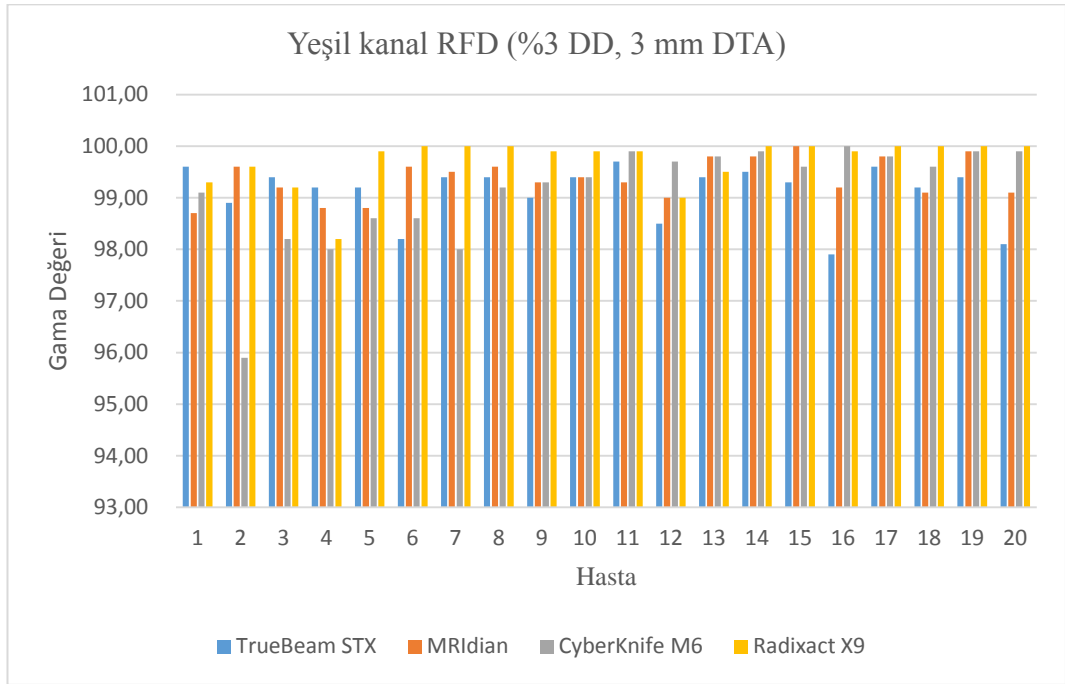
Şekil 4.32. Yeşil kanal RFD (%2 DD, 2 mm DTA) gama analiz sonucu



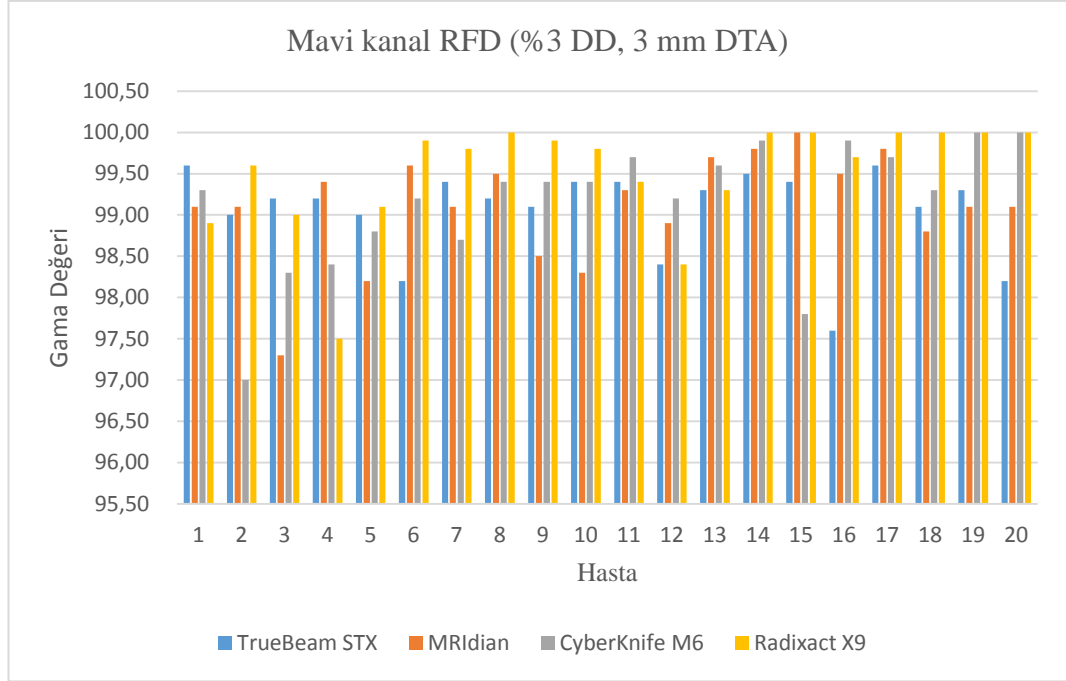
Şekil 4.33. Mavi kanal RFD (%2 DD, 2 mm DTA) gama analiz sonucu



