



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI

**TÜM VÜCUT IŞINLAMASINDA LİNAK
TABANLI YOĞUNLUK AYARLI ARK TERAPİ
TEKNIĞİ KULLANARAK OLUŞTURULAN
TEDAVİ PLANLARININ DOZİMETRİK
AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
DOĞRULANMASI**

İlker Şükrü ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Emel HACİİSLAMOĞLU

TRABZON-2026

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

23.12.2025
İlker Şükrü ŞAHİN

İthaf

Bu yüksek lisans tezimi, kişisel ve iş ahlakım olgunlaşırken emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim aileme, yaşamaktan keyif almayı öğrendiğim, aile bildiğim dostlarıma ve büyüklerime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Hayatımın her noktasında yanımda olduğunu hissettiğim çok sevgili anneme,

Meslek hayatım, lisansüstü eğitimim ve tez çalışmam boyunca çok büyük fedakârlıklar göstererek kıymetli bilgilerini ve tecrübelerini benden esirgemeyen, mesleki açıdan bana katkı sağlayan, hayatım boyunca örnek almaktan geri durmayacağım çok değerli büyüğüm ve tez danışmanım Doç. Dr. Emel HACİİSLAMOĞLU'na,

Tez çalışmamı yürütmek için gerekli olan, görüntü data setlerini kullanma onayı veren Başkent Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığı'na,

Lisansüstü eğitimim boyunca bende emeği geçen hocalarıma, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ekibinin her birine, en içten teşekkürlerimi borç biliyorum.

İlker Şükrü ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLOLAR DİZİNİ

ix

ŞEKİLLER DİZİNİ

xiii

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xiv

ÖZET

xvi

ABSTRACT

xvii

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

4

2.1. Kemik İliğinin Yapısı ve Hematopoez

4

2.1.1. Hematopoetik Sistemin Düzeni

4

2.1.2. Hematopoetik Odaklar

5

2.1.3. Kemik İliği

5

2.1.4. Kemik İliği Mikro Çevresi

6

2.1.5. Kan Hücreleri

6

2.2. Kemik İliği Nakli

7

2.3. Radyoterapi

7

2.4. Radyoterapide Hacim Tanımlamaları

9

2.5. Lineer Hızlandırıcılar (Linaklar)

10

2.6. Radyoterapi Tedavi Teknikleri

11

2.6.1. Konvansiyonel Radyoterapi

11

2.6.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

11

2.6.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)

12

2.6.4. Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (VMAT)

12

2.7. Tüm Vücut Işınlaması (TVI)

13

2.7.1. Tarihsel Gelişim

13

2.7.2. Doz ve Fraksiyon İlişkileri

14

2.7.3. Toksisiteler

14

2.8. Tüm Vücut Işınlama (TVI) Teknikleri	16
2.8.1. Geleneksel Tüm Vücut Işınlama (TVI) Teknikleri	16
2.8.2. Modern Tüm Vücut Işınlama (TVI) Teknikleri	18
2.8.3. VMAT Tekniği ile TVI Uygulamaları	18
2.9. Tedavi Planlama Sistemleri ve Algoritmalar	19
2.9.1. Monte Carlo Algoritması	19
2.9.2. Doz Hacim Histogramları	20
2.10. Kalite Kontrol (QA) Protokolü	20
2.11. Gama Değerlendirmesi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Gereç	22
3.1.1. Optima Bilgisayarlı Tomografi (BT) Cihazı	22
3.1.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) Görüntü Setleri	23
3.1.3. Monaco Tedavi Planlama Sistemi	23
3.1.4. Kalite Kontrol (QA) Ekipmanları	24
3.2. Yöntem	24
3.2.1. TVI için BT Görüntü Setlerinin Alınması	25
3.2.2. Hedef Hacim ve Risk Altındaki Organların Konturlanması	25
3.2.3 VMAT-TVİ Planlarının Oluşturulması	28
3.2.3.1. Tedavi Alanlarının Belirlenmesi	28
3.2.3.2. Optimizasyona Özel Hacimlerin Belirlenmesi	29
3.2.3.3. Hesaplama Kriterlerinin Belirlenmesi	32
3.2.4. VMAT-TVİ Planlarının Değerlendirilmesi	34
3.2.5. VMAT-TVİ Planlarının QA'lerinin Yapılması	35
4. BULGULAR	36
4.1. VMAT-TVİ Planlarının PTV Verileri	36
4.2. VMAT-TVİ Tedavi Planlarının OAR Verileri	38
4.3. VMAT-TVİ Tedavi Planlarının QA Verileri	42
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	50
EKLER	59
EK 1. Etik Kurul İzni	60
EK 2. BT Görüntü Setleri için Kurum İzni	61



TABLULAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	TVI planları için kabul kriterlerini belirleyen doz tablosu	28
Tablo 2.	PTV-Üst için incelenen doz değerleri ve veriler	36
Tablo 3.	PTV-Alt için incelenen doz değerleri ve veriler	37
Tablo 4.	PTV-Kesişim için incelenen doz değerleri ve veriler	37
Tablo 5.	Sağ akciğer için incelenen doz değerleri	38
Tablo 6.	Sol akciğer için incelenen doz değerleri	39
Tablo 7.	Toplam akciğer için incelenen doz değerleri	39
Tablo 8.	Sağ böbrek için analiz edilen doz verileri	40
Tablo 9.	Sol böbrek için analiz edilen doz verileri	40
Tablo 10.	Sağ lens için analiz edilen doz verileri	41
Tablo 11.	Sol lens için analiz edilen doz verileri	41
Tablo 12.	Gama analiz sonuçları	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. DNA hasarının şematik gösterimi	8
Şekil 2. Hedef hacim tanımlamaları (Barret'den, 13)	9
Şekil 3. Linak cihazı blok diyagramı (Khan'dan, 15)	11
Şekil 4. AP/PA karşılıklı paralel alan tekniğine göre hastanın pozisyonlandırılması	17
Şekil 5. RL/LR karşılıklı paralel alan tekniğine göre hastanın pozisyonlandırılması	17
Şekil 6. Eksternal kontur (yeşil) ve PTV (kırmızı)'nin örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi	26
Şekil 7. OAR olarak belirlenen akciğerlerin (sarı) örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi	26
Şekil 8. OAR olarak belirlenen böbreklerin (lacivert) örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi	27
Şekil 9. OAR olarak belirlenen lenslerin (pembe) örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi	27
Şekil 10. Örnek bir hasta için TVI planları oluşturulurken HFS ve FFS BT setlerinde kullanılan ark sayıları ve izomerkez pozisyonları	29
Şekil 11. Doz optimizasyonunda kullanılmak üzere oluşturulan sanal akciğer konturlarının (turuncu) örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi	30
Şekil 12. Doz optimizasyonunda kullanılmak üzere oluşturulan sanal böbrek konturlarının (mor) örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi	30
Şekil 13. HFS ve FFS BT görüntü setlerinin füzyonu ve doz optimizasyonunda kullanılmak üzere oluşturulan, kesişme bölgesine ait sanal yapının (PTV-Kesişim) (mavi) örnek bir hasta için gösterimi	31
Şekil 14. HFS ve FFS BT görüntü setlerinde doz optimizasyonunda kullanılmak üzere oluşturulan, PTV-Üst ve PTV-Alt sanal yapılarının (kırmızı) örnek bir hasta için gösterimi	32
Şekil 15. TPS'nde TVI planları için kullanılan optimizasyon parametreleri-1	32
Şekil 16. TPS'nde TVI planları için kullanılan optimizasyon parametreleri-2	33

Şekil 17.	TPS’nde TVI planları için kullanılan doz hesaplama parametreleri	33
Şekil 18.	Örnek bir hasta için VMAT tekniği ile oluşturulan toplam TVI tedavi planının %90’lık doz dağılımı	35
Şekil 19.	Örnek bir hasta için VMAT-TVİ tedavi planında akciğer alanı için yapılan QA ışınlaması sonrası koronal düzlemdeki doz haritası (a) Hesaplanan doz, (b) Ölçülen doz ve (c) Hesaplanan ve ölçülen dozun karşılaştırılması	42



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

AAA	Anizotropik Analitik Algoritma (Anisotropic Analytical Algorithm)
AAPM	Amerikan Medikal Fizikçiler Birliği (American Association of Physicists in Medicine)
AP-PA	Ön-Arka / Arka-Ön (Anterior-Posterior / Posterior-Anterior)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CTV	Klinik Hedef Hacim (Clinical Target Volume)
ÇYK	Çok Yapraklı Kolimatör
Dmax	Maksimum Doz
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
Dort	Ortalama Doz
DVH	Doz Hacim Histogramı (Dose Volume Histogram)
EPID	Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (Electronic Portal Imaging Device)
FFS	Önce Ayak Sırtüstü (Feet First Supine)
GTV	Tanımlanabilir Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume)
Gy	Gray
HFS	Önce Baş Sırtüstü (Head First Supine)
HI	Homojenite İndeks (Homogeneity Index)
ICRU	Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (International Commission on Radiation Units and Measurements)
IMRT	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiation Therapy)
ITV	Dahili Hedef Hacim (Internal Target Volume)
LİNAK	Lineer Hızlandırıcı (Linear Accelerator)
MC	Monte Carlo

MU	Monitör Ünitesi (Monitor Unit)
MV	Milyon Volt
OAR	Risk Altındaki Organlar (Organ at Risk)
PB	Kalem Işın (Pencil Beam)
PTV	Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume)
QA	Kalite Kontrol (Quality Assurance)
RT	Radyoterapi
RL-LR	Sağ-Sol / Sol-Sağ (Right-Left / Left-Right)
SAD	Kaynak Eksen Mesafesi (Source Axis Distance)
SSD	Kaynak Cilt Mesafesi (Source Skin Distance)
TPS	Tedavi Planlama Sistemi
TVI	Tüm Vücut Işınlaması
VMAT	Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy)
2D	İki Boyutlu (Two Dimensional)
3BKRT	Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
3D	Üç Boyutlu (Three Dimensional)
4D	Dört Boyutlu (Four Dimensional)

Formüller

$$HI = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}}$$

Homojenite İndeks Formülü

ÖZET

Tüm Vücut Işınlamasında Linak Tabanlı Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi Tekniği Kullanarak Oluşturulan Tedavi Planlarının Dozimetrik Açıdan Değerlendirilmesi ve Doğrulanması

Tüm vücut ışınlaması (TVI), lösemi, lenfoma, otoimmün hastalıkları ve multipl miyelom hastalarını tedavi etmek için, kemik iliği transplantasyonunun bir parçası olarak uygulanan özel bir radyoterapi (RT) tekniğidir. Nakilden sonra hastanın bağışıklık sistemini baskılamak, donör kemik iliğinin reddedilmesini önlemek ve sağlıklı hücrelerin bölünmesine uygun ortam hazırlanması için kullanılmaktadır.

TVI'nda, hedef hacmin büyük ve hedef hacim boyunca doku yoğunluğunun farklı olması sebebiyle homojen bir doz dağılımının elde edilmesi zordur. Homojen bir doz dağılımı sağlamak için, geçmişten günümüze kadar birçok teknik geliştirilmiş, bunlarla birlikte gelişen teknolojiyle birlikte farklı cihazlar ve algoritmalar kullanılarak TVI tekniğinin gelişmesine katkı sağlanmıştır. Konvansiyonel TVI tekniklerinde hastanın tedavi alanına sığması ve konumlandırılması en önemli faktördür. Bu nedenle konvansiyonel TVI ışınlamaları için en sık kullanılan metotlar, radyasyon kaynağının uzak mesafede olduğu karşılıklı paralel lateral ışınlama ve ön-arka ışınlama teknikleridir. Son yıllarda, TVI ışınlamalarında hacimsel yoğunluk ayarlı ark terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) tekniği kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik, konvansiyonel tekniklerden farklı olarak, hem standart radyasyon kaynağı mesafesinde uygulanabilir olması hem de doz yoğunluğunun ayarlanabilir olmasından dolayı dozimetrik açıdan avantajlara sahiptir.

Bu çalışmada, kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi olarak, standart radyasyon kaynağı mesafesinde TVI yapılmış 10 hastaya ait bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanılmıştır. TVI ışınlaması için uygun pozisyonda çekilen BT görüntüleri üzerine ilişkili anatomik yapı setleri oluşturularak üç boyutlu (Three Dimensional: 3D) tedavi planları hazırlanmıştır. VMAT tekniği ve Monte Carlo (MC) doz hesaplama algoritması kullanılarak oluşturulacak TVI tedavi planları daha sonra hedef hacim ve kritik organ dozları bakımından değerlendirilecek, karşılaştırılacak ve dozimetrik olarak doğrulanacaktır.

Anahtar Sözcükler: Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi, Radyoterapi, Tüm Vücut Işınlaması, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi.

ABSTRACT

Dosimetric Comparison and Treatment Plan Verification of Total Body Irradiation Using Linac-Based Volumetric Modulated Arc Therapy

Total body irradiation (TVI) is a specialized radiotherapy (RT) technique that is part of the conditioning of bone marrow transplantation to treat patients with leukemia, lymphoma, autoimmune diseases, multiple myeloma. It is used to suppress the immune system of the patient after transplantation, to prevent rejection of the donor bone marrow and to prepare a suitable environment for the division of healthy cells.

In TVI, it is difficult to obtain a homogeneous dose distribution due to the large target volume and different tissue density. In order to achieve a homogeneous dose distribution, many techniques have been developed from the past to the present, and different devices and algorithms have contributed to the development of TVI techniques with the advancing technology. In conventional TVI techniques, most important factor is fitting and positioning of the patient in the treatment area. For this reason, the most commonly recommended methods for conventional TVI irradiation are mutually parallel lateral irradiation and anteroposterior irradiation techniques with the radiation source at a distance. In recent years, the intensity-modulated volumetric arc therapy (VMAT) has been used for TVI irradiation. Unlike conventional techniques, this technique has advantages in terms of dosimetry as it can be applied at a standard radiation source distance and the dose intensity is adjustable.

In this study, computed tomography (CT) images of 10 treated patients who were planned to undergo TVI as a preparatory regimen before stem cell transplantation will be used. Three-dimensional treatment plans will be prepared by creating sets of associated anatomical structures on CT images taken in the appropriate position for TVI irradiation. TVI treatment plans will be created using VMAT and Monte Carlo (MC) dose calculation algorithm and then evaluated in terms of target volume and critical organ doses.

Keywords: Intensity Modulated Radiotherapy, Radiotherapy, Total Body Irradiation, Volumetric Modulated Arc Therapy.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hematolojik malignitelerin küratif tedavisinde kritik bir role sahip olan tüm vücut ışınlaması (TVI), kemik iliği transplantasyonu süreçlerinin ayrılmaz bir bileşeni olarak uygulanan, yüksek düzeyde teknik hassasiyet gerektiren özel bir radyoterapi (RT) tekniğidir (1). Bu tedavi tekniği, transplantasyon öncesinde hastanın immün sistemini baskılayarak greft reddini engellemek, sistemik olarak yayılmış malign hücre popülasyonunu eradike etmek ve donör kaynaklı sağlıklı kök hücrelerin yerleşebilmesi için kemik iliğinde gerekli biyolojik niş alanını oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır (2). Klinik pratikte TVI uygulamaları genellikle, toplam 12 Gray (Gy) dozun üç güne yayılarak, günde iki fraksiyon şeklinde ve fraksiyonlar arasında en az 6 saatlik süreler bırakılarak verildiği hiperfraksiyone şemalarla gerçekleştirilir. Bu fraksiyonasyon stratejisi, akciğer ve böbrek gibi radyasyona duyarlı, geç yanıt veren dokuların onarım mekanizmalarına fırsat tanırken, hızlı bölünen tümör hücrelerinin apoptozisini maksimize etmeyi ve hücre döngüsünün radyo duyarlı evrelerinde yakalamayı hedefler (3). TVI tekniği akut ve kronik lösemiler, aplastik anemi, β -Talasemi, Hodgkin dışı lenfoma, nöroblastom, Ewing sarkomu ve çeşitli pediatrik sarkomların tedavisinde kullanılan bir yöntemdir (4).

Geleneksel TVI uygulamalarında, radyasyon kaynağı ile hasta cildi arasındaki mesafe (Source Skin Distance: SSD) standart mesafeden daha uzun olarak ayarlanır (5). Hasta pozisyonunun bu geometride konumlandırılmasındaki amaç radyasyon dozunun vücut genelinde homojen dağılımını sağlamaktır. Bu yöntemlerde hasta, özel immobilizasyon stantları içerisine yerleştirilerek, 45^0 kolimatör açısı ve geniş tedavi alanları ($40 \times 40 \text{ cm}^2$) kullanılarak genellikle ön-arka (Anterior-Posterior: AP) ve arka-ön (Posterior-Anterior: PA) veya sağ-sol (Right-Left: RL) ve sol-sağ (Left-Right: LR) karşılıklı alanlardan ışınlanır. Işınlama esnasında cilt yüzeyindeki dozu artırmak için ışın spoilerları, akciğerler ve böbrekler gibi kritik organların tolerans dozlarını aşmamak için ise bu organlara özel olarak şekillendirilmiş kurşun blok korumaları kullanılır. Kullanılan bu fiziksel bloklama yöntemleri, dozimetrik belirsizliklere yol açabilmekte ve korunan organların hemen arkasında kalan hedef hacimlerde (örneğin kaburgalar veya vertebra) doz düşüklüğüne neden olarak nüks riskini artırabilmektedir (6).

RT teknolojisindeki güncel gelişmelerle birlikte, hematopoetik dokuları hassas bir şekilde ışınlamayı hedeflerken aynı zamanda çevre sağlıklı dokulardaki radyasyon

maruziyetini en az seviyede tutmayı başaran modern yaklaşımlar ön plana çıkmıştır (7). Bu amaçla, TVI uygulamalarında hacimsel yoğunluk ayarlı ark terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) tekniğinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Geleneksel TVI yöntemlerinden farklı olarak VMAT tabanlı TVI, vücut genelinde doz modülasyonu sağlayarak risk altındaki organların (Organ at Risk: OAR) daha etkin korunmasını mümkün kılmaktadır (8). Bu yaklaşım, tedaviye bağlı akut ve geç dönem toksisiteleri (pnömoni, nefropati, katarakt, büyüme geriliği) düşürme, tedavi sürelerini optimize etme ve hasta konforunu artırma potansiyeli taşımaktadır.

VMAT tekniği, lineer hızlandırıcı (Linear Accelerator: Linak) cihazının gantri dönüşü esnasında yoğunluk ayarlı RT (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) prensiplerini dinamik olarak uygulayan ileri bir tekniktir (9). VMAT tekniğinde gantri hızı, doz hızı ve çok yapraklı kolimatörlerin (ÇYK) hareketleri eş zamanlı olarak optimize edilerek, hedef hacimde istenen doz dağılımı tek veya çoklu arklar kullanılarak sağlanır. Bu dinamik modülasyon yeteneği, karmaşık anatomik yapılarda dozun hedef hacme yüksek konformalite ile verilmesine imkân tanırken, monitör ünitesi (Monitor Unit: MU) verimliliğini artırarak tedavi süresinin kısalmasına ve hedef hacimdeki doz homojenliğinin iyileştirilmesine katkıda bulunur (2, 10).

TVI gibi geniş vücut alanlarını kapsayan karmaşık tedavi planlamalarında hastanın vücut konturundaki düzensizlikler, farklı doku yoğunluklarının (akciğer, kemik, yumuşak doku) yarattığı heterojenite ve uzun tedavi sürelerine bağlı olası hasta hareketleri, doz homojenitesini etkileyen kritik faktörlerdir (11). Özellikle akciğer gibi düşük yoğunluklu dokularda, ikincil elektron dengesinin bozulması nedeniyle geleneksel doz hesaplama algoritmaları hatalı sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle, uygulanan dozun doğruluğunun ve homojenitesinin güvence altına alınması için Monte Carlo (MC) gibi gelişmiş doz hesaplama algoritmalarının kullanılması büyük önem taşımaktadır. Uluslararası protokoller ve rehberler, TVI uygulamalarında tedavi güvenilirliğini artırmak amacıyla in-vivo dozimetri yöntemlerinin kullanılmasını veya gelişmiş algoritmalarla doz hesaplamalarının doğrulanmasını önermektedir (12).

Bu tez çalışmasının temel amacı, standart kaynak eksen mesafesi (Source Axis Distance: SAD) koşullarında VMAT tekniği ve MC doz hesaplama algoritması kullanılarak oluşturulan TVI tedavi planlarının dozimetrik yetkinliğini ve modern tekniklerin potansiyel faydalarını araştırmaktır. Çalışma kapsamında, hedef hacimdeki doz kapsamı, homojenite

indeksi ve risk altındaki organların (akciğer, böbrek, lens vb.) aldığı dozlar detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Ayrıca, tedavi planlama sisteminde (TPS) hesaplanan doz dağılımları, tedavi cihazında kalite kontrol ekipmanları kullanılarak gerçekleştirilen ölçümler ile karşılaştırılmış ve planlanan ile uygulanan doz değerleri arasındaki uyum, gama analizi yöntemiyle nicel olarak analiz edilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik İliğinin Yapısı ve Hematopoez

Erişkin bir organizmada hematopoetik sistemin sürdürülebilirliği, tüm kan hücresi soylarının yaşam boyu üretimini garanti eden hematopoietik kök hücrelere dayanmaktadır (13). Bu özelleşmiş hücreler, asimetric bölünme yetenekleri sayesinde hem kendi popülasyonlarını korurlar hem de farklılaşarak fonksiyonel hücrelere (eritrosit, lökosit, trombosit) dönüşürler. Kemik iliği, fizyolojik koşullar altında devasa bir üretim kapasitesine sahip olup, saatte yaklaşık 10^{10} eritrosit ve 10^8 ila 10^9 lökosit üretebilmektedir. Kök hücre biyolojisi ve transplantasyon üzerine yapılan araştırmalar, kök hücre kompartmanının hiyerarşik bir düzene sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu düzende hücreler, kendi kendini yenileme potansiyellerini kaybederken proliferasyon hızlarını artırır ve belirli bir soy yolunda ilerlerler (14).

