

**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPLE METASTAZLI BEYİN TÜMÖRLERİNDE SRS
TEDAVİLERİNİN RTOG PROTOKOLLERİNE GÖRE İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

ELİF ŞAHİN

OCAK 2020

**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPLE METASTAZLI BEYİN TÜMÖRLERİNDE SRS
TEDAVİLERİNİN RTOG PROTOKOLLERİNE GÖRE İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

ELİF ŞAHİN

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ŞULE ÖNCÜL**

OCAK 2020

BİLDİRİM

Hazırladığım tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt ederim.

İmza

Elif ŞAHİN

Danışmanlığını yaptığım işbu tezin tamamen öğrencinin çalışması olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığını taahhüt ederim.

Doç. Dr. Şule ÖNCÜL

İMZA SAYFASI

Elif ŞAHİN tarafından hazırlanan 'Multiple Metastazlı Beyin Tümörlerinde SRS Tedavilerinin RTOG Protokollerine Göre İncelenmesi' başlıklı bu yüksek lisans tezi, Sağlık Fiziği Anabilim Dalında hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

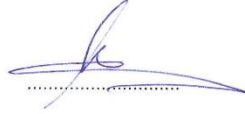
JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

[Doç. Dr. Şule ÖNCÜL]

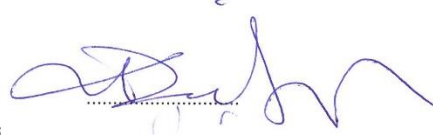
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi



Üyeler:

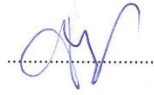
[Prof. Dr. Süleyman DAŞDAĞ]

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi



[Dr. Öğr. Üyesi Düriye ÖZTÜRK]

Kurumu: Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi



Tez Savunma Tarihi:17/01/2020

Önsöz

Bu çalışmanın yapılmasında tüm emeği geçenlere, özellikle başta ana fikri olmak üzere her aşamasında hiçbir yardımını esirgemeyen, çalışmanın başlamasına vesile olan ve tez süresi boyunca sabır ve desteğini esirgemeyen, eleştirileri ile tezime yön veren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Şule ÖNCÜL'e (Medeniyet Üniversitesi Sağlık Fiziği Anabilim Dalı Sağlık Fiziği Bölümü Öğretim Üyesi), bilgi ve tecrübeleri ile çalışmama önemli katkılarda bulunan Sn. Hocalarım Prof. Dr. Süleyman DAŞDAĞ'a (Medeniyet Üniversitesi Sağlık Fiziği Anabilim Dalı Başkanı), Prof. Dr. Beste Melek ATASOY'a (Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoterapi Bölümü Öğretim Üyesi), tez süresi boyunca çalışmalarımı sürdürdüğüm Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesine ve bu alanda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Düriye ÖZTÜRK'e, Öğr. Gör. Taha ERDOĞAN'a ve Sağlık Fiziği Uzmanı Özveri TUĞLU'ya, bu zamana kadar çeşitli konularda desteklerini gördüğüm tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezin yazımı sırasında benden yardım ve desteklerini esirgemeyen, bu sıkıntılı süreçte hep yanımda olan, verdikleri moral ve destekle çalışmama katkıda bulunan kıymetli eşim, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ŞAHİN'e (Afyon Kocatepe Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Dekan Yardımcısı), sevgili babam Şükrü GÜLER, sevgili annem Emine GÜLER, değerli kardeşim Merve DELİBAŞ'a ve tüm aile bireylerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Elif ŞAHİN, 2020

Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Elif ŞAHİN

Uyruğu: T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri: 20 Eylül 1985, İstanbul

Elektronik Posta: elifgulersahin@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Yılı
Lisans	SAÜ, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü	2010
Yüksek Lisans	İTİCÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Endüstriyel Fizik Anabilim Dalı	2012

İŞ TECRÜBESİ

Tarih	Kurum	Görev
2010-2011	İnönü Endüstri Meslek Lisesi	Geometri Öğretmeni
2011-2012	GAMMARAY Radyoterapi Merkezi	Stajyer
2011-2013	İkinci Mehmet Lisesi	Sağlık Meslek Öğret.
2014-2016	Erzincan Milli Eğitim Müdürlüğü	Öğretmen

YABANCI DİLLER

İleri düzeyde İngilizce

YAYINLAR

Şahin E., Şahin M., Güven Y., Oğuz Y., “Analyses of Nuclear Power Plant Waste In Terms of Environmental Policies”, El-Cezeri Journal of Science and Engineering, 3(2016), 513-520.

Oğuz Y., Şahin M., Şahin E., Güven Y., “Importance of Solar Lighting Systems in Terms Of Environmental Pollution”, Balkan Journal of Electrical & Computer Engineering, No.4, pp.208-212, 2015

Şahin M., Güven Y., Oğuz Y., Şahin E., “Importance of Hydroelectric Power Plants In Terms of Environmental Policy”, El-Cezeri Journal of Science and Engineering, 3(2016), 521-532.

Şahin M., Oğuz Y., Buyuktumturk F., Şahin E., “Yarı Endirekt Aydınlatma Türü ve İç Mekân Rengi İlişkisinin Bina Enerji Tüketimi ve Ergonomisi Açısından İncelenmesi”, Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(2015), 148-165.

Şahin M., Şahin E., Oğuz Y., Güven Y., “Hidroelektrik Santrallerinin Çevre Politikaları Açısından Önemi”, Ulusal Mühendislik Araştırmaları Sempozyumu, Düzce, Türkiye, 10-12 Eylül 2015, 57-57.

Oğuz Y., Şahin M., Şahin E., Güven Y., “Solar Aydınlatma Sistemlerin Çevre Kirliliği Açısından Önemi”, Ulusal Mühendislik Araştırmaları Sempozyumu, Düzce, Türkiye, 10-12 Eylül 2015, 60-60.

Şahin E., Şahin M., Oğuz Y., Güven Y., “Nükleer Enerji Santrali Atıklarının Çevre Politikaları Açısından İncelenmesi”, Ulusal Mühendislik Araştırmaları Sempozyumu, Düzce, Türkiye, 10-12 Eylül 2015, 57-57.

Gülnahar M., Şahin M., Şahin E., “Temperature Dependence of Current and Capacitance-Voltage Characteristics of AN Au4H-SiC Schottky Diode”, 16. Ulusal Optik, Elektro-Optik ve Fotonik Çalıştay, Fotonik, Kocaeli, Türkiye, 5-5 Eylül 2014, 35-35.

Şahin M., Şahin E., Oğuz Y., Gülnahar M., “Işık- Renk İlişkisinin Görsel ve Mekânsal Etkileri”, 16. Ulusal Optik, Elektro-Optik ve Fotonik Çalıştay, Kocaeli, Türkiye, 5-5 Eylül 2014, 37-38.

Şahin E., Şahin M., Gülnahar M., “CO2 Lazerler Ve Uygulama Alanları”, 16. Ulusal Optik, Elektro-Optik ve Fotonik Çalıştay, Kocaeli, Türkiye, 5-5 Eylül 2014, 37-37.

HOBİLER

Tarih, müzik, resim, satranç ve ev dekorasyonu

İÇİNDEKİLER

BİLDİRİM	Error! Bookmark not defined.
İMZA SAYFASI.....	Error! Bookmark not defined.
Önsöz	I
Özgeçmiş.....	II
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	X
ÖZET.....	XI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Metastaz Oluş Mekanizması	4
2.2.Beyin Metastazları.....	5
2.2.1.Beyin Metastazlarında Tanı.....	6
2.2.2.Prognoz.....	7
2.2.3.Beyin Metastazlarına Yol Açabilen Kanser Çeşitleri.....	9
2.2.3.1.Akciğer Kanserinde Beyin Metastazı.....	9
2.2.3.2. Meme kanserlerinde beyin metastazı	10
2.2.3.3. Melanom Beyin Metastazı.....	10
2.2.3.4. Renal Hücreli Kanserlerde Beyin Metastazı	13
2.2.4.Beyin Mestazlarında Tedavi Yöntemleri	13
2.2.4.1. Cerrahi	13
2.2.4.2. Tüm Beyin Radyoterapisi.....	13
2.2.4.3. Tüm Beyin Radyoterapisi ile birlikte Kemoterapi	14
2.2.4.4. Stereotaktik radyocerrahi	15
2.2.5. Doz	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. Toshiba BT	23
3.2. Varian Trilogy lineer hızlandırıcı.....	23
3.3. Flattening Filter Free(FFF) Tekniği	25

3.4. Eclipse tedavi planlama sistemi	26
3.5. VMAT Doz Optimizasyon Algoritmaları	27
3.6. Hasta seçimi	28
3.6.1. Planlamanın özellikleri	29
3.7. İstatistik	33
4. BULGULAR	34
4.1. Çoklu Beyin Metastazlı Hastaların Tedavi Yöntemlerine Ait Bulgular	34
4.2. Lezyon sayısı 4'ten Az Olan Hasta Grubuna Ait Bulgular	48
4.3. Lezyon Sayısı 4-6 Olan Hasta Grubuna Ait Bulgular	60
4.4. Lezyon Sayısı 6'dan Fazla Olan Hasta Grubuna Ait Bulgular.....	72
5. TARTIŞMA	94
6. SONUÇ	104
KAYNAKÇA	107
EKLER.....	118
Ek-1. Etik Kurul Raporu	118

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tomografi cihazı.....	23
Şekil 2. Varian Trilogy lineer hızlandırıcı cihazı.....	25
Şekil 3. Tek izomerkezli planlamanın örnek görüntüsü.....	30
Şekil 4. Çok izomerkezli planların örnek görüntüsü.....	31
Şekil 5. Tedavi planlaması yapılmış örnek hastanın PTV ve kritik organ dozlarının elde edildiği DVH görüntüsü.....	32
Şekil 6. Tüm hastalar için PCI grafiği.....	35
Şekil 7. Tüm hastalar için HI grafiği.....	36
Şekil 8. Tüm hastalarda optik sinirler için ortalama doz grafiği.....	38
Şekil 9. Tüm hastalarda beyin sapı için ortalama doz grafiği.....	39
Şekil 10. Tüm hastalarda kiazma için ortalama doz grafiği.....	39
Şekil 11. Tüm hastalarda kohlealar için ortalama doz grafiği.....	41
Şekil 12. Tüm hastalarda lensler için ortalama doz grafiği.....	42
Şekil 13. Tüm hastalarda monitör unit değerleri için ortalama grafiği.....	44
Şekil 14. Tüm hastalarda Beyin-PTV12Gy için ortalama yüzde doz grafiği.....	45
Şekil 15. Tüm hastalarda Beyin-PTV8Gy için ortalama yüzde doz grafiği.....	47
Şekil 16. Lezyon sayısı 4'ten az hasta grubu için PCI grafiği.....	49
Şekil 17. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubunun HI grafiği.....	50
Şekil 18. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için optik sinirlerin ortalama grafiği.....	52
Şekil 19. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için beyin sapı ortalama doz grafiği.....	53
Şekil 20. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için kiazma ortalama doz grafiği.....	53
Şekil 21. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için kohleaların ortalama doz grafiği.....	55
Şekil 22. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için lenslerin ortalama doz grafiği.....	56
Şekil 23. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için monitör unit ortalama grafiği.....	58
Şekil 24. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için Beyin-PTV12Gy ortalama yüzde doz grafiği.....	59
Şekil 25. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için Beyin-PTV8Gy ortalama yüzde doz grafiği.....	60
Şekil 26. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubuna ait PCI grafiği.....	61
Şekil 27. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için HI grafiği.....	62
Şekil 28. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için optik sinirler ortalama doz grafiği.....	64
Şekil 29. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için beyin sapı ortalama doz grafiği.....	65
Şekil 30. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için kiazma ortalama doz grafiği.....	65
Şekil 31. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için kohleaların ortalama doz grafiği.....	67
Şekil 32. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için lenslerin ortalama doz grafiği.....	68
Şekil 33. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için monitör unit ortalama grafiği.....	70
Şekil 34. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Beyin-PTV12Gy ortalama yüzde doz grafiği.....	71
Şekil 35. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Beyin-PTV8Gy ortalama yüzde doz grafiği.....	72
Şekil 36. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubuna ait PCI grafiği.....	73
Şekil 37. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubuna ait HI grafiği.....	74

Şekil 38. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için optik sinirler ortalama doz grafiği	76
Şekil 39. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için beyin sapı ortalama doz grafiği	77
Şekil 40. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için kiazma ortalama doz grafiği	77
Şekil 41. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için kohlealar ortalama doz grafiği	79
Şekil 42. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için lensler ortalama doz grafiği	80
Şekil 43. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için monitör unit ortalama grafiği	82
Şekil 44. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için Beyin-PTV12Gy ortalama yüzde doz grafiği	83
Şekil 45. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için Beyin-PTV 8 Gy ortalama yüzde doz grafiği	83

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Karnofsky Performans Skoru (Chin ve Regine, 2010).	7
Tablo 2. RPA sınıflamasına göre prognostik faktörler (Chin ve Regine, 2010).	8
Tablo 3. Radyocerrahi ile tedavi edilen beyin metastazlarında skor indeks hesaplaması ile prognostik faktörlerin sınıflaması (Chin ve Regine, 2010).	9
Tablo 4. Çoklu beyin metastazi hastalarının özellikleri	28
Tablo 5. Tüm hastalar için PCI değerleri	34
Tablo 6. Tüm hastalar için HI değerleri	36
Tablo 7. Tüm hastalarda optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırması	37
Tablo 8. Tüm hastalarda kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdankarşılaştırmalar	40
Tablo 9. Tüm hastalarda Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8Gy değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırması	43
Tablo 10. Lezyon sayısı 4'ten az hasta grubu için PCI değerleri	49
Tablo 11. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubunun HI değerleri	50
Tablo 12. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubuna ait optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırılması	51
Tablo 13. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdan karşılaştırılması	54
Tablo 14. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8Gy değerlerinin istatistiksel açıdankarşılaştırmaları	57
Tablo 15. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için PCI değerleri	60
Tablo 16. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için HI değerleri	62
Tablo 17. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırılması	63
Tablo 18. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdan karşılaştırılması	66
Tablo 19. Lezyon sayısı 4-6 olan Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8Gy değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırılması	69
Tablo 20. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubuna ait PCI değerleri	73
Tablo 21. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubuna ait HI değerleri	74
Tablo 22. Lezyon sayısı 6'dan fazla olan hasta grubuna ait optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırılması	75
Tablo 23. Lezyon sayısı 6'dan fazla olan hasta grubu için kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdan karşılaştırılması	78
Tablo 24. Lezyon sayısı 6'dan fazla olan hasta grubu için Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8 Gy değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırılması	81
Tablo 25. Sol optik sinirlerin lezyon gruplarına göre karşılaştırılması	83
Tablo 26. Sağ optik sinirlerin lezyon gruplarına göre karşılaştırılması	84
Tablo 27. Beyin sapının lezyon gruplarına göre karşılaştırılması	85

Tablo 28. Kiazmanın lezyon gruplarına göre karşılaştırılması	86
Tablo 29. Sol kohleanın lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması	87
Tablo 30. Sağ kohleanın Lezyon gruplarına göre karşılaştırılması.....	88
Tablo 31. Sol lensin Lezyon gruplarına göre karşılaştırılması	89
Tablo 32. Sağ lensin lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması	90
Tablo 33. Monitor unit'in lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması.....	91
Tablo 34. Beyin-PTV 12Gy'in lezyon gruplarına göre karşılaştırılması.....	92
Tablo 35. Beyin-PTV 8Gy'in lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması.....	93

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MV:	Milyon Volt
IMRT:	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
VMAT:	Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi
Linak:	Lineer Hızlandırıcı
MLC:	Çok Yapraklı Kolimatör
SRS:	Stereotaktik Radyocerrahi
RTOG:	Radyoterapi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group)
QUANTEC:	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
KPS:	Karnofsky Performans Skoru
GPA:	Kademeli Prognostik Değerlendirme
RPA:	Ön yinelemeli sınıflandırma analizi
TBRT:	Tüm Beyin Radyoterapi
FF:	Düzleştirici filtre
FFF:	Düzleştirici filtresiz
GTV:	Brüt tümör hacmi
PTV:	Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume)
PTV-TOP:	Toplam Hedef Hacim
T-VMAT:	Tek Merkezli VMAT Planları
Ç-VMAT:	Çok Merkezli VMAT Planları
PCI:	Paddict Konformalite indeksi
HI:	Homojenite indeks
Beyin-PTV8Gy:	8 Gy alan sağlıklı beyin hacmi yüzdesi
Beyin-PTV12Gy:	12 Gy alan sağlıklı beyin hacmi yüzdesi
6 MV:	6 MV X-Işını enerjisi
6 FFF:	Düzleştirici filtresi bulunmayan 6 MV X-Işını enerjisi
MU:	Monitor Unit

ÖZET
MULTİPLE METASTAZLI BEYİN TÜMÖRLERİNDE SRS
TEDAVİLERİNİN RTOG PROTOKOLLERİNE GÖRE İNCELENMESİ

Şahin, Elif

Yüksek Tezi, Sağlık Fiziği Anabilim Dalı, Sağlık Fiziği Programı

Danışman: Doç.Dr. Şule Öncül

Ocak, 2020. 139 Sayfa.

Çoklu beyin metastazlarının tedavisinde, küçük alanlarda keskin doz düşüşü ve sağlıklı beyin dokusunun olabildiğince korunması nedeniyle Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) yöntemi tercih edilmiştir. Bu çalışmada retrospektif olarak rasgele seçilmiş 21 hastanın en az 2 ve en fazla 11 lezyonu bulunmaktadır. SRS uyumlu Linak cihazı ile yapılan planlarda 6 MV ve 6 FFF enerjileri kullanılmıştır. Tüm lezyonların toplanıp tek merkezden ışınladığı (T-VMAT) ve tüm lezyonların ayrı ayrı ışınlanıp plan Sum'da özetlendiği (Ç-VMAT) planları yapılmıştır. Ayrıca her bir tümör hacmine 0,1mm marj verilerek (T-VMAT+M) ve (Ç-VMAT+M) olmak üzere tekrar çalışılmıştır. Böylece her bir lezyon için toplam 8 farklı plan elde edilmiştir. Tüm planlarda hedef hacmin istenilen dozu alması sağlanmış kritik organların ise tolerans doz aralığında olmasına dikkat edilmiştir. Bu planların sonucuna göre konformalite indeks, homojenite indeks değerleri hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı incelenmiştir. Kritik organlar olarak optik sinirler, beyin sapı, kiazma, kohlealar ve lenslerin maksimum dozlarına bakılmıştır. Beyin dokusunun nekroz ihtimaline karşılık 12 Gy ve 8 Gy alan sağlıklı beyin dokusu yüzde hacim oranları da incelenmiştir. Ayrıca tedavi planlama sistemindeki tedavi süresine karşılık gelen Monitor Unit değerleri arasındaki farklar da istatistiksel olarak incelenmiştir. Karşılaştırmalar sonucunda çoklu beyin metastazına sahip olan hastalarda CI değerleri açısından her iki enerjide de çok izomerkezli Ç-VMAT planları öne çıkmaktadır. Kritik organlar açısından bakıldığında, lens dozları arasında anlamlı fark elde edilmiş olup kritik organ dozları arasından en iyi koruma yine Ç-VMAT planlarda elde edilmiştir. Monitor Unit değerleri incelediğimizde tek izomerkezli planların çok izomerkezli planlara göre 2-3 kat düşük olduğu gözlenmiştir. Bu ise tek

izomerkezli planların tedavi sürelerinin çok izomerkezliye göre daha avantajlı olduğunu göstermektedir. Sağlıklı beyin dokusunun 12 Gy ve 8 Gy alan hacim yüzdeleri karşılaştırılmış ve istatistikler arasında anlamlı fark bulunmuştur. Beyin-PTV 12 Gy alan hacim yüzdesinin çok izomerkezli planlarda daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre farklı linac planları ile yapılan çok izomerkezli Ç-VMAT planlarda çalışılan hasta grubunda daha optimal sonuçlar gözlenmiştir. Ancak tümör lokalizasyonu, tümör hacimleri, kritik organlar göz önünde bulundurularak hangi yöntemin daha uygun olduğuna karar verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Beyin Tümörleri, Srs, Çoklu Beyin Metastazları

ABSTRACT
INVESTIGATION OF SRS TREATMENT IN BRAIN TUMORS WITH
MULTIPLE METASTASES ACCORDING TO RTOG PROTOCOLS

Şahin, Elif

Master Thesis, Department of Health Physics, Health Physics Program

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Şule Öncül

January 2020

Stereotactic radiosurgery (SRS) has been preferred for the treatment of multiple brain metastases because of the sharp dose reduction in small areas and preserving healthy brain tissue as much as possible. In this study, 21 patients who have at least 2 and at most 11 lesions have been randomly selected retrospectively. 6 MV and FFF energies were used in plans by using SRS compliant Linak device. All the lesions were collected and irradiated from a single center (T-VMAT) and all the lesions were irradiated and summarized in plan Sum (Ç-VMAT). In addition, 0.1 mm margin was given to each tumor volume (Ç-VMAT + M) and (Ç-VMAT + M) again. Thus, a total of 8 different plans were obtained for each lesion. In all plans, it was ensured that the target organs received the desired dose and the critical organs were within the tolerance dose range. According to the results of these plans, conformity index and homogeneity index values were calculated and investigated whether they were statistically significant or not. Maximum doses of critical organs like optic nerves, brain stem, chiasm, cochlear and lenses were examined. In case of necrosis of brain tissue, the percentages of healthy brain tissue receiving 12 Gy and 8 Gy were also investigated. The differences between the Monitor Unit values corresponding to the duration of treatment and the treatment planning system were also examined statistically. As a result of the comparisons, multi-isocentre C-VMAT plans are prominent in terms of CI values in patients with multiple brain metastases. In terms of critical organs, a significant difference was obtained between lens doses and the best protection among critical organ doses was obtained in Ç-VMAT plans. It is observed that the single isocentre plans are 2-3 times lower than the multi isocentre plans when the Monitor Unit values are analysed. This shows that the treatment time of single isocentre plans is more advantageous than multi isocentre plans. 12 Gy and 8 Gy area volume

percentages of healthy brain tissue has been compared and a significant difference was found between the statistics. The brain-PTV 12Gy area volume percentage was found to be lower in multi-isocentre plans. According to the results of the study, multi-isocentre C-VMAT plans with different linac plans were more optimal for the patient group, tumor location, tumor volumes, critical organs should be considered and which method should be decided.

Keywords: Brain Tumors, Srs, Multiple Brain Metastases

1.GİRİŞ

Radyoaktivitenin keşfiyle birlikte hastalıkların tanı ve tedavisinde iyonize radyasyon kullanılmaya başlanmıştır. Radyoterapi (Işın tedavisi); İyonlaştırıcı radyasyon, yüksek enerjilere ulaştırılması sonucunda kanserin temel tedavi yöntemleri arasında yerini almıştır (Deville, Shukla, Rengan, ve Thomas 2018). Kanser ile mücadelede radyoaktivitenin temel etki mekanizması tümörlü hücre organellerini ve DNA'sını hasara uğratarak ilk safhada kanser hücresinin çoğalmasını engellemektir. Yüksek enerjili ışınlar normal hücreler ile etkileşime girdiğinde DNA hasara uğrar. Bunun sonucu olarak kanser hücreleri bir veya birkaç bölünme sonrasında hücre ölümüyle sonuçlanırken normal hücreler radyoterapinin 5R'si ile bu hasarı tamir edebilme yeteneğine sahiptirler (Hall ve Giaccia, 2006). Radyoterapi halk arasında yaygın olarak bilinenin aksine sadece hastanın son anlarında yaşam kalitesini arttırmak için uygulanmaz. Gelişen teknoloji ile birlikte radyoterapi neredeyse tüm organ tümörlerinde hastalığın ilk evresinden en son aşamasına kadar süren etkin bir tedavi yöntemidir. Hastalığın mevcut koşullarına göre farklı tedavi yöntemleri ile eş zamanlı, ardışık veya tek bir tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir (Della Valle ve diğerleri, 2018). Beyin tümörleri için radyasyon tedavisi alacak hastanın tümör lokalizasyonu ve kritik organların yakınlığı önemlidir. Bu yüzden hastaların immobilizasyonunun sağlanması ve hastanın anatomisi dikkate alınarak planlamanın yapılması hastanın sağ kalımı ve yaşam kalitesi açısından hayati bir öneme sahiptir (Vermorken ve Specenier, 2010). Planlama esnasında bu ayrıntılar göz önüne alındığında, potansiyel olarak hedeflenen hacmin gereğinden az doz alması veya sağlam dokuların fazla radyasyona maruz kalması önlenmiş olur (Ruddy, Lehman, Rao, Sapienza, ve Ho, 2016).

Radyoterapi, günümüze kadar hızla gelişmiş ve şekillenmiştir. Başlarda 2 boyutlu klasik radyoterapi için tümörün genişlik ve yüksekliğine göre tedavi sahaları belirlenirken, daha sonrasında 3 boyutlu radyoterapiye geçilmiştir. Üç boyutlu radyoterapinin iki boyutlu radyoterapiden farkı genişlik ve yüksekliğin yanında tümörün derinliğinin de göz önünde bulundurulmasıdır. Bunun için geliştirilmiş bilgisayarlı planlama sistemlerine hastaların tedavi pozisyonunda çekilmiş BT görüntüleri eklenir. MR görüntüleri ile füzyon edilip hekimler tarafından tümör

volümleri ve kritik organlar belirlenir. Sonrasında radyasyon fizikçisi ile birlikte oluşturulan sanal simülasyon sayesinde sağlıklı doku ve organlar korunacak şekilde en uygun tedavi yöntemi belirlenir. Zaman içinde 3 boyutlu konformal radyoterapinin gelişmesi ile birlikte Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT), Volümetrik Arc Terapi (VMAT) ve SRS teknikleri de uygulanmaya başlanmıştır. IMRT ve VMAT radyasyonu kanserli bölgenin tüm yüzeyini kaplayacak şekilde yönlendirebilen konformal radyoterapinin bir türüdür. Hızlandırıcıların yapısında bulunan çok yapraklı kolimatörler (MLC), kurşundan tasarlanmış ince plakalardan oluşur ve bunlar birbirinden bağımsız bir şekilde hareket ederler. MLC'ler sayesinde radyasyon ışını tümörlü bölgenin tüm yüzeyini sarar ve adeta tümörün şeklini alır. Özellikle konkav veya diğer kompleks şekilli hedef hacimlerin yakınındaki sağlam doku daha iyi korunur. Kurşun yapraklar dinamiktir, cihaz hasta etrafında dönerken de hareket edebilirler. Cihaz rotasyon halindeyken dahi tümörlü bölgenin doz almasına imkân verir. Böylece hedef kitleye maksimum dozu verirken tümörlü bölgenin bitiminde keskin doz düşüşlerine olanak sağlar (Lee, Riaz ve Lu, 2014). Bu durum ise zamanla hedef hacmin marjlarını küçültülmesine neden olur. IMRT ve VMAT gibi tekniklerin gelişmiş görüntüleme yöntemleriyle birlikte uygulanması ise istenilen dozun hedef kitleye milimetrenin altında geometrik bir belirsizlikle verilmesi sağlar. Bu geometrik hataların belirlenmesi IMRT ve VMAT gibi tekniklerin güvenilirliğini artırır (Holt, Van Vliet-Vroegindeweij, Mans, Belderbos ve Damen, 2011). SRS ilk olarak; beyindeki küçük lezyonların, beyine sıçramış ikincil kanserlerin ve akustik nöronoma gibi yavaş büyüyen iyi huylu tümörlerin tedavi edilmesinde amacıyla keşfedilmiştir. Ayrıca daha önce radyoterapi ile tedavi edilmiş bölgelerin tekrar tedavisi ve beyindeki fonksiyonel anormalliklerin yok edilmesi amacıyla da kullanılmıştır. Günümüzde ise radyasyon tedavisinin son derece hassas ve gelişmiş bir formu haline gelmiştir. SRS, aynı zamanda, arteriovenöz malformasyonlar ve kompleks trigeminal nevralji olgularını tedavi için de kullanılmaktadır (Rades ve diğerleri, 2008). SRS, gerçek anlamda cerrahi bir müdahale değildir. Radyasyon tedavisinin, girişim olmadan cerrahinin avantajlarını taşıyan gelişmiş ve modernize edilmiş bir şeklidir. SRS, geleneksel radyasyon terapisi ile kıyaslandığında, hedefe hassas şekilde yönlendirilmiş radyasyonun tek veya daha az sayıdaki tedavi seansında çok daha yüksek dozlarda uygulandığı görülmektedir (Soon, Tham, Lim, Koh ve Lu,

2014). Bu yöntemle IMRT ve VMAT tekniği uygulandığında, çevredeki sağlıklı dokular, gönderilen dozu en alt düzeyde alırken, hedef hacim ise maksimum doz almaktadır (Mori, Kaneda, Hagiwara ve Ishiguchi, 2016). Böylece çok sayıda hüzmelerin karşılıklı çapraz ateş olarak kullanılmasına olanak sağlanmakta ve bu sayede hedef ile komşu doku arasındaki kesişim noktalarında hızlı bir doz düşümü sağlanıp normal dokunun daha az radyasyon alması sağlanmaktadır (Narayanasamy ve diğerleri, 2017). Burada amaç tümörlü hacmin imha edilip, kalıcı lokal kontrol sağlanması için gerekli dozun uygulanmasıdır (Ohira ve diğerleri, 2018; Wu ve diğerleri 2009).

Yukarıdaki bilgilere ek olarak, klasik konvansiyonel radyoterapide normal doku toksisitesinin azaltılması için düşük doz ile hiperfraksiyone tedaviler tercih edilir. SRS’de ise hedef bölge dışında keskin doz düşüşleri meydana gelir ve hedef bölgeye tek fraksiyonda yüksek doz verilmesine imkân sağlanır. Ayrıca uygun hastalara yeniden tedavi edilme olanağı sunar (Navarria ve diğerleri, 2016).

Bu çalışmada, yukarıdaki bilgiler doğrultusunda çoklu beyin metastazına sahip hastalarda SRS ile tedavi yöntemi kullanılmıştır. Tedaviler iki farklı enerji modülasyonları kullanılarak yapılmıştır. Çalışmanın ilk kısmında tüm lezyonların tek merkezden eş düzlemler alanlar ile optimizasyonu yapılarak reçete dozunu alması sağlanmıştır. İkinci kısmında ise tüm lezyonlar ayrı ayrı ışınlanacak şekilde çoklu merkezler kullanılarak optimizasyonu yapılmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda PCI, HI kritik organların aldığı dozlar istatistiksel açıdan incelenmiş ve tümör kontrolünü en uygun şekilde sağlayan planlar belirlenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Metastaz Oluş Mekanizması

Vücuttaki her bir hücrenin, bulunduğu organ ve dokulara göre farklı görevleri vardır ve bu hücreler yapısı olduğu dokunun doğal siklusuna göre düzenli bir şekilde bölünürler. Yaşlandıklarında veya zarar gördüklerinde ise programlı hücre ölümü meydana gelir. Kanseri, bir organ ve dokuda hücrelerin düzensiz bölünüp kontrolsüz çoğalmasından dolayı klinik görünümü, tedavisi ve yaklaşımı birbirinden farklı olan bir hastalıklar grubudur (Gültekin ve Boztaş, 2014). Karsinogenezin oluşum sürecinde, tümör hücreleri birbirinden farklı fenotipik özellikler kazanır. Bu özellikler, tümör hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde hızlıca çoğalmalarına ve çevre doku invazyonuna neden olur (Doğan ve Güç, 2004). Günümüzde saptanmış 100’den fazla kanser türü vardır. Bu kanser türlerinin belirli tipleri için standart yaklaşımlar geliştirilmektedir fakat diğer taraftan kanserin aynı zamanda kişisel bir hastalık olduğu unutulmamalıdır (Baykara, 2016). Günümüzde kanser 100 den fazla hastalık çeşidinin sebebidir. Dolayısıyla metabolik ve davranışsal değişiklikler kanser hücrelerinin aşırı ve sınırsız çoğalmalarına yol açar. Bu ise çok basamaklı bir süreçtir ve hücreler bu doğal siklusun dışında özellikler kazanırlar. Hücreler, belirli büyüme kapasitesine ulaştığında, büyüme engelleyici reseptörler tarafından yaşlanma ve ölüm sürecine sokulur. Kanseri hücreleri ise büyüme engelleyici reseptörleri devre dışı bırakarak hücre hâkimiyeti kazanır (Della Valle ve diğerleri, 2018). Yani hücrenin kendi kendine büyüüp çoğalması için büyüme reseptörlerini mutasyona uğratar ve bu yolla sınırsız çoğalma başlar. Kanseri hücreleri besin ve oksijen ihtiyacını karşılamak için kan damarlarına ihtiyaç duyarlar. Bu sebeple damarlanma yeteneği kazanmışlardır. Vücudumuza giren yabancı maddeler bağışıklık sistemi tarafından algılanıp savaşılarak yok edilirken bu durum kanseri hücrelerince bir anlam ifade etmez. Çünkü kanseri hücreleri gerçekte insan vücudunun bir parçasıdır ve bağışıklık sistemine dost gözükken proteinler ile kamufle olurlar (Holt ve diğerleri, 2011). Kanseri hücrelerinin etrafında bağışıklık sistemi tarafından ortamın iltihaplanmasını sağlayan hücreler ve bunlara bağlı enzimler üretilir. Bu enzimler hücrenin kanserle mücadele etmesi için

büyüme ve damarlanmasını sağlarken aslında kanserin damarlanmasını ve yayılmasını destekleyen ortamı oluşturur.

Normal hücrelerde bozulan hücre gen tamirine gider, hücre onarılamıyorsa programlı hücre ölümü “apoptoz” sürecine ve hücre bir program dâhilinde ölüme gider. Kanser hücreleri ise DNA yapısını mutasyona uğratır ve bu süreç programlı hücre ölümüne karşı direnç gösterir (Mori ve diğerleri, 2016). Normal hücrelerde kromozomların yapılarında telomer adı verilen diziler bulunur. Bunlar belli sayılarda bölünme yeteneğine sahiptirler. Bölünmeler tekrarlandıkça telomerlerin dizileri kısalmır ve hücre yaşlılık evresine girer. Kanser hücreleri ise telomerlerin ksalmasına karşı telomeraz enzim aktivitesini artırır ve böylece kromozoma yeni tekrarlar ekleyerek belirlenenden çok daha fazla sayıda hücre bölünmesine sebep olur (Hanahan ve Weinberg, 2011). Kanser hücrelerinin sınırsız bölünme ve yayılım için enerjiye ihtiyacı vardır. Bu enerji oksijenli solunum yolu ile açığa çıkan ATP miktarı kadardır ve kanser hücreleri için yeterli değildir. Bu sebeple oksijenli solunum yerine glikozun fermantasyonu ile oksijenin varlığına bakılmaksızın sürekli enerji üretirler. Bu duruma ‘Warburg etkisi’ adı verilir (Hanahan ve Weinberg, 2011). Normal hücreler bulundukları yerden başka yerlere ayrılmazlar ama kanser hücreleri belli büyüklüğe eriştikten sonra başka organlara göç eder. Bu olaya metastaz denir. Kansere bağlı ölümlerinin %90’ına, metastaz yapmış kanser hücreleri sebep olmaktadır (Hanahan ve Weinberg, 2011).

Kanser vücuda üç şekilde yayılır. Transkoelomik; kötü huylu hücrelerin vücuttaki diğer bölgelere direk yayılımı, lenf bezleri ile yayılım ve kan damarları yoluyla yayılımıdır. Kanser gelişiminin başlıca sebepleri arasında sigara, alkol, aşırı iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmak, aşırı kilolu olma durumu ve kimyasallarla (katran, asbest v.b) etkileşime girmek gelmektedir (Erdem ve diğerleri, 2017).

2.2.Beyin Metastazları

Beyin metastazı en sık görülen intrakranial tümör türüdür (Kalfas, Ronchini, Godowicz, Cavazzani ve Severi, 2011). İntrakranial lezyonlar tüm kanser hastalarının %20-40’ını oluştururlar. Metastatik beyin tümörleri ise yetişkinlerde primer beyin tümörlerine göre on kat daha sık görülür. Sistemik kanser hastalarında ise yaklaşık 1/3’ünde beyin metastazları görülmektedir. Yetişkinlerde beyin metastazlarının en

sık görülme nedenleri akciğer kanserleridir (%50-60), ardından sırasıyla meme kanserleri (%15–20), melanomlar (%5–10) ve (%4–6) gastrointestinal sistem ve böbrek hücreli karsinomlar gelir (Ghosh ve Rao, 2015).

Hemorajik lezyonlarda ortaya çıkabilen maligniteler ise melanom, koriokarsinom, testis, tiroid ve renal hücreli kanserleri içerir. Tek bir beyin metastazı, en az bir ekstrakranial metastaz bölgesi veya kontrolsüz primer bölgesi ile beyinde bir lezyon olarak tanımlanırken, soliter beyin metastazı, ekstrakranial bölgede primer metastaz kanıtı olmadan beyin tek bir bölgesinde görülen metastaz olarak tanımlanır. İlk başvuruda hastaların yaklaşık %30-40'ı soliter bir lezyon ile başvurur. (Kırık, Cansever ve Erdoğan, 2008). Primeri belli olan melanom ve akciğer kanseri genellikle beyinde multiple metastaz yapma eğilimde olurken renal hücreli karsinom, meme ve kolon kanserlerinin ise beyinde genellikle daha geç dönemde tek bir lezyon ile metastaz yaptığı gözlemlenmiştir (Angın ve diğerleri, 2007). Bu sebeple beyin metastazları hastanın yaşamını, morbitite ve mortalite açısından en çok etkileyecek yayılma yeri olduğundan, diğer metastazlara göre son derece önemlidir. Beyin metastazlarının prognozu iyi değildir. İntrakranial basıncın artmasına bağlı olarak nonspesifik semptomlar ve nörolojik yetersizlikler baş ağrısı, kusma, halsizlik, bilişsel ve kişilik davranışsal değişiklikler, uyku ve nöbetler görülür (Yılmaz, Nart, İzmirli, Yavuz ve Can, 2014). Tek beyin metastazı, en az bir başka ekstrakraniyal metastaz bölgesi veya kontrolsüz primer bölgesi olan bir beyin lezyonu olarak tanımlanırken, soliter beyin metastazı, herhangi bir ekstrakraniyal metastaz kanıtı olmayan bir beyin metastazı olarak tanımlanır. Çoklu metastazlar birden fazla kafa içi lezyon olarak tanımlanır. Görüntüleme, cerrahi teknik ve radyasyon terapisindeki gelişmelere rağmen, beyin metastazı olan hastalar için prognoz kötüdür. Tarihsel olarak, hiçbir tedavi görmeyen hastaların sadece 1 ay ortanca sağkalımı vardır (Chin ve Regine, 2010).

2.2.1.Beyin Metastazlarında Tanı

Hastalığın seyri sırasında beyin tümörlerinin hassas şekilde tespiti, etkili tedavinin sağlanması için önemlidir. Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler sayesinde metastazlar daha kolay tesbit edilmektedir. MRG'deki ilerlemeler bu beyin metastazlarının tanımlanmasına gelişme

kazandırmıştır. MRG kullanılarak, çoklu beyin metastazı genellikle kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde görselleştirilir. Bununla birlikte, soliter metastaz sıktır ve merkezi nekrozlu, yüksek dereceli gliomlarla benzer MRG görüntülerine sahiptir. MRG tekniğindeki önemli ilerlemeler metastatik ve primer tümörler arasında farklılaşmayı tanımlayabilmektedir (Owonikoko ve diğerleri, 2014).

Hastalığın erken teşhis edilmesi ile erken evrede metastatik veya primer tümör tanısı koyulabilmektedir. Böylelikle intrakranial tümörlerin lokal kontrolünü sağlamak daha fazla mümkün olmaktadır. Bu sayede tümör tanısının erken dönemde konulması hastanın sağ kalımına ciddi katkıda bulunur. Tümör tanısı yok ise bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG'de normal olmayan bir görüntü olduğu zaman doku tanısı gereklidir (Bekar, 2007).

2.2.2.Prognoz

Beyin metastazı tedavisinden önce faktörlerin belirlenmesi, tedavi sonrası sonuçları öngörerek hekimlerin hastalara prognoz iletmesine izin verir. Böylece invaziv tedavi girişimleri ya da gereksiz tedavilerden kaçınmak için hastaların tedavilerinde kararlarını ve beklentilerini kolaylaştırmaya yardımcı olur. Hasta prognozu öngörmede Karnofsky Performans Skoru kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Karnofsky Performans Skoru (Chin ve Regine, 2010).

