



**T. C.
ACIBADEM
MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

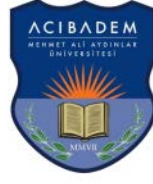
**BAŞ BOYUN RADYOTERAPİSİNDE VOLÜMETRİK ARK
TEDAVİ TEKNİĞİ UYGULANAN HASTALARDA
FLATTENING FILTER FREE KULLANIMININ ETKİSİ**

**EZGİ KİRAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Enis ÖZYAR**

İSTANBUL-2018



T. C.
ACIBADEM
MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAŞ BOYUN RADYOTERAPİSİNDE VOLÜMETRİK
ARK TEDAVİ TEKNİĞİ UYGULANAN HASTALARDA
FLATTENING FILTER FREE KULLANIMININ ETKİSİ**

EZGİ KİRAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Enis ÖZYAR

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI

Anabilim Dalı: Radyasyon Onkolojisi.
Program: Sağlık Fiziği
Tez Başlığı: Baş Boyun Radyoterapisinde Voltümetrik Ark Tedavi Tekniği Uygulanan Hastalarda Flattening Filter Free Kullanımının Etkisi
Öğrencinin Adı-Soyadı: Ezgi KİRAZ
Savunma Sınavı Tarihi: 03/10/2018

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Enis ÖZYAR

Acıbadem Üniversitesi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Enis ÖZYAR

Acıbadem Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Banu ATALAR

Acıbadem Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Hilal ACAR DEMİR

Medipol Üniversitesi

Acıbadem Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez yukarıdaki jüri tarafından onaylanmış ve Sağlık Bilimleri Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Uğur Özbek

Enstitü Müdürü

BEYAN

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

Ezgi KİRAZ

İTHAF

Hayatımın her aşamasında beni daima destekleyen ve cesaretlendiren canım anneme, sevgisini hep hissettiğim canım babama ve nişanlıma ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerini, özenle ve sabırla benimle paylaşarak bana yol gösteren, danışmanım ve değerli hocamlarım Prof. Dr. Enis ÖZYAR'a ve Gökhan AYDIN'a,

Aldığım klinik eğitimler süresince onkoloji ve klinik bilgilerini paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Banu Atalar'a, eğitimim boyunca mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım Bülent YAPICI ve Görkem GÜNGÖR'e,

Eğitimim süresince değerli bilgilerini benimle paylaşan Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin son aşamalarında yapmış oldukları katkılardan ötürü değerli çalışma arkadaşlarım Murat BEKTAŐLI ve Latif KORKMAZ'a,

Eğitim sürecinde ve tezimin analizi esnasında bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Rian DİŐÇİ'ye ve Araç. Gör. Özge PASİN'e,

Hayatımın her evresinde bana destek olan ve tüm zorlukları birlikte göğüsleyebildiğim çok kıymetli aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
ÖZET	1
SUMMARY	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Nazofarenks Kanseri	4
2.1.1 Tümörün Yayılımı ve Doğal Seyir	4
2.1.2 Epidemiyoloji ve Etiyoloji	6
2.1.3 Nazofarenks Kanserinde Görüntüleme	7
2.2 Nazofarenks Kanserinde Tedavi.....	9
2.2.1 Tedavide Riskli Organlar (OAR).....	10
2.2.2 Tedavide Hedef Volümler	11
2.3 Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (VMAT)	13
2.4 Volümetrik Ayarlı Ark Terapide (VMAT) Tedavi Planlama.....	15
2.4.1 Ters (Inverse) Planlama Tekniği.....	15
2.5 Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Optimizasyonu.....	15
2.6 Flatening Filter Free (FFF).....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 ARAÇ VE GEREÇLER	21
3.1.1 Siemens Somatom Definition Flash BT	21
3.1.2 Eclipse Tedavi Planlama Sistemi.....	22
3.1.3 Anizotropik Analitik Algoritma (AAA)	23
3.1.4 Varian Truebeam Lineer Hızlandırıcı.....	24

3.2 YÖNTEM	25
3.2.1 Hastaların Seçimi	26
3.2.2 Hedef Volümler ve OAR' ların Belirlenmesi	26
3.2.3 Tedavi Planlama Yöntemi	27
3.2.4 Planların Karşılaştırılması ve İstatistiksel Analiz	28
4.BULGULAR	31
4.1. Hedef Volümler için FF ve FFF ₁ Planlarına Ait Bulgular	31
4.2. Hedef Volümler için Doz Hızı Farkına Ait Bulgular	34
4.3. Kritik Organlar için Elde Edilen Bulgular.....	37
4.4. Homojenite ve Konformite İndisleri için Elde Edilen Bulgular.....	53
4.5. Monitor Unit için Elde Edilen Bulgular	55
4.6. V50 ve V35 Doz Bölgeleri için Elde Edilen Bulgular	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR	67

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Başın midsagital kesiti ve nazorarenks ile ilgili yapıları	6
Şekil 2.2 Anatomik çizgi diyagramları ile nazofarenksin farklı bölümlerinin aynı bölgeden geçen BT kesitleri ile eşleştirilerek gösterilmesi.....	8
Şekil 2.3 (A) Aksiyel kontrastlı BT görüntü ile (B) Aksiyel kontrastlı T1 MRG karşılaştırılması.	8
Şekil 2.4 Radyoterapide Volüm Tanımlamaları	12
Şekil 2.5 (a) Konvansiyonel radyoterapi, (b) Üç boyutlu konformal radyoterapi, (c) IMRT.....	14
Şekil 2.6 VMAT Optimizasyon penceresi	17
Şekil 2.7 10x10 alanda 6 MV FF ve 6 MV FFF için derinlik doz bağımlılığı	18
Şekil 2.8 3x3 alanda 6 MV FF ve 6 MV FFF enerji profilleri.....	19
Şekil 2.9 10x10 alanda 6 MV FF ve 6 MV FFF enerji profilleri.....	19
Şekil 2.10 30x30 alanda 6 MV FF ve 6 MV FFF enerji profilleri.....	20
Şekil 3.1 Siemens Somatom Definition Flash BT	22
Şekil 3.2 Eclipse Tedavi Planlama Sistemi Planlama Sekmesi	23
Şekil 3.3 Varian TrueBeam™ Lineer Hızlandırıcı.....	25
Şekil 3.4 NPC’de tipik hedef yerleşimi ve doz seviyeleri	27
Şekil 3.5 Eclipse tedavi planlama sistemindeki DVH ekranı	30

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1 TD 5/5 Organ Dozları	10
Tablo 3.1 Kritik Organ Doz Sınırlamaları	128
Tablo 4.1 PTV 56 için FF ve FFF ₁ planlarına ait dozların karşılaştırması	31
Tablo 4.2 PTV 60 için FF ve FFF ₁ planlarına ait dozların karşılaştırması	32
Tablo 4.3 PTV 70 için FF ve FFF ₁ planlarına ait dozların karşılaştırması	33
Tablo 4.4 PTV 56 için FFF ₁ ve FFF ₂ planlarına ait dozların karşılaştırması	34
Tablo 4.5 PTV 60 için FFF ₁ ve FFF ₂ planlarına ait dozların karşılaştırması	35
Tablo 4.6 PTV 70 için FFF ₁ ve FFF ₂ planlarına ait dozların karşılaştırması	36
Tablo 4.7 Beyin Sapı için elde edilen bulgular	37
Tablo 4.8 Spinal Kord için elde edilen bulgular	38
Tablo 4.9 Sağ Optik Sinir için elde edilen bulgular	39
Tablo 4.10 Sol Optik Sinir için elde edilen bulgular	40
Tablo 4.11 Kiazma için elde edilen bulgular	41
Tablo 4.12 Sağ Parotis Bezi için elde edilen bulgular	42
Tablo 4.13 Sol Parotis için elde edilen bulgular	43
Tablo 4.14 Sağ Lens için elde edilen bulgular	44
Tablo 4.15 Sol Lens için elde edilen bulgular	45
Tablo 4.16 Sağ Göz için elde edilen bulgular	46
Tablo 4.17 Sol Göz için elde edilen bulgular	47
Tablo 4.18 Sağ Kohlea için elde edilen bulgular	48
Tablo 4.19 Sol Kohlea için elde edilen bulgular	49
Tablo 4.20 Larenks için elde edilen bulgular	50
Tablo 4.21 Özefagus için elde edilen bulgular	51
Tablo 4.22 Oral Kavite için elde edilen bulgular	52
Tablo 4.23 Konformite İndisi için elde edilen bulgular	53
Tablo 4.24 Homojenite İndisi için elde edilen bulgular	54
Tablo 4.25 Monitor Unit için elde edilen bulgular	55
Tablo 4.26 V50 Doz Bölgesi için elde edilen bulgular	56
Tablo 4.27 V35 Doz Bölgesi için elde edilen bulgular	57

KISALTMALAR LİSTESİ

3B-KRT	: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
AAA	: Anizotropik Analitik Algoritma
BEV	: Işın Gözünden Bakış
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CI	: Konformite İndisi
D%1	: Hedefin %1 Hacminin Aldığı Doz
D%95	: Hedefin %95 Hacminin Aldığı Doz
DVH	: Doz-Volüm Histogramı
FF	: Düzleştirici Filtreli Işın
FFF	: Düzleştirici Filtresiz Işın
HI	: Homojenite İndisi
ICRU	: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüm Komisyonu
IGRT	: Görüntü Eşliğinde Radyoterapi
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
KT	: Kemoterapi
MLC	: Çok Yapraklı Kolimatör
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MU	: Monitor Unit
MV	: Megavoltaj
NPC	: Nazofarenks Karsinomu
NTCP	: Normal Doku Komplikasyon Olasılığı
OAR	: Risk Altındaki Organlar
OPT-PTV	: Optimal PTV

PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
RTOG	: Radyasyon Onkoloji Grubu
TCP	: Tümör Kontrol Olasılığı
TD	: Tolerans Dozu
TG	: Task Group
TPS	: Tedavi Planlama Sistemi
VMAT	: Volümetrik Ayarlı Ark Terapi



ÖZET

Düzleştirici filtresiz ışınların (FFF) klinik alanda kullanımına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Bu çalışmada, 15 nazofarenks kanserli hastanın tedavi planlamasında VMAT tekniği uygulanarak kullanılan düzleştirici filtreli (FF) ve düzleştirici filtresiz (FFF) enerji modları hedef volümler, kritik yapılar ve normal dokulara verilen dozlar açısından karşılaştırılmıştır. Her iki teknikte hedefte doz sarımı aynıdır. Tüm hastaların tedavi planları 6 MV enerjide, 3 tam ark tekniğiyle, Eclipse tedavi planlama sistemi kullanılarak optimize edilmiştir. FF ışınli planlarda 600 MU/dk doz hızı, FFF ışını kullanılan planlarda 1400 MU/dk doz hızı kullanılmıştır. FF ve FFF teknikleri kıyaslandığında FFF planlarında tüm PTV'lerin maksimum ve D%1 dozları artmıştır. Maksimum dozlar FFF planlarında PTV56, PTV60 ve PTV70 için sırasıyla %1,26, %0,52 ve %0,52 oranında daha yüksek bulunmuştur. PTV60 ve PTV70 için ortalama dozlar FFF planlarında sırasıyla %0,33 ve %0,17 oranında artmıştır. Her iki teknikte beyin sapı, spinal kord ve optik sinirler için maksimum doz değerleri aynıdır. Gözler, lensler ve kiazma için FFF tekniğinde sırasıyla %13, %16 ve %4 oranında daha düşük maksimum dozlar gözlenmiştir. Parotis, kohlea, özefagus, larenks ve oral kavitenin ortalama dozları her iki teknikte benzer çıkmıştır. MU değeri FFF planlarında FF planlara kıyasla %29 oranında artış göstermiştir. Her iki teknik klinik parametreler açısından benzer bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Düzleştirici filtresiz ışınlar, nazofarenks karsinomu, volümetrik ayarlı ark terapi, TrueBeam.

SUMMARY

There is a growing clinical interest in use of flattening filter-free (FFF) beams. In this study, VMAT treatment planning by using flattening filter (FF) and flattening filter-free (FFF) modes in 15 patients with nasopharyngeal carcinoma were compared in terms of dose to target volumes, and critical structures. In both techniques, the dose coverage is selected to be same to be comparable. Treatment plans for all patients were optimized by using the Eclipse treatment planning system with 6 MV energies and 3 full-arc techniques. 600 MU / min dose rate was used for the FF beam plan, and 1400 MU / min dose rate was used for the plan using the FFF beam. When FF and FFF techniques were compared, it is observed that maximum and D% 1 doses of all PTVs in FFF plans were higher than FF plans. The maximum doses were found to be 1.26%, 0.52% and 0.52% higher for PTV56, PTV60 and PTV70 in FFF plans, respectively. The rise in the mean doses for PTV60 and PTV70 in FFF plans were observed 0,33% and 0,17%, respectively. For all PTVs it was also seen that the dose rate difference was not significant in the FFF plans. Both techniques gave the same maximum doses to brain stem, spinal cord, and optic nerves. It was observed that the eyes, lenses, and optic chiasm were received lesser maximum doses of 13%, 16% and 4%, respectively, in the FFF technique. The mean doses of parotid glands, cochleas, esophagus, larynx and oral cavity were similar in both techniques. MU values increased by 29% in FFF plans compared to FF plans. The both techniques in this study were sufficient to meet the clinical requirements and seems to be similar. More studies are needed to evaluate the clinical results of these techniques.

Key words: Flattening filter-free beams, nasopharyngeal carcinoma, volumetric modulated aec therapy, TrueBeam.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Radyoterapi, nazofarenks karsinomunda (NPC) tedavinin ana unsurudur ve tedavi planlamasında kendine özgü bir sorunu da beraberinde getirmektedir. Büyük ve karmaşık hedef volümlerin beyin sapı, omurilik, parotis bezleri ve optik sinirler gibi birçok riskli organın (OAR) bulunduğu bölgeye komşuluğu sebebiyle tedavinin planlanması güçleşmektedir. Toksikite riskini minimize etmek ve tedavi edici dozların yeterince uygulanmasını sağlamak amacıyla karmaşık tekniklerin uygulanması gerekmektedir. Bu bağlamda geliştirilen volümetrik ayarlı ark terapisi (VMAT) çok yapraklı kolimatör (MLC) şeklini, doz hızını ve gantri açısını eş zamanlı olarak optimize etmek amacıyla geliştirilmiştir. VMAT'ın baş ve boyun kanserleri gibi birçok tümör açısından hızlı ve güvenilir bir radyoterapi tekniği olduğu gözlemlenmiştir.

Bu gelişmeler üzerinde son zamanlarda FFF ışınların klinikteki kullanımına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Filtrenin çıkarılması, doz miktarının önemli ölçüde artmasına, ışınların başlıktan saçılma ve sızma oranının azalmasına neden olmaktadır. Bu teknik, hedef bölgenin dışında kalan dozu azaltarak tedavinin daha hızlı gerçekleşmesine ve daha iyi bir OAR korunmasına olanak sağlar. Mevcut çalışmanın ana amacı, FFF kullanılan VMAT planlarının dozimetrik karakteristiklerinin araştırılması ve VMAT'ın ileri evre nazofarenks karsinomu tedavisindeki rolünün değerlendirilmesidir. Bu çalışma boyunca VMAT'nin uygulanması sırasında planlanan hedef volümlere benzer dozlar verilmiş ve normal doku bölgelerinin doz maruziyeti azaltılarak riskli organların korunması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Nazofarenks Kanseri

Nazofarenks kanserleri; etiyolojik, epidemiyolojik, histopatolojik özellikler bakımından hastalığın biyolojik davranışı, radyoterapi ve kemoterapi tedavisi açısından diğer baş boyun kanserlerinden önemli farklılıklar gösterir. Nazofarenks, komşu bölgelere erken dönemde doğrudan yayılım özelliği gösterir, çevre yapılarda kemik (%25-35) ve parafarengeal alana yayılımı sıklıkla gözlenir (%65-90). Aynı zamanda lenfatik ağı zengin olduğu için erken dönemde lenfatik tutulum yapar, hastaların (%65-80) önemli bölümünde lenf nodlarında tutulum görülür (1,2). Nazofarenks' in anatomik lokalizasyonu ile cerrahiye olanak vermemesinden dolayı, bu bölge tümörleri primer olarak radyoterapi ile tedavi edilirler.

Nazofarenks' in malign tümörleri, erişkin ve çocukluk çağında histopatolojik olarak farklılık gösterir. Çocukluk çağında rabdomyosarkomlar ve lenfomalar görülürken erişkinlerde daha çok kanserler ve lenfomalar görülür. Nazofarenks' in diğer histopatolojik yapıdaki tümörleri ise daha nadir olarak görülür (3).

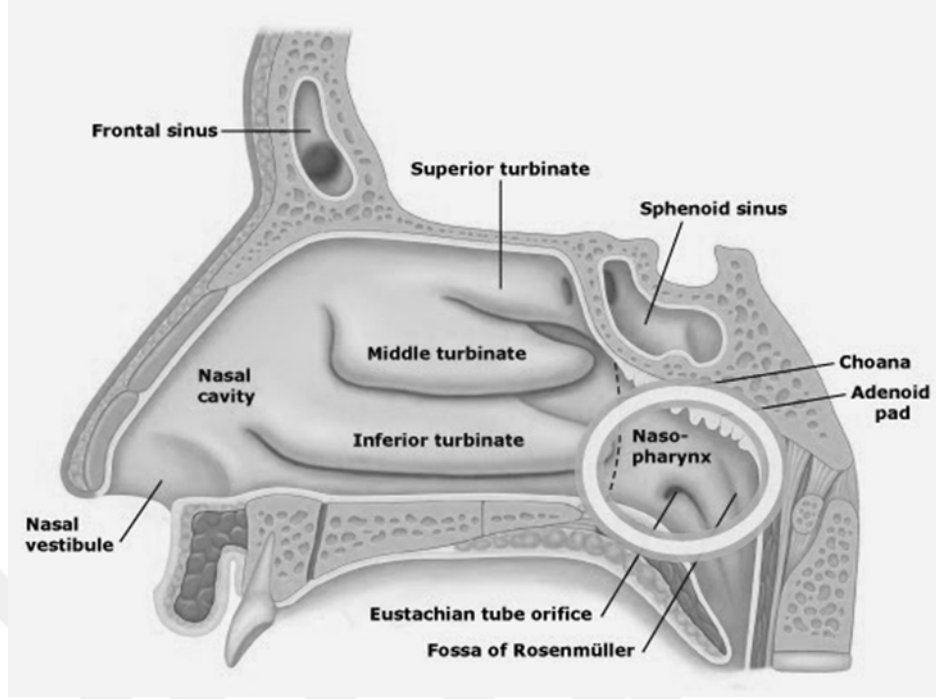
2.1.1 Tümörün yayılımı ve doğal seyir

Nazofarenks kanseri doğrudan komşuluk yoluyla lokal yayılım yapabildiği gibi zengin lenfatik yapısından dolayı da lenfatik metastaz özelliğine sahiptir. Nazofarenks kanseri sıklıkla lateral duvardan, özellikle de rossenmuller fossasından çıkar. Rossenmuller fossadaki kitle, üstaki ağızı tıkayarak erken dönemde tek taraflı cınlama, işitme azlığı ve seröz otite sebep olabilir. Sık rastlanan diğer bölgede, nazofarenks tavanıdır. En önemli ve en sık yayılım şekli; posterolateral yayılımdır. Posteriora doğru retrofarengeal boşluk, prevertebral fascia ve kaslar, atlasın ön arkusu tutulur. Daha fazla ilerleme olduğunda servikal spinal kanal, posterior fossa, medulla

oblangata ve buradan çıkan sinirler invaze olabilir. Yanlara doğru retromandibuler bölgenin derin kaslarına ulaşan infiltrasyon önemlidir. Ptergoid kasların tutulumu trismusa neden olur.

