T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VERTEBRA KOMŞULUĞUNDAKİ AKCİĞER KANSERLERİNDE FARKLI AĞIRLIKTA YART ve VMAT BİLEŞENİ İÇEREN HİBRİD TEKNİKLERİN 3B-KRT ile KARŞILAŞTIRILMASI

ÖMER AZAKLIOĞLU

MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR - 2015

TEZ KODU:DEU.HSI.MSc-2012970048

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VERTEBRA KOMŞULUĞUNDAKİ AKCİĞER KANSERLERİNDE FARKLI AĞIRLIKTA YART ve VMAT BİLEŞENİ İÇEREN HİBRİD TEKNİKLERİN 3B-KRT ile KARŞILAŞTIRILMASI

MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖMER AZAKLIOĞLU

DANIŞMANLAR

Prof. Dr. Ayşe Nur Demiral,

Yrd. Doç. Dr. Kadir Akgüngör

TEZ KODU:DEU.HSI.MSc-2012970048

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans programı öğrencisi Ömer Azaklıoğlu, **'VERTEBRA KOMŞULUĞUNDAKİ AKCİĞER KANSERLERİNDE FARKLI AĞIRLIKTA YART ve VMAT BİLEŞENİ İÇEREN HİBRİD TEKNİKLERİN 3B-KRT ile KARŞILAŞTIRILMASI'** konulu Yüksek Lisans tezini 15.4.2015 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

BAŞKAN
Prof. Dr. Ayşe Nur Demiral
(Dokuz Eylül Üni. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi AD)

ÜYE
Prof. Dr. Fadime Akman
(Dokuz Eylül Üni. Tıp Fak.)
(Radyasyon Onkolojisi AD)

ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Kadir Akgüngör
(Dokuz Eylül Üniversitesi)
(Fen Fak. Fizik Bölümü)

ÜYE
Prof. Dr. Gamze Çapa Kaya
(Dokuz Eylül Üni. Tıp Fak.)
(Nükleer Tıp AD)

ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Yurt
(Dokuz Eylül Üniversitesi)
(Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu)

YEDEK ÜYE
Prof. Dr. Hatice Durak
(Dokuz Eylül Üni. Tıp Fak.)
(Nükleer Tıp AD)

YEDEK ÜYE
Doç. Dr. Lütfiye Zümre Arıcan Alıcıkuş
(Dokuz Eylül Üni. Tıp Fak.)
(Radyasyon Onkolojisi AD)

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....i
TABLO DİZİNİ iii
ŞEKİL DİZİNİ iv
KISALTMALAR v
ÖNSÖZ(TEŞEKKÜR).....vii

ÖZET.....1
ABSTRACT 3

1.GİRİŞ VE AMAÇ 5
2. GENEL BİLGİLER......7
2.1 Akciğer Kanseri Tedavisi ve Radyoterapinin Yeri.....7
2.1.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde Radyoterapi.....7
2.1.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisinde Radyoterapi.....8
2.2 Radyoterapi'nin Yan Etkileri.....9
2.2.1 Radyoterapi'nin Erken Yan Etkileri.....9
2.2.2 Radyoterapi'nin Geç Yan Etkileri.....9
2.3 Tedavi Planlama.....10
2.3.1 İleri Planlama.....10
2.3.2 Ters Planlama.....10
2.4 Radyoterapi Teknikleri.....11
2.4.1 Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi Tekniği.....11
2.4.2 Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniği.....11
2.4.2.1 "Step and Shoot" Tekniği.....12
2.4.2.2 "Sliding Window" Tekniği.....12
2.4.3 Volümetrik Ayarlı Ark Terapi Tekniği.....12
2.4.4 Hibrid Teknik.....13
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....15
3.1 Araştırmanın tipi.....15
3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....15

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları.....15
3.4 Çalışma Materyali.....16
3.5 Araştırmanın Değişkenleri.....16
3.6 Veri Toplama Araçları.....16
3.6.1 Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı.....16
3.6.2 Bilgisayarlı Tomografi –Simülatör….....17
3.6.3 Tedavi Planlama Sistemi.....18
3.6.4 Veri Kayıt Formu.....22
3.6.5 Uluslararası Radyasyon Ölçümleri ve Birimleri Komitesinin 50, 62 ve 83 Numaralı Raporları.....22
3.7 Araştırma planı.....23
3.8 Verilerin Değerlendirilmesi.....23
3.9 Araştırmanın Sınırlılıkları.....24
3.10 Etik Kurul Onayı.....24
4.BULGULAR.....25
4.1 PTV 28
4.2 Akciğer.....34
4.2.1 Toplam Akciğer.....34
4.2.2 Karşı Akciğer.....38
5. TARTIŞMA.....43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....49
7.KAYNAKLAR.....50
EK 1: ÖZGEÇMİŞ.....55
EK 2: ETİK KURUL ONAYI.....56

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Veri kayıt formu örneği.....22
Tablo 2. Olgulara ait hasta, tümör ve radyoterapi özellikleri.....25
Tablo 3. Tüm olgularda beş farklı tekniğe ait homojenite verileri.....30
Tablo 4. Tüm olgularda beş farklı tekniğe ait konformalite verileri.....31
Tablo 5. Beş farklı tekniğin PTV homojenite ve konformite parametreleri.....32
Tablo 6. Beş farklı tekniğin HI ve TC değerleri yönünden karşılaştırma sonuçları.....33
Tablo 7. Tüm olgularda beş farklı tekniğe ait toplam akciğer verileri.....35
Tablo 8. Toplam akciğer doz-volüm parametreleri yönünden beş farklı tekniğin karşılaştırma sonuçları.....36
Tablo 9. Toplam akciğer doz-volüm parametreleri yönünden beş farklı tekniğin karşılaştırma sonuçları.....37
Tablo 10. Tüm olgularda beş farklı tekniğe ait karşı akciğer verileri.....39
Tablo 11. Karşı akciğer doz-volüm parametreleri yönünden beş farklı tekniğin karşılaştırma sonuçları.....40
Tablo 12. Karşı akciğer doz-volüm parametreleri yönünden beş farklı tekniğin karşılaştırma sonuçları.....41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Akciğerler ve kanser.....7
Şekil 2. Yüksek enerjili lineer hızlandırıcı.....17
Şekil 3. Bilgisayarlı tomografi-Simülatör.....17
Şekil 4. BT-simülatör cihazından planlama bilgisayarına aktarılan kesitlerde radyasyon onkoloğu tarafından konturlanan hedef volüm ve normal dokular.....18
Şekil 5. Hibrid tekniklerde baz alınan konformal planın aksiyel kesit görüntüsünde alan konfigürasyonu.....19
Şekil 6. H-YART tekniğinde aksiyel kesit görüntüsünde YART alanlarının konfigürasyonu.....20
Şekil 7. H-VMAT tekniğinde aksiyel kesit görüntüsünde kısmi arkların görünümü.....21
Şekil 8. 3B-KRT tekniği ile planlanmış bir olgunun sagital, koronal ve aksiyel görüntüleri.....26
Şekil 9. H-YART1 tekniği ile planlanmış bir olgunun sagital, koronal ve aksiyel görüntüleri.....26
Şekil 10. H-YART2 tekniği ile planlanmış bir olgunun sagital, koronal ve aksiyel görüntüleri.....27
Şekil 11. H- VMAT1 tekniği ile planlanmış bir olgunun sagital, koronal ve aksiyel görüntüleri.....27
Şekil 12. VMAT2 tekniği ile planlanmış bir olgunun sagital, koronal ve aksiyel görüntüleri.....28
Şekil 13. Beş farklı planlama tekniği için elde edilen PTV DVH' ları.....29
Şekil 14. >500 cGy alan volümler (A) 3B-KRT, (B) h-YART1, (C) h-YART2, (D) h-VMAT1, (E) h-VMAT2.....34

KISALTMALAR

RT **:**Radyoterapi

3B-KRT **:** 3-Boyutlu Konformal Radyoterapi

YART **:**Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy)

VMAT **:**Volüm Ayarlı Ark Terapi (Volume Modulated Arc Therapy)

h-YART **:**Hibrid Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

h-VMAT **:**Hibrid Volüm Ayarlı Ark Terapi

TPS **:**Tedavi Planlama Sistemi

BT **:**Bilgisayarlı Tomografi

ICRU **:** International Commission on Radition Units & Measurements

GTV **:**Görüntülenen Tümör Volümü (Gross Tumor Volume)

CTV **:**Klinik Hedef Volüm (Clinical Target Volume)

PTV **:**Planlanan Hedef Volüm (Planning Target Volume)

MLC **:**Çok Yapraklı Kolimatör (Multi Leaf Collimator)

Gy **:**Gray

cGy **:**Santi Gray

DVH **:**Doz-Volüm Histogramı

HI **:**Homojenite İndeksi (Homogenity Index)

CI **:**Konformite İndeksi (Conformity ındex)

OAD **:**Ortalama Akciğer Dozu

KHDAK **:**Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KHAK **:**Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

TV_{PIV}	**:**Reçete Edilen Dozu Alan PTV Volümü
PIV	**:**Reçete Edilen Dozu Alan Volüm
TV	**:**Toplam PTV Volümü
$D_{\%x}$	**:**% x Volümün Aldığı Doz
%DD	**:**Derin Doz Yüzdesi
TAR	**:**Doku Hava Oranı
SAR	**:**Saçılma Hava Oranı
TMR	**:**Doku Maksimum Oranı
Sc	**:**Kolimatör Saçılma Faktörü
Sp	**:**Fantom Saçılma Faktörü
MV	**:**Megavolt
MeV	**:**Megaelektronvolt
FFF	**:**Flattening Filter Free (Düzleştirici Filtresiz)
AAA	**:** "Analytic Anisotropic Algorithm"
D_{maks}	**:**Maksimum Doz
D_{min}	**:**Minimum Doz
TC	**:**Hedef Sarımı (Target Coverage)

ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR)

Tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimlerini sevgiyle bana aktaran, her adımımda varlığıyla bana destek olan tez danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Nur Demiral'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasındaki destek ve yardımları için başta ikinci tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Kadir Akgüngör'e, çalışmamın klinik kısmında gösterdikleri ilgi ve yardımlar için Dr. İlhami Er'e ve Tıbbi Fizik Uzmanı Doğukan Akçay'a

Tez çalışmamı gerçekleştirdiğim Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nın yenilenme çalışmaları sürecindeki katkıları ve gösterdiği özveriden dolayı Prof. Dr. Fadime Akman'a

Dokuz Eylül Üniversitesi Medikal Fizik Anabilim Dalı'nın kurulmasında ve geliştirilmesindeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Yurt'a, Öğr. Görevlisi Zafer Karagüler'e ve Tıbbi Fizik Uzmanı Bağnu Kanat Uysal'a

Eğitimim sırasında gösterdikleri sabır ve ilgi için Tıbbi Fizik Uzmanları Şeyda Kınay, Mehmet Adıgül, Seray Kurt'a

Yüksek lisans eğitimim süresince iyi, kötü herşeyi birlikte paylaştığım dönem arkadaşlarım Recep Kandemir, Serdar Sanduvaç, Özer Oruç'a

Herzaman yanımda olan ve yardımları ile desteğini esirgemeyen sevgili meslektaşım ve hayat arkadaşım Deniz Kısınma'ya

Tüm yaşamım boyunca attığım her adımda yanımda olan, herzaman daha iyiye ulaşmamı dileyen sevgili ailem Nimet ve Emin Azaklıoğlu çiftine, ablam Nilgün Düzen'e, halam Münire Azaklıoğlu'na ve ismini yazamadığım üzerimde emeği bulunan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Ömer Azaklıoğlu

Mart 2015

ÖZET

VERTEBRA KOMŞULUĞUNDAKİ AKCİĞER KANSERLERİNDE FARKLI AĞIRLIKTA YART ve VMAT BİLEŞENİ İÇEREN HİBRİD TEKNİKLERİN 3B-KRT ile KARŞILAŞTIRILMASI

Ömer Azaklıoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Medikal Fizik Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir
omerazakli@gmail.com

Amaç: Vertebra komşuluğundaki akciğer kanserli hastaların RT'sinde dört farklı hibrid tekniğin, akciğer doz-volüm parametreleri ile PTV HI (homojenite indeksi) ve TC (hedef sarımı) yönünden 3B-KRT (3B-konformal RT) ile karşılaştırılması.

Yöntem: Çalışmada sekiz erkek olguya ait BT-simülatör kesitsel görüntüleri, DEÜTF Radyasyon Onkolojisi AD bilgisayarlı TPS (tedavi planlama sistemi) veri arşivinden elde edildi. 6-10-15 MV-X ışın enerjileri kullanılarak konformal planlar, 6MV-X ışını enerjisi kullanılarak hibrid tekniklerin YART (yoğunluk ayarlı RT) ve VMAT (volümetrik ayarlı ark terapi) planları hazırlandı. İki farklı oranda (%10 ve %50) YART/VMAT bileşeni içeren 4 hibrid teknik (sırasıyla h-YART1, h-YART2 ve h-VMAT1, h-VMAT2) geliştirildi. Hibrid teknikler PTV için HI ve TC, toplam ve karşı akciğer için V_{5Gy}, V_{10Gy}, V_{20Gy} ve ortalama akciğer dozu parametreleri yönünden 3B-KRT ile karşılaştırıldı. TPS'de oluşturulan doz-volüm histogramlarından elde edilen parametreler SPSS 15,0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Tekniklerin beşli ve ikili karşılaştırmalarında sırasıyla Friedman Testi ve Wilcoxon Signed Rank Testi uygulandı.

Bulgular: Hibrid tekniklerin 3B-KRT ile ikili karşılaştırmalarında tümünün HI ve TC açısından 3B-KRT'den daha avantajlı (tüm karşılaştırmalar için p=0.012), toplam ve karşı akciğerin V_{5Gy} parametresi açısından ise daha dezavantajlı (tüm karşılaştırmalar için p=0.012) olduğu bulundu. H-VMAT teknikleri, eşdeğer ağırlıklara sahip h-YART tekniklerine göre TC

ve HI yönünden daha üstün görünmektedir. Hibrid tekniklerde YART/VMAT ağırlığının %50 yerine %10 olması toplam ve karşı akciğer V_{5Gy} değerlerini azaltmıştır.

Sonuç: Vertebra komşuluğundaki akciğer kanserlerinin RT'sinde 3B-KRT ile YART/VMAT'ın kombine edildiği hibrid teknikler kullanılmak durumunda kalındığında, düşük doz alan akciğer volümünü azaltmak, YART/VMAT'ın "motion interplay" etkisi ve küçük alan dozimetrisi sorunlarını sınırlayabilmek amacıyla YART/VMAT bileşeninin % 10 düzeyinde tutulması önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: akciğer kanseri, doz-volüm parametreleri, hibrid YART, hibrid VMAT, 3-boyutlu konformal radyoterapi

ABSTRACT

THE COMPARISON OF HYBRID TECHNIQUES HAVING DIFFERENT WEIGHTS OF IMRT or VMAT COMPONENT WITH 3D-CONFORMAL RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LUNG CANCER IN CLOSE PROXIMITY TO VERTEBTAL COLOUMN

Aim: To compare four different hybrid techniques with 3D-CRT (3D-conformal RT) in terms of lung dose-volume parameters and PTV dose HI (homogeneity index) and TC (target coverage) in patients with lung cancer in close proximity to vertebral coloumn.

Method: In this study, CT-simulator cross-sectional images of eight male patients were obtained from the TPS (treatment planning system) data archive of Department of Radiation Oncology, DEU Medical Faculty. Conformal plans were prepared using 6-10-15 MV-X photon energies while IMRT (intensity modulated radiation therapy) and VMAT (volumetric modulated arc therapy) plans of hybrid techniques were prepared using 6MV-X photon energy. Four hybrid techniques were developed having 2 different ratios (10% and 50%) of IMRT/VMAT component (h-YART1, h-YART2 and h-VMAT1, h-VMAT2, respectively). Hybrid techniques were compared with 3D-CRT in terms of HI and TC for PTV, and total and contralateral $V_{5Gy,}$ V_{10Gy}, V_{20Gy} and mean dose parameters for lungs. Parameters obtained from dose-volume histograms formed in TPS were analyzed using SPSS 15,0 statistics program. Friedman Test and Wilcoxon Signed Rank Test were performed in the comparison of five different techniques together and paired comparisons , respectively.

Results: In the paired comparisons of hybrid techniques with 3D-CRT, all hybrid techniques were found advantageous for HI and TC ($p=0.012$ for all comparisons), while disadvantageous for total and contralateral lung V_{5Gy} parameter ($p=0.012$ for all comparisons). H-VMAT techniques seem to be superior to their equivalent weighted h-IMRT counterparts in terms of HI and TC. The ratio of IMRT/VMAT component's being 50% instead of 10% decreases total and contralateal lung V_{5Gy} values in hybrid techniques. .

Conclusion: When hybrid techniques combining 3D-CRT and IMRT/VMAT have to be used in the RT of lung tumors in close proximity to vertebral coloumn, it may be appropriate to suggest a ratio of IMRT/VMAT component no more than 10% in order to decrease the lung

volume exposed to low doses and also to limit the “motion interplay” effect as well as problems related with small field dosimetry in IMRT/VMAT.

Key Words: lung cancer, dose-volume parameters, hybrid IMRT, hybrid VMAT, 3D-conformal radiotherapy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada cilt kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanseri sebebiyle ölmektedir. Ortalama sağkalımı 8 ay olup 5 yıllık sağkalım oranı %15'tir. Erkeklerdeki tüm kanserlerin %30'u, kadınlardaki tüm kanserlerin ise %5'i akciğer kanseridir. Ölüme neden olan kanser türleri arasında erkeklerde birinci sırada iken, kadınlarda da son yıllarda meme kanserini geçerek birinci sıraya yerleşmiştir (1). RT (radyoterapi), akciğer kanseri tedavisinde önemli bir role sahiptir. Erken evre akciğer kanserlerinde RT, operasyona alternatif olmakla beraber ileri evre olgularda tedavinin vazgeçilmez bir parçasıdır (2).

