

*SRS/SBRT UYGULAMALARINDA
FARKLI DOZ ŞEMALARININ VE
DEĞİŞEN DOZ HIZLI TEDAVİ
TEKNİKLERİNİN
RADYOBİYOLOJİK ETKİSİ:
in vitro deneysel çalışma*

Cemile Ceylan

Ahmet Öztürk, Ayşegül Karabey, Görkem Güngör, Gökhan Duruksu,
Yusufhan Yazır, Görkem Aksu, Özcan Gündoğdu



28 Ekim 2017
16. Ulusal Medikal Fizik Kongresi

İSTANBULONKOLOJİ
HASTANESİ

Giriş:

- $D_{fx} > 10$ Gy olduğu SRS/SBRT gibi tedavilerde ve FFF gibi anlık doz hızlarının yaklaşık 4 kat arttığı tekniklerde, hücresel cevabın ve konvansiyonel radyoterapi için bildiğimiz radyobiyolojik sonuçların nasıl değişeceği hala tam olarak bilinmemektedir.
- Yapılan çalışmalarda ışınlama süresindeki değişim, ve/veya değişen doz oranları tümör hücresi sağ kalımlarına etkisi olduğu raporlanmış.
- Fakat bu değişimin klinik etkisi hala araştırılmaktadır.
- $D_{fx} > 10$ Gy olması durumunda LQ modelinin davranışı??

Amaç:

- Aynı-sabit ve yüksek doz hızlarına sahip tedavi tekniklerinin tümör hücreleri sağ kalımına etkisi
 - VMAT, CyberKnife gibi tedavilerde doz hızı sabit iken tedavi süresinin sağ kalıma etkisi
- Değişen anlık doz hızlı demetlerin, farklı kanser ve fibroblast hücre kültürleri sağ kalımına etkisi
 - FFF VMAT tekniğinde değişen anlık doz hızının (max 1400MU/dak) ışınlanan hücre kültürleri sağ kalım farklılığı
- Günlük tedavi dozu >10 Gy olan SRS/SBRT uygulamalarında LQ modelindeki sapma ??
 - Tek fraksiyonda 10 Gy ve 20 Gy ile ışınlanan hücre kültürlerinin sağ kalım eğrileri
 - LQ modeline uygunluk,
 - Matematiksel modelleme ile LQ modeline fit etme



Amaç:

- Aynı-sabit ve yüksek doz hızlarına sahip tedavi tekniklerinin tümör hücreleri sağ kalımına etkisi

VMAT, CyberKnife gibi tedavilerde doz hızı sabit iken tedavi süresinin sağ kalıma etkisi

- Değişen anlık doz hızına sahip demetlerin hücre kültürleri sağ kalıma etkisi

FFF VMAT tekniğinde değişen anlık doz hızının (max 1400MU/dak) ışınlanan hücre kültürleri sağ kalım farklılığı

- Günlük tedavi dozu >10 Gy olan SRS/SBRT uygulamalarında LQ modelindeki sapma ??

- Tek fraksiyonda 10 Gy ve 20 Gy ile ışınlanan hücre kültürlerinin sağ kalım eğrileri
- LQ modeline uygunluk,
- Matematiksel modelleme ile LQ modeline fit etme



Metot ve Materyal:

Işınlama şartları:

- Varian Trilogy TX cihazında sabit doz hızı 600 MU/min olan 6MV, 6 MV FFF enerjileri ile 10 Gy/1fx ve 20 Gy/1fx VMAT planları yapıldı.
- 6 MV FFF demetinde maksimum doz hızı 1400MU/min olan ancak Dose Per Puls (DPP) değeri sabit olan demet ile 10Gy/1fx ve 20Gy/1fx VMAT planları yapıldı. 6 MV ve 800 MU/min Cyberknife demetinde 10Gy/1fx ve 20Gy/1Fx tedavi planı yapıldı.
- Tüm enerjilerde output ölçümleri ışınlama ile aynı gün yapıldı. Planların absolute doz doğrulaması ise iyon odası (0.125 cc) ile yapıldı.

Metot ve Materyal:

Işınlama ve Plan Kriterleri:

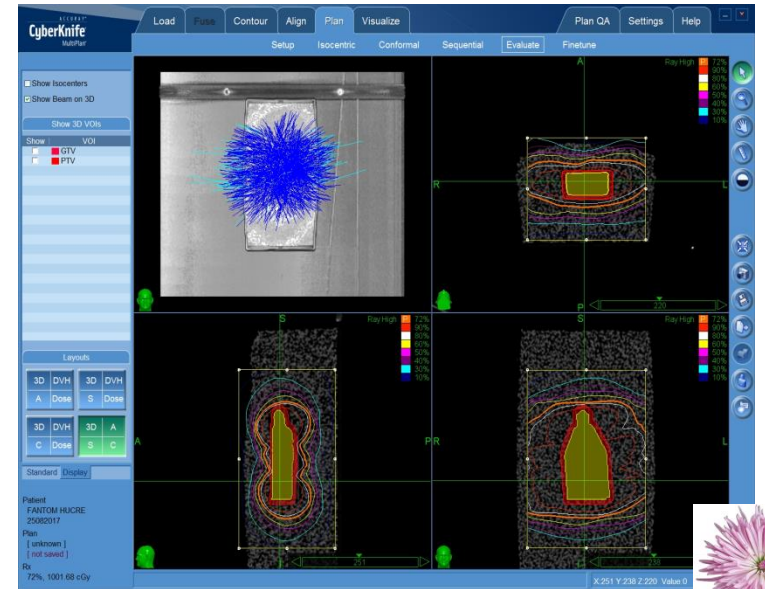
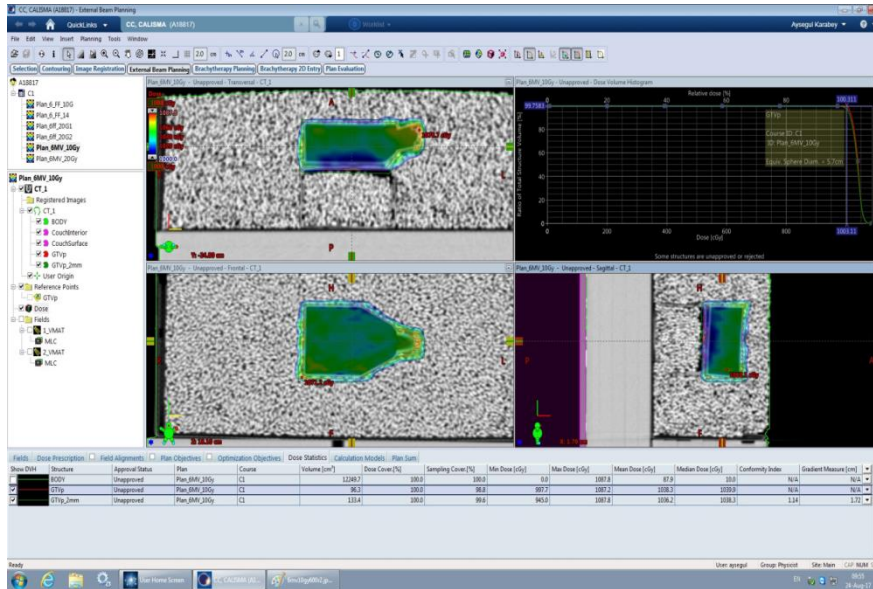
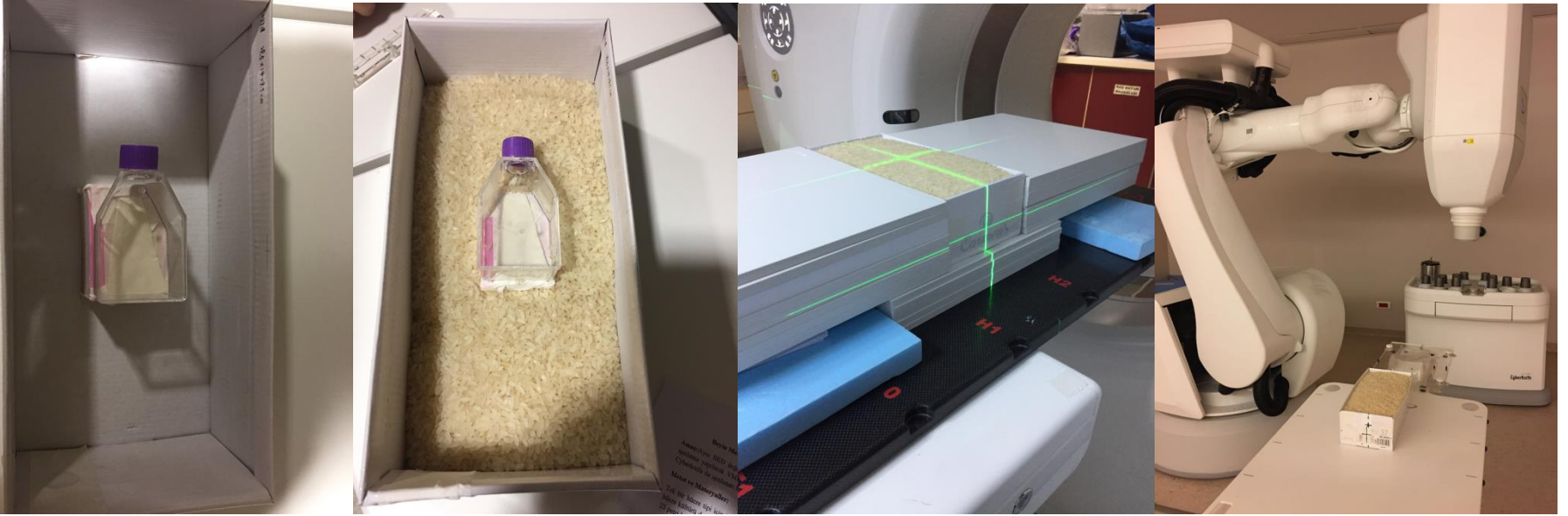
- Flaskların tabanına ekilen hücre kültürleri için hazırlanan set-up'la 1.5 mm kesit kalınlıkla BT görüntüleri alındı.
- Eclipse v13.6 TPS' e aktarılan görüntülerde tüm flask GTV olarak tanımlandı. GTV+2 mm ile CTV tanımlanarak 10 Gy ve 20 Gy dozun bu hacmin %95'i alacak şekilde planlamalar yapıldı.
- CyberKnife planları için aynı düzenek ile BT kesitleri alınıp, Multiplan v3.5.4. planlama sisteminde tedavi süresi en az olacak şekilde sequential plan yapıldı.

İstatiksel Analiz:

- Bağımsız iki örnek t testi ile iki grup analiz edildi.
- $P < 0.05$ için anlamlı kabul edildi.