Şekil 4.34. Kırmızı kanal RFD (%3 DD, 3 mm DTA) gama analiz sonucu



Şekil 4.35. Yeşil kanal RFD (%3 DD, 3 mm DTA) gama analiz sonucu



Şekil 4.36. Mavi kanal RFD (%3 DD, 3 mm DTA) gama analiz sonucu

Çizelge 4.8. %2 DD, 2 mm DTA RFD gama analizi sonuçlarının istatistiksel analizi

Analiz	TrueBeam	MRIdian	CyberKnife	Radixact	p değeri
Kırmızı kanal	92.88 ± 1.82	93.92 ± 3.41	92.65 ± 3.58	90.61 ± 3.44	0.012
Yeşil kanal	95.15 ± 1.37	92.56 ± 3.12	95.72 ± 1.35	95.40 ± 2.53	< 0.001
Mavi kanal	94.30 ± 1.42	92.51 ± 2.54	94.80 ± 1.38	93.86 ± 2.63	0.006

Çizelge 4.9. %3 DD, 3 mm DTA RFD gama analizi sonuçlarının istatistiksel analizi

Analiz	TrueBeam	MRIdian	CyberKnife	Radixact	p değeri
Kırmızı kanal	98.80 ± 0.55	99.20 ± 1.01	98.78 ± 1.19	98.73 ± 1.17	0.433
Yeşil kanal	99.11 ± 0.53	99.37 ± 0.39	99.12 ± 1.01	99.71 ± 0.47	0.013
Mavi kanal	99.05 ± 0.54	99.11 ± 0.65	99.15 ± 0.78	99.51 ± 0.68	0.122

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Radyoterapi cihazları son yıllarda yazılım ve donanım teknolojilerindeki gelişmelere paralel olarak değişim göstermektedir. Bu değişim hem görüntüleme hem ışınlama hem de tedavi takip özellikleri olarak karşımıza çıkar. Cihazların sahip oldukları geometrik özellikler, ışın düzenleyici kolimasyon sistemleri ve MLC yapılarındaki farklılıklar planlamadaki hedeflerin başarılmasına farklı şekillerde katkı sağlar. Ek olarak birçok cihaz kendine özel tedavi planlama sistemi kullanır. Tedavi planlama sistemleri de gerek optimizasyon gerek hesaplama algoritmalarındaki farklılıklara bağlı olarak doz dağılımları verirler. Sonuç olarak bir radyoterapi sürecinde hem tedavi planlamasına yaklaşım hem de tedavinin uygulanma aşaması cihazlar arasında farklılık gösterebilir.

Bu çalışmada ultra hipofraksiyone prostat kanseri vaka grubu için 4 farklı radyoterapi cihazı kullanılarak tedavi planlamaları yapılmış ve dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalarda klinik referans olarak kullanılan RTOG 0938 protokolünde belirtilen kritik organ ve hedef dozlarına göre değerlendirme yapılmış, doz dağılımlarını ifade eden çeşitli fiziksel indeks parametreleri incelenmiş ve ek olarak tedavinin uygulanabilme doğruluğu ve pratikliği ölçülmüştür.