Akciğer kanserine RT uygularken akciğer, kalp, ösofagus yanısıra özellikle vertebra komşuluğundaki tümörlerde spinal kordda tolerans dozlarının aşılmaması önemlidir. Ancak akciğer kanseri RT'sinde en büyük zorluk, farklı yoğunlukta dokuları içeren ve vücut kalınlığı açısından da homojen olmayan toraks bölgesindeki hedefe istenilen dozu verirken, radyasyona bağlı pnömoni oluşmaması için düşük ve orta düzeyde doz alan akciğer volümünü en az düzeyde tutabilmektir.

Günümüzde geliştirilen YART (yoğunluk ayarlı RT) ve VMAT (volümetrik ayarlı ark terapi) gibi ileri RT teknikleri hedefe reçete edilen dozun verilmesini ve normal dokuların minimum doz almasını sağlamasına rağmen 3B-KRT'ye (3 Boyutlu Konformal RT) göre geniş akciğer volümlerini düşük doza maruz bırakabilmektedir.

Yapılan hayvan çalışmaları, düşük dozla ışınlanan sağlıklı akciğer volümünün radyasyona bağlı akciğer toksisitesi için en baskın faktör olabileceğini göstermiştir (3). Bazı klinik çalışmalar orta ve düşük dozla ışınlanan akciğer volümü ile radyasyon pnömonisi görülme sıklığı arasında ilişki ortaya koymuştur (4-8). Bu orta ve düşük doz aralığının 5-15 Gy olabileceği belirtilmektedir (4). Bu sakınca nedeniyle 3B-KRT ile VMAT veya YART'ın belirli oranda kombine edildiği h-VMAT (hibrid VMAT) veya h-YART (hibrid YART) olarak adlandırılan teknikler, 3B-KRT'ye göre daha yüksek PTV (Planlanan Hedef Volüm) konformitesi sağlarken akciğerdeki orta ve düşük doz volümlerini azaltmak için önerilmiştir (4,9-11).

Bu bağlamda tez çalışmasında 3B-KRT ile YART/VMAT tekniklerinin birleşiminden oluşan hibrid teknik kullanılarak, düşük dozlara maruz kalan akciğer volümü arttırılmaksızın

konformal tedavi ile ortaya çıkan hedef volümdeki doz düşüklüğünün YART/VMAT bileşeninden gelen katkı ile giderilmesi hedeflenmiştir.

Akciğer kanseri tedavisinde literatürde varolan, kollarından en az birinde hibrid teknik olan karşılaştırmalı üç çalışmada 3B-KRT, ortalama PTV volümündeki farklılıklar nedeniyle YART/VMAT ile farklı oranlarda (%10-50) kombine edilmektedir.

Bu tez çalışmasında da hibrid tekniklerde 3B-KRT YART/VMAT ile kombine edilmektedir. İki farklı oranda (%10 ve %50) YART bileşeni içeren iki h-YART planı (h-YART1 ve h-YART2) ve aynı oranda VMAT bileşeni içeren iki h-VMAT planı (h-VMAT1 ve h-VMAT2) geliştirildi. Her bir hasta için 3B-KRT planı da göz önüne alındığında 5 farklı sanal planlama yapıldı. 3B-KRT tekniği ile, oluşturulan dört farklı tedavi tekniğinin PTV doz homojenliği (HI (homojenite indeksi)) ve konformalliği (TC (hedef sarımı)) yanı sıra toplam ve karşı akciğerin doz-volüm parametreleri (OAD (Ortalama Akciğer Dozu)), $\geq$ 5 Gy doz alan % volüm (V_{5Gy}), $\geq$ 10 Gy doz alan % volüm (V_{10Gy}), $\geq$ 20 Gy doz alan % volüm (V_{20Gy})) yönünden karşılaştırılması amaçlandı.

Akciğer kanseri RT'sindeki mevcut literatürlerden farklı olarak 3B-KRT ile farklı oranlarda birleşimi sağlanan h-YART ve h-VMAT tekniklerinden hangisinin daha üstün olduğunun yanı sıra hibrid planlar içerisindeki konformal bileşenin ideal ağırlığının da belirlenmesi hedeflendi. Ayrıca hedef hasta grubundaki PTV'lerin vertebra yakınında olması nedeniyle bu yerleşimdeki akciğer kanserlerinin tedavisinde bir çözüm modeli oluşturması açısından bu çalışma literatüre katkı sağlayabilir.

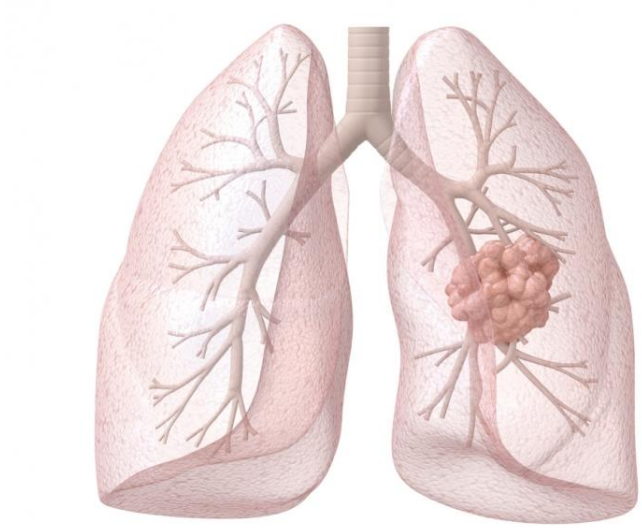
Hipotez: H-YART, 3B-KRT'den daha yüksek, h-VMAT ile benzer PTV konformite ve homojenitesi sağlarken, düşük doz alan akciğer volümlerinde h-VMAT'a göre azalma gösterecektir. Ayrıca hibrid tekniklerde YART/VMAT'ın 3B-KRT ile birleşim oranının %50 yerine %10 olması düşük doz alan akciğer volümlerini daha fazla azaltacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğer Kanseri Tedasi ve Radyoterapinin Yeri

Akciğer kanserlerinde tedavi, hastalığın evresi, hastanın yaşı, performans durumu, kilo kaybı, eşlik eden hastalıkları, akciğer ve kalp gibi organ fonksiyonları değerlendirilerek yapılmalıdır.

Günümüzde artık iki boyutlu konvansiyonel RT nadiren uygulanmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan RT tekniği 3BKRT'dir. YART ve VMAT gibi tekniklerle ilgili bazı endişeler olmasına rağmen büyük, lenf nodu metastazı olan veya hedefi kritik organlarla komşu olan olgularda tümöre etkin doz verip normal dokuları korumak için bu teknikler tercih edilebilmektedir. Akciğer kanserlerinde lokal yineleme oranlarının yüksek olması nedeniyle, yeni tedavi yöntemleri sayesinde tümöre uygulanan dozu arttırırken çevredeki normal dokulara uygulanan dozu minimuma indirmek ve lokal kontrolü arttırmak hedeflenmektedir (12).



[1]**Şekil 1.** Akciğerler ve kanser (13)

2.1.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde Radyoterapi

Erken evre KHDAK'de (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri) standart tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak bazı olgular komorbid hastalıklar veya yetersiz solunum kapasitesi

[1] http://alshamey.com/2014/10/asbestos-lung-cancer

nedeniyle cerrahiye uygun değildir. RT sonuçları cerrahi sonuçları ile karşılaştırılabilir düzeyde olmasa da, erken evre küçük tümörlü hastalarda tek başına RT ile % 6-38 arasında beş yıllık sağkalım oranları olduğu bildirilmiştir. Lokal ileri KHDAK'de 1990'lara kadar standart tedavi tek başına RT iken, günümüzde performansı yüksek olgularda, RT ile birlikte kemoterapi kombinasyonları standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Tek başına RT uygulanan hastalarda medyan sağkalım 9-13 ay, iki yıllık sağkalım %15-20 civarındadır. Çalışmalarda RT doz yanıt bağlantısı araştırılmış ve lokal yineleme oranları 60 Gy uygulananlarda % 33, 50 Gy uygulananlarda % 39, 40 Gy uygulananlarda ise %44-45 olarak bulunmuştur (14).

Preoperatif RT'nin cerrahi çıkarımı sınırda olan tümörlerde rezektabilite oranını artırma, cerrahi rezeksiyon sınırlarının negatif olmasını sağlama ve cerrahi sırasında olası tümör yayılımını önleme, bölgesel mikroskopik hastalığın yok edilmesi gibi avantajları vardır. Preoperatif RT birçok tümörde kullanılmasına karşın, KHDAK'de superior sulkus tümörleri dışında pek uygulanmamaktadır (14).

Postoperatif RT ile cerrahi sonrası %30'lar civarında olan lokal yineleme oranını azaltmak ve teorik olarak sağkalımı artırmak amaçlanmaktadır. Ancak yapılan pek çok çalışmada RT'nin lokal kontrol oranını arttırmakla birlikte bu artışın sağkalım oranlarına yansımadığı gösterilmiştir. Cerrahi sonrası pozitif cerrahi sınır varlığında, toraks duvarı tutulumunda tümör volumüne, N2 tutulumu olan olgularda ise mediastene RT verilmesi önerilmektedir (14).

KHDAK'de palyatif RT en sık beyin, kemik metastazlarında ve primer tümörün yarattığı bası, hemoptizi gibi durumların giderilmesinde kullanılmaktadır. Bu olgularda semptomatik tedaviler yanında semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesinin düzeltilmesinde RT yaygın olarak kullanılan en etkin tedavi yöntemidir (14).

2.1.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisinde Radyoterapi

Sınırlı evre KHAK'nin (Küçük Hücreli Akciğer Kanseri) yaklaşık büyük kısmında gizli metastatik hastalık olduğu bilinmektedir. Bu nedenle KHAK'de sistemik tedavi çok önemli bir rol oyamaktadır. RT mediastinal ve lokal olarak kemoterapiye dirençli klonların yok edilmesi amacıyla kemoterapi ile birlikte kullanılmaktadır. Sınırlı evre hastalıkta, kemoterapi ve torasik RT standart tedavi yöntemleri olarak kabul edilmektedir. RT'ye daha

duyarlı bu tümörlerde KHDAK'ye göre daha düşük dozlar kullanılmakla birlikte yüksek doz çalışmaları ve uygulamaları da mevcuttur (14).

Yaygın evre KHAK'de standart tedavi sistemik kemoterapidir. RT yaygın evre KHAK'de genellikle palyatif amaçla kullanılmaktadır. Palyatif RT ile %60-80 arasında semptom palyasyonu sağlanabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kemoterapi sonrasında tam yanıt elde edilen olgularda, torasik RT ve profilaktik beyin ışınlamasının sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Profilaktik beyin ışınlanması ile beyin metastazı çıkma olasılığında anlamlı azalma sağlandığı gösterilmiştir (14).

2.2 Radyoterapinin Yan Etkileri

RT'nin amacı, iyonlaştırıcı radyasyon ile tümör hücrelerini yok ederken normal dokulara en az zararı vermektir. Ancak bazı durumlarda tümör çevresindeki normal dokuların da yüksek dozlara maruz kalması kaçınılmaz olabilir. Normal dokularda çıkan yan etkiler ortaya çıkış süresine göre akut ve geç yan etkiler olarak ikiye ayrılır.

2.2.1 Radyoterapi'nin Erken Yan Etkileri

Erken yan etkiler genellikle RT sırasında ve hemen sonrasında ortaya çıkmaktadır. RT'yi takiben birkaç hafta-ay içinde görülen yan etkilere ise subakut etkiler denmektedir. Erken yan etkiler bölünme hızı yüksek olan hücre ve dokularda (kemik iliği, vb.) daha fazla görülürken, tedavi sırasında veya hemen tedavi bitimini takiben kök hücrelerin çoğalması sonucu düzelme görülür (14). En sık görülen erken yan etkiler olarak kan değerlerinde düşme, ciltte eritem, hiperpigmentasyon, deskuamasyon, halsizlik, bulantı, kusma, özofajit ve radyasyon pnömonisi sayılabilir (2,14).

2.2.2 Radyoterapinin Geç Yan Etkileri

RT'yi takiben birkaç ay, hatta yıllar sonra (ortalama 90 gün) ortaya çıkan etkilerdir. Radyasyona maruz kalan dokunun tolerans değerlerinin üzerinde doz alması sonucu ciddi ve kalıcı hasarlar ortaya çıkabilir. Akciğer kanseri RT'sinde kalp, özofagus, spinal kord, brakiyal pleksus ve akciğerler risk altındaki organlardır. Ciltte fibrozis, atrofi, telenjiektazi, pulmoner fibrozis, perikardit, perikardiyal effüzyon, özofagus darlığı ya da fistül, brakiyal pleksopati ve ikincil kanserler geç dönemde görülebilen yan etkilerdir (2,14).

2.3 Tedavi Planlama

RT'de tedavi planlama sürecinde bilgisayarlı TPS (tedavi planlama sistemi) kullanılır. TPS; 3B-KRT, YART, VMAT, brakiterapi gibi farklı tedavi tekniklerinin uygulanabilmesine olanak sağlayan bir bilgisayar yazılımını içerir. Tedavide kullanılacak lineer hızlandırıcıya ait demet enerjileri, %DD (derin doz yüzdesi), TAR (doku hava oranı), SAR (saçılma hava oranı), TMR (doku maksimum oranı), doz verimi, Sc (kolimatör saçılma faktörü) ve Sp (fantom saçılma faktörü), MLC geçirgenliği, dozimetrik "leaf gap" gibi çeşitli dozimetrik parametrelerin ölçümünün alınıp TPS'e girilmesi gerekir. TPS bu veriler ışığında doz hesaplama algoritması kullanarak doku içerisindeki radyasyon dozunu hesaplar (15).

Hastaya ait Bilgisayarlı Tomografi-Simülatör (BT-Simülatör) kesitsel görüntüleri TPS'e aktarılır. TPS'de hastaya ait hedef volüm ve risk altındaki organlar radyasyon onkologu tarafından her bir BT (bilgisayarlı tomografi) kesitinde çizilerek belirlenir. Tedavi planlaması, hedefin konumu, boyutu, şekli, normal dokularla komşuluğu gibi özellikleri göz önüne alınarak en uygun teknik seçilerek yapılır. Farklı sayı ve açıda yerleştirilen foton ya da elektron demetleri ile doz hesaplaması gerçekleştirilerek hedef volüme en yüksek, risk altındaki organlara en düşük dozu sağlayacak doz dağılımı elde edilmeye çalışılır.

2.3.1 İleri Planlama

İleri planlamada öncelikle hangi açılarda kaç ışın alanı kullanılacağı, MLC (Multi Leaf Collimator) yapraklarının pozisyonu, kama filtre gibi parametreler belirlenir ve doz hesabı yapılır. Elde edilen sonuçlara göre alan ağırlıkları ve normalizasyon gibi parametrelerde yapılacak değişikliklerle plan düzenlenerek optimize edilir.

2.3.2 Ters Planlama

Ters planlama, YART ve VMAT gibi tedavi modalitelerinin uygulanmasında kullanılan bir yöntemdir. Öncelikle hedef volüm ve kritik organlar tanımlanır. Daha sonra herbiri için hedef doz sınırlamaları ve öncelik faktörleri girilerek hedef volümün tanımlanan dozu almasını, kritik organların ise tolerans dozlarını aşmamasını sağlayacak optimizasyon işlemi gerçekleştirilir (16,17).

2.4 Radyoterapi Teknikleri

2.4.1 Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi Tekniği

BT görüntülerinin üç boyutlu görülebilmesi sayesinde hedef volüm ile normal dokuların konumları daha net anlaşılır hale gelmiştir. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 50 ve 62 numaralı raporlarına göre hedef volüm ve riskli organların tanımlanması sayesinde DVH'larından (doz volüm histogramı) gerek hedefin gerek normal dokuların aldıkları dozlar görülerek tedavi planının uygunluğu değerlendirilebilir hale gelmiştir (18,19). 3B-KRT'de radyasyon onkoloğunun çizmiş olduğu CTV (Klinik Hedef Volüm) üzerine set-up ile organ ve hasta hareketlerinden kaynaklanabilecek hata payları göz önüne alınarak belirli bir emniyet payı ile PTV oluşturulur. Oluşturulan PTV'ye de ek bir pay verilerek MLC yaprakları otomatik ayarlanır. Hedefin yerleşimine göre, alan açıları, alan sayısı, enerjiler, kama filtre ve normalizasyon gibi parametreler değiştirilerek PTV'nin hedeflenen dozu alması, normal dokuların ise tolerans dozlarının altında kalması sağlanmaya çalışılır.

2.4.2 Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniği

Teknolojideki hızlı gelişmeler RT'de de yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesine olanak sağlamıştır. 3B-KRT'de hedef üzerinde istenilen doz homojenite ve konformitesini sağlamak için geniş emniyet payları verilmekte, kama filtreler ile uzun uğraşlar gerektiren alan ağırlıkları ve normalizasyon parametrelerinin değiştirilmesi gerekmektedir. Tüm bunların sonucu olarak normal dokular yüksek radyasyon dozuna maruz kalabilmektedir. YART tekniğinde hedef boyunca verilen radyasyonun yoğunluğu değiştirilerek hedefte daha konformal ve daha homojen bir doz dağılımı sağlanmaktadır. Ayrıca normal dokuların yüksek doza maruz kalması da önlenmektedir (20,21). YART, lineer hızlandırıcıda, sıklıkla statik YART "step and shoot" tekniği ve dinamik YART "sliding window" tekniği ile uygulanmaktadır. Kullanım için seçilecek teknik klinikte bulunan cihaz ve donanıma bağlıdır (22).

