



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

**BEYİN METASTAZLARININ RADYO  
CERRAHİSİNDE RADYO NEKROZU  
ETKİLEYEN PARAMETRELERİN  
İNCELENMESİ**

ERVA ŞEYMA SARE KEFELİOĞLU  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Banu Atalar

İSTANBUL-2019





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

**BEYİN METASTAZLARININ RADYO  
CERRAHİSİNDE RADYO NEKROZU  
ETKİLEYEN PARAMETRELERİN  
İNCELENMESİ**

ERVA ŞEYMA SARE KEFELİOĞLU  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI

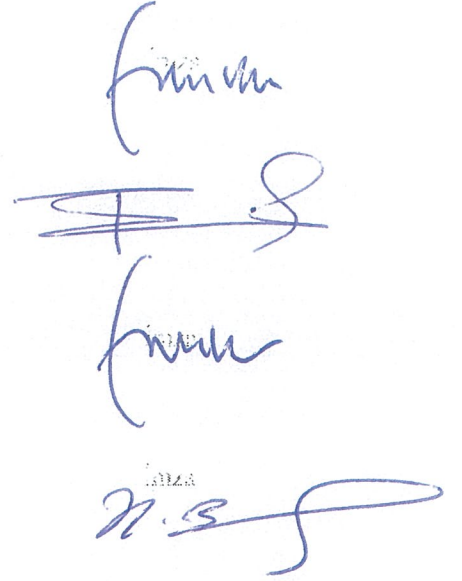
DANIŞMAN  
Prof. Dr. Banu Atalar

İSTANBUL-2019

Anabilim Dalı: Radyasyon Onkolojisi  
Program: Sağlık Fiziği Tezli Yüksek Lisans  
Tez Başlığı: Beyin Metastazlarının Radyo Cerrahisinde Radyo Nekrozu Etkileyen Parametrelerin İncelenmesi  
Öğrencinin Adı-Soyadı: Erva Şeyma Sare KEFELİOĞLU  
Savunma Sınavı Tarihi: 20.08.2019

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

Jüri Başkanı Prof. Dr. Enis ÖZYAR  
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar  
Üniversitesi  
Tez Danışmanı/Üye Prof. Dr. Banu ATALAR  
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar  
Üniversitesi  
Üye Prof. Dr. Enis ÖZYAR  
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar  
Üniversitesi  
Üye Prof. Dr. Hatice Bilge BECERİR  
İstanbul Üniversitesi



## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla 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 haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

20/08/2019

Erva Şeyma Sare KEFELİOĞLU



# İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vii
KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ .....	viii
ÖZET.....	1
SUMMARY .....	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Beyin Metastazı .....	4
2.2. Beyin Metastazı Yayılımı Gösteren Başlıca Kanser Türleri .....	5
2.3. Beyin Metastazı Tedavi Yöntemleri.....	5
2.4. Stereotaktik Radyo Cerrahi ve Stereotaktik Radyoterapi.....	6
2.5. Önerilen Tedavi Dozları .....	7
2.5.1. Fraksiyonel radyoterapi .....	7
2.5.2. Stereotaktik radyo cerrahi .....	8
2.6. Radyasyon Nekrozu .....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	10
3.1. Robotik Kollu Lineer Hızlandırıcıların Genel Özellikleri .....	10
3.2. Hasta Seçimi.....	11
3.3. Planlarda İncelenen Parametreler .....	13
4.BULGULAR.....	15
4.1. Bütün Verilerin Değerlendirilmesi .....	15
4.2. TBRT Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Değerlendirilmesi.....	17
4.2.1. TBRT yapılan hastalar .....	17
4.2.2. TBRT yapılmayan hastalar .....	19
4.3. Lezyon Sayılarına Göre Değerlendirilmesi .....	21

4.3.1. Bir lezyona sahip hastalar .....	21
4.3.2. Birden fazla lezyona sahip hastalar .....	22
4.4. V12, V10, V_Hedef, V_PIV Değerlerine Göre Radyasyon Nekrozu Oranları .....	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	27
6. KAYNAKLAR .....	29
7. ÖZGEÇMİŞ .....	33



## TABLolar LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 4.1. Tüm hasta parametrelerinin p değerleri.....	16
Tablo 4.2. Tüm hasta parametrelerinin korelasyon değerleri.....	17
Tablo 4.3. TBRT yapılan hasta parametrelerinin p değerleri.....	18
Tablo 4.4. TBRT yapılan hasta parametrelerinin korelasyon değerleri.....	19
Tablo 4.5. TBRT yapılmayan hasta parametrelerinin p değerleri.....	20
Tablo 4.6. TBRT yapılmayan hasta parametrelerinin korelasyon değerleri.....	21
Tablo 4.7. Tek lezyona sahip hastaların p değerleri.....	22
Tablo 4.8. Birden fazla lezyona sahip hastaların p değerleri.....	23
Tablo 4.9. V12 alt gruplarına göre nekroz oranları.....	24
Tablo 4.10. V10 alt gruplarına göre nekroz oranları.....	25
Tablo 4.11. V_Hedef alt gruplarına göre nekroz oranlar.....	25
Tablo 4.12. V12 alt gruplarına göre nekroz oranları.....	26

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 3.1. Birincil hastalıkların oranları.....12

Şekil 3.2. Lezyon lokasyonlara göre dağılımı.....13



## **KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ**

**BED:** Biyolojik efektif doz

**CI:** Konformite indeksi

**CI\_PADDICK:** Paddick konformite indeksi

**CK:** Cyberknife

**GI:** Gradyan indeksi

**GK:** Gamma Knife

**GTV:** Görüntülenen tümör hacmi

**HI:** Homojenite İndeksi

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

**KPS:** Karnofsky performans skoru

**LQ:** lineer kuadratik model

**NFS:** Nörolojik fonksiyon skoru

**PIV:** Reçetelenen izodoz hacmi

**PTV:** Planlanan hedefin hacmi

**QUANTEC:** Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in The Clinic

**RN:** Radyasyon nekrozu

**RTOG:** Radiation Therapy Oncology Group

**SRC:** Stereotaktik radyo cerrahi

**SRT:** Stereotaktik radyoterapi

**TBRT:** Tüm Beyin Radyoterapi

**$TV \cap PIV$ :** Tümör hacminin reçetelenmiş izodoz hacmiyle kesişimi

**V%50:** %50'lik izodoz hacmi

**V\_BEYİN:** Beynin hacmi

**V\_HEDEF:** Hedefin hacmi

**V10:** 10 Gy alan hacim

**V12:** 12 Gy alan hacim

**V8:** 8 Gy alan hacim



## ÖZET

Bu çalışmada Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde 2009-2017 tarihleri arasında Accuray CyberKnife G4 cihazında beyin metastazı tedavisi görmüş 170 hasta yer almıştır. Beyin metastazı sayısı 5'den fazla olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Tedavi edilen 170 hastanın sahip oldukları lezyon sayısı toplamı 319'dur. 1, 2, 3, 4, 5 lezyona sahip hasta sayıları sırasıyla; 87, 44, 19, 12, 8'dir. Hastaların tedavi planlarında ki lezyon sayısı, doz, fraksiyon, BED3, BED10, V\_Beyin, V\_Hedef, hedefin çapı, GTV, PTV, V%50, PIV, V12, V10,  $TV \cap PIV$  ve hedef hacmin sarımı parametrelerinin radyasyon nekrozuna etkilerini incelemek için Mann Whitney testi ve Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. V12, V10, V\_Hedef, PIV değerlerinde ki değişiklikler sonucunda oluşan RN yüzdeleri hesaplanmıştır. Bulgularımıza göre V12 1.6 cc'den küçük olduğunda nekroz görülme olasılığı %0.74, 1.6-4.7 cc aralığında %1.23, 4.7-10.8 cc aralığında %1.23 ve 10.8 cc'den büyük olduğunda %9.07 bulunmuştur. V10 2.2 cc'den küçük olduğunda nekroz görülme olasılığı %0.98, 2.2-6.3 cc aralığında %1.47, 6.3-14.5 cc aralığında %1.23 ve 14.5 cc'den büyük olduğunda %8.58 bulunmuştur. V\_Hedef 1 cc'den küçük olduğunda nekroz görülme olasılığı %1.96, 1-3.9 cc aralığında %3.19, 3.19-13.9 cc aralığında %5.39 ve 13.9 cc'den büyük olduğunda %1.72 bulunmuştur. PIV 0.05-0.66 cc aralığında nekroz görülme olasılığı %0.74, 0.66-3 cc aralığında %1.99, 3-8.6 cc aralığında %2.98 ve 8.6-95.1 cc aralığında %1.72 bulunmuştur. Mann Whitney testi ve Spearman korelasyon testi sonucunda fraksiyon, hedefin çapı, V\_Hedef, GTV, PTV, V%50, PIV, V12, V10,  $TV \cap PIV$  değerleri ile RN oluşması arasında zayıf korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu değerler arttıkça RN olasılığı artmaktadır. HI ile RN arasında ters korelasyon olduğu saptanmıştır. HI'nin düşük olduğu planlarda RN görülme olasılığı artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin metastazları, CK SRC, SRT, Radyasyon nekrozu