Metot ve Materyal:



Metot ve Materyal:

Hücre kültürü:

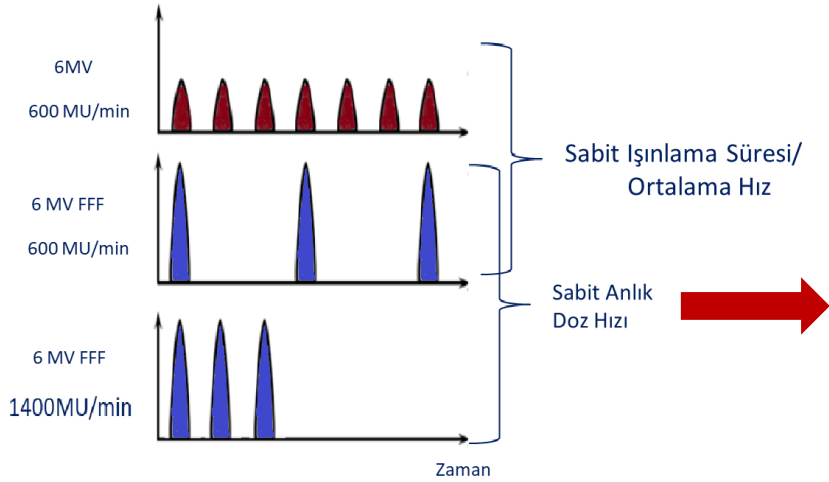
- DU-145 insan prostat kanseri hücre hattı çözülerek, MEM (Minimum Essential Medium) ve %10 FBS ve %1 antibotik (penisilin/streptomisin) içeren besi yerinde çoğaltılıp ışınlamadan bir gün önce flasklara ekildi.
- Işınlamadan sonra da yine aynı besi yeri içinde hücreler kültüre edildi. Her 3 günde bir ortam taze hazırlanmış besi yeri ile değiştirildi. Hücreler %5 CO₂ içeren 37°C'lik ortamda 6-10 gün inkübe edildi.
- İnkübe edilen hücrelerde canlı hücre sayımı 4-5 gün sonra MTT testinin bir türevi olan WST-1 testi ile yapıldı.
- Işınlamalarda hata payını belirlemek üzere her bir ışınlama 5 kez ayrı flaska ekilmiş hücrelerde tekrarlandı. Her deney için ışınlanmayan ancak aynı fiziksel şartlara maruz kalan kontrol grubu oluşturuldu.



Bulgular:

- Her bir enerji değerinde (6MV, 6 MV FFF ve CyberKnife 6 MV) output değerleri ve planlara ait nokta doz ölçümlerindeki farklılık $< \%2$ olarak belirlendi.

10 Gy/1fx



Field Properties					
General		Geometry	Room Geometry	Accessories	Calculation
Control Points		Reference Image	Setup Notes	Comment	
Index	Meterset Weight	Gantry Rtn [deg]	Dose Rate [MU/min]	Gantry Speed [deg/s]	MU/deg
1	0.0000	181.0			
2	0.0026	182.0	600.000	3.185	3.140
3	0.0077	184.1	600.000	3.185	3.140
4	0.0129	186.1	600.000	3.185	3.140
5	0.0181	188.1	600.000	3.185	3.140
6	0.0232	190.2	600.000	3.185	3.140
7	0.0284	192.2	600.000	3.185	3.140
8	0.0336	194.2	600.000	3.185	3.140
9	0.0387	196.3	600.000	3.185	3.140
10	0.0440	198.3	600.000	3.110	3.216
11	0.0493	200.3	600.000	3.110	3.216
12	0.0546	202.4	600.000	3.110	3.216
13	0.0599	204.4	600.000	3.110	3.216
14	0.0652	206.4	600.000	3.110	3.216
15	0.0705	208.5	600.000	3.110	3.216
16	0.0758	210.5	600.000	3.110	3.216
17	0.0813	212.5	600.000	2.982	3.354
18	0.0879	214.6	600.000	2.506	3.990
19	0.0944	216.6	600.000	2.506	3.990
20	0.1010	218.6	600.000	2.506	3.990
21	0.1076	220.7	600.000	2.506	3.990
22	0.1141	222.7	600.000	2.506	3.990
23	0.1207	224.7	600.000	2.506	3.990
24	0.1273	226.8	600.000	2.506	3.990
25	0.1338	228.8	600.000	2.506	3.990
26	0.1404	230.8	600.000	2.500	4.000
27	0.1470	232.9	600.000	2.500	4.000
28	0.1536	234.9	600.000	2.500	4.000
29	0.1602	236.9	600.000	2.500	4.000
30	0.1667	239.0	600.000	2.500	4.000

Copy Table to Clipboard

OK Cancel Apply **6 MV** Help

Field Properties					
General		Geometry	Room Geometry	Accessories	Calculation
Control Points		Reference Image	Setup Notes	Comment	
Index	Meterset Weight	Gantry Rtn [deg]	Dose Rate [MU/min]	Gantry Speed [deg/s]	MU/deg
1	0.0000	181.0			
2	0.0027	182.0	560.000	1.360	6.865
3	0.0081	184.1	560.000	1.360	6.865
4	0.0135	186.1	560.000	1.360	6.865
5	0.0190	188.1	560.000	1.360	6.865
6	0.0243	190.2	560.000	1.375	6.788
7	0.0297	192.2	560.000	1.375	6.788
8	0.0350	194.2	560.000	1.375	6.788
9	0.0404	196.3	560.000	1.375	6.788
10	0.0461	198.3	560.000	1.283	7.275
11	0.0519	200.3	560.000	1.283	7.275
12	0.0576	202.4	560.000	1.283	7.275
13	0.0633	204.4	560.000	1.283	7.275
14	0.0689	206.4	560.000	1.321	7.063
15	0.0745	208.5	560.000	1.321	7.063
16	0.0800	210.5	560.000	1.321	7.063
17	0.0856	212.5	560.000	1.321	7.063
18	0.0910	214.6	560.000	1.378	6.773
19	0.0963	216.6	560.000	1.378	6.773
20	0.1017	218.6	560.000	1.378	6.773
21	0.1070	220.7	560.000	1.378	6.773
22	0.1123	222.7	560.000	1.379	6.767
23	0.1177	224.7	560.000	1.379	6.767
24	0.1230	226.8	560.000	1.379	6.767
25	0.1284	228.8	560.000	1.379	6.767
26	0.1338	230.8	560.000	1.339	6.970
27	0.1393	232.9	560.000	1.339	6.970
28	0.1448	234.9	560.000	1.339	6.970
29	0.1503	236.9	560.000	1.339	6.970
30	0.1558	239.0	560.000	1.347	6.929