PUAN	DURUM
100	Normal, şikâyet yok, semptom yok
90	Normal aktivitelerini yapabiliyor, hastalığa ait birkaç semptom ve bulgu olabilir
80	Efor harcayarak normal aktivitesini yapabilir, hastalığın minör semptom ve belirtisi var
70	Kendi işini görebilir, normal aktivite ya da aktif çalışma yapamaz
60	Nadiren yardıma ihtiyaç duyar, ancak kendi ihtiyaçlarının çoğunu halleder
50	Önemli derecede yardıma ihtiyaç duyar ve sıkça tıbbi bakım gerekir
40	Sakattır; özel bakım ve yardıma muhtaçtır
30	Hastane bakımı gerektirecek kadar sakat fakat ölüm riski yok
20	Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereklidir
10	Ölmek üzere
0	Ölüm

Beyin metastazı olan hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre en sık kullanılan prognostik skala Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu (RTOG) recursive partitioning analizi (RPA) olmuştur (Tablo 2). Bu ölçek, 1979'dan 1993'e kadar üç RTOG çalışmasında kayıtlı 1.200 ardışık hastayı temel alan üç sınıfa ayırır.

Tablo 2. RPA sınıflamasına göre prognostik faktörler (Chin ve Regine, 2010).

RPA sınıf I	Median Sağkalım (ay)
KPS $\geq$ 70, yaş $<$ 65, primer kontrolde,	7.1
Tek metastaz	13.5
Multiple metastaz	6
RPA sınıf II	
Sınıf I ve III e girmeyen tüm durumlar	4.2
Tek metastaz	8.1
Multiple metastaz	4.1
RPA sınıf III	
KPS $<$ 70	2.3

RPA sisteminin sınırlılığı yalnızca üç prognostik gruba ayrılmasıdır. Çoğu bir kategoriye girdiği için hastalar arasında ayırım yapılmasında zorluk yaşanmaktadır. Sağkalımı etkileyen en önemli faktörler tedavi şekli, performans durumu, ekstrakraniyal hastalık yükü ve steroid tedavisine yanıtıdır. SRS uygulanan hastalar için ise skor indeks adı verilen başka bir prognostik skora sistemi kullanılmaktadır. Belirlenen 5 prognostik faktör (yaş, KPS skoru, sistemik hastalık durumu, lezyon sayısı ve en büyük lezyon hacmi) skorlanmış ve skorların toplamı ve sağkalım ilişkilendirilmesi ile 3 ayrı prognostik grup tanımlanmıştır (Tablo 3) (Chin ve Regine, 2010).

Tablo 3. Radyocerrahi ile tedavi edilen beyin metastazlarında skor indeks hesaplaması ile prognostik faktörlerin sınıflaması (Chin ve Regine, 2010).

Skor	1	2	3
Yaş	>60	51-59	<50
KPS	<50	60-70	80-100
Sistemik hastalık	Progressif	Parsiyel yanıt veya stabil	Tam yanıt
En büyük lezyon	>13	5-13	<5
Lezyon sayısı	≥3	2	1

0-10 puan SIR ölçeği, sonuçları tahmin etmede RPA sınıfıyla karşılaştırılabilir ancak daha büyük çalışmalarda bunun doğrulanması gerekir (Chin ve Regine, 2010).

2.2.3.Beyin Metastazlarına Yol Açabilen Kanser Çeşitleri

Beyin metastazlarına yol açabilen başlıca kanser çeşitleri; akciğer, meme, melanom ve renal hücreli kanserler şeklindedir. Aşağıda beyin metastazlarına yol açabilen bu kanser türlerine değinilmiştir.

2.2.3.1.Akciğer Kanseriinde Beyin Metastazı

Akciğer kanseri sigara kullanımından dolayı sıklıkla erkeklerde görülmektedir. Fakat bu oran kadınlarda da giderek artmaktadır. Akciğer kanseri genel olarak 50-70 yaşları arasında görülme sıklığı fazladır.

Akciğer karsinomu, beyin metastazı tespit edildiğinde en sık metastatik evrededir. Akciğer kanserleri beyine metastaz yapan tümörler arasında birinci sırada yer alır. Beyin metastazlarında %50-60 arasında akciğer kanserlerinden kaynaklanmaktadır. Akciğer karsinomları, kan damarlarının yanı sıra lenfatik olarak metastaz yapar. Rezeke edilen akciğer karsinomlarında dikkatli değerlendirme yapıldığında, düşük evreli tümörlerde vasküler invazyon sıklıkla görülür. Bu durum genellikle hastanın tekrarlayan sağkalımının yanı sıra artmış rekürrens insidansı ile sonuçlanır (Gabor ve diğerleri, 2004). Uzak bölgelere genellikle lenfatik yolla veya kan damarları yoluyla metastaz yaparlar. Akciğer karsinomları beyin, kemikler ve böbreküstü bezlerini öncelikli olarak tercih eder. Diğer organlar genellikle hastalığın geç evresinde yer alır (Shin, Kim, Park, Baek ve Yang, 2014). Farklı akciğer

karsinomu tipleri içinde, küçük hücreli akciğer karsinomunda karaciğer metastazı ve adenokarsinomda beyin metastazı gibi tercihli bir metastatik alan vardır (Hendriks ve diğerleri, 2014). Beyine metastaz yapmış akciğer kanserinin prognozu iyi değildir. Hiçbir tedavi uygulanmazsa ortalama yaşam süresi 1-2 aydır. TBRT (Tüm Beyin Radyoterapi), cerrahi veya radyocerrahi tedavisi gören hastalarda ise bu süre 6-12 aya kadar kadar uzatıldığı belirtilmektedir (Arvold ve diğerleri, 2016).

2.2.3.2. Meme kanserlerinde beyin metastazı

Meme kanserinde beyin metastazı, akciğer kanserinden sonra en sık ikinci sırada görülen kanserler çeşididir. Meme kanseri ise günümüzde kadınlarda görülme sıklığı olarak 1. sırada yer almaktadır. Hastalığın prognostik faktörlerini belirleyen KPS, yaş östrojen reseptörü pozitifliği, progesteron reseptörü pozitifliği, HER2 (Epidermal büyüme faktörü reseptörü) pozitifliği, kaçınıcı evrede olduğu metastaz yeri ve sayısı hastanın genel sağ kalımı üzerinde anlamlı faktörler oluşturur (Boğa, 2010). Meme kanserindeki gelişmelerden dolayı hastaların sağ kalım süreleri uzamaktadır. Fakat yinede, başka bölgelere göç etmiş metastatik meme kanserlerinin ortalama sağ kalımı 2-4 yıl olmakla birlikte beyine metastaz yapmış meme kanserinin ortalama sağ kalımı 4-13 ay arasında değişmektedir. Bu da beyin metastazı insidansını yükseltmektedir (Yılmaz ve diğerleri, 2014).

2.2.3.3. Melanom Beyin Metastazı

Metastatik beyin tümörleri erişkinlerde en sık görülen intrakranial neoplazmdır (Gavrilovic ve Posner, 2005). Metastaz, tümör hücrelerinin bir primer lezyondan vücuttaki farklı bir organ veya organlara yayılmasıyla sonuçlanan çok adımlı karmaşık bir süreçtir. Bu süreç hasta morbidite ve mortalitesinin artmasına neden olur (Nguyen, Bos ve Massagué, 2009). Beyin metastazı, metastatik melanomun ana komplikasyonudur. Tüm melanom ölümlerinin neredeyse yarısından sorumludur (Davies ve diğerleri, 2011). Meme, akciğer, kolon ve böbrek dâhil beyinde sık sık metastaz yapan tüm kanserler arasında melanomlar, bu organı kolonize etmek için en yüksek sıklığa sahiptir (Kircher, Silvis, Cho ve Holmen 2016). Evre IV tanıda beyin metastazı olan melanom hastalarının %6 ile %43'ü ve otopsi raporlarının %75'i merkezi sinir sistemi tutulumunu tanımlamaktadır. Beyin metastazı melanomda prognoz iyi değildir (Khan ve Dicker, 2013). İntrakraniyal metastazı olan hastalarda

genel sağkalım süresi tanıdan sonra 4 ila 9 ay arasında değişmektedir (Vecchio ve diğerleri, 2014).

Beyin metastazı olan hastaların prognozunu sistematik ve daha doğru bir şekilde belirlemek gerekmektedir. Bunun için tanıya özgü sağkalım ortalaması, yaş, KPS, ekstrakranial metastaz ve beyin metastazlarının sayısı önemlidir (Sperduto, Berkey, Gaspar, Mehta ve Curran, 2008). Hem klinik çalışmalarda hem de günlük uygulamada terapötik yaklaşımların seçimi, beyin metastazlı hastalardan bireysel prognostik faktörler ile yönlendirilir. KPS, yaş, primer veya sistemik tümör aktivitesi, nörobilişsel fonksiyon, beyin metastaz sayısı, primer tümör tipi ve primer tümör tanısından beyin lezyonuna kadar geçen süre de önemlidir. Bunlardan KPS, hayatta kalmanın ana belirleyicisidir (Franchino, Rudà ve Soffiatti, 2018). Spertudo ve diğerleri (2012), melanom spesifik GPA (Kademeli Prognostik Değerlendirme) ile revize edilmiş çalışmasında prognoz, temel olarak KPS'ye ve beyin metastazlarına dayanmaktadır. Düşük KPS skoru ve kötü prognozün göstergesi olan toplam beyin metastazı sayısı ile ortalama yaşam süresinin 3,4 ay olduğu belirlenmiştir. Bir başka çalışmada ise daha iyi prognoz gösteren daha az metastazlı yüksek KPS skoruna sahip hastaların ortalama yaşam süresinin 13,2 ay olduğunu belirtmişlerdir (Sperduto ve diğerleri, 2012) .

Melanom beyin metastazı ile ilişkili morbidite ve mortalite en sık kanamaya ve artmış kafa içi basıncına bağlıdır. Tüm beyin maligniteleri arasında, melanom beyin metastazları, kanama riskinde en yüksek olanıdır. Tüm intrakranial lezyonların % 27-40'ında nörogörüntüleme aktif kanama görülürken, melanom beyin metastazlarında %71'e kadar öncesinde kanama olduğu histopatolojik olarak kanıtlanmıştır. (Wroński ve Arbit, 2000).

Kanamaya ek olarak, beyin metastazları, beyin omurilik sıvısının akışının tıkanmasından kaynaklanan hidrosefali ve tümörün genişlemesi ile lokal kitle etkisi gibi diğer komplikasyonlarla ilişkilidir (Kircher ve diğerleri, 2016). Bu komplikasyonlar hastayı intrakraniyal basıncın artması riskine sokar ve genellikle baş ağrısı, bulantı, zihinsel durum değişikliği, kusma, kranyal sinir felçleri, görme bozuklukları, hemiparezi ve duyu kayıp olarak kendini gösterir (Ewend ve diğerleri, 2001). Fokal ve jeneralize nöbetler ayrıca beyin metastazlarının ortak sekelleridir ve

bu komplikasyonun morbiditesine katkıda bulunur (Ewend ve diğerleri, 2001). Melanom kanserli beyin metastazlı hastaların palyatif bakımı, kanama ve ödem nedeniyle oluşan inflamasyonu azaltan steroidleri, metastatik lezyona sekonder nöbetlerle savaşmak için antikonvülsanları ve post-operatif tromboembolik hastalığı önlemek için antikoagülanları içerir (Chukwueke, Batchelor ve Brastianos, 2016). Tümöre yönelik tedavilerde ise, TBRT veya SRS, cerrahi rezeksiyon ve kemoterapiyi içerir (Vecchio ve diğerleri, 2014). Hastanın tahmini prognozunu ve genel tedavi amacını dikkate alan belirli bir tedavi için genel öneriler, beyin metastazının büyüklüğü, beyin metastazının yeri ve sağlıklı kalan beynin varlığı gibi çeşitli kriterlere dayanmaktadır (Kircher ve diğerleri, 2016).

Melanom, radyasyon tedavisine dirençli olarak bilinir. Bununla birlikte, radyasyon terapisi, beyin metastazı olan hastalar için bakım standardının ayrılmaz bir parçasıdır (Tsao ve diğerleri, 2012). SRS, iyonize radyasyon ile tedavinin bir şeklidir. Sınırlı bir alana yüksek dozda ve odak olarak hedeflenen radyasyonun verilmesinin, fazladan radyasyona maruz kalmayı en aza indirdiği ve radyoterapinin istenmeyen yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir (Nieder, Grosu ve Gaspar, 2014). Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği'nin kanıta dayalı kılavuzları, sınırlı beyin hastalığı olan hastaları tedavi etmek için TBRT yerine SRS'nin kullanılmasını önermektedir (Tsao ve diğerleri, 2012). 3'ten daha az numaralandırılmış küçük lezyonlara sahip, yaş ≤ 50 olan hastalar için SRS tedavisi, ortalama yaşam beklentisinin artmasına yönelik etkili avantajlar sağlar (Sahgal ve diğerleri, 2015). SRS alması önerilen ve başlangıçta bu modalite ile tedavi edilen melanom hastalarının medyan genel sağkalımı 7.69 aydır (Kircher ve diğerleri, 2016). SRS için bu yaşam süresi, yakın zamanda 8,1 ay olduğu ve intrakraniyal başarısızlık için yeni risk puanları belirleyen bir raporda onaylanmıştır (Chowdhury ve diğerleri, 2015).

Chowdhury ve diğerleri (2015), ortalama yaşam beklentisinde performans durumuna, ekstrasaniyal hastalık durumuna, lezyon sayısına ve cinsiyete göre risk puanlarını belirlemek için bir model rapor ederek, prognoz ve tedavi stratejisi için ek öngörüler ortaya koymuşlardır (Chowdhury ve diğerleri, 2015). Beyin metastazlarının SRS ile tedavisi, bireysel sistem histolojilerinin (özellikle sistemik tedavilerle birlikte kullanıldığında) tedavi planlarına dâhil edilmesinde ve uygulanmasında da fayda sağlayacaktır (Tsao ve diğerleri, 2012).

2.2.3.4. Renal Hücreli Kanserlerde Beyin Metastazı

Renal hücreli karsinom, tüm primer böbrek tümörlerinin %90'ını oluşturur ve bu kanserin genel görülme sıklığı ile birlikte görüntülemek gelişmeler ile beyin metastazı sıklığı da artmıştır. Renal hücreli karsinoması olan hastaların %4-17'si beyin metastazı geliştirir (Kalfas ve diğerleri, 2011).

Renal hücreli kanserden beyin metastazı olan hastalarda tedavi seçenekleri; rezeksiyon, TBRT ve kortikosteroid ajanlarla semptomatik tıbbi tedavi olup, 4 ila 5 ay ortalama yaşam süresi gözlenir (Nieder, Andratschke, Price, Rivera ve Ang, 2002). Radyocerrahi, hem tekli hem de çoklu metastatik beyin tümörleri için oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir. Tedaviden sonra akut reaksiyonlar sıklıkla oluşur ancak genellikle geçicidir ve genellikle ilaç tedavileri ile iyi kontrol edilir (George, Kudhail, Perks ve Plowman, 2002).

2.2.4. Beyin Metastazlarında Tedavi Yöntemleri

2.2.4.1. Cerrahi

Cerrahi karar ilk önce hastanın klinik durumuna bağlı olarak verilir. Cerrahi, RPA analizi sınıf I / II, tek bir metastaz, minimal veya kontrollü sistemik tümör bulunan hastalarda sıklıkla kullanılır. Ayrıca, ameliyat için adayların en az altı aylık bir yaşam beklentisi olmalıdır. Sadece cerrahi rezeksiyon, hemen hemen yaşamı tehdit eden büyük bir tümörün hızlı bir şekilde semptomların kesilmesi sağlar, bu da nörolojik belirtiler ve metastatik hastalıkla ilgili semptomları olan hastalara faydalı olur.

Cerrahinin çoklu beyin metastazlarının yönetimindeki rolü hala tartışmalıdır. Geleneksel olarak, çoklu beyin metastazının tanımlanması cerrahi müdahaleye kontrendikasyon olarak kabul edilmiş ve çoklu beyin metastazlı hastaların çoğu sadece TBRT ile tedavi edilmiştir (Caffo ve diğerleri, 2013).

2.2.4.2. Tüm Beyin Radyoterapisi

TBRT'nin amacı bilinen metastazların tedavisini ve gelecektekilerin önlenmesini içerir. Yalnızca TBRT sonrası medyan sağkalım 3-6 aydır. Bu nispeten kısa sağkalım TBRT'nin başarısızlığını mutlak olarak yansıtmaz. Çünkü ölümlerin yarısından fazlası beyin metastazından ziyade ilerleyici sistemik hastalıklarla ilişkilidir. Radyoterapi, nöbetlerin daha iyi kontrol edilmesiyle, ancak genel sağkalımda önemli bir fark

olmaksızın, uzun süreli ilerlemesiz bir sağkalım ile ilişkili görünmektedir. (Caffo ve diğerleri, 2013).

TBRT, tarihsel olarak, beyin metastazı tedavisi için birincil cerrahi olmayan terapötik yöntem olarak kullanılmıştır (Sahgal, Soliman ve Larson, 2012).

Önceki RTOG protokollerinde 1979 ile 1993 arasında tedavi edilen hastalardan elde edilen verilerde RPA sistemine dayanarak en iyi prognoza sahip beyin metastazı olan hastalarda bile TBRT'den sonra sadece 7 aylık bir medyan sağkalımı gözlenmiştir (Gaspar ve diğerleri, 1997). Bununla birlikte, çeşitli kanserler için sistemik tedavilerdeki gelişmeler sayesinde, hastanın sağkalımı, metastatik hastalığı olanlarda bile artmıştır (Wingo, Ries, Rosenberg, Miller ve Edwards, 1998). Bu bağlamda, tek başına TBRT'nin beyin metastazının uzun vadeli kontrolünde yetersiz kaldığı bulunmuştur. Ek olarak, bu iyileştirilmiş sonuçlarla, TBRT ile beyin hastalığının kontrolüne kavuşan birçok hasta, ciddi nörobilişsel sekel yaşamaya devam etmekte ve bu tedavi ile ilişkili yaşam kalitesi de düşmektedir (Li, Bentzen, Li, Renschler ve Mehta, 2008). Yetişkinlerde TBRT ile ilişkili klasik nörokognitif toksisite, tedaviden birkaç ay ila yıllar sonra ortaya çıkan orta veya şiddetli bir bunamadır (DeAngelis, Delattre ve Posner, 1989).

Welzel ve ark. (2008) çalışmalarında beyin metastazlarında TBRT (cerrahi rezeksiyon olsun veya olmasın) olan popülasyonlarda %2-5 oranında ciddi demans insidansı gözlemlemiştir. Ancak yazarlar daha az ciddi vakalarda belirgin olarak daha yüksek demans insidansının olabileceğini ve ayrıca nörolojik düşüşün de olduğunu belirtmişlerdir. TBRT'den 1-4 ay sonra meydana gelen, ağırlıklı olarak sözel bellekteki erken bir nörokognitif düşüş de gözlemlenmiştir. (Welzel ve ark., 2008).

2.2.4.3. Tüm Beyin Radyoterapisi ile birlikte Kemoterapi

Ne yazık ki, beyin metastazlı hastalarda bugüne kadar az sayıda sistemik ajan denemesi yapılmıştır ve bu popülasyon yeni ortaya çıkan araştırma ilaçlarının klinik denemelerinden sıklıkla dışlanmıştır (Tsimberidou ve diğerleri, 2011).

Tarihsel olarak, Beyin metastazlı hastalarda sistemik tedavinin kullanımı, hidrofilik veya büyük ajanların merkezi sinir sistemine erişimini sınırlayan kan beyin bariyerinin varlığı ile sınırlandırılmıştır (Owonikoko ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte, kan beyin bariyeri makroskopik beyin metastazlarında bozulmakta ve sistemik ilaçlara

daha fazla maruz kalmaktadır. Kan beyin bariyeri geçirgenliğindeki ilave bir artış, tahmin edilemese bile radyoterapi ile tetiklenebilir. Tümör hücrelerinin sitotoksik kemoterapiye duyarlılığı kan beyin bariyeri kadar önemli görünmektedir: küçük hücreli akciğer kanseri (%30-80), orta düzeyde meme kanseri (%30-50) ve NSCLC'den (10'dan fazla beyin metastazlarında yanıt oranları yüksektir %30) ve melanomda düşük (%10-15) ve beyindeki cevaplar her zaman sistemik hastalığa paralel değildir (Venur ve Ahluwalia, 2017). Beyin metastazları sıklıkla aktif sistemik hastalık ile bir arada bulunduğundan, hem intrakranial hem de ekstrakranial hastalığı kontrol edebilen antitümör ajanlara ihtiyaç vardır. Radyoterapi ve kemoterapinin kombinasyonu yanıt oranını iyileştirebilir, ancak sağkalıma etkisi anlamlı olmayabilir (Mehta ve diğerleri, 2010).

Beyin metastazlarının tedavisinde, sıklıkla TBRT ile birlikte iki ila üç ajanın kombinasyonu olarak çeşitli kemoterapötik ajanlar kullanılmıştır. Tek başına Temozolomid, TBRT ve diğer antikanser ajanlarla birlikte kullanıldığında bir miktar iyileşme ile mütevazı bir terapötik etkiye sahiptir (Zhu ve diğerleri, 2014). Beyin metastazı, diğer organlara metastazlardan biyolojik ve klinik açıdan farklıdır. Beyin dokusu kendine özgü bir mikro ortamı ve diğer organlardan farklı bir bağışıklık sistemine sahiptir (Preusser, Berghoff, Schadendorf, Lin ve Stupp, 2012).

Beyin metastazlarında kemoterapinin hayal kırıklığı yaratan sonuçlarını açıklayabilen diğer bir husus da, kemoterapiden sonra genellikle sistemik hastalık için farklı mutasyonların oluşmasından dolayı beyindeki metastatik hücrelerin direnç geliştirmesidir. Ayrıca kemoterapinin bir diğer etkisi ise kan beyin bariyerinin parçalamasıdır. Beyin metastazları heterojen bir yapıya sahiptir ve optimal ilaç dağıtımını önler. Son olarak, beyin metastazlı hastalar, antitümör ajanların metabolizmasını hızlandıran ilaçların (yani enzim indükleyen antikonvülsanlar, kortikosteroidler) kullanımını gerektirebilecek nörolojik bozukluklar ve nöbetler geliştirebilir (Arvold ve diğerleri, 2016).

2.2.4.4. Stereotaktik radyocerrahi

SRS, açık cerrahi için erişilemeyen veya uygun olmayan intrakraniyal dokuların veya lezyonların eliminasyonu için invaziv olmayan önemli bir tedavi yaklaşımıdır (Leksell, 1983). Cerrahiyle benzer etki oluşturan ilk yüksek doz ile radyoterapi

1960'da Dr. Leksell tarafından tanımlanmıştır. Stereotaktik, aynı düzlemde olmayan radyasyon demetlerinin 3B orientasyonla uygulanmasıdır ve heterojen doz dağılımı sağlar. Hedefin yüksek doz almasını sağlarken, hedefin çevresinde ise hızlı doz düşüşleri meydana getirir. SRS/SBRT, küçük lezyona 1-5 fraksiyonda radyoterapi uygulanabilir.

Radyocerrahi günümüzde GamaKnife, CyberKnife ve SRS uyumlu Linaclar ile yapılabilmektedir. Stereotaktik Doğrusal hızlandırıcı'da (LINAC) radyasyon birçok açıdan tümör üzerinde kesişen açılar ile yönlendirilir. Tümör hacmini ise çok yapraklı kolimatör olan genellikle tungsten alaşımından yapılan bir dizi yaprak ile şekillendirir. Işınlanacak lezyonun geometrisiyle uyumlu olması için her bir yaprağın konumu bilgisayar ile kontrol edilir. Böyle bir donanım ile reçeteli dozun tümör çevresindeki sağlıklı dokuların radyasyondan mümkün olduğunca korunması sağlanıp hedef doz tümör içerisine hassas bir şekilde konsantre edilir. Lokal kontrolün gerçekleştirildiği bu uygulama ameliyattan ziyade SRS kullanımını zamanla arttırmıştır (Leksell, 1983).

Beyin metastazları, onları SRS için ideal hedefler yapan özelliklere sahiptir. Genellikle gri-beyaz birleşme yerinde bulunan sfero şeklindedir ve maksimum çapı 4 cm'den azdır. Daha da önemlisi, beyin metastazları primer gliomaların aksine, infiltratif değildir. Bu özellikler doğru hedef belirleme, planlama ve tedavi sunumu için izin verir. Tek bir büyük radyasyon fraksiyonunun tüm tümör tiplerinde bile eşit etkiye sahip olduğu görülmektedir (Kondziolka, Patel, Lunsford, Kassam ve Flickinger, 1999).

SRS'nin beyin metastazlarının yönetimindeki rolü, klinik kullanımı ile ilgili büyüyen bir literatür ile eşzamanlı olarak artmıştır. TBRT, tek veya çok sayıda beyin metastazı tedavisinde yıllardır ortak kabul edilen yaklaşım olmuştur. Gelişen teknoloji ve görüntüleme yöntemlerindeki yenilikler sayesinde tipik olarak iyi sınırlandırılmış olan metastatik beyin tümörleri SRS için ideal bir hedef oluşturur. SRS'de bulunan doz düşme özellikleri, çözilemeyen beyin parankimine verilen gereksiz radyasyon dozu ile toksisiteyi en aza indirmeye hizmet eder. SRS başlangıçta TBRT ile kombinasyon halinde verilmiştir. Günümüzde ise solid tümörler için giderek artan bir şekilde tek başına kullanılır. Ya da Ameliyat sonrası tümör yataklarını ışınlamak veya merkezi

sinir sistemi erişimi olan sistemik biyolojik, sitotoksik veya immünoterapiler ile kombinasyon halinde kullanılır (Andrews ve diğerleri, 2004).

Tümör hedefleri için SRS'nin tek tedavi yöntemi olarak kullanıldığı beyin metastazlı hastalarda ise uzun vadeli nörotoksik veya bilişsel yan etki riski en aza indirilirken beyin kontrolünü yüksek oranda sağlanmaktadır (Chang ve diğerleri, 2007). TBRT'den sonra saç dökülmesi, halsizlik ve hem subakut hem de gecikmiş bilişsel fonksiyonlarda azalma (uzun vadede hayatta kalanlarda) kaydedilmiştir. Ayrıca yaşam kalitesinin azaldığı gözlenmiştir (Kondziolka, Niranjan, Flickinger ve Lunsford, 2005). Bu toksisitelerin hafifletilmesine yönelik yaklaşımlar, kafa derisi dozunu sınırlamak için yoğunluk modülasyonlu radyasyon tedavisinin kullanılmasını (yani saç dökülmesini), son RTOG çalışmasında olduğu gibi dozun hipokampusu verilmesini ve geç nörotoksisiteyi azaltmak için nöroprotektörlerin kullanılmasını içerir (Gondi, Hermann, Mehta ve Tomé, 2012). Bununla birlikte, SRS minimum invazif bir yaklaşım olduğundan uygun bir alternatiftir veya TBRT 'ye ilavedir. Bu sayede hasta ayakta tedavi edilebilmekte ve sistemik tedavi kesilebilmektedir. Mükemmel lokal kontrol sağlanır, semptomlar hafifler ve kraniyotomi gereksinimi ortadan kalkar. Hem görüntüleme teknik avantajlar (tipik olarak yüksek çözünürlüklü MR görüntüleme) hem de SRS dağıtım platformları, uygun tümörlerde çoklu tümörlerin tasfiyesini ve tedavisini kolaylaştırmıştır. SRS'nin toksisitesi, uzun süreli çalışmalarda bile, sıklıkla tıbbi olarak yönetilebilen ve hastanın yaşam kalitesini etkilemeyen kritik yapılara zarar verme riski düşük olması dışında, sınırlı görünmektedir.

Cerrahinin beyin metastazlarının yönetimindeki rolü önemlidir ve tümörün cinsinin belli olmadığı klinik durumlarda doku teşhisi koymak, tümörle ilişkili kitle etkisinin hızlı bir şekilde hafifletilmesi ve daha büyük tümörler için etkili sitoreduksiyonu içerir. Bu durumlarda çeşitli randomize çalışmalar yarar sağlamıştır. Yoğunlukla akciğer kanserli hastaları içeren Patchell ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada tek metastaz ve TBRT için cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda yalnızca TBRT ile karşılaştırıldığında artmış lokal kontrol olduğunu göstermiştir (Patchell ve diğerleri, 1990). Patchell ve arkadaşları, ikinci olarak yaptıkları randomize bir çalışmada postoperatif radyoterapinin önemini doğrulamaktadır (Patchell ve diğerleri, 1998).

Bu çalışma TBRT 'yi kullanırken, yakın zamanda yapılan çalışmalar cerrahi rezeksiyon sonrası sonrası, kısmi beyin radyoterapisi veya SRS'in iyi rol oynadığını göstermiştir. SRS, cerrahi rezeksiyon ve TBRT kombinasyonunun üstün intrakranial hastalık kontrolü sağlayıp sağlamadığı sorusu açık olmasına rağmen, farklı çalışmalarda olumlu sonuçlar ile karşılaşmıştır. Bugüne kadar, SRS ve TBRT 'nin birleştirilmesinin sonuçları, cerrahi rezeksiyon kadar etkilidir, ardından rezektabl tümörler için TBRT gelir (Hasegawa, Kondziolka, Flickinger, Germanwala ve Lunsford, 2003). Kitle etkisine neden olan daha büyük tümörleri olanlar ve rezeksiyonu mümkün olmayan durumlar söz konusu olduğunda TBRT de hasta seçimi önemlidir. Aoyama ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 1-3 beyin metastazı olan 333 hastanın, 37,5 Gy'lik bir doz ile TBRT veya TBRT ile SRS'nin bir kombinasyonuna ait faz III çalışmasında beyin metastazlarını kontrol etmedeki yararı açısından intrakranial kontrolde SRS olumlu katkısının varlığını ifade etmişlerdir.

Ortalama yaşam süresinde bir fark olmamasına rağmen, planlanmamış bir alt küme analizi, tek metastazı olan hastalarda sağkalım farkını ortaya koymuştur. Başka bir randomize çalışmada 1-4 beyin metastazı olan 132 hastada SRS-TBRT kombinasyonu ve SRS karşılaştırılmıştır. Söz konusu çalışmaya göre sadece SRS'ye TBRT eklenmesi ile nörolojik ölümlerde yaşam süresine yararı ya da farklılığı yoktur (Aoyama ve diğerleri, 2006).

Chang ve diğerleri (2009), SRS-TBRT kombinasyonu ve sadece SRS ile yapılan uygulamaları karşılaştıran benzer bir çalışmayı rapor etmişlerdir. Sadece SRS alan hastalara göre kombine TBRT ve SRS alan hastalarda nörokognitif sonuçların 4 ayda daha kötü olduğu gözlemlenmiştir (Chang ve diğerleri, 2009).

Çeşitli histolojilerde, SRS tümör kontrol oranı yüksektir. Bununla birlikte, tümör hacimleri farklı tepkiler gösterebilir, meme kanserleri daha hızlı ve daha kapsamlı bir şekilde gerileme gösterir. Klinik amaç ödemde hızlı tümör gerilemesi ve iyileşme sağlamaksa karar vermede önemli olabilir. Doğal olarak, tümör hacmi arttıkça tümör kontrol oranları düşer. Artan radyasyon dozu daha yüksek kontrol oranlarına neden olur ancak toksisiteyi önlemek için bir doz azaltma yaygındır. Daha da önemlisi, SRS, geleneksel olarak melanom ve renal hücreli karsinom dâhil olmak üzere radyasyona dirençli olarak kabul edilen tümörler için etkilidir (Wolf ve diğerleri, 2016).

Radyasyona dirençli histolojilerin beyin metastazları için SRS dozlarının arttırılmasını düşünmekle birlikte, 20 Gy'nin dozu genellikle, RTOG 9005 (bir doz) tarafından belirlenen, yalnızca tek başına histoloji yerine metastatik lezyonun maksimum çapı ile belirlenir (Shaw ve diğerleri, 2000).

Kondziolka ve arkadaşlarının yaptığı 1-3 beyin metastazı olan ve renal hücreli karsinom, melanom ve sarkom gibi radyasyona dirençli histolojileri olan 36 hastanın bir faz II çalışmasında doz yükseltme çalışmasının sonuçlarıyla tutarlı olan metastazların büyüklüğüne dayanan dozlar kullanılarak sadece SRS ile tedavi uygulamışlardır. Bununla birlikte araştırmacılar, TBRT ihmal edildiğinde intrakraniyal başarısızlıkların yüksek olduğu sonucuna varmış olsa da bu çalışmada hastaların sağkalım sürelerinin TBRT ile kombine SRS uygulanarak tedavi edilmiş çok sayıda hasta serisi ile tutarlı olduğu sonucuna varmıştır (Kondziolka, Shin, Brunswick, Kim ve Silverman, 2014).

Kondziolka ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında ise, 1-4 beyin metastazı olan hastalar için SRS kullanılarak çoklu randomize kontrollü çalışmalar gerçekleştirilmiştir. SRS'nin sınırlı sayıda beyin metastazı olan hastalar için herhangi bir faydası olup olmadığını belirlemek için denemeler yapılmıştır. Bildirilen ilk çalışmada, 2-4 beyin metastazı olan hastalarda TBRT'nin TBRT-SRS kombinasyonu ile etkisi karşılaştırılmıştır. TBRT ve SRS grubunda tek başına TBRT ile karşılaştırıldığında daha uzun bir ortalama sağkalımı gözlemlenmiştir (11'e 7,5 ay; $p = 0.22$). Araştırmacılar ayrıca SRS kullanımına bağlı nörolojik veya sistemik morbidite bulgusu da bulamamışlardır (Kondziolka ve diğerleri, 1999).

Çok kurumlu bir çalışmada (RTOG 9508), bir ile üç beyin metastazı olan hastalarda konsolidatif SRS'nin rolünü araştırılmıştır. Toplam 333 hasta ile TBRT ve SRS'ye (167 hasta) ve sadece TBRT'ye (164 hasta) randomize edilmiştir. İki grup arasında ortanca genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (sadece TBRT için 6.5 ay ve SRS ile sadece TBRT için 5.7 ay; $p = 0.14$). Bununla birlikte, önceden planlanmış bir alt küme analizi, tek bir beyin metastazı olan hastalar için TBRT ve SRS grubunda hayatta kalma avantajı göstermiştir (6,5'e karşı 4,9 ay; $p = 0.0393$). TBRT ve SRS gruplarındaki hastalar ayrıca 6 aylık takipte sadece TBRT olanlara göre daha yüksek Karnofsky performans durumu (KPS) skorlarına sahiptir (% 43'e % 27; $p = 0.03$).

Ancak, söz konusu araştırmanın iki ana eleştirisi yapılmıştır. Birincisi, hastaların % 43'ünde beyin takibinde görüntüleme eksikliği olmasıdır. İkincisi, TBRT ve SRS grubundaki hastaların % 19'unun SRS almadığı için büyük bir iki taraflı geçiş oranı bulunmaktadır ve TBRT grubundaki hastaların %17'sine iyileştirme SRS'si verilmiştir. Bu sınırlamalara rağmen, bu iki çalışma, bir ile üç metastazı olan hastaların tedavisinde TBRT ile birlikte SRS'nin açık bir faydasını göstermiştir (Andrews ve diğerleri, 2004), Chang ve diğerleri (2009) MD Anderson Kanser Merkezinde gerçekleştirdikleri randomize çalışmalarında sadece SRS veya SRS ile birlikte TBRT' nin bir ile üç beyin metastazı olan hastalar için nörobilişsel sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bilişsel gerilemenin değerlendirildiği toplam 58 hasta (sadece 30 SRS - 28 SRS ve TBRT) karşılaştırılmıştır. Ara analizler, SRS ve TBRT grubundaki hastaların, sadece SRS ile tedavi edilen hastalara kıyasla (sırasıyla% 52'ye karşı% 24) Hopkins Öğrenme Testi Revize kullanılarak bilişsel düşüş ve hafıza açıkları gösterme olasılıklarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Önceki tüm çalışmalarla uyumlu olarak, SRS + TBRT grubunda 1 yılda merkezi sinir sisteminin rekürrensinden olmaması tek başına SRS ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (%73'e% 27; $p = 0,0003$). Medyan ve 1 yıllık sağkalım sadece SRS grubu, SRS ve TBRT kombine grubundaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 15,2'ye karşı 5,7 ay ve% 63'e karşı % 21; $p = 0,003$). Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar, yeni tanı konulan beyin metastazları olan hastalarda uzun süreli hafıza ve bilişsel yetenekleri korumak için yakın klinik izleme, müteakip kurtarma terapisi ile birlikte tek başına SRS kullanılmasını önermişlerdir. Bu tedavi şekli üç veya daha az beyin metastazı olan hastalarla sınırlı olmalıdır (Chang E. L., 2009).

Dörtten fazla beyin metastazı ile başvuran hastalarda, sadece SRS tedavisinin etkinliği için mevcut kanıtlar az ve retrospektif verilerle sınırlıdır.

Serizawa ve diğerleri (2000)'in çalışmasında, 62 hastada Gamma-knife ile SRS ve 34 hastada TBRT ile bir ile on beyin metastazıyla başvuran küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 96 hastanın sağ kalımını araştırmışlardır. Bu hastalar 1990 ile 1999 arasında tedavi edilmiştir. TBRT grubuyla karşılaştırıldığında, SRS grubunun ortalama yaşam süresi daha fazladır (377 vs 199 gün; $p = 0,0158$), SRS grubunda nörolojik olarak daha konformal bir fonksiyon gözlenmiş ($p = 0,0237$) ve daha uzun

yaşam süresi (737 vs 270 gün; $p = 0,0007$) elde edilmiştir (Serizawa ve diğerleri, 2000).

Park ve diğerleri (2009) tarafından yürütülen ikinci bir retrospektif çalışmada Gamaknife ile SRS (14 hasta) ile TBRT (19 hasta) kullanılarak tedavi edilen 2-20 beyin metastazı olan hastalar incenmiştir. Altı aylık ve 1 yıllık genel sağkalım oranları SRS grubunda %64,3 ve 47,7 iken, TBRT grubun da sırasıyla %42,1 ve %10,5 olarak gözlemlenmiştir. Ortalama sağkalım süresinin SRS grubunda 32 hafta ve TBRT grubunda 24 hafta olduğu belirtilmiştir. SRS grubunda toplam sağkalım süresinin de daha uzun olduğu görülmüştür ($p = 0,04$) (Park ve diğerleri, 2009).

Hunter ve diğerleri (2012) tarafından tek bir fraksiyonda SRS ile tedavi edilen dörtten fazla beyin metastazı olan 64 hastadan oluşan bir grup retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. Tedavi sonrası ortalama sağkalımın 7,5 ay olduğunu bulmuşlardır. KPS skoru ≥ 80 , genel sağkalıma etkisi tedaviyi önemli derecede etkilediği sonucuna ulaşmışlardır. (KPS ≥ 80 için 4,8 ay, KPS ≥ 80 için 8,8 ay; $p = 0,0097$) (Hunter ve diğerleri, 2012) .

Raldow ve diğerleri (2013) çalışmalarında, Ekim 2000 ile Eylül 2010 arasında tedavi gören dörtten fazla beyin metastazı olan 103 hasta (hastalar bir ile dört beyin metastazı için önceden SRS tedavisi almış olabilir ancak bunlar TBRT uygulanmamış hastalardır) için retrospektif analizler yaparak SRS'nin etkisini değerlendirmişlerdir. Medyan sağkalım tüm hastalar için 8,3 ay, beş ile dokuz veya ondan daha fazla beyin metastazı olan hastalar için 7,6 ve 8,3 aydır. İntrakraniyal kaybın on veya daha fazla metastaz bulunan hastalarda, beş ila dokuz metastaza karşı daha yüksek tespit edilmiştir. KPS, genel sağkalımı etkileyen tek önemli değişken olarak belirlenmiş ve beyin metastazlarının sayısına bakılmaksızın, dikkatle seçilmiş hastalar için SRS'nin makul bir tedavi yöntemi olduğunu ileri sürülmüştür (Raldow, Chiang, Knisely ve James, 2013).