## SUMMARY

### **Investigation of the Parameters That Affect Radiation Necrosis in Radiosurgery of Brain Metastasis**

This study includes 170 patients who underwent brain metastasis treatment with the Accuray CyberKnife G4 device at the Radiation Department of Acıbadem Maslak Hospital between 2017-2009. Patients with brain metastasis greater than 5 were not included in this study. The 170 patients treated had a total number of 319 lesions. The number of patients who had 1, 2, 3, 4, and 5 lesions were 87, 44, 19, 12, and 8 respectively. The Mann Whitney test and Spearman correlation test were used in order to investigate the effects of number of lesions, dose, fraction, BED3, BED10, V\_Brain, V\_Target, diameter of target, GTV, PTV, V50%, PIV, V12, V10,  $TV \cap PIV$  and coverage parameters on the radiation necrosis in patients' treatment plans. Based on our findings, the likelihood of seeing necrosis was found 0.74% when V12 is less than 1.6 cc, 1.23% between 1.6-4.7 cc, 1.23 % between 4.7-10.8 cc and 9.07% when greater than 10.8 cc. The likelihood of seeing necrosis was found 0.98% when V10 is less than 2.2 cc, 1.47% between 2.2-6.3 cc, 1.23% between 6.3-14.5 cc and 8.58% when greater than 14.5 cc. The likelihood of seeing necrosis was found 1.96 % when V\_Target is less than 1 cc, 3.19% between 1-3.9 cc, 5.39% between 3.9-13.9 cc and 1.72% when greater than 13.9 cc. The likelihood of seeing necrosis is 0.74% when PIV is between 0.05-0.66 cc, 1.99% between 0.66-3 cc, 2.98% between 3-8.6 cc and 1.72% between 8.6-95.1 cc. The results of the Mann Whitney test and the Spearman correlation test found that fraction, diameter of target, V\_Target, GTV, PTV, V50%, PIV, V12, V10,  $TV \cap PIV$  values and RN formation have a weak correlation. As these values increase, the probability of RN increases. It has been determined that there is an inverse correlation between HI and RN. The possibility of RN is increased in plans with low HI.

**Keywords:** Brain metastasis, CK SRS, SRT, Radiation necrosis.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemantik kanser hastalarının yaklaşık 1/3'ünde beyin metastazı görülmektedir. Kafa içi lezyonlar arasında metastazlar birincil beyin tümörlerinden 10 kat fazladır. Yetişkinlerde saptanan beyin metastazları %50-60 akciğer, %15-20 meme, %5-10 deri ve %4-6 gastrointestinal sistem kaynaklıdır. Beyin metastazlı hastaların tedavisinde tüm beyin radyoterapisi (TBRT), stereotaktik radyo cerrahi (SRC), stereotaktik radyoterapi (SRT) ve cerrahi rezeksiyon seçenekleri uygulanır.

SRC ve SRT günümüzde nöroonkolojik hastalıkların tedavisinde yüksek etkinliği olan minimal invaziv tedavi yöntemlerindedir. SRC ve SRT'nin temel amacı uzun süreli lokal kontrol, nörolojik ve kabul edilemeyen tedaviye bağlı zararlardan kaçınmaktır. Minimum SRC dozları lokal kontrolü arttırmak için rapor edilmiştir. Artan SRC dozu lokal kontrol oranını artırır ancak radyasyon nekrozu (RN) oranını da artırır. Hedef ışınlanması sonucu oluşacak doz düşüşü önemlidir. Çünkü hedef dışında normal beyin dokusu da radyasyona maruz kalmaktadır.

Genellikle çalışmalarda tedavi etkinliği ve lokal kontrol önemli kriterler olmasına rağmen SRC toksisitesi ve RN geç dönem etkileri çok önemlidir. Beyin metastazlı hastaların stereotaktik tedavilerinin en sık görülen komplikasyonu ışınlanmış lezyonların önemli bir bölümünde, özellikle yüksek dozların tek fraksiyonda büyük tümör hacimlerine uygulandığı tedavilerde ortaya çıkabilen RN'dur. Tedavi edilen lezyonların %50'sinde ortaya çıkabilmektedir.

Bu çalışmada Accuray CyberKnife G4 cihazında tedavisi görmüş 170 beyin metastazlı hastanın dozimetrik ve klinik verileri incelenerek RN'na sebep olan parametreleri bulmak hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Beyin Metastazı

Vücudumuzdaki sağlıklı hücreler, kas ve sinir hücreli hariç, bölünebilme yeteneğine sahiptirler Bu yeteneklerini ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların onarılmasında kullanırlar. Fakat hücrelerin bu yetenekleri sınırlıdır, sonsuz bölünemezler. Her hücrenin hayatı boyunca belli bir bölünme sayısı vardır. Hasara uğramış kanser hücreleri kontrolsüz bölünmeye başlar ve çoğalırlar ve birikerek tümörleri oluştururlar. Tümörler iyi huylu (benign) veya kötü huylu (malign) olabilirler. Kötü huylu tümörler kanserdir ve bu tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Kanser hücreleri buldukları konumlardan farklı bölgelere doğru üç farklı şekilde yayılım göstermektedirler. Bunlar; direkt yayılım, lenf kanallarıyla yayılım ve kan dolaşımıyla yayılım olarak sınıflandırılırlar. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluştururlar ve büyümeye devam ederler. Kanser bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına metastaz denir (1; 2).

Beyin dışında bulunan doku veya organlardaki tümörün beyine yayılım yapması ise beyin metastazı olarak adlandırılır. Kanser hücreleri beyine kan yolu ile metastaz yapmaktadır. Beyin metastazları en sık görülen kafaiçi tümördür ve tüm kanser hastalarının %10-40'ında görülmektedir. Gelişen görüntüleme yöntemleri ile erken tanı olasılığı artmakta ve multidisipliner yaklaşımlar ile daha iyi sağ kalım sonuçları elde edilmektedir. Beyin metastazlı hastalarda sağ kalım yaş, hasta performansı, birincil kanserin varlığı ve yaygınlığı, mevcut metastazların sayısı ile ilişkili olmakla birlikte medyan sağ kalım 2-15 ay arasında değişmektedir (3; 2). Beyin metastazlarının %95'ini solid tümörler oluştururken %5'ini leptomeningeal tutulum oluşturmaktadır. Solid tümörü olan hastaların yaklaşık %50-60'ında çoklu beyin metastazları görülürken kalan hastalarda tek bir kitle görülmektedir (3). Beyin metastazlı hastaların %70-80'inde bir ile üç metastaz bulunurken, hastaların yalnızca %20-30'unda üçten fazla metastaz görülür (4).

## 2.2. Beyin Metastazı Yayılımı Gösteren Başlıca Kansere Türleri

Sistematik kanser hastalarının yaklaşık 1/3'ünde beyin metastazı görülmektedir. Kafaiçi lezyonlar arasında metastazlar birincil beyin tümörlerinden 10 kat fazladır. Yetişkinlerde saptanan beyin metastazları %50-60 akciğer, %15-20 meme, %5-10 deri ve %4-6 gastrointestinal sistem kaynaklıdır (5). Görüntüleme sistemlerindeki gelişmeler sayesinde birincil tümör tanısı daha erken konulabilmekte, hastalar daha uzun yaşayabilmekte ve sonucunda beyin metastazlarının görülme sıklığı artmaktadır (6).

## 2.3. Beyin Metastazı Tedavi Yöntemleri

Beyin metastazlı hastaların tedavisinde tüm beyin radyoterapisi (TBRT), stereotaktik radyo cerrahi (SRC), stereotaktik radyoterapi (SRT) ve cerrahi rezeksiyon seçenekleri uygulanır. Tedavi seçeneğinin belirlenmesinde; hastanın yaşı, hastanın genel durumunun göstergesi olan Karnofsky performans skoru (KPS), metastaz sayısı, tümörün büyüklüğü, birincil hastalığın yaygınlık durumu önem taşımaktadır (7).

Cerrahi özellikle tek metastazlı ve ciddi kafa içi bası oluşturan lezyonlarda uygun bir yaklaşımdır (8). Lokal kontrol oranı %46-58 arasındadır. Ancak her hasta için ameliyat uygun bir tedavi olmayabilir. Hem tümörün yerleşim yeri ve hem de hastanın birden fazla metastazı olması hastalarda cerrahi seçeneğini imkânsız kılar (9). Bununla birlikte rezeksiyon sonrası tümörün tam olarak çıkarılamaması ve yeni metastaz oluşma ihtimaline karşı ek tedavi uygulamaları gerekmektedir. Ameliyat sonrası TBRT tedavisi eklenmesi tedavi edilmiş metastazın kontrolünü ve genel beyin kontrolünü artırır (10).

Beyin metastazı olan hastalar için TBRT uzun zamandır standart bir tedavi olmuştur. TBRT uygulamalarında kullanılan doz ve fraksiyon değeri karşılaştırıldığında; ortalama sağ kalım, nörolojik fonksiyon skoru (NFS) ve lokal kontrol değerleri açısından en iyi doz şeması 3 Gy dozun 10 fraksiyonda toplam 30 Gy olarak verilmesidir (11). Sınırlı sayıda metastazı olan, performans durumu iyi hastalarda TBRT yerine SRC veya SRT tercih edilmektedir (9).

SRC TBRT tedavisine ek olarak kullanıldığında lokal kontrolü artırmaktadır. Tek başına SRC kullanıldığında ise lokal kontrolü artırmanın yanında TBRT sonrası oluşabilecek yan etkiler oluşmamaktadır (10). TBRT sonrasında metastazı tekrarlayan hastalarda SRC kullanılabilir (12). SRC ile tedavi edilen ve TBRT almayan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların 1 ile 10 sayıları arasında metastazları vardır. En büyük tümör 10 cc ve toplam tümör hacmi 15 cc'den azdır. Sırasıyla 1, 2, 3-4, 5-6, 7-10 metastazı olan hastalarda ortalama sağ kalım 0.83 yıl, 0.69 yıl, 0.69 yıl, 0.59 yıl ve 0.62 yıl olmuştur (10). Performans durumu iyi ve yaşam beklentisi yüksek hastalarda; 1-4 beyin metastazına kadar SRC tek başına veya TBRT kombinasyonu ile birlikte kullanılabilir ancak 5 veya daha fazla metastazı olan hastalarda SRC ile ilgili veriler yetersizdir (6; 13).