Sempatik lifler tutulduğunda Horner Sendromu gelişir. Retrofarengeal ganglionların tutulumu ile 9-10-11-12. kafa çiftlerine ait semptomlar ortaya çıkabilir. Bunlar; superior farengeal konstruktör kas paralizisi ile yutkunma ve 9 ile 10. çiftlerin felci ile oluşan yutma güçlüğüdür. Bu durumda yumuşak damak veya dilde paralizisi ile nazone konuşma veya konuşma kalitesinde bozulmalar, öğürme refleksinde ve tad duyusunda kayıp, aspirasyon pnömonileri, larenks ve farenks bölgesinde his kaybı ve vokal kord felci görülebilmektedir. Öne doğru nazal kaviteye, etmoid hücrelerle, maksiller antruma, lamina cribrosa yoluyla ön kranial fossaya, pterigopalatin fossa yoluyla orbitolara ve infratemporal fossaya yayılabilir. Yukarı doğru yayılım genellikle, en zayıf nokta olan foremen laserumdan olur. Bu yoldan kavernoöz sinüs tutulumu ile 3-4-5-6. kafa çiftlerine ait semptomlar olabilir. Kavernoöz sinüse ulaşan tümör, buradan geçen oluşumları infiltre ederek, 3 ve 4. sinirlerin etkilenmesine bağlı olarak oftalmoplejiye yol açabilir.

En nadir görülen aşağı doğru yayılımdır. Yumuşak ve sert damak, oral kavite, tonsil ve dil köküne yayılabilir. Lateral parafarengeal alana yayılım ile levator, tensor veli palatini kasları tutulur ve daha ileri evrelerde pterigoid kasların invazyonu yada N. Trigeminiun Mandibuler dalı felcine bağlı olarak trismus, çiğneme ve çene hareketlerinde zayıflık görülebilir. Nadiren arkaya doğru yayılım ile başı yukarı kaldırma sırasında ağrı oluşması prevertebral kas tutulumunu gösterir. En sık kemik, akciğer ve karaciğer metastazları görülür (4).



Şekil 2.1 Başın midsagittal kesiti ve nazofarenks ile ilgili yapıları

2.1.2 Epidemiyoloji ve etiyoloji

Nazofarenks kanserleri seyrek görülen tümörlerdir, fakat bazı bölgelerde insidansı bir hayli yüksektir. Endemik alanlar Güney Çin, Kuzey Afrika ve Kuzey yarımkürenin uzak bölgeleridir. En sık Güney Çin' de Guandong bölgesinde $50/10^5$ sıklıkta ve Şanghay, Hong Kong, Singapur ve Malezya' da görülmektedir (5, 6, 7). Diğer Güney-Doğu Asya bölgelerinde $5-15/10^5$ orandadır. Avrupa ve Kuzey Amerika' da görülme sıklığı düşüktür ($0.5/10^5$).

Nazofarenks kanserlerinin görülme sıklığı 20 yaştan sonra artar, iki pik yapar. Birinci pik EBV nedeniyle 15-25 yaşları arasında, ikinci pik insidansı 50-59 yaşlarında olmaktadır. Erkek / kadın hasta oranı 2.2/ 1'dir (8).

Etiyolojide çevresel, viral ve genetik faktörler rol oynar. Nazal yoldan ilaç alımı, bir takım yağ ve kokuların inhalasyonu, bazı kimyasal maddelere (örneğin

formaldehit gibi) maruz kalma, sigara ve alkolün de risk faktörü oluşturduğuna ilişkin çalışmalar vardır. Endonezya ve Hong Kong' ta tuzlanmış balık yemenin, Çin' de ise yemek pişirmede kullanılan odun ateşinin dumanında nazal ve paranazal karsinomlara neden olabileceği bildirilmiştir.

Belirgin coğrafik veya ırksal dağılım nazofarengeal kanserlerde belirli genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Genetik değişiklikler tümör süpressör genlerin inaktivasyonu veya protoonkogenlerin aktivasyonu şeklindedir. DNA onarımı, apoptozis ve telomeraz aktivitesi ile ilgili genler de karsinogenez gelişiminde hedef değişiklikler arasında olabilir (9).

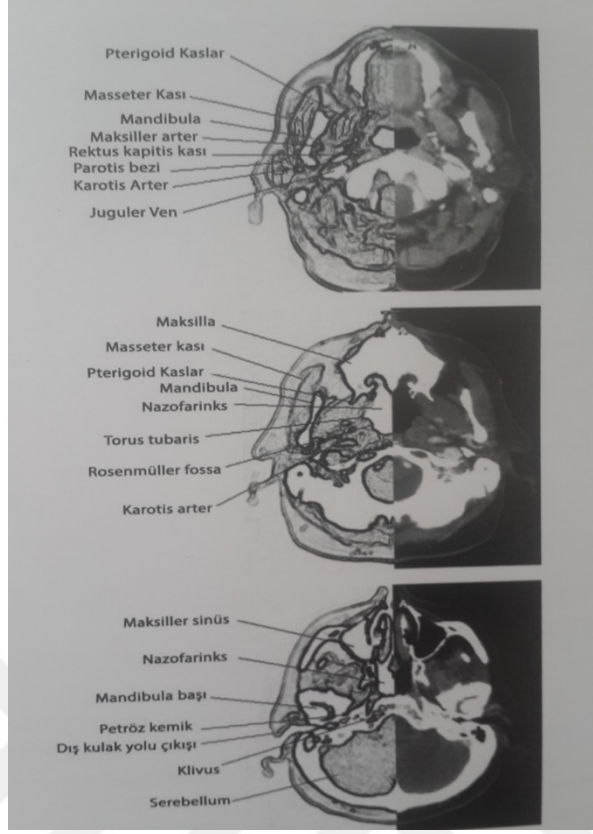
Hastalığın endemik olduğu bölgelerde toplumun diyetleri, hazırlığı, korunması, tüketim şekilleri tümörün gelişimine katkıda bulunur (10). En önemlileri tuzlanmış balık ve et tüketimidir (11,12). Bu gibi yiyecekler uçucu nitrozaminler salgılar ve bu nazofarengeal mukoza üzerinde dağılır. Nazal yolla bitkisel ilaç kullanımı ek bir risk faktörüdür (13). Diğer çevresel faktörler arasında; yaşam alanında kirlilik, nazal hastalık, mesleki faktörler ve sigara sayılmakta (14) ve riski azalttığı öne sürülen taze sebze-meyve gibi diğer bazı beslenme alışkanlıkları bulunmaktadır.

2.1.3 Nazofarenks kanserinde görüntüleme

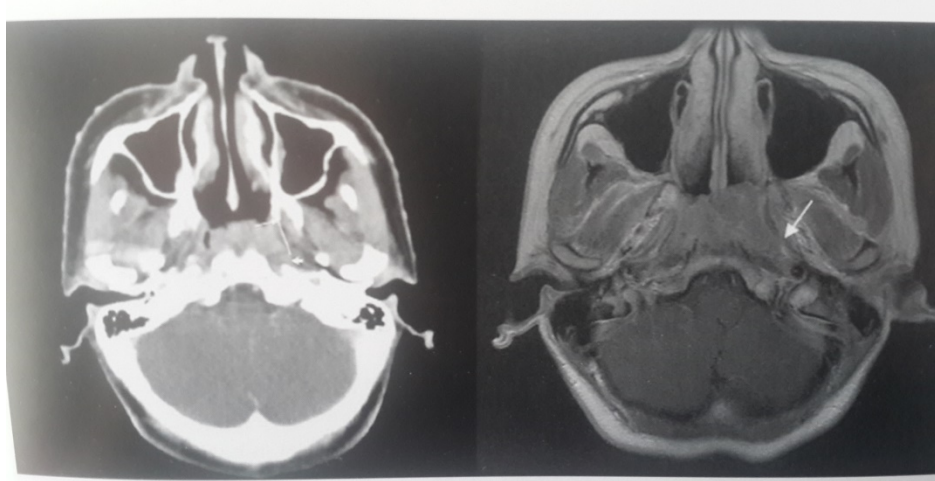
Tüm nazofarenks kanserli hastalarda görüntüleme değerlendirmesi, gerek evreleme ve tedavi planlaması için gerekse tedavi sonrası değerlendirme için yapılmalıdır.

Nazofarenks bölgesinin ana görüntüleme araçları Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografidir (PET). Tedavi planlaması için BT tarama kalınlığı 3 mm ya da daha küçük olmalıdır. BT' de görünen normal nazofarenks anatomisi Şekil 2.2' de görülmektedir.

Tıbbi sakınca olmadıkça MRG, derin tümör yayılmasını daha yüksek duyarlılıkla gösterebilmesi nedeniyle nazofarenks bölgesi değerlendirmesinde ilk tercihtir (Şekil 2.3). Görüntüleme boyun kısmını daima içermelidir. Ayrıca tüm görüntüleme tiplerinde koronal ve sagittal kesitler değerlendirilmelidir.



Şekil 2.2 Anatomik çizgi diyagramları ile nazofarenksin farklı bölümlerinin aynı bölgeden geçen BT kesitleri ile eşleştirilerek gösterilmesi.



Şekil 2.3 (A) Aksiyel kontrastlı BT görüntü ile (B) Aksiyel kontrastlı T1 MRG karşılaştırılması

2.2 Nazofarenks Kanserinde Tedavi

Tedaviye hazırlık amaçlı diş ve beslenme problemleri çözülmeli, alkol ve sigara kullanımı bırakılmalıdır. Tedavi planlaması için termoplastik maske ile baş geriye atılarak omuzları da içerecek şekilde sabitlenmelidir. İleri teknik yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve volümetrik ayarlı ark terapi (VMAT) için çekilecek BT' ler kafanın tepesinden, klavikulanın altına kadar 2 mm kesit aralıklı olarak çekilmeli, planlama sırasında eldeki MRG veya PET görüntüleri ile füzyon yapılabilirdir.

Nazofarenks kanserinde, tümöre > 67 Gy radyoterapi (RT) dozunun lokal tümör kontrolünü belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir. T1-T2 tümörlerde > 70 Gy dozların lokal tümör kontrolünü % 100'e çıkardığı, 66-70 Gy dozlarda tümör kontrolü % 80, T3-T4 tümörlerde ise > 70 Gy dozlarla lokal tümör kontrolü % 55 olarak bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada fraksiyonasyon dozunun lokal kontrolü etkilemediği, ancak temporal lob nekrozu açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle > 2 Gy fraksiyon dozlarından kaçınılmalıdır. T1-T4 tümörlü 1301 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tedavide her 1 günlük uzamanın, lokal başarısızlığı % 3 arttırdığı gösterilmiştir. Nazofarenks kanserinde gross tümöre 7 haftada 70 Gy doz ve potansiyel risk bölgelerine 50-60 Gy doz verilmesi önerilmektedir (9).

Nazofarenks kanseri radyoterapisinde primer tümör ve tutulu lenfatikler hedef volüm olarak belirlenir (eğer indüksiyon KT' si yapıldıysa preKT' ye göre belirlenmelidir) (15). N0 hastalarda elektif bilateral servikal lenfatik ışınlama önerilmektedir. Nodal nüks gelişen hastalarda uzak metastaz riski yüksektir. Gros tümör hacmi (GTV)' yi kapsayıp, mikroskopik yayılma ve risk altındaki anatomik yapıları içeren bir klinik hedef volüm (CTV) çizilir. Hedef volüm 0,5 cm ve tüm nazofarenks' i içeren 70 Gy' lik doz alacak bir CTV 70 çizilir.

Yüksek riskli nodal yapıları (parafarengeal alan, nazal kavitenin arka 1/3'ü, maxiller sinüs, pterigoid proses, kafa tabanı, sfenoid sinüsün alt 1/2'si, klivusun ön 1/2'si ve petröz tip) ve lenfatik alanları (bilateral retrofarengeal, level 2,3,5A) içeren 60 Gy doz alması planlanan CTV 60 çizilir. Bu volümü kapsayıp sistemik ve rastgele yatış farklılıklarını önlemek için marjin verilerek çizilen diğer yapı ise planlanan hedef volümdür (PTV).

2.2.1 Tedavide riskli organlar (OAR)

Baş boyun ışınlamasında verilen doz miktarını kısıtlayan kavramlar minimum ve maksimum tolerans dozlarıdır. Normal doku ve organların tolerans sınırlarının çok üzerinde doz verilmemelidir. Minimum tolerans dozu (TD 5/5) ışınlanan doku veya organda 5 yıl içerisinde % 5 oranında geç radyasyon hasarına neden olan doz miktarıdır ve doz limiti değerlerini belirlemektedir. Maksimum tolerans dozu (TD 50/5) ise, 5 yıl içerisinde ışınlanan doku veya organda % 50 oranında komplikasyona neden olan doz miktarıdır. Baş boyun tümörleri ışınlamasında bilinmesi gereken kritik organ tolerans dozları (TD 5/5) şöyledir:

Tablo 2.1 TD 5/5 Organ Dozları

ORGAN	TD 5/5			TD 50/5		
	3/3	2/3	1/3	3/3	2/3	1/3
Beyin Sapı	5000	5300	6000	6500	-	-
Özefagus	5500	5800	6000	6800	7000	7200
Larenks (Nekroz)	7000	7000	7900	8000	8000	9000
Larenks (Ödem)	4500	4500	-	8000	-	-
Lens	1000	-	-	1800	-	-
Kiazma	5000	-	-	6500	-	-
Optik Sinir	5000	-	-	6500	-	-
Parotis	3200	3200	-	4600	4600	-
Retina	4500	-	-	6500	-	-
Spinal Kord	(20 cm) 4700	(10 cm) 5000	(5 cm) 5000	-	(10 cm) 7000	(5 cm) 7000
Tiroid	4500	-	-	8000	-	-

OAR (Riskli organ) ; planlanan tedavi alanı içinde kalacak, radyasyon duyarlılığı nedeniyle tedavi planı, doz değişikliğine neden olacak yapılar olarak tanımlanır. ICRU 50 (16) raporuna göre tanımlanmıştır.

PRV (Planlanan riskli volüm) ; hasta hareketiyle riskli organlarda hareket eder ve OAR' de beklenmedik yüksek dozları engellemek için PTV içindeki volümünü belirlemek gerekir. PRV tanımı buradan doğmuştur. PTV/PRV ilişkisine göre doz düzenlemesi yapılmaktadır. ICRU 62 (17) raporuna göre tanımlanmıştır.

2.2.2 Tedavide hedef volümler

Radyasyon tedavisinde iyi bir tedavi planlaması yapılabilmesi için çeşitli tümör volüm kavramlarının iyi bilinmesi gerekir. International Commission on Radiation Units (ICRU) 29 (15) ve ICRU 50 (16) raporunda gerekli volüm kavramları olan gross tümör volümü (GTV), klinik hedef volüm (CTV), planlanan hedef volüm (PTV) , tedavi edilen volüm(TV), ışınlanan volüm(IV) tanımlanmıştır. ICRU 62 (17) numaralı raporda ise 3 boyutlu konformal radyoterapi için internal margin (IM), internal hedef volüm (ITV), setup margin (SM) tanımlamaları yapılmıştır.

Gross tümör volümü (GTV): Görülebilir, el ile muayene edilebilir ve görüntüleme yöntemleriyle gösterilebilir hastalığı tanımlar. GTV, tümör hücrelerinin en yoğun olduğu bölgedir, tanımlanması en kolay volümdür. Ancak her zaman kesin değildir ve yeni yöntemlere açıktır.

Klinik hedef volümü (CTV): GTV + subklinik hastalık olarak tanımlanır. Hücre demetleri, mikro yayılmalar ve lenfatik alanları içerir. Tümör tipi ve yerleşime bağlı değildir. Küratif amaçlı tedavilerde mutlak tedavi edilmelidir. Birden fazla CTV olabilir. CTV sınırları görüntüleme tekniğine göre de değişebilir (BT/MRG). Patolojik özellikler hakkındaki birikim ve deneyim önemlidir.

Planlanan tedavi volümü (PTV): Geometrik bir kavramdır, CTV' yi içermelidir. Doku yapısı, boyut, şekil, hasta pozisyonu (tedavi/tedaviler arası), ışın pozisyonu, enerji türüne göre saptanır. PTV, bazen kemik kontur, hatta hasta konturu dışına taşabilir. Fizyolojik nedenlerle oluşan CTV içindeki anatomik yapıların şekil, boyut

ve pozisyon değişikliklerini içermelidir. Hasta ve ışın pozisyonuna bağlı günlük değişiklikler göz önüne alınmalıdır.

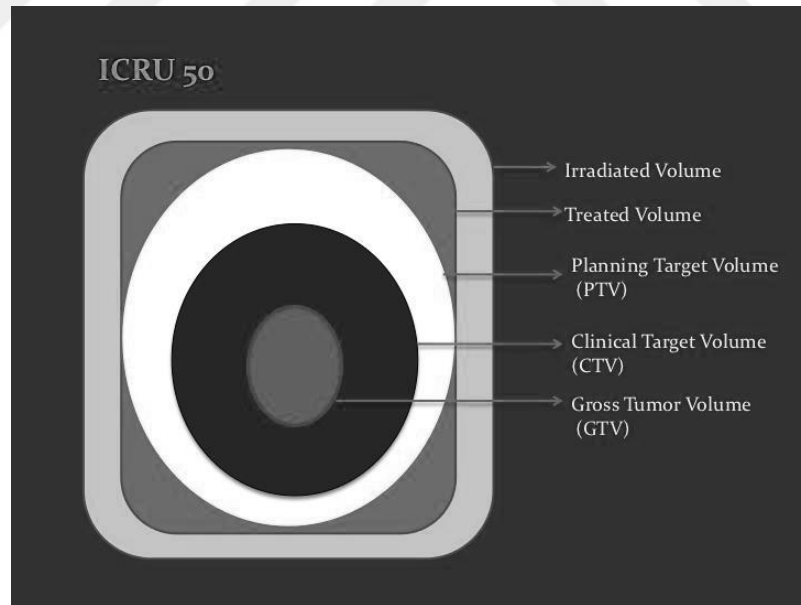
Tedavi volümü (TV): Tanımlanan tedavi dozunu alan volüm (referans izodoz +/- %5)

Işınlanan volüm (IV): Normal doku toleransına göre anlamlı doz alan volüm (V20, V30 vb.)

Internal margin (IM): Fizyolojik hareketlere bağlı değişiklikler için verilen bir marjdir. Örn; solunum, mesane doluluğu-boşluğu, yutkunma, kalp atımı, bağırsak hareketleri vb.

Internal hedef volüm (ITV): CTV+IM birleşiminden oluşan volüm.

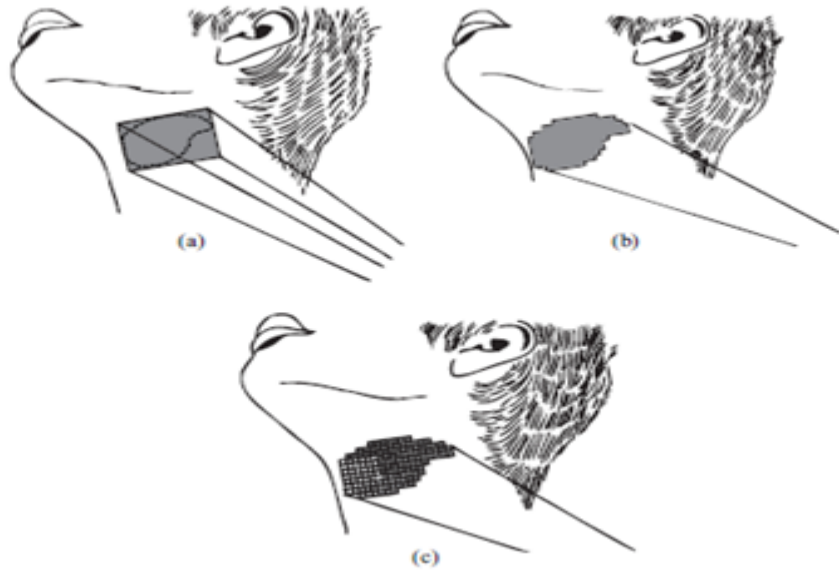
Set-up marjini (SM): Hasta pozisyon değişikliği, cihazların mekanik farklılığı, dozimetrik farklılıklar, yatış hataları (BT/similatör/tedavi cihazı/koordinat hataları), insan faktörü gibi değişikliklerden kaynaklanabilecek hatalar için verilen marjdir.