Hedef açısından yapılan karşılaştırmalar incelendiğinde konvansiyonel, MR tabanlı, robotik kollu ve helikal lineer hızlandırıcı sistemleri arasında hedefin homojen bir şekilde kapsanması konvansiyonel ve helikal sistemlerde daha başarılıdır. Ek olarak hedefteki sıcak doz bölgesi daha küçüktür. Prostat kanserinde sıcak doz bölgelerinin minimize edilmesi üretrada oluşabilecek yan etkilerin yönetilmesi açısından önemlidir. Farklar istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik olarak tüm cihaz planlamalarında kabul edilebilir hedef kapsanması ve sıcak doz değerleri elde edilmiştir. Scobioala ve ark. (2019) yapmış olduğu ultra hipofraksiyone kanseri çalışmasında konvansiyonel, robotik kollu ve helikal lineer hızlandırıcılar için HI değerlerinin sırasıyla 0.19, 0.21 ve 0.18 olduğu CI değerlerinin ise sırasıyla 1.13, 1.16 ve 1.08 olduğu bildirilmiştir. Sonuçlarımızın HI açısından bu çalışma ile uyumlu olduğu görülmüştür. Konvansiyonel ve helikal lineer hızlandırıcının hedefte daha homojen doz

oluşturabilmesi alan içindeki segment sayılarının diğer sistemlerden fazla olması ve dinamik MLC hareketinin avantaj sağlaması şeklinde açıklanabilir.

Prostat kanseri radyoterapisinde en önemli kritik organlar rektum ve mesanedir. Rektum ve mesane hacmi bu kritik organların etkili korunmasına ek olarak hedefte istenilen dozun elde edilmesinde yardımcı faktörlerdir. Düşük hacimler ve PTV ile çakışan hacim fazlalığı planlama kalitesini etkilemektedir. Çalışmada rektum ve mesanenin değerlendirmesinde paralel organ olma özellikleri nedeniyle düşük doz, orta seviye doz ve yüksek doz alan bölgelerin hacimsel değerlendirmelerine bakılmıştır. Düşük doz seviyesi olarak dikkate alınan $V_{18.13 \text{ Gy}}$ değerinin karşılaştırmasında hem rektum hem mesane açısından sistemler arasında bir fark gözlenmemiştir. Orta düzey doz seviyesini ifade eden $V_{32.625 \text{ Gy}}$ ve $V_{29.00 \text{ Gy}}$ değerlerinin karşılaştırılmasında MR Linak sistemi ile elde edilen değerler istatistiksel olarak daha düşüktür. den Hartogh ve ark. (2019) yaptığı çalışmada konvansiyonel lineer hızlandırıcılar ile MR tabanlı lineer hızlandırıcılara ait planlar dozimetrik olarak karşılaştırılmış. Rektum için D_{maksimum} , $V_{35 \text{ Gy}}$, $V_{32 \text{ Gy}}$, $V_{28 \text{ Gy}}$ parametrelerine bakılmış ve konvansiyonel-MR tabanlı planların dozimetrik sonuçlarının 37.7-36.9 Gy, 1-0.8 cc, %5-%4, %10.4-%9.9 olduğu bildirilmiştir. Mesane için $V_{42 \text{ Gy}}$, $V_{37 \text{ Gy}}$, $V_{32 \text{ Gy}}$, $V_{28 \text{ Gy}}$ parametrelerine bakılmış ve konvansiyonel-MR tabanlı planların dozimetrik sonuçlarının 0-0 Gy, 1.5-0.4 Gy, 7.1-8.3 Gy, 11.0-12.5 Gy olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kritik organ dozları açısından bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir. Mr linak sisteminin hedefe en yakın geometride bulunan rektum ve mesanedeki dozları etkili bir şekilde düşürebilmesi iki şekilde açıklanabilir: İlk olarak MLC yapısındaki farklılığa ve ek bir kolimasyon kullanılmamasına bağlı olarak alan kenarındaki doz düşüşü daha hızlıdır. İkinci olarak optimizasyon algoritmasının çözümlene yeteneği gösterilebilir. Rektum ve mesanedeki etkili doz düşüşü planlamaların hedef açısından karşılaştırılmasında ortaya çıkan homojenite/heterojenite farklılıklarını da açıklar. Hedef rektum ve mesane arasında ve çok yakın geometride bulunduğundan bu kritik organlardaki koruma hedefin kapsanmasında minimal düşüş, sıcak doz bölgelerinde ise minimal artışa neden olmuştur yorumu yapılabilir.