#### **2.4. Stereotaktik Radyo Cerrahi ve Stereotaktik Radyoterapi**

Radyoterapinin amacı tümöre homojen doz dağılımı sağlayarak tedavi planlaması için gerekli dozu uygularken hedef hacme yakın olan sağlam dokuları mümkün olduğunca korumak ve oluşabilecek erken veya geç etkileri azaltacak tedavi yaklaşımlarını uygulamaktır. Bunun için günümüzde çeşitli tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Son yıllarda modern radyoterapi tekniği olan stereotaktik yaklaşım oldukça önem kazanmıştır.

SRC ve SRT günümüzde nöroonkolojik hastalıkların tedavisinde yüksek etkinliği olan minimal invaziv tedavi yöntemlerindedir (14). SRT işaretlenmiş hedef hacme az sayıda (2-5) fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulanmasıdır. Hedef hacmin her fraksiyonda tam doğrulukla ışınlanması büyük önem taşımaktadır. Non-invaziv sabitleme yöntemleri ve tedavi esnasında hedef görüntülerinin alınabilmesi sayesinde SRT vücudun çeşitli bölgelerinde kullanılabilir. SRC tanımlanmış olan hedef hacme komşu yapılarda minimal etkiye neden olabilecek biçimde tek fraksiyonda radyasyon verilmesini sağlar (14; 15). Zaman içerisinde SRC'nin hedefleri; yüksek ablatif dozun hedef dışında maksimum doz düşüşü olacak şekilde verilmesi olarak tanımlanmıştır (16). Stereotaktik uygulamalarda yaygın olarak Gamma Knife (GK), CyberKnife (CK) ve lineer hızlandırıcılar kullanılır (12; 17).

SRC ve SRT'nin temel amacı uzun süreli lokal kontrol, nörolojik ve kabul edilemeyen tedaviye bağlı zararlardan kaçınmaktır. Minimum SRC dozları lokal kontrolü arttırmak için rapor edilmiştir. SRC intrakranial hedefleri milimetre hassaslığında tedavi etmektedir. Özellikle 10 cc ve daha küçük beyin metastazı tümörlerinde etkili bir tedavidir.

Artan SRC dozu lokal kontrol oranını artırır ancak radyasyon nekrozu (RN) oranını da artırır (12; 18). Hedef ışınlanması sonucu oluşacak doz düşüşü önemlidir. Çünkü hedef dışında normal beyin dokusu da radyasyona maruz kalmaktadır. SRC ile ilgili bir çalışmada hedef dışında ki sağlıklı dokularda oluşacak dozları azaltmak hedeflenmiştir ve bu değer 12 Gy alan beyin hacmi (V12) olarak saptanmıştır. V12 değeri kritik değer olarak tanımlansa da 10 Gy alan hacim (V10) ve 8 Gy alan hacim (V8) değerleri de önemlidir. Genellikle çalışmalarda tedavi etkinliği ve lokal kontrol önemli kriterler olmasına rağmen SRC toksisitesi ve RN geç dönem etkileri çok önemlidir (19; 20).

## **2.5. Önerilen Tedavi Dozları**

### **2.5.1. Fraksiyonel radyoterapi**

Beyin RN genel olarak radyoterapiden 3 ay ile birkaç yıl sonra ortaya çıkar (medyan 1-2 yıl). Orijinal Emami yayını, standart fraksiyon ile beyin 1/3'üne 60 Gy doz uygulandığında, 5 yılda %5'lik bir RN riski olduğunu tahmin etmiştir. Bu risk beyin 2/3'üne 50 Gy veya tüm beyine 45 Gy doz uygulandığında da geçerlidir. Emami'nin bu raporunda 5 yılda %50 RN riski tahminleri de bulunmaktadır (21). Daha yakın bir zamanda "Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in The Clinic (QUANTEC)" modern literatürün geniş bir incelemesini yapıp beyin için yeni doz kısıtlamalarını yayınlamıştır (22; 23).

Fraksiyonel RT sonrası beyindeki RN'nu modellemek için lineer-kvadratik (LQ) model kullanılmıştır. Normal beyin dokusu için a/b oranının 2.9 olduğu tahmin edilmiştir. Standart fraksiyon için RN oranını; biyolojik etkin doz (BED) 120 Gy (100-140 Gy aralığında) değeri için %5 ve BED 150 Gy (140-170 Gy aralığında) %10 olduğu tahmin edilmiştir. Fraksiyon dozu 2 Gy den hesaplandığında toplam doz

değerleri sırasıyla şöyle bulunmuştur; 72 Gy (60-84 Gy aralığında), 90 Gy (84-102 Gy aralığında) (22).

### **2.5.2. Stereotaktik radyo cerrahi**

“Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)” beyin tümörleri ve beyin metastazlarının tedavisinde gerekli doz şemalarını belirlemek için farklı çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmaların sonucunda birincil beyin tümörlerinde ve beyin metastazları tedavisinde ya da önceden fraksiyone RT almış beyin metastazı hastalarında tedavi amacı ile verilecek maksimum güvenli doz tümör çapına bağlı olarak değişmektedir. Tümör çapları 20 mm den küçük hedeflerde 24 Gy, 21-30 arası hedeflerde 21 Gy ve 31-40 arası hedefler için 15 Gy olarak belirlenmiştir (24).

Komplikasyon riski hedef hacim büyüklüğü ile orantılıdır. V12 değeri 5-10 cm<sup>3</sup>'den büyük olduğunda toksisite artmaktadır (22). Ayrıca tek tümörü olan hastalara kıyasla çoklu metastazı olan hastalarda çevresel dozlarda önemli bir artış olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda 5 veya daha fazla metastazı olan hastalarda reçetelenen dozun 1 Gy düşürülmesi tavsiye edilmektedir (19).

### **2.6. Radyasyon Nekrozu**

Beyin metastazlı hastaların stereotaktik tedavilerinin en sık görülen komplikasyonu ışınlanmış lezyonların önemli bir bölümünde, özellikle yüksek dozların tek fraksiyonda büyük tümör hacimlerine uygulandığı tedavilerde ortaya çıkabilen radyasyon nekrozudur (25). Tedavi edilen lezyonların %50'sinde ortaya çıkabilmektedir (26). Beyin RN tanısında görüntüleme en gerçekçi ve en sık kullanılan yöntemdir. Patolojik inceleme altın standart olarak bilinmesine rağmen, beyin metastazlarında SRC veya SRT ile tedavi edilen tümörlerin lokasyonları kafatası tabanına yakın olduğu ve/veya önemli fonksiyonel alanlarda olduğu için cerrahi müdahale olanağı kısıtlıdır (27).

Nekroza sebep olan değişkenler arasında; radyasyon dozu, fraksiyon ve tümör hacmi yer almaktadır. Tümör yerleşimi RN oluşumunu etkilemese de bazı lokasyonlarda nekrozun belirti gösterme olasılığı daha yüksektir. Bunlar corpus callasum ve beyin sapıdır. RN'unu etkileyen diğer risk faktörleri ise kemoterapi

kullanımı, ileri yaş, şeker hastalığıdır (22). V10 ve V12 alan hacimlerin RN oluşması oranına etkisini bulmak için yapılan bir çalışmada, hastalar uygulanacak tedavi dozları; 4.3 cm<sup>3</sup>'den küçük hedeflere 20 Gy, 4.3-14.1 cm<sup>3</sup> arasında olan hedeflere 18 Gy ve 14.1 cm<sup>3</sup>'den büyük hedefler için 15-16 Gy olarak tanımlanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre V12 değerleri sırasıyla; 3.3 cm<sup>3</sup>'den küçük, 3.3-5.9 cm<sup>3</sup> arasında, 6-10.9 cm<sup>3</sup> arasında, 10.9 cm<sup>3</sup>'den büyük olduğunda RN oranının sırasıyla; %2.6, %11, %24, %47 olduğu saptanmıştır (26).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Robotik Kollu Lineer Hızlandırıcıların Genel Özellikleri

CyberKnife (CK), stereotaktik tedavilerde önemli rol oynayan bir lineer hızlandırıcı cihazdır. SRS ve SRT'nin vücudun istenilen bölgesinde kullanılmasını sağlar. Bu cihazın bölümleri; tedavi manipülatörü, lineer hızlandırıcı, hedef konumlandırma sistemi (x-ışını kaynakları, x-ışını algılayıcı dedektörler) ve hasta konumlandırma sistemidir. CK 6MV X-ışını üreten lineer hızlandırıcıdan oluşur. Dakikada 600 veya 800 monitör unit (MU) doz üretebilmektedir. Planlama için, sanal merkez etrafına rastgele konumlanmış 120 farklı nod noktasından ışın yönü seçebilmektedir. Her bir nod için 12 farklı yönde ışınlama yapabildiği için toplamda 1440 farklı açıdan tedavi olanağı sağlamaktadır. Lezyon çapına uygun olacak şekilde farklı konular kullanılarak ışınlama yapılabilmesine olanak vermektedir. 5, 7, 5, 10, 12, 5, 15, 20, 30, 35, 40, 50 ve 60 mm çaplarında 12 farklı kon bulunmektedir. Bu cihazda hedeflerin konumu ve hareketi tavana yerleştirilmiş ve 45 derece açı ile konumlandırılmış X-ışını kaynaklarından elde edilen görüntüler ile tespit edilmektedir. Elde edilen görüntüler ile hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinden oluşturulmuş dijital olarak yapılandırılmış radyografiler (DRR) ile karşılaştırılarak doğru pozisyon bulunur. CK cihazında farklı takip yöntemi bulunur.