Copy Table to Clipboard

OK Cancel Apply **6 MV FFF** Help

- Tedavi Süresi: Doz hızı 600 MU/min 4,12 dak
Doz Hızı 1400 MU/min 2,4 dak
CK: Doz Hızı 800 MU/min 18 dak

4,9 dak

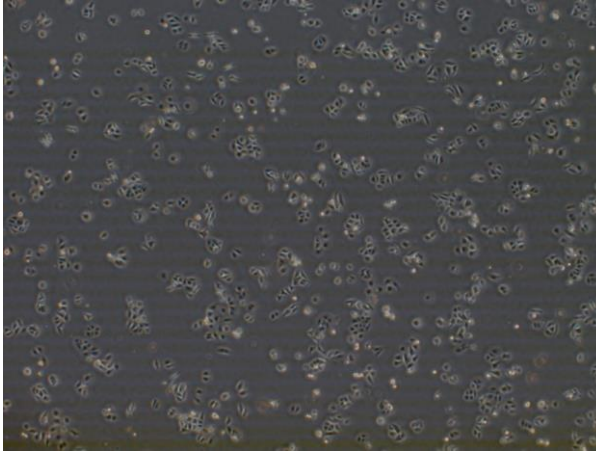


Bulgular:

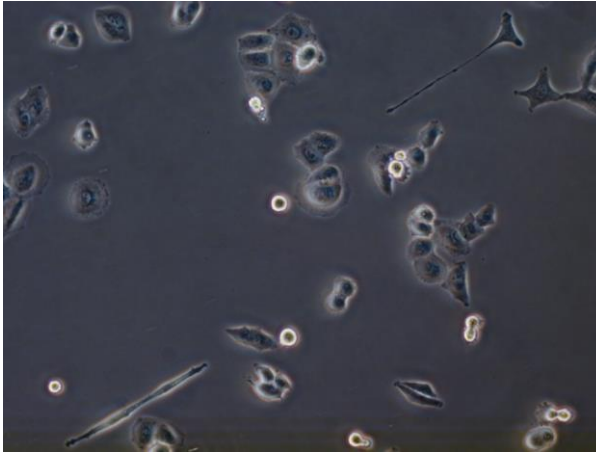
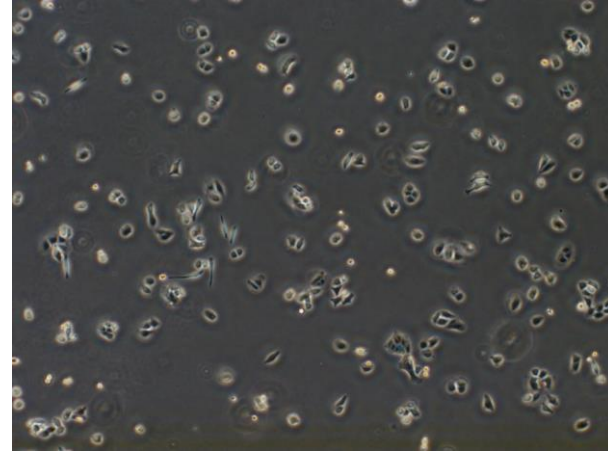
DU145 Prostat Kanseri Hücre Kültürleri