2.2.5. Doz

Hedef volüme uygulanacak olan dozlar reçeteli doz veya minimum dozlar olarak tanımlanır. Radyocerrahide sıklıkla 18-25Gy dozlar beyin metastazları için uygulanır. Gamaknife ile tedavilerde ise hedef volüm içerisinde homojen olmayan doz dağılımı elde edildiği için minimum doz genellikle maksimum dozun %50 izodozuna karşılık

gelir. Bu yüzden Gamaknife tedavilerinde maksimum doz 36- 50 Gy arasındadır. RTOG 9005 raporuna göre dozlar, <20 mm çapında bir tümör için 24 Gy, 21-30 mm için 18 Gy ve 31-40 mm çapında tümörler için 15 Gy olarak tavsiye edilmektedir (Shaw ve diğ rleri, 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada kullanılan tedavi yöntemleri, Afyon Sağlık Bilimleri  niversite Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Retrospektif olarak incelenen hastaların seçiminde öncesinde TBRT almış çoklu beyin metastazına sahip hastalar tedaviye dâhil edilmiştir. Çalışmada kullanılan hasta sayısı 21'dir. Hasta seçimi beyindeki lezyon sayılarına göre belirlenmiş olup en az 2 en fazla 11 lezyona sahip hastalar çalışmada yer almıştır. apı 40mm den büyük lezyonların SRS ile tedavi

doz limitleri belirlenmediği için hasta seçiminde lezyon çapının 40 mm den büyük olmamasına dikkat edilmiştir.

3.1. Toshiba BT

Bu cihaz sahip olduğu 16 kesitli dedektör yapısı sayesinde çok hızlı ve detaylı çekimlere imkân tanımaktadır (Şekil 1). Gantrinin 0.75 saniyelik rotasyon süresi ile tüm vücudu 1 dakikanın altında MPR (Measured Perfusion Reduction) ve 3D işlemlerinin tamamının yapılabilmesini sağlayacak şekilde ince kesitlerle tarayabilmek mümkündür. Ayrıca, hasta masasının 180cm'lik tarama mesafesi ile hasta baştan ayağa taranırken hastanın yerinden kalkmasına da gerek kalmamaktadır. Cihaz 72cm'lik gantri açıklık çapı ve 205kg'lık hasta masası ile obez hastaların tetkiklerini de olanaklı kılmaktadır.



Şekil 1. Tomografi cihazı

3.2. Varian Trilogy lineer hızlandırıcı

Trilogy eksternal uygulanan radyoterapide kullanılan bir lineer hızlandırıcıdır (Şekil 2). 6 MV ve 15MV foton (X ışını) düzleştirilmiş ışınlara 6 MV FFF düzleştirilmemiş ışına sahiptir. 4, 6, 9, 12, 16, 20 MeV elektron enerjisi üretmektedir. Doz hız aralığı 6 MV ve 15MV enerjileri için 100-600 MU/dk , 6 MVFFF için 550-1400MU/dk dır. Trilogy, ismini donanım özellikleri sayesinde 3 farklı tedaviyi de yapabilmesinden dolayı almıştır. Bu tedaviler IMRT ,IGRT ,SRS tir. Bu tedavilerin yanında Rapidarc lisansı ile beraber Modulated Arc Therapy (VMAT) de yapılabilir.

Kaynak cilt mesafesi 100 cm’de maksimum 40cm x 40cm alan boyutu olan merkezde 20 cm boyunca yaprak kalınlığı 0,5cm ve bunun dışındakiler ise 1cm yaprak kalınlığına sahip 60 çift yapraktan oluşan Millenium MLC-120 model MLC’e sahiptir. 10°, 15°, 20°, 25°, 30°, 45°, 60°’lik dinamik kama filtreler ve 15°, 30°, 45°, 60°’lik fiziksel kama filtreler sahiptir. Doz dağılımı ve görüntülemeyi düşük seviyede etkileyen karbon fiber malzemeden üretilmiş tedavi masası mevcuttur.



Şekil 2. Varian Trilogy lineer hızlandırıcı cihazı

3.3. Flattening Filter Free(FFF) Tekniğı

Foton ışınları, yüksek enerji elektron ışını ile yüksek - Z hedefinin bombardımanı ile üretilir. Bremsstrahlung sonucu ortaya çıkan megavoltage enerjisindeki ışınlar, merkezdeki en yüksek yoğunluğa sahip zil şeklindeki bir doz profili sunar. Geleneksel

lineer hızlandırıcılarda, düzleştirme filtresinin yerleştirilmesiyle işlem alanı boyunca (en azından nominal olarak) uniform yoğunluk elde edilir. Böylece klasik konformal ark terapisinde hedef volümde homojen doz dağılımı oluşturulmaya çalışılır. Bununla birlikte, modern radyoterapi pratiği şimdi rutin olarak daha uygun doz dağılımları oluşturmak için yoğunluk modülasyonlu radyasyon terapi (IMRT) ve Volümetrik ARK Terapi (VMAT) gibi akıcılık değiştirici teknikleri kullanmaktadır. Bu gibi durumlarda, yassılaştırma işleminde yassılaştırma filtresi gereksiz hale gelir (O'Brien, Gillies, Schwartz, Young ve Davey, 1991). Ek olarak, küçük alanlar için (stereotaktik prosedürlerde kullanıldığı gibi), düzleştirme filtresi olmadan bile, tedavi alanı merkezi birkaç santimetrede neredeyse düzdür, tekrar düzleştirme filtresini gereksiz kılmak; ayrıca, ne hastalar ne de hedefler düz olmadığı için, düzleştirici filtre içermeyen (FFF) alanlar orta ve hatta büyük hedefler için yararlı olabilir (Vassiliev ve diğerleri, 2006)

FFF ışınları, geleneksel foton ışınlarına kıyasla birçok farklı özelliğe sahiptir. Farklı ışın profillerine ve daha yüksek doz oranlarına, aynı zamanda farklı bir foton enerji spektrumuna ve farklı kafa saçılma özelliklerine sahiptirler. Sonuç olarak, ışınların özellikleri (daha keskin penumbra, daha az kafa saçılması ve hedef dışında daha az alan dozu), dozimetre tepkisi (artan iyon rekombinasyonu), tonoz koruması ve hatta radyobioloji dâhil olmak üzere FFF ışınlarına özgü özellikler vardır (Xiao ve diğerleri, 2015).

3.4. Eclipse tedavi planlama sistemi

Eclipse Tedavi Planlama sistemi (Varian Headquarters, Palo Alto, California, USA) BT Simülatörden gelen görüntüleri 3BKRT,IMRT ve VMAT uyumlu hale getirerek tedavi planlarının oluşturulmasını, doz dağılımlarının hesaplanmasını kolaylaştırmakta ve tedavinin doğru bir şekilde yapılmasını sağlamaktadır. Ayrıca vücut boşluklarına ve doku arasına yapılan Brakiterapi tedavilerinde doz planlamalarını da yapmaktadır. Gerçek zamanlı pozisyon planlamalarında (RPM; Real-time Position Management), 4.boyut olan zamanın hesaplanmasıyla, özellikle akciğer gibi hareketli organlardaki tümörlerin doğru hesaplanmasını sağlamaktadır. Eclipse tedavi planlama sistemi ile birlikte RAPIDARC aygıtında tedavi edilen

hastaların özellikle bireysel hasta planlamalarının daha düzenli, daha hızlı ve daha uyumlu olması sağlanmaktadır.

Eclipse, doz hesaplamasının hızını ve doğruluğunu sürekli olarak geliştiren ve yeni gelişmeleri klinik olarak erişilebilir olduklarında birleştiren açık, dinamik bir planlama ortamıdır. Eclipse, farklı tedavi yöntemleri için optimum algoritmayı bütünleştirir. Foton saçılım çekirdeklerini çoklu yanal yönlerde kullanarak, Anisotropic Analitik Algoritma (AAA) doz hesaplaması, doku heterojenitesini oluşturur. Acuros XB gelişmiş doz hesaplama algoritması, harici foton ışını planlamasının iki stratejik ihtiyacına yöneliktir. Bunlar doğruluk ve hızdır. Acuros XB, Lineer Boltzmann transport denklemini çözmek için karmaşık bir teknik kullanır ve doğrudan heterojenitelerin doz hesaplamalarındaki etkilerini açıklar. Hızlı elektron Monte Carlo (eMC) tekniği standart EGS4 Monte Carlo yöntemlerine dayanır ancak hastadaki elektron taşıma adımlarının sayısını azaltır. EMC tekniği, taşıma hassasiyetinde standart Monte Carlo simülasyonu ile karşılaştırılabilir.

SRS planlama işbirliğini en üst düzeye çıkarmak için Eclipse kullanılır. Çünkü multidisipliner ekipler birlikte kolay ve verimli bir şekilde çalışabilir. Eclipse, çerçeveli veya çerçevesiz immobilizasyon ve yoğunluk modülasyonlu veya koni bazlı tedaviler için planlamayı bütünleştirir. Bu da başka bir planlama sistemi öğrenmeye gerek kalmadan stereotaktik tedavilerin bir klinisyenin hizmet portföyüne eklenebileceği anlamına gelir. Eclipse'de, diğer radyasyon tedavisi planlama hizmetleri için arayüzler dâhil edilir ve stereotaktik planlama için aynı sezgisel arayüzü kullanır (URL1, 2019).

3.5. VMAT Doz Optimizasyon Algoritmaları

VMAT gibi tedavi teknikleri bilgisayar üzerinden arka planda çalışan Monte Carlo, AAA vb. hesaplama algoritması sayesinde optimize edilip planlanmaktadır. VMAT tekniğinde hasta tedavi masasında sabittir ve tedavi cihazı ise hastanın etrafında dönmektedir. Bu dönme esnasında, kanserli dokuya odaklı şekilde cihazın baş kısmında bulunan hareketli kurşun yaprakların modülasyonları ile doz yoğunluğu ayarlanmaktadır. Bu teknik sayesinde hedef hacime gerekli dozun verilmesi ve çevresindeki sağlıklı dokuların ise korunması sağlanmaktadır.

3.6. Hasta seçimi

Bu çalışmada, hasta seçimi lezyon sayısına göre belirlenmiştir. Tablo 4 'te ise bu hastalar sırasıyla numaralandırılmış ve bunlara ait cinsiyet, yaş, tümör sayısı ve toplam tümör hacmi gibi bilgilere yer verilmiştir.

Tablo 4. Çoklu beyin metastazi hastalarının özellikleri

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Tümör Sayısı	Toplam Tümör Hacmi (cc)
Hasta 1	Erkek	56	2	8,5
Hasta 2	Erkek	57	2	5,1
Hasta 3	Erkek	66	2	26,5
Hasta 4	Kadin	49	2	8,1
Hasta 5	Erkek	71	2	3,4
Hasta 6	Erkek	67	3	27,2
Hasta 7	Erkek	70	3	7,4
Hasta 8	Kadin	51	3	28,5
Hasta 9	Erkek	55	4	37,7
Hasta 10	Erkek	63	4	13,5
Hasta 11	Erkek	62	4	17,6
Hasta 12	Erkek	58	4	14,3
Hasta 13	Erkek	58	4	23,7
Hasta 14	Erkek	64	4	27,1
Hasta 15	Erkek	65	5	10,6
Hasta 16	Erkek	74	5	7,4
Hasta 17	Erkek	66	6	84,7
Hasta 18	Erkek	70	7	20,7
Hasta 19	Erkek	58	8	40,1
Hasta 20	Erkek	53	11	35,3
Hasta 21	Erkek	50	11	18,8

Randomize olarak seçilen 21 çoklu beyin metastaslarına sahip hastaların sırt üstü pozisyonda ön ve arka kranial destek sağlayan termoplastik maske kullanılarak immobilizasyonu sağlanmış olup 1mm kesit kalınlığında kontrast madde içermeyen bir BT taraması yapılmıştır.

BT görüntüleri 1,5 mm aralıklı T1 kontrastlı MR görüntüleri ile tedavi planlama bilgisayarında füzyon edilmiştir. MR görüntüleri üzerinden brüt tümör hacmi (GTV) ve risk altındaki organlar (OAR) tıbbi onkoloji uzmanı tarafından çizilmiştir. GTV'den 2mm izotropik marj verilerek hedef hacim (PTV) oluşturulmuştur. 21 hastada 2-11 arasında beyin lezyonlarına sahip hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hasta seçiminde en büyük PTV çapı 40mm geçmeyecek şekilde olmasına dikkat edilmiştir. RTOG 90-05 protokolüne göre belirlenen SRS dozları dikkate alınarak tümör çapı 0-20mm 24 Gy, 20-30mm arası 18Gy, 30-40 mm arası 15 Gy olmak üzere farklı doz seviyeleri kullanılmıştır. Kritik organlar QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) değerlerine göre sınırlandırılmıştır. Hedef volümlerin kritik organ yakınlığına göre izin verilen doz toleransı aştığı durumlarda ise fraksiyone tedaviler uygulanmıştır. Optimizasyon için düşünülen OAR'lar şunlardır: Beyin-PTV 12Gy (12 Gy doz alan sağlıklı beyin dokusunun yüzde hacim oranı), Beyin-PTV 8Gy (8 Gy doz alan sağlıklı beyin dokusunun yüzde hacim oranı), lensler, kiazma, optik sinirler, beyin sapı ve kohlealardır. Planlamada her bir tümörün çevre dokuları göz önüne alınarak sağlıklı doku ve kritik organların en az ışınlanacağı tümör hacminin ise maksimum dozu alacak şekilde gantry rotasyonu, masa açısı ve kolimatör açısı verilerek her bir lezyona özgü planlamalar yapılmıştır.

Optimizasyonda sağlıklı dokularının optimum seviyede korunmasını sağlamak ve aynı zamanda dozu hedef hacme hapsetmek için her lezyona 0-1mm ve 1-2mm arası marjlar verilerek 2 katmanlı ringler oluşturulmuştur. Planlama esnasında oluşan doz çakışmalarını engellemek için özel yapılar oluşturup optimizasyona geri dönülerek sağlıklı dokuda istenmeyen doz çakışmalarının önüne geçilmiştir. Ayrıca optimizasyon sisteminde hedef hacimlerin her bir vokselinde doz gradyanını dikleştirerek dozu normal dokulara sınırlamak için NTO özelliği kullanılmıştır. Hedef hacim %95'e göre normalize edilmiştir.

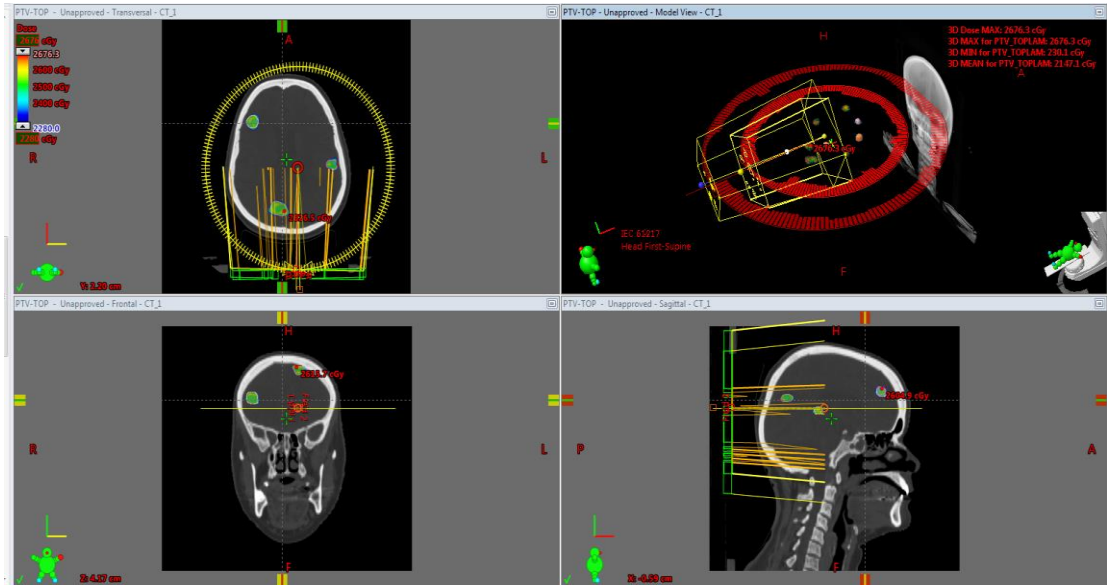
3.6.1. Planlamanın özellikleri

Her hastanın planları VMAT tekniği kullanılarak yapılmıştır. Çalışmalarda 6 MV ve 6 FFF enerjilerine sahip iki farklı modülasyon kullanılmıştır. Çalışma tek merkezli VMAT ve çok merkezli VMAT olarak iki kısımdan oluşmaktadır.

Çalışmanın birinci kısmında filtreli enerji modülasyonları kullanarak Eclips tedavi planlama bilgisayarının conturing bölümünde, her hastanın lezyonları toplanmış ve PTV-TOP olarak bir yapı oluşturulmuştur. TPS'nin planlama aşamasında PTV-TOP merkez alınarak, 360 derece gantry rotasyonuna sahip eş düzlemsel alanlar kullanılmıştır. Tümör lokalizasyonları dikkate alınarak gantry rotasyonları gözlerde kısıtlanarak en uygun optimizasyonlar elde edilmeye çalışılmıştır. Bu planlar T-VMAT planları ile adlandırılmıştır.

Ayrıca bu aşamada TPS'nin conturing kısmında tümör hacimlerine 0.1mm marj verilerek yeni yapılar oluşturulmuştur. Bu yapılar PTV-TOP merkez alınıp önceki adımlar kullanılarak tekrar optimizasyonu yapılmıştır. Bu planlar T-VMAT+M olarak adlandırılmıştır.

Bu çalışmalar 6 FFF enerjisi içinde aynı adımlar kullanılarak planlanmıştır. Bu planlar FFF-T-VMAT ve FFF-T-VMAT+M olarak adlandırılmıştır. Şekil 3'te tek izomerkezli planlamanın örnek görüntüsü verilmiştir.



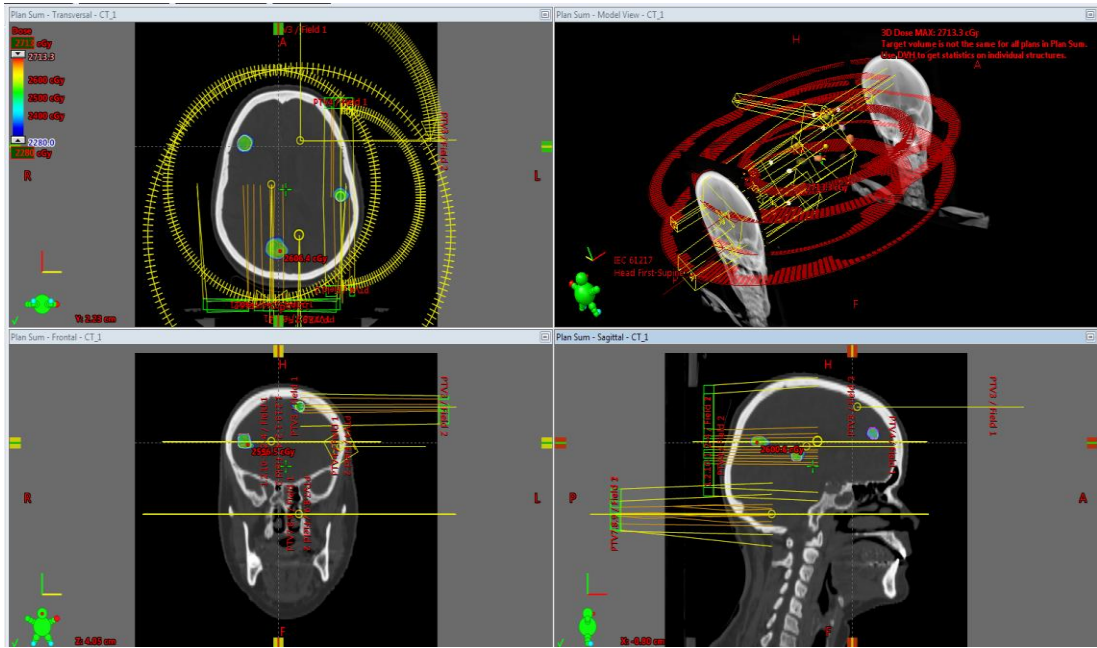
Şekil 3. Tek izomerkezli planlamanın örnek görüntüsü

Çalışmanın ikinci kısmında ise; TPS'de 6 MV enerjisi kullanılarak her planlamada 1 tümör merkezi hedef alınmıştır. Tümör lokalizasyonu ve kritik yapılar göz önünde bulundurularak (180 derece) gantry, kolimatör ve masa açısı verilerek optimizasyonu yapılmıştır. Hastada bulunan tümör sayısınca bu işlemler tekrarlanmıştır. Elde edilen planlar Plan Sum'da birleştirilerek Ç-VMAT olarak adlandırılmıştır.

Ayrıca her bir tümör hacmine 0.1mm marj verilerek yeni yapılar oluşturulmuştur. Önceki aşamada kullanılan adımların aynısı kullanılarak her bir tümör hacmi ayrı ayrı hesaplanmıştır. Elde edilen planlar Plan Sum’da birleştirilerek Ç-VMAT+M olarak adlandırılmıştır.

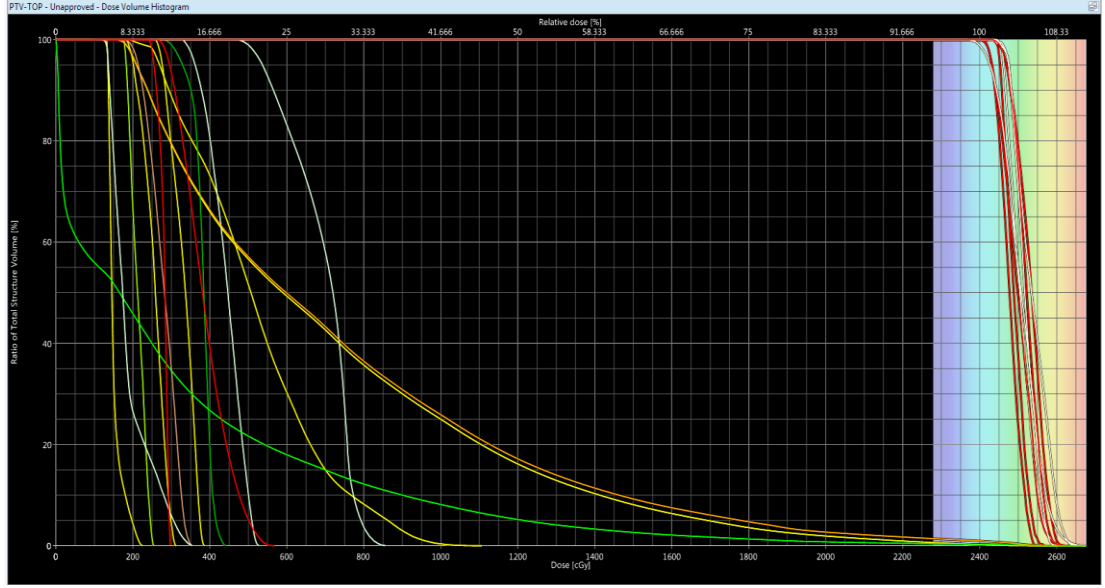
Bu çalışmalar 6 FFF enerjisi içinde tekrarlanarak FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M şeklinde adlandırılmıştır. Çok merkezli planlarda, birbirine çok yakın olan tümörler ortak merkez alınıp dozu RTOG protokollerine uygun olacak şekilde belirlenmiştir.

Şekil 4’te ise çok izomerkezli planlara ait örnek hasta görüntüsü verilmiştir.



Şekil 4.Çok izomerkezli planların örnek görüntüsü

Şekil 5’te ise tedavi planlaması yapılmış örnek hastanın PTV ve kritik organ dozlarının elde edildiği DVH görüntüsü verilmiştir.



Şekil 5. Tedavi planlaması yapılmış örnek hastanın PTV ve kritik organ dozlarının elde edildiği DVH görüntüsü

Planların karşılaştırılması için Paddick Konformalite İndeksi (PCI) ve Homojenite İndeksi (HI), formülleri ile hesaplanmış ve kritik organların aldığı doz değerleri DVH'den okunarak değerlendirilmiştir.

$$\text{Paddict konformite indeksi} = \frac{(\text{reçete dozunun içinde kalan hedef hacim})^2}{\text{hedef hacim} \times \text{reçete izodozu}} \quad (1)$$

$$\text{Homojenite indeks } i = \frac{\text{Maksimum nokta dozu}}{\text{Tedavi dozu}} \quad (2)$$

RTOG kriterlerine göre PCI değeri 1'e eşit olduğu durumda ideal bir plan olduğunu söylemek mümkündür. PCI 1'den büyük olduğu durumda hedef hacmin istenilen dozu yeterince almadığını göstermektedir. PCI 1'den küçük olduğu durumda ise hedef hacmin sağlıklı dokuyu da kapsayacak şekilde ışımlandığını göstermektedir (Ruggieri, 2018).

Homojenite indeks (HI) hedef hacim içerisindeki dozun ne kadar homojen olduğunu gösteren bir değerdir. Farklı planların doz homojenitesini karşılaştırmak için kullanılır. Klasik konformal radyoterapide hedef hacimde dozun homojen olması beklenirken

radiorerrahide ise sıcak dozların hedef hacim içerisinde olacak şekilde homojen olmayan doz dağılımları kabul edilebilir (Chin ve Regine, 2010).

3.7. İstatistik

Çalışmada IBM SPSS İstatistik Version 22 Programı kullanılmıştır. Tedavi planlamaları yapılmış hasta verilerinde öncelikle normallik analizi incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler arasında parametrik bir test olan ANNOVA testi, normal dağılım göstermeyen veriler arasında ise parametrik olmayan FRiEDMAN ANNOVA testi uygulanmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis H” testi ile incelenmiştir.

4. BULGULAR

Tezin bu bölümünde; Çoklu Beyin Metastazlı Hastaların Tedavi Yöntemlerine ait bulgular değerlendirilmiştir. Ayrıca hastalar lezyon sayılarına göre küçük, orta ve büyük olarak kendi içinde alt gruplara ayrılmıştır. Küçük grup; lezyon sayısı 4'ten az olan, orta grup; lezyon sayısı 4-6 olan ve büyük grup; lezyon sayısı 6'dan fazla olan hastalara ait bulgular olmak üzere herbiri ayrı ayrı incelenmiştir.

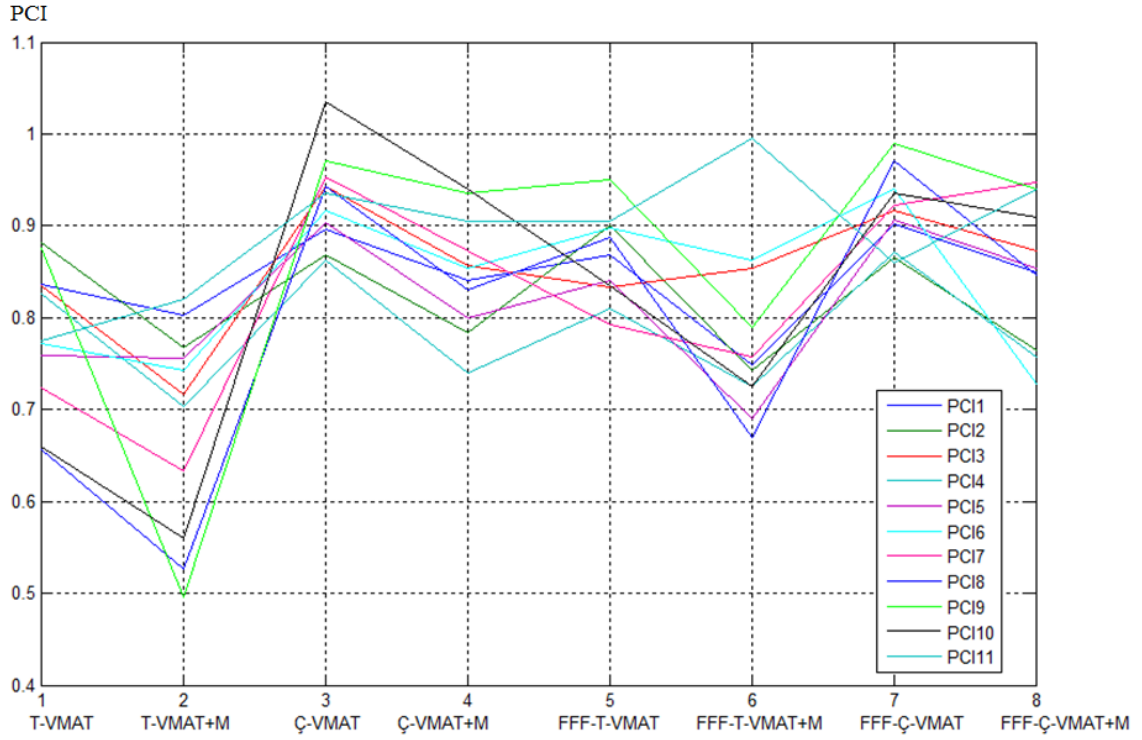
4.1. Çoklu Beyin Metastazlı Hastaların Tedavi Yöntemlerine Ait Bulgular

Çalışmanın bu kısmında tüm hasta grupları incelenmiş olup PCI, HI ve kritik organların aldıkları ortalama doz değerlerine ait bulgular sırasıyla tablolar halinde verilmiştir. Bu tablolara ait veriler ise MATLAB ortamında grafiklendirilip aşağıda şekiller halinde gösterilmiştir. Tablo 5'te tüm hastalar için PCI değerleri verilmiştir.

Tablo 5. Tüm hastalar için PCI değerleri

TÜM LEZYONLAR	T-VMAT	T- VMAT+M	Ç-VMAT	Ç- VMAT+M	FFF-T- VMAT	FFF-T- VMAT+M	FFF-Ç- VMAT	FFF-Ç- VMAT+M
PCI1	0,84	0,80	0,90	0,84	0,87	0,75	0,90	0,85
PCI2	0,88	0,77	0,87	0,78	0,90	0,74	0,87	0,77
PCI3	0,84	0,72	0,94	0,86	0,83	0,85	0,92	0,87
PCI4	0,83	0,70	0,86	0,74	0,81	0,73	0,87	0,76
PCI5	0,76	0,76	0,90	0,80	0,84	0,69	0,91	0,85
PCI6	0,77	0,74	0,92	0,85	0,90	0,86	0,94	0,73
PCI7	0,72	0,63	0,95	0,87	0,79	0,76	0,92	0,95
PCI8	0,66	0,53	0,94	0,83	0,89	0,67	0,97	0,85
PCI9	0,88	0,50	0,97	0,94	0,95	0,79	0,99	0,94
PCI10	0,66	0,56	1,04	0,94	0,84	0,73	0,94	0,91
PCI11	0,78	0,82	0,94	0,91	0,91	1,00	0,86	0,94
Ortalama	0,78	0,68	0,92	0,85	0,87	0,78	0,92	0,86
Ortanca	0,78	0,72	0,94	0,85	0,87	0,75	0,92	0,85
Standart sapma	0,07	0,10	0,05	0,06	0,04	0,09	0,04	0,07
En büyük	0,88	0,82	1,04	0,94	0,95	1,00	0,99	0,95
En küçük	0,66	0,50	0,86	0,74	0,79	0,67	0,86	0,73

Şekil 6’da ise Tablo 5’te verilen tüm hastalara ait PCI değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 6. Tüm hastalar için PCI grafiği

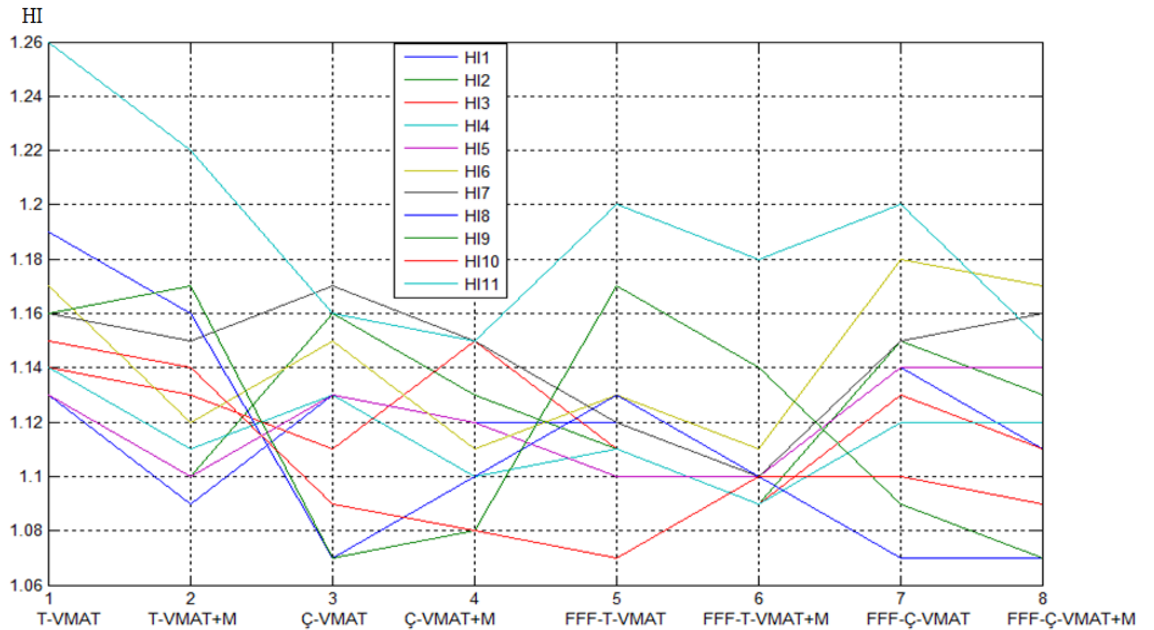
Tüm hastaların tedavi yöntemleri incelendiğinde PCI ortalaması en yüksek Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT planlarında elde edilmiştir.

Tablo 6’da tüm hastalar için HI değerleri verilmiştir.

Tablo 6. Tüm hastalar için HI değerleri

TÜM LEZYONLAR	T- VMAT	T- VMAT+M	Ç- VMAT	Ç- VMAT+M	FFF-T- VMAT	FFF-T- VMAT+M	FFF-Ç- VMAT	FFF-Ç- VMAT+M
HI1	1,13	1,09	1,13	1,12	1,12	1,10	1,14	1,11
HI2	1,13	1,10	1,16	1,13	1,11	1,09	1,15	1,13
HI3	1,14	1,13	1,11	1,15	1,11	1,09	1,13	1,11
HI4	1,14	1,11	1,13	1,10	1,11	1,09	1,12	1,12
HI5	1,13	1,10	1,13	1,12	1,10	1,10	1,14	1,14
HI6	1,17	1,12	1,15	1,11	1,13	1,11	1,18	1,17
HI7	1,16	1,15	1,17	1,15	1,12	1,10	1,15	1,16
HI8	1,19	1,16	1,07	1,10	1,13	1,10	1,07	1,07
HI9	1,16	1,17	1,07	1,08	1,17	1,14	1,09	1,07
HI10	1,15	1,14	1,09	1,08	1,07	1,10	1,10	1,09
HI11	1,26	1,22	1,16	1,15	1,20	1,18	1,20	1,15
Ortalama	1,16	1,13	1,12	1,12	1,12	1,11	1,13	1,12
Ortanca	1,15	1,13	1,13	1,12	1,12	1,10	1,14	1,12
Standar sapma	0,04	0,03	0,03	0,02	0,03	0,02	0,04	0,03
En büyük	1,26	1,22	1,17	1,15	1,20	1,18	1,20	1,17
En küçük	1,13	1,09	1,07	1,08	1,07	1,09	1,07	1,07

Şekil 7’de ise tüm ise Tablo 6’da verilen tüm hastalara ait HI değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 7. Tüm hastalar için HI grafiği

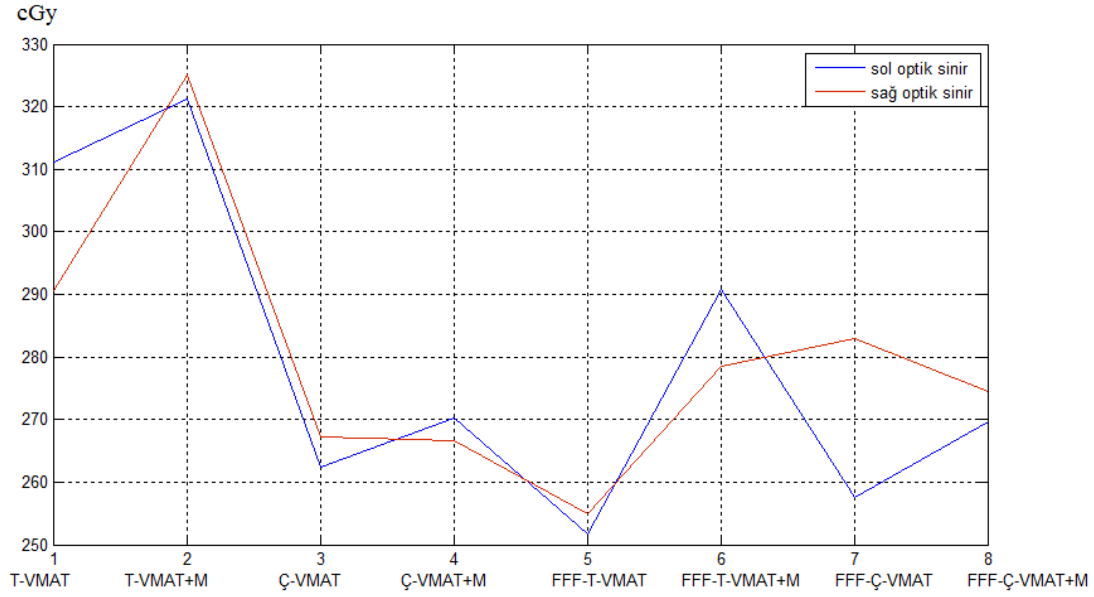
Tablo 7’de Tüm hastalarda optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo 7. Tüm hastalarda optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırması

Değişken (N=21)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Sol optik sinir			
T-VMAT ⁽¹⁾	311,22±231,20	277,5 [309,7]	$\chi^2=25,002$ p=0,001 [1-5,7] [2-5,7]
T-VMAT+M ⁽²⁾	321,31±273,54	287,0 [228,6]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	262,38±241,06	213,2 [304,1]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	270,30±222,45	256,1 [257,9]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	251,80±154,85	192,6 [285,9]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	290,78±204,48	234,8 [267,4]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	257,61±231,27	182,6 [274,7]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	269,64±220,98	271,5 [285,9]	
Sağ optik sinir			
T-VMAT	290,61±195,55	274,9 [262,7]	$\chi^2=9,700$ p=0,206
T-VMAT+M	325,01±249,69	308,9 [299,4]	
Ç-VMAT	267,28±215,97	202,4 [326,9]	
Ç-VMAT+M	266,68±207,45	221,1 [349,3]	
FFF-T-VMAT	254,88±127,85	275,4 [255,1]	
FFF-T-VMAT+M	278,50±164,50	255,3 [287,2]	
FFF-Ç-VMAT	282,93±240,61	183,9 [364,5]	
FFF-Ç-VMAT+M	274,40±221,76	224,8 [308,1]	
Beyin sapı			
T-VMAT	1005,66±619,33	834,9 [713,0]	$\chi^2=10,494$ p=0,162
T-VMAT+M	994,61±543,44	915,7 [872,4]	
Ç-VMAT	1021,64±635,57	754,5 [637,8]	
Ç-VMAT+M	1019,58±580,84	870,8 [615,8]	
FFF-T-VMAT	916,11±594,90	624,1 [617,4]	
FFF-T-VMAT+M	887,51±476,26	767,3 [703,2]	
FFF-Ç-VMAT	968,33±615,28	730,3 [577,9]	
FFF-Ç-VMAT+M	927,02±564,19	836,3 [542,0]	
Kiazma			
T-VMAT	552,63±629,56	406,0 [524,4]	$\chi^2=7,826$ p=0,348
T-VMAT+M	414,19±311,43	309,4 [326,1]	
Ç-VMAT	395,01±293,73	339,9 [478,4]	
Ç-VMAT+M	409,72±294,13	396,2 [445,3]	
FFF-T-VMAT	348,71±233,85	279,3 [329,1]	
FFF-T-VMAT+M	350,94±214,96	271,1 [361,3]	
FFF-Ç-VMAT	393,31±280,46	375,2 [437,5]	
FFF-Ç-VMAT+M	400,11±292,98	398,2 [427,5]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

