

GULNARA KEMELBEKOVA

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2018



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**SERVİKS KANSERİNİN 6 VE 15 MV'LİK YÜKSEK
ENERJİLİ X-IŞINLARI İLE YOĞUNLUK AYARLI
RADYOTERAPİSİNDE DOZ DAĞILIMLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

GULNARA KEMELBEKOVA

**DANIŞMAN
PROF. DR. HATİCE BİLGE BECERİR**

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ PROGRAMI**


İSTANBUL-2018

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

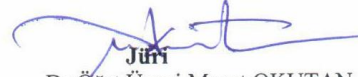
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Sağlık Fiziği Bilim Dalı Programında Yüksek Lisans öğrencisi Gulnara KEMELBEKOVA tarafından Prof.Dr.Hatice Bilge BECERİR'in danışmanlığında hazırlanan "Serviks kanserinin 6 ve 15 MV'lik yüksek enerjili X-ışınları ile yoğunluk ayarlı radyoterapisinde doz dağılımlarının karşılaştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 12/10/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



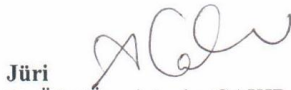
Jüri Başkanı
Prof.Dr.Bayram DEMİR
İ.Ü.Fen Fakültesi Nükleer
Fizik Anabilim Dalı



Jüri-Danışman
Prof.Dr.Hatice Bilge BECERİR
İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü
Temel Onkoloji Anabilim Dalı
Sağlık Fiziği Bilim Dalı



Jüri
Dr.Öğrt.Üyesi Murat OKUTAN
İ.Ü.Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu Radyoterapi Bölümü



Jüri
Dr.Öğrt.Üyesi Aydın ÇAKIR
İstanbul Bilgi Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Radyoterapi Bölümü



Jüri
Dr.Öğrt.Üyesi Nazmiye DÖNMEZ KESEN
İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji ABD
Sağlık Fiziği Bilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



Gulnara Kemelbekova



İTHAF

Bu tezi aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Prof. Dr. Hatice Bilge Becerir'e, Dr. Öğr. Üyesi Murat Okutan'a, Arş. Gör. Uğur Akbaş'a, Arş. Gör. Canan Koksall'a, Arş. Gör. Leyla Suncağa ve Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye Dönmez'e, Doç. Dr. Nezihe Seden Küçücüğe, öğrenciler Berat Tuğrul Uğurlu'ya, Burak şengül'e, Özgür Boran'a, Gülçin Doğru'ya, Aylin Franko'ya, şeyda Uyanık Bayram'a, Samet Aykaç'a, Serdar Alay'a ve eşim Ferhat Dönmez'e teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BEYAN.....	İV
İTHAF.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XII
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviks Anatomisi	3
2.2. Serviks Kanserinin Epidemiyolojisi	4
2.3. Prekanseroz Değişikler	5
2.4. İnvaziv Kanser	5
2.5. Pap Testi.....	6
2.5.1. Geleneksel Pap Smear Test.....	7
2.5.2. Sıvı Bazlı Pap Smear Test.....	8
2.6. Servikal İnterapitelyal Neoplazi	8
2.7. Serviks Kanserinin Belirtileri	9
2.8. Serviks Kanserinin Risk Faktörleri	10
2.8.1. HPV.....	10
2.8.2. Cinsel yolla bulaşan HPV tipleri.....	11
2.8.3. Cinsel faktör.....	11
2.8.4. Sigara	11
2.8.5. İmmünoşüpresyon	11
2.9. Serviks Kanseri Evrelemesi	12
2.10. Serviks kanseri tedavisinde hedef hacimler	15
2.11. Radyoterapinin tarihçesi	16

2.12. Radyoterapi Teknikleri	18
2.12.1. Konvansiyonel radyoterapi	18
2.12.2. 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi.....	18
2.12.3. Yoğunluk ayarlı radyoterapi	19
2.12.3.1. Segmentel MLC İletimi.....	20
2.12.3.2. Dinamik MLC İletimi	20
2.12.3.3. YART'ınAvantajları	21
2.12.3.4. Tedavi planlama	21
2.12.4. Volümetrik Ayarlı Arc Terapisi.....	23
2.12.5. Radyoterapide X ışını Enerjisinin Önemi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hastalar	27
3.2. Philips Brilliance Big Bore Simülatör Cihazı	27
3.3. Varian (RapidArc) Dhx Lineer Hızlandırıcı	27
3.4. Eclipse Tedavi Planlama Sistemi.....	27
3.5. Radyoterapi öncesi hazırlık.....	28
3.5.1. Serviks hastalarının setup koşulları.....	28
3.6. Tedavi planmalama	29
3.7. İstatiksel analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	44
KAYNAKLAR	49
ETİK KURUL KARARI	55
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	56
ÖZGEÇMİŞ	57

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Kritik yapı konturlarının kılavuzu [9]	4
Tablo 2-2: Pap smear testinin yaş kategorisine göre uygulama sıklığı [15].....	7
Tablo 2-3: HPV tipleri ve kanser / yüksek dereceli displazi ile ilgili risk [10]	10
Tablo 2-4: TNM ve FIGO evreleme sistemine göre serviks kanseri evrelemesi [20]	12
Tablo 2-5: Serviks kanseri ARC tedavisi için kritik organların tolerans dozu [39]	24
Tablo 3-1: Serviks kanseri YART tedavisi için kritik organların tolerans dozu [39].....	29
Tablo 4-1: 6 MV ışınlamada Kritik Organların aldığı doz (cGy).....	33
Tablo 4-2: 15 MV ışınlamada Kritik Organların aldığı doz (cGy).....	35
Tablo 4-3: 6 MV ışınlamada D%95, D%2, Dmax, HI, CI değerleri	37
Tablo 4-4: 15 MV ışınlamada D%95, D%2, Dmax, HI, CI değerleri	37
Tablo 4-5: Kritik organların aldığı ortalama dozları.....	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Serviks anatomisi [9].....	3
Şekil 2-2: Serviksin kolposkopik görünümü, servikal intraepitelyal neoplazi 1 / düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlardan (CIN1 / LGSIL) CIN 2 ve CIN 3 / yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlardan (HGSIL) invazif servikal kansere (CA) ilerlediğini gösterir [19].	9
Şekil 2-3: Serviks kanserinin evrelemesi [24]	14
Şekil 2-4: ICRU-62 göre volüm kavramı [25].....	15
Şekil 2-5: Radyoterapi gelişimi [26].....	17
Şekil 2-6: Radyoterapide modern gelişmeler [26].....	17
Şekil 2-7: Serviks kanserinin konformal alanları 3 boyutlu DRR üzerinde (A) anterior-posterior ve (B) lateral görünümü [27]	19
Şekil 2-8: Serviks kanserinin konformal alanları 3 boyutlu DRR üzerinde (A) anterior-posterior ve (B) lateral görünümü [36]	22
Şekil 2-9: Foton isodoz eğrimleri 10X10, A. 6MV kesişen düzlem, B. 18 MV kesişen düzlem, C. 6 MV Ortogonal düzlem, D. 18 MV Ortogonal düzlem [43].....	26
Şekil 3-1: 6 MV X ışını ile elde edilen PTV45'in doz dağılımı	30
Şekil 3-2: 6 MV X ışını ile ışınlanan PTV45'in ve Kritik Organların doz volüm histogram sonucu	31
Şekil 3-3:15 MV X ışını ile elde edilen PTV45'in doz dağılımı	31
Şekil 3-4: 15 MV X ışını ile ışınlanan PTV45'in ve Kritik Organların doz volüm histogram sonucu	32
Şekil 4-1:PTV45 için 6MV ve 15MV Konformite İndeksi karşılaştırması.....	39
Şekil 4-2: PTV45 için 6MV ve 15MV Homojenite İndeksi karşılaştırması.....	39
Şekil 4-3:PTV45 için 6MV ve 15MV D%2 karşılaştırması.....	40
Şekil 4-4: PTV45 için 6MV ve 15MV D%95 karşılaştırması	40
Şekil 4-5: PTV45 için 6MV ve 15MV Dmax karşılaştırması	41

Şekil 4-6:PTV45 için 6MV ve 15MV Rektum doz karşılaştırması.....	41
Şekil 4-7: PTV45 için 6MV ve 15MV Mesane doz karşılaştırması.....	42
Şekil 4-8: PTV45 için 6MV ve 15MV SağFemur doz karşılaştırması.....	42
Şekil 4-9: PTV45 için 6MV ve 15MV Sol Femur doz karşılaştırması.....	43
Şekil 4-10: PTV45 için 6MV ve 15MV Barsak doz karşılaştırması	43



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- 2BKRT: 2 Boyutlu Konvansiyonel Radyoterpi
3BKRT: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
YART: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
YAAT: Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi
TPS: Tedavi Planlama Sistemi
GTV: Gross Hedef Hacmi
PTV: Planlanan Hedef Hacim
CTV: Klinik HedefHacim
DVH: Doz volüm histogram
MV: Megavolt
CC: Santimetre Küp (cm³)
MU: Monitör Unit
HPV: İnsan Papilloma Virüsü
HIV: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
SIL: Skuamöz İnterapitel Lezyon
LGSIL: Düşük dereceli Skuamöz İnterapitel Lezyon
HGSIL: Yüksek Dereceli Skuamöz İnterapitel Lezyon
CIN: Servikal İnterapitel Neoplazi
Pap Testi: Papanicolaou (smear) Testi
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
AIS: Adenokarsinom In Situ
TNM: Classification of Malignant Tumours
FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics
ICRU: The International Commission on Radiation Units and Measurements
RT: Radyoterapi
DRR: Yeniden Yapılandırılmış Dijital Radyografiler

BT: Bilgisayar Tomografi
OAR: Risk Altındaki Organ
PRV: Risk Altındaki Planlanan Volüm
MLC: Çok Yapraklı Kolimatör
SMLC: Segmentel Çok Yapraklı Kolimatör
DMLC: Dinamik Çok Yapraklı Kolimatör
RA1: RapidArc için oluşturulan Birinci Ark Alanı
RA2: RapidArc için oluşturulan İkinci Ark Alanı
CI: Konformite İndeksi
HI: Homojenite İndeksi
DD: Yüzde Derin Doz
kDa: Kilodalton
Dmax: Fotonun/Elektronun Maximum Dozu
2D: 2 Boyutlu
3D: 3 Boyutlu
Gy: Gray

ÖZET

Kemelbekova G.M. Serviks kanserinin 6 ve 15 MV'lik yüksek enerjili X-ışınları ile yoğunluk ayarlı radyoterapisinde doz dağılımlarının karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2018

Serviks kanseri radyoterapisinde, çoklu alan YART tekniği kullanılarak hastada tümör kontrolü maksimum seviyede tutulurken, kritik organların aldığı doz miktarı en az seviyede olması sağlanmaktadır. Amacımız YART ile yapılan tedavi planlarının yüksek enerjili 15 MV ve düşük enerjili 6MV ışınlamalarda hedef hacmin, kritik organların ve sağlıklı dokuların aldıkları dozlar bakımından araştırılmasıdır. 6 MV ve 15 MV enerjileri için 20 serviks kanseri hastasının planı Varian Trilogy cihazının Varian Eclipse v.8.6 tedavi planlama sisteminde yapılmıştır. Gantri 0°, 52°, 104°, 156°, 208°, 260°, 312° olarak 7 ışın alanı seçilmiştir. Tedavi planları 400 MU/min doz hızında Sliding Window (Kayan Pencere) MLC tekniği ile hazırlanmıştır.

680,2 cc ila 1135,7 cc arasında anatomik yapısı benzer 20 serviks hastasının PTV volümü seçilip ortalama PTV volümü 892,9 cc değerindedir. Tez çalışmamızda bölgesel pelvik organlar YART tekniği ile oluşturulan 6 MV ve 15 MV planların hedef hacminin aldığı dozlar, homojenite indeksleri, konformite indeksleri ve kritik organların aldıkları dozların oranları doz volüm histogramı üzerinden karşılaştırılmıştır.

Fraksiyon başına 1,8 Gy 25 fraksiyon PTV45 için düşük enerjili 6 MV ve yüksek enerjili 15 MV'in CI ortalama değeri sırasıyla 0,8309 ve 0,8475 ve HI ortalama değeri sırasıyla 0,0622 ve 0,0585'tir.

Serviks radyoterapisinde 6 MV ve 15 MV yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniği ile yapılan planlarda PTV ve Kritik organ dozları bakımından birbirlerine benzer olmakla beraber CI, HI, Mesane ve Barsak dozları 15 MV enerjide biraz daha iyidir. Rektum, Sağ ve Sol Femur dozları aynıdır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, YART, DHV, 6 MV X ışını, 15 MV X ışını

ABSTRACT

Kemelbekova G.M. Comparison of dose distributions of 6 and 15 MV high-energy X-rays of cervical cancer with intensity modulated radiotherapy. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Basic Oncology, Master of Science Thesis. İstanbul. 2018.

In the cervical cancer radiotherapy, the IMRT technique is used to keep the patient's tumor control at the maximum level while the critical organs have the lowest dose level. Our goal is to investigate the treatment plans with IMRT technique in terms of received doses by target volume, critical organs and healthy tissues doses in 15 MV high energy and 6MV low energy radiation. The plan of 20 cervical cancer patients for 6 MV and 15 MV energies was prepared in the Varian Eclipse v.8.6 treatment planning system of the Varian Trilogy. 7 fields were selected as Gantry 0 °, 52 °, 104 °, 156 °, 208 °, 260 °, 312 °. Treatment plans were prepared with Sliding Window MLC technique at a dose rate of 400 MU / min.

The PTV volume of 20 cervical patients with similar anatomical structure between 680.2 cc and 1135.7 cc was selected and the mean volume PTV was 892.9 cc. In our study PTV doses, homogeneity indices, conformity indices, and doses received by critical organs of regional pelvic organs plans which designed with 6 MV and 15 MV by means of IMRT technique were compared over the dose volume histogram.

1.8 Gy per fraction total 25 fractions for PTV45 CI mean values of low energy 6 MV and high energy 15 MV are 0.8309 and 0.8475, respectively, and HI mean values are 0.0622 and 0.0585 respectively.

In cervical radiotherapy PTV and Critical organ doses similar to each other in plans prepared with 6 MV and 15 MV by intensity modulated radiotherapy technique also CI, HI, Bladder and Bowel doses are slightly better in 15 MV energies. Rectum, Right and Left Femur doses are the same.

Key Words: Cervix cancer, IMRT, DVH, 6 MV X rays, 15 MV X rays

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen ikinci kanserdir ve dünya çapında 2 dakikada bir, bir kadın serviks kanserinden ölmektedir [1]. Radyoterapide bu kanserin tedavisi 6, 15 ve 18 MV yüksek enerjili foton ışınları kullanılarak yapılmaktadır. Serviks kanserinin farklı ışınlama teknikleri mevcuttur. Bu teknikler 3 boyutlu konformal tedavi, yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve yoğunluk ayarlı ark terapidir (YAAT) [2, 3]. YART klinik uygulamalarda malign ve benign tümörlerde yaygın kullanılan bir tekniktir. Bu teknikte, yoğunlukları ayarlanan çoklu radyasyon alanları kullanılmaktadır. Radyasyon alanları, hedef volüme bitişik normal doku yapılarını korurken, hedef volümde istenen oranda radyasyon dozunun sağlanması için gerekli yoğunluk haritalarını oluşturur. Son yıllarda serviks kanserinde YART tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır. YART tekniği hasta için üç açıdan fayda sağlamaktadır. Birincisi, hedef doz için konformiteyi geliştirerek, alan içi nüks olasılığını azaltabilmektedir. İkincisi, normal doku ışınlanmasını azaltarak tedavi ile ilişkili morbidite derecesini en aza indirmektedir. Üçüncüsü, doz artışını kolaylaştırarak lokal kontrolü arttırmaktadır [4].

Serviks ışınlamalarında serviks etrafında bulunan kritik organlar mesane, ince barsak, rektum ve pelvik kemikleridir. Bu kritik organların aldıkları dozların meydana getirdiği yan etkiler daha önce yayınlanmış çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Yapılan araştırmalara göre YART tekniği tüm pelvik ışınlamalarda gastrointestinal, genitoüriner ve hematolojik toksisitenin az oranda olmasını sağlamaktadır [5].

Konformal ışınlamalarda vücudun batın bölgesi gibi kalın bölgelerinin ışınlamalarında kullanılan 15-18 MV gibi yüksek enerjiler kullanılmaktadır. YART uygulamalarında 6-10 MV yaygın olarak 15 MV ise daha az kullanılmaktadır. Işınlamalarda çoklu alanlar kullanıldığında ise 15-18 MV gibi yüksek enerji seviyelerinin avantajı azalmakta ve 6 MV ile benzer doz dağılımı oluşturmaktadır. Ancak 10 MV'den sonra nötron oluşumu söz konusudur. Nötronların radyobiyojik etkilerinin fotonlara göre daha fazla olması yüksek enerjilerin kullanılmasının ikincil kanser oluşumu olasılığını arttırabileceği varsayılmaktadır.