- Işınlamadan önce

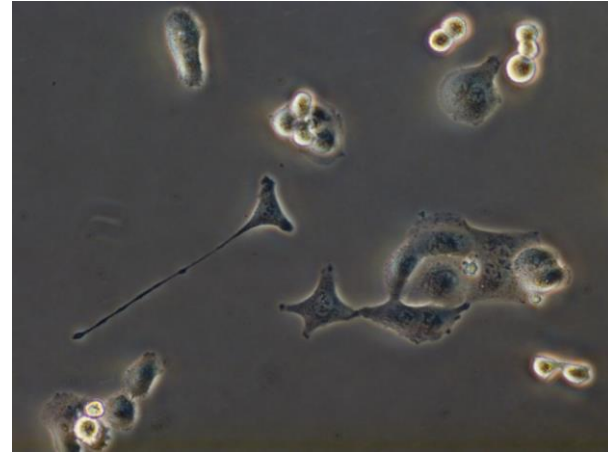
40



100

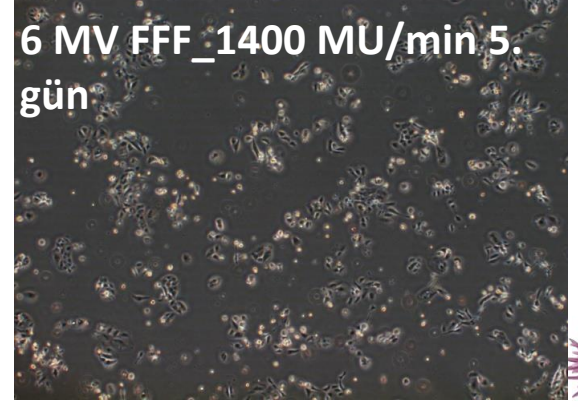
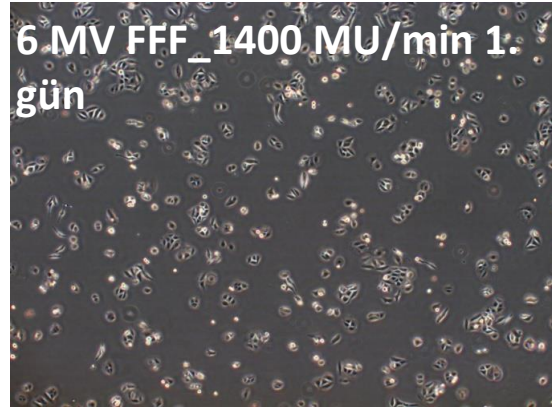
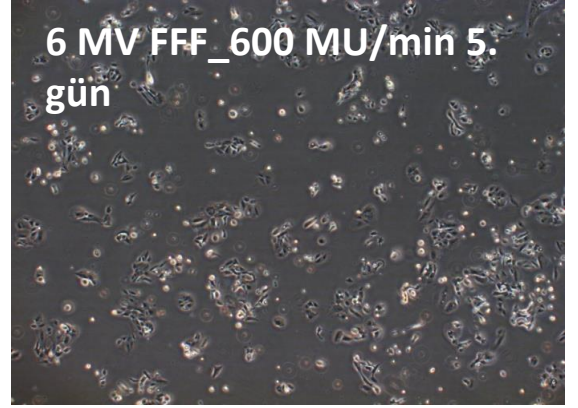
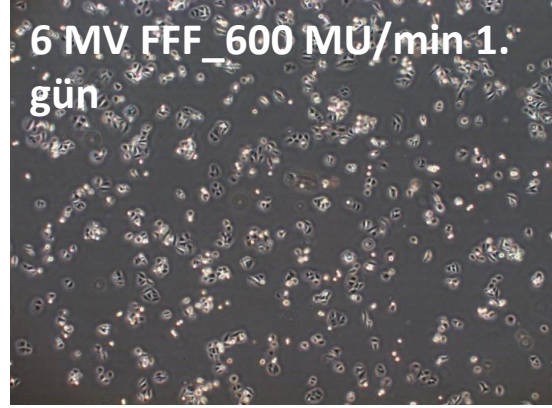
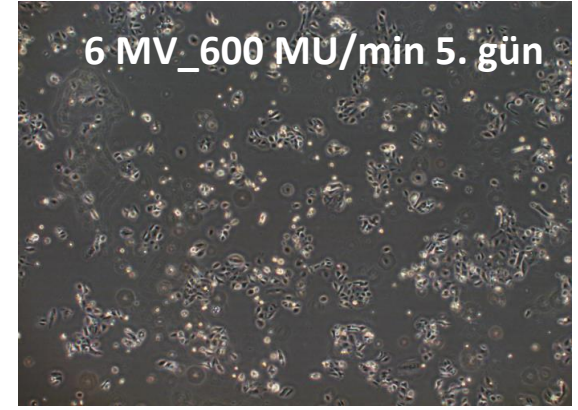
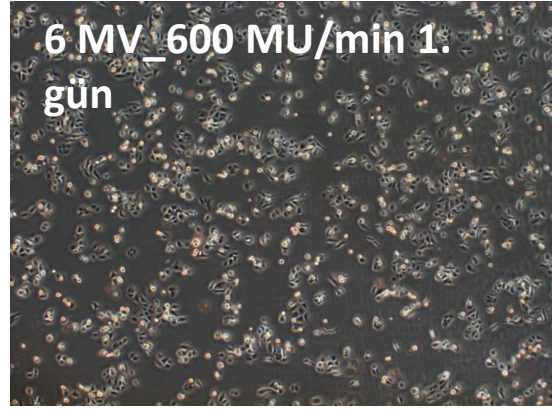
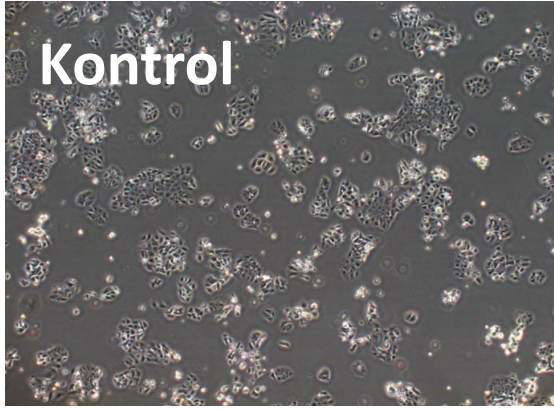


