



T. C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROSTAT RADYOTERAPİSİNDE REKTAL BALON  
UYGULAMASININ FRAKSİYONLAR ARASI DEĞİŞİMİNİN HEDEF  
VE KRİTİK ORGANLARA DOZİMETRİK ETKİSİ**

OSMAN ARTUNÇ TÜRE  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI  
SAĞLIK FİZİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Enis Özyar

İSTANBUL-2018



REPUBLIC OF TURKEY  
ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR UNIVERSITY  
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

**DOSIMETRIC AND INTERFRACTION EFFECT OF RECTAL  
BALLOON APPLICATION ON TARGET AND CRITICAL ORGANS  
DURING PROSTATE RADIOTHERAPY**

OSMAN ARTUNÇ TÜRE  
MASTER THESIS

DEPARTMENT OF RADIATION ONCOLOGY  
HEALTH PHYSICS MASTER PROGRAM

SUPERVISOR  
Prof. Enis Özyar

İSTANBUL-2018

## 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 olmadığı beyan ederim.

12.12.2018

Osman Artunç TÜRE



## **İTHAF**

Hayatımın her anında sevgisini, desteğini hissettiğim annem ve babama, ömür boyu örnek aldığım abime ithaf ediyorum.



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin ve eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her türlü yardım ve desteğini içtenlikle sunan çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Enis ÖZYAR' a

Eğitimim boyunca aldığım onkoloji ve klinik bilgileri özveri ve sabır ile benimle paylaşan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Banu ATALAR' a

Yüksek lisans tezimin başından sonuna kadar bütün aşamalarında ve tezimin analizinde bana sabır ile vakit ayıran, desteğini ve bilgisini esirgemeyen, yüksek lisans eğitimimde sağlık fiziği tecrübelerini bana aktaran, bu camiada bana ışık tutan çok değerli Hocam Sayın Öğr. Gör. Med. Fiz. Uzm. Görkem GÜNGÖR' e

Sağlık fiziği eğitimim boyunca mesleki ilerlememe katkıda bulunan, hoşgörü ve anlayış ile beni dinleyen, her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen çok değerli hocalarım Sayın Med. Fiz. Uzm. Bülent YAPICI ve Sayın Med. Fiz. Uzm. Gökhan AYDIN' a

Klinikte tecrübelerini ve yardımlarını özenle benimle paylaşan Sayın Uzm. Dr. Bilgehan ŞAHİN' e

Sağlık fiziği eğitimim boyunca bilgi, birikim ve yardımlarını esirgemeyen, her konuda fikir alışverişi yapabildiğim Med. Fiz. Uzm. Mehmet Orbay ASKEROĞLU' na

Hayatım boyunca bana olan sevgi ve desteklerini hissettiğim, eğitim hayatım boyunca beni sabırla destekleyen sevgili aileme,

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>BEYAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>İTHAF</b> .....	<b>iv</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>2</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ:</b> .....	<b>3</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1.Prostat Kanseri: .....	4
2.2.Prostat Anatomisi: .....	4
2.3.Prostat Kanseri Tedavi Yöntemleri: .....	4
2.3.1.Konformal ve 3B Radyoterapi: .....	5
2.3.2.Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART): .....	6
2.3.2.1.Statik YART: .....	7
2.3.2.2.Dinamik YART: .....	8
2.3.2.3.Ark Tabanlı YAAT: .....	8
2.3.3.Volumetrik Ark Terapi (VMAT): .....	9
2.4.Prostat Tedavisinde Fraksiyon Rejimleri: .....	9
2.4.1.Klasik Fraksiyon: .....	10
2.4.2.İlımlı Hipofraksiyon: .....	10
2.4.3.Ultra Hipofraksiyon: .....	14
2.5.Görüntü Rehberliğinde Prostat Radyoterapisi: .....	15
2.6.Kritik Organ Ayırma Yöntemleri: .....	17
2.6.1.Klasik Yöntem: .....	17
2.6.2. Spacer Jel Yöntemi: .....	18
2.6.3.Endorektal Balon Yöntemi: .....	19

<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM:</b> .....	<b>21</b>
3.1.ARAÇ VE GEREÇLER: .....	21
3.1.1.Tedavi Planlama Sistemleri (TPS):.....	21
3.1.2.Cone-Beam Bilgisayarlı Tomografi:.....	22
3.1.3.TrueBeam™ STx: .....	23
3.1.4.Offline Review:.....	24
3.1.5.IBM SPSS23 Programı: .....	26
3.2.YÖNTEM: .....	26
3.2.1.Endorektal Balonun Yerleştirilmesi:.....	28
3.2.2.Bilgisayar Tomografi Çekimi: .....	28
3.2.3.Hastaların Kritik Organlarının Konturlanması ve Hedefin Belirlenmesi: .....	28
3.2.4.Hasta Planlarının Yapılması: .....	29
3.2.5.Endorektal Balonun Olası Yanlış Aplikasyonu ve Tedavi İşleyişi:.....	29
3.2.6.Endorektal Balonun Fraksiyonlar Arası Dozimetrik Etkisinin Hesaplanması: .....	31
3.2.6.1.Hastaların Hedef ve Kritik Organlarının Yeniden Konturlanması: ...	31
3.2.6.2.Hasta Fraksiyonlarının Yeniden Planlanması: .....	32
3.2.7.Balon Kayma Değeri Hesabı Karekök Ortalama (Root Mean Square) Metodu: .....	32
3.2.8.Hastaların Tedavisi ve Fraksiyonlar Arası İncelenen Kriterler: .....	33
3.2.9.Hastaların DVH Exportu:.....	34
<b>4.BULGULAR:</b> .....	<b>35</b>
4.1.Endorektal Balon Kayma Değerleri ve Kritik Organların Aldığı Dozlar: .....	35
4.1.1.Endorektal Balon Kayma Değerlerinin Kritik Organlara Etkisi: .....	35
4.1.2.Kritik Organların Aldığı Dozlar:.....	41
4.1.2.1.Rektumun Tedavi ve Fraksiyonlar Arası Aldığı Dozlar: .....	41
4.1.2.2.Mesane'nin Tedavi ve Fraksiyonlar Arası Aldığı Dozlar: .....	46
4.2.Hedef Hacminin İstatistiksel Parametreleri: .....	51
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>59</b>
<b>6.KAYNAKLAR</b> .....	<b>66</b>

**EKLER..... 72**

7.EK 1. Özgeçmiş ..... 72



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Prostat Anatomisi .....	4
Şekil 2.2: Endorektal Balon.....	19
Şekil 2.3: Rektal Balonun Yerleştirilmesi .....	20
Şekil 3.1: Varian Cone-Beam Ct Simülatör .....	23
Şekil 3.2: Trubeamstx Lineer Hızlandırıcı .....	24
Şekil 3.3: Eclipse Offline Review .....	25
Şekil 3.4: Aksiyel Görünüm .....	26
Şekil 3.5 : Endorektal Balon Hastalarının Tedaviye Hazırlık Süreci .....	27
Şekil 3.6: Eclipse Counturing Sagital Görünüm.....	29
Şekil 3.7: Aplikasyonu Kaymış Endorektal Balonun Aksiyel Görüntüsü.....	30
Şekil 3.8: Aplikasyonu Kaymış Endorektal Balonun Sagital Görüntüsü .....	31
Şekil 3.9: Balon Kayma Koordinatları .....	33
Şekil 4.1: Rms < 4 Mm Mesane Dvh .....	36
Şekil 4.2: Rms > 4 Mm Mesane Dvh .....	36
Şekil 4.3: Rms < 4 Mm Rektum Dvh .....	37
Şekil 4.4: Rms > 4 Mm Rektum Dvh .....	37
Şekil 4.5: Rms < 7 Mm Mesane Dvh .....	38
Şekil 4.6: Rms > 7 Mm Mesane Dvh .....	38
Şekil 4.7: Rms < 7 Mm Rektum Dvh .....	39
Şekil 4.8: Rms > 7 Mm Rektum Dvh .....	39
Şekil 4.9: 1.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum Dvh .....	41
Şekil 4.10: 2.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum Dvh .....	42
Şekil 4.11: 3.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum Dvh .....	42
Şekil 4.12: 4.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum Dvh .....	43

<b>Şekil 4.13:</b> 5.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum Dvh .....	<b>43</b>
<b>Şekil 4.14:</b> 6.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum Dvh .....	<b>44</b>
<b>Şekil 4.15:</b> Tüm Hastalar Tedavi Planı Rektum Dvh .....	<b>44</b>
<b>Şekil 4.16:</b> Tüm Hastalar Fraksiyonlar Arası Rektum Dvh.....	<b>45</b>
<b>Şekil 4.17:</b> Plan Ve Fraksiyonlar Arası Rektum Dvh Ortak.....	<b>45</b>
<b>Şekil 4.18:</b> 1.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane Dvh.....	<b>46</b>
<b>Şekil 4.19:</b> 2.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane Dvh.....	<b>47</b>
<b>Şekil 4.20:</b> 3.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane Dvh.....	<b>47</b>
<b>Şekil 4.21:</b> 4.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane Dvh.....	<b>48</b>
<b>Şekil 4.22:</b> 5.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane Dvh.....	<b>48</b>
<b>Şekil 4.23:</b> 6.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane Dvh.....	<b>49</b>
<b>Şekil 4.24:</b> Tüm Hastalar Tedavi Planı Mesane Dvh .....	<b>49</b>
<b>Şekil 4.25:</b> Tüm Hastalar Fraksiyonlar Arası Mesane Dvh.....	<b>50</b>
<b>Şekil 4.26:</b> Plan Ve Fraksiyonlar Arası Rektum Dvh Ortak.....	<b>50</b>
<b>Şekil 4.27:</b> 24 Fraksiyon Rektum Hacmi Dağılımı .....	<b>51</b>
<b>Şekil 4.28:</b> 24 Fraksiyon Mesane Hacmi Dağılımı.....	<b>52</b>
<b>Şekil 4.29:</b> Planlama Ve Fraksiyonlar Arası Rektum Karşılaştırması.....	<b>52</b>
<b>Şekil 4.30:</b> Planlama Ve Fraksiyonlar Arası Mesane Karşılaştırması.....	<b>53</b>
<b>Şekil 4.31:</b> Konformite İndeks.....	<b>53</b>
<b>Şekil 4.32:</b> Paddick Konformite İndeks.....	<b>54</b>
<b>Şekil 4.33:</b> Gradyent İndeks .....	<b>54</b>
<b>Şekil 4.34:</b> Ctv %99 Karşılaştırma .....	<b>55</b>

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 2.1:</b> Biyolojik Eşdeğer Doz Ve A/B Oranları .....	<b>10</b>
<b>Tablo 2.2:</b> Kliniklerin 2 Gy Eşdeğer Doz İçin Hipofraksiyon Şemaları .....	<b>11</b>
<b>Tablo 2.3:</b> Plan Parametreleri Ve Doz Konstrentleri .....	<b>13</b>
<b>Tablo 2.4:</b> Ultra Hipofraksiyon Çalışmaları.....	<b>15</b>
<b>Tablo 4.1:</b> Fraksiyonlar Arası Endorektal Balon Kayma Değerleri.....	<b>40</b>
<b>Tablo 4.2:</b> İstatiksel Parametreler.....	<b>56</b>
<b>Tablo 4.3:</b> İstatiksel Parametreler.....	<b>57</b>



## **KISALTMALAR LİSTESİ**

**GTV:** Görünen Tümör Hacmi

**CTV:** Klinik Hedef Hacmi

**PTV:** Planlanan Hedef Hacmi

**ERB:** Endorektal Balon

**3B:** 3 Boyutlu

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CI:** Konformite İndeksi

**D2:** Hedefin %2 Hacminin Aldığı Doz

**D98:** Hedefin %98 Hacminin Aldığı Doz

**D50:** Hedefin %50 Hacminin Aldığı Doz

**AAA:** Anizotropik Analitik Algoritma

**BEV:** Işın Gözünden Bakış

**RT:** Radyoterapi

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

**IGRT:** Görüntü Eşliğinde Radyoterapi

**MU:** Monitor Unit

**MV:** Megavoltaj

**IMRT:** Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

**HI:** Homojenite İndeksi

**FFF:** Düzleştirici Filtresiz Işın

**MLC:** Çok Yapraklı Kolimatör

**NTCP:** Normal Doku Komplikasyon Olasılığı

**OAR:** Risk Altındaki Organlar

**RTOG:** Radyasyon Onkoloji Grubu

**TCP:** Tümör Kontrol Olasılığı

**VMAT:** Volümetrik Ayarlı Ark Terapi

**YAAT:** Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi

**TPS:** Tedavi Planlama Sistemi

**ÇYK:** Çok Yapraklı Kolimatör

**SBRT:** Stereotaktik Vücut Radyoterapisi

**6 MV:** 6 MV Düzleştirilmiş Işın

**10 MV:** 10 MV Düzleştirilmiş Işın

**6 FFF:** 6 MV Düzleştirilmemiş Işın

**10 FFF:** 10 MV Düzleştirilmemiş Işın

**ICRU:** Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüm Komisyonu

**YART:** Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

**KV:** Kilovolt

**CBCT:** Koni Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

**Cine-MRI:** Anlık Manyetik Rezonans

## ÖZET

Radyoterapide prostat kanseri alanındaki çalışmalarla birlikte yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan biri de rektal balon yöntemidir. Çalışmada erken evre prostat kanseri hastalarda rektal balon uygulamasının fraksiyonlar arası değişiminin hedef ve kritik organlara dozimetrik etkisi incelenmiştir. Çalışma ultra hipofraksiyon şeması kullanılan 6 hastada toplam 24 fraksiyon üzerinden değerlendirilmiştir. Rektal balonun fraksiyonlar arası yerleştirilmesinde toplam 18 fraksiyondan (tedavi fraksiyonları referans) 8 fraksiyon 4 mm' nin altında 10 fraksiyon 4 mm' nin üstünde ve 13 fraksiyon 7 mm' nin altında, 5 fraksiyon 7 mm' nin üstünde olduğu hesaplanmıştır. 7 mm' nin altında olanlar aynı zamanda 4 mm' nin de altındadır. 4 mm ile 7 mm arasında 5 fraksiyon vardır. Kritik organlar olan mesane ve rektumun bu kayma değerlerine göre değişimleri hesaplanmış ve fraksiyonlar arası hacimsel olarak değerleri hesaplanmış, aldıkları dozlara bakılmıştır. Rektumda dozimetrik ve hacimsel olarak fraksiyonlar arası tutarlılık gözlemlenmekte iken, mesanede dozimetrik ve hacimsel olarak fraksiyonlar arası değişimler göze çarpmıştır. Bu durum fraksiyonlar arası mesane dozlarında farklılıklar ile sonuçlanmıştır. Tedavi planı ve fraksiyonlar arası parametreler olan D2, D98, D50, Paddick CI, HI, ICRU HI, Dmax, PTV %99' da anlamlı fark bulunmuştur. CI, GI, CTV %99' da anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durumda PTV hacminden bir kaçırma olsa dahi CTV' nin gereken miktarda doz aldığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak rektal balon ile tedavi yapılırken balon çok dikkatli bir şekilde yerleştirilmeli, kontrolü BT veya CBCT ile yapılmalıdır. Tedavi planının fraksiyonlar arası tekrarlanabilirlik oranı sağlandığı takdirde prostat kanserinde rektal balon kullanmak prostat radyoterapisi sırasında korkulan bir komplikasyon olan rektum toksistesini azaltmaya yardımcı olabilecektir. Bu durum, hastalar ve klinikler açısından önemli sonuçlara yol açabilir.

**Anahtar kelimeler:** Prostat kanseri, Rektal balon, Ultra hipofraksiyon

## **SUMMARY**

### **Dosimetric And Interfraction Effect Of Rectal, Balloon Application On Target And Critical Organs During Prostate Radiotherapy**

New methods have been developed in radiotherapy with studies in the field of prostate cancer. One of them is rectal balloon method. In this study, the dosimetric effects of the inter-fractional changes of the rectal balloon on the target and critical organs in early stage prostate cancer patients were investigated. The study was evaluated over a total of 24 fractions in 6 patients using an ultra hypofraction scheme. The fraction of the rectal balloon was calculated from 18 fractions, 8 fractions below 4 mm, 10 fractions above 4 mm, 13 fractions below 7 mm, 5 fractions above 7 mm. Those below 7 mm are also below 4 mm. There are 5 fractions between 4 mm and 7 mm. The changes in the critical organs of the bladder and rectum according to these shift values were calculated and the values between the fractions were calculated in volumetric values. In the rectum, between the dosimetric and volumetric inter-fractional accuracy was observed, while the bladder was found to have dosimetric and volumetric inter-fractional inaccuracies. This resulted in differences in inter-fractional bladder doses. D2, D98, D50, Paddick CI, HI, ICRU HI, Dmax, PTV were found to be significantly different in treatment plan and inter-fractional parameters. Were not found significant difference in CI, GI, CTV% 99. In this case, it was observed that CTV received the required amount of dose even if it was an abduction of PTV volume. As a result, when the rectal balloon is treated, the balloon should be placed very carefully and the control should be performed with CT or CBCT. If the inter-fractional reproducibility ratio of the treatment plan is achieved, the use of a rectal balloon in the treatment of prostate cancer may help reduce the rectum toxicity, which is a feared complication during prostate radiotherapy. This can lead to significant outcomes for patients and clinics.

**Key words:** Prostate cancer, Rectal balloon, Ultra hypofraction

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ:

X-ışınları gözle görülmeyen ve iyonizan radyasyon içeren elektromanyetik dalgalardır. X-ışınları tıbbi alanda görüntüleme ve kanser tedavisinde kullanılmaya başlamasıyla birlikte hastanelerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Radyoterapi ise kanser tedavisinde, planlanan iyonlaşmış radyasyon dozunun tanımlanan hedef bölgeye çevre organlara mümkün olan en az doz uygulanarak tümörün ortadan kaldırılması, hayat kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin uzatılmasını amaçlamaktadır.

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın görülen kanser türüdür (1). Son dönemlerde radyoterapi alanındaki gelişmeler ile birlikte prostat kanseri tedavisinde yeni yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerden biri de rektal balon yöntemidir.

Prostat kanserinde radyoterapi uygulanan hastalarda normal doku dozları özellikle rektum dozu, rektum toksisitesi açısından oldukça önemlidir. Rektal balon tedavisindeki amaç, rektum toksisitesinin önlenmesi açısından korunması gereken arka rektumu ışınlanan tedavi alanından uzaklaştırmak ve hareketli olan prostatın sabit kalmasını amaçlamaktır.

Bu çalışmada prostat kanseri hastalarda tedavinin tüm fraksiyonlarında standart olarak kullanılan rektal balonun fraksiyonlar arası değişiminin hedef ve kritik organlara dozimetrik etkisi incelenmiştir. Fraksiyonlar arası tedavinin planlanan tedavi ile aynı olması tedavi kalitesi açısından çok önemlidir. Bu doğrultuda hastaların fraksiyonları öncesinde anlık görüntüleri incelenip, kontrolü yapılmıştır.

Elde edilen kontrol görüntüleriyle balonun yeri, hedef ve kritik organ hacimleri her fraksiyonda incelenmiş ve fraksiyonlar arası tedavilerin planlamaya yaklaşımları analiz edilmiştir.

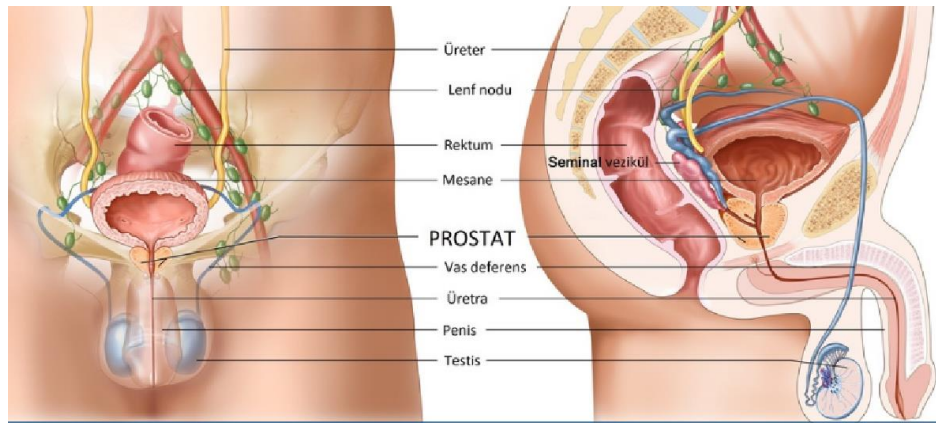
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Prostat Kanseri:

Prostat sadece erkeklerde pelviste bulunan küçük bir bezdir. Penisle idrar kesesi arasında bulunur ve üretrayı (idrar kesesinden penise idrar taşıyan kanal) sarar. Prostatın temel işlevi semen üretimine yardımcı olmaktır. Prostat kanseri erkeklerde en yaygın görülen kanser türüdür (1). Prostat kanserine yakalanma ihtimali yaşla birlikte artar, olguların çoğu 65 yaş ve üstü erkeklerde görülür. Tedavisi nispeten zor gibi görünse de, prostatta genel tablo sıklıkla olumludur. Bunun nedeni prostat kanserinin diğer kanserlerden farklı olarak çok yavaş ilerlemesidir. Yeterince erken tanı konursa, prostat kanseri tedavi edilebilir. Prostat kanseri tedavileri prostatın çıkarılması, hormon tedavisi ve radyoterapidir (1).

### 2.2.Prostat Anatomisi:

Prostat bezi mesanenin tabanıyla ürogenital diafram arasında erkek üretrasını sararmaktadır. Symphysis pubis`in inferior kollarının altında, ovoid şekilde, altta daralmış bir apex ve üstte mesane ile devam eden geniş bir tabandır.Arkada ampulla recti ile komşuluk içinde içerisinde prostatik üretra geçer (2).



Şekil 2.1: Prostat Anatomisi

### 2.3.Prostat Kanseri Tedavi Yöntemleri:

Prostat kanserinde tedavi, cerrahi (radikal prostatektomi, RP), radyoterapi (RT) ve hormonal tedavi (HT) yaklaşımlarının risk gruplarına göre tek başına ya da

birlikte kullanımı ile gerçekleştirilir. Prostat kanserinde tedavinin belirlenmesi tartışmalı alanlardan birisidir. Bunun temel nedenleri: Hastaların yaşam beklentisine ve genel sağlık durumuna göre tedavinin değişkenlik göstermesidir (3). Lokalize prostat kanserinin tedavisinde konsensüs geliştirme konferansında, prostata sınırlı tümörlerde, uygun seçilmiş hastalarda, radikal prostatektomi ve radyoterapinin birbirine eş etkinlikte tedaviler olduğu sonucuna varılmıştır. Hastaların yan etkileri de içerecek şekilde değişik tedavi yöntemleri konusunda bilgilendirilmeleri gerekliliği daha sonra kararlaştırılmıştır. Yaşam beklentisi, konservatif yaklaşım ve yaşam kalitesi hastayla ve eşi veya ilgili diğer kişilerle dikkatlice tartışılmalıdır (4).

### **2.3.1.Konformal ve 3B Radyoterapi:**

Üç boyutlu konformal radyoterapi (3-B KRT) ile, 3-B anatomik bilgiye dayanan tedavileri ve tümöre yeterli doz ve mümkün olan en az şekilde hedef hacme yakın olan normal dokuları korumayı hedefler. Konformal doz dağılımı kavramı da, tümör kontrol olasılığını maksimize etmek (TCP) ve normal doku komplikasyon olasılığını (NTCP) en aza indirmek gibi klinik hedefleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Böylece, 3-B KRT tekniği, istenen klinik sonuçlara ulaşmada hem fiziksel hem de biyolojik kriterleri kapsamaktadır.

3-B KRT'de alanlar optimal olarak tasarlanmış olsa bile, 3-B KRT'nin hedeflerine ulaşılmasında tümörün ve normal dokuların biyolojik cevabının göz önüne alınması gerekmektedir. Başka bir deyişle, bir tedavi planının optimizasyonunun sadece doz dağılımı (örneğin doz volüm histogramları (DVH)) açısından değil, aynı zamanda verilen tümörün ve ışınlanmış normal dokuların doz-cevap karakteristikleri açısından da değerlendirilmesi gerekir. Bunun için TCP ve NTCP'yi içeren çeşitli modeller önerilmiştir ancak bu modelleri doğrulamak için klinik veriler azdır (5).