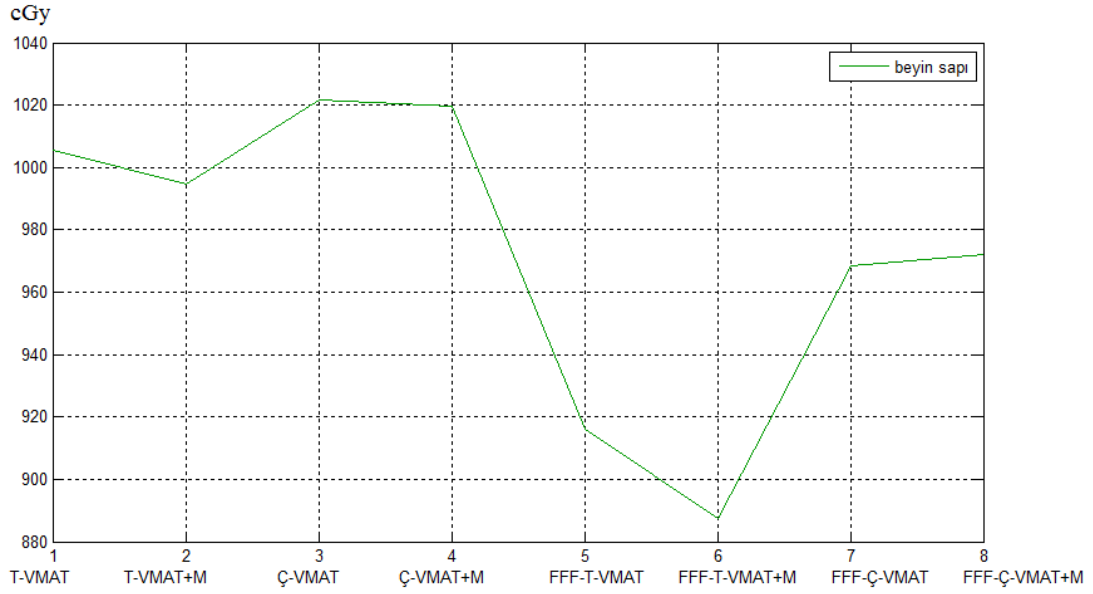
Şekil 8’de ise tüm ise Tablo 7’de verilen optik sinirlerin aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 8. Tüm hastalarda optik sinirler için ortalama doz grafiği

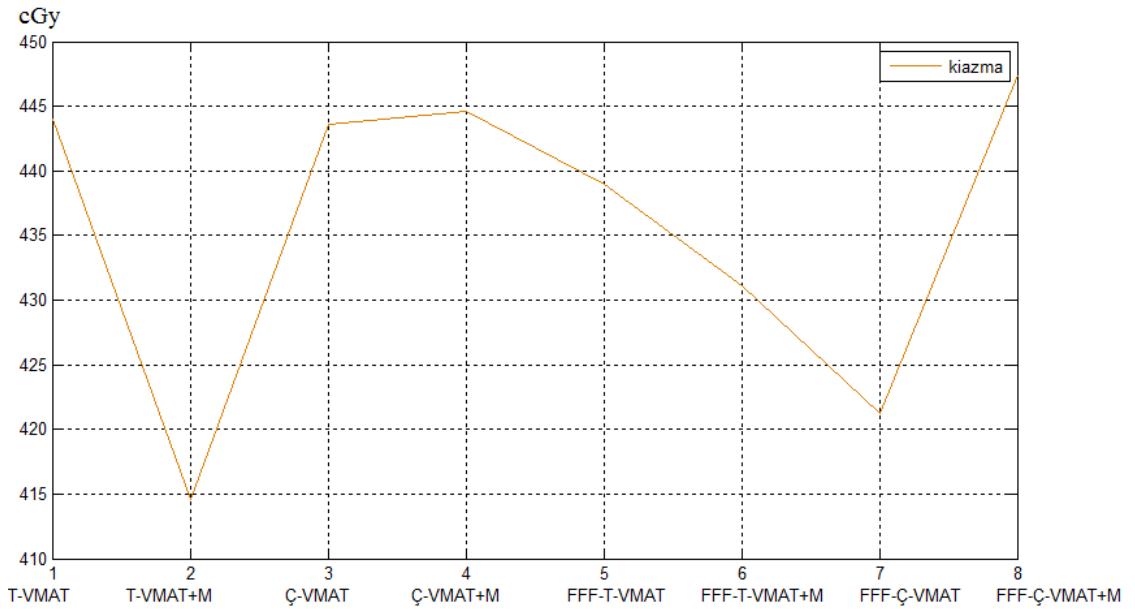
Tedavi yöntemlerine göre sol optik sinir ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=25,002$; $p=0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; sol optik sinir T-VMAT değerleri ile FFF-T-VMAT ve FFF-Ç-VMAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. FFF-T-VMAT ve FFF-Ç-VMAT ölçüm değerlerinin, T-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde, sol optik sinir T-VMAT+M değerleri ile FFF-T-VMAT ve FFF-Ç-VMAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. FFF-T-VMAT ve FFF-Ç-VMAT ölçüm değerlerinin, T-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 9’da tüm hastalar için Tablo 7’deki verilere göre beyin sapı’nın aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 9. Tüm hastalarda beyin sapı için ortalama doz grafiği

Şekil 10’da tüm hastalar için Tablo 7’deki verilere göre kiazma’nın aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 10. Tüm hastalarda kiazma için ortalama doz grafiği

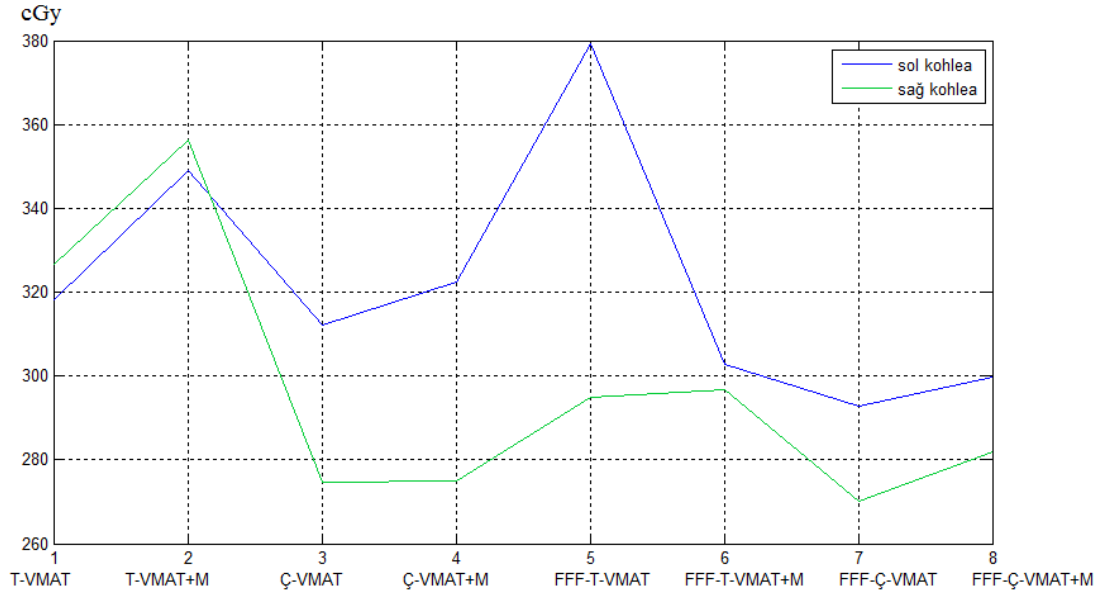
Tablo 8’de tüm hastalarda kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdankarşılaştırmaları yapılmıştır.

Tablo 8. Tüm hastalarda kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdankarşılaştırmalar

Değişken (N=21)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Sol kohlea			
T-VMAT	318,08±254,77	278,0 [436,6]	$\chi^2=4,108$ p=0,767
T-VMAT+M	349,14±290,33	278,9 [512,0]	
Ç-VMAT	312,26±241,75	243,5 [432,7]	
Ç-VMAT+M	322,38±227,11	360,7 [435,8]	
FFF-T-VMAT	379,26±471,06	226,8 [389,8]	
FFF-T-VMAT+M	302,63±242,47	249,9 [380,2]	
FFF-Ç-VMAT	292,70±218,30	262,6 [371,1]	
FFF-Ç-VMAT+M	299,84±202,14	297,1 [351,2]	
Sağ kohlea			
T-VMAT ⁽¹⁾	326,60±318,48	214,9 [487,2]	$\chi^2=25,773$ p=0,001 [2-3,4,7]
T-VMAT+M ⁽²⁾	356,37±357,39	232,3 [459,4]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	274,52±264,17	171,8 [512,5]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	275,04±272,22	169,5 [403,6]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	295,02±304,27	216,9 [297,5]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	296,82±284,05	210,4 [295,0]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	270,23±272,42	161,1 [425,1]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	282,06±278,79	172,4 [418,3]	
Sol lens			
T-VMAT ⁽¹⁾	185,53±126,87	154,8 [196,2]	$\chi^2=36,977$ p=0,000 [1-7,8] [2-7,8]
T-VMAT+M ⁽²⁾	190,47±136,50	156,8 [143,2]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	121,84±102,27	117,1 [122,2]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	126,32±106,49	105,9 [110,1]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	163,21±98,91	135,7 [179,2]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	169,45±117,21	132,1 [182,4]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	110,33±101,23	82,2 [101,6]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	118,06±92,30	91,4 [94,9]	
Sağ lens			
T-VMAT ⁽¹⁾	194,70±133,33	179,3 [250,7]	$\chi^2=35,540$ p=0,000 [1-3,7,8] [2-3,7,8]
T-VMAT+M ⁽²⁾	200,45±137,26	192,4 [212,3]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	122,64±102,85	91,3 [122,2]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	131,16±106,34	91,8 [109,9]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	165,67±106,29	143,3 [179,2]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	170,83±117,48	170,1 [224,4]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	123,32±97,18	89,9 [151,2]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	129,20±110,97	85,0 [147,0]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

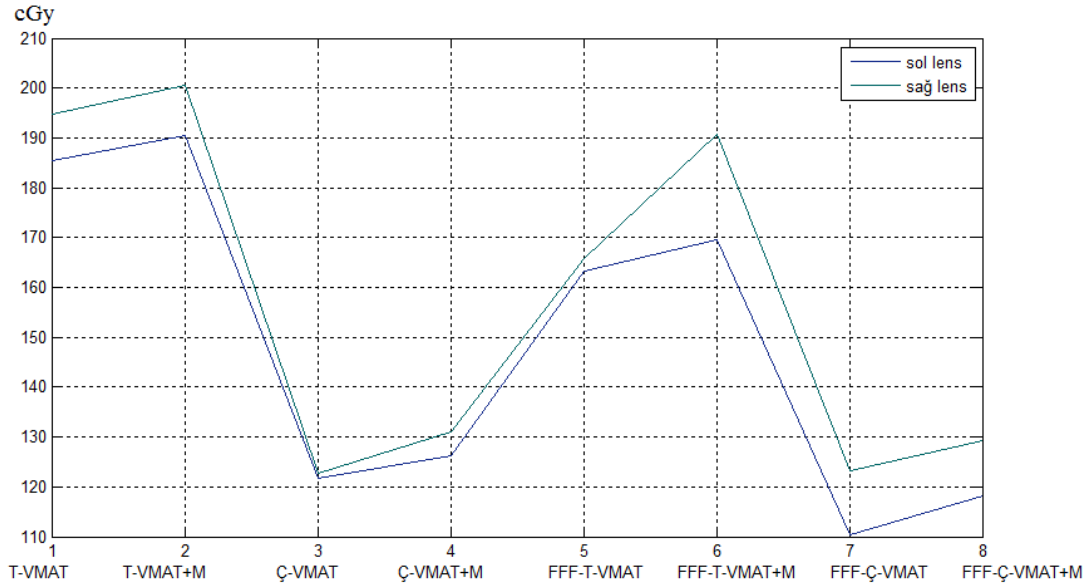
Şekil 11’de tüm hastalar için Tablo 8’deki verilere göre kohleaların aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 11. Tüm hastalarda kohlealar için ortalama doz grafiği

Tedavi yöntemlerine göre sağ kohlea ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=25,773$; $p=0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; sağ kohlea T-VMAT+M değerleri ile Ç-VMAT, Ç-VMAT+M ve FFF-Ç-VMAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ç-VMAT, Ç-VMAT+M ve FFF-Ç-VMAT ölçüm değerlerinin, T-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 12’de tüm hastalar için Tablo 8’deki verilere göre lenslerin aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 12. Tüm hastalarda lensler için ortalama doz grafiği

Tedavi yöntemlerine göre sol lens ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=36,977$; $p=0,000$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; sol lens T-VMAT değerleri ile FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-VMAT ölçüm değerlerinin, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde, sol lens T-VMAT+M değerleri ile FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-VMAT+M ölçüm değerlerinin, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tedavi yöntemlerine göre sağ lens ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=33,540$; $p=0,000$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; sağ lens T-VMAT değerleri ile Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-VMAT ölçüm değerlerinin, Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M

değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde, T-VMAT+M değerleri ile Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-VMAT+M ölçüm değerlerinin, Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

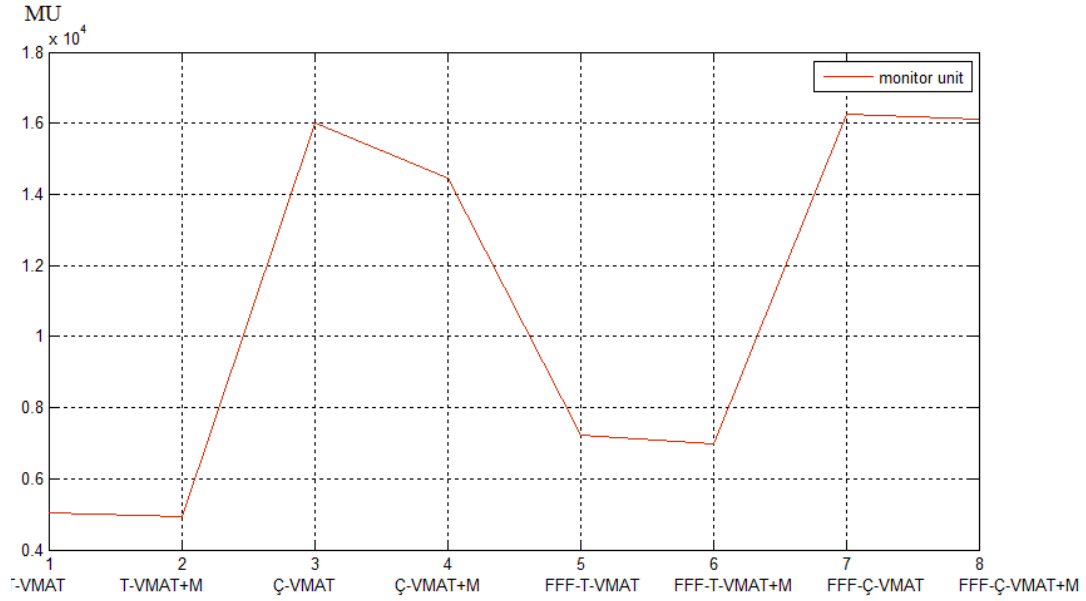
Tablo 9’da tüm hastalarda Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8Gy değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo 9. Tüm hastalarda Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8Gy değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırması

Değişken (N=21)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	Olasılık
Monitor unit			
T-VMAT ⁽¹⁾	4991,33±2041,90	4028,0 [1685,0]	$\chi^2=123,794$
T-VMAT+M ⁽²⁾	4970,48±2109,49	3822,0 [2503,0]	p=0,000
Ç-VMAT ⁽³⁾	15655,86±6170,16	14816,0 [10661,5]	[1-3,4,5,6,7,8]
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	14177,57±6049,05	13916,0 [9173,5]	[2-3,4,5,6,7,8]
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	7132,24±1854,27	6844,0 [2449,5]	[3-4,5,6]
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	7103,95±2045,25	6809,0 [2988,5]	[4-5,6,8]
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	16000,67±6851,34	13952,0 [11596,5]	[5-7,8]
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	15812,71±5899,60	14893,0 [10480,0]	[6-7,8]
Beyin-PTV12Gy			
T-VMAT ⁽¹⁾	8,31±10,70	4,8 [9,3]	$\chi^2=112,767$
T-VMAT+M ⁽²⁾	9,96±12,37	5,2 [10,5]	p=0,000
Ç-VMAT ⁽³⁾	4,19±4,35	2,4 [4,1]	[1-3,7]
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	5,66±5,52	3,8 [5,0]	[2-3,4,5,7,8]
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	6,26±6,53	4,7 [7,2]	[3-4,5,6,8]
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	8,39±8,33	5,1 [8,6]	[4-6,7]
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	3,94±4,17	2,3 [3,4]	[5-6,7]
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	5,38±5,35	3,7 [4,6]	[6-7,8] [7-8]
Beyin-PTV8Gy			
T-VMAT ⁽¹⁾	19,16±17,28	10,5 [24,4]	$\chi^2=118,650$
T-VMAT+M ⁽²⁾	22,01±19,41	14,4 [23,3]	p=0,000
Ç-VMAT ⁽³⁾	11,52±9,99	7,6 [10,1]	[1-2,3,4,7,8]
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	14,00±11,69	8,8 [11,1]	[2-3,4,5,7,8]
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	16,44±13,26	10,6 [17,8]	[3-4,5,6,7,8]
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	19,73±14,79	14,1 [21,3]	[4-5,6,7]
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	10,98±9,39	7,3 [9,4]	[5-6,7,8]
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	13,69±11,36	8,7 [12,2]	[6-7,8] [7-8]

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Şekil 13'te tüm hastalar için Tablo 9'daki verilere göre monitör unit değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.

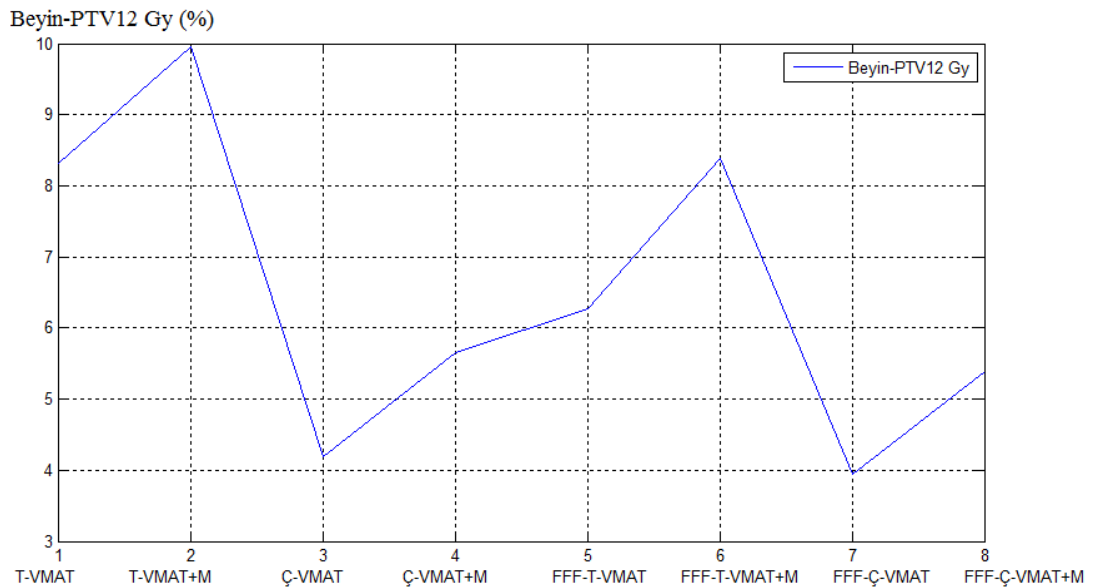


Şekil 13. Tüm hastalarda monitör unit değerleri için ortalama grafiği

Tedavi yöntemlerine göre monitör unit ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=123,794$; $p=0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; monitör unit T-VMAT değerleri ile Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-VMAT ölçüm değerlerinin, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Monitör unit T-VMAT+M değerleri ile Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-VMAT+M ölçüm değerlerinin, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Monitör unit Ç-VMAT değerleri ile Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT ve FFF-T-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ç-VMAT ölçüm değerlerinin, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT ve FFF-T-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha

yüksek olduğu tespit edilmiştir. Monitor unit Ç-VMAT+M değerleri ile FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ç-VMAT+M ölçüm değerlerinin, FFF-T-VMAT ve FFF-T-VMAT+M değerlerine göre daha yüksek, FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Monitor unit FFF-T-VMAT değerleri ile FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. FFF-T-VMAT ölçüm değerlerinin, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Monitor unit FFF-T-VMAT+M değerleri ile FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. FFF-T-VMAT+M ölçüm değerlerinin, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 14'te tüm hastalar için Tablo 9'daki verilere göre Beyin-PTV12Gy ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.

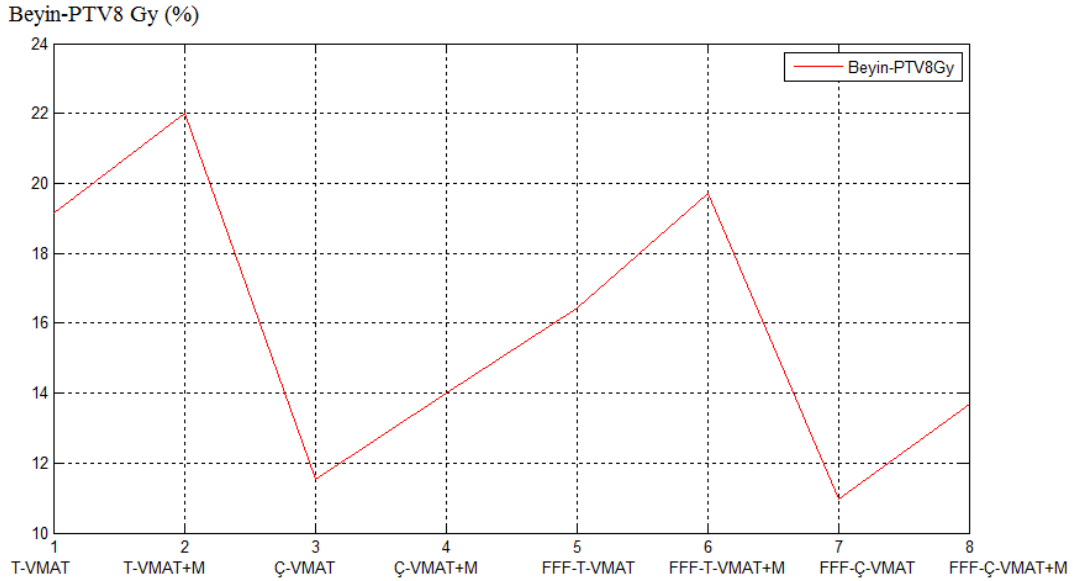


Şekil 14. Tüm hastalarda Beyin-PTV12Gy için ortalama yüzde doz grafiği

Tedavi yöntemlerine göre Beyin-PTV12Gy ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=112,767$; $p=0,000$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; Beyin-PTV12Gy, T-VMAT değerleri ile Ç-VMAT ve

FFF-Ç-VMAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-VMAT ölçüm değerlerinin, Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV12Gy T-VMAT+M değerleri ile Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-VMAT+M ölçüm değerlerinin, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV12Gy Ç-VMAT değerleri ile Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-TT-VMAT+M ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ç-VMAT ölçüm değerlerinin, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-TT-VMAT+M ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV12Gy Ç-VMAT+M değerleri ile FFF-TT-VMAT+M ve FFF-Ç-VMAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ç-VMAT+M ölçüm değerlerinin, FFF-T-VMAT+M değerine göre daha düşük, FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV12Gy FFF-T-VMAT değerleri ile FFF-TT-VMAT+M ve FFF-Ç-VMAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. FFF-T-VMAT ölçüm değerlerinin, FFF-T-VMAT+M değerine göre daha düşük, FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV12Gy FFF-T-VMAT+M değerleri ile FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. FFF-T-VMAT+M ölçüm değerlerinin, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV12Gy FFF-Ç-VMAT değerleri ile FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. FFF-Ç-VMAT ölçüm değerlerinin, FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 15’te tüm hastalar için Tablo 9’daki verilere göre Beyin-PTV8Gy ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 15. Tüm hastalarda Beyin-PTV8Gy için ortalama yüzde doz grafiği

Tedavi yöntemlerine göre Beyin-PTV8Gy ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=118,650$; $p=0,000$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; Beyin-PTV8Gy T-VMAT değerleri ile T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-VMAT ölçüm değerleri, T-VMAT+M değerlerine göre daha düşük, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV8Gy T-VMAT+M değerleri ile Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-VMAT+M ölçüm değerlerinin, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV8Gy Ç-VMAT değerleri ile Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ç-VMAT ölçüm değerlerinin, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre daha düşük, FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek

olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV8Gy Ç-VMAT+M değerleri ile FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M ve FFF-Ç-VMAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ç-VMAT+M ölçüm değerleri, FFF-T-VMAT ve FFF-T-VMAT+M değerlerine göre daha düşük, FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV8Gy FFF-T-VMAT değerleri ile FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. FFF-T-VMAT ölçüm değerleri ve FFF-T-VMAT+M değerlerine göre daha düşük, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV8Gy FFF-T-VMAT+M değerleri ile FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. FFF-T-VMAT+M ölçüm değerlerinin, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin-PTV8Gy FFF-Ç-VMAT değerleri ile FFF-Ç-VMAT+M değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. FFF-Ç-VMAT ölçüm değerlerinin, FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

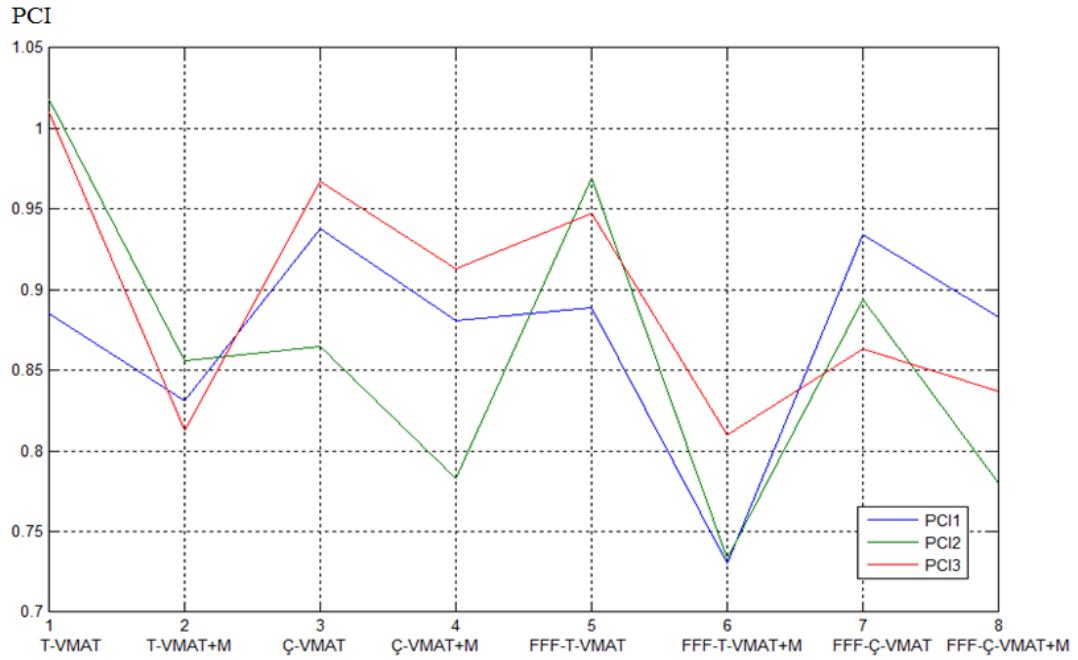
4.2. Lezyon sayısı 4'ten Az Olan Hasta Grubuna Ait Bulgular

Çalışmanın bu kısmında lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grupları incelenmiş ve burada PCI, HI ve kritik organların aldıkları ortalama doz değerlerine ait bulgular tablolar halinde verilmiştir. Bu tabolara ait ise MATLAB ortamında grafiklendirilip aşağıda şekiller halinde verilmiştir. Tablo 10'da lezyon sayısı 4'ten az hasta grubu için PCI değerleri verilmiştir.

Tablo 10. Lezyon sayısı 4'ten az hasta grubu için PCI değerleri

LEZYON<4	T- VMAT	T- VMAT+M	Ç- VMAT	Ç- VMAT+M	FFF-T- VMAT	FFF-T- VMAT+M	FFF-Ç- VMAT	FFF-Ç- VMAT+M
PCI1	0,89	0,83	0,94	0,88	0,89	0,73	0,93	0,88
PCI2	1,02	0,86	0,87	0,78	0,97	0,73	0,89	0,78
PCI3	1,01	0,81	0,97	0,91	0,95	0,81	0,86	0,84
Ortalama	0,97	0,83	0,92	0,86	0,94	0,76	0,90	0,83
Ortanca	1,01	0,83	0,94	0,88	0,95	0,73	0,89	0,84
Standart sapma	0,07	0,02	0,05	0,07	0,04	0,05	0,04	0,05
En büyük	1,02	0,86	0,97	0,91	0,97	0,81	0,93	0,88
En küçük	0,89	0,81	0,87	0,78	0,89	0,73	0,86	0,78

Şekil 16'da 4'ten az lezyona sahip hastalar için Tablo 10'daki verilere göre PCI değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



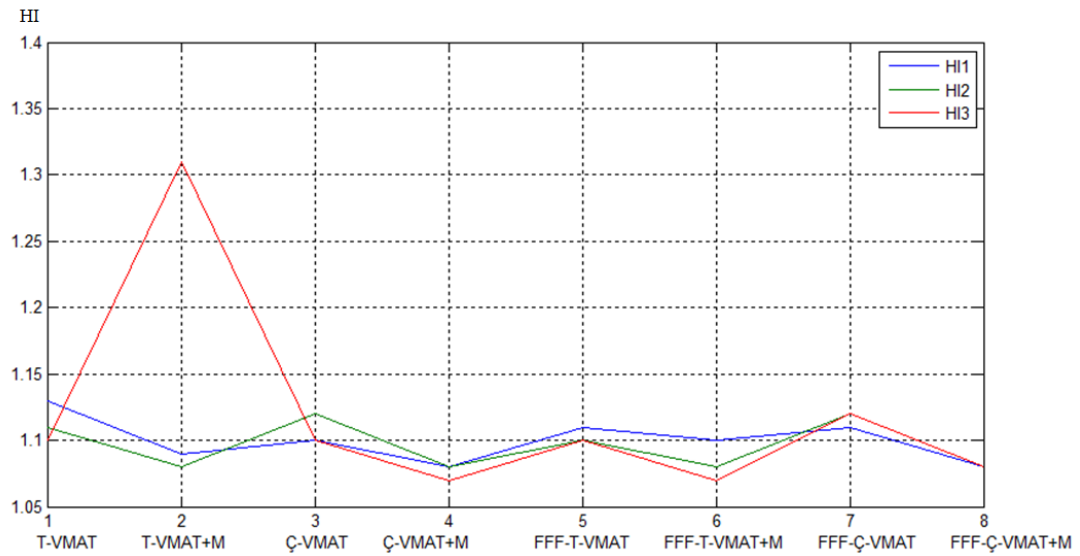
Şekil 16. Lezyon sayısı 4'ten az hasta grubu için PCI grafiği

Tablo 11'de lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubunun HI değerleri verilmiştir.

Tablo 11. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubunun HI değerleri

LEZYON<4	T-VMAT	T-VMAT+M	Ç-VMAT	Ç-VMAT+M	FFF-T-VMAT	FFF-T-VMAT+M	FFF-Ç-VMAT	FFF-Ç-VMAT+M
HI1	1,13	1,09	1,10	1,08	1,11	1,10	1,11	1,08
HI2	1,11	1,08	1,12	1,08	1,10	1,08	1,12	1,08
HI3	1,10	1,31	1,10	1,07	1,10	1,07	1,12	1,08
Ortalama	1,11	1,16	1,11	1,08	1,10	1,08	1,12	1,08
Ortanca	1,11	1,09	1,10	1,08	1,10	1,08	1,12	1,08
Standart sapma	0,01	0,11	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00
En büyük	1,13	1,31	1,12	1,08	1,11	1,10	1,12	1,08
En küçük	1,10	1,08	1,10	1,07	1,10	1,07	1,11	1,08

Şekil 17'de 4'ten az lezyona sahip hastalar için Tablo 11'deki verilere göre HI değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 17. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubunun HI grafiği

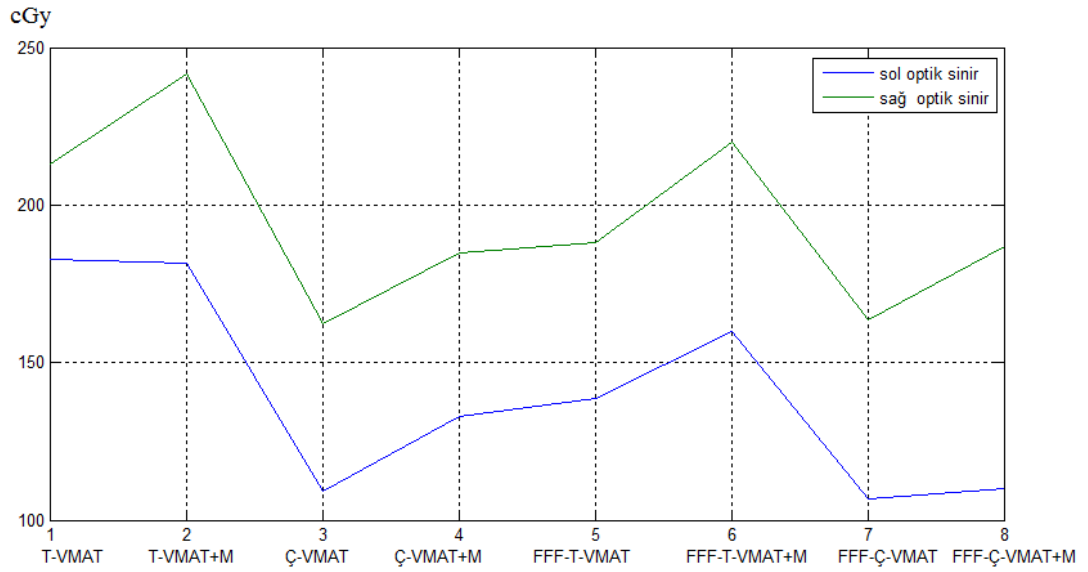
Tablo 12'de lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubuna ait optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 12. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubuna ait optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırılması

Değişken (N=8)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
4'den az lezyonlar	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	Olasılık
Sol optik sinir			
T-VMAT ⁽¹⁾	182,61±121,26	152,0 [180,6]	$\chi^2=6.155$ F=2,481 p=0,134
T-VMAT+M ⁽²⁾	181,40±104,59	163,6 [139,2]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	109,35±97,48	90,5 [172,1]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	132,73±114,01	99,1 [234,7]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	138,61±97,04	127,9 [197,5]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	160,08±96,83	132,0 [136,9]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	106,58±87,48	91,3 [153,0]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	109,91±89,36	99,9[125,1]	
Sağ optik sinir			
T-VMAT	213,06±133,61	199,0 [234,5]	F=1,147 p=0,331
T-VMAT+M	241,68±139,97	221,9 [202,1]	
Ç-VMAT	162,50±155,82	123,6 [306,4]	
Ç-VMAT+M	184,94±177,50	135,5 [337,1]	
FFF-T-VMAT	188,00±107,90	166,6 [161,6]	
FFF-T-VMAT+M	219,98±146,73	188,2 [263,9]	
FFF-Ç-VMAT	163,38±161,34	100,1 [305,7]	
FFF-Ç-VMAT+M	186,84±188,93	133,1[309,8]	
Beyin sapı			
T-VMAT	990,40±686,91	695,5 [991,6]	$\chi^2=6,500$ p=0,483
T-VMAT+M	953,56±616,48	800,0 [826,0]	
Ç-VMAT	942,65±755,53	718,0 [668,2]	
Ç-VMAT+M	971,45±742,27	727,7 [893,8]	
FFF-T-VMAT	903,84±749,06	616,6 [931,7]	
FFF-T-VMAT+M	872,88±583,54	738,1 [843,6]	
FFF-Ç-VMAT	891,56±691,25	703,2 [738,4]	
FFF-Ç-VMAT+M	909,21±687,40	676,2[845,9]	
Kiazma			
T-VMAT	590,38±969,16	225,0 [379,8]	$\chi^2=8,583$ p=0,284
T-VMAT+M	284,03±194,87	252,3 [221,8]	
Ç-VMAT	222,99±261,60	119,8 [404,7]	
Ç-VMAT+M	259,80±293,16	178,9 [472,7]	
FFF-T-VMAT	225,59±172,11	156,3 [218,4]	
FFF-T-VMAT+M	248,85±185,64	175,8 [290,1]	
FFF-Ç-VMAT	218,75±244,11	117,9 [456,6]	
FFF-Ç-VMAT+M	240,28±265,59	145,4 [482,4]	

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Repeated-Measures” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Şekil 18’de 4’ten az lezyona sahip hastalar için Tablo 12’deki verilere göre optik sinirlerin aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.