Fizyolojik dengede, hematopoietik kök hücreler ve kemik iliği mikroçevresi, homeostazın korunması ve sistemin devamlılığı, günlük metabolik ihtiyaçları karşılayacak miktarda eritrosit ve lökosit üretimi, travma veya fizyolojik stres durumlarında hızlı yanıt vererek kayıpların telafi edilmesi ve immünolojik savunma mekanizmasının temelini oluşturulması gibi kritik işlevleri yerine getirir:

Son yıllarda kemik iliği ve kordon kanı transplantasyonunun, sadece hematolojik hastalıklarda değil, tıbbın diğer disiplinlerinde de terapötik yaklaşımları değiştiren devrimsel bir tedavi modalitesi olduğu daha net anlaşılmaktadır. Bu bağlamda, TVI'nın amacı, bu kompleks sistemi tamamen sıfırlayarak yeni bir sistemin inşasına zemin hazırlamaktır.

2.1.1. Hematopoetik Sistemin Düzeni

Hematopoetik sistem, kan hücrelerinin sürekli üretimini, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını sağlayan, dinamik ve son derece organize bir yapıdır. Bu sistem, organizmanın immün yanıt, oksijen taşınması ve koagülasyon gibi hayati fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gereken hücresel bileşenlerin kaynağını oluşturur. Sistemik bütünlük içerisinde hematopoez süreci, özelleşmiş bir parankimal doku, vasküler bir ağ ve hücresel etkileşimleri yöneten kompleks bir regülasyon mekanizması ile kontrol edilir (15).

Sistemin temelini oluşturan hematopoetik kök hücreler, kendi kendini yenileme ve çok yönlü farklılaşma yeteneklerine sahiptir. Bu hücreler, uygun sitokin sinyalleri ve mikroçevresel uyarılar eşliğinde miyeloid veya lenfoid serilere farklılaşarak olgun kan

hücrelerini oluştururlar (16). Yetişkin bir bireyde bu devasa üretim süreci, anatomik olarak iskelet sisteminin korunaklı alanlarına yerleşmiş olan kemik iliği içerisinde gerçekleşir. Hematopoetik sistemin bu merkezi yerleşimi, hassas progenitör hücrelerin dış etkenlerden ve radyasyon gibi genotoksik stres faktörlerinden fiziksel olarak korunmasını sağlar (17).

RT perspektifinden bakıldığında, hematopoetik sistemin düzeni sadece üretim odaklı değil, aynı zamanda radyosensitivite açısından da değerlendirilmelidir. Aktif kan yapımının gerçekleştiği bölgelerin lokalizasyonu, tedavi planlamasında kritik organ koruma stratejilerinin belirlenmesinde temel parametredir.

2.1.2. Hematopoetik Odaklar

Yetişkin bireylerde hematopoez süreci temel olarak kemik iliğinde gerçekleşmekle birlikte, dalak, timus ve lenf düğümleri de belirli hücre serilerinin olgunlaşması ve çoğalmasında kritik roller üstlenirler (18). Kanın kendisi de dinamik bir hematopoetik doku olarak kabul edilebilir. Doğumdan sonraki süreçte, vertebra, sternum, pelvis ve uzun kemiklerin metafiz bölgeleri aktif kan yapımını sürdürürken, yüz kemikleri ve uzun kemiklerin (örneğin femur, tibia) diyafizlerindeki kırmızı ilik dokusu zamanla yerini yağ dokusuna bırakarak inaktif hale gelir. Ancak, primer miyelofibrozis, kemik iliği infiltrasyonu yapan metastazlar veya talasemi majör gibi patolojik durumlarda, hematopoez mekanizması kemik iliği dışına kayarak karaciğer, dalak, lenf nodları ve hatta adrenal bezler gibi ekstramedüller alanlarda yeniden aktive olabilir. Bu durum, ekstramedüller hematopoez olarak adlandırılır ve TVI planlamasında hedef hacmin belirlenmesinde dikkate alınması gereken bir faktör olabilir.

2.1.3. Kemik İliği

Yetişkin bir insan iskeleti, vücuda mekanik destek sağlayan ve iç organları koruyan 206 adet kemikten oluşan kompleks bir sistemdir (19). Kemik dokusu, yapısal özelliklerine göre incelendiğinde, iskelet kütlelerinin yaklaşık %80'ini oluşturan sert ve yoğun yapılı kortikal kemik ile iç kısımlarda yer alan gözenekli mimariye sahip trabeküler (süngerimsi) kemik olmak üzere iki temel formda karşımıza çıkar (16). Kemik iliği, bu trabeküler kemiğin gözenekleri arasında ve uzun kemiklerin medüller kanallarında yerleşmiş yumuşak, jelatinöz bir dokudur. Vücut ağırlığının ortalama %3.4 ila %5.9'unu oluşturan bu doku, hematopoetik sistemin en büyük organı olarak kabul edilir ve yetişkinlerde karaciğerden daha fazla kütleye sahip olabilmektedir (17).

Fizyolojik aktivitesine ve içerdiği yağ oranına bağlı olarak kemik iliği, hematopoetik açıdan aktif olan kırmızı ilik ve inaktif yağ dokusundan zengin sarı ilik olmak üzere iki farklı türde bulunur (20). Yenidoğan döneminde iskelet sistemindeki tüm kemik boşlukları kırmızı ilik ile doludur (21). Ancak yaş ilerledikçe, özellikle 5-7 yaşlarından itibaren uzun kemiklerin diyafiz bölgelerindeki kırmızı ilik yerini sarı iliğe bırakmaya başlar. Yetişkinlik dönemine ulaşıldığında aktif kırmızı ilik rezervi kafatası, vertebra, kosta, sternum, pelvis ve uzun kemiklerin sadece proksimal uç kısımları ile sınırlı kalır (21). Travma veya kronik hipoksi gibi stres durumlarında, sarı ilik alanları tekrar kırmızı iliğe dönüşerek vücudun artan kan hücresi ihtiyacını karşılamak üzere reaktive olma yeteneğine sahiptir (17).

2.1.4. Kemik İliği Mikroçevresi

Hematopoetik kök hücrelerin canlılığını koruyabilmesi ve kendini yenileyebilmesi, hematopoetik niş olarak adlandırılan özelleşmiş bir mikroçevreye bağlıdır (22). Bu karmaşık yapı osteoblastlar, adipositler, endotel hücreleri ve immün hücreler gibi hücreler gibi hücrelerin yanı sıra ekstraselüler matriks ve sıvı fazdaki büyüme faktörlerinden meydana gelir (17). Kök hücreler, kendilerini çevreleyen ve bu nişi oluşturan stromal hücre ağı tarafından fiziksel olarak desteklenirken, salgılanan sitokinler ve adezyon molekülleri aracılığıyla çoğalma veya farklılaşma kararları regüle edilir (23, 24).

Kemik iliğinin vasküler mimarisi, bu mikroçevrenin ayrılmaz bir parçası olup hücre trafiğini yöneten özelleşmiş bir yapı sergiler (25). Medüller boşlukta genişleyerek ince duvarlı sinüzoidleri oluşturan damar yapısı, hematopoetik parankim ile sistemik dolaşım arasında bir bariyer görevi görür (17). Olgunlaşan kan hücreleri, endotel hücreleri arasındaki geçici açıklıklar ve sitoplazmik gözenekler aracılığıyla sinüzoid lümenine girerek venöz dolaşıma katılır (26). Bu dinamik kan akışı, aynı zamanda kök hücrelerin ihtiyaç duyduğu oksijen ve besin maddelerinin mikroçevreye taşınmasını sağlayarak hematopoetik homeostazisi sürdürür (17, 21).

2.1.5. Kan Hücreleri

Yetişkin bir bireyde toplam vücut ağırlığının yaklaşık %8'ini oluşturan kan, plazma (%55) ve şekilli elemanlardan (%45) meydana gelen hayati bir sıvıdır (27). Plazmanın büyük bir kısmı (%90) sudan oluşurken, geri kalanı proteinler (%8) ve diğer çözünmüş maddelerden (%2) ibarettir. Kan hücrelerinin dağılımına bakıldığında; %94-%96 oranında eritrositler (kırmızı kan hücreleri), %4-6 oranında trombositler ve %0.1-%0.2 oranında lökositler (beyaz kan hücreleri) bulunur (17).

Kan hücrelerinin her biri özelleşmiş görevlere sahiptir. Yaklaşık 10 gün yaşam süresi olan trombositler, koagülasyon mekanizmasını başlatarak doku onarımında görev alır. Çekirdeksiz yapıya sahip olan ve ortalama 120 gün yaşayan eritrositler ise, hemoglobin proteini sayesinde dokulara oksijen taşınmasını sağlar (17). İmmün sistemin temel askerleri olan lökositler, granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil) ve agranülositler (monosit, lenfosit) olmak üzere alt gruplara ayrılır. Granülositler ve monositler miyeloid kökenliken, lenfositler lenfoid kökenlidir. Lenfositler, olgunlaştıkları yere göre B hücreleri (kemik iliği) veya T hücreleri (timus) olarak adlandırılır. Eritrosit ve trombositlerin aksine, lökositler damar dışına çıkarak dokulara göç edebilirler. Lenfositler ise dokulardan tekrar dolaşıma dönebilme yeteneğine sahip tek kan hücresi grubudur (16, 17).

2.2. Kemik İliği Nakli

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, kemoterapiye duyarlı malignitelerin tedavisinde veya kemik iliği yetmezliği ile seyreden kalıtsal hastalıkların yönetiminde kullanılan en etkili tedavi yaklaşımlardan biridir (28). Bu işlemin temel prensibi, hastalıklı, hasar görmüş veya fonksiyonunu yitirmiş hematopoetik sistemin, yüksek doz kemoterapi ve/veya RT ile ortadan kaldırılması ve ardından sağlıklı kök hücrelerin infüzyonu ile yeni bir immün-hematopoetik sistemin inşa edilmesidir (29).

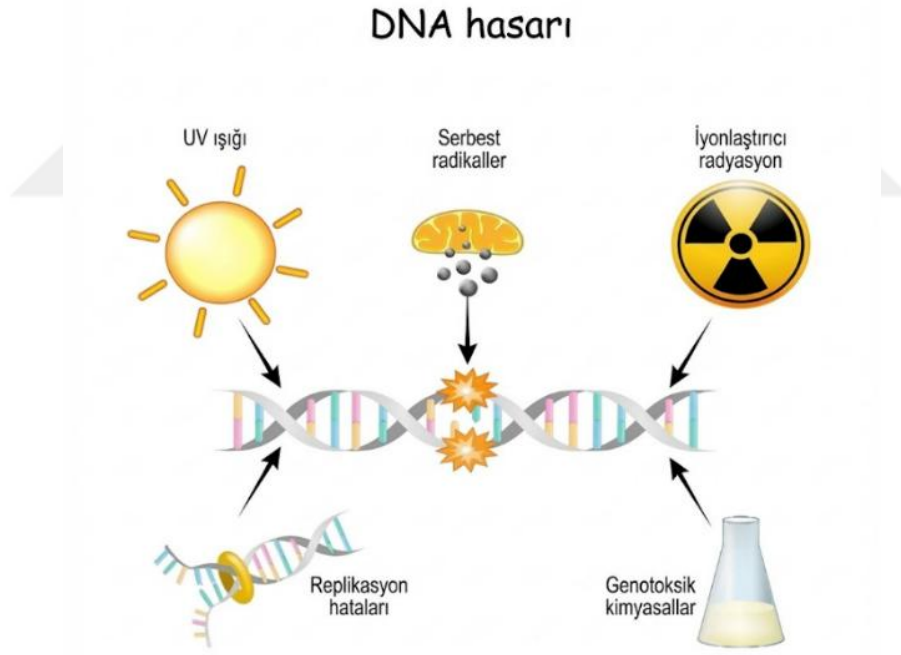
Nakil prosedürleri, kök hücrenin kaynağına göre üç ana kategoride sınıflandırılır. Kök hücrelerin hastanın kendi vücudundan toplandığı prosedür otolog nakil, doku grubu tam uyumlu bir vericiden alındığı prosedür allojenik nakil, tek yumurta ikizinden sağlandığı prosedür ise singeneik nakil olarak tanımlanır (30). Nakil öncesi uygulanan hazırlık rejimlerinde TVI, özellikle malign hücrelerin saklanabileceği sığınak bölgelere (testisler, santral sinir sistemi gibi) ulaşabilmesi ve güçlü immünosüpresif etkisi nedeniyle kemoterapiyle kombine edilerek sıklıkla tercih edilmektedir (31). TVI'nın kemoterapiye üstünlüğü, ilaca dirençli hücreleri yok edebilmesi ve kemoterapötik ajanların ulaşmakta zorlandığı dokulara penetre olabilmesidir. Ancak bu geniş kapsamlı işinleme, tüm vücudu hedef aldığı için sağlıklı doku toksisitesi riskini de beraberinde getirir.

2.3. Radyoterapi

RT, iyonlaştırıcı radyasyon kullanarak tümör hacminde maksimum sitotoksik etki yaratırken, çevredeki sağlıklı dokuları minimum düzeyde etkilemeyi hedefleyen temel bir kanser tedavi modalitesidir (32). Klinik süreçte tüm kanser hastalarının yaklaşık %50'si, hastalığın kontrolü veya palyasyonu amacıyla RT almaktadır (33). Günümüzde bu tedaviler,

genellikle linak cihazları ile üretilen yüksek enerjili foton veya yüklü parçacık demetleri kullanılarak gerçekleştirilir.

Radyasyonun biyolojik etkinliği, temel olarak hücrenin genetik materyali olan Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) üzerinde oluşturduğu hasara dayanır (34). Hücrelerde DNA hasarı replikasyon hataları gibi endojen faktörlerin yanı sıra ultraviyole ışığı, genotoksik kimyasallar ve iyonlaştırıcı radyasyon gibi eksojen faktörler tarafından indüklenebilmektedir (Şekil 1). İyonlaştırıcı radyasyon, DNA hasarını iki ana mekanizma ile meydana getirir: Radyasyonun doğrudan DNA sarmalına enerji aktarmasıyla oluşan direkt etki ve hücre içindeki su moleküllerini iyonize ederek serbest radikaller (özellikle hidroksil radikalleri) aracılığıyla hasar oluşturduğu indirekt etki (35). Özellikle onarılamayan çift zincir kırıkları, hücrenin mitoz bölünme sırasında ölümüne veya proliferatif kapasitesinin kaybına yol açar (33).



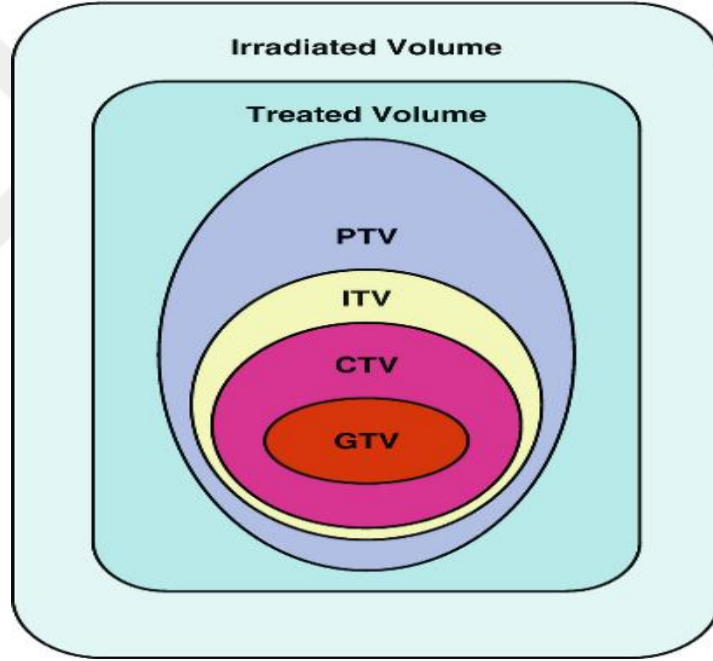
Şekil 1. DNA hasarının şematik gösterimi

RT'de başarının anahtarı terapötik indeks yönetimidir. Bu indeks, tümör kontrol olasılığı ile normal doku komplikasyon olasılığı arasındaki dengeyi ifade eder (36). Kanserli ve sağlıklı dokuların radyobiyojik yanıtlarındaki farklılıklar, tedavinin fraksiyone doz şemalarıyla uygulanmasının temelini oluşturur. Fraksiyonasyon, normal dokuların subletal

hasarı onarmasına ve repopülasyonuna zaman tanırken, tümör dokusunda birikimli hasarı artırarak terapötik oranı optimize eder (33, 36).

2.4. Radyoterapide Hacim Tanımlamaları

RT planlamasında ortak bir terminoloji oluşturmak, tedavi sonuçlarını standardize etmek ve merkezler arası veri karşılaştırmasını mümkün kılmak amacıyla Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU) tarafından belirlenen hacim tanımları evrensel standart olarak kabul edilmiştir (37). Özellikle ICRU 50, 62 ve 83 numaralı raporlar, hedef hacimlerin ve risk altındaki organların belirlenmesinde kılavuz niteliğindedir (38). Tedavi planlamasında kullanılan temel hacimler, Şekil 2’de görüldüğü üzere içten dışa doğru genişleyen hiyerarşik bir düzene sahiptir.



Şekil 2. ICRU hedef hacim tanımlamaları (Barret'den, 13)

Tanımlanabilir Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume: GTV); tümörün makroskopik olarak görülebilen, palpe edilebilen veya radyolojik görüntüleme yöntemleriyle sınırları belirlenebilen en belirgin hacmidir (39).

Klinik Hedef Hacim (Clinical Target Volume: CTV); GTV'yi de içine alan, mikroskopik düzeyde tümör yayılımı ihtimali taşıyan dokuları kapsayan hacimdir. Hastalığın nüks etmesini önlemek için bu alanın yeterli doz alması kritiktir (37).

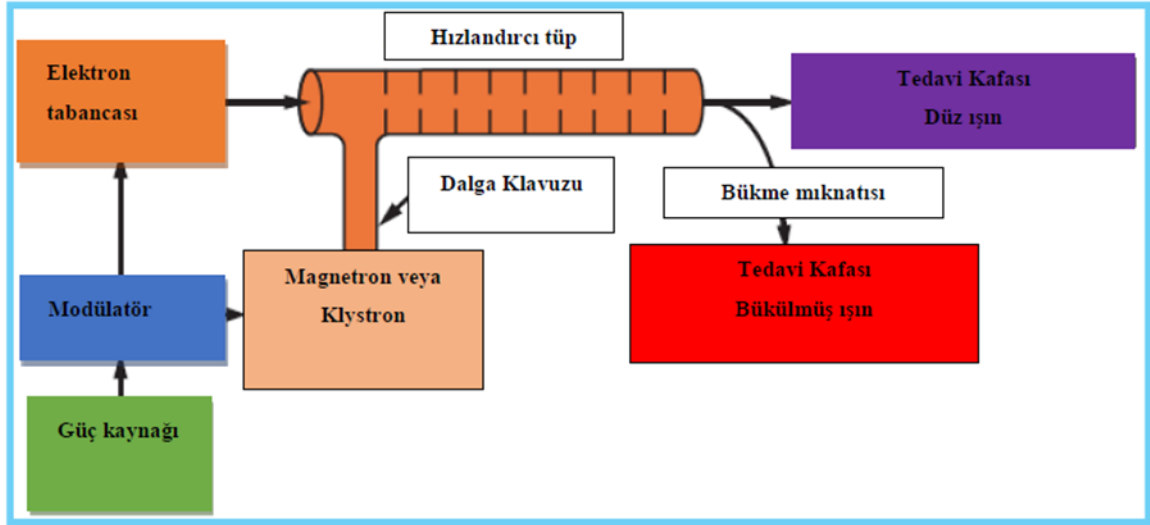
Dahili Hedef Hacim (Internal Target Volume: ITV); solunum, kalp atışı veya mesane doluluğu gibi fizyolojik nedenlerle organların vücut içindeki hareketini ve şekil değişikliklerini hesaba katan, CTV'ye eklenen bir marjdır (38).

Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume: PTV); hasta pozisyonlama (setup) hataları ve tedavi cihazının mekanik belirsizliklerini kompanse etmek amacıyla ITV'ye geometrik bir güvenlik marjı eklenerek oluşturulan nihai hacimdir. Doz reçetesi genellikle bu hacim üzerinden tanımlanır (40).

2.5. Lineer Hızlandırıcılar (Linaklar)

Linaklar, elektronlar gibi yüklü parçacıkları doğrusal bir tüp yardımıyla yüksek enerjilere hızlandırabilmek için yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar kullanan cihazlardır (41). Yüksek enerjili elektronlar cilde yakın tümörleri tedavi etmek için kullanılırken, derin yerleşimli tümörlerin tedavisi için, elektronların bir hedefe çarptırılması sonucu elde edilen X ışınları kullanılır (42).