Şekil 2.4 Radyoterapide Volüm Tanımlamaları

2.3 Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (VMAT)

Radyoterapinin temel amacı, riskli organları maksimum seviyede koruyarak, istenilen dozu hedef volüme vermektir ve bu amaç için birçok teknik kullanılmaktadır. Bunlardan birisi olan konvansiyonel radyoterapi, farklı açılardan farklı enerji seçenekleriyle veya riskli organları görmeyen açılar kullanılarak tedavi uygulanmasıdır. Konvansiyonel radyoterapi tekniğinde riskli organları korumak için kama filtreler ve koruma blokları kullanılarak düzensiz doz dağılımları elde edilir. Fakat kama filtreler ve koruma blokları doğaları gereği pratik olmaktan çok uzaktadırlar (18). 1980'lerin başlarında teknolojinin gelişmesi ile çok yapraklı kolimatörün (MLC) ortaya çıkması, hedef volümlerin konformalitesini iyileştirmiş ve riskli organların korunmalarını kolaylaştırmıştır. Bu kolaylık üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) olarak uygulamaya alınmıştır. Radyoterapideki son gelişmelerden biri de yoğunluk ayarlı radyoterapidir (IMRT). IMRT, ışınları "beamlets" olarak adlandırılan minik alt birimlere ayırarak muntazam olmayan yoğunluklarda kullanır. Değişik yoğunluktaki on binlerce ışın kombinasyonu, bilgisayar yardımıyla daha yüksek hedef volüm kontrolü, daha düşük riskli organ yan etkisi oluşturacak şekilde düzenlenebilir. Tüm bu özellikler göz önüne alındığında, uzun sağ kalım sağlanan hasta gruplarında IMRT' nin hedef volüm kontrolünü artırırken tedaviye bağlı yan etkilerin en aza indirgenmesi açısından önemi ve buna bağlı olarak yaşam kalitesine katkısı kendiliğinden ortaya çıkmaktadır (19). Şekil 2.4' de, tarihsel olarak tedavi alanlarındaki ve tedavi şekillerindeki değişim gösterilmektedir.



Şekil 2.5 (a) Konvansiyonel radyoterapi, (b) Üç boyutlu konformal radyoterapi, (c) IMRT

Volümetrik ayarlı ark terapi (VMAT), IMRT tedavisinin geliştirilmesi sonucu ortaya çıkan radyoterapi tedavi tekniğidir. VMAT' yi IMRT' den ayıran durum, ışınlama esnasında gantrinin hasta eksenini etrafında döngüsel bir hareket ile dönmesidir. VMAT' nin IMRT' ye göre en önemli üstünlüğü tedavileri çok daha kısa sürede bitirebilmesi ve tedavi hızına bağlı olarak hasta hareketinin en aza inmesi ile artan tedavi kesinliğidir. VMAT, dozu modüle ederken üç değişkeni kullanır. Bu değişkenler, MLC yapısı, gantri hızı ve doz hızıdır.

VMAT, IMRT' nin bir modalitesi olarak ilk olarak 1995 yılında Yu tarafından tanıtılmıştır. IMRT' de doz ve gantri hızı sabit tutularak hasta etrafındaki hareketini tamamlar. IMRT, açısal doz hızı değişkenine sahip olmadığından uygun doz dağılımı için birden fazla ark planına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durumda, yoğunluk seviyelerinin sayısı, gantri arklarının sayısına eşittir ve doz seviyelerinin çözünürlüğünü arttırmak için ark sayısını da arttırmak gerekmektedir. Bu da tedavi sürelerini oldukça uzatmaktadır. IMRT' den evrimleşen VMAT, gantri hızına göre, gantri hareketi esnasında değişkenlik gösterebilen doz hızına sahiptir. Buna bağlı olarak bazı avantajlar ve dezavantajlara sahiptir (20). Bu avantajlar arasında, VMAT tedavi sürelerinin, IMRT tedavi sürelerine göre %75-80 oranında daha kısa olduğu bulunmuştur (21).

Tedavi sürelerindeki bu düşüş, hasta konforu ve sayısındaki artışla birlikte daha dikkatli bir şekilde görüntü kılavuzluğunda tedavilerin yapılmasını sağlayabilir. Diğer bir avantaj ise artmış monitör unit (MU) etkinliğidir. Bu sayede verilecek olan doz daha az MU gerektirecek şekilde hastaya verilebilmektedir. Gösterilen iki avantaj sayesinde genellikle hedef hacmin iyi kapsanması ve riskli organların IMRT' ye göre daha iyi korunması şeklinde sonuç vermektedir (22).

VMAT' nin en çok dikkat çeken dezavantajı ise IMRT' ye göre optimizasyon sürelerinin artmış olmasıdır. Tekniklerin gelişmesi ile bu dezavantaj azalma göstermiş olsa da tamamen çözülememiştir.

2.4 Volümetrik Ayarlı Ark Terapide (VMAT) Tedavi Planlama

2.4.1 Ters (inverse) planlama tekniği

Ters planlama tekniği mümkün olan en iyi çözüme ulaşmak için en iyi ışın parametrelerini belirleyen bir bilgisayar optimizasyon algoritması kullanır (23). Bu algoritmayla sisteme hedef volüm için maksimum ve minimum doz kriterleri, riskli organlar için ise tolerans limitler tanımlanır. Yani öncelikle planlamayı yapan Uzman Fizikçi istenilen doz dağılımını sisteme girmeli ve daha sonrasında optimizasyon algoritmasının istenilen sonucu bulmasına rehberlik edecek bazı bilgiler tanımlanmalıdır. Genellikle Uzman Fizikçi tedavi alanlarını belirledikten sonra optimizasyon algoritması da ideal demet ağırlıklarını belirler. Bu tür bilgisayarlı teknikler tümör kontrol olasılığı (TCP) ve normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) bakımından daha iyi çözümler sunmaktadır (20).

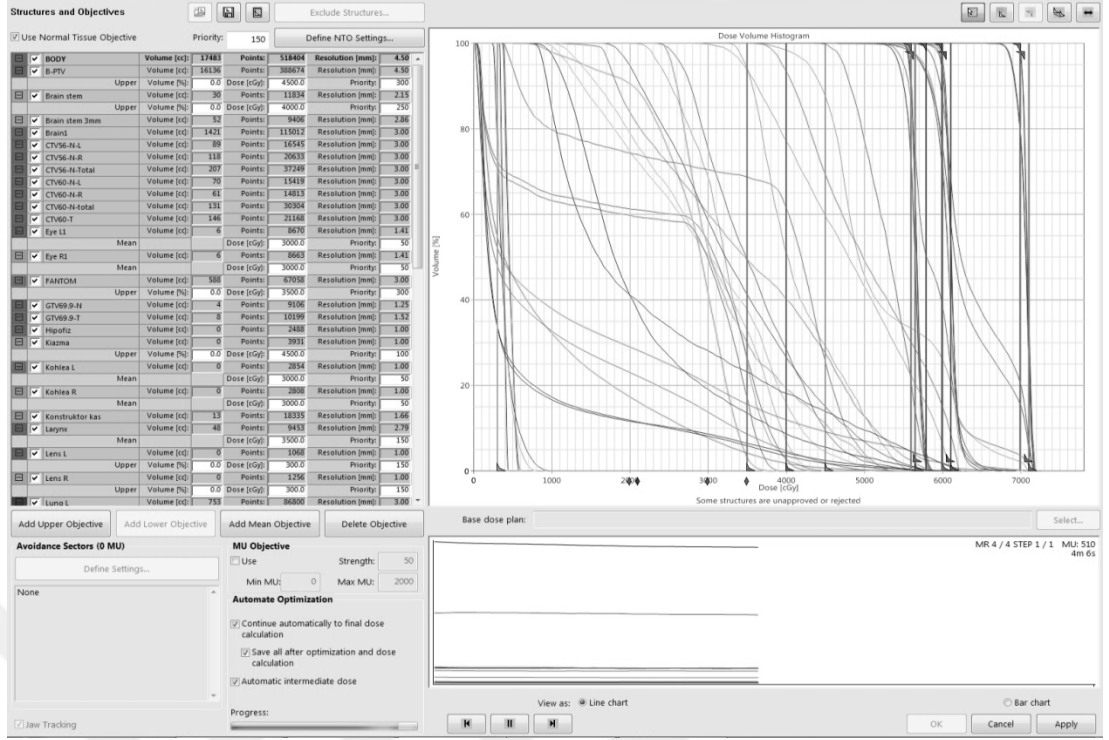
2.5 Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Optimizasyonu

IMRT ve VMAT planlamasının klasik yaklaşımı, MLC lif sıralama adımını takiben akı haritalarının optimizasyonundan oluşur. Alternatif bir yaklaşım da, hedef volüm ve riskli organ yapısının Boolean operasyonu olan bir ışın gözünden bakış (BEV) açıklığı şekil serisini yeniden tanımlamaktır. Her BEV açıklığının monitör

uniti (MU) bir doz-volüm değer fonksiyonuna dayalı olarak optimize edilir. Bu iki yaklaşıım da VMAT' ye uygulanmaktadır.

Son zamanlarda, pek çok araştırmacı statik IMRT ve VMAT için, yaprak pozisyonları ve kesit ağırlıklarının direk optimizasyonunu önermektedir. Genellikle bu optimizasyon tekniği seçilmiş bir MLC korumasında, ya MLC pozisyonlarının ya da alan için belirlenmiş ağırlığın optimize edilmesine dayanır. VMAT doz optimizasyonu da MLC yaprak pozisyonlarını ve MU ağırlıklarını optimizasyon parametreleri olarak birleştiren benzer bir aralık bazlı metodu çalıştırır. Değer fonksiyonu doz-volüm sınırlamalarına dayanır ve Bortfeld' in önerdiği formülasyonu kullanarak tanımlanır. Minimum ve maksimum doz sınırlamaları kendi başına hedef volüm ve riskli organ yapıları için hacmin bir fonksiyonu olarak belirtilmektedir (Örneğin: 56 Gy' ye karşılık % 95 volüm). Her bir sınırlama için ilgili bir öncelik ya da önemlilik değeri atanır.

Maliyet, standart bir kuadratik doz farkı fonksiyonunun, önem değeriyle çarpımını kullanarak her bir kısıtlama için hesaplanır. Toplam maliyet tüm sınırlamaların maliyeti toplamıdır (24). Optimizasyon penceresi Şekil 2.5' da gösterilmiştir.



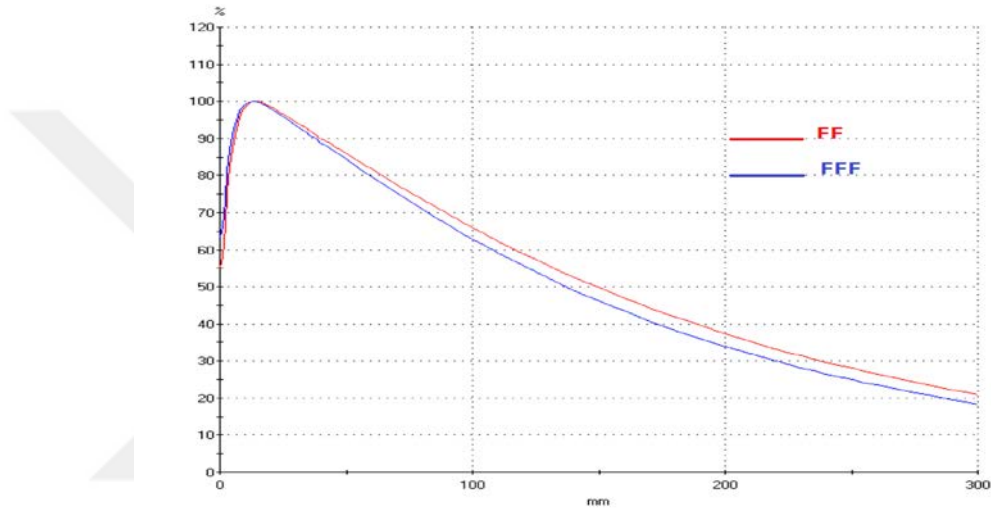
Şekil 2.6 VMAT Optimizasyon penceresi

2.6 Flatening Filter Free (FFF)

Düzleştirici filtreler, standart bir lineer hızlandırıcıda alandan geçen foton akısının heterojenliğini dengelemek amacıyla foton hüzmesi yoluna yerleştirilmektedir. Bu filtreler saçılım ve sızıntı radyasyonun başlıca kaynağıdır. Temelde, düzleştirici filtreler çıkarılabilmektedir. Işınlardan bu filtrenin çıkarılması ile bazı radyasyon tedavilerinin geliştirilebileceği varsayılarak bazı çalışmalar yapılmıştır (25).

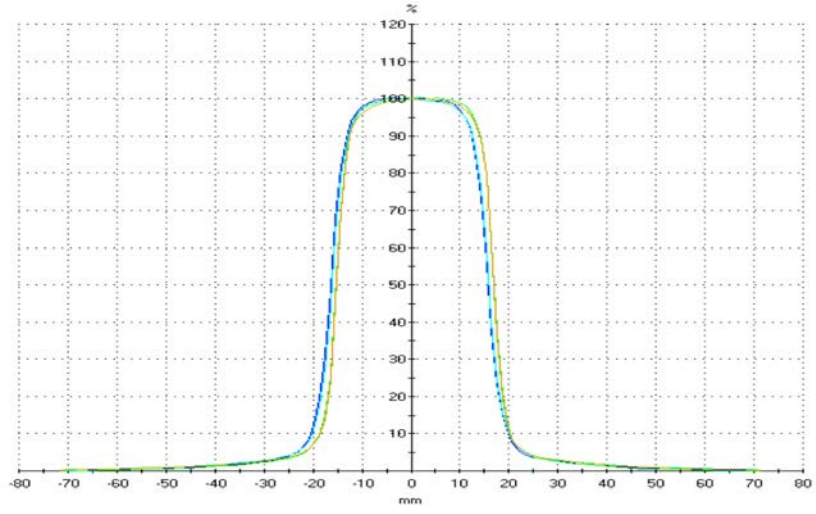
Düzleştirici filtresiz ışınlar ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan biri, düzleştirici filtrenin çıkarıldığı 6 MV Therac hızlandırıcıdan gelen ışınların karakteristiklerinin araştırılmasıdır (O' Brien ve ark., 1991; Sixel ve Faddegon, 1995). Bu çalışmada alan büyüklüğünün çapı yaklaşık 3 cm alınmış ve bu alan büyüklüğünde ışının filtre kullanmadan da düz olduğu kabul edilmiştir. Bu tip çalışmalar aynı zamanda radyocerrahi tedavi ve gelişen tekniklerle beraber IMRT tedavi sürelerinin etkisine bakmak adına da yapılmıştır (25).

Daha sonra Vassiliev ve ark. bir Varian Clinac 21 EX cihazını, hüzme yolundaki düzleştirici filtreyi kullanarak ışınlama ve filtre kullanılmadan ışınlama yapacak biçimde modifiye etmişlerdir. Yapılan ölçümlerin sonucu, üretici verileriyle karşılaştırıldığında sadece derinlik dozunda ve lateral doz profillerinde küçük farklılıklar olduğu görülmüştür. 10x10 cm²lik alanda 10 cm derinlikte ölçülen derinlik doz yüzdesi 6 MV fotonlar için % 66.1 çıkarken, üretici tarafından verilen standartta bu değer bir miktar yüksek çıkmış olup % 66.9'dur. Bu değer 6 MV FFF foton enerjisi için de % 63,4 çıkmıştır (26).

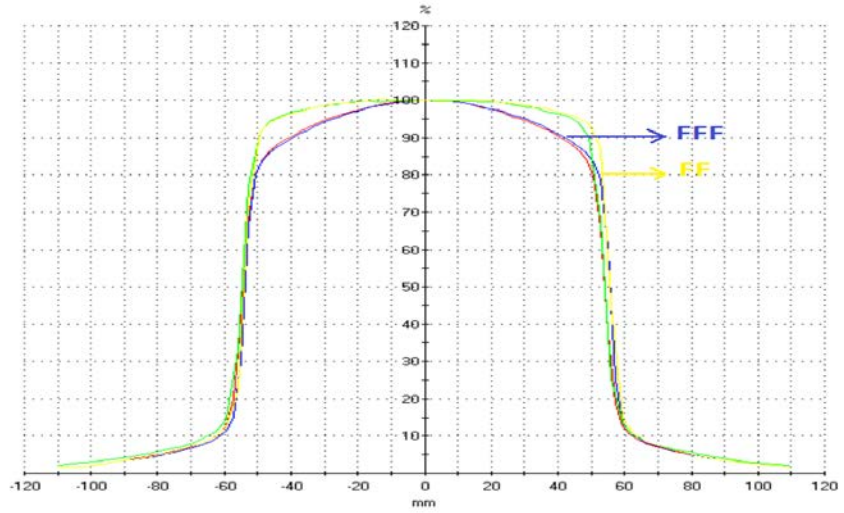


Şekil 2.7 10x10 alanda 6 MV FF ve 6 MV FFF için derinlik doz bağımlılığı

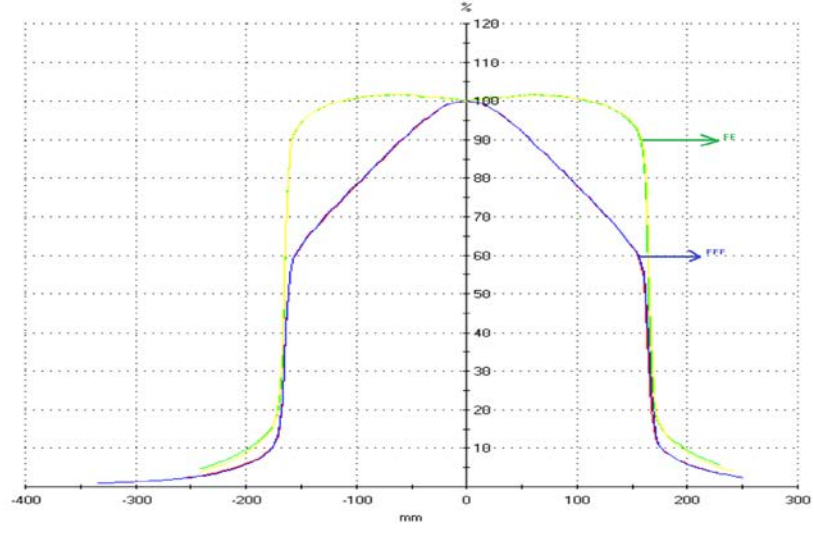
Düzleştirilmemiş ışınlara (FFF) ait profil grafiklerinde maksimum doz, merkez ekseninde olup alanların kenarına doğru kademeli şekilde azalmaktadır. Bu farklılık alan boyutunun ve enerjinin artmasıyla daha belirgin hale gelmektedir. Küçük alanlara uygulanan FF ve FFF ışınları, merkez ekseninden birkaç cm uzaklıkta benzerdir. Bu yüzden küçük alanlarda düzleştirici filtrenin önemli bir etkisi yoktur. Düzleştirici filtre kullanılan ve kullanılmayan 6 MV foton enerjisine ait profiller 3x3 cm² için Şekil 2.8'de, 10x10 cm² için Şekil 2.9'de ve 30x30 cm² alan için Şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.8 3x3 alanda 6 MV FF ve 6 MV FFF enerji profilleri



Şekil 2.9 10x10 alanda 6 MV FF ve 6 MV FFF enerji profilleri



Şekil 2.10 30x30 alanda 6 MV FF ve 6 MV FFF enerji profilleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAÇ VE GEREÇLER

Bu çalışma, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde yapılmış olup, Acıbadem Maslak Hastanesi'nde bulunan aşağıdaki cihazlar kullanılmıştır.