Serviks kanserlerinin YART ile tedavisinde 6 ve 15 MV yüksek enerjili X ışınları kullanılmaktadır. Literatürde farklı enerji seviyeleri kullanılarak yapılan

alışmalar ve hedef hacim, kritik organ dozları bakımından karşılaştırılan çalışmalar mevcuttur [3].

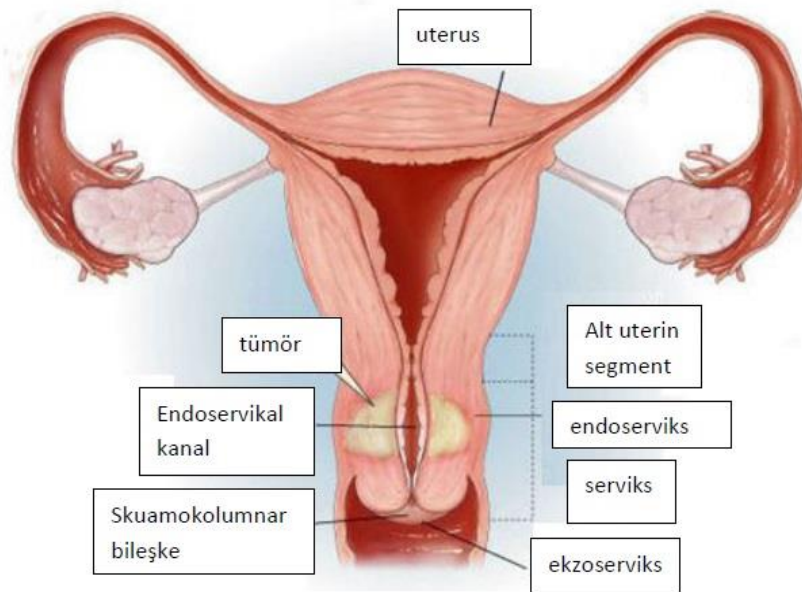
Bu tez çalışmasında amaç, İ.Ü. Onkoloji Enstitüsünde YART tekniği ile tedavi edilmiş 20 serviks kanserli hastaların 6 MV ve 15 MV yüksek enerjili X ışınları kullanarak hazırlanan tedavi planlarının hedef hacim ve kritik organ (mesane, rektum, sağ femur, sol femur, barsak) dozları bakımından araştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviks Anatomisi

Serviks, uterus ile vajinaya bağlanan, uterusun üçte birlik alt kısmıdır ve 3,5 cm uzunluğunda silindirik şekle sahiptir. Boyun bölümü içinde kalan uterus boşluğuna canalis cervicis denir. Serviks arkada rektum ve önde mesane ile sınırlıdır. Üstte endoservikal kanal yoluyla uterin kavite ile ve altta vajen ile bağlantıdadır. Serviks üst anterior vajinal duvardan dışarı uzanır [6]. Uzunluğunun yaklaşık yarısı görülebilir, kalan kısım ise vajinanın üstündedir. Vajinaya giren kısmı, portio vaginalis olarak adlandırılır. Ortalama olarak, portio vaginalis 3 cm uzunluğunda ve 2.5 cm genişliğindedir. Serviksin büyüklüğü ve şekli yaş, hormonal duruma bağlıdır. Doğum yapmış kadınlarda serviks daha büyüktür ve vajinaya açılması, doğum yapmamış kadınlara göre daha geniş ve boşluklu görünür. Çocuk doğurmadan önce dış os serviksin merkezinde küçük, dairesel bir açıklıktır. Serviksin dış kısmına ektocervix denir. Dış os ve endometriyal boşluk arasındaki geçiş endoservikal kanal olarak adlandırılır [7, 8]. Kadın üreme sistemi ve serviks anatomisi Şekil 2.1’de ve Kritik yapı konturlarının kılavuzu Tablo 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2-1: Serviks anatomisi [9]

Tablo 2-1: Kritik yapı konturlarının kılavuzu [10]

No	Standart adı	Açıklaması
1	Mesane	böbrekten süzülen idrarın depolandığı ve dışarı atıldığı, adalelerden oluşmuş içi boş bir organdır.
2	İnce barsak	kıvrımlı ve uzun bir yapıda olup, midenin sindirdiği besinleri ufak moleküllere ayırmakta ve emilimini sağlar.
3	Sağ femur başı	Uyluk kemiğinin (femur) en yüksek kısmıdır. Femoral boyun tarafından desteklenir.
4	Sol femur başı	Uyluk kemiğinin (femur) en yüksek kısmıdır. Femoral boyun tarafından desteklenir.
5	Rektum	Kalın barsağın kolonunu anüse bağlayan son segmenttir.

2.2. Serviks Kanserinin Epidemiyolojisi

Serviks kanseri dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen ikinci kanserdir ve yukarıda da belirtildiği gibi dünyada her iki dakikada bir, bir kadın serviks kanserinden ölmektedir [11]. Gelişmiş ülkelerde invaziv servikal kanserin görülme sıklığı ve mortalitesi, servikal kanser tarama programları sayesinde son 50 yılda % 70'in üzerinde azalmıştır. Serviks kanseri teşhisi konulan ve hayatının son döneminde olan kadınların yarısından fazlasının sitolojik taramadan hiç geçmediği veya yeterli bir şekilde taranmadığı tespit edilmiştir [12].

Servikal kanser, serviks hücreleri anormal şekilde büyüdüğünde ve vücudun diğer dokularına ve organlara yayıldığında ortaya çıkar. Bu anormal değişikliklerin gelişme riski insan papilloma virüsü ile ilişkilidir. 100'den fazla HPV tipinin yaklaşık 40'ı anogenital yolu içerebilir. Yaklaşık 15 HPV tipi onkojenik olarak kabul edilir ve neredeyse tüm servikal kanser vakalarına neden olur. Sadece HPV 16, tek başına kanserlerin % 50'sinden fazlasına sebep olmaktadır. İlaveten HPV 18, % 10'luk bir dilimden sorumludur. HPV formları, cilt siğil, genital siğil ve diğer anormal cilt bozukluklarına neden olan bir virüsün farklı tipleridir ve servikal hücrelerde değişikliklere yol açarak sonunda kansere dönüşebilmektedir. Birçok HPV formlarından (yüksek riskli alt tipler) gelen genetik materyal, kanserli veya prekanseröz değişiklikler gösteren servikal dokularda bulunmuştur [13].

2.3. Prekanseröz Değişikler

Yıllar boyunca serviksin yüzeyindeki hücrelerde anormal değişikliklerden bahsetmek için farklı terimler kullanılmıştır. Bu değişiklikler artık en sık olarak skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) olarak adlandırılmaktadır. "Lezyon", anormal dokunun bir bölgesini ifade eder; intraepitelyal, anormal hücrelerin sadece hücrelerin yüzey tabakasında mevcut olduğu anlamına gelir. Bu hücrelerdeki değişiklikler iki kategoriye ayrılabilir:

Düşük dereceli SIL: Serviksin yüzeyinde oluşan hücrelerin büyüklüğünde ve şeklindeki erken değişiklikler düşük dereceli olarak kabul edilir. Bu lezyonlar kendiliğinden yayılabilir, ancak zamanla daha anormal hale gelir ve nihayetinde yüksek dereceli bir lezyon haline dönebilirler. LGSIL ayrıca hafif displazik veya servikal intraepitelyal neoplazi 1 olarak da adlandırılır.

Yüksek dereceli SIL: Normal hücrelerden çok farklı görünen çok sayıda prekanseröz hücre yüksek dereceli bir lezyon oluşturur. Düşük dereceli SIL gibi, bu prekanseröz değişiklikler sadece serviksin yüzeyindeki hücreleri içerir. Bu lezyonlara orta veya şiddetli displazi, Servikal İntraepitelyal Neoplazi 2(CIN 2) ya da Servikal İntraepitelyal Neoplazi 3 (CIN3) veya in situ karsinoma da denir.

Prekanseröz hücreler veya yüksek dereceli lezyonlar, genelde kanserli hale gelmez ve aylarca, belki de yıllar boyunca serviksin daha derin katmanlarını istila etmez [14].

2.4. İnvaziv Kanser

Eğer anormal hücreler servikse veya başka dokulara veya organlara daha fazla yayılırsa, hastalığa servikal kanser, invaziv serviks kanseri veya metastatik kanser adı verilir. Serviks kanseri en sık 40 yaş ve üstü kadınlarda görülür.

Serviks kanseri invaziv olduğunda serviksin daha derin dokularını etkiler ve vücudun diğer bölümlerine, özellikle de akciğerlere, karaciğere, mesaneye, vajinaya ve rektuma metastaz yapmaktadır. Ancak, serviks kanseri yavaş büyüdüğünden dolayı kanser öncesi değişikliklerin önleminin alınması, erken tespit ve tedavi edilmesi mümkündür. Serviks prekanseröz değişikliklerin teşhisi konan kadınların çoğu yirmi ve otuzlu yaşlardadır, ancak serviks kanseri teşhisi konulduğunda kadınların ortalama yaşı

50'lerin ortasıdır. Prekanseroz değişikliklerin en sık teğhis edildiği ve kanser tanısı konulduğu yaştaki bu farklılık, hastalığın yavaş ilerlediğini göstermektedir ve yeterince önlem alındığında serviks kanseri tedavi edilebilmektedir. Serviks kanserinin erken teğhisindeki en önemli adım Papanicolaou testinin ve yüksek riskli HPV testinin yaygın kullanımınıdır [14, 15].

2.5. Pap Testi

1920 yılında George Papanicolaou vajinadaki anormal hücreler ile serviks kanseri arasında bağlantı olduğunu keşfetti. Böylece tarihteki en başarılı kanser tarama testlerinden birinin gelişmesine yol açan anormallikleri tanımladı. 1950'lerden beri Pap smear serviksteeki premalign değişiklikleri taramak için kullanılmaktadır. Pap smear testi kadın başına düşen maliyeti ve invaziv karsinom tanısının azalması açısından en başarılı kanser tarama testidir. Gelişmekte olan ülkelerde tarama kısıtlamalarının çoğu taramaya erişimin zayıf olmasından kaynaklanmakta olup, tarama programının başarısı büyük ölçüde örnek toplama ve gözden geçirme kalitesine bağımlıdır. Pap smearinin duyarlılığı sadece slaytların doğru değerlendirilmesine değil aynı zamanda doğru örnekleme tekniklerine de bağlıdır [13, 16]. Yanlış negatif Pap smear sonuçlarının % 50'sinin örnekleme tekniklerindeki hatalardan kaynaklandığı görülmektedir. Erken servikovajinal sitoloji, tuzlu madde ile vajinal irrigasyon ve sitolojik değerlendirme için akıntının toplanması ile elde edilmiştir. Başlangıçta ahşaptan yapılmış olan Ayers spatula kullanılmıştır. Şimdi ise modern Pap smear teknikleri sıvı bazlı örneklemede hücrelerin serbest kalmasını sağlamak için plastikten yapılmaktadır. Spatulanın 360 derecelik tek bir dönüşü, tüm ekzoserviksini yeterli şekilde örneklemesini sağlar. Ek olarak, endocervix endoservikal fırça kullanılarak örnekleme yapılır. Fırça, geçmişte kullanılan nemlendirilmiş pamuk uçlu aplikatörden daha iyi örnekleme sağlar. Cytofırçanın (scapula ile fırça) 180 derecelik tek bir dönüşü endoserviksi yeterince örneklemektedir. Daha fazla rotasyon gereksiz kanamaya neden olabilirken, ters rotasyon orijinal rotasyonda elde edilen hücreleri etkileyebilir [17, 18].

Pap smear'nın ne sıklıkla yapılması gerektiği yaş ve risk dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı ve Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo2-2: Pap smear testinin yaş kategorisine göre uygulama sıklığı [16]

Yaş	Pap smear sıklığı
<21 yaş, cinsel olarak aktif değil, bilinen bir risk faktörü yok	Gerek duyulmamakta
>21 yaş, cinsel aktif	Her 3 yılda bir
21-29	Her 3 yılda bir
30-65	Eğer Pap smear testve HPV testinin sonuçları negatif ise her 3-5 yılda bir
65 yaş ve üstü	Pap smear testlerine ihtiyac olmayabilir; ihtiyaçları belirlemek için hekimden destek almalı

Pap smear testinin iki türü mevcuttur:

2.5.1. Geleneksel Pap Smear Test

Geleneksel örneklemede, spatuladan gelen hücreler cam slaytın bir yarısına yerleştirilir ve ondan sonra endoservikal fırçadan gelen hücreler slaydın diğer yarısı üzerine toplanır.

Geleneksel Pap smearın duyarlılığı %50 ile%95 arasında sıralanmakta olup kullanılan laboratuvara göre değişiklik gösterir. Hastalığın doğrulanması için kullanılan kolposkopi ve biyopsi ile karşılaştırıldığında, Pap smear tek başına yaklaşık %70'lik bir duyarlılığa sahiptir. Yanlış negatif sonuçlar tipik olarak %15 ila %50 arasında değişir ve hem testin hem de klinisyen hatasının doğal sınırlamaları nedeniyle laboratuvar hatasına ve kötü örneklemeyle bağlanabilir [14, 18].

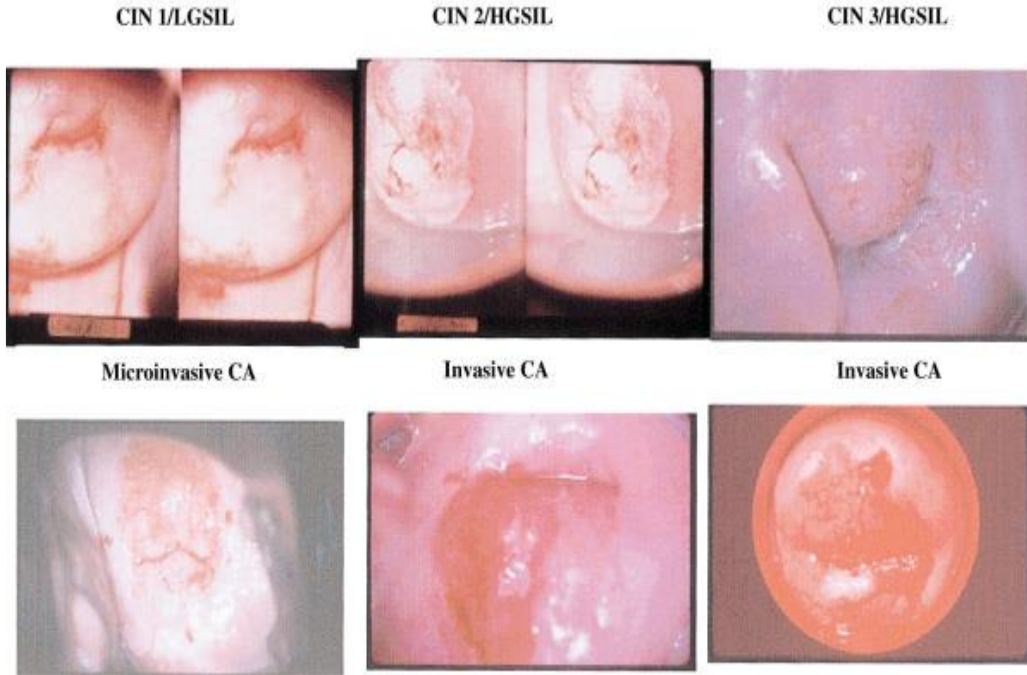
2.5.2. Sıvı Bazlı Pap Smear Test

Sıvı bazlı bir Pap testinde, hücreler küçük bir sıvı kabı içine yerleştirilir. Daha sonra hücreler özel bir makine ile slaytlara yerleştirilir ve hücrelerin anormal olup olmadığını görmek için bir mikroskop altında incelenir. Bugün ABD genelinde merkezlerin çoğunda sıvı bazlı Pap smear test kullanılmaktadır. Pap smear testinin bu türünde daha az hücre taranmasına rağmen, numunenin hazırlanması karakteristik hücre popülasyonunun daha kolay taranmasına izin vermektedir [18].

2.6. Servikal İntraepitelyal Neoplazi

Servikal anormalliklerdeki farklılıkları tanımlamak ve bunları üç kategoriye ayırmak için ilk defa 1973 yılında servikal intraepitelyal neoplazi terimi kullanılmıştır: CIN 1, 2 ve 3. Uterin serviksinde bulunan kanserli potansiyel öncü lezyonlar servikal intraepitelyal neoplazi veya CIN olarak adlandırılır.