Prostat radyoterapisinde ikincil önemdeki kritik organlar penis kökü ve femur başlarıdır. Klasik fraksiyon şemalarında bu organların korunması radyobiyojik olarak daha kolay başarılabilirken ultra hipofraksiyona doz şemalarında daha etkili koruma sağlanması gerekir. Penis kökü için sistemlerin karşılaştırılması incelendiğinde konvansiyonel ve MR tabanlı lineer hızlandırıcı sistemlerinin daha üstün sonuç vermiştir. Ancak tüm sistemlerde elde edilen değerler klinik referanslarda belirtilen tolerans sınırları içerisindedir. Altundal ve ark. (2020) yapmış olduğu Halcyon ve CyberKnife cihazlarına ait dozimetrik karşılaştırma çalışmasında penis kökü için $D_{maksimum}$ ve D_{3cc} parametreleri karşılaştırılmıştır. Dozimetrik sonuçların Halcyon-CyberKnife için sırasıyla 25.22-28.32 Gy ve 2.14-4.73 Gy olduğu bildirilmiştir. den Hartogh ve ark. (2019) yapmış olduğu dozimetrik karşılaştırma çalışmasında ise penis kökü için V_{20Gy} parametresine bakılmış ve konvansiyonel ve MR tabanlı lineer hızlandırıcılar için sırasıyla %5.4 ve % 12 sonuçları bildirilmiştir. Çalışmalar incelendiğinde penis kökü açısından herhangi bir tekniğin ön plana çıkmadığı görülmüştür. Bunun nedeni, penis kökünün hedef komşuluğundan uzakta ve hacimsel olarak çok küçük bir organ olmasıdır. Bu nedenle optimizasyonda sekonder önemdedir.

Çalışmanın femur başları açısından karşılaştırılmasında yüksek doz hacmini ifade eden $D_{2\%}$ ve düşük doz seviyelerine karşılık gelen ortalama doz değerleri kullanılmıştır. Femur başları geometrik olarak hedef seviyesinde stereotaktik doz dağılımları dikkate alındığında düşük doz seviyelerini ifade eden mesafede yer alır. Farklı sistemlerin karşılaştırılmasında elde edilen sonuçlar klinik olarak belirgin bir fark yaratmazken konvansiyonel lineer hızlandırıcı cihazında en düşük MR tabanlı lineer hızlandırıcı cihazında ise en yüksek değerler elde edilmiştir. Konvansiyonel lineer hızlandırıcı cihazında düşük dozun etkili bir şekilde azaltılması çok sayıda kontrol noktasını içeren ark geometrisinde ışınlama yapılmasıdır. Helikal sistemde kesitsel optimazyon ve robotik kollu sistemde non koplanar alan girişleri avantaj yaratabilmiştir. MR tabanlı lineer hızlandırıcı sisteminde ise diğerlerine göre daha kısıtlı alan sayısı ve girişine bağlı olarak düşük doz bölgeleri ve hedeften uzak geometrilerde daha kötü sonuçlar elde edilmiştir. Scobioala ve ark. (2019) yapmış olduğu dozimetrik çalışmada femur için $V_{14.5Gy}$ parametresine bakılmış ve sonuçlar konvansiyonel lineer hızlandırıcı için

%10.16, robotik kollu lineer hızlandırıcı için %2.16 ve helikal lineer hızlandırıcı için %0.07 olarak bildirilmiştir.

Bir tedavi planının değerlendirilmesinde hedef ve kritik organlardaki dozların protokol veya klinik çalışmalarda verilen kabul limitleri içerisinde kalması beklenir. Stereotaktik fraksiyon şemalarında ise ek olarak doz homojenitesi, konformitesi, gradient ve düşük dozun dağılımı gibi fiziksel parametrelerin değerlendirilmesi plan kalitesine katkıda bulunur. Çalışmada farklı sistemlerin karşılaştırılmasında homojenite açısından değerlendirmede klasik linak sonuçları en iyi sonucu vermiştir. Konformite açısından mr linak avantajlı iken düşük doz alan bölgelere ait indeks karşılaştırılmasında robotik kollu linak üstündür.