2.4.2.1 “Step and Shoot” Tekniği

“Step and shoot” yani “dur ve ışınla” tekniğinde ışınlama sırasında gantri ve MLC’ler hareketsizdir. Bu teknik uniform demete sahip alt alanların kullanılmasıyla oluşur. Hedef üzerinde istenilen doz dağılımını elde edebilmek için segment adı verilen bu alt alanlarla ışınlama yapılarak uniform olmayan demet elde edilir. Ancak çok fazla sayıda ve küçük alt alanların oluşturulduğu planlar dozimetrik açıdan hatalar ortaya koyabilir (22,23).

2.4.2.2 “Sliding Window” Tekniği

“Sliding window” tekniğinin gerçekleşebilmesi için klinikte kullanılan lineer hızlandırıcının dinamik MLC yapısına sahip olması gerekmektedir. Bu teknikte step and shoot tekniğindeki gibi çok sayıda alt alan olmamakla birlikte birçok sabit gantri açılı alanlar kullanılmaktadır. Her açıda tek segment kullanılır ve dozun homojenliği MLC yapraklarının ışın alanı boyunca hareketiyle sağlanır. Sabit gantri açısı ve doz hızında ışınlama devam ederken MLC yapraklarının hızları farklıdır. Karmaşık hedeflerin olduğu durumlarda algoritma tarafından MLC yaprakları sayesinde ışın alanında farklı şiddete sahip akı oluşturularak daha iyi çözüm üretmesi ve radyasyon dozunun daha yumuşak bir geçiş yapması açısından avantajlıdır (24,25).

Ayrıca “step and shoot” tekniğindeki gibi çok sayıda alt alanın ayrı ayrı ışınlanması gibi bir durum olmadığı için “sliding window” tekniğinde tedavi süresi daha kısadır. Ancak daha yüksek MU (monitor unit) değerlerine sahip olduğu için MLC yapraklarından sızan radyasyon miktarı daha yüksektir (26).

2.4.3 Volümetrik Ayarlı Ark Terapi Tekniği

VMAT tekniği, YART’ın daha gelişmiş yeni bir formudur. VMAT tekniğinde gantri hasta etrafında dönerken doz hızı ve MLC yapraklarının hareketi eş zamanlı olarak değişerek radyasyon verilir. Her bir ark ışınlama sırasında dinamik olarak hareket eden MLC yaprakları sayesinde birden fazla segment içerir. Herbir açıda radyasyon dozu verildiği için YART tekniğine göre daha fazla çözüm üretebilme imkanına sahiptir. Bu sebeple hedef üzerinde daha konformal ve homojen bir doz dağılımı sağlarken normal dokuları daha iyi koruyabilmektedir. YART’a göre VMAT tekniğinin avantajı, fraksiyon dozunun 200 cGy olması durumunda ortalama 1,5-3 dakikalık kısa tedavi süresi sağlaması ve MU değerlerini

yaklaşık %50 azaltmasıdır (27). Bree ve ark.'larının akciğer kanserli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada da ortalama MU değeri YART planlarında 985 iken VMAT planlarında 406 olup bu durum MU değerinde %60'a yakın azalmaya işaret etmektedir (28). Böylelikle MU değerlerindeki azalma ile saçılan radyasyon miktarı azalmakta ve bunun sonucu olarak ikincil malignite görülme olasılığı düşmektedir. Özellikle alfa/beta oranı düşük tümörler için YART'taki uzun fraksiyon süresi tümör kontrol olasılığı üzerine olumsuz etki gösterebilir; YART tedavilerinde bu durum dikkate alınmalıdır (29). Ayrıca kısa tedavi süresi sayesinde hasta ve organ hareketlerinden kaynaklanan belirsizler azalarak RT'nin doğruluğu artmakta ve cihazda RT gören günlük hasta sayısı yükseleceği için cihaz daha verimli kullanılabilmektedir.

2.4.4 Hibrid Teknik

Akciğer kanseri RT'sinde PTV'de doz konformitesini sağlayabilmek tek başına 3B-KRT ile bazen mümkün olamamakta ve YART/VMAT denenebilmektedir. Ancak çoğu akciğer kanserli olguda RT'nin tümüyle YART/VMAT şeklinde verilmesi konusunda da bazı çekinceler mevcuttur. Bunlar YART/VMAT ile radyasyon pnömonisi riskinde artış ve bazı teknik belirsizliklerdir.

Akciğer kanserinde YART ve VMAT planlama tekniklerinde radyasyon pnömonisi riskinin yükselmesine yol açacak şekilde düşük doz alan akciğer volümü artabilmektedir. VMAT ve YART tekniklerinin kullanımının dezavantajı özellikle karşı akciğerin hemen hemen tümünün düşük doza maruz kalmasıdır. Bu sorunun YART tekniğinde alanların sınırlı sayıda tutulması ve VMAT tekniğinde tam ark yerine kısmi arkların kullanılması ile azaltılabileceği belirtilmektedir (28).

Akciğer kanseri RT'sinde VMAT ve YART'ın standart olarak kullanılmasını engelleyen teknik endişeler de söz konusudur. Akciğer kanserinde olduğu gibi hareketli tümörler YART/VMAT kullanılarak tedavi edildiği zaman MLC yapraklarının ve hedefin birbirinden bağımsız hareketleri sonucu oluşan uyumsuzluk hedef içerisinde beklenmeyen soğuk noktalar veya normal dokularda sıcak noktalar ortaya çıkarabilecek "motion interplay" etkisi oluşturmaktadır (10, 30, 31).

Akciğer kanseri RT'sinde VMAT ve YART'ın standart olarak kullanılmasını engelleyen teknik endişelerden biri de YART/VMAT planında oluşturulan küçük alanlar için

bilgisayarlı planlama sisteminin içerdiği doz hesaplama doğruluğundaki belirsizliktir. Doz hesaplama algoritmalarından Monte Carlo yönteminin diğer algoritmalara göre gerçek doz dağılımına en yakın sonucu verdiği bilinmektedir (32). Ancak YART ve VMAT doz hesaplama algoritması olarak mevcut ticari sistemlerde Monte Carlo algoritması hesaplamasının uzun zaman alması nedeniyle tercih edilmemektedir. Jeraj ve ark. akciğer, baş-boyun ve prostat kanseri hastaları için YART planlamada Monte Carlo, superposition/convolution ve pencil beam algoritmalarını karşılaştırmışlardır. Akciğerde Monte Carlo'ya göre D_{maks} (maksimum doz) değerinde pencil beam algoritmasının %5, superposition algoritmasının %1 sistematik hata gösterdiği izlenmiştir (33).

Tüm bu nedenlerle akciğer kanseri RT'sinde YART/VMAT'ı belli oranlarda 3B-KRT ile kombine eden hibrid teknikler ortaya konmuştur (4,9). Hibrid teknikte, fraksiyon dozunun büyük çoğunluğunu verecek bir konformal plan oluşturulur. Oluşturulan bu konformal plan baz plan olarak seçilerek hedefteki yeterli doz almayan bölgelerin oluşturulan YART veya VMAT planıyla reçete edilen dozu alması sağlanır.

Hibrid teknikle tek başına 3B-KRT ile sağlanamayan PTV doz konformitesi elde edilebilecektir. Öte yandan tedavinin tamamı yalnızca YART veya VMAT ile verilmediği için harekete ve doz hesaplamaya ilişkin belirsizlikler yanısıra radyasyon pnömonisi riskini belirleyen parametrelerden V_{5Gy} 'de azaltılmış olacaktır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan TPS arşivinde yapılan retrospektif taramada Ocak 2010 - Şubat 2014 tarihleri arasında hedef kitlesi vertebra komşuluğunda bulunan akciğer kanseri tanısı ile RT uygulanmış sekiz erkek hastaya ait önceden çekilmiş olan BT verileri kullanıldı. Olgu grubunun volümleri yeniden girilerek uygulanmış olan doz ve fraksiyonasyondan bağımsız olarak sanal planlar oluşturuldu. Oluşturulan planlardan elde edilen yeni veriler analiz edilerek sonuçlar değerlendirildi.

3.1 Araştırmanın Tipi

Bu tez çalışmasına dahil edilen olgulara ait arşiv materyali retrospektif olarak tarandı. Eclipse marka TPS'de seçilmiş olgu grubuna tedavi ve kritik organ volümleri yeniden girilerek sanal planlar oluşturularak veriler analiz edildi.

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Kasım 2014 – Mart 2015 tarihleri arasında yapıldı.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, TPS arşivinden Ocak 2010 - Şubat 2014 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı ile RT uygulanmış sekiz olgu dahil edildi. Olguların çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir:

Dahil olma kriterleri:

- Akciğer kanseri tanısı almış olma
- 3-B KRT ile tedavi edilmiş olma
- Erkek olma
- $\geq$18 yaş olma
- PTV'nin vertebra komşuluğunda olması

Dışlanma kriterleri:

- PTV'nin vertebra komşuluğu dışında yerleşimde olması
- Kadın olma
- <18 yaş olma

3.4 Çalışma Materyali

Çalışmada materyal olarak Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalın'nda bulunan TPS arşivinden Ocak 2010 - Şubat 2014 tarihleri arasında RT uygulanmış hastalar arasından seçim kriterlerine uygun olan sekiz erkek olgunun BT-Simülatör görüntüleri restrospektif olarak kullanıldı.

3.5 Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmadaki bağımsız değişkenler planlama teknikleri olup (3B-KRT, h-YART1, h-YART2, h-VMAT1, h-VMAT2), bağımlı değişkenler ise planlama sonucu elde edilen toplam ve karşı akciğer için OAD, $V_{5Gy,}$ V_{10Gy}, V_{20Gy}; PTV için ise HI, TC parametreleridir.

3.6 Veri Toplama Araçları

3.6.1 Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan Varian marka "Truebeam stx" model lineer hızlandırıcının verilerini kullanan TPS kullanıldı. Cihaz 6-10-15 MV ve düzleştirici filtrenin kullanılmadığı 6FFF ve 10FFF MV X-ışını ile 6-9-12-15-18 MeV'luk elektron enerjilerine sahiptir. Cihaz ile merkezdeki 32 çifti 2,5mm ve diğer 28 çifti 5mm genişliğinde olmak üzere 120 lifi sayesinde "sliding window" YART, VMAT ve Stereotaksik RT gibi tedaviler yapılabilmektedir.



[2]**Şekil 2.** Yüksek enerjili lineer hızlandırıcı (34)

3.6.2 Bilgisayarlı Tomografi-Simülatör

Çalışmada kullanılan olgulara ait BT görüntüleri Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı'nda bulunanan Siemens marka "Emotion" model X-ışını üretebilen BT-Simülatör cihazından elde edildi. Cihaz 1-10 mm arasında değişebilen kesit kalınlıkları kullanarak görüntüleme yapabilmektedir.



[3]**Şekil 3.** Bilgisayarlı Tomografi-Simülatör (35)

[2] https://www.varian.com/oncology/products/treatment-delivery/truebeam-radiotherapy-system

[3]http://usa.healthcare.siemens.com/marketing-toolkits/computed-tomography-toolkit/somatom-definition-edge/image-gallery/product-images

3.6.3 Tedavi Planlama Sistemi

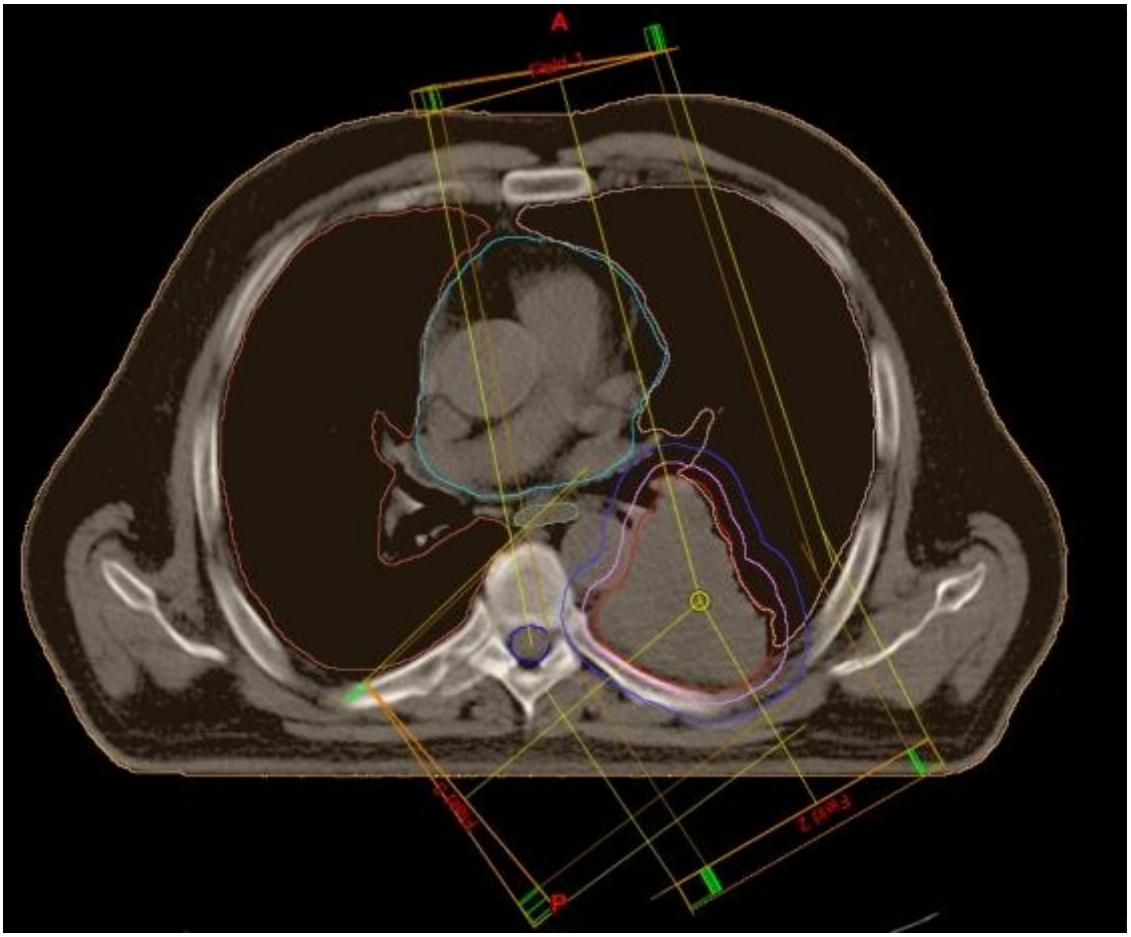
Çalışmada Eclipse marka (Versiyon 11) TPS kullanıldı. Yüksek enerjili lineer hızlandırıcının dozimetrik verilerini içeren bu sistem BT-Simülatör'den aktarılan görüntüleri kullanarak 3B-KRT, YART, VMAT, Stereotaksik RT, brakiterapi gibi her türlü RT planlamasını gerçekleştirebilmektedir. Hedef volüm ve normal dokuların almış oldukları dozları doz-volüm histogramında kontrol etme olanağı vererek ideal RT tekniğinin uygulanmasını sağlayabilmektedir.

Hastaların çekilmiş BT görüntüleri üzerindeki hedef volüm ve normal organlar radyasyon onkoloğu tarafından tekrar kontrol edilip gerekli düzeltmeler yapıldı. Her bir hasta için beş farklı teknikle (3B-KRT, h-YART1, h-YART2, h-VMAT1, h-VMAT2) sanal tedavi planları oluşturuldu. Her hastaya görmüş olduğu tedavideki doz fraksiyon şemasından bağımsız olarak 200 cGy'lik fraksiyon dozuyla toplamda 4800 cGy-6600 cGy arasında doz verilen sanal planlar oluşturuldu.