Linak cihazlarının yapısı genellikle yataydır (43). Cihazın kafasında üretilen elektronlar, hedefe çarpmadan önce yönlendirici mıknatis yardımıyla 270° veya 90° açıyla döndürülürler. Elektronlar daha sonra, yüksek atom numarasına sahip tungsten hedefe çarptırılarak foton demetinin üretilmesi sağlanır. Üretilen foton demeti, elektronun başlangıç enerjisine eşit maksimum bir enerji seviyesine sahiptir (44). Linakların modern versiyonları, ÇYK sistemleri sayesinde ışın demetini tümörün şekline göre milimetrik hassasiyetle şekillendirebilirler. Linak cihazlarının ana parçalarının şematik gösterimi Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Linak cihazı blok diyagramı (Khan'dan, 15)

2.6. Radyoterapi Tedavi Teknikleri

RT'de eksternal olarak uygulanan teknikler, konformal, yoğunluk ayarlı ve stereotaktik olarak üç ana kategoriye ayrılmaktadır (45). Üç Boyutlu Konformal RT (3BKRT), IMRT, VMAT, Stereotaktik Radyocerrahi ve Stereotaktik Beden Radyocerrahisi bu tekniklerin kullanıldığı RT uygulamalarıdır.

2.6.1. Konvansiyonel Radyoterapi

Konvansiyonel RT, kanser tedavisinde uzun yıllardır kullanılan en temel yöntemlerden biridir ve genellikle linaklarda üretilen yüksek enerjili foton ya da elektron ışınları kullanılarak uygulanır (46). Bu teknik, basit geometriler ve iki boyutlu (Two Dimensional: 2D) planlama yaklaşımları ile karakterizedir. Tedavi planlaması genellikle ortogonal radyografiler üzerinden yapılır ve hedef hacim, alan kenarları ile yaklaşık olarak kapsanır. Konvansiyonel tekniklerde doz homojenliği sınırlıdır ve kritik organların korunması, diğer tekniklere kıyasla daha zordur. Bununla birlikte, düşük maliyet, kısa tedavi süresi ve yaygın erişilebilirlik avantajları nedeniyle, dünya genelinde özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde hala yaygın şekilde kullanılmaktadır (47, 48).

2.6.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

3BKRT, tümör kontrol olasılığını maksimize ederken, çevre sağlıklı dokularda oluşabilecek komplikasyon riskini en aza indirmek gibi klinik hedefler içeren tekniktir (49).

Bu teknik, tedavi cihazının birincil kolimatörleri tarafından sınırlandırılan kare veya dikdörtgen geometriye sahip tedavi alanlarının, hastaya özgü anatomik yapıya göre şekillendirilmesi prensibine dayanır. Bu şekillendirme işlemi, geleneksel bloklar veya daha modern bir yöntem olan ÇYK aracılığıyla gerçekleştirilir (50).

Tedavi planlama sürecinde, BT ile elde edilen üç boyutlu (Three Dimensional: 3D) anatomik veriler kullanılarak hedef hacim ve kritik organlar sanal ortamda oluşturulur. 3BKRT’de ışın demetleri tedavi alanı boyunca genellikle homojen bir yoğunluğa sahiptir. Ancak doz dağılımını optimize etmek ve hedef hacim içindeki doz homojenitesini artırmak amacıyla fiziksel kama (wedge) filtreler veya kompensatörler sisteme entegre edilebilir. Bu sayede, radyasyon dozu hedef hacmin 3D şekline uyumlu (konform) hale getirilir (51).

2.6.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)

IMRT, 3BKRT’nin teknolojik ve dozimetrik açıdan daha gelişmiş bir formu olup, bilgisayar destekli ters planlama algoritmaları kullanılarak homojen olmayan doz dağılımlarının oluşturulmasına olanak tanır (52). IMRT tekniğinde, her bir radyasyon demeti, çok sayıda küçük alt demetçiğe veya segmente ayrılır. Bu segmentlerin her biri farklı ışın yoğunluklarına sahip olacak şekilde modüle edilerek, hedef hacimde istenen yüksek doz dağılımı sağlanırken, yakın alanlardaki sağlıklı doku ve organların, hızlı doz düşüşleri ile etkin bir şekilde korunması sağlanabilir (53).

Klinik uygulamada IMRT, ÇYK hareket stratejisine göre Statik IMRT ve Dinamik IMRT olarak iki farklı yöntemle gerçekleştirilir. Statik yöntemde, gantri belirli bir açıda sabitken ÇYK yaprakları önceden belirlenen pozisyonu alır, ışınlama yapılır, ardından radyasyon kesilir ve yapraklar bir sonraki segment pozisyonuna geçer. Dinamik yöntemde ise, radyasyon kesintisiz olarak verilirken ÇYK yaprakları tedavi alanı üzerinde farklı hızlarda ve sürekli bir hareketle kayarak doz modülasyonunu gerçekleştirir. Bu dinamik yetenek, konkav yapıdaki karmaşık tümörlerin tedavisinde üstün bir doz konformalitesi sunar (54).

2.6.4. Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (VMAT)

VMAT, gantri hasta etrafında dönme hareketi yaparken, dinamik IMRT’nin uygulandığı tekniktir (55). VMAT tekniğinde, gantri dönüşü, ÇYK hareketleri ve doz hızları ışınlama esnasında dinamiktir. Dinamik olarak değişen bu üç bileşen sayesinde hedef için yüksek düzeyde uyumlu tedavi sağlanırken, çevredeki sağlıklı dokuların ve organların

korunması da optimum seviyedir. Bu teknikte her bir tedavi alanı istenen doz yoğunluğunu sağlamak için çok sayıda segmente bölünür (56, 57). VMAT'ın IMRT'ye göre en büyük avantajı, tedavi süresini önemli ölçüde kısaltmasıdır. Bu avantaj tedavi süresince hasta hareket belirsizliğini azaltır.

2.7. Tüm Vücut Işınlaması (TVI)

2.7.1. Tarihsel Gelişim

1920'lerde Avrupa'da Werner Teschendorf, TVI'nin lenfoid tümörler ve lösemilerdeki etkinliğini savunmuştur (58). Aynı dönemde Chaoul ve Lange, 1923 yılında Hodgkin lenfomalı hastalarda TVI uygulamalarının ilk sonuçlarını yayımlamış ve yöntemin klinik etkinliğini göstermiştir. 1931 yılında Memorial Hastanesi'nden Arthur Heublein, sürekli ve eş zamanlı TVI yapabilen bir cihaz geliştirmiştir. Bu cihaz, düşük doz oranlarında radyasyon uygulamasına imkan tanımış ve özellikle lenfoma gibi hematolojik malignitelerde umut vadeden sonuçlar sağlamıştır (59).

II. Dünya Savaşı sırasında Manhattan Projesi gibi nükleer çalışmalar, radyasyonun biyolojik etkilerini ve potansiyel tıbbi uygulamalarını araştırmada önemli katkılar sağlamıştır. Atom bombalarının Hiroşima ve Nagasaki üzerindeki etkileri, radyasyonun somatik ve genetik sonuçlarını anlamada büyük bir veri seti sunmuştur. Bu bilgiler, TVI'nın radyobiyojik etkilerini ve uygulama protokollerini geliştirmek için kullanılmıştır. Nobel ödüllü E. Donnall Thomas, 1950'lerde TVI'nın kemik iliği nakli hazırlık rejimlerinde kullanılmasını önererek hematolojik malignitelerde yeni bir tedavi standardı oluşturmuştur. Thomas, TVI'nın bağışıklık sistemini baskılamadaki etkinliğini vurgulamış ve bu yöntemi kemik iliği nakli prosedürlerine entegre etmiştir. Bu gelişme, TVI'nın hematolojik kanserlerde sistematik bir tedavi yöntemi olarak kullanılmasını sağlamıştır (60).

TVI, 1970'lerde kök hücre nakli hazırlık rejimlerinde standart bir bileşen haline gelmiştir. Bu dönemde yapılan klinik çalışmalar, TVI'nın akut lenfoblastik lösemi ve kronik miyeloid lösemi gibi hastalıklarda sağkalımı artırdığını göstermiştir. TVI'nın kemoterapiyle kombine edilmesi, hazırlık rejimlerinin etkinliğini daha da artırmıştır (61). 2000'li yılların başında IMRT ve VMAT gibi modern RT tekniklerinin geliştirilmesi, TVI'nın hassasiyetini artırmış ve yan etkilerini azaltmıştır. Bu teknolojiler aynı zamanda doz dağılımını optimize ederek sağlıklı dokuların korunmasını sağlamış ve TVI'nı daha güvenli bir yöntem haline getirmiştir (9).

2.7.2. Doz ve Fraksiyon İlişkileri

İlk uygulamalarda, TVI genellikle tek seferde yüksek dozda uygulanırken, fareler ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda bu yöntemin ciddi toksisitelerle ilişkili olduğu anlaşılmış ve fraksiyone doz şemalarının toksisiteyi azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (7). Özellikle akut miyeloid lösemi tedavisinde yapılan bir randomize çalışmada, tek fraksiyon 10 Gy yerine 6 fraksiyonda 2 Gy (toplamda 12 Gy) doz uygulamasının yan etkiler açısından daha avantajlı olduğu belirlenmiştir (62). Bu bulgular, fraksiyone doz uygulamalarının TVI'da klinik olarak daha güvenli ve tolere edilebilir bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte alternatif doz şemaları tarihsel süreçte uygulanmıştır. Aynı zamanda, tedavide düşük doz hızı kullanımının da akciğer parankimi gibi geç yanıt veren dokularda tamir mekanizmalarına izin vererek toksisiteyi düşüren bir diğer önemli parametre olduğu bilinmektedir.

2.7.3. Toksisiteler

TVI uygulamalarına bağlı gelişen toksisitelerin değerlendirilmesi, klinik pratikte bazı zorluklar içermektedir (7). Bu zorlukların temel nedeni, TVI'nın genellikle yüksek doz kemoterapi rejimleri ile eş zamanlı uygulanması ve gözlemlenen yan etkilerin doğrudan radyasyona mı yoksa kombine tedaviye mi bağlı olduğunun net bir şekilde ayırt edilememesidir. Ayrıca, hastaların tedavi öncesi genel sağlık durumları, mevcut komorbiditeleri ve uygulanan TVI tekniklerindeki (doz hızı, fraksiyonasyon vb.) çeşitlilik, merkezler arası veri karşılaştırmasını güçleştirmektedir. Bununla birlikte, literatürdeki veriler ışığında toksisiteler, akut ve kronik yan etkiler olmak üzere iki ana başlıkta incelenebilir.

Klinik tablolarda akut toksisiteler genellikle tolere edilebilir düzeyde olup, geç dönem etkilerine kıyasla daha az endişe yaratmaktadır (62). Buchali ve arkadaşlarının 162 hastayı kapsayan ve akciğer dozunun 10 Gy ile sınırlandırıldığı (toplam 12 Gy/6 fraksiyon) çalışmasında, en sık karşılaşılan akut semptomların bulantı (%42.6) ve kusma (%22.8) olduğu bildirilmiştir. Gastrointestinal sistem kaynaklı bu şikayetler genellikle profilaktik yaklaşımlarla kontrol altına alınabilmektedir. Aynı çalışmada, hastaların önemli bir kısmında cilt reaksiyonları ve özellikle kadın hastalarda daha belirgin olan yorgunluk hissi rapor edilmiştir (62).

TVI sonrası en ciddi komplikasyonlardan biri interstisyel pnömonidir (63). Bu riski minimize etmek amacıyla akciğer koruyucu blokların kullanımı standart bir yaklaşım haline

gelmiştir. Sampath ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, akciğer koruması yapılmayan hastalarda pnömoni insidansı %11 iken, koruma uygulanan grupta bu oranın %2.3'e düştüğü gözlemlenmiştir (63). Doz-yanıt ilişkisi incelendiğinde, ortalama akciğer dozunun 9.4 Gy'i aştığı durumlarda pnömoni riskinin anlamlı derecede arttığı (%14.3'e karşılık %3.8) saptanmıştır. Benzer şekilde, Kelsey ve ark. ile Volpe ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, özellikle tek fraksiyonda yüksek doz uygulamalarının ve eş zamanlı kemoterapinin pulmoner komplikasyon riskini ve buna bağlı mortaliteyi artırdığı vurgulanmıştır (64, 65). Pediatrik hasta grubunda yapılan çalışmalarda da akciğer dozunun 11-12 Gy seviyelerinden daha düşük düzeylere çekilmesinin, pnömoni oranlarını %20-%25 bandından %4-%8 seviyelerine indirdiği rapor edilmiştir (66, 67).

Radyasyon nefropatisi, TVI'nın bir diğer önemli geç dönem yan etkisidir (68). Böbrek fonksiyonlarının korunması amacıyla birçok merkez, akciğerlere ek olarak böbrek koruyucu bloklar veya modern planlama teknikleri kullanmaktadır. Craciunescu ve ark., görüntüleme eşliğinde hazırlanan özel koruma bloklarının etkinliğini araştırmıştır (68). Pediatrik hasta grubunda yapılan bir incelemede, böbrek dozunun 10 Gy ile sınırlandırıldığı hastalarda, nakil sonrası birinci yılda kalıcı böbrek hasarı oranının oldukça düşük olduğu, erken dönemde görülen fonksiyonel bozulmaların ise zamanla düzeldiği bildirilmiştir (69). Literatürdeki meta-analizler, erişkinlerde böbrek hasarı ile radyasyon dozu arasında net bir ilişki olduğunu, ancak biyolojik eşdeğer dozun 16 Gy'in altında tutulduğu fraksiyone şemalarda nefropati riskinin minimize edildiğini göstermektedir (70, 71).

Lensler radyasyona karşı oldukça duyarlıdır ve TVI sonrası katarakt gelişimi sık görülen bir komplikasyondur (72). Belkacémi ve arkadaşlarının geniş kapsamlı çalışmasında, tek doz TVI uygulanan hastalarda katarakt riskinin %60 olduğu, fraksiyone tedavilerde ise bu oranın %43'e gerilediği belirtilmiştir (72). Göz koruyucu blokların kullanımı katarakt insidansını önemli ölçüde azaltsada, lensin hemen arkasında yer alan retro-orbital bölgede dozun düşmesine ve bu alanda lösemik nüks riskinin artmasına neden olabileceği endişesi taşımaktadır. Ancak Vrooman ve ark. ile van Kempen-Harteveld ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, göz korumasının katarakt gelişimini geciktirdiği veya azalttığı, buna karşın nüks oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmadığı sonucuna varılmıştır (73, 74).

Genellikle çocukluk çağı kanserlerinde uygulanan TVI, büyüme ve gelişme üzerinde uzun dönemli etkilere yol açabilir (75). Faraci ve arkadaşlarının çalışmasında, TVI tedavisi

alan çocuklarda büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi ve kas-iskelet sistemi gelişim bozukluklarının kemoterapi alan gruba göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (75). Bu hastalarda puberte gelişimi, tiroid fonksiyonları ve kemik sağlığının uzun süreli takibi önerilmektedir (75). Ayrıca, Friedman ve ark. tarafından yapılan uzun dönemli takip çalışmasında, genç yaşta TVI alan kadın hastalarda ilerleyen yıllarda meme kanseri gelişme riskinin, RT almayanlara göre belirgin şekilde arttığı vurgulanmıştır (76).

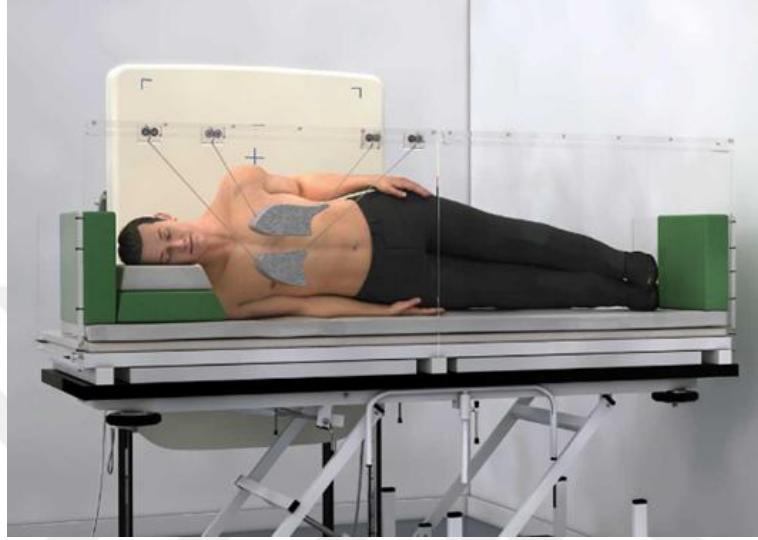
2.8. Tüm Vücut Işınlama (TVI) Teknikleri

2.8.1. Geleneksel Tüm Vücut Işınlama (TVI) Teknikleri

VI uygulamalarında geleneksel teknikler, genellikle geniş alanları homojen bir şekilde ışınlayabilmek için standart linak kullanımı ile gerçekleştirilir (77). Bu teknikler arasında en yaygın olanları, uzatılmış SSD ile gerçekleştirilen karşılıklı paralel AP/PA ve RL/LR ışınlama teknikleridir (78). Bu teknikler, hasta konumlandırmasının basitliği ve büyük hedef hacimleri ışınlama kapasitesi nedeniyle uzun yıllardır tercih edilmektedir. Ancak bu teknikler, doz homojenliğinin sağlanmasında ve organ korunmasında sınırlamalar içerir. Kritik organların (örneğin akciğerler, böbrekler ve lensler) korunması genellikle elle bloklama veya fiziksel yöntemlerle yapılır, ancak bu durum doz dağılımında heterojenliğe yol açabilir. Geleneksel yöntemler, düşük maliyetleri ve yaygın erişilebilirlikleri ile avantaj sağlarken, modern tekniklerle karşılaştırıldığında tedavi doğruluğu ve toksisite kontrolünde geri planda kalmaktadır. Bu nedenle, günümüzde IMRT ve VMAT gibi modern yöntemler, geleneksel tekniklerin yerini almaya başlamıştır (79).

Linak cihazlarında standart SAD mesafesi 100 cm'dir ve bu mesafede en büyük alan boyutu 40 x 40 cm²'dir Karşılıklı paralel alan ışınlamaları ile gerçekleştirilen konvansiyonel yöntemlerde tedavinin uygulanabilmesi için SAD mesafesi, tedavi cihazının bulunduğu odanın büyüklüğüne bağlı olarak, hedef alanı tamamen kapsayacak şekilde standart değerden daha büyük bir değere ayarlanır (80). Tedavi odasının büyüklüğüne göre SAD mesafesi genellikle 300 cm ila 400 cm arasında olacak şekilde ayarlanır. Daha sonra gantri 90° veya 270° iken, bu geometrik şartlarda hasta pozisyonlandırılır. Ek olarak kolimatör açısı 45° ayarlanarak, longitudinal düzlemde de en geniş ışınlama alanı elde edilmiş olunur. Tedavinin standart SAD mesafesinden daha uzun bir SAD mesafesinde uygulanması, tedavi planlamasında doz dağılımı açısından ek zorluklar yaratır (81). Bu nedenle TVI ışınlaması için belirlenen SAD mesafesine özel doz dağılımını hesaplamak amacıyla detaylı bir dozimetrik ölçüm süreci gereklidir. Tedavi sırasında, hasta Şekil 4'teki gibi AP yönünde

pozisyonlandırıldıysa, tedavi dozunun yarısı önden uygulanır, kalan yarısı ise hastanın yeniden pozisyonlandırılmasıyla arkadan (PA) verilir. Benzer şekilde, Şekil 5'teki gibi lateral pozisyonlandırılmış hastalar için tedavi dozunun yarısı RL, diğer yarısı ise LR uygulanır (79).



Şekil 4. AP/PA karşılıklı paralel alan tekniğine göre hastanın pozisyonlandırılması



Şekil 5. RL/LR karşılıklı paralel alan tekniğine göre hastanın pozisyonlandırılması

Bu teknikte herhangi bir dijital pozisyon doğrulama sistemi kullanılmaz. Bu nedenle, SSD ve ışın alanının merkezi manuel olarak dikkatlice belirlenir. Doz homojenliği ve pozisyon doğruluğu açısından hassas ölçümler yapılmalıdır. Modern dijital doğrulama

sistemlerinin yokluğu, pozisyonlama sırasında deneyimli bir ekibin varlığını ve manuel ölçümlerin doğru yapılmasını zorunlu kılar. Geleneksel yöntemlerin sınırlamaları nedeniyle, günümüzde IMRT ve VMAT gibi daha hassas ve doğruluk payı yüksek modern teknikler sıklıkla tercih edilmektedir (82).

2.8.2. Modern Tüm Vücut Işınlama (TVI) Teknikleri

IMRT ve VMAT modern RT teknikleri arasında en çok tercih edilen yöntemlerdendir (9). Bu teknikler, doz homojenliğini artırmak ve kritik organları korumak amacıyla kullanılmaktadır. IMRT, hedef hacmi çevreleyen dokulara daha düşük dozlar ile hassas bir şekilde radyasyon uygulanmasına olanak tanırken, VMAT hem yüksek doz homojenliği hem de daha kısa tedavi süreleri ile dikkat çeker. Özellikle VMAT, doz yoğunluğunu dinamik bir şekilde ayarlayabilmesi ve tedaviyi dakikalar içinde tamamlayabilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Kısa tedavi süresi, hasta konforunu artırırken, klinik operasyonel verimliliği de yükseltir (83). Modern tekniklerin bir diğer avantajı, geleneksel yöntemlerdeki gibi hastayı zor pozisyonlarda tutma veya ışın demetini genişletmek için odayı modifiye etme zorunluluğunu ortadan kaldırmasıdır.

