



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VERTEBRA METASTAZLARINDA MR-LİNAK VE  
CYBERKNIFE TEDAVİ PLANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

HANDE KAYACIK  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Mehmet Ufuk Abacıoğlu

İSTANBUL-2021





ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VERTEBRA METASTAZLARINDA MR-LİNAK VE  
CYBERKNIFE TEDAVİ PLANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

HANDE KAYACIK  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Mehmet Ufuk Abacıoğlu

İSTANBUL-202

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından 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.

11/12/2021

Hande KAYACIK

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Mehmet Ufuk Abacıoğlu'na,

Tezim ve eğitim sürecim boyunca tüm sorularıma cevap bulan, ilgisini ve desteğini her zaman hissettiren ve her zaman örnek aldığım değerli hocam Görkem Güngör'e,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca tüm deneyimlerini bizimle paylaşan, destek olan değerli hocalarım Prof.Dr. Enis Özyar, Prof.Dr. Banu Atalar, Bülent Yapıcı ve Gökhan Aydın başta olmak üzere Acıbadem Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda görev alan değerli hocalarım ve değerli çalışanlarına,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca her koşulda destek ve yardımlarıyla yanımda olan sevgili dönem arkadaşlarım Damla Kaman, İzel Bilmez, Özge Kuru ve Sezen Emek'e

Yaşamım boyunca her adımda yanımda olan, her zaman inanan ve destekleyen çok sevgili aileme tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN .....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
RESİMLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET .....	1
ABSTRACT .....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.2. Vertebra Metastazları.....	6
2.3. Vertebra Metastazlarında Tanısal Görüntüleme.....	7
2.4. Vertebra Metastazlarında Tedavi Yaklaşımı.....	8
2.5. Vertebra Radyoterapisi .....	8
2.6. Vertebra Metastazlarında Stereotaktik Tedavi .....	11
2.7. Cyberknife .....	12
2.8. Cyberknife Takip Sistemleri.....	13
2.9. Vertebra Metastazlarına Cyberknife Yaklaşımı.....	16
2.10. ViewRay MR-Linak .....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Hasta Seçimi .....	19
3.2. Simülasyon.....	19
3.3. Tedavi Planlama Sistemi .....	20
3.4. Hedef Hacim ve Kritik Organ Yapılarının Oluşturulması.....	20
3.5. Tedavi Planlama.....	22
3.6. ViewRay MRIdian MR-Linak Tedavi Planlama Sistemi .....	24
3.7. Planların Değerlendirilmesi .....	26
4. BULGULAR .....	28
4.1. Planlar için HI Karşılaştırılması .....	28

<b>4.2. Planlar için CI Karşılaştırılması.....</b>	<b>29</b>
<b>4.3. Planlar için GI Karşılaştırılması .....</b>	<b>30</b>
<b>4.4. Planlar için Paddick CI Karşılaştırılması.....</b>	<b>32</b>
<b>4.5. Planlar için Dmaks Karşılaştırılması .....</b>	<b>33</b>
<b>4.6. Tedavi Bölgelerine göre İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması .....</b>	<b>34</b>
<b>4.7. Spinal Kord Maksimum Doz Değerleri .....</b>	<b>35</b>
<b>4.8. Spinal Kord için 7 Gy Alan Hacimlerin Karşılaştırılması .....</b>	<b>36</b>
<b>4.9. Spinal Kord için 10 Gy Alan Hacimlerin Karşılaştırılması .....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>39</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>46</b>
<b>EK 1 Etik Kurul Kararı .....</b>	<b>46</b>
<b>EK 2 Tıbbi Araştırmalar Değerlendirmeler Kurul Onayı .....</b>	<b>47</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>48</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CI</b>	Konformite İndeksi
<b>CK</b>	Cyberknife
<b>CTV</b>	Clinical Target Volume
<b>DICOM</b>	Digital Imaging and Communications in Medicine
<b>Dmaks</b>	Maksimum Doz Derinliği
<b>DRR</b>	Digitally Reconstructed Radiograph
<b>EPL</b>	Effective Path Length
<b>GI</b>	Gradient İndeksi
<b>GK</b>	Gammaknife
<b>GTV</b>	Gross Target Volume
<b>Gy</b>	Gray
<b>HI</b>	Homojenite İndeksi
<b>ICRU</b>	International Commission on Radiation Units and Measurements
<b>IM</b>	Internal Marjin
<b>IV</b>	Işınlanan Volüm
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MU</b>	Monitor Unit
<b>MV</b>	MegaVolt
<b>OAR</b>	Risk Altındaki Organ
<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PRV</b>	Planlanan Riskli Organ Hacmi
<b>PTV</b>	Planning Target Volume
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>SBRT</b>	Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
<b>SAD</b>	Source Axis Distance
<b>SM</b>	Set-up Marjin
<b>SRC</b>	Stereotaktik Radyocerrahi
<b>SRT</b>	Stereotaktik Radyoterapi
<b>TPS</b>	Tedavi Planlama Sistemi

<b>TV</b>	Tedavi Hacmi
<b>VOI</b>	Volume of Interest
<b>VTS</b>	Vertebra Takip Sistemi
<b>YART</b>	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tedavilerinde



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1 Columna Vertebralis (Moore, Keith L., Clinically Oriented Anatomy.....	5
Şekil 2. 2 Tipik Vertebra.....	6
Şekil 2. 3 Radyoterapide kullanılan hacim tanımlamaları (Podgorsak).....	9
Şekil 2. 4 a) Kafatası çerçevesi b) termoplastik maske.....	12
Şekil 3. 1 Vertebra Metastazları ve Hedef Hacimler. ....	21
Şekil 4. 1 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için HI değerleri.....	29
Şekil 4. 2 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için CI değerleri.....	30
Şekil 4. 3 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için GI değerleri.....	31
Şekil 4. 4 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için Paddick CI değerleri.....	33
Şekil 4. 5 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için Dmaks değerleri.....	34
Şekil 4. 6 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemlerinde torakal ve lomber bölgeler için indeks değerleri.....	35
Şekil 4. 7 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için spinal kord maksimum doz değerleri.....	36
Şekil 4. 8 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için spinal kord V7 Gy değerleri	37
Şekil 4. 9 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için spinal kord V10 Gy<0,35 cc değerleri.....	38

## RESİMLER LİSTESİ

Resim 2. 1 6D Skull takip sistemi ekran görüntüsü .....	14
Resim 2. 2 Akciğer takip sistemi ile görüntü analizi. ....	14
Resim 2. 3 Fidisüyel takip sistemi ile görüntü analizi. ....	15
Resim 2. 4 Vertebra takip sistemi ile görüntü analizi .....	16
Resim 2. 5 ViewRay MR-Linak Cihazı. ....	17
Resim 3. 1 Acıbadem Maslak Hastanesi BT Cihazı. ....	19
Resim 3. 2 Eclipse sisteminde BT görüntülerinin konturlanması.....	20
Resim 3. 3 Cyberknife planlarında kullanılan kabuk görüntüsü.....	24
Resim 3. 4 MR-Linak planlarında kullanılan kabuk görüntüsü.....	25

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3. 1 Tedavi Lezyonlarının Verileri .....	22
Tablo 3. 2 RTOG 0631 protokolünde yer alan spinal kord doz tolerans değerleri....	26
Tablo 4. 1 Her iki cihazda yapılan tedavi planları için HI değerleri.....	28
Tablo 4. 2 Her iki cihazda yapılan tedavi planları için CI değerleri .....	29
Tablo 4. 3 Her iki cihazda yapılan tedavi planları için GI değerleri.....	31
Tablo 4. 4 Her iki cihazda yapılan tedavi planları için Paddick CI değerleri .....	32
Tablo 4. 5 Her iki cihazda yapılan tedavi planları için Dmaks değerleri.....	33
Tablo 4. 6 Her iki cihazda yapılan tedavi planları için spinal kord maksimum doz değerleri.....	35
Tablo 4. 7 Her iki cihazda yapılan tedavi planları için spinal kord 7 Gy alan hacim değerleri.....	36
Tablo 4. 8 Her iki cihazda yapılan tedavi planları için spinal kord 10 Gy alan hacim değerleri.....	37

## ÖZET

### **Vertebra Metastazlarında MR-Linak ve Cyberknife Tedavi Planlarının Karşılaştırılması**

Bu tez çalışmasında, Cyberknife ve MR-Linak cihazlarında vertebra metastazlarına sahip hastalar için yapılan tedavi planlarının dozimetrik açıdan karşılaştırılması amaçlanmıştır. Seçilen 10 torakal, 11 lomber olmak üzere 21 lezyon için Cyberknife ve MR-Linak cihazlarında SBRT tedavisi planlanmıştır. Tüm planlar için tek fraksiyonda 16 Gy doz tanımlaması yapılmıştır. Planlar, Cyberknife cihazı için RayTracing hesaplama algoritması, MR-Linak cihazı için ise Monte Carlo hesaplama algoritması kullanılarak hesaplanmıştır. Planlar değerlendirilirken HI, CI, Paddick CI, GI, maksimum doz ve kritik organ dozları karşılaştırılmıştır. Cyberknife planları için Paddick CI değeri,  $0,79\pm0,036$ , GI değeri,  $2,98\pm0,31$ , MR-Linak planları için Paddick CI değeri,  $0,86\pm0,024$ , GI değeri  $3,65\pm0,22$  olarak hesaplanmıştır. Bu parametrelere bakıldığında, MR-Linak planlarının Cyberknife planlarına göre daha iyi hedef hacim sarımı ve daha hızlı doz düşüşü sağladığı gözlenmiştir. Cyberknife planları için maksimum doz değeri  $22,9\pm1,72$  Gy, MR-Linak planları için  $19,5\pm0,45$  Gy'dir. Kritik organ olan spinal kord dozları, RTOG 0631 protokolünde verilen parametrelere göre incelenmiştir. Cyberknife planları için, 7 Gy alan hacim  $0,89\pm0,28$  cc, 10 Gy alan hacim  $0,033\pm0,05$  cc, MR-Linak planları için, 7 Gy alan hacim  $0,25\pm0,22$  cc, 10 Gy alan hacim  $0,008\pm0,013$  cc olarak bulunmuştur. Bu parametreler sonucunda MR-Linak planlarının, kritik organ doz düşüşü açısından Cyberknife planlarına göre daha iyi olduğu görülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Cyberknife, MR-Linak, RTOG 0631, SBRT, Vertebra metastazları

## **ABSTRACT**

### **Comparison of MR-Linac and Cyberknife Plans for Vertebra Metastases**

The aim of this study was to dosimetrically compare MR-Linac and Cyberknife treatment plans for vertebra metastases. Twenty-one patients were selected which included 11 lumbar, 10 thoracic regions. SBRT plans were prepared for Cyberknife and MR-Linac devices. Sixteen Gy in single fraction was prescribed for all plans. Plans were calculated using the RayTracing calculation algorithm for the Cyberknife and the Monte Carlo calculation algorithm for the MR-Linac. Plans were compared with HI, CI, Paddick CI, GI, maximum dose and critical organ doses. For Cyberknife plans, Paddick CI value was  $0,79\pm 0,036$ , GI value was  $2,98\pm 0,31$ , for MR-Linac plans Paddick CI value was  $0,86\pm 0,024$ , GI value was  $3,65\pm 0,22$ . These results showed that MR-Linac plans had better target coverage than Cyberknife plans. The maximum dose value was  $22,9\pm 1,72$  Gy for Cyberknife plans and  $19,5\pm 0,45$  Gy for MR-Linac plans. Spinal cord doses were evaluated according to the RTOG 0631 protocol.  $V_{7Gy}$  and  $V_{10Gy}$  were  $0,89\pm 0,28$ cc and  $0,033\pm 0,050$ cc for Cyberknife plans,  $0,25\pm 0,22$  and  $0,008\pm 0,013$ cc for MR-Linac plans, respectively. According to these results, MR-Linac plans showed better critical organ dose reduction than Cyberknife.

**Keywords:** Cyberknife, MR-Linac, RTOG 0631, SBRT, Vertebra metastases

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik metastazları, kanser hastalarında sık görülen metastazlardır. İlerlemiş meme ve prostat kanserli hastaların %70'inde; akciğer, kolon, mide, mesane, rahim, rektum, tiroid kanseri olan hastaların ise yaklaşık %30'unda kemik metastazı tespit edilir [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 4 milyon insan kanser sebebiyle hayatını kaybediyor ve kesin insidansı bilinmese de bunların yaklaşık 350,000'inin kemik metastazları yüzünden öldüğü tahmin ediliyor [2]. Kemik metastazlarında en sık tutulum omurgada görülür. Omurganın metastatik tutulumu %70 olasılıkla torasik, %20 lomber ve %10 servikal vertebrada meydana gelmektedir [3].

Vertebra metastazlı hastaların tedavisinde amaç, ağrı kontrolü, nörolojik fonksiyonların tedavisi ve hasta sağkalımını sağlamaktır. Tedavi, cerrahi, radyoterapi ya da ikisinin kombinasyonu şeklinde yapılabilir fakat instabilite ve nörolojik defisit gözlenmiyorsa radyoterapi uygun görülür. Omurga ışınlamalarında özellikle spinal kordun korunması hayati önem taşır. Spinal kordun yüksek doz alması durumunda hastada felç gibi geri dönülmez yan etkiler oluşur. Ayrıca servikal vertebra radyoterapisinde, alan içerisinde yer alan tiroid, larenks, özofagus gibi organların yüksek doz alması hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler [4]. Geleneksel Eksternal tedavide doz, spinal kord gibi radyasyona duyarlı yapıların yakınına tek fraksiyon ve yüksek doz şeklinde verilemez. Stereotaktik Ablatif Radyoterapi, spinal tümörlerin tedavisinde yenilikçi bir seçenek olarak karşımıza çıkar. Hedef hacime 1 ila 5 fraksiyon arasında, fraksiyon başına yüksek doz verirken, kritik organ ve dokuların tolerans seviyelerinden daha düşük doz almalarına olanak tanır [5].