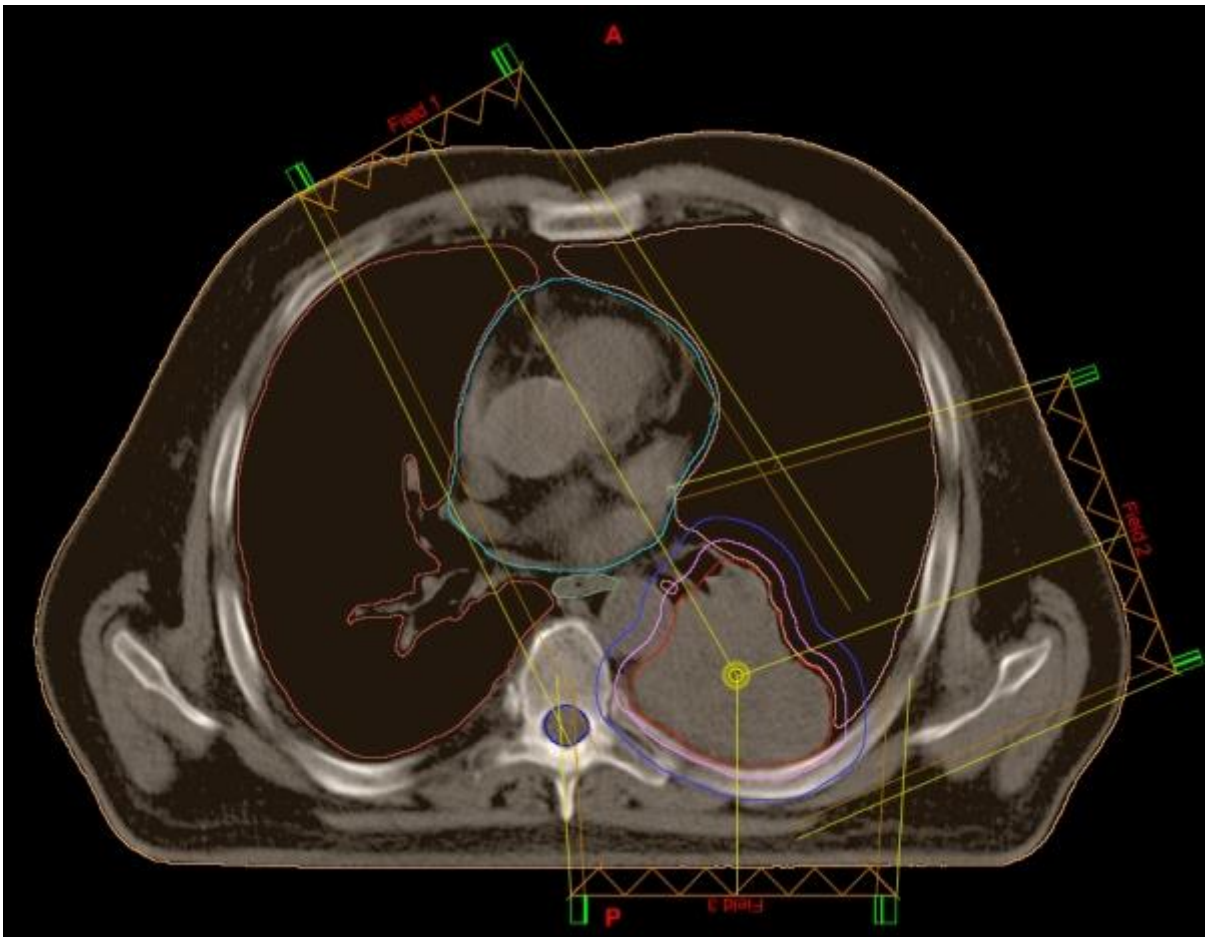
Şekil 4. BT-simülatör cihazından planlama bilgisayarına aktarılan kesitlerde radyasyon onkoloğu tarafından konturlanan hedef volüm ve normal dokular

3B-KRT planlarında hedef volümün yerleşimine göre 6, 10, 15 MV X-ışını enerjileri ile ikisi önden ikisi arka yönlerden olmak üzere dört alan kullanıldı. Hibrid planların konformal kısmında hedef volümün yerleşimine göre 6, 10, 15 MV X-ışını enerjileri ile biri önden ikisi arka yönlerden olmak üzere üç alan tercih edildi. Gerek 3B-KRT tekniğinde, gerekse hibrid tekniklerde baz alınan konformal planlarda oluşturulan alanlarda MLC yaprakları PTV'ye otomatik olarak 7 mm emniyet payı verilerek şekillendirildi. Hedefin konumuna göre spinal kordun tolerans dozunun üzerine çıkılmaması için spinal kord tarafından bir miktar pay azaltıldı. PTV'de homojen bir doz dağılımı elde etmek için alanlarda uygun açılara sahip sanal wedge kullanıldı. YART ve VMAT için baz plan olarak alınmak üzere PTV'ye tanımlanan 200 cGy'lik fraksiyon dozunun %90 ve %50'sini verecek şekilde aynı standartlarda iki konformal plan oluşturuldu.



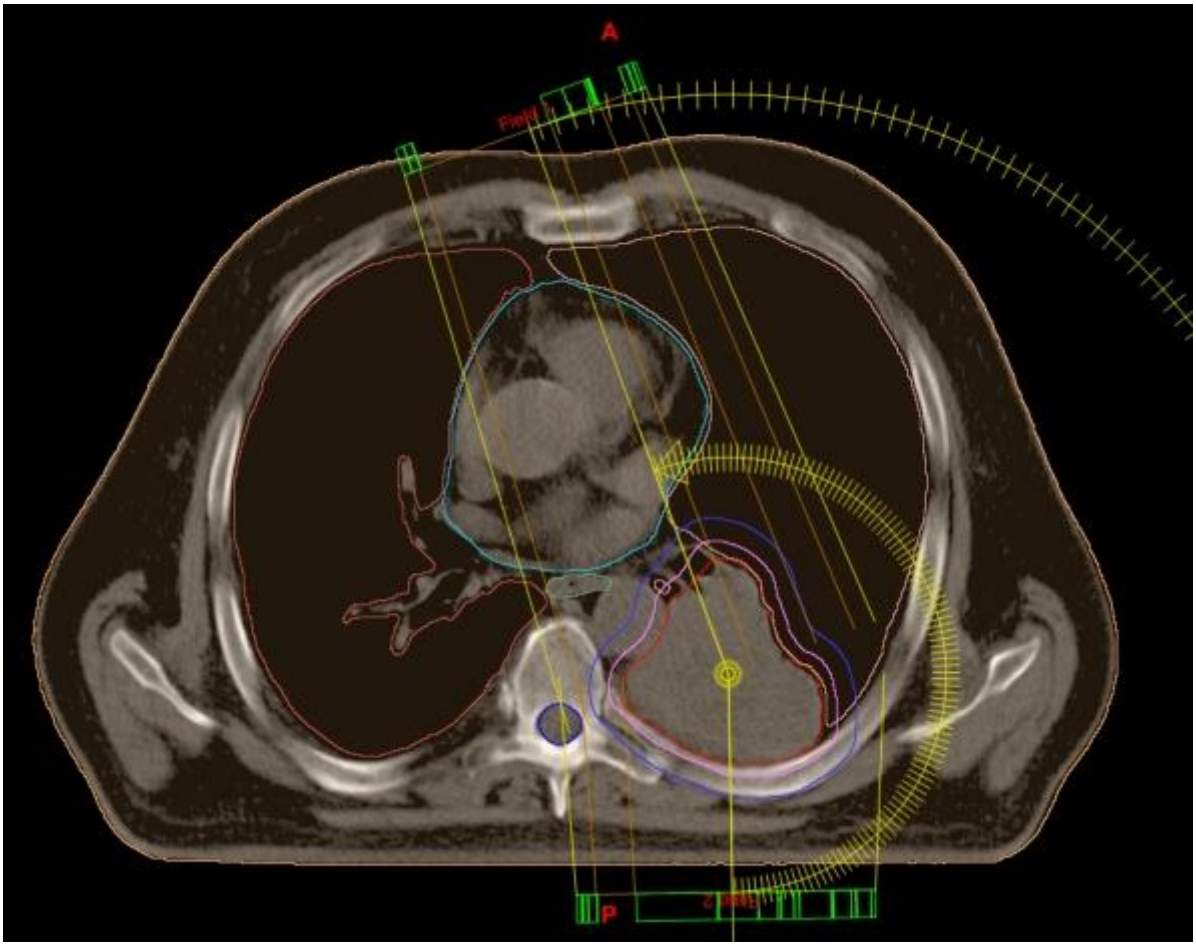
Şekil 5. Hibrid tekniklerde baz alınan konformal planın aksiyel kesit görüntüsünde alan konfigürasyonu

Hibrid tekniğin YART kısmı planlanırken hibrid tekniğin konformal kısmındaki açılardan farklı yönlerde verilen ikisi önden biri arkadan olmak üzere 3 alan kullanıldı. Tüm ışın alanlarında 6 MV X-ışını enerjisi seçildi ve fraksiyon dozunun %90 ve %50'sini veren konformal planlar baz alınarak geriye kalan fraksiyon dozunun sırasıyla %10 (h-YART1) ve %50'sini (h-YART2) veren YART planları oluşturuldu. Optimizasyon işlemi oluşturulan konformal planlar baz alınarak gerçekleştirildi.



Şekil 6. H-YART tekniğinde aksiyel kesit görüntüsünde YART alanlarının konfigürasyonu

Hibrid tekniğin VMAT kısmının planlamasında ise karşı akciğeri korumak için 6 MV X-ışını enerjisi ile 194°'lik iki kısmi ark uygulandı. Tıpkı YART planlarında olduğu gibi konformal planlar baz alınarak geriye kalan fraksiyon dozunun sırasıyla %10 (hVMAT1) ve %50'sini (h-VMAT2) veren VMAT planları oluşturuldu. Optimizasyon işlemi aynı konformal planlar baz alınarak gerçekleştirildi.



Şekil 7. H-VMAT tekniğinde aksiyel kesit görüntüsünde kısmi arkların görünümü

Tüm tekniklerde doz hesaplamasında AAA "Analytic Anisotropic Algorithm" kullanıldı. Ayrıca tüm planlarda %100 izodozu seçilerek PTV'nin %95'inin reçete edilen dozun en az %93'ü tarafından kapsanması ($D_{\%95} \geq \%93$) sağlandı.

Toplam ve karşı akciğer için literatürde (4,10,31,36) belirtildiği üzere V_{5Gy} ($\geq$ 5 Gy doz alan % volüm), V_{10Gy}, V_{20Gy} ve OAD (ortalama akciğer dozu) parametreleri DVH'lerden kaydedildi. Ayrıca PTV açısından literatürde (28,37,38) belirtildiği üzere HI ve TC hesaplamaları için gereken parametreler DVH'lerden kaydedildi.

$HI=D_{\%5}/D_{\%95}$ ($D_{\%5}$: PTV'nin %5'inin aldığı doz, $D_{\%95}$: PTV'nin %95'inin aldığı doz)

$TC=TV_{PIV}/TV$ (TV_{PIV}: reçete edilen dozu alan PTV volümü, TV: toplam PTV volümü, PIV:reçete edilen dozu alan volüm)

3.6.4 Veri Kayıt Formu

Tez çalışmasında her olguya ait toplam ve karşı akciğer için $V_{5Gy,}$ V_{10Gy}, V_{20Gy}, OAD değerleri, PTV için ise $D_{\%5}$, $D_{\%95}$, TV_{PIV}, TV, HI ve TC parametreleri veri kayıt formuna işlendi.

Tablo.1 Veri Kayıt Formu Örneği

	Kritik Organ																			
Hastalar	**V_5 (%)**					**V_{10} (%)**					**V_{20} (%)**					**OAD (cGy)**				
1																				
2																				
3																				
.																				

3.6.5 Uluslararası Radyasyon Ölçümleri ve Birimleri Komitesinin 50, 62 ve 83 Numaralı Raporları

3B- Konformal RT planlamada kullanılan hedef volümler (GTV - Görülebilir Tümör Volümü, CTV - Klinik Hedef Volüm, PTV - Planlanan Hedef Volüm) ve diğer riskli organlar için ICRU 50 ve 62 numaralı raporları referans alındı (18,19). YART ve VMAT planlamada ise ICRU 83 numaralı rapor önerileri dikkate alındı (20).

3.7 Araştırma Planı



3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Tez çalışmasına dahil edilen her olgu için 3B-KRT, h-YART1, h-YART2, h-VMAT1, h-VMAT2 olmak üzere toplam beş teknik kullanılarak planlar oluşturuldu. Tedavi planlarına ait DVH'larından toplam ve karşı akciğer için ayrı ayrı olmak üzere $V_{5Gy,}$ V_{10Gy}, V_{20Gy}, OAD parametreleri ve PTV için $D_{\%5}$, $D_{\%95}$, TV_{PIV}, TV, HI ve TC parametreleri kaydedildi. SPSS istatistik programı ile elde edilen verilerin analizi gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen olgu sayısı 30'un altında olduğundan non-parametrik test yapıldı. Ayrıca çalışmada beş ilişkili veri karşılaştırıldığında Friedman testi, iki ilişkili veri karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed

Rank testi kullanıldı. Friedman tesi, tekrarlı ölçümler varyans analizinin parametrik olmayan karşılığıdır. Tesadüf blokları denemesi kullanılarak yapılan çalışmalarda parametrik varyans analizinin gerektirdiği varsayımların geçerli olmaması durumunda kullanılmak üzere Milton Friedman tarafından geliştirilmiştir (39). Bir grubun veya örneğin iki ilişkili değişkene ait ortalamalarının karşılaştırılarak ortalamalar arasındaki farkın belirli bir güven düzeyinde anlamlı olup olmadığının analizi için Wilcoxon testi kullanılır. Bu testte hipotezler kurularak gruplar arasındaki farklılığın tesadüften kaynaklanma ihtimali belirlenmektedir (40).

İstatistiksel açıdan anlamlılık için Friedman testinde $p<0,05$; Wilcoxon Signed Rank testinde ise dört adet ikili karşılaştırma yapıldığı için Bonferroni düzeltmesi ile (0,05/4) $p<0,0125$ gerekliliği kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi birden fazla ikili karşılaştırma yapılması durumunda yanlış pozitif sonuçları engellemek amacıyla önerilir ve $p<0,05$ değerinin karşılaştırma sayısına bölünmesiyle elde edilen daha küçük bir p değerinin anlamlılık sınırı kabul edilmesi şeklinde uygulanır (41).

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmada kullanılan olgu sayısının azlığı ve retrospektif olması araştırmanın güçsüz yanlarıdır.

3.10. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 04.12.2014 tarih ve 2014/36-03 karar no.'lu toplantısında "VERTEBRA KOMŞULUĞUNDAKİ AKCİĞER KANSERLERİNDE FARKLI AĞIRLIKTA YART ve VMAT BİLEŞENİ İÇEREN HİBRİD TEKNİKLERİN 3B-KRT ile KARŞILAŞTIRILMASI" isimli araştırmanın onayı alındı.

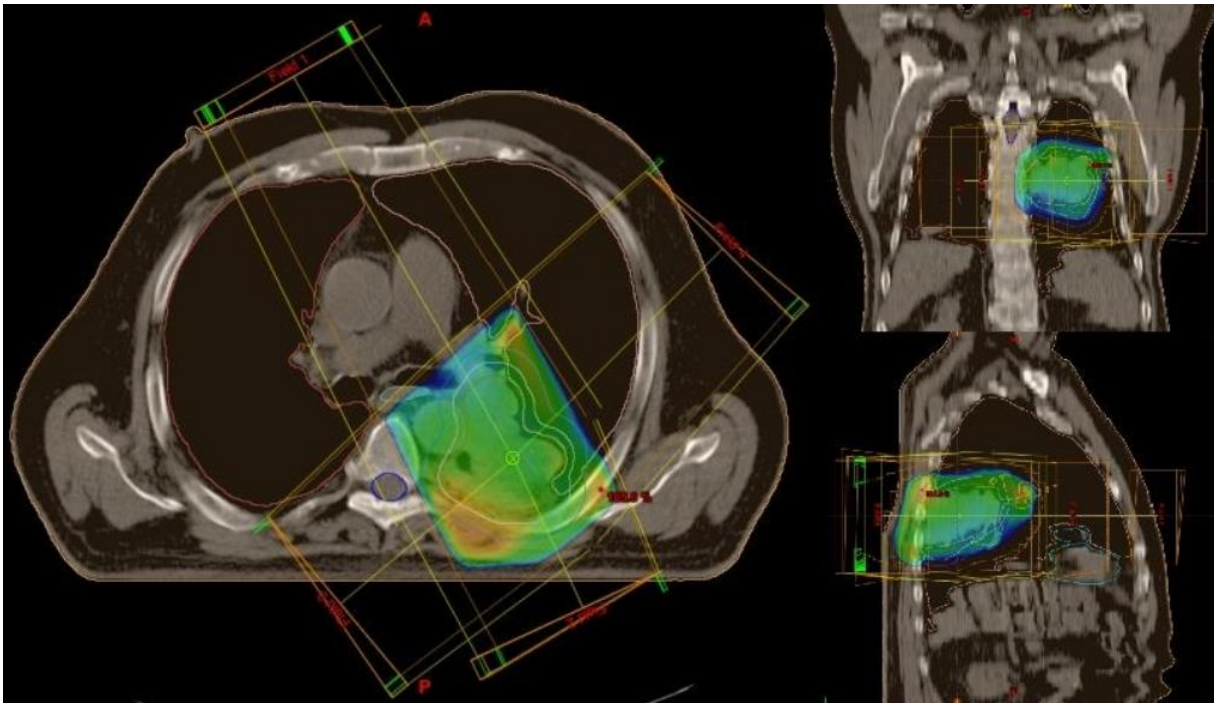
4.BULGULAR

Çalışmadaki sekiz olguya gerçekte almış oldukları doz-fraksiyonasyon şemasından ve RT tekniğinden bağımsız olarak beş farklı teknikte planlar uygulandı. Çalışmada fraksiyon dozu 200 cGy olmak üzere hastalara verilen ortalama toplam dozun 5475 cGy (4800-6600) olduğu gözlendi. Hastalara ait doz-fraksiyon bilgileri Tablo 2'de görülmektedir.