Yüksek dereceli SIL orta ve yüksek şiddetli displaziyi, in situ karsinomayı, CIN2 ve CIN3'ü kapsar. CIN 3 genellikle belirli tiplerde insan papilloma virüsünden kaynaklanır ve servikal biyopsi yapıldığında tespit edilir. Klinik olarak, CIN ve displazi terimleri sıklıkla invaziv kansere ilerleme potansiyeli olan serviksin histolojik anormalliklerini tanımlamak için birbirinin yerine kullanılır. SEER Program veri tabanından elde edilen verilere dayanarak, CIN 1-2, 25 ila 29 yaşları arasındaki kadınlarda; CIN 3'ün en sık 35-39 yaş grubunda ve servikal kanserin pik prevalansının 50 yaşından büyük kadınlarda görüldüğü söylenebilir [14]. Serviksin kolposkopi görünümü Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2-2: Serviksin kolposkopik görünümü, servikal intraepitelyal neoplazi 1 / düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlardan (CIN1 / LGSIL) CIN 2 ve CIN 3 / yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlardan (HGSIL) invaziv servikal kansere (CA) ilerlediğini gösterir [19].

2.7. Serviks Kanserinin Belirtileri

Birçok kanserde olduğu gibi, tehlikeli bir aşamaya geçene kadar hiçbir serviks kanseri belirtisi veya semptomu olmayabilir. Tüm kanserlerde olduğu gibi, servikal kanserin erken teşhisi, başarılı tedavi için önemlidir. Serviksin büyük bir kısmını etkileyen ve diğer dokulara yayılan invaziv kanseri tedavi etmekten sadece serviksin küçük bir kısmının yüzeyini etkileyen prekanseröz değişikliklerin tedavi edilmesi daha iyidir.

Belirtiler:

Kanser ilerlediğinde ağrı

Anormal vajinal kanama (adet sırasında)

Anormal vajinal akıntı

Pelvik ağrısı

Kanser ilerlediğinde idrar yolu veya bağırsak tıkanıklığına bağlı böbrek yetmezliği [14].

2.8. Serviks Kanserinin Risk Faktörleri

2.8.1. HPV

HPV, cinsel yolla bulaşan 7.8 ila 7.9 kDa çift iplikçikli bir DNA virüsüdür. HPV'nin 100'den fazla farklı alt tipi vardır. Bununla birlikte, kadın genital bölgesinde görülen patolojinin çoğuna sadece 15 alt tip neden olur. Bu alt tipler CIN 3 ve serviks kanseri ile ilişkisine göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılmıştır. Bu tipler Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2-3: HPV tipleri ve kanser / yüksek dereceli displazi ile ilgili risk [13]

Yüksek riskli 16, 18, 45 ve 56
Orta riskli 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 59 ve 68
Düşük riskli 6, 11, 42, 43 ve 44

HPV 16 ve 18, yüksek dereceli displazi ve servikal kanserde en sık belirlenen HPV'nin alt tipleridir. Yüksek riskli HPV, CIN 2 ve 3 lezyonların %93 ila %99'unda ve AIS'in % 71'inde tespit edilmiştir. Servikal kanser örneklerinde HPV varlığını değerlendiren çalışmalar % 90 ila % 100 oranında skuamöz hücreli karsinomda ve % 78 ila % 95 adenokarsinomda HPV bulunduğunu kanıtlamıştır. Tüm skuamöz hücreli karsinomların yarısından fazlası ve serviksin adenokarsinomlarının üçte biri HPV 16 ile ilişkilidir, oysa HPV 18, skuamöz hücreli servikal kanserlerin yaklaşık % 25'inde mevcuttur. HPV 16 ve 18'in her ikisi de konakçı genomaya entegre edilebilmesi ve onkojenik dönüşebilmesine rağmen, HPV 18, daha yüksek oranda viral entegrasyona sahiptir. HPV 18'in daha yüksek oranda serviks kanseri rekürrensiyle ilişkili olduğunu bildiren ve bu HPV alt tipi ile enfekte olan hücrelerin kansere daha hızlı dönüşebileceğini öne süren raporlar yayınlanmıştır. Aslında, son çalışmalar, serviksin yüksek derecede agresif küçük hücreli karsinomu olan hastalarda HPV 18'in yüksek oranda ekspresyonunu ve daha da önemlisi entegrasyonu göstermiştir [13].

2.8.2. Cinsel yolla bulaşan HPV tipleri

HPV teşhisi konan kadınların serviks kanserine yakalanma olasılığı daha yüksektir. Bilinen 100'den fazla HPV tipi vardır. Tip 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54 58, 59, 64 ve 68 kanser tiplidir. Tip 16 ve daha az oranda baskın olmakla birlikte tip 18, 31 ve 45'tir [20].

2.8.3. Cinsel faktör

Cinsel aktiviteye 16 yaşından önce başlayan ve bir yıldır adet görmeye başlamış kızların serviks kanserine yakalanma riski yüksektir. Ayrıca, erken cinsel temas, birden fazla cinsel partner, HPV'ye daha fazla maruz kalmaları nedeniyle servikal kanser riskini artırmaktadır. Serviks kanserli kadınlar partnerlerine venereal siğiller, gonore ve herpes gibi genital enfeksiyonlar bulaştırmaktadır. Erkeklerin eski cinsel partneri serviks hastası ise sonraki partnerlerinin de serviks kanserine yakalanmasının riski yüksektir [21].

2.8.4. Sigara

Epidemiyolojik çalışmalar ve in vitro çalışmalarda sigara içiminin rolü değerlendirilmiştir. Günümüzde servikal displazi ve servikal kanser epidemiyolojisinde sigara içmenin rol oynadığı konusunda pek şüphe yoktur. Araştırmalar, sigara içen kadınların servikal mukozasında yüksek konsantrasyonda nikotin ve konitin bulunduğunu göstermiştir. Sigara dumanındaki kimyasallar, serviksin hücreleriyle etkileşime girerek, zamanla kansere ilerleyen prekanseröz değişikliklere neden olur. Sigara içenlerde serviks kanseri riski genel popülasyonun 2 ila 5 katıdır [14].

2.8.5. İmmünosupresyon

HIV enfeksiyonu dahil olmak üzere, immünosupresyon geçmişi olan hastalar özel tedavi gerektirir. Bu hastalarda servikal hastalık daha şiddetli ve uzun süreli bir seyir izlemektedir. İmmünsüpresyonu olan hastalar, kalıcı enfeksiyon ve invaziv hastalığa ilerlemenin tehdidi altındadır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, tüm HIV diagnozu konan hastalara, tanıdan sonraki bir yıl boyunca Pap smear testi ve her 6 ayda taramadan geçme konusunda tavsiyelerde bulunmaktadır. Eğer sitolojik anormallikler tespit edilmezse, daha sonra yıllık tarama önerilmektedir. Ehemmiyetli atipik hücreler dahil olmak üzere, herhangi bir sitolojik anormallik bulunursa, biyopsi ile acil kolposkopik inceleme yapılmalıdır [22].

Diğer Risk faktörleri

Oral kontraseptifler, özellikle beş yıldan uzun kullandıysa

Çok sayıda gebelik geçirmek

Genital siğillerin anomnezi

İlaçlar (kronik steroidler, immünosupresanlar)

Transplant alıcıları

İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu

2.9. Serviks Kanseri Evrelemesi

Serviks kanseri için, prekanseröz veya erken kanserli değişiklikler bulunduğu ve tedavi edildiğinde hayatta kalma oranı % 100'e yakındır. İnvaziv servikal kanserin prognozu, kanserin tespit edildiğindeki evresine bağlıdır. Kanserin aşaması, hastalığın ilerlemesini yani başka organlara veya dokulara sıçradığının bir ölçüsüdür [14]. Serviks kanserinin evrelemesi ve evreye göre normal dokulara yayılması Tablo 2.4'te ve Şekil 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2-4: TNM ve FIGO evreleme sistemine göre serviks kanseri evrelemesi [23]

Primer Tümör (T)

Hastalık evresi	Cerrahi-Patolojik Bulgular
T0	Karsinoma in situ
TI	tümör serviksle sınırlıdır
IA	lezyonlu mikroinvaziv hastalık, pek belirgin olmayan: 5 mm'den derin ve 7 mm'den dar
IA1	invazyon <3 mm ve 7 mm'den dar
IA2	invazyon > 3 mm ama <5 mm ve 7 mm'den dar
IB	IA'dan daha büyük tümör veya tam görülebilen, serviks ile sınırlı
IB1	4 cm < klinik lezyon
IB2	4 cm > klinik lezyon

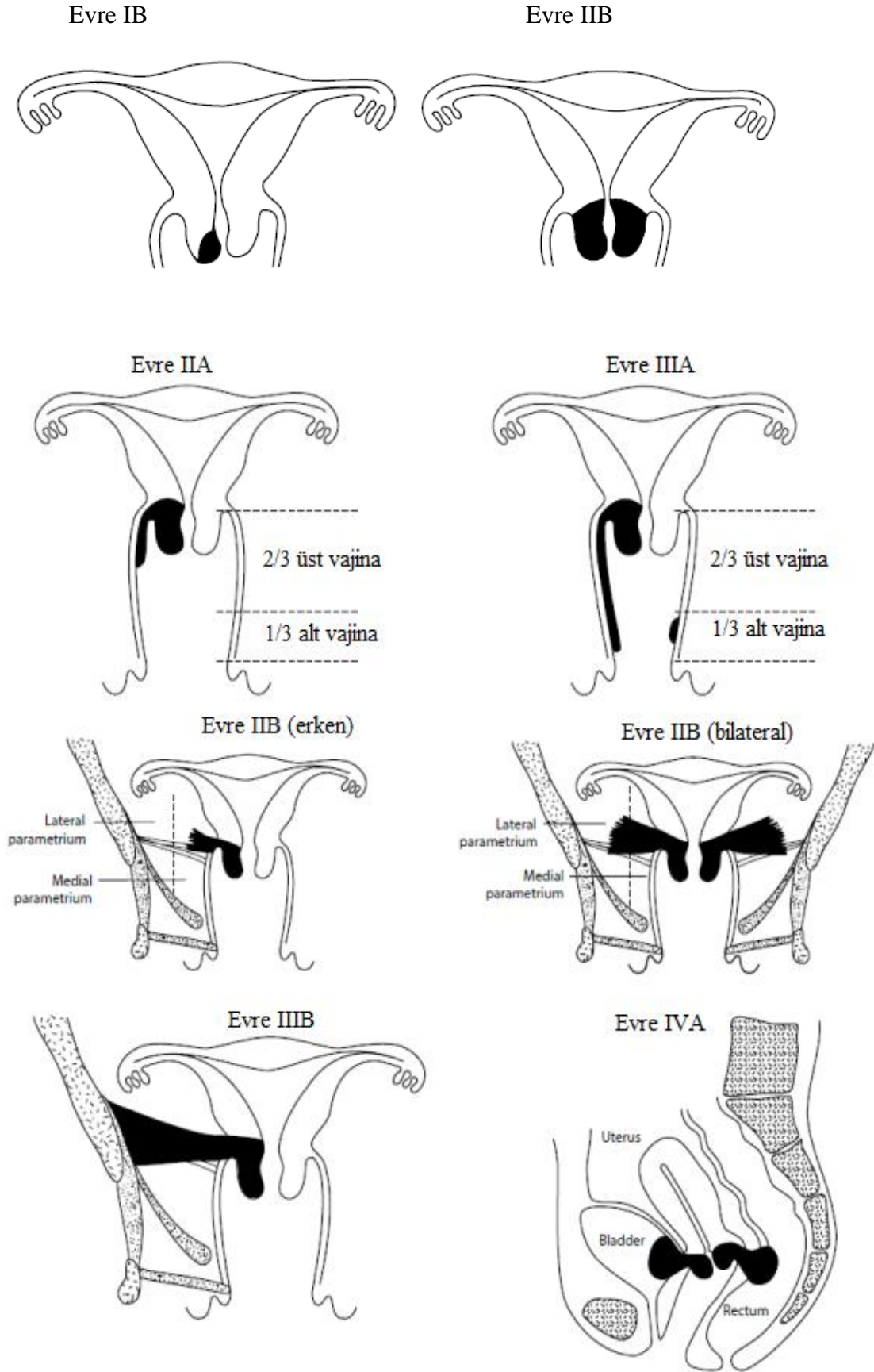
TII		serviks ötesine uzanır, ancak pelvik yan duvarı veya vajinanın 1/3'ünü içermez
	IB1	parametriuma lateral ekstansiyon olmadan vajenin üst 2 / 3'ünü içerir
	IB2	parametriyal dokuya lateral uzantı
TIII		vajina veya pelvik yan duvarın 1/3 içerir veya hidronefroza neden olur
	IIIA	vajinanın en küçük 1/3'ünü içerir
	IIIB	pelvik yan duvar veya hidronefrozun dahil olması
TIV		geniş lokal invazyon veya uzak bir alana yayılma
	IVA	mesane veya rektal mukozanın dahil olması
	IVB	Uzak metastaz

Bölgesel lenf nodları (N)

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak metastaz (M)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz (peritoneal yayılım dahil olmak üzere; supraklaviküler, mediastinal veya para-aortik lenf nodlarının tutulumu ve akciğer, karaciğer veya kemik)



Şekil 2-3: Serviks kanserinin evrelemesi [24]

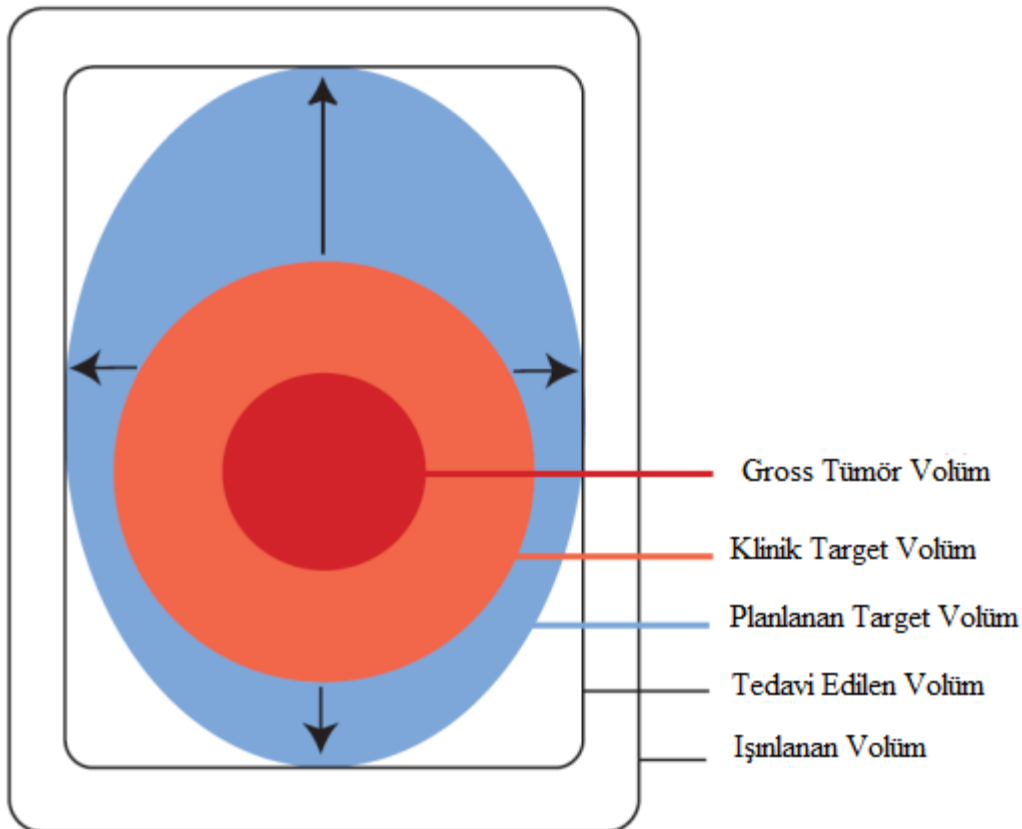
IIA-IVA evreleri serviks karsinomu. Evre IIA ve IIIA tümörleri sadece vajinal mukozayı içerir. Evre IIB ve IIIB tümörleri sırasıyla parametria ve pelvik yan duvarı içerir. Medial ve lateral parametrial bağlanma ile pelvik yan duvardaki unilateral ve bilateral fiksasyon arasında bazen fark gözetlenir. Üreter tıkanıklığı ayrıca tümörün IIIB olarak ilerlemesini sağlar. Evre IVA tümörleri rektum veya mesaneyi içerir [24].

2.10. Serviks kanseri tedavisinde hedef hacimler

Gros Tümör volüm, malign büyümenin somut, görünür veya klinik olarak ispat edilebilir lokasyonudur. GTV klinik anatomik bir kavramdır.

Klinik Hedef Hacmi, belirli bir olasılık seviyesinde GTV (ler) ve / veya subklinik malign hastalığı içeren bir doku hacmidir. CTV de GTV gibi klinik anatomik bir kavramdır.