Hedef ve kritik organlardaki dozlar, düşük doz ve yüksek doz bölgelerinin büyüklüğünün ve şeklinin oluşmasında planlamada kullanılan alan veya ark sayıları, geometrisi ve kolimasyon yapısı gibi mekanik parametrelerin etkisi büyüktür. Ayrıca optimizasyon sırasında kullanıcı tarafından seçilen değerler ve tecrübe plan kalitesini önemli ölçüde etkiler. Son olarak kullanıcı tarafından belirlenen plan tasarımı ve kullanıcı spesifik optimizasyon seçimleri gibi farklı planlama sistemleri tarafından kullanılan hesaplama algoritmaları da doz dağılımları arasındaki fark yaratacaktır. Bu nedenle her tedavi planının hasta spesifik ölçüm sistemleri ile kalite kontrolü yapıp doğrulanması gerekir. Bu çalışmada tüm cihazlarda yapılan planlamalar RFD ile ölçülmüş ve gama analizi ile değerlendirilmiştir. Gama parametreleri olarak %3 DD ve 3mm DTA parametreleri kullanıldığında tüm cihazlar için elde edilen ortalama sonuçlar farklı renk kanalları için kabul edilebilirdir. %2 DD ve 2mm DTA kriteri için sonuçlar kabul sınırındadır ve farklı kanallar arasında minimal farklar bulunmaktadır.

Sonuç olarak farklı tedavi sistemleri geometrik özellikleri, kolimasyon özellikleri ve algoritma farklılıklarına bağlı olarak kendilerine has tedavi planlama yaklaşımları gerektirir. Her sistemin kendine özgü özelliklerine bağlı olarak tedavi planlama değerlendirme parametrelerinde minimal farklılıklar elde edilebilir. Kullanıcıya özel tercihler de elde edilen sonuçları etkileyecektir. Önemli olan bir klinik planın referanslarda belirtilen parametrelere uygunluğu ve konturlanan yapıların doz