Altı boyutta (6B) kafatası (6D Skull) takip sistemi: intrakranyal hedeflerde hasta sabitleme işlemi için, herhangi bir cerrahi işlem gerektirmeyen ve hastanın hareket etmesini sınırlayan termoplastik maske kullanılmaktadır. Kafa içi ve servikal 2. ve 3.vertebra tümörlerinde hedef konumunun tespiti için kullanılır (28). 6B kafatası takip sistemi, tedavi esnasında çekilen (gerçek zamanlı) X-ışını görüntüleri ve referans DRR görüntülerinin arasındaki sapmaları hesaplayarak kafatasının iskelet özelliklerinin belirlenmesi ve eşleştirilmesi yoluyla çalışır (29).

İşaret (Fiducial) takip sistemi: yumuşak doku bölgelerinde bulunan lezyonların tedavisinde hedef konumu tespit etmek için referanslar (altın veya paslanmaz çelik) yerleştirilir. İşaret takip sistemi, DRR görüntülerindeki fiducial konumlarının gerçek zamanlı X-ışını görüntüleriyle korelasyonunu kurarak hedef konumu belirler.

Tedavilerde ki açısal hataları azaltmak için birbirine belirli uzaklıkta olan en az 3 adet fiducial kullanmak gereklidir (28).

Vertebra (XsightSpine) takip sistemi: trokal, lumber ve servikal bölgelerde bulunan lezyonların tedavisinde fiducial yerleştirilmesine gerek duyulmaksızın omurga bölgesindeki iskelet yapıların izlenmesine olanak sağlar. Vertebra yerleşimli ve vertebraya 5-6 cm uzaklıktaki bölge sınırları içerisinde bulunan lezyonların tedavisinde bu takip sistemi kullanılabilir (29).

Akciğer (XsightLung) takip sistemi: yumuşak doku anatomisine göre akciğer tümör hacmini takip eder. Bu algoritma görüntülerdeki kontrast farkından yararlanarak lezyonu tanımlar. Akciğer (Xsight Lung) takip sistemi hasta hizalandırmasını yapabilmek için vertebra (Xsight Spine) takip sistemi ile kombine çalışır (29).

Synchrony solunum takip sistemi: solunum ile birlikte hareket eden tümörlerin tedavisinde kullanılmalıdır. Bu takip sistemi ile tedavi edilecek hastaya BT taramasında synchrony yeleği giydirilmeli ve tarama görüntüsü normal nefes vermenin sonunda hasta nefesini tutarak elde edilmelidir. Synchrony takip sistemi solunumla birlikte hareket eden tümörün pozisyonunu algılayarak, doğrusal hızlandırıcının ve robotik kolun eş zamanlı hareketini sağlar. Abdomen, toraks yerleşimli akciğer, akciğer, pankreas ve böbrek tümörlerinde kullanılmaktadır (28).

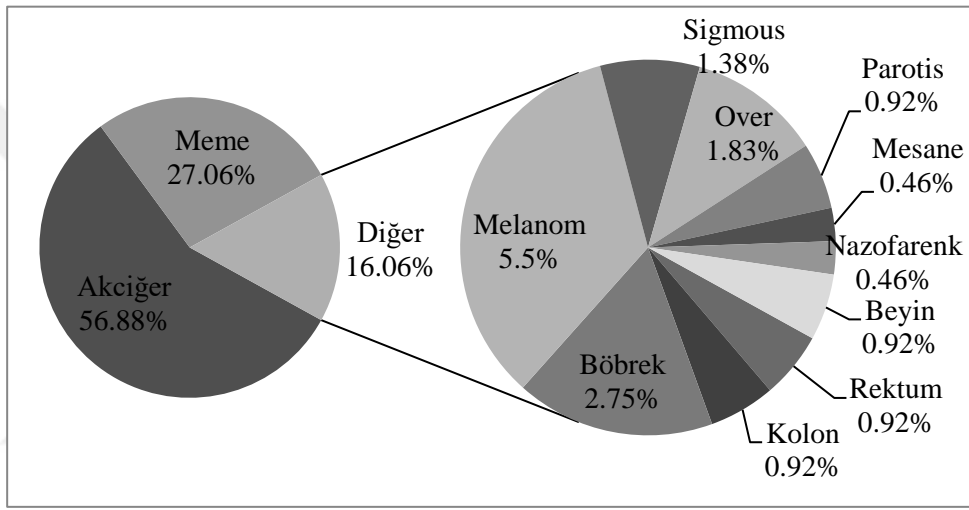
MultiPlan (MP) tedavi planlama sistemi CK cihazında kullanılan ve tedavi planlarının oluşturulmasına olanak sağlayan bir yazılımdır. Farklı görüntü tekniklerini birleştirebildiğimiz (füzyon), gerekli yapıları çizebildiğimiz (konturlama), dozlarla ilgili gerekli ayarları yapabildiğimiz, ileri ve ters planlama tekniklerini kullanabildiğimiz planlama sistemidir. MP tedavi planlama sisteminde Ray-Tracing ve Monte-Carlo hesaplama algoritmaları bulunmaktadır.

### **3.2. Hasta Seçimi**

Bu çalışmada Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde 2009-2017 tarihleri arasında Accuray CyberKnife G4 cihazında beyin metastazı tedavisi görmüş 170 hasta yer almıştır. Beyin metastazı sayısı 5'den fazla olan

hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Hastaların 90'ını kadınlar, 80'ini erkekler oluşturmaktadır ve yaş aralığı 27 ile 87 (medyan 56.8) arasında değişmektedir. Bu çalışmaya 2 veya 2'den fazla SRC/SRT tedavisi almış hastaların sadece ilk tedavi verileri dâhil edilmiştir.

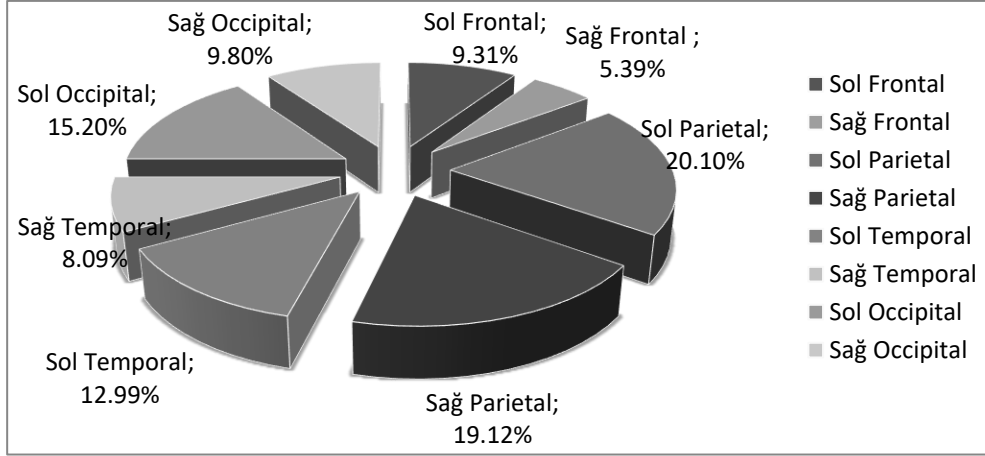
170 hastanın primer kanser tanıları; 99'u akciğer kanseri, 49'u meme kanseri, 7'si melanom kanseri, 4'ü böbrek kanseri, 2'si over kanseri, 1'i sigmoid kanseri, 2'si rektum kanseri, 1'i kolon kanseri, 1'i parotis kanseri, 2'si beyin kanseri 1'i mesane, 1'i nazofarenk kanseridir. Yüzde dağılımları şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.1.** Birincil hastalıkların oranları

Hastaların 71'i TBRT tedavisi hiç almışken geriye kalan 99 hastanın; 74'ü SRC' den önce, 25'i SRC'den sonra TBRT almıştır. Sadece 11 hasta dışında bütün hastaların TBRT dozu 30 Gy'dir.

Tedavi edilen 170 hastanın sahip oldukları lezyon sayısı toplamı 319'dur. 1, 2, 3, 4, 5 lezyona sahip hasta sayıları sırasıyla; 87, 44, 19, 12, 8'dir. Lezyonların lokasyonlara göre dağılımı şekil 3.2.'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.2.** Lezyon lokasyonlara göre dağılımı

### 3.3. Planlarda İncelenen Parametreler

Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde tedavi görmüş 218 hastanın Cerebral uygulaması kullanılarak yaşı, cinsiyeti, birincil hastalığı, hastanın özgeçmişinde diyabet ve/veya kardiyolojik hastalığının olup olmadığı, TBRT yapılıp yapılmadığı, TBRT dozu, SRC/SRT ile tedavi edilen lezyon sayısı ve lokasyonları, SRC/SRT tedavisi sonrası tümör cevabı ve tedavi sonrasında RN oluşup oluşmadığı bilgileri listelenmiştir. Hastaların tedavi planlarından RN oluşumuna etkisi olabilecek dozimetrik parametrelerde incelenmiş ve listeye eklenmiştir. RTOG tarafından 1993 yılında SRT planlarında rutin olarak değerlendirilmesi önerilen parametreler; tedavi planlarının referans izodoz değerleri, reçetelenmiş izodoz hacmi ve hedefin hacmidir (30). Bizim tez çalışmamızda incelediğimiz parametreler şunlardır: tedavi edilen lezyon sayısı, uygulanan doz, fraksiyon, biyolojik efektif doz (BED), beynin hacmi (V\_Beyin), hedefin hacmi (V\_Hedef), hedefin çapı, görüntülenebilir tümör hacmi (GTV), planlanan hedefin hacmi (PTV), %50'lik izodoz hacmi (V%50), reçetelenen izodoz hacmi (PIV), 12 Gy alan hacim (V12), 10 Gy alan hacim (V10), tümör hacminin reçetelenmiş izodoz hacmiyle kesişimi (TV∩PIV), hedef hacmin sarımı (coverage).