3-B KRT'nin tedavi planlaması ile konvansiyonel radyasyon tedavisinin tedavisi arasındaki temel ayrım, ilkinin, 3-D anatomik bilgi ve klinik hedeflere uygun olarak doz dağılımının optimizasyonunu sağlayan bir tedavi planlama sisteminin bulunmasını gerektirmesidir. Anatomik bilgi genellikle herhangi bir düzlemde veya

üç boyutta anatomiye yeniden yapılandırmak için işlenebilen, birbirine yakın enine görüntüler şeklinde elde edilir. Görüntüleme modalitesine bağlı olarak, görünür tutulumlar, kritik yapılar ve diğer ilgili işaretler planlayıcı tarafından kesit kesit incelenir. Radyasyon Onkoloğu, görünür tümörü (GTV), şüphelenilen tümör yayılımını ve hastanın hareket belirsizliğini içermek üzere her bir kesitteki hedef hacimleri uygun biçimde çizer. Belirlenen hedefler ve ilgili anatomik yapıları belirleme süreci, segmentasyon olarak adlandırılır (5).

Bir sonraki adım, alanları ve ışın düzenlemelerini tasarlamak için 3-D tedavi planlama yazılımını takip etmektir. Bu sistemlerin en kullanışlı özelliklerinden biri bilgisayar hedefleri ve diğer yapıların beam eye view (BEV) görselleştirmesini sağlayan bilgisayar grafikleridir.

BEV terimi, radyasyon kaynağının bakış noktasından bakıldığında, parçanın hedef ve normal yapılarının, ışının merkez eksenine dik bir düzlemde gösterilmesini ifade eder. BEV seçeneğini kullanarak, alan kenar boşlukları (alan kenarı ile PTV arasındaki mesafe), PTV'nin yeterince yüksek bir izodoz seviyesi (örn., Belirtilen dozun% 95'i) içinde dozimetrik olarak kapsayacak şekilde ayarlanır. Normalde, yaklaşık 2 cm'lik bir alan marjı, bunu başarmak için yeterli kabul edilir, fakat verilen ışın profiline ve PTV civarında kritik yapıların varlığına bağlı olarak daha fazla ayarlamaya ihtiyaç duyabilir (5).

### **2.3.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART):**

YART terimi, karışık doz dağılımını optimize etmek için tedavi ışınının herhangi bir konumundan hastaya eşit olmayan, heterojen bir doz dağılımının verildiği bir radyasyon terapisi tekniğini ifade eder. Plan optimizasyonu için tedavi kriterleri planlayıcı tarafından belirlenir ve belirli bir ışın yön seti için optimal akı profilleri "ters planlama" ile belirlenir. Bu şekilde oluşturulan ışın akı dosyaları, bilgisayar kontrollü olan doğrusal hızlandırıcıya elektronik olarak iletilir, yani hesaplanan yoğunluk modülasyonlu ışınları (IMB'ler) sağlamak için gerekli yazılım ve donanım ile donatılmıştır.

YART'ın klinik uygulaması için en az iki sistem gerektirir: Birincisi; farklı yönlerden yönlendirilmiş çoklu ışın demetleri için eşit olmayan yoğunluk haritalarını hesaplayabilen bir tedavi planlama bilgisayar sistemi (TPS). İkincisi; planlı olmayan düzensiz yoğunluk haritalarının teslim edildiği sistem.

YART'ın prensibi, bir hastanın hedef hacmine yüksek bir doz verirken, çevreleyen normal yapılara kabul edilebilir şekilde düşük doz vermek üzere optimize edilmiş, eşit olmayan heterojen doz dağılımıyla bir dizi farklı yönlerden (veya sürekli arklardan) tedavi etmektir. Tedavi planlama programı, her bir ışını çok sayıda ışın demetine böler, yoğunluk veya ağırlıklarının optimum ayarlarını belirler. Optimizasyon süreci ise ışın demetinin ağırlıklarının veya yoğunluklarının planlamaya uygun olan önceden tanımlanmış doz dağılımı kistaslarını karşılayacak şekilde ayarlandığı ters planlamayı içerir.

Lineer hızlandırıcılar için bilgisayar kontrollü çok yapraklı kolimatör (ÇYK), yoğunluk modülasyonlu ışınları sağlamak için en pratik cihazdır.

Bilgisayar kontrollü çoklu yapraklı kolimatör, sadece konvansiyonel radyoterapi için ışın açıklıklarının şekillendirilmesinde yararlı olmakla kalmaz, aynı zamanda YART yapabilecek şekilde programlanabilir. ÇYK bunu üç farklı şekilde yapabilir (5).

### **2.3.2.1. Statik YART:**

Bu teknikte hasta çoklu alanlar tarafından tedavi edilir ve her alan, tek tip ışın yoğunluğu seviyeleriyle ışınlanmış bir dizi alt alana bölünür. Alt alanlar ÇYK tarafından oluşturulur ve kullanıcı müdahalesi olmadan sıralı olarak bir plan düzeninde verilir. Bir sonraki alt alanı oluşturmak için yapraklar hareket ederken hızlandırıcı kapatılır. Her bir alt alana verilen doz artışlarının hesabı, tedavi planlama sistemi tarafından planlandığı gibi yoğunluk modülasyonlu ışını oluşturur. Bu YART yöntemi de "step-and-shoot" veya "stop-and-shoot" olarak adlandırılır. İstenilen yoğunluk modülasyonunu üretmek için alt alanlar ve yaprak oluşturma dizisi oluşturma teorisi, Bortfeld ve arkadaşları tarafından günümüze gelmiştir (6). Step-

and-shot yönteminin avantajı, mühendislik ve güvenlik açısından uygulama kolaylığıdır.

### **2.3.2.2.Dinamik YART:**

Dinamik YART’ da lifler ışınlama süresince farklı hızlarda ardışık olarak hareket ederler. Temel ilkesi şudur; yoğunluğu ayarlamak için hastanın ışınlanması sırasında ÇYK’ ler hareket eder. Gantry sabit iken liflerin hareketi sabit değildir. Lifler arasındaki açıklık bir nokta boyunca kayar, nokta tarafından alınan radyasyon dozu, önde gelen lifin noktaya ulaşmasıyla takip eden lifin noktayı tekrar bloklaması arasında geçen sürede verilen montör unit (MU) sayısı ile orantılıdır.

Dinamik YART’ da lifler arası açıklık süresi alanlarda farklı akı şiddetleri oluşturacak şekilde kullanılan algoritma tarafından ayarlanır. Bu metot aynı zamanda “sliding window”, “leaf-chasing”, “camera-shutter” ve “sweeping variable gap” olarak da adlandırılmaktadır (5).

Dinamik MLC’ de kullanılacak lifler motorla hareket etmeli ve saniyede 2cm’ den fazla hareket edebilecek bir hıza sahip olmalıdır. Lif hareketleri bilgisayar kontrollü olup pozisyonları doğrulanmalıdır (5).

### **2.3.2.3.Ark Tabanlı YAAT:**

Ark Tabanlı YART’ da Yu ve arkadaşları, alanları sarmak ve ark terapisi modunda gantriyi döndürmek için ÇYK’ ü dinamik olarak kullanan bir yoğunluk ayarlı ark terapi (YAAT) tekniği geliştirmiştir (7). Yöntem, her bir alanın (ark boyunca konumlandırılmış) istenen yoğunluk modülasyonunu üretmeye, üst üste bindirilmiş olan alt alanların bölünmesiyle benzerdir. Bununla birlikte ÇYK, gantri dönerken ve ışın verilirken her bir alt alanı şekillendirmek için dinamik olarak hareket eder. Birden fazla olan ark sayıları, örneğin 5 derece gibi düzenli bir açısal aralıkta yeni konumlara hareket ederek verilir. Her bir ark, her bir gantri açısında bir alt alan sağlamak üzere programlanmıştır. Planlanan tüm arklar ve alt alanları verilene kadar bir sonraki alt alanı vermek için yeni bir ark başlatılır. Ark başına yoğunluğun büyüklüğü ve gereken ark sayısı, tedavinin karmaşıklığına bağlıdır (8).

### **2.3.3.Volumetrik Ark Terapi (VMAT):**

2007 yılında, VMAT adı verilen yeni bir ark terapisi formu tanıtıldı (9). VMAT ile ışın verilirken gantri döndürülebilir ve ark döndürülürken üç parametre değiştirilebilir: bunlar; doz oranı, ışın şekli, ve rotasyon hızıdır (9).

VMAT tekniği tüm hacmi tek seferde tedavi ettiğinden dolayı hedefler tek bir alana dahil edilebildiği sürece, tedavi süreleri genellikle hedefin büyüklüğüne bağlı değildir. IMRT ile karşılaştırıldığında, bu çalışmalar genel olarak VMAT ile benzer veya gelişmiş doz dağılımları üretebildiğini gösterirken, tedavi süresinde yaklaşık 1.5-3 dk azalma ve MU'da yaklaşık %50 azalma görülür (10). MU, lineer hızlandırıcı tarafından üretilen radyasyon miktarının bir ölçümüdür. VMAT'ın dezavantajı ise optimizasyon süresinin daha fazla sürmesidir. Ancak son teknolojik çalışmalar ile birlikte bu dezavantaj da en az seviyeye indirgenmiştir (11).

### **2.4.Prostat Tedavisinde Fraksiyon Rejimleri:**

Modern radyoterapi uygulamasındaki prostat kanseri tedavisi için yüksek hassasiyetle radyoterapi teknikleriyle yapılan tedaviler, tedavi toksisitesini azaltmış ve aynı zamanda dozun artmasına da neden olmuştur. Doz artışının, radyoterapi ile prostat kanserinin tedavisinde biyokimyasal hastalıksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Doz artışı nedeniyle, tedavi şemaları altı ila yedi haftadan sekiz ila dokuz haftaya uzamıştır (12).

Erken çalışmalar, konvansiyonel fraksiyon programları ile elde edilenlere benzer etkinlik ve güvenliğin, üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) kullanılarak daha kısa bir radyasyon tedavisi ile sağlanabilir olduğunu göstermiştir. Bu durum hipo-fraksiyon tedavisi yapılmış hastaların güvenliği ve tedavi etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda uygunluğu kanıtlanırsa, bunların benimsenmesi hastalar ve aileleri için tedavi yükünü azaltacak, radyoterapi maliyetlerini azaltacak ve halihazırda oldukça kalabalık radyoterapi merkezlerini rahatlatacaktır (13).

#### 2.4.1.Klasik Fraksiyon:

Geleneksel olarak, prostat kanserli hastalar 60 ila 78 Gy arasında toplam radyasyon dozları alırlar. Her biri 1.8 veya 2 Gy'lik fraksiyonlarda verilmiştir. Altı ila sekiz hafta boyunca haftada beş gün. Radyobiyojik perspektiften bakıldığında zaman alfa/beta oranı ve geç yanıt veren bir organ olması da göz önüne alındığında bu fraksiyon şeması prostat kanseri için optimal radyoterapiyi vermeyebilir (14). Ayrıca 39 fraksiyonluk bu tedavi şeması hastalar ve aileleri için sosyal, duygusal ve ekonomik yükleri arttırabilir, ayrıca radyoterapi merkezlerinin de yoğunluğunu arttırabilir.

#### 2.4.2.İlımlı Hipofraksiyon:

XX. yüzyılın sonlarında, Brenner ve Hall (15) prostat kanseri için fraksiyon hassasiyetinin çoğu tümörden ve normal dokulardan farklı olduğunu ve bu kanserin hipofraksiyon ile tedavi edilmesini sağlayarak tedavi oranını artırma fırsatını (kısa ve büyük günlük fraksiyonlar) öne sürmüşlerdir. Yaklaşık yirmi yıl sonra, prostat kanseri için yavaş yavaş hipofraksiyonun kullanılması, uluslararası kılavuzlar tarafından desteklenen bir strateji haline gelmiştir (15).

**Tablo 2.1:** Biyolojik Eşdeğer Doz ve  $\alpha/\beta$  Oranları (13)

Farklı $\alpha/\beta$ Değerlerinin Biyolojik Eşdeğer Dozları (BED)						
Toplam Doz (Gy)	Fraksiyon Sayısı	Doz/Fraksiyon (Gy)	$\alpha/\beta = 1$	$\alpha/\beta = 1.5$	$\alpha/\beta = 3$ (geç etkiler)	$\alpha/\beta = 10$ (erken etkiler)
52.5	20	2.6	190.3	144.4	98.4	66.3
60.0	20	3.0	240.0	180.0	120.0	78.0
66.0	33	2.0	198.0	154.0	110.0	79.2
70.0	25	2.8	266.0	200.7	135.3	89.6
70.0	28	2.5	245.0	186.7	128.3	87.5
70.0	35	2.0	210.0	163.3	116.7	84.0
70.2	39	1.8	196.6	154.4	112.3	82.8
74.0	37	2.0	222.0	172.7	123.3	88.8
78.0	39	2.0	234.0	182.0	130.0	93.6

Nedeni ise diğer tümörlerin çoğunun aksine, prostat kanseri, geç yanıt veren normal dokudan daha düşük bir  $\alpha/\beta$  oranına sahip olduğundan, terapötik ajanları önemli ölçüde iyileştirmek için hipofraksiyona yönelik potansiyel vardır. Fraksiyon

büyüklüğü ve terapötik ajan arasındaki ilişki en azından 1 Gy ile 6 Gy arasındaki bir dizi fraksiyon aralığında, lineer kuadratik modelleme kullanılarak, 2 Gy fraksiyonunda (EQD2) verilen eşdeğer bir dozun hesaplanmasını mümkün kılan en iyi şekilde hesaplanarak herhangi bir toplam doz için D, fraksiyon sayısı d ve alfa-beta oranı,  $\alpha/\beta$  (16).

$$EQD_2 = D \times [(d + \alpha/\beta)/2 Gy + \alpha/\beta]$$

Tümör için risk altındaki normal dokulardan daha düşük bir  $\alpha/\beta$  oranı, hipofraksiyasyon ile iyileştirilmiş bir terapötik ajan oranını öngörür. Örneğin, tümör için EQD2 dozlarının oranı (varsayılan tümör için  $\alpha/\beta$  değeri 1.5) geç normal dokuya (normal doku için varsayılan  $\alpha/\beta = 3$  olan) fraksiyon büyüklüğünün artmasına bağlı olarak kabul edilebilir yan etki risklerini korumak için toplam dozu sınırlandırırken, fraksiyon başına dozun artmasının bir fonksiyonu olarak terapötik ajanların etkisi şekilde gösterilmiştir (17,18).

**Tablo 2.2:** Kliniklerin 2 Gy Eşdeğer Doz İçin Hipofraksiyon Şemaları (19)

2 Gy Eşdeğer Fraksiyonunda Toplam Doz (EQD2)								
Referanslar	Hasta Sayısı	Doz/Fr Byk/Frks Sayısı	$\alpha/\beta = 1.5$ (Tümör)	$\alpha/\beta = 3$ (geç etki)	Med F/U (mo)	Intermed Risk % bDFS	$\geq$ Grade 2 Geç Toksikite (%) GI	$\geq$ Grade 2 Geç Toksikite (%) GU
Livsey et al Manchester	705	50 Gy/3.13 Gy/16 fx	66 Gy	61.3 Gy	60	56 (5 yr)	5	9
Akimoto et al Gumma	52	69 Gy/3 Gy/23 fx	88.7 Gy	82.8 Gy	33	-	25	-
Tsuji et al Chiba	201	66 GyE/2/3 GyE/20 fx (carbon ions)	90.5 Gy	83.1 Gy	30	97	2	6
Higgins et al Edinburgh	300	52.5 Gy/2.625 Gy/20 fx	61.9 Gy	59.1 Gy	12	55	-	-
Soete et al Jette,	36	56 Gy/3.5	80 Gy	72.8 Gy	-	-	-	-

<b>Belgium</b>		Gy/16 fx						
<b>Martin et al Princess Margaret</b>	92	60 Gy/3 Gy/20 fx	77.2 Gy	72 Gy	36	85	4	3
<b>Kupelian et al Cleveland Clinic</b>	770	70 Gy/2.5 Gy/28 fx	80 Gy	77 Gy	45	85	4.5	5.3
<b>Ritter et al Wisconsin</b>	100	64.7 Gy/2.94 Gy/22 fx	82.6 Gy	77 Gy	38	95	8.5	1
	100	58.1 Gy/3.63 Gy/16 fx	85.1 Gy	77 Gy	24			
	80 (active )	51.6 Gy/4.3 Gy/12 fx	85.5 Gy	75 Gy	14			
<b>Lukka et al NCIC</b>	466	52.5 Gy/2.625 Gy/20 fx	61.9 Gy	59.1 Gy	68	40	1.3	1.9
	470	66 Gy/2 Gy/33 fx	66 Gy	66 Gy				
<b>Yeoh et al Adelaide</b>	108	55 Gy/2.75 Gy/20 fx	66.8 Gy	63.2 Gy	48	57.4	Alternate scoring	Alternate scoring
	109	64 Gy/2 Gy/32 fx	64 Gy	64 Gy		55.5		
<b>Pollack et al Fox Chase</b>	150	70.2 Gy/2.7 Gy/26 fx	84.2 Gy	80 Gy	-	-	-	-
	150	76 Gy/2 Gy/38 fx	76 Gy	76 Gy	-	-	-	-
<b>RTOG 0415</b>	Devam (to 1067 hasta)	70 Gy/2.5 Gy/28 fx	80 Gy	77 Gy	-	-	-	-
		73.8 Gy/1.8 Gy/41 fx	69.9 Gy	70.8 Gy	-	-	-	-
<b>Khoo et al MRC</b>	Devam (to 2100 hasta)	57 Gy/3 Gy/19 fx	73.3 Gy	68.4 Gy	-	-	-	-
		60 Gy/3 Gy/20 fx	77.2 Gy	72 Gy	-	-	-	-

Sonuç olarak, toplanan veriler, kısaltılmış bir radyoterapi sürecinin, en azından konvansiyonel yöntem kadar güvenli hatta daha etkili olduğunu ve bu nedenle

mevcut uygulamada değişen eğilimlerin desteklendiğini göstermektedir. Klinik çalışmalarda da fraksiyon başına artan dozların normal doku toksisitesini korurken, tümör kontrolünü arttırdığı göstermektedir. Bu stratejiyi doğrulamak için çalışmaların sürdüğü ve gelişmelerin hipofraksiyonu etkili kıldığı gözükmektedir (13)(20).

**Tablo 2.3:** Plan Parametreleri ve Doz Konstrentleri (13)

		<b>OCOG-PROFIT</b>		<b>RTOG-0415</b>	
<b>Doz Reçetesi</b>		60 Gy in 20 (3 Gy) fraksiyon	78 Gy in 39 (2 Gy) fraksiyon	70 Gy in 28 (2.5 Gy) fraksiyon	73.8 Gy in 41 (1.8) Gy fraksiyon
<b>CTV Tanımı</b>		Konturlu prostat ve seminal vezikül	Uygunsa	Prostat ve ilk 1 cm' lik seminal vezikül	
<b>CTV Dozu</b>	Minimum	60 Gy	78 Gy	70 Gy	73.8 Gy
	Maksimum	64.2 Gy	83.5 Gy	-	-
<b>PTV Tanımı</b>		7 mm genişletme arkaya (rektuma doğru) ve diğer tüm yönlerde 10 mm		5-10 mm çevresinde CTV	
<b>PTV Dozu</b>	Minimum	57 Gy	74.1 Gy	70 Gy	73.8 Gy
	Maksimum	63 Gy	81.9 Gy	74.9 Gy	79 Gy
<b>Mesane Kriterleri</b>	Konturlu Mesane Duvarı				
	50%' sinden daha azı	37 Gy	53 Gy	-	-
	70%' inden daha azı	46 Gy	71 Gy	-	-
	<b>Mesane Hacmi:</b>				
	≤15% to receive more than	-	-	79 Gy	80 Gy
	≤25%' inden daha fazlası	-	-	74 Gy	75 Gy
	≤35%' inden daha fazlası	-	-	69 Gy	70 Gy
	≤50%' sinden daha fazlası	-	-	64 Gy	65 Gy
<b>Rektum Kriterleri</b>	Konturlu Rektum Duvarı				
	50% ' sinden daha azı	37 Gy	53 Gy	-	-
	70% ' inden	46 Gy	71 Gy	-	-

	daha azı				
	<b>Rektum Hacmi:</b>				
	≤15%' inden daha fazlası	-	-	74 Gy	75 Gy
	≤25%' inden daha fazlası	-	-	69 Gy	70 Gy
	≤35%' inden daha fazlası	-	-	64 Gy	65 Gy
	≤50%' sinden daha fazlası	-	-	59 Gy	60 Gy
<b>Femur Başları</b>	≤5% alan	>43 Gy	>53 Gy	-	-
<b>Penile Bulb Kriterleri</b>	Ortalama Doz	-	-	≤51 Gy	≤52.5 Gy

### 2.4.3.Ultra Hipofraksiyon:

Bu tez çalışmasında da uygulanan prostat için yeni trendlerden biri sayılabilecek olan ultra hipofraksiyon, sadece 4-5 fraksiyondan oluşur. Bazı durumlarda, fraksiyon başına önemli ölçüde daha yüksek dozlar kullanılmış olmasına rağmen, özellikle Timmerman ve arkadaşlarının çalışmalarında fraksiyon başına 8,9 ve 10 Gy' lere çıkılıp toplamda 45, 47,5 ve 50 Gy gibi yüksek dozlar kullanılmıştır. Ancak tipik olarak, 6 ve 7,5 Gy gibi fraksiyon şemaları ile toplamda 5 fraksiyon şeklinde uygulanır. Tümör kontrolü ve normal doku toksisitesi açısından oldukça başarılı sonuçları olan bu fraksiyon şeması, hastanın yaşına ve endikasyonuna göre uygun bir şekilde uygulandığında sonuçları oldukça etkilidir. Diğer bir bakış açısından ise hastanın sosyoekonomik durumu ve kliniklerin yoğunluğu açısından da ultra hipofraksiyon şeması başarılı bir tedavi yöntemi olarak gözükmektedir.

Bununla birlikte bazı belirsizlikler, bu tür fraksiyon rejimi uygulanırken araştırmayı zorunlu kılmaktadır. Tedaviyi kısaltmaya yönelik çabalar, henüz tam olarak olgunlaşmamış olan ultra hipofraksiyon için, daha ılımlı bakılabilecek hipofraksiyonasyon kullanılarak elde edilen sonuçların bir dereceye kadar değişmesine bağlıdır. Buna ek olarak, bu yüksek dozların biyolojik etkililiğini tahmin etmek için modifiye veya başka şekilde lineer kuadratik modelin geçerliliği üzerinde önemli belirsizlikler devam etmektedir.

Örneğin, farklı radyasyon hasarı mekanizmalarının kısmi katkısı, standart modellerden güvenilir olmayan tahminler üreterek, artan fraksiyon büyüklüğü ile muhtemelen değişmektedir (21).

Teoride, reoksijenasyon ve redistürbasyonun potansiyel tümör kontrolünü artıran katkıları, fraksiyon sayısı azaldıkça ve tedavi süresi kısaldıkça azalabilir. Ayrıca immobilizasyon, hedef hareket ve görüntü rehberliği gibi tedavi bölgesinin doğruluğu ile ilişkili kalite kontrol konularında, uygulanan fraksiyon sayısı azaltıldığından dolayı daha büyük dikkat ve özen gösterilmelidir. Ultra hipofraksiyona yönelik birçok prospektif çalışma halen devam etmektedir.