değerlerinin kabul edilebilirliğidir. Çalışmada her cihaz yukarıda bahsedilen özellikleri doğrultusunda farklı plan değerlendirme parametreleri açısından avantajlı veya dezavantajlı sonuç verse de klinik olarak güvenle hastaya uygulanabilir sonuçlar elde edilmiştir. Avantajlı veya dezavantajlı olarak ortaya çıkan özellikler optimizasyon veya plan tasarımındaki tercihler değiştirilerek iyileştirilebilir. Ayrıca klinik olarak kabul edilen her tedavi planı bir ölçüm sistemi ile uygulanabilirlik açısından doğrulanmalıdır. Farklı özelliklere sahip cihazlar içeren bir radyoterapi bölümünde hangi planın hasta için en uygun olduğuna karar vermede hasta spesifik faktörler de dikkate alınabilir. Bazen kritik organdaki bir doz plan seçiminde tercih sebebi iken bazen yüksek veya düşük dozların dağılımı kararı etkiler. Hastaya bağlı diğer bir parametre olarak tedavinin uzun sürdüğü bir cihaz planlama parametreleri açısından uygun olsa da tercih edilmeyebilir. Benzer şekilde tedavi uygulama sırasında cihazların sağladığı avantajlar da tedavi için uygunluk konusunda yönlendirici olur. Örneğin mr linak cihazında sürekli anatomik görüntüleme ile sagittal kesitte hedef takibi mümkündür ek olarak online adaptif planlama günlük tedavi belirsizliklerini minimize etmede önemli katkı sağlar. Robotik linakta ise hedef takibi için prostat içerisine fiducial yerleştirilmesi gereklidir. Klasik linakta uygulanan tedavilerde cihaz opsiyonları arasında ter alan 6 boyutlu masa, trigger IGRT gibi özellikler tedavi süresindeki ciddi kısalık ile çok avantajlı olabilir. Sonuç olarak prostat ultra hipofraksiyone radyoterapisinde farklı cihazlarla yapılan tedavi planlamalarının karşılaştırılmasında sistemler arasında doz dağılımları ve tedavinin doğrulanması açısından klinik olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Aljabab, S., Vellayappan, B., Vandervoort, E., Bahm, J., Zohr, R., Sinclair, J., Caudrelier, J. M., Szanto, J., & Malone, S. (2018). Comparison of four techniques for spine stereotactic body radiotherapy: Dosimetric and efficiency analysis. *Journal of applied clinical medical physics*, *19*(2), 160–167. <https://doi.org/10.1002/acm2.12271>
- Altundal, Y., Cifter, F., Mu, G., Lee, J., Wu, E. J., Yeung, V., & Katz, A. (2020). Prostate Stereotactic Body Radiation Therapy With Halcyon 2.0: Treatment Plans Comparison Based on RTOG 0938 Protocol. *Cureus*, *12*(11), e11660. <https://doi.org/10.7759/cureus.11660>
- American Psychological Association. (2019, September). *Style and Grammar Guidelines*. <https://apastyle.apa.org/style-grammar-guidelines>
- Borca, V., Pasquino, M., Russo, G., Grosso, P., Cante, D., Sciacero, P., Girelli, G., La Porta, M.R., Tofani, S. (2013, March). Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification. *J Appl Clin Med Phys*, *14*(2):4111. doi: 10.1120/jacmp.v14i2.4111
- Brown, T.A., Hogstrom, K.R., Alvarez, D., Matthews, K.L., Ham, K., Dugas, J.P. (2012). Dose-response curve of EBT, EBT2, and EBT3 radiochromic films to synchrotron-produced monochromatic x-ray beams. *Medical Physics*, 2012 Dec;39(12):7412-7. doi: 10.1118/1.4767770
- D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Fondurulia, J., Chen, M.H., Kaplan, I., Beard, C.J., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Wein, A., & Coleman, C.N. (1999, January). Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *17*(1):168-172. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.1.168>. PMID: 10458230
- den Hartogh, M. D., de Boer, H., de Groot-van Breugel, E. N., van der Voort van Zyp, J., Hes, J., van der Heide, U. A., Pos, F., Haustermans, K., Depuydt, T., Jan Smeenk, R., Kunze-Busch, M., Raaymakers, B. W., & Kerkmeijer, L. (2019). Planning feasibility of extremely hypofractionated prostate radiotherapy on a 1.5 T magnetic resonance imaging guided linear accelerator. *Physics and imaging in radiation oncology*, *11*, 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2019.07.002>
- Fowler, J. (1989, August). The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, *62*(740):679-94. <http://doi:10.1259/0007-1285-62-740-679>
- Fowler, J., Chappell, R., & Ritter, M. (2001, July). Is alpha/beta for prostate tumors really low? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *50*(4):1021-31. [http://doi:10.1016/s0360-3016\(01\)01607-8](http://doi:10.1016/s0360-3016(01)01607-8)
- Hamdy, F.C., Donovan, J.L., Lane, J.A., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., Davis, M., Peters, T.J., Turner, E.L., Martin, R.M., Oxley, J., Robinson, M., Staffurth, J., Walsh, E., Bollina, P., Catto, J., Doble, A., Doherty, A., Gillatt, D., ... Neal, D.E. (2016, October). 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, *375*(15):1415-1424. <http://doi:10.1056/NEJMoa1606220>