Konformite indeksi (CI) RTOG'de reçetelenmiş izodoz hacminin (PIV), hedefin hacmine oranı şeklinde tanımlanmıştır. CI 1'e eşit ise ideal konformasyon sağlanmış demektir. 1'den büyük ise ışınlanan hacmin hedef hacimden büyük olduğu, 1'den küçük ise hedef hacmin tamamının ışınlanamadığı anlamına gelmektedir. CI 1 ile 2

aralığında olduğunda tedavi planının uygun olduğu, 2 ile 2.5 veya 0.9 ile 1 aralığında olduğunda minör ihlal, 0.9'dan küçük veya 2.5'ten büyük olduğunda majör ihlal kabul edilir. CI dezavantajı ise hedef ve izodozların kesişimi hakkında bilgi vermemesidir. Hedef hacim ve reçetelenen izodoz hacmi birbirinden uzakken veya tamamen farklı şekillerdeyken de CI 1'e eşit olabilir (30; 31).

Paddick konformite indeksi (CI\_Paddick) RTOG'nın CI tanımında ki eksikliklerden sonra Ian Paddick tarafından hedef hacmin CI ve sağlıklı dokuların CI olarak iki tanım öne sürülmüştür. Hedef hacmin CI; tümör hacminin reçetelenmiş izodoz hacmiyle kesişiminin ( $TV \cap PIV$ ) hedef hacme oranıdır. Sağlıklı dokuların CI; hacminin reçetelenmiş izodoz hacmiyle kesişiminin ( $TV \cap PIV$ ) reçetelenmiş izodoz hacmine oranıdır. CI\_PADDICK ise hedef hacmin CI ile sağlıklı dokuların CI çarpımıdır. Anlamlı değeri 1'dir ve genellikle 1'den küçüktür (30; 31).

Homojenite indeksi (HI) RTOG'te göre maksimum dozun minimum doza oranıdır. HI 2 ise tedavi planının uygun olduğu, 2 ile 2.5 aralığında minör ihlal, 2.5'den büyük olduğunda majör ihlal kabul edilir (30). "International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU)" kılavuzuna göre HI maksimum doz değeri  $D_{2\%}$  (hacmin %2'sinin aldığı doz) ile minimum doz değeri  $D_{98\%}$  (hacmin %98'inin aldığı doz değeri) farkının ortalama doz değerine  $D_{50\%}$  (hacmin %50'sinin aldığı doz değeri) oranıdır ve ideal değeri 0'dır (32).

Gradyan indeksi (GI) %50'lik izodoz hacminin ( $V_{50}$ ) hedef hacme oranıdır. GI hedef dışındaki doz düşüşünün ölçülmesi için önemli bir indekstir (33).

## 4.BULGULAR

### 4.1. Bütün Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada yer alan 170 hastadan (toplam lezyon sayısı 319), 13'üne nekroz tanısı konmuştur (toplam lezyon sayısı 33).Bütün verilere Shapiro Wilk normallik testi uygulanmıştır. Testin sonucunda p anlamlılık değeri bütün veriler için 0.05'ten küçük çıkmıştır (verilerin normal dağılımdan farklı bir dağılım sergilemediği hipotezi reddedilir) ve verilerin tümünün normal dağılım olmadığına (nonparametrik) karar verilmiştir. Verilerin analizinde nonparametrik ve bağımsız grupların karşılaştırılmasında kullanılan Mann Whitney U (Wilcoxon) testi kullanılmıştır. Bu testin sonucunda çıkan p anlamlılık değeri 0.05'ten büyük ise parametrenin RN oluşumunda etki göstermediği kabul edilir, şayet p değeri 0.05'ten küçük ise hipotez reddedilir ve parametrenin RN oluşumunda anlamlı bir etkisi olduğu yorumu yapılır. İncelenen bütün dozimetrik verilerin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma değerleri ve p anlamlılık değerleri tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Tüm hasta parametrelerinin p değerleri

	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma	p değeri
LEZYON SAYISI	1,000	5,000	2,690	1,381	0,169
DOZ (cGy)	1000,000	2500,000	2006,270	334,436	0,857
FRAKSİYON	1,000	1,000	1,000	0,000	1,000
BED3	43,333	233,333	157,950	45,553	0,857
BED10	20,000	87,500	61,429	16,000	0,857
HEDEFİN ÇAPI (cm)	0,291	1,836	0,730	0,293	0,003
V_HEDEF (cc)	0,103	25,918	2,507	3,346	0,003
V_BEYİN (cc)	1095,000	1747,000	1380,824	135,671	0,480
GTV (cc)	0,026	25,918	2,251	3,301	0,005
PTV (cc)	0,103	25,918	2,507	3,346	0,003
V%50 (cc)	0,858	222,991	17,877	23,580	0,010
PIV (cc)	0,215	46,703	4,624	5,275	0,002
V12 (cc)	0,007	80,767	11,111	12,914	0,004
V10 (cc)	0,051	199,088	14,879	20,860	0,007
TV∩PIV (cc)	0,103	22,779	2,365	3,066	0,002
CI	0,629	107,797	3,367	7,765	0,880
CI_PADDICK	0,009	1,686	0,579	0,256	0,652
HI	1,090	1,720	1,227	0,092	0,004
GI	2,367	353,543	13,729	30,641	0,161
COVARAGE(%)	14,960	100,000	96,138	6,391	0,015

Mann Whitney testi sonucuna göre hedefin çapı, V\_Hedef, GTV, PTV, V%50, PIV, V12, V10, TV∩PIV, HI'nin p anlamlılık değerleri 0.05'ten küçük bulunmuştur ve RN oluşumunda bir etkiye sahip oldukları görülmüştür.

Bütün parametrelerin RN ile ilişkisinin ne derecede ve ne yönde olduğunu belirlemek için Spearman korelasyon (nonparametrik korelasyon) testi uygulanmıştır. Testin sonucunda p anlamlılık değeri 0.05'ten küçük bulunanların RN oluşumunda ilişkisi korelasyon katsayısına göre belirlenmektedir. Korelasyon katsayısı (r) değerleri; 0-30 aralığında ise zayıf korelasyon, 0.30-0.60 aralığında ise orta korelasyon, 0.60-0.75 aralığında ise kuvvetli korelasyon, 0.75-1 aralığında ise çok kuvvetli korelasyon, negatif ise ters korelasyon şeklinde yorumlanmaktadır. İncelenen bütün verilerin RN korelasyon katsayı değerleri tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Tüm hasta parametrelerinin korelasyon değerleri

	<b>LEZYON SAYISI</b>	<b>DOZ</b>	<b>FRAKSİYON</b>	<b>BED3</b>	<b>BED10</b>
Korelasyon Katsayısı	-0.015	0.062	1.000	-0.066	-0.052
p Değeri	0.760	0.208	1.000	0.183	0.291
	<b>HEDEFİN ÇAPI</b>	<b>V_HEDEF</b>	<b>V_BEYİN</b>	<b>GTV</b>	<b>PTV</b>
Korelasyon Katsayısı	0.157	0.157	0.030	0.141	0.157
p Değeri	0.001	0.001	0.548	0.004	0.001
	<b>V%50</b>	<b>PIV</b>	<b>V12</b>	<b>V10</b>	<b>TV∩PIV</b>
Korelasyon Katsayısı	0.160	0.184	0.169	0.161	0.159
p Değeri	0.001	0.000	0.001	0.001	0.001
	<b>CI</b>	<b>CI_PADDICK</b>	<b>HI</b>	<b>GI</b>	<b>COVARAGE</b>
Korelasyon Katsayısı	0.008	0.014	-0.136	-0.053	0.075
p Değeri	0.866	0.775	0.006	0.284	0.131

Spearman korelasyon testi sonucunda hedefin çapı, V\_Hedef, GTV, PTV, V%50, PIV, V12, V10, TV∩PIV değerleri ile RN oluşması arasında zayıf korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu değerler arttıkça RN olasılığı artmaktadır. HI ile RN arasında ters korelasyon bulunmuştur. HI'nin düşük olduğu planlarda RN görülme olasılığı artmaktadır.

## **4.2. TBRT Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Değerlendirilmesi**

### **4.2.1. TBRT yapılan hastalar**

TBRT tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda RN oluşmasını etkileyen parametrelerde ki farklılıkları inceleyebilmek için hastaları gruplandırıp aynı analizleri bu iki grup için tekrarladık.