200

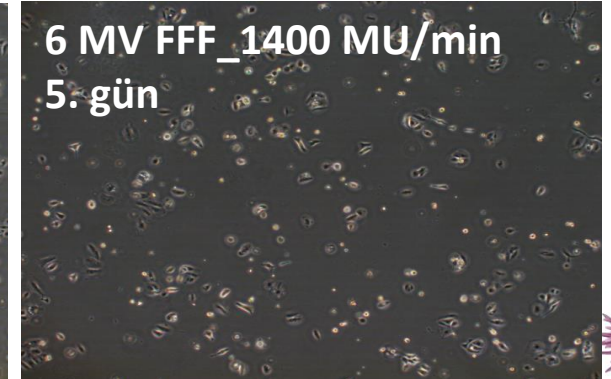
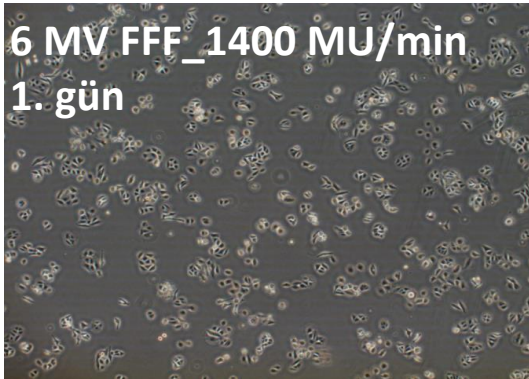
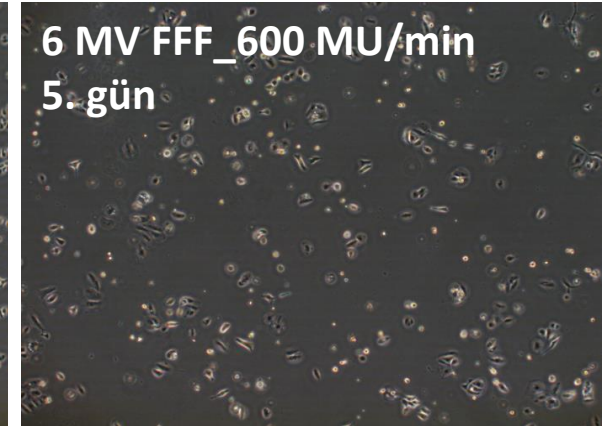
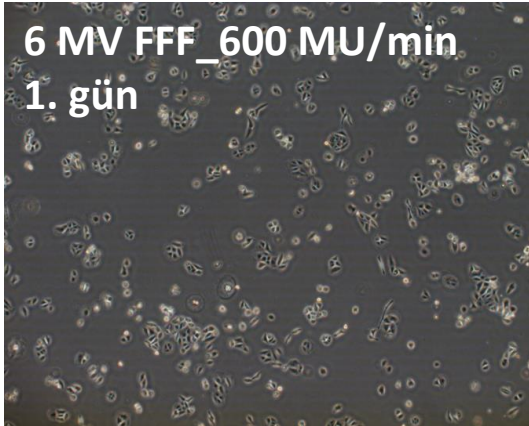
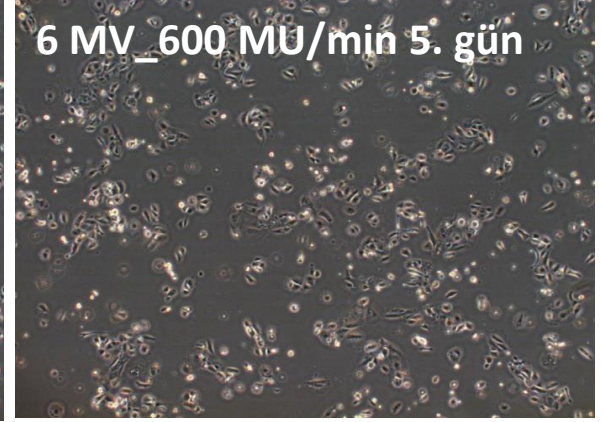
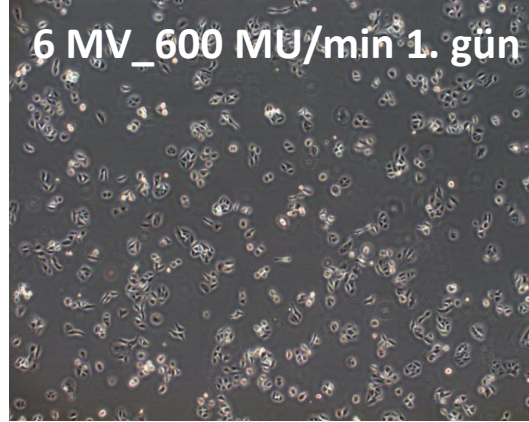
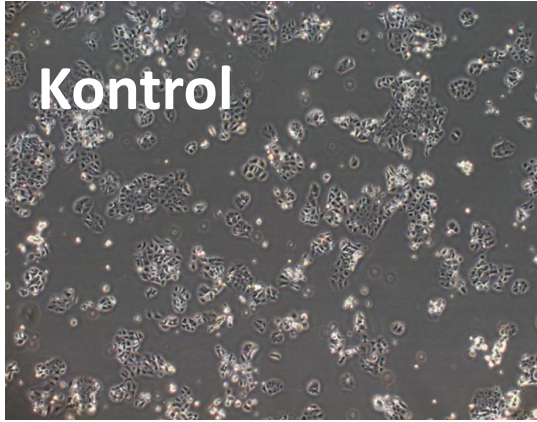


320

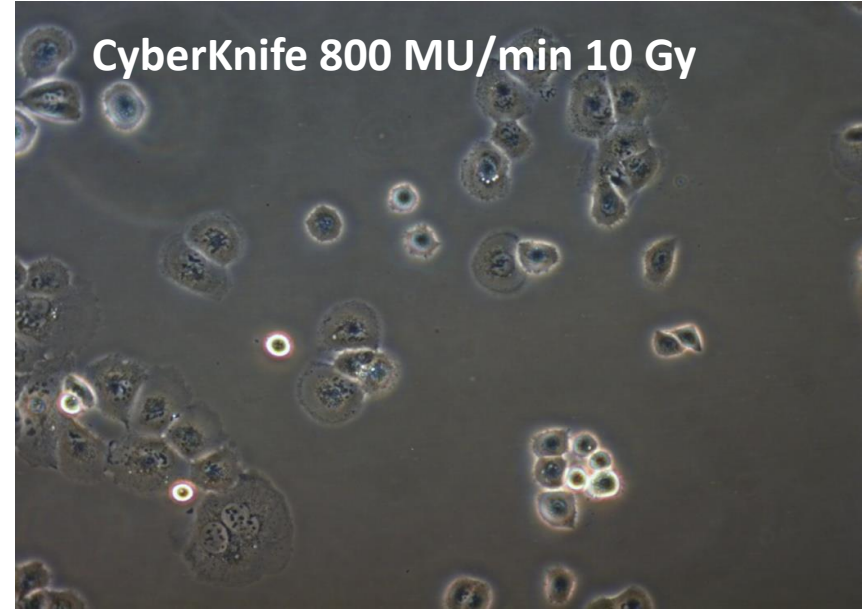
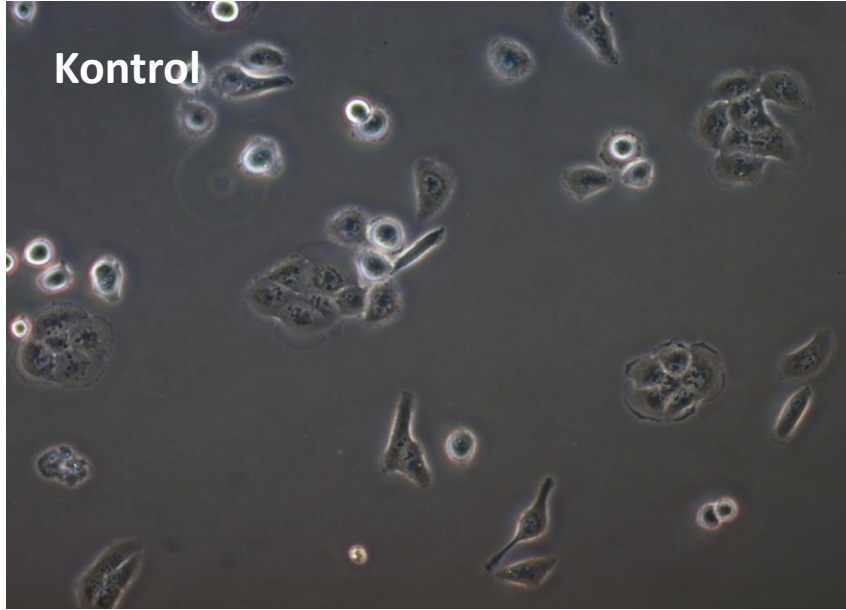
Bulgular: 10Gy/1fx