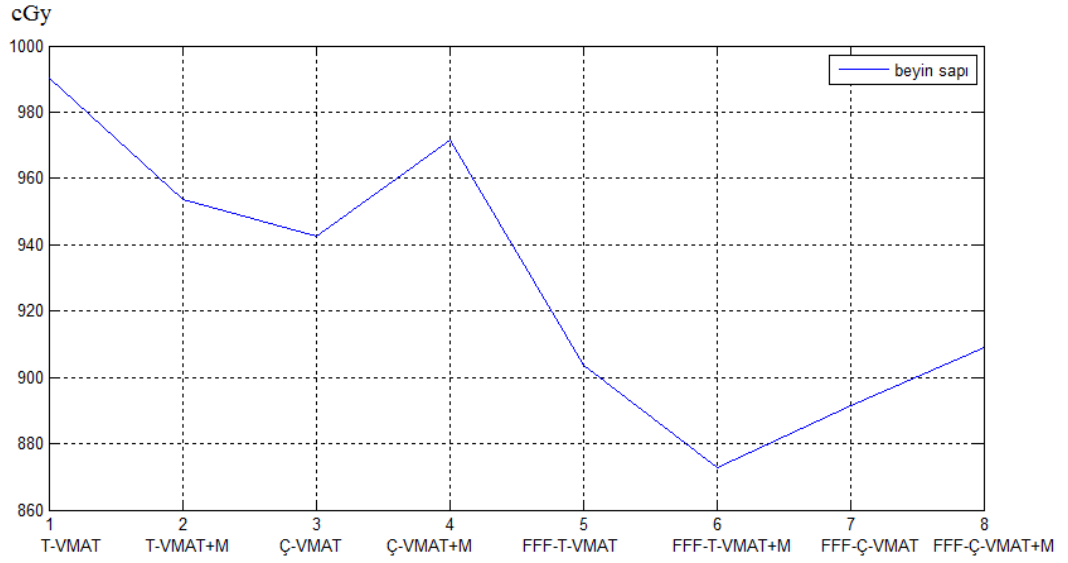


Şekil 18. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için optik sinirlerin ortalama grafiği

Sol optik sinirde T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

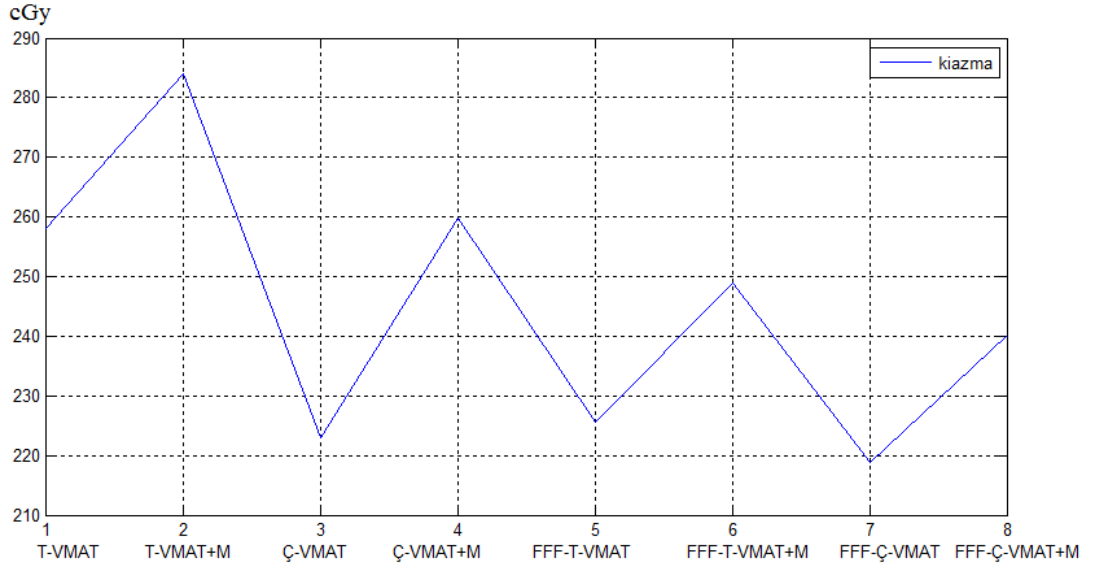
Sağ optik sinirde T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Şekil 19'da 4'ten az lezyona sahip hastalar için Tablo 12'deki verilere göre beyin sapının aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 19. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için beyin sapı ortalama doz grafiği
Beyin sapında T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Şekil 20'de 4'ten az lezyona sahip hastalar için Tablo 12'deki verilere göre kiazmanın aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 20. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için kiazma ortalama doz grafiği
Kiazmada T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel

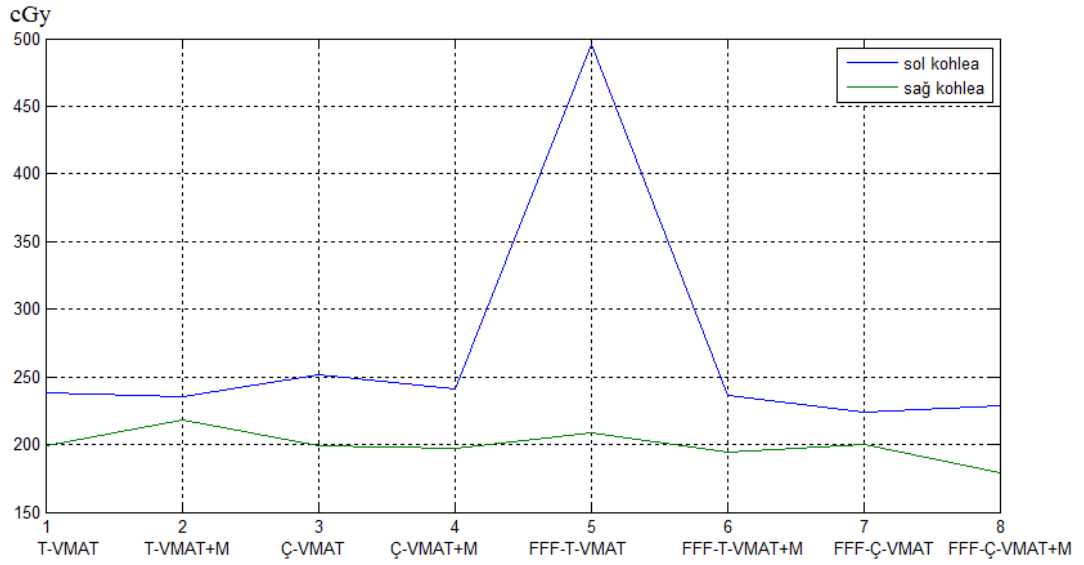
olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Tablo 13’de lezyon sayısı 4’ten az olan hasta grubu için kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdan karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 13. Lezyon sayısı 4’ten az olan hasta grubu için kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdan karşılaştırılması

Değişken (N=8)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
4'den az	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	Olasılık
Sol kohlea			
T-VMAT	238,13±227,05	211,4 [379,4]	$\chi^2=8,085$ $p=0,325$
T-VMAT+M	235,58±232,42	196,5 [359,5]	
Ç-VMAT	251,40±257,73	192,9 [405,1]	
Ç-VMAT+M	241,04±227,39	194,4 [387,1]	
FFF-T-VMAT	496,10±725,60	270,6 [624,2]	
FFF-T-VMAT+M	236,03±236,54	207,9 [324,9]	
FFF-Ç-VMAT	224,10±200,35	223,4 [328,3]	
FFF-Ç-VMAT+M	228,58±192,24	240,2 [372,6]	
Sağkohlea			
T-VMAT ⁽¹⁾	198,65±194,42	174,5 [255,8]	$F=0,737$ $p=0,514$
T-VMAT+M ⁽²⁾	218,33±205,90	164,0 [373,2]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	199,49±208,00	135,6 [382,9]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	197,43±212,25	135,1 [318,9]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	208,70±207,45	170,4 [334,2]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	194,73±172,27	170,7 [266,1]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	199,70±222,34	128,4 [356,8]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	179,31±177,03	134,3 [293,9]	
Sol lens			
T-VMAT ⁽¹⁾	101,39±62,05	89,1 [78,1]	$F=1,932$ $p=0,200$
T-VMAT+M ⁽²⁾	102,75±54,29	96,2 [79,7]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	69,03±56,69	49,7 [118,4]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	81,45±61,82	74,3 [120,5]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	85,09±43,60	80,2 [55,4]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	91,89±55,03	82,2 [91,1]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	53,71±42,11	37,7 [82,9]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	63,78±47,51	53,6 [90,3]	
Sağ lens			
T-VMAT ⁽¹⁾	127,56±113,78	97,0 [108,7]	$\chi^2=12,341$ $p=0,090$
T-VMAT+M ⁽²⁾	143,61±103,70	115,5 [168,6]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	74,86±54,71	80,5 [109,3]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	84,73±59,72	85,3 [120,1]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	115,09±89,28	83,9 [106,3]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	146,89±109,66	121,8 [206,6]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	75,40±62,13	65,8 [106,9]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	76,69±57,94	71,0 [109,2]	

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Repeated-Measures” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Şekil 21’de 4’ten az lezyona sahip hastalar için Tablo 13’teki verilere göre kohleaların aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.

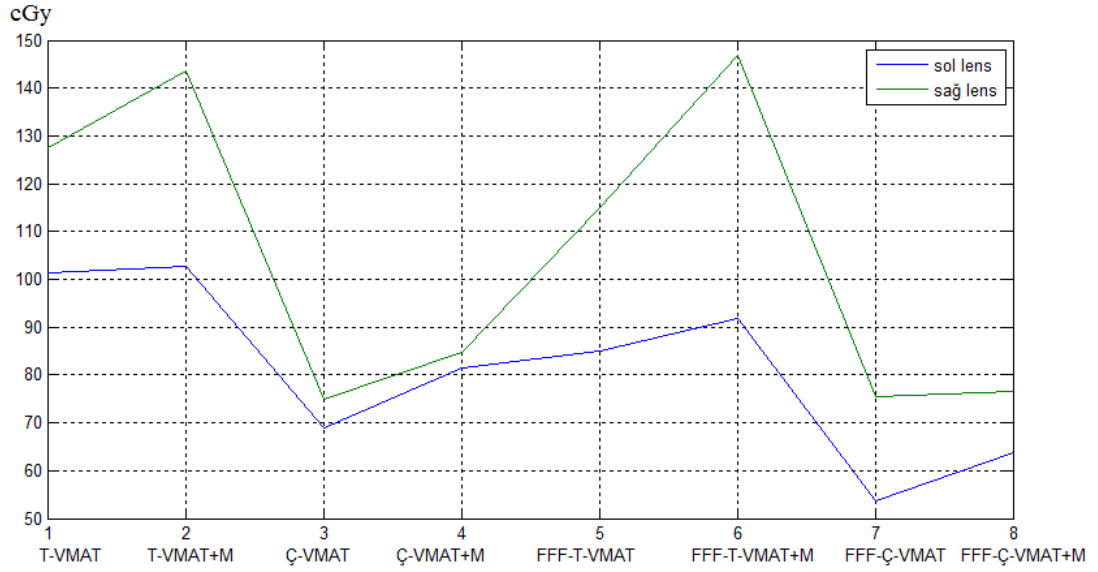


Şekil 21. Lezyon sayısı 4’ten az olan hasta grubu için kohleaların ortalama doz grafiği

Sol kohlea’da Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Sağ kohlea’da Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Şekil 22’de 4’ten az lezyona sahip hastalar için Tablo 13’teki verilere göre lenslerin aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 22. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için lenslerin ortalama doz grafiği

Sol lens'te T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Sağ lens'te T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

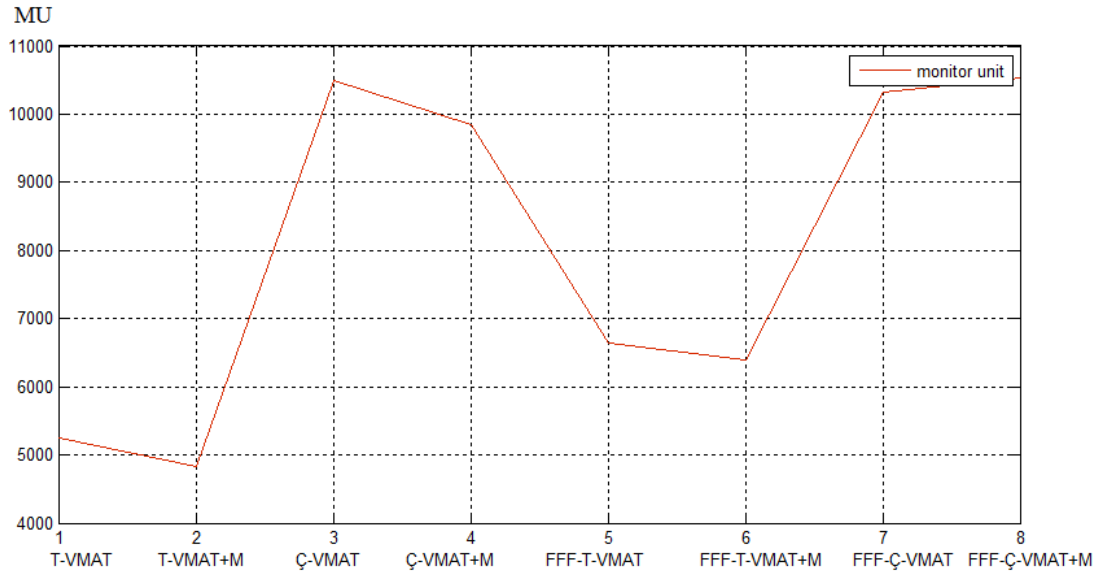
Tablo 14'de lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8Gy değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo 14. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8Gy değerlerinin istatistiksel açıdankarşılaştırması

Değişken (N=8)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
4'den az	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	Olasılık
Monitorunit			
T-VMAT ⁽¹⁾	5070,25±2400,96	3946,0 [2262,3]	$\chi^2=47,009$ p=0,000 [1-3,7,8] [2-3,7,8]
T-VMAT+M ⁽²⁾	4934,50±1800,01	4017,0 [2801,3]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	10267,38±2860,05	9225,0 [4265,8]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	9690,63±2396,01	9027,5 [3733,3]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	6474,13±1832,47	6096,0 [1581,3]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	6805,25±19,15	6429,5 [3354,5]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	10362,63±2352,01	10380,0 [3704,3]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	10441,63±2371,17	10007,0 [4111,8]	
Beyin-PTV12Gy			
T-VMAT ⁽¹⁾	1,75±0,76	1,6 [0,8]	$\chi^2=42,042$ p=0,000 [2-3,5,7][6-3,5,7]
T-VMAT+M ⁽²⁾	2,45±0,74	2,3 [1,2]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	1,46±0,59	1,5 [1,1]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	2,03±0,78	2,0 [1,3]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	1,71±1,09	1,4 [0,8]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	2,57±0,82	2,4 [1,5]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	1,28±0,54	1,5 [1,0]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	1,83±0,68	1,7 [0,9]	
Beyin-PTV8Gy			
T-VMAT ⁽¹⁾	6,18±2,07	6,3 [4,1]	F=10,487 p=0,001 [2,6-7]
T-VMAT+M ⁽²⁾	7,46±2,23	7,9 [3,5]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	4,90±1,70	5,0 [2,9]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	5,94±1,98	6,0 [4,0]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	6,04±2,32	5,5 [4,7]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	7,62±2,50	8,0 [4,6]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	4,55±1,69	4,3 [3,1]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	5,60±1,90	5,0 [3,7]	

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Repeated-Measures" test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Friedman" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

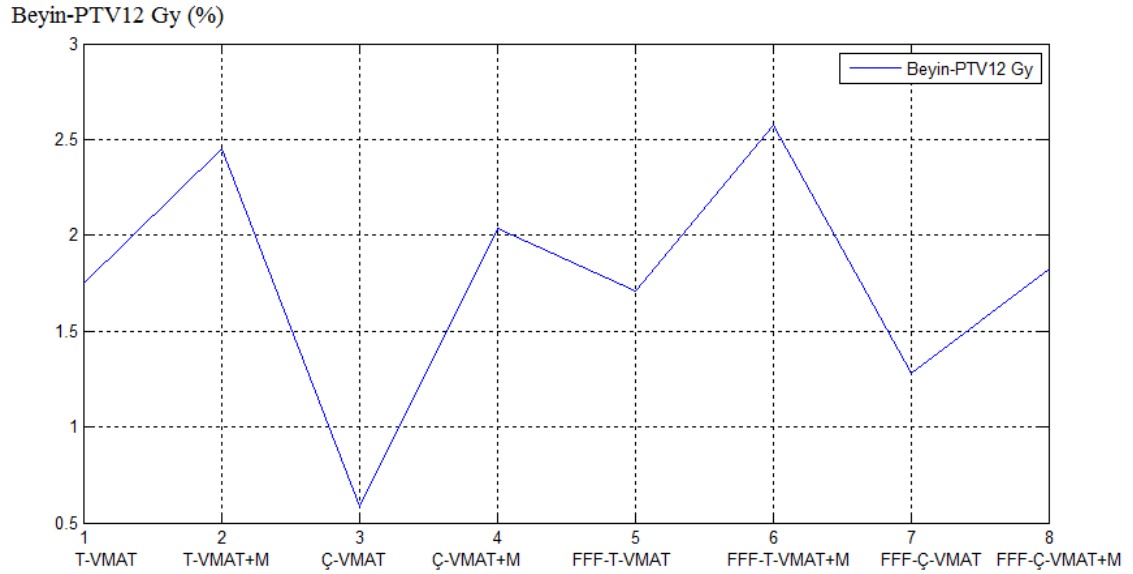
Şekil 23'te 4'ten az lezyona sahip hastalar için Tablo 14'teki verilere göre monitör unitlerin aldığı ortalama değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 23. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için monitör unit ortalama grafiği

Monitor unit de Lezyon sınıflarına göre 4'den az lezyonu olanların monitör unit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). T-VMAT değerlerinin, Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. T-VMAT+M değerlerinin, Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

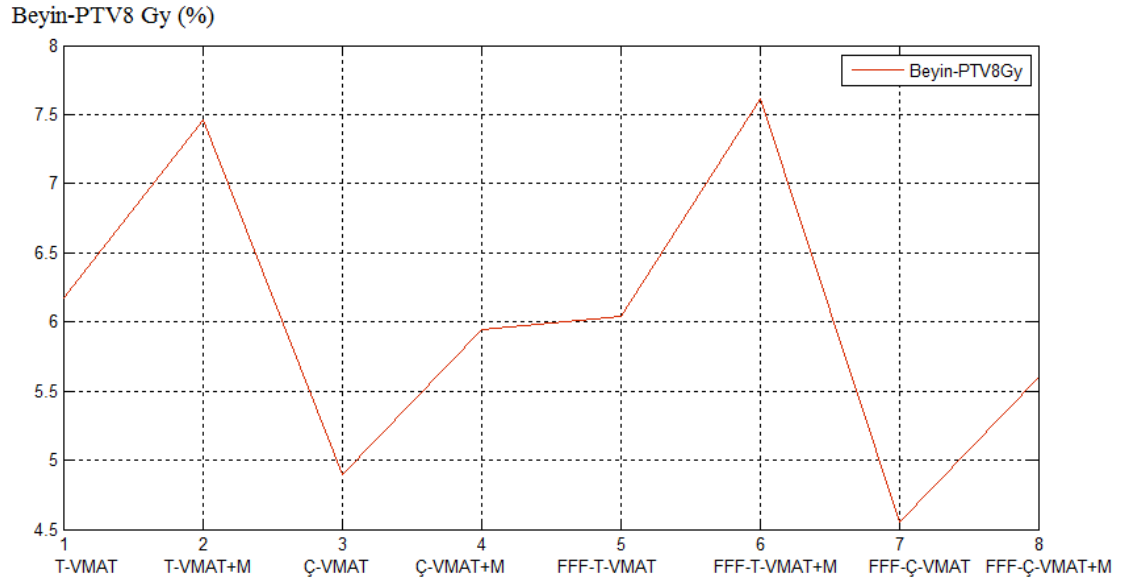
Şekil 24'te 4'ten az lezyona sahip hastalar için Tablo 14'teki verilere göre Beyin-PTV12Gy'in aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 24. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için Beyin-PTV12Gy ortalama yüzde doz grafiği

Beyin-PTV 12 Gy de Lezyon sınıflarına göre 4'den az lezyonu olanların beyin PTV 12 Gy değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). T-VMAT+M olanların, Ç-VMAT, FFF-T-VMAT ve FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. FFF-T-VMAT+M olanların, Ç-VMAT, FFF-T-VMAT ve FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Şekil 25'te 4'ten az lezyona sahip hastalar için Tablo 14'teki verilere göre Beyin-PTV8Gy'in aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 25. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için Beyin-PTV8Gy ortalama yüzde doz grafiği

Beyin-PTV 8 Gy de Lezyon sınıflarına göre 4'den az lezyonu olanların T-VMAT+M ve FFF-T-VMAT+M değerleri, FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

4.3. Lezyon Sayısı 4-6 Olan Hasta Grubuna Ait Bulgular

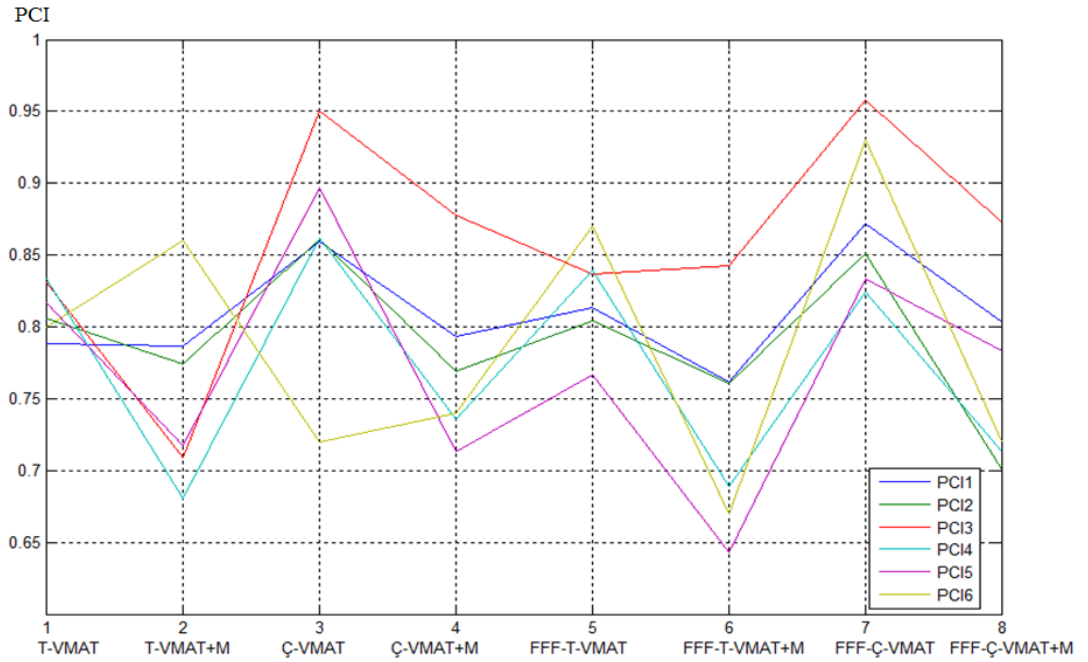
Çalışmanın bu kısmında lezyon sayısı 3 ile 7 arasında olan hasta grupları incelenmiş ve burada PCI, HI ve kritik organların aldıkları ortalama doz değerlerine ait bulgular tablolar halinde verilmiştir. Bu tabolara ait ise MATLAB ortamında grafiklendirilip aşağıda şekiller halinde verilmiştir.

Tablo 15'te lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için PCI değerleri verilmiştir.

Tablo 15. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için PCI değerleri

4-6 lezyonlar	T-VMAT	T-VMAT+M	Ç-VMAT	Ç-VMAT+M	FFF-T-VMAT	FFF-T-VMAT+M	FFF-Ç-VMAT	FFF-Ç-VMAT+M
PCI1	0,79	0,79	0,86	0,79	0,81	0,76	0,87	0,80
PCI2	0,81	0,77	0,86	0,77	0,80	0,76	0,85	0,70
PCI3	0,83	0,71	0,95	0,88	0,84	0,84	0,96	0,87
PCI4	0,83	0,68	0,86	0,74	0,84	0,69	0,82	0,71
PCI5	0,82	0,72	0,90	0,71	0,77	0,64	0,83	0,78
PCI6	0,80	0,86	0,72	0,74	0,87	0,67	0,93	0,72
Ortalama	0,81	0,76	0,86	0,77	0,82	0,73	0,88	0,77
Ortanca	0,81	0,75	0,86	0,75	0,83	0,73	0,86	0,75
Standart sapma	0,02	0,07	0,08	0,06	0,04	0,07	0,05	0,07
En büyük	0,83	0,86	0,95	0,88	0,87	0,84	0,96	0,87
En küçük	0,79	0,68	0,72	0,71	0,77	0,64	0,82	0,70

Şekil 26’da lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Tablo 15’teki verilere göre PCI değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



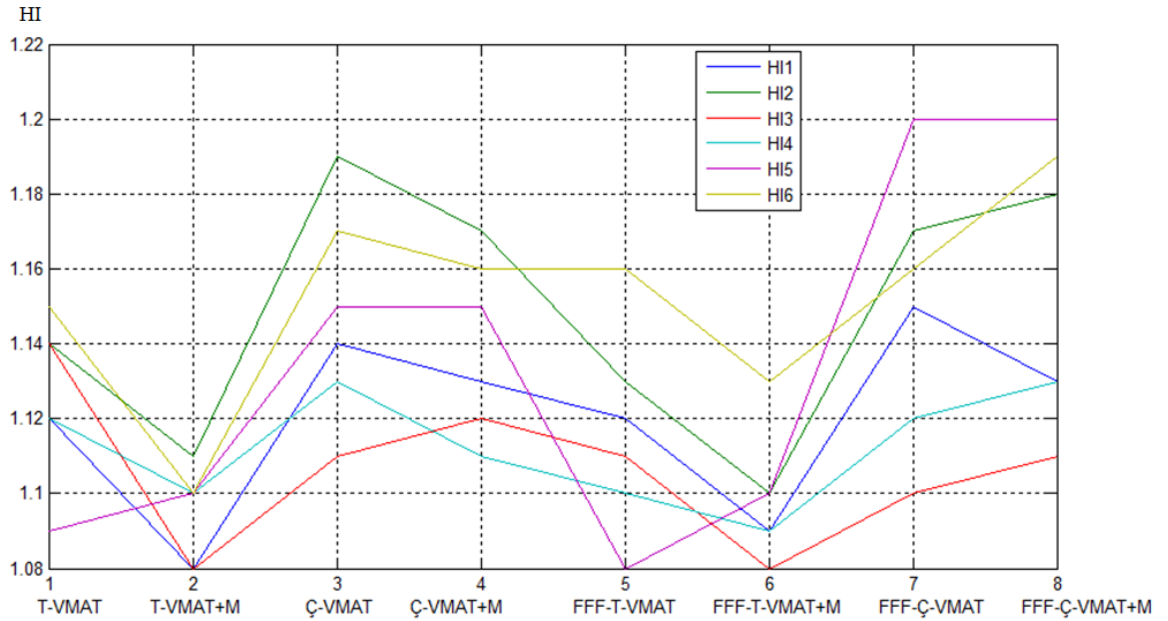
Şekil 26. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubuna ait PCI grafiği

Tablo 16’da lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için HI değerleri verilmiştir.

Tablo 16. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için HI değerleri

4-6 lezyonlar	T-VMAT	T-VMAT+M	Ç-VMAT	Ç-VMAT+M	FFF-T-VMAT	FFF-T-VMAT+M	FFF-Ç-VMAT	FFF-Ç-VMAT+M
HI1	1,12	1,08	1,14	1,13	1,12	1,09	1,15	1,13
HI2	1,14	1,11	1,19	1,17	1,13	1,10	1,17	1,18
HI3	1,14	1,08	1,11	1,12	1,11	1,08	1,10	1,11
HI4	1,12	1,10	1,13	1,11	1,10	1,09	1,12	1,13
HI5	1,09	1,10	1,15	1,15	1,08	1,10	1,20	1,20
HI6	1,15	1,10	1,17	1,16	1,16	1,13	1,16	1,19
Ortalama	1,13	1,10	1,15	1,14	1,12	1,10	1,15	1,16
Ortanca	1,13	1,10	1,15	1,14	1,11	1,09	1,15	1,15
Standart sapma	0,02	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02	0,03	0,04
En büyük	1,15	1,11	1,19	1,17	1,16	1,13	1,20	1,20
En küçük	1,09	1,08	1,11	1,11	1,08	1,08	1,10	1,11

Şekil 27’de lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Tablo 16’daki verilere göre HI değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 27. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için HI grafiği

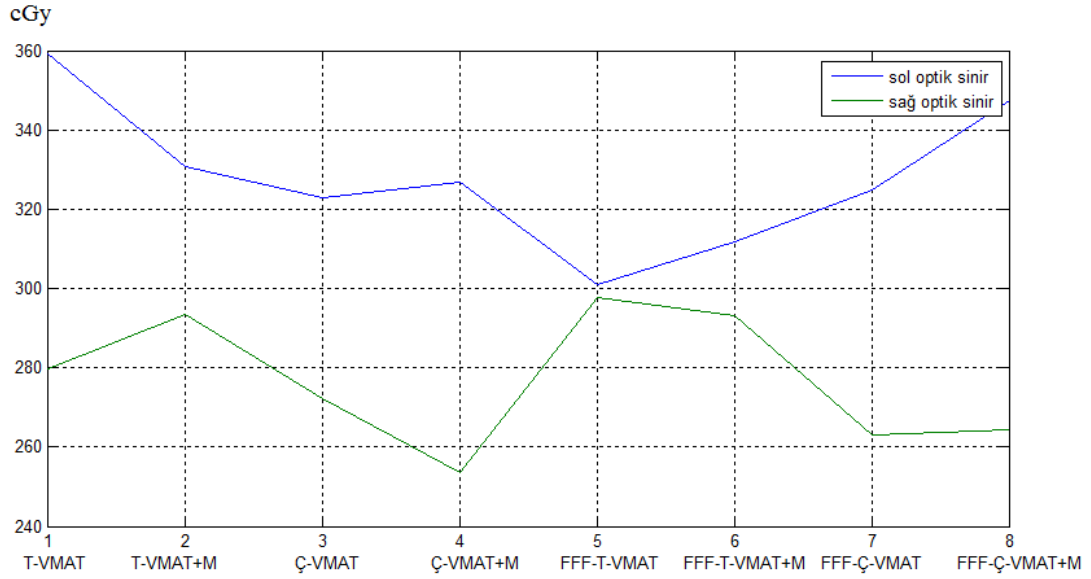
Tablo 17’de lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo 17. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırması

Değişken (N=9)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
4-6 lezyon			
Sol optik sinir			
T-VMAT ⁽¹⁾	359,13±177,28	397,7 [258,1]	F=0,183 p=0,736
T-VMAT+M ⁽²⁾	330,69±145,99	322,0 [180,5]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	322,88±122,62	278,3 [220,2]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	326,89±116,29	312,3 [155,8]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	300,96±143,57	341,5 [240,7]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	311,86±149,35	358,5 [199,9]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	324,84±146,36	279,9 [189,0]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	347,28±104,67	323,4 [156,8]	
Sağ optik sinir			
T-VMAT	279,89±128,63	263,3 [223,5]	F=0,261 p=0,715
T-VMAT+M	293,43±147,18	345,7 [299,4]	
Ç-VMAT	272,16±214,3	255,5 [259,4]	
Ç-VMAT+M	253,67±168,10	221,1 [290,0]	
FFF-T-VMAT	297,80±132,38	342,3 [237,8]	
FFF-T-VMAT+M	293,23±153,20	307,1 [291,9]	
FFF-Ç-VMAT	262,91±188,06	183,9 [220,7]	
FFF-Ç-VMAT+M	264,34±190,02	235,5 [251,5]	
Beyin sapı			
T-VMAT	1089,56±644,22	1096,6 [929,1]	$\chi^2=14,009$ p=0,051
T-VMAT+M	927,43±569,53	66,3 [1031,5]	
Ç-VMAT	1120,89±687,97	754,9 [1031,6]	
Ç-VMAT+M	1097,46±569,69	888,7 [880,6]	
FFF-T-VMAT	952,72±610,51	624,1 [1024,1]	
FFF-T-VMAT+M	895,99±486,05	765,0 [770,8]	
FFF-Ç-VMAT	1037,40±699,86	741,4 [1004,6]	
FFF-Ç-VMAT+M	1054,32±585,66	857,0 [900,3]	
Kiazma			
T-VMAT	590,38±969,16	225,0 [379,8]	$\chi^2=8,583$ p=0,284
T-VMAT+M	284,03±194,87	252,3 [221,8]	
Ç-VMAT	222,99±261,60	119,8 [404,7]	
Ç-VMAT+M	259,80±293,16	178,9 [472,7]	
FFF-T-VMAT	225,59±172,11	156,3 [218,4]	
FFF-T-VMAT+M	248,85±185,64	175,8 [290,1]	
FFF-Ç-VMAT	218,75±244,11	117,9 [456,6]	
FFF-Ç-VMAT+M	240,28±265,59	145,4 [482,4]	

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Repeated-Measures” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Şekil 28’de lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Tablo 17’deki verilere göre optik sinirlerin aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.

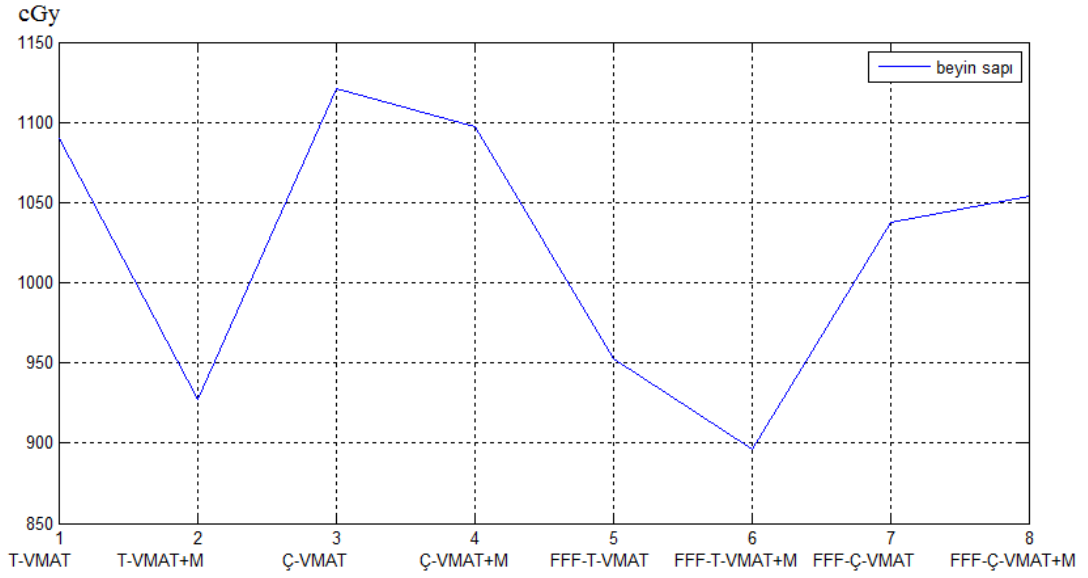


Şekil 28. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için optik sinirler ortalama doz grafiği

Sol optik sinirde T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Sağ optik sinirde T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

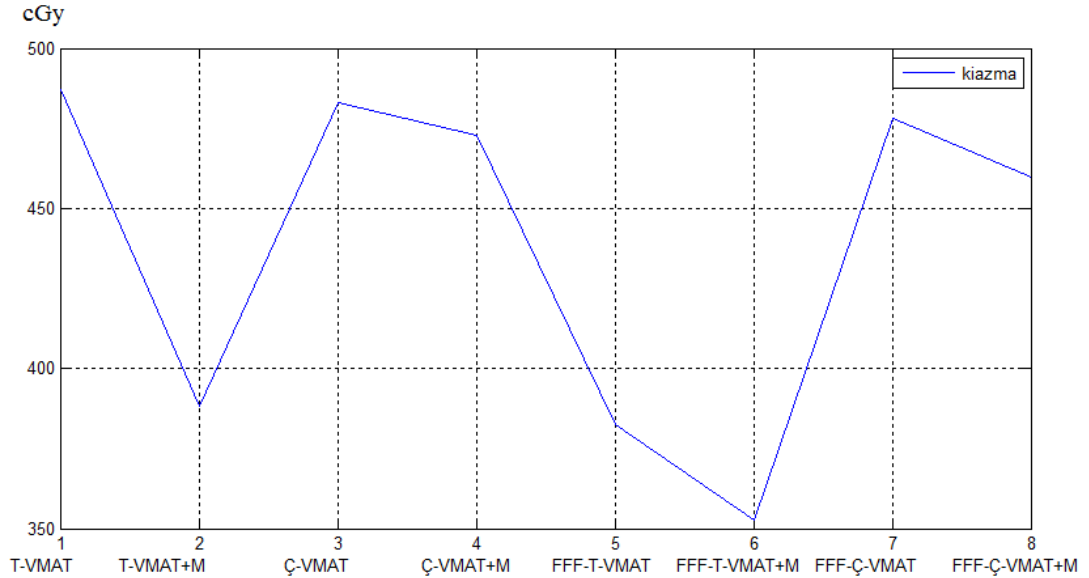
Şekil 29’da lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Tablo 17’deki verilere göre beyin sapının aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 29. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için beyin sapı ortalama doz grafiği

Beyin sapında Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Şekil 30'da lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Tablo 17'deki verilere göre kiazmanın aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 30. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için kiazma ortalama doz grafiği

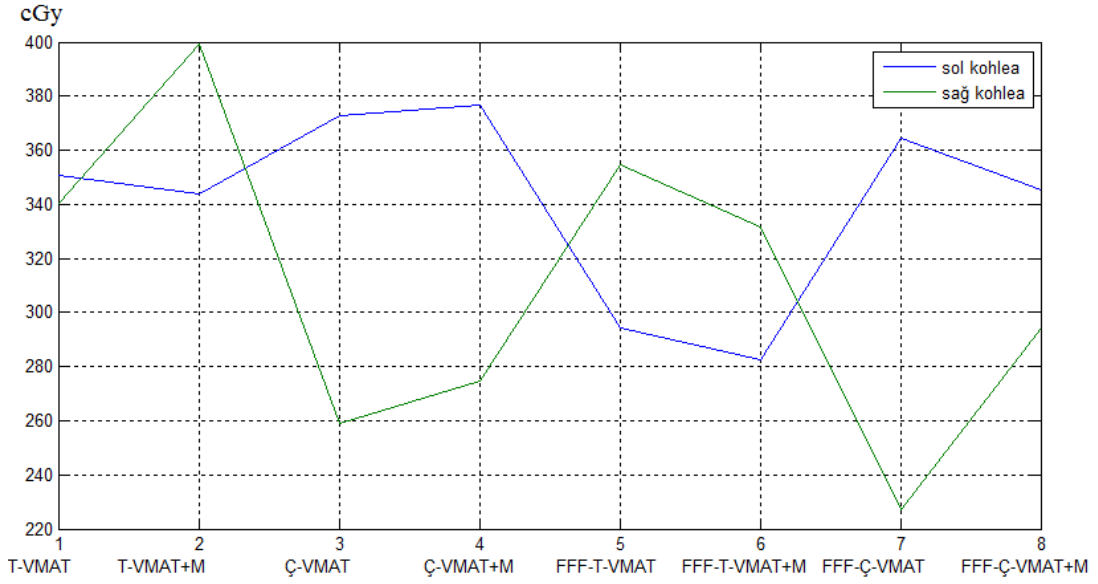
Kiazmada T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Tablo 18’de lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdan karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 18. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdan karşılaştırılması

Değişken (N=9)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
4-6 lezyon	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	Olasılık
Sol kohlea			
T-VMAT	350,53±302,38	257,2 [586,4]	F=1,962 p=0,166
T-VMAT+M	343,87±286,01	278,9 [445,9]	
Ç-VMAT	372,79±226,97	370,7 [409,4]	
Ç-VMAT+M	376,69±189,36	428,7 [338,1]	
FFF-T-VMAT	294,12±252,08	195,4 [446,1]	
FFF-T-VMAT+M	282,57±204,12	241,3 [378,6]	
FFF-Ç-VMAT	364,30±234,78	263,3 [356,1]	
FFF-Ç-VMAT+M	345,40±182,19	351,4 [330,7]	
Sağkohlea			
T-VMAT ⁽¹⁾	340,17±327,33	206,0 [493,5]	$\chi^2=21,241$ p=0,003 [2-7]
T-VMAT+M ⁽²⁾	399,36±411,77	320,6 [459,4]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	259,03±296,04	171,8 [443,0]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	274,59±317,39	152,3 [408,5]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	354,69±404,95	208,1 [362,5]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	331,63±354,56	246,0 [295,0]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	227,10±262,31	134,0 [307,0]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	294,47±331,50	142,4 [475,5]	
Sol lens			
T-VMAT ⁽¹⁾	204,56±101,56	196,8 [175,2]	F=2,934 p=0,111
T-VMAT+M ⁽²⁾	190,96±81,63	217,3 [106,1]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	120,59±55,02	124,0 [102,8]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	117,94±64,08	111,3 [103,1]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	190,59±93,03	180,9 [151,0]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	181,67±96,81	138,9 [146,2]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	110,59±51,97	130,5 [78,7]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	122,88±51,67	126,8 [83,7]	
Sağ lens			
T-VMAT ⁽¹⁾	209,62±116,34	230,0 [243,5]	$\chi^2=29,400$ p=0,000 [1-3,4,5,7,8]
T-VMAT+M ⁽²⁾	193,83±108,56	179,3 [218,9]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	106,32±79,70	88,3 [114,5]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	116,74±86,26	85,9 [89,1]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	164,70±89,16	165,4 [167,7]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	200,27±127,57	203,1 [247,6]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	114,94±87,50	83,9 [114,2]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	114,24±86,45	85,0 [121,3]	

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Repeated-Measures” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Şekil 31’de lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Tablo 18’deki verilere göre kohleaların aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.