İlk olarak TBRT yapılan hasta sayısı 99'dur (toplam lezyon sayısı 204) ve bu hastaların 9'unda nekroz oluşmuştur (toplam lezyon sayısı 18). Mann Whitney testi sonucunda elde edilen minimum, maksimum, ortalama, standart sapma değerleri ve p anlamlılık değerleri tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** TBRT yapılan hasta parametrelerinin p değerleri

	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma	p değeri
LEZYON SAYISI	2,725	1,329	1,000	5,000	0,321
DOZ (cGy)	1933,333	359,483	1000,000	2500,000	0,482
FRAKSİYON	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000
BED3	148,212	48,521	43,333	233,333	0,482
BED10	57,997	17,066	20,000	87,500	0,482
HEDEFİN ÇAPI (cm)	0,728	0,285	0,291	1,759	0,005
V_HEDEF (cc)	2,443	3,227	0,103	22,812	0,005
V_BEYİN (cc)	1382,946	136,229	1099,000	1747,000	0,291
GTV (cc)	2,245	3,199	0,029	22,812	0,032
PTV (cc)	2,443	3,227	0,103	22,812	0,005
V%50 (cc)	18,311	21,857	0,858	144,037	0,375
PIV (cc)	4,738	5,532	0,215	46,703	0,153
V12 (cc)	10,847	12,586	0,007	80,767	0,240
V10 (cc)	15,007	22,689	0,051	199,088	0,366
TV∩PIV (cc)	2,321	3,137	0,103	22,779	0,004
CI	3,963	9,365	0,629	107,797	0,101
CI_PADDICK	0,550	0,264	0,009	0,971	0,027
HI	1,232	0,099	1,090	1,720	0,109
GI	16,383	36,736	2,367	353,543	0,003
COVARAGE(%)	96,035	7,341	14,960	100,000	0,765

Mann Whitney testinin sonucunda hedefin çapı, V\_Hedef, GTV, PTV, V%50, PIV, V12, V10, TV∩PIV, GI değerlerinin RN oluşumda etkiye sahip oldukları belirlenmiştir ve korelasyon katsayı değerleri tablo 4.4.'de verilmiştir.

**Tablo 4.4.** TBRT yapılan hasta parametrelerinin korelasyon değerleri

	<b>LEZYON SAYISI</b>	<b>DOZ</b>	<b>FRAKSİYON</b>	<b>BED3</b>	<b>BED10</b>
Korelasyon Katsayısı	-0.046	0.172	1.000	-0.095	-0.042
p Değeri	0.468	0.006	1.000	0.134	0.511
	<b>HEDEFİN ÇAPI</b>	<b>V_HEDEF</b>	<b>V_BEYİN</b>	<b>GTV</b>	<b>PTV</b>
Korelasyon Katsayısı	0.241	0.242	0.032	0.200	0.242
p Değeri	0.000	0.000	0.617	0.001	0.000
	<b>V%50</b>	<b>PIV</b>	<b>V12</b>	<b>V10</b>	<b>TV∩PIV</b>
Korelasyon Katsayısı	0.189	0.216	0.207	0.194	0.243
p Değeri	0.003	0.001	0.001	0.002	0.000
	<b>CI</b>	<b>CI_PADDICK</b>	<b>HI</b>	<b>GI</b>	<b>COVARAGE</b>
Korelasyon Katsayısı	-0.107	0.129	-0.085	-0.176	-0.055
p Değeri	0.091	0.040	0.177	0.005	0.388

Spearman korelasyon testi sonucunda V\_Hedef, GTV, PTV, V%50, PIV, V12, V10, TV∩PIV değerlerinin artmasıyla RN oluşumu arasında zayıf korelasyon GI ile RN arasında da ters korelasyon olduğu bulunmuştur.

#### 4.2.2. TBRT yapılmayan hastalar

TBRT yapılmayan hasta sayısı 71'dir (toplam lezyon sayısı 115) ve bu hastaların 4'ünde nekroz saptanmıştır (toplam lezyon sayısı 15). TBRT uygulanmamış hastaların minimum, maksimum, ortalama, standart sapma değerleri ve p anlamlılık değerleri tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** TBRT yapılmayan hasta parametrelerinin p değerleri

	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	p değeri
LEZYON SAYISI	2,626	1,472	1,000	5,000	0,357
DOZ (cGy)	2135,652	235,525	1200,000	2400,000	0,197
FRAKSİYON	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000
BED3	175,223	33,547	60,000	216,000	0,197
BED10	67,517	11,707	26,400	81,600	0,197
HEDEFİN ÇAPI (cm)	0,734	0,307	0,335	1,836	0,112
V_HEDEF (cc)	2,620	3,557	0,158	25,918	0,111
V_BEYİN (cc)	1377,061	135,189	1095,000	1731,000	0,934
GTV (cc)	2,261	3,490	0,026	25,918	0,062
PTV (cc)	2,620	3,557	0,158	25,918	0,111
V%50 (cc)	17,108	26,445	1,218	222,991	0,004
PIV (cc)	4,422	4,801	0,246	21,932	0,003
V12 (cc)	11,579	13,518	0,263	76,969	0,005
V10 (cc)	14,652	17,237	0,402	103,202	0,004
TV∩PIV (cc)	2,443	2,946	0,150	14,541	0,108
CI	2,309	3,200	0,683	21,218	0,027
CI_PADDICK	0,630	0,234	0,053	1,686	0,054
HI	1,219	0,078	1,100	1,560	0,009
GI	9,022	13,448	2,813	77,821	0,144
COVARAGE(%)	96,321	4,233	56,110	100,000	0,001

Mann Whitney testi sonucunda TBRT uygulanmayan hastalarda RN oluşumunu etkileyen parametrelerin CI, CI\_Paddick, HI, GI ve coverage değerleri olduğu bulunmuştur. RN korelasyon katsayıları tablo 4.6.'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** TBRT yapılmayan hasta parametrelerinin korelasyon değerleri

	<b>LEZYON SAYISI</b>	<b>DOZ</b>	<b>FRAKSİYON</b>	<b>BED3</b>	<b>BED10</b>
Korelasyon Katsayısı	0.017	-0.157	1.000	0.000	-0.017
p Değeri	0.830	0.051	1.000	0.998	0.831
	<b>HEDEFİN ÇAPI</b>	<b>V_HEDEF</b>	<b>V_BEYİN</b>	<b>GTV</b>	<b>PTV</b>
Korelasyon Katsayısı	0.029	0.029	0.019	0.050	0.029
p Değeri	0.717	0.715	0.810	0.539	0.715
	<b>V%50</b>	<b>PIV</b>	<b>V12</b>	<b>V10</b>	<b>TV<math>\cap</math>PIV</b>
Korelasyon Katsayısı	0.109	0.123	0.098	0.101	0.031
p Değeri	0.174	0.126	0.224	0.209	0.704
	<b>CI</b>	<b>CI_PADDICK</b>	<b>HI</b>	<b>GI</b>	<b>COVARAGE</b>
Korelasyon Katsayısı	0.209	0.180	-0.242	0.157	0.291
p Değeri	0.009	0.025	0.002	0.050	0.000

Spearman korelasyon testi sonucunda CI, CI\_Paddick, GI, coverage değerlerinin artmasıyla RN oluşumu arasında zayıf korelasyon HI ile RN arasında da ters korelasyon olduğu bulunmuştur.

### 4.3. Lezyon Sayılarına Göre Değerlendirilmesi

#### 4.3.1. Bir lezyona sahip hastalar

Tek lezyona sahip hasta sayısı 87'dir (toplam lezyon sayısı 81) ve bu hastaların 7' sinde nekroz saptanmıştır (toplam lezyon sayısı 11). Tek lezyona sahip hastaların minimum, maksimum, ortalama, standart sapma değerleri ve p anlamlılık değerleri tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Tek lezyona sahip hastaların p değerleri

	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	p değeri
LEZYON SAYISI	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000
DOZ (cGy)	2079,012	320,826	1000,000	2400,000	0,505
FRAKSİYON	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000
BED3	168,255	44,226	43,333	216,000	0,505
BED10	65,030	15,506	20,000	81,600	0,505
HEDEFİN ÇAPI (cm)	0,852	0,306	0,385	1,759	0,170
V_HEDEF (cc)	3,671	4,209	0,239	22,812	0,172
V_BEYİN (cc)	1382,543	144,209	1095,000	1731,000	0,940
GTV (cc)	3,292	4,256	0,066	22,812	0,177
PTV (cc)	3,671	4,209	0,239	22,812	0,172
V%50 (cc)	18,934	20,692	1,218	125,059	0,152
PIV (cc)	5,643	6,887	0,271	46,703	0,140
V12 (cc)	13,092	14,324	0,725	76,969	0,168
V10 (cc)	16,743	17,977	0,984	103,202	0,195
TV∩PIV (cc)	3,586	4,142	0,228	22,779	0,166
CI	1,569	0,812	0,981	6,549	0,255
CI_PADDICK	0,666	0,152	0,153	0,931	0,385
HI	1,214	0,106	1,090	1,720	0,050
GI	5,582	2,600	2,754	20,600	0,710
COVARAGE(%)	97,127	1,591	94,060	100,000	0,039

Mann Whitney testi sonucunda tek lezyona sahip hastalarda RN oluşumunu etkileyen parametrenin HI değeri olduğu bulunmuştur. Spearman korelasyon testi sonucunda ise RN oluşumu ile HI değeri arasında ters korelasyon olduğu görülmüştür.