1. Siemens Somatom Definition Flash BT
2. Eclipse tedavi planlama sistemi
3. Anizotropik Analitik Algoritma (AAA)
4. Varian TrueBeam lineer hızlandırıcı

3.1.1 Siemens somatom definition flash BT

Bilgisayarlı tomografi, X-ışını kullanılarak vücudun incelenen bölgesinin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik teşhis yöntemidir.

Bu çalışmada tüm hasta görüntüleri Siemens marka SOMATOM Definition Flash model BT cihazı kullanılarak elde edilmiştir. (Şekil 3.1) Somatom Definition Flash BT, çift yönlü kaynağa sahip olan üçüncü nesil tomografi cihazıdır. Aralarında 90^0 açı olan iki X-ışın kaynağı ve bu kaynakların karşısında bulunan dedektörlerin eş zamanlı olarak çalışmasıyla görüntü elde edilir. Hasta BT kaynağı boyunca konvansiyonel sistemlere göre daha hızlı hareket ettirilirken, absorbe edilen radyasyon miktarı daha düşüktür. Gantri çapı 780 mm'dir. Cihaz z ekseninde 200 cm tarama mesafesine sahiptir.

Cihaz masası RT cihaz parçalarına uyumlu haldedir. Masa karbon fiber yapıdadır ve kapasitesi 300 kg'dır. BT kesitlerinde hava eşdeğeri olarak görüntülenir. Elde edilen BT görüntüleri DICOM aracılığıyla doğrudan bağlantılı olarak hasta konturlamasının yapılacağı bilgisayarlara aktarılır (27).



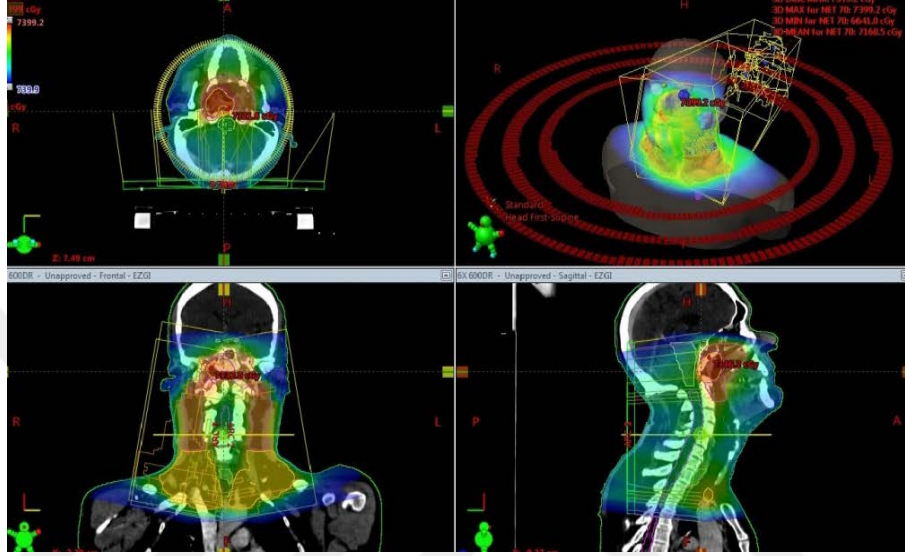
Şekil 3.1 Siemens Somatom Definition Flash BT

3.1.2 Eclipse tedavi planlama sistemi

Çalışmada kullanılan Eclipse™ versiyon 11.0 tedavi planlama sistemi radyasyon tedavileri için geliştirilmiş standart tedavi sistemidir. Windows işletim sistemi ile çalışmaktadır. 3 boyutlu konformal RT, yoğunluk ayarlı RT ve brakiterapi gibi tedavi yöntemlerini daha kolay ve daha düzenli yapabilen bir sistemdir. Veri ağı olarak ARIA™ hasta verifikasyon sistemini kullanarak bilgi alışverişi yapılmaktadır. BT, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Positron Emission Tomography (PET) ile elde edilen DICOM uyumlu görüntülerin sisteme girilmesiyle 3 boyutlu modelleme oluşturulabilir. Sistem, bu verileri kullanarak tedavi planı yapmayı ve plan değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Eclipse TPS, konvansiyonel ileri planlamanın yanı sıra yoğunluk ayarlı RT' ye uygun olarak ters planlama da yapabilmektedir. Ayrıca sistem fotonlar için AAA, ACUROS XB ve PBC algoritmalarını, elektronlar için ise Gaussian Pencil Beam

algoritmasını kullanır. Bu algoritmaları kullanarak doğru ve hızlı bir biçimde doz dağılımını hesaplayabilir (28).



Şekil 3.2 Eclipse Tedavi Planlama Sistemi Planlama Sekmesi

3.1.3 Anizotropik analitik algoritma (AAA)

Radyoterapide gelişen modern tedavi teknikleriyle beraber doz hesaplama algoritmalarının doğruluğu ve hızına olan ihtiyaçlar artmıştır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerinde yüksek modülasyonlu ışınların kullanılmasıyla özellikle heterojen bölgelerde doz hesaplamasının doğru biçimde yapılması zorunluluğu doğmuştur. Bu klinik beklentilerin karşılanması amacıyla AAA foton dozu hesaplama modeli geliştirilmiştir. İlk olarak Dr. Waldemar Ulmer ve Dr. Wolfgang Kaissl tarafından geliştirilen AAA, 1995 yılında üçlü Gauss foton çekirdeği modelinin yayımlanması ve sonrasında uygulanması ile sonuçlanmıştır. AAA, heterojenitesi düzeltilmiş doğru bir foton dozu hesaplaması için Monte Carlo tabanlı

üç boyutlu kalem hüzmeli sarmal süperpozisyon (Pencil Beam Convolution Superposition) algoritması sunmaktadır.

AAA doz hesaplama modeli, yapılandırma algoritması ve gerçek doz hesaplama algoritması olmak üzere iki ana unsurdan oluşur. Yapılandırma algoritması, klinik ışınların temel fiziksel parametrelerini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Doz hesaplama algoritmasında ise kullanılan tüm parametrelerin tespiti mümkün değildir. Bu durum, Monte Carlo simülasyonları kullanılarak bu parametrelerin önceden hesaplanması ve ardından ışın verilerinin yapılandırılması esnasında ölçülen gerçek ışın verileriyle eşleşecek şekilde değiştirilmesi şartıyla AAA modelinde çözümlenmiştir. Bu yaklaşım, algoritma dozunun hesaplama parametrelerinin hızlı ve yüksek doğrulukta belirlenmesini sağlar.

AAA, bir etkileşim bölgesinin üç boyutlu olarak tüm komşu bölgelerinde doku heterojenitesini anizotropik olarak açıklar.

Bu işlem, doz birikim fonksiyonlarının radyolojik ölçeklendirilmesi ve foton saçılım çekirdeklerinin ayrı ayrı 16 lateral yönde elektron yoğunluğuna bağlı ölçeklendirilmesi yoluyla gerçekleştirilir (29).

3.1.4 Varian Truebeam lineer hızlandırıcı

Çalışmada Varian Truebeam lineer hızlandırıcı kullanılmıştır. Cihaz 6 MV, 10 MV düzleştirilmiş ışınlar ve 6 MV FFF, 10 MV FFF düzleştirilmemiş ışınlar sahiptir. Doz hızı aralığı 6 MV, 10 MV için 100-600 MU/dk; 6 MV FFF için 400-1400 MU/dk ve 10 MV FFF için 400-2400 MU/dk'dır. Alan boyutları 100 cm'de minimum $0,5 \times 0,5 \text{ cm}^2$, maksimum $40 \times 40 \text{ cm}^2$ 'dir.

Varian Çok Yapraklı Kolimatör (MLC), bir Varian C-Serisi radyoterapi lineer hızlandırıcısına monte edilmek üzere tasarlanmış bir aksesuar X-ışını kolimatörü olup kullanım amacı X-ışını alanını şekillendirmektir. Alan şekli, statik (sabit) veya dinamik olabilir. Dinamik alan şekilleri, C-Serisi hızlandırıcı doz fraksiyonu veya gantri açısının bir fonksiyonu olarak kontrol edilir. Millennium MLC modellerinin kullanım amacı, klinisyene radyocerrahi ve radyoterapi sırasında, tanımlı hedef volümlere harici ışın radyasyonunun uygulanmasında yardımcı olmak ve etrafındaki

normal doku ve kritik organları aşırı radyasyondan korumaktır. Millennium 120 MLC, izomerkeze (tedavi planının merkezdeki 20 cm'lik alanında) yerleştirilen 5 mm yaprak kalınlığına sahip ve (tedavi planının her bir tarafında 10 cm'lik periferik alanda) 1 cm yaprak kalınlığına sahip tasarımdan oluşmaktadır.

TrueBeam cihazı MV portal ve kV görüntüleme yöntemlerine sahiptir. Aynı zamanda Cone Beam Computed Tomography (CBCT) çekimi sayesinde tedavi seansı sırasında görüş alanını daha kesin bir şekilde tanımlamamızı sağlayan topografik görüntü oluşturularak, konumlandırma belirsizliğinin azaltılmasında oldukça önemli bir katkı sağlar. Bu cihaz ile 3B-KRT, IMRT, VMAT ve Görüntü Eşliğinde Radyoterapi (IGRT) uygulanmaktadır (30).



Şekil 3.3 Varian TrueBeam™ Lineer Hızlandırıcı

3.2 YÖNTEM

Çalışmada rastgele belirlenen küratif tedavi edilmiş nazofarenks hastaları VMAT tekniğiyle 3 tam ark kullanılarak planlanmıştır. Hedef volümlerin aldığı maksimum doz değerleri, ortalama doz değerleri ve MU değerleri ile %95 ve %1'lik doz değerleri incelenmiştir. Kritik organların almış olduğu dozlar, DVH aracılığıyla belirlenmiştir.

3.2.1 Hastaların seçimi

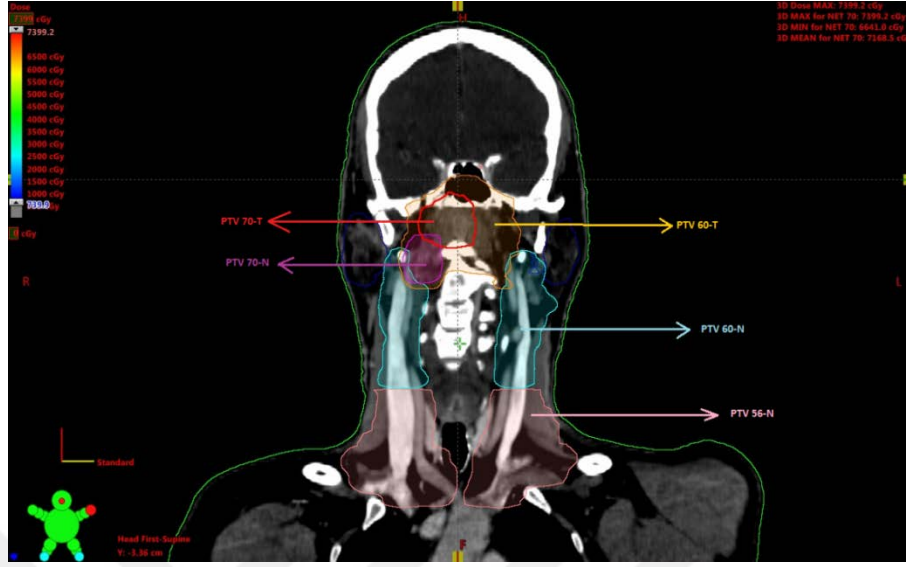
Bu çalışma için, Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü'nde radyoterapi görmüş olan 15 ileri evre nazofarenks olgusu dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar 3 kadın ve 12 erkekten oluşmakta olup yaş aralığı 17 ile 70 arası değişmektedir. Ortalama yaş 50 olarak bulunmuştur.

3.2.2 Hedef volümler ve OAR' ların belirlenmesi

İlk olarak seçilen 15 nazofarenks hastasının BT görüntüleri 2 mm kesit aralıkları ile taranarak tedavi planlama sistemine aktarılmıştır. Bu görüntüler kullanılarak, hedef volümler (GTV, CTV, PTV) ve kritik organlar radyasyon onkoloğu tarafından ICRU 50 (16) ve ICRU 62 (17) kriterlerine göre çizilmiştir.

PTV 56 supraklaviküler bölgeyi içeren tedavi volümünü; PTV 60 tüm nazofarenks ve tutulu olmayan tüm bölgesel lenf nodlarını içeren tedavi volümünü; PTV 70 ise primer tümör ile PET-BT veya MRG aracılığıyla tespit edilen tutulu lenf nodlarını içeren volümü temsil etmektedir. (Şekil 3.4) Planlar aynı seans içerisinde farklı hedef volümlerine farklı dozlar vermeyi olanak sağlayan Simültane İntegre Boost (SIB) yaklaşımıyla yapılmıştır. Bu teknikle 33 günlük tedavi boyunca günlük doz değerleri; düşük riskli PTV için 170 cGy, orta riskli PTV için 182 cGy ve yüksek riskli PTV için 212 cGy'dir. Planlama öncesinde optimizasyon için gerekli yardımcı yapılar oluşturulmuştur. Bu yapılar hedef volümler ve vücut içindeki doz düşüşleri açısından iki ayrı şekilde yapılmıştır. Dozu daha iyi sararak aynı zamanda PTV'ler arası keskin doz düşüşlerini sağlamak adına optimal PTV'ler tanımlanmıştır. İlk olarak esas PTV'ler birebir kopyalanmıştır. Ardından OPT-PTV70 içerisinde OPT-PTV60 ile kesişen kısım 0,2 cm marjla çıkarılmıştır. Elde edilen OPT-PTV60 içerisinde ise OPT-PTV56'nın kesişen kısmı 0,2 cm marjla çıkarılmıştır ve optimize edilecek hedef volümler belirlenmiştir. Tüm PTV'ler toplanarak TOPLAM PTV elde edilmiştir. Bu toplam PTV, BODY içerisinde 0,5 cm marjla çıkarılmıştır. Böylece hedefler dışında olabilecek sıcak noktaların kontrol altına alınması amaçlanmıştır. Son olarak hasta ense bölgesine tampon yapı oluşturulmuştur ve bu yapı BODY dışından 0,5 cm marjla, toplam PTV içerisinde ise 1 cm marjla çıkarılmıştır. Bu

tampon yapı ile yine ensede oluşabilecek sıcak doz bölgesi kontrol edilmeye çalışılmıştır.



Şekil 3.4 NPC’de tipik hedef yerleşimi ve doz seviyeleri

3.2.3 Tedavi planlama yöntemi

Çalışmada her bir hasta için üç ayrı tedavi planı optimize edilmiş olup bunlar klasik düzleştirilmiş ışınların kullanıldığı FF, düzleştirici filtresiz ışınların kullanıldığı ve doz hızı 1400 MU/dk olan FFF₁ ile yine düzleştirici filtresiz ışınların kullanıldığı ancak doz hızının 600 MU/dk olduğu FFF₂ planlarıdır. Tüm planlar 6 MV veya 6 MV FFF ışınları kullanılarak hazırlanmıştır. Nazofarenksin ve etrafındaki kompleks OAR’ların büyük hedef volümleri göz önünde bulundurularak, tüm planlar için 360 derecelik üç eş düzlemlerle ark benimsenmiş ve zıt kolimatör açıları kullanılmıştır (yani saat yönünde ve saat yönünün ters istikametinde). Kolimatör açıları 10⁰, 350⁰ ve 100⁰ seçilerek komşu MLC çiftleri arasındaki sızıntıyı azaltmak amaçlanmıştır.

Kullanılan hızlandırıcı, TG-51 raporu (31) dahilinde kaynaktan yüzeye 100 cm’lik bir mesafede 10 cm x 10 cm ebadından bir alan için 1.5 cm derinliğindeki suya 1 cGy/MU ışınlama yapacak şekilde kalibre edilmiştir (32). Üç teknikte de kullanılan optimizasyon yöntemleri ve parametreler tüm hastalar için aynıdır. 2 mm’lik doz hesaplama gridi ile AAA (sürüm 11.0.31) kullanılarak volümetrik dozlar

hesaplanmıştır. Optimizasyon için ise Progressive Resolution Optimizer (sürüm 11.0.31) kullanılmıştır. Tüm hastalarda, planlama hedefleriyle eşleştirmek amacıyla doz volüm sabitleri belirlenmiş ve dozun PTV'lerin dışına yayılmasını minimize etmek amacıyla otomatik normal doku dozunu azaltma aracı etkinleştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan OAR'lar için planlama hedefleri RTOG 0225 numaralı protokol esas alınarak Tablo 3.1'de listelenmiştir (33).

Tablo 3.1 Kritik Organ Doz Sınırlamaları

Organlar	Doz Sınırlaması
Beyin Sapı	$D_{maks} < 54 \text{ Gy}$
Optik Sinirler	$D_{maks} < 54 \text{ Gy}$
Kiazma	$D_{maks} < 54 \text{ Gy}$
Spinal Kord	$D_{maks} < 45 \text{ Gy}$
Kohlea	$D_{ort} < 50 \text{ Gy}$
Parotis Bezleri	$D_{ort} < 26 \text{ Gy}$
	$V_{\%50} < 30 \text{ Gy}$
Gözler	$D_{ort} < 35 \text{ Gy}$
Lensler	Mümkün olduğunca düşük
Mandibula	$D_{maks} < 70 \text{ Gy}$ ya da $1cc < 75 \text{ Gy}$
Oral Kavite	Mümkün olduğunca düşük
Larenks	$D_{ort} < 45 \text{ Gy}$
Özefagus	$D_{ort} < 34 \text{ Gy}$

3.2.4 Planların karşılaştırılması ve istatistiksel analiz

Her bir plan, tüm PTV'lerin en az %95'lik volümünün istenilen dozun %100'ünü alacak şekilde normalize edilmiştir. Tüm planların nicel analizi, tedavi planlama sisteminde bulunan doz volüm histogramı aracılığıyla incelenmiştir. PTV'lerin

maksimum ve ortalama deęerleri ile %95 ve %1'lik doz deęerleri elde edilmiřtir. Ayrıca dūřuk doz bōlgelerini karřılařtırmak için 35 Gy ve 50 Gy doz alan bōlgelerin volūmleri, dozun yapı olarak dōnūřtūrūlmesiyle cm³ cinsinden hesaplatılmıřtır. Yūksek doz bōlgelerinin karřılařtırılması adına ōnerilen dozun %110'unu alan bōlgelerin volūmleri oluřturulmuřtur. Dūzleřtirici filtresiz iřınların bir ōzellięi olan 1400 MU/dk olan doz hızının getirdięi farklılıklar MU ūzerinden deęerlendirilmiřtir. Kritik organlar ise Tablo 3.1'de verilen doz sınırlamaları dahilinde DVH aracılıęıyla deęerlendirilmiřtir.

Planların kantitatif deęerlendirmesi doz-volūm histogramları kullanılarak gerçekleřtirilmiřtir. Plan kalitelerinin deęerlendirmesi ise konformalite indisi (CI) ve homojenite indisi (HI) parametreleri ūzerinden yapılmıřtır. Bu alıřmada ICRU 62 (17) protokolūnde bulunan CI ve ICRU 83 (34) protokolūnde bulunan HI indis tanımları primer hedef hacmi (PTV 70) için uygulanmıřtır.