Omurga SBRT'sinde doğruluk ve hassasiyete çok dikkat edilmesi gerektiği için hasta immobilizasyonu ve görüntü kılavuzluğu büyük önem taşır. Omurilik, genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilir. BT kullanılarak yapılan görüntülemeler immobilizasyon için yararlı olsa da x ışını kullanıldığı için düşük yumuşak doku kontrastı ve hastaya görüntüleme sırasında doz verilmesi bakımından MR'a göre dezavantaj sağlar. MRG omuriliği daha iyi

gösterdiği, tümör ve kemiğin net olarak görülebilmesini sağladığı için omurga SBRT'si için idealdir [5].

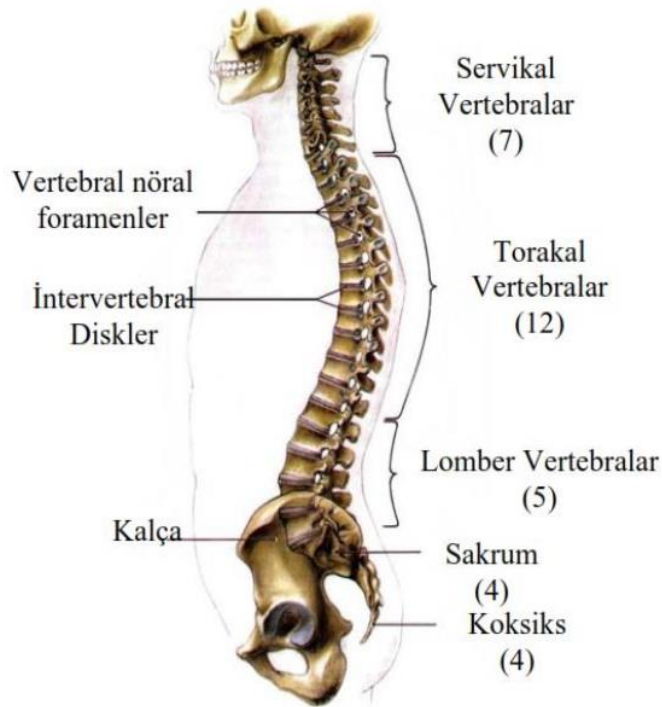
MR kılavuzluğunda radyoterapi, üstün yumuşak doku kontrastı ve eşzamanlı görüntüleme yeteneği ile tedaviyi o günün anatomisine göre tekrar planlama imkânı sunar. MR-Linak, yüksek görüntü kalitesi ve adaptif radyoterapi yapabilmesi sayesinde omurga SBRT'si için uygun bir seçenek olarak gösterilebilir [6,7]. Cyberknife robotik kollu radyocerrahi sistemi, gerçek zamanlı izleme ve SBRT yapabilen, herhangi bir hareket anında tedaviyi otomatik olarak ayarlayabilen, klinik etkinliği ve güvenirliliği kanıtlanmış robotik bir sistemdir. Milimetrik hassasiyetle lokal tümör kontrolü sağlayarak omurga SBRT'si için avantajlı bir seçenek olarak tercih edilir [8].

Bu çalışmada, vertebra metastazlı hastaların tedavi planları MR-Linak tedavi sistemi ve Cyberknife tedavi sisteminde karşılaştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

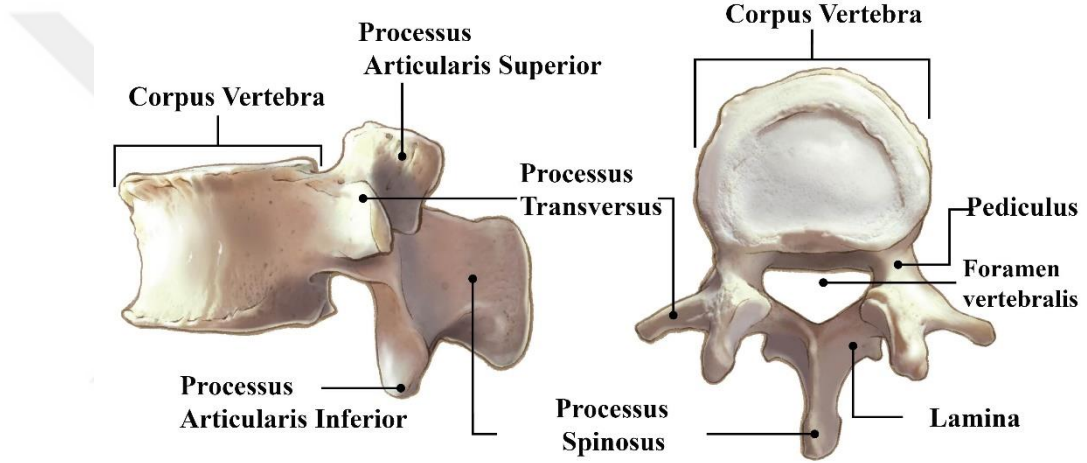
### 2.1. Columna Vertebralis Anatomisi

Columna vertebralis, kafatasından pelvise uzanarak gövdeye aksiyel destek sağlar. Vertebra adı verilen 33 kemiğin üst üste sıralanması ile meydana gelir. Medulla spinalis ve spinal sinir köklerinin korunmasını sağlar. Medulla spinalis, vertebraların gövdeleri ile arkusları arasında oluşan canalis vertebralisin içindeki boşlukta bulunur. Columna vertebralisini oluşturan 33 vertebradan ilk 24'ü hareketli eklemler ile birbirlerine bağlanmışlardır. Bunlara gerçek vertebra denir. Kalan 9 vertebranın 5'i birbirleri ile birleşerek os sakrumu, 4'ü de os koksiksi oluşturur. Bunlara ise yalancı vertebra denir. Columna vertebralisini meydana getiren vertebralar buldukları çevreye göre isimlendirilirler. Üstten alta doğru ilk yedisi servikal vertebralar, sonraki on ikisi torakal (dorsal) vertebralar, diğer beşi lomber vertebralar olarak adlandırılmaktadırlar. Bunların altında os sakrum ve os koksiks bulunur [9, 10]. Şekil 2.1'de columna vertebralis görülmektedir.



Şekil 2. 1 Columna Vertebralis (Moore, Keith L., Clinically Oriented Anatomy).

Bir vertebra önde corpus vertebralis, arkada arcus vertebralis olmak üzere iki bölümden oluşur. Corpus vertebralisler arasında giren discus intervertebralislerle birbirlerine bağlanarak sağlam bir sütun oluştururlar. Arcus vertebralisler, corpus vertebralisler ile birleşerek foramen vertebralis, bunlar da üst üste binerek canalis vertebralis oluştururlar. Foramen basivertebrale gövdenin arka yüzünde bulunan deliğe denir ve buradan vena basivertebralis geçer. Gövdenin arka kısmındaki kemerli yapı arkus vertebradır. Arkus vertebranın ön kısmına pedinkül, arka kısmına ise lamina denilmektedir. Arkus vertebrada dört eklem çıkıntısı, iki transvers çıkıntı ve bir de spinal çıkıntı bulunmaktadır [9, 10]. Şekil 2.2’de tipik bir vertebra görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 2. 2 Tipik Vertebra

## 2.2. Vertebra Metastazları

Metastaz ifadesi, primer tümörden ayrı, sekonder implantların vücudun diğer doku ve organlarına yayılması olayıdır. Metastaz yapabilme özelliği, tümörün malign olduğunu diğer neoplastik özelliklerden daha belirgin şekilde açıklar. Malign tümörler vücuda üç yol ile yayılır; vücut boşluklarına ekilme, lenfatik yayılım ve hematojen yayılım. Metastatik tümörler, malign kemik tümörlerinin en sık görülen şeklidir. Bazı tümörlerin kemiğe metastaz yapma eğilimi daha fazladır. Erişkinlerde kemik metastazlarının %70’den fazlası prostat, meme, böbrek ve akciğer kanserlerinden köken alır. İskelet sistemi, akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz tutulumu olan

bölgedir. İskelet sisteminde diğer bölgelere oranla daha çok columna vertebralis tutulumu görülür [11].

### **2.3. Vertebra Metastazlarında Tanısal Görüntüleme**

İskelet metastazları birkaç farklı yöntem ile tespit edilebilir: Direkt grafi, BT, MRG, nükleer sintigrafik görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi (PET) [12, 13].

Direkt grafi, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması sebebiyle ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem ile sklerotik ve litik lezyonlar, patolojik kompresyon kırıkları, deformasyonlar ve paraspinal kitleler görülebilmektedir. Direkt grafi, kemikte yoğun bir hasar yok ise lezyonu göstermede çok başarılı değildir ve tüm kemik yapıyı görüntülemek için birçok grafi almak gerekir ancak bu daha fazla radyasyon alınması demektir. Ayrıca vertebra metastazı tanısında duyarlılığı düşüktür. Nükleer kemik sintigrafisi tüm kemik sisteminde artmış osteoblastik aktiviteyi gösterir. Böylece lezyonlar erken dönemde tespit edilebilir fakat metabolik aktivite ile spinal inflamasyon ve infeksiyonlar da arttığından bu görüntüleme şekli düşük hassasiyete sahiptir. PET, metastatik lezyonların tüm vücutta taranmasında ve primeri bilinen kanser hastalarının görüntülenmesinde çok sık kullanılmaktadır. Buna rağmen nükleer sintigrafisi gibi düşük çözünürlüğe sahiptir ve beraberinde MRG ve BT kullanılması önerilir [12, 13, 14].

BT, kemik yapı ve kemik içerisindeki tümöral yapılar hakkında kesin görüntüler sağlar. Geleneksel radyografiden daha hassas olmasına rağmen tüm iskeleti taramak için kullanışsızdır. BT, özellikle sintigrafide şüpheli olan olgularda hangi anatomik bölgenin etkilendiğini ve kemik destrüksiyonu oluşmadan kemik iliği tutulumunu göstermede etkilidir [14].

Vertebra metastazlarında doz sınırlayıcı organ olan spinal kordun görüntülenebilmesi tedavi ve immobilizasyon açısından çok önemlidir. Geleneksel x-ışını ile görüntüleme tek başına yetersiz kalabilir [14]. MRG, primer tümörlerin ve

metastatik lezyonların görüntülenmesinde kullanılan diğer yöntemlerden daha hassastır. En büyük avantajı mükemmel kontrast rezolusyonu ve her düzlemde görüntü alabilme yeteneğidir. İntervertebral disk, omurilik, sinir kökleri, meninks ve paraspinal kaslar gibi yumuşak dokuları yüksek çözünürlükle görüntüleyebilir. Yumuşak doku ayırımındaki kemik kompresyonunun ve nöral yapı invazyonunun anatomik detayları hakkında kesin bilgi sağlar. MRG tümörün yumuşak doku kısımları ve kemik iliğini, BT ise kortikal değişiklikleri göstermede daha duyarlıdır [12,13].

#### **2.4. Vertebra Metastazlarında Tedavi Yaklaşımı**

Vertebra metastazlarının tedavisi genellikle palyatiftir. Tedavinin amacı, hastanın ağrısını gidermek, nörolojik fonksiyonların korunması ve spinal stabilizasyonun sürdürülmesidir. Yapılacak tedaviye; hastanın yaşı, tümör yükü, tahmini sağkalım süresi gibi parametreler dikkate alınarak karar verilir [13]. Hastalıkta erken tanı ve tedavi yaşam kalitesi ve vücut fonksiyonlarının korunmasında çok önemlidir. Bu tedaviler, cerrahi, kemoterapi, hormonoterapi ya da radyoterapi şeklinde olabilir. Ağrısı olan ancak instabilite ve nörolojik defisiti olmayan hastalarda genel olarak cerrahi dışı tedavi yöntemleri uygulanır. Çoğu hasta sağkalım süreleri ve genel durum itibarıyla cerrahiye uygun değildir. Günümüzde vertebra metastazı hastalarının tedavisinde en sık kullanılan yöntem radyoterapidir [15].

#### **2.5. Vertebra Radyoterapisi**

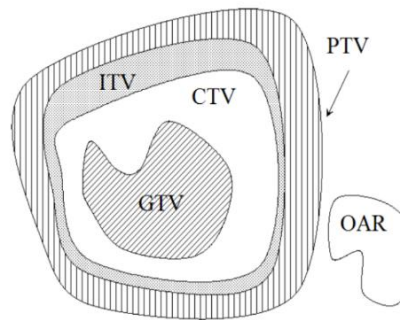
Eksternal radyoterapi, vertebra ve spinal kord kanserlerinde hem primer hem metastatik hastalarda temel tedavi yöntemi haline gelmiştir. Hedef hacim istenilen dozu alırken, kritik organ ve dokular korunacak şekilde en uygun tedavi şekli seçilir. Radyoterapinin yüksek tümör kontrolü sağladığı kanıtlanmış olmasına rağmen bazı kritik organ dozları ve miyelit gibi yan etkiler, tedavide kullanılan dozların sınırlandırılmasına sebep olur [16].

Vertebra metastazlarında en yaygın başlangıç semptomlarından biri ağrıdır. Bu yüzden yapılan tedavinin birincil amacı ağrı kontrolünü sağlamaktır. En sık kullanılan

palyatif fraksiyon şeması 3 Gy x 10 fraksiyondur, fakat radyasyon dozu ile ağrı ilişkisi tam olarak belirlenmemiştir. Yapılan bir RTOG çalışmasında kemik metastazlarına az fraksiyonda düşük doz uygulanan radyoterapi ile çok fraksiyonda yüksek doz uygulanan radyoterapinin aynı etkinliği gösterdiği bildirilmiştir. RTOG 97-14 çalışmasında ele alınan biri tek fraksiyonda 8 Gy alan ve diğeri 10 fraksiyonda 30 Gy alan iki grup arasında da ağrı palyasyonu açısından fark bulunmamasına rağmen her iki şemada da başarı oranları sınırlı kalmıştır. Bu çalışmalar, tek fraksiyonda daha fazla dozun ağrıyı kontrol altına alabileceğini düşündürmüştü ancak hedef yakınında bir doz sınırlayıcı organ olan spinal kordun bulunması bu durumu mümkün kılmamıştır. Bu yüzden spinal kord dozunu en aza indirerek doğru hedefleme ve radyasyon yoğunluğunun ayarlanabilmesi için radyocerrahi yenilikçi bir tedavi çeşidi olarak ortaya çıkmıştır [17,18].

### 2.5.1. Radyoterapide Hacim Tanımları

İyi bir radyoterapi planı yapabilmek için bazı hacim tanımlamalarını kullanmak gerekir. Bu hacim tanımlamaları görüntüleme sistemleri kullanılarak tespit edilir. Küresel bir dil kullanılması adına bu kavramlar International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) tarafından raporlanmıştır. Klinikte ICRU 50 ve ICRU 62 protokollerinin kullanılması önerilmektedir. Şekil 2.3'te hacim tanımlamaları belirtilmiştir [19,20,21].



**Şekil 2. 3** Radyoterapide kullanılan hacim tanımlamaları (Podgorsak).

### **2.5.1.1. Brüt tümör hacmi (GTV: Gross Target Volume)**

GTV, onkolog tarafından yapılan muayenede el ile hissedilebilen, BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilen, tümör hücrelerinin en yoğun olduğu bölgedir.

### **2.5.1.2. Klinik hedef hacim (CTV: Clinical Target Volume)**

CTV, görüntüleme ve muayene ile saptanamayan fakat klinik çalışmalarla varlığı kanıtlanmış subklinik hücreleri içeren bölgedir.

### **2.5.1.3. Planlanan hedef hacim (PTV: Planning Target Volume)**

PTV, hastaya ve tedavi cihazına bağlı tüm özellikleri hesaba katan geometrik bir kavramdır. Verilmek istenen dozu CTV içerisinde oluşturmak için olası tüm geometrik varyasyonların net etkisini göz önüne alarak uygun ışın demetini seçmek üzere tanımlanmıştır. Tedavi boyunca Set-up değişiklikleri, cihazdaki mekanik farklılıklar hedef hacimde değişikliğe yol açabilir. Bu hataların en aza indirilmesi için Set-up Marjini (SM) ve Internal Marjin (IM) CTV'ye eklenir ve PTV oluşturulur. [20, 22].

$$PTV = CTV + IM + SM$$

### **2.5.1.4. Tedavi hacmi (TV)**

Tedavi hacmi, tedavi edilmesi istenen bölge için belirtilen bir izodoz yüzeyi ile çevrelenen hacimdir.

### **2.5.1.5. Işınlanan hacim (IV)**

Işınlanan hacim, normal doku tolerans dozuna göre anlamlı bir miktarda doz alan hacimleri içermektedir. Genellikle %50 izodoz eğrisi ile çevrilmiş hacim olarak tanımlanır.

### 2.5.1.6. Risk altındaki organ (OAR)

Risk altındaki organ, tedavi alanı içerisinde kalan, radyasyona duyarlılığı tedavide verilmesi istenen doz limitlerinde değişikliğe neden olacak normal dokulardır.

### 2.5.1.7. Planlanan riskli organ hacmi (PRV):

PRV, OAR belirlenirken Internal Marjin ve Set-up Marjinin eklenmesiyle oluşan hacimdir. Tedavide hasta hareketine ve fizyolojik sebeplere bağlı değişiklikler meydana gelebilir. Tedavide verilecek doza, riskli organ komşuluklarının radyasyon duyarlılıkları, görülebilecek erken ve geç yan etkiler hesaba katılarak karar verilmelidir [22].

$$PRV = OAR + IM + SM$$

## 2.6. Vertebra Metastazlarında Stereotaktik Tedavi

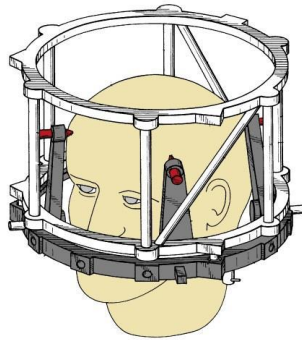
Stereotaktik radyoterapi (SRT) ve stereotaktik radyocerrahi (SRC), kritik organ olan spinal kordun tümöre verilmek istenen dozu sınırlandırmasından dolayı, vertebra ve paraspinal tümörlerin tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır [22].

SRT, yerleşim yeri ve klinik özellikleri nedeniyle opere edilemeyen lezyonlara bir ya da birkaç fraksiyon şeklinde yüksek dozda radyoterapi uygulanmasıdır. Bu yöntem yoğunluk ayarlı radyoterapi ve konformal radyoterapiye göre normal dokuları korumada daha başarılıdır. İlk kez 1951'de İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell tarafından uygulanmıştır. 1958 yılında Lars Leksell ve ekibinden fizikçisi Borje Larsson, stereotaktik çerçeveyi kullanarak parçacık hızlandırıcısında ilk hastalarını tedavi etmeyi başarmışlardır. Başlangıçta ışın kaynağı olarak ortovoltaj X-ışını kullanan Leksell, 1967'de Larsson ile birlikte  $Co^{60}$  kaynağından elde ettiği gamma ışınını kullanmıştır. GammaKnife stereotaktik tedavide kullanılan ilk cihazdır. Günümüzde bu tedavi Gammaknife (GK), Cyberknife (CK), Linak ve MR-Linak cihazlarında uygulanabilmektedir [22,23].

## 2.7. Cyberknife

Cyberknife, görüntü rehberliğinde çerçevesiz olarak SRC-SRT tedavisi yapabilen lineer hızlandırıcı üzerine monte edilmiş robotik kollu bir radyocerrahi cihazdır. Cihaz, Stanford'da bir beyin cerrahı olan John Adler tarafından Gammaknife ve lineer hızlandırıcı tabanlı SRC tedavilerine alternatif olarak tasarlanmıştır [24]. Cyberknife, gerçek zamanlı görüntüleme ile 6 ekseninde hareket ederek 1 mm'nin altında hassasiyetle hasta hareketlerinin tedavi boyunca izlenmesine olanak tanır. Hedefe çok sayıda ince ışın demeti göndererek normal doku koruması sağlar ve hedef hacme homojen doz verir. Cihaz temel olarak; 6 MV lineer hızlandırıcı, robotik kol, x-ışını görüntüleme sistemi ve tedavi masasından oluşur. [25, 26].

İlk kranyal lezyonların tedavileri sırasında hasta hareketini sınırlandırmak için kafatasına, kafa çerçevesi vidalanmaktaydı. Bu çerçeve de tedavi masasına sabitlenerek hastanın mümkün olduğunca az hareket etmesini sağlayarak tedavide milimetrik doğruluk hedeflenmekteydi. Gelişen hedef takip ve immobilizasyon sistemleri sayesinde kranyal lezyonlar, kafatasına vidalanan çerçeve yerine termoplastik maske kullanılarak tedavi edilmektedir. Şekil 2.4a'da kafa çerçevesi ve 2.4b'de termoplastik maske gösterilmektedir.



Şekil 2. 4 a) Kafatası çerçevesi

b) termoplastik maske

İntrakranyal radyocerrahi için geliştirilen Cyberknife ile 2001 yılında ekstrakranyal bölgelerde stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) yapılmaya başlanmıştır. İlk SBRT örnekleri vertebra, akciğer, pankreas, prostat ve karaciğer

tümörleri olarak en eski vücut radyocerrahisi raporlarında yer almaktadır [26, 27]. Görüntü kılavuzlu çerçevesiz stereotaktik radyocerrahi uygulama sistemi omurgadaki lezyonları hedefleme yeteneği ve vertebra takip sistemi ile vertebra metastazlarının tedavisinde çok başarılı olmuştur [8].

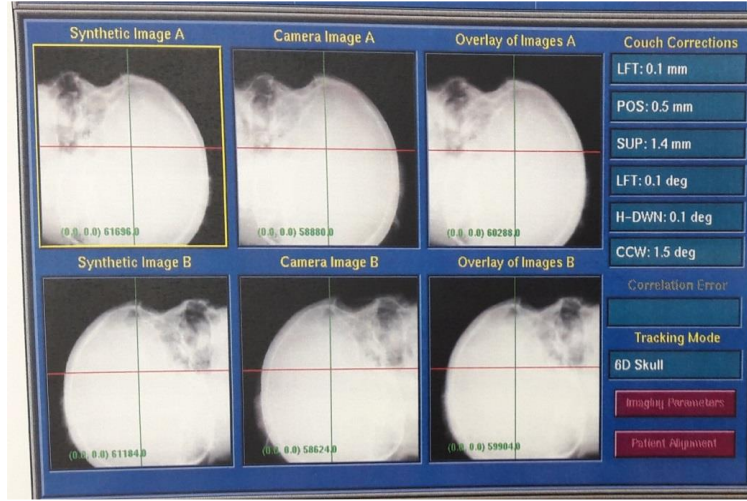
## **2.8. Cyberknife Takip Sistemleri**

Robotik kollu radyocerrahi cihazı CK'nın teknik özellikleri dışında tedavinin doğru uygulanabilmesini sağlayan takip yöntemleri, onu diğer cihazlardan ayırmaktadır. Tedavi bölgesine göre farklı takip sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistem, planlama için kullanılan BT ile tedavi sırasında alınan dijital yaratılmış radyogramlar (DRR) görüntülerini eş zamanlı olarak karşılaştırır ve herhangi bir konum sapması tespit edildiğinde robotik tedavi masası hareket ederek hedef yeri ile planlanan görüntünün aynı olmasını sağlar. Takip sistemi 4 çeşittir [27, 28].

- 6D Skull™ takip sistemi
- X-Sight™ Akciğer takip sistemi
- Fidüsiyel takip sistemi
- X-Sight™ Vertebra takip sistemi

### **2.8.1. 6D Skull™ takip sistemi**

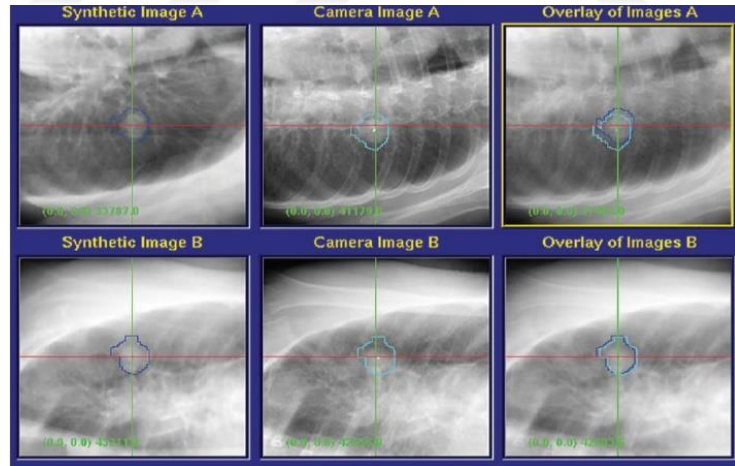
Baş-boyun tümörlerinin tedavisinde kafa içi ve C3 vertebra seviyesine kadar kullanılan takip yöntemidir. Hastanın başı, kişiye özel yapılan termoplastik maskeler kullanılarak tedavi masasına sabitlenir. Cihaz, tedavi sırasında belirli aralıklarla DRR alır ve Tedavi Planlama Sisteminden (TPS) gelen görüntüler ile bu görüntüleri eşleştirir. Görüntüler arasında farklılıklar var ise tedavi masası hareket ederek tedavinin devam etmesini sağlar. Bu şekilde tedavi boyunca hedef takibi yapılabilir. Şekil 2.5'te 6D Skull takip sisteminin ekran görüntüsü verilmiştir.



**Resim 2. 1** 6D Skull takip sistemi ekran görüntüsü

### 2.8.2. X-Sight™ akciğer takip sistemi

Akciğer tümör tedavilerinde 2 cm'den büyük lezyonların takibinde kullanılan sistemdir. Bu yöntem ile doğrudan tümör takibi yapılır. Tedavi sırasında 45 derece açılar ile alınan ortogonal görüntülerde lezyon, kemik yapılar ve vertebra ile gölgenmemelidir. Şekil 2.6'da akciğer takip sistemine ait bir görüntü verilmiştir.

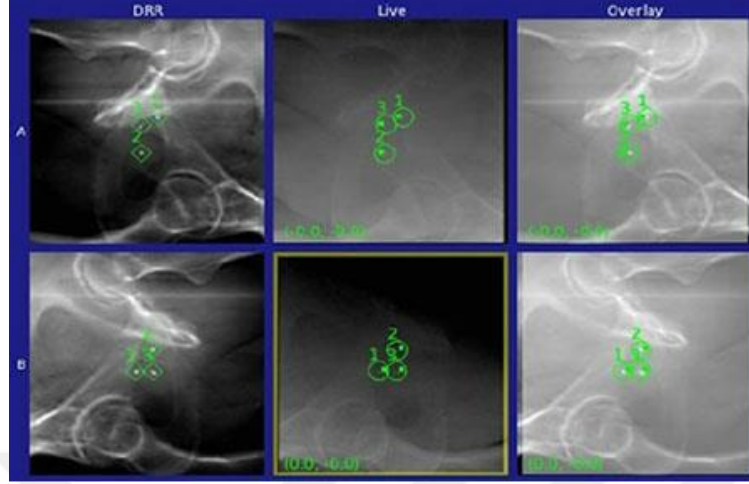


**Resim 2. 2** Akciğer takip sistemi ile görüntü analizi.

### 2.8.3. Fidüsiyel takip sistemi

Bu yöntem, yumuşak dokularda bulunan lezyonların takibinde kullanılır. Doku içerisine yerleştirilen altın parçacıklar referans olarak kullanılır ve tedavi boyunca

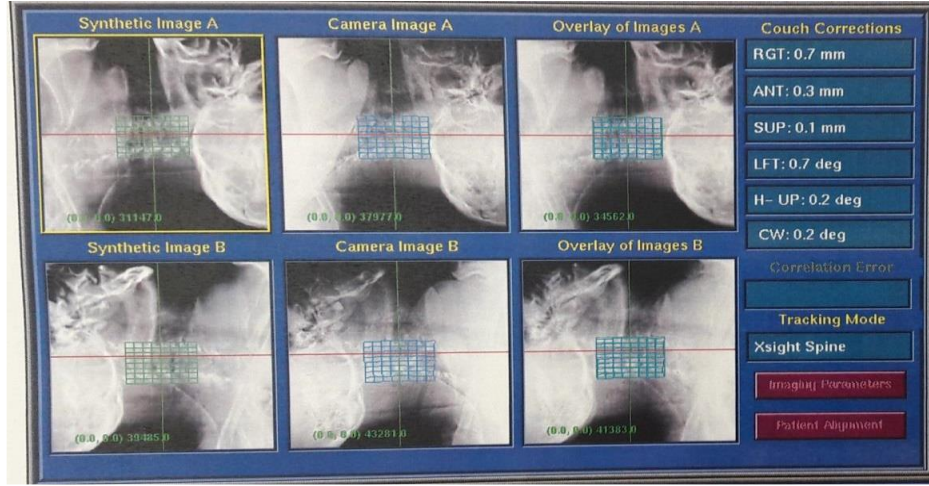
izlenerek hedef takibi yapılabilir. Şekil 2.7’de fidüsiyel takip sistemine ait bir görüntü verilmiştir.



**Resim 2. 3** Fidüsiyel takip sistemi ile görüntü analizi.

#### **2.8.4. X-Sight™ Vertebra takip sistemi**

Vertebra Takip Sistemi (VTS), vertebraya bitişik ya da vertebra yakınındaki tümörlerin tedavisinde kullanılır. Plan hazırlanırken tümöre en yakın vertebra referans alınır. Tedavi sırasında alınan DRR görüntüleri ağ adı verilen 9 x 9’luk bir matrisle modellenir. DRR görüntüleri ile BT görüntüsündeki 81 nokta karşılaştırılarak doğrusal ve rotasyonlu sapma değerleri hesaplanır. Planlamada kullanılan BT görüntüsüyle eşleşme yapılır ve tedavi uygulanır. Şekil 2.8’de vertebra takip sisteminin ekran görüntüsü verilmiştir.



**Resim 2. 4** Vertebra takip sistemi ile görüntü analizi

## 2.9. Vertebra Metastazlarına Cyberknife Yaklaşımı

Robotik kollu radyocerrahi cihazının 6 ekseninde hareket edebiliyor olması vertebra metastazlarında cesaret verici sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. 1996 yılında Stanford üniversitesinde ilk kez vertebra tedavisi robotik radyocerrahi cihazı kullanılarak tedavi edilmiştir. SBRT tedavisi ile vertebra metastazlarında, kemik ağrısı ve nörolojik defisiti önlemek için çalışmalar yapılmıştır [29].

Gerszten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 125 spinal lezyonu olan 115 hasta Cyberknife cihazında tek fraksiyonda tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonucunda %80 tümör kontrolü sağlandığı bildirilmiştir [8]. Stanford üniversitesinde yayımlanan Cyberknife deneyimiyle ilgili bir raporda, 102 spinal lezyonu olan 74 hasta tedavi edilmiş ve ortalama 9 aylık bir takip süresi ardından hastaların %84'ünde iyileşme yaşandığı bildirilmiştir.

## 2.10. ViewRay MR-Linac

MRG, vücuttaki organ ve dokuların ayrıntılı görüntülerini oluşturmak için manyetik alan ve radyo dalgalarının kullanıldığı, çeşitli doku ve kontrastlara sahip görüntüler üretebilen çok yönlü bir tekniktir. Yumuşak doku kontrastı BT'ye göre tümör ve risk altındaki organların tanımlanmasını kolaylaştırır [30].

Geleneksel görüntüleme yöntemleri özellikle tedavinin en önemli adımı olan immobilizasyon doğruluğunu geliştirmiş ve bir derece kadar kesirler arası değişiklik için mütevazı adaptasyon sağlamıştır. Fakat x-ışınlarının invaziv doğası nedeniyle tedavi sırasında tümör hareketinin sürekli izlenmesi mümkün olmamıştır. Bu nedenle invaziv olmayan ve mükemmel doku kontrastı veren MRG'nin bir lineer hızlandırıcıya entegre edilmesi fikriyle MR-Linak cihazı tedavi seçenekleri arasına dahil olmuştur. MR-Linak, tedavi sırasında hastaları hem görüntüleyebilen hem de tedavi edebilen MRG kılavuzlu Radyoterapi Sistemidir. Üstün yumuşak doku görüntülemenin yanı sıra, MR-linak ışın açıkken sürekli görüntü elde etmemizi sağlar. Bu özellik anatomideki günlük değişiklikleri hesaba katarak adaptif tedavi yapılması konusunda yeni bir çığır açmıştır. MR-Linak özellikle vertebra ve spinal kordun gerçek zamanlı görselleştirilmesini sağlayarak stereotaktik tedavide immobilizasyonu kusursuzlaştırmıştır [30, 31].

ViewRay MR-Linak sistemi ikiye bölünmüş süper iletken mıknatıs içerisine yerleştirilmiş bir lineer hızlandırıcıdan oluşmaktadır (Şekil 2.9). Üretilen manyetik alanın gücü 0,35 Tesla'dır. Linak kısmı ise düzleştirici filtresiz 6 MV enerjili bir cihazdır. SAD=90 cm'de 600 MU/dk'lık doz hızı ile ışınlama yapar [32].



**Resim 2. 5** ViewRay MR-Linak Cihazı.

### **2.10.1. Online adaptif radyoterapi**

Adaptif radyoterapi, hedefteki veya diğerk organlardaki değişikliklere bağlı olarak mevcut tedavi planlamasının yeni anatomiye uyarlanması anlamına gelir. Tedavi sürecinde, tümör boyutunda değişiklik ya da hastanın kilo kaybı gibi değişiklikler tedavinin bu yeni koşullara göre uyarlanmasını gerektirebilir. ViewRay’de bulunan adaptif radyoterapi özelliği sayesinde, hasta henüz masadayken tedavisi o günün anatomisine uyarlanarak tekrar planlanır ve tedaviye devam edilir. Solunumun ayarlanması kontrol odasından komutla teknisyen tarafından sağlanabildiği gibi oda içerisinde hastanın gözlükle görebildiği görsel bir ekran sistemi ile de sağlanabilmektedir. Hastaya elde edilen görüntüler yansıtılarak hastanın çerçeve içerisine solunum fazını ayarlayarak hedefi yerleştirilmesi istenmektedir. Böylece hastalar tedavide aktif olarak rol almaktadır [31,32].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı (2020-18/10) alınarak, Ağustos 2020 – Temmuz 2021 tarihleri arasında yapıldı. Bu çalışmada Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde tedavisi bitmiş vertebra metastazlı 18 hastanın 21 lezyonuna yer verildi. Çalışma için yapılan planlamalar tedavide kullanılmadı.

#### 3.2. Simülasyon

Bu çalışmada Acıbadem Maslak Hastanesinde bulunan Siemens Somatom Force marka BT-simülatör cihazında 1 mm kesit aralığında elde edilmiş BT görüntüleri kullanıldı.



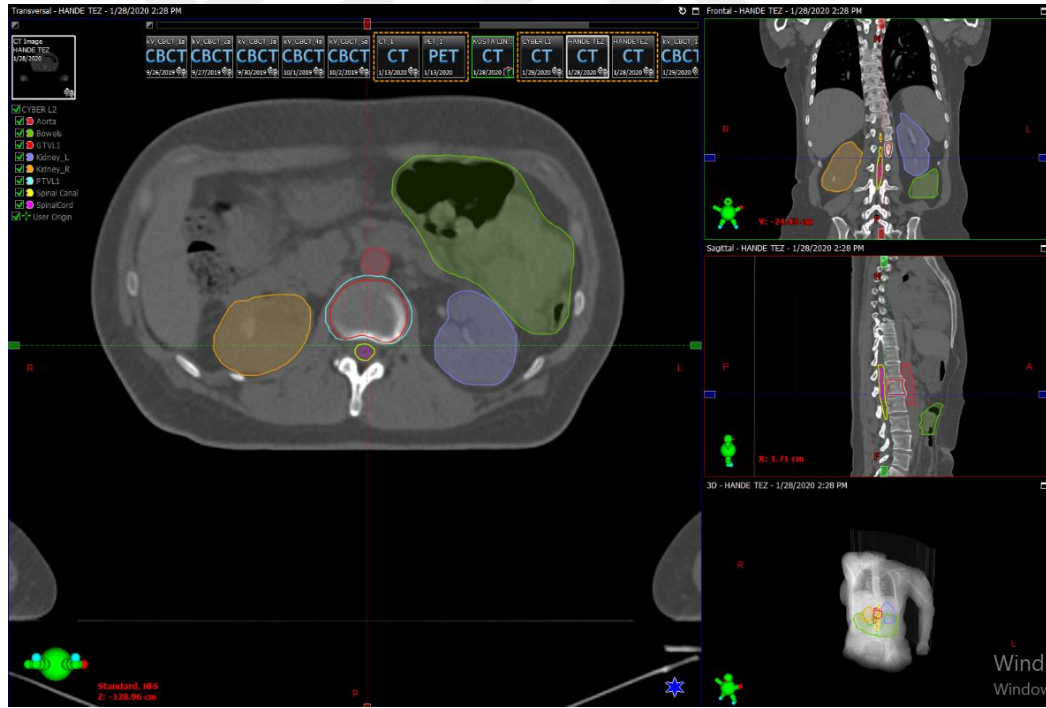
**Resim 3. 1** Acıbadem Maslak Hastanesi BT Cihazı.

### 3.3. Tedavi Planlama Sistemi

Tedavilerin planlanmasında kliniğimizde bulunan Cyberknife Multiplan 3.5.4 ve Viewray MRIdian MR-Linac tedavi planlama sistemi kullanıldı.

### 3.4. Hedef Hacim ve Kritik Organ Yapılarının Oluşturulması

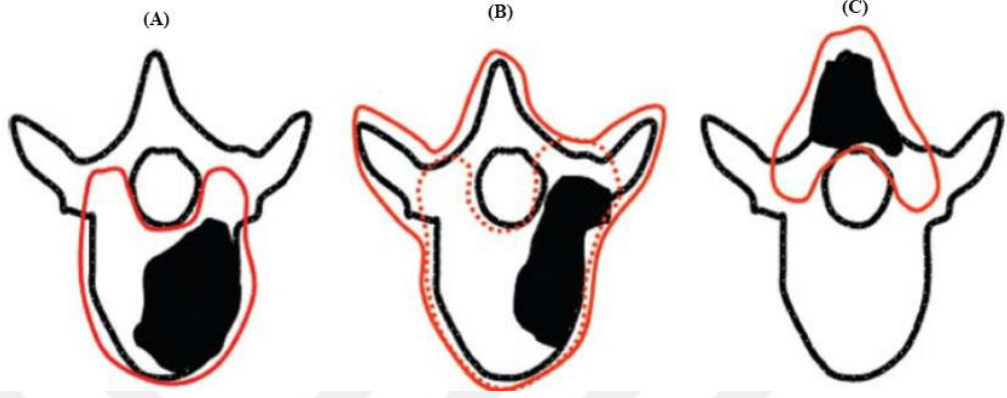
Planlaması yapılmak üzere seçilen 10 Torakal ve 11 Lomber lezyonun komşu kritik organ ve yapıları RTOG 0631 çalışmasında belirtilen kriterlere uygun olarak Eclipse tedavi planlama sisteminde çizildi. Planlamalarda, hastaların tedavilerinde radyasyon onkoloğu tarafından çizilen hedef hacimler kullanıldı. Hastaların BT görüntüleri ve kritik organ yapıları DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatında Cyberknife ve MR-Linac cihazlarına aktarıldı.



**Resim 3. 2** Eclipse sisteminde BT görüntülerinin konturlanması.

Vertebra metastazlı ışınlanacak hedef hacim, vertebra gövdesini, pedikülleri ya da hepsini içerebilir. Pedikülleri içeren hedef hacimler daha geniş olabilir. RTOG 0631 çalışmasında gövdeyi içeren kısım A, pedikülleri ve gövdeyi içeren kısım B ve spinal

çıkıntıyı içeren kısım C harfi ile temsil edilmiştir. RTOG 0631'e ait bu gruplandırma çalışması şekil 3.3'de belirtilmiştir. Çalışmamızda da hastaların hedef hacimleri A, B ve C şeklinde gruplandırılmıştır. Tüm lezyonlara ait veriler Tablo 3.1'de verilmiştir.



**Şekil 3. 1** Vertebra Metastazları ve Hedef Hacimler.

**Tablo 3. 1** Tedavi Lezyonlarının Verileri

Hasta No	PTV Hacmi (cc)	Tedavi Bölgesi	Grubu
1	9,2	T4	A
2	7,7	T10	B
3	86,9	T12	C
4	35,8	L1	A
5	21	T10	A
6	35,4	T10	A
7	48,9	L3	A
8	39,5	T12	A
9	21,3	T4	A
10	43	L3	A
11	15,8	T3	A
12	46,1	L2	A
13	52,4	L5	A
14	55,4	L4	A
15	47,4	L5	A
16	32,4	L1	A
17	52,8	L2	B
18	39	L2	A
19	68,2	L2	B
20	21,9	T7	A
21	40	T11	A

### 3.5. Tedavi Planlama

Konturlama işlemi sonrasında cihazlara aktarılan görüntüler üzerinden 21 lezyon için MR-Linak ve Cyberknife cihazlarında tedavi planları hazırlandı. Her plan için tek fraksiyon 16 Gy olacak şekilde doz tanımlaması yapıldı. Her iki planlama sisteminde de PTV hacminin tamamının tanımlanan dozun %95'ini alması sağlandı.

### **3.5.1. Cyberknife multiplan tedavi planlama sistemi**

MultiPlan tedavi planlama sistemi; Cyberknife cihazına özgü, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tedavilerinde (YART) kullanılan ters planlama özelliğine sahip, kontur ve füzyon yapılabilen bir tedavi sistemidir. MultiPlan tedavi planlama sistemi ile eş merkez, ardışık (Sequential) ve konformal planlama yapılabilmektedir. Çalışmada sequential optimizasyon tekniği kullanılmıştır. Sequential optimizasyon ile IRIS adı verilen özel kolimatör yapısı da kullanılmaya başlamıştır. Hedef ve kritik organlara önem sırası verilerek optimizasyon yapılır.

Multiplan tedavi sisteminde, doz hesaplama algoritması olarak Ray-Tracing ve Monte Carlo hesaplama algoritması bulunur. Ray-Tracing, Cyberknife cihazlarında SRS ve SBRT tedavileri için standart doz hesaplama algoritmasıdır. Bu doz hesaplama algoritması göreceli elektron yoğunluğunu kullanarak hasta anatomisinin herhangi bir noktası için etkin derinliği belirler. Göreceli elektron yoğunluğu, suyun yoğunluğuna bağlı olarak verilen bir CT sayısı için elektron yoğunluğu olarak tanımlanır. Ray-Tracing doz hesaplama algoritması, basit heterojen yoğunluk düzeltme tabanlı Effective Path Length (EPL) metodunu kullanır. Bu metot, farklı bir ortamın doz dağılımını elde edebilmek için belirli bir derinlikte birincil foton akısındaki değişiklikleri sudaki doz dağılımına göre ölçeklendirerek hesaplar [33,34].

### **3.5.2. Cyberknife cihazı ile tedavi planlama**

Tedavi planına başlarken, her hasta için 3 farklı boyutta kolimatör kullanıldı. 5 ile 60 mm çapında değişen 12 farklı kolimatör arasından PTV hacmine göre en uygun olanlar seçildi. Cyberknife takip yöntemi olarak X-Sight™ Vertebra takip sistemi tanımlandı. PTV çevresindeki dozları baskılamak için 8 mm, 17 mm ve 30 mm genişliğinde 3 adet kabuk oluşturuldu. Ayrıca spinal kord doz düşüşünü en iyi şekilde optimize etmek için kabuklar asimetrik olarak seçildi.



**Resim 3. 3** Cyberknife planlarında kullanılan kabuk görüntüsü.

Volume of Interest (VOI) limitleri aşamasında, reçete dozuna ve RTOG 0631’de belirtilen kritik organ doz değerlerine göre kabuk ve diğer yapılar için maksimum doz değerleri belirlendi. Algoritma Low (düşük) çözünürlük ve High (yüksek) çözünürlük olmak üzere iki adet hesaplama seçeneği sunar. Kritik organlarda istenilen doz düşüşü elde edilene kadar küçük hesaplama küpünde hesaplama yapıldı. Kriterlere uygun doz düşüşü sağlandıktan sonra geniş hesaplama küpünde tekrar düşük çözünürlüklü hesaplama yapıldı. Düşük MU değerlerinin plan optimizasyonunu ve tedavi süresini etkilememesi adına Beam Reduction (ışın silme) özelliği kullanıldı. Son olarak yüksek çözünürlüklü hesaplama yapılarak PTV hacminin tamamının tanımlanan dozun %95’ini alması sağlandı.

### **3.6. ViewRay MRIdian MR-Linak Tedavi Planlama Sistemi**

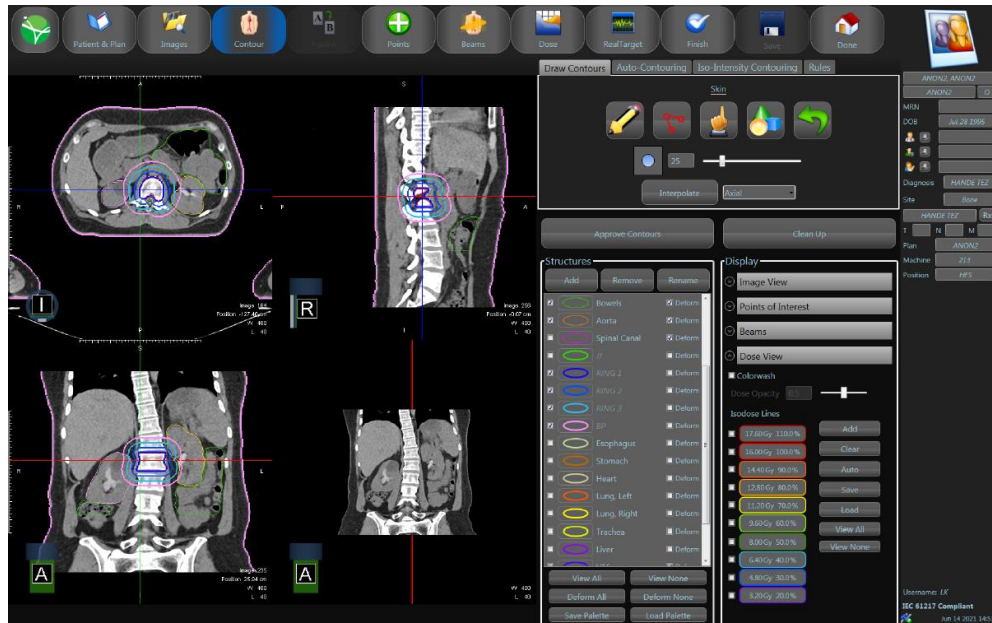
Kliniğimizde bulunan ViewRay MR-Linak cihazı kendine özgü olan MRIdian tedavi planlama sistemini kullanır. Tedavi uygulama sistemine entegre edilmiş bu yazılım Monte Carlo hesaplama algoritmasını kullanarak tedavi sırasında gerçek zamanlı planlama yapılmasına izin verir. Bu algoritma milyonlarca parçacığın madde

içerisindeki etkileşiminin olasılıklarını simüle etmeye yardım eden istatistiksel bir yapıdır [35,36].

MR-Linak tedavi planlarında tüm hastalara BT ve MR simülasyonu uygulanır. Tedavi öncesinde hastanın BT görüntüsü sisteme aktarılır. BT üzerinden optimizasyon için kullanılacak yapılar ve tedavi planı oluşturulur. İlk tedavi öncesinde simülasyon gerçekleştirilir. Her fraksiyonda MR görüntüsü ile hastanın hedef hacmi, nefes hareketleri ve o günün anatomisine göre tedavi planı yeniden düzenlenir. Sistem içerisinde tüm hasta verilerini depolayan bir veri yönetim sistemi bulunur. Hastanın her tedavide alınan görüntüleri kaydedilir ve tekrar kullanılabilir.

### 3.6.1. ViewRay™ MR-Linak cihazı ile tedavi planlama

Çalışma için MR-Linak cihazında tedavi planı yapılırken hastaların Eclipse TPS sisteminden alınan BT görüntüleri kullanıldı. Planlar IMRT plan tekniği kullanılarak yapıldı. Planların optimizasyonunda kullanılacak yapıları oluşturabilmek için kontür sekmesinden PTV hacmine 0,1 mm genişlik verilerek yeni bir yapı oluşturuldu. PTV çevresindeki dozları baskılamak adına 8 mm 16 mm ve 24 mm uzaklığında 3 adet kabuk yapısı oluşturuldu.



Resim 3. 4 MR-Linak planlarında kullanılan kabuk görüntüsü.

BT görüntüsü üzerinden hastanın izomerkezi belirlendikten sonra her hasta için ortalama 28 alan seçildi. Optimizasyon sekmesinden hedef hacim için minimum ve maksimum doz değerleri belirlendi. Optimizasyonu iyileştirmek ve doz düşüşünü sağlamak için kritik organ ve diğer optimizasyon yapılarına uygun doz değerleri verildikten sonra optimizasyon başlatıldı. PTV hacminin dozun %95'ini alacak şekilde normalizasyonu yapıldı.

### 3.7. Planların Değerlendirilmesi

Tedavi planlarından elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 22.0 programı ile yapıldı. Her iki cihaz için yapılan tedavi planlarından elde edilen veriler normalite testi sonuçlarına göre parametrik ya da parametrik olmayan olmasına göre değerlendirildi. Parametrik veriler, “Paired Samples Test” ve non-parametrik veriler, “Wilcoxon Signed Rank Test” ve “Mann-Whitney U Test” kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığına bakıldı. “*p*” değeri 0,05'ten küçük olan değerlerin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu kabul edildi.

Her iki cihazda yapılan tedavi planlarının Paddick konformite indeksleri, homojenite indeksleri ve gradient indeksleri aşağıda belirtilen formüller kullanılarak hesaplandı. Tedavi planlarında spinal kord ve diğer kritik organların doz toleransı için RTOG 0631 protokolünde tek fraksiyon için belirtilen değerler kullanıldı (Tablo 3.2).

**Tablo 3. 2** RTOG 0631 protokolünde yer alan spinal kord doz tolerans değerleri

Kritik Organ	Hacim (cc)	Total Doz (Gy)
Spinal Kord	<0,035 cc	14
Spinal Kord	<0,35 cc	10
Spinal Kord	<1,2 cc	7

Konformite indeksi (CI) kavramı, ilk olarak 1993 yılında RTOG tarafından önerilmiş ve ICRU'nun 62 numaralı raporunda açıklanmıştır. RTOG'ye göre konformite indeksi, reçetelenmiş izodoz hacminin ( $V_{PIV}$ ) PTV hacmine ( $V_{PTV}$ ) oranı olarak tanımlanır. CI değeri 1'den küçük ise hedef hacim kısmen ışınlanıyor demektir,

büyük ise ışınlanan hacim hedef hacimden daha fazladır. CI, 1'e eşit ise ideal doz dağılımı sağlanmış denilebilir [37].

$$CI = \frac{V_{PIV}}{V_{PTV}}$$

Konformite indeksi için Ian Paddick tarafından yeni ve daha güvenilir sonuç veren bir indeks olan Paddick konformite indeksi (CIPaddick) önerilmiştir.  $TV_{PIV}$ , reçetelenmiş dozun sardığı tümör hacmini yani TV ile PIV arasındaki kesişimi ifade eder. TV, tümör hacmini ve PIV ise reçetelenen doz hacmini belirtir. Paddick CI için ideal değer, 1'dir [37,38].

$$CI_{paddick} = \frac{TV_{PIV}}{TV} * \frac{TV_{PIV}}{PIV} = \frac{TV_{PIV}^2}{TV * PIV}$$

Plan değerlendirmek için kullandığımız parametrelerden bir diğeri olan gradient indeks (GI) 2006 yılında Paddick I. Ve Lippitz B. tarafından önerilmiştir. Reçetelenmiş dozun %50'sini alan hacmin reçete dozunu alan hacme oranı olarak tanımlanır, ideal değer 3 ve 3'den küçük olması beklenir [39].

$$GI = \frac{V_{\%50}}{V_{PTV}}$$

Homojenite indeksi (HI), hedef içerisindeki maksimum dozun reçete dozuna oranı olarak tanımlanır. HI hesabı yapmanın birden fazla yöntemi vardır. Çalışmada kullanılan HI formülasyonu aşağıda belirtilmiştir. Formüldeki  $I_{maks}$ , maksimum izodozu ve RI ise referans izodozu temsil eder. HI değeri  $\leq 2$  ise tedavi planı protokol ile uyumludur [40].

$$HI = \frac{I_{maks}}{RI}$$

## 4. BULGULAR

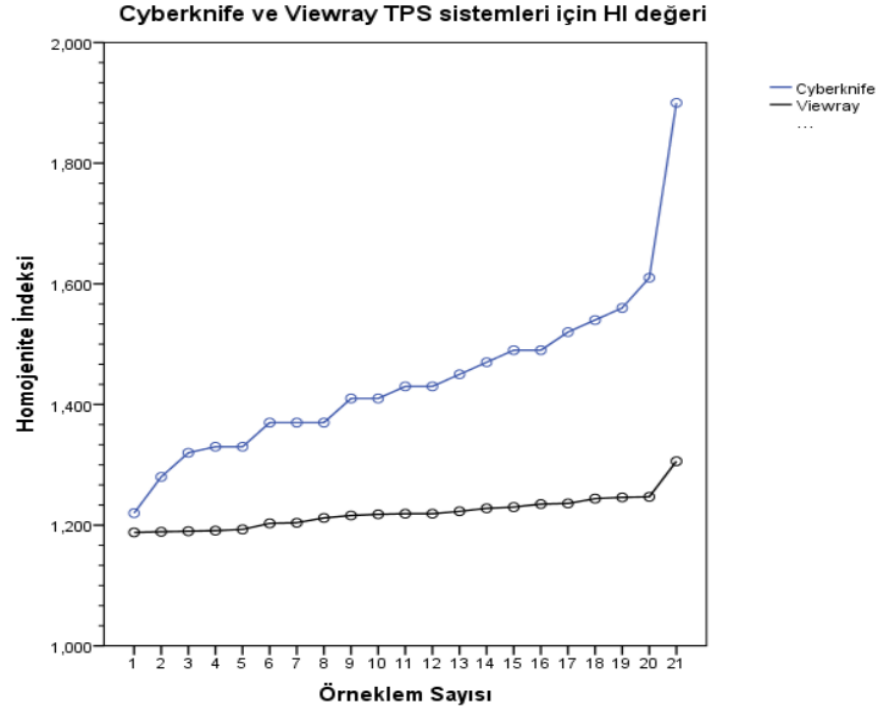
### 4.1. Planlar için HI Karşılaştırılması

Her iki cihazda tedavi planları için HI değerleri karşılaştırılmıştır. Bulunan HI değerine ait minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 1** Her iki cihazda yapılan tedavi planları için HI değerleri

Tedavi Planı	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Cyberknife	21	1,22	1,90	1,44	$\pm 0,143$
MR-Linak	21	1,19	1,31	1,22	$\pm 0,027$

İki cihazda da hesaplanan HI değerleri için normal dağılım testi olan Shapiro Wilk testi uygulanmıştır. HI değeri her iki cihaz için de normal dağılım göstermemektedir ( $p < 0,05$ ). İki değer için Wilcoxon Signed Rank testi kullanılmıştır. Cyberknife ve MR-Linak cihazlarında yapılan tedaviler için HI değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). MR-Linak planları daha homojen iken Cyberknife planlarının daha heterojen olduğu görülmüştür. Cyberknife ve ViewRay tedavi planlama sistemleri için HI değerleri şekil 4.1’de gösterilmiştir.



**Şekil 4. 1** Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için HI değerleri

#### 4.2. Planlar için CI Karşılaştırılması

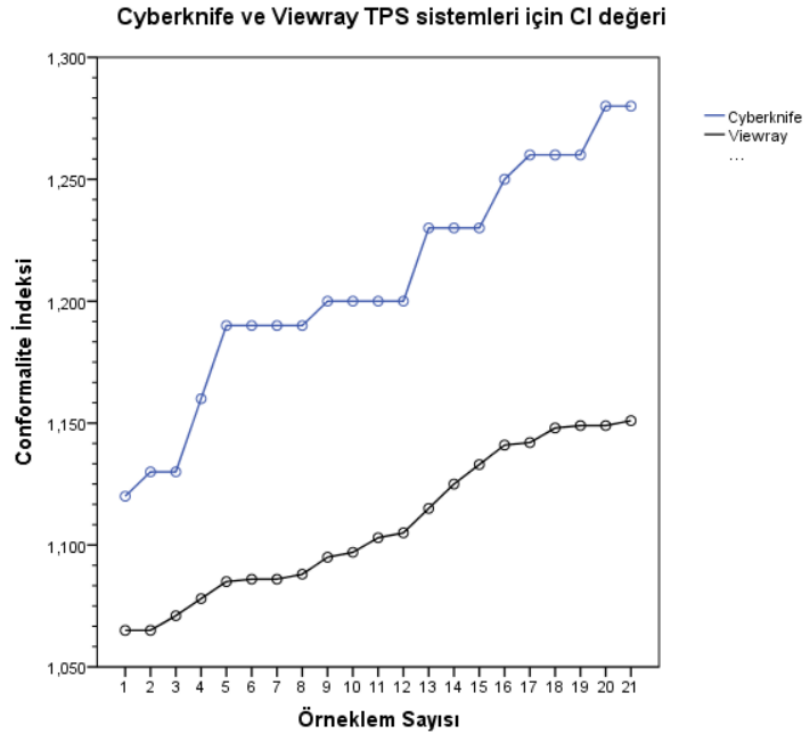
Her iki cihazda tedavi planları için CI değerleri karşılaştırılmıştır. Bulunan CI değerine ait minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 2** Her iki cihazda yapılan tedavi planları için CI değerleri

Tedavi Planı	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Cyberknife	21	1,12	1,28	1,21	±0,048
MR-Linak	21	1,07	1,15	1,11	±0,030

Normallik testi için yapılan analizlerde Cyberknife CI değerleri normal dağılım gösterirken ( $p>0,05$ ), ViewRay CI değerleri normal dağılım göstermemektedir ( $p<0,05$ ). Veri sayısının 30’dan az olması sebebi ile iki değer için Wilcoxon Signed Rank testi kullanılmıştır. Cyberknife ve MR-Linak cihazlarında yapılan

tedaviler için CI değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). MR-Linak planlarında Cyberknife planlarına göre CI değerleri 1'e daha yakın çıkmıştır. Cyberknife ve ViewRay tedavi planlama sistemleri için CI değerleri şekil 4.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 4. 2** Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için CI değerleri

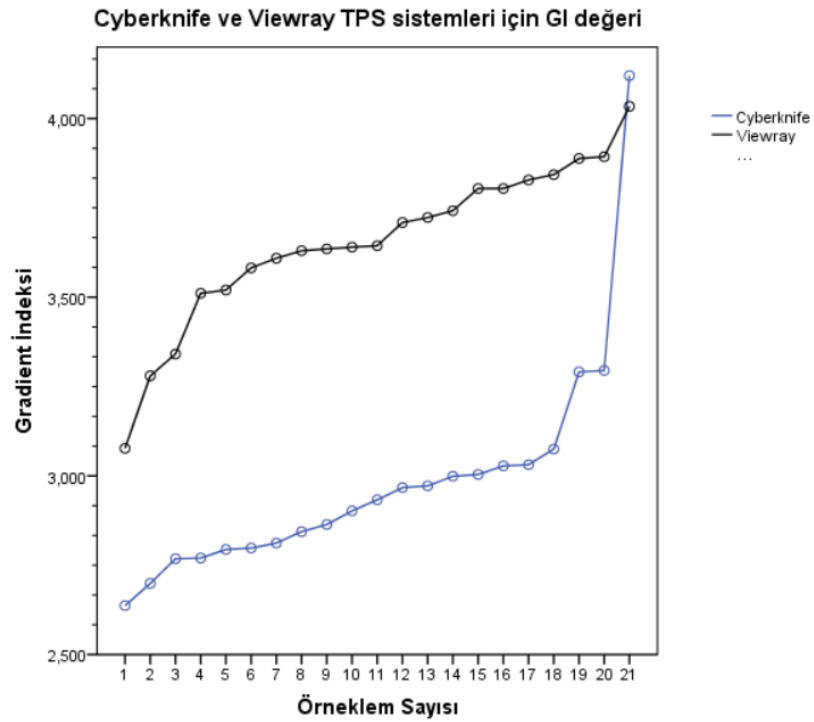
### 4.3. Planlar için GI Karşılaştırılması

Her iki cihazda tedavi planları için GI değerleri karşılaştırılmıştır. Bulunan GI değerine ait minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 3** Her iki cihazda yapılan tedavi planları için GI değerleri

Tedavi Planı	Hasta Sayısı	Minimu m	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Cyberknife	21	2,64	4,12	2,98	±0,31
MR-Linak	21	3,08	4,03	3,65	±0,22

Normallik testi için yapılan analizlerde Cyberknife GI değerleri normal dağılım göstermezken ( $p<0,05$ ), ViewRay GI değerleri normal dağılım göstermektedir ( $p>0,05$ ). Veri sayısının 30'dan az olması sebebi ile iki değer için Wilcoxon Signed Rank testi kullanılmıştır. Cyberknife ve MR-Linak cihazlarında yapılan tedaviler için GI değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Cyberknife planlarında MR-Linak planlarına göre GI değerleri ideal değer olan 3 ve altına daha yakın değerler vermiştir. Cyberknife ve ViewRay tedavi planlama sistemleri için GI değerleri şekil 4.3'de gösterilmiştir.



**Şekil 4. 3** Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için GI değerleri

#### 4.4. Planlar için Paddick CI Karşılaştırılması

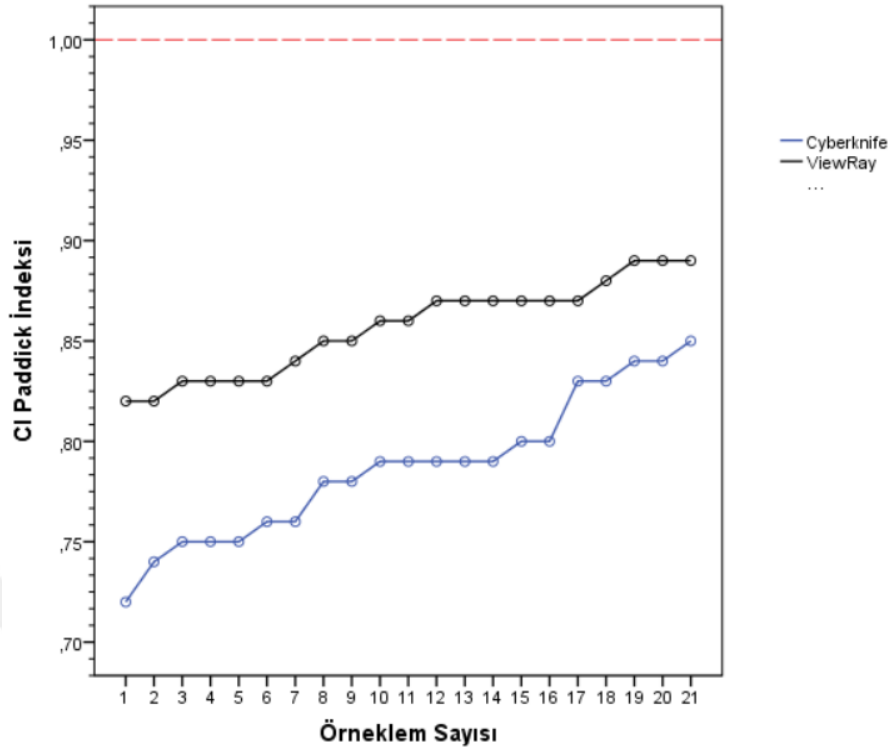
Her iki cihazda tedavi planları için Paddick CI değerleri karşılaştırılmıştır. Bulunan Paddick CI değerine ait minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tablo 4.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 4** Her iki cihazda yapılan tedavi planları için Paddick CI değerleri

Tedavi Planı	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Cyberknife	21	0,72	0,85	0,79	$\pm 0,036$
MR-Linak	21	0,82	0,89	0,86	$\pm 0,024$

Normallik testi için yapılan analizlerde Cyberknife Paddick CI değerleri normal dağılım gösterirken ( $p > 0,05$ ), ViewRay Paddick CI değerleri normal dağılım göstermemektedir ( $p < 0,05$ ). Her iki verinin analizi için Wilcoxon Signed Rank testi kullanılmıştır. Cyberknife ve MR-Linak cihazlarında yapılan tedaviler için Paddick CI değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). Bu sonuçlara göre, MR-Linak Paddick CI değerleri, Cyberknife planları için hesaplanan Paddick CI değerlerinden daha iyi bulunmuştur. Cyberknife ve ViewRay tedavi planlama sistemleri için Paddick CI değerleri şekil 4.4’de gösterilmiştir.

Cyberknife ve Viewray TPS sistemleri için CI Paddick değeri



Şekil 4. 4 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için Paddick CI değerleri

#### 4.5. Planlar için Dmaks Karşılaştırılması

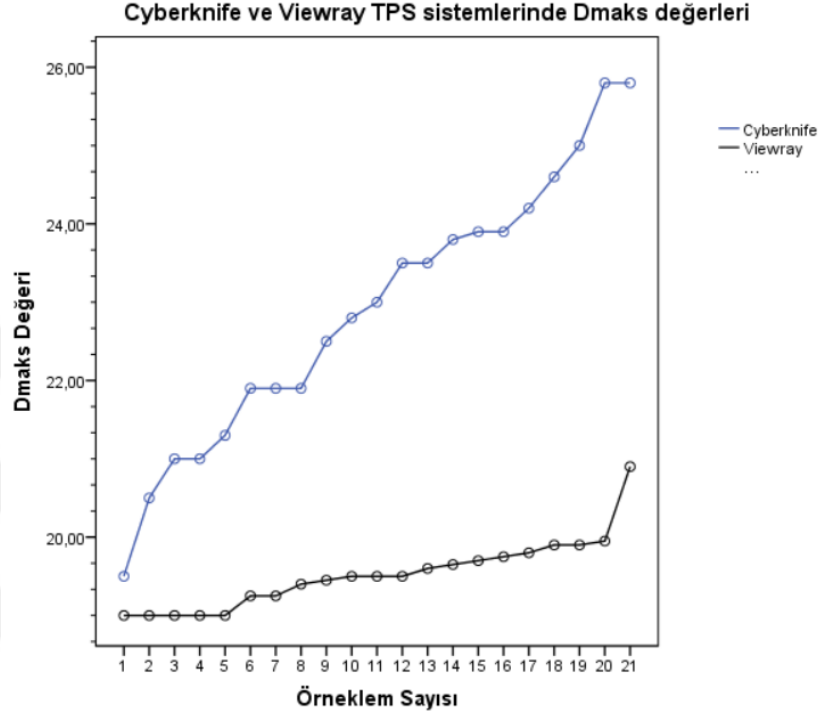
Her iki cihazda tedavi planları için maksimum doz değerleri karşılaştırılmıştır. Bulunan Dmaks değerine ait minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 5 Her iki cihazda yapılan tedavi planları için Dmaks değerleri

Tedavi Planı	Hasta Sayısı	Minimum (Gy)	Maksimum (Gy)	Ortalama (Gy)	Standart Sapma
Cyberknife	21	19,5	25,8	22,9	±1,72
MR-Linak	21	19,0	20,9	19,5	±0,45

Normallik testi için yapılan analizlerde Cyberknife Dmaks değerleri normal dağılım gösterirken ( $p>0,05$ ), ViewRay Dmaks değerleri normal dağılım göstermemektedir ( $p<0,05$ ). Her iki verinin analizi için Wilcoxon Signed Rank testi

kullanılmıştır. Cyberknife ve MR-Linak cihazlarında yapılan tedaviler için maksimum doz değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Cyberknife planlarında Dmaks değerleri daha yüksek çıkmıştır. Cyberknife ve ViewRay tedavi planlama sistemleri için Dmaks değerleri şekil 4.5’de gösterilmiştir.

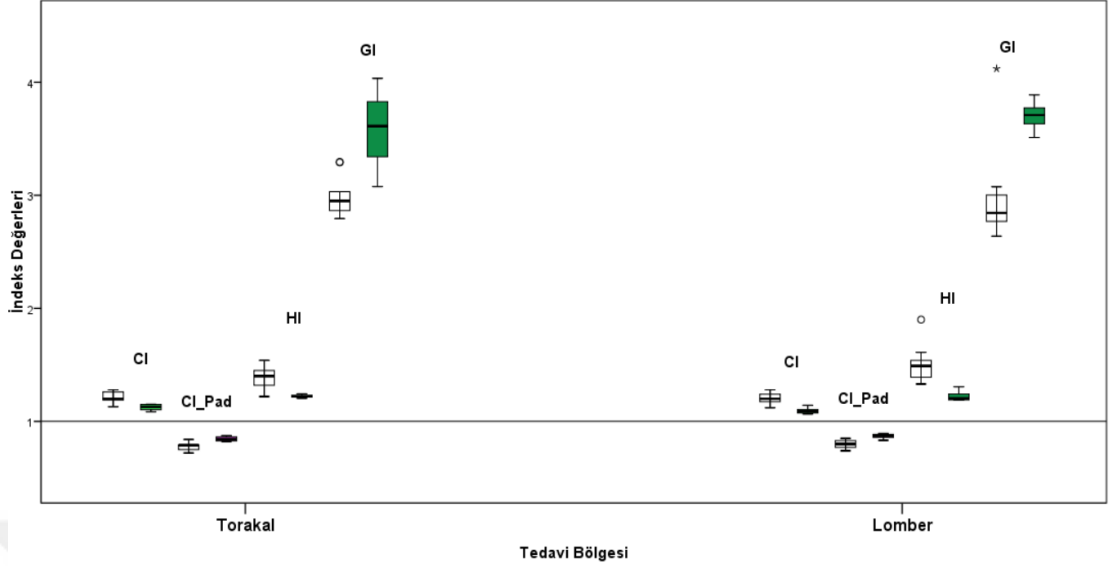


**Şekil 4. 5** Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için Dmaks değerleri

#### **4.6. Tedavi Bölgelerine göre İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması**

Cyberknife ve MR-Linak cihazlarında tedavi planları hazırlanan 10 torakal vertebra ve 11 lomber vertebra hastası için CI, Paddick CI, HI ve GI değerleri karşılaştırılmıştır. Verilerin analizleri independent t testinin non-parametrik olan Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre; her iki bölge için Cyberknife ve MR-Linak cihazlarında Paddick CI, GI ve HI değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Bu sonuç bize vertebra metastazlarında tedavi bölgesi ile cihaz arasında bir ilişki olmadığını gösterir. Şekil 4.6’da iki cihaz için tedavi bölgelerine göre indeks değerleri gösterilmiştir. Şekildeki yeşil sütunlar MR-Linak ve beyaz sütunlar Cyberknife cihazını temsil etmektedir.

Cyberknife ve Viewray TPS sistemleri için CI, CI-Paddick, HI ve GI plan kıyas indeks değerleri



Şekil 4. 6 Cyberknife ve ViewRay TPS sistemlerinde torakal ve lomber bölgeler için indeks değerleri

#### 4.7. Spinal Kord Maksimum Doz Değerleri

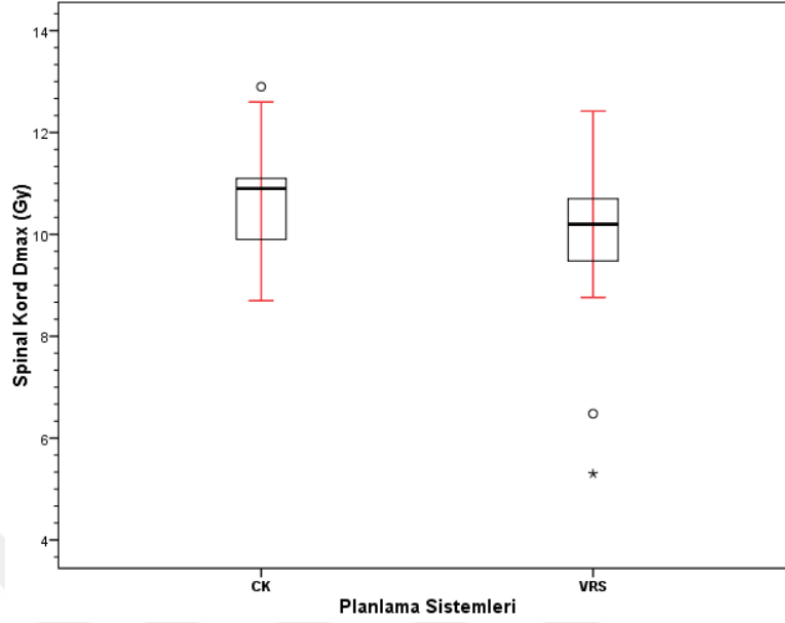
Her iki cihazda tedavi planları için spinal kord maksimum doz değerleri karşılaştırılmıştır. Bulunan değerlere ait minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 6 Her iki cihazda yapılan tedavi planları için spinal kord maksimum doz değerleri

Tedavi Planı	Hasta Sayısı	Minimum (Gy)	Maksimum (Gy)	Ortalama (Gy)	Standart Sapma
Cyberknife	21	8,7	12,9	10,7	±1,03
MR-Linak	21	5,3	12,4	9,9	±1,63

Spinal kord maksimum doz değerlerinin analizi için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılmıştır. Yapılan test sonuçlarına göre her iki cihaz için spinal kord maksimum doz değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,15$ ). Cyberknife ve MR-Linak için spinal kord maksimum doz grafiği şekil 4.7’de gösterilmiştir.

Cyberknife ve Viewray TPS sistemleri için Spinal Kord Dmaks grafiği



**Şekil 4. 7** Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için spinal kord maksimum doz değerleri

#### 4.8. Spinal Kord için 7 Gy Alan Hacimlerin Karşılaştırılması

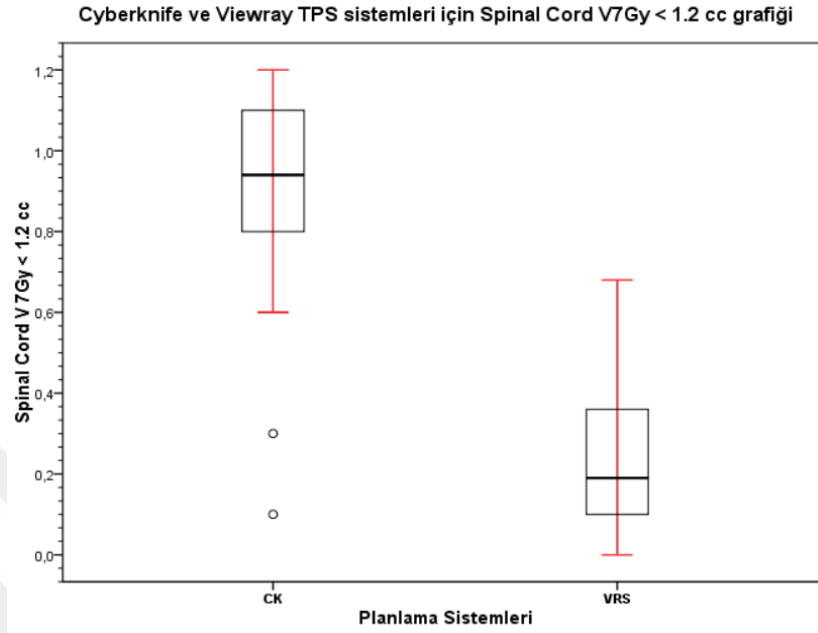
Her iki cihazda yapılan tedavi planlarına göre spinal kordun 7 Gy alan hacmine bakılmıştır, sonuçların <1,2 cc olması beklenmiştir. Bulunan değerlere ait minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tablo 4.8’de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 7** Her iki cihazda yapılan tedavi planları için spinal kord 7 Gy alan hacim değerleri

Tedavi Planı	Hasta Sayısı	Minimum (cc)	Maksimum (cc)	Ortalama (cc)	Standart Sapma
Cyberknife	21	0,1	1,2	0,89	±0,28
MR-Linak	21	0	0,68	0,25	±0,22

Spinal kordun 7 Gy alan hacim değerlerinin analizi için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılmıştır. RTOG 0631 raporuna göre spinal kordun 7 Gy alan hacmi 1,2 cc’ den küçük olmalıdır. Test sonucuna göre Cyberknife ve MR-Linak cihazları ile hazırlanan planlar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,0004$ ). MR-Linak

planlarında spinal kord V7Gy hacimleri daha düşük çıkmıştır. İki planlama sistemi için spinal kord V7 Gy grafiği şekil 4.8’de gösterilmiştir.



**Şekil 4. 8** Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için spinal kord V7 Gy değerleri

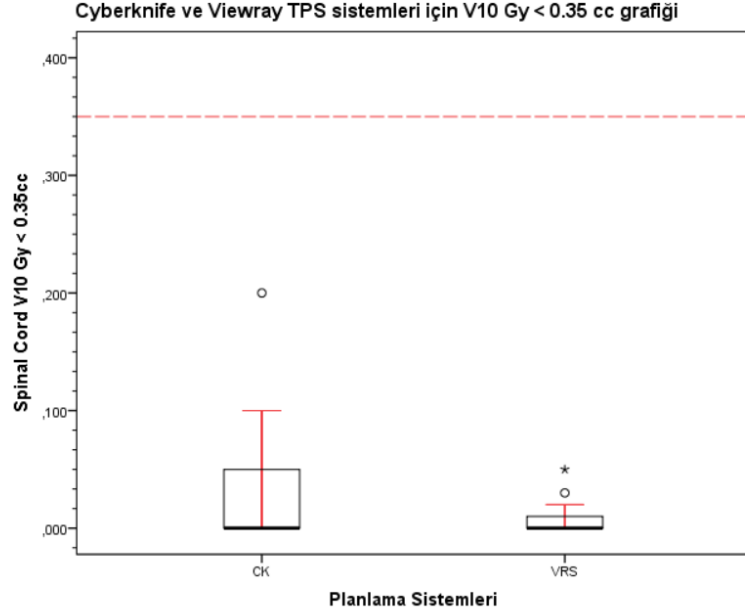
#### 4.9. Spinal Kord için 10 Gy Alan Hacimlerin Karşılaştırılması

Her iki cihazda yapılan tedavi planlarına göre spinal kordun 10 Gy alan hacmine bakılmıştır, RTOG 0631 raporuna göre 10 Gy alan hacmin 0,35 cc’den küçük olması gerekmektedir. Bulunan değerlere ait minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tablo 4.8’de gösterilmiştir. İki planlama sistemi için spinal kord V10 Gy <0,35 cc grafiği şekil 4.8’de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 8** Her iki cihazda yapılan tedavi planları için spinal kord 10 Gy alan hacim değerleri

Tedavi Planı	Hasta Sayısı	Minimum (cc)	Maksimum (cc)	Ortalama (cc)	Standart Sapma
Cyberknife	21	0	0,2	0,033	±0,05
MR-Linak	21	0	0,05	0,008	±0,013

Spinal kordun 10 Gy alan hacim değerlerinin analizi için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılmıştır. Sonuçlara göre iki cihaz arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir fark bulunmuştur ( $p=0,054$ ).



**Şekil 4. 9** Cyberknife ve ViewRay TPS sistemleri için spinal kord V10 Gy<0,35 cc değerleri

Rapor RTOG 0631'e göre spinal kordun 14 Gy alan hacmi 0,035 cc'den küçük olmalıdır. Hazırlanan planlarda 14 Gy alan spinal kord hacmi bulunmadığından analize dahil edilmemiştir. Tek fraksiyon için raporda belirtilen kritik organ dozları dikkate alınmıştır. Spinal kord haricinde hiçbir kritik organda anlamlı bir doz değeri görülmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

Vertebra metastazları, doz sınırlayıcı kritik organ olan spinal kordun yakınlığı sebebiyle planlanması hayati önem taşıyan lezyonlardır. Bu sebeple vertebra metastazlarının dozimetrik avantajlarını ve dezavantajlarını karşılaştırabilmek için farklı plan teknikleri kullanılan çalışmalar yapılmaktadır.

Choi ve arkadaşlarının tek fraksiyonda 18 Gy doz şeması ile 22 hasta kullanarak yapmış oldukları çalışmada MR-Linak, MR-Co-60-IMRT ve VMAT planlama tekniklerinde spinal kord dozları incelenmiştir [6]. Yapılan VMAT planlarından 4 tanesi, spinal kord doz tolerans değerlerini aştığı için 16 Gy ve MR-Co-60-Linak planlarının 13 tanesi için doz değeri 16 Gy'den az olacak şekilde düzenlenmiştir. MR-Linak planları tüm hastalar için istenilen spinal kord doz değerlerini sağlamıştır. Planlar değerlendirilirken,  $D_{\%10}$ ,  $V_{10Gy}$  ve  $V_{14Gy}$  parametrelerine bakılmıştır. Spinal kordun 10 Gy alan hacmi MR-Linak planları için  $0,1\pm 0,2$ , MR-Co-60-IMRT planları için  $0,1\pm 0,2$ , ve VMAT planları için  $0,2\pm 0,1$  olarak bulunmuştur. Yaptıkları plan teknikleri arasındaki karşılaştırmada spinal kordun 10 Gy alan hacmi için anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,279$ ). Ayrıca yaptıkları planlarda spinal kordun 14 Gy alan hacmi yoktur.