**Tablo 2.4:** Ultra Hipofraksiyon Çalışmaları (19)

<b>2 Gy Eşdeğer Fraksiyonunda Toplam Doz (EQD2)</b>							
<b>Referanslar</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Doz/Fr Byk/Frks Sayısı</b>	$\alpha/\beta = 1.5$ (Tümör)	$\alpha/\beta = 3$ (geç etki)	<b>Med. F/U (mo)</b>	$\geq$ Grade 2 Geç Toksikite (%) GI	$\geq$ Grade 2 Geç Toksikite (%) GU
<b>Madsen et al Virginia Mason</b>	40	33.5 Gy/6.7 Gy/5 fx	78 Gy	64.9 Gy	41	7.5	20
<b>King et al Stanford</b>	41	36.25 Gy/7.25 Gy/5 fx	90.6 Gy	74.3 Gy	33	15	29
<b>Widmark Umea</b>	105	42.7 Gy/6.1 Gy/7 fx	92.7 Gy	77.7 Gy	-	-	-
<b>Tang et al Univ. Torino</b>	30	35 Gy/7 Gy/5 fx	85.1 Gy	70 Gy	12	13	13
<b>Timmerman UTSW, Dallas</b>	10 (ongoing)	50 Gy/10 Gy/5 fx	164 Gy	130 Gy			
	-	52.5 Gy/10.5 Gy/5 fx	180 Gy	142 Gy			

### **2.5.Görüntü Rehberliğinde Prostat Radyoterapisi:**

Radyasyon planlamasının ve ışınlamasındaki belirsizliğini en aza indirmek için çeşitli stratejiler kullanılabilir. Hedef belirleme teknikleri, hedef belirleme sürecine

yardımcı olmak için görüntü rehberliğinde kullanılabilir. Bağırsak ve mesane protokolleri, fraksiyonlar arası ve fraksiyon içi hareket ve deformasyonu azaltmak için kullanılabilir ve endorektal bir balon kullanılarak prostatın immobilizasyonu sağlanabilir. Hastanın fraksiyonlar arası hareketini azaltmak için pelvik sabitleyici kullanılabilir (22).

Görüntü rehberliği, tedavi doğruluğunu optimize etmek ve tedaviyle ilgili belirsizlikleri en aza indirmek için tasarlanmış herhangi bir stratejinin önemli bir bileşenidir. Bu, sistematik setup hatalarını tanımlamak ve düzeltmek için kemik anatomisinin bir günlük portal filmi görüntüleme ile olabilir. Rastgele ve sistematik setup hatalarını tanımlayabilecek ve potansiyel olarak düzeltebilecek online günlük yumuşak doku görüntüleme ve düzeltme, karmaşık yapılarda normal doku deformasyonunun önüne geçmede yardımcı olabilir.

Görüntüleme tekniklerinde bir diğer yöntem de prostata yerleştirilmiş fiducial markerlardır. Rastgele ve sistematik setup hatalarını tanımlayabilen, ancak hedef ve normal doku deformasyonu veya seminal vezikül (SV) hareketini belirleyemeyen orta düzey bir görüntü rehberliği stratejisidir.

Prostat kanseri için çok ilginç ve yeni bir görüntü rehberliği tekniği de prostat bezine pasif mikro transpondörlerin yerleştirilmesini içerir (22). Bu markerlar tedavi sırasında hedef organın gerçek zamanlı takibine izin verir. Planlama ve setup hatalarında oluşan belirsizliklerin belirlenmesini sağlayarak uygun modifikasyon ve radyasyon planlaması teknikleri ile PTV marjını mümkün olduğunca küçük tutacak ve tedaviye bağlı toksisitenin en aza indirilmesini sağlayacaktır. Yeterli bir PTV sarımı ile belirsizliklerin hesaplanması, hedefe yönelik düşük doz riskini ortadan kaldıracaktır (22).

Prostat kanseri planlaması ve uygulanmasında ana geometrik belirsizlik kaynaklarından birisi de çizim sırasında hedef belirleme hatasıdır. Başka bir belirsizlik ise fraksiyonlar arası prostat hareketinden oluşan deformasyon ve fraksiyon içi prostat hareketi deformasyonudur. Bu belirsizlik kaynaklarının

sebepleri ve büyüklükleri (biliniyorsa) bu bölümde detaylı olarak tartışılmalıdır. Genel olarak kullanılan marjları kullanarak ya da PTV' yi bireysel hastaya daha iyi uyarlamak için adaptif bir strateji kullanarak, yeterli bir PTV marjı da oluşturulabilir (23).

## **2.6.Kritik Organ Ayırma Yöntemleri:**

Prostat kanseri tedavisinde radyoterapi uygulanacak hedef organ olan prostat olduğundan dolayı prostatın komşuluğunda bulunan kritik organları hedeften olabildiğince uzaklaştırmak ve korumak oldukça önemlidir. Prostat kanseri tedavisinde başlıca kritik organlar olan rektum ve mesane hastanın hayati fonksiyonları açısından oldukça önemli organlardır.

Bu organları korumak için görüntü rehberliğinde radyoterapinin önemi oldukça büyüktür. Bununla birlikte alternatif metotlar da prostatı sabitleme ve özellikle rektal toksisiteyi düşürmek amacıyla uygulanabilir. Bunlar sırasıyla klasik yöntem, spacer jel yöntemi ve endorektal balon yöntemidir.

### **2.6.1.Klasik Yöntem:**

Prostat hareketli bir organ olduğundan dolayı radyasyon tedavisi sırasında doğru bir şekilde hedeflemek için pelvis kemikleri içindeki pozisyonel değişkenlikler dikkate alınmalıdır (27,28). İlk çalışmalar, prostattaki pozisyonel değişkenliğinin, mesane ve rektal dolgunluktaki değişikliklerle büyük ölçüde etkilendiğini göstermiştir (27,29). Apekteki bağlanma nedeniyle bezin tabanında daha büyük bir hareket potansiyeli vardır ve lateral planlarda hareket, pelvik yan duvar ile sınırlıdır (30). Ayrıca, seminal veziküller prostattan bağımsız olarak hareket edebilir. Daha ayrıntılı çalışmalar, rektal hacim değişikliklerinin, mesane hacmi değişikliklerinden (26,31,32) ve prostat hareketinden daha fazla etkilendiğini göstermiştir (24,25). Cine-MRI çalışmaları ayrıca prostat bezinin deforme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (32-33).

Prostat konturu ve pozisyonundaki bu değişikliklerin tümü, bir tedavi süreci boyunca veya herhangi bir tedavi fraksiyonu sırasında gerçekleşebilir. Bu durum

PTV' de hedef kaçırma riski yaratacağından dolayı yeterli bir şekilde hesaba katılmalıdır. Gerekli olan güvenli tedavi hacmi, CTV' den çok daha büyüktür ve daha küçük bir PTV' ye ve gelişmiş normal doku korumasına olanak tanımak için, fraksiyonlar arası ve fraksiyon içi hareketin etkisini en aza indirecek şekilde önlemler alınıp, hazırlanmalıdır.

Prostat pozisyonundaki fraksiyonlar arası değişimin gözlemlenmesi, yerleştirilmiş fiducial marker ve sıralı BT taramaları kullanılarak hesaplanmıştır. Tek bir fraksiyon süresi boyunca prostat hareketi (fraksiyon içi hareket), cine-MRI yöntemiyle, yerleştirilmiş markerlar ile portal görüntülerinin sinüs döngüleri alınıp, transabdominal ultrason ve yerleştirilmiş pasif transponderlerle bulunmuştur (23).

#### **2.6.2. Spacer Jel Yöntemi:**

Radyoterapi sırasında prostatın hareket potansiyeli, özellikle uzun tedavi süreli modern hipofraksiyon tedavilerde her zaman bir kaygı oluşturmuştur (34).

Spacer jeller, prostat kanseri için radyasyon tedavisinde bir seçenektir. Rektum ve prostat arasında boşluk sağlayan bir aralayıcı görevi görür ve rektumun radyasyona maruziyetini azaltır. Radyasyon tedavisinin başlangıcından önce ultrason probu eşliğinde yerine enjekte edilir. Hastalar, prosedür için genel anestezi altında uyanık veya uykuda olabilir. Spacer jeller ağırlı değildir, radyasyon tedavisi sırasında stabil kalır ve radyasyon tedavisi tamamlandıktan sonra vücut tarafından yavaş yavaş emilir (35).

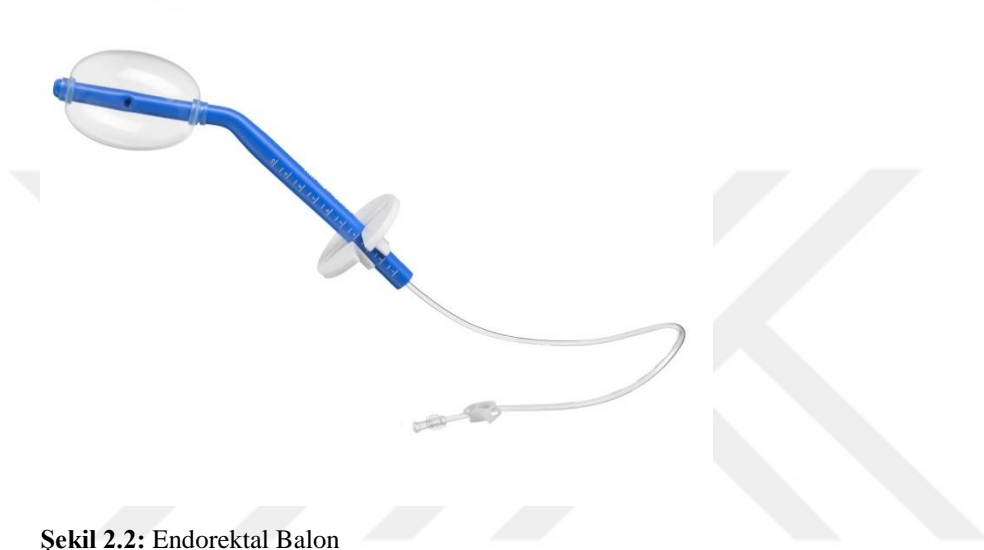
Bir spacer jel için gereklilikler iyi tolere edilebilen bir yerleştirme, iki aya kadar radyoterapi ve biyodegradasyon sırasında stabil bir konumdur. Kullanılan jel alerjik veya toksik olmamalıdır (36). Spacer jel tekniği, Pinkawa ve ark. tarafından yapılan bir çalışma ile kanıtlandığı gibi tedavi boyunca rektumun tutarlı bir şekilde korunduğunu göstermiştir (37).

Spacer jeller, olumsuz olay belirtileri düşük olan hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Erken yapılan çalışmalar belirgin bir rektal koruyucu etki ve radyasyona maruz kalan rektal hacimde azalma olduğunu göstermiştir. Bunlar akut ve geç rektal

toksisitelerin insidansında bir azalmaya neden olmuştur. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak spacer jeller prostat kanseri tedavisinde standart olarak yer almaları için büyük bir umut vaat etmektedir (38).

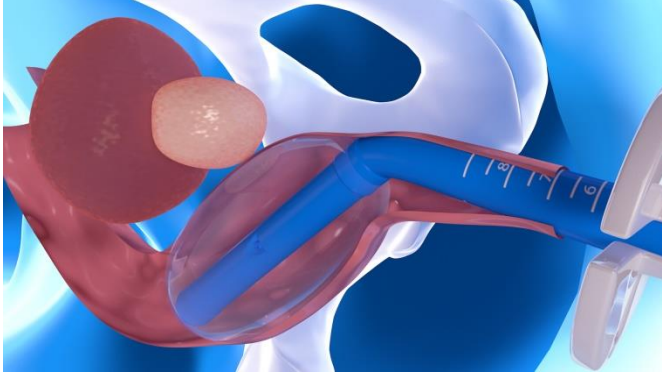
### **2.6.3.Endorektal Balon Yöntemi:**

Bu tez çalışmasında da kullanılan ve giderek yaygınlaşması beklenen bir tedavi yöntemi de rektal balon yöntemidir.



**Şekil 2.2:** Endorektal Balon

Prostatın stabilize edilmesi ve arka rektal duvarın uzaklaştırılması amacıyla hipofraksiyone prostat tedavisi sırasında endorektal balon (ERB) kullanılabilir. ERB, hedefin fraksiyon içi hareketini azaltmaya hizmet eder (39). Özellikle marjlar küçük olduğunda ve fraksiyon başına doz yüksek olduğunda, prostatın ERB kullanımıyla aktif olarak yer değiştirmesi sırasında dikkatli olunmalıdır. ERB' nin uygun ve doğru kullanımı rektal toksisiteyi azaltabilir. En önemlisi de arka rektumun tedavi bölgesinden uzaklaştırılmasını sağlayarak arka rektumda bulunan kök hücrelerin, tedavi sırasında radyasyona olan maruziyetini azaltıp daha hızlı kendini toparlamasını sağlar (40). Klinik çalışmalarda da kanıtlanan arka rektum da bulunan hücre kökleri rektumun kendini yenilemesi açısından büyük önem arz etmektedir.



**Şekil 2.3:** Rektal Balonun Yerleştirilmesi

Hava ile duvar ara yüzeyindeki cilt koruma etkisinden dolayı, balon sayesinde ön rektal duvarın aldığı doz önemli ölçüde artmaz (41,42). Dolayısıyla ön rektal doza bağlı olan rektal toksisite azalmış olur (43-44).

Bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda planlama hedef hacmi (PTV), mesane ve rektal duvar pozisyonları arasında maksimum uyum sağlaması için ilk hasta pozisyonlanmasından sonra ERB hacmi ve prostat pozisyonu fraksiyonlar arası CBCT ve manuel yollarla kontrol edilmesi gerekmektedir (45).

Prostat tedavisi için bir rektal balon sabitleyici kullanmak, hem fraksiyonlar arası organ kayma riskini, hem de solunum ve gaz nedeniyle hareket halinde olabilecek prostat hareketini azaltır. Ek olarak prostatın solunum hareketi, iskelet hareketine göre esasen elimine edilir. Bugüne kadar hastalar çok rahatsızlık çekmeden balonu tölere etmişlerdir ve rektal balonun kullanımının klinik olarak uygulanabilir olduğunu göstermişlerdir (46).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM:**

#### **3.1.ARAÇ VE GEREÇLER:**

Bu çalışma Acıbadem Maslak Hastanesi'nde bulunan ekipmanlar yardımıyla yapılmıştır. Bunlar sırasıyla şu şekildedir;

1. Eclipse® versiyon 13.6 Tedavi Planlama Sistemleri (TPS)
2. Cone-Beam Bilgisayarlı Tomografi
3. Varian TrueBeam™ STx Lineer Hızlandırıcı
4. Eclipse® Offline Review TPS
5. IBM SPSS® 23 Programı

#### **3.1.1.Tedavi Planlama Sistemleri (TPS):**

Tedavi Planlama Sistemi (TPS) yazılım, bilgisayar ve çevre birimlerden oluşan üç boyutlu konformal tedavi, brakiterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi birçok tedavi tekniğinde planlama yapabilen ve belirli bir program altında çalışabilen yazılımdan oluşan bir sistemdir. Bilgisayar ortamında farklı enerjilerde, farklı kaynak cilt mesafelerinde (SSD), istenilen alan boyutlarında foton ya da elektron demetleri oluşturmak ve bu demetleri farklı tedavi teknikleri kullanarak hastaya yöneltmek ve ışınlanan bölgedeki doz dağılımlarını elde etmek mümkündür.

Tedavide kullanılan cihaza ait dozimetrik parametreler, planlama sistemine kuruluş aşamasında yüklenmekte ve periyodik olarak kontrolü yapılmaktadır. Hastaya ait bilgiler ise tedavi aşamasında uygun bir biçimde girilmektedir. Her hastaya ait kontur, bilgisayarlı tomografi kesitleri, simülasyon filmi, radyografik görüntü vb. veriler, kaynaklarından doğru bir şekilde alınarak planlama sistemine yüklenir. Hastanın ışınlanacak bölgesinde yer alan kritik organların sınırları BT görüntülerinden kesit kesit çizilerek tedavi edilecek hedef hacim radyasyon onkolokları tarafından belirlenir. Daha sonra istenilen özelliklere sahip olan foton ya da elektron demetleri oluşturularak, hedef bölge üzerine gönderilir. Yazılım da, girilen tüm bilgileri göz önünde bulundurarak istenilen dozimetrik hesaplamaları gerçekleştirir, doz dağılımlarını oluşturur (5).

### 3.1.2.Cone-Beam Bilgisayarlı Tomografi:

MV CBCT sistemi, lineer hızlandırıcı ile entegre iş akışı uygulamasına bağlı MV görüntüleme için uyarlanmış yeni bir amorf silikon düz panelden oluşur. Bu projeksiyon görüntüleri CBCT görüntü rekonstrüksiyon, CBCT görüntü kayıt ve uzaktan couch pozisyon ayarı için otomatik BT edinimi sağlar. Aynı zamanda gerçek tedavi pozisyonunda, dozun verilmesinden önce planlama BT momentlerine sıkı bir şekilde hizalanabilen, hastanın pozisyonunun doğrulanmasına ve düzeltilmesine izin veren üç boyutlu bir hasta anatomisi hacmi sağlar. Standart bir tedavi için, 45 sn'de 6-MV ışını ile 200 projeksiyon portalı görüntüsü elde edilir. MV CBCT görüntüsü daha sonra tedavinin başlamasından 2 dakika sonra yeniden yapılandırılır. Görüntü toplama sistemi çok güvenilir bir şekilde gerçekleştirir ve sınırsız sayıda ardışık CBCT gerçekleştirme imkanı sunar. MV CBCT için kullanılan doz klinik uygulamaya bağlıdır. Ancak standart olarak 2 ila 10 cGy arasındadır. En az bir hastaya günde bir CBCT yapıldığında, 6–10 cGy doz alır. MV CBCT sistemi, prostat gibi yapıları görselleştirmek için milimetrenin altında lokalizasyon hassasiyetini ve yeterli yumuşak doku çözünürlüğünü gösterir.

MV CBCT' nin belki de en çekici özelliklerinden biri de sadeliğidir. Sadece bir kaynak vardır. Işının kendisi ve dedektör olarak EPID. Bu durum terapistler tarafından hastaya kolay erişim sağlar. Görüntüleme sistemi ve tedavi birimi, aynı izomerkezi tanım olarak alır. Görüntü doğrudan ışınla bulunur ve gerekli kalite kontrol minimumda tutulur.

Radyasyon onkolojisinde bir klinik görüntüleme aracı olarak MV CBCT' nin gelişimi hızla ilerlemektedir. İlk kez Ekim 2003'te bir baş ve boyun hastasının düşük doz MV CBCT' si alındı (47). Ağustos 2004'te, pelvik bölgedeki prostat, mesane ve rektum gibi organları ve kafadaki göz küresini görüntülemek için yeterli yumuşak doku kontrastıyla MV CBCT uygulandı. 2005 ilkbaharında, University of California San Francisco Comprehensive Cancer Center' da bulunan iki Siemens lineer hızlandırıcı üzerine kurumsal gözden geçirme onaylı MV CBCT sistemleri kuruldu ve kliniklerin belirlenmesi için çalışmalar başlatıldı (48).

O zamandan beri yaklaşık 250 klinik MV CBCT sistemi aldı. MV CBCT sistemi hastaları hizalamak, omurilik kaymalarını saptamak, tümör büyümesini ve küçülmesini izlemek, akciğerdeki durağan tümörleri izlemek ve kilo kaybının dozimetrik etkisini değerlendirmek için kullanılır. MV CBCT ayrıca metallerin oluşturduğu artefaktların BT görüntülerinde yapıların tanımlanmasını büyük ölçüde geliştirmiştir (49)(50).



Şekil 3.1: Varian Cone-beam CT Simülör

### 3.1.3. TrueBeam™ STx:

Bu tez çalışmasında kullanılan cihazlardan biri olan Varian TruebeamSTx lineer hızlandırıcısında foton ve elektron tedavileri yapılabilmektedir. Foton tedavilerinde 6 MV, 10 MV, 6 FFF, 10 FFF enerjileri kullanılmaktadır. Elektron tedavilerinde ise 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV elektron enerjileri kullanılmaktadır. Cihazın kolimatör kısmında ise her iki tarafında 60' ar tane olmak üzere 120 adet doz dağılımı ve

optimizasyonunu sağlayan çok yapraklı kolimatörler (HD MLC) bulunmaktadır. Bu çok yapraklı kolimatörler merkezde 0,25 cm, kenarlarda ise 0,5 cm genişliğindedir.

TruebeamSTx cihazında üç boyutlu konformal radyoterapi yapılabildiği gibi yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) planları da rahatlıkla yapılabilmektedir. En küçük alan açıklığı 0,5×0,5 cm<sup>2</sup> en büyük alan açıklığı ise 40×40 cm<sup>2</sup> dir. MV ve KV enerjilerindeki görüntüleme kollarıyla iki boyutlu görüntüleme ile üç boyutlu kV-CBCT görüntüleme özellikleriyle görüntü rehberliğinde radyoterapi imkanı sunar. Yüksek teknoloji görüntüleme sistemleri ve küçültülmüş çok yapraklı kolimatrleri ile küçük alanlarda ve stereotaktik radyoterapi tedavilerde oldukça başarılıdır.

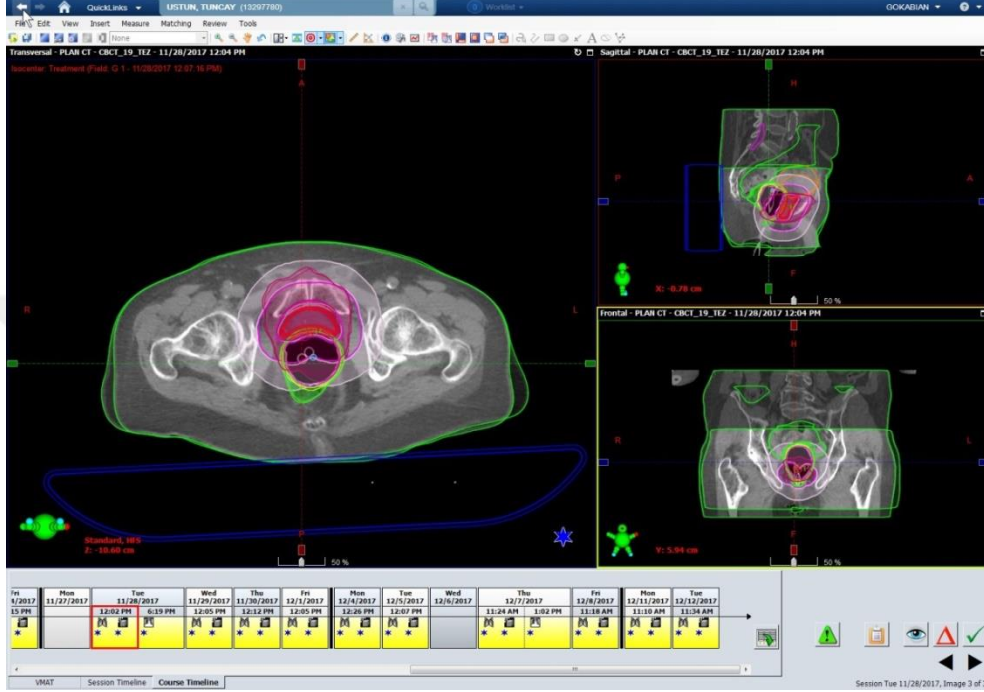


**şekil 3.2:** TruebeamStx Lineer Hızlandırıcı

#### **3.1.4.Offline Review:**

Varian Eclipse planlama sisteminde bulunan “offline review” sistemi tedaviye giren hastaların günlük takip edilmesi imkanını sunar. Hastaların görüntü rehberliğinde radyoterapi eşliğinde girdiği tedavilerde görüntü kayıtlarını tutup, geriye dönük olarak incelenmesini sağlar. İncelemeler sırasında CBCT görüntüleriyle

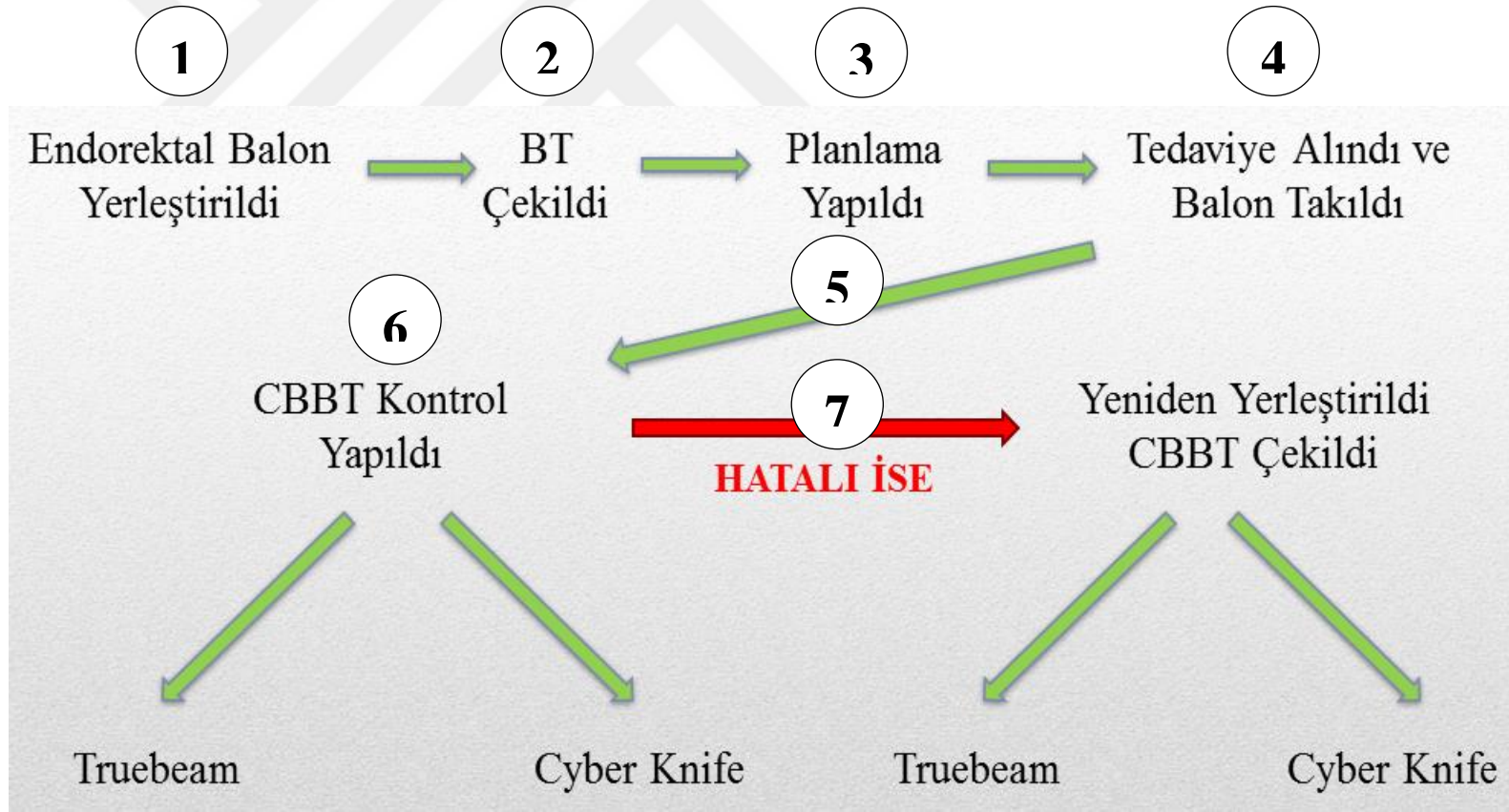
düzeltilmeler yapılabilir ve üzerinde yeni planlamalar yapılabilir. Bu tez çalışmasında da “offline review” sayesinde hastaların CBCT’ leri üzerine yeniden kontur çizilip planlamalar yapılarak fraksiyonlar arası hedef ve kritik organların dozimetrik etkisi incelenmiştir.