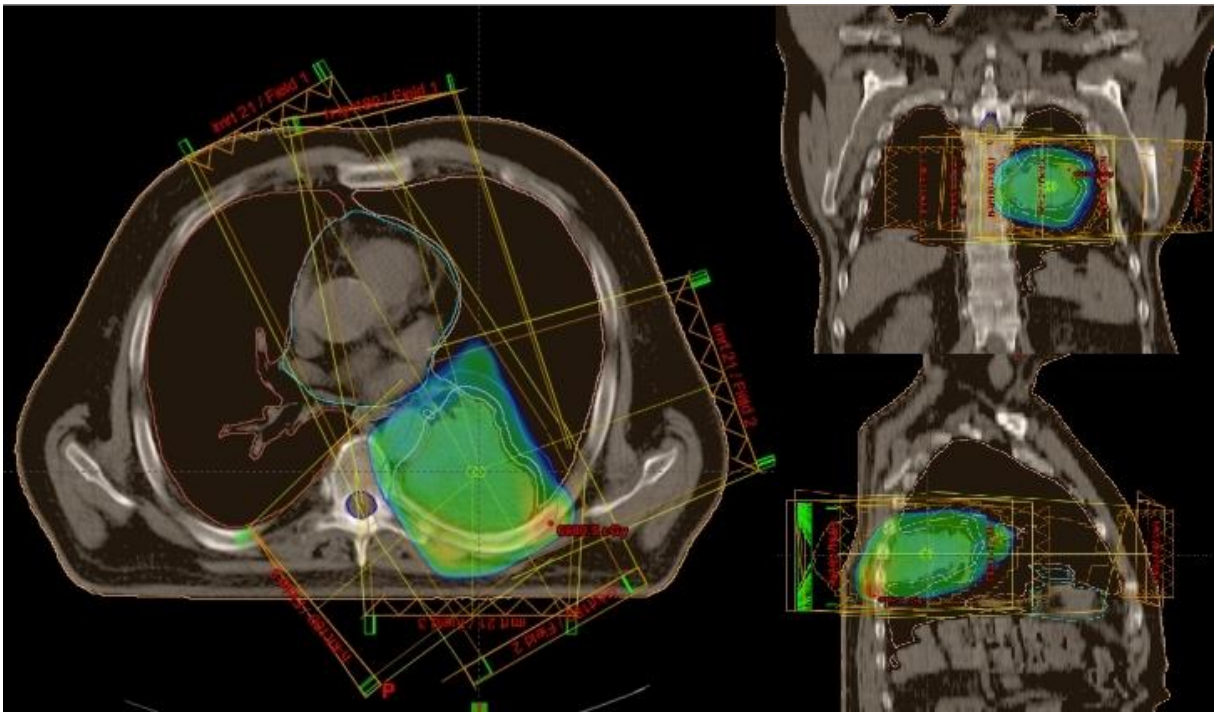
Tablo2. Olgulara ait hasta, tümör ve Radyoterapi özellikleri

Olgu No	Evresi	Yaşı	Çalışmadaki Fraksiyon Şeması	Gerçekte Verilen Fraksiyon Şeması
1	Evre IIIB	80	25x200 cGy	1x800 cGy
2	Evre IV	74	33x200 cGy	10x300 cGy
3	Evre IIIB	65	25x200 cGy	30x200 cGy
4	Evre IIB	68	33x200 cGy	33x200 cGy
5	Evre IV	68	30x200 cGy	13x300 cGy
6	Evre IV	57	25x200 cGy	10x300 cGy
7	Evre IV	105	24x200 cGy	10x300 cGy
8	Evre IV	65	24x200 cGy	10x300 cGy

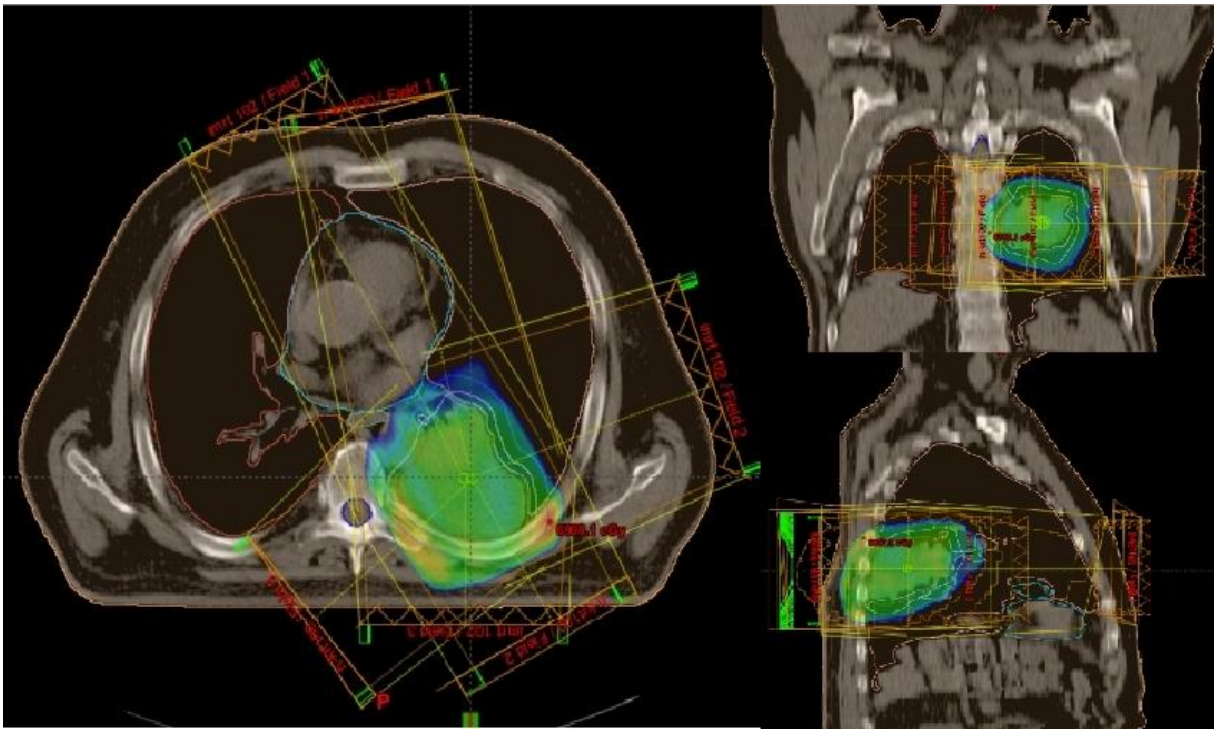
Olgulardan biri için beş ayrı teknikle oluşturulan planlara ait doz dağılımları Şekil 8-12'de görülmektedir. Bu şekillerde reçete edilen dozun %95'ini kaplayan alan izlenmektedir.



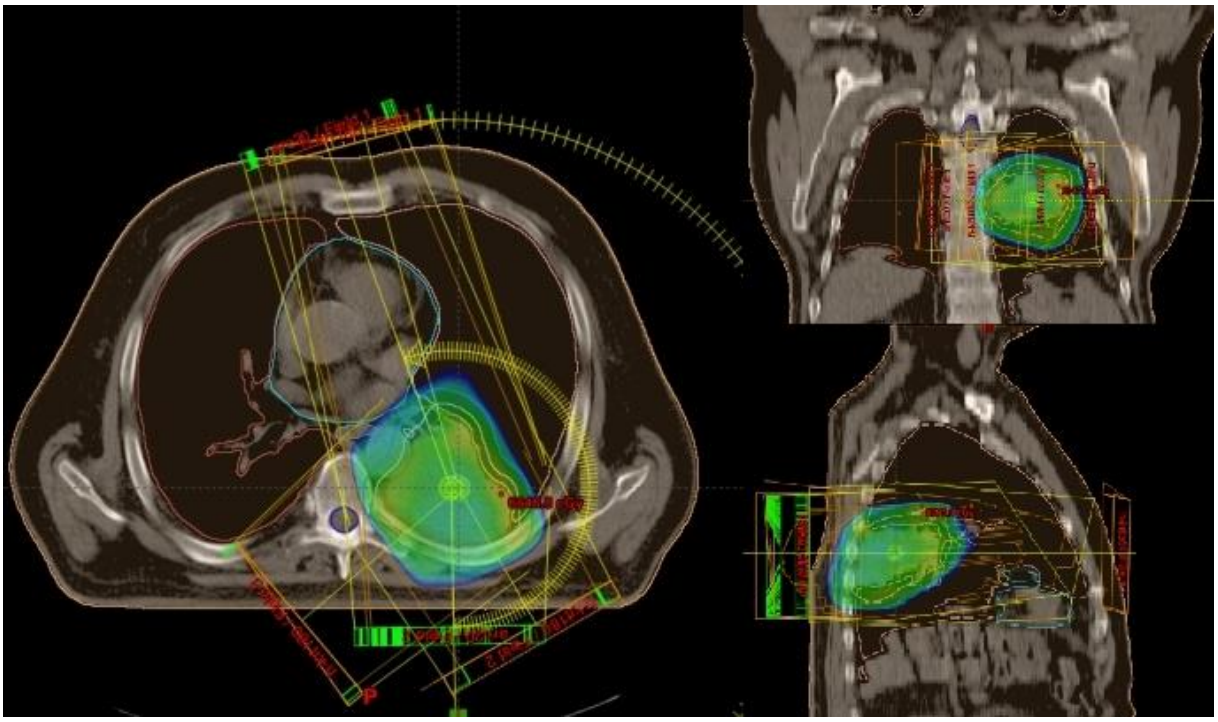
Şekil 8. 3B-KRT tekniği ile planlanmış bir olgunun sagital, koronal ve aksiyel görüntüleri



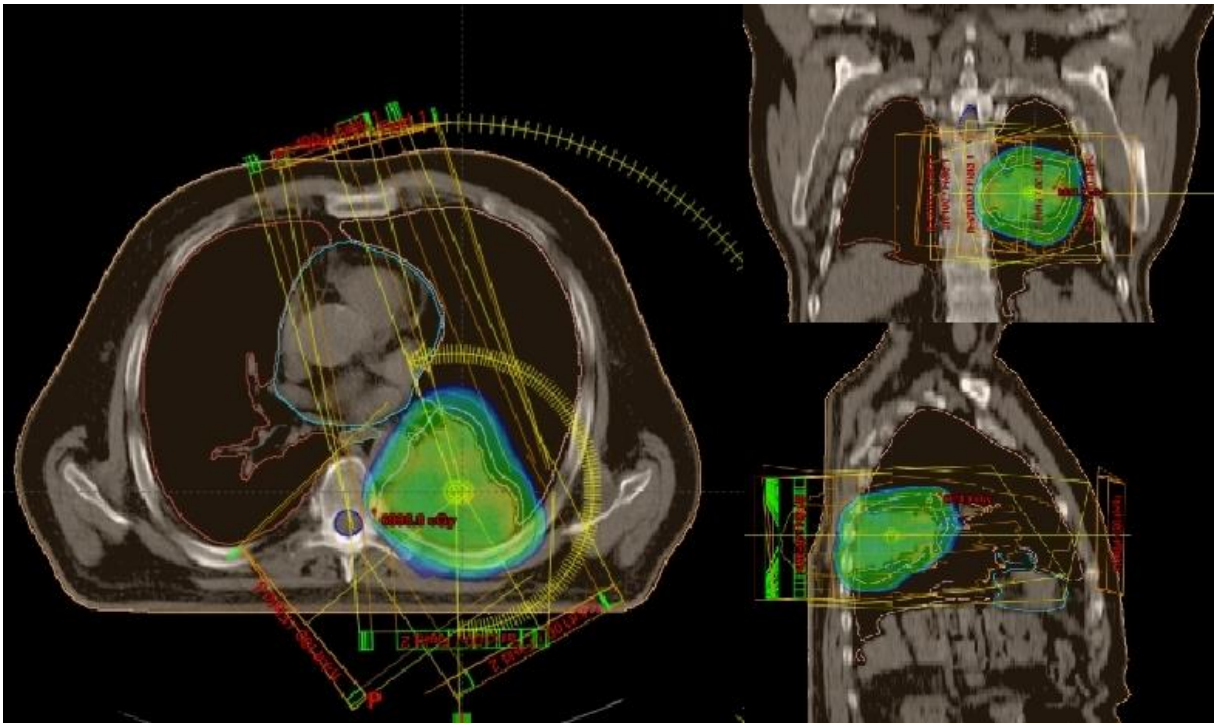
Şekil 9. H-YART1 tekniği ile planlanmış bir olgunun sagital, koronal ve aksiyel görüntüleri



Şekil 10. H-YART2 tekniği ile planlanmış bir olgunun sagital, koronal ve aksiyel görüntüleri



Şekil 11. H- VMAT1 tekniği ile planlanmış bir olgunun sagital, koronal ve aksiyel görüntüleri

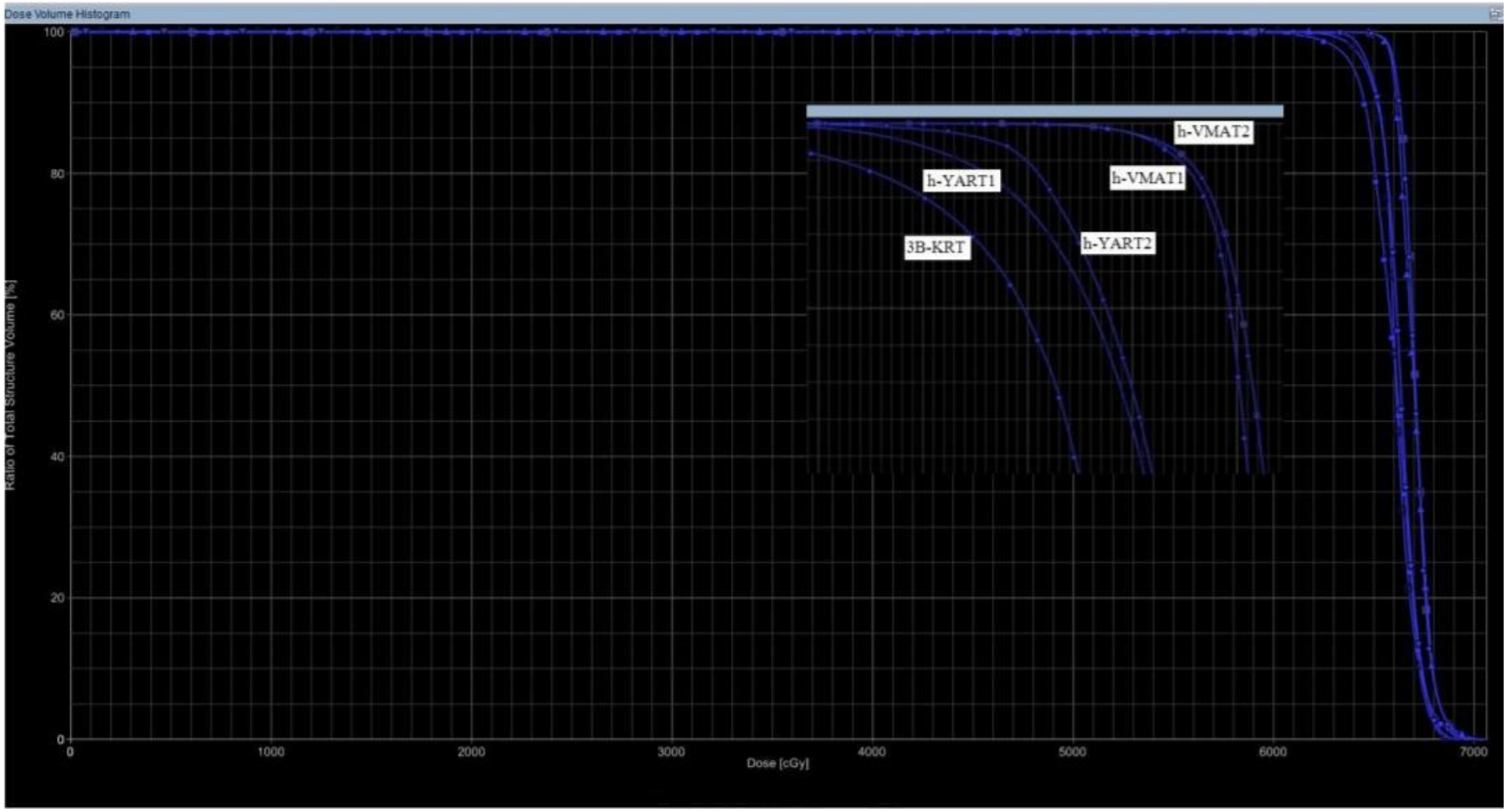


Şekil 12. H-VMAT2 tekniği ile planlanmış bir olgunun sagital, koronal ve aksiyel görüntüleri

4.1. PTV

Tüm olgularda herhangi bir teknikle sağlanan PTV için $D_{\%95}$ parametresi ortalama %98,3 (%93,0- %102,2) bulundu.

Beş farklı tekniğin PTV DVH'ları Şekil 13'de izlenmektedir.



Şekil 13. Beş farklı planlama tekniği için elde edilen PTV DVH' ları

Tablo 3. Tüm olgularda beş farklı tekniğe ait homojenite verileri

Olgu No	PTV														
	3B-KRT			H-YART1			H-YART2			H-VMAT1			H-VMAT2		
	$D_{\%5}$ (cGy)	$D_{\%95}$ (cGy)	HI	$D_{\%5}$ (cGy)	$D_{\%95}$ (cGy)	HI	$D_{\%5}$ (cGy)	$D_{\%95}$ (cGy)	HI	$D_{\%5}$ (cGy)	$D_{\%95}$ (cGy)	HI	$D_{\%5}$ (cGy)	$D_{\%95}$ (cGy)	HI
1	5172,5	4812,2	1,07	5094,4	4885,8	1,04	5171,8	4898,1	1,05	5184,9	4981,1	1,04	5218,1	5015,2	1,04
2	6777,9	6395,9	1,05	6761,6	6460,1	1,04	6775,0	6475,0	1,04	6827,1	6593,5	1,03	6826,4	6603,4	1,03
3	5146,6	4792,7	1,07	5202,5	4898,0	1,06	5141,8	4941,2	1,04	5152,0	4905,3	1,05	5152,1	4967,0	1,03
4	6807,6	6296,4	1,08	6814,1	6384,0	1,06	6859,2	6533,4	1,04	6870,2	6567,7	1,04	6897,5	6595,9	1,04
5	6175,8	5787,5	1,06	6101,6	5881,6	1,03	6246,1	6019,9	1,03	6118,1	5882,0	1,04	6282,9	6061,4	1,03
6	5143,6	4824,5	1,06	5156,7	4889,1	1,05	5148,1	4911,2	1,04	5210,9	4961,4	1,05	5177,3	4984,3	1,03
7	4927,6	4653,1	1,05	4931,6	4675,5	1,05	4959,3	4720,1	1,05	5004,2	4792,4	1,04	5062,4	4905,4	1,03
8	4987,6	4459,4	1,11	5007,5	4694,5	1,06	4914,5	4709,6	1,04	4963,6	4790,0	1,03	4972,7	4797,4	1,03

Tablo 4. Tüm olgularda beş farklı tekniğe ait konformalite verileri

Olgu No	PTV														
	3B-KRT			H-YART1			H-YART2			H-VMAT1			H-VMAT2		
	TV_{PIV} (cm^3)	TV (cm^3)	TC	TV_{PIV} (cm^3)	TV (cm^3)	TC	TV_{PIV} (cm^3)	TV (cm^3)	TC	TV_{PIV} (cm^3)	TV (cm^3)	TC	TV_{PIV} (cm^3)	TV (cm^3)	TC
1	245,0	469,2	0,52	315,6	469,2	0,67	343,8	469,2	0,73	400,3	469,2	0,85	459,7	469,2	0,97
2	245,0	450,7	0,54	260,5	450,7	0,57	303,0	450,7	0,67	420,7	450,7	0,93	429,9	450,7	0,95
3	36,5	64,7	0,56	43,6	64,7	0,67	47,4	64,7	0,73	44,5	64,7	0,68	55,4	64,7	0,85
4	325,7	561,5	0,58	401,7	561,5	0,71	468,5	561,5	0,83	479,8	561,5	0,85	529,9	561,5	0,94
5	209,1	386,6	0,54	237,8	386,6	0,61	377,9	386,6	0,97	241,4	386,6	0,62	383,3	386,6	0,99
6	196,9	359,9	0,54	208,8	359,9	0,58	256,1	359,9	0,71	284,0	359,9	0,78	326,2	359,9	0,90
7	136,1	262,4	0,51	146,4	262,4	0,55	205,0	262,4	0,78	235,5	262,4	0,89	262,3	262,4	1,0
8	480,7	997,3	0,48	522,8	997,3	0,52	681,0	997,3	0,68	905,3	997,3	0,90	940,7	997,3	0,94

Beş farklı tekniğin PTV HI ve TC değerleri ile beşli ve ikili karşılaştırmalarına ilişkin değerler sırasıyla Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. Beş farklı tekniğin PTV homojenite ve konformite parametreleri

PTV										
Değerler	**HI**					**TC**				
Teknikler	**3B-KRT**	**h-YART1**	**h-YART2**	**h-VMAT1**	**h-VMAT2**	**3B-KRT**	**h-YART1**	**h-YART2**	**h-VMAT1**	**h-VMAT2**
Minimum	1,06	1,04	1,04	1,04	1,03	0,48	0,52	0,67	0,62	0,86
Maksimum	1,12	1,07	1,06	1,05	1,05	0,58	0,72	0,98	0,93	1,0
Ortanca	1,07	1,06	1,05	1,04	1,04	0,54	0,60	0,73	0,85	0,95
Ortalama±	1,08±	1,05±	1,05±	1,04±	1,04±	0,54±	0,62±	0,76±	0,82±	0,95±
Standart Hata	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00	0,03	0,07	0,10	0,11	0,05

Tablo 6. Beş farklı tekniğin HI ve TC değerleri yönünden karşılaştırma sonuçları

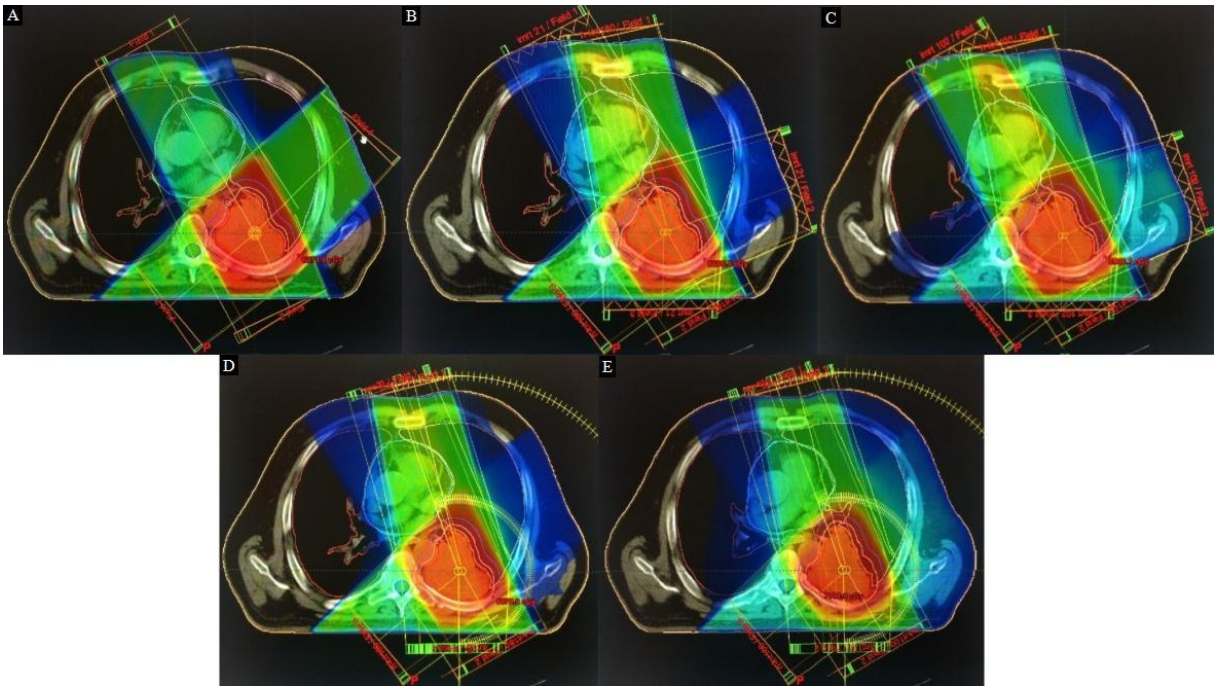
PTV p Değeri		
Karşılaştırma Tipi	**HI**	**TC**
3B-KRT/h-YART1/ h-YART2/h-VMAT1/ h-VMAT2	**0,000**	**0,000**
3B-KRT/h-YART1	**0,012**	**0,012**
3B-KRT/h-YART2	**0,012**	**0,012**
3B-KRT/h-VMAT1	**0,012**	**0,012**
3B-KRT/h-VMAT2	**0,012**	**0,012**

Tablo 5 ve 6'de görüldüğü gibi beş farklı tekniğin karşılaştırmasında ve hibrid tekniklerin 3B-KRT tekniğiyle ikili karşılaştırmalarının tümünde homojenite ve konformite açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. TC parametresinde 3B-KRT'ye göre h-YART1, h-YART2, h-VMAT1 ve h-VMAT2; sırasıyla %10, %26, %36 ve %43 artış sağlamıştır. HI parametresinde ise 3B-KRT'ye göre h-YART1, h-YART2, h-VMAT1 ve h-VMAT2; sırasıyla %1, %2, %3 ve %3 artış sağlamıştır.

PTV için HI ve TC parametrelerinin ortanca değerleri göz önünde tutulduğunda h-VMAT tekniklerinin, h-YART tekniklerine göre daha homojen ve daha konformal göründükleri izlenmektedir. Ayrıca TC parametresinin ortanca değerlerine bakıldığında, YART ağırlığının %50 olduğu h-YART2 tekniğinin % 10 YART ağırlığı olan h-YART1'den daha konformal olduğu görülmektedir. Benzer şekilde VMAT ağırlığının %50 olduğu h-VMAT2 tekniğinin % 10 VMAT ağırlığı olan h-VMAT1'den daha konformal olduğu izlenimi alınmaktadır.

4.2. Akciğer

Olgulardan biri için beş ayrı teknikle oluşturulan planlara ait doz dağılımları Şekil 14'de görülmektedir. Bu şekillerde > 500 cGy alan volüm gösterilmişir.



Şekil 14. >500 cGy alan volümler (A) 3B-KRT, (B) h-YART1, (C) h-YART2, (D) h-VMAT1, (E) h-VMAT2

4.2.1 Toplam Akciğer

Beş farklı tekniğin toplam akciğer doz-volüm parametreleri ile beşli ve ikili karşılaştırmalarına ilişkin değerler sırasıyla Tablo 8 ve Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 7. Tüm olgularda beş farklı tekniğe ait toplam akciğer verileri

Olgu No	Toplam Akciğer																			
	3B-KRT				H-YART1				H-YART2				H-VMAT1				H-VMAT2			
	V_5 (%)	V_{10} (%)	V_{20} (%)	OAD (cGy)	V_5 (%)	V_{10} (%)	V_{20} (%)	OAD (cGy)	V_5 (%)	V_{10} (%)	V_{20} (%)	OAD (cGy)	V_5 (%)	V_{10} (%)	V_{20} (%)	OAD (cGy)	V_5 (%)	V_{10} (%)	V_{20} (%)	OAD (cGy)
1	18,7	14,6	11,4	606,6	21,3	13,5	9,9	606,2	22,9	14,6	11,0	624,1	23,6	15,0	10,2	643,1	33,6	17,9	10,9	701,5
2	46,9	36,4	28,3	1425,3	53,1	41,8	23,6	1453,1	60,8	42,7	28,7	1527,2	54,2	42,2	24,0	1462,2	63,2	41,3	27,5	1503,1
3	10,9	8,7	6,4	286,9	11,2	8,7	3,5	273,4	13,1	8,7	4,3	306,3	11,7	8,8	3,4	289,8	16,1	8,8	3,9	330,1
4	30,2	25,7	20,3	1082,3	31,5	26,0	21,4	1154,9	31,6	26,3	21,9	1159,6	32,5	26,0	21,1	1163,1	38,3	25,7	21,3	1147,1
5	27,3	22,5	18,5	939,2	29,6	24,1	16,2	935,4	32,8	25,7	20,4	1000,1	30,8	24,5	16,6	950,2	38,4	24,9	18,7	972,8
6	17,1	13,7	11,1	523,6	17,5	13,6	8,8	511,5	19,0	14,0	9,6	529,1	18,7	13,6	8,9	529,2	29,3	16,4	9,5	585,7
7	27,5	21,2	15,4	676,9	30,1	22,7	9,7	641,0	30,8	22,0	9,6	652,0	31,9	23,9	10,2	680,5	33,5	24,4	10,6	706,6
8	44,8	38,6	31,3	1373,0	48,1	40,2	27,4	1346,2	52,3	41,4	31,3	1412,3	49,8	40,1	26,5	1351,1	61,5	41,6	26,7	1398,5

Tablo 8. Toplam akciğer doz-volüm parametreleri yönünden beş farklı tekniğin karşılaştırma sonuçları

Toplam Akciğer																				
Parametreler	**V_5 (%)**					**V_{10} (%)**					**V_{20} (%)**					**OAD (cGy)**				
Teknikler	**3B-KRT**	**h-YART1**	**h-YART2**	**h-VMAT1**	**h-VMAT2**	**3B-KRT**	**h-YART1**	**h-YART2**	**h-VMAT1**	**h-VMAT2**	**3B-KRT**	**h-YART1**	**h-YART2**	**h-VMAT1**	**h-VMAT2**	**3B-KRT**	**h-YART1**	**h-YART2**	**h-VMAT1**	**h-VMAT2**
Minimum	10,9	11,2	13,1	11,7	16,1	8,7	8,7	8,7	8,8	8,8	6,4	3,5	4,3	3,4	3,9	287	273	306	290	330
Maksimum	46,9	53,1	60,8	54,2	63,2	38,6	41,8	42,7	42,2	41,6	31,3	27,4	31,3	26,5	27,5	1425	1453	1527	1462	1503
Ortanca	27,4	29,9	31,2	31,4	36,0	21,9	23,4	23,9	24,2	24,7	17,0	13,1	15,7	13,4	14,8	808	788	826	815	840
Ortalama ± Standart Hata	27,9± 12,8	30,3± 14,4	32,9± 16,2	31,7± 14,5	39,2± 15,9	22,7± 10,7	23,8± 12,2	24,4± 12,5	24,3± 12,0	25,1± 11,5	17,8± 8,6	15,1± 8,4	17,1± 9,9	15,1± 8,2	16,1± 8,7	864± 410	865± 424	901± 441	884± 416	918± 410

Tablo 9. Toplam akciğer doz-volüm parametreleri yönünden beş farklı tekniğin karşılaştırma sonuçları

Toplam Akciğer p Değeri				
Karşılaştırma Tipi	**V_{5Gy} (%)**	**V_{10Gy} (%)**	**V_{20Gy} (%)**	**OAD**
3B-KRT/h-YART1 / h-YART2/h-VMAT1/ h-VMAT2	**0,000**	**0,011**	**0,004**	**0,001**
3B-KRT/h-YART1	**0,012**	0,090	0,017	0,575
3B-KRT/h-YART2	**0,012**	0,028	0,553	0,050
3B-KRT/h-VMAT1	**0,012**	0,021	0,017	0,069
3B-KRT/h-VMAT2	**0,012**	0,018	0,069	**0,012**

Toplam akciğer parametreleri yönünden tüm teknikler karşılaştırıldığında V_{5Gy}, V_{10Gy}, V_{20Gy} ve OAD için istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü ($p<0,05$). V_{5Gy} parametresinin ortanca değerlerine bakıldığında, 3B-KRT tekniğinin diğer tüm tekniklere göre en düşük değeri sağladığı gözlendi. Tüm hibrid teknikler, 3B-KRT tekniğiyle ikili karşılaştırıldığında V_{5Gy} parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenirken ($p=0,012$), V_{10Gy} ve V_{20Gy} parametrelerinde bu fark saptanmadı. .Ayrıca OAD parametresi yönünden yalnızca h-VMAT2 tekniği ile 3B-KRT tekniği arasında anlamlı fark gözlendi ($p=0,012$).

Toplam akciğerin V_{5Gy} parametresi açısından ortanca değerler göz önünde tutulduğunda h-VMAT tekniklerinin, eşdeğer ağırlıklı h-YART tekniklerine göre daha yüksek değerler ortaya koyduğu izlenmiştir. Çalışmada %50 oranında YART/VMAT bileşeni içeren tekniklerden h-VMAT2 tekniği, h-YART2 tekniğine göre toplam akciğerin V_{5Gy}'i açısından

%13 daha yüksek çıkmıştır. Toplam akciğerin V_{5Gy}'i için; h-VMAT2, h-VMAT1 tekniğine göre %13; h-YART2 ise h-YART1 tekniğine göre %4 artışa yol açmıştır.

Toplam akciğer için h-VMAT2 tekniğinin h-YART2'ye göre daha düşük ortanca V_{20Gy} değerleri sağlayabildiği izlenimi söz konusudur.

Toplam akciğer için h-VMAT tekniklerinin, h-YART tekniklerine göre daha yüksek ortanca OAD değerlerine yol açtığı izlenmektedir. Yine toplam akciğer için; h-YART2 tekniğinin h-YART1'den, h-VMAT2 tekniğinin h-VMAT1'den daha yüksek OAD değerleri ortaya koyduğu izlenimi alınmaktadır.

4.2.2. Karşı Akciğer

Beş farklı tekniğin toplam akciğer doz-volüm parametreleri ile beşli ve ikili karşılaştırmalarına ilişkin değerler sırasıyla Tablo 11 ve Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Tüm olgularda beş farklı tekniğe ait karşı akciğer verileri

Olgu No	Karşı Akciğer																			
	3B-KRT				H-YART1				H-YART2				H-VMAT1				H-VMAT2			
	V_5 (%)	V_{10} (%)	V_{20} (%)	OAD (cGy)	V_5 (%)	V_{10} (%)	V_{20} (%)	OAD (cGy)	V_5 (%)	V_{10} (%)	V_{20} (%)	OAD (cGy)	V_5 (%)	V_{10} (%)	V_{20} (%)	OAD (cGy)	V_5 (%)	V_{10} (%)	V_{20} (%)	OAD (cGy)
1	8,9	5,5	2,1	212,7	13,2	3,8	1,1	227,8	16,4	5,1	2,3	279,3	17,1	5,9	1,3	302,0	35,6	11,0	2,1	437,4
2	19,1	12,1	8,7	527,2	25,1	17,2	2,5	498,9	38,4	16,2	9,1	693,6	27,1	17,4	1,8	500,4	44,8	11,6	1,4	563,6
3	4,5	3,2	2,0	131,6	5,2	3,6	2,3	165,4	8,0	3,6	2,4	188,6	5,8	3,6	2,3	186,4	12,2	4,0	1,5	229,5
4	6,6	4,6	1,2	187,4	8,4	5,2	3,5	242,7	9,7	6,8	4,6	288,9	10,3	4,9	3,4	305,2	23,4	5,3	2,8	376,1
5	8,9	6,3	5,0	269,8	12,8	8,9	6,9	397,7	20,4	13,9	10,1	557,7	14,7	9,1	7,0	433,9	31,4	10,5	6,0	495,4
6	6,8	4,8	3,6	198,8	7,4	4,5	2,4	195,2	10,8	5,6	2,9	237,0	7,9	3,9	2,3	222,3	28,3	7,3	2,0	337,6
7	4,3	2,9	2,0	141,5	7,2	4,6	2,6	187,5	10,7	6,5	2,7	249,4	7,7	4,2	2,9	228,4	11,7	4,1	1,3	282,2
8	15,0	9,4	5,4	362,7	19,8	11,3	6,8	459,4	27,2	14,7	10,0	613,3	23,0	10,8	6,6	519,5	43,7	15,5	5,2	659,9

Tablo 11. Karşı akciğer doz-volüm parametreleri yönünden beş farklı tekniğin karşılaştırma sonuçları

Karşı Akciğer																				
Parametreler	**V_5 (%)**					**V_{10} (%)**					**V_{20} (%)**					**OAD (cGy)**				
Teknikler	**3B-KRT**	**h-YART1**	**h-YART2**	**h-VMAT1**	**h-VMAT2**	**3B-KRT**	**h-YART1**	**h-YART2**	**h-VMAT1**	**h-VMAT2**	**3B-KRT**	**h-YART1**	**h-YART2**	**h-VMAT1**	**h-VMAT2**	**3B-KRT**	**h-YART1**	**h-YART2**	**h-VMAT1**	**h-VMAT2**
Minimum	4,3	5,2	8,0	5,8	11,7	2,9	3,6	3,6	3,6	4,0	1,2	1,1	2,3	1,3	1,3	132	165	189	186	230
Maksimum	19,1	25,1	38,4	27,1	44,8	12,1	17,2	16,2	17,4	15,5	8,7	6,9	10,1	7,0	6,0	527	299	694	520	660
Ortanca	7,9	10,6	13,6	12,5	29,9	5,2	4,9	6,7	5,4	8,9	2,9	2,6	3,8	2,6	2,1	206	235	284	304	407
Ortalama ± Standart Hata	9,3± 5,2	12,4± 6,9	17,7± 10,6	14,2± 7,8	28,9± 12,7	6,1± 3,2	7,4± 4,8	9,1± 5,0	7,5± 4,8	8,7± 4,1	3,8± 2,5	3,5± 2,2	5,5± 3,6	3,5± 2,2	2,8± 1,8	254± 133	297± 134	389± 199	337± 131	423± 146

Tablo 12. Karşı akciğer doz-volüm parametreleri yönünden beş farklı tekniğin karşılaştırma sonuçları

Karşı Akciğer **p Değeri**				
Karşılaştırma Tipi	**V_{5Gy} (%)**	**V_{10Gy} (%)**	**V_{20Gy} (%)**	**OAD**
3B-KRT/h-YART1/ h-YART2/h-VMAT1/ h-VMAT2	**0,000**	**0,022**	**0,002**	**0,000**
3B-KRT/h-YART1	**0,012**	0,080	0,674	0,050
3B-KRT/h-YART2	**0,012**	0,021	0,058	**0,012**
3B-KRT/h-VMAT1	**0,012**	0,050	0,674	0,025
3B-KRT/h-VMAT2	**0,012**	0,017	0,446	**0,012**

Karşı akciğer parametreleri yönünden tüm teknikler karşılaştırıldığında V_{5Gy}, V_{10Gy}, V_{20Gy} ve OAD için istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü. V_{5Gy} ve OAD parametrelerinin ortanca değerlerine bakıldığında, 3B-KRT tekniğinin diğer tekniklere göre en düşük değeri sağladığı gözlendi. Tüm hibrid teknikler, 3B-KRT tekniğiyle ikili karşılaştırıldığında V_{5Gy} parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenirken (p=0,012), V_{10Gy} ve V_{20Gy} parametrelerinde bu fark saptanmadı. .Ayrıca OAD parametresi için yalnızca h-YART2 ve h-VMAT2 tekniğinde 3B-KRT tekniğine göre anlamlı fark saptandı (p=0,012).

Karşı akciğerin V_{5Gy} parametresi açısından ortanca değerler göz önünde tutulduğunda h-VMAT tekniklerinin, eşdeğer ağırlıklı h-YART tekniklerine göre daha yüksek değerler ortaya koyduğu izlenmiştir. Özellikle h-VMAT2 tekniği, h-YART2 tekniğine göre karşı akciğerin V_{5Gy}'i açısından %55 daha yüksek çıkmıştır. Karşı akciğerin V_{5Gy} ortanca değerleri h-YART2 ve h-VMAT2 tekniklerinde sırasıyla h-YART1 ve h-VMAT1 tekniklerine göre

daha yüksek saptanmıştır. Karşı akciğerin V_{5Gy}'i açısından h-VMAT2, h-VMAT1 tekniğine göre %58; h-YART2 ise h-YART1 tekniğine göre %22 daha yüksek sonuçlar göstermiştir.

Karşı akciğer için h-VMAT2 tekniğinin h-YART2'ye göre daha düşük ortanca V_{20Gy} değerleri sağlayabildiği izlenimi söz konusudur. Karşı akciğer V_{20Gy} parametresinde h-YART2 h-YART1'den daha yüksek değerlere neden olurken, farklı olarak bu kez h-VMAT1'in h-VMAT2'ye göre daha yüksek değerler ortaya koyduğu görülmektedir.

Karşı akciğer için h-VMAT tekniklerinin, h-YART tekniklerine göre daha yüksek ortanca OAD değerlerine yol açtığı izlenmektedir. Yine karşı akciğer için; h-YART2 tekniğinin h-YART1'den, h-VMAT2 tekniğinin h-VMAT1'den daha yüksek ortanca OAD değerlerine yol açtığı görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri RT'sinde kalp, ösofagus yanısıra özellikle vertebra komşuluğundaki tümörlerde spinal kordda tolerans dozlarının aşılmaması büyük önem taşımaktadır. Bütün bu normal dokularda uygun teknikle doz sınırlanırken bir yandan da akciğer dokusunda tolerans dozlarının aşılmamasının başarılması gerekmektedir. Yaptığımız çalışmada da ösofagus ve kalbin yanı sıra özellikle akciğer ve spinal kord tolerans dozlarının yarattığı sınırlamalar nedeniyle olgulardaki toplam tedavi dozları değişkenlik göstermektedir. Akciğer kanseri RT'sinde bir diğer zorluk ise farklı yoğunlukta dokuları içeren ve vücut kalınlığı açısından da homojen olmayan toraks bölgesindeki hedefe istenilen dozu yüksek konformite ile verebilmektedir.

Artık standart tedavi modalitesi olarak görülen 3B-KRT tekniğiyle hedefe istenilen dozu verirken, radyasyon pnömonisi oluşmaması için düşük ve orta düzeyde doz alan akciğer volümünü en az düzeyde tutabilmek oldukça zor görülmektedir. Yerel ileri evre KHDAK'li 496 hastada yapılan bir çalışmanın sonuçları, YART kullanımının plan kalitesini arttırdığını, akciğer toksisitesini azalttığını ve lokal kontrol ile sağkalım oranını yükseltebildiğini göstermektedir (42). Evre III KHDAK'li 39 hastada 60 Gy veya daha yüksek dozda YART kullanılarak yapılan geriye dönük bir çalışmada iki yıllık yerel kontrol oranının %58 ve genel sağkalımın %58 olduğu saptanmıştır (43). Buna göre ileri RT tekniklerinin yerel kontrole olumlu etki yaptığı gözlenmektedir. Ayrıca, bu hastalarda yerel yineleme en önemli ölüm nedeni olduğu için RT'nin aynı zamanda genel sağkalım oranını da arttırabileceği bildirilmiştir (43).

Ancak hedefte yüksek doz konformitesi sağlamasına rağmen bazı durumlarda YART veya VMAT teknikleri radyasyon pnömonisi riskinin artmasına sebep olacak şekilde düşük doz alan akciğer volümünü arttırabilmektedir. Bree ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmaya göre, VMAT ve YART tekniklerinin kullanımının dezavantajı olarak karşı akciğerin hemen hemen tümü düşük doza maruz kalır (28). Bu sorunun YART tekniğinde ışınların sınırlı sayıda tutulması ve VMAT tekniğinde tam ark yerine kısmi arkların kullanılması ile giderilmesi önerilmiştir (28). Chan ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada da VMAT tekniği ile oluşturulan planlarda toplam akciğerin V_{5Gy} ve V_{10Gy} parametrelerinin 3B-KRT'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (11).

Bu çalışmalar ışığında YART ve VMAT planlama tekniklerindeki V_{5Gy} ve V_{10Gy} değerleri 3B-KRT ile karşılaştırıldığında daha yüksek sonuçlar vermektedir.

Öte yandan Liu ve ark. tarafından evre I-IIIB akciğer kanserli hastalarda yapılan geriye dönük çalışmada YART ile hem V_{20Gy} hem OAD değerlerinde 3B-KRT'ye göre azalma sağlandığı gösterilmiştir (44).

Jiang ve ark.'nın yerel ileri evre akciğer kanserli 12 hastada yaptığı bir çalışmada, tek tam ark ve 2 kısmi ark olmak üzere iki farklı VMAT planı oluşturulup YART planı ile karşılaştırılmıştır. Kısmi arklı VMAT'ın YART ile benzer PTV doz konformite ve homojenitesi oluştururken tam arklı VMAT'ın, YART'a göre PTV'de daha yüksek doz konformitesi ve homojenitesi sağlayabildiği bulunmuştur (36). Ayrıca tam arklı ve kısmi arklı VMAT planlarında toplam ve karşı akciğer için V_{5Gy} ve V_{10Gy} değerlerinin YART'a göre istatistiksel anlamlı düzeyde olmak üzere daha yüksek, V_{20Gy}, V_{30Gy} ve OAD değerlerinin ise daha düşük olduğu bildirilmiştir (36).

Genel YART ya da konformal tekniklere kıyasla VMAT tekniği kısa tedavi süresi sağlamakta ve MU değerlerini yaklaşık %50-60 azaltmaktadır (27, 28). MU değerlerindeki azalma ile saçılan radyasyon miktarı azalmakta ve bunun sonucu olarak ikincil malignite görülme olasılığı düşmektedir. Ayrıca kısa tedavi süresi sayesinde hasta ve organ hareketlerinden kaynaklanan belirsizler azalarak RT'nin doğruluğu artmakta ve cihazda RT gören günlük hasta sayısı yükseleceği için cihaz daha verimli kullanılabilmektedir.

Akciğer kanserlerinde olduğu gibi hareketli tümörlerin RT'sinde YART veya VMAT kullanılması durumunda, MLC hareketleri ile tümör hareketleri arasında oluşabilecek bir uyumsuzluk sonucu "motion interplay" etkisi denilen hedefte yüksek veya düşük doz alan noktalar oluşabilmektedir (30). Bu durum düşük doz alan akciğer volümünün artması sonucu radyasyon pnömonisi oluşumuna yol açabilir (10,30). Planlanan doz dağılımlarında hareket etkilerinin hesaplandığı bir araştırmada, Schwarz ve ark. akciğerdeki görülebilir tümör volümünde (GTV) D_{min} (minimum doz) değerinde %7 doz değişimi bildirmişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda spinal kord ve ösofagusta normal doku toleranslarının aşılma olasılığı vurgulanmıştır (45). Ayrıca YART veya VMAT tekniklerinde hedefte homojen doz dağılımı sağlamak üzere oluşturulan küçük alanların yaratmış oldukları dozimetrik belirsizlikler plan güvenilirliği açısından endişe yaratabilmektedir.

Yapılan hayvan çalışmaları, düşük dozla ışınlanan sağlıklı akciğer volümünün radyasyona bağlı akciğer toksisitesi için en baskın faktör olabileceğini göstermiştir (3). Bazı klinik çalışmalar orta ve düşük dozla ışınlanan akciğer volümü ile radyasyon pnömonisi görülme sıklığı arasında ilişki ortaya koymuştur (4-8). Öte yandan 3B-KRT ile PTV doz konformitesi genellikle istenen düzeyde sağlanamamaktadır. Tüm bu gerekçelerle 3B-KRT ile YART veya VMAT tekniklerinin belirli oranlarda birleşiminden oluşan hibrid tekniklerin kullanılmasıyla PTV'de 3B-KRT'ye göre daha konformal doz dağılımları sağlanırken, akciğerlerin aldıkları orta ve düşük dozlar YART veya VMAT tekniklerine göre azaltılmaktadır. Ayrıca YART veya VMAT tekniklerindeki teknik ve dozimetrik belirsizlikler de hibrid teknik sayesinde önemli oranda azaltılmış olacaktır. (4,9-11).

Chan ve ark'nın akciğer kanserli 24 hastada yaptıkları çalışmasında 3B-KRT, VMAT ve h-VMAT teknikleri karşılaştırılmaktadır (11). Bu çalışmada VMAT'ta 204°'lik 2 kısmi ark kullanılmıştır. H-VMAT tekniğinde konformal bileşenin oranı %50'dir. CI'da VMAT ve h-VMAT'ın 3B-KRT'ye göre sağladığı %20 artış istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir. Ancak VMAT tekniğinde 3B KRT'ye göre toplam akciğer V_{5Gy} ve V_{10Gy} değerleri anlamlı düzeyde artmıştır. H-VMAT planlarında ise bu parametreler 3B-KRT ile benzerdir. İlgili çalışmada h-VMAT tekniğinde VMAT'a göre akciğer doz-volüm parametrelerinin tümünde (toplam akciğer OAD, V_{5Gy}, V_{10Gy}, V_{20Gy}) istatistiksel anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir. H-VMAT tekniğinde toplam akciğerin V_{20Gy} değeri istatistiksel anlamlı olarak 3B-KRT'ye göre %1,7, VMAT'a göre ise %2,1 daha düşük çıkmıştır. Ayrıca h-VMAT tekniğinde OAD 1400 cGy değeriyle istatistiksel anlamlı olarak 3B-KRT'den 59 cGy, VMAT'tan da 41 cGy daha düşük çıkmıştır (11). H-VMAT tekniğindeki OAD değerlerinin, 3B-KRT'den daha düşük çıkmasının nedeni bu çalışmada 3B-KRT tekniğiyle oluşturulan planlarda seçilen alan sayısının fazla (5-7 alan) olmasıdır.

Mayo ve ark.'larının çalışmasında 12 akciğer ve 6 ösofagus kanserli toplam 18 hastada h-YART tekniği, 3B-KRT, 4-5 alan YART ve 9 alan YART teknikleriyle karşılaştırmalı değerlendirilmiştir (4). Bu çalışmada 2-3 alandan oluşan konformal planlar baz alınıp bu alanlardan farklı açılara sahip YART kısmı oluşturularak optimizasyon gerçekleştirilmiştir. Çalışmadaki h-YART tekniğinde konformal bileşen oranı 2/3'tür. Düşük doz düzeylerinde h-YART planları, YART planlarıyla karşılaştırıldığında toplam akciğer korumasında gelişme göstermiştir. H-YART tekniğinde gerek toplam akciğerlerin gerekse karşı akciğerin hem V_{5Gy}

hem de V_{13Gy} değerlerinin, 9 alan YART planlarından anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. H-YART, 4-5 alan YART'a göre ise hem karşı hem toplam akciğer için V_{5Gy} değerini ve karşı akciğer V_{20Gy} değerini anlamlı düzeyde azaltmıştır. Toplam akciğerin ortalama V_{5Gy} parametresinde 3B-KRT tekniği (%40,5) h-YART tekniğinden (%44,2) daha düşük değerler ortaya koymuştur, ancak aralarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (4).

Agapito ve ark.'larının akciğer kanserli sekiz hastada yaptıkları çalışmada h-VMAT, 3B-KRT tekniği ile karşılaştırılmıştır (10). Bu çalışmada VMAT kısmı oluşturulurken bir olguda tek tam ark, bir olguda tek kısmi ark ve diğer olgularda iki kısmi ark seçilmiştir. H-VMAT tekniğiyle oluşturulan planlarda, 3B-KRT planlarına göre karşı akciğerin V_{10Gy} parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı derecede azalma görülürken (p=0,015), V_{5Gy} ve V_{20Gy} parametrelerinde anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Yine h-VMAT tekniğiyle 3B-KRT'ye göre toplam OAD (p=0,001), V_{20Gy} (p=0,018) ve $V_{10\ Gy}$ (p=0,011) parametrelerinde anlamlı düzeyde azalma sağlanırken V_{5Gy} için aynı durum geçerli değildir. Ayrıca h-VMAT, PTV konformitesi açısından 3B-KRT'den anlamlı derecede daha iyi sonuç ortaya koymuştur (p=0,000). Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da ortalama PTV dozu h-VMAT'ta %102 iken 3B-KRT'de %100,9 çıkmıştır (10).

Verbakel ve ark.'larının akciğer kanserli 14 hastada gerçekleştirdikleri çalışmasında beş farklı teknik (3B-KRT, YART, VMAT, h-YART, h-VMAT) karşılaştırılmıştır (9). Bu çalışmada YART'taki alan sayısı biri önden, biri arkadan ve diğeri yandan (270°/90°) olmak üzere üç alan olup, VMAT'ta 209°'lik tek kısmi ark kullanılmıştır. Hibrid teknikte dozun % 89'u 3B-KRT planıyla verilirken, geriye kalan kısmı YART ve VMAT planlarıyla sağlanmıştır. Karşı akciğerin ortalama V_{5Gy} ve toplam akciğerin ortalama V_{20Gy} değerlerinde h-YART ve h-VMAT teknikleri en düşük değerleri ortaya koymuştur. Ayrıca klinik olarak hem h-YART hem de h-VMAT planlarının toplam akciğerin V_{20Gy}'sinde 3B-KRT'ye göre mutlak olarak yaklaşık % 3, karşı akciğerin V_{5Gy}'inde ise YART ve 3B-KRT'ye göre mutlak olarak sırasıyla %11 ve %18 daha düşük değerlere izin verdiği görülmüştür. Bu çalışmada da karşı akciğerin V_{5Gy} parametresinde hibrid tekniklerin daha düşük değerler ortaya koyması, 3B-KRT planlarında seçilen alan sayısının fazla (5-9 alan) oluşundan kaynaklanmaktadır. Ayrıca h-YART ile h-VMAT teknikleri arasında PTV'nin kapsanması ve akciğer dokusunun korunması yönünden belirgin farklılık saptanmamıştır (9).