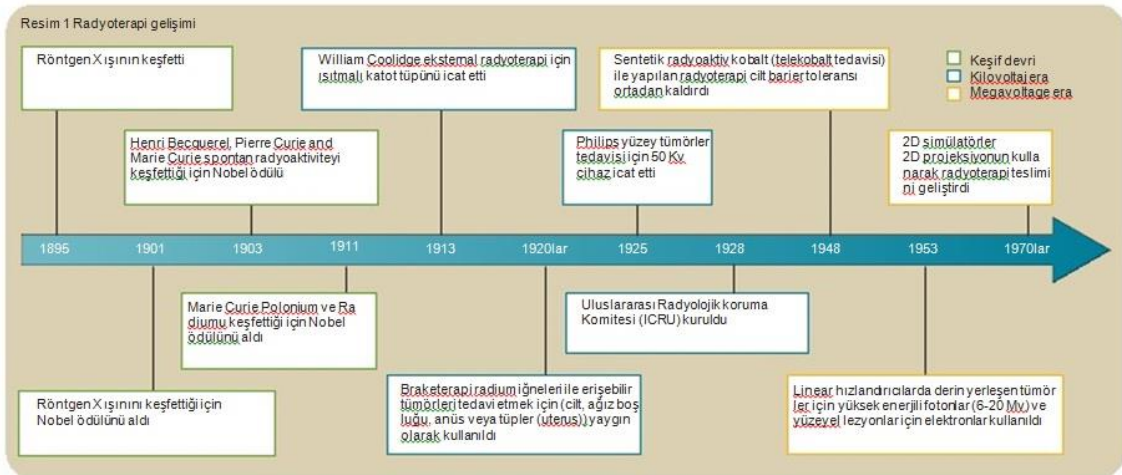
Planlanan Hedef Hacmi, tedavi planlaması için tanımlanmış geometrik bir kavramdır. PTV, CTV'ye göre ışının farklı çeşitlerini ve belirsizliklerini telafi etmek için ek bir marj ile CTV'yi çevreler ve Şekil 2.4'te gösterilmiştir [25].



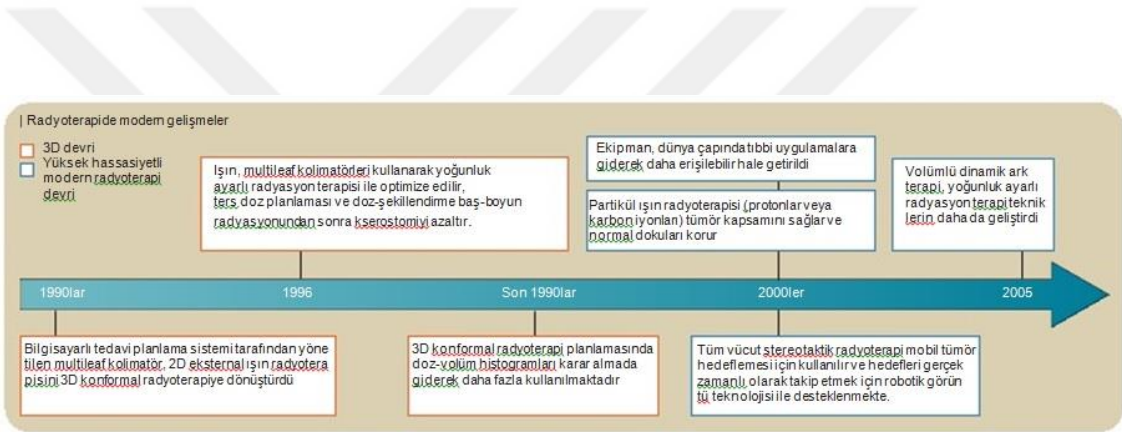
Şekil 2-4: ICRU-62 göre volüm kavramı [25]

2.11. Radyoterapinin tarihçesi

Radyoterapi, 1895'te X ışınlarının keşfedilmesinden bu yana sürekli teknikler gelişerek kullanılmıştır. Radyoterapinin amacı normal dokuları koruyarak, en iyi izodozu tümör hacminde şekillendirmektir. Üç açıdan fayda sağlamaktadır: Hasta tedavisi, organ korunması ve maliyeti. Radyoterapinin yararı ve toleransı, birçok farklı kanser türünde (meme, prostat ve rektum dahil) yüksek düzeyde bilimsel kanıtlarla yapılan randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Son on yılda bilgisayar destekli teknolojiye sahip lineer hızlandırıcılarla, hastaların yaşam kalitesi için büyük önem taşıyan bu tür başarılar teşvik edilmiştir. Son yirmi yıl içinde radyoterapi ve teknolojinin klinik faydalarına odaklanarak radyoterapinin 100 yıllık zaman çizelgesi gözden geçirilmiştir [26]. şekil 2.5 ve şekil 2.6'da radyoterapinin zaman içinde gelişimi görölmektedir.



Şekil 2-5: Radyoterapi gelişimi [26]



Şekil 2-6: Radyoterapide modern gelişmeler [26]

2.12. Radyoterapi Teknikleri

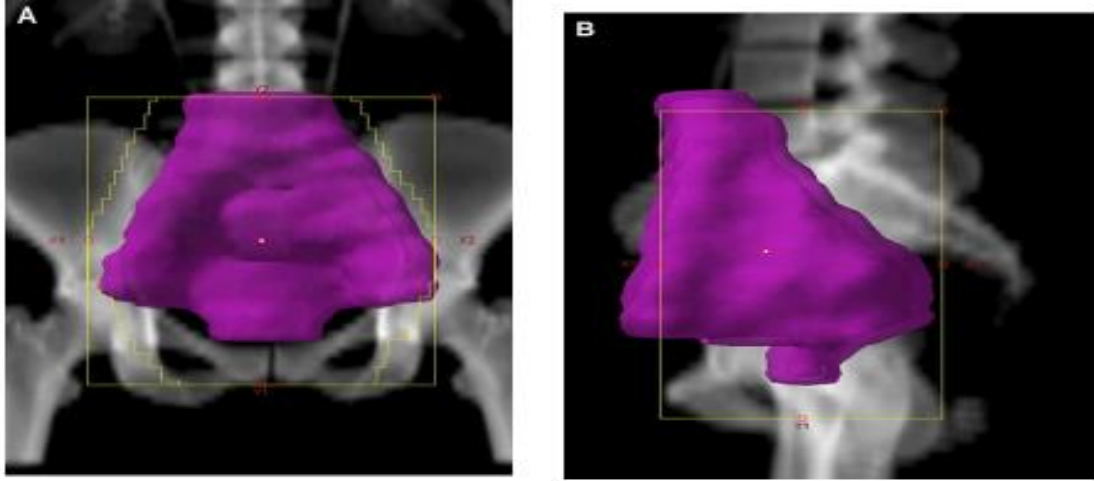
2.12.1. Konvansiyonel radyoterapi

Pelvik konvansiyonel radyoterapi target volümü tanımlamak için işaret noktası olarak kemik kullanılmaktadır. Işınlama sırasında tedavi alanına giren ince barsak hacmin azaltmak için tedavi anterior ve posterior alanları veya dört alanlı box tekniği ile gerçekleştirilmektedir. Araştırmalar, konvansiyonel tedavide tümör boyutları sadece uzunluk ve genişliğe dayanarak ışınlandığından dolayı radyoterapi sonucunda hastaların % 30-40'ında lenf nodu bölgelerinin düşük doz aldığı göstermiştir. Bunun sonucu olarak daha gelişmiş olan 3 boyutlu konformal radyoterapi piyasaya girdi. 1990'ların sonunda, üç boyutlu konformal radyasyon terapisi tekniği, jinekolojik malignitelerde tercih edilen bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır [27].

2.12.2. 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi

3BKRT'de tümör volümü ve kritik organlar belirlenerek, hedef hacim ve kritik organların aldığı radyasyon dozu bilinmektedir. Bu teknikte önce hastalara tedavi sürecince uygulanacak en optimal pozisyon verilir. Simülasyon ve günlük tedavi esnasında hastanın tam olarak aynı pozisyonda ve sabit olmasına dikkat edilmelidir. Bu yüzden tedavi sırasında karşılaşılabilecek olası hareketlerin tedbir olarak hasta sabitleme yöntemi olarak vakumlu yataklar kullanılır. Sonraki adımda simülasyon işlemine geçilir ve simülasyon sırasında tümör lokal bölgesinin ve etrafındaki normal dokuların ayrıntılı olarak görüntüleri alınmaktadır. Günümüzde bu görüntüleme için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. BT-simülâtörde tedavi pozisyonunda tümörün yerleştiği bölgeye ait alanın seri bilgisayarlı tomografi kesitleri alınır. Elde edilen tomografi kesitleri tedavi planlama sistemine aktarılır. Sonra radyasyon onkologu tarafından belirlenen tümör bölgeleri veya riskli bölgeler, radyasyon onkolojisi uzmanı ve radyasyon fizikçisi tarafından oluşturulan sanal simülasyon sayesinde sağlıklı organ ve doku korunacak şekilde en uygun tedavi seçeneği belirlenir. Tedavi için belirlenen ışın alanları ve BT-simülâtörde hasta üzerine çizilen işaretler, tedavi cihazında lazerler ile çakıştırılır ve sonra BT kesitleri alınarak tedavi alanları doğrulanır ve başlatılır. Bu BT kesitleri tedavi esnasında hedef bölgeye yüksek hassasiyetle uygun doz dağılımı sağlamak ve sağlıklı dokuları korumak için kullanılmaktadır. Tümör yapısı ile doz dağılımının düzenlenmesi, 3BKRT'nin, negatif yan etkilerini azaltarak tümörün kontrol oranını yükseltmesine

neden olur ve böylece bu teknik, komplike tümör şekilleri olan hastaları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Genel olarak, 3BKRT planlamasının amacı sadece planlanan hedef hacmin doz kapsamını ve homojen bir doz dağılımı elde etmek değil, aynı zamanda OAR ve PRV hacimlerini korumaktır [28]. Şekil 2.7’de serviks kanserinin radyoterapisindeki konformal alanlar görülmektedir.



Şekil 2-7: Serviks kanserinin konformal alanları 3 boyutlu DRR üzerinde (A) anterior-posterior ve (B) lateral görünümü [27]

Serviks kanserinin 3BKRT’si 2BKRT’ye göre daha iyi ve daha homojen hedef kapsama alanı sağlayarak radyasyona maruz kalan mesane ve barsak hacmin önemli ölçüde azaltmıştır. Bu tür tedavide ışınlar 0, 90 ve 270 olarak eşit bir şekilde yerleştirilir ve statik MLC tekniği sayesinde PTV doz kapsamını ve kritik organların aldıkları dozu otomatik olarak hesaplanabilir.

2.12.3. Yoğunluk ayarlı radyoterapi

Yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi terimi, doz dağılımını optimize etmek için tedavi ışınının herhangi bir pozisyonundan hastaya homojen radyasyon demeti verilen radyasyon terapisi tekniğini ifade eder. Hasta planı bilgisayar kontrollü hesaplanan yoğunluk ayarlı ışınları sağlamak için gerekli yazılım ve donanım ile elektronik olarak lineer hızlandırıcıya iletilir. YART’ın klinik uygulaması en az iki sistem gerektirir: (a) kritik normal yapıların tolerans dozunu en aza indirirken, hedef hacmin aldığı dozu en üst düzeye çıkarmak için farklı açılardan yönlendirilen çoklu ışınlarla eşit olmayan ışın

haritalarını hesaplayabilen bir tedavi planlama bilgisayar sistemi ve (b) eşit olmayan ışınların planlandığı şekilde teslim edilme sistemi. Bu sistemlerin her biri, gerçek klinik uygulamadan önce uygun bir şekilde test edilmelidir [29].

YART'ın ilkesi, bir hastanın hedef hacmine yüksek doz ve çevresindeki normal yapılara tolerans içerisindeki düşük bir doz vermek üzere optimize edilmiş eşit olmayan radyasyon ışınları ile farklı yönlerden (veya devamlı arklardan) tedavi etmektir. Tedavi plan programı, her bir ışını çok sayıda ışın demetine böler ve ağırlıklarının optimum ayarını belirler. Optimizasyon süreci plan için önceden belirlenmiş doz kriterlerini sağlamak üzere ışın ağırlıklarının veya yoğunluklarının ayarlandığı ters planlamayı içerir.

Belli bir gantri açısı için, bilgisayar kontrollü MLC sadece konvansiyonel radyoterapi için ışın açıklıklarının şekillendirilmesinde yararlı olmakla kalmaz, aynı zamanda YART'ı iletecek şekilde programlanabilir. Bu iki farklı şekilde yapılmaktadır [30].

2.12.3.1. Segmentel MLC İletimi

Segmentel MLC uygulamasında, hasta çoklu alanlardan tedavi edilir ve her alan bir dizi alt alanlara bölünen ışın yoğunluğu seviyeleriyle ışınlanır. Alt alanlar MLC tarafından oluşturulur ve operatör müdahalesi olmadan sıralı olarak bir yığın düzeninde verilir. Bir sonraki alt alanı oluşturmak için multi yapraklar hareket ederken hızlandırıcı kapatılır. Her bir alt alana verilen doz artışları kompoziti, TPS tarafından planlandığı gibi YART oluşturur. Bu yöntem “step-and-shoot” veya “stop-and-shoot” olarak da adlandırılır.

Step-and-shot yönteminin avantajı, mühendislik ve güvenlik açısından uygulama kolaylığıdır. Dezavantajı ise bazı hızlandırıcıların fraksiyon içerisinde ışın “kapalı” durumdan (yaprakları ayarlamak için) “açık” duruma geçtiğinde kesilmesinden kaynaklanan uzun tedavi süresidir [31].

2.12.3.2. Dinamik MLC İletimi

Bu yöntemde, yapraklar bir statik alt alan konumundan diğerine geçtiğinde radyasyon “açıktır”. Bu teknikte, karşılık gelen (opozit) yaprakların her biri zamanın bir fonksiyonu olarak farklı bir hıza sahip ve eş zamanlı, tek yönlü olarak hareket eder. SMLC iletiminden farkı yapraklar hareket ederken hızlandırıcı ışınının açık durumda

olmasıdır. Yapraklar arasındaki aralığın (bekleme süresi) açık kaldığı süre, alandaki farklı noktalara ayarlanabilir yoğunluk verilmesini sağlar. Yöntem dinamik MLC olarak bilinir ve bazen "Sliding window" olarak adlandırılır. DMLC'nin yaprakları motorla çalışır ve 2 cm/sn'den daha yüksek bir hız ile hareket edebilir. Hareket, yaprak konumlarını doğru şekilde gözleyen bir bilgisayarın kontrolü altındadır [32, 33].

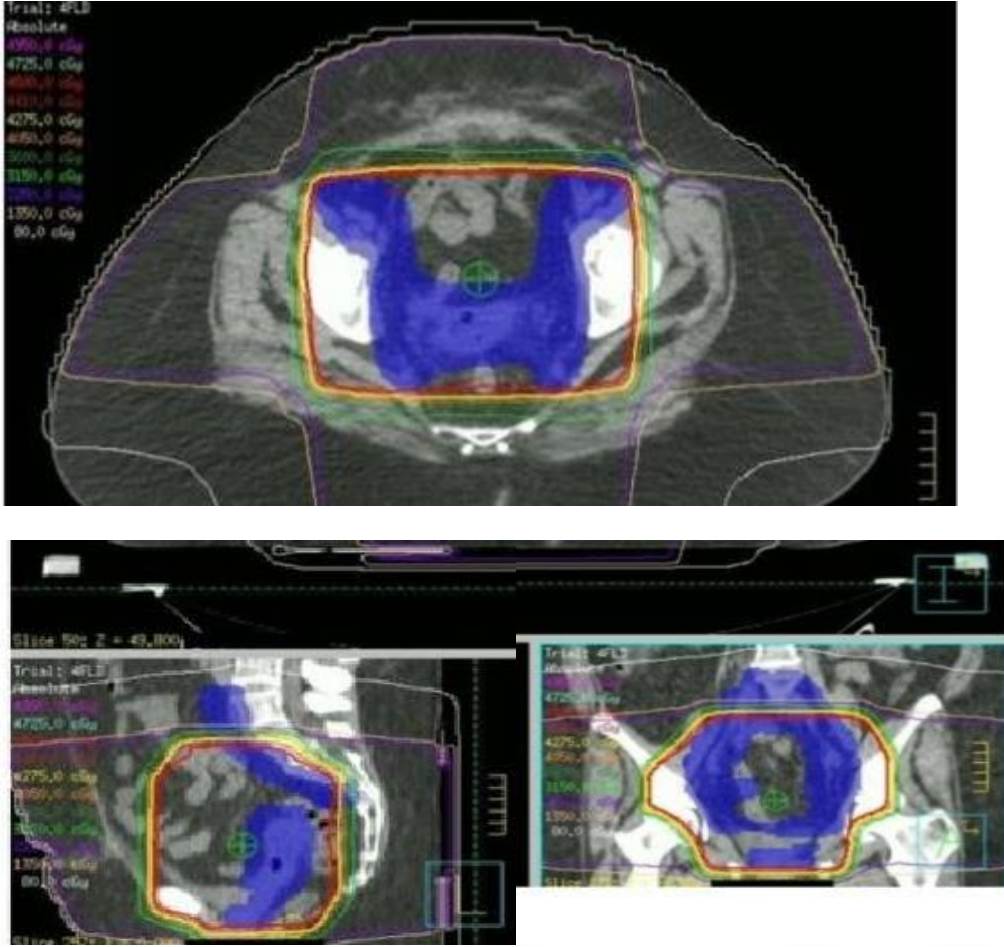
2.12.3.3. YART'ın Avantajları

YART klinik uygulamalarda malign ve benign tümörlerde yaygın kullanılan bir tekniktir. Bu teknikte, yoğunlukları ayarlanan çoklu radyasyon alanları kullanılmaktadır. Işınlar, bitişik normal doku yapılarını korurken, hedef volüm yüksek oranda radyasyon dozunu sağlamak için gerekli yoğunluk haritalarına modüle edilir. Son yıllarda serviks kanserinde YART yaygın olarak kullanılmaktadır. YART hasta için üç açıdan fayda sağlamaktadır. Birincisi, hedef doz için konformiteyi geliştirerek, alan içi nüks olasılığını azaltabilmektedir. İkincisi, normal doku ışınlanmasını azaltarak tedavi ile ilişkili morbidite derecesini en aza indirmektedir. Üçüncüsü, doz artışını kolaylaştırarak lokal kontrolü arttırmaktadır [4, 34].