#### 4.3.2. Birden fazla lezyona sahip hastalar

Birden fazla lezyona sahip hasta sayısı 83'tür (toplam lezyon sayısı 238) ve bu hastaların 6'sında nekroz saptanmıştır (toplam lezyon sayısı 22). Birde fazla lezyona sahip hastaların minimum, maksimum, ortalama, standart sapma değerleri ve p anlamlılık değerleri tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Birden fazla lezyona sahip hastaların p değerleri

	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	p değeri
LEZYON SAYISI	3,265	1,118	2,000	5,000	0,388
DOZ (cGy)	1981,513	336,014	1200,000	2500,000	0,616
FRAKSİYON	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000
BED3	154,442	45,556	60,000	233,333	0,616
BED10	60,203	16,013	26,400	87,500	0,616
HEDEFİN ÇAPİ (cm)	0,688	0,277	0,291	1,836	0,011
V_HEDEF (cc)	2,111	2,901	0,103	25,918	0,011
V_BEYİN (cc)	1380,239	132,953	1099,000	1747,000	0,405
GTV (cc)	1,896	2,831	0,026	25,918	0,036
PTV (cc)	2,111	2,901	0,103	25,918	0,011
V%50 (cc)	17,517	24,515	0,858	222,991	0,041
PIV (cc)	4,278	4,566	0,215	24,701	0,008
V12 (cc)	10,436	12,357	0,007	80,767	0,015
V10 (cc)	14,244	21,753	0,051	199,088	0,030
TV∩PIV (cc)	1,949	2,477	0,103	15,290	0,007
CI	3,978	8,899	0,629	107,797	0,820
CI_PADDICK	0,549	0,277	0,009	1,686	0,473
HI	1,232	0,086	1,090	1,450	0,036
GI	16,502	35,029	2,367	353,543	0,113
COVARAGE(%)	95,801	7,314	14,960	100,000	0,108

Mann Whitney testi sonucunda TBRT uygulanmayan hastalarda RN oluşumunu etkileyen parametrelerin hedefin çapı, V\_Hedef, GTV, PTV, V%50, PIV, V12, V10, TV∩PIV, HI değerleri olduğu bulunmuştur. Spearman korelasyon testi sonucunda ise RN ile hedefin çapı, V\_Hedef, GTV, PTV, V%50, PIV, V12, V10, TV∩PIV değerleri arasında zayıf korelasyon, HI değeri ile ters korelasyon olduğu görülmüştür.

#### 4.4. V12, V10, V\_Hedef, V\_PIV Değerlerine Göre Radyasyon Nekrozu Oranları

Hastalar V12, V10, V\_Hedef, PIV değerlerine göre dört alt gruba ayrılmış ve her grupta oluşan RN oranları hesaplanmıştır. V12 için 1.6 cc'den küçük olanlar, 1.6 cc ile 4.7 cc aralığında olanlar, 4.7 cc ile 10.8 cc aralığında olanlar ve 10.8 cc'den büyük olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Gruplara ait lezyon sayıları ve oranları tablo 4.9.'da gösterilmiştir. V12 1.6 cc'den küçük olduğunda nekroz görülme

olasılığı %0.74, 1.6-4.7 cc aralığında %1.23, 4.7-10.8 cc aralığında %1.23 ve 10.8 cc'den büyük olduğunda %9.07 bulunmuştur.

**Tablo 4.9.** V12 alt gruplarına göre nekroz oranları

V12 Grup		Alt Grup %	Total %
<1.6 cc	Nekroz Yok	93,9	11.27%
	Nekroz Var	6,1	0.74%
	Total	100	12.01%
1.6-4.7 cc	Nekroz Yok	94	19.12%
	Nekroz Var	6	1.23%
	Total	100	20.34%
4.7-10.8 cc	Nekroz Yok	93,4	17.40%
	Nekroz Var	6,6	1.23%
	Total	100	18.63%
>10.8 cc	Nekroz Yok	81,5	39.95%
	Nekroz Var	18,5	9.07%
	Total	100	49.02%

V10 için 2.2 cc'den küçük olanlar, 2.2 cc ile 6.3 cc aralığında olanlar, 6.3 cc ile 14.5 cc aralığında olanlar ve 14.5 cc'den büyük olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Gruplara ait lezyon sayıları ve oranları tablo 4.10.'da gösterilmiştir. V10 2.2 cc'den küçük olduğunda nekroz görülme olasılığı %0.98, 2.2-6.3 cc aralığında %1.47, 6.3-14.5 cc aralığında %1.23 ve 14.5 cc'den büyük olduğunda %8.58 bulunmuştur.

**Tablo 4.10.** V10 alt gruplarına göre nekroz oranları

V10 Grup		Alt Grup %	Total %
<2.2 cc	Nekroz Yok	92,3	11.76%
	Nekroz Var	7,7	0.98%
	Total	100	12.75%
2.2-6.3 cc	Nekroz Yok	92,7	18.63%
	Nekroz Var	7,3	1.47%
	Total	100	20.10%
6.3-14.5 cc	Nekroz Yok	93,5	17.65%
	Nekroz Var	6,5	1.23%
	Total	100	18.87%
>14.5 cc	Nekroz Yok	82,2	39.71%
	Nekroz Var	17,8	8.58%
	Total	100	48.28%

V\_Hedef için 1 cc'den küçük olanlar, 1 cc ile 3.9 cc aralığında olanlar, 3.9 cc ile 13.9 cc aralığında olanlar ve 13.9 cc'den büyük olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Gruplara ait lezyon sayıları ve oranları tablo 4.11.'de gösterilmiştir. V\_Hedef 1 cc'den küçük olduğunda nekroz görülme olasılığı %1.96, 1-3.9 cc aralığında %3.19, 3.19-13.9 cc aralığında %5.39 ve 13.9 cc'den büyük olduğunda %1.72 bulunmuştur.

**Tablo 4.11.** V\_Hedef alt gruplarına göre nekroz oranları

V_Hedef Grup		Alt Grup %	Total %
<1 cc	Nekroz Yok	94	30.88%
	Nekroz Var	6	1.96%
	Total	100	32.84%
1- 3.9 cc	Nekroz Yok	90,4	30.15%
	Nekroz Var	9,6	3.19%
	Total	100	33.33%
3.9-13.9 cc	Nekroz Yok	76,8	17.89%
	Nekroz Var	23,2	5.39%
	Total	100	23.28%
>13.9 cc	Nekroz Yok	83,7	8.82%
	Nekroz Var	16,3	1.72%
	Total	100	10.54%

PIV için 0.05 cc ile 0.66 cc aralığında olanlar, 0.66 cc ile 3 cc aralığında olanlar, 3 cc ile 8.6cc aralığında olanlar ve 8.6 cc ile 95.1 cc aralığında olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Gruplara ait lezyon sayıları ve oranları tablo 4.12.'de gösterilmiştir. PIV 0.05-0.66 cc aralığında nekroz görülme olasılığı %0.74, 0.66-3 cc aralığında %1.99, 3-8.6 cc aralığında %2.98 ve 8.6-95.1 cc aralığında %1.72 bulunmuştur.

**Tablo 4.12.** V12 alt gruplarına göre nekroz oranları

PIV Grup		Alt Grup %	Total %
0.05-0.66 cc	Nekroz Yok	94,4	12.66%
	Nekroz Var	5,6	0.74%
	Total	100	13.40%
0.66-3 cc	Nekroz Yok	92,7	25.31%
	Nekroz Var	7,3	1.99%
	Total	100	27.30%
3-8.6 cc	Nekroz Yok	90,2	27.54%
	Nekroz Var	9,8	2.98%
	Total	100	30.52%
8.6-95.1 cc	Nekroz Yok	76,7	22.08%
	Nekroz Var	23,3	6.70%
	Total	100	28.78%

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaacov Richard Lawrence ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda doz, fraksiyon, V\_Hedef, V12'nin RN gelişimini etkileyen en önemli değişkenler olduğunu söylemişlerdir. Çalışmalarını GK cihazında tedavi edilen 129 hastanın üzerinden gerçekleştirmişlerdir ve bu hastaların %30'unda RN tanısı konmuştur. Bu hastaları V12 Gy alan hacimleri 0-5 cm<sup>3</sup> aralığında, 5-10 cm<sup>3</sup> aralığında, 10-15 cm<sup>3</sup> aralığında ve 15 cm<sup>3</sup>'den büyük olanlar olarak sınıflandırdıklarında ise RN oranlarının sırasıyla şu şekilde olduğunu hesaplamışlardır; %23, %20, %54, %57 (22).

Bu tez çalışmasında V12 değeri 0-5 cm<sup>3</sup> aralığında olan 136 lezyonda RN görülme oranı %6.6, 5-10 cm<sup>3</sup> aralığında olan 67 lezyonda RN görülme oranı %6, 10-15 cm<sup>3</sup> aralığında olan 43 lezyonda RN görülme oranı %9.3 ve 15 cm<sup>3</sup>'den büyük olan 162 lezyonda RN görülme oranı %20.4 olarak hesaplanmıştır.

Aynı çalışmada LINAC'da tedavi edilen 73 hastada RN oranını %14'dür. Hastaları V\_Hedef değerleri 1 cm<sup>3</sup>'den küçük, 1-3.9 cm<sup>3</sup> aralığında, 3.9-13.9 cm<sup>3</sup> aralığında ve 13.9 cm<sup>3</sup>'den büyük şeklinde sınıflandırdıklarında ise ve RN oranlarını sırasıyla %0, %15, %14, %27 bulmuşlardır (22).

Bizim çalışmamızda V\_Hedef değeri aynı şekilde sınıflandırıldığında RN oranları sırasıyla şu şekilde bulunmuştur; %6, %9.6, %23.2, 16.3.

Lawrence ve arkadaşlarının aynı çalışmasında GK cihazında tedavi edilen 749 hastayı PIV değerleri 0.005-0.66 cm<sup>3</sup> aralığında, 0.66-3 cm<sup>3</sup> aralığında, 3-8.6 cm<sup>3</sup> aralığında ve 8.6-95.1 cm<sup>3</sup> aralığında olacak şekilde sınıflandırmışlardır RN oranlarını sırasıyla %0, %3, %7 ve %9 bulmuşlardır (22).