Çalışmamızda tüm hibrid planlar, 3B-KRT'ye göre PTV'de istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha homojen ve konformal doz dağılımları oluşturmuştur. Yaptığımız bu çalışmada TC için hibrid teknikler 3BKRT'ye göre %10-43 artış sağlarken bu artış %36 ve %43 olarak en fazla h-VMAT tekniklerinde gerçekleşmiştir. Bu son iki değer, Chan ve ark.'larının çalışmasındaki h-VMAT'ın 3B-KRT'ye göre CI'da sağladığı %20'lik artış oranından daha yüksektir (11).

Çalışmamızda 3B-KRT ile yapılan tüm ikili karşılaştırmalarda toplam ve karşı akciğerin V_{5Gy} parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir. 3B-KRT planları toplam ve karşı akciğerin V_{5Gy} değerinde istatistiksel açıdan anlamlı derecede en düşük değerleri ortaya koymuştur. Benzer şekilde Mayo ve ark.'larının yaptıkları çalışmada da istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da toplam akciğerin ortalama V_{5Gy} değeri 3B-KRT tekniğinde h-YART tekniğine göre daha düşüktür (4). Öte yandan hibrid teknikler ile toplam akciğer V_{5Gy} parametresinde 3B-KRT'ye göre benzer veya daha düşük sonuçlar elde edilen çalışmalarda (9,11) 3B-KRT planlarında seçilen alan sayısı bizim çalışmamıza ve Mayo ve ark'larının çalışmasına göre belirgin olarak daha fazladır.

Chan ve ark.'larının yaptıkları çalışmada (11) istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da toplam akciğerin V_{10Gy} parametresinin h-VMAT ve 3B-KRT tekniklerinde benzer çıkması çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur. Çalışmamızdan farklı olarak Agapito ve ark.'larının yaptıkları çalışmada toplam akciğerin V_{10Gy} parametresi için h-VMAT'ın 3B-KRT'ye göre daha düşük değerler ortaya koyması, 3B-KRT tekniğinde seçilen alan açılarının çalışmamızın aksine karşı akciğerden kaçınacak şekilde belirlenmemesinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda karşı akciğerin V_{20Gy} parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen h-YART1, h-VMAT1 ve özellikle h-VMAT2 teknikleri 3B-KRT'ye göre daha düşük değerler ortaya çıkarmıştır. Toplam akciğer V_{20Gy} parametresi açısından da benzer şekilde tüm hibrid tekniklerde 3B-KRT'den daha düşük değerler görülmüştür. Diğer çalışmalarda da (9-11) toplam akciğerin V_{20Gy} parametresi için hibrid tekniklerde 3B-KRT'ye göre daha düşük değerler bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Ayrıca çalışmamızda yapılan ikili karşılaştırmalarda toplam akciğerin OAD parametresinde h-VMAT2 tekniğinin; karşı akciğerin OAD parametresinde de hem h-YART2 hem de h-VMAT2 tekniklerinin 3B-KRT'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek

çıktığı görülmüştür. Öte yandan Chan ve Agapito'nun yaptıkları çalışmalarda, hibrid tekniklerde toplam akciğerin OAD değeri 3B-KRT'ye göre daha düşük çıkmıştır (10,11). Sonuçlardaki bu farklılık, yaptığımız çalışmada 3B-KRT tekniğinde alan sayılarının sınırlı tutulması ve karşı akciğeri görmeyecek şekilde seçilmesinin 3B-KRT'de OAD'ı düşürmesinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda toplam ve karşı akciğerin V_{5Gy} parametresi h-VMAT tekniklerinde, eşdeğer ağırlıklı h-YART tekniklerine göre daha yüksek çıkmıştır. Eşdeğer ağırlıklı teknikler arasındaki bu fark h-VMAT2 tekniği ile h-YART2 arasında en belirgin olarak izlenmektedir. Çalışmamızdaki YART açılarının, Verbakel ve ark.'larının çalışmasının aksine, karşı akciğerden kaçınacak şekilde seçilmesi nedeniyle, h-YART, h-VMAT'a göre daha düşük V_{5Gy} değerleri sağlarken Verbakel'in çalışmasında ise benzer çıkmıştır (9).

Öte yandan çalışmamızda toplam akciğer için h-VMAT2 tekniğinin h-YART2'ye göre daha düşük ortanca V_{20Gy} değerleri sağlayabildiği izlenimi söz konusu iken bu durum h-VMAT1 ile h-YART1 arasında geçerli değildir. Çalışmamızdaki h-VMAT1 ve h-YART1 tekniklerindeki VMAT/YART bileşeni ağırlığı (%10) ile benzer ağırlıkta (%11) hibrid teknik kullanan Verbakel ve ark.'larının çalışmasında da aynı sonuç görülmüştür (9).

Çalışmamızda toplam ve karşı akciğerin V_{5Gy} ortanca değerleri, YART/VMAT bileşeninin daha fazla olduğu hibrid tekniklerde daha yüksek saptanmıştır. Bu fark h-VMAT teknikleri arasında daha belirgin olarak gözlenmektedir. Literatürde farklı oranda bileşenler içeren iki hibrid tekniği karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamakta olup ilk kez bu tez çalışmasında bu unsur incelenmiştir. Bu alanda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Vertebra komşuluğundaki akciğer kanserlerinin RT'sinde spinal kord tolerans dozunu aşmadan hedef volüme yüksek TC ve HI değerleriyle yeterli dozu verebilmek bazen 3B-KRT ile mümkün olamamaktadır. Çalışmada bu durumlarda kullanılan tüm hibrid tekniklerin 3B-KRT'ye göre daha yüksek HI ve TC değerleri (daha homojen ve konformal) ortaya koyduğu görülmüştür. Ancak tüm hibrid tekniklerde toplam ve karşı akciğerin V_{5Gy} değeri 3B-KRT'ye göre istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır. Bununla birlikte özellikle %50 VMAT bileşeni içeren h-VMAT2 tekniğinin V_{20Gy} parametresinde 3B-KRT'ye göre düşme sağlayabildiği saptanmıştır ancak bu düşme istatistiksel anlamlı düzeyde değildir.

Çalışmamızda hibrid tekniklerin kendi aralarında ikili karşılaştırma ve istatistiksel analizi yapılmamıştır. Ancak hibrid teknikler içinde h-VMAT teknikleri, eşdeğer ağırlıklara sahip h-YART tekniklerine göre PTV konformite ve homojenitesinde daha üstün görünmektedir. Bu bağlamda özellikle h-VMAT2 tekniğinin en avantajlı değerlere sahip olduğu izlenmektedir. Ancak akciğer V_{5Gy} değeri açısından da en yüksek değerler h-VMAT2'de gözlenmiştir. Çalışmamızda hibrid tekniklerde gerek YART gerekse VMAT bileşeninin oranının %50 yerine %10 olmasının düşük doz alan akciğer volümlerini azaltacağı anlaşılmaktadır.

Tüm bu veriler ışığında vertebra komşuluğundaki akciğer kanserlerinin RT'sinde 3B-KRT ile YART/VMAT'ın kombine edildiği hibrid teknikler kullanılmak durumunda kalındığında, akciğer yan etki riskini arttırmamak, YART/VMAT'ın "motion interplay" etkisi ve küçük alan dozimetrisi sorunlarını sınırlayabilmek amacıyla YART/VMAT bileşeninin %10 düzeyinde tutulması önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

[1] Müsellim B. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar II sempozyum dizisi, No:58 Kasım 2007; s.113-118.

[2] Şen M., Haydaroğlu A., Çetingöz R., Özkök S ve ark. Radyoterapi, In: Çavdar T, Ekim N, editörler. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. 1.baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayinevi, 1999, 111-117.

[3] Semenenko V, Molthen R, Li C, Morrow N ve ark. Irradiation of varying volumes of rat lung to same mean lung dose: A little to a lot or a lot to a little? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008; 71: 838–47.

[4] Mayo C, Urie M, Fitzgerald T, Ding L ve ark. Hybrid imrt for treatment of cancers of the lung and esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008; 71: 1408-1418.

[5] Graham M, Purdy J, Emami B, Harms W, ve ark. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (nsclc). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999; 45: 323–9.

[6] Seppenwoolde Y, Lebesque V, Jaeger K, Belderbos J ve ark. Comparing different ntcp models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003; 55: 724–35.

[7] Wang S, Liao Z, Wei X, Liu H ve ark. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (trp) in patients with non-small-cell lung cancer (nsclc) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 66: 1399–407.

[8] Yom S, Liao Z, Liu H, Tucker S ve ark. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007; 68: 94–102.

[9] Verbakel W, Reij E, Ladenius-Lischer I, Cuijpers J ve ark. Clinical application of a novel hybrid intensity-modulated radiotherapy technique for stage III lung cancer and dosimetric comparison with four other techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012; 83: 297-303.

[10] Agapito J. On the possible benefits of a hybrid VMAT technique in the treatment of non–small cell lung cancer. Medical Dosimetry, 2013; 38: 460-466.

[11] Chan O, Lee M, Hung A, Chang A ve ark. The superiority of hybrid-volumetric arc therapy (vmat) technique over double arcs vmat and 3D-conformal technique in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology, 2011; 101: 298-302.

[12] Güntekin M. Akciğer Kanseri, In: Bilge H., Gökçe Ş., Özyiğit G.,Yıldız O, editörler. Temel ve klinik radyoterapi, 1.baskı, İzmir, Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği yayınları, 2013, s. 239-245.

[13] http://alshamey.com/2014/10/asbestos-lung-cancer (05.03.2015)

[14] Dinçbaş F. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar II sempozyum dizisi, No:58 Kasım 2007; s.179-186.

[15] Pelagade S, Thakur K, Bopche T, Bhavsar D, Patel D, Shah R, Vyas R. Commissioning and quality assurance of a commerical intensity modulated radiotheraphy (IMRT) treatment planning system Precise Plan. Turkish Journal of Cancer, 2007; 37(1): 22 -26.

[16] Tyler A, Hanna L. Radiotherapy planning, In: Hanna L, Crosby T, Macbeth F, editors. Practical clinical oncology. 1st ed. New York, Cambridge; 2008, p.47.

[17] Harrington K, Nutting C, Newbold K, Bhide S. Radiation therapy for head and neck cancer, In: Montgomery P, Rhys Evans P, Gullane P, editors. Principles and practice of head and neck surgery and oncology. 2nd ed., Florida, CRC; 2009, p.70-75.

[18] International Commission On Radiation And Measurements, (ICRU) Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy 1993.

[19] International Commission on Radiation and Measurements, (ICRU) Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy 1999.

[20] International Commission of Radiation Units and Measurements, (ICRU) Report 83. Prescribing, recording, and reporting intensity-modulated photon-beam therapy (IMRT) 2010.

[21] Carol M P. Targovnik H, Smith D. 3-D planning and delivery system for optimized conformal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992; 24: 158.

[22] Acun H, Kemikler G, Çakır A. Statik IMRT (step and shoot) yöntemine göre oluşturulan IMRT planlarının dozimetrik doğrulanmasına segment sayısının etkisi. Türk Onkoloji Dergisi, 2011; 26(1): 18-25.

[23] Webb S. Intensity modulated radiation therapy. 1st ed. Bristol, Institute of Physics Publishing, 2001; p. 270-8.

[24] Khan F. M. The physics of radiation therapy. 4th ed. Lippincott Williams & Wilking, 2010; p.430-3.

[25] Saw C, Ayyangar K, Krsihna K, Wu A, Kalnicki S. Delivery systems. In: Mundt A, Roekse J, editors. Intensity modulated radiation therapy: a clinical perspective.1sted. Ontario: BC Decker; 2005.p 181.

[26] Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1997; 78: 667-672.

[27] Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. Med Phys 2008; 35: 310 – 7.

[28] Bree I, Hinsberg M, Veelen L. High-dose radiotherapy in inoperable nonsmall cell lung cancer: Comparison of volumetric modulated arc therapy, dynamic imrt and 3D conformal radiotherapy. Medical Dosimetry, 2012; 37: 353-357.

[29] Wang J, Li A, D'Souza W, Stewart RD. Impact of prolonged fraction delivery times on tumor control: a note of caution for intensity-modulated radiationtherapy (imrt). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003; 57: 543–52.

[30] Court L, Wagar M, Berbeco R, Reisner A ve ark. Evaluation of the interplay effect when using rapidarc to treat targets moving in the craniocaudal or right-left direction. Med Phys, 2010; 37: 4-11.

[31] Rosca F, Kirk M, Soto D, Sall W ve ark. Reducing the low-dose lung radiation for central lung tumors by restricting the imrt beams and arc arrangement. Medical Dosimetry, 2012; 37: 280-286.

[32] Vanderstraete B, Reynaert N, Paelinck L, Madani I ve ark. Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT: A comparison of Monte Carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations. Medical Phys, 2006; 33: 3149-3158.

[33] Jeraj R, Keall P, Siebers J. The effect of dose calculation accuracy on inverse treatment planning. Phys Med Biol, 2002; 47: 391–407.

[34] https://www.varian.com/oncology/products/treatment-delivery/truebeam-radiotherapy-system (05.03.2015)

[35] http://usa.healthcare.siemens.com/marketing-toolkits/computed-tomography-toolkit/somatom-definition-edge/image-gallery/product-images (05.03.205)

[36] Jiang X,Li T, Liu Y, Zhou L ve ark,. Planning analysis for locally advanced lung cancer: dosimetric and efficiency comparisons between intensity-modulated radiotherapy imrt, single-arc/partial-arc volumetric modulated arc therapy sa/pa-vmat. Radiation Oncology, 2011; 6: 140-7.

[37] Murshed H, Liu H, Liao Z, Barker J ve ark. Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 58: 1258-67.

[38] Ohtakara K, Hayashi S, Hoshi H. The relation between various conformity indices and the influence of the target coverage difference in prescription isodose surface on these values in intracranial stereotactic radiosurgery. Radiology Brit J Radiol, 2012; 85:223-28.

[39] Sheskin D. J. Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures, Chapman & Hall/CRC, 2. Edition. Boca Raton London New York Washington, D.C.; 2000. 595-681.

[40] http://www.istatistikanaliz.com/t-testi.asp (11.03.2015)

[41] McDonald, J.H. Handbook of Biological Statistics. 3rd ed. Sparky House Publishing, Baltimore, Maryland.2014, p. 254-260.

[42] Liao Z, Komaki R, Thames H, Liu H ve ark. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 775-781.

[43] Sura S, Gupta V, Yorke E, Jackson A ve ark. Intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer. Radiother Oncol, 2008; 87: 17-23.

[44] Liu H, Wang X, Dong L, Wu Q ve ark. Feasibility of sparing lung and other thoracic structures with intensity-modulated radiotherapy for non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 58: 1268-79.

[45] Schwarz M, Van der Geer J, Van Herk M, Lebesque J ve ark. Impact of geometrical uncertainties on 3D CRT and IMRT dose distributions for lung cancer treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 65: 1260–1269.

8. EKLER

EK 1: ÖZGEÇMİŞ:ÖMER AZAKLIOĞLU

TC Kimlik No / Pasaport No:	53749193786
Doğum Yılı:	1988
Yazışma Adresi :	Şehit Yarbay Cesur Cad. Çayırbaşı Sok.No:12/2 Bahçelievler İstanbul/Türkiye
Telefon :	+90 538 302 1058
e-posta :	omerazakli@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Yıldız Teknik Üniversitesi	FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ	FİZİK	Lisans	2011
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ	MEDİKAL FİZİK	Y.Lisans	Halen devam etmekte

KATILDIĞI MESLEKİ KURS, EĞİTİM VE KONGRE BENZERİ FAALİYETLER

1) ISCBPU-6, Balkan Fizik Birliği 6. Uluslararası Öğrenci Konferansı, Bodrum, Ağustos 2008

2) SPCBPU-2, Balkan Fizik Birliği 2. Uluslar arası Fizik Proje Yarışması, Bodrum, Ağustos 2008

3) 2. Brakiterapi Bilgi Paylaşım Günleri Kursu, İstanbul, 5-7 Aralık 2013

4) Acıbadem Üniversitesi, Küçük Alan Dozimetrisi Teori ve Pratiği Kursu 10-11 Ekim 2014

PROJELER:

2013-2016 Radyoterapide İmplant Dozimetrelerin Üretilmesi Ve Geliştirilmesi, **Bursiyer**, TÜBİTAK – Projesi, İzmir.

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**etikkurul@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	1783-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Vertebra Komşuluğundaki Akciğer Kanserlerinde Farklı Ağırlıkta YART ve VMAT Bileşeni İçeren Hibrid Tekniklerin 3B-KRT ile Karşılaştırılması**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ayşe Nur DEMİRAL Radyasyon Onkolojisi A.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	**Tarihi**	**Versiyon Numarası**	**Dili**
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2014/36-03**	**Tarih: 04.12.2014**
	Prof.Dr.Ayşe Nur DEMİRAL'ın sorumlusu olduğu **"Vertebra Komşuluğundaki Akciğer Kanserlerinde Farklı Ağırlıkta YART ve VMAT Bileşeni İçeren Hibrid Tekniklerin 3B-KRT ile Karşılaştırılması"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Işıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Müge KİRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda Seren İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	