YART, dozimetrik ve potansiyel klinik avantajları nedeniyle yaygın kullanılmaktadır. Farklı anatomik bölgelerdeki lineer hızlandırıcı tabanlı YART tedavisi ile ilgili çok sayıda dozimetrik çalışmalar rapor edilmiştir ve araştırmalar YART'ın 2BKRT ve 3BKRT'ler üzerinde belirli dozimetrik avantajlara sahip olabileceğini göstermektedir. YART'ın dozimetrik avantajlarının klinik olarak gerçekleştirilip gerçekleştirilemeyeceği, (a) tümörün ve komşu kritik doku yapılarının lokalizasyonunda ve tanımlanmasında doğruluk, (b) doz ve tümöre yanıt arasındaki optimum ilişkinin anlaşılması dahil olmak üzere bir dizi faktöre (c) tedavi planlarına göre tanımlanan dozların verilmesine bağlı olacaktır. YART'ın dozla yüksek konformitesi, dozun artmasını ve normal doku yapılarının daha iyi korunmasını kolaylaştırır. Bu özellikler, yüksek oranda lokal nüks, toksisite ve tedaviye bağlı komplikasyonları içeren hastalıkların tedavisi için uygundur [35].

2.12.3.4. Tedavi planlama

Radyoterapi planlamasında kullanılan iki farklı planlama modeli vardır. Birincisi 3BKRT planlamasında kullanılan Forward Planning (İleriye Doğru Planlama), ikincisi yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerinin kullandığı Inverse Planning (Tersten Planlama)'dir. Şekil 2.8'de ileriye doğru planlamaya örnek gösterilmiştir.



Şekil 2-8: Serviks kanserinin konformal alanları 3 boyutlu DRR üzerinde (A) anterior-posterior ve (B) lateral görünümü [36]

Ters planlamada, bir sınırlama tablosu biçiminde arzu edilen doz, ve hedef hacim dozu ve kritik organların tolerans dozu TPS için belirtilir. Bu işlem belirtilen doz ve doz dağılımını elde etmek için gerekli olan kişisel tedavi ışınlarının ışın yoğunluğunu veya yoğunluk haritasının modelini hesaplamak için yapılır. Her bir YART ışını için doz spesifikasyonuna ek olarak, hedef hacmi kapsayan MLC açıklığı, gantri ve kolimatör açıları belirtilmelidir. Gerekli ışın yoğunluğu haritasının yeterli bir şekilde hesaplanması üzerine TPS her bir ışın için bir takım MLC yaprak hareket dizisi kodları oluşturabilir [37, 38]. Bunlar, gerekli ışın yoğunluğu haritasının, ve dolayısıyla tedavi sırasında dozun ve dozun dağılımının elde edilmesi için MLC yaprak hareketlerini yürütmek üzere linak MLC kontrol birimine aktarılabilir. Tedavi planının karmaşıklığının derecesi, koruma gerektiren kritik normal organların sayısına, bu organların şekillerine, tedavi hedefine ve normal organlar ve tedavi hedefi arasında

mevcut olan geometrik sınırlara bağlıdır. Ters planlama sistemi, her zaman doz için belirli bir kısıtlama tablosuna dayanarak tatmin edici bir tedavi planı oluşturamayabilir. Doz kısıtlama parametrelerini değiştirmek ve tatmin edici bir planın başarılmasından önce birkaç kez doz optimizasyonu için tekrarlama sürecini yinelemeye ihtiyaç duyulabilir [39]. Optimizasyon sürecinin sayısını azaltmak ve böylece planlama süresini en aza indirmek için dozun üniversal veya optimize edilmiş bir kısıtlama şablonu gereklidir. YART'ın uygulanmasına yardımcı olan teknoloji planlanmasında tedavi için bir başka önemli gelişme planların değerlendirmesi için çeşitli araçların kullanılmasıdır. Bu araçlar niceliksel değerlendirme ve tedavi planlarının karşılaştırılması için gereklidir. 3B doz ve doz analiz araçlarının yanı sıra dozvolümhistogram ve doz konformite indeksi gibi planların değerlendirilmesi için araçlar çoğu planlama sisteminde mevcuttur. DVH verilerinden biyolojik indeksleri hesaplamak için tümör kontrol olasılığı ve normal doku komplikasyon olasılığı matematiksel modellerine dayanan yazılım araçları vardır. Bu tür bilgiler dozun optimizasyonunda ve planın değerlendirilmesinde yararlı bir referans görevi görebilir [40].

2.12.4. Yoğunluk Ayarlı Ark Terapisi

Yoğunluk Ayarlı Ark Terapisi tekli veya multi ark tedavisinde 360 derecelik dönme hareketi ile hassas biçimde şekillendirilmiş 3B doz dağılımı sağlayan gelişmiş bir YART formudur. Konvansiyonel YART tedavisinden farklı olarak Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi, hasta etrafında bir ya da birkaç kez dönerek tanımlanan dozu 360 derecelik rotasyonla tüm tümöre iki dakikadan daha az bir sürede iletebilmektedir. Öncelikle tümörü saptamak için BT veya başka bir görüntüleme teknolojisini kullanılır. Daha sonra, teknoloji sistemi bu görüntü ile radyasyon demetini cihazın bir veya iki dönmesiyle tümöre yönlendirilir. Tedavi sırasında radyasyon ışını 360 derecelik bir devrede devamlı olarak her açıda ışınları iletmediği için sürekli şekillendirilir. Kısacası, kanser hücrelerini öldürmek veya sterilize etmek için yüksek dozda radyasyon vermeyi sağlar ve bu da sağlıklı dokuları hasara karşı korur.

Bu yeni teknoloji, iki önemli probleme çözüm bulmuştur. İlk olarak, bu ışınlama sistemin uygulanması hastalar üzerinde daha kolaydır. RapidArc, konvansiyonel radyoterapiden iki ila sekiz kat daha hızlı ışın iletir ve hastalar uzun süre boyunca beklemek zorunda kalmazlar. Böylece hastaları daha rahat hale getirir ve bakım kalitesini artırır. Radyasyonun target volüme odaklandığından dolayı hastaların

kaymasını ya da hareket etmesini en aza indirger. İkincisi, bu doz dağıtımı, radyasyonun tümörü çevreleyen sağlıklı dokuya değil de ihtiyaç duyulduğu yere, yani tümöre hedeflendiği anlamına gelir. Sonuç olarak, hastalar daha az yan etki gösterme eğiliminde olur ve tedavi sırasında günlük yaşamlarına daha fazla katılabilirler [41].

Serviks kanserinin yoğunluk ayarlı ark tedavisinde tümör yerleşimine göre ve çevresindeki sağlıklı dokuları gereksiz radyasyon ışınına maruz kalmama amacı ile iki Arc ışın alanı kullanılır. Genelde RA1 gantri $181,1^{\circ}$ - $179,9^{\circ}$ ve 30° derecelik kolimatör açısı ile saat yönünde ve RA2 gantri $179,9^{\circ}$ - $180,1^{\circ}$ ve 330° derecelik kolimatör açısı ile saat yönüne karşı olarak yerleştirilir. Doz hızı 600 MU/min. Serviksin etrafında bulunan kritik organların tolerans dozu Tablo 2.5'te mevcuttur.

Tablo 2-5: Serviks kanseri ARC tedavisi için kritik organların tolerans dozu [42]

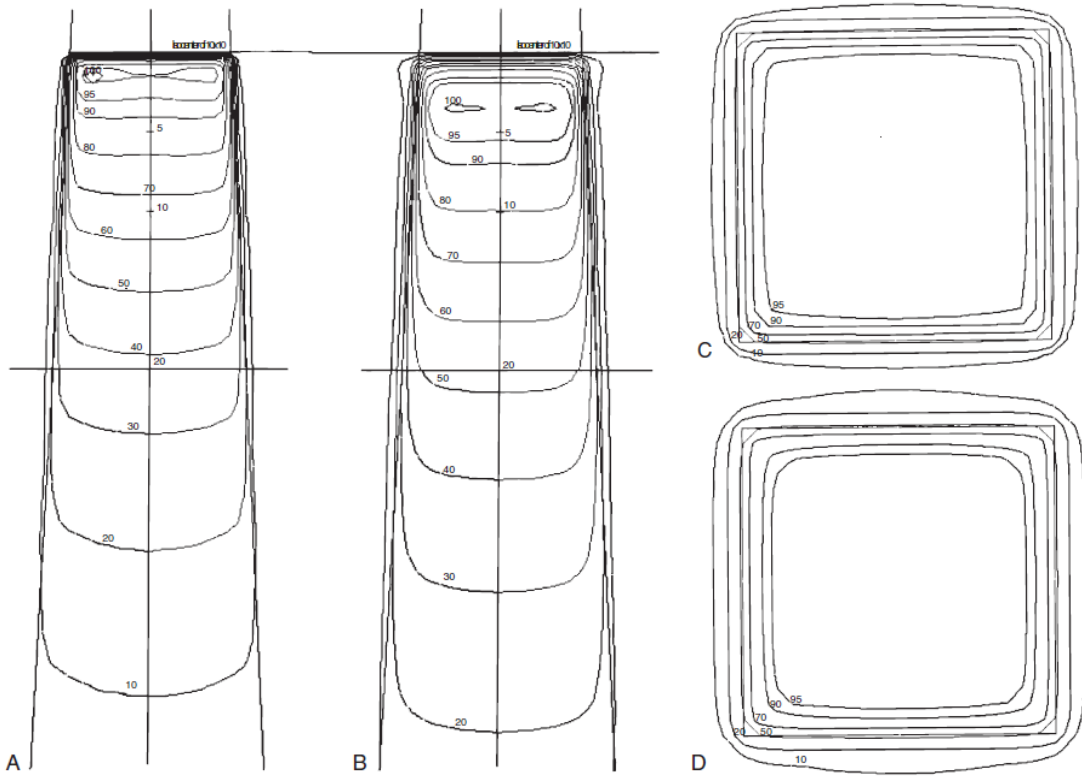
Barsak	%30	< 40 Gy
Mesane	%35	\leq 45 Gy
	%55	< 40 Gy
Femurbaşı	%15	< 30-35 Gy
	%5	< 50 Gy
Rektum	%60	\leq 30-35 Gy
	%50	< 50 Gy

2.12.5. Radyoterapide X ışını Enerjisinin Önemi

Radyoterapide kullanılan foton ışınlarının doz özellikleri temel olarak ışın enerjisinin bir fonksiyonudur. Foton enerjisinin özellikleri:

- ✓ Enerji arttıkça yüzde derin doz artar. Bu etki % 50 doz veya DD'nin 10 cm derinliğiyle belirlenir ve efektif azalma katsayısındaki değişikliklerle bağıntılıdır.
- ✓ Enerji arttıkça yüzey dozu azalır. Saçılan radyasyon yüzeydeki doz katkısını azaltarak enerji arttıkça yüzeyden uzağa yönlendirilir. Megavoltaj enerjilerinin yüzey dozunun % 100'ün ve Dm'nin yüzeyden uzaklaşması cilt ve yüzeysel dokuların "korunmasını" sağlamaktadır.

- ✓ Build up bölgesinin DD'dan Dm'e çok dik bir yükselişi vardır. Çoğu tedavi ışınları Dm dozlarının en az % 90'ını yüzeyin 1 cm'de bırakmaktadır.
- ✓ Dmax, düşük enerji ışınlar için yüzeyde veya yüzeye yakındır ve enerji arttıkça derinlikleri de artar. Foton enerjisi arttıkça, efektif elektron bölgesi (fotoelektronlar ve Compton elektronları) artar ve saçılım bileşeni (ikincil elektronlar ve Compton saçılmış fotonlar) daha ileriye doğru hareket eder. Dm değeri doğrudan fotoelektrik ve Compton etkileşimlerinde üretilen ikincil elektronların ortalama enerjisi ile ilgilidir; Dm enerji ile artar.
- ✓ Dmax bir nokta olarak tanımlanır, ancak enerji arttıkça DD eğrisi saçılan elektronların geniş spektrumu nedeniyle çok geniş olur. Dm elektronik dengenin olduğu noktadır.
- ✓ Dozda derinlikle exponensiyel azalmayı açıklayan efektif bir azalma katsayısı bulunabilir.
- ✓ Linear hızlandırıcı foton ışınları, hızlanma potansiyelinin yaklaşık üçte birinin efektif foton enerjisine sahiptir. Örneğin, bir 18 MV foton ışını (polienergetic, bremsstrahlung spektrumu), 6 MV fotonlarının efektif monoenerjetik değerine sahiptir.
- ✓ Megavoltaj demetinin merkezi eksen kısmı eksen dışı bölgeye göre düzleştirme filtresinin kullanılması nedeniyle “daha sert” dir.
- ✓ Düzleştirme filtresi, Dmax'ta değil, 10 cm derinliğinde düz alan üretecek şekilde tasarlanmıştır.
- ✓ Penumbra enerji ile artar. Yüksek efektif enerjiye sahip olan saçılmış elektronlar ve fotonlar, ışın kenarının dışına saçılan daha yüksek lateral bölgeye sahiptir.
- ✓ Serviks kanserinin 3BKRT'sinde 15-18 MV gibi yüksek enerjili X ışınları, 4 alan şeklinde kullanılmaktadır. Serviks kanserinin YART ile tedavisinde 3BKRT'de 15-18 MV yüksek enerjili X ışınları kullanıldığı gibi 6 MV yüksek X ışınlarıyla da istenen doz dağılımı elde edilmektedir. Şekil 2.9 A'da 6 MV ışınlarının 10×10 alan açıklığındaki sagittal kesitindeki izodoz dağılımı, Şekil 2.9 B'de 18 MV X ışınlarındaki izodoz dağılımı, Şekil 2.9 C'de 6 MV ışınlarının, Şekil 2.9 D'de 18 MV X ışınlarının ortogonal düzlemindeki doz dağılımı görülmektedir [43].



Şekil 2-9: Foton isodoz eğrimleri 10X10, A. 6MV kesişen düzlem, B. 18 MV kesişen düzlem, C. 6 MV Ortogonal düzlem, D. 18 MV Ortogonal düzlem [43]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya 2016-2017 yıl aralığında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsüne başvuran ve histopatolojik olarak serviks kanseri tanısı konulan 28 yaş ve üstündeki kadınlar grubuna ait 20 hasta dahil edilmiştir.

3.2. Philips Brilliance Big Bore Simülatör Cihazı

Brilliance Bilgisayarlı Tomografi Cihazı tümör hacminin tespiti ve görüntülenmesinde kullanılmak üzere onkoloji için dizayn edilmiş bir cihazdır. Sanal simülasyon yapabilen yazılıma sahip iş istasyonları vardır. Gantri açıklığı 85 cm'dir ve tedavi pozisyonunda immobilizasyon araçlarıyla birlikte hastaların taramasının yapılmasına imkan tanır [44].

3.3. Varian (RapidArc) Dhx Lineer Hızlandırıcı

Varian DHX (RapidArc) lineer hızlandırıcı 6 ve 15 MV enerjili foton demetlerine ve 6, 9, 12, 16, 20 MeV enerji seviyelerinde elektron demetleri üretme yetisine sahiptir. Cihazda 120 adet multilif kolimatör bulunmaktadır. MLC'ler merkezde 0,5 cm kalınlıkta devamında 1 cm kalınlıkta 120 adet MLC'ye sahiptir.

100 cm kaynak cilt mesafesinde açılabilen maksimum 40x40 cm² alan büyüklüğüne sahiptir. 6x6, 10x10, 15x15, 20x20 ve 25x25 cm²'lik standart alanlı elektron aplikatörleri bulunmaktadır.

RapidArc lineer hızlandırıcısının elektronik portal görüntüleme ve Cone beam CT sistemini vardır ve bu cihazla konformal, YART, YAAT tedavileri yapılabilmektedir [45].

3.4. Eclipse Tedavi Planlama Sistemi

Varian "Eclipse versiyon 8.9" tedavi planlama sistemi Windows tabanlı olup BT aygıtından aktarılan görüntüleri ve RT aygıtlarının dozimetrik-mekanik verilerini içerir.

Sistem hedef hacimde ve kritik organlardaki dozları kontrol edebilme olanağı sağlarken, üç boyutlu doz dağılımı görüntüleyebilmekte, DVH oluşturabilmekte ve RT' de birçok tekniğin uygulanmasına imkan sağlamaktadır.

Eclipse ile 2D, 3D konformal, elektron ve brakiterapi gibi tüm teknikler planlanabilir. Gerekli ekipmanlar sağlandıktan sonra YART, IGRT, proton terapisi, stereotaktik radyocerrahi de yapılabilir. Ayrıca Rapidarc teknolojisi ile birlikte ark şeklinde radyoterapi de yapılabilmektedir.

Foton demetleri için “Pencil Beam Convolution (PBC) ve Analytical Anisotropic Algorithm (AAA)” , elektronlar için “Monte Carlo” doz hesaplama algoritmalarını kullanabilme özelliklerine sahiptir.

YART, YAAT tedavi planları hazırlanırken, kullanıcı planlama içeriğini DVH şeklinde girer. Optimizasyon algoritması ile planlar oluşturulurken kullanıcı optimizasyon sürecini gözlemleyebilir ve optimizasyona müdahale edebilir. Bu durum istenilen sonuca ulaşmada kolaylık sağlar [46].

3.5. Radyoterapi öncesi hazırlık

3.5.1. Serviks hastalarının setup koşulları

Serviks hastalarının bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınmadan önce barsak ve mesanelerinin boş olmasına dikkat edilir. Bu amaçla hastalara, tuvalet ihtiyaçlarının giderilmesi gerektiği bilgisi verilir. Sonraki aşamada 500 ml kadar suyun hastalar tarafından içirilmesi istenir. Böylece her tedavi öncesi mesane doluluk oranları aynı seviyede tutulacak ve hasta kritik organlarının, üzerinde tedavi planlarının gerçekleştirildiği tomografi görüntüleri ile radyasyon tedavileri sırasında aynı şartlarda ve konumda olması sağlanacaktır. Hastaların 500 ml suyu içmelerinden yaklaşık bir saat sonra bilgisayarlı tomografi görüntüleme işlemi gerçekleştirilir. Hasta BT cihazı masasının üzerine ayakları cihaz gantrisine doğru olacak şekilde sırt üstü yatırılır. Hastanın, masa üzerine yatışı sırasında rahatını ve immobilizasyonunu sağlayacak bazı araçlar kullanılır. B-köpük siyah oluklu destek araçları hastaların setupları sırasında en sık kullanılan destek araçlarıdır. Çekim sırasında rektum boş olması gerekmektedir (rektum çapı < 5 cm). Rektumun dolu olduğu (rektum çapı < 5 cm) çekim sonrasında fark edilirse, hastaya barsak temizliği ya da lavman önerilir. Barsak temizliği sonrası hastaya sırasıyla aynı işlemler uygulanarak BT çekimleri gerçekleştirilir. BT için Philips Brilliance cihazı kullanılmaktadır. Elde edilen BT görüntüleri konturlama bölümüne gönderilir ve tümör ile etrafındaki kritik organlar hekimin kontrolü altında sorumlu personel tarafından çizilir. Konturlama işlemi için Varian Trilogy cihazı bilgileri Varian Eclipse 8.9 versiyonu ile kullanılmıştır.

3.6. Tedavi planmalama

Konturlama sonucunda tümör ve organların BT kesitleri tedavi planlama sistemine aktarılır ve her kesit kontrol edilir. Her hasta için ışınlama esnasında önemli olan kritik organlar kontrol edilir ve tedavi masasının koordinasyonu belirlenir.

Serviks kanserinin YART'de düşük enerjili 6 MV ve yüksek enerjili 15 MV ışınlamasında gantri açısı 0°, 52°, 104°, 152°, 208°, 260°, 312° ve kolimatör açısı 0° olarak 7 alan kullanıldı. Target völümüne fraksiyon başına 1,8 Gy 25 fraksiyonda toplam 4500 cGy verildi. Optimizasyon sayfasında ters planlama sistemi kullanılarak tümörün %100'ne 4500 cGy, %0'na 4600 cGy aralığında doz tanımlandı. Optimizasyon sayfasındaki tümör ve diğer organlara doz sınırları yazıldı ve optimizasyona başlatıldı. Sonraki adımda target volümün doz kapsamı ve kritik organların tolerans dozuna bakıldı ve her ikisinde de bir sorun halinde (tümöre dozun homojen bir şekilde dağıtılmaması veya kritik organların tolerans dozu aşması) optimizasyon sayfası düzeltildi ve tekrardan başlatıldı. Optimizasyon bittikten sonra DHV'e bakıldı ve PTV'i völümünün %95 4500 cGy doz alıp almadığı ve kritik organlar için doz volüm değerleri Tablo 3.1'de belirtildiği gibi kabul edildi.

Tablo 3-1: Serviks kanseri YART tedavisi için kritik organların tolerans dozu [42]

Barsak	%30	< 40 Gy
Mesane	%35	≤ 45 Gy
	%55	< 40 Gy
Femurbaşı	%15	< 30-35 Gy
	%5	< 50 Gy
Rektum	%60	≤ 30-35 Gy
	%50	< 50 Gy

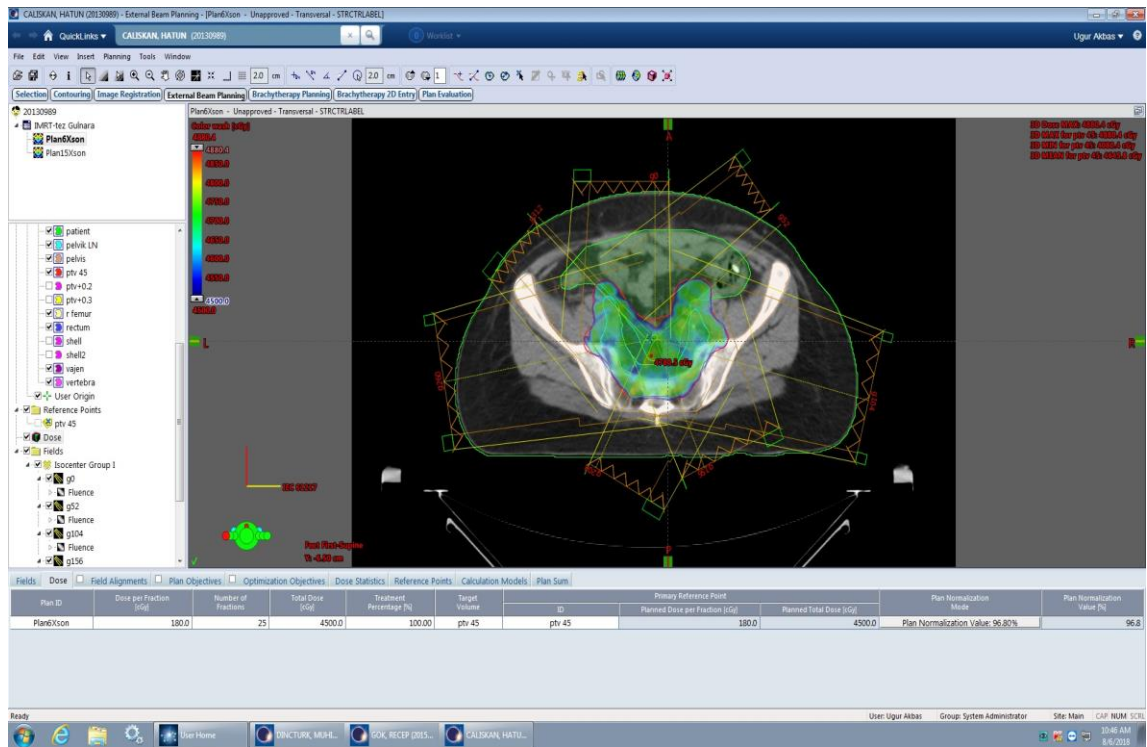
6 MV ve 15 MV ışınlamasında tedavi planlarının CI değerlerin hesaplamada (Loik Feuvret ve ark [47]) önerdiği denklem ve HI değerleri (ICRU 83 protokolu [48]) denklemine göre hesaplanmıştır (3-1, 3-2).

$$CI = TV_{RI} / TV \times TV_{RI} / V_{RI} \quad (3-1)$$

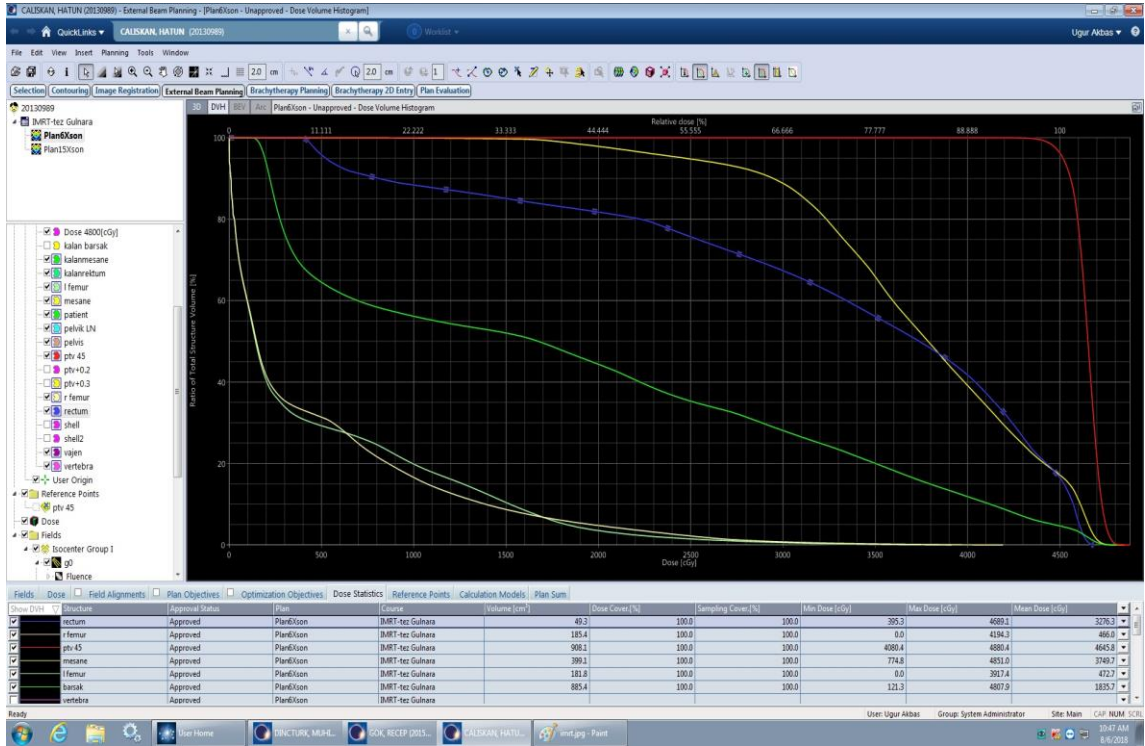
Burdaki TV_{RI} – target volümün referans izodoz hattıyla kesişen volümü, TV – target volüm, V_{RI} – referans izidoz volümü.

$$HI = D_{2\%} - D_{98\%} / D_{50\%} \quad (3-2)$$

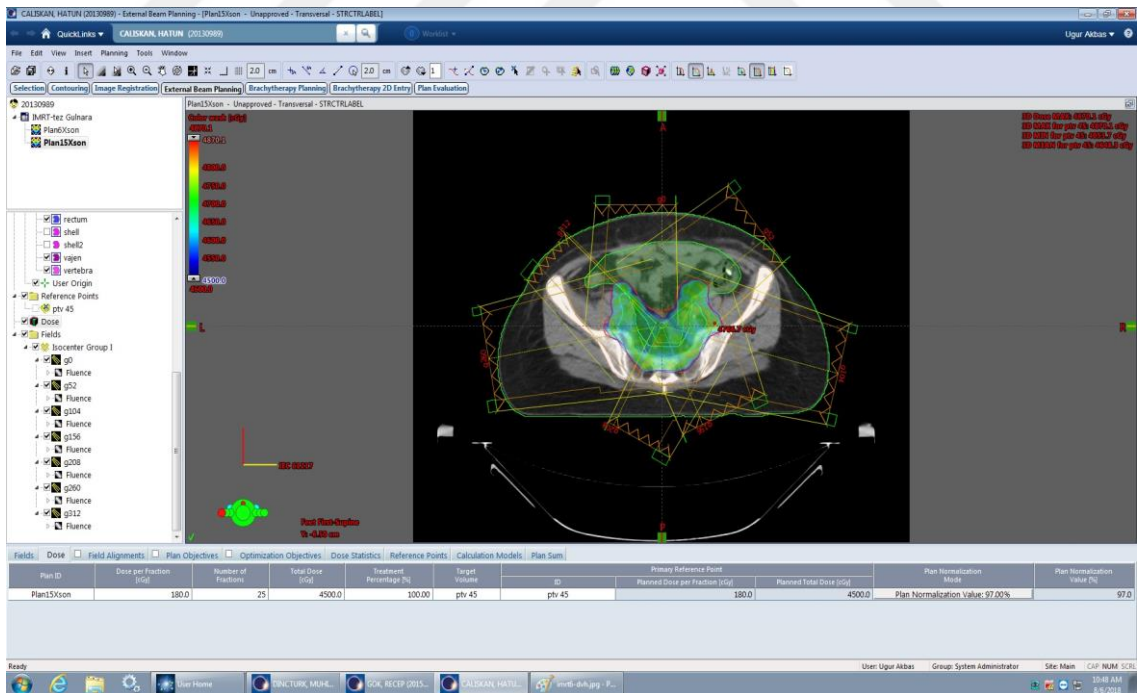
Şekil 3.1’de 6 MV ışınları ile elde edilmiş doz dağılımı, Şekil 3.2’de Doz volüm histogramı örneği görülmektedir. Şekil 3.3’te 15 MV X ışınları ile elde edilen doz dağılımı, Şekil 3.4’te Doz volüm histogramı örneği görülmektedir.



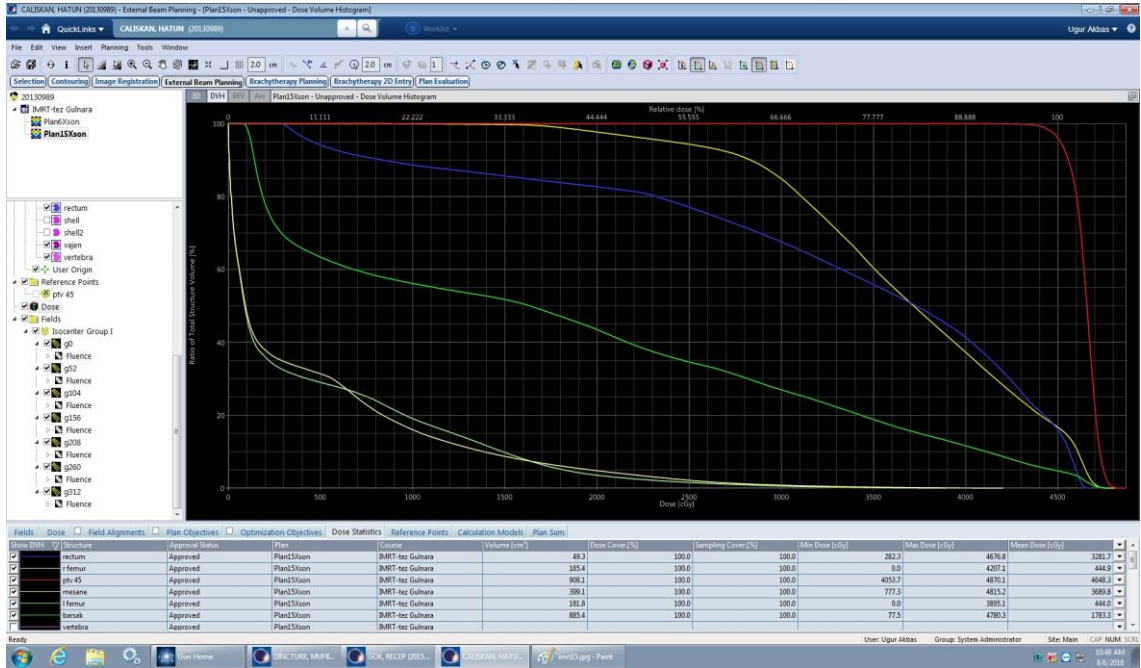
Şekil 3-1: 6 MV X ışını ile elde edilen PTV45’in doz dağılımı



Şekil 3-2: 6 MV X ışını ile ışınlanan PTV45'in ve Kritik Organların doz volüm histogram sonucu



Şekil 3-3:15 MV X ışını ile elde edilen PTV45'in doz dağılımı



Şekil 3-4: 15 MV X ışını ile ışınlanan PTV45'in ve Kritik Organların doz volüm histogram sonucu

3.7. İstatiksel analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İkili grup karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Wilcoxon testi kullanıldı. Verilerin analizi Turcosa Cloud (Turcosa Ltd Co) istatistik yazılımında gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

20 serviks kanserli hastanın YART tedavi planlarında Kritik Organ dozları 6 MV için Tablo 4.1, 15 MV için Tablo 4.2’de, D%95, D%2, Dmax, HI, CI değerleri 6 MV için Tablo 4.3, 15 MV için Tablo 4.4’te gösterilmiştir. Verilerin İstatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 4.5’te özetlenmiştir.