Bu tez çalışmasında PIV değerleri aynı şekilde sınıflandırıldığında RN oranları %5.6, %7.3, %9.8, % 23.3 bulunmuştur.

Rhun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RN oluşumundaki ana risk faktörlerinin ışınlanan hacim, doz ve belirli bir doz alan beyin hacmi olduğunu söylemişlerdir. V10 ve V12 Gy alan hacimleri incelediklerinde ise V10 değerinin 12.6 cm<sup>3</sup>'den büyük olduğu ve V12 değerinin 10.9 cm<sup>3</sup>'den büyük olduğu durumlarda RN oranını %47 bulmuşlardır. V10 değeri 14.5 cm<sup>3</sup>'den büyük olduğunda ve V12 değeri 10.8 cm<sup>3</sup>'den büyük olduğunda ise RN oranının %68.82'e arttığını hesaplamışlardır (34).

Bizim çalışmamızda V12 değerinin 10.8 cm<sup>3</sup>'den büyük olan 200 lezyon vardır ve bunların 37'sinde RN saptanmıştır (%18.5). V10 değeri 14.5 cm<sup>3</sup>'den büyük olan 197 lezyon vardır ve 35'inde RN saptanmıştır (%17.8).

Blonigen ve arkadaşları SRS ile tedavi edilen 63 hastanın (toplam lezyon sayısı 173) üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada V10 ve V12 değerlerinin RN oluşumundaki etkisini incelemişlerdir. V10 2.2 cm<sup>3</sup>'den küçük olduğunda RN oranı %4.7, 2.2 ile 6.3 cm<sup>3</sup> arasında olduğunda RN oranı %11.9, 6.3 ile 14.5 cm<sup>3</sup> arasında olduğunda %34.6, 14.5 cm<sup>3</sup>'den büyük olduğunda RN oranı %68.8 olduğunu hesaplamışlardır. V12 1.6 cm<sup>3</sup>'den küçük olduğunda RN oranı %4.7, 1.6 ile 4.7 arasında olduğunda RN oranı %11.9, 4.7 ile 10.8 cm<sup>3</sup> arasında olduğunda RN oranı %34.6, 10.8 cm<sup>3</sup>'den büyük olduğunda RN oranı %68.8'dir (35).

Bu tez çalışmasında V10 değeri 2.2. cm<sup>3</sup>'den küçük olan 52 lezyon vardır ve bunların 4'ünde RN görülmüştür (%7.7), 2.2 ile 6.3 cm<sup>3</sup> arasında olan 82 hastanın 6'sında RN vardır (%7.3), 6.3 ile 14.5 cm<sup>3</sup> arasında olan 77 hastanın 5'inde RN vardır (%6.5),14.5 cm<sup>3</sup>'den büyük olan 197 hastanın 35'inde RN vardır (%17.8). V12 değeri 1.6 cm<sup>3</sup>'den küçük olan 49 hasta vardır ve bunların 3'ünde RN görülmüştür (%6.1), 1.6 ile 4.7 cm<sup>3</sup> arasında olan 83 hastanın 5'sinde RN vardır (%6), 4.7 ile 10.8 cm<sup>3</sup> arasında olan 76 hastanın 5'inde RN vardır (%6.6), 10.8 cm<sup>3</sup>'den büyük olan 200 hastanın 37'inde RN vardır (%18.5).

## 6. KAYNAKLAR

1. Patchel RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Review*. 2003; 21(6): 33-40.
2. Yılmaz G, Nart M, İzmirli M, Yavuz A, Can A. Beyin metastazlı hastaların tüm beyin radyoterapi sonuçları ve prognostik faktörlerinin incelenmesi. *Türk Onkoloji Dergisi*.2014; 29(2): 39-45.
3. Ellis TL, Neal MT, Chan MD. The role of surgery radiosurgery and whole brain radiation therapy in the management of patients with metastatic brain tumors. *International Journal of Surgical Oncology*. 2011; 20(12).
4. Gupta C. Stereotactic radiosurgery for brain oligometastases good for some better for all. *Annals of Oncology*. 2005; 16: 17.
5. Kırık A, Cansever T, Erdoğan E Beyin metastazlarının cerrahi tedavisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2008; 18: 162-172.
6. Sio TT, Jang S, Lee S, Curran B, Pyakuryal A, Sternick ES. Comparing Gamma Knife and CyberKnife in patients with brain metastases. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2014; 15(3).
7. Fleckenstein K, Hof H, Lohr F, Wenz F, Wannemacher M. Prognostic factors for brain metastases whole brain radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2004; 108(5): 268-273.
8. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kriyscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain randomized trial. *Jama*. 1998; 280(17).
9. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases the current evidence. *Cancer Treatment Reviews*. 2014; 40(11): 48-59.

10. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, Sperduto PW, Vogelbaum MA, Radaski JD, Wang JZ, Gillin MT, Mohideen N, Hahn CA, Chang EL. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis. *Practical Radiation Oncology*. 2012; 2: 210-225.
11. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, Ammirati M, Andrews DW. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Neurooncol*. 2010; 96(1): 17–32.
12. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L. The American society for therapeutic radiology and oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Radiation Oncology*. 2005; 63(1): 37-46.
13. Hunter GK, Suh JH, Reuther AM, Vogelbaum MA, Barnett GH, Angelov L, Weil RJ, Neyman G, Chao ST. Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery. *Radiation Oncology*. 2012; 83(5): 91-96.
14. Pollock BE, Lunsford LD. A call to define stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2004; 55(6).
15. Skarsgard LD. Radiobiology with heavy charged particles a historical review. *Phys Med*. 1998; 14(1): 1-19.
16. Wowra B, Muacevic A, Tonn J. Cyberknife radiosurgery for brain metastases. *Karger*. 2012; 25: 201-209.
17. Matsuo T, Shibata S, Yasunaga A, Iwanaga M, Mori K, Shimizu T, Hayashi N, Ochi M. Dose optimization and indication of linac radiosurgery for brain metastases. *Radiation Oncology*. 1999; 45(4): 931-939.
18. Wiggensraad R, Kall HB, Taphorn M, Visser T, Sitruikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2011; 98(3).

19. Sahgal A, Barani IJ, Novotny J, Zhang B, Petti P, Larson DA, Ma L. Prescription dose guideline based on physical criterion for multiple metastatic brain tumors treated with stereotactic radiosurgery. *Radiation Oncology*. 2010; 78(2): 605-608.
20. Kroytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, Einstein DB. 12 Gy Gamma Knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-avm intracranial tumors. *2, s.l. : Radiatrion Oncology*, 2006; 64(2): 19-24.
21. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Radiation Oncology*. 1991; 21: 9-22.
22. Lawrence YR, Li XA, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, Dicker AP. Radiation dose volume effects in the brain. *Radiation Oncology*. 2010; 76(3): 20-27.
23. Lawrence BM, Yorke ED, Jackson A, Haken RT, Constone LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. The use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Radiation Oncology*. 2010; 76(3): 10-19.
24. Clark GM, Fiveash JB, Prendergast BM, Willey CW, Spencer SA, Thomas EM, Guthrie BL, Popple RA. Dosimetric impact of patient rotational setup with frameless single isocenter multi target volumetric modulated arc radiosurgery for multiple brain metastases. *Radiation Oncology*. 2011; 81(2).
25. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, Bozzao A, Enrici RM, Scopinaro F. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-mri for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur Nucl Med Mol*. 2015; 42: 103-111.
26. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, Romano A, Enrici RM. Stereotactic radiosurgery for brain metastases analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiation Oncology*. 2011; 6(48).

27. Zhuang H, Zheng Y, Wang J, Chang JY, Wang X, Yuan Z, Wang P. Analysis of risk and predictors of brain radiation necrosis after radiosurgery. *Oncotarget*. 2015; 7(1).
28. Fizik Esasları Kılavuzu. 1. baskı. Accuray Incorporated. 527.
29. Tedavi Uygulama Kılavuzu. 1. baskı. Accuray Incorporated. 82-337-438.
30. Feuvret L, Noel G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006; 64(2): 333-342.
31. Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. *J Neurosurg.* 2000; 3(93): 219-222.
32. Prescribing, recording and reporting photon beam intensity modulated radiation therapy. ICRU. 10(83).
33. Paddick I, Lippitz B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *J Neurosurg.* 2006; 105(1): 194-201.
34. Rhun LE, Dhermain F, Vogin G, Reyns N, Metellus P. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2016; 14(73).
35. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Radiation Oncology.* 2010; 77(4): 96-101.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Erva Şeyma Sare	Soyadı	KEFELİOĞLU
Doğum Yeri	Şişli	Doğum Tarihi	01.03.1990
Uyruğu	T.C	Telefon	
E-mail	ervakefelioglu@hotmail.com		

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	2019
Lisans	Trakya Üniversitesi	2014
Lise	Kağıthane Lisesi (YDA) İstanbul	2007

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Sağlık Fiziği Stajyeri	Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastahanesi	05.2016-06.2016
2.	Sağlık Fiziği Stajyeri	Acıbadem Sağlık Grubu Maslak Acıbadem Hastahanesi	12.2015-01.2016
3.	Yönetici Asistanı	Tekgrup Medikal Ve Sağlık Hizmetleri Irak (Erbil)	08.2013-10.2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

### **Bilgisayar Bilgisi**

Program	Kullanma becerisi
Eclipse Tedavi Planlama Sistemi	İyi
Microsoft Office	İyi
C++	İyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