2.8.3. VMAT Tekniği ile TVI Uygulamaları

VMAT, geniş vücut alanlarını homojen bir şekilde ışınlarken kritik organları koruyarak tedavi etkinliğini artırabilen bir tekniktir (10). Bu teknik sayesinde gerektiğinde; akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp gibi radyasyona duyarlı organlara verilen dozlar minimize edilebilir. Bu durum, tedavi kaynaklı yan etkilerin azaltılmasını ve hasta güvenliğinin artırılmasını sağlar (11, 9). VMAT'ın gantri hareketi sırasında radyasyon dozunun sürekli uygulanması, tedavi süresini önemli ölçüde azaltır. Bu, hem hasta hareketinden kaynaklanabilecek hataları minimize eder hem de özellikle uzun süre hareketsiz kalamayan pediatrik ve yaşlı hastalarda tedavi toleransını artırır (7).

VMAT, TVI'da gereken geniş ışınlama alanlarında; doz hızını, gantri dönüş hızını ve MLC hareketlerini eş zamanlı optimize eder. Bu özellik, tümör dokularının etkin bir şekilde hedeflenmesine olanak tanırken çevresel sağlıklı dokuların korunmasını sağlar. Özellikle, karmaşık anatomik yapılarda yüksek doğruluk oranları elde edilir (81). Geleneksel TVI yöntemlerinde sınırlı tedavi pozisyonları kullanılırken, VMAT ile hastanın farklı pozisyonlarda tedavi edilmesi mümkündür. Bu, tedavi sürecini hem hasta hem de uygulayıcı için daha kolay ve esnek hale getirir (9).

VMAT tekniği ile sağlıklı dokulara verilen dozun azaltılması ve hedef bölgenin hassas bir şekilde ışınlanması sayesinde, tedavi sonrası yan etkiler azalır ve yaşam kalitesi artar. Bu, özellikle tekrarlayan tedavilere ihtiyaç duyulan vakalarda kritik bir öneme sahiptir (81). VMAT tekniği ile yapılan tedaviler IMRT'ye kıyasla daha az MU ile gerçekleştirilir. Bu avantaj, yüksek hasta sayısına sahip merkezlerde operasyonel sürdürülebilirliği artırır.

2.9. Tedavi Planlama Sistemleri ve Algoritmalar

RT pratiğinde kullanılan 3BKRT, IMRT, VMAT ve brakiterapi gibi çeşitli tekniklerin uygulanabilmesi için geliştirilen TPS'leri, hasta anatomisi üzerinde hedeflenen doz dağılımını hesaplayan ve modelleyen karmaşık yazılımlardır (84,85). TPS'ler, farklı enerji seviyelerindeki foton veya elektron demetlerini, çeşitli SSD'lerde, bolus, kama filtre veya ÇYK gibi modifiye edici aksesuarları hesaba katarak tedavi planlarını optimize ederler. RT'nin ilk yıllarında kullanılan basit doz hesaplama yöntemleri, yerini günümüzde milyonlarca parçacığın fiziksel etkileşimlerini simüle edebilen gelişmiş MC tabanlı algoritmalara bırakmıştır (84, 85).

Doz hesaplama algoritmaları temel olarak ölçüm tabanlı ve model tabanlı olmak üzere iki ana kategoride incelenir. Kalem ışın (Pencil Beam: PB) gibi ölçüm tabanlı algoritmalar, su fantomlarında elde edilen dozimetrik verileri kullanarak hasta üzerindeki doz dağılımını tahmin etmeye çalışır. Ancak bu yöntemler; kemik veya akciğer gibi farklı yoğunluktaki dokularda ve düzensiz vücut konturlarında yeterli doğruluk sağlayamayabilirler. Bu sınırlamaları aşmak amacıyla geliştirilen Anizotropik Analitik Algoritma (Anisotropic Analytical Algorithm: AAA) gibi model tabanlı algoritmalar ise fiziksel yasaları kullanarak doz hesaplaması yaparlar. Bu algoritmalar, birincil foton etkileşimlerinin yanı sıra saçılan elektronların ve fotonların lateral taşınımını da dikkate alarak, hastanın gerçek anatomisindeki doz dağılımını çok daha yüksek bir doğrulukla modelleyebilirler (86).

2.9.1. Monte Carlo Algoritması

Adını şans oyunlarındaki rastgelelik ilkesinden alan MC yöntemi, karmaşık fiziksel ve matematiksel problemlerin çözümünde kullanılan, tekrarlanan rastgele örneklemeyle dayalı stokastik bir hesaplama tekniğidir (87). Bu yöntem, nükleer fizik, astrofizik ve radyasyondan korunma gibi alanların yanı sıra, tıbbi görüntüleme ve RT dozimetrisinde de altın standart olarak kabul edilmektedir (88, 89).

RT’de MC algoritması, sanal bir ortamda milyarlarca foton veya elektron parçacığının madde içerisindeki yolculuğunu ve etkileşimlerini simüle eder. Her bir parçacığın davranışı, temel fizik yasaları ve olasılık dağılımları kullanılarak tek tek modellenir. Simülasyonda kullanılan parçacık sayısı ne kadar artırılırsa, elde edilen doz dağılımının istatistiksel doğruluğu o kadar artar; ancak bu durum hesaplama süresini de uzatır. MC, özellikle elektronik dengenin bozulduğu doku arayüzlerinde (örneğin akciğer-tümör sınırı) doz dağılımını en hassas şekilde hesaplayan yöntemdir (89, 90). Bu tez çalışmasında kullanılan X-Ray Voxel MC algoritması, MC simülasyonunun hızlandırılmış bir versiyonu olup, foton ve elektron transportunu klinik olarak kabul edilebilir sürelerde yüksek doğrulukla gerçekleştirmektedir.

2.9.2. Doz Hacim Histogramları

Modern tedavi planlama sistemlerinde, 3D olarak hesaplanan karmaşık doz dağılımlarını analiz etmek ve planın kalitesini değerlendirmek için Doz Hacim Histogramları (Dose Volume Histogram: DVH) kullanılır (91). DVH’ları, hedef hacimlerin ve risk altındaki organların maruz kaldığı doz miktarını 2D bir grafik üzerinde özetleyen güçlü bir araçtır (92).

DVH grafikleri, diferansiyel ve kümülatif olmak üzere iki farklı formatta sunulur. Kümülatif DVH, belirli bir doz değerini veya daha fazlasını alan hacmin yüzdesini gösterir ve klinik pratikte en sık kullanılan formattır. Grafikte dikey eksen hacmi (yüzde veya mutlak hacim), yatay eksen ise doz miktarını temsil eder. Diferansiyel DVH ise, belirli bir doz aralığındaki dozu alan hacim miktarını göstererek dozun organ içindeki dağılımı hakkında detaylı bilgi sağlar (93). DVH analizi, belirlenen uluslararası doz limitleri ile karşılaştırma yapılarak planın güvenilirliğinin test edilmesini sağlar.

2.10. Kalite Kontrol (QA) Protokolü

IMRT ve VMAT gibi ileri RT teknikleri, tedavi sırasında çok sayıda küçük segmentin ve dinamik bileşenlerin (gantri hızı, doz hızı, ÇYK hareketi gibi) eş zamanlı kullanımını gerektirir (94). Bu karmaşıklık, planlanan doz dağılımı ile tedavi cihazında uygulanan doz arasında farklar oluşmasına neden olabilir. Bu nedenle, tedavi öncesinde planın doğruluğunun ve güvenilirliğinin teyit edilmesi için hastaya özgü kalite kontrol (Quality Assurance: QA) prosedürlerinin uygulanması zorunludur (95, 96).

Hastaya özel QA süreci, TPS'nden elde edilen sanal doz dağılımı ile linak cihazında ışınlama esnasında verilen gerçek doz arasındaki uyumu denetler. Bu testler kapsamında gantri dönüş hızı, ÇYK'lerin pozisyonlanma hassasiyeti ve doz hızının kararlılığı gibi parametreler incelenir (97). Ölçümler genellikle iyon odaları, filmler veya elektronik portal görüntüleme cihazları (Electronic Portal Imaging Device: EPID) kullanılarak gerçekleştirilir.

2.11. Gama Değerlendirmesi

RT'de planlanan doz dağılımı ile ölçülen doz dağılımı arasındaki uyumu sayısal olarak ifade etmek için gama indeksi analizi yöntemi kullanılır (82). Bu yöntem, doz farkı (Dose Difference: DD) ve mesafe uyumu (Distance to Agreement: DTA) olarak adlandırılan iki temel kriteri birleştirerek kapsamlı bir değerlendirme sunar. DD kriteri, belirli bir noktadaki hesaplanan doz ile ölçülen doz arasındaki yüzdesel farktır. DTA kriteri ise, ölçülen doz değerinin hesaplanan doz dağılımında bulunduğu en yakın konuma olan geometrik mesafeyi temsil eder.

Doz gradyanının düşük olduğu homojen bölgelerde doz farkı kriteri, dozun hızla değiştiği (yüksek gradyanlı) bölgelerde ise mesafe uyumu kriteri daha belirleyicidir. Klinik uygulamalarda genellikle %3 doz farkı ve 3 mm mesafe kriteri (%3/3mm) kabul sınırı olarak kullanılır. Gama indeksi 1'den küçük veya eşit olan noktalar analizi geçmiş (başarılı) kabul edilirken, 1'den büyük olan noktalar başarısız sayılır. Gama analizi, özellikle VMAT gibi kompleks doz dağılımlarının doğrulanmasında uluslararası standarttır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 31.07.2024 tarih ve 2428739-445 numaralı Etik Kurul Onayı (Ek:1) alınmıştır. Çalışmada kullanılacak 10 hastaya ait TVI şartlarında alınmış BT görüntüleri, Başkent Üniversitesi Hastanesi Adana Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğü'nden 31.05.2024 tarih ve E-27863166-399-579 numaralı Başhekimlik Onayı (Ek:2) ile alınmış ve VMAT tekniği ile TVI tedavi planları oluşturulmuştur.

Çalışmada kullanılan araç ve gereçler aşağıda belirtilmektedir.

- General Elektrik marka Optima BT cihazı
- BT görüntü setleri
- Elekta marka Monaco 6.1 TPS
- QA ekipmanları

3.1.1. Optima Bilgisayarlı Tomografi (BT) Cihazı

Çalışmada kullanılan BT görüntüleri, Başkent Üniversitesi Hastanesi Adana Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, VMAT tekniği ile TVI uygulanmış 10 hastaya ait olan ve General Electric Optima® model BT cihazıyla elde edilen görüntülerdir.

BT görüntüsü, bilgisayar teknolojisi ve x-ışınının birleşmesi sonucu elde edilir. BT cihazları X-ışını tüpünün kullanıldığı sistemlerdir. Görüntü alma işlemi esnasında, x-ışını tüpü hastanın etrafında 360⁰ dönüş hareketi yapar ve masa hareketi görüntü alma işlemine dahil olur. X-ışını tüpünden hastaya gönderilen ve farklı dokularda farklı soğurulan x-ışınları, dokuda etkileşime uğradıktan sonra detektörlere ulaşırlar. Detektörde toplanan x-ışınlarından elde edilen sayısal veriler dijitalize edilerek bilgisayar sistemleri sayesinde görüntüye çevrilirler. BT görüntüleri gri skala aracılığı ile elde edilirler. Suyun x-ışınlarını tutma değerinin 0 olarak kabul edildiği gri skalada, Hounsfield cetveli kullanılır. Cetvelin bir tarafı -1000 iken diğer tarafı +1000 dir. Bu sayede alınan BT görüntüsünde farklı yoğunluğa sahip dokular birbirinden net bir şekilde ayrılmış olur.

BT simülator cihazında tedavi koşulları ile aynı koşullarda simülasyon işlemi yapılmaktadır. BT görüntüsünün ana fonksiyonu, çevre normal dokularla sınırlandırılmış hedef hacmin görüntülenmesidir. Alınan görüntüler tedavi planlamasında kullanılmak üzere bilgisayar ağı yardımı ile TPS'e aktarılır. BT simülator cihazı, gantride ve cihaz odası duvarlarında olmak üzere iki ayrı lazer sistemine sahiptir. Bu lazerler sayesinde, izomerkezin koordinatları TPS'e aktarılarak tedavinin bire bir aynı pozisyonda verilmesi sağlanmış olur.

General Elektrik Optima BT Simülator Cihazı, RT planlamasında yaygın olarak kullanılan ileri seviye bir BT görüntüleme sistemidir. Bu cihaz, geniş gantri açıklığı ve yüksek masa yük kapasitesi sayesinde hem pediatrik hem de erişkin hastalar için uygun pozisyonlama imkânı sunar. Optimize edilebilir doz protokolleri ve hızlı tarama süreleri, hasta konforunu artırırken hareket artefaktlarını en aza indirir. Optima BT simülatorü, 3BKRT, IMRT ve VMAT gibi ileri teknikler kullanan TPS'lere doğrudan entegre edilebilen Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine: DICOM) uyumlu görüntü verileri sağlar (98).

3.1.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) Görüntü Setleri

TVI tedavi planlaması için BT çekimi, hastanın tüm vücudunu kapsayacak şekilde gerçekleştirilmelidir. BT cihazlarının longitudinal düzlemdeki hareket limitleri, yetişkin hastaların tüm vücut görüntülerinin tek tarama ile aynı görüntü setinde alınmasına genelde engel olur ve bu nedenle tüm vücut görüntü taraması için iki farklı BT görüntü seti alınır. Görüntü setlerinden ilkinde, hasta sırt üstü yatarak taramaya baş kısmından başlanıp (Head First Supine: HFS) femurlara kadar tarama yapılır. İkincisinde ise hasta yine sırt üstü yatarak taramaya ayak kısmından başlanıp (Feet First Supine: FFS) hastanın pelvis bölgesine kadar tarama yapılır. Bu çalışmanın yürütülmesinde, daha önce TVI tedavisi almış ve bu nedenle TVI şartlarında alınmış 2 farklı BT görüntü seti bulunan 10 hastaya ait BT setleri kullanılmıştır.

3.1.3. Monaco Tedavi Planlama Sistemi

Bu çalışmada kullanılan Monaco 6.1.0 TPS, RT alanında çok modlu tedavi tekniklerine (3BKRT, IMRT, VMAT gibi) yönelik, gelişmiş planlama araçları sunan bir sistemdir. Sistem hastaya ait farklı görüntülerin (MR, PET, BT) üst üste getirilerek füzyon yapılabilmesine ve bu füzyon görüntü üzerinden PTV ve OAR'lerin konturlanmasına imkan sağlar.

Monaco, tüm Elekta marka linak cihazlarının TPS'dir. Windows işletim sistemi ile çalışır ve hasta tedavisi ile ilgili bilgilerin tamamını tedavi cihazına aktarmak için Mosaiq sistemi ile birlikte çalışır. Sahip olduğu yazılım, kullanıcının BT görüntülerini TPS'ne on-line gönderebilmesini ve bu veriyi kullanarak tedavi planı oluşturup değerlendirmesini sağlar.

Monaco TPS'nde hesaplama doğruluğunu artırmak amacıyla MC tabanlı algoritmalar kullanılırken, kritik organların korunmasını ve hedef hacmin kapsanmasını sağlamak için çok kriterli optimizasyon algoritmasından yararlanır (99). Monaco TPS, özellikle VMAT planlamasında segment biçim optimizasyon özelliği ile karmaşık doz dağılımlarını optimize etmede üstün performans göstermektedir.

3.1.4. Kalite Kontrol (QA) Ekipmanları

Bu çalışmada oluşturulan TVI planlarının QA sürecinde kullanılan PTW marka, dört boyutlu (Four Dimensional: 4D) Octavius fantomu, tedavi planlarının QA'leri için özel tasarlanmış bir katı su fantomudur. Silindirik yapıda olan bu fantom, kendi etrafında 360° dönme özelliğine sahip olduğundan, farklı açılardan doz ölçümü yapabilmektedir. Polistiren malzemeden yapılmış fantomun, genişliği 32 cm, uzunluğu 34.3 cm, kütle yoğunluğu 1.05 g/cm³ olup ağırlığı 20.7 kg'dır. Octavius 4D QA fantomu, PTW Octavius Dedektör 1500, inklonometre, veri alışverişine yardımcı olan arayüz ve yazılım sisteminden oluşmaktadır (100,101). Octavius Dedektör 1500, 7 mm aralıklarla yerleştirilmiş 1405 adet iyon odasından oluşur ve detekte edebildiği en büyük alan boyutu 27x27 cm²'dir.

3.2. Yöntem

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, Başkent Üniversitesi Hastanesi Adana Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda TVI ışınlaması yapılmış 10 hastanın, TVI ışınlaması için uygun geometrik şartlarda alınmış BT görüntü setleri kullanılmıştır. Kurumlar arası yazışmalar ve verilen izinler sonucu elektronik ortamda alınan hastaların BT görüntü setleri çalışmanın yürütülebilmesi için Karadeniz Teknik Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda kullanılan Monaco TPS'ne aktarılmıştır. Daha sonra aktarılan BT görüntüleri üzerinde PTV'ler ve belirlenen OAR'ler kontrol edilmiş ve TVI tedavi planları oluşturulmuştur.

Tedavi planları Monaco 6.1 TPS kullanılarak yapılmıştır. TVI tedavi planlarında, standart SAD mesafesi (100 cm), VMAT tekniği, MC doz hesaplama algoritması kullanılmıştır. Tedavi planlarının kabul kriterleri, belirlenen PTV'nin reçete edilen doz olan 12 Gy'in en az %90'ını alması, OAR olarak konturlanan akciğerler, böbrekler ve lensler için ise referans olarak bilinen tolerans dozların sağlanması olarak belirlenmiştir. 10 farklı hastaya ait BT görüntüleri kullanılarak hazırlanan ve klinik olarak onaylanan TVI tedavi planları dozimetrik açıdan değerlendirilmiş ve son olarak PTW Octavius 4D QA ekipmanı kullanılarak doz dağılımı doğruluğunun kontrolü gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. TVI için BT Görüntü Setlerinin Alınması

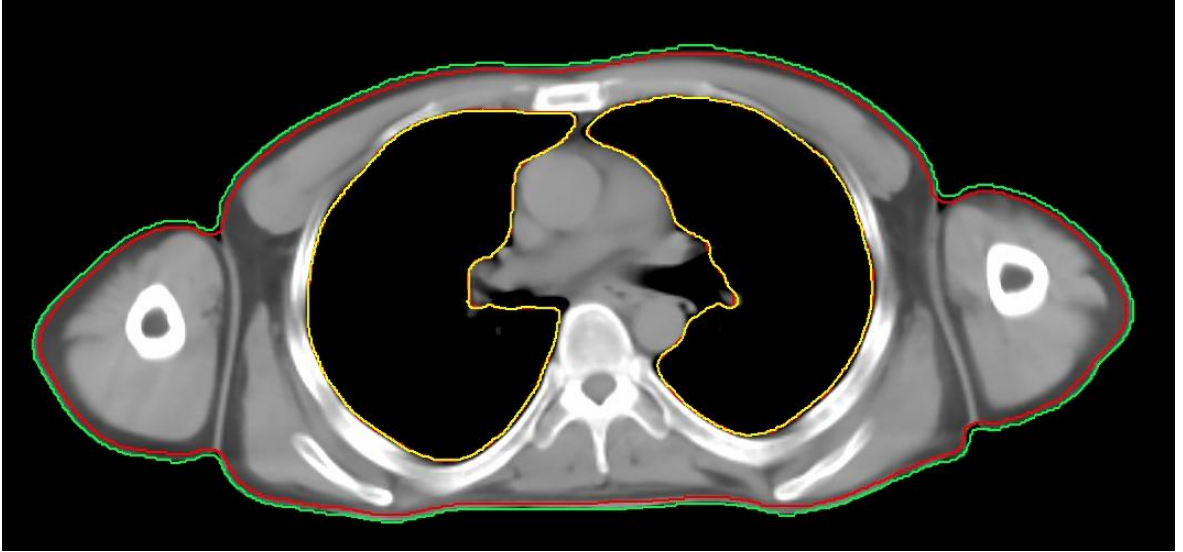
TVI tedavi planlamasının ilk aşaması hastaların tedavi planlamalarında kullanılacak 2 BT (HFS ve FFS) görüntü setinin alınmasıdır. Hasta BT çekimindeki pozisyonu ile aynı şartlarda tedavi edileceğinden, hastanın tedavi süresince BT çekimindeki pozisyonunun tekrarlanabilir ve stabil olması kritik öneme sahiptir. Bu amaçla BT simülasyonu sırasında hastalar sırt üstü yatırılarak, termoplastik baş maskeleri gibi aksesuarları kullanılmış ve bacakları karnına doğru fleksiyonda (diz altı yastıkları ile desteklenmiş) olacak şekilde konumlandırılarak vakumlu yatak sistemi ile immobilize edilmiştir. BT çekiminde vakumlu yatak kullanarak, tedavi boyunca pozisyonel belirsizliklerin azaltılmasına katkıda bulunulmuş ve aynı zamanda tedavi doğruluğu ve hasta konforu artırılmıştır. Hastaların pozisyonlama ve immobilizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra, önce ilk görüntü seti olan HFS ve ardından hastanın BT masasındaki pozisyonu değiştirilerek ikinci görüntü seti olan FFS alınmıştır.

3.2.2. Hedef Hacim ve Risk Altındaki Organların Konturlanması

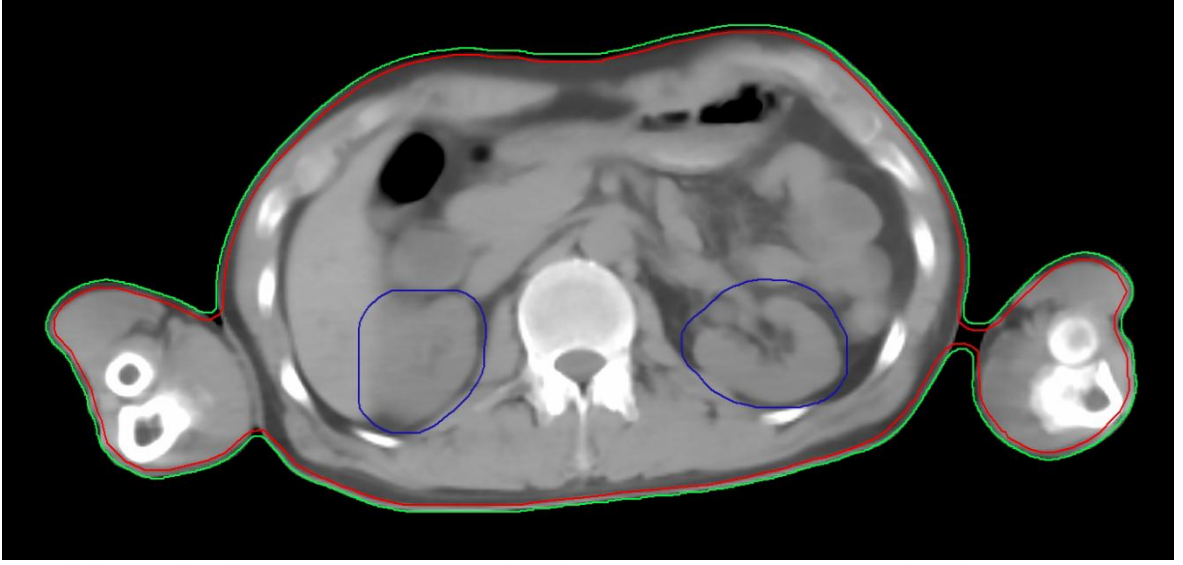
Hekime bağlı konturlama farklılıklarının çalışma sonuçlarını etkilememesi için tüm hasta BT'leri tek bir radyasyon onkoloğu tarafından konturlanmıştır. TVI'nın temel amacına uygun olarak önce bütün vücut hacmi (cilt ve içinde kalan tüm yapılar) eksternal kontur olarak otomatik olarak tanımlanmış daha sonra tanımlanan bu hacim, ciltten 3 mm içeri çekilerek PTV olarak belirlenmiştir (77) (Şekil 6). Ek olarak, TVI'da OAR olarak kabul edilen akciğerler (sağ/sol) (Şekil 7), böbrekler (sağ/sol) (Şekil 8) ve lensler (sağ/sol) (Şekil 9) konturlanmış ve bu organların hacimleri PTV'den çıkartılmıştır. Ayrıca BT çekimi sırasında kullanılan vakumlu yatak, baş altı yastığı gibi bütün yardımcı aksesuarlar da konturlanmış ve doz hesaplamasına dahil edilmek amacıyla eksternal kontura dahil edilmiştir.



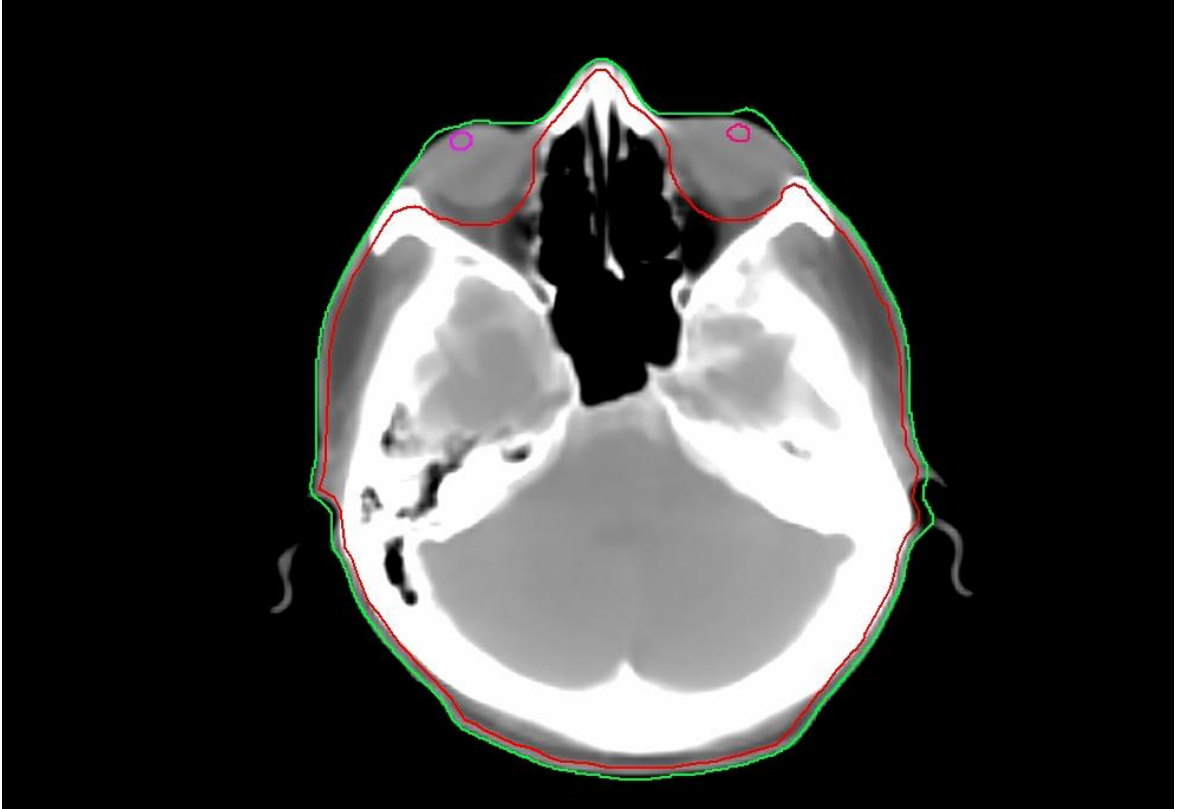
Şekil 6. Eksternal kontur (yeşil) ve PTV (kırmızı)'nin örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi



Şekil 7. OAR olarak belirlenen akciğerlerin (sarı) örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi



Şekil 8. OAR olarak belirlenen böbreklerin (lacivert) örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi



Şekil 9. OAR olarak belirlenen lenslerin (pembe) örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi

3.2.3. VMAT-TVI Planlarının Oluşturulması

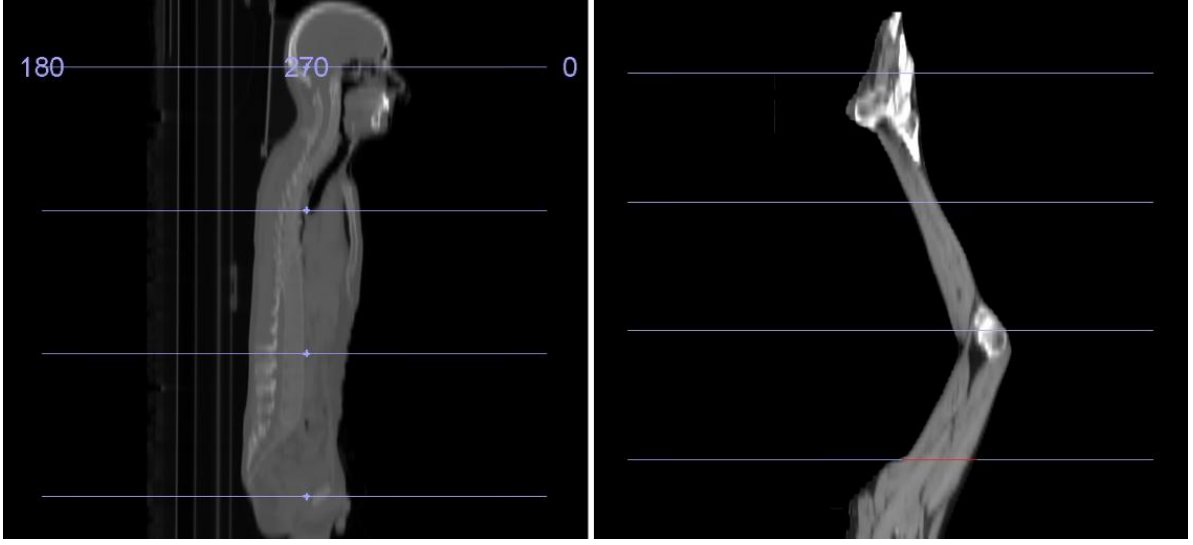
Monaco TPS kullanılarak hazırlanan TVI tedavi planlarında, standart SAD (100 cm) mesafesi, VMAT tekniği, MC doz hesaplama algoritması ve 6 Milyon Volt (MV) foton enerjisi kullanılmıştır. Tedavi planları, toplam 12 Gy doz 6 fraksiyonda (fraksiyon başına 2 Gy) uygulanacak şekilde planlanmıştır. Tedavi planlarının kabul kriterleri, belirlenen PTV'nin, reçete edilen doz olan 12 Gy'in en az %90'ını alması, OAR olarak konturlanan akciğerler, böbrekler ve lensler için ise uluslararası klavuzlarda referans olarak verilen tolerans dozların sağlanması olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. TVI planları için kabul kriterlerini belirleyen doz tablosu

PTV	
V _{10.8 Gy} (%)	% 100
Akciğerler	
D _{ort} (Gy)	≤ 8-10 Gy
Böbrekler	
D _{ort} (Gy)	≤ 10-12 Gy
Lensler	
D _{max} (Gy)	≤ 6-8 Gy

3.2.3.1. Tedavi Alanlarının Belirlenmesi

TVI tedavi planlaması için her bir hasta için alınmış olan iki farklı BT görüntü seti (HFS ve FFS) için ayrı ayrı tedavi planları yapılmıştır. HFS BT setleri için plan yapılırken, hastanın uzunluğuna bağlı olarak 4 farklı izomerkez kullanılmıştır. Benzer şekilde FFS BT setleri için de hastanın uzunluğuna bağlı olarak 4 farklı izomerkez kullanılmıştır (Şekil 10). Böylece 10 hasta için, toplam 80 tedavi alanı belirlenmiştir (her bir hasta için 8 tedavi alanı: ARK-1, ARK-2, ARK-3, ARK-4, ARK-5, ARK-6, ARK-7 ve ARK-8). Bu alanlardan ilk dördü HFS BT setinde, son dördü ise FFS BT setinde oluşturulan tedavi alanlarını temsil etmektedir (Şekil 10).

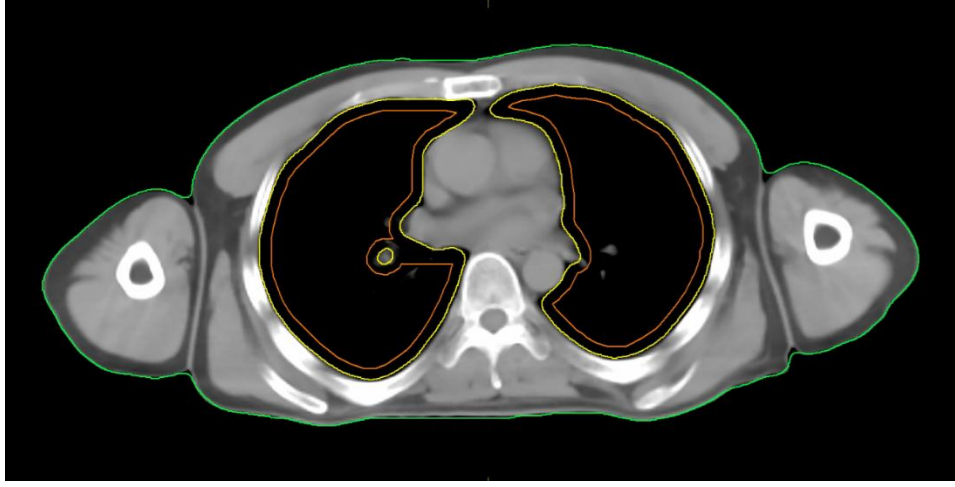


Şekil 10. Örnek bir hasta için TVI planları oluşturulurken HFS ve FFS BT setlerinde kullanılan ark sayıları ve izomerkez pozisyonları

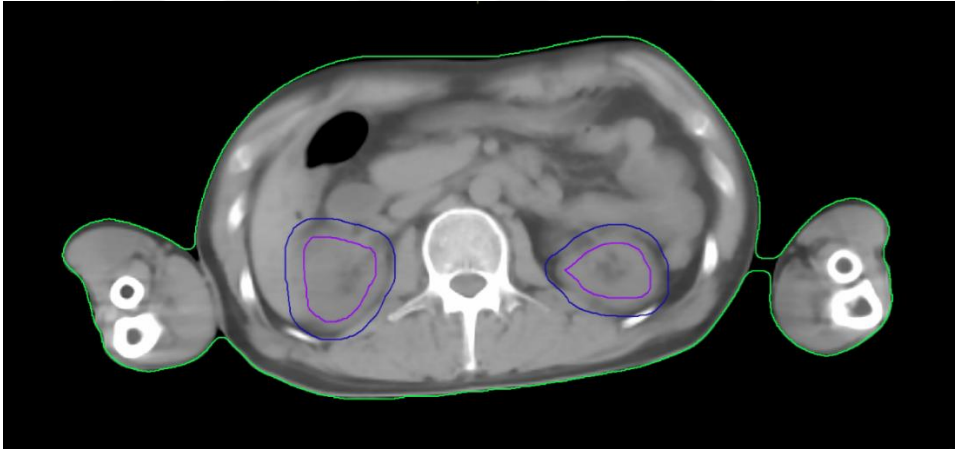
Kullanılan arklar, 360⁰'lik yayları 4'er kez tarayacak şekilde ayarlanmıştır. Tedavi alanlarının uzunlukları belirlenirken, kalite kontrol ekipmanının teknik sınırları gözetilerek longitudinal alan uzunluğu 26 cm ile sınırlandırılmış ve her bir izomerkez arasındaki longitudinal düzlem koordinasyon farkının 24 cm'i geçmemesine özen gösterilmiştir. Böylece longitudinal ardışık alanların kesişim bölgelerinde, her iki arkın ortak taradığı kesişim bölgesinin uzunluğunu 2 cm'de tutularak, alanların kesişim bölgelerinde doz homojenliğini sağlanabilmiştir.

3.2.3.2. Optimizasyona Özel Hacimlerin Belirlenmesi

OAR olarak konturlanan akciğerler ve böbreklere ek olarak, bu organlara yakın PTV alanlarında PTV için belirlenen doz sarımı hedefinden ödün vermemek için Şekil 11 ve Şekil 12'de gösterildiği gibi akciğer ve böbrek konturları 5 mm içeri çekilerek, sadece optimizasyon sürecinde kullanılmak üzere yeni sanal konturlar oluşturulmuştur.



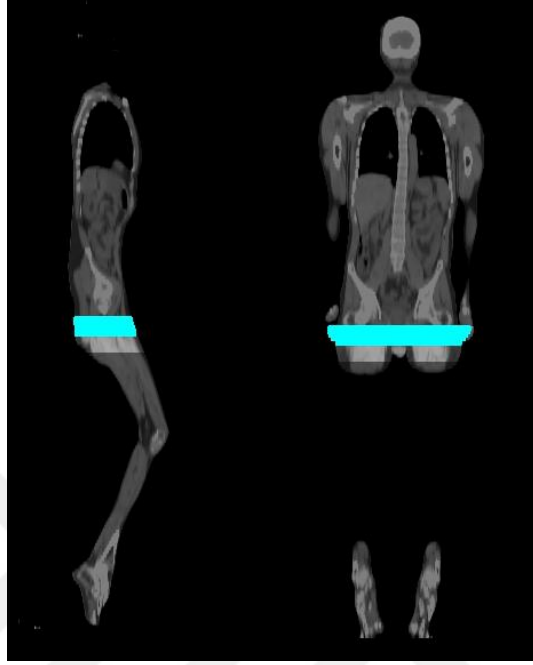
Şekil 11. Doz optimizasyonunda kullanılmak üzere oluşturulan sanal akciğer konturlarının (turuncu) örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi



Şekil 12. Doz optimizasyonunda kullanılmak üzere oluşturulan sanal böbrek konturlarının (mor) örnek bir hasta için aksiyel kesitte gösterimi

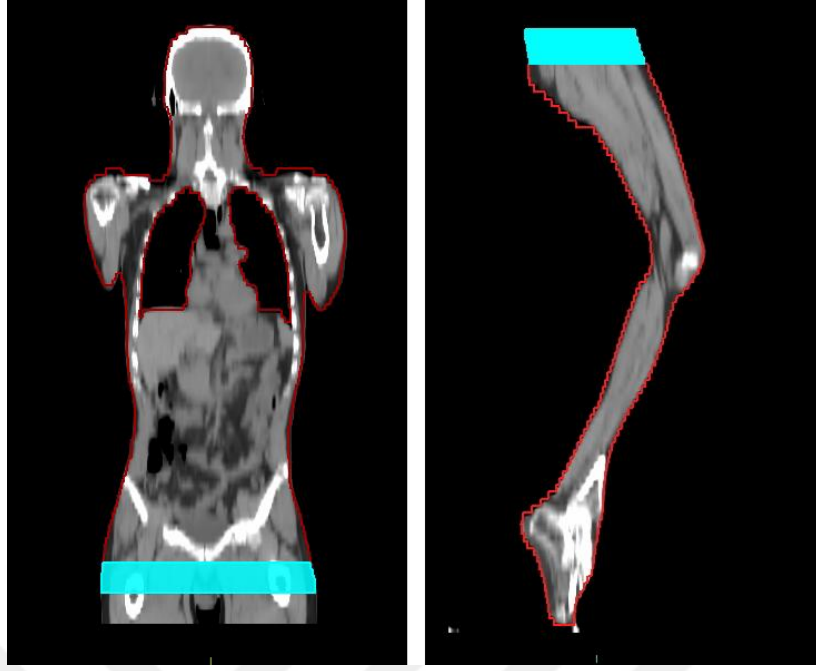
TVI planlarında iki farklı (HFS ve FFS) BT görüntü seti kullanıldığı için, her iki görüntü seti için oluşturulan planlar toplandığında kesişme bölgesinde istenmeyen sıcak ya da soğuk doz bölgelerinin oluşma ihtimali bulunmaktadır. Bu nedenle, kesişme bölgesinde doz homojenitesini sağlayabilmek için HFS BT ve FFS BT görüntü setlerinin füzyonundan sonra, BT'lerin kesişme bölgesine denk gelen yaklaşık 4-5 cm uzunluğundaki alan, optimizasyon sürecinde doz dağılımının kontrolünü sağlamak için Şekil 13'te gösterildiği gibi sanal bir yapı (PTV-Kesişim) olarak konturlanmıştır. Bu sanal yapı hem HFS BT görüntü setinde hem de FFS BT görüntü setinde oluşturulan planlarda, doz

optimizasyonuna dahil edilerek, her iki plandan gelen doz katkısıyla kesişme bölgesinde homojen bir doz dağılımı elde etme amacıyla kullanılmıştır.



Şekil 13. HFS ve FFS BT görüntü setlerinin füzyonu ve doz optimizasyonunda kullanılmak üzere oluşturulan, kesişme bölgesine ait sanal yapının (PTV-Kesişim) (mavi) örnek bir hasta için gösterimi

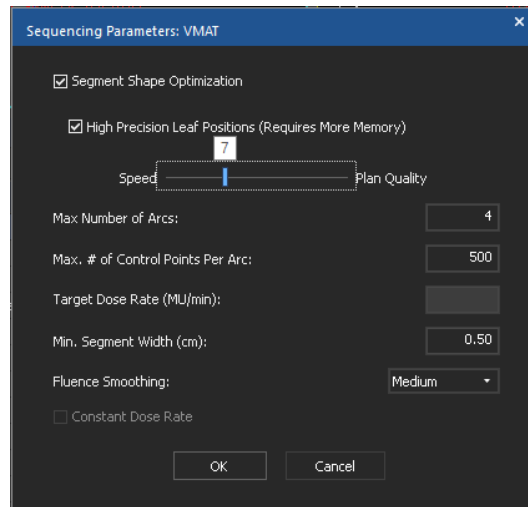
Çakışma bölgesine denk gelen PTV-Kesişim'in oluşturulmasından sonra, son olarak yine optimizasyon sürecinde kullanılmak üzere PTV-Üst ve PTV-Alt olarak adlandırdığımız 2 yeni PTV daha oluşturulmuştur (Şekil 14). PTV-Üst, PTV-Kesişim'in üst sınırından baş ucuna kadar olan bölgeyi, PTV-Alt ise PTV-Kesişim'in alt sınırından ayak ucuna kadar olan bölgeyi temsil etmektedir.