Şekil 3.3: Eclipse Offline Review

“Offline review” stratejilerinin gerekçesi, marj gereksinimlerinin baskın olarak sistematik hatalar ve rastgele hatalarla belirlendiği yönündedir. Offline protokoller, günlük varyasyonu düzeltilmeden bir hastanın ortalama hatasını düzeltmeyi amaçlamaktadır. Sınırlı iş yükü ile marj azaltmada büyük bir imkan sağlarlar. “Offline review” i yürütmek için istatistiksel prosedürler, elektronik portal görüntüleme alanından kapsamlı bir şekilde ele alınmıştır. Erken düzeltme stratejileri, sistematik hataların asgari iş yüküyle düzeltilmesini hedeflemiştir. Bu protokollerin daha fazla iyileştirilmesi için yeni güncellemeler gelmektedir (51).





Şekil 3.5 : Endorektal Balon Hastalarının Tedaviye Hazırlık Süreci

### **3.2.1.Endorektal Balonun Yerleştirilmesi:**

QLRAD şirketinin ürettiği RectalPro isimli endorektal balon hastaya yerleştirilirken hasta masada yan döndürölür. Rektal çubuk hastaya göre 8-10 cm arasında ayarlanıp, stabilize edildi ve her fraksiyon bu uzunluk aynı şekilde ayarlandı. Rektal balon hastanın rektumuna yerleştirilmeden önce 100 cm<sup>3</sup> hava ile şişirilip balondaki olası hata kontrol edilir. Balonda herhangi bir problem yok ise çubuğun ucundaki balona kayganlaştırıcı jel sürölüp, balonu şişirmeden hastanın rektumuna, sakruma paralel bir şekilde itilir. Hastanın rektumuna 8-10 cm uzunluğunda yerleştirilen rektal çubuk ucundaki balon, şırınga ile yavaş bir şekilde 100 cm<sup>3</sup> hava ile şişirilip klips yardımıyla hava kaçırmayacak bir şekilde kilitledikten sonra hasta sırt üstü yatarak BT cihazına götürölür.

### **3.2.2.Bilgisayar Tomografi Çekimi:**

Acıbadem Maslak Hastanesi radyoloji bölümünde bulunan Siemens Somatom Force marka BT cihazı X-ışını kullanılarak prostat bölgesinin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik teşhis yapar. Radyolojik inceleme sırasında hastalar bilgisayarlı tomografi cihazının masasında hareket etmeksizin yatırılır. Uygun kesit aralığında 1 ila 2 saniye içerisinde radyolojik görüntüleri elde edilir. Elde edilen görüntüler işlenerek DICOM yardımıyla Tedavi Planlama Sistemi (TPS)' e gönderilir.

### **3.2.3.Hastaların Kritik Organlarının Konturlanması ve Hedefin Belirlenmesi:**

Radyoloji bölümünden gelen BT görüntülerini dozimetrist TPS' e indirir. Radyasyon onkoloğu ve dozimetrist prostat çevresinde bulunan kritik organlar olan rektum, rektal duvar, mesane, rektal balon, femur başları, penil bulb organlarını konturlar. Daha sonra radyasyon onkoloğu tümörün yerini belirledikten sonra tümörün şeklini çizer. Görünen tümör yatağı için gross tümör volüm (GTV), subklinik hedefler için clinical target volüm (CTV) ve gerekli olan radyasyon onkoloğunun uygun gördüğu şekilde internal marj ve setup hatalarına göre planning target volüm (PTV) marjlarını verir.



Şekil 3.6: Eclipse Counting Sagittal Görünüm

### 3.2.4. Hasta Planlarının Yapılması:

Radyasyon onkoloğu ışınlanacak hedefi çizip gereken marjları verdikten sonra fraksiyon şemasını belirler. Fraksiyon şeması 6 hastada ultra hipofraksiyon şeklinde belirlendi. Doz şeması ise ultra hipofraksiyon hastalarında 5 x 7.25 Gy şeklinde belirlendi. Dozimetrist kritik organları konturladıktan sonra planı medikal fizik uzmanına verir. Hastalardan 1'i TruebeamSTX cihazında 5' i ise Cyber Knife cihazında tedaviye girdi. TruebeamSTX cihazında tedaviye giren hasta Varian Eclipse planlama sisteminde 6 FFF foton enerjisi ile VMAT planlama tekniği uygulandı. Hastanın doz hesaplatılmasında AAA algoritması kullanıldı. Diğer 5 hasta ise Cyber Knife cihazında fiducial marker rehberliğinde 6 MV foton enerjisi ile tedavi edildi.

### 3.2.5. Endorektal Balonun Olası Yanlış Aplikasyonu ve Tedavi İşleyişi:

Varian TrubeamSTX ve Cyber Knife cihazları hastaların tedavisinde kullanılmıştır. TruebeamSTX ve Cyber Knife cihazında tedavi olan hastaların tedavi öncesinde TrubeamSTX cihazında CBCT görüntüleri alınır, görüntü rehberliğinde

radoterapi ile balonun yeri ve prostatın konumu kontrol edilir. Hastaların prostat ve balon konumlandırılması tedaviye uygun ise tedaviye devam edilir. Eğer CBCT görüntüsünde prostat, rektum, mesane veya balonun durumu uygun değilse balon katater yeniden konumlandırıldıktan sonra tekrar CBCT görüntüsü alınır, eğer balonun pozisyonu uygun görülürse tedaviye başlanır. Cyber Knife' da tedavi olacak hastalar ise bölümde BT simülatör olmadığından TruebeamSTX cihazında görüntüleri alındıktan sonra Cyber Knife cihazına götürülür.



Şekil 3.7: Aplikasyonu Kaymış Endorektal Balonun Aksiyel Görüntüsü



Şekil 3.8: Aplikasyonu Kaymış Endorektal Balonun Sagittal Görüntüsü

### 3.2.6. Endorektal Balonun Fraksiyonlar Arası Dozimetrik Etkisinin Hesaplanması:

Hastaların tedavi fraksiyonlarında görüntü rehberliğinde radyoterapi sırasında çekilen CBCT görüntüleri “Offline Review” sayesinde Varian Eclipse planlama sistemine kaydedilir.

#### 3.2.6.1. Hastaların Hedef ve Kritik Organlarının Yeniden Konturlanması:

Hastaların tedavi fraksiyonlarında görüntü rehberliğinde radyoterapi sırasında çekilen CBCT görüntüleri “Offline Review” sayesinde Varian Eclipse planlama sistemine kaydedilir. Kaydedilen CBCT görüntüleri Tedavi Planlama Sistemleri (TPS)’ deki bilgisayarlarda bulunan Eclipse planlama sisteminin contouring bölümünden açılır. Açılan CBCT görüntüleri hastaya göre, marker match edildiyse markera göre, hedef match edildiyse hedef match edilip yerine oturtularak tedaviye girecekmiş gibi ayarlanır. Tedavi günü çekilen CBCT’ de görüntülenen rektum, rektal duvar, mesane, rektal balon, GTV, CTV, PTV marjları yeniden çizilir ve hasta yeniden planlanıyormuş gibi ayarlanır.

### **3.2.6.2.Hasta Fraksiyonlarının Yeniden Planlanması:**

Hastanın yeniden planlaması sırasında “External Beam” bölümünde bulunan “Create Verification Plan” yardımıyla hastanın yeniden konturlanmış CBCT görüntüsü bir fantommuş gibi seçilir ve planlama durumuna getirilir. Ardından;

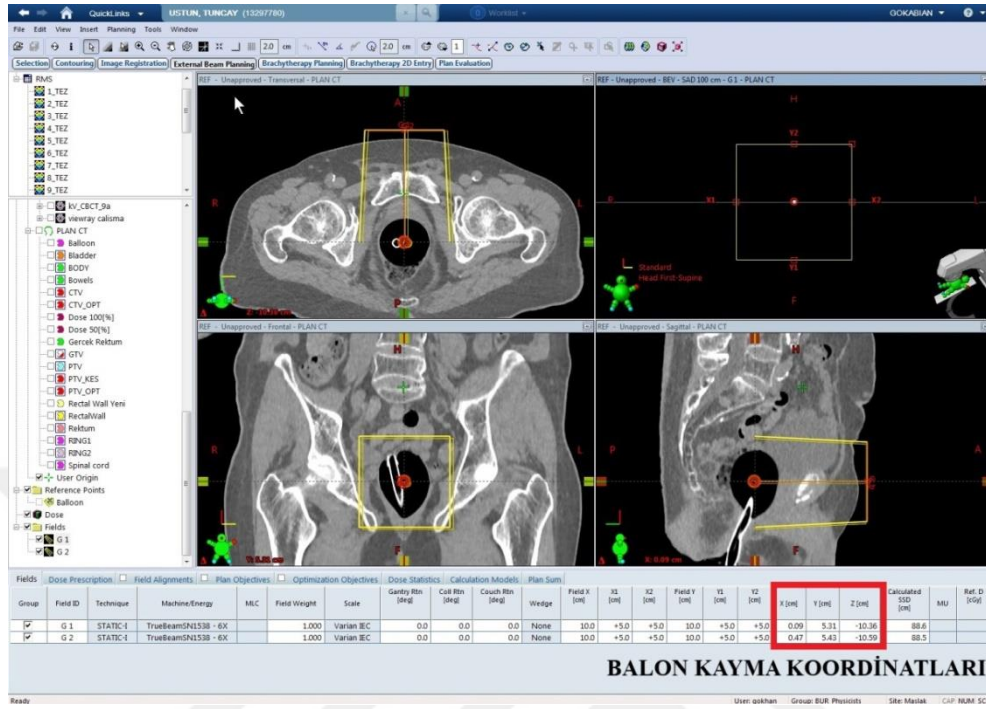
Bütün hedef ve kritik organ kriterleri aynı kalarak tedaviye girdiği planlamasında olduğu gibi ayarlanıp AAA algoritmasıyla doz hesaplatılması yapılır. Bu sayede fraksiyonlar arası hedef, balon, rektum ve mesane gibi her fraksiyonda değişebilecek ve tedavi kalitesini etkileyecek faktörler dozimetrik olarak belirlenmiş olur.

### **3.2.7.Balon Kayma Değeri Hesabı Karekök Ortalama (Root Mean Square) Metodu:**

Karekök ortalama; matematikte “root mean square” ayrıca “kuadratik ortalama” olarak da bilinir. Değişen miktarların büyüklüğünün ölçülmesinde kullanılan istatistik bir ölçüttür. Değişimin artı ve eksi yönde olduğu dalgalanmalarda çok faydalıdır. Tedavi planlama sisteminde (TPS) kullanılan koordinatlar eksi ve artı yönlerde olduğu için bu yöntem oldukça başarılıdır.

Bu metot hasta tedavilerinde fraksiyonlar arası balon kayma değerlerinin hesabında kullanılır. Referans olan hasta ana planının balon merkezine yeniden bir plan yapılır. Bu yeniden yapılan plan balon merkezine göre yapıldığı için koordinatlarında konturlanan rektal balonun tam olarak merkez koordinatlarını verir. Daha sonra ana plan ile match edilmiş olan CBCT fraksiyonlarından alınan hasta tedavilerine de aynı şekilde rektal balon merkezli planlar yapılarak balonun fraksiyonlar arası merkez koordinatları belirlenir. Teker teker alınan fraksiyonlar arası balon merkezli CBCT planları ana plana yapılan balon merkezli plan üzerine match edilir. Ana plana yapılan balon merkezli plan üzerinde sanal bir alan oluşturularak match edilen CBCT’ nin üzerinde ki merkez koordinatlara kaydırılır. Bu sayede ana plan ve CBCT üzerine yapılan balon merkezli planlar birbirleriyle eşleşmiş ve üst üste binmiş olur. Koordinat değerlerine bakarak “root mean square”

metodu uygulanır ve hastaların fraksiyonlar arası balon kayma değerleri kuadratik (3-boyutlu) ve milimetrik olarak hesaplanmış olur.



Şekil 3.9: Balon Kayma Koordinatları

Koordinatlar: x = lateral y = vertical z = longitudinal

$$RMS = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2}$$

### 3.2.8. Hastaların Tedavisi ve Fraksiyonlar Arası İncelenen Kriterler:

Hastaların tedavisi ve fraksiyonlar arası incelenen kriterler: PTV hacminin %2,%50,%98 değerlerinde aldığı dozlar, (D2, D50, D98) PTV hacimleri, PIV, PIV V%50, TV PIV, ICRU Homojenite İndeks (HI), Conformite İndeks (CI), Gradient İndeks (GI), Paddick CI, HI, maksimum doz, rektum hacmi, rektum net hacmi, mesane hacmi, CTV %99, PTV %99 değerlerine bakılmıştır.

Ayrıca literatürde bulunan makalelerden rektum ve mesane için ultra hipofraksiyon, ılımlı hipofraksiyone tedaviler için kritik organ değerleri grafikler halinde çıkarılmış ve analizleri yapılmıştır.

### **3.2.9.Hastaların DVH Exportu:**

Hastaların tedavi planlama sistemlerindeki planlamaları incelenerek gerçek tedavi planı ve fraksiyonlar arası tedavi planlamaları açılır. Hastaların CTV, PTV, rektum, net rektum, mesane kriterleri Eclipse planlama sisteminin verdiği imkanlar ile DVH export file yapılarak not defteri şeklinde sıralı olarak dökümü alınır. Bu dökümde CTV, PTV, rektum, net rektum, mesane kriterlerine ait bilgiler olan volume (cm<sup>3</sup>), dose coverage (%), sampling coverage (%), min dose (%), max dose (%), mean dose (%), modal dose (%), median dose (%) STD (%), equiv. sphere diam (cm), conformity index, gradient measure (cm), relative dose (%), dose (cGy) ratio of total, structure volume (%) değerleri sıralı olarak elde edilir.



## **4.BULGULAR:**

Bu tez çalışmasının istatistiklerinin hesaplanmasında Student T-Testi uygulanmış ve anlamlı fark olup olmadığı hesaplanmıştır. Balon kayma değerleri ve kritik organ dozları için ise Matlab programı kullanılmıştır. Çalışma ultra hipofraksiyon şeması kullanılan 6 hastada toplam 24 fraksiyon üzerinden değerlendirilmiştir.

### **4.1.Endorektal Balon Kayma Değerleri ve Kritik Organların Aldığı Dozlar:**

Endorektal balon kayma değerleri ve kritik organların aldığı dozların grafik hesaplamalarında Matlab programı kullanılmıştır.

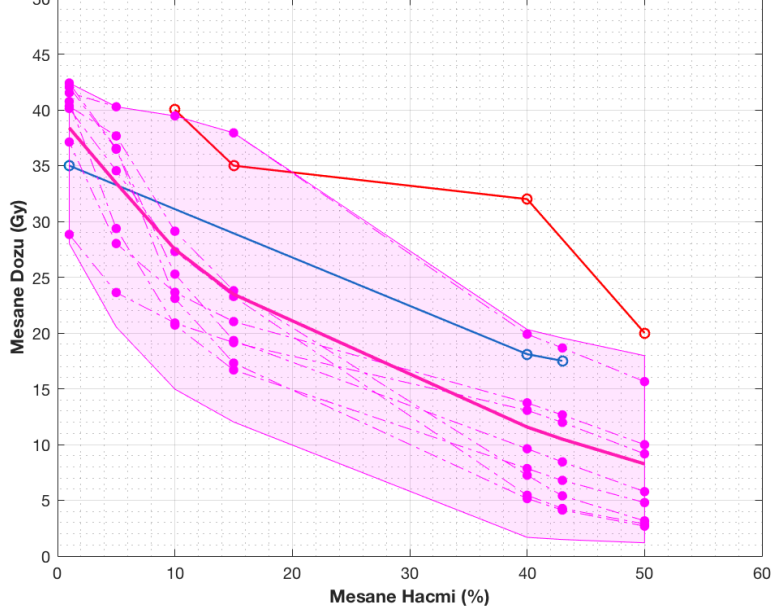
#### **4.1.1.Endorektal Balon Kayma Değerlerinin Kritik Organlara Etkisi:**

Endorektal balon kayma değerlerinin fraksiyonlar arası hesaplanmasında “Root Mean Square” metodu kullanılmıştır. Bu hesaplamalar yapıldıktan sonra balon kayma değerlerinin 4 mm altı, 4 mm üstü ve 7 mm altı, 7 mm üstündeki değerlere bakılmış ve kritik organlar olan rektum ve mesanenin fraksiyonlar arasında bu kayma değerlerine göre hacimsel olarak ne kadar doz aldığı grafiklerle gösterilmiştir.

$$RMS = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2}$$

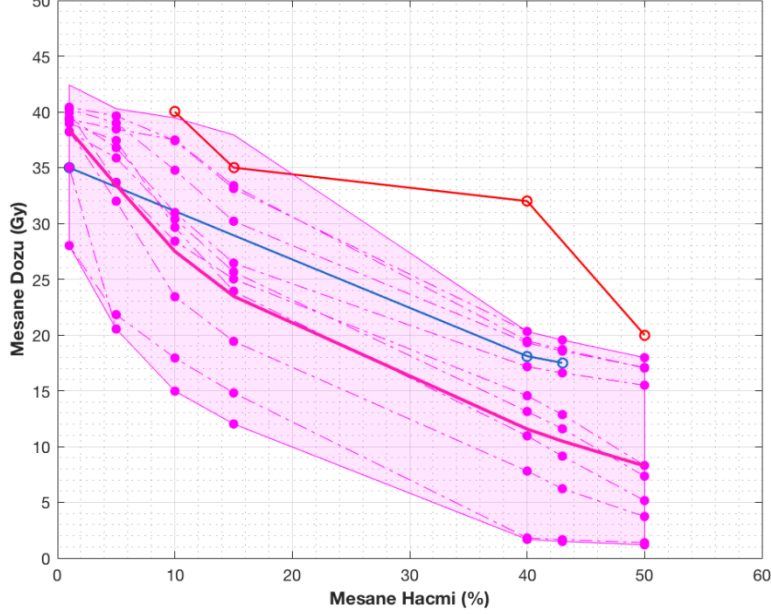
Grafiklerde belirlenen her bir kesikli çizgi hastaların tedaviye girdiği fraksiyonu ifade etmektedir. Balon kayma değerleri hastaların ilk yapılan tedavi planındaki balonun konumuna göre referans alınıp hesaplanmış ve grafiklerde sadece fraksiyonlar arası balon kayma değerlerinde alınan dozlar gösterilmiştir. Bu grafiklerde rektum ve mesane dozları için referans olarak çizilmiş olan mavi çizgi “none” kırmızı çizgi ise “minor” değerler olarak hesaplanmıştır. Grafiklerin ortasından geçen pembe çizgi ise fraksiyonlar arası ortalamayı göstermektedir.

RMS degeri 4mm in altindaki farksiyonlar icin Ultra hipofraksiyone Mesane Doz-Hacim Grafigi



Şekil 4.1: RMS < 4 mm Mesane DVH

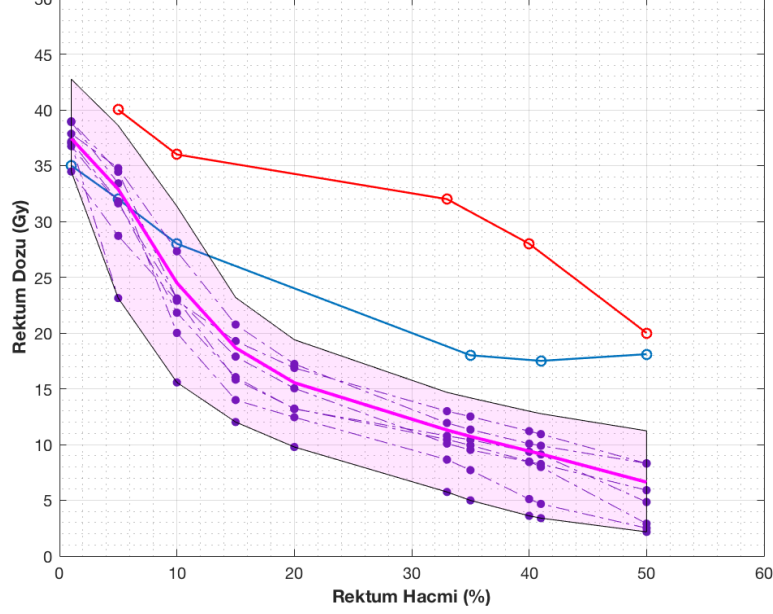
RMS degeri 4mm in ustundeki farksiyonlar icin Ultra hipofraksiyone Mesane Doz-Hacim Grafigi



Şekil 4.2: RMS > 4 mm Mesane DVH

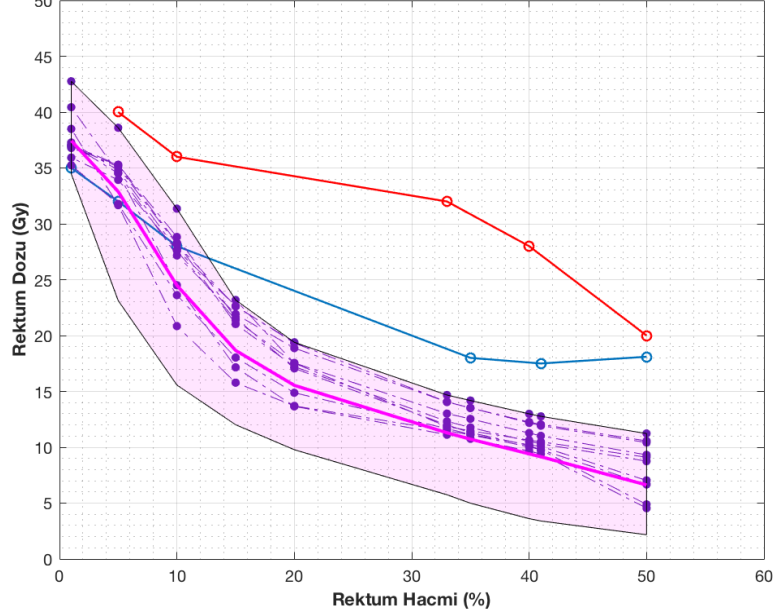
Mesane balon kayma değerleri 4 mm' nin altındaki dozların 4 mm' nin üstündeki dozlara oranla çoğunluğun ortalamanın daha altında olduğu gözlemlenmiştir.