Bulgular: 20Gy/1fx

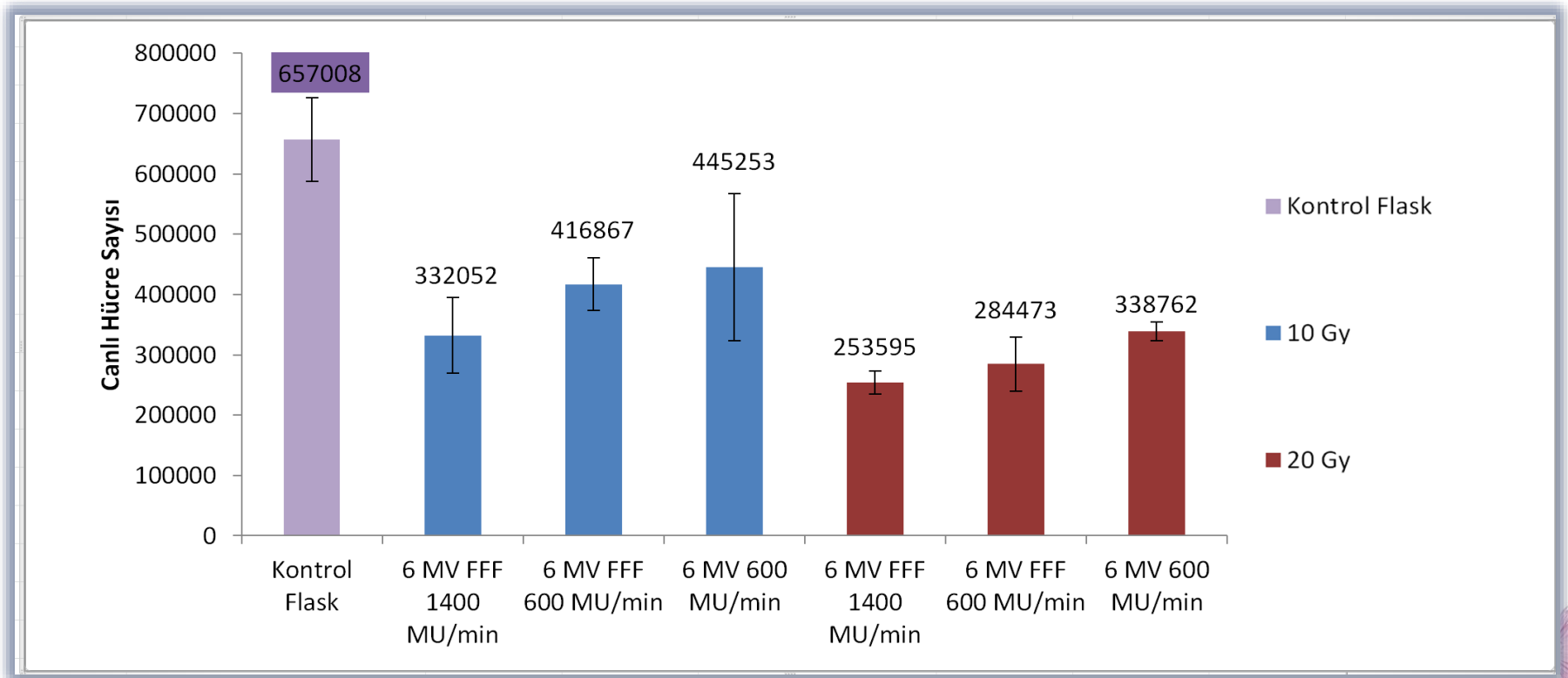


Bulgular: CyberKnife



Sonuç:

- Her iki doz şemasında da en az sağ kalım 6 MV FFF 1400MU/min ışınlamasında tespit edildi.
- Aynı ve sabit doz hızına (600 MU/min) sahip **6MV FF** ve **6MV FFF** demetleri ile 10 ve 20 Gy ışınlamalarda elde edilen sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0.06$, $p=0.99$) bulunamadı.