De Ornelas-Couto ve arkadaşlarının ise 27 hasta için 3 fraksiyonda 27 Gy doz şeması kullanılarak Cyberknife, VMAT ve IMRT tekniklerinde yaptıkları planlar için spinal kord doz değerleri incelenmiştir [41]. Bu değerler için spinal kordun 1,2 cc ve 0,25 cc hacminin aldığı doz değerlerine bakılmıştır. 1,2 cc hacminin aldığı doz 11 Gy ve 0,25 cc hacminin aldığı doz 18 Gy olarak bulunmuştur. Cyberknife için 6, VMAT için 2 plan spinal kord doz toleransını aşması sebebiyle 24 Gy'e düşürülmüştür.

Yadav ve arkadaşlarının 10 hasta için 3 fraksiyonda 27 Gy doz şeması kullanılarak yaptıkları çalışmada MR-Linak ve VMAT planlarını karşılaştırmışlardır [42]. Spinal kord maksimum dozu VMAT planları için 12,6 Gy, MR-Linak planları için 13.3 Gy olarak bulunmuş ve iki plan tekniği arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,13$ ). Spinal kordun 0,03 cc hacminin aldığı doz VMAT planları için 12 Gy, MR-Linak

planları için 12,8 Gy olarak bulunmuştur. İki plan tekniği arasında spinal kord dozları açısından anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,25$ ).

Bu tez çalışmasında 21 lezyon için tek fraksiyonda 16 Gy doz verilecek şekilde plan yapılmıştır. Planlar RTOG 0631 protokolünde belirtildiği üzere spinal kordun 7 Gy alan hacmi  $<1,2$  cc, 10 Gy alan hacmi  $<0,35$  cc ve 14 Gy alan hacmi  $<0,035$  cc olacak şekilde optimize edilmiştir. Bu değerlendirmeler incelendiğinde,  $V_{7Gy} <1,2$  cc kriteri açısından MR-Linak planları, Cyberknife planları açısından üstün çıkmıştır ( $p=0,0004$ ). Spinal kordun 10 Gy alan hacim değeri her iki plan tekniğinde de sağlanmıştır ve yine yapılan tüm planlar için spinal kordun 14 Gy alan hacmi bulunmamıştır. İstatistiksel analizi yapılan her iki plan için spinal kordun 7 Gy alan hacimleri arasında anlamlı bir fark bulunurken ( $p<0,004$ ), 10 Gy alan hacimleri arasında anlamlıya yakın bir fark bulunmuştur ( $p=0,054$ ). Spinal kordun maksimum doz değeri Cyberknife için  $12,9\pm1,03$ , MR-Linak için  $12,4\pm1,63$  olarak bulunmuştur. İki plan tekniği arasında spinal kord maksimum doz değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,150$ ).

Choi ve arkadaşlarının MR-Linak, MR-Co-60-IMRT ve VMAT planlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında CI, HI, GI ve maksimum doz değerlerine bakılmıştır [6]. MR-Linak planları için CI değeri  $1,027\pm0,087$ , HI değeri  $0,14\pm0,047$ , GI değeri  $5,74\pm1,01$ , Dmaks değeri  $20,81\pm0,37$  olarak hesaplanmıştır. MR-Co-60-IMRT planları için CI değeri  $1,451\pm0,551$ , HI değeri  $0,282\pm0,035$ , GI değeri  $6,85\pm1,56$ , Dmaks değeri  $16,11\pm562$  olarak hesaplanmıştır. VMAT planları için CI değeri  $0,853\pm0,209$ , HI değeri  $0,089\pm0,046$ , GI değeri  $5,74\pm1,01$ , Dmaks değeri  $19,24\pm0,89$  olarak hesaplanmıştır. Yapılan planlar karşılaştırıldığında MR-Linak planlarının CI, HI, GI ve Dmaks değerleri bakımından diğer cihazlarda yapılan planlardan daha iyi olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

De Ornelas-Couto ve arkadaşlarının çalışmasında Paddick CI ve GI değerlerine bakılmıştır [41]. Cyberknife için Paddick CI değeri ortalama 0,76, GI değeri 3,79, IMRT için Paddick CI değeri ortalama 0,84, GI değeri 4,45 olarak bulunmuştur. Farklı ark teknikleri kullanılarak yapılan VMAT planlarına bakıldığında; 1 tam ark için

Paddick CI değeri 0,8, GI değeri 3,71, 2 tam ark için Paddick CI değeri 0,81, GI değeri 3,93, 3 tam ark için Paddick CI değeri 0,82, GI değeri 3,60, 1 yarım ark için Paddick CI değeri 0,75, GI değeri 4,09 ve 3 yarım ark için Paddick CI değeri 0,81, GI değeri 3,78 olarak hesaplanmıştır. Planlar değerlendirildiğinde VMAT planlarının diğer plan tekniklerine göre daha iyi olduğu görülmüştür.

Yadav ve arkadaşlarının VMAT ve MR-Linak planlarının karşılaştırması üzerine yaptığı çalışmada CI ve HI değerlerine bakılmıştır [42]. MR-Linak planları için CI ortalama 0,97, HI değeri ortalama 0,19 olarak bulunmuştur. VMAT planları için CI değeri ortalama 0,97, HI değeri 0,22 olarak bulunmuştur. Her iki plan için bakıldığında CI değerleri ( $p=0,13$ ) ve HI değerleri ( $p=0,49$ ) arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu tez çalışması için yapılan planlar, HI, CI, GI ve Paddick CI bakımından karşılaştırılmıştır. İki ayrı plan tekniği için CI ve Paddick CI değerleri açısından MR-Linak planlarının üstün olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir. ( $p=0,001$ ). GI açısından Cyberknife planlarının üstün ve istatistiksel anlamlı fark verdiği ( $p<0,001$ ) ve HI açısından ise Cyberknife planlarının daha heterojen sonuçlar verdiği görülmüştür (1.44 ve 1.22).

Bu tez çalışması için Paddick CI ve CI değerleri göz önüne alındığında yüksek doz bölgesi açısından MR-Linak planlarının, Cyberknife planlarına göre daha iyi hedef hacim sarımı ve daha hızlı doz düşüş gradienti sağladığı görülmektedir. Orta ve düşük doz bölgesi bakımından GI kullanarak Cyberknife planları ve MR-Linak planları kıyaslandığında ise, Cyberknife planlarının orta doz bölgesi bakımından daha iyi doz düşüşü sağladığı görülmektedir. Kritik organ olan spinal kord için  $V_{7Gy} < 1,2$  cc açısından MR-Linak planlarının Cyberknife planlarına kıyasla daha üstün sonuç verdiği görülmüştür.

## 6. SONUÇ

Veriler değerlendirildiğinde MR-Linak cihazı, Cyberknife planlarından daha üstün yüksek doz kontrolü ve sarımı vermektedir. Spinal kord tolerans dozlarında ise bir kriterde anlamlı olarak daha üstün ve diğer kriterlerde istatistiksel olarak anlamsız olmakla beraber ortalama değerler bakımından daha düşük doz değerleri elde edilmektedir. Hedef dışı orta ve düşük doz bölgesi bakımından Cyberknife planları daha üstün, ayrıca hedef hacim içeresinde daha heterojen dozlar elde edilmektedir. MR-Linak sistemi bu bağlamda vertebra metastazlarının tedavisinde hedef hacim ve kritik organ dozları açısından kliniklerde kullanılabilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350(16):1655-1664.
2. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(8):584-593.
3. Harel R, Angelov L. Spine metastases: current treatments and future directions. *Eur J Cancer.* 2010;46(15):2696-2707.
4. Lubgan D, Ziehaus A, Semrau S, Lambrecht U, Lettmaier S, Fietkau R. Effective local control of vertebral metastases by simultaneous integrated boost radiotherapy: preliminary results. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(3):264-271.
5. Berkovic P, Gulyban A, Nguyen PV, et al. Stereotactic Robotic Body Radiotherapy for Patients With Unresectable Hepatic Oligorecurrence. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16(4):349-357.e1.
6. Choi CH, Kim JH, Kim JI, Park JM. Comparison of treatment plan quality among MRI-based IMRT with a linac, MRI-based IMRT with tri-Co-60 sources, and VMAT for spine SABR. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220039.
7. Redler G, Stevens T, Cammin J, et al. Dosimetric Feasibility of Utilizing the ViewRay Magnetic Resonance Guided Linac System for Image-guided Spine Stereotactic Body Radiation Therapy. *Cureus.* 2019;11(12):e6364.
8. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, et al. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery.* 2004;55(1):89-99.
9. Moore, Keith L., Arthur F Dalley, and A. M. R Agur. *Clinically Oriented Anatomy.* 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1992, 446-496.
10. Elhan A. Omurga. Editör: Arıncı K. *Anatomi.* Ankara: Güneş Kitapevi, 1995: 74- 81.
11. Robbins SL. *Temel Patoloji.* Editör Çevikbaş U, 9. Baskı, Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd.Şti, 2014.
12. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer.* 1997;80(8 Suppl):1595-1607.
13. Berker C, Durdağ E, Tönge M. Metastatik spinal tümörler. *Türk Nöroşirürji Derneği Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu Bülteni Temmuz 2007; 36: 9-16.*
14. Ryback LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *Q J Nucl Med.* 2001; 45: 53-64.
15. Çiftdemir M, Erem M, Omurga metastazları. *Türk ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği, TOTBİD* 2019;18:538-543.
16. *Temel ve Klinik Radyoterapi.* Editör Çetingöz R, 4. Baskı, Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği, 2018.
17. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, et al. CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J Neurosurg Spine.* 2005;2(5):540-549.
18. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, et al. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase 2 results. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4(2):76-81.

19. ICRU 50, The International Commission on Radiation Units and Measurements Report 50, 1993. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy.
20. ICRU 62, International Commission on Radiation Units and Measurements report 62. 1999.Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy.
21. Sahgal A, Larson DA, Chang EL. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: a critical review published correction appears in Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 May 1;74(1):323 Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71(3):652-665.
22. Podgorsak EB. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students, Vienna, 2003.
23. Gültekin M, Cengiz M. İntrakraniyal lezyonların tedavisinde stereotaktik radyocerrahi ve radyoterapi. Hacettepe Tıp Dergisi 2011; 42:65-73.
24. Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;69(1-4 Pt 2):124-128.
25. Chang UK, Youn SM, Park SQ, Rhee CH. Clinical results of cyberknife(r) radiosurgery for spinal metastases. J Korean Neurosurg Soc. 2009;46(6):538-544.
26. Pollom E, Wang L, Gibbs IC, Soltys SG. CyberKnife Robotic Stereotactic Radiosurgery. In: Trifiletti D., Chao S., Sahgal A., Sheehan J. (eds) Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. Springer, Cham. 2019;67-72.
27. Kayalılar N. Cyberknife ve Gammaknife Tedavilerinde Hedef Hacim ve Normal Doku Dozlarının Karşılaştırılması. ACU, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2012 (Danışman: Doç. Dr. Meriç Şengöz).
28. Eken S. Cyberknife X-sight Vertebra Takip Sisteminin Vertebra Dışı Lezyonlarda Uygulanabilirliğinin Araştırılması. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2017 (Danışman: Prof. Dr. Abdullah Faruk Zorlu).
29. Fasola CE, Wang L, Adler JR, Soltys SG, Gibbs IC, Koong AC, Chang DT, Cyberknife. In Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery. Springer New York, 2005;147-161.
30. Slotman B, Gani C. Online MR-guided radiotherapy - A new era in radiotherapy. Clin Transl Radiat Oncol. 2019;18:102-103.
31. van der Heide UA, Frantzen-Steneker M, Astreinidou E, Nowee ME, van Houdt PJ. MRI basics for radiation oncologists. Clin Transl Radiat Oncol. 2019;18:74-79.
32. Özyar E, Aydın G, Yapıcı B, Güngör G, Görünmeyeni tedavi etmek: MR-Linak. MedFiz Online Dergisi, İstanbul, 2018; 17:8-13.
33. Wilcox EE, Daskalov GM, Lincoln H, Shumway RC, Kaplan BM, Colasanto JM. Comparison of planned dose distributions calculated by Monte Carlo and Ray-Trace algorithms for the treatment of lung tumors with cyberknife: a preliminary study in 33 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(1):277-284.
34. Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, Sayeh S, Maurer CR Jr. The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. Technol Cancer Res Treat. 2010;9(5):433-452.

35. Klüter S. Technical design and concept of a 0.35 T MR-Linac. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019;18:98-101.
36. Hissoiny S, Ozell B, Bouchard H, Després P. GPUMCD: A new GPU-oriented Monte Carlo dose calculation platform. *Med Phys*. 2011;38(2):754-764.
37. Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *J Neurosurg*. 2000;93 Suppl 3:219-222.
38. Güngör G, Demir M, Aydın G, Yapıcı B, Atalar B, Özyar E. Improvement of conformal arc plans by using deformable margin delineation method for stereotactic lung radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2018;19(1):184-193.
39. Dimitriadis A, Paddick I. A novel index for assessing treatment plan quality in stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 2018;129(Suppl1):118-124.
40. Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karthick KP, Bisht SS. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *J Med Phys*. 2012;37(4):207-213.
41. De Ornelas-Couto M, Bossart E, Ly B, Monterroso MI, Mihaylov I. Radiation therapy for stereotactic body radiation therapy in spine tumors: Linac or robotic? *Biomedical Physics and Engineering Express*. 2016;2(1).
42. Yadav P, Musunuru HB, Witt JS, Bassetti M, Bayouth J, Baschnagel AM. Dosimetric study for spine stereotactic body radiation therapy: magnetic resonance guided linear accelerator versus volumetric modulated arc therapy. *Radiol Oncol*. 2019;53(3):362-368.

## **8. EKLER**

### **EK 1 Etik Kurul Kararı**



**EK 2 Tıbbi Araştırmalar Değerlendirmeler Kurul Onayı**



## 9. ÖZGEÇMİŞ