Radyoterapi uygulanmış sağlıklı dokular ile işınlanmış tūmōr dokusu arasındaki ilişkiyi sayısal olarak nitelendirilen değer konformite indisidir (CI). Bu indis aynı hasta için farklı tedavi planlarının karşılaştırılabileceği bir araçtır. CI değeri 1 ile 2 arasında bulunursa yapılan tedavinin hazırlanan tedavi planıyla uyumlu olduğu kabul edilir (ICRU 62).

$$CI = V_{RI} / T_V$$

V_{RI} : Iřınlanan volūm (cc), T_V : Tūmōr volūmū (cc)

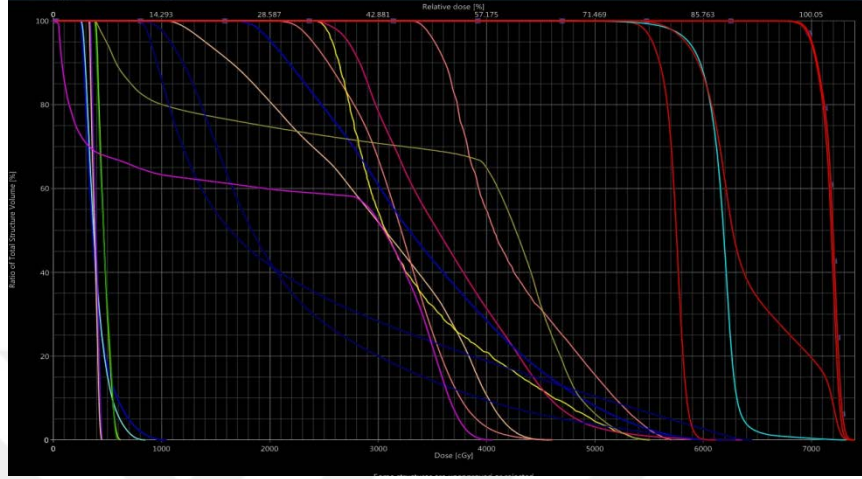
Doz uygulanan tūmōr volūmūndeki doz homojenlięini ifade eden deęer ise homojenite indisidir (HI). Homojenite indisinin 0 deęerine yaklařması PTV' deki doz daęılımının ideal olarak homojen olduęunu gōsterir (34).

$$HI = (D_{%2} - D_{%98}) / D_{%50}$$

$D_{%2}$: PTV70' in %2 hacminin aldığı doz, $D_{%98}$: PTV70' in %98 hacminin aldığı doz,
 $D_{%50}$: PTV70' in %50 hacminin aldığı doz

Çalışmada elde edilen niceliksel ōlūmlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, ortanca (medyan), minimum, maksimum olarak verilmiştir. Niceliksel değişkenlerin normal dağılım gōstermedięi durumlar Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Tedavi teknikleri arasında ortalama değişimlerin karşılaştırılmasında

Paired t-testi, ortancaların karşılaştırılmasında ise Wilcoxon Signed-Ranks testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0,05 alınmış ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda SPSS V21.0 programı kullanılmıştır (35).



Şekil 3.5 Eclipse tedavi planlama sistemindeki DVH ekranı

4.BULGULAR

Bu çalışmada nazofarenks kanseri tanılı 15 hastanın tümüne 600 MU/dk doz hızına sahip 6 MV FF planı, 1400 MU/dk doz hızına sahip 6 MV FFF₁ planı ve 600 MU/dk doz hızına sahip 6 MV FFF₂ planları yapılmıştır. Burada elde edilen sonuçlarla yalnızca FF ve FFF arasındaki farklara ek olarak farklı doz hızına sahip iki FFF planları da karşılaştırılmıştır. Kritik organlar için planlama hedefleri RTOG 0225 protokolü esas alınarak değerlendirilmiştir (Tablo 3.1).

4.1. Hedef Volümler için FF ve FFF₁ Planlarına Ait Bulgular

Her hasta için yapılan tüm planlar PTV70' in en az %95' lik hacminin önerilen dozun %100' ünü alacak şekilde normalize edilmiştir. PTV 56, PTV 60 ve PTV 70 volümlerine ait düzleştirici filtreli ve düzleştirici filtresiz ışınlarla yapılan planlara ait bulgular Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3' te verilmiştir.

Tablo 4 .1 PTV 56 için FF ve FFF₁ planlarına ait dozların karşılaştırması

Hasta No	MAKS (cGy)		ORT (cGy)		D%95 (cGy)		D%1 (cGy)	
	FF	FFF ₁	FF	FFF ₁	FF	FFF ₁	FF	FFF ₁
1	6232,2	6578,8	5761,2	5811,1	5517,2	5541,6	6153,8	6230,7
2	6474,2	6699,2	5868,2	5857	5629,3	5552,9	6344,9	6393,6
3	6651,2	6598,4	5821,5	5824,1	5611,8	5584,6	6211,8	6223,8
4	6410,5	6480,6	5807	5835,5	5542,5	5545,3	6265,3	6314,9
5	6588,4	6619,4	5781,8	5802,7	5493,6	5476,7	6196,4	6243,7
6	6565,6	6659,6	5840,1	5835	5589,1	5559,8	6363,2	6372,3
7	6495,5	6484,4	5868,8	5849,9	5616,7	5601,2	6280,9	6273,1
8	6539,1	6551,4	5781,8	5810,1	5560,4	5573,5	6274,2	6337,9
9	6462,7	6514,8	5751,2	5774,1	5546,3	5553,1	6224,8	6253,5
10	6393,2	6578	5789,6	5856,4	5542,8	5598,5	6092,1	6184,7
11	6924,5	6955	5775,2	5836,7	5493,7	5577,9	6332,9	6447,4
12	6556	6588,1	5867,6	5873,8	5632,4	5629,8	6382,3	6377,7
13	6121,6	6231,9	5734,5	5728	5530,5	5462,9	5938,3	5978,2
14	6489,9	6618,7	5966,4	5914,8	5675,3	5634,7	6227,1	6213,4
15	6568,2	6540,3	5824,2	5829,1	5538,1	5522,7	6311,5	6344,3
Ortalama	6498,2	6579,9	5815,9	5829,2	5568	5561	6240	6279,3
p	0,010		0,125		0,531		0,001	

PTV 56 için maksimum dozların ortalaması FF için 6498,2 cGy ve FFF için 6579,9 cGy; ortalama dozların ortalaması FF için 5815,9 cGy ve FFF için 5829,2 cGy; D%95 ortalama dozları FF için 5568 cGy ve FFF için 5561 cGy; D%1 ortalama dozları ise FF için 6240 cGy ve FFF için 6279,3 cGy çıkmıştır. Her iki teknik açısından ortalamalar arasındaki farkların maksimum doz için %1,26 ve D%1 için %1 olduğu tespit edilmiştir. PTV 56 için maksimum doz değerleri ve D%1 değerleri için anlamlı farklılık ($p<0,05$) mevcuttur. Ortalama doz ve D%95 açısından iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4.2 PTV 60 için FF ve FFF₁ planlarına ait dozların karşılaştırması

Hasta No	MAKS (cGy)		ORT (cGy)		D%95 (cGy)		D%1 (cGy)	
	FF	FFF ₁	FF	FFF ₁	FF	FFF ₁	FF	FFF ₁
1	7639,5	7712,1	6581,3	6615,6	5815,1	5823,2	7382,5	7428,1
2	7703,3	7853,1	6642,4	6658	5950,3	5931,8	7438,2	7490,1
3	7658,7	7603	6538,6	6545,6	5866,9	5842,2	7410,5	7426,5
4	7586,7	7662,7	6445,7	6469,7	5910,1	5913,2	7368,9	7432,9
5	7597,2	7673,3	6530,8	6550,8	5858,5	5847,6	7391,2	7435,6
6	7725	7686,3	6665,3	6671	5961,1	5953,5	7446,5	7459,6
7	7437,5	7457,2	6400,9	6428,1	5758,9	5866,3	7320,3	7324,7
8	7608,8	7719,2	6321,2	6341,7	5811,5	5750,8	7324,3	7389,2
9	7584,5	7643,9	6389,9	6424,1	5853,1	5872,6	7325,5	7350,6
10	7570	7708,2	6320,8	6413,1	5735,2	5923,8	7366,4	7443,1
11	7632,3	7623,7	6387,1	6399,2	5835,6	5837,3	7423,7	7450,3
12	7662,9	7585,5	6554,4	6566,5	5963,1	5968,7	7426,8	7431,5
13	7399,2	7489,7	6279,1	6330	5850,1	5938,4	7257,3	7277,8
14	7945,4	7960,7	6766,3	6711,4	5957,3	6064,3	7722,8	7750,9
15	7558,5	7525	6279,7	6296,3	5787,8	5843,8	7310,2	7306,2
Ortalama	7620,6	7660,2	6473,6	6494,7	5861	5891,8	7394,3	7426,5
p	0,049		0,009		0,191		<0,001	

PTV 60 için maksimum dozların ortalaması FF için 7620,6 cGy ve FFF için 7660,2 cGy; ortalama dozların ortalaması FF için 6473,6 cGy ve FFF için 6494,7

cGy; D%95 ortalama dozları FF için 5861 cGy ve FFF için 5891,8 cGy; D%1 ortalama dozları ise FF için 7394,3 cGy ve FFF için 7426,5 cGy çıkmıştır. Her iki teknik açısından ortalamalar arasındaki farkların maksimum doz için %1 ve D%95 için %1 olduğu tespit edilmiştir. Ortalama ve D%1 doz değerlerinin ortalamaları arasında fark yoktur. PTV 60 için maksimum doz değerleri, ortalama doz değerleri ve D%1 değerleri için anlamlı farklılık ($p<0,05$) mevcuttur. D%95 açısından iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4.3 PTV 70 için FF ve FFF₁ planlarına ait dozların karşılaştırması

Hasta No	MAKS (cGy)		ORT (cGy)		D%95 (cGy)		D%1 (cGy)	
	FF	FFF ₁	FF	FFF ₁	FF	FFF ₁	FF	FFF ₁
1	7639,5	7712,1	7168,6	7198,1	6855,5	6856,8	7434,4	7480,7
2	7703,3	7853,1	7252,2	7268,6	6995,2	6994,9	7484,8	7546,8
3	7658,7	7603	7241,2	7252,9	6996,2	6994,6	7468,8	7473,4
4	7586,7	7662,7	7251,9	7297,4	7057,7	7065,5	7434,2	7489,3
5	7597,2	7673,3	7226,7	7253,3	6994,9	6996,1	7435,8	7487,5
6	7725	7686,3	7263,2	7263,8	6995,3	6995,9	7488,7	7496,6
7	7437,5	7457,2	7229,7	7223,2	7057,4	7053,5	7363,4	7371,4
8	7608,8	7719,2	7202,1	7245,6	6996,4	6992,5	7427,6	7488,1
9	7584,5	7643,9	7188,8	7202,7	6996,2	6995,9	7419,4	7444,5
10	7570	7708,2	7256,5	7307,6	7049,2	7063,8	7455,7	7540,2
11	7632,3	7623,7	7255,9	7266,3	6996,2	6995,9	7492,7	7520,5
12	7662,9	7585,5	7285,5	7290,6	7066,4	7071,2	7475,8	7484,1
13	7399,2	7489,7	7168,5	7179,7	6996,3	6995,2	7312,8	7343,1
14	7945,4	7960,7	7484,7	7418,4	7120,6	7070,4	7791,2	7827,4
15	7558,5	7525	7228,9	7224	7053,2	7058,3	7379,5	7389,5
Ortalama	7620,6	7660,2	7247	7259,5	7015,1	7013,4	7457,7	7492,2
p	0,049		0,027		0,691		<0,001	

PTV 70 için maksimum dozların ortalaması FF için 7620,6 cGy ve FFF için 7660,2 cGy; ortalama dozların ortalaması FF için 7247 cGy ve FFF için 7259,5 cGy; D%95 ortalama dozları FF için 7015,1 cGy ve FFF için 7013,4 cGy; D%1 ortalama dozları ise FF için 7457,7 cGy ve FFF için 7492,2 cGy çıkmıştır. Her

iki teknik açısından ortalamalar arasındaki farkların yalnızca maksimum doz için %1 olduğu tespit edilmiştir. Diğer parametrelerin ortalama dozları arasında fark yoktur (%0). PTV 70 için maksimum doz değerleri, ortalama doz değerleri ve D%1 değerleri için anlamlı farklılık ($p<0,05$) mevcuttur. D%95 açısından iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.2. Hedef Volümler İçin Doz Hızı Farkına Ait Bulgular

Aynı enerjiye ait düzleştirici filtresiz ışınlarda farklı doz hızı kullanımının etkisini görebilmek için tüm planlar düzleştirici filtresiz 6 MV 600 MU/dk doz hızıyla yeniden optimize edilmiş ve aşağıdaki Tablo 4.4, Tablo 4.5 ve Tablo 4.6' daki değerler elde edilmiştir.

Tablo 4.4 PTV 56 için FFF₁ ve FFF₂ planlarına ait dozların karşılaştırması

Hasta No	MAKS (cGy)		ORT (cGy)		D%95 (cGy)		D%1 (cGy)	
	FFF ₁	FFF ₂	FFF ₁	FFF ₂	FFF ₁	FFF ₂	FFF ₁	FFF ₂
1	6578,8	6655,9	5811,1	5797,8	5541,6	5537,4	6230,7	6217,5
2	6699,2	6598,2	5857	5871,3	5552,9	5589,6	6393,6	6372,8
3	6598,4	6690,7	5824,1	5827,4	5584,6	5578,8	6223,8	6255,9
4	6480,6	6544,5	5835,5	5834,4	5545,3	5546,1	6314,9	6322,7
5	6619,4	6684,8	5802,7	5778,8	5476,7	5483,6	6243,7	6252,2
6	6659,6	6595,5	5835	5843,7	5559,8	5573,8	6372,3	6366,9
7	6484,4	6547	5849,9	5868	5601,2	5624,1	6273,1	6292,9
8	6551,4	6474,1	5810,1	5791,8	5573,5	5562,1	6337,9	6292,7
9	6514,8	6494,9	5774,1	5770,9	5553,1	5535,1	6253,5	6258,9
10	6578	6510,7	5856,4	5808,1	5598,5	5559,1	6184,7	6096,5
11	6955	6925,9	5836,7	5834,3	5577,9	5569,3	6447,4	6454,1
12	6588,1	6572,7	5873,8	5881,3	5629,8	5638,7	6377,7	6372,2
13	6231,9	6168,2	5728	5727,4	5462,9	5460,5	5978,2	5969,8
14	6618,7	6495,6	5914,8	5992,5	5634,7	5694,4	6213,4	6267,6
15	6540,3	6493,8	5829,1	5818	5522,7	5537,3	6344,3	6320,7
Ortalama	6579,9	6563,5	5829,2	5829,7	5561	5566	6279,3	6274,2
p	0,385		0,733		0,426		0,563	

PTV 56 için maksimum dozların ortalaması FFF₁ için 6579,9 cGy ve FFF₂ için 6563,5 cGy; ortalama dozların ortalaması FFF₁ için 5829,2 cGy ve FFF₂ için 5829,7 cGy; D%95 ortalama dozları FFF₁ için 5561 cGy ve FFF₂ için 5566 cGy; D%1 ortalama dozları ise FFF₁ için 6279,3 cGy ve FFF₂ için 6274,2 cGy çıkmıştır. Her iki teknik açısından ortalamalar arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır (%0). PTV 56 için doz hızı etkisi açısından hiçbir parametrede anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,385; p=0,733; p=0,426; p=0,563).

Tablo 4.5 PTV 60 için FFF₁ ve FFF₂ planlarına ait dozların karşılaştırması

Hasta No	MAKS (cGy)		ORT (cGy)		D%95 (cGy)		D%1 (cGy)	
	FFF ₁	FFF ₂	FFF ₁	FFF ₂	FFF ₁	FFF ₂	FFF ₁	FFF ₂
1	7712,1	7772,7	6615,6	6611,1	5823,2	5816,8	7428,1	7421,5
2	7853,1	7781,6	6658	6651,4	5931,8	5929,6	7490,1	7475,5
3	7603	7601,6	6545,6	6550	5842,2	5842,8	7426,5	7433,8
4	7662,7	7676,5	6469,7	6467,9	5913,2	5924,1	7432,9	7431,9
5	7673,3	7760,4	6550,8	6535,5	5847,6	5869,9	7435,6	7399,1
6	7686,3	7724,5	6671	6675,6	5953,5	5965,3	7459,6	7460,8
7	7457,2	7526,9	6428,1	6441,5	5866,3	5847,6	7324,7	7337,8
8	7719,2	7628,4	6341,7	6343,9	5750,8	5822,6	7389,2	7341,4
9	7643,9	7579,5	6424,1	6425,7	5872,6	5884,3	7350,6	7355,6
10	7708,2	7573,7	6413,1	6338,5	5923,8	5750,6	7443,1	7371,4
11	7623,7	7644,8	6399,2	6398,2	5837,3	5840,2	7450,3	7453,5
12	7585,5	7663,6	6566,5	6579,2	5968,7	5974,6	7431,5	7452,7
13	7489,7	7414	6330	6322	5938,4	5930,1	7277,8	7260,9
14	7960,7	8016,4	6711,4	6793,9	6064,3	5978,4	7750,9	7778,1
15	7525	7468,2	6296,3	6283,3	5843,8	5845,7	7306,2	7304,6
Ortalama	7660,2	7655,5	6494,7	6494,5	5891,8	5881,5	7426,5	7418,6
p	0,802		0,776		0,820		0,267	

PTV 60 için maksimum dozların ortalaması FFF₁ için 7660,2 cGy ve FFF₂ için 7655,5 cGy; ortalama dozların ortalaması FFF₁ için 6494,7 cGy ve FFF₂ için 6494,5 cGy; D%95 ortalama dozları FFF₁ için 5891,8 cGy ve FFF₂ için 5881,5 cGy; D%1 ortalama dozları ise FFF₁ için 7426,5 cGy ve FFF₂ için 7418,6 cGy

çıkmiştir. Her iki teknik açısından ortalamalar arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. PTV 60 hedef hacmi için doz hızı etkisi açısından hiçbir parametrede anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,802; p=0,776; p=0,820; p=0,267).

Tablo 4.6 PTV 70 için FFF₁ ve FFF₂ planlarına ait dozların karşılaştırması

Hasta No	MAKS (cGy)		ORT (cGy)		D%95 (cGy)		D%1 (cGy)	
	FFF ₁	FFF ₂	FFF ₁	FFF ₂	FFF ₁	FFF ₂	FFF ₁	FFF ₂
1	7712,1	7772,7	7198,1	7197,7	6856,8	6855,1	7480,7	7471,4
2	7853,1	7781,6	7268,6	7264,3	6994,9	6994,9	7546,8	7535,5
3	7603	7601,6	7252,9	7253,1	6994,6	6993,8	7473,4	7481,8
4	7662,7	7676,5	7297,4	7291,9	7065,5	7062,6	7489,3	7492,1
5	7673,3	7760,4	7253,3	7228	6996,1	6995	7487,5	7444,8
6	7686,3	7724,5	7263,8	7266,1	6995,9	6996,3	7496,6	7502,4
7	7457,2	7526,9	7223,2	7234,8	7053,5	7059,2	7371,4	7388,6
8	7719,2	7628,4	7245,6	7212,1	6992,5	6995,3	7488,1	7434,6
9	7643,9	7579,5	7202,7	7201,6	6995,9	6994,3	7444,5	7451,8
10	7708,2	7573,7	7307,6	7258,8	7063,8	7050,6	7540,2	7462,1
11	7623,7	7644,8	7266,3	7269,7	6995,9	6994,5	7520,5	7529,2
12	7585,5	7663,6	7290,6	7304,2	7071,2	7076,2	7484,1	7516,3
13	7489,7	7414	7179,7	7172,5	6995,2	6995,9	7343,1	7324,7
14	7960,7	8016,4	7418,4	7506,3	7070,4	7122,2	7827,4	7843,1
15	7525	7468,2	7224	7218,2	7058,3	7052,3	7389,5	7381,8
Ortalama	7660,2	7655,5	7259,5	7258,6	7013,4	7015,9	7492,2	7484
p	0,802		0,427		0,683		0,301	

PTV 70 için maksimum dozların ortalaması FFF₁ için 7660,2 cGy ve FFF₂ için 7655,5 cGy; ortalama dozların ortalaması FFF₁ için 7259,5 cGy ve FFF₂ için 7258,6 cGy; D%95 ortalama dozları FFF₁ için 7013,4 cGy ve FFF₂ için 7015,9 cGy; D%1 ortalama dozları ise FFF₁ için 7492,2 cGy ve FFF₂ için 7484 cGy çıkmıştır. Her iki teknik açısından ortalamalar arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. PTV 70 hedef hacmi için doz hızı etkisi açısından hiçbir

parametrede anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,802$; $p=0,427$; $p=0,683$; $p=0,301$).