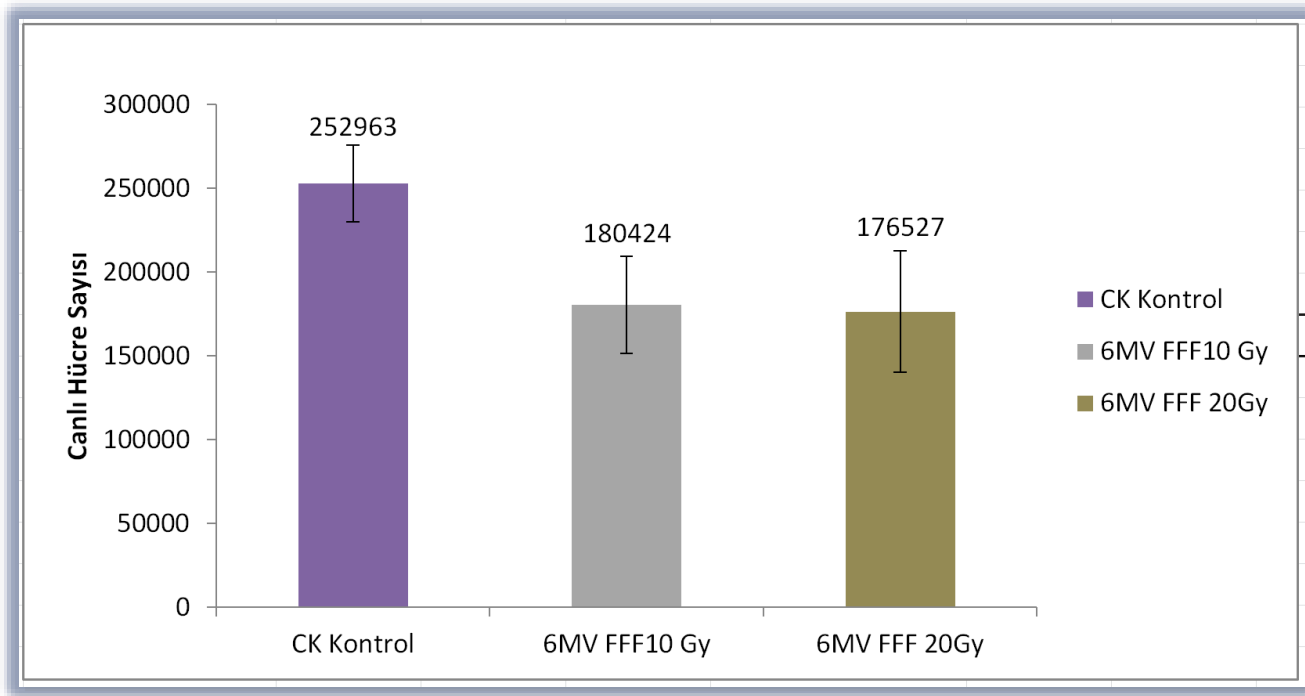


Sonuç:

- Doz hızı 600 MU/min olan **6MV FF** ve doz hızı 1400 MU/min olan **6 MV FFF** olan demetlerle ışınlanan hücrelerin sağ kalımlarında istatistiksel anlamlılık ($p=0.024$, $p=0.027$) gözlemlendi.
- Buna karşın 10 Gy ışınlamalarda **6 MV FFF 600 MU/min** ile **6 MV FFF 1400 MU/min** karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık ($p=0.63$) gözlenmezken, 20 Gy doz ile ışınlanan hücrelerdeki fark anlamlı ($p=0.028$) idi.
- ??? Radyasyona bağlı hücre ölümlerinden kalan nekrotik kalıntı...Yüksek DPP, Modüle edilmemiş demet ???

Sonuç:

- CyberKnife ile 800 MU/min doz hızı ile yapılan ışınlamalarla FF ve FFF demetleri ile ışınlamalardaki sağ kalım farkı ortam şartlarının farklı olmasından dolayı yüzde olarak hesaplandı.
- Hem 10 hem de 20 Gy doz ile yapılan ışınlamalarda FF ve FFF demetlerindeki canlı hücre sayısının yüzdesi daha az bulundu.



Yorum:

- DU-125 prostat hücre kültürleri ile yapılan çalışmada, tek fraksiyonda 10 Gy ve aynı doz hızına sahip, ancak DPP değeri fazla 6 MV FFF demeti ile 6 MV FF demetlerinin sağ kalıma etkisi arasında **fark bulunamazken**, tek fraksiyonda yüksek dozların (20Gy) olduğu ışınlamada **FFF demetlerinde konvansiyonel demetlere göre sağ kalım daha az** bulundu.
- Her ne kadar fark istatistiksel anlamlı değilse de sağ kalım 6 MV FFF demetlerinde daha az bulunmasının sebebi artan DPP değerinde DNA hasarın daha fazla olabileceği olarak düşünüldü.
- Bu sonuca göre FFF demetlerinde fraksiyon başına yüksek dozların (>10Gy) olduğu SRS/SBRT uygulamalarında daha etkin tedavi sağlanabileceği söylenebilir.



Yorum:

- Anlık doz hızı sabit olmasına karşın hücre ölümünün en fazla olduğu 6 MV FFF 1400 MU/min ışınlamalarındaki sonuca göre tedavi süresi kısalığı ve PPF değerinin artışı tedavi etkinliğini arttırmaktadır.
- CyberKine 6 MV FFF 800 MU/min demeti ile ışınlanan hücrelerde sağ kalım yüzdesi FFF demetlerine göre daha fazla idi. Artan tedavi süresinin etkisi hücrelerde Repair etkisini artırmasından kaynaklı olabilecek fark olmasına karşın çalışmada ortam farklılıkları göz önüne alındığında bu sonucun tekrar gözden geçirilmesine karar verildi.
- Çalışmada literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmesine rağmen, deneylerin farklı hücre kültürleri ile ve daha çok sayıda farklı ışınlama koşullarında tekrarlanması gelecek planı olarak yapıldı.



Destekleri için:

- *Kocaeli Üni. Rad Onk. Bölümü'ne..*
- *Acibadem Maslak ve Altunizade Hastaneleri'ne..*
- *Bana inanan danışmanım **Prof. Dr. Özcan Gündoğdu**'ya..*
- *Deneylerin her anında yanımda olan K.Ü. Kök Hücre ve Gen Tedavileri Araştırma ve Uygulama Merkezi hocalarıma..*
- *Dinlediğiniz için sizlere **Teşekkürler...***