Tablo 4-1:6MV ışınlamada Kritik Organların aldığı doz (cGy)

Hastalar	Rektum	Mesane	Sağ Femur	Sol Femur	Barsak
1	%60 - 3654 %50 - 3962	%55 - 3626 %35 - 4034	%15 - 1471 %05 - 2338	%15 - 1471 %05 - 2497	%30 - 2402
2	%60 - 3472 %50 - 3863	%55 - 3458 %35 - 3828	%15 - 2004 %05 - 2634	%15 - 2345 %05 - 3161	%30 - 2471
3	%60 - 3137 %50 - 3677	%55 - 3463 %35 - 3875	%15 - 2104 %05 - 2966	%15 - 2500 %05 - 3510	%30 - 2250
4	%60 - 3560 %50 - 3912	%55 - 3678 %35 - 4097	%15 - 2583 %05 - 3388	%15 - 2726 %05 - 3454	%30 - 2196
5	%60 - 3255 %50 - 3600	%55 - 3505 %35 - 3907	%15 - 2634 %05 - 3452	%15 - 2654 %05 - 3183	%30 - 3745
6	%60 - 2814 %50 - 3185	%55 - 3577 %35 - 3889	%15 - 2359 %05 - 3162	%15 - 2332 %05 - 3180	%30 - 2890
7	%60 - 3757 %50 - 4058	%55 - 3847 %35 - 4311	%15 - 2092 %05 - 2921	%15 - 2144 %05 - 3000	%30 - 2128
8	%60 - 4012 %50 - 4278	%55 - 3647 %35 - 4053	%15 - 1790 %05 - 2179	%15 - 1858 %05 - 2279	%30 - 3356
9	%60 - 3352 %50 - 3766	%55 - 3566 %35 - 4034	%15 - 1685 %05 - 1872	%15 - 1709 %05 - 1902	%30 - 3079
10	%60 - 3343 %50 - 3736	%55 - 3686 %35 - 4084	%15 - 1070 %05 - 1958	%15 - 1260 %05 - 1827	%30 - 2884

11	%60 - 3579	%55 - 3636	%15 - 1698	%15 - 1725	%30 - 2751
	%50 - 3874	%35 - 4029	%05 - 3027	%05 - 2937	
12	%60 - 4240	%55 - 3689	%15 - 1544	%15 - 1787	%30 - 2995
	%50 - 4420	%35 - 4109	%05 - 2076	%05 - 2149	
13	%60 - 4295	%55 - 3553	%15 - 2075	%15 - 2203	%30 - 798
	%50 - 4476	%35 - 3900	%05 - 2527	%05 - 2735	
14	%60 - 3245	%55 - 3575	%15 - 2154	%15 - 2123	%30 - 433
	%50 - 3529	%35 - 3873	%05 - 2853	%05 - 2792	
15	%60 - 3258	%55 - 3574	%15 - 2405	%15 - 2412	%30 - 1797
	%50 - 3742	%35 - 3932	%05 - 3239	%05 - 3111	
16	%60 - 3391	%55 - 3712	%15 - 2011	%15 - 1964	%30 - 3591
	%50 - 3790	%35 - 4212	%05 - 2468	%05 - 2507	
17	%60 - 3438	%55 - 3730	%15 - 2876	%15 - 2900	%30 - 3250
	%50 - 3687	%35 - 4064	%05 - 3697	%05 - 3747	
18	%60 - 3939	%55 - 3737	%15 - 2880	%15 - 2786	%30 - 3529
	%50 - 4141	%35 - 4204	%05 - 3526	%05 - 3564	
19	%60 - 3771	%55 - 3651	%15 - 2315	%15 - 2251	%30 - 832
	%50 - 3963	%35 - 4080	%05 - 3203	%05 - 2848	
20	%60 - 3597	%55 - 3768	%15 - 780	%15 - 1903	%30 - 2298
	%50 - 3882	%35 - 4090	%05 - 1202	%05 - 2173	

Tablo 4-2: 15 MV ışınlamada Kritik Organların aldığı doz (cGy)

Hastalar	Rektum	Mesane	Sağ Femur	Sol Femur	Barsak
1	%60 - 3521 %50 - 3848	%55 - 3569 %35 - 4004	%15 - 1460 %05 - 2386	%15 - 1382 %05 - 2468	%30 - 2317
2	%60 - 3401 %50 - 3822	%55 - 3548 %35 - 3876	%15 - 2177 %05 - 2899	%15 - 2534 %05 - 3345	%30 - 2433
3	%60 - 3146 %50 - 3664	%55 - 3442 %35 - 3869	%15 - 2120 %05 - 3018	%15 - 2596 %05 - 3574	%30 - 2178
4	%60 - 3532 %50 - 3893	%55 - 3702 %35 - 4098	%15 - 2720 %05 - 3513	%15 - 2812 %05 - 3585	%30 - 2208
5	%60 - 3242 %50 - 3560	%55 - 3437 %35 - 3856	%15 - 2597 %05 - 3436	%15 - 2645 %05 - 3185	%30 - 3730
6	%60 - 2878 %50 - 3253	%55 - 3537 %35 - 3864	%15 - 2345 %05 - 3187	%15 - 2375 %05 - 3226	%30 - 2797
7	%60 - 3801 %50 - 4088	%55 - 3846 %35 - 4301	%15 - 1893 %05 - 2929	%15 - 1996 %05 - 2996	%30 - 2072
8	%60 - 3992 %50 - 4239	%55 - 3561 %35 - 3991	%15 - 1641 %05 - 2191	%15 - 1712 %05 - 2258	%30 - 3248
9	%60 - 3343 %50 - 3733	%55 - 3570 %35 - 4014	%15 - 1552 %05 - 1747	%15 - 1583 %05 - 1793	%30 - 3032
10	%60 - 3324 %50 - 3729	%55 - 3609 %35 - 4049	%15 - 1048 %05 - 1958	%15 - 1216 %05 - 1817	%30 - 2818
11	%60 - 3459 %50 - 3802	%55 - 3609 %35 - 4000	%15 - 1682 %05 - 2990	%15 - 1651 %05 - 2906	%30 - 2570
12	%60 - 4222 %50 - 4413	%55 - 3572 %35 - 4061	%15 - 1495 %05 - 2081	%15 - 1602 %05 - 2002	%30 - 2901
13	%60 - 4286 %50 - 4450	%55 - 3492 %35 - 3848	%15 - 1920 %05 - 2358	%15 - 2085 %05 - 2684	%30 - 794
14	%60 - 3269 %50 - 3552	%55 - 3566 %35 - 3846	%15 - 2169 %05 - 2873	%15 - 2126 %05 - 2787	%30 - 409
15	%60 - 3252 %50 - 3794	%55 - 3559 %35 - 3904	%15 - 2322 %05 - 3228	%15 - 2316 %05 - 3051	%30 - 1687
16	%60 - 3434 %50 - 3811	%55 - 3748 %35 - 4253	%15 - 1981 %05 - 2484	%15 - 1924 %05 - 2623	%30 - 3719

17	%60 - 3470 %50 - 3696	%55 - 3691 %35 - 4027	%15 - 2801 %05 - 3646	%15 - 2851 %05 - 3707	%30 - 3201
18	%60 - 3926 %50 - 4126	%55 - 3743 %35 - 4190	%15 - 2891 %05 - 3571	%15 - 2777 %05 - 3544	%30 - 3534
19	%60 - 3699 %50 - 3874	%55 - 3597 %35 - 4044	%15 - 2249 %05 - 3164	%15 - 2150 %05 - 2796	%30 - 811
20	%60 - 3516 %50 - 3802	%55 - 3738 %35 - 4077	%15 - 772 %05 - 1252	%15 - 1929 %05 - 2238	%30 - 2283



Tablo 4-3: 6MV ışınlamada D%95, D%2, Dmax, HI, CI değerleri

Hastalar	D95%	D2%	Dmax	HI	CI
1	4528	4787	4975	0,069040	0,711150
2	4558	4831	4962	0,070000	0,685000
3	4500	4762	4881	0,067000	0,846000
4	4513	4667	4904	0,033700	0,879500
5	4511	4764	4909	0,064300	0,837730
6	4517	4747	4912	0,060000	0,872600
7	4500	4828	4967	0,087150	0,807600
8	4545	4783	4927	0,059940	0,857860
9	4517	4783	4946	0,067800	0,883450
10	4516	4769	4880	0,065778	0,872380
11	4532	4709	4861	0,044400	0,84257
12	4522	4768	4900	0,062280	0,878370
13	4525	4727	4842	0,050950	0,86326
14	4531	4759	4925	0,055910	0,798680
15	4517	4808	4977	0,075783	0,732910
16	4544	4735	4857	0,048150	0,882950
17	4533	4796	4969	0,067394	0,815138
18	4506	4786	4929	0,070935	0,851420
19	4514	4775	4946	0,067410	0,830170
20	4524	4746	4898	0,057640	0,869420

Tablo 4-4: 15 MV ışınlamada D%95, D%2, Dmax, HI, CI değerleri

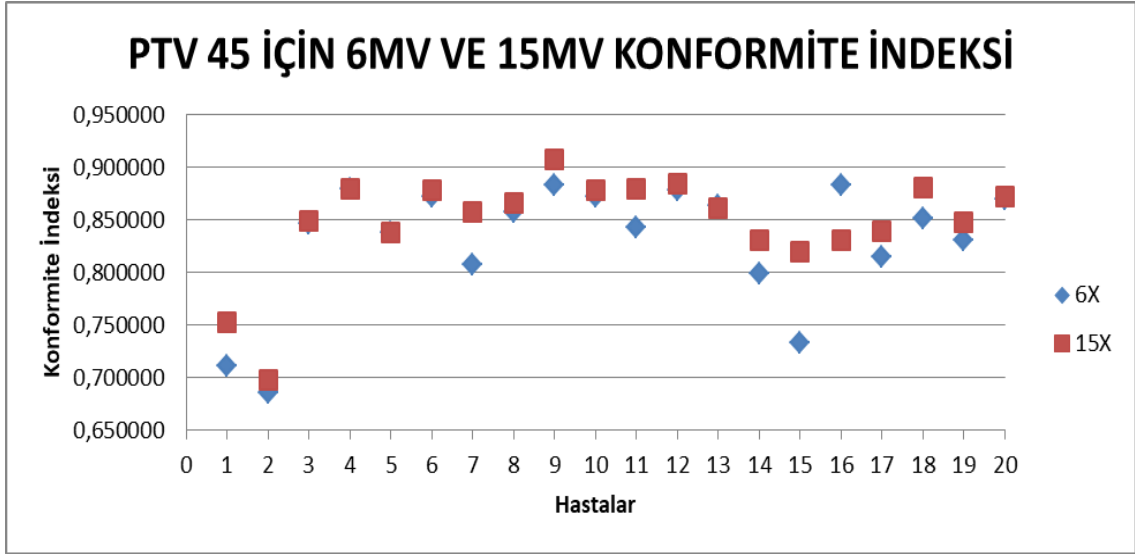
Hastalar	D95%	D2%	Dmax	HI	CI
1	4535	4754	4915	0,057660	0,751990
2	4551	4826	4959,8	0,070000	0,697700
3	4500	4756	4934	0,066000	0,849000
4	4522	4668	4834,5	0,031710	0,879600
5	4510	4745	4835,5	0,059800	0,838000
6	4521	4737	4904	0,055800	0,878470
7	4500	4819	4939	0,082470	0,857700
8	4538	4774	4904	0,058910	0,866470
9	4500	4747	4876	0,063910	0,907340
10	4513	4767	4870	0,066351	0,878510
11	4522	4681	4783	0,040800	0,87975
12	4530	4745	4961	0,054706	0,884090
13	4531	4729	4902	0,050120	0,860941
14	4519	4730	4870	0,052230	0,831080
15	4500	4756	4944	0,065010	0,819060
16	4547	4724	4848	0,045710	0,831060
17	4521	4768	4913	0,063220	0,839138

18	4500	4757	4954	0,065880	0,881059
19	4512	4747	4899	0,060800	0,847970
20	4512	4735	4895	0,058950	0,872570

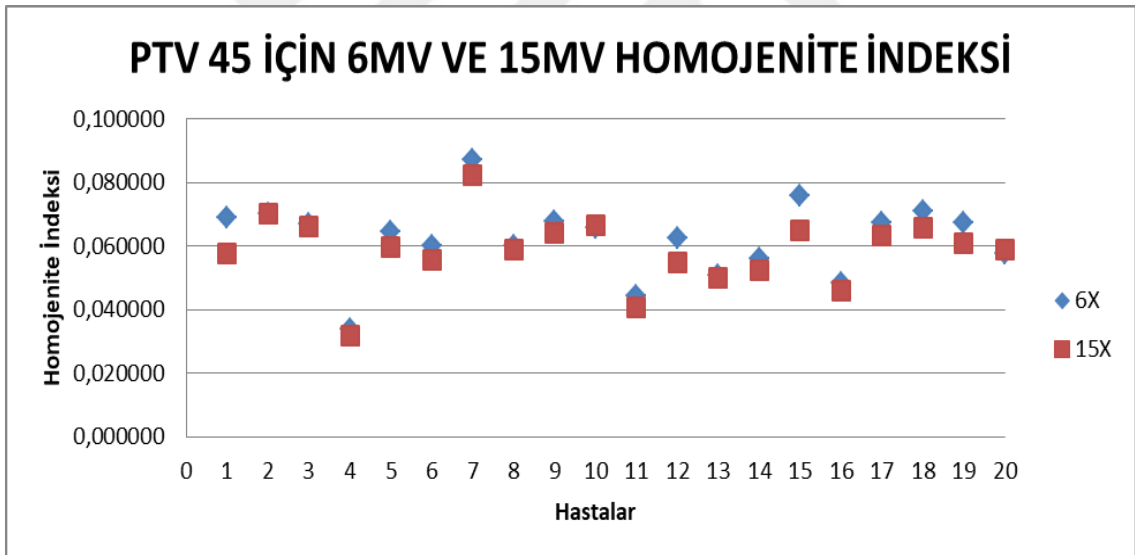
Tablo 4-5: 20 serviks hastasının 6 MV ile 15 MV tedavi planlarının istatistiksel karşılaştırılması

Değişkenler	Işın Miktarı		<i>p</i>
	6X (n=20)	15X (n=20)	
Rektum			
% 60	3516.0(3279.3-3767.5)	3464.5(3282.8-3775.5)	0.156
% 50	3868.5(3699.3-4034.3)	3806.5(3704.3-4039.3)	0.086
<i>p</i>	<0.001	<0.001	
Mesane			
% 55	3642.5(3568.0-3706.5)	3571.0(3550.8-3699.3)	0.017
% 35	4043.5(3901.8-4095.3)	4009.0(3870.8-4073.0)	0.007
<i>p</i>	<0.001	<0.001	
Sağ Femur			
% 15	2083.5(1688.3-2393.5)	2050.5(1574.3-2339.3)	0.232
% 5	2887.0(2218.8-3230.0)	2914.0(2232.8-3217.8)	0.444
<i>p</i>	<0.001	<0.001	
Sol Femur			
% 15	2173.5(1804.8-2478.0)	2105.5(1666.3-2580.5)	0.054
% 5	2892.5(2333.5-3182.3)	2851.0(2310.5-3315.3)	0.709
<i>p</i>	<0.001	<0.001	
Barsak (% 30)	2611.0(2145.0-3207.3)	2501.5(2098.5-3158.8)	0.002
D2 (%)	4768.5(4746.3-4786.8)	4750.5(4735.5-4767.8)	0.002
D95 (%)	4519.5(4513.3-4531.8)	4520.0(4502.5-4530.8)	0.093
DMax	4919.5(4885.3-4965.8)	4900.5(4853.5-4929.3)	0.011
HI	0,6503 (0,5634-0,6873)	0,5937 (0,5284-0,6597)	0.005
CI	0,8418 (0,7493-0,8725)	0,8533(0,8310-0,8785)	0.011