Şekil 14. HFS ve FFS BT görüntü setlerinde doz optimizasyonunda kullanılmak üzere oluşturulan, PTV-Üst ve PTV-Alt sanal yapılarının (kırmızı) örnek bir hasta için gösterimi

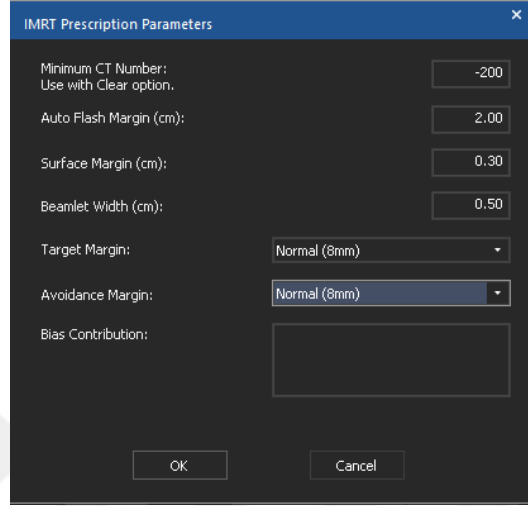
3.2.3.3. Hesaplama Kriterlerinin Belirlenmesi

Monaco TPS'de var olan ve doz hesabının hassasiyetini optimize etmek üzere kullanılan planlama parametreleri çalışmamızın hedeflerine uygun olarak ayarlanmıştır. Bu parametrelerden, yay başına en fazla kontrol noktası sayısı 500, en düşük segment genişliği 0.5 cm, doz akısı yumuşatma oranı orta ağırlıkta olarak tercih edilmiştir (Şekil 15).

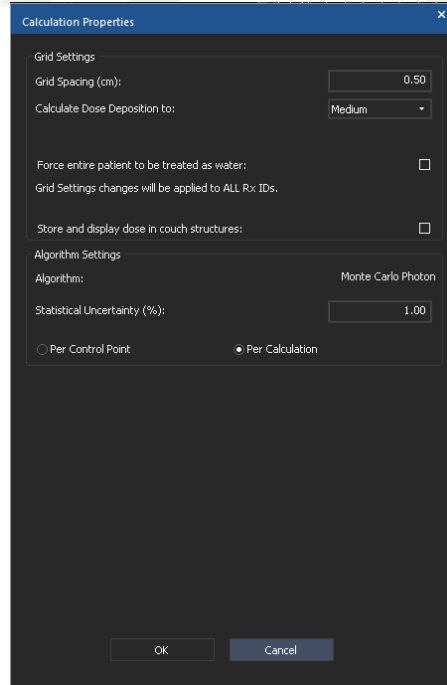


Şekil 15. TPS'nde TVI planları için kullanılan optimizasyon parametreleri-1

Cilde yakın alanlarda doz sarımını iyileştirmek ve doz dağılımının tedavi sırasındaki olası hasta hareketinden en az şekilde etkilenmesi için, otomatik hava boşluğu emniyet sınırı 2 cm olacak şekilde ayarlanmış (Şekil 16) ve doz hesabında grid aralığı olarak 0.5 cm, istatistiksel belirsizlik parametresi de %1 tercih edilmiştir (Şekil 17).



Şekil 16. TPS’nde TVI planları için kullanılan optimizasyon parametreleri-2



Şekil 17. TPS’nde TVI planları için kullanılan doz hesaplama parametreleri

3.2.4. VMAT-TVI Planlarının Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında 10 hastanın Monaco TPS'nde, VMAT tekniği kullanılarak oluşturulan TVI tedavi planları PTV'ler ve OAR'lere ait DVH'ları kullanılarak dozimetrik olarak değerlendirilmiştir. Planların değerlendirilmesinde kullanılan terimler ve açıklamaları aşağıdaki gibidir;

D_{max} : İlgilenilen hacimde, oluşan maksimum doz

D_{ort} : İlgilenilen hacimde oluşan ortalama doz

D_1 (%): İlgilenilen hacmin %1'inin, aldığı doz

D_2 (%): İlgilenilen hacmin %2'sinin aldığı doz

D_{50} (%): İlgilenilen hacmin %50'sinin, aldığı doz

D_{90} (%): İlgilenilen hacmin %90'ının, aldığı doz

D_{95} (%): İlgilenilen hacmin %95'inin, aldığı doz

D_{98} (%): İlgilenilen hacmin %98'inin aldığı doz

$V_{10.80}$ (%): İlgilenilen hacimde, 10.80 Gy (12 Gy'in %90'ı) doz alan hacmin yüzdesi

$V_{11.40}$ (%): İlgilenilen hacimde, 11.40 Gy (12 Gy'in %95'i) doz alan hacmin yüzdesi

HI: Homojenite İndeks

Doz homojenliği doz dağılımı kalitesini karakterize eden bir parametrelerdir ve PTV içindeki doz dağılımının düzgünlüğünü sembolize eder (48). Homojenite indeks (Homogeneity Index: HI) farklı tedavi planlarının PTV'lerindeki doz farklılıklarının karşılaştırılması için kullanılır. HI'in hesaplanmasında DVH verileri kullanılır ve aşağıda gösterildiği gibi formüle edilir.

$$HI = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}}$$

Bu formülde;

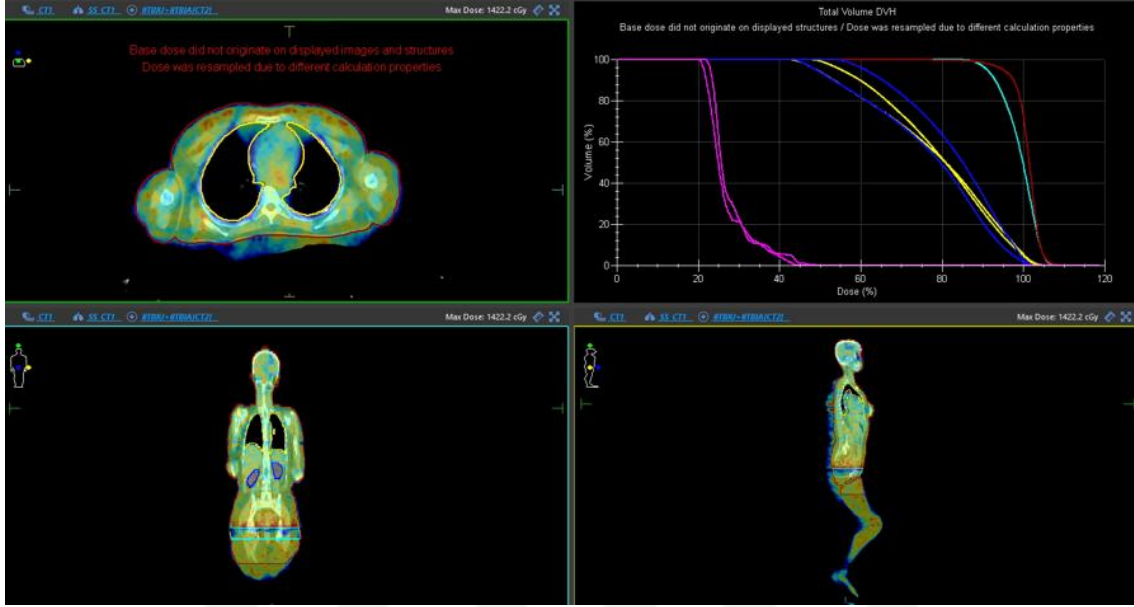
$D_{\%2}$: PTV hacminin %2'sinin almış olduğu doz,

$D_{\%98}$: PTV hacminin %98'inin almış olduğu doz,

$D_{\%50}$: PTV hacminin %50'sinin almış olduğu doz olarak tanımlanır.

Bu tanıma göre, HI değeri sıfıra yaklaştıkça doz dağılımının homojenliği artmaktadır.

Örnek bir hasta için TPS'den elde edilen %90'lık doz dağılımı ve DVH grafiği Şekil 18'de gösterilmiştir.



Şekil 18. Örnek bir hasta için VMAT tekniği ile oluşturulan toplam TVI tedavi planının %90'lık doz dağılımı

3.2.5. VMAT-TVI Planlarının QA'lerinin Yapılması

Bu tez çalışmasında 10 hasta için oluşturulan TVI tedavi planları, toplam 80 tedavi alanından (her bir hasta için 8 tedavi alanı: ARK-1, ARK-2, ARK-3, ARK-4, ARK-5, ARK-6, ARK-7 ve ARK-8) oluşmaktadır. Bu alanlardan ilk dördü HFS BT setinde, son dördü ise FFS BT setinde oluşturulan tedavi alanlarını temsil etmektedir. TPS'de VMAT tekniği ile oluşturulan tedavi planlarının QA testleri, Octavius 4D QA ekipmanı kullanılarak her bir alan için ayrı ayrı yapılmış ve değerlendirilmiştir. Octavius 4D QA fantomu gantri dönüş yönüne ve hızına eş zamanlı hareket edebildiğinden, orijinal tedavi planlarının gantri ve eğer varsa kolimatör açılarında değişiklik yapılmasına gerek kalmadan, QA ışınlamaları orijinal plan dataları ile gerçekleştirilmiştir. QA'lerin değerlendirilmesinde her 3 düzlemde DTA kriteri 3 mm ve DD kriteri ise %3 olarak belirlenmiş ve VMAT gibi kompleks doz dağılımlarının doğrulanmasında uluslararası standart olarak kabul edilen gama analizi yöntemi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda daha önce TVI yapılmış 10 hastaya ait BT görüntüleri kullanılarak, çalışma amaçlı değerlendirilmek üzere VMAT tekniği kullanılarak yeniden TVI tedavi planları oluşturulmuştur. Tedavi planları PTV'ler (PTV-Üst, PTV-Alt ve PTV-Kesişim), risk altındaki organlar (sağ akciğer, sol akciğer, tüm akciğer, sağ böbrek, sol böbrek, sağ lens ve sol lens) ve HI değerleri bakımından değerlendirilmiştir.

4.1. VMAT-TVI Planlarının PTV Verileri

Teknik olanakların sınırlılığı nedeniyle TVI planları genellikle her bir hasta için alınan iki farklı BT görüntü seti kullanılarak oluşturulur. Çalışmamızda kullanılan TPS'de alınan BT görüntüleri füzyon edilebilmekte ancak bu 2 ayrı BT seti tek bir BT seti halinde birleştirilemediğinden, toplam PTV hacmini oluşturarak değerlendirmek mümkün değildir. Bu nedenle, toplam PTV'ye ait doz verileri, iki ayrı BT görüntü setinde oluşturulan 2 farklı PTV (PTV-Üst ve PTV-Alt) ve kesişme bölgesine özel oluşturulan PTV-Kesişim hacminin doz verileri incelenerek rapor edilmiştir.

PTV-Üst, HFS BT görüntü setinde optimizasyon için kullanılan hedef hacmi temsil eder. 10 hastaya ait VMAT-TVI tedavi planlarında PTV-Üst için incelenen doz değerleri, veriler ve bunlara ait ortalamalar ile standart sapma (SS) değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. PTV-Üst için incelenen doz değerleri ve veriler

Hasta No	D _{maks} (Gy)	D _{ort} (Gy)	D _{%1} (Gy)	D _{%2} (Gy)	D _{%50} (Gy)	D _{%90} (Gy)	D _{%95} (Gy)	D _{%98} (Gy)	HI	V _{11.4 Gy} (%)	V _{10.8 Gy} (%)
1	13.75	12.16	12.74	12.69	12.22	11.45	11.21	10.84	0.15	92.11	98.44
2	13.65	13.65	12.8	12.72	12.26	11.99	11.85	11.49	0.1	99.42	98.32
3	13.56	11.91	12.57	12.51	11.98	11.23	10.97	10.59	0.16	84.15	97.42
4	13.76	11.99	12.54	12.49	12.06	11.45	11.24	10.94	0.13	91.24	98.91
5	13.76	12.08	12.81	12.75	12.15	11.23	10.91	10.45	0.19	83.25	96.54
6	13.81	12.04	12.67	12.60	12.11	11.39	11.16	10.81	0.15	89.65	98.23
7	13.78	11.93	12.66	12.58	11.98	11.19	10.95	10.60	0.17	82.54	97.10
8	13.97	12.03	12.62	12.58	12.13	11.37	11.12	10.74	0.15	88.63	97.87
9	13.45	11.74	12.39	12.33	11.83	11.03	10.76	10.41	0.16	77.41	94.34
10	13.93	12.08	12.71	12.66	12.15	11.44	11.21	10.91	0.14	90.72	98.66
Ort.	13.74	12.16	12.65	12.59	12.09	11.38	11.14	10.78	0.15	87.91	97.58
±SS	±0.16	±0.54	±0.13	±0.13	±0.13	±0.26	±0.30	±0.31	±0.02	±6.21	±1.36

PTV-Alt, FFS BT görüntü setinde optimizasyon için kullanılan hedef hacmi temsil eder. 10 hastaya ait VMAT-TVI tedavi planlarında PTV-Alt için incelenen doz değerleri, veriler ve bunlara ait ortalamalar ile standart sapma (SS) değerleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. PTV-Alt için incelenen doz değerleri ve veriler

Hasta No	D _{maks} (Gy)	D _{ort} (Gy)	D _{%1} (Gy)	D _{%2} (Gy)	D _{%50} (Gy)	D _{%90} (Gy)	D _{%95} (Gy)	D _{%98} (Gy)	HI	V _{11.4 Gy} (%)	V _{10.8 Gy} (%)
1	13.17	11.75	12.63	12.56	11.84	10.91	10.66	10.28	0.19	74.24	93.11
2	13.65	13.65	12.8	12.72	12.26	11.99	11.85	11.49	0.1	99.42	98.32
3	14.36	11.75	12.70	12.61	11.91	10.98	10.74	10.33	0.19	78.45	94.22
4	13.59	12.08	12.84	12.77	12.18	11.44	11.23	10.96	0.15	88.54	97.45
5	13.83	12.05	12.97	12.89	12.15	11.39	11.16	10.83	0.17	84.12	97.10
6	13.91	12.18	12.91	12.85	12.31	11.61	11.39	11.12	0.14	91.54	98.41
7	14.49	12.09	13.31	13.21	12.35	11.34	10.01	8.49	0.38	85.34	91.89
8	13.67	12.02	12.77	12.71	12.23	11.48	11.23	10.91	0.15	87.65	98.23
9	13.51	11.84	12.75	12.63	11.98	11.23	10.74	7.59	0.42	81.24	94.65
10	13.61	12.03	12.87	12.80	12.22	11.53	11.24	10.81	0.16	86.41	97.68
Ort.	13.78	12.14	12.86	12.78	12.14	11.39	11.03	10.28	0.21	85.70	96.11
±SS	±0.39	±0.55	±0.19	±0.19	±0.17	±0.31	±0.50	±1.25	±0.11	±7	±2.41

PTV-Kesişim, HFS ve FFS BT görüntü setleri füzyon edildiğinde BT'lerin kesişme bölgesine özel oluşturulan ve optimizasyon için kullanılan hedef hacmi temsil eder. 10 hastaya ait VMAT-TVI tedavi planlarında PTV-Kesişim için incelenen doz değerleri, veriler ve bunlara ait ortalamalar ile standart sapma (SS) değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. PTV-Kesişim için incelenen doz değerleri ve veriler

Hasta No	D _{maks} (Gy)	D _{ort} (Gy)	D _{%1} (Gy)	D _{%2} (Gy)	D _{%50} (Gy)	D _{%90} (Gy)	D _{%95} (Gy)	D _{%98} (Gy)	HI	V _{11.4 Gy} (%)	V _{10.8 Gy} (%)
1	14.26	11.97	13.21	13.02	12.05	11.20	10.86	10.30	0.23	89.26	98.45
2	13.65	13.65	12.8	12.72	12.26	11.99	11.85	11.49	0.1	99.42	98.32
3	14.58	12.05	12.93	12.85	12.15	11.40	11.05	10.80	0.17	93.42	99.11
4	13.55	12.34	12.86	12.80	12.36	12.05	11.90	11.80	0.08	98.67	99.92
5	14.40	12.39	12.85	12.76	12.31	12.02	11.89	11.75	0.08	99.15	100
6	14.11	12.38	13.25	13.09	12.40	12.08	11.95	11.82	0.10	99.82	100
7	14.53	12.14	13.32	13.21	12.22	11.54	11.09	10.80	0.20	96.69	98.75
8	13.61	12.25	12.85	12.77	12.30	11.95	11.67	11.23	0.12	99.24	100
9	14.30	12.13	12.84	12.73	12.19	11.60	11.40	11.20	0.13	98.43	99.88
10	14.19	12.26	13.03	12.92	12.31	11.89	11.63	11.06	0.15	99.78	100
Ort.	14.12	12.36	12.99	12.89	12.26	11.77	11.53	11.23	0.14	97.39	99.44
±SS	±0.38	±0.48	±0.20	±0.17	±0.10	±0.31	±0.40	±0.50	±0.05	±3.45	±0.71

TVI planları için tedavi planlarının kabul kriterlerinden biri toplam PTV'nin, tedavi dozunun en az %90'ını (10.8 Gy) almasıdır ve çalışmamızda bu kriter $V_{10.8\text{Gy}}$ değeri ile rapor edilmiştir. Toplam PTV'yi temsil eden 3 ayrı PTV'nin (PTV-Üst, PTV-Alt ve PTV-Kesişim) $V_{10.8\text{Gy}}$ değerleri tablolardan incelendiğinde, 10 hastaya ait planların ortama $V_{10.8\text{Gy}}$ değerlerinin sırasıyla %97.58, %96.11 ve %99.44 olduğu görülmektedir.

TVI tedavi planları incelendiğinde ortalama HI değerinin sırasıyla PTV-Üst için 0.15, PTV-Alt için 0.21 ve PTV-Kesişim için 0.14 olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar, VMAT tekniği ile yapılan TVI ışınlamalarında ideal HI değerine ($H=0$) yakın değerler elde edildiğini göstermektedir.

4.2. VMAT-TVI Tedavi Planlarının OAR Verileri

OAR olarak belirlenen sağ akciğer, sol akciğer, tüm akciğer, sağ böbrek, sol böbrek, sağ lens ve sol lens için incelenen doz değerleri ve bunlara ait ortalamalar ile standart sapma (SS) değerleri aşağıdaki tablolarda yer almaktadır.

10 hastaya ait VMAT-TVI tedavi planlarında sağ akciğer için incelenen doz değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Sağ akciğer için incelenen doz değerleri

Hasta No	D_{maks} (Gy)	D_{ort} (Gy)	$D_{\%2}$ (Gy)	$D_{\%5}$ (Gy)	$D_{\%90}$ (Gy)	$D_{\%95}$ (Gy)
1	13.40	8.55	12.18	8.71	5.55	5.17
2	12.81	7.47	11.75	7.34	4.48	4.14
3	12.78	8.07	11.81	8.07	5.31	5.08
4	12.88	8.09	11.93	8.21	4.90	4.55
5	13.37	8.58	12.29	8.73	5.45	4.98
6	13.20	8.57	12.10	8.60	5.88	5.51
7	13.10	7.98	11.64	7.84	5.55	5.35
8	13.03	9.36	12.24	9.70	6.38	5.87
9	12.89	7.69	11.79	7.79	4.61	4.22
10	12.98	9.12	12.14	9.34	6.38	5.96
Ort.	13.04	8.35	11.99	8.43	5.45	5.08
±SS	±0.22	±0.60	±0.23	±0.73	±0.66	±0.63

10 hastaya ait VMAT-TVI tedavi planlarında sol akciğer için incelenen doz değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Sol akciğer için incelenen doz değerleri

Hasta No	D _{maks} (Gy)	D _{ort} (Gy)	D _{%2} (Gy)	D _{%5} (Gy)	D _{%90} (Gy)	D _{%95} (Gy)
1	13.04	8.54	12.16	8.69	5.51	5.13
2	12.61	7.50	11.84	7.42	4.33	4.03
3	12.62	8.92	11.90	8.99	6.60	6.38
4	12.89	8.52	11.95	8.71	5.53	5
5	13.10	8.78	12.18	8.88	6.02	5.60
6	12.94	8.86	12.09	8.92	6.45	6.07
7	12.66	8.61	11.65	8.58	6.57	6.19
8	12.99	9.53	12.20	9.70	7.17	6.61
9	12.83	8.68	11.77	8.86	5.96	5.37
10	12.97	9.71	12.20	9.86	7.56	7.20
Ort.	12.87	8.77	11.99	8.86	6.17	5.76
±SS	±0.18	±0.60	±0.20	±0.66	±0.92	±0.92

10 hastaya ait VMAT-TVI tedavi planlarında toplam akciğer için incelenen doz değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Toplam akciğer için incelenen doz değerleri

Hasta No	D _{maks} (Gy)	D _{ort} (Gy)	D _{%2} (Gy)	D _{%5} (Gy)	D _{%90} (Gy)	D _{%95} (Gy)
1	13.40	8.54	12.17	8.70	5.53	5.15
2	12.81	7.48	11.79	7.38	4.41	4.08
3	12.78	8.42	11.56	8.48	5.63	5.25
4	12.89	8.29	11.94	8.46	5.14	4.71
5	13.37	8.67	12.24	8.81	5.72	5.26
6	13.20	8.71	12.09	8.76	6.14	5.72
7	13.10	8.24	11.64	8.22	5.84	5.50
8	13.03	9.44	12.22	9.70	6.73	6.17
9	12.89	8.14	11.78	8.35	5.05	4.53
10	12.98	9.40	12.17	9.60	6.93	6.31
Ort.	13.04	8.53	11.96	8.65	5.71	5.27
±SS	±0.22	±0.58	±0.25	±0.67	±0.76	±0.70

Çalışmamızın sonuçları sağ, sol ve toplam akciğerlere ait ortalama doz (D_{ort}) bakımından incelendiğinde, bu değer 10 hasta için ortalamasının sağ akciğer için 8.35 Gy, sol akciğer için 8.77 Gy ve toplam akciğer için 8.53 Gy olduğu görülmektedir. Elde edilen akciğer D_{ort} değerleri pnömoni riski için kabul edilen 8-10 Gy sınırının altındadır. Tedavi planlarının hesaplanmasında kullanılan MC algoritması, akciğer doku arayüzündeki elektronik denge bozukluğunu doğru modelleyerek bu değerlerin güvenilirliğini artırmıştır.

10 hastaya ait VMAT-TVI tedavi planlarında sağ böbrek için incelenen doz değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Sağ böbrek için incelenen doz değerleri

Hasta No	D _{maks} (Gy)	D _{ort} (Gy)	D _{%2} (Gy)	D _{%5} (Gy)	D _{%90} (Gy)	D _{%95} (Gy)
1	12.04	8.22	11.13	8.21	6.24	5.99
2	12	7.33	11.04	7.26	4.86	4.58
3	11.54	7.62	10.57	7.60	5.56	5.32
4	12.23	8.02	11.55	8	5.75	5.55
5	12.52	8.68	11.10	8.70	6.99	6.77
6	12.40	8.74	11.51	8.69	6.99	6.71
7	11.81	7.56	10.61	7.38	6	5.83
8	12.57	9.17	11.95	9.54	6.35	5.85
9	12.04	8.61	11.31	8.61	6.66	6.38
10	11.29	8.27	10.50	8.13	7.03	6.91
Ort.	12.04	8.22	11.13	8.21	6.24	5.99
±SS	±0.44	±0.63	±0.50	±0.74	±0.76	±0.78

10 hastaya ait VMAT-TVI tedavi planlarında sol böbrek için incelenen doz değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Sol böbrek için incelenen doz değerleri

Hasta No	D _{maks} (Gy)	D _{ort} (Gy)	D _{%2} (Gy)	D _{%5} (Gy)	D _{%90} (Gy)	D _{%95} (Gy)
1	12.56	8.46	11.95	8.43	5.95	5.52
2	12.26	7.38	11.23	7.40	4.60	4.23
3	11.68	7.33	10.58	7.26	5.16	5
4	12.52	8.35	11.77	8.34	5.75	5.34
5	12.02	8.14	10.88	8.10	6.29	6.12
6	12.63	9.04	12.02	8.91	7.13	6.82
7	11.93	7.41	10.55	7.31	5.52	5.36
8	12.66	9.96	12.07	10.20	7.82	7.31
9	11.94	7.67	11.30	7.66	5.24	4.99
10	11.91	8.16	10.43	8.14	6.68	6.48
Ort.	12.21	8.19	11.28	8.17	6.01	5.72
±SS	±0.36	±0.83	±0.65	±0.90	±0.98	±0.95

Çalışmamızın sağ ve sol böbrek için D_{ort} değerleri incelendiğinde, bu değer 10 hasta için ortalamasının sağ böbrek için 8.22 Gy, sol böbrek için ise 8.19 Gy olduğu görülmektedir. Elde edilen böbrek D_{ort} değerleri nefrotoksisite riski için kritik eşik olan 10-

12 Gy'in oldukça altındadır. Bu durum, VMAT tekniğinin böbrek koruma konusundaki başarısını kanıtlamaktadır.

10 hastaya ait VMAT-TVI tedavi planlarında sağ lens için incelenen doz değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Sağ lens için incelenen doz değerleri

Hasta No	D _{maks} (Gy)	D _{ort} (Gy)	D _{%2} (Gy)	D _{%5} (Gy)	D _{%90} (Gy)	D _{%95} (Gy)
1	5.25	4.14	4.9	4.08	3.87	3.86
2	4.75	3.9	4.5	3.87	3.64	3.59
3	7.26	4.16	6.67	3.82	3.53	3.5
4	4.98	3.82	4.65	3.74	3.59	3.56
5	4.77	4.07	4.7	3.99	3.85	3.81
6	6	4.44	5.83	4.28	3.86	3.81
7	4.19	3.56	4.16	3.56	3.15	3.11
8	5.17	3.16	4.94	2.97	2.6	2.51
9	7.22	4.51	7.07	3.96	3.71	3.65
10	5.86	4.31	5.6	4.14	3.77	3.73
Ort.	5.55	4.01	5.30	3.84	3.56	3.51
±SS	±1.04	±0.41	±0.97	±0.37	±0.40	±0.41

10 hastaya ait VMAT-TVI tedavi planlarında sol lens için incelenen doz değerleri Tablo 11'de verilmiştir.

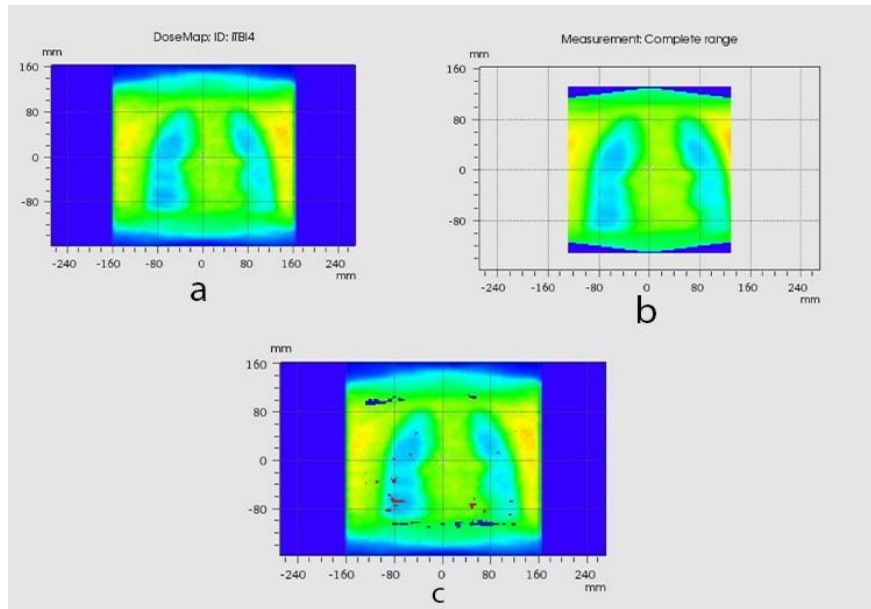
Tablo 11. Sol lens için incelenen doz değerleri

Hasta No	D _{maks} (Gy)	D _{ort} (Gy)	D _{%2} (Gy)	D _{%5} (Gy)	D _{%90} (Gy)	D _{%95} (Gy)
1	4.75	3.91	4.65	3.85	3.56	3.51
2	4.81	3.9	4.62	3.81	3.62	3.59
3	6.81	4.11	6.5	-	3.63	3.6
4	4.59	3.88	4.41	3.87	3.61	3.57
5	5.43	4.26	5.42	4.16	3.8	3.77
6	6.2	4.6	6.01	4.38	4.1	4.07
7	3.08	2.9	3.08	2.9	2.83	2.81
8	5.79	3.27	5.15	3.04	2.77	2.73
9	6.49	4.48	6.45	4.29	3.8	3.75
10	5.97	4.34	5.71	4.01	3.7	3.64
Ort.	5.39	3.97	5.20	3.81	3.54	3.50
±SS	±1.11	±0.53	±1.05	±0.52	±0.42	±0.42

Sağ ve sol lensler için en kritik doz değeri olan D_{maks} değerleri incelendiğinde, bu değerlerin 10 hasta için ortalamasının sağ lens için 5.55 Gy, sol lens için ise 5.39 Gy olduğu görülmektedir. Elde edilen lens D_{maks} değerleri katarakt gelişimi için riskli sınırların altındadır.

4.3. VMAT-TVI Tedavi Planlarının QA Verileri

Bu tez çalışmasında 10 hasta için oluşturulan ve toplam 80 tedavi alanından (her bir hasta için 8 tedavi alanı: ARK-1, ARK-2, ARK-3, ARK-4, ARK-5, ARK-6, ARK-7 ve ARK-8) oluşan TVI tedavi planları için QA ışınlamaları yapılmıştır. Örnek bir hasta planında akciğer tedavi alanı için (ARK-2) TPS tarafından hesaplanan 3D doz dağılımı ile fantom üzerinde gerçekleştirilen ölçümden elde edilen doz haritası ve bu iki doz haritası arasındaki karşılaştırma Şekil 19’da gösterilmiştir. Hesaplanan ve ölçülen doz dağılımları arasındaki uyum, gama analiz yöntemi kullanılarak değerlendirilmiş olup analizler %3/3 mm kriterleri altında gerçekleştirilmiş ve elde edilen gama analiz değerleri Tablo 12’de verilmiştir. Tabloda her bir tedavi alanı için verilen toplam nokta sayısı, değerlendirilen nokta sayısı, başarılı nokta sayısı, başarısız nokta sayısı ve gama analizi değerleri, 10 TVI planında aynı tedavi alanları için yapılan QA sonuçlarının ortalamasını temsil eder.



Şekil 19. Örnek bir hasta için VMAT-TVI tedavi planında akciğer alanı için yapılan QA ışınlaması sonrası koronal düzlemdeki doz haritası (a) Hesaplanan doz, (b) Ölçülen doz ve (c) Hesaplanan ve ölçülen dozun karşılaştırılması

Tablo 12. Gama analiz sonuçları

Tedavi Alanının Adı	Toplam Nokta Sayısı	Değerlendirilen Nokta Sayısı	Başarılı Nokta Sayısı	Başarısız Nokta Sayısı	Gama Analizi (%)
ARK-1	10815	9479	9167	312	96.70
ARK-2	10815	10016	9702	313	96.88
ARK-3	10815	10021	9830	190	98.10
ARK-4	10815	9694	9521	172	98.23
ARK-5	10815	8560	8122	438	95.40
ARK-6	10815	10005	9478	527	94.73
ARK-7	10815	10012	9326	685	93.13
ARK-8	10815	8915	8611	303	96.47
ORT.	10815	9588	9220	367	96.21
±SS	0	±538	±566	±185	±1.85

Ortalama gama analizi oranları, alt ekstremitte bölgesine denk gelen ARK-6 ve ARK-7 alanları haricinde %95'in üzerinde bulunmuştur. Bu sonuç, planlanan doz ile iletilen doz arasındaki uyumun mükemmelere yakın olduğunu ve önerilen standartların karşılandığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışması, hematolojik malignitelerin küratif tedavisinde kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimlerinin temel taşı olan TVI prosedüründe, linak tabanlı VMAT tekniğinin dozimetrik üstünlüğünü, klinik uygulanabilirliğini ve güvenilirliğini irdelemektedir. Çalışmanın temel hipotezi, tüm vücut gibi uzun ve heterojen bir hedef hacimde, MC algoritması ile standart SAD mesafesinde optimize edilen VMAT planlarının, PTV boyunca homojen doz dağılımı sağlayabileceği ve OAR dozlarını uluslararası tolerans sınırlarının altında tutabileceği üzerine kurulmuştur. Elde edilen bulgular, bu hipotezi doğrulamakta ve modern RT tekniklerinin geleneksel yöntemlere kıyasla sunduğu paradigmatik değişimi ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda 10 hasta için VMAT tekniği ile standart SAD mesafesinde fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 12 Gy doz verilecek şekilde TVI tedavi planları hazırlanmıştır. TVI planlarında her bir hasta için üç farklı PTV (PTV-Üst, PTV-Alt ve PTV-Kesişim) hacmi tanımlanmış ve tedavi planları yapılırken, PTV'lerin reçete edilen dozun en az %90'ı (10.8 Gy) ile sarılması hedeflenmiştir. Oluşturulan tüm tedavi planları incelendiğinde, PTV'lerin sarımı için hedeflenen değer büyük oranda karşılandığı görülmüştür.

TVI uygulamalarındaki en büyük fiziksel zorluk, vücut genelindeki doku yoğunluğu farklılıklarına rağmen homojen bir doz dağılımı elde etmektir. Özellikle yüksek enerjili foton demetlerinin düşük yoğunluklu akciğer dokusundan geçerken elektronik denge durumunu kaybetmesi, doz hesaplamalarında ciddi belirsizliklere yol açabilmektedir. Literatürde Chetty ve ark. (84) ile Kry ve ark. (102) tarafından yürütülen karşılaştırmalı çalışmalarda, PB veya AAA gibi model tabanlı algoritmaların, akciğer doku arayüzlerinde dozu %10-%15 oranında hatalı hesaplayabildiği raporlanmıştır. Benzer şekilde Kroon ve ark. (103) akciğer VMAT planlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, AAA algoritmasının tümör dozunu %12.3'e varan oranlarda düşük hesaplayabildiği, buna karşın MC prensibiyle çalışan gelişmiş algoritmaların ölçülen dozla birebir uyum sağladığı ve doz belirsizliğini ortadan kaldırdığı vurgulanmıştır. Bu bağlamda çalışmamızda MC algoritmasının tercih edilmesi, TPS verileri ile gerçek doz dağılımı arasındaki uyumu artırarak, tedavinin doğruluğunu ve güvenilirliğini artırmıştır. Özellikle akciğer kaburga arayüzünde görülen doz düşüklüğü riskini doğru modellenmesi, hastalığın tekrarlama riskini azaltmak adına kritik bir avantaj sağlamaktadır.

Geleneksel genişletilmiş SSD veya SAD mesafelerinde AP/PA yönlerden uygulanan TVI ışınlamaları, vücut konturundaki derinlik farklarını telafi etmek için fiziksel kompensatörlere ihtiyaç duyar. Bu yöntemler, doz homojenliğini sağlamakta sıklıkla yetersiz kalmakta ve PTV içinde %10-%20 aralığında sıcak veya soğuk noktaların oluşmasına neden olabilmektedir. Çalışmamızda VMAT tekniği ile oluşturulan TVI tedavi planlarında elde edilen ortalama HI değerlerinin, 0.21'in altında olması, hedef hacim içerisinde dozun son derece homojen dağıldığını ifade etmektedir. Bu sonuç, Springer ve ark. (2) tarafından yapılan ve VMAT tekniğinin PTV homojenliğini korurken akciğer dozlarını düşürdüğünü gösteren çalışma ile paralellik göstermektedir. Benzer şekilde Taş ve ark. (11), VMAT tekniğinin vücut genelinde tatmin edici düzeyde homojen doz dağılımı sağlarken, kritik organları anlamlı şekilde koruyabildiğini raporlamışlardır. Çalışmamızdan elde edilen HI değerleri, TVI ışınlamalarında VMAT tekniğinin kullanılmasının tedavi planında dozimetrik avantaj sağladığını göstermektedir.

TVI sonrası mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan radyasyon pnömonisi, doğrudan akciğer parankiminin aldığı ortalama doz ile ilişkilidir. Literatürde yetişkinler için ortalama akciğer doz sınırı genellikle 8-10 Gy olarak kabul edilsede, güncel kılavuzlar güvenli sınırın 8 Gy olması gerektiğini vurgulamaktadır. Geleneksel tekniklerde kullanılan kurşun bloklar, akciğerleri korurken göğüs duvarı ve kaburgalarda doz düşüklüğüne neden olarak hastalığın tekrarlama riskini artırabilmektedir. Çalışmamızdan elde edilen TVI tedavi planlarının bulguları analiz edildiğinde, VMAT tekniği ile PTV'nin doz sarımından ödün vermeden ortalama akciğer doz değerlerinin 8-8.5 Gy aralığında tutulabildiği ve böylece güncel kılavuzlara uyumun sağlanabildiği görülmüştür.

Böbreklerde radyasyon nefropatisi, tedaviden aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilen ve hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkileyen geç bir komplikasyondur. Geleneksel yöntemlerde böbrek koruması bloklarla sağlanmaya çalışılırken, böbreklerin anatomik pozisyonundaki belirsizlikler korumanın etkinliğini azaltabilmektedir. Marks ve ark. (78) tarafından belirtilen <10-12 Gy ortalama doz sınırı, çalışmamızda VMAT tekniği ile güvenle sağlanmıştır. Daha da önemlisi çalışmamızda elde edilen ortalama böbrek dozları, Köksal ve ark. (104) tarafından tüm kemik iliği ışınlaması üzerine yapılan çalışmalarda belirtilen 6-8 Gy gibi çok daha düşük doz hedeflerine, VMAT tekniği kullanımı ile yaklaşılabilmektedir. Bu çalışmada yapılan tedavi planlarının DVH'leri incelendiğinde VMAT tekniğinin, hedef

hacim kapsayıcılığından ödün vermeden böbrek fonksiyonlarını korumada güvenli bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Lensler, radyasyona karşı en duyarlı dokulardan biridir ve katarakt oluşumu TVI'nın neredeyse kaçınılmaz bir sonucudur. Tek doz uygulamalarında %100'e yaklaşan katarakt riski, fraksiyonasyon ile azaltılsa da tamamen ortadan kalkmaz. Güncel literatür, lens dozunun <5 Gy (tercihen <2-4 Gy) seviyesinde tutulmasını önermektedir. Ancak, orbital bölge ve retro-orbital alan lösemik hücreler için bir sığınak bölge olduğundan, lenslerin aşırı korunması hastalığın yenileme riskini beraberinde getirebilir. Çalışmamızdaki VMAT planlarının doz dağılımları incelendiğinde, oluşturulan yüksek doz gradyanları sayesinde, hem lens dozlarının 5-5.5 Gy seviyelerine düşürülmesinin hem de hemen bitişiğindeki hedef hacimlerde dozun tedavi için yeterli düzeyde yüksek olmasının sağlanabildiği görülmüştür.

VMAT ve IMRT gibi modülasyonlu tekniklerin en büyük dezavantajı, tedavi süresinin uzaması ve buna bağlı olarak artan MU nedeniyle vücudun sağlıklı bölgelerine düşük doz radyasyon yayılmasıdır. Bu durum, özellikle pediatrik hastalarda ikincil kanser gelişme riskini teorik olarak artırabilir. Ancak, MC algoritmalarının hassasiyeti ve VMAT tekniğinin doz düşüşlerindeki keskinliği sağlayabilir olması, sağlıklı dokuların aldığı dozu optimize ederek bu riski yönetilebilir seviyelerde tutmaktadır. Hall ve Wu (105) tarafından yapılan çalışmalarda IMRT'nin tüm vücut dozunu artırabileceği belirtilse, modern VMAT sistemlerinin hızlı ark yapısı, sızıntı radyasyonunu IMRT'ye göre azaltmaktadır. Çalışmamızda VMAT tekniği ile kritik organların maksimum dozları etkin bir şekilde sınırlandırılmış, böylece akut toksisite riskinin yanı sıra geç dönem stokastik etkilerin de minimize edilmesi sağlanabilmiştir.

Planların güvenilirliği, QA testleri ile teyit edilmiştir. Amerikan Medikal Fizikçiler Birliği (American Association of Physicists in Medicine: AAPM) Çalışma Grubu:119 (Task Group: TG:119) (94) ve Mancuso ve ark. (97) raporlarına göre, VMAT planları için gama indeks analizinde %90 ve üzeri geçiş oranları kabul kriteridir. Çalışmamızda elde edilen ortalama %96.29 gama analizi başarı oranı, AAPM TG-218 raporunda (80) önerilen klinik kabul sınırlarının üzerinde olup, literatürdeki verilerle uyumludur. Bu durum, teorik planlamanın tedavi cihazında yüksek doğrulukla uygulanabildiğini göstermektedir.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı, TVI tedavi planı yapılan hasta sayımızın 10 ile sınırlı olmasıdır. Hasta sayısının daha fazla olması ile sonuçların istatistiksel gücü yükseltilebilir,

rastgele hataların etkisi azaltılır ve elde edilen bulguların başarı ölçütleri daha güvenilir ve genellenebilir hale gelebilir.

Geleneksel TVI tekniklerinde kullanılan SSD ve/veya SAD mesafesinin 300-400 cm'e çıkarılması, cihazın standart kalibrasyon sınırlarının dışına çıkılmasına neden olmaktadır. Bu durum, tedavi öncesinde her hasta için uzatılmış mesafeye özel doz hızı ve derin doz dağılımlarının manuel olarak doğrulanmasını zorunlu kılan operasyonel bir yük getirmektedir. Bu çalışmada uygulanan VMAT tekniği, standart 100 cm SAD mesafesinde gerçekleştirildiği için, cihazın rutin kalite kontrollerinde halihazırda doğrulanmış olan standart verilerinin doğrudan kullanılabilir olması önemli bir avantajdır.

Standart SAD mesafesinde çalışılması, çalışmada kullanılan MC tabanlı doz hesaplama algoritmasının doku heterojenliklerini çok daha yüksek doğrulukla modellemesine olanak tanırken, planlarının modern RT'de rutin olarak kullanılan portal dozimetri veya 2B/3B özel QA sistemleri ile yüksek hassasiyetle doğrulanabilmesini mümkün kılmıştır. Geleneksel yöntemlerdeki manuel ölçüm ve in-vivo dozimetri zorunluluğunun aksine, VMAT tekniği her hasta için tekrarlanabilir ve daha güvenilir bir tedavi süreci sunar. Sonuç olarak VMAT, ek dozimetrik ölçüm ihtiyacını ortadan kaldırarak klinik iş akışını hızlandırmış ve çalışmamızda elde edilen yüksek QA analiz sonuçları ile kanıtlandığı üzere, hesaplama risklerini minimize ederek dozimetrik doğruluğu maksimize etmiştir.

Geleneksel TVI uygulamalarında akciğer, böbrek ve lens gibi radyasyon duyarlılığı yüksek kritik organların korunması, hastanın üzerine veya aksesuar tepsilerine manuel olarak yerleştirilen kurşun ya da özel alaşımlı bloklar ile sağlanmaktadır. Bu fiziksel koruma yöntemi, blokların geometrik yerleşimindeki hassasiyet kaybı, blok kenarlarındaki saçılan radyasyonun kontrol edilememesi ve blokların neden olduğu gölge etkisi nedeniyle hedef hacim içerisinde istenmeyen soğuk doz bölgelerine yol açabilmektedir. Ayrıca, blokların neden olduğu ve hesaplanması zor olan blok altı saçılmalar da geleneksel tekniklerin getirdiği ek belirsizliklerdendir. VMAT tekniğinde ise manuel blok kullanımına ihtiyaç duyulmadan koruma işlemi ÇYK ve gelişmiş bilgisayarlı optimizasyon algoritmaları aracılığıyla dinamik olarak gerçekleştirilir. ÇYK, gantri dönüşü sırasında milimetrik hassasiyetle hareket ederek radyasyon demetini organın şekline göre anlık olarak şekillendirir. Bu durum, geleneksel blokların aksine, OAR dozlarını düşürürken PTV doz kapsamından ödün verilmemesini sağlar. Sonuç olarak, ÇYK yardımıyla yapılan dinamik

koruma, çalışmamızda elde edilen düşük HI değerlerinin de gösterdiği üzere, hedef hacim içerisinde doz sürekliliğini korurken OAR koruma hedeflerine geleneksel yöntemlere kıyasla çok daha rahat bir şekilde ulaşılmasını sağlar.

Hasta konforu açısından değerlendirildiğinde TVI, sadece hastanın süreci nasıl deneyimlediğiyle ilgili değil, aynı zamanda fraksiyon esnasında ya da fraksiyonlar arasında oluşabilecek istemsiz tedavi pozisyonu farklılıklarının minimize edilmesi açısından da kritik bir öneme sahiptir. Geleneksel AP/PA veya RL/LR tekniklerinde, uzatılmış SSD mesafesi gerekliliği nedeniyle hastalar genellikle tedavi odasında kurulan özel platformlarda veya stantlarda uzun süre hareketsiz durmak zorundadır. Tedavi hazırlık aşamasıyla birlikte ışınlamanın tam olarak yapılabilmesi için ayakta durması, sağ ve sol yanına yatması veya rahatsız edici immobilizasyon aparatları içerisinde pozisyonunu koruması gerekebilmektedir (8). Özellikle pediatrik hastalar, genel durumu bozuk bireyler veya nefes darlığı çeken hastalar için bu süreç fiziksel olarak oldukça zorlayıcıdır. VMAT tekniğinde ise hasta, tedavi boyunca standart bir linak masasında olabildiğince konforlu bir şekilde sırt üstü pozisyonda yatar. Modern uygulamalarda yüzey takip sistemleri ve görüntü kılavuzluğunda pozisyon doğrulama yöntemleri ile de tedavi sırasında veya tedaviler arasında oluşabilecek hareketlerin önüne geçilebilir. Standart tedavi masasında gerçekleştirilen VMAT uygulamaları, vakumlu yataklar veya termoplastik maskeler gibi rutin immobilizasyon yöntemleriyle uyumludur. Bu durum hem hasta güvenliğini sağlar hem de geleneksel yöntemlerdeki özel stant ihtiyacını ortadan kaldırır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan TVI prosedürü, standart SAD mesafesinde uygulanan gelişmiş teknolojiye sahip VMAT tekniği ile uygulanarak elde edilen tedavi planları dozimetrik üstünlük, organ koruma kapasitesi ve klinik uygulanabilirlik açısından güncel literatür ve kalite kontrol standartları ışığında değerlendirilmiştir.

TVI planlamasında geleneksel 2D tekniklerden yoğunluk ayarlı tekniklere geçiş, tüm vücuttaki doz dağılımının homojenliğinin yanı sıra dozun organa özgü şekillendirilmesini mümkün kılmıştır. Çalışmamızdan elde edilen dozimetrik veriler, TVI'da kullanılabilen modern tekniklerden biri olan VMAT'ın, PTV kapsayıcılığını ve dozun homojen dağılımını artırdığını ve aynı zamanda OAR dozlarını anlamlı ölçüde düşürdüğünü kanıtlamaktadır. Ek olarak, yine bu tez çalışmasından elde edilen TVI planlarına ait QA sonuçları gama analiz değerleri bakımından incelendiğinde, teorik planlamanın tedavi cihazında yüksek doğrulukla uygulanabildiğini de göstermiştir.

Sonuç olarak dozimetrik avantajları, üstün organ koruma kabiliyeti ve kanıtlanmış uygulama doğruluğu nedeniyle, uygun teknolojik altyapıya sahip merkezlerde yapılacak TVI uygulamalarında geleneksel yöntemlerin yerine MC gibi gelişmiş algoritmaları kullanan TPS'lerde VMAT tekniğini kullanmaları tavsiye edilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Wong JY, Rosca F, Bradfield L, Riis E, Purdy JA (2018). Total body irradiation: guidelines and admission standards. *Pract Radiat Oncol* 8(1): e11-e18.
2. Springer A, Hammer J, Winkler P, Hopfgartner J, Stock M, Georg D (2016). Comparison of volumetric modulated arc therapy (VMAT) and conventional total body irradiation (TBI) techniques. *Radiat Oncol* 11(1): 1-10.
3. Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, Storb R, Appelbaum FR, Clift RA (1986). Fractionated total body irradiation in bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12(8): 1307-1315.
4. Quivey JM, Casciato DA, Chun HG, Nissenbaum B (1977). The role of total body irradiation in management of malignant lymphomas and leukemias. *Cancer* 39(2): 823-830.
5. Van Dyk J, Galvin JM, Glasgow GP, Podgorsak EB (1986). The physics of total body irradiation. *Radiother Oncol* 6(4): 303-308.
6. Hui SK, Gerbi BJ, Hadjiyannakis K (2005). Target dose deficiency with traditional TBI blocks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(5): 1506-1513.
7. Jahnke A, Jahnke L, Fritz P, Engenhardt-Cabillic R, Zink K (2014). Volumetric modulated arc therapy for total body irradiation: a feasibility study. *Radiat Oncol* 9: 161.
8. Symons K, Zygmanski P, Kry SF (2011). VMAT for TBI: dose homogeneity and organ sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(5): 1546-1554.
9. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A (2011). Volumetric modulated arc therapy: a review. *Br J Radiol* 84(1004): 586-596.
10. Otto K (2008). Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 35(1): 310-317.
11. Taş B, Durmuş MF, Okumuş A, Kayalılar N, Serdar L, Çakır A, Gökçe C (2020). Dosimetric comparison of VMAT and Helical Tomotherapy for TBI. *J Appl Clin Med Phys* 21(4): 122-130.
12. AAPM (1986). The physical aspects of total body irradiation. AAPM Report No. 17.
13. ICRU (1993). Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50.
14. Orkin SH, Zon LI (2008). Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* 132(4): 631-644.

15. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL (2006). Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol* 169(2): 338-346.
16. Jagannathan-Bogdan M, Zon LI (2013). Hematopoiesis. *Development* 140(12): 2463-2467.
17. Morrison SJ, Kimble J (2006). Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 441(7097): 1068-1074.
18. ICRP (2002). Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection. ICRP Publication 89.
19. Christou AC, Mavrogenis AF, Kontovazenitis P, Deftereos S, Koulouvaris P, Papagelopoulos PJ (2007). Extramedullary hematopoiesis: radiographic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 189(1): 112-118.
20. White TD, Folkens PA (2005). *The human bone manual*. Elsevier Academic Press, Amsterdam.
21. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR (2018). *Clinically oriented anatomy*. 8th ed. Wolters Kluwer, Philadelphia.
22. Cristy M (1981). Active bone marrow distribution as a function of age in humans. *Phys Med Biol* 26(3): 389-400.
23. Schofield R (1978). The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 4(1-2): 7-25.
24. Yin T, Li L (2006). The stem cell niches in bone. *J Clin Invest* 116(5): 1195-1201.
25. Lévesque JP, Helwani FM, Winkler IG (2010). The hematopoietic stem cell niche: lessons learned from the leukemic niche. *Int J Hematol* 91(4): 561-570.
26. Kopp HG, Avecilla ST, Hooper AT, Rafii S (2005). The bone marrow vascular niche: regulator of hematopoiesis. *Physiology* 20(5): 349-356.
27. Mazo IB, von Andrian UH (2005). Hematopoietic stem and progenitor cell trafficking. *Trends Immunol* 26(8): 423-431.
28. Mescher AL (2018). *Junqueira's basic histology: text and atlas*. 7th ed. McGraw-Hill Education, New York.
29. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD (1975). Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 292(16): 832-843.
30. Copelan EA (2006). Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 354(17): 1813-1826.

31. Appelbaum FR (2007). Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med* 357(15): 1472-1475.
32. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M (2005). The role of radiotherapy in cancer treatment. *Cancer* 104(6): 1129-1137.
33. Hall EJ, Giaccia AJ (2018). *Radiobiology for the radiologist*. 8th ed. Wolters Kluwer, Philadelphia.
34. Hoeijmakers JH (2001). Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411(6835): 366-374.
35. Ward JF (1988). DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 35: 95-125.
36. Joiner MC, van der Kogel AJ (2018). *Basic clinical radiobiology*. 5th ed. CRC Press, Londra.
37. ICRU (1999). Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62.
38. Burnet NG, Jefferies SJ, Benson RJ, Hunt DP, Treasure FP (2004). Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging* 4(2): 153-161.
39. Karzmark CJ, Morton RJ (1989). *A primer on theory and operation of linear accelerators*. Medical Physics Publishing, Madison.
40. Podgorsak EB (2005). *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. IAEA, Viyana.
41. Greene D, Williams PC (1997). *Linear accelerators for radiation therapy*. 2nd ed. Institute of Physics Publishing, Bristol.
42. Khan FM, Gibbons JP (2014). *The physics of radiation therapy*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
43. Purdy JA (2000). 3D conformal and intensity modulated radiotherapy. *Oncology* 14(10): 1515-1521.
44. Webb S (1993). *The physics of three-dimensional radiation therapy*. Institute of Physics Publishing, Bristol.
45. Ezzell SG, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX (2003). Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT. *Med Phys* 30(8): 2089-2115.
46. Bortfeld T (2006). IMRT: a review. *Phys Med Biol* 51(13): R363-379.

47. Galvin JM, Ezzell G, Eisbruch A, Yu C, Butler B, Xiao Y, Rosen I, Rosenman J, Sharpe M, Xing L, Xia P, Lomax T, Low DA, Palta JR (2004). Implementing IMRT in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(5): 1616-1634.
48. Yu CX, Tang G (2011). Intensity-modulated arc therapy: principles, technologies and clinical implementation. *Phys Med Biol* 56(5): R31-R54.
49. Brahme A (1988). Optimization of static and dynamic conformation radiotherapy. *Radiother Oncol* 12(2): 129-140.
50. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Edwards C, Green MM, Warrington AP, Webb S, Dearnaley DP (2001). Intensity modulated radiotherapy: a clinical review. *Br J Radiol* 74(881): 459-469.
51. Fraass BA, Doppke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Sternick R, Van Dyke J (1998). Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning: AAPM TG-53. *Med Phys* 25(10): 1773-1829.
52. Sternick ES (1997). *The theory and practice of intensity modulated radiation therapy*. Advanced Medical Publishing, Madison.
53. Veldeman L, Madani I, De Gersem W, De Neve W (2008). Evidence-based review of IMRT in the treatment of carcinomas of the lung. *Radiother Oncol* 88(3): 287-293.
54. Ling CC, Burman C, Chui CS, Kutcher GJ, Leibel SA, LoSasso T, Mohan R, Bortfeld T, Reinstein L, Spirou S, Wang XH, Wu Q, Zelefsky M, Fuks Z (1996). Dynamic collimation for intensity-modulated radio-therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35(5): 1021-1030.
55. Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S (2009). Volumetric modulated arc therapy (VMAT) for carcinomas of the head and neck, lung, and prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74(1): 302-308.
56. Palma DA, Verbakel WF, Otto K, Senan S (2010). Volumetric modulated arc therapy for delivery of whole-brain radiotherapy with sparing of the hippocampus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(5): 1459-1465.
57. Shaffer R, Little DJ, Korsheva O, Bauman G, Palma D, Tyldesley S, Alexander AS, Rodrigues GB, Otto K, Nichol AM (2010). Volumetric modulated arc therapy and conventional IMRT for simultaneous integrated boost of the prostate and pelvic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(4): 1246-1255.
58. Teschendorf W (1927). Über bestrahlung des ganzen menschlichen körpers bei blutkrankheiten. *Strahlentherapie* 26: 720-728.

59. Heublein AC (1932). A preliminary report on continuous irradiation of the entire body. *Radiology* 18(6): 1051-1062.
60. Thomas ED, Sanders JE, Flournoy N, Johnson FL, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Neiman PE, Storb R (1979). Marrow transplantation for all patients in remission. *Blood* 54(2): 468-476.
61. Barrett A (1982). Total body irradiation (TBI) before bmt. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8(11): 1903-1907.
62. Buchali A, Feyer P, Groll J, Merkt O, Souchon R, Blank E, Friedrich M, Budach V (2010). Toxicity of total body irradiation of 12 Gy. *Strahlenther Onkol* 186(1): 12-17.
63. Sampath S, Schultheiss TE, Wong J (2005). The role of total body irradiation in modern bone marrow transplantation. *Oncology* 19(14): 1801-1811.
64. Kelsey CR, Horwitz ME, Chino JP, Craciunescu O, Steffey B, Folz RJ, Chao NJ, Marks LB (2008). Pulmonary toxicity after total body irradiation: a review of fatal pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(4): 1192-1198.
65. Volpe JP, Sullivan KM (1986). Pulmonary toxicity after fractionated TBI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12(8): 1307-1315.
66. Sanders JE, Pritchard S, Mahoney P, Lindsley K, Buckner CD, Bushhouse S, Deeg HJ, Doney KC, Storb R, Thomas ED (1988). TBI and whole-lung shielding for children. *Blood* 71(1): 116-121.
67. Eisbruch A, Ship JA, Martel MK, Ten Haken RK, Marsh LH, Wolf GT, Esclamado RM, Bradford CR, Terrell JE, Gebarski SS, Lawrence TS (2001). Fractionated total body irradiation and pulmonary toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50(2): 471-479.
68. Craciunescu OI, Steffey BA, Chino JP, Marks LB, Chao NJ, Kelsey CR (2004). Image-guided kidney shielding for TBI. *Med Phys* 31(11): 2933-2939.
69. Borg M, Schultheiss T, Wong J (2001). Renal sparing in total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(3): S342.
70. Lawton CA, Barber-Derus SW, Murray KJ, Casper JT, Ash RC, Gillin MT, Moulder JE, Wilson JF (1992). Late renal toxicity after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(1): 103-109.
71. Kal HB, van Kempen-Harteveld ML (2003). Renal dysfunction after TBI: dose-effect relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(4): 1001-1008.

72. Belkacémi Y, Ozsahin M, Pène F, Rio B, Laporte JP, Touboul E, Schlienger M, Gorin NC, Laugier A (1998). Cataract after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41(3): 659-668.
73. Vrooman KJ, Millard HR, Brazauskas R (2010). The impact of eye shielding during TBI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(3): S613.
74. Van Kempen-Harteveld ML, Struikmans H, Kal HB, van der Tweel I, Mourits MP, Verdonck LF, Battermann JJ (2002). Cataract after TBI: dose rate? *Radiother Oncol* 63(1): 11-19.
75. Faraci M, Barra S, Cohen A, Lanino E, Dallorso S, Fugazza G, Bagnasco F, Dini G (2011). Long-term growth and endocrine complications. *Bone Marrow Transplant* 46(11): 1409-1418.
76. Friedman DL, Kadama K, Whitton J, Spunt S, Pinney SM, Leisenring W, Robison LL, Neglia JP (2008). Late effects in survivors of high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 26(18): 3043-3049.
77. Zygmanski P, Sajo E, Tsiamas P (2017). Total body irradiation with VMAT. *Med Phys* 44(11): 5565-5573.
78. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO (2010). The use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(3): S10-S19.
79. Low DA, Moran JM, Dempsey JF, Dong L, Sohn M (2011). Dosimetry tools and techniques for IMRT. *Med Phys* 38(3): 1313-1338.
80. Miften M, Olch A, Mihailidis D, Moran J, Pawlicki T, Molineu A, Li H, Wijesooriya K, Shi J, Xia P, Papanikolaou N, Low DA (2018). Tolerance limits and methodologies for patient-specific QA: AAPM TG-218. *Med Phys* 45(4): e53-e91.
81. Nelms BE, Feygelman V (2008). Patient-specific QA: comparison of metrics. *Med Phys* 35(2): 543-553.
82. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA (1998). A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 25(5): 656-661.
83. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, Hunt M, Wolfe T, Venkatraman ES, Jackson A, Froelich D, Skwarchuk M, Leibel SA (2002). Clinical experience with IMRT for carcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 64(1): 63-72.
84. Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, DeMarco JJ, Ezzell G, Fraass BA, Ibbott GS, Li JS, Lowenstein JR, Moran JM, Rivard MJ, Rogers DWO, Speiser BL, Whiting M, Wu Q,

- Xiao Y (2007). Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based treatment planning. *Med Phys* 34(12): 4818-4853.
85. Rogers DWO (2006). Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics. *Phys Med Biol* 51(13): R287-R301.
 86. Knöös T, Wieslander E, Cozzi L, Brink C, Fogliata A, Albers D, Nyström H, Lassen S (2006). Comparison of dose calculation algorithms for VMAT. *Phys Med Biol* 51(22): 5785-5807.
 87. Metropolis N, Ulam S (1949). The Monte Carlo method. *J Am Stat Assoc* 44(247): 335-341.
 88. Andreo P (1991). Monte Carlo techniques in medical radiation physics. *Phys Med Biol* 36(7): 861-920.
 89. Reynaert N, van der Marck S, Schaart DR, van der Zee J, Venselaar J, Westera G, Welleweerd J (2007). Monte Carlo treatment planning: an introduction. *Radiother Oncol* 82(2): 113-124.
 90. Verhaegen F, Seuntjens J (2003). Monte Carlo modeling of external radiotherapy photon beams. *Phys Med Biol* 48(21): R107-64.
 91. Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W, Urie M (1991). Dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21(1): 71-78.
 92. Luxton G, Kovacs MA (1993). The use of dose-volume histograms. *Med Phys* 20(2): 379-387.
 93. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R (1991). Histogram reduction method for calculating NTCP. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21(1): 137-146.
 94. Ezzell SG, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX (2009). IMRT commissioning: AAPM TG-119. *Med Phys* 36(11): 5359-5373.
 95. Nelms BE, Opp D, Robinson J, Wolf TK, Zhang G, Feygelman V, Kozelka J (2011). Evaluating IMRT and VMAT plans. *Med Phys* 38(2): 1037-1044.
 96. Agnew CE, Irvine DM, McGarry CK (2014). VMAT QA using the Octavius 4D. *J Appl Clin Med Phys* 15(3): 123-134.
 97. Mancuso G, Ragona R, Abbate B, Ali E, Arpa D, Falco MD, Di Marco S, Fidanzio A, Iacco M, Maresca M, Marini P, Mezzenga E, Monti AF, Palazzolo G, Pini S, Russo S, Sceni F, Stefanacci M, Stasi M, Strigari L (2016). Pre-treatment patient-specific QA for VMAT. *Physica Medica* 32(11): 1420-1427.

98. Pianykh OS (2011). Digital imaging and communications in medicine (DICOM). 2nd ed. Springer, New York.
99. Sikora M, Łuczak A, Bodusz D, Szlag M (2016). Validation of the Monaco Monte Carlo algorithm. *Physica Medica* 32(9): 1175-1181.
100. Stelljes CS, Hummel S, Baier K, Lutterbach J (2015). Practical application of Octavius-4D: Characteristics and criticalities for IMRT and VMAT verification. *J Appl Clin Med Phys* 16(3): 120-135.
101. Hussein M, Clark CH, Nisbet A (2013). Patient-specific QA for IMRT and VMAT: multi-institutional study. *Radiother Oncol* 109(3): 396-401.
102. Kry SF, Bednarz B, Howell RM, Lief E, Mihailidis D, Salehpour M, Stathakis S, Vassiliev ON, Wijesooriya K, Xiao Y, Xu XG, Zhang PP, Prisciandaro JI (2017). AAPM TG-158: measurement and calculation of doses outside the treated volume. *Med Phys* 44(10): e391-e429.
103. Kroon PS, Hol S, Essers M (2013). Accuracy of AAA and Acuros XB algorithms in hypofractionated VMAT lung plans. *Radiat Oncol* 8: 149.
104. Köksal C, Durmuş MF, Okumuş A, Gökçe C (2021). Dosimetric evaluation of total bone marrow irradiation with VMAT. *Radiat Oncol J* 39(1): 45-52.
105. Hall EJ, Wu CS (2003). Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(1): 83-88.



Ek 1. (Devam)

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Tüm Vücut Işınlanmasında Linak Tabanlı Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi Tekniği Kullanılarak Oluşturulan Tedavi Planlarının Dozimetrik Açıdan Değerlendirilmesi ve Doğrulanması"		
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2024/144		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Emel HACİİSLAMOĞLU		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyasyon Onkolojisi / Sağlık Fiziyi		
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, UNVANI/ADI/SOYADI	Yük.Lisans Öğr. İlker Şükrü ŞAHİN, Prof.Dr.Emine CANYILMAZ		
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	TEZ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı. Adı : ŞAHİN. İlker Şükrü
Uyruğu : TC
Doğum Tarihi ve Yeri :
E-Posta :

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Endüstriyel Fizik YLP	2011
Lisans	Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü	2009
Lise	Aksaray Hazım Kulak Anadolu Lisesi	2001

YABANCI DİL

İngilizce