- Hupe, O., Brunzendorf, J. (2006, November). A novel method of radiochromic film dosimetry using a color scanner. *Medical Physics*, 33(11):4085-94. [doi: 10.1118/1.2357019](https://doi.org/10.1118/1.2357019)
- International Commission on Radiation Units and Measurements. (2010). Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Oxford University Press*, ICRU Report 83, J. ICRU, Volume 10(1). <https://journals.sagepub.com/toc/crua/10/1>
- Katz, A. J., & Kang, J. (2014). Quality of Life and Toxicity after SBRT for Organ-Confining Prostate Cancer, a 7-Year Study. *Frontiers in oncology*, 4, 301. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00301>
- Low, D.A., Dempsey, J.F. (2003, September). Evaluation of the gamma dose distribution comparison method. *Medical Physics*, 30(9):2455-64. [http://doi: 10.1118/1.1598711](http://doi:10.1118/1.1598711)
- Lukka, H.R., Pugh, S.L., Bruner, D.W., Bahary, J.P., Lawton, C.A.F., Efstathiou, J.A., Kudchadker, R.J., Ponsky, L.E., Seaward, S.A., Dayes, I.S., Gopaul, D.D., Michalski, J.M., Delouya, G., Kaplan, I.D., Horwitz, E.M., Roach, M., Pinover, W.H., Beyer, D.C., Amanie, J.O., Sandler, H.M., ... Kachnic, L.A. (2018, October). Patient Reported Outcomes in NRG Oncology RTOG 0938, Evaluating Two Ultrahypofractionated Regimens for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 102(2):287-295. [http://doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.008](http://doi:10.1016/j.ijrobp.2018.06.008)
- Menegotti, L., Delana, A., Martignano, A. (2008, July). Radiochromic film dosimetry with flatbed scanners: a fast and accurate method for dose calibration and uniformity correction with single film exposure. *Medical Physics*, 35(7):3078-85. [http://doi: 10.1118/1.2936334](http://doi:10.1118/1.2936334)
- Michalski, J., Winter, K., Roach, M., Markoe, A., Sandler, H.M., Ryu, J., Parliament, M., Purdy, J.A., Valicenti, R.K., & Cox, J.D. (2012, July). Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9406. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83(3):e363-70. [http://doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.070](http://doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.070)
- Micke, A., Lewis, D.F., Yu, X. (2011, May). Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction. *Medical Physics*, 38(5):2523-34. [http://doi: 10.1118/1.3576105](http://doi:10.1118/1.3576105)
- Paquette, E.L., Sun, L., Paquette, L.R., Connelly, R., Mcleod, D.G., & Moul, J.W. (2002, November). Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: impact of prostate-specific antigen testing. *Urology*, 60(5): 756-759. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01960-x](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01960-x)
- Scobioala, S., Kittel, C., Elsayad, K., Kroeger, K., Oertel, M., Samhour, L., Haverkamp, U., & Eich, H. T. (2019). A treatment planning study comparing IMRT techniques and cyber knife for stereotactic body radiotherapy of low-risk prostate carcinoma. *Radiation oncology (London, England)*, 14(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1353-6>
- Tetar, S. U., Bruynzeel, A., Lagerwaard, F. J., Slotman, B. J., Bohoudi, O., & Palacios, M. A. (2019). Clinical implementation of magnetic resonance imaging guided adaptive radiotherapy for localized prostate cancer. *Physics and imaging in radiation oncology*, 9, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2019.02.002>

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. (2021). *Türkiye Kanseri İstatistikleri 2017*.
https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf

EKLER

EK 1 Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Latif Korkmaz
Doğum Yeri ve Tarihi : Şarkışla 22/05/1987
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu
Lise : Gemlik Lisesi, 2001-2004
Lisans : Anadolu Üniversitesi, 2005-2010
Yüksek Lisans : Acıbadem Üniversitesi, 2010-2012

Çalıştığı Kurum/Kurumlar : Acıbadem Maslak Hastanesi

İletişim (e-posta) : latifkorkmaz@yahoo.com.tr

Yayımları :

- Gungor, G., Korkmaz, L., Kayalilar, N., Sr, Aydın, G., Yapici, B., Zoto Mustafayev, T., Atalar, B., & Ozyar, E. (2020). Multichannel Film Dosimetry for Quality Assurance of Intensity Modulated Radiotherapy Treatment Plans Under 0.35 T Magnetic Field. *Cureus*, 12(3), e7334. <https://doi.org/10.7759/cureus.7334>
- Güngör, G., Serbez, İ., Temur, B., Gür, G., Kayalilar, N., Mustafayev, T.Z., Korkmaz, L., Aydın, G., Yapıcı, B., Atalar, B., Özyar, E. (2021). Time Analysis of Online Adaptive Magnetic Resonance-Guided Radiation Therapy Workflow According to Anatomical Sites. *Pract Radiat Oncol*, 11(1):e11-e21. [doi: 10.1016/j.prro.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.07.003)
- Altınok, P., Korkmaz, L., Altınok, A., & Beşe, N. (2021). Were We Able to Reduce Cardiac Doses in Breast Cancer Radiotherapy Over Time? *European journal of breast health*, 17(2), 145–149. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.6148>