RMS hatasi 4mm nin altında olan fraksiyonların Ultra hipofraksiyone Rektum Doz-Hacim Grafigi



Şekil 4.3: RMS < 4 mm Rektum DVH

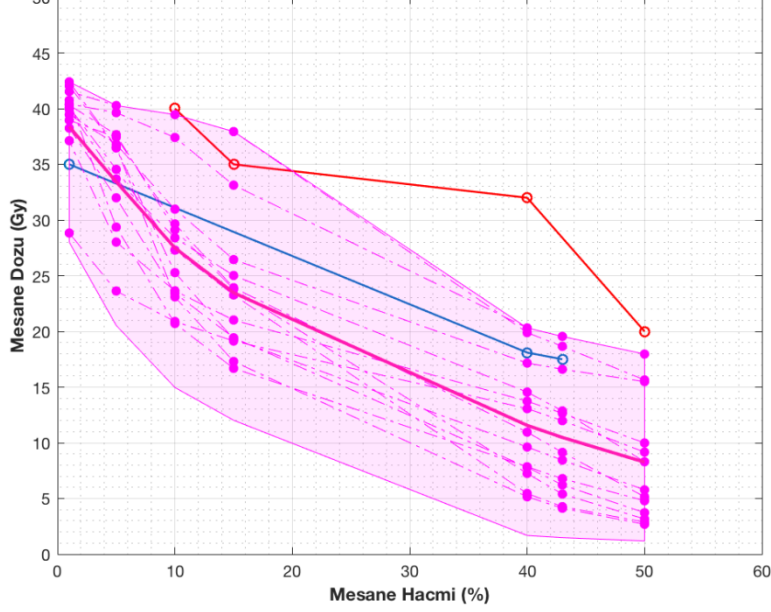
RMS hatasi 4mm nin ustunde olan fraksiyonların Ultra hipofraksiyone Rektum Doz-Hacim Grafigi



Şekil 4.4: RMS > 4 mm Rektum DVH

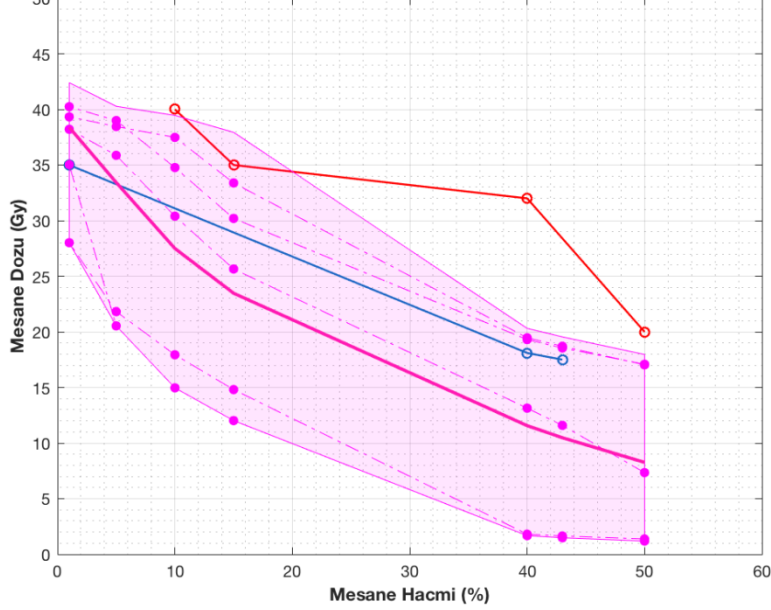
Rektum balon kayma değerleri 4 mm' nin altındaki dozların 4 mm' nin üstündeki dozlara oranla ortalamanın daha altında olduğu gözlemlenmiştir.

RMS degeri 7mm in altındaki farksiyonlar için Ultra hipofraksiyone Mesane Doz-Hacim Grafıgi



Şekil 4.5: RMS < 7 mm Mesane DVH

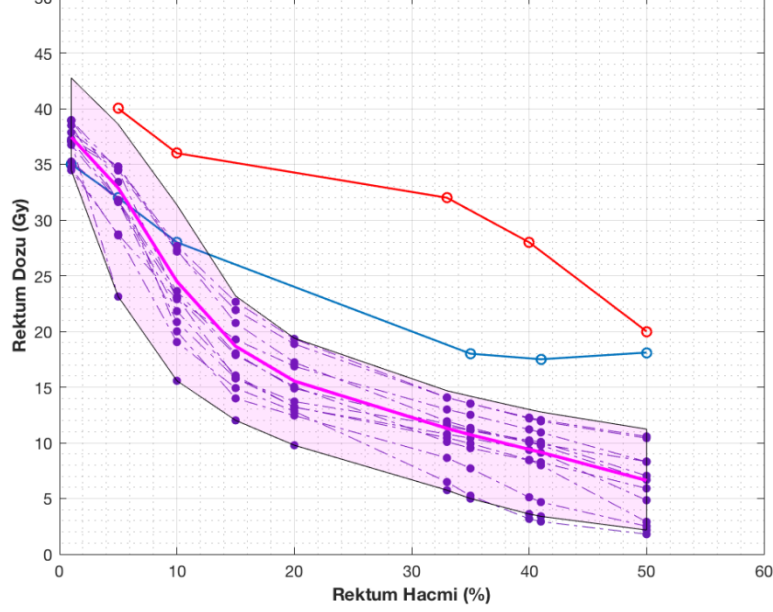
RMS degeri 7mm in üstündeki farksiyonlar için Ultra hipofraksiyone Mesane Doz-Hacim Grafıgi



Şekil 4.6: RMS > 7 mm Mesane DVH

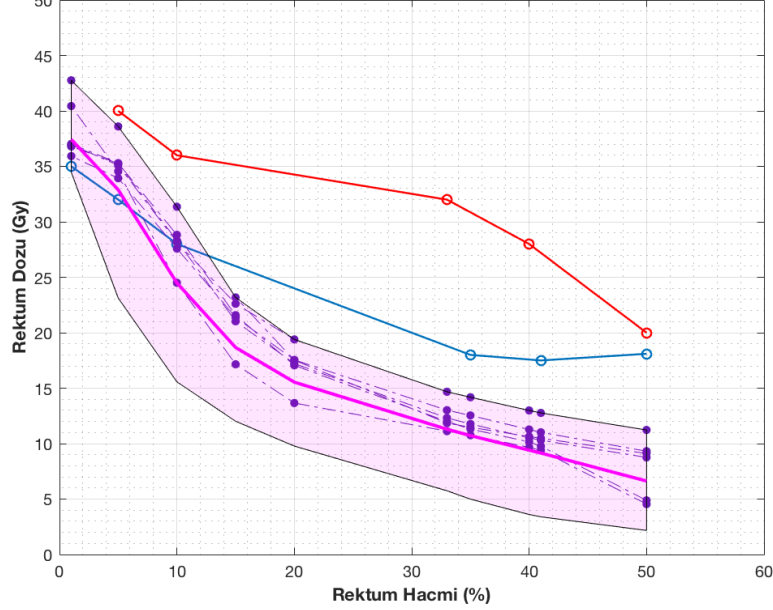
Mesane balon kayma değerleri 7 mm' nin altındaki dozların 7 mm' nin üstündeki dozlarla kıyaslandığında heterojen bir görüntü verdiği gözlemlenmiştir.

RMS hatasi 7mm nin altinda olan fraksiyonların Ultra hipofraksiyone Rektum Doz-Hacim Grafigi



Şekil 4.7: RMS < 7 mm Rektum DVH

RMS hatasi 7mm nin ustunde olan fraksiyonların Ultra hipofraksiyone Rektum Doz-Hacim Grafigi



Şekil 4.8: RMS > 7 mm Rektum DVH

Rektum balon kayma değerleri 7 mm' nin altındaki dozların 7 mm' nin üstündeki dozlara oranla ortalamasının daha altında olduğu gözlemlenmiştir.

**Tablo 4.1:** Fraksiyonlar Arası Endorektal Balon Kayma Değerleri

<b>Balon Kayma Değerleri</b>	<b>&lt; 4 mm</b>	<b>&gt; 4 mm</b>	<b>&lt; 7 mm</b>	<b>&gt; 7 mm</b>
<b>Fraksiyon Sayısı</b>	8 fr	10 fr	13 fr	5 fr

Endorektal balonun fraksiyonlar arası yerleştirilmesinde toplam 18 fraksiyondan 8 fraksiyon 4 mm' nin altında 10 fraksiyon 4 mm' nin üstünde ve 13 fraksiyon 7 mm' nin altında, 5 fraksiyon 7 mm' nin üstünde olduğu hesaplanmıştır. 7 mm' nin altında olanlar aynı zamanda 4 mm' nin de altındadır. 4 mm ile 7 mm arasında 5 fraksiyon vardır.

Fraksiyonlar arası rektum dozlarında balon kayma değerinin 4 mm' nin altındaki dozların 4 mm' nin üstündeki dozlara göre ortalamanın daha altında olup daha düşük doz aldığı görülmektedir. Aynı şekilde rektum dozları için balon kayma değerinin 7 mm' nin altındaki dozların 7 mm' nin üstündeki dozlara göre sayıca ortalamanın daha altında olup daha düşük doz aldığı görülmektedir. Fraksiyonlar arası mesane dozlarında ise balon kayma değerinin 4 mm' nin altındaki dozların 4 mm' nin üstündeki dozlara göre nispeten daha düşük doz aldığı görülmektedir. Aynı durum mesane için balon kayma değerinin 7 mm' nin altındaki dozların 7 mm' nin üstündeki dozlarla kıyaslandığında daha heterojen bir görüntü sergilemektedir.

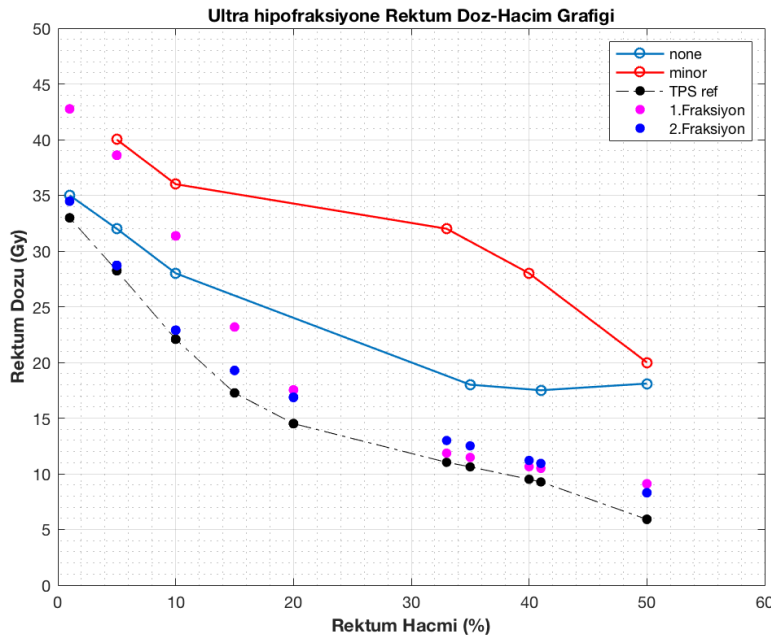
Bu analiz bize gösteriyor ki endorektal balonun fraksiyonlar arası yerleştirilmesi tedavi planındaki yerleştirilmesine ne kadar yaklaşmışsa rektum ve mesane dozları da hacimsel olarak o kadar düşük doz alıyor. Tabi unutulmamalıdır ki bu durum hastanın fraksiyonlar arası rektum ve mesane doluluk oranlarıyla da ilişkilendirmesi gerekir.

Grafiklere bakıldığında fraksiyonlar arası tedavilerde balon her ne kadar kaymış olsa bile rektum ve mesane dozları “minor” değerinin altında seyretmiştir. Rektum dozları oldukça kararlılık gösterirken, mesane dozları ise fraksiyonlar arasında hareketlilik göstermektedir. Bunun sebebi ise fraksiyonlar arası mesane doluluğunun ayarlanmaması ve mesane doluluğunun her fraksiyonda farklı hacimlerde olmasından kaynaklanmaktadır.

#### 4.1.2.Kritik Organların Aldığı Dozlar:

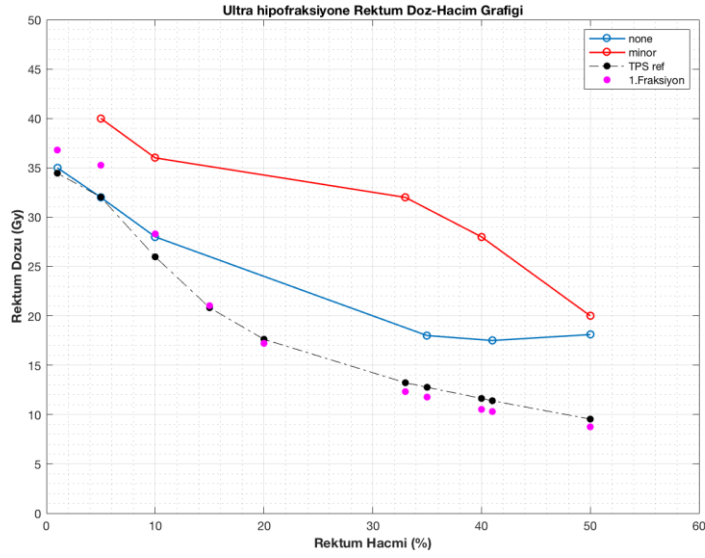
Hastaların kritik organları olan rektum ve mesane dozlarının tedavi planı ve fraksiyonlar arası aldığı dozların grafikleri aşağıdaki gibidir. Siyah olarak belirtilen kesikli çizgi hastaların tedavi planlamasında aldığı dozlardır. Diğer renklerle belirtilen noktalar hastaların fraksiyonlar arası aldığı dozları göstermektedir.

##### 4.1.2.1.Rektumun Tedavi ve Fraksiyonlar Arası Aldığı Dozlar:



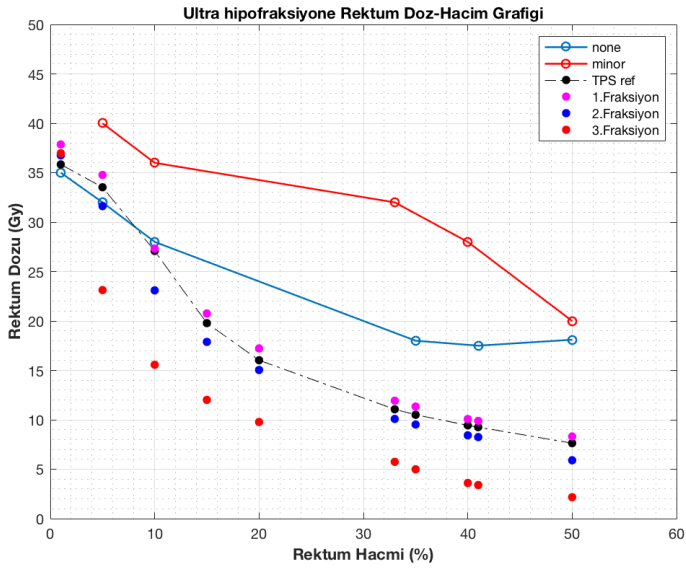
Şekil 4.9: 1.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum DVH

1.hastanın rektum dozlarında iki fraksiyonda da tedavi planlamasının üstünde doz aldığı gözlemlenmiştir. 1.fraksiyonda küçük hacimlerde none değerinin üstüne çıktığı görülmüştür.



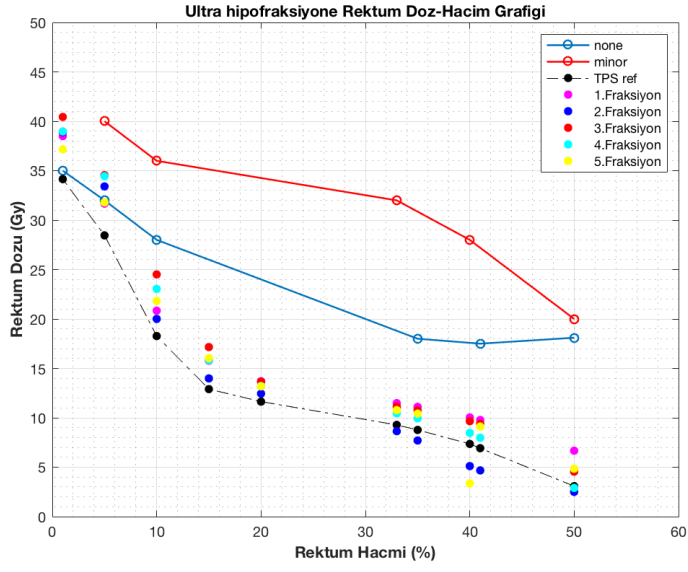
Şekil 4.10: 2.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum DVH

2.hastanın rektum dozlarında girdiği fraksiyonla bir korelasyon mevcuttur.



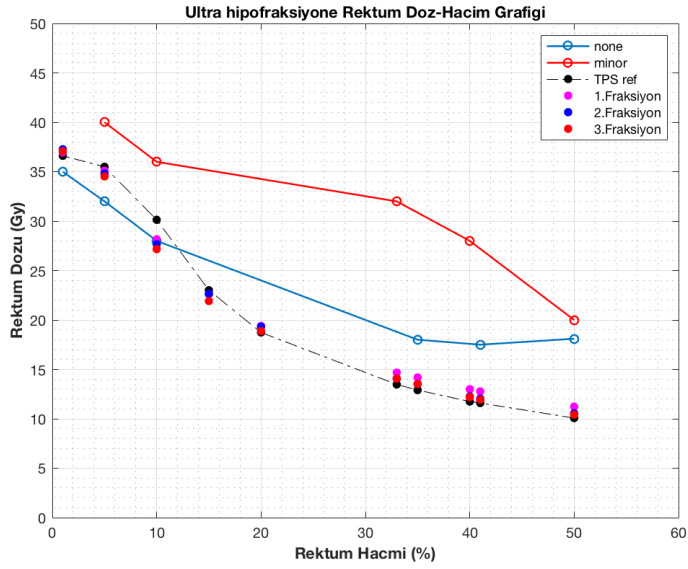
Şekil 4.11: 3.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum DVH

3.hastanın rektum dozlarında 1.fraksiyon haricinde 2 fraksiyonda da genel anlamda tedavi planlamasından daha düşük doz aldığı görülmüştür.



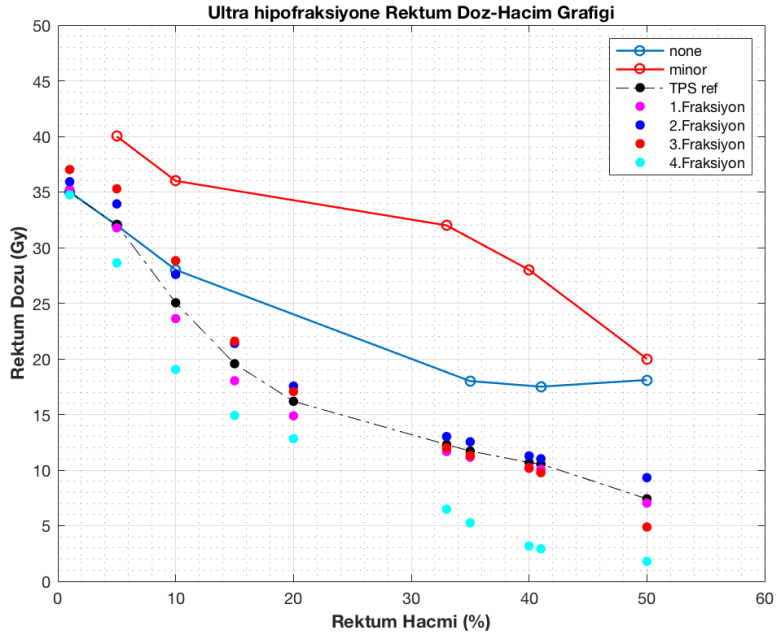
Şekil 4.12: 4.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum DVH

4.hastanın rektum dozlarında 2.fraksiyon haricinde diğer 4 fraksiyon tedavi planlamasından nispeten daha yüksek doz aldığı görülmüştür. Küçük hacimlerde none değerinin üstüne çıktığı görülmüştür.



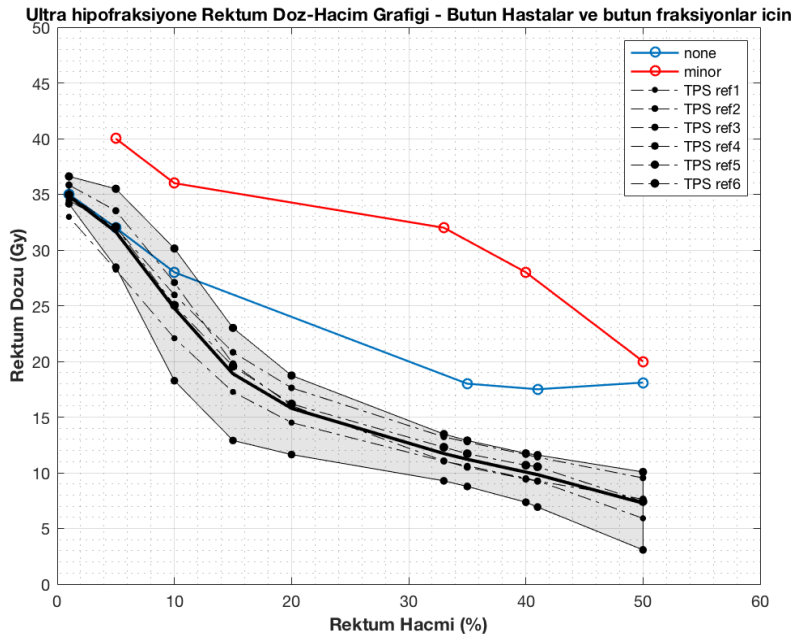
Şekil 4.13: 5.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum DVH

5.hastanın rektum dozlarında 3 fraksiyon için de korelasyon mevcuttur.