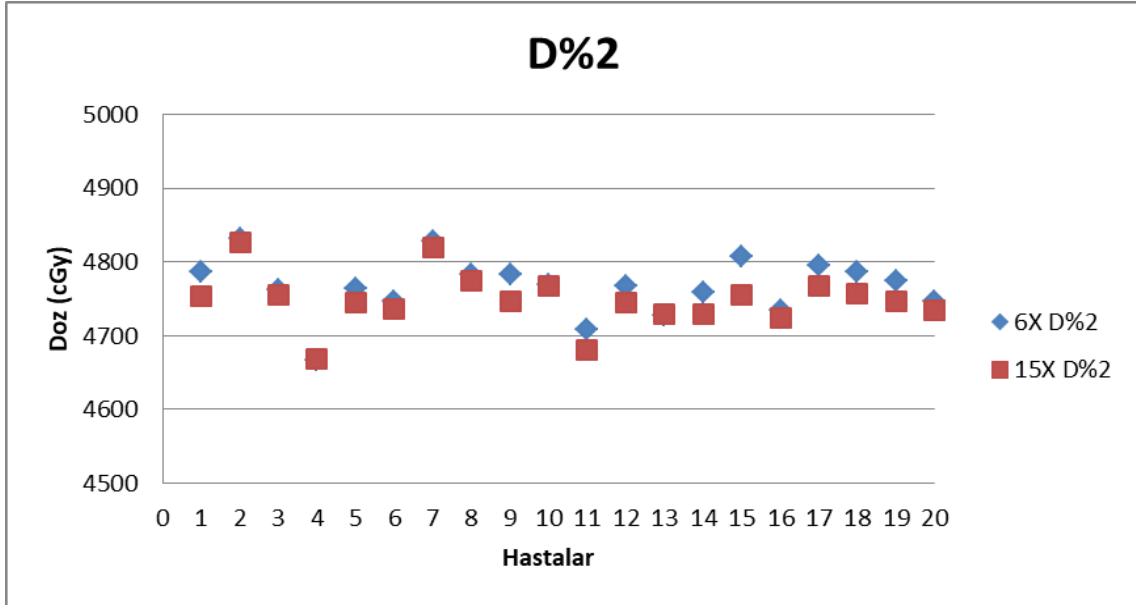
20 serviks kanserli hastanın 6 MV ve 15 MV ile hazırlanmış planlarına ait karşılaştırma grafikleri PTV45 için CI değerleri Şekil 4.1; HI değerleri Şekil 4.2; D%2 değerleri Şekil 4.3; D%95 değerleri Şekil 4.4; Dmax değerleri 4.5; Rektum dozları Şekil 4.6; Mesane dozları Şekil 4.7; Sağ Femur Şekil 4.8; Sol femur Şekil 4.9; Barsak dozları Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



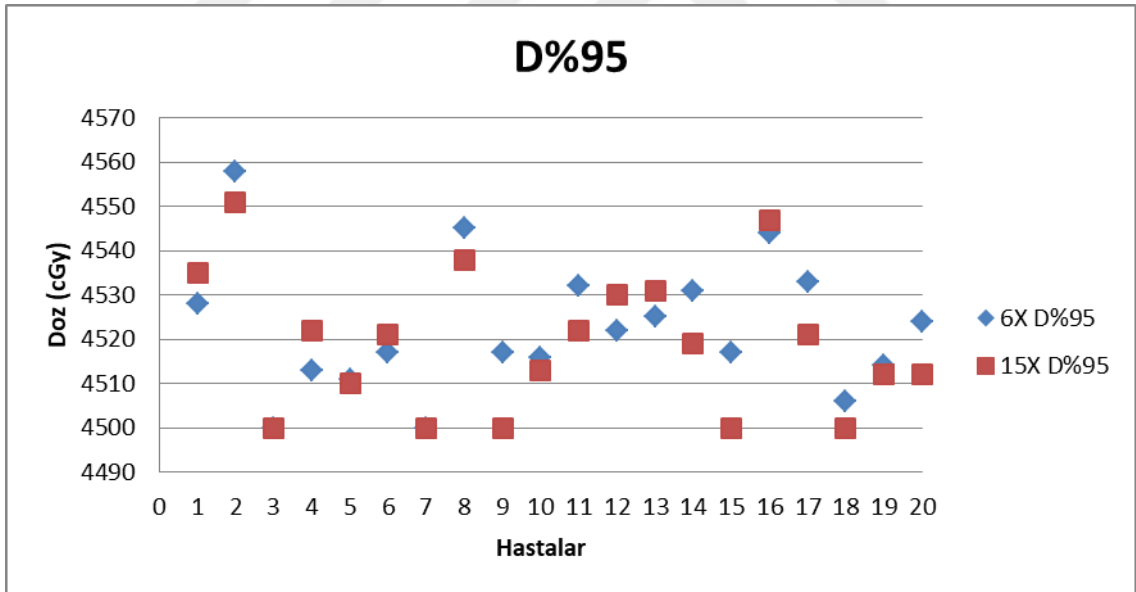
Şekil 4-1:PTV45 için 6MV ve 15MV Konformite İndeksi karşılaştırması



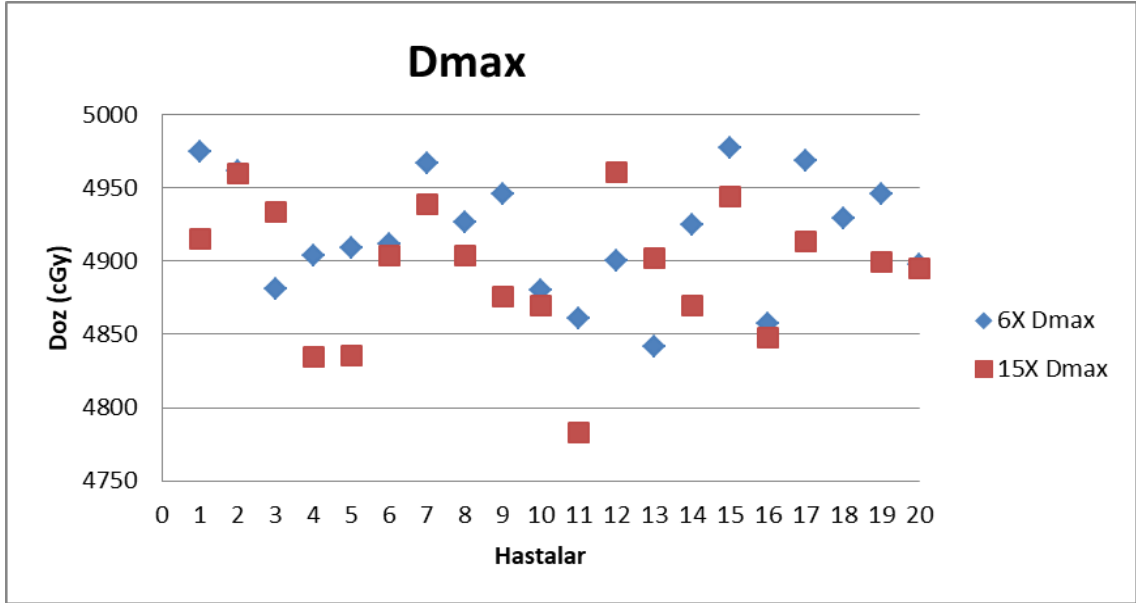
Şekil 4-2: PTV45 için 6MV ve 15MV Homojenite İndeksi karşılaştırması



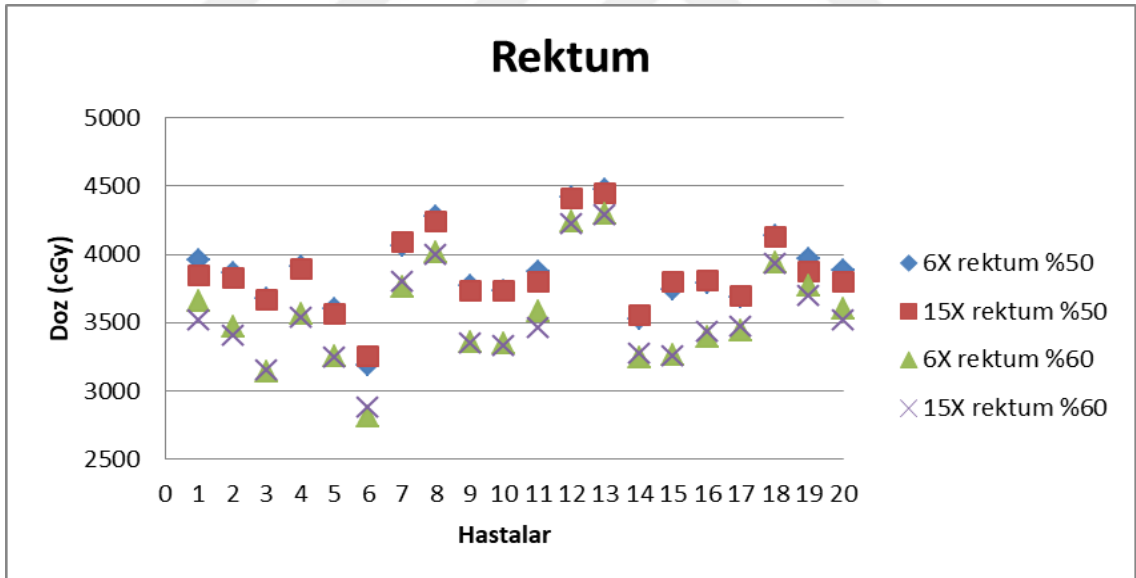
Şekil 4-3: PTV45 için 6MV ve 15MV D%2 karşılaştırması



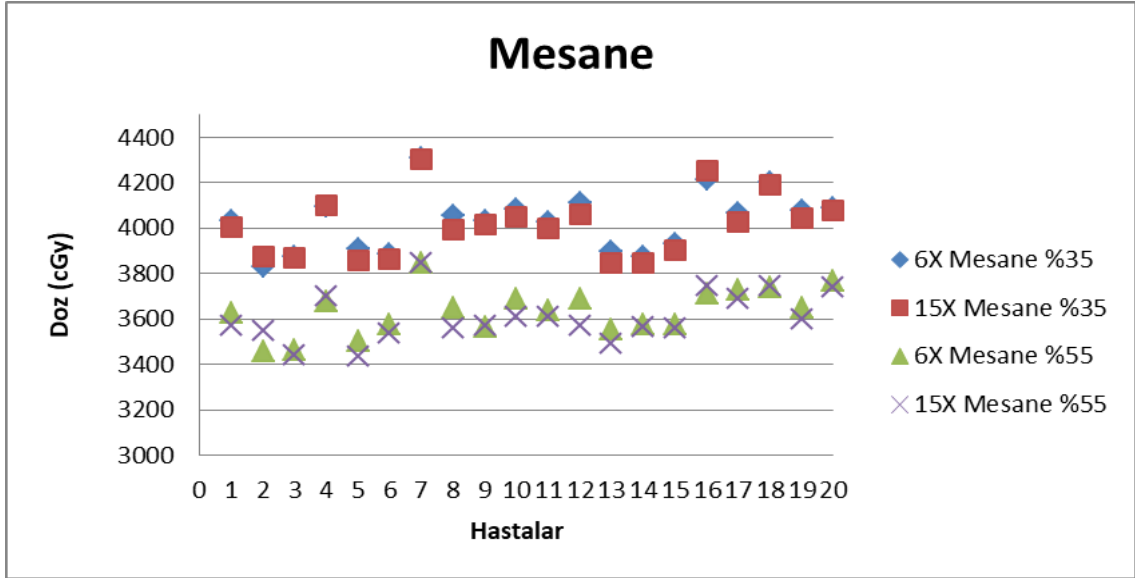
Şekil 4-4: PTV45 için 6MV ve 15MV D%95 karşılaştırması



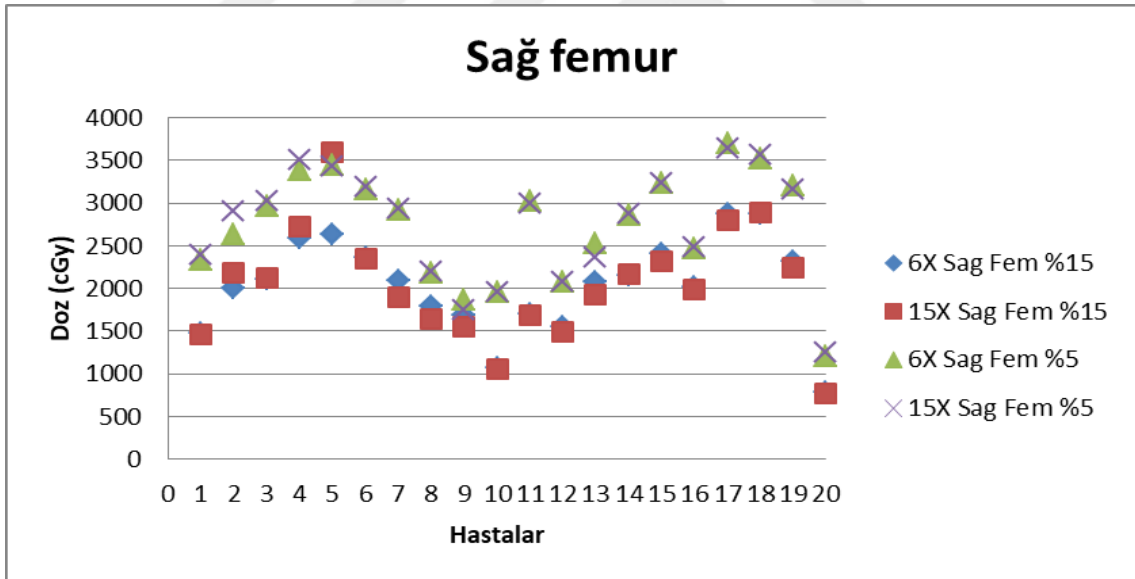
Şekil 4-5: PTV45 için 6MV ve 15MV Dmax karşılaştırması



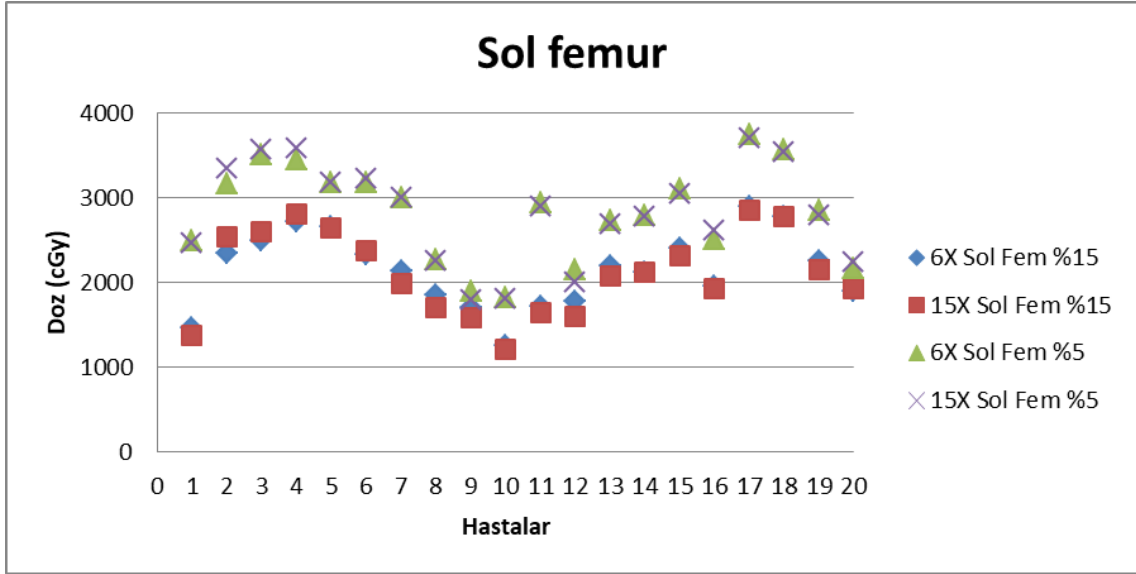
Şekil 4-6: PTV45 için 6MV ve 15MV Rektum doz karşılaştırması