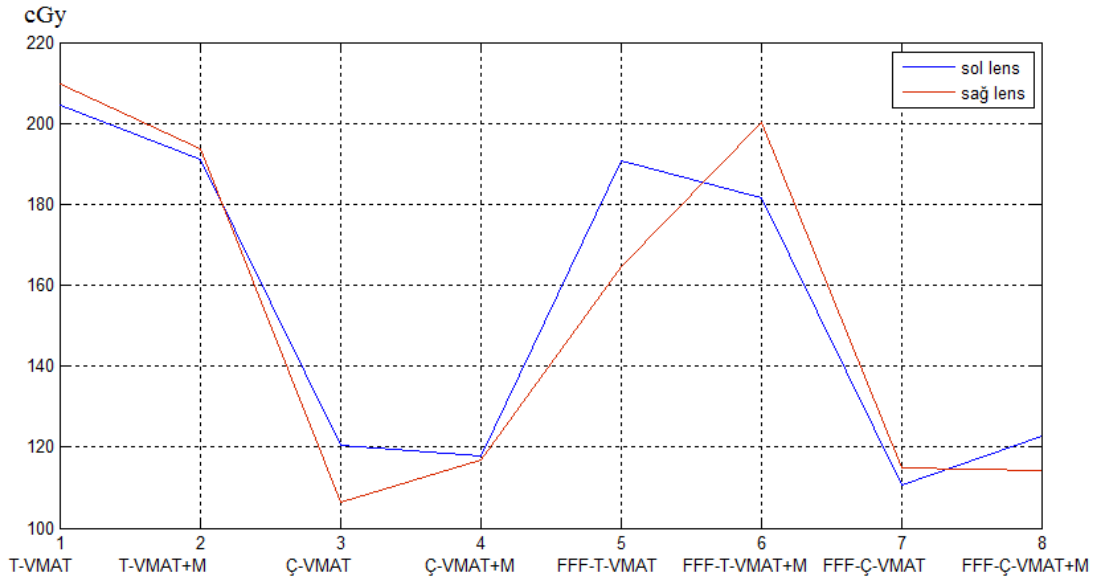


Şekil 31 Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için kohleaların ortalama doz grafiği

Sol kohlea’da Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Sağ kohlea’da Lezyon sınıflarına göre 4-6 lezyon olanların sağ kohlea değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=21,241$; $p=0,003$). 4-6 lezyonu olanların T-VMAT+M sağ kohlea değerleri, FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Şekil 32’de lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Tablo 18’deki verilere göre lenslerin aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir



Şekil 32. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için lenslerin ortalama doz grafiği

Sol lens’te T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Lezyon sınıflarına göre 4-6 lezyon olanların sağ lens değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Lezyon 4-6 olanların T-VMAT değerlerinin, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

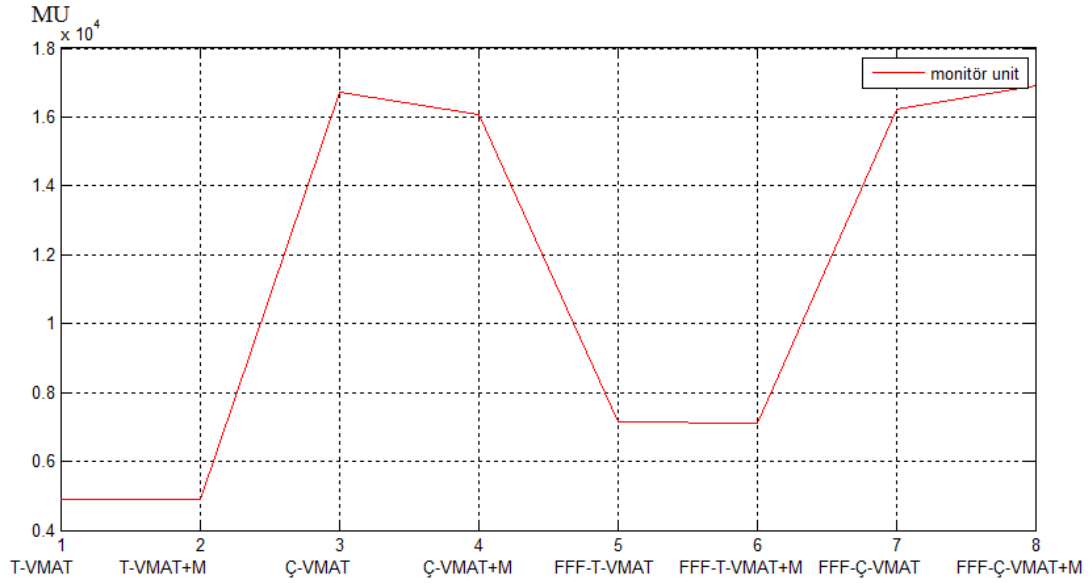
Tablo 19’da lezyon sayısı 4-6 olan Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8Gy değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 19 Lezyon sayısı 4-6 olan Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8Gy değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırılması

Değişken (N=9)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
4-6 lezyon	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	Olasılık
Monitorunit			
T-VMAT ⁽¹⁾	4886,89±1721,99	4068,0 [1954,5]	
T-VMAT+M ⁽²⁾	4887,00±2065,29	3904,0 [2543,5]	$\chi^2=54,396$
Ç-VMAT ⁽³⁾	16713,89±4539,87	17088,0 [7260,0]	p=0,000
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	16066,11±4104,50	17423,0 [5688,5]	[1-3,4,5,6,7,8]
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	7129,56±1656,93	7039,0 [2970,5]	[2-3,4,5,6,7,8]
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	7099,89±2370,76	6976,0 [3647,5]	[3-5,6][4-5,6]
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	16234,22±4566,00	15685,0 [5765,5]	[5-7,8][6-7,8]
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	16901,33±3737,91	17155,0 [4251,5]	
Beyin-PTV12Gy			
T-VMAT ⁽¹⁾	5,98±3,41	5,5 [4,2]	
T-VMAT+M ⁽²⁾	7,57±3,62	6,9 [4,9]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	3,14±1,80	2,7 [2,1]	F=10,061
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	4,43±1,88	4,1 [1,7]	p=0,005
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	5,23±2,45	5,2 [3,2]	[2-3,7]
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	7,06±2,99	6,7 [5,3]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	2,88±1,34	2,5 [1,6]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	4,15±1,72	4,1 [1,3]	
Beyin-PTV8Gy			
T-VMAT ⁽¹⁾	18,16±8,64	19,3 [14,2]	
T-VMAT+M ⁽²⁾	21,39±9,19	21,3 [13,0]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	9,66±4,14	8,8 [5,2]	F=12,590
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	12,06±4,12	12,1 [6,0]	p=0,002
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	16,12±7,21	14,8 [11,3]	[2-3,7]
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	19,90±8,02	17,9 [14,4]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	9,29±3,36	8,7 [4,8]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	12,03±4,21	11,2 [7,1]	

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Repeated-Measures” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

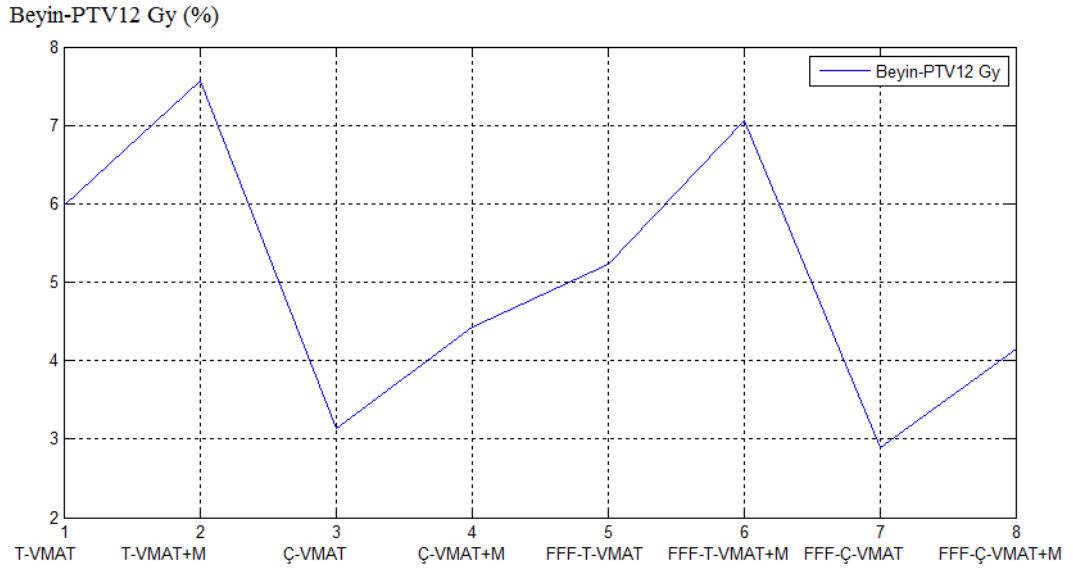
Şekil 33'te lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Tablo 19'daki verilere göre monitör unit ortalama değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 33. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için monitör unit ortalama grafiği

Monitor unit de Lezyon sınıflarına göre 4-6 lezyonu olanların monitör unit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). T-VMAT değerlerinin, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. T-VMAT+M değerlerinin, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ç-VMAT değerlerinin, FFF-T-VMAT ve FFF-T-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ç-VMAT+M değerlerinin, FFF-T-VMAT ve FFF-T-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. FFF-T-VMAT değerlerinin, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. FFF-T-VMAT+M değerlerinin, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

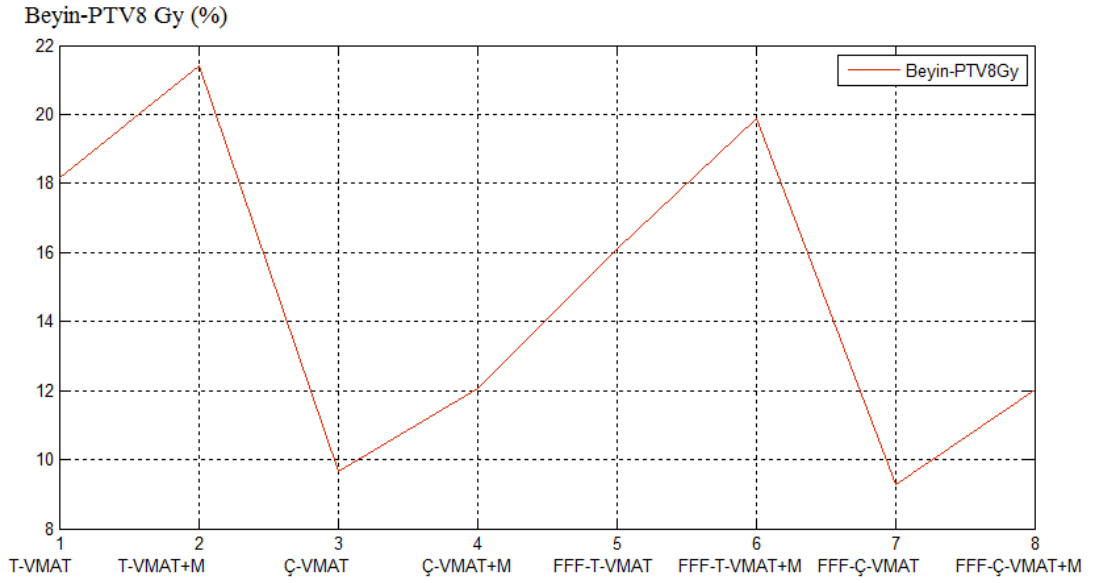
Şekil 34'te lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Tablo 19'daki verilere göre Beyin-PTV12Gy'in aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 34 Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Beyin-PTV12Gy ortalama yüzde doz grafiği

Beyin-PTV 12 Gy de Lezyon sınıflarına göre 4-6 lezyonu olanların beyin PTV 12 Gy değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). T-VMAT+M olanların, Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Şekil 35'te lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Tablo 19'daki verilere göre Beyin-PTV8Gy'in aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir



Şekil 35. Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için Beyin-PTV8Gy ortalama yüzde doz grafiği

Beyin-PTV 8 Gy de Lezyon sınıflarına göre 4-6 lezyonu olanların Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT değerleri, T-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür.

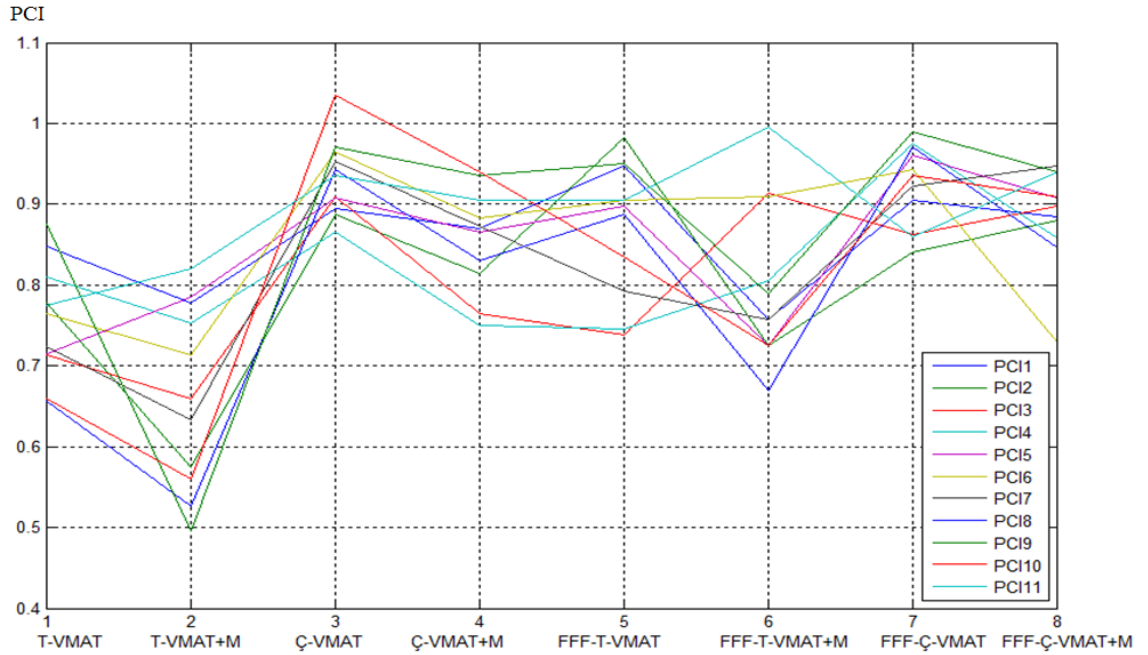
4.4. Lezyon Sayısı 6'dan Fazla Olan Hasta Grubuna Ait Bulgular

Çalışmanın bu kısmında lezyon sayısı 6'dan fazla olan hasta grupları incelenmiş ve burada PCI, HI ve kritik organların aldıkları ortalama doz değerlerine ait bulgular tablolar halinde verilmiştir. Bu tabolara ait ise MATLAB ortamında grafiklendirilip aşağıda şekiller halinde verilmiştir. Tablo 20'de lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubuna ait PCI değerleri verilmiştir.

Tablo 20. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubuna ait PCI değerleri

6<LEZYON	T-VMAT	T- VMAT+M	Ç-VMAT	Ç- VMAT+M	FFF-T- VMAT	FFF-T- VMAT+M	FFF-Ç- VMAT	FFF-Ç- VMAT+M
PCI1	0,85	0,78	0,90	0,87	0,95	0,76	0,91	0,89
PCI2	0,78	0,58	0,89	0,82	0,98	0,73	0,84	0,88
PCI3	0,71	0,66	0,91	0,77	0,74	0,91	0,86	0,90
PCI4	0,81	0,75	0,87	0,75	0,75	0,81	0,98	0,86
PCI5	0,72	0,79	0,91	0,87	0,90	0,73	0,96	0,91
PCI6	0,77	0,71	0,97	0,88	0,91	0,91	0,94	0,73
PCI7	0,72	0,63	0,95	0,87	0,79	0,76	0,92	0,95
PCI8	0,66	0,53	0,94	0,83	0,89	0,67	0,97	0,85
PCI9	0,88	0,50	0,97	0,94	0,95	0,79	0,99	0,94
PCI10	0,66	0,56	1,04	0,94	0,84	0,73	0,94	0,91
PCI11	0,78	0,82	0,94	0,91	0,91	1,00	0,86	0,94
Ortalama	0,76	0,66	0,93	0,86	0,87	0,80	0,92	0,89
Ortanca	0,77	0,66	0,94	0,87	0,90	0,76	0,94	0,90
Standart sapma	0,07	0,11	0,05	0,06	0,08	0,10	0,05	0,06
En büyük	0,88	0,82	1,04	0,94	0,98	1,00	0,99	0,95
En küçük	0,66	0,50	0,87	0,75	0,74	0,67	0,84	0,73

Şekil 36'da 6'dan fazla lezyona sahip hasta grubu için Tablo 20'deki verilere göre PCI değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



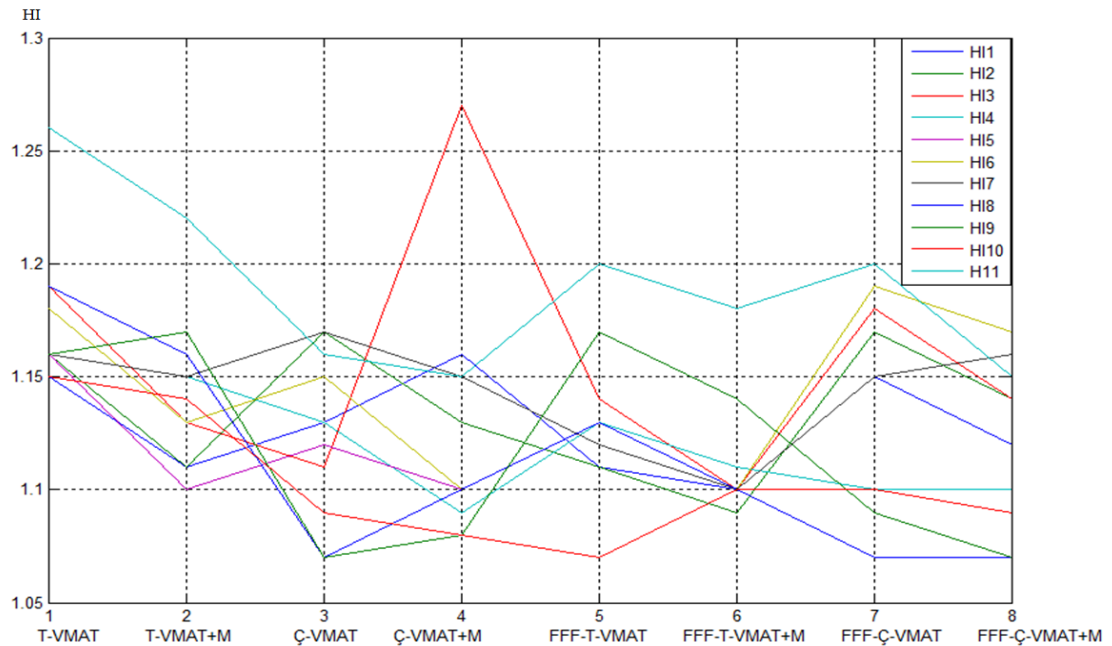
Şekil 36. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubuna ait PCI grafiği

Tablo 21’de lezyon sayısı 6’dan fazla hasta grubuna ait HI değerleri verilmiştir.

Tablo 21. Lezyon sayısı 6’dan fazla hasta grubuna ait HI değerleri

6<LEZYON	T- VMAT	T- VMAT+M	Ç- VMAT	Ç- VMAT+M	FFF-T- VMAT	FFF-T- VMAT+M	FFF-Ç- VMAT	FFF-Ç- VMAT+M
HI1	1,15	1,11	1,13	1,16	1,11	1,10	1,15	1,12
HI2	1,16	1,11	1,17	1,13	1,11	1,09	1,17	1,14
HI3	1,19	1,13	1,11	1,27	1,14	1,10	1,18	1,14
HI4	1,16	1,15	1,13	1,09	1,13	1,11	1,10	1,10
HI5	1,16	1,10	1,12	1,10	1,13	1,10	1,10	1,09
HI6	1,18	1,13	1,15	1,10	1,13	1,10	1,19	1,17
HI7	1,16	1,15	1,17	1,15	1,12	1,10	1,15	1,16
HI8	1,19	1,16	1,07	1,10	1,13	1,10	1,07	1,07
HI9	1,16	1,17	1,07	1,08	1,17	1,14	1,09	1,07
HI10	1,15	1,14	1,09	1,08	1,07	1,10	1,10	1,09
HI11	1,26	1,22	1,16	1,15	1,20	1,18	1,20	1,15
Ortalama	1,17	1,14	1,12	1,13	1,13	1,11	1,13	1,12
Ortanca	1,16	1,14	1,13	1,10	1,13	1,10	1,15	1,12
Standart sapma	0,03	0,03	0,03	0,05	0,03	0,02	0,04	0,03
En büyük	1,26	1,22	1,17	1,27	1,20	1,18	1,20	1,17
En küçük	1,15	1,10	1,07	1,08	1,07	1,09	1,07	1,07

Şekil 37’de 6’dan fazla lezyona sahip hasta grubu için Tablo 21’deki verilere göre HI değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 37. Lezyon sayısı 6’dan fazla hasta grubuna ait HI grafiği

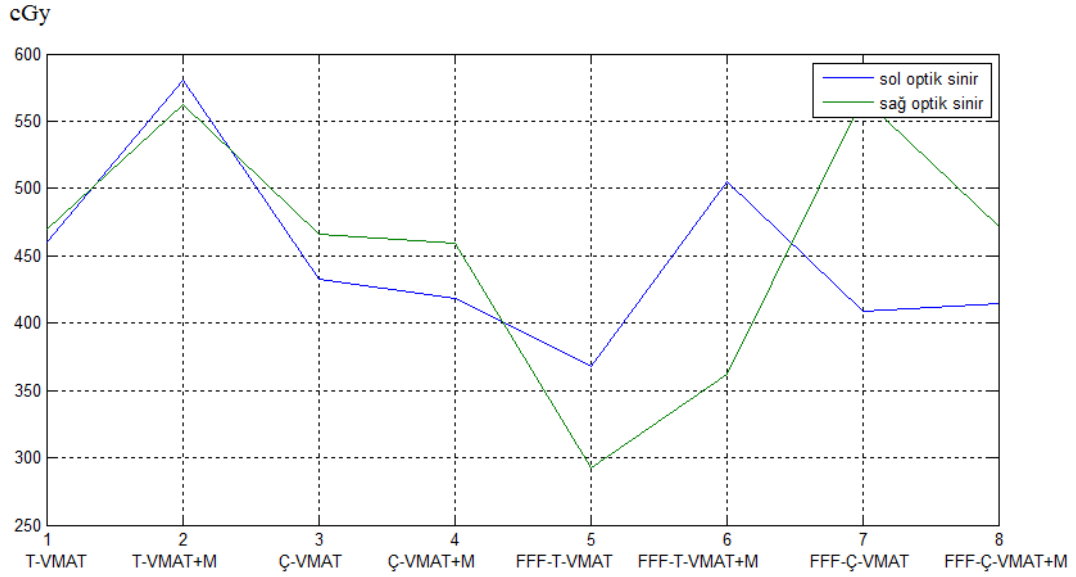
Tablo 22’de lezyon sayısı 6’dan fazla olan hasta grubuna ait optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo 22. Lezyon sayısı 6’dan fazla olan hasta grubuna ait optik sinirler, beyin sapı ve kiazmanın istatistiksel açıdan karşılaştırması

Değişken (N=4)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
6’dan fazla	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	Olasılık
Sol optik sinir			
T-VMAT ⁽¹⁾	460,68±396,84	344,6 [722,9]	
T-VMAT+M ⁽²⁾	580,05±524,16	422,2 [939,0]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	312,33±461,73	290,6 [835,9]	F=0,856
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	418,13±417,48	292,0 [757,4]	p=0,434
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	367,58±153,71	418,4 [272,4]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	504,78±299,04	481,2 [564,9]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	308,43±420,53	292,1 [771,0]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	314,43±404,53	302,6 [739,5]	
Sağ optik sinir			
T-VMAT	469,83±331,61	458,9 [637,1]	
T-VMAT+M	562,73±463,63	479,2 [878,1]	F=1,291
Ç-VMAT	465,88±223,36	525,4 [395,3]	p=0,342
Ç-VMAT+M	459,45±264,91	480,2 [510,2]	
FFF-T-VMAT	292,08±125,61	318,7 [234,3]	
FFF-T-VMAT+M	362,38±220,06	344,6 [424,1]	
FFF-Ç-VMAT	567,08±289,73	683,7 [483,5]	
FFF-Ç-VMAT+M	472,18±274,53	521,4 [516,2]	
Beyin sapı			
T-VMAT	847,43±542,54	937,9 [1017,3]	
T-VMAT+M	1227,88±355,63	1167,8 [663,2]	$\chi^2=4,333$
Ç-VMAT	956,33±216,77	1047,7 [356,6]	p=0,741
Ç-VMAT+M	940,63±255,86	974,2 [489,7]	
FFF-T-VMAT	858,30±217,61	858,3 [421,1]	
FFF-T-VMAT+M	897,70±294,47	799,9 [513,5]	
FFF-Ç-VMAT	966,45±269,47	1072,2 [462,7]	
FFF-Ç-VMAT+M	912,45±263,26	961,0 [491,7]	
Kiazma			
T-VMAT	624,95±503,58	584,1 [951,9]	
T-VMAT+M	732,68±536,40	698,6 [1034,3]	F=0,453
Ç-VMAT	541,28±441,22	521,9 [804,0]	p=0,589
Ç-VMAT+M	568,05±468,73	552,6 [851,8]	
FFF-T-VMAT	518,95±330,61	482,5 [619,2]	
FFF-T-VMAT+M	551,18±296,03	596,6 [563,2]	
FFF-Ç-VMAT	551,80±455,46	544,5 [811,1]	
FFF-Ç-VMAT+M	585,90±498,30	581,5 [884,0]	

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Repeated-Measures” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Şekil 38’de 6’dan fazla lezyona sahip hasta grubu için Tablo 22’deki verilere göre optik sinirlerin aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.

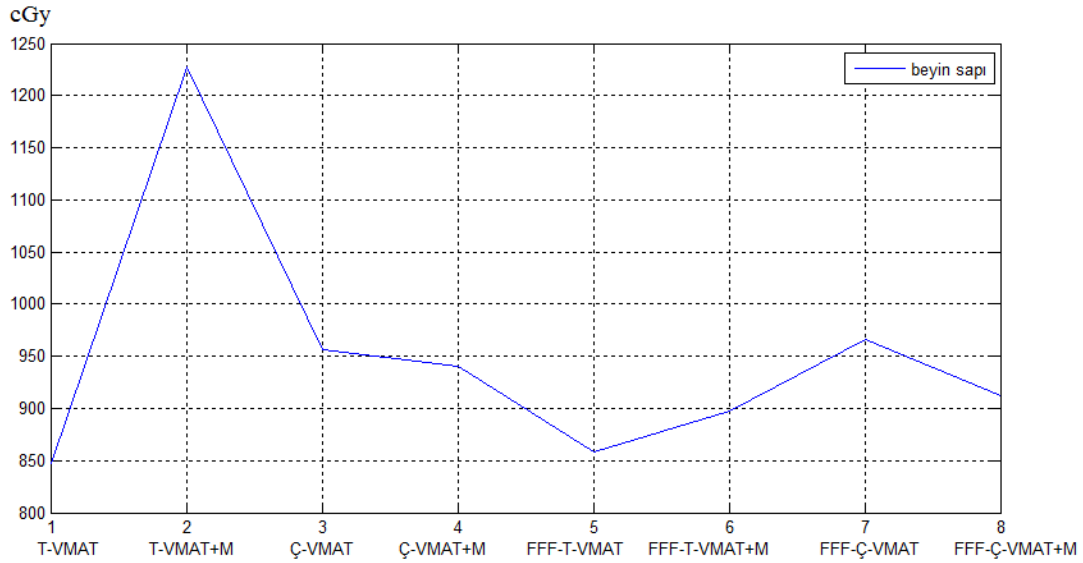


Şekil 38. Lezyon sayısı 6’dan fazla hasta grubu için optik sinirler ortalama doz grafiği

Sol optik sinirde T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

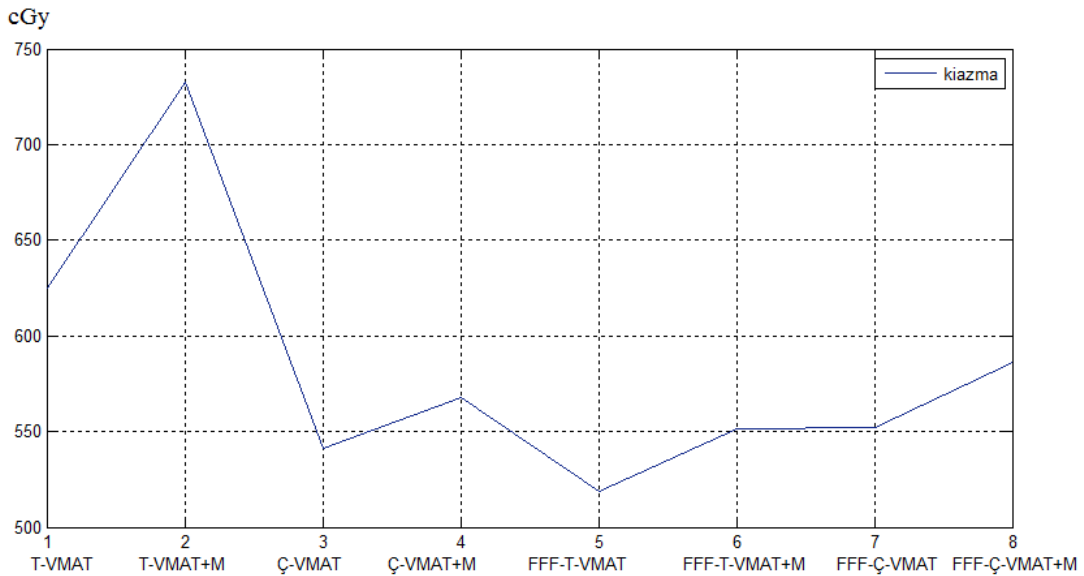
Sağ optik sinirde T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Şekil 39’da 6’dan fazla lezyona sahip hasta grubu için Tablo 22’deki verilere göre beyin sapının aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 39. Lezyon sayısı 6’dan fazla hasta grubu için beyin sapı ortalama doz grafiği

Beyin sapında Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Şekil 40’ta 6’dan fazla lezyona sahip hasta grubu için Tablo 22’deki verilere göre kiazmanın aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 40. Lezyon sayısı 6’dan fazla hasta grubu için kiazma ortalama doz grafiği

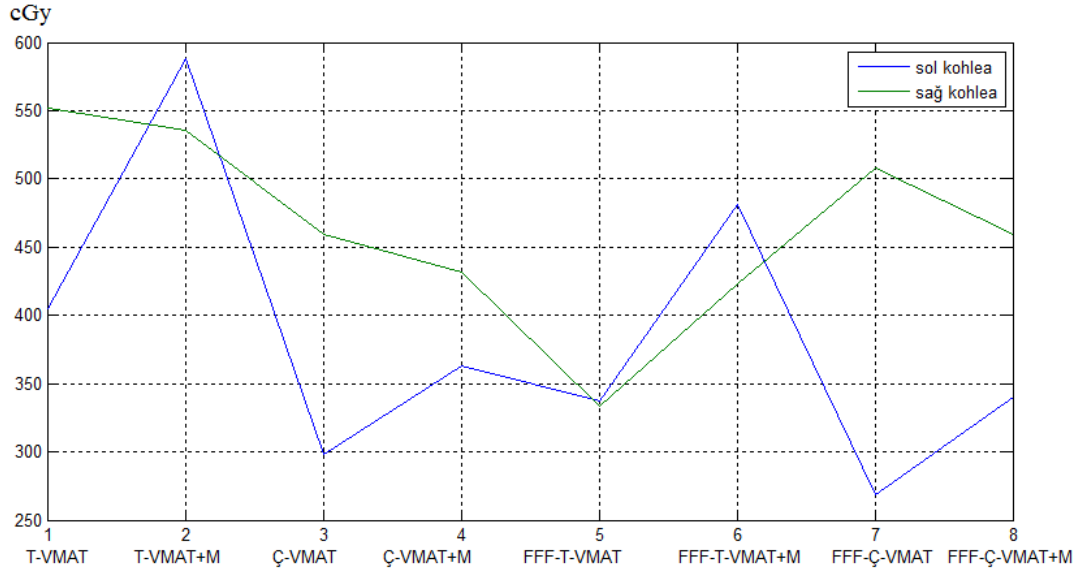
Kiazmada Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Tablo 23'te lezyon sayısı 6'dan fazla olan hasta grubu için kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdan karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 23. Lezyon sayısı 6'dan fazla olan hasta grubu için kohlealar ve lenslerin istatistiksel açıdan karşılaştırılması

Değişken (N=4)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
6'dan fazla	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	Olasılık
Sol kohlea			
T-VMAT	404,95±195,77	477,6 [327,0]	F=1,723 p=0,257
T-VMAT+M	588,15±327,31	681,5 [596,1]	
Ç-VMAT	297,80±275,87	266,9 [504,8]	
Ç-VMAT+M	362,88±314,53	367,8 [568,0]	
FFF-T-VMAT	337,13±144,45	362,7 [271,4]	
FFF-T-VMAT+M	481,00±307,96	421,5 [579,8]	
FFF-Ç-VMAT	268,78±219,92	256,2 [408,4]	
FFF-Ç-VMAT+M	339,85±275,22	325,8 [520,2]	
Sağkohlea			
T-VMAT ⁽¹⁾	551,95±436,3	552,2 [790,4]	$\chi^2=6,250$ p=0,511
T-VMAT+M ⁽²⁾	535,75±448,41	424,3 [830,7]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	459,43±263,19	580,2 [416,3]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	431,30±267,74	473,9 [504,7]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	333,43±216,74	272,4 [394,9]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	422,68±284,40	423,4 [510,5]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	508,35±318,56	582,5 [589,2]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	459,63±285,12	529,1 [529,8]	
Sol lens			
T-VMAT ⁽¹⁾	311,03±172,78	295,6 [317,7]	F=2,216 p=0,206
T-VMAT+M ⁽²⁾	364,83±196,25	384,6 [377,0]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	230,28±176,19	192,8 [330,3]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	234,93±185,55	187,7 [342,1]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	257,90±85,06	292,8 [144,1]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	297,08±146,03	298,0 [268,5]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	223,00±177,50	182,3 [328,9]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	215,80±169,63	178,7 [313,2]	
Sağ lens			
T-VMAT ⁽¹⁾	295,43±161,24	334,6 [295,6]	F=0,323 p=0,667
T-VMAT+M ⁽²⁾	329,00±195,71	332,9 [378,9]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	254,90±128,05	254,1 [247,5]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	256,45±141,19	255,2 [272,8]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	269,03±120,18	254,6 [228,9]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	257,50±96,01	283,6 [176,2]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	238,03±98,33	245,7 [188,2]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	267,85±143,78	284,4 [275,2]	

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Repeated-Measures” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Şekil 41’de 6’dan fazla lezyona sahip hasta grubu için Tablo 23’teki verilere göre kohleaların aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir

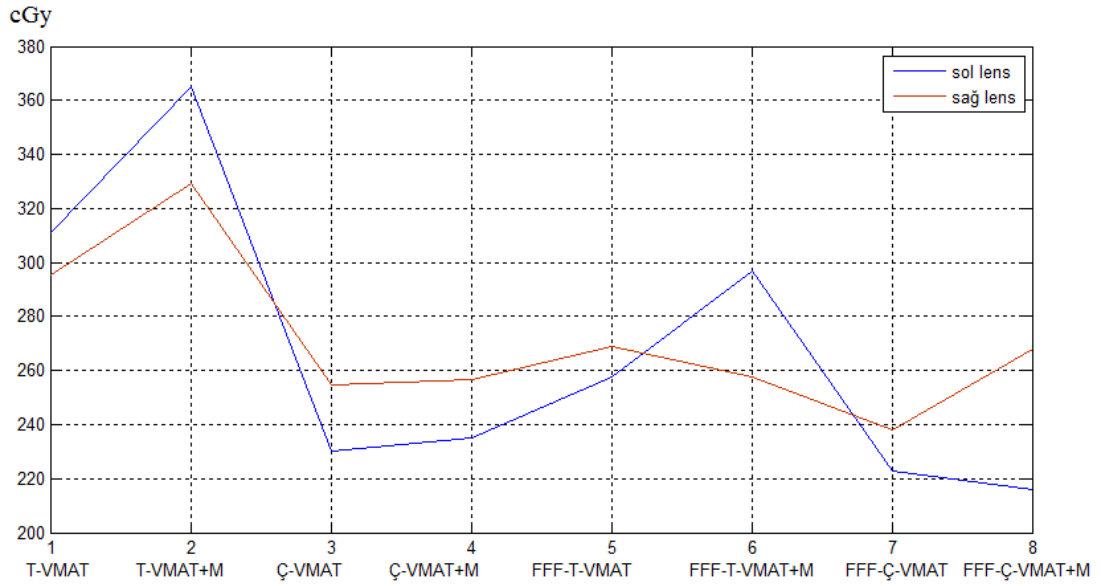


Şekil 41. Lezyon sayısı 6’dan fazla hasta grubu için kohlealar ortalama doz grafiği

Sol kohlea’da Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Sağ kohlea’da Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Şekil 42’de 6’dan fazla lezyona sahip hasta grubu için Tablo 23’teki verilere göre lenslerin aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 42. Lezyon sayısı 6’dan fazla hasta grubu için lensler ortalama doz grafiği

Sol lens’te Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Sağ lens’te Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

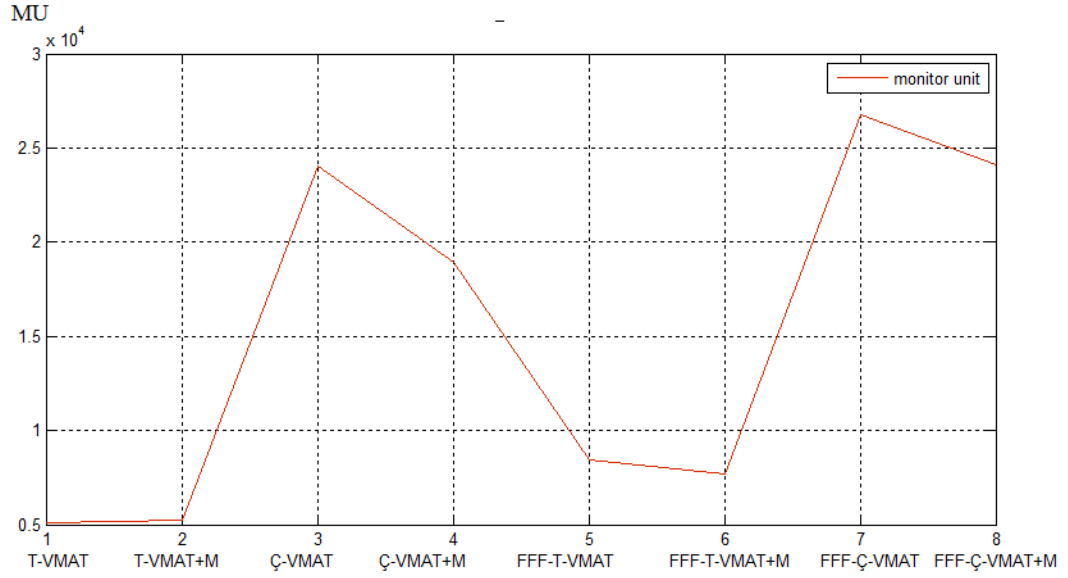
Tablo 24’de lezyon sayısı 6’dan fazla olan hasta grubu için Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8 Gy değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 24. Lezyon sayısı 6'dan fazla olan hasta grubu için Monitor unit, Beyin-PTV 12Gy ve Beyin-PTV 8 Gy değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırılması

Değişken (N=4)	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz*
6'dan fazla	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	Olasılık
Monitorunit			
T-VMAT ⁽¹⁾	5068,50±2525,93	3917,5 [4014,5]	$\chi^2=25,597$ p=0,001 [1-3,7,8] [2-3,7,8]
T-VMAT+M ⁽²⁾	5230,25±3258,44	3668,5 [5022,3]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	24052,25±2229,76	23722,0 [4233,3]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	18902,25±9567,38	21564,0 [17027,8]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	8454,50±2068,74	7751,0 [3608,0]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	7710,50±1901,08	7131,0 [3445,5]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	26751,25±2324,81	26930,0 [4183,8]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	24105,50±3078,84	22915,5 [5274,5]	
Beyin-PTV12Gy			
T-VMAT ⁽¹⁾	26,70±12,22	22,4 [20,9]	$\chi^2=25,000$ p=0,001 [2-7]
T-VMAT+M ⁽²⁾	30,35±16,21	23,4 [26,6]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	12,04±3,35	12,3 [6,1]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	15,69±4,32	14,9 [8,2]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	17,68±5,73	15,5 [9,7]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	23,02±7,51	20,1 [12,7]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	11,65±2,97	11,4 [5,5]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	15,25±3,68	14,9 [6,7]	
Beyin-PTV8Gy			
T-VMAT ⁽¹⁾	47,40±16,32	42,7 [29,8]	F=9,805 p=0,041 [2-7]
T-VMAT+M ⁽²⁾	52,47±21,74	46,0 [39,3]	
Ç-VMAT ⁽³⁾	28,97±8,95	28,8 [17,2]	
Ç-VMAT+M ⁽⁴⁾	34,50±10,62	33,2 [19,9]	
FFF-T-VMAT ⁽⁵⁾	37,95±10,79	37,9 [20,7]	
FFF-T-VMAT+M ⁽⁶⁾	43,57±11,13	41,8 [20,5]	
FFF-Ç-VMAT ⁽⁷⁾	27,62±7,97	27,6 [15,4]	
FFF-Ç-VMAT+M ⁽⁸⁾	33,61±9,62	32,3 [18,2]	

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Repeated-Measures” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