4.3. Kritik Organlar için Elde Edilen Bulgular

Baş boyun kanserleri kompleks yapılardan oluşup, hedef volümler ile riskli organlar oldukça yakın komşuluktur. Bu çalışmada yapılan planlarda tüm riskli organlar RTOG 0225 protokolü gereğince optimize edilmiş olup, sonuçları buna göre değerlendirilmiştir.

Tablo 4.7 Beyin Sapı için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p	Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	5152,6	5235,1	0,635	1	5235,1	5107,3	0,629
2	4773,3	4776,5		2	4776,5	4790	
3	4801,4	4889,1		3	4889,1	4886	
4	5030,6	5075		4	5075	5072,2	
5	5053,8	5059,9		5	5059,9	5008,5	
6	4561,9	4573,6		6	4573,6	4553,4	
7	5161,3	5116,9		7	5116,9	5254,4	
8	4622,7	4642,3		8	4642,3	4661,3	
9	5069,1	4946,2		9	4946,2	4918,8	
10	5490,2	5407,9		10	5407,9	5398,7	
11	4872,4	4917,2		11	4917,2	4952,6	
12	4536,4	4580,2		12	4580,2	4600,3	
13	4588,8	4715,3		13	4715,3	4687,5	
14	4767,6	4814,9		14	4814,9	4738,8	
15	4790,9	4663,2		15	4663,2	4672,4	
Ortalama	4884,9	4894,2		Ortalama	4894,2	4886,8	

Beyin sapı için maksimum dozların ortalaması FF için 4884,9 cGy ve FFF₁ için 4894,2 cGy; FFF₂ için 4886,8 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların beyin sapı üzerinde anlamlı karşılığı yoktur ($p=0,635$). Her iki teknik açısından ortalamalar arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. Beyin sapı için doz hızı etkisi açısından hiçbir parametrede anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,629$).

Tablo 4.8 Spinal Kord için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	3095,7	3257	0,211
2	4110,6	3644,7	
3	3995,3	4030,9	
4	4314,2	4295,9	
5	4445,2	4287,8	
6	3060,7	3109,3	
7	4018,9	4045,7	
8	2749,9	2971,6	
9	3751,9	3720,3	
10	4194,5	4320,2	
11	4159,5	4287,5	
12	3805,3	3853,6	
13	4060,6	3944,8	
14	3301,9	4086,2	
15	3725,9	3750,9	
Ortalama	3786	3840,4	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	3257	3192	0,910
2	3644,7	3739,7	
3	4030,9	4152	
4	4295,9	4265,2	
5	4287,8	4385,1	
6	3109,3	3085,2	
7	4045,7	4279,7	
8	2971,6	2760,8	
9	3720,3	3765	
10	4320,2	4131,5	
11	4287,5	4134,3	
12	3853,6	4031,1	
13	3944,8	3895	
14	4086,2	3248,3	
15	3750,9	3867,6	
Ortalama	3840,4	3795,5	

Spinal kord için maksimum dozların ortalaması FF için 3786 cGy ve FFF₁ için 3840,4 cGy; FFF₂ için 3795,5 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların spinal kord için anlamlı karşılığı yoktur (p=0,211). Hem iki teknik açısından hem de doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasında fark her ikisinde de %1 çıkmıştır. Spinal kord için doz hızı etkisi açısından hiçbir parametrede anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,910).

Tablo 4.9 Sağ Optik Sinir için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	5447,7	5295,2	0,955
2	5476,3	5203,6	
3	1607	1371,4	
4	1722,2	1780,9	
5	5089	5163,8	
6	3372,3	3645,1	
7	2715,2	2744,9	
8	4901,5	4921,4	
9	1975,7	1581,7	
10	2225,9	2440,5	
11	1535,8	1527,9	
12	1826,4	1909,2	
13	621,9	618,2	
14	2275,9	2479,8	
15	2026,5	2094,3	
Ortalama	2854,6	2851,9	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	5295,2	5299,9	0,087
2	5203,6	5241,3	
3	1371,4	1379,5	
4	1780,9	1813,5	
5	5163,8	5048,2	
6	3645,1	3335,2	
7	2744,9	2702,2	
8	4921,4	4737,7	
9	1581,7	1679,6	
10	2440,5	2129,9	
11	1527,9	1592,9	
12	1909,2	2045,2	
13	618,2	527,3	
14	2479,8	2274,1	
15	2094,3	1973,9	
Ortalama	2851,9	2785,4	

Sağ optik sinir için maksimum dozların ortalaması FF için 2854,6 cGy ve FFF₁ için 2851,9 cGy; FFF₂ için 2785,4 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların sağ optik sinir için anlamlı karşılığı yoktur (p=0,955). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasında fark %2 çıkmıştır. Sağ optik sinir için doz hızı etkisi açısından hiçbir parametrede anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,087).

Tablo 4.10 Sol Optik Sinir için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	5232,2	5345	0,457
2	5353,1	5154,3	
3	2866,9	2523,4	
4	982,6	973,1	
5	4666,6	4988,5	
6	3807	3866,6	
7	3438,8	3608,6	
8	4659,2	4710,2	
9	2775,9	2520,7	
10	1604,9	1536,5	
11	1419,8	1372,9	
12	2642,4	2315,6	
13	596,5	493,7	
14	3351,9	3304,8	
15	1578,2	1704,1	
Ortalama	2998,4	2961,2	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	5345	5436,7	0,740
2	5154,3	5092,1	
3	2523,4	2641	
4	973,1	1022,3	
5	4988,5	4679,3	
6	3866,6	3769,7	
7	3608,6	3510,7	
8	4710,2	4644,5	
9	2520,7	2597,4	
10	1536,5	1443,9	
11	1372,9	1304,5	
12	2315,6	2513,3	
13	493,7	465,7	
14	3304,8	3527,6	
15	1704,1	1588,2	
Ortalama	2961,2	2949,1	

Sol optik sinir için maksimum dozların ortalaması FF için 2998,4 cGy ve FFF₁ için 2961,2 cGy; FFF₂ için 2949,1 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların sol optik sinir için anlamlı karşılığı yoktur (p=0,457). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %1 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. Sol optik sinir için doz hızı etkisi açısından hiçbir parametrede anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,740).

Tablo 4.11 Kiazma için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	4840,1	4338,2	0,050
2	4977,8	4509,6	
3	2931,7	2655,5	
4	1683,9	1907,9	
5	5190,4	5214,3	
6	2657,1	2764,5	
7	2533	2552,8	
8	4688	4503,3	
9	1205,4	1021,7	
10	916,8	825	
11	973	833,8	
12	3638	3159,6	
13	4613,8	4766,1	
14	4060,3	4100,4	
15	2403,9	2265,8	
Ortalama	3154,2	3027,9	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	4338,2	4369,2	0,211
2	4509,6	4540,2	
3	2655,5	2721,2	
4	1907,9	1668,9	
5	5214,3	5202,9	
6	2764,5	2819,6	
7	2552,8	2636,5	
8	4503,3	4516,2	
9	1021,7	1040,5	
10	825	777,1	
11	833,8	910,2	
12	3159,6	3238,3	
13	4766,1	4810,1	
14	4100,4	4074,5	
15	2265,8	2209,1	
Ortalama	3027,9	3035,6	

Kiazma için maksimum dozların ortalaması FF için 3154,2 cGy ve FFF₁ için 3027,9 cGy; FFF₂ için 3035,6 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı kiazma üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmıştır (p=0,050). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %4 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. Kiazma için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,740).

Tablo 4.12 Sağ Parotis Bezi için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	2589,9	2429,5	0,312
2	2390,8	2354,5	
3	2451,9	2448,4	
4	2324,7	2321,4	
5	3097,3	3185,3	
6	2248,8	2196,9	
7	2637,1	2691,7	
8	2288,8	2225,5	
9	2403,4	2443,3	
10	2552,6	2415,8	
11	2536	2500,9	
12	2639,8	2608,4	
13	2217,3	2251,6	
14	2517,3	2583,9	
15	2637,9	2590,7	
Ortalama	2502,2	2483,2	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	2429,5	2454	0,733
2	2354,5	2375,8	
3	2448,4	2448,2	
4	2321,4	2320,1	
5	3185,3	3046	
6	2196,9	2225	
7	2691,7	2651,2	
8	2225,5	2263,1	
9	2443,3	2247,2	
10	2415,8	2485,7	
11	2500,9	2508,7	
12	2608,4	2620,5	
13	2251,6	2250,1	
14	2583,9	2483,6	
15	2590,7	2568,7	
Ortalama	2483,2	2463,2	

Sağ parotis için ortalama dozların ortalaması FF için 2502,2 cGy ve FFF₁ için 2483,2 cGy; FFF₂ için 2463,2 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı sağ parotis üzerinde anlamlı bir farklılık meydana getirmemiştir (p=0,312). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %1 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasında fark %1 çıkmıştır. Sağ parotis için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,740).

Tablo 4.13 Sol Parotis için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	2584,9	2429,5	0,036
2	2535	2532,1	
3	2548,6	2514	
4	2265,6	2266,4	
5	2998,4	3009,7	
6	2372,7	2217,5	
7	2711	2801,5	
8	2370,5	2283,4	
9	2440,7	2452,1	
10	2782,7	2835,9	
11	2982,3	2793,3	
12	2873,5	2831	
13	2355,8	2338,7	
14	2697,2	2561,1	
15	2709,7	2620,1	
Ortalama	2615,2	2565,8	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	2429,5	2399,4	0,363
2	2532,1	2506,3	
3	2514	2512,9	
4	2266,4	2246,5	
5	3009,7	3032,8	
6	2217,5	2219,1	
7	2801,5	2830,2	
8	2283,4	2339	
9	2452,1	2394,6	
10	2835,9	2698,5	
11	2793,3	2786,9	
12	2831	2855,5	
13	2338,7	2375,5	
14	2561,1	2384,6	
15	2620,1	2587,2	
Ortalama	2565,8	2544,6	

Sol parotis için ortalama dozların ortalaması FF için 2615,2 cGy ve FFF₁ için 2565,8 cGy; FFF₂ için 2544,6 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı sol parotis üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmıştır (p=0,036). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %2 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasındaki fark %1 çıkmıştır. Sol parotis için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,363).

Tablo 4.14 Sağ Lens için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	905,2	695	<0,001
2	974,8	805	
3	427,4	361,2	
4	476,7	386,2	
5	955,5	773,9	
6	576,9	481,2	
7	486,6	416,7	
8	779,8	631,7	
9	654	588,2	
10	537,6	547,3	
11	605,5	512,8	
12	433	333,8	
13	448,4	355,7	
14	790,7	796,4	
15	672,1	598,6	
Ortalama	648,3	552,2	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	P
1	695	683,7	0,714
2	805	794,7	
3	361,2	360,5	
4	386,2	392,8	
5	773,9	826	
6	481,2	469,4	
7	416,7	430,8	
8	631,7	683,6	
9	588,2	557,6	
10	547,3	474,1	
11	512,8	490,8	
12	333,8	336,8	
13	355,7	380,2	
14	796,4	663,2	
15	598,6	666,7	
Ortalama	552,2	547,4	

Sağ lens için maksimum dozların ortalaması FF için 648,3 cGy ve FFF₁ için 552,2 cGy; FFF₂ için 547,4 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı sağ lens üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmıştır (p<0,001). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %15 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasındaki fark %5 çıkmıştır. Sağ lens için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,714).

Tablo 4.15 Sol Lens için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	1059,1	693,2	0,005
2	1000,9	759,8	
3	455,2	431,1	
4	464,4	368,3	
5	939,1	684,9	
6	558,8	450,3	
7	508,1	449,8	
8	747,8	593,6	
9	627,3	632,1	
10	442,4	533,9	
11	514,8	425,6	
12	475,6	349,5	
13	455,2	424,3	
14	789,3	827,5	
15	701,9	569,8	
Ortalama	649,3	546,2	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	693,2	669	0,618
2	759,8	709,4	
3	431,1	409,2	
4	368,3	377,5	
5	684,9	847,5	
6	450,3	482	
7	449,8	464,9	
8	593,6	640,2	
9	632,1	556,7	
10	533,9	456,1	
11	425,6	423,3	
12	349,5	361,6	
13	424,3	376,8	
14	827,5	692,7	
15	569,8	591,9	
Ortalama	546,2	537,3	

Sol lens için maksimum dozların ortalaması FF için 649,3 cGy ve FFF₁ için 546,2 cGy; FFF₂ için 537,3 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı sol lens üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmıştır (p=0,005). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %16 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasındaki fark %2 çıkmıştır. Sol lens için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,618).

Tablo 4.16 Sağ Göz için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	1432,9	1280,9	<0,001
2	1702,3	1775,3	
3	419,7	406,4	
4	553,7	513,4	
5	1576,8	1497,9	
6	464,2	370,2	
7	472,4	475,8	
8	704,6	601,2	
9	806	690,5	
10	473,6	529	
11	463,2	388,6	
12	487,1	409	
13	398,5	329,6	
14	571,1	500	
15	607,8	519,2	
Ortalama	742,3	685,8	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	P
1	1280,9	1235,9	0,427
2	1775,3	1596,5	
3	406,4	390,5	
4	513,4	531,3	
5	1497,9	1537,5	
6	370,2	372,3	
7	475,8	468,7	
8	601,2	620,8	
9	690,5	673,6	
10	529	485,3	
11	388,6	382,1	
12	409	401	
13	329,6	364,2	
14	500	451,4	
15	519,2	539,7	
Ortalama	685,8	670,1	

Sağ göz için ortalama dozların ortalaması FF için 742,3 cGy ve FFF₁ için 685,8 cGy; FFF₂ için 670,1 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı sağ göz üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmıştır (p<0,001). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %8 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasındaki fark %2 çıkmıştır. Sağ göz için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,427).

Tablo 4.17 Sol Göz için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	1373,2	1039,6	0,002
2	1337,2	1080,2	
3	541,3	591,9	
4	419	345,7	
5	1191,5	996,9	
6	453,1	412,1	
7	505	441,2	
8	720,6	636,2	
9	800,7	723,7	
10	477,1	454	
11	419,6	362,6	
12	450,1	382,4	
13	401,5	366,5	
14	775,7	737,4	
15	534,1	438,3	
Ortalama	693,3	600,6	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	1039,6	1081	0,509
2	1080,2	1099,3	
3	591,9	564,9	
4	345,7	356,3	
5	996,9	1105,3	
6	412,1	388,9	
7	441,2	445,7	
8	636,2	715	
9	723,7	676,3	
10	454	422	
11	362,6	366	
12	382,4	375,8	
13	366,5	332,9	
14	737,4	722,1	
15	438,3	471,1	
Ortalama	600,6	608,2	

Sol göz için ortalama dozların ortalaması FF için 693,3 cGy ve FFF₁ için 600,6 cGy; FFF₂ için 608,2 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı sol göz üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmıştır (p=0,002). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %13 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasındaki fark %1 çıkmıştır. Sol göz için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,509).

Tablo 4.18 Sağ Kohlea için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	3996,6	3970,8	0,609
2	3950,5	3806,3	
3	3000	2739	
4	3444,5	3563,5	
5	3782,9	3713,9	
6	3348,2	3321,3	
7	3630,3	3714,9	
8	3127,8	3272,8	
9	3141,1	3258,8	
10	3402	4026,4	
11	3073,1	3085,8	
12	3165,8	3140,9	
13	4248,1	3190,8	
14	3258,8	3252,3	
15	3791,3	3586,3	
Ortalama	3490,7	3442,9	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	3970,8	3917,7	0,244
2	3806,3	3985,7	
3	2739	2732,1	
4	3563,5	3677,9	
5	3713,9	3753,4	
6	3321,3	3332,4	
7	3714,9	3675,4	
8	3272,8	3146,2	
9	3258,8	3264,5	
10	4026,4	3533,6	
11	3085,8	3237,5	
12	3140,9	3155,8	
13	3190,8	4244,9	
14	3252,3	3306,6	
15	3586,3	3690,2	
Ortalama	3442,9	3510,3	

Sağ kohlea için ortalama dozların ortalaması FF için 3490,7 cGy ve FFF₁ için 3442,9 cGy; FFF₂ için 3510,3 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı sağ kohlea üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmamıştır (p=0,609). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %1 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasındaki fark %2 çıkmıştır. Sağ kohlea için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,244).

Tablo 4.19 Sol Kohlea için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	3689,9	3783	0,363
2	3995,1	3857,5	
3	3936	4151,9	
4	3021,8	3112,3	
5	3628,7	3636,5	
6	3172,7	3181,1	
7	3463	3382,5	
8	3685,1	3643,7	
9	3430,5	3488,1	
10	3925,4	4285,6	
11	3216,5	2496,6	
12	3217,9	3236	
13	3355,7	3658,7	
14	3687,3	3910,4	
15	3335,2	3216,5	
Ortalama	3517,4	3536	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	3783	3647,9	0,050
2	3857,5	3687	
3	4151,9	4020,8	
4	3112,3	3009	
5	3636,5	3566,8	
6	3181,1	3203,2	
7	3382,5	3435,9	
8	3643,7	3605,1	
9	3488,1	3640,4	
10	4285,6	4087,4	
11	2496,6	2593	
12	3236	3325,9	
13	3658,7	3560	
14	3910,4	3662,4	
15	3216,5	3083,1	
Ortalama	3536	3475,2	

Sol kohlea için ortalama dozların ortalaması FF için 3517,4 cGy ve FFF₁ için 3536 cGy; FFF₂ için 3475,2 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı sol kohlea üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmamıştır (p=0,363). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %1 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasındaki fark %2 çıkmıştır. Sol kohlea için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,050).

Tablo 4.20 Larenks için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	3347,1	3356,7	0,774
2	3217,1	3256,1	
3	3213,1	3264,8	
4	3385,5	3557,9	
5	3152,2	3172,6	
6	3399,4	3398,4	
7	3840,4	3822,2	
8	3127,2	3192,3	
9	3696,3	3619,2	
10	4002,2	3967,6	
11	3753,6	3536,6	
12	3429	3416,2	
13	3644,1	3605,6	
14	3503,3	3631,2	
15	3197,3	3211,3	
Ortalama	3460,5	3467,2	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	3356,7	3322,9	0,394
2	3256,1	3228,2	
3	3264,8	3273,6	
4	3557,9	3575,1	
5	3172,6	3119,5	
6	3398,4	3325,7	
7	3822,2	3898,7	
8	3192,3	3154,6	
9	3619,2	3618,8	
10	3967,6	3767,8	
11	3536,6	3936,1	
12	3416,2	3466,9	
13	3605,6	3616,5	
14	3631,2	3457,3	
15	3211,3	3186,2	
Ortalama	3467,2	3463,2	

Larenks için ortalama dozların ortalaması FF için 3460,5 cGy ve FFF₁ için 3467,2 cGy; FFF₂ için 3463,2 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı larenks üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmamıştır (p=0,774). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasında ve doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasında anlamlı bir fark yoktur. Larenks için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,394).