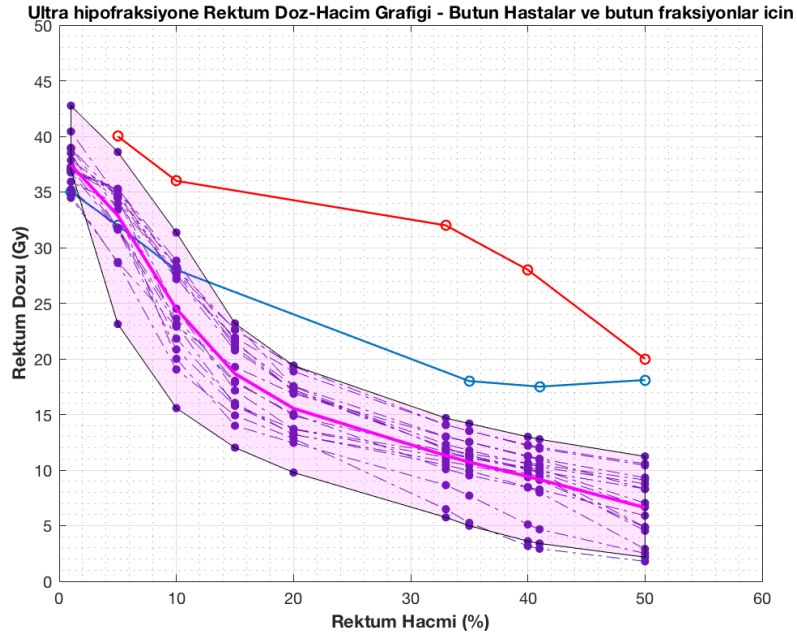


Şekil 4.14: 6.Hasta Fraksiyonlar Arası Rektum DVH

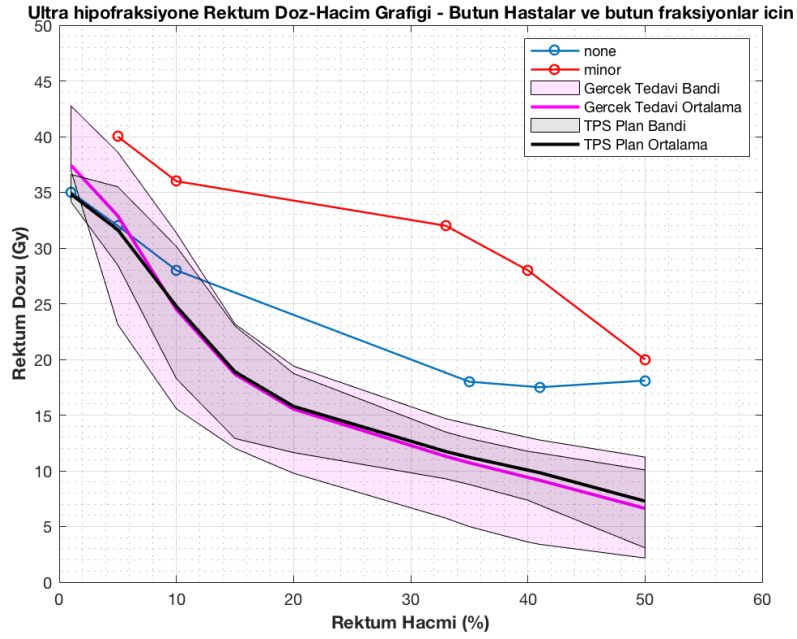
6.hastanın rektum dozlarında 4. ve 1.fraksiyon tedavi planından düşük doz alırken 2. ve 3.fraksiyonlar tedavi planından nispeten daha yüksek doz almıştır.



Şekil 4.15: Tüm Hastalar Tedavi Planı Rektum DVH



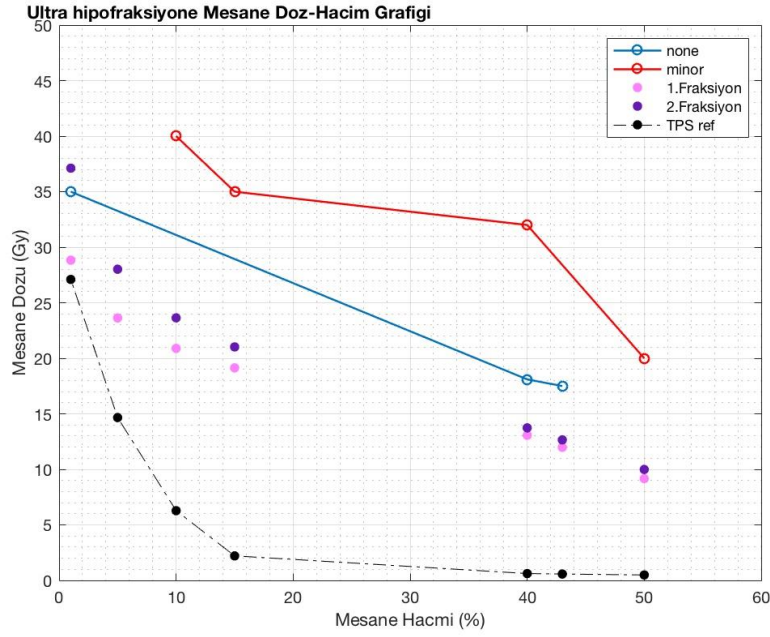
Şekil 4.16: Tüm Hastalar Fraksiyonlar Arası Rektum DVH



Şekil 4.17: Plan ve Fraksiyonlar Arası Rektum DVH Ortak

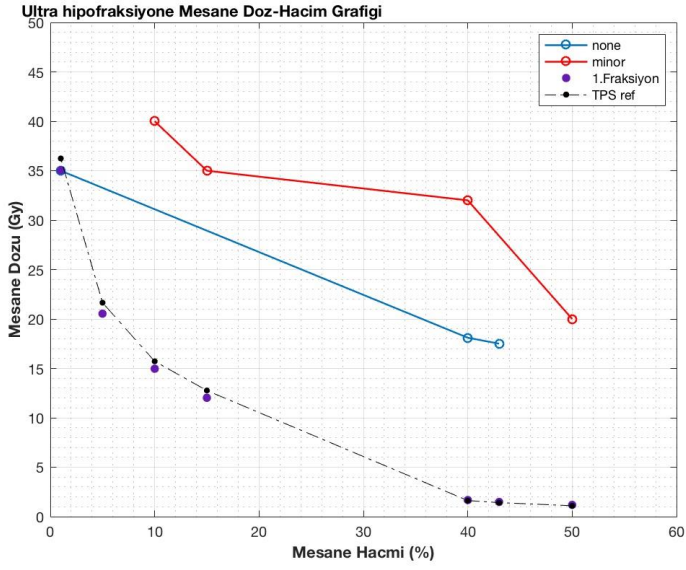
Grafiklere bakıldığında rektum dozlarının tüm fraksiyonlar arasında tedavi planlamasından sapmadığı ve oldukça kararlı olduğu gözükmektedir. “Gerçek Tedavi Bandı” olan fraksiyonlar arası rektum dozu (pembe) ve tedavi planlamasında hesaplanan rektum dozu olan “TPS Plan Bandına” (siyah) bakıldığında rektum dozlarının neredeyse üst üste bindiği gözükmektedir.

#### 4.1.2.2.Mesanein Tedavi ve Fraksiyonlar Arası Aldığı Dozlar:



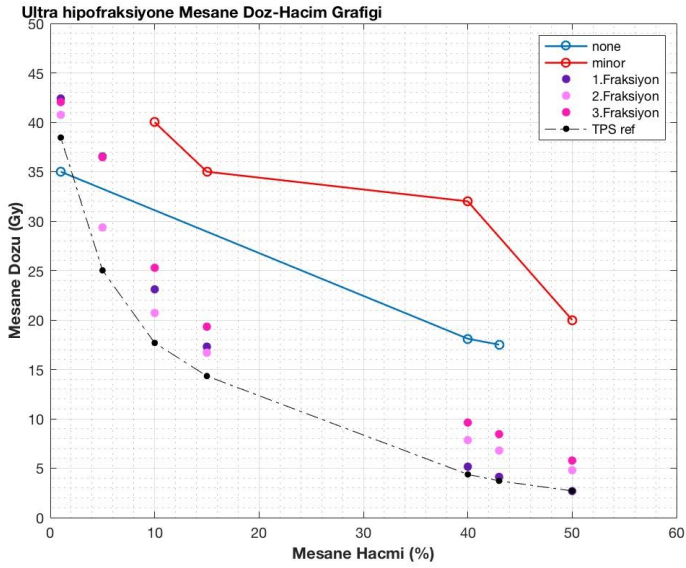
Şekil 4.18: 1.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane DVH

1.hastanın mesane dozlarında iki fraksiyonda da tedavi planlamasının üstünde doz aldığı görülmüştür.



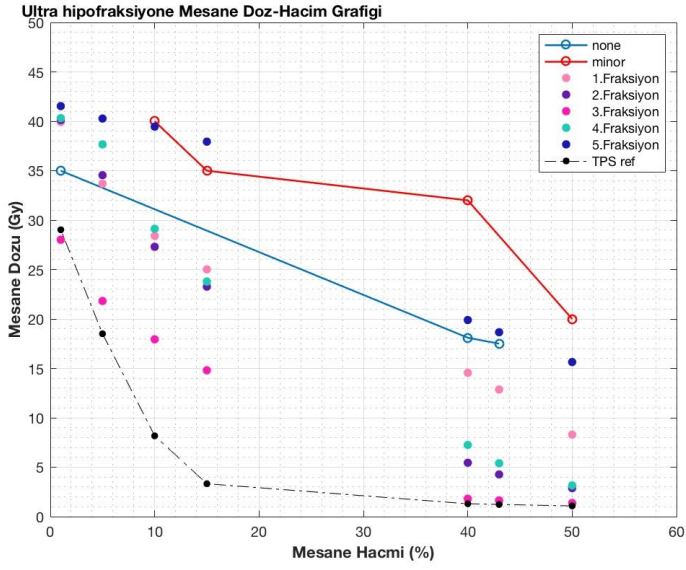
**Şekil 4.19:** 2.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane DVH

2.hastanın mesane dozlarında girdiği fraksiyonla bir korelasyon mevcuttur.



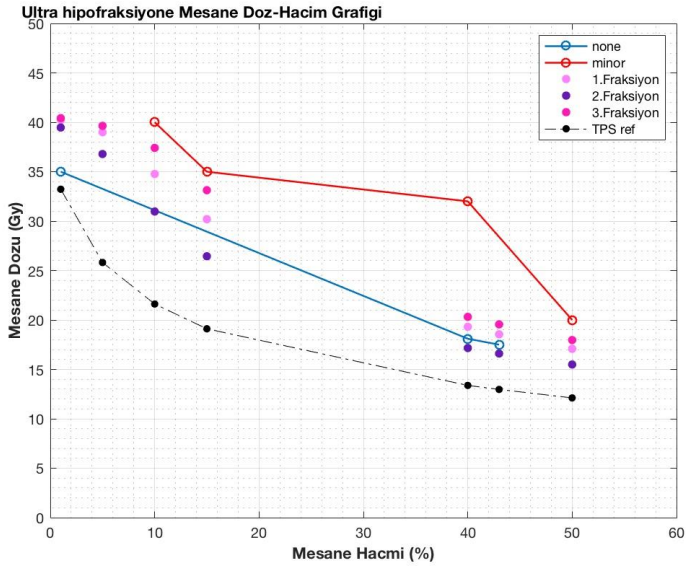
**Şekil 4.20:** 3.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane DVH

3.hastanın mesane dozlarında 3 fraksiyonda da tedavi planından yüksek doz aldığı görülmüştür. 3.fraksiyonda küçük hacimlerde none değerinin üstüne çıktığı görülmüştür.



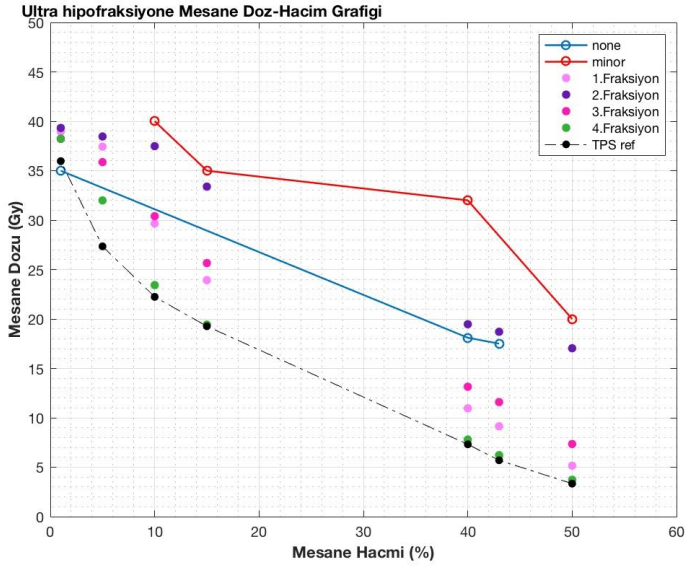
**Şekil 4.21:** 4.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane DVH

4.hastanın mesane dozlarında 5 fraksiyonda da tedavi planlamasından yüksek doz aldığı görülmüştür. 4. ve 5.fraksiyonlarda küçük hacimlerde none değerinin üstüne çıktığı görülmüştür.



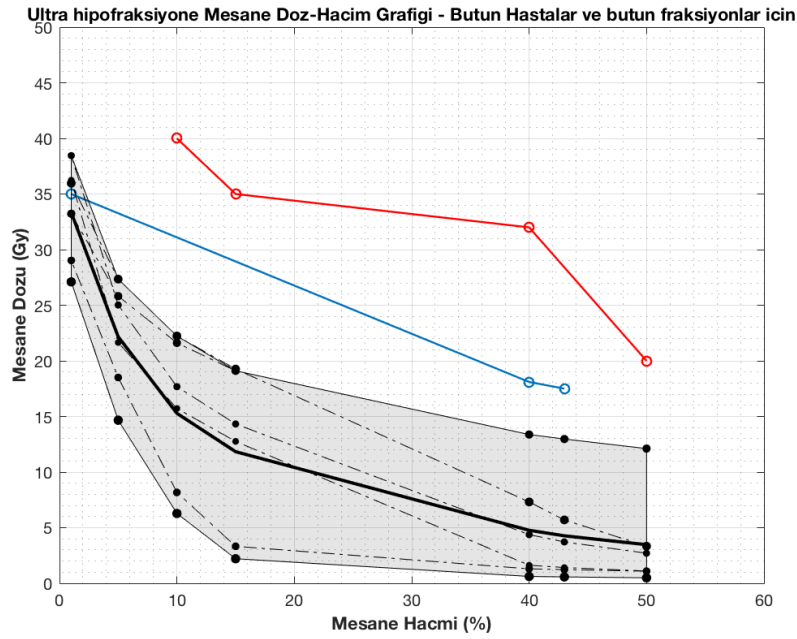
**Şekil 4.22:** 5.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane DVH

5.hastanın mesane dozlarında 3 fraksiyonda da tedavi planlamasından yüksek doz aldığı görülmüştür. 1. ve 3.fraksiyonlarda none değerinin üstüne çıktığı görülmüştür.

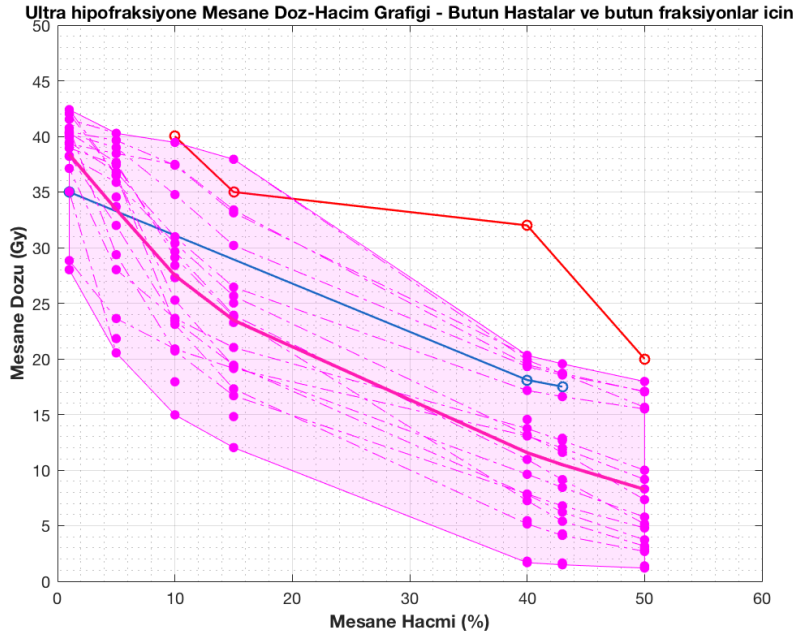


**Şekil 4.23:** 6.Hasta Fraksiyonlar Arası Mesane DVH

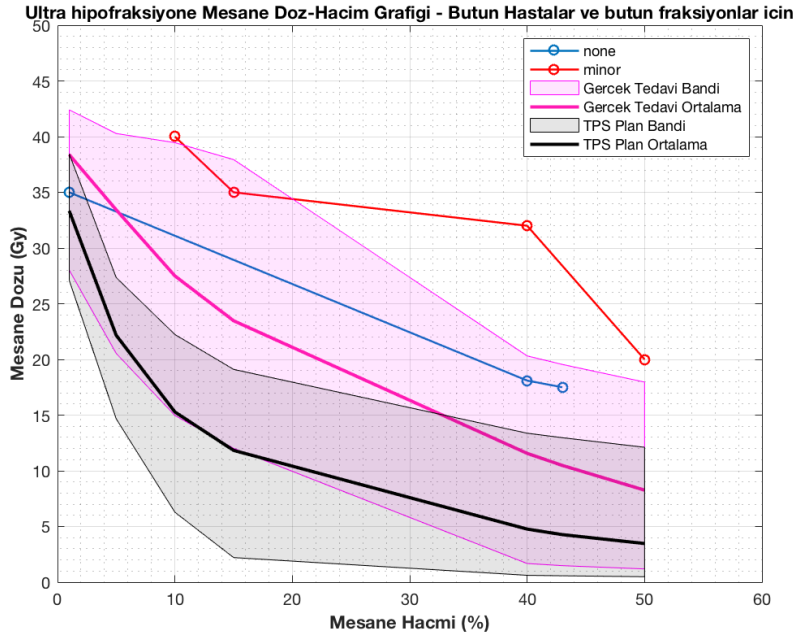
6.hastanın mesane dozlarında 4 fraksiyonda da tedavi planlamasından yüksek doz aldığı görülmüştür. 2.fraksiyonda none değerinin üstüne çıktığı görülmüştür.



**Şekil 4.24:** Tüm Hastalar Tedavi Planı Mesane DVH



Şekil 4.25: Tüm Hastalar Fraksiyonlar Arası Mesane DVH



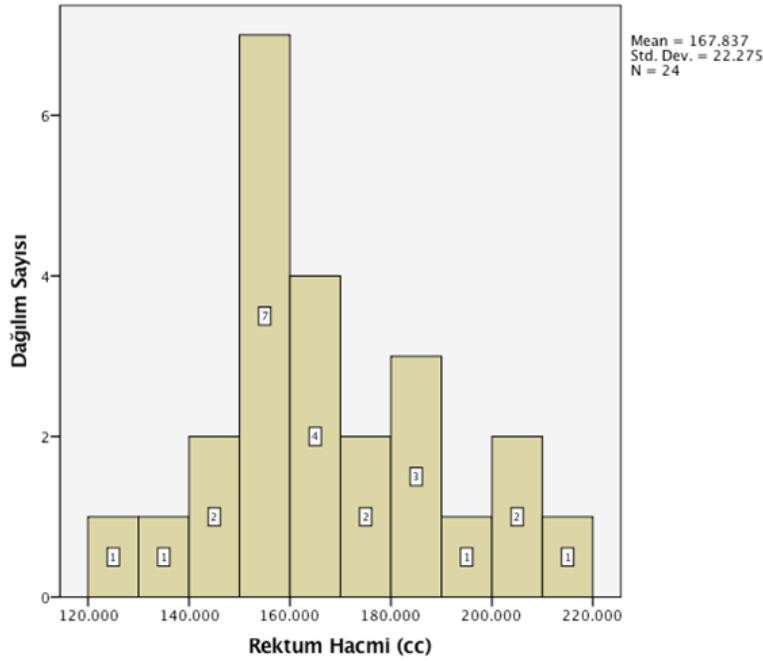
Şekil 4.26: Plan ve Fraksiyonlar Arası Rektum DVH Ortak

Grafiklere genel anlamda bakıldığında mesane dozları için, fraksiyonlar arası aldığı dozların tedavi planlamasında aldığı dozlara göre farklılık gösterdiği ve fraksiyonlar arası mesane dozlarında artış meydana geldiği gözükmektedir. Fakat bu

farklılıklar genel anlamda “minor” değer in altında seyretmektedir. Mesane doluluğundaki bu farklılıkların sebebi fraksiyonlar arası mesane doluluğunun ayarlanmaması ve her fraksiyonda mesane doluluğunun farklı hacimlerde olmasından kaynaklanmaktadır. Gerçek tedavi bandı olan “TPS Plan Bandı” siyah boyalı bölge ve fraksiyonlar arası tedavi bandı olan “Gerçek Tedavi Bandı” pembe boyalı bölge bize bu farkı göstermektedir.

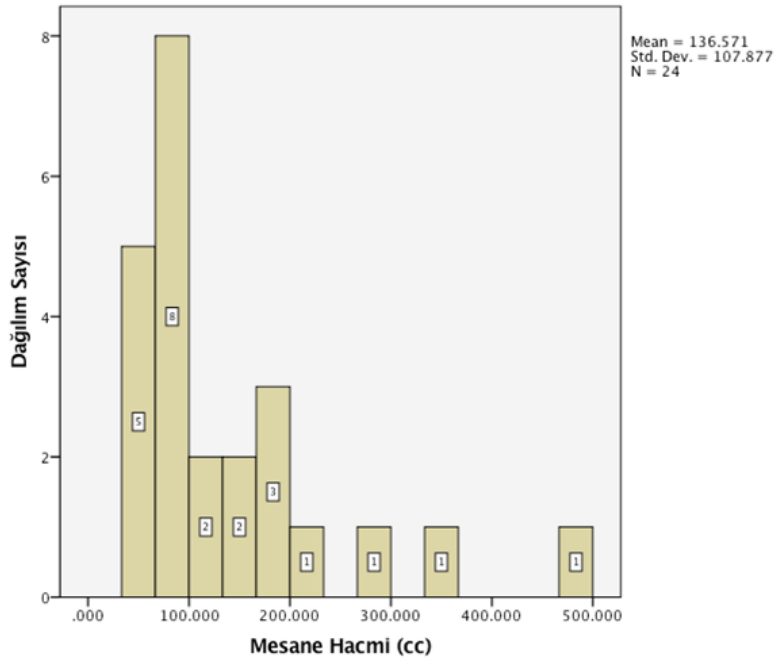
#### 4.2.Hedef Hacminin İstatiksel Parametreleri:

İstatistiklerin hesaplanmasında 24 fraksiyon için Student T-Testi uygulanmış ve anlamlı fark olup olmadığı hesaplanmıştır.



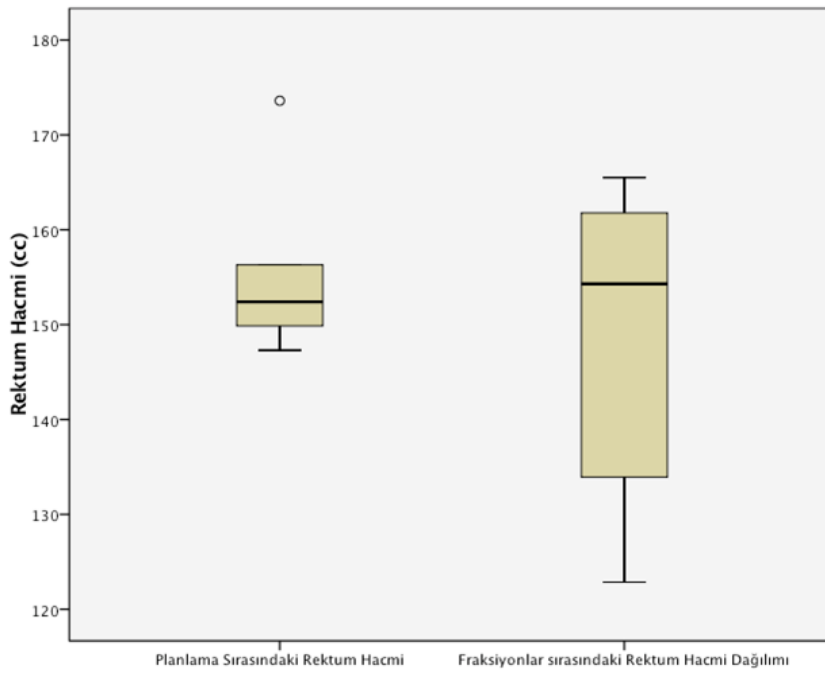
Şekil 4.27: 24 Fraksiyon Rektum Hacmi Dağılımı

Tedavi ve fraksiyonlar arası rektum hacmi dağılımı 120 cc ile 220 cc arasındadır.



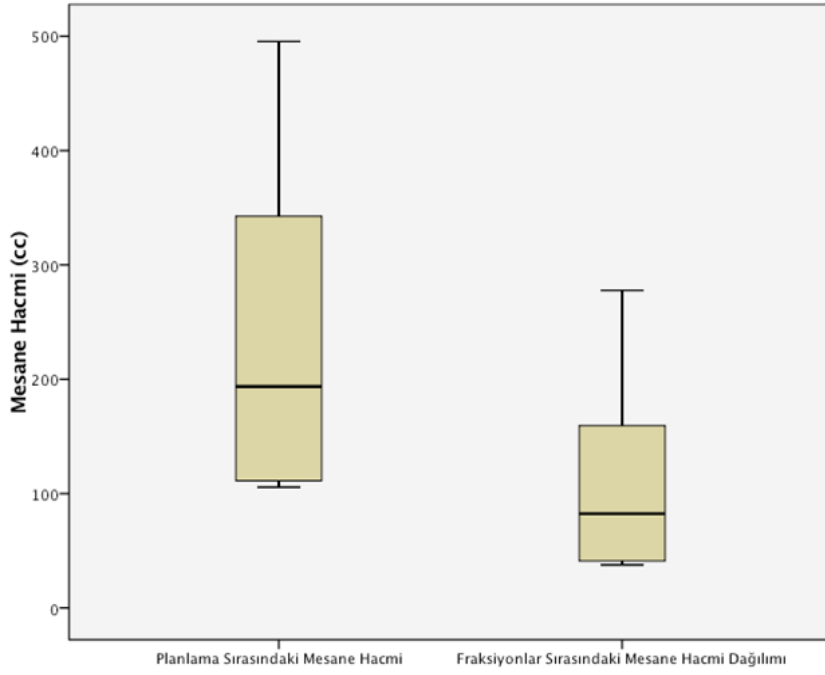
**Şekil 4.28:** 24 Fraksiyon Mesane Hacmi Dağılımı

Tedavi ve fraksiyonlar arası mesane hacmi dağılımı 40 cc ile 500 cc arasındadır.



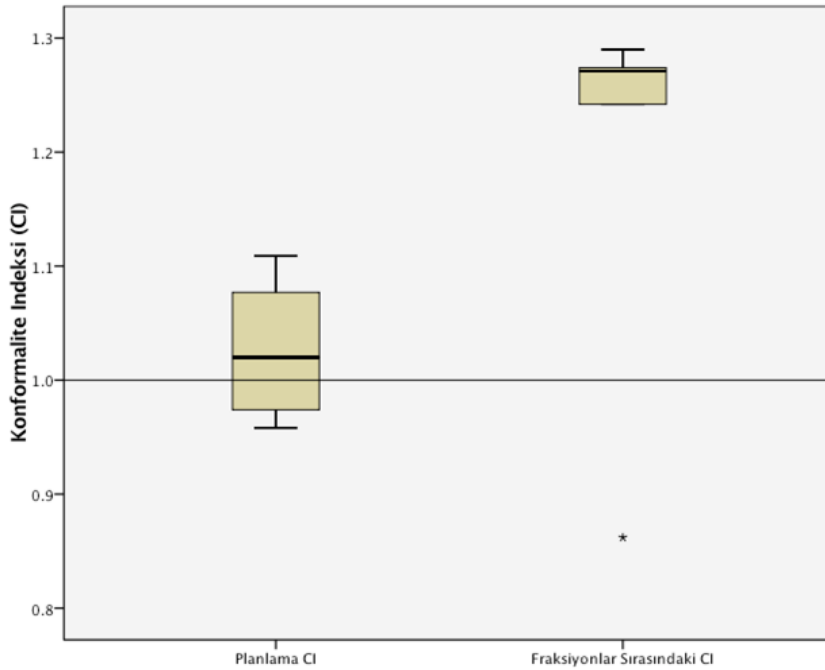
**Şekil 4.29:** Planlama ve Fraksiyonlar Arası Rektum Karşılaştırması

Tedavi ve fraksiyonlar arası rektum hacimlerinin ortalamasında tutarlılık gözükmemektedir.



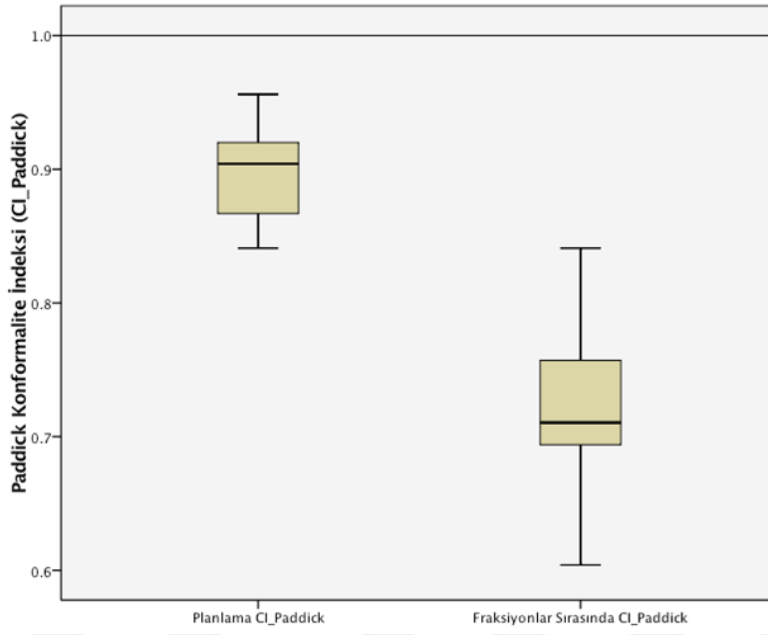
**Şekil 4.30:** Planlama ve Fraksiyonlar Arası Mesane Karşılaştırması

Tedavi ve fraksiyonlar arası mesane hacimlerinin ortalamasında uyumsuzluk gözükmektedir.



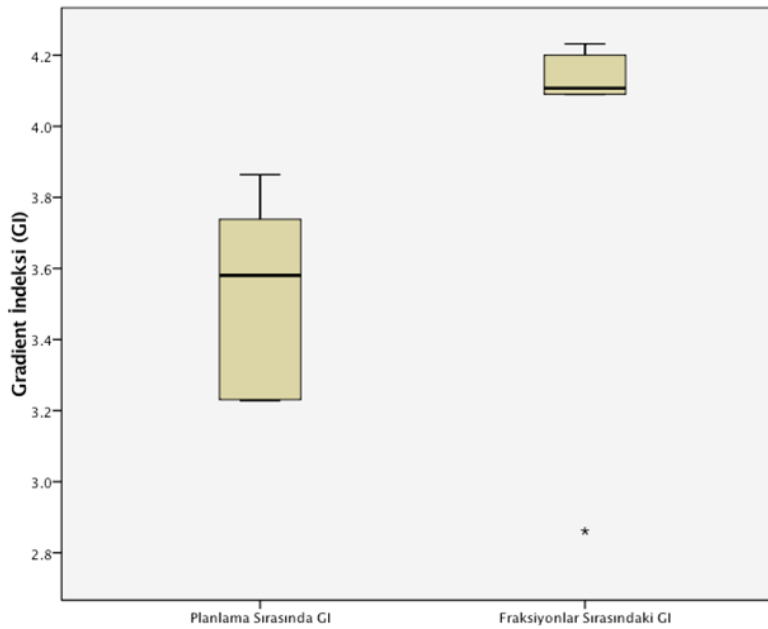
**Şekil 4.31:** Konformite İndeks

Tedavi ve fraksiyonlar arası CI değerinde anlamlı fark bulunamamıştır.



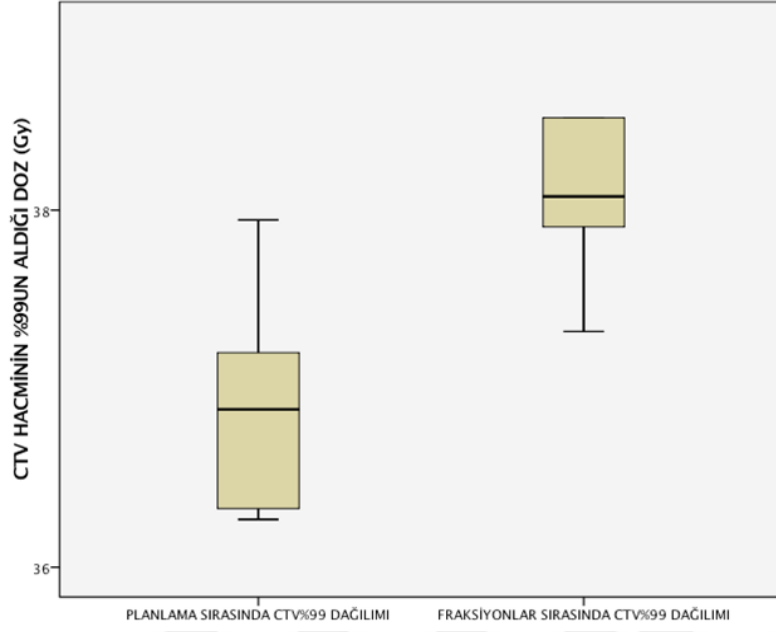
Şekil 4.32: Paddick Konformite İndeksi

Tedavi ve fraksiyonlar arası CI\_Paddick değerinde anlamlı fark bulunmuştur. Bu durum CI\_Paddick testinin CI testine göre daha detaylı bir analiz olduğunu göstermektedir.



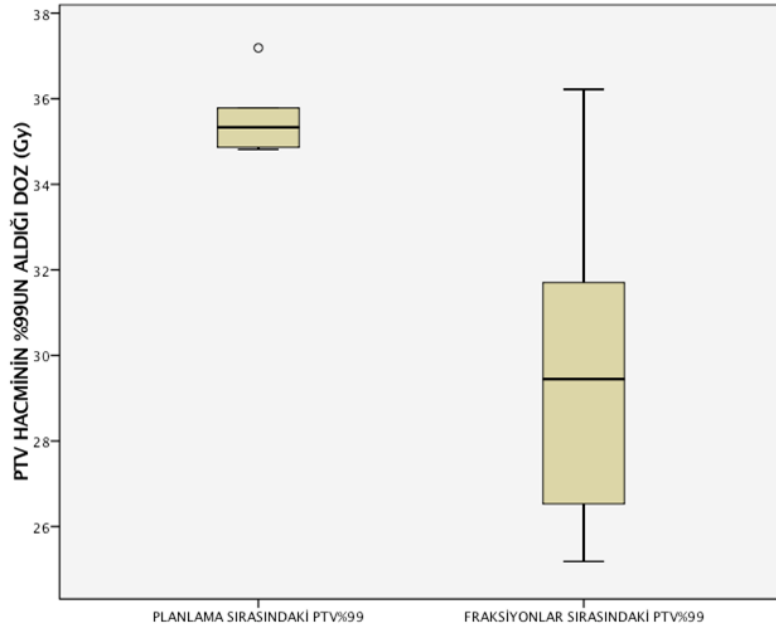
Şekil 4.33: Gradyent İndeks

Tedavi ve fraksiyonlar arası GI değerinde anlamlı fark bulunamamıştır. Fraksiyonlar arası verilen dozların aynı olması ve hacmin genel anlamda çok değişmediği düşünüldüğünde beklenen bir sonuçtur.



Şekil 4.34: CTV %99 Karşılaştırma

Tedavi ve fraksiyonlar arası CTV %99 değerinde anlamlı fark bulunamamıştır.



Şekil 4.35: PTV %99 Karşılaştırma

Tedavi ve fraksiyonlar arası PTV %99 değerinde anlamlı fark bulunmuştur. Bu durumda fraksiyonlar arası değişiklikler PTV marjında meydana gelmiştir. Bu da PTV marjının önemini bize göstermiştir.

**Tablo 4.2:** İstatiksel Parametreler (1)

<b>Parametreler</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ortalama</b>
<b>D<sub>2%</sub> (Gy)</b>	39,688	44,960	41,799
<b>D<sub>98%</sub> (Gy)</b>	25,106	37,615	31,919
<b>D<sub>50%</sub> (Gy)</b>	38,135	43,209	39,845
<b>D<sub>max</sub> (Gy)</b>	40,599	46,750	42,918
<b>CI</b>	0,817	1,290	1,037
<b>CI<sub>Paddick</sub></b>	0,604	0,956	0,796
<b>HI</b>	1,120	1,247	1,178
<b>GI</b>	2,843	4,232	3,466
<b>HI<sub>ICRU</sub></b>	0,110	0,440	0,246
<b>CTV<sub>99%</sub> (Gy)</b>	34,495	40,314	36,876
<b>PTV<sub>99%</sub> (Gy)</b>	20,002	37,189	30,159

**Tablo 4.3:** İstatiksel Parametreler (2)

<b>Parametreler</b>	<b>N</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>P Değeri</b>
<b>D<sub>2%</sub></b>	24	1,741	0,011
<b>D<sub>98%</sub></b>	24	3,401	0,000
<b>D<sub>50%</sub></b>	24	1,614	0,018
<b>D<sub>max</sub></b>	24	1,909	0,007
<b>CI</b>	24	0,140	0,703
<b>CI<sub>Paddick</sub></b>	24	0,083	0,000
<b>HI</b>	24	0,044	0,002
<b>GI</b>	24	0,440	0,423
<b>HI<sub>ICRU</sub></b>	24	0,091	0,000
<b>CTV<sub>99%</sub></b>	24	1,437	0,885
<b>PTV<sub>99%</sub></b>	24	4,385	0,000

İstatistiklere bakıldığında tedavi planı ile fraksiyonlar arası rektum hacminde korelasyon mevcuttur. Mesanede ise durum daha farklıdır. Tedavi planı ve fraksiyonlar arası mesane doluluk oranı hacimsel olarak eşit şekilde ayarlanmadığından mesane dozlarında farklılıklar gözlemlenmemiştir.

Tedavi planı ve fraksiyonlar arası parametreler olan D2, D98, D50, Paddick CI, HI, ICRU HI, Dmax, PTV %99' da anlamlı fark bulunmuştur. Bu durumun sebebi her fraksiyonda tümörün yeniden konturlanması ve bu yeniden çizilen tümör CBCT görüntüsünden elde edildiği için radyolojik tomografiye göre görüntü kalitesinin daha düşük olduğu ve tümör fraksiyonlar arasında yeniden konturlanırken her ne kadar radyasyon onkoloğundan yardım alınmış olsa bile ışınlanan bölgenin hacimsel şekli her fraksiyonda tedavi planındaki şeklinde olduğu gibi hesaplatıldığından dolayı tümör konturlamasında yapılan küçük değişimler hedef parametrelerinde bazı değişimlere yol açmış olabilir.

CI, GI, CTV %99' da anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durumda fraksiyonlar arası tümörün aldığı dozlar değerlendirildiğinde; gerek balon kayma veya balonun doğru şişmeme ihtimali ve immobilizasyon sorunları gerekse de fraksiyonlar arası tümör konturlanmasında yaşanabilecek farklılıklar değerlendirildiğinde PTV hacminden bir kaçırma olsa dahi CTV' nin gereken miktarda doz aldığı gözlemlenmiştir. Bu sonuç bize endorektal balon ile tedaviye giren hastalar için PTV marjının önemini kanıtlamıştır.

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Radyasyon onkolojisindeki teknolojik gelişmeler paralelinde prostat kanseri tedavisinde ılımlı ve ultra hipofraksiyone tedavilerin daha çok kullanılması, çevre organ yan etki oranlarının düşürülmesini daha önemli hale getirmiştir. Bu stratejiler arasında prostat hareketini azaltarak fraksiyon sırasındaki doz belirsizliğini azaltmak, ve rektum arka ve ön duvar dozunu azaltmaya yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. Bu çalışmalar arasında en çok kullanılanları endorektal balon ve Denoviller fasiasına invaziv olarak yerleştirilen jel yöntemleridir.

Endorektal balon yönteminin kullanılmasının nedeni prostatın hareketinin azaltılması, arka rektal duvarın uzaklaştırılması ve prostatın fraksiyon içi hareketini azaltılması olarak özetlenebilir. Rektal balonun aynı zamanda rektum ön duvarına yaptığı baskı ile oksijenlenmeyi azaltarak rektum toksisitesini azalttığı ileri sürülmektedir. İleri sürülen bir diğer hipotez ise rektal balonun arka rektumun tedavi bölgesinden uzaklaştırılmasını sağlayarak arka rektumda bulunan kök hücrelerin radyasyon etkisinden kurtularak, tedavi sırasında radyasyona maruz kalan ve hasarlanan rektum ön duvarına göç ederek rektal ön duvarın tamiratını sağlamasıdır. Denoviller fasiasına enjekte edilen jel uygulaması ise anestezi altında perineal bölgeden yapılan bir hidrojel uygulamasıdır. Amacı prostat kapsülü ve rektum ön duvarı arasındaki bölgeye yerleştirilen zaman içinde vücuttan emilerek atılan hidrojel ile bu iki yapı arasındaki mesafeyi artırmaktır. Uygulama invaziv ve pahalı bir uygulama olup, Girişimsel Radyolog veya Üroloji ekibi tarafından bir öğrenme eğrisi sonrasında yapılmaktadır. Hidrojelin kullanıldığı hastaların kullanılmayan hastalarla dozimetrik olarak karşılaştırıldığı çalışmalar yanısıra faz III randomize klinik çalışması da bulunmaktadır. Bu çalışmada özetle tedavi süresi arttıkça jeldeki fraksiyon içi hareketin endorektal balona göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Ariel E. Hirsch ve arkadaşları erken evre prostat kanseri için CyberKnife ile stereotaktik vücut radyoterapisinde (SBRT) endorektal balonun dozimetrik etkilerini incelemişlerdir. (52) Endorektal balon ve endorektal balonsuz tedaviler 20 hastada karşılaştırılmıştır. Farklı hastalarda, 10 hastada ERB kullanılmış 10 hastada ise ERB kullanılmadan dozimetrik karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan tedavi planları,

CyberKnife Multiplan planlama sistemi kullanılarak, 5 x 7.25 Gy dozda hesaplanmıştır. Rektumun ortalama V50%, V80%, V90% ve V100% değerlerine bakıldığında ERB kullanıldığı durumda rektumun aldığı dozun sırasıyla 9.9% (P = 0.001), 5.3% (P = 0.0002), 3.4% (P = 0.0002) ve 1.2% (P = 0.005) oranında düştüğü, arka rektum dozunun ise 10.4% (P = 0.009), 8.3% (P = 0.0004), 5.4% (P = 0.0003) ve 2.1% (P = 0.003) oranında düştüğü görülmüştür. Bu çalışma bize rektum arka duvar dozunun azaltması açısından ERB kullanımının önemini göstermektedir.

Jason Chia-Hsien Cheng ve arkadaşları prostat kanseri için yoğunluk ayarlı radyoterapide endorektal balon yerleştirme sırasında oluşan hataları değerlendirdikleri çalışmada (53), endorektal balon yerleştirilen 20 prostat kanseri hastasında, tedavi sırasında günlük portal görüntülerini analiz ederek balon-kemik, balon-izomerkez, izomerkez-kemik şeklinde kaydırma (hata) değerlerini bulmuştur. 154 portal görüntünün analiz edildiği çalışmada, balon-kemik için ortalama kaydırma değerleri superior inferior (SI) 1.8 mm, anterior posterior (AP) 1.3 mm, sol sağ (LR) 0.1 mm olarak bulunmuştur. Balon-izomerkez için ortalama kaydırma değerleri ise superior inferior (SI) 4.4 mm, anterior posterior (AP) 1.1 mm, sol sağ (LR) 1.5 mm olarak bulunmuştur. İzomerkez-kemik için ortalama kaydırma değerleri ise superior inferior (SI) 1.9 mm, anterior posterior (AP) 3.4 mm, sol sağ (LR) 2.5 mm olarak bulunmuştur. Fraksiyonlar arasında balonun en büyük kaydırma değerleri superior inferior (SI) yönde olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda “root mean square” metodu ile yapılan 3 boyutlu hesaplamalar sonucunda 4 mm altı, 4 mm üstü ve 7 mm altı ve üstündeki değerlere bakılmıştır. 3 boyutlu olarak fraksiyonlar arası ortalama balon kayma değeri ise 4.5 – 5 mm arasında bulunmuştur. Bu çalışmada da Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi balon kaydırma farkının en büyük olduğu yön SI yönündedir. Buna ek olarak bu tez çalışmasında balon kayma değerleri ile kritik organların doz ilişkisi incelenmiş olup, balon kayma değerleri plandan uzaklaşıp, mm cinsinden kaymalar arttıkça rektum ve mesanenin aldığı dozlarda artış meydana geldiği görülmüştür.

Zilli ve arkadaşlarının prostat kanseri için üretra koruyucu stereotaktik vücut radyoterapisinde rektal arka duvar dozunun endorektal balonla ne kadar

azaltılabileceğini araştırdıkları çalışmalarında (54) 10 prostat kanseri hastasında, doz şeması 5 x 7.25 Gy tedavi planı VMAT 6 MV olarak hesaplanmıştır. Aynı 10 hastanın endorektal balonlu ve endorektal balonsuz tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada rektal duvarın D10% (Gy), D20% (Gy), D30% (Gy), D40% (Gy), D50% (Gy), D60% (Gy), Dmed% (Gy), mesane için Bwall V18.1 Gy (%), femur başları için D2%, hedef parametrelerinde ise HI, D2% (Gy) değerlerine bakılmıştır. Tedavi planlamasında ileri optimizasyon teknikleri kullanılarak 10 hastada, hasta başına 6 balonlu 6 balonsuz olacak şekilde toplamda 120 plan yapılmıştır. 6 plandan biri referans plan diğer planlarda 4 aşamalı sıralı optimizasyon tekniği kullanıp düşük ve orta doz bölgeleri olabildiğince sıkıştırılarak ( $Vm_1 - Vm_5$ ) hesaplanmıştır. Sonuç olarak sıralı optimizasyon teknikleri MU değerini ve femur başlarındaki dozu arttırmış fakat arka rektal duvarda düşük ve orta doz bölgelerinde dozun düşürülmesinde oldukça başarılı olmuştur. ( $P < 0.001$ ) Hedef parametrelerinde ise (HI, D2%) anlamlı fark bulunamamıştır. Bu hesaplamalar aynı zamanda balonlu ve balonsuz olarak da kıyaslanmış, hedef parametrelerinde (HI, D2%) anlamlı fark bulunamamıştır. Mesane duvarında balonlu tedaviye kıyasla balonsuz tedavide doz düşüşü görülürken, çalışmanın asıl amacı olan arka rektal duvar hacminin aldığı dozda balonlu ve balonsuz tedaviler kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da hastalara 5 x 7.25 Gy doz hesaplatılmıştır fakat bütün hastalara endorektal balon tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmaya ek olarak bizim çalışmamızda endorektal balonun olası fraksiyon için hareketleri göz önünde bulundurularak referans tedavi planının fraksiyonlar arası tedavi planına uyumluluğu ve tekrarlanabilirliği üzerine çalışılmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda Zilli ve arkadaşlarının çalışmalarında üzerinde durulmayan rektal balonun fraksiyonlar arası olası pozisyonel değişimi ve kritik organlar olan rektum ve mesanenin fraksiyonlar arası hacimsel olarak ( $cm^3$ ) değişimi göz önüne alınıp, her fraksiyon için referans plan tekrar hesaplatılarak bu değişimlerin referans plandan sapmaları gözlemlenmiştir. Kabul edilmelidir ki Zilli ve arkadaşlarının kullandığı ileri optimizasyon tekniklerinin arka rektal duvardaki doz düşüşüne etkisi düşünüldüğünde prostat kanseri tedavilerinin planlama teknikleri üzerinde medikal fizik uzmanlarının farklı tekniklerle kendilerini zorlamaları gerektiği anlaşılmaktadır.

Peter Metcalfe ve arkadaşlarının prostatektomi sonrası endorektal balon tedavilerinde stabilizasyonun dozimetrik kazanca etkisini (55) araştırdıkları çalışmalarında endorektal balon ve endorektal balonsuz tedaviler 20 hastada karşılaştırılmıştır. Farklı hastalarda olmak üzere, 10 hastada ERB kullanılmış 10 hastada ise ERB kullanılmadan dozimetrik karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan tedavi planları 7 ile 9 alan step and shoot IMRT ve doz şeması ise 35 x 2 Gy' dir. Konturlanan kritik organ ve hedef bölgesi parçalara bölünerek rektum için üst rektum, alt rektum, anüs. Hedef bölgesi için ise üst CTV, alt CTV şeklinde ayrılmıştır. 71 balonsuz 69 balonlu CBCT' nin karşılaştırıldığı çalışmada ERB' siz/ERB' li için concordance indeks ( $CI = \frac{V_{planlanan \cap V_{CBCT}}}{V_{planlanan \cup V_{CBCT}}}$ ) tüm rektum, alt rektum, üst rektum sırasıyla karşılaştırıldığında  $0.50 \pm 0.12/0.71 \pm 0.07$  ( $p < 0.01$ ),  $0.51 \pm 0.12/0.78 \pm 0.08$  ( $p < 0.01$ ) ve  $0.42 \pm 0.13/0.59 \pm 0.11$  ( $p < 0.01$ ). Aynıısı (ERB' siz/ERB' li) tüm CTV, alt CTV ve üst CTV için CI değerleri  $0.72 \pm 0.15/0.73 \pm 0.11$  ( $p < 0.05$ ),  $0.87 \pm 0.07/0.88 \pm 0.05$  ( $p < 0.01$ ) ve  $0.54 \pm 0.22/0.56 \pm 0.15$  ( $p = 0.1$ ) şeklindedir. Üst CTV ve alt CTV için D%95' leri ise ERB' siz için  $2.1 \pm 6.0$  Gy ve  $-0.04 \pm 0.20$  Gy. ERB' li için ise  $8.7 \pm 12.6$  Gy ve  $0.003 \pm 0.104$  Gy' dir. Sonuç olarak ERB kullanıldığı takdirde ERB'siz rektuma göre rektum CI sırasıyla tüm rektum, üst rektum, alt rektum 21%, 27% ve 17% oranında ( $p < 0.01$ ) geometrik tekrarlanabilirlik (stabilite) avantajı sağlanmıştır. Aynı şekilde CTV dozlarında ERB kullanıldığı takdirde rektum kadar efektif kazanç olmasada avantaj sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya kıyasla standart fraksiyonasyon yerine ultra hipofraksiyon doz şeması kullanılmış ve VMAT tedavi planı tercih edilmiştir. Bizim çalışmamızda hedef ve kritik organlar parçalara bölünmese de endorektal balon kullanıldığı takdirde rektumun fraksiyonlar arası tekrarlanabilirlik avantajı dozimetrik ve geometrik olarak bu çalışmayla benzer bulunmuştur. Yani çalışmamız, endorektal balon kullanılmasının rektumda tedavi fraksiyonları arası tekrarlanabilirlik sağladığını göstermek açısından bu sonuçlar oldukça anlamlıdır.

Robert D.Timmerman ve arkadaşlarının endorektal balon kullanarak prostatın stereotaktik vücut radyoterapisi sırasında görüntü rehberliğinde tedavisinin dozimetrik ve prostatın üzerine deformasyon etkilerini incelemiştir. (56) Yedi hasta üzerinden elde edilen 59 CBCT görüntüsü incelenmiştir. Hastalar, Elekta

Synergy cihazında 5 x 10 Gy doz şemasıyla tedaviye alınmış, endorektal balon 60  $cm^3$  hava ile şişirilerek kullanılmıştır. Burada kullanılan radyoterapi dozunun klasik dozlara göre oldukça yüksek olduğu gözden kaçmamalıdır. Fraksiyonlar arası elde edilen CBCT' ler sonucunda 35 tedavi fraksiyonun 24' üne (2/3 oranında) müdahale edilip balon yeniden konumlandırılmıştır. Bu ikinci müdahaleler sonucunda PTV %95 (D95) aldığı dozun  $9.6 \pm 1.0$  dan  $10.0 \pm 0.2$  Gy (P = 0.06) oranında arttığı, prostatın doz sarımında (coverage) ise  $94.0\% \pm 8.5\%$  dan  $97.8\% \pm 1.9\%$  (P = 0.03) oranında arttığı görülmüştür. Ek olarak, ERB müdahaleleri, anterior-posterior (AP) doğrultuda prostat deformasyonunu azaltmış, prostatın sagittal rotasyonundaki hataları azalmış ve prostatın şeklindeki benzerliğin planlamadakine yaklaştığı görülmüştür. Ayrıca prostat hacmi doğru ışınlandığında mesanenin ve ön rektal duvarın voksel olarak yer değiştirmesinde azalmalar olacağından kritik organlarda doz düşüşleri meydana gelmiştir.

Bizim çalışmasındaki hastalara tercih edilen doz şeması 5 x 7.25 Gy' dir. Endorektal balon ise 100  $cm^3$  hava ile şişirilmiştir. Fraksiyonlar arası ikinci müdahaleler (tekrar CBCT) 2/3 oranında olmasa bile az sayıda fraksiyonda yapılan müdahaleler sonucu balon konumlandırılmasında büyük ölçüde faydalar görülmüş olup ikinci müdahalelerin daha sağlıklı olabileceği gözlemlenmiştir. Endorektal balon ile oluşabilecek prostat deformasyonundaki sorunlar ise PTV marjıyla giderilmiş olup CTV' nin fraksiyonlar arası aldığı dozlarda tedavi planlaması ile anlamı fark gözlemlenmemiştir.

Moyed Miften ve arkadaşlarının prostat SBRT' si sırasında endorektal balon yerleştirme hatalarının hedef deformasyonu ve dozimetrik kaliteye etkisi (57) adlı çalışmasında ise 9 hastanın 71 CBCT görüntüsü incelenmiştir. Hastalar Elekta Synergy cihazında 7' si 5 x 10 Gy, 1' i 6 x 6 Gy diğeri ise 5 x 7.25 Gy fraksiyon şeması ile tedaviye girmişlerdir. Her CBCT' de incelenen ERB' nin şekli, pozisyonu ve boyutlarındaki hatalar incelenmiştir. Hedef kriterleri için D95 ve PTV sınımlarına bakılmıştır. Balon pozisyonunda en büyük hatalar superior-inferior (SI) yönde bulunmuş, hata aralığı -2 cm ile +1 cm arasında olup ortalaması ise 0.5 cm' dir.

Prostat deformasyonu ise en çok anterior-posterior (AP) yönde meydana gelmiştir. Dozimetrik olarak, ERB nin yerleştirilmesindeki hata oranı arttıkça, prostat D95 ve PTV sarımı negatif yönde etkilenmektedir. ( $P < 0.001$ ). Bu nedenlerle çalışılan ERB modeli için, ERB pozisyonundaki hata, prostatta deformasyona yol açarak tedaviyi olumsuz yönde etkileyebilir. Tedaviden önce, ERB pozisyonu doğrulanmalı ve hatanın toleranslı değerleri aştığı gözlenirse ERB pozisyonu düzeltilmesi önerilmektedir. Bizim tez çalışmamızda endorektal balonun fraksiyonlar arası yerleştirilmesi incelendiğinde Moyed Miften ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre fraksiyonlar arası balonun konumu planlamadaki konumuna yaklaşımı daha tutarlıdır. Bu tez çalışmasında da tedavi planı ve fraksiyonlar arası parametreler olan D2, D98, D50, Paddick CI, HI, ICRU HI, Dmax, PTV %99' da anlamlı farklar bulunmuştur. Bu durumun sebebi fraksiyonlar arası hedef konturlaması ile ilgili olabileceği gibi prostat deformasyonu ile ilgili de olabilir. Bu çalışmaya ek olarak bizim çalışmamızda kritik organların fraksiyonlar arası hacimsel olarak ( $cm^3$ ) değerleri hesaplanmış ve kritik organların aldıkları dozlara bakılmıştır. Rektumda dozimetrik ve hacimsel ( $cm^3$ ) olarak fraksiyonlar arası tutarlılık gözlemlenmekte iken, mesanede ise idrar doluluğu ile ilişkili olarak dozimetrik ve hacimsel ( $cm^3$ ) olarak fraksiyonlar arası değişimler göze çarpmıştır. Bu durum fraksiyonlar arası mesane dozlarında farklılıklar ile sonuçlanmıştır.

Literatürde endorektal balon ve jeli karşılaştıran tek bir çalışma bulunmaktadır. Niek Schreuder ve arkadaşları proton tedavisi sırasında farklı hastalarda kullandıkları endorektal balon ve jel kullanılan hastaları fraksiyon içi hareket açısından karşılaştırmışlardır. (58) 10 hasta endorektal balon ile 16 hasta ise jel ile tedavi edilmiştir. Yapılan analizde tedavinin ilk 1-4 dakikasında balon kullanılan hastalarda % 92 oranında hiç hareket olmazken, jel kullanılan hastalarda aynı oran %72 olarak bulunmuştur. Tedavi süresi arttıkça jeldeki fraksiyon için hareketin endorektal balona göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Ortalama vektör kaymasında endorektal balon (0.06 cm) ve spacer jel (0.09 cm), ( $P < 0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Ancak bu fark klinik olarak önemsiz görülmüştür. Spacer jel hastaları için, jel ile oluşabilecek rektal redüksiyon nedeniyle

ERB' den biraz daha büyük PTV marjları tutmayı seçmişlerdir. Ancak bu çalışmanın bizim çalışmamızda araştırılan konuyla direk ilişkisi yoktur.

Sonuç olarak prostat kanserinde endorektal balon kullanıldığında dikkatli ve tekrarlanabilir bir şekilde yerleştirilmeli, kontrolü BT veya CBCT ile yapılmalıdır. Tedavi fraksiyonları arasında sorun yaratabilecek prostatın deformasyonu, mesane, rektum hacmi ve balonun hacminin her fraksiyonda kontrol edilmesi önem arz etmektedir. Bu olası hatalar göz önünde bulundurularak PTV marjları uygun şekilde belirlenmelidir. Tedavi planının fraksiyonlar arası tekrarlanabilirliği yüksek oranda sağlandığı takdirde prostat kanserinde rektal balon kullanmak prostat radyoterapisi sırasında korkulan bir komplikasyon olan rektum toksisitesini azaltmaya yardımcı olabilir.

## 6.KAYNAKLAR

1. Nhs Choises Documents Cancer Of The Prostate Journal
2. Prostat Anatomisi Prostat Fizyolojisi Ameliyat Türleri Prof. Dr. Özkan Polat Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Ulusal Bilinçle Güncel Üroloji Dergisi 9-10 Mayıs 2009
3. Prostat Kanseri Yol Haritası: Uluslararası Kılavuzlar Ve Klinik Deneyimler Işığında Prostat Kanserine Yaklaşım Önerileri Dergisi Prof. Dr. Mert Başaran İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı Prof. Dr. Sevil Bavbek Amerikan Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü
4. Chao KS, Perez CA, Brady LW. Radyasyon Onkolojisi-Tedavi Kararları-Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2004 S.29
5. Khan FM. The Physics Of Radiation Therapy. 3rd Edition. Baltimore: Lippincott Williams And Wilkins, 2003. S.87-88
6. Bortfeld TR, Kahler DL, Waldron TJ, X-Ray Field Compensation With Multileaf Collimators. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:723-730.
7. Yu CX. Intensity Modulated Arc Therapy With Dynamic Multileaf Collimation: An Alternative Ro Tomotherapy. Phys Med Biol1995;40:1435-1449.
8. Yu CX. Intensity Modulated Arc Therapy: A New Method For Delivering Conformal Radiation Therapy. In: Sternick Es, Ed. The Theory And practice Of Intensity Modulated Radiotherapy Madison, WI: Advanced Medical Publishing, 1997: 107-120.
9. Otto K. Volumetric Modulated Arc Therapy:Imrt In A Single Gantry Arc.Med Phys 2008;35:310-7
10. Palma D, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R, Volumetric Modulated Arc Therapy For Delivery Of Prostate Radiotherapy: Comparison With 398 D.A. Palma / Cancer Treatment Reviews 36 (2010) 393-399 Intensity-Modulated Radiotherapy And Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:996-1001
11. Verbakel WF, Cuijpers Jp, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric Intensity-Modulated Arc Therapy Vs. Conventional Imrt In

- Headand-Neck Cancer: A Comparative Planning And Dosimetric Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:252–9.
12. Shaffer R, Nichol AM, Vollans E, Fong M, Nakano S, Moiseenko V. A Comparison Of Volumetric Modulated Arc Therapy And Conventional Intensitymodulated Radiotherapy For Frontal And Temporal High-Grade Gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 [Epub Ahead Of Print].
  13. Image-Guided Radiation Therapy Of Prostate Cancer, 17-Fractionation Schemes With Igrt For Clinically Localized Prostate Cancer
  14. Fowler JF. The Radiobiology Of Prostate Cancer Including New Aspects Of Fractionated Radiotherapy. *Acta Oncol* 2005; 44(3):265-276
  15. Brenner DJ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:1095–1101
  16. Douglas BG, Fowler JF. The Effect Of Multiple Small Doses Of X Rays On Skin Reactions In The Mouse And A Basic Interpretation. *Radiat Res*. 1976;66:401–426.
  17. Hall EJ, Brenner DJ. Extrapolating Hypofractionated Radiation Schemes From Radiosurgery Data: Regarding Hall *Ijrobp*. 1991;21:819–824. And Hall, Brenner *Ijrobp*. 1993;25:381–385 *int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:275–276.
  18. Brenner DJ, Hlatky LR, Hahnfeldt PJ, A Convenient Extension Of The Linear-Quadratic Model To Include Redistribution And Reoxygenation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:379–390
  19. Practice Of Oncology: Recent Advances Hypofractionation For Prostate Cancer. Mark Ritter, Md, Phd, Jeffrey Forman, Md, Patrick Kupelian, Md, Colleen Lawton, Md, And Daniel Petereit, Md
  20. Moderate Hypofractionation For Prostate Cancer Stefano Arcangeli And Giorgio Arcangeli
  21. Brown JM, Koong AC. High-Dose Single-Fraction Radiotherapy: Exploiting A New Biology? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:324–325.
  22. Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A Multi-Institutional Clinical Experience With The Calypso System In Localization And Continuous, Real-Time Monitoring Of The Prostate Gland During External Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1088-1098
  23. Image-Guided Radiation Therapy Of Prostate Cancer, 5-Target And Organ Motion Considerations

24. Bayley A Haycocks T, Alasti H. A Randomised Trial Supine Vs. Prone Positioning For Patients Undergoing Of Escalated Dose Conformal Radiotherapy For Prostate Cancer *Radiother Oncol* 2004; 70:37-44
25. Dawson LA, Litzenberg DW, Brock KK, A Compar İson Of Ventilatory Prostate Movement İn Four Treatment Positions, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:319-323
26. Van Herk M, Bruce A, Guus Kroes AP, Quantification Of Organ Motion During Conformal Radiotherapy Of The Prostate By Three Dimensional İmage Registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:1311-1320.
27. Ten Haken RK. Foreman JD, Heimburger DK, Treatment Planning Issues Related To Prostate Movement İn Response To Differential Filling Of The Rectum And Bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:1317-1324.
28. Pickett B, Roach M IU, Verhey L., The Value Of Nonuniform Margins For Six-Field Conformal İrradiation Of Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:211-218.
29. Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, Evaluation Of Changes İn The Size And Location Of The Prostate, Seminal Vesicles, Bladder, And Rectum During A Course Of External Beam Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(5): 1321-1329
30. Wu J, Haycocks T, Alasti H, Portal Film Analysis Of An Escalated Dose Conformal Prostatic İrradiation Protocol Using Fiducial Markers And Portal İmages To Confirm Target Organ And İsocentre Position. *Radiother Oncol* 2001; 61(2): 127-135
31. Dawson LA, Mah E, Target Position Variability Throughout Prostate Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol B*
32. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH, Prostate Gland Motion Assessed With Cine-Magnetic Resonance İmag İng (Cine-Mrd. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 62:406-417
33. Nichol AM, Brock KK, Lockwood GA, A Magnetic Resonance İmaging Study Of Prostate Deformation Relative To İmplanted Gold Fiducial Markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:48-56
34. Smeenk RJ, Louwe RJ, Langen KM An Endorectal Balloon Reduces İntrafraction Prostate Motion During Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83(2), 661–669 (2012).Crossref, Medline
35. Spaceoar Hydrogel Official Web Site

36. World J Clin Oncol. 2015 Dec 10; 6(6): 189–193. Published Online 2015 Dec 10.  
Current Role Of Spacers For Prostate Cancer Radiotherapy-Michael Pinkawa
- 
37. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R . Spacer Stability And Prostate Position Variability During Radiotherapy For Prostate Cancer Applying A Hydrogel To Protect The Rectal Wall. Radiother. Oncol. 106(2), 220–224 (2013).Crossref, Medline
38. Future Oncologyvol. 13, No. 29 Hydrogel Spacers In Prostate Radiotherapy: A Promising Approach To Decrease Rectal Toxicity Ranjani Padmanabhan Michael Pinkawa & Daniel Y Song
39. C. Vargas, A. I. Saito, W. C. Hsi, D. Indelicato, A. Falchook, Q. Zengm, K. Oliver, S. Keole, And J. Dempsey, “Cine-Magnetic Resonance Imaging Assessment Of Intrafraction Motion For Prostate Cancer Patients Supine Or Prone With And Without A Rectal Balloon,” Am. J. Clin. Oncol. 33, 11–16 (2010).
40. R. J. Smeenk, R. J. Louwe, K. M. Langen, A. P. Shah, P. A. Kupelian, E. N. Van Lin, And J. H. Kaanders, “An Endorectal Balloon Reduces Intrafraction Prostate Motion During Radiotherapy,” Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. (In Press).
41. B. S. Teh, J. E. Mcgary, L. Dong, W.-Y. Mai, L. S. Carpenter, H. H. LU, J. K. Chiu, S. Y. Woo, W. H. Grant, And E. B. Butler, “The Use Of Rectal Balloon During The Delivery Of Intensity Modulated Radiotherapy (Imrt) For Prostate Cancer: More Than Just A Prostate Gland Immobilization Device?,” Cancer J. 8, 476–483 (2002).
42. S. Wachter, N. Gerstner, D. Dorner, G. Goldner, A. Colotto, A. Wambersie, And R. Po“Tter, “The Influence Of A Rectal Balloon Tube As Internal Immobilization Device On Variations Of Volumes And Dose-Volume Histograms During Treatment Course Of Conformal Radiotherapy For Prostate Cancer,” Int. J. Radiat. Oncolgy Bio, Phys. 52, 91–100 (2002).
43. B. Emami, J. Lyman, A. Brown, L. Cola, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Shank, L. J. Solin, And M. Wesson, “Tolerance Of Normal Tissue To Therapeutic Irradiation,” Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. 21, 109–122 (1991).
44. L. J. Boersma, M. Van Den Brink, A. M. Bruce, T. Shouman, L. Gras, A. Te Velde, And J. V. Lebesque, “Estimation Of The Incidence Of Late Bladder And Rectum Complications After High-Dose (70–78 Gy) Conformal Radiotherapy For Prostate Cancer, Using Dose–Volume Histograms,” Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. 41, 83–92 (1998).
45. Dosimetric And Deformation Effects Of Image-Guided Interventions During Stereotactic Body Radiation Therapy Of The Prostate Using An Endorectal Balloon - Bernard L. Jones,A) Gregory Gan, Quentin Diot, And Brian Kavanagh Department

Of Radiation Oncology, University Of Colorado School Of Medicine, Aurora, Colorado 80045 Robert D. Timmerman Department Of Radiation Oncology, University Of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas 75390 Moyed Miften Department Of Radiation Oncology, University Of Colorado School Of Medicine, Aurora, Colorado 80045

46. Journal Of Applied Clinical Medical Physics, Volume 3, Number 1, Winter 2002 - Prostate Immobilization Using A Rectal Balloon - John. E. Mcgary,\* Bin S. Teh, E. Brian Butler, And Walter Grant, In Department Of Radiology, Baylor College Of Medicine, Houston, Texas 77030
47. Pouliot J, Xia P, Aubin M, Verhey L, Bani-Hashemi A, Ghelmansarai F, Mitschke M, Svatos M: Low-Dose Megavoltage Cone-Beam Ct For Doseguided Radiation Therapy. 45th Annu Meet Am Soc Ther Radiol Oncol, Salt Lake City, 2003
48. Pouliot J, Bani-Hashemi A, Chen J, Svatos M, Ghelmansarai F, Mitschke M, Aubin M, Xia P, Morin O, Bucci K, Roach M 3rd, Hernandez P, Zheng Z, Hristov D, Verhey L: Low-Dose Megavoltage Cone-Beam Ct For Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 552–560.
49. Aubin M, Morin O, Chen J, Gillis A, Aubry Jf, Akazawa C, Speight J, Roach M 3rd, Pouliot J: The Use Of Megavoltage Cone-Beam Ct To Complement Ct For Target Definition In Pelvic Radiotherapy In The Presence Of Hip Replacement (Abstract). 8th Biennial Eur Soc Ther Radiol Oncol Meet, Lisbon, September 2005.
50. Imrt, Igrt, Sbrt - Advances In The Treatment Planning And Delivery Of Radiotherapy  
Editor(S):Meyer JL. (SanFrancisco,Calif.) Kavanagh B.D. (Aurora,Colo.) Purdy J. A. (Sacramento,Calif.) Timmerman R. (Dallas, Tex.)
51. Different Styles Of Image-Guided Radiotherapy - Marcel Van Herk
52. Hong F. Xiang | Hsiao-Ming Lu | Jason A. Efstathiou | Anthony L. Zietman | Ricardo De Armas | Kathryn Harris | B. Nicolas Bloch | Muhammad Mustafa Qureshi | Sean Keohan | Ariel E. Hirsch - Dosimetric impacts of endorectal balloon in CyberKnife stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage prostate cancer - 1Department of Radiation Oncology, Boston University School of Medicine and Boston Medical Center, Boston, Massachusetts, USA, 7 February 2017, DOI: 10.1002/acm2.12063
53. Chun-Wei Wang, Fok-Ching Chong, Ming-Kuen Lai, Yeong-Shiau Pu, Jian-Kuen Wu, Jason Chia-Hsien Cheng - Set-up errors due to endorectal balloon positioning in intensity modulated radiation therapy for prostate cancer - Graduate Institute of

Clinical Medicine, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan, *Radiotherapy and Oncology* 84 (2007) 177–184.

doi:10.1016/j.radonc.2007.06.009

54. Angèle Dubouloz , Michel Rouzaud, Lev Tsvang, , Zeynep Ozen, Lluís Escude, Thomas Zilli ve Raymond Miralbell Dubouloz. *Radiation Oncology* (2018) 13:114  
Urethra-sparing stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: how much can the rectal wall dose be reduced with or without an endorectal balloon?
55. Michael G. Jameson, Jeremiah De Leon, Apsara A. Windsor, Kirrily Cloak, Sarah Keats, Jason A Dowling , Shekhar S Chandra , Philip Vial, Mark Sidhom , Lois Holloway, Peter Metcalfe - Endorectal balloons in the post prostatectomy setting: Do gains in stability lead to more predictable dosimetry? 15 August 2013 : <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.024>
56. Robert D. Timmerman, Moyed Miften, Bernard L. Jones, Gregory Gan, Quentin Diot, and Brian Kavanagh - Dosimetric and deformation effects of image-guided interventions during stereotactic body radiation therapy of the prostate using an endorectal balloon - Department of Radiation Oncology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas 75390, 11 May 2012  
[<http://dx.doi.org/10.1118/1.4711813>]
57. Bernard L Jones, Gregory Gan, Brian Kavanagh and Moyed Miften - Effect of endorectal balloon positioning errors on target deformation and dosimetric quality during prostate SBRT - Department of Radiation Oncology, University of Colorado School of Medicine 1665 Aurora Ct, MSF706, Aurora, CO 80045, USA - Received 8 July 2013, in final form 27 September 2013 Published 30 October 2013
58. Samantha G. Hedrick | Marcio Fagundes | Ben Robison | Marc Blakey | Jackson Renegar | Mark Artz | Niek Schreuder - A comparison between hydrogel spacer and endorectal balloon: An analysis of intrafraction prostate motion during proton therapy - Provision Center for Proton Therapy, Knoxville, TN, USA, 8 January 2017 : DOI: 10.1002/acm2.12051

## EKLER

### 7.EK 1. Özgeçmiş

#### Kişisel Bilgiler

Ad	Osman Artunç	Soyad	TÜRE
Doğum yeri	TUZLA	Doğum tarihi	01/01/1993
Uyruğu	T.C	Telefon	05342013383
E-mail	artuncture@gmail.com		

#### Eğitim Düzeyi

	Mezun olduğu kurumun adı	Mezuniyet yılı
Yüksek lisans	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	2018
Lisans	Gebze Teknik Üniversitesi	2016
Lise	Habire Yahşi Anadolu Lisesi	2010

#### Yabancı Dil

Yabancı dil	Okuduğunu anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

#### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok İyi
Eclipse Treatment Planning System	Çok İyi
C#	Az