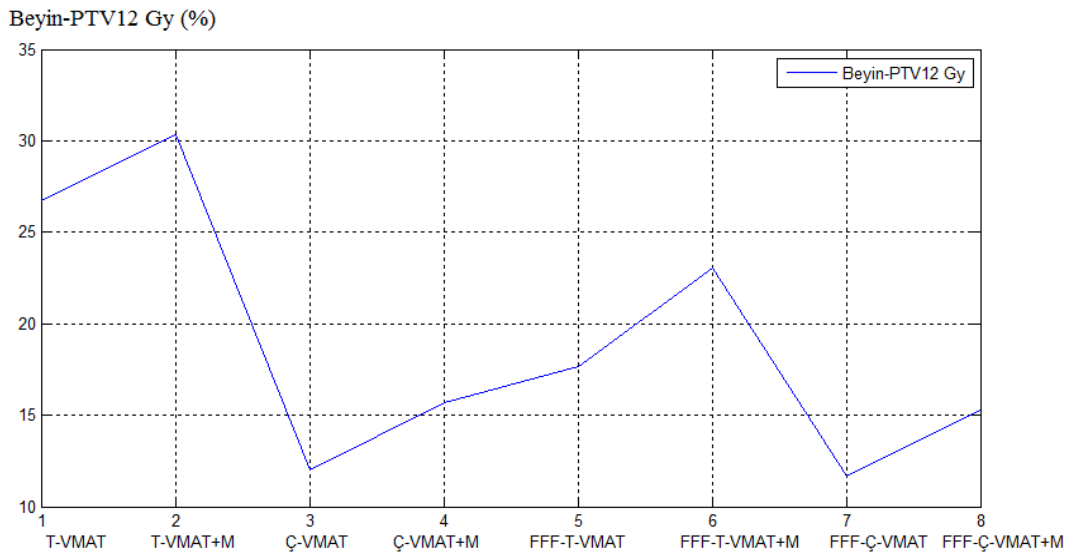
Şekil 43’te 6’dan fazla lezyona sahip hasta grubu için Tablo 24’teki verilere göre monitör unit ortalama değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 43. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için monitör unit ortalama grafiği

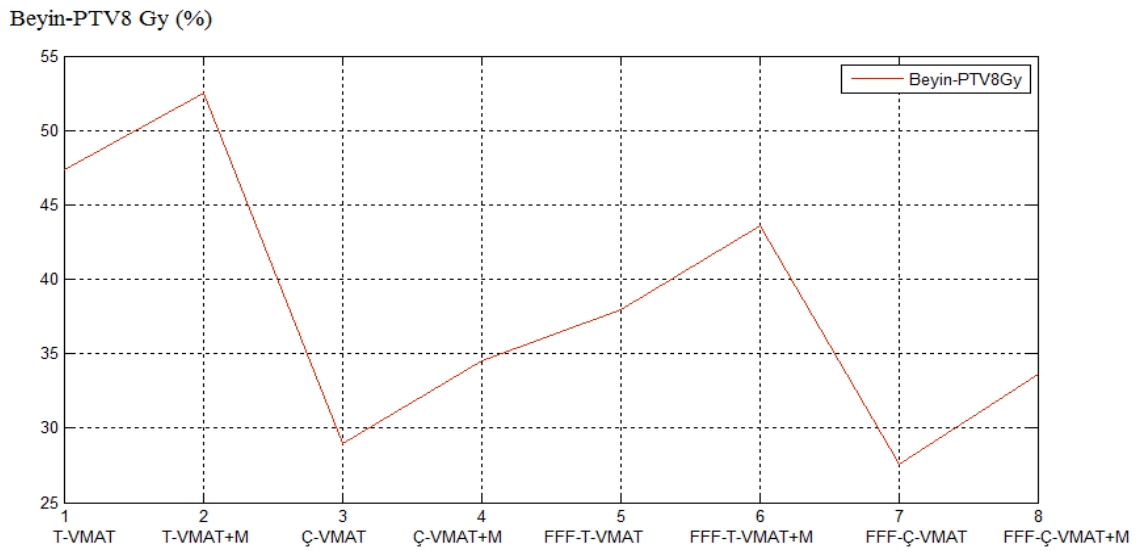
Monitor unit de Lezyon sınıflarına göre 6'dan fazla lezyonu olanların monitör unit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). T-VMAT değerlerinin, Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. T-VMAT+M değerlerinin, Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 44'te 6'dan fazla lezyona sahip hasta grubu için Tablo 24'teki verilere göre Beyin-PTV12Gy'in aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 44. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için Beyin-PTV12Gy ortalama yüzde doz grafiği

Beyin-PTV 12 Gy de Lezyon sınıflarına göre 6'dan fazla lezyonu olanların beyin PTV 12 Gy değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). T-VMAT+M olanların, FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Şekil 45'te 6'dan fazla lezyona sahip hasta grubu için Tablo 24'teki verilere göre Beyin-PTV8Gy'in aldığı ortalama doz değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 45. Lezyon sayısı 6'dan fazla hasta grubu için Beyin-PTV 8 Gy ortalama yüzde doz grafiği

Beyin-PTV 8 Gy de Lezyon sınıflarına göre 6'dan fazla lezyonu olanların FFF-Ç-VMAT değerleri, T-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. Tablo 25'de Sol optik sinirlerin lezyon gruplarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 25. Sol optik sinirlerin lezyon gruplarına göre karşılaştırılması

Sol optik (N=21)	Lezyonlar						İstatistikse l analiz* Olasılık
	4'den az (n=8) ⁽¹⁾		4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾		6'dan fazla (n=4) ⁽³⁾		
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	
T-VMAT	182,61±121,2 6	152,0 [180,6]	359,13±177,2 8	397,7 [258,1]	460,68±396,8 4	344,6 [722,9]	F=2,638 p=0,099

T-VMAT+M	181,40±104,5 9	163,6 [139,2]	330,69±145,9 9	322,0 [180,5]	580,05±524,1 6	422,2 [939,0]	F=3,572 p=0,049 [1-3]
Ç-VMAT	109,35±97,48	90,5 [172,1]	322,88±122,6 2	278,3 [220,2]	312,33±461,7 3	290,6 [835,9]	F=3,657 p=0,046 [1-2]
Ç-VMAT+M	132,73±114,0 1	99,1 [234,7]	326,89±116,2 9	312,3 [155,8]	418,13±417,4 8	292,0 [757,4]	F=3,336 p=0,059
FFF-T-VMAT	138,61±97,04	127,9 [197,5]	300,96±143,5 7	341,5 [240,7]	367,58±153,7 1	418,4 [272,4]	F=5,306 p=0,015 [1-3]
FFF-T-VMAT+M	160,08±96,83	132,0 [136,9]	311,86±149,3 5	358,5 [199,9]	504,78±299,0 4	481,2 [564,9]	F=5,689 p=0,012 [1-3]
FFF-Ç-VMAT	106,58±87,48	91,3 [153,0]	324,84±146,3 6	279,9 [189,0]	308,43±420,5 3	292,1 [771,0]	F=3,743 p=0,044 [1-2]
FFF-Ç-VMAT+M	109,91±89,36	99,9 [125,1]	347,28±104,6 7	323,4 [156,8]	314,43±404,5 3	302,6 [739,5]	F=4,854 p=0,021 [1-2]

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 25’e göre Sol optik sinirde Lezyon sınıflarına göre T-VMAT+M, Ç-VMAT, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Lezyon 6’dan fazla olanların T-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M ölçüm değerleri, 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Lezyon sayısı 4-6 olanların Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M ölçüm değerleri, 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tablo 26’da Sağ optik sinirlerin lezyon gruplarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 26. Sağ optik sinirlerin lezyon gruplarına göre karşılaştırılması

Sağ optik (N=21)	Lezyonlar						İstatistikse l analiz* Olasılık
	4'den az (n=8) ⁽¹⁾		4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾		6'dan fazla (n=4) ⁽³⁾		
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	
T-VMAT	213,06±133,6 1	199,0 [234,5]	279,89±128,6 3	263,3 [223,5]	469,83±331,6 1	458,9 [637,1]	F=2,722 p=0,093
T- VMAT+ M	241,68±139,9 7	221,9 [202,1]	293,43±147,1 8	345,7 [299,4]	562,73±463,6 3	479,2 [878,1]	F=2,737 p=0,092

Ç-VMAT	162,50±155,8 2	123,6 [306,4]	272,16±214,3	255,5 [259,4]	465,88±223,3 6	525,4 [395,3]	F=3,220 p=0,064
Ç-VMAT+M	184,94±177,5 0	135,5 [337,1]	253,67±168,1 0	221,1 [290,0]	459,45±264,9 1	480,2 [510,2]	F=2,789 p=0,088
FFF-T-VMAT	188,00±107,9 0	166,6 [161,6]	297,80±132,3 8	342,3 [237,8]	292,08±125,6 1	318,7 [234,3]	F=1,937 p=0,173
FFF-T-VMAT+M	219,98±146,7 3	188,2 [263,9]	293,23±153,2 0	307,1 [291,9]	362,38±220,0 6	344,6 [424,1]	F=1,070 p=0,364
FFF-Ç-VMAT	163,38±161,3 4	100,1 [305,7]	262,91±188,0 6	183,9 [220,7]	567,08±289,7 3	683,7 [483,5]	F=5,535 p=0,013 [1-3]
FFF-Ç-VMAT+M	186,84±188,9 3	133,1 [309,8]	264,34±190,0 2	235,5 [251,5]	472,18±274,5 3	521,4 [516,2]	F=2,574 p=0,104

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 26’a göre Sağ optik sinirde Lezyon sınıflarına göre FFF-Ç-VMAT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (F=5,535; p=0,013). Lezyon 6’dan fazla olanların FFF-Ç-VMAT ölçüm değerleri, 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tablo 27’de Beyin sapının lezyon gruplarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 27. Beyin sapının lezyon gruplarına göre karşılaştırılması

Beyin sapı (N=21)	Lezyonlar						İstatistiksel analiz* Olasılık
	4'den az (n=8) ⁽¹⁾		4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾		6'dan fazla (n=4) ⁽³⁾		
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
T-VMAT	990,40±686,91	695,5 [991,6]	1089,56±644,22	1096,6 [929,1]	847,43±542,54	937,9 [1017,3]	F=0,198 p=0,822

T-VMAT+M	953,56±616,48	800,0 [826,0]	927,43±569,53	66,3 [1031,5]	1227,88±355,63	1167,8 [663,2]	F=0,434 p=0,654
Ç-VMAT	942,65±755,53	718,0 [668,2]	1120,89±687,97	754,9 [1031,6]	956,33±216,77	1047,7 [356,6]	$\chi^2=0,439$ p=0,803
Ç-VMAT+M	971,45±742,27	727,7 [893,8]	1097,46±569,69	888,7 [880,6]	940,63±255,86	974,2 [489,7]	F=0,133 p=0,877
FFF-T-VMAT	903,84±749,06	616,6 [931,7]	952,72±610,51	624,1 [1024,1]	858,30±217,61	858,3 [421,1]	$\chi^2=0,221$ p=0,895
FFF-T-VMAT+M	872,88±583,54	738,1 [843,6]	895,99±486,05	765,0 [770,8]	897,70±294,47	799,9 [513,5]	F=0,006 p=0,995
FFF-Ç-VMAT	891,56±691,25	703,2 [738,4]	1037,40±699,86	741,4 [1004,6]	966,45±269,47	1072,2 [462,7]	$\chi^2=0,854$ p=0,653
FFF-Ç-VMAT+M	909,21±687,40	676,2 [845,9]	1054,32±585,66	857,0 [900,3]	912,45±263,26	961,0 [491,7]	$\chi^2=0,338$ p=0,845

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 27’e göre Beyin sapında Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 28’de kiazmanın lezyon gruplarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 28. Kiazmanın lezyon gruplarına göre karşılaştırılması

Kiazma (N=21)	Lezyonlar						İstatistikse l analiz* Olasılık
	4'den az (n=8) ⁽¹⁾		4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾		6'dan fazla (n=4) ⁽³⁾		
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	
T-VMAT	590,38±969,1 6	225,0 [379,8]	486,94±254,9 5	449,3 [449,7]	624,95±503,5 8	584,1 [951,9]	$\chi^2=1,545$ p=0,462

T-VMAT+M	284,03±194,8 7	252,3 [221,8]	388,34±181,4 8	385,9 [285,5]	732,68±536,4 0	698,6 [1034,3]	F=3,537 p=0,051
Ç-VMAT	222,99±261,6 0	119,8 [404,7]	482,91±183,9 5	514,1 [302,2]	541,28±441,2 2	521,9 [804,0]	$\chi^2=5,377$ p=0,068
Ç-VMAT+M	259,80±293,1 6	178,9 [472,7]	472,62±138,6 8	440,5 [220,5]	568,05±468,7 3	552,6 [851,8]	$\chi^2=4,115$ p=0,128
FFF-T-VMAT	225,59±172,1 1	156,3 [218,4]	382,49±197,1 5	333,4 [284,5]	518,95±330,6 1	482,5 [619,2]	F=2,632 p=0,099
FFF-T-VMAT+M	248,85±185,6 4	175,8 [290,1]	352,70±148,4 3	351,7 [233,1]	551,18±296,0 3	596,6 [563,2]	$\chi^2=4,275$ p=0,118
FFF-Ç-VMAT	218,75±244,1 1	117,9 [456,6]	478,03±124,9 1	532,7 [227,8]	551,80±455,4 6	544,5 [811,1]	$\chi^2=5,043$ p=0,080
FFF-Ç-VMAT+M	240,28±265,5 9	145,4 [482,4]	459,62±113,8 9	419,0 [168,6]	585,90±498,3 0	581,5 [884,0]	$\chi^2=3,824$ p=0,148

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 28’e göre Kiazmada Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 29’da sol kohleanın lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 29. Sol kohleanın lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması

Sol kohlea (N=21)	Lezyonlar						İstatistikse l analiz* Olasılık
	4'den az (n=8) ⁽¹⁾		4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾		6'dan fazla (n=4) ⁽³⁾		
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	
T-VMAT	238,13±227,0 5	211,4 [379,4]	350,53±302,3 8	257,2 [586,4]	404,95±195,7 7	477,6 [327,0]	F=0,677 p=0,521

T-VMAT+M	235,58±232,4 2	196,5 [359,5]	343,87±286,0 1	278,9 [445,9]	588,15±327,3 1	681,5 [596,1]	F=2,206 p=0,139
Ç-VMAT	251,40±257,7 3	192,9 [405,1]	372,79±226,9 7	370,7 [409,4]	297,80±275,8 7	266,9 [504,8]	F=0,517 p=0,605
Ç-VMAT+M	241,04±227,3 9	194,4 [387,1]	376,69±189,3 6	428,7 [338,1]	362,88±314,5 3	367,8 [568,0]	F=0,819 p=0,457
FFF-T-VMAT	496,10±725,6 0	270,6 [624,2]	294,12±252,0 8	195,4 [446,1]	337,13±144,4 5	362,7 [271,4]	$\chi^2=0,297$ p=0,862
FFF-T-VMAT+M	236,03±236,5 4	207,9 [324,9]	282,57±204,1 2	241,3 [378,6]	481,00±307,9 6	421,5 [579,8]	F=1,483 p=0,253
FFF-Ç-VMAT	224,10±200,3 5	223,4 [328,3]	364,30±234,7 8	263,3 [356,1]	268,78±219,9 2	256,2 [408,4]	F=0,893 p=0,427
FFF-Ç-VMAT+M	228,58±192,2 4	240,2 [372,6]	345,40±182,1 9	351,4 [330,7]	339,85±275,2 2	325,8 [520,2]	F=0,787 p=0,470

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 29’a göre Sol kohleada Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 30’de sağ kohleanın Lezyon gruplarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 30. Sağ kohleanın Lezyon gruplarına göre karşılaştırılması

Sağ kohlea (N=21)	Lezyonlar						İstatistikse l analiz* Olasılık
	4'den az (n=8) ⁽¹⁾		4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾		6'dan fazla (n=4) ⁽³⁾		
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	

T-VMAT	198,65±194,4 2	174,5 [255,8]	340,17±327,3 3	206,0 [493,5]	551,95±436,3	552,2 [790,4]	$\chi^2=2,371$ p=0,306
T-VMAT+M	218,33±205,9 0	164,0 [373,2]	399,36±411,7 7	320,6 [459,4]	535,75±448,4 1	424,3 [830,7]	$\chi^2=2,846$ p=0,241
Ç-VMAT	199,49±208,0 0	135,6 [382,9]	259,03±296,0 4	171,8 [443,0]	459,43±263,1 9	580,2 [416,3]	$\chi^2=3,767$ p=0,152
Ç-VMAT+M	197,43±212,2 5	135,1 [318,9]	274,59±317,3 9	152,3 [408,5]	431,30±267,7 4	473,9 [504,7]	$\chi^2=2,310$ p=0,315
FFF-T-VMAT	208,70±207,4 5	170,4 [334,2]	354,69±404,9 5	208,1 [362,5]	333,43±216,7 4	272,4 [394,9]	$\chi^2=1,234$ p=0,539
FFF-T-VMAT+M	194,73±172,2 7	170,7 [266,1]	331,63±354,5 6	246,0 [295,0]	422,68±284,4 0	423,4 [510,5]	$\chi^2=2,373$ p=0,305
FFF-Ç-VMAT	199,70±222,3 4	128,4 [356,8]	227,10±262,3 1	134,0 [307,0]	508,35±318,5 6	582,5 [589,2]	$\chi^2=2,725$ p=0,256
FFF-Ç-VMAT+M	179,31±177,0 3	134,3 [293,9]	294,47±331,5 0	142,4 [475,5]	459,63±285,1 2	529,1 [529,8]	$\chi^2=2,604$ p=0,272

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 30’a göre Sağ kohleada Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 31’de sol lensin Lezyon gruplarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 31. Sol lensin Lezyon gruplarına göre karşılaştırılması

	Lezyonlar			İstatistiksel analiz*
	4’den az (n=8) ⁽¹⁾	4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾	6’dan fazla (n=4) ⁽³⁾	

Sol lens (N=21)	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	Olasılık
T-VMAT	101,39±62,0 5	89,1 [78,1]	204,56±101,5 6	196,8 [175,2]	311,03±172,7 8	295,6 [317,7]	F=50,557 p=0,013 [1-3]
T- VMAT+ M	102,75±54,2 9	96,2 [79,7]	190,96±81,63	217,3 [106,1]	364,83±196,2 5	384,6 [377,0]	F=8,700 p=0,002 [1,2-3]
Ç-VMAT	69,03±56,69	49,7 [118,4]	120,59±55,02	124,0 [102,8]	230,28±176,1 9	192,8 [330,3]	F=4,464 p=0,027 [1-3]
Ç- VMAT+ M	81,45±61,82	74,3 [120,5]	117,94±64,08	111,3 [103,1]	234,93±185,5 5	187,7 [342,1]	F=3,532 p=0,051
FFF-T- VMAT	85,09±43,60	80,2 [55,4]	190,59±93,03	180,9 [151,0]	257,90±85,06	292,8 [144,1]	F=7,890 p=0,003 [1-2,3]
FFF-T- VMAT+ M	91,89±55,03	82,2 [91,1]	181,67±96,81	138,9 [146,2]	297,08±146,0 3	298,0 [268,5]	F=6,441 p=0,008 [1-3]
FFF-Ç- VMAT	53,71±42,11	37,7 [82,9]	110,59±51,97	130,5 [78,7]	223,00±177,5 0	182,3 [328,9]	F=5,351 p=0,015 [1-3]
FFF-Ç- VMAT+ M	63,78±47,51	53,6 [90,3]	122,88±51,67	126,8 [83,7]	215,80±169,6 3	178,7 [313,2]	F=4,519 p=0,026 [1-3]

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 31’e göre Sol lens de Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Lezyon 6’dan fazla olanların T-VMAT, Ç-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT+M ölçüm değerleri, 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Lezyon 6’dan fazla olanların T-VMAT+M ölçüm değerleri, 4-6 ve 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Lezyon 6’dan fazla ve 4-6 olanların FFF-T-VMAT ölçüm değerleri, 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Tablo 32’de sağ lensin lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 32. Sağ lensin lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması

	Lezyonlar			İstatistikse l analiz*
	4’den az (n=8) ⁽¹⁾	4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾	6’dan fazla (n=4) ⁽³⁾	

Sağ lens (N=21)	$\bar{X} \pm S. S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medya n [IQR]	Olasılık
T-VMAT	127,56±113,78	97,0 [108,7]	209,62±116,34	230,0 [243,5]	295,43±161,24	334,6 [295,6]	$\chi^2=4,078$ p=0,130
T-VMAT+M	143,61±103,70	115,5 [168,6]	193,83±108,56	179,3 [218,9]	329,00±195,71	332,9 [378,9]	F=2,921 p=0,080
Ç-VMAT	74,86±54,71	80,5 [109,3]	106,32±79,70	88,3 [114,5]	254,90±128,05	254,1 [247,5]	F=6,744 p=0,007 [1,2-3]
Ç-VMAT+M	84,73±59,72	85,3 [120,1]	116,74±86,26	85,9 [89,1]	256,45±141,19	255,2 [272,8]	$\chi^2=4,896$ p=0,086
FFF-T-VMAT	115,09±89,28	83,9 [106,3]	164,70±89,16	165,4 [167,7]	269,03±120,18	254,6 [228,9]	F=3,496 p=0,052
FFF-T-VMAT+M	146,89±109,66	121,8 [206,6]	200,27±127,57	203,1 [247,6]	257,50±96,01	283,6 [176,2]	F=1,265 p=0,306
FFF-Ç-VMAT	75,40±62,13	65,8 [106,9]	114,94±87,50	83,9 [114,2]	238,03±98,33	245,7 [188,2]	$\chi^2=6,766$ p=0,034 [1-3]
FFF-Ç-VMAT+M	76,69±57,94	71,0 [109,2]	114,24±86,45	85,0 [121,3]	267,85±143,78	284,4 [275,2]	$\chi^2=4,760$ p=0,093

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 32’e göre Sağ lens de Lezyon sınıflarına göre Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Lezyon 6’dan fazla olanların Ç-VMAT ölçüm değerleri, 4-6 ve 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Lezyon 6’dan fazla olanların FFF-Ç-VMAT ölçüm değerleri, 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Tablo 33’de monitor unit’in lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 33. Monitor unit’in lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması

Monitor unit (N=21)	Lezyonlar						İstatistik sel analiz* Olasılık
	4'den az (n=8) ⁽¹⁾		4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾		6'dan fazla (n=4) ⁽³⁾		
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medya an [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medya an [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medya n [IQR]	

T-VMAT	5070,25±2400,96	3946,0 [2262,3]	4886,89±1721,99	4068,0 [1954,5]	5068,50±2525,93	3917,5 [4014,5]	$\chi^2=1,099$ $p=0,577$
T-VMAT+M	4934,50±1800,01	4017,0 [2801,3]	4887,00±2065,29	3904,0 [2543,5]	5230,25±3258,44	3668,5 [5022,3]	$\chi^2=0,653$ $p=0,722$
Ç-VMAT	10267,38±2860,05	9225,0 [4265,8]	16713,89±4539,87	17088,0 [7260,0]	24052,25±2229,76	23722,0 [4233,3]	F=19,907 p=0,000 [1-2,3][2-3]
Ç-VMAT+M	9690,63±2396,01	9027,5 [3733,3]	16066,11±4104,50	17423,0 [5688,5]	18902,25±9567,38	21564,0 [17027,8]	F=5,657 p=0,012 [1-2,3]
FFF-T-VMAT	6474,13±1832,47	6096,0 [1581,3]	7129,56±1656,93	7039,0 [2970,5]	8454,50±2068,74	7751,0 [3608,0]	F=1,614 $p=0,227$
FFF-T-VMAT+M	6805,25±19,15	6429,5 [3354,5]	7099,89±2370,76	6976,0 [3647,5]	7710,50±1901,08	7131,0 [3445,5]	F=0,241 $p=0,788$
FFF-Ç-VMAT	10362,63±2352,01	10380,0 [3704,3]	16234,22±4566,00	15685,0 [5765,5]	26751,25±2324,81	26930,0 [4183,8]	F=29,107 p=0,000 [1-2,3][2-3]
FFF-Ç-VMAT+M	10441,63±2371,17	10007,0 [4111,8]	16901,33±3737,91	17155,0 [4251,5]	24105,50±3078,84	22915,5 [5274,5]	F=25,888 p=0,000 [1-2,3][2-3]

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 33’e göre Monitor unit de Lezyon sınıflarına göre Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Lezyon 4-6 ve 6’dan fazla olanların Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M ölçüm değerleri, 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Lezyon 6’dan fazla olanların Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M ölçüm değerleri, 4-6 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Tablo 34’te Beyin-PTV 12Gy’in lezyon gruplarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 34. Beyin-PTV 12Gy’in lezyon gruplarına göre karşılaştırılması

Beyin-PTV 12 Gy (N=21)	Lezyonlar						İstatistiksel analiz* Olasılık
	4'den az (n=8) ⁽¹⁾		4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾		6'dan fazla (n=4) ⁽³⁾		
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	

T-VMAT	1,75±0,76	1,6 [0,8]	5,98±3,41	5,5 [4,2]	26,70±12,22	22,4 [20,9]	F=28,820 p=0,000 [1,2-3]
T-VMAT+M	2,45±0,74	2,3 [1,2]	7,57±3,62	6,9 [4,9]	30,35±16,21	23,4 [26,6]	$\chi^2=15,761$ p=0,000 [1-2,3][2-3]
Ç-VMAT	1,46±0,59	1,5 [1,1]	3,14±1,80	2,7 [2,1]	12,04±3,35	12,3 [6,1]	F=46,021 p=0,000 [1,2-3][2-3]
Ç-VMAT+M	2,03±0,78	2,0 [1,3]	4,43±1,88	4,1 [1,7]	15,69±4,32	14,9 [8,2]	F=52,913 p=0,000 [1-2,3][2-3]
FFF-T-VMAT	1,71±1,09	1,4 [0,8]	5,23±2,45	5,2 [3,2]	17,68±5,73	15,5 [9,7]	$\chi^2=15,951$ p=0,000 [1-2,3]
FFF-T-VMAT+M	2,57±0,82	2,4 [1,5]	7,06±2,99	6,7 [5,3]	23,02±7,51	20,1 [12,7]	F=41,881 p=0,000 [1-2,3]
FFF-Ç-VMAT	1,28±0,54	1,5 [1,0]	2,88±1,34	2,5 [1,6]	11,65±2,97	11,4 [5,5]	F=63,814 p=0,000 [1,2-3][2-3]
FFF-Ç-VMAT+M	1,83±0,68	1,7 [0,9]	4,15±1,72	4,1 [1,3]	15,25±3,68	14,9 [6,7]	F=67,307 p=0,000 [1,2-3][2-3]

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri); Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 34’e göre Beyin-PTV 12 Gy de Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). 6’dan fazla olanların T-VMAT, Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT+M ölçüm değerleri, 4-6 ve 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Lezyon 6’dan fazla ve 4-6 olanların T-VMAT+M, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT ve FFF-T-VMAT+M ölçüm değerleri, 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Lezyon 6’dan fazla olanların T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M ölçüm değerleri, 4-6 lezyon olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Tablo 35’te Beyin-PTV 8Gy’in lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 35. Beyin-PTV 8Gy’in lezyon sınıflarına göre karşılaştırılması

Beyin-PTV 8 Gy (N=21)	Lezyonlar						İstatistiksel analiz* Olasılık
	4'den az (n=8) ⁽¹⁾		4-6 lezyon (n=9) ⁽²⁾		6'dan fazla (n=4) ⁽³⁾		
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
T-VMAT	6,18±2,07	6,3 [4,1]	18,16±8,64	19,3 [14,2]	47,40±16,32	42,7 [29,8]	F=28,697 p=0,000 [1-2,3]

T- VMAT+M	7,46±2,23	7,9 [3,5]	21,39±9,19	21,3 [13,0]	52,47±21,74	46,0 [39,3]	F=22,858 p=0,000 [1-2,3]
Ç-VMAT	4,90±1,70	5,0 [2,9]	9,66±4,14	8,8 [5,2]	28,97±8,95	28,8 [17,2]	F=36,205 p=0,000 [1-2,3]
Ç- VMAT+M	5,94±1,98	6,0 [4,0]	12,06±4,12	12,1 [6,0]	34,50±10,62	33,2 [19,9]	F=40,042 p=0,000 [1-2,3]
FFF-T- VMAT	6,04±2,32	5,5 [4,7]	16,12±7,21	14,8 [11,3]	37,95±10,79	37,9 [20,7]	F=30,446 p=0,000 [1-2,3]
FFF-T- VMAT+M	7,62±2,50	8,0 [4,6]	19,90±8,02	17,9 [14,4]	43,57±11,13	41,8 [20,5]	F=33,382 p=0,000 [1-2,3][2-3]
FFF-Ç- VMAT	4,55±1,69	4,3 [3,1]	9,29±3,36	8,7 [4,8]	27,62±7,97	27,6 [15,4]	F=43,745 p=0,000 [1-2,3][2-3]
FFF-Ç- VMAT+M	5,60±1,90	5,0 [3,7]	12,03±4,21	11,2 [7,1]	33,61±9,62	32,3 [18,2]	F=43,226 p=0,000 [1-2,3][2-3]

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 35’e göre Beyin-PTV 8 Gy de Lezyon sınıflarına göre T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). 4-6 ve 6’dan fazla lezyonu olanların T-VMAT, T-VMAT+M, Ç-VMAT, Ç-VMAT+M, FFF-T-VMAT, FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M ölçüm değerleri, 4’den az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Lezyon 6’dan fazla olanların FFF-T-VMAT+M, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M ölçüm değerleri, 4-6 lezyonu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

5. TARTIŞMA

SRS, kesin olarak tanımlanmış bir odak hedef hacmine yüksek dozda iyonlaştırıcı radyasyon sağlayan bir tekniktir. SRS, normal çevre dokuları korurken, farklı bir hedef hacime yüksek radyasyon dozları vermek için yüksek enerjili fotonların çoklu yakınsak ışınlarını kullanan minimal invaziv veya noninvaziv bir odak

teknikidir. Radyocerrahi beynin hemen hemen her bölgesinde bulunan metastazları hedeflemek için kullanılabilir ve derin beyin yapılarında ve etkili kortikal alanlarda cerrahiden daha iyi tolere edilir. Noninvazivitesine ek olarak, SRS beyindeki çoklu metastazları tek bir seansta aynı anda tedavi edebilir, böylece sistemik tedavinin herhangi bir kesintisini en aza indirebilir. Bu çalışmada radyocerrahi uyumlu Linak cihazının iki farklı enerji modalitesini kullanarak çoklu beyin metastazına sahip hastaların retrospektif olarak değerlendirmesi yapılmıştır.

Çalışmada her bir tümör için (T-VMAT), (T-VMAT+M), (Ç-VMAT), (Ç-VMAT+M), (FFF-T-VMAT), (FFF-T-VMAT+M), (FFF-Ç-VMAT) ve (FFF-Ç-VMAT+M) planlarında elde edilen verileri üzerinden PCI, HI doz parametreleri, kritik organlar için optik sinirler, beyin sapı, kiazma, kohlealar ve lenslerin maksimum dozlarına bakılmıştır. Nekroz ihtimalini değerlendirmek için sağlıklı beyin dokusunun yüzde 12Gy ve 8Gy alan hacimleri incelenmiştir. Beyin-PTV12Gy, Beyin-PTV8Gy ve Monitor Unit değerleri istatistiksel açıdan karşılaştırılmıştır. Çalışmada ayrıca küçük, orta ve büyük grup özel olarak incelenmiştir. Küçük grup 4'ten az lezyonlar, orta grup; 4-6 arası lezyonlar, büyük grup; 6'dan fazla lezyonlar olarak belirlenmiştir.

Tüm planların PCI karşılaştırmaları sonucunda, çok merkezli planlarda ortalaması en yüksek 6 MV enerjisi için Ç-VMAT $PCI=0.92\pm0.04$, 6 FFF enerjisi ise $PCI=0.916\pm0.04$ bulunmuştur. Tek merkezli planlardaki çalışmalarda ise ortalaması en yüksek 6 MV enerjisi için T-VMAT $PCI=0.78\pm0.205$, 6 FFF enerjisi ise FFF-T-VMAT $PCI=0.86\pm0.127$ bulunmuştur. Bu değerlere göre iki farklı enerji için de ortalaması en yüksek Ç-VMAT planlarında elde edilmiştir. Çok merkezli planlarda tümör kontrolünü daha iyi sağlanmaktadır. Enerji türüne göre değerlendirdiğinde çok merkezli planlarda değerler birbirine yakın bulunmuştur. Tek merkezli planlarda ise 6 FFF enerjisinde daha iyi tümör kontrolü sağlanmıştır. Marj'lı çalışmalar ise daha düşük PCI değerine sahiptir. Bu da sağlıklı dokunun daha fazla ışımlandığını göstermektedir.

Tüm planların HI karşılaştırmaları sonucunda, çok merkezli planlarda 6 MV enerjisi için ortalaması Ç-VMAT+M $HI=1.12\pm0.02$ ve 6 FFF enerjisi ise FFF-Ç-VMAT $HI=1.13\pm0.04$ bulunmuştur. Tek merkezli planlardaki çalışmalarda ise 6 MV enerjisi için ortalaması T-VMAT $HI=1.16\pm0.04$ ve 6 FFF enerjisi ise FFF-T-VMAT

HI=1.12±0.03 bulunmuştur. Bu değerlere göre 6 MV enerjisinde T-VMAT planı daha heterojendir. Çok merkezli planlarda daha homojen dozlar elde edilmiştir.

Ruggeri ve diğerleri (2018)'in çalışması incelediğinde ise 20 hastada VMAT planını tek merkezden eş düzlemsel olmayan 180 derece gantry rotasyonuna sahip 5 ark olarak uygulanan tedavide PCI 0.96±0.02 olarak bulunmuştur. Yapılmış olan çalışmadaki PCI değeri bu çalışmaya göre yüksek bulunmuştur (FFF-T-VMAT PCI=0.86±0.127). Sebebi ise bu çalışmada eş düzlemli 360 derece gantry rotasyonunun tüm lezyonlara dozu hapsederken daha fazla doza ihtiyaç duymasındır. Bu durum ise dozun lezyona daha kolay ulaştığı lezyonlarda hedeflenen hacimden daha fazla hacmin doz almasına dolayısıyla PCI değerinin düşmesine neden olmaktadır (Ruggeri ve diğerleri, 2018).

Uygulanan tedavinin kalitesi karşılaştırmak için kullanılan bir diğer parametre ise Homojenite indeks değeridir. SRS için dozun homojen veya heterojen olması tartışma konusudur. Önemli faktör sıcak dozun hedef lezyon içinde olmasıdır. Farklı VMAT planları içerisindeki HI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lau ve diğerleri (2015), çalışmalarında çoklu beyin metastazlarını tek izomerkezli farmless planlar ve eş düzlemsel alanlar kullanarak dozimetrik olarak incelemiştir. Bakılan değerlerde Paddick CI medyan RTOG protokollerine göre uygun değerler aralığında olup ortanca PCI değeri 0.77, HI=1.12 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada ortanca PCI=0.77 ve HI=1.15 bulunmuştur. Lau ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya göre benzer sonuçlar elde edilmiştir (Lau ve diğerleri, 2015).

Tüm planların kritik organ dozları QUANTEC tolerans doz aralığındadır. Tüm hastaların tedavi yöntemlerine göre kritik organların maksimum aldığı doz değerleri istatistiksel açıdan incelediğinde ise;

Sol optik sinir ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Sol optik sinir FFF-T-VMAT ve FFF-Ç-VMAT ölçüm değerlerinin, T-VMAT ve T-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Sağ kohlea ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Sağ kohlea da Ç-VMAT, Ç-VMAT+M ve FFF-Ç-VMAT ölçüm

değerlerinin, T-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Sol lens ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Sol lens T-VMAT ve T-VMAT+M ölçüm değerlerinin, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sağ lens ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Sağ lens T-VMAT ve T-VMAT+M Ölçüm değerlerinin Ç-VMAT, FFF-Ç-VMAT ve FFF-Ç-VMAT+M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Monitör unit ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ortalaması en düşük Monitor unit değerleri T-VMAT 4991.33 ± 2041.90 ve T-VMAT+M 4970.48 ± 2109.49 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Monitor unit değerleri ise FFF-Ç-VMAT 16000.67 ± 6851.34 ve FFF-Ç-VMAT 15812.71 ± 5899.60 tir. Elde edilen bulgular sonucunda monitör unit değerleri iki enerjide de T-VMAT planlar Ç-VMAT planlarına göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca 6 MV enerjisi ile yapılan çalışmalar 6 FFF enerjisine göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu değerlerin sonucunda çok merkezli planlar hasta tedavi süresini arttırmaktadır. Bu çalışma ile ortak sonucu gösteren Ruggieri ve diğerleri (2018)'nin çalışmasında tek izomerkezli planların çoklu izemerkez planlarına göre monitör unit değerlerinin yarı yarıya düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu durum ise TPS'de hesaplanan dozun hastaya verilmesi için geçen sürenin Ç-VMAT planlarında 2-3 katı olduğunu göstermektedir (Ruggieri ve diğerleri, 2018).

Beyin –PTV (12Gy) dozu alan yüzde değerleri incelenmiş ve aralarında istatistiksek olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ortalaması en düşük Beyin-PTV12Gy, FFF-Ç-VMAT 3.94 ± 4.17 ve Ç-VMAT 4.19 ± 4.35 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Beyin-PTV12Gy ise, T-VMAT+M 9.96 ± 12.37 ve FFF-T-VMAT+M 8.39 ± 8.33 ölçüm değerleridir. Beyinin 12 Gy doz alan yüzde hacim oranı Ç-VMAT planlarında istatistiksel olarak T-VMAT planlarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise çok merkezli planlarda sağlıklı beyin dokusunun daha fazla korunmuş olduğunu

göstermektedir. 6 FFF enerjisi 6 MV enerjisine göre daha düşük olduğu görülmektedir. Her bir tümöre marjlı çalışmak daha fazla sağlıklı beyin dokusunun ışınlanmasına neden olmaktadır.

Beyin –PTV (8Gy) dozu alan yüzde değerleri incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ortalaması en düşük Beyin-PTV8Gy, FFF-Ç-VMAT 10.98 ± 9.39 ve Ç-VMAT 11.52 ± 9.99 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Beyin-PTV8Gy ise, T-VMAT+M 22.01 ± 19.41 ve FFF-T-VMAT+M 19.73 ± 14.79 ölçüm değerleridir. Beyinin 8 Gy doz alan yüzde hacim oranı Ç-VMAT planlarında istatistiksel olarak T-VMAT planlarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise çok merkezli planlarda sağlıklı beyin dokusunun daha fazla korunmuş olduğunu göstermektedir. 6 FFF enerjisi 6 MV enerjisine göre daha düşük olduğu görülmektedir. Her bir tümöre marjlı çalışmak daha fazla sağlıklı beyin dokusunun ışınlanmasına neden olmaktadır.

Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için: Tüm planların PCI karşılaştırmaları sonucunda, tek merkezli planlarda ortalaması en yüksek 6 MV enerjisi için T-VMAT $PCI=0.97 \pm 0.07$, 6 FFF enerjisi ise FFF-T-VMAT $PCI=0.93 \pm 0.04$ bulunmuştur. Çok merkezli planlardaki çalışmalarda ise ortalaması en yüksek 6 MV enerjisi için Ç-VMAT $PCI=0.92 \pm 0.05$, 6 FFF enerjisi ise FFF-Ç-VMAT $PCI=0.89 \pm 0.03$ bulunmuştur. Bu değerlere göre iki farklı enerji içinde ortalaması en yüksek T-VMAT planlarında elde edilmiştir. Enerji türüne göre değerlendirdiğimizde çok merkezli planlarda değerler birbirine yakın bulunmuştur. Tek merkezli planlarda ise 6 MV enerjisinde daha iyi tümör kontrolü sağlanmıştır. Marj'lı çalışmalar ise daha düşük PCI değerine sahiptir. Bu da sağlıklı dokunun daha fazla ışımlandığını göstermektedir.

Tüm planların HI karşılaştırmaları sonucunda, çok merkezli planlarda 6 MV enerjisi için ortalaması Ç-VMAT+M $HI=1.11 \pm 0.006$ ve 6 FFF enerjisi ise FFF-Ç-VMAT $HI=1.12 \pm 0.003$ bulunmuştur. Tek merkezli planlardaki çalışmalarda ise 6 MV enerjisi için ortalaması T-VMAT $HI=1.11 \pm 0.012$ ve 6 FFF enerjisi ise FFF-T-VMAT $HI=1.10 \pm 0.007$ bulunmuştur. Bu değerlere göre her iki tedavi yönteminde de benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Lezyon sayısı 4'ten az olan hasta grubu için tüm planlarda doz dağılımı homojendir.

Ohira ve diğeri (2018)'nin çalışmasında, 1-4 metastazı olan 23 hastanın tedavisini linac cihazında 360 derece gantry rotasyonuna sahip eş düzlemsel alanlar kullanılarak çok izomerkezli hesaplamalar yapılmıştır. Söz konusu çalışma ile $PCI=0.90 \pm 0.05$, $HI=1.24 \pm 0.07$ sonuçlarına ulaşmışlardır. Ohira ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadan elde edilen bulguların bu çalışmadaki sonuçlar ile örtüştüğü görülmektedir (Ohira ve diğeri, 2018).