Tablo 4.21 Özefagus için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	2583,6	2506,9	0,460
2	1427,9	1433,9	
3	3018,7	3026,8	
4	2030,9	1994,3	
5	3200,3	3210,7	
6	2499	2545,9	
7	2233,6	2234,4	
8	2256,9	2276,5	
9	3101,1	3023	
10	2247,9	2243,3	
11	3170,9	3206,7	
12	1966,6	1948	
13	3455,9	2201,9	
14	2851,4	2798,4	
15	3166,6	3175,8	
Ortalama	2614,1	2521,8	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	2506,9	2496,9	0,776
2	1433,9	1442,8	
3	3026,8	3052,3	
4	1994,3	2033,8	
5	3210,7	3189,8	
6	2545,9	2445,2	
7	2234,4	2210,7	
8	2276,5	2227,9	
9	3023	2994,2	
10	2243,3	2222,4	
11	3206,7	3411,6	
12	1948	2028,4	
13	2201,9	2184,2	
14	2798,4	2827	
15	3175,8	3146,2	
Ortalama	2521,8	2527,6	

Özefagus için ortalama dozların ortalaması FF için 2614,1 cGy ve FFF₁ için 2521,8 cGy; FFF₂ için 2527,6 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı özefagus üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmamıştır (p=0,460). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark % 4 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasında anlamlı bir fark yoktur. Özefagus için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,776).

Tablo 4.22 Oral Kavite için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cGy)	FFF ₁ (cGy)	p
1	3328,7	3391,7	0,570
2	4124,7	3799,1	
3	3823,8	3832,9	
4	4287,9	4329,1	
5	4971,2	4725,6	
6	3314,4	3320,1	
7	4497,3	3887,2	
8	3175,1	3230,6	
9	4454,5	3686,2	
10	4289,9	4647,5	
11	4053,2	4202,5	
12	3838,1	3862,7	
13	3421,3	3492,2	
14	3441,5	3819,8	
15	4211	4255,7	
Ortalama	3948,8	3898,9	

Hasta No	FFF ₁ (cGy)	FFF ₂ (cGy)	p
1	3391,7	3396,3	0,733
2	3799,1	3868,8	
3	3832,9	3859,2	
4	4329,1	4400,5	
5	4725,6	4961,1	
6	3320,1	3334,4	
7	3887,2	4051,6	
8	3230,6	3179	
9	3686,2	3608,1	
10	4647,5	4086,5	
11	4202,5	4108,5	
12	3862,7	3897,8	
13	3492,2	3473,3	
14	3819,8	3504,7	
15	4255,7	4203,9	
Ortalama	3898,9	3862,2	

Oral kavite için ortalama dozların ortalaması FF için 3948,8 cGy ve FFF₁ için 3898,9 cGy; FFF₂ için 3862,2 cGy çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı oral kavite üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmamıştır (p=0,570). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları ve doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasındaki fark her ikisinde de %1 çıkmıştır. Oral kavite için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,733).

4.4 Homojenite ve Konformite İndisleri için Elde Edilen Bulgular

Tablo 4.23 Konformite İndisi için elde edilen bulgular

Hasta No	FF	FFF ₁	p
1	0,90	0,92	0,027
2	1,01	1,03	
3	1,04	1,05	
4	1,04	1,05	
5	1,01	1,03	
6	1,04	1,04	
7	1,12	1,11	
8	1,00	1,02	
9	0,97	0,99	
10	1,09	1,12	
11	1,02	1,04	
12	1,10	1,10	
13	0,98	0,99	
14	1,14	1,06	
15	1,05	1,06	
Ortalama	1,03	1,04	

Hasta No	FFF ₁	FFF ₂	P
1	0,92	0,92	0,955
2	1,03	1,03	
3	1,05	1,06	
4	1,05	1,05	
5	1,03	1,02	
6	1,04	1,04	
7	1,11	1,13	
8	1,02	1,00	
9	0,99	0,99	
10	1,12	1,10	
11	1,04	1,04	
12	1,10	1,12	
13	0,99	0,99	
14	1,06	1,16	
15	1,06	1,06	
Ortalama	1,04	1,05	

Konformite indisi için ortalama değerler FF için 1,04 ve FFF₁ için 1,05; FFF₂ için 1,06 çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı konformite indisi açısından anlamlı bir farklılık yaratmıştır (p=0,027). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %1 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasında anlamlı bir fark yoktur. Konformite indisi için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,955).

Tablo 4.24 Homojenite İndisi için elde edilen bulgular

Hasta No	FF	FFF ₁	p
1	0,10	0,10	0,010
2	0,08	0,08	
3	0,07	0,07	
4	0,06	0,06	
5	0,07	0,08	
6	0,08	0,08	
7	0,05	0,05	
8	0,06	0,08	
9	0,06	0,07	
10	0,06	0,07	
11	0,07	0,08	
12	0,06	0,06	
13	0,05	0,05	
14	0,12	0,12	
15	0,05	0,05	
Ortalama	0,07	0,07	

Hasta No	FFF ₁	FFF ₂	P
1	0,10	0,10	0,650
2	0,08	0,08	
3	0,07	0,07	
4	0,06	0,06	
5	0,08	0,07	
6	0,08	0,08	
7	0,05	0,05	
8	0,08	0,07	
9	0,07	0,07	
10	0,07	0,06	
11	0,08	0,08	
12	0,06	0,07	
13	0,05	0,05	
14	0,12	0,12	
15	0,05	0,05	
Ortalama	0,07	0,07	

Homojenite indisi için ortalama değerler FF, FFF₁ ve FFF₂ için 0,07 çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı homojenite indisi açısından anlamlı bir farklılık yaratmıştır (p=0,010). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %7 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasındaki fark %1 çıkmıştır. Homojenite indisi için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,650).

4.5. Monitor Unit için Elde Edilen Bulgular

Tablo 4.25 Monitor Unit için elde edilen bulgular

Hasta No	FF	FFF ₁	p
1	597	713	0,001
2	649	908	
3	587	696	
4	518	601	
5	562	693	
6	614	725	
7	465	628	
8	557	639	
9	600	931	
10	580	964	
11	550	659	
12	628	749	
13	520	668	
14	568	715	
15	514	670	
Ortalama	567	731	

Hasta No	FFF ₁	FFF ₂	P
1	713	712	0,842
2	908	869	
3	696	698	
4	601	596	
5	693	724	
6	725	728	
7	628	580	
8	639	680	
9	931	932	
10	964	799	
11	659	667	
12	749	745	
13	668	675	
14	715	696	
15	670	679	
Ortalama	731	719	

MU için ortalama değerler FF için 567 ve FFF₁ için 731; FFF₂ için 719 çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımını MU açısından anlamlı bir farklılık yaratmıştır (p=0,001). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %29 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasındaki fark %2 çıkmıştır. MU için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,842).

4.6. V50 ve V35 Doz Bölgeleri için Elde Edilen Bulgular

Tablo 4.26 V50 Doz Bölgesi için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cc)	FFF ₁ (cc)	p
1	1348,7	1363,64	0,050
2	1567,43	1566,21	
3	1787,89	1794,98	
4	1182,32	1239,94	
5	1545,87	1559,1	
6	1441,76	1443,67	
7	976,53	965,1	
8	1129,15	1139,93	
9	1446,66	1428,2	
10	1442,76	1504,18	
11	1463,71	1459,41	
12	1484,77	1475,77	
13	1293,88	1336,82	
14	1200,73	1217,16	
15	1245,07	1258,55	
Ortalama	1370,5	1383,5	

Hasta No	FFF ₁ (cc)	FFF ₂ (cc)	p
1	1363,64	1366,66	0,925
2	1566,21	1594,65	
3	1794,98	1785,16	
4	1239,94	1249,58	
5	1559,1	1559,1	
6	1443,67	1441,96	
7	965,1	972,6	
8	1139,93	1128,46	
9	1428,2	1430,43	
10	1504,18	1416,62	
11	1459,41	1472,32	
12	1475,77	1497,29	
13	1336,82	1331,23	
14	1217,16	1200,91	
15	1258,55	1245,82	
Ortalama	1383,5	1379,5	

V50 bölgesi için ortalama değerler FF için 1370,5 cc; FFF₁ için 1383,5 cc; FFF₂ için 1379,5 cc çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı V50 alanı açısından anlamlı bir farklılık yaratmıştır (p=0,050). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları arasındaki fark %1 çıkmıştır. Doz hızı etkisi açısından ortalamalar arasında anlamlı bir fark yoktur. V50 alanı için doz hızı etkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,925).

Tablo 4.27 V35 Doz Bölgesi için elde edilen bulgular

Hasta No	FF (cc)	FFF ₁ (cc)	P
1	2744,5	2727,8	0,363
2	3128,91	3132,68	
3	3201,45	3188,09	
4	2525	2652,9	
5	3101,27	3005,25	
6	2821,43	2830,12	
7	1920,1	1917,33	
8	2204,84	2195,22	
9	3546,85	3188,45	
10	3134,76	3190,69	
11	2896,9	2889,98	
12	2681,01	2619,49	
13	2814,12	2817,45	
14	2162,23	2192,93	
15	2563,28	2529,11	
Ortalama	2763,1	2738,5	

Hasta No	FFF ₁ (cc)	FFF ₂ (cc)	p
1	2727,8	2718,98	0,050
2	3132,68	3100,76	
3	3188,09	3222,21	
4	2652,9	2631,32	
5	3005,25	3022,62	
6	2830,12	2754,55	
7	1917,33	1896,1	
8	2195,22	2202,06	
9	3188,45	3226	
10	3190,69	3056,86	
11	2889,98	2851,8	
12	2619,49	2655,15	
13	2817,45	2789,77	
14	2192,93	2133,34	
15	2529,11	2459,38	
Ortalama	2738,5	2714,7	

V35 bölgesi için ortalama değerler FF için 2763,1 cc; FFF₁ için 2738,5 cc; FFF₂ için 2714,7 cc çıkmıştır. Düzleştirici filtresiz ışınların kullanımı V35 alanı açısından anlamlı bir farklılık yaratmamıştır (p=0,363). FF ve FFF₁ tekniklerinin ortalamaları ve doz hızı etkisi açısından değerlendirilen ortalamaların arasındaki fark her ikisinde de %1 çıkmıştır. V35 alanı için doz hızı etkisi açısından sınır düzeyinde anlamlı farklılık vardır (p=0,050).

5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada, ileri evre nazofarenks hastalarının tedavilerinde VMAT tekniği kullanılarak FF ve FFF teknikleri için yapılan tedavi planlamalarının hedef volümler, kritik yapılar ve fiziksel planlama parametreleri açısından rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Düzleştirici filtre kullanımının doz dağılımı üzerindeki etkisi karşılaştırıldığında, Zhuang ve ark.'nın nazofarenks hastaları üzerine yaptığı çalışmada (35), tüm hedef volümler için FFF kullanılan planlarda maksimum ve ortalama dozlar daha yüksek çıkmıştır. FFF kullanılan planlarda maksimum dozlar arasındaki farkın PTV60, PTV66 ve PTV70 için sırasıyla %1.25, %1.92 ve %1.75 oranlarında anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Ortalama dozlar arasındaki farkın ise sırasıyla %1.03, %1.11 ve %0.89 oranlarında anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Fu ve ark. yaptığı çalışmada (36), nazofarenks hastalarının planları dozimetrik açıdan değerlendirilmiş olup hedef volümler PTV60 ve PTV70' tir. Çalışmada SIB tekniği ile yapılan planlarda hedef doz bölgesi açısından bakıldığında, PTV60 için D%95 değerinin farkı %1' den daha az çıkmış olup bu fark anlamlılık düzeyine yakın bulunmuştur (36). PTV 70 için D%95 değerinin farkı ise %0.04 oranında bildirilmiştir ve anlamlı farklılık yoktur. Vassiliev ve ark. yaptığı çalışmada (37) prostat kanserli hastalarda 18 MV enerjide FFF kullanılarak yapılan IMRT planlamalarında, PTV maksimum dozunun anlamlı olarak %3.8 oranında arttığını bildirmişlerdir. Ong ve ark.'nın yaptığı çalışmada (38) vertebral metastazlarda VMAT tekniğiyle yapılan SBRT planlarında, FFF kullanarak PTV maksimum dozunun anlamlı olarak %6 oranında arttığını bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda da benzer olarak FF uygulanmayan planlarda uygulananlara göre tüm hedef volümlerde maksimum doz anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. PTV56, PTV60 ve PTV70 için maksimum dozlar arasındaki

fark sırasıyla %1.26, %0.52 ve %0.52 olarak elde edilmiştir. Ortalama doz incelendiğinde PTV56 için iki teknik arasındaki fark %0.23 olarak elde edilmiştir ve anlamlı farklılık yoktur. PTV60 için iki teknik arasındaki fark %0.33, PTV70 için %0.17 olarak elde edilmiştir. PTV60 ve PTV70 için ortalama doz açısından anlamlı farklılık vardır. Tüm hedef volümlerde D%1 değeri FFF tekniğinde anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. D%1 değeri için fark PTV56, PTV60 ve PTV70 için sırasıyla %0.63, %0.44 ve %0.46 olarak elde edilmiştir. FFF tekniği ile yapılan planlarda tüm hedef volümlerde D%95 değeri için fark PTV56, PTV60 ve PTV70 için sırasıyla %0.13, %0.53 ve %0.02 olarak elde edilmiştir. D%95 değeri açısından hiçbir volümde anlamlı farklılık meydana gelmemiştir. Hedef volümlerin aldığı maksimum ve ortalama doz açısından Zhuang ve ark.'nın elde ettiği sonuçlar ile çalışmamızda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Vassiliev ve ark. ile Ong ve ark.'nın, PTV maksimum dozu için elde ettikleri bulgular da iki tekniğin kıyaslanması açısından bu çalışmayla uyumlu çıkmıştır. Fu ve ark.'nın yaptığı çalışmada D%95 değeri çalışmamızda elde edilen bulgularla uyumludur.

Çalışmamızda yalnızca FF ve FFF tekniklerinin farkları değil, aynı FFF enerjisine ait planların doz hızı farkı da incelenmiştir. Planlar sadece doz hızları değiştirilip, optimizasyon parametreleri ve öncelikleri aynı kalacak şekilde yeniden optimize edilerek yapılmış ve sonuçlar bu doğrultuda karşılaştırılmıştır. Tüm hedef volümler için maksimum doz, ortalama doz, D%1 ve D%95 değeri açısından iki teknik arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. FFF tekniği kullanılan ışının potansiyel avantajlarından birinin yüksek doz hızı ile daha kısa süren tedavi süreleri oluşudur ancak çalışmamızda doz hızının artmasının doz dağılımına ve tedavi sürelerine etkisi gözlenmemiştir. Çünkü tedavi süresinin uzunluğu yalnızca doz hızına bağlı bir parametre değildir. Planlamada doz hızı değiştiği zaman sistem bunu MLC ve gantri hızıyla dengelemektedir. Bu durumda FFF₁ ve FFF₂ teknikleri arasında hiçbir parametrede fark gözlenmemesi beklenir. Tedavi süresi bakımından, hedef boyutu küçük olan ve MLC hareketi daha az olan tedavilerin, FFF ışınlarındaki doz oranı artışından daha fazla fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Daha önce hiçbir çalışmada doz hızı farkı araştırılmadığı için farklı çalışmalarla karşılaştırma yapılamamıştır.

Zhuang ve ark.'nın nazofarenks olguları üzerine yapmış olduğu çalışmada (35) beyin sapının aldığı maksimum doz FFF tekniğinde anlamlı olarak %4.25 oranında artış göstermiştir. Spinal kordun aldığı maksimum doz FFF tekniğinde %4 oranında artmış ancak bu artış anlamlı farklılık göstermemiştir. Oral kavite, larenks, sağ parotis ve sol parotis bezlerinin aldığı ortalama doz değerleri FFF tekniğinde sırasıyla %2.37, %2.21, %5.42 ve %3.46 oranlarında artmış olup tümü anlamlı farklılık göstermiştir. Sağ lens, sol lens, sağ optik sinir ve sol optik sinirin aldığı maksimum dozlar FFF tekniğinde sırasıyla %7.1, %4.11, %6 ve %8.45 oranlarında azalmış ve sadece sağ optik sinir anlamlı farklılık göstermiştir. Fu ve ark.'nın nazofarenks olguları üzerine yapmış olduğu çalışmada (36) beyin sapının aldığı maksimum dozlar FFF tekniğinde %5.19 oranında azalmış olup anlamlı farklılık göstermiştir. Spinal kordun aldığı maksimum doz FFF tekniğinde %0.29 oranında artmış ancak bu artış anlamlı farklılık göstermemiştir. Sağ lens, sol lens, sağ optik sinir ve sol optik sinirin aldığı maksimum dozlar FFF tekniğinde sırasıyla %12.21, %8.9, %4.95 ve %3.46 oranlarında azalmış ancak sadece sağ lens anlamlı farklılık göstermiştir. Sağ ve sol parotis bezlerinin V35 doz değeri yani 35 Gy eşit doz çizgileriyle kapsanan volümünün aldığı doz değeri FFF tekniğinde sırasıyla %5.09 ve %2.89 oranlarında azalmış olup her ikisi de anlamlı farklılık göstermiştir. Bu kritik organlar açısından çalışmamızda beyin sapı, spinal kord, sağ ve sol optik sinirlerin aldığı maksimum dozlar değerlendirilmiş ve iki teknik arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. FF ve FFF tekniklerinin arasındaki farklar beyin sapı için %0.19, spinal kord için %1.42, sağ optik sinir için %0.09 ve sol optik sinir için %1.26 olarak bulunmuştur. Özefagus, larenks ve oral kavitenin aldığı ortalama dozlar değerlendirilmiş ve iki teknik arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Teknikler arasındaki farklar özefagus için %3.53, larenks için %0.19 ve oral kavite için %1.26 olarak bulunmuştur. Sağ ve sol gözün aldığı ortalama dozlar değerlendirildiğinde FFF tekniğinde sağ göz için %7.61 ve sol göz için %13.37 oranlarında anlamlı olarak azalma görülmüştür. Sağ ve sol lensin aldığı maksimum dozlar değerlendirildiğinde FFF tekniğinde sağ lens için %14.82 ve sol lens için %15.88 oranlarında anlamlı olarak azalma görülmüştür. Kiazmanın aldığı maksimum dozlar değerlendirildiğinde FFF tekniğinde %4.17

oranında azalma görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiş olsa da ortalama değerler nispeten birbirine yakın çıkmıştır. Sağ parotis bezinin ortalama doz değeri için her iki teknik arasında %0.76 oranında fark elde edilmiştir ancak bu fark anlamlı değildir. Sol parotis bezinde ortalama doz değerinin FFF tekniği uygulanan planlarda %1.89 oranında anlamlı olarak azalmış olduğu görülmektedir. Sağ ve sol kohlennin ortalama doz değeri incelendiğinde iki teknik arasında sağ kohlea için %1.37 ve sol kohlea için %0.53 oranlarında fark elde edilmiştir ancak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadece sol kohlea için aynı FFF enerjisinde farklı doz hızı ile yapılan planlar arasında benzer sonuçlar bulunmasına rağmen anlamlı farklılık bulunmuştur. Zhuang ve ark.'nın yaptığı çalışma (35) ile bu çalışmada elde edilen sağ ve sol lens sonuçları yaklaşık olarak uyusmaktadır. Diğer kritik organlar açısından bu çalışma ile bulgularımız örtüşmemektedir (35). Fu ve ark.'nın yaptığı çalışmada (36) sağ lens, sol lens ve sağ parotis sonuçları bu çalışmayla uyumlu sonuçlar göstermiştir. Diğer kritikler bakımında Fu ve ark.'nın elde ettiği bulgular bu çalışmayla uyumlu değildir.

Çalışmamızda kritik organlar içerisinde sağ göz, sol göz, sağ lens ve sol lens için FFF tekniği kullanılan planlarda sonuçlar daha düşük çıkmıştır. Bunun sebebi FFF ışınlarına ait profil yapısıdır. FFF tekniği kullanılan ışınların penumbra bölgesi daha geniş olduğu için lens, göz ve kiazma gibi organların alan kenarların bulunmasından ötürü bu dokularda doz düşüşü daha net biçimde sağlanır. Bu durumun ortalama dozlara etkisi çok olmasa da maksimum dozlara etkisi vardır. Parotis bezleri, larenks, özefagus, oral kavite gibi kritik organlarda anlamlı farklılık elde edilmedi çünkü FFF tekniğinde alan büyüklüğü ve derinlik arttıkça, FFF kullanılan ışının doz azaltma etkisi de kademeli olarak azalmaktadır. Ayrıca bu organlar göz ve lens gibi birkaç kesitlik hacme sahip dokulardan nispeten daha büyük olduğu için düzleştirilmiş filtre kullanılması bile aynı ark sayısına sahip benzer optimizasyon parametrelerini kullanarak her iki teknikte de aynı kalitede planlar elde edilmektedir. Zhuang ve ark. (35) ile Fu ve ark.'nın (36) yaptığı çalışmalar ile bu çalışmadaki kritik organların sonuçlarına bakıldığında FF tekniği kullanılan planlarda FFF tekniği uygulanan planlara göre kritik organ korumasının nispeten daha iyi çıkmasının nedeni, FFF

kullanılan ışında ışın sertleşmesi oluşmadığından, düşük enerjili fotonların varlığına bağlı olarak ortalama enerji seviyesi daha düşük olup FFF derinlik doz eğrileri daha hızlı düşüş sergilemektedir. Düşük enerjili fotonlar, FFF kullanılan ışında yüzeysel dozun artmasına ve maksimum derinliğin (d_{maks}) yüzeye doğru yaklaşmasına katkıda bulunur şeklinde açıklanabilir.

Zhuang ve ark. 'nın yaptığı çalışmada (35) HI ve CI değerlerini tüm PTV' ler açısından ayrı ayrı incelemiştir. Ancak çalışmamızla karşılaştırabilmek için sadece PTV70 için bu değerleri karşılaştıracamız. FFF tekniğinde HI değeri PTV70 için %23 oranında artış gösterirken, CI değerleri PTV70 için %25.3 oranında azalmıştır. Tüm değerlerde anlamlı farklılık mevcutken, yalnızca PTV66 için CI değerinde anlamlı farklılık bildirilmemiştir. Fu ve ark.'nın (36) yaptığı çalışmada HI değeri FFF tekniğinde %14.9 oranında azalmış ancak anlamlı farklılık bildirilmemiştir. CI değeri ise %3.4 oranında anlamlı olarak artış göstermiştir. Spruijt ve ark.'nın (39) meme kanseri hastalarda, 10 MV enerji ve IMRT tekniğiyle yaptıkları planlarda elde ettikleri sonuçlara göre HI değeri FF tekniğinde %2,9 oranında artmıştır ancak anlamlı farklılık bildirilmemiştir. CI değerinin ise FF tekniğinde %1,9 oranında anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Nicolini ve ark. (40) özefagus kanseri hastalarda 6 MV enerji kullanarak yaptıkları planlarda elde ettikleri sonuçlara göre HI ve CI değerlerinin benzer olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmadaki HI ve CI değerlerine ait sonuçlar Nicolini et al. çalışmasının sonuçları ile örtüşmemektedir. Çalışmamızda HI ve CI indisleri yalnızca primer tümör bölgesi olan PTV70 açısından incelenmiş olup sonuçlar bu yönde değerlendirilmiştir. Homojenite indisi (HI) FFF tekniğinde artış göstermiştir. FF ve FFF tekniklerinin doz homojenitesi incelendiğinde sonuçlar birbirine çok yakın bulunmuştur ve anlamlı farklılık meydana gelmiştir. Konformite indisi (CI) FFF tekniğinde artış göstermiştir ve iki teknik arasındaki ortalama farkı %0.97 olarak bulunmuştur. CI değeri açısından FFF tekniği daha başarısızdır ancak bu fark %1 oranında sınırlıdır. Zhuang ve ark. (35) sonuçlarına bakıldığında HI değerinin bizim çalışmamızla benzer sonuçlar taşıdığı gözlenmiştir. Fu ve ark. (36) sonuçlarına bakıldığında yalnızca CI değerinin bizim çalışmamızla benzer sonuçlar taşıdığı görülmüştür. Spruijt ve ark.'nın

(39) ve Nicolini ve ark.'nın (40) çalışmasının sonuçları ile çalışmamızdaki bulgular örtüşmemektedir. Genel olarak bu çalışmamızda HI ve CI değerlerinin FF tekniğinde daha iyi olmasının sebebi, düzleştirici filtrelili ışınların daha homojen bir doz dağılım profiline sahip olması olabilir. Aynı FFF enerjisinde farklı doz hızına sahip planların HI ve CI değerleri incelendiğinde, doz hızının anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Çünkü iki FFF enerjisi de benzer profil özellikleri taşımaktadır.

Çalışmamızda VMAT ile yapılan tüm planlar 3 tam ark tekniğiyle ve AAA algoritması kullanılarak hazırlanmıştır. Elde edilen sonuçlar önceki çalışmalarla benzer sonuçlar taşımaktadır. Guckenberger ve ark. (41) yaptığı çalışmada prostat ve farenks kanserli hastalarda Pinnacle TPS'de kullanılan SmartArc algoritması ile tekli ve çoklu ark tedavilerinin sonuçlarını rapor etmişlerdir. Prostat kanseri gibi basit örneklerde tekli ark yaklaşımı yeterli olurken, parotis ve spinal kord gibi yapıların korunduğu kompleks farenks olgularında IMRT ile sağlanan hedef ışınlanması ve doz homojenliğini yakalamak için iki ya da üç ark kullanılmasına gerek duyulmuştur. VMAT planlarının sonuçları incelendiğinde, larenks veya farenks kanserlerinde ark sayısı ne kadar fazlaysa, MU sayısı ve tedavi süresi de aynı oranda yüksek çıkmıştır. Ancak daha önce Monaco ile yapılan başka bir çalışmada çoklu ark kullanımının fayda sağlamadığı görülmüştür. (42,43) Tüm bu yayınlardan çıkarılan sonuç, foton ışınlarının fizik kurallarına bağlı olması beklendiğinden, belli bir karmaşıklık düzeyine sahip doz dağılımı oluşturmak için çapraz alanlı modülasyonun belli bir kısmına ihtiyaç duyulmaktadır (44). Böylece karmaşıklığın artmasıyla, her bir ark için daha az çapraz alanlı modülasyon kullanıldığında daha fazla ark sayısına ihtiyaç duyulacak, ya da tek bir ark boyunca gerekli olan bütün çapraz alan modülasyonu oluşturulduğunda daha uzun tedavi sürelerine ihtiyaç duyulacaktır.

Tongue-and-groove etkisi ve lifler arasındaki geçirgenliğin kümülatif etkilerini azaltmak amacıyla VMAT tekniği ile yapılan planlarda çoğunlukla kolimatör rotasyonu belli bir açıda gerçekleştirilmektedir (45). Bu çalışmada VMAT tekniği uygulanan hastalara 30^0 'lık bir kolimatör açısı ve bu açının tümleyen açıları kullanılmıştır. Mans ve ark. (46) plan kalitesinin daha iyi

olabilmesi için 20^0 ile 30^0 dereceleri arasında bir kolimatör rotasyonu verilerek olabileceğini göstermişlerdir. Clivio ve ark. (47), Vanetti ve ark. (48) ile Cozzi ve ark. (49) ise 30^0 ile 45^0 arasında verilecek rotasyonun mevcut sonuçları geliştirebileceğini rapor etmişlerdir.

Zhuang ve ark.'nın yaptığı çalışmada (35) FF tekniği için ortalama MU sayısı 501 iken FFF tekniğinde 536 bulunmuştur. İki teknik arasındaki fark %7 olup anlamlı farklılık düzeyi $p=0.024$ bulunmuştur (35). Fu ve ark. yaptığı çalışmada (36) FF tekniği için ortalama MU sayısı 598 iken FFF tekniğinde 533 bulunmuştur. FFF tekniği kullanılan planlarda MU sayısı yaklaşık %12 oranında azalmıştır. Nicolini ve ark. (40) özefagus kanserli hastalarda VMAT planlarında MU sayılarının FFF tekniğinde FF tekniğine göre %20,1 artmış olduğunu belirtmişlerdir. Ong ve ark. akciğer kanserli hastalarda (38), 10 MV ışın kullanarak yaptıkları planlarda MU sayılarını FFF tekniğinde FF tekniğine göre %8,3 artmış olduğunu belirtmişlerdir. Spruijt ve ark. (39) ise meme kanserli hastalarda, 10 MV ışın kullanarak yaptıkları IMRT planlarında MU sayılarını, FFF tekniğinde FF tekniğine göre yaklaşık 2 kat artmış olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda FF tekniği uygulanan planlarda ortalama MU sayısı 567, FFF tekniğinde ise 731 bulunmuştur. İki teknik arasında oluşan fark %28.9 olarak bulunmuştur.

Düzleştirici filtrenin çıkarılması ışınların saçılmasını, sızıntıyı ve hedef bölgenin dışına taşan doz miktarını düşürmektedir. Çalışmamızda FFF tekniği ile yapılan planlarda MU sayısı FF planlarına göre yüksek çıkmıştır. Bu etkinin nedeni, FFF ışınlarının yoğunluğunun eksen dışı mesafeyle birlikte aniden azalması olup bu durum daha büyük alana sahip (≥ 10 cm x 10 cm) açık alan-ışın alan doz profillerinde net şekilde görülmektedir (25). Sonuçta büyük hedef volümlere homojen dozlar verilebilmesi için eksen dışı mesafeye bağımlı modülasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızdaki sonuçlar, Zhuang ve ark. (35), Spruijt ve ark.'nın (39) ve Nicolini ve ark.'nın (40) yaptığı çalışmalarının sonuçları ile uyum göstermiştir. Ancak Fu ve ark.'nın (36) yapmış olduğu nazofarenks olguları üzerindeki çalışmasındaki MU sayısı FFF tekniğinde FF tekniğine göre azalmıştır. Bunun nedeninin hedef volümlerin boyutlarının ve

uygulanan doz miktarlarının farklılığından, kullanılan lineer hızlandırıcı ile tedavi planlama yaklaşımlarının ve kullanılan ark sayısının farklılığından, optimizasyon esnasında kullanılan doz sınırlamaları ve önceliklerinin farklılığından kaynaklı olduğunu düşünüyoruz.

Yaptığımız çalışmada FFF₁ ve FFF₂ teknikleri arasında ortalama MU sayısı farkı %1.64 bulunmuştur ve anlamlı bir fark meydana gelmemiştir. Teknikler arasındaki doz hızı farkının MU sayısı üzerine etkisi görülmemiştir. Çünkü düzleştirilmiş filtre kullanılmayan her iki enerjide aynı output değerine sahip ışınlar mevcuttur ve benzer bulgular elde edilmesi beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda V35 ve V50 doz hacimleri incelendiğinde, V50 değeri FFF tekniğinde %0,95 oranında artmış ve bu artış sınır düzeyinde anlamlı farklılık göstermiştir. V35 değeri ise FFF tekniğinde %0,89 oranında azalmıştır ancak anlamlı bir farklılık meydana gelmemiştir. FFF₁ ve FFF₂ teknikleri arasındaki farklar incelendiğinde, V50 için anlamlılık yoktur ancak V35 değeri sınır düzeyinden anlamlı farklılık göstermiştir. Fotonların yanlara doğru saçılma olasılığı, uyarıcı fotonlardaki enerjinin artmasıyla birlikte azaldığından, FFF profilleri de enerjiyle birlikte düzgünlüğünü kaybeder. Düzensizlik parametresinde en büyük fark, en küçük alan boyutunda gözlenmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma ileri evre nazofarenks karsinomu hastalarının tedavi planlama sürecinde, VMAT yöntemiyle düzleştirici filtreli ve düzleştirici filtresiz ışınlarla yapılan planların karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlara göre FFF tekniği hedef volüm kapsaması ve kritik organ koruması açısından alternatif bir teknik olarak kullanılabilir. Ancak FFF tekniği, FF tekniğine oranla büyük ölçüde avantajlar yaratamamış olup FF tekniği kullanılan planlar dozimetrik açıdan daha üstün özelliklere sahiptir. FFF tekniği kullanılan planların enerjisi heterojen bir profile sahiptir. Bu çalışmada heterojen yapıya sahip FFF enerjisi kullanılarak homojen doz dağılımı sağlamak amaçlanmıştır. Bu sebeple FFF tekniği kullanılan planlarda MU değerinde artış meydana gelmiştir. Burada FFF tekniğinin bir avantajı olarak daha kısa sürmesi gösterilebilir. Işınlardan düzleştirilmemiş olması, küçük bölgelere uygulanan tedavilerde bir sorun teşkil etmeyecektir çünkü düzleştirilmiş ve düzleştirilmemiş ışınlar, merkez ekseninden birkaç cm mesafede benzerdir. Bu çalışmada olduğu gibi daha büyük tedavi bölgelerinde, FFF tekniği kullanılan planların olumsuz etkileri olabilir. FFF tekniğinin genellikle daha küçük alanlara sahip SRS ve SBRT tedavilerinde kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu tekniklerin klinik sonuçlarını değerlendirmek amacıyla daha fazla çalışma yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Altum M, Fandi A, Dupuis Q, et al. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): Current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 32 (3): 859-877.
2. Lee AWM, Law SCK, Foo W et al. 'Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during' 1976-1985: Overall survival and patterns of failure. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1992; 23: 261-270.
3. Ayan I 'Nasopharyngeal carcinoma in children: Retrospective review of 50 patients.' *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 35: 485-492.
4. Sham IST, Cheung YK, Chan FL et al. Nasopharyngeal carcinoma: pattern of skeletal metastases. *The British Journal of Radiology* 1990; 63: 202-205.
5. Hin-Peng Lee. : Endemic NPC in East Asia. *Proc UICC. Workshop on NPC. Feb 11-14: 35-38 Singapore, 1998.*
6. Titcomb CP Jr. : High incidence of NPC in asia. *J Insur Med* 2001; 33 (3): 235-8.
7. Muir CS. : Epidemiology of cancer in ethnic groups. *British J Cancer Suppl (England)* 29p512-6 Sep 1996.
8. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. : *Cancer. Principles and Practice of Oncology 6th Edition* 2001.
9. Chang JI, Liao CT, Jung SM, et al. : Telomerase activity is frequently found in metastatic and malignant human NPC. *British Journal of Cancer (Scotland)* Jun 2000 82 (12) p 1946-51.
10. Yu MC, Ho JHC, Lai SH. : Cantonese – style salted fish as a cause of NPC: report of a case-control study in HongKong. *Cancer Res* 1986; 46: 956.
11. Farrow DC, Vaughan DL, Berwick M, et al. : Diet and NPC in a low risk population. *Int J Cancer (US)* Dec 9 1998 78 (6) p 675-9.
12. Ho JHC: NPC. *Adv Cancer Res* 15: 57^92, 1972.

13. Challeng PK, Narain K, Dao HK, et al. : Risk factors for cancer nasopharynx: a case control study from Nagaland, India National Medical Journal of India Jan-Feb 2000 13 (1) p 6-8.
14. Mabuci K, Bross D, Kressler L. : Cigarette smoking and NPC. Cancer 55: 2874-76 1985.
15. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al, International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. 2018 Jan; 126(1): 25-36.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.032>
16. ICRU 50
17. ICRU 62
18. Hara R, Hami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. Cancer. 106: 1347-1352, 2006.
19. Coşkun N, Olacak N, Hoca S. Prostat bezine implant edilmiş altın çekirdeklerini ve elektronik portal görüntüleme cihazı kullanılarak prostat kanseri hastalarının yeniden pozisyonlandırılması. Türk Onkoloji Derneği 2013; 28, (1): 023-035.
20. Webb et al. S. 'The Physical basis of IMRT and inverse planning' British Journal of Radiology 76 (910): 678-689 2003.
21. Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D. , et al. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs conventional IMRT in head and neck cancer: A comparative planning and dosimetric study. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2009; 74-252-259.
22. Rao, Min, Wensha Yang, Fan Chen, 'Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: Plan quality, delivery efficiency and accuracy' Medical Physics 37 (3): 1350-1359-2010.
23. Mundt AJ, Roeske JC. Intensity Modulated Radiation Therapy a Clinical Perspective. Hamilton, USA: BC Decker Inc, 2005.
24. Otto K., Volumetric Modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc, Medical Physics, Vancouver Cancer Center, BC Cancer Agency, Vancouver, British Columbia V5Z4E6, Canada, 2007, 35 (1): 310.

25. Vassiliev O N, Uwe: Dosimetric properties of photon beams from a flattening filter free clinical accelerator.
26. Jan Hrbacek, M.Sc. , Stephanie Lang, M.Sc. and Stephan Klöck, Dr. : Commissioning of Photon Beam of a flattening filter free linear accelerator and the accuracy of beam modeling using an anisotropic analytical algorithm.
27. SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthcare GmbH, 2016.
28. Eclipse Treatment Planning System User Manuel. Varian Medical Systems Inc, 2012.
29. Janne Sievinen, Waldemar Ulmer, Wolfgang Kaissl. AAA Photon Dose Calculation model in Eclipse, Varian Medical Systems, Inc.
30. Truebeam Radiotherapy System
<https://www.varian.com/oncology/products/treatment-delivery/truebeam-radiotherapy-system>.
31. American Association of Physicists in Medicine (AAPM) TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams (1999).
32. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0225 Protocol a Phase 2 Study of Intensity modulated Radiation Therapy (IMRT) +/- Chemotherapy for Nasopharyngeal Cancer, 2005.
33. ICRU 83
34. IBM SPSS Statistics V21.0, IBM Corp. , 2012
35. Zhuang M et al.: Advanced nasopharyngeal carcinoma radiotherapy with volumetric modulated arcs and the potential role of flattening filter-free beams. Radiation Oncology 2013 8:120.
36. Fu G, Li M, Song Y, Dai J. A dosimetric evaluation of flattening filter-free volumetric modulated arc therapy in nasopharyngeal carcinoma. J Med Phys. 2014;39(3):150–55.
37. Vassiliev O N, Kry SF, Kuban DA, Salehpour M, Mohan R, Titt U. Treatment planning study of prostate cancer intensity modulated

- radiotherapy with a varian clinac operated without a flattening filter. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2007; 68(5): 1567-1571
- 38.** Ong CL, Verbakel WF, Dahele M, Cuijpers JP, Slotman BJ, Senan S. Fast arc delivery for stereotactic body radiotherapy of vertebral and lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2012; 83(1): e137-e143
- 39.** Spruijt KH, Dahele M. Flattening Filter Free vs Flattened Beams for Breast Irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2012; p:1-8.
- 40.** Nicolini G, Laskar SG, Shrivastava AK. Volumetric Modulation Arc Radiotherapy With Flattening Filter-Free Beams Compared With Static Gantry IMRT and 3D Conformal Radiotherapy for Advanced Esophageal Cancer: A Feasibility Study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2012;84:553-560.
- 41.** Guckenberger M, Richter A, Krieger T, et al. Is a single arc sufficient in volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for complex-shaped target volumes? *Radiother Oncol* 2009;93:259–65.
- 42.** Wolff D, Stieler F, Welzel G, et al. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009;93:226–33.
- 43.** Stieler F, Wolff D, Lohr F, et al. A fast radiotherapy paradigm for anal cancer with volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Radiat Oncol* 2009;4:48.
- 44.** Bakai A, Alber M, Nusslin F. Estimation of a radiation time prolongation factor for intensity-modulated radiotherapy. *Phys Med Biol* 2003;48:25–9.
- 45.** Rao M, Yang W, Chen F, et al. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys*, 2010, 37:1350-1359.
- 46.** Mans A, Remeijer P, Olaciregui-Ruiz I, et al. 3D dosimetric verification of volumetric-modulated arc therapy by portal dosimetry. *Radiother Oncol*, 2010, 94:181-187

47. Clivio A, Fogliata A, Franzetti-Pellanda A, et al. Volumetric-modulated arc radiotherapy for carcinomas of the anal canal: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol*, 2009, 92:118-124.
48. Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol*, 2009, 92:111-117.
49. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, et al. A treatment planning study comparing volumetric arc modulated with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2008, 89:180-191.