Tüm planların kritik organ dozları QUANTEC tolerans doz aralığındadır. Tüm hastaların tedavi yöntemlerine göre: Optik sinirler, beyin sapı, kiazma, kohlealar ve lenslerin maksimum doz değerleri incelenmiş ve istatistiksel açıdan bir farklılık bulunamamıştır.

Monitör unit ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ortalaması en düşük monitor unit değerleri T-VMAT 5070.25 ± 2400.96 ve T-VMAT+M 4934.50 ± 1800.01 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Monitor unit değerleri ise FFF-Ç-VMAT 10362.63 ± 2352.01 ve FFF-Ç-VMAT 10441.63 ± 2371.17 'tir. Elde edilen bulgular sonucunda Monitör unit değerleri iki enerjide de T-VMAT planlar Ç-VMAT planlarına göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. 6 MV enerjisi ile yapılan çalışmalar 6 FFF enerjisine göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu değerlerin sonucunda çok merkezli planlar hasta tedavi süresini arttırmaktadır.

Beyin –PTV (12Gy) dozu alan yüzde değerleri incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ortalaması en düşük Beyin-PTV12Gy, FFF-Ç-VMAT 1.28 ± 0.54 ve Ç-VMAT 1.46 ± 0.59 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Beyin-PTV12Gy ise, T-VMAT+M 2.45 ± 0.74 ve FFF-T-VMAT+M 2.57 ± 0.82 ölçüm değerleridir. Beyinin 12 Gy doz alan yüzde hacim oranı Ç-VMAT planlarında istatistiksel olarak T-VMAT planlarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise çok merkezli planlarda sağlıklı beyin dokusunun daha fazla korunmuş olduğunu göstermektedir. 6 FFF enerjisi 6 MV enerjisine göre daha düşük olduğu görülmektedir. Her bir tümöre marjlı çalışmak daha fazla sağlıklı beyin dokusunun ışınlanmasına neden olmaktadır.

Beyin –PTV (8Gy) dozu alan yüzde değerleri incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ortalaması en düşük Beyin-PTV8Gy, FFF-Ç-VMAT

4.55±1.69 ve Ç-VMAT 4.90±1.70 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Beyin-PTV 8Gy ise, T-VMAT+M 7.46±2.23 ve FFF-T-VMAT+M 7.62±2.50 ölçüm değerleridir. Beyinin 8 Gy doz alan yüzde hacim oranı Ç-VMAT planlarında istatistiksel olarak T-VMAT planlarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise çok merkezli planlarda sağlıklı beyin dokusunun daha fazla korunmuş olduğunu göstermektedir. 6 FFF enerjisi 6 MV enerjisine göre daha düşük olduğu görülmektedir. Her bir tümöre marjlı çalışmak daha fazla sağlıklı beyin dokusunun ışınlanmasına neden olmaktadır.

Ohira ve diğerlerinin (2018) yapmış oldukları çalışma ile karşılaştırdığımızda 12Gy ve 8Gy alan dozları tek merkezli planlarda daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebi multi arc planlarında her bir hedef hacime 360 derece gantry rotasyonu ile planların yapılmasıdır. Bu çalışmada ise beyin doku nekroz ihtimalini düşünerek yarım ark, gantry ve masa açısı vererek dozun en kısa mesafeden alması hedeflenmiştir. Bu sebeple sağlıklı beyin dokusunun 12 ve 8 Gy alan hacimleri çok merkezli planlarda, tek merkezli planlara göre oldukça düşük sonuçlar elde edilmiştir. Monitor unit değerlerinde ise söz konusu çalışma ve bu çalışmada benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Ohira ve diğerleri, 2018).

Lezyon sayısı 4-6 olan hasta grubu için: Tüm planların PCI karşılaştırmaları sonucunda, çok merkezli planlarda ortalaması en yüksek 6 MV enerjisi için Ç-VMAT PCI=0.86±0.08, 6 FFF enerjisi ise FFF-Ç-VMAT PCI=0.88±0.05 bulunmuştur. Tek merkezli planlardaki çalışmalarda ise ortalaması en yüksek 6 MV enerjisi için T-VMAT PCI=0.81±0.02, 6 FFF enerjisi ise FFF-T-VMAT PCI=0.82±0.04 bulunmuştur. Bu değerlere göre iki farklı enerji içinde ortalaması en yüksek Ç-VMAT planlarında elde edilmiştir. Enerji türüne göre değerlendirdiğimizde 6 FFF enerjisi ile yapılan çalışmalar iki farklı tedavi yöntemdede dozu tümöre daha iyi hapsetmektedir. Marj'lı çalışmalar ise daha düşük PCI değerine sahiptir. Bu da sağlıklı dokunun daha fazla ışınladığını göstermektedir.

Tüm planların HI karşılaştırmaları sonucunda, çok merkezli planlarda 6 MV enerjisi için ortalaması Ç-VMAT HI=1.15±0.02 ve 6 FFF enerjisi ise FFF-Ç-VMAT HI=1.15±0.03 bulunmuştur. Tek merkezli planlardaki çalışmalarda ise 6 MV enerjisi için ortalaması T-VMAT HI=1.13±0.012 ve 6 FFF enerjisi ise FFF-T-VMAT

HI=1.12±0.03 bulunmuştur. Bu değerlere göre Ç-VMAT planları T-VMAT planlarına göre daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Fakat yüksek olan değer standartlar içerisinde. SRS tedavilerinde sıcak dozların tümör içinde olması durumunda homojenite indeks değeri belli bir sınıra kadar kabul edilebilir.

Huang ve diğerleri (2014)'nin yapmış oldukları çalışma incelediğinde ise 3-5 çoklu beyin metastazlarına sahip 6 hasta üzerinde tek merkezli dinamik konformal ark (120 derecelik 5 ark), çok merkezli dinamik konformal ark (her bir lezyon için 120 derecelik 4 ark) ve tek merkezli VMAT (2, 3 veya 4 ark) eş düzlemsel olmayan planlar ile tedavileri yapılmıştır. Tek merkeli dinamik konformal ark PCI=0.72 ± 0.06, HI = 1.41 ± 0.03'dür. Çok merkezli dinamik konformal ark planlarında PCI=0.71 ± 0.06, HI=1.42 ± 0.03 ve tek merkezli VMAT planlarında PCI=0.86 ± 0.06, HI=1.53 ± 0.08 değerleri elde edilmiştir. Elde edilen bulgulardan tek merkezli VMAT planları bu çalışmadaki sonuçlar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (Huang ve diğerleri, 2014).

Tüm planların kritik organ dozları QUANTEC tolerans doz aralığındadır. Tüm hastaların tedavi yöntemlerine göre: Optik sinirler, beyin sapı, kiazma, sol kohlea ve sol lens maksimum doz değerleri incelenmiş ve istatistiksel açıdan bir farklılık bulunamamıştır.

Sağ kohleanın kendi içinde karşılaştırmalarında T-VMAT+M değerleri, FFF-Ç-VMAT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Sağ lens dozunun kendi içinde karşılaştırmalarında T-VMAT değerleri,tüm tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Monitör unit ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ortalaması en düşük monitor unit değerleri T-VMAT 4886.89±1721.99 ve T-VMAT+M 4887.00±2065.29 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Monitor unit değerleri ise FFF-Ç-VMAT 16234.22±4566.00 ve FFF-Ç-VMAT+M 16901.33±3737.91' dir. Elde edilen bulgular sonucunda Monitör unit değerleri iki enerjide de T-VMAT planlar Ç-VMAT planlarına göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. 6 MV enerjisi ile yapılan çalışmalar 6 FFF enerjisine göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu değerlerin sonucunda çok merkezli planlar hasta tedavi süresini arttırmaktadır.

Beyin –PTV (12Gy) dozu alan yüzde değerleri incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ortalaması en düşük Beyin-PTV12Gy, FFF-Ç-VMAT 2.88 ± 1.34 ve Ç-VMAT 3.14 ± 1.80 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Beyin-PTV12Gy ise, T-VMAT+M 7.57 ± 3.62 ve FFF-T-VMAT+M 7.06 ± 2.99 ölçüm değerleridir. Beyinin 12 Gy doz alan yüzde hacim oranı Ç-VMAT planlarında istatistiksel olarak T-VMAT planlarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise çok merkezli planlarda sağlıklı beyin dokusunun daha fazla korunmuş olduğunu göstermektedir. 6 FFF enerjisi 6 MV enerjisine göre daha düşük olduğu görülmektedir. Her bir tümöre marjlı çalışmak daha fazla sağlıklı beyin dokusunun ısınlanmasına neden olmaktadır.

Beyin –PTV (8Gy) dozu alan yüzde değerleri incelenmiş ve aralarında istatistiksek olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ortalaması en düşük Beyin-PTV8Gy, FFF-Ç-VMAT 9.29 ± 3.36 ve Ç-VMAT 9.66 ± 4.14 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Beyin-PTV 8Gy ise, T-VMAT+M 21.39 ± 9.19 ve FFF-T-VMAT+M 19.90 ± 8.02 ölçüm değerleridir. Beyinin 8 Gy doz alan yüzde hacim oranı Ç-VMAT planlarında istatistiksel olarak T-VMAT planlarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise çok merkezli planlarda sağlıklı beyin dokusunun daha fazla korunmuş olduğunu göstermektedir. 6 FFF enerjisi 6 MV enerjisine göre daha düşük olduğu görülmektedir. Her bir tümöre marjlı çalışmak daha fazla sağlıklı beyin dokusunun ısınlanmasına neden olmaktadır.

Lezyon sayısı 6'dan fazla olan hasta grubu için: Tüm planların PCI karşılaştırmaları sonucunda, tek merkezli planlarda ortalaması en yüksek 6 MV enerjisi için T-VMAT PCI= 0.76 ± 0.07 , 6 FFF enerjisi ise FFF-T-VMAT PCI= 0.87 ± 0.08 bulunmuştur. Çok merkezli planlardaki çalışmalarda ise ortalaması en yüksek 6 MV enerjisi için Ç-VMAT PCI= 0.93 ± 0.05 , 6 FFF enerjisi ise FFF-Ç-VMAT PCI= 0.80 ± 0.05 bulunmuştur. Bu değerlere göre iki farklı enerji içinde ortalaması en yüksek Ç-VMAT planlarında elde edilmiştir.

Tüm planların HI karşılaştırmaları sonucunda, çok merkezli planlarda 6 MV enerjisi için ortalaması Ç-VMAT+M HI= 1.13 ± 0.05 ve 6 FFF enerjisi ise FFF-Ç-VMAT HI= 1.13 ± 0.04 bulunmuştur. Tek merkezli planlardaki çalışmalarda ise 6 MV enerjisi için ortalaması T-VMAT HI= 1.17 ± 0.03 ve 6 FFF enerjisi ise FFF-T-VMAT

HI=1.13±0.03 bulunmuştur. Bu değerlere göre her iki tedavi yönteminde de benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Lezyon sayısı 6'dan fazla olan hasta grubu için tüm planlarda doz dağılımı homojendir.

Tüm planların kritik organ dozları QUANTEC tolerans doz aralığındadır. Tüm hastaların tedavi yöntemlerine göre: Optik sinirler, beyin sapı, kiazma, kohlealar ve lenslerin maksimum doz değerleri incelenmiş ve istatistiksel açıdan bir farklılık bulunamamıştır.

Monitör unit ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ortalaması en düşük monitor unit değerleri T-VMAT 5068.50±2525.93 ve T-VMAT+M 5230.25±3258.44 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Monitor unit değerleri ise FFF-Ç-VMAT 26751.25±2324.81 ve FFF-Ç-VMAT+M 24105.50±3078.84' tür. Elde edilen bulgular sonucunda monitör unit değerleri iki enerjide de T-VMAT planlar Ç-VMAT planlarına göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. 6 MV enerjisi ile yapılan çalışmalar 6 FFF enerjisine göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu değerlerin sonucunda çok merkezli planlar hasta tedavi süresini arttırmaktadır.

Beyin-PTV 12Gy dozu alan yüzde değerleri incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ortalaması en düşük Beyin-PTV12Gy, FFF-Ç-VMAT 11.65±2.97 ve Ç-VMAT 12.04±3.35 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Beyin-PTV12Gy ise, T-VMAT+M 30.35±16.21 ve T-VMAT 26.70±12.22 ölçüm değerleridir. Beyinin 12 Gy doz alan yüzde hacim oranı Ç-VMAT planlarında istatistiksel olarak T-VMAT planlarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise çok merkezli planlarda sağlıklı beyin dokusunun daha fazla korunmuş olduğunu göstermektedir. 6 FFF enerjisi 6 MV enerjisine göre daha düşük olduğu görülmektedir. Her bir tümöre marjlı çalışmak daha fazla sağlıklı beyin dokusunun ısınlanmasına neden olmaktadır.

Beyin -PTV (8Gy) dozu alan yüzde değerleri incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ortalaması en düşük Beyin-PTV8Gy, FFF-Ç-VMAT 27.62±7.97 ve Ç-VMAT 28.97±8.95 ölçüm değerleridir. Ortalaması en yüksek Beyin-PTV 8Gy ise, T-VMAT+M 52.47±21.74 ve T-VMAT 47.40±16.32 ölçüm değerleridir. Beyinin 8 Gy doz alan yüzde hacim oranı Ç-VMAT planlarında

istatistiksel olarak T-VMAT planlarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise çok merkezli planlarda sağlıklı beyin dokusunun daha fazla korunmuş olduğunu göstermektedir. 6 FFF enerjisi 6 MV enerjisine göre daha düşük olduğu görülmektedir. Her bir tümöre marjlı çalışmak daha fazla sağlıklı beyin dokusunun ışınlanmasına neden olmaktadır.

Lezyon gruplarına göre kritik organların aldığı doz değerleri istatistiksel açıdan karşılaştırılmıştır. Lezyon sayısı arttıkça kritik organların aldığı doz değerleri, Monitor unit, sağlıklı beyin dokusunun 12 Gy ve 8 Gy alan yüzde hacim oranların beklenen şekilde artış göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada çoklu beyin metastaslı hastalara ait lezyonlara, tek merkezden ve çok merkezden tedavi planlamaları yapılmış ve bu tedavilere ait bulgular istatistiksel açıdan incelenmiştir. Yapılan istatistikler sonucunda, 6 MV ve 6 FFF enerjisinin de iyi olduğu durumlar mevcuttur. Kullanılan her iki enerji modalitesi için de Ç-VMAT planlarında, ortalaması en yüksek PCI değerine ulaşılmıştır. Tüm hedeflerin ayrı ayrı ışınlanması sonucunda, tümör kontrolü açısından daha iyi sonuçlar elde edildiğini göstermektedir.

Homojenite indeks değerleri, tüm lezyonlar için planlanan tedavilerde iki enerji için de uygun değer aralığındadır. Hemen hemen tüm planlarda da homojen doz dağılımları elde edilmiştir.

Kritik organlar ve bakılması gereken önemli yapıları incelediğinde ise: sol optik sinir için, 6 FFF enerjisi iki farklı tedavi yönteminde de diğerlerine göre daha fazla doz düşüşü sağlamıştır. Ayrıca çok merkezli planlarda sol optik sinir daha fazla korunmuştur. Sağ kohlea için, çok merkezli tedavilerde tek merkezli tedavilere göre daha fazla doz düşüşü elde edilmiştir. Sol lens ve sağ lens için çok merkezli tedavilerde daha çok koruma sağlanmıştır. Genel olarak çok merkezli tedaviler, tümör lokalizasyonu ve kritik organları göz önünde bulundurarak tek tek planlamalar yapıldığı için kritik organların korunmasına daha fazla imkân sağlamaktadır. Hedef dozun tümör hacimine ne kadar sürede verildiğinin tedavi planlama sisteminde karşılığı olan Monitor Unit değerlerinde ise, 6 MV ve 6 FFF enerjisi için de T-VMAT planlarının Ç-VMAT planlarına göre avantajlı olduğu görölmüştür. Sebebi ise çoklu beyin metastazlarına sahip hastalara reçete dozunun hedef lezyonlara tek merkezden tek seferden ulaştırılmasıdır. Çok merkezli planlar hasta tedavi süresini arttırmaktadır. Ayrıca 6 MV enerjisi ile yapılan çalışmalar, 6 FFF enerjisine göre monitör unit değerlerinin daha düşük olduğunu göstermektedir.

Sağlıklı beyin dokusunun 12Gy ve 8Gy alan yüzde hacim oranları istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde, 6 MV ve 6 FFF enerjisi içinde Ç-VMAT planlarının sağlıklı dokuyu daha fazla koruduğunu göstermektedir. Bunun sebebi ise her bir lezyonun konumu ve kritik organların yakınlığı göz önüne alınarak Gantry, kolimatör ve masa açıları belirlenmesidir. Bu sayede tümör, lokalizasyonuna göre en kısa mesafeden hedef dozu almaktadır. Ayrıca çok merkezli tedaviler genellikle 180 derece rotasyon verilerek hesaplanmıştır. Bu durum ise kritik organlar ve sağlıklı beyin dokusunun etkileşime girdiği hacmi azaltarak daha fazla doz düşüşü sağlamıştır. Benzer şekilde, tek merkezli tedavi planlarının kritik organlarda ve sağlıklı beyin dokusunda 360 derece rotasyonla tedavisinde daha fazla beyin hacmi ışınlanmaktadır. Bu durum ise tek merkezli tedavilerde kritik organ dozlarını ve sağlıklı beyin dokusunda dozun yüksek olmasına sebep olur. Ayrıca 6 FFF enerjisi ile yapılan planlar 6 MV enerjisine göre, kritik organ ve sağlıklı beyin dokusunda, dozun daha düşük olduğu görölmektedir.

Her bir tümöre marj vererek çalışmak, iki farklı tedavi yönteminde de benzer sonuçlar meydana getirmiştir. Çünkü reçete dozunu, hedef lezyondan daha fazla hacime konsantre ederek gereğinden fazla sağlıklı dokunun ışınlanmasına neden olmaktadır. Bu durum ise tüm PCI değerlerine göre sonuçlarının daha düşük olmasına neden olur. Ayrıca tümör hacmine marj verilmesi, kritik organlar ve sağlıklı beyin dokusunun 12 Gy ve 8 Gy alan hacimlerinde yüksek dozlar görülmüştür. Sebebi ise hedefe dozu verirken kolimatör yüzeyini genişleterek daha fazla kritik organ ve dokuların ışınlanmasıdır. Marjlı çalışmalar tümöre yakın kritik organların korumasında avantajlı görüldüğü çalışmalar olmuştur. Fakat gerçekte tümör hacminde doz düşüşü meydana getirerek bunu sağlamaktadır.

Metastaz sayısı 4'ten az olan gruplar incelendiğinde tümör hacmini kapsayan doz oranının her iki tedavi yönteminde de benzer sonuçlar elde edildiği PCI değerlerinden görülmektedir. Fakat metastaz sayısı arttıkça tek merkezli çalışmalarda PCI değerlerinin düştüğü görülmektedir. Sebebi ise kullanılan ark sayısının hedef dozu tümöre iletmekte yetersiz kalmasıdır.

Metastaz sayısı arttıkça kritik organların aldığı doz değerleri, Monitor unit, sağlıklı beyin dokusunun 12 Gy ve 8 Gy alan yüzde hacim oranları beklenen şekilde artış göstermektedir.

Sonuç olarak, 21 hastanın tümör lokalizasyonuna göre çok merkezi planların, tek merkezli planlara göre reçete dozu tümör hacminde daha iyi konsantre olmaktadır. Aynı zamanda kritik organları koruma açısından avantajlı olduğu görülmektedir. Fakat bunlar kişiye özel planlar olduğu için farklı tümör lokalizasyonlarına sahip hastalar için farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. Bununla birlikte çok merkezli planların kontrolü tedavi planlama sisteminin dışında ağırlıklı olarak medikal fizik uzmanın deneyimine dayanmaktadır. Ayrıca çok merkezli çalışmalar, tek merkezli çalışmalara göre zaman alan bir tedavi yöntemidir. Bu sebeple hastanın mevcut koşulları dikkate alınarak hangi tedavi yönteminin uygun olacağına, radyasyon onkolojisi doktoru ve medikal fizik uzmanı birlikte karar vermelidir.

KAYNAKÇA

- Andrews, D. W., Scott, C. B., Sperduto, P. W., Flanders, A. E., Gaspar, L. E., ... ve Souhami, L. (2004). Whole Brain Radiation Therapy With or Without Stereotactic Radiosurgery Boost For Patients With One To Three Brain Metastases: Phase III Results of The RTOG 9508 Randomised Trial. *The Lancet*, 363(9422), 1665-1672.
- Angın, G. B., Saynak, M., Koçak, Z., Özen, A., Alas, R. C., ... ve Uzal, C., (2007). Primary Unknown Solitary Brain Metastasis: Brain Recurrence Alone. *Turkish Journal of Oncology*, 22(2), 82-87.
- Aoyama, H., Shirato, H., Tago, M., Nakagawa, K., Toyoda, T.,... ve Kunieda, E. (2006). Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy Vs

- Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases: a Randomized Controlled Trial. *Jama*, 295(21), 2483-2491.
- Arvold, N. D., Lee, E. Q., Mehta, M. P., Margolin, K., Alexander, B. M.,... ve Dunn, I. F. (2016). Updates in the Management of Brain Metastases. *Neuro-oncology*, 18(8), 1043-1065.
- Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Bekar, A. (2007). Primeri Belirsiz Beyin Metastazları. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 3(34), 211-216.
- Boğa, S. (2010). *Beyin Metastazı Olan Meme Kanseri Hastalarının Klinikopatolojik Özellikleri*. Yayınlanmamış doktora tezi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
- Caffo, M., Barresi, V., Caruso, G., Cutugno, M., La Fata, ... ve Tomasello, F. (2013). Innovative Therapeutic Strategies in The Treatment of Brain Metastases. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(1), 2135-2174.
- Chang, E. L., Wefel, J.S., Maor, M.H., Hassenbusch, J. S., Mahajan, A., ... ve Meyers, C. A. (2007). A Pilot Study of Neurocognitive Function İn Patients With One to Three New Brain Metastases Initially Treated With Stereotactic Radiosurgery Alone. *Neurosurgery*, 60(2), 277–283.
- Chang E. L., Wefel J. S., Hess K.R., Allen K. P., Lang, F. F., ... ve Meyers A. C., (2009). Neurocognition in Patients With Brain Metastases Treated With Radiosurgery or Radiosurgery Plus Whole-Brain İrradiation: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, 10(11):1037–1044.
- Chin, L. S. ve Regine, W. F. (2010). *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*. Springer Science & Business Media.
- Chowdhury I.H., Ojerholm E., McMillan M.T., Miller D., Kolker J.D., ... ve Basanta, M. A., (2015). Novel Risk Scores For Survival and Intracranial Failure in Patients Treated With Radiosurgery Alone to Melanoma Brain Metastases. *Radiation Oncology*, 93(3).

- Chukwueke U., Batchelor T. ve Brastianos P. (2016). Management of Brain Metastases İn Patients With Melanoma. *Journal of Oncology Practice*, 12(6), 536-542.
- Davies M.A., Liu P., McIntyre S., Kim K.B., Papadopoulos N., ... Bedikian A. (2011). Prognostic Factors for Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases. *Cancer*. 117(8), 1687–1696.
- DeAngelis, L. M., Delattre, J. Y., ve Posner, J. B. (1989). Radiation-İnduced Dementia in Patients Cured of Brain Metastases. *Neurology*, 39(6), 789-789.
- Della Valle, S., Colatruglio, S., La Vela, V., Tagliabue, E., Mariani, L., ve Gavazzi, C. (2018). Nutritional İntervention in Head and Neck Cancer Patients During Chemo-Radiotherapy. *Nutrition*, 51(52), 95-97.
- Deville, Jr. C., Shukla, G., Rengan, R., ve Thomas Jr, C. R. (2018). Radiotherapy. The American Cancer Society's Principles of Oncology: Prevention to Survivorship, Wiley, 204-219.
- Doğan, A. L. ve Güç, D. (2004). Sinyal İletimi Mekanizmaları ve Kanser. *Acta Medica*, 35(1), 34-42.
- Erdem, S. S., Yılmaz, M., Yıldırım, H., Mayda, A. S., Filiz, ... ve Şener, Ö. (2017). Düzce’de Yaşayanların Kanser ve Kanser Risk Faktörleri Hakkında Bilgi Düzeyi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(1), 1-10.
- Ewend, M. G., Carey, L. A., Morris, D. E., Harvey, R. D. ve Hensing, T. A. (2001). Brain Metastases. *Current Treatment Options in Oncology*, 2(6), 537-547.
- Franchino, F., Rudà, R. ve Soffietti, R. (2018). Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Frontiers İn Oncology*, 8, 161.
- Gabor S., Renner H., Popper H., Anegg U., Sankin O., ... ve Smolle Juttner F. M. (2004). Invasion of Blood Vessels as Significant Prognostic Factor in Radically Resected T1-3N0M0 Non-Small-Cell Lung Cancer. *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery*. 25, 439–442.
- Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., ... ve Byhardt, R. (1997). Recursive Partitioning Analysis (RPA) of Prognostic Factors in Three

- Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Brain Metastases Trials. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 37(4), 745-751.
- Gavrilovic, I. T. ve Posner, J. B. (2005). Brain Metastases: Epidemiology and Pathophysiology. *Journal of Neuro-Oncology*, 75(1), 5-14.
- George E. J., Kudhail J., Perks J. ve Plowman P. N. (2002). Acute Symptoms After Gamma Knife Radiosurgery. *J Neurosurg*, 97(5), 631–634.
- Ghosh, S. ve Rao, P. B. (2015). Brain Metastases From Solid Tumors: An Institutional Study From South India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(13), 5401-5406.
- Gondi, V., Hermann, B. P., Mehta, M. P. ve Tomé, W. A. (2012). Hippocampal Dosimetry Predicts Neurocognitive Function Impairment After Fractionated Stereotactic Radiotherapy For Benign or Low-Grade Adult Brain Tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83(4), 487-493.
- Gültekin, M. ve Boztaş, G. (2014). Türkiye Kanser İstatistikleri. Sağlık Bakanlığı, *Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, 43.
- Hall, E. J. ve Giaccia, A. J. (2006). Radiobiology for the Radiologist. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 66(2), 627.
- Hanahan, D. ve Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
- Hasegawa, T., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Germanwala, A., ve Lunsford, L. D. (2003). Brain Metastases Treated With Radiosurgery Alone: An Alternative to Whole Brain Radiotherapy?. *Neurosurgery*, 52(6), 1318-1326.
- Hendriks, L. E., Smit, E.F., Vosse, B. A., Mellema, W. W, Heideman, DA, ... ve Dingemans, A. M. (2014). EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Patients: More Prone to Development of Bone And Brain Metastases? *Lung Cancer*. 84(1), 86-91.

- Holt, A., Van Vliet-Vroegindeweij, C., Mans, A., Belderbos, J. S., ve Damen, E. M. (2011). Volumetric-Modulated Arc Therapy for Stereotactic Body Radiotherapy of Lung Tumors: A Comparison With Intensity-Modulated Radiotherapy Techniques. *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*, 81(5), 1560-1567.
- Huang, Y., Chin, K., Robbins, J. R., Kim, J., Li, H.,... ve Ryu, S. (2014). Radiosurgery of Multiple Brain Metastases with Single-Isocenter Dynamic Conformal Arcs (SIDCA). *Radiotherapy and Oncology*, 112(1), 128-132.
- Hunter, G. K., Suh, J. H., Reuther, A. M., Vogelbaum, M. A., Barnett, G. H., ... ve Chao, S. T. (2012). Treatment of Five or More Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 83(5), 1394-1398.
- Kalfas, F., Ronchini, N., Godowicz, T. T., Cavazzani, P. ve Severi, P. (2011). Peritumoral and Intratumoral Hemorrhage After Stereotactic Radiosurgery for Renal Cell Carcinoma Metastasis to the Brain. *Journal of Radiosurgery and SBRT*, 1(2), 163-168.
- Khan A.J. ve Dicker A.P. (2013). On the Merits And Limitations of Whole-Brain Radiation Therapy. *J. Clin. Oncol.*, 31(1), 11-13.
- Kircher, D. A., Silvis, M. R., Cho, J. H. ve Holmen, S. L. (2016). Melanoma Brain Metastasis: Mechanisms, Models, and Medicine. *International Journal Of Molecular Sciences*, 17(9), 1468.
- Kırık, A., Cansever, T. ve Erdoğan, E. (2008). Beyin Metastazlarının Cerrahi Tedavisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 18(3), 162-172.
- Kondziolka, D., Shin, S. M., Brunswick, A., Kim, I. ve Silverman, J. S. (2014). The Biology of Radiosurgery and Its Clinical Applications For Brain Tumors. *Neuro-Oncology*, 17(1), 29-44.
- Kondziolka, D., Niranjan, A., Flickinger, J. C. ve Lunsford, L. D. (2005). Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: The Patients' Perspective Regarding Complications. *American Journal of Clinical Oncology*, 28(2), 173-179.

- Kondziolka, D., Patel, A., Lunsford, L. D., Kassam, A. ve Flickinger, J. C. (1999). Stereotactic Radiosurgery Plus Whole Brain Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Patients With Multiple Brain Metastases. *International Journal Of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 45(2), 427-434.
- Lau, S. K., Zakeri, K., Zhao, X., Carmona, R., Knipprath, E., ... ve Chen, C. C. (2015). Single-Isocenter Frameless Volumetric Modulated Arc Radiosurgery for Multiple Intracranial Metastases. *Neurosurgery*, 77(2), 233-240.
- Lee, N. Y., Riaz, N. ve Lu, J. J. (2014). *Target Volume Delineation for Conformal And Intensity-Modulated Radiation Therapy*. Springer.
- Leksell, L. (1983). Stereotactic Radiosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 46(9), 797-803.
- Li, J., Bentzen, S. M., Li, J., Renschler, M. ve Mehta, M. P. (2008). Relationship Between Neurocognitive Function and Quality of Life After Whole-Brain Radiotherapy in Patients With Brain Metastasis. *International Journal Of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 71(1), 64-70.
- Mehta, M. P., Paleologos, N. A., Mikkelsen, T., Robinson, P. D., Ammirati, M.,... ve Kondziolka, D. (2010). The Role Of Chemotherapy in the Management of Newly Diagnosed Brain Metastases: A Systematic Review and Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal Of Neuro-Oncology*, 96(1), 71-83.
- Mori, Y., Kaneda, N., Hagiwara, M. ve Ishiguchi, T. (2016). Dosimetric Study of Automatic Brain Metastases Planning in Comparison With Conventional Multi-Isocenter Dynamic Conformal Arc Therapy And Gamma Knife Radiosurgery for Multiple Brain Metastases. *Cureus*, 8(11), e882.
- Narayanasamy, G., Stathakis, S., Gutierrez, A. N., Pappas, E., Crownover, R., ... ve Papanikolaou, N. (2017). A Systematic Analysis Of 2 Monoisocentric Techniques for the Treatment of Multiple Brain Metastases. *Technology In Cancer Research & Treatment*, 16(5), 639-644.

- Navarria, P., Pessina, F., Cozzi, L., Ascolese, A. M., De Rose, ... ve F., Comito, T. (2016). Hypo-Fractionated Stereotactic Radiotherapy Alone Using Volumetric Modulated Arc Therapy For Patients With Single, Large Brain Metastases Unsuitable for Surgical Resection. *Radiation Oncology*, 11(1), 76.
- Nguyen, D. X., Bos, P. D. ve Massagué, J. (2009). Metastasis: From Dissemination to Organ-Specific Colonization. *Nature Reviews Cancer*, 9(4), 274.
- Nieder, C., Andratschke, N., Price, R. E., Rivera, B. ve Ang, K. K. (2002). Innovative Prevention Strategies for Radiation Necrosis of the Central Nervous System. *Anticancer Research*, 22(2A), 1017-1023.
- Nieder, C., Grosu, A. L. ve Gaspar, L. E. (2014). Stereotactic Radiosurgery (SRS) for Brain Metastases: A Systematic Review. *Radiation Oncology*, 9(1), 155.
- O'Brien, P. F., Gillies, B. A., Schwartz, M., Young, C. ve Davey, P. (1991). Radiosurgery With Unflattened 6-MV Photon Beams. *Medical Physics*, 18(3), 519-521.
- Ohira, S., Ueda, Y., Akino, Y., Hashimoto, M., Masaoka, A., ... ve Teshima, T. (2018). Hyperarc VMAT Planning for Single and Multiple Brain Metastases Stereotactic Radiosurgery: A New Treatment Planning Approach. *Radiation Oncology*, 13(1), 13.
- Owonikoko, T. K., Arbiser, J., Zelnak, A., Shu, H. K. G., Shim, H., ... ve Ryken, T. (2014). Current Approaches to the Treatment of Metastatic Brain Tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(4), 203.
- Park, S. H., Hwang, S. K., Kang, D. H., Lee, S. H., Park, J.,... ve Park, Y. M. (2009). Gamma Knife Radiosurgery for Multiple Brain Metastases from Lung Cancer. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16(5), 626-629.
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y.,... ve Young, B. (1990). A Randomized Trial Of Surgery in The Treatment of Single Metastases to The Brain. *New England Journal of Medicine*, 322(8), 494-500.

- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Dempsey, R. J., Mohiuddin, M.,... ve Young, B. (1998). Postoperative Radiotherapy in The Treatment of Single Metastases to The Brain: A Randomized Trial. *Jama*, 280(17), 1485-1489.
- Preusser, M., Berghoff, A. S., Schandendorf, D., Lin, N. U. ve Stupp, R. (2012). Brain Metastasis: Opportunity for Drug Development?. *Current Opinion in Neurology*, 25(6), 786-794.
- Rades, D., Kueter, J. D., Hornung, D., Veninga, T., Hanssens, P.,... ve Dunst, J. (2008). Comparison of Stereotactic Radiosurgery (SRS) Alone and Whole Brain Radiotherapy (WBRT) Plus A Stereotactic Boost (WBRT+ SRS) For One to Three Brain Metastases. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 184(12), 655-662.
- Raldow, A. C., Chiang, V. L., Knisely, J. P. ve James, B. Y. (2013). Survival and Intracranial Control of Patients With 5 Or More Brain Metastases Treated With Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery. *American Journal of Clinical Oncology*, 36(5), 486-490.
- Ruddy, B. H., Lehman, J. J., Rao, N., Sapienza, C. ve Ho, H. (2016). Head and Neck Cancer Demographics and Team Management. *Cases in Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*, 1.
- Ruggieri, R., Naccarato, S., Mazzola, R., Ricchetti, F., Corradini, S.,... ve Alongi, F. (2018). Linac-Based VMAT Radiosurgery for Multiple Brain Lesions: Comparison Between A Conventional Multi-Isocenter Approach and a New Dedicated Mono-Isocenter Technique. *Radiation Oncology*, 13(1), 38.
- Sahgal, A., Aoyama, H., Kocher, M., Neupane, B., Collette, S.,... ve Chang, E. L. (2015). Phase 3 Trials of Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for 1 To 4 Brain Metastases: Individual Patient Data Meta-Analysis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 91(4), 710-717.
- Sahgal, A., Soliman, H. ve Larson, D. A. (2012). Whole-Brain Radiation Therapy of Brain Metastasis. In *Current And Future Management of Brain Metastasis*, Karger Publishers, 25, 82-95.

- Serizawa, T., Iuchi, T., Ono, J., Saeki, N., Osato, K.,... ve Matsuda, S. (2000). Gamma Knife Treatment for Multiple Metastatic Brain Tumors Compared With Whole-Brain Radiation Therapy. *Journal Of Neurosurgery*, 93(3), 32-36.
- Shaw, E., Scott, C., Souhami, L., Dinapoli, R., Kline, R.,... ve Farnan, N. (2000). Single Dose Radiosurgical Treatment of Recurrent Previously Irradiated Primary Brain Tumors and Brain Metastases: Final Report of RTOG Protocol 90-05. *International Journal Of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 47(2), 291-298.
- Shin, D. Y., Kim, C. H., Park, S., Baek, H. ve Yang, S. H. (2014). EGFR Mutation and Brain Metastasis in Pulmonary Adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(2), 195-199.
- Soon, Y. Y., Tham, I. W. K., Lim, K. H., Koh, W. Y. Ve Lu, J. J. (2014). Surgery Or Radiosurgery Plus Whole Brain Radiotherapy Versus Surgery or Radiosurgery Alone for Brain Metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R.,... ve Bhatt, A. (2012). Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate And Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients with Brain Metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 30(4), 419.
- Sperduto, P. W., Berkey, B., Gaspar, L. E., Mehta, M. ve Curran, W. (2008). A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients with Brain Metastases: An Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 70(2), 510-514.
- Tsao, M. N., Rades, D., Wirth, A., Lo, S. S., Danielson, B. L.,... ve Gillin, M. T. (2012). Radiotherapeutic and Surgical Management for Newly Diagnosed Brain Metastasis (Es): An American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *Practical Radiation Oncology*, 2(3), 210-225.
- Tsimberidou, A. M., Letourneau, K., Wen, S., Wheler, J., Hong, D.,... ve Kurzrock, R. (2011). Phase I Clinical Trial Outcomes In 93 Patients With Brain

- Metastases: The MD Anderson Cancer Center Experience. *Clinical Cancer Research*, 17(12), 4110-4118.
- URL1. (2019, 11 21). Variyan. 2019 tarihinde varian.com: <https://www.varian.com/oncology/products/software/treatment-planning/eclipse-treatment-planning-system?cat=features> adresinden alındı
- Vassiliev, O. N., Titt, U., Pönisch, F., Kry, S. F., Mohan, R. ve Gillin, M. T. (2006). Dosimetric Properties of Photon Beams from a Flattening Filter Free Clinical Accelerator. *Physics in Medicine & Biology*, 51(7), 1907.
- Vecchio S., Spagnolo F., Merlo D.F., Signori A., Acquati M.,... ve Queirolo P. (2014). The Treatment of Melanoma Brain Metastases before the Advent of Targeted Therapies: Associations between Therapeutic Choice, Clinical Symptoms and Outcome with Survival. *Melanoma Res.* 24(1), 61–67.
- Venur, V. A. ve Ahluwalia, M. S. (2017). Novel Therapeutic Agents in The Management of Brain Metastases. *Current Opinion In Oncology*, 29(5), 395-399.
- Vermorken, J. B. ve Specenier, P. (2010). Optimal Treatment for Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Annals Of Oncology*, 21(Suppl_7), vii252-vii261.
- Welzel, G., Fleckenstein, K., Schaefer, J., Hermann, B., Kraus-Tiefenbacher, U.,... ve Wenz, F. (2008). Memory Functions Before and After Whole Brain Radiotherapy in Patients With And Without Brain Metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 72(5), 1311-1318.
- Wingo, P. A., Ries, L. A., Rosenberg, H. M., Miller, D. S. ve Edwards, B. K. (1998). Cancer Incidence And Mortality, 1973-1995: A Report Card For The US. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 82(6), 1197-1207.
- Wolf, A., Zia, S., Verma, R., Pavlick, A., Wilson, M.,... ve Kondziolka, D. (2016). Impact on Overall Survival of the Combination Of BRAF Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery in Patients With Melanoma Brain Metastases. *Journal Of Neuro-Oncology*, 127(3), 607-615.

- Wroński, M. ve Arbit, E. (2000). Surgical Treatment of Brain Metastases from Melanoma: A Retrospective Study of 91 Patients. *Journal Of Neurosurgery*, 93(1), 9-18.
- Wu, Q. J., Wang, Z., Kirkpatrick, J. P., Chang, Z., Meyer, J. J.,... ve (2009). Impact of Collimator Leaf Width and Treatment Technique on Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy Plans for Intra-And Extracranial Lesions. *Radiation Oncology*, 4(1), 3.
- Xiao, Y., Kry, S. F., Popple, R., Yorke, E., Papanikolaou, N.,... ve Yin, F. F. (2015). Flattening Filter-Free Accelerators: A Report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16(3), 12-29.
- Yılmazer, G., Nart, M., İzmirli, M., Yavuz, A. ve Can, A. (2014). Beyin Metastazlı Hastaların Tüm Beyin Radyoterapi Sonuçları ve Prognostik Faktörlerinin İncelenmesi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 29(2):39-45.
- Zhu, W., Zhou, L., Qian, J. Q., Qiu, T. Z., Shu, Y. Q. ve Liu, P. (2014). Temozolomide for Treatment of Brain Metastases: A Review of 21 Clinical Trials. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(1), 19-27.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Raporu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 27.03.2019

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multiple Metastazlı Beyin Tümörlerinde SRS Tedavilerinin RTOG Protokollerine Göre Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Şule Öncül			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyofizik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif		☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	
	SIGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0121	Tarih: 27.03.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 27.03.2019

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multiple Metastazlı Beyin Tümörlerinde SRS Tedavilerinin RTOG Protokollerine Göre Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
 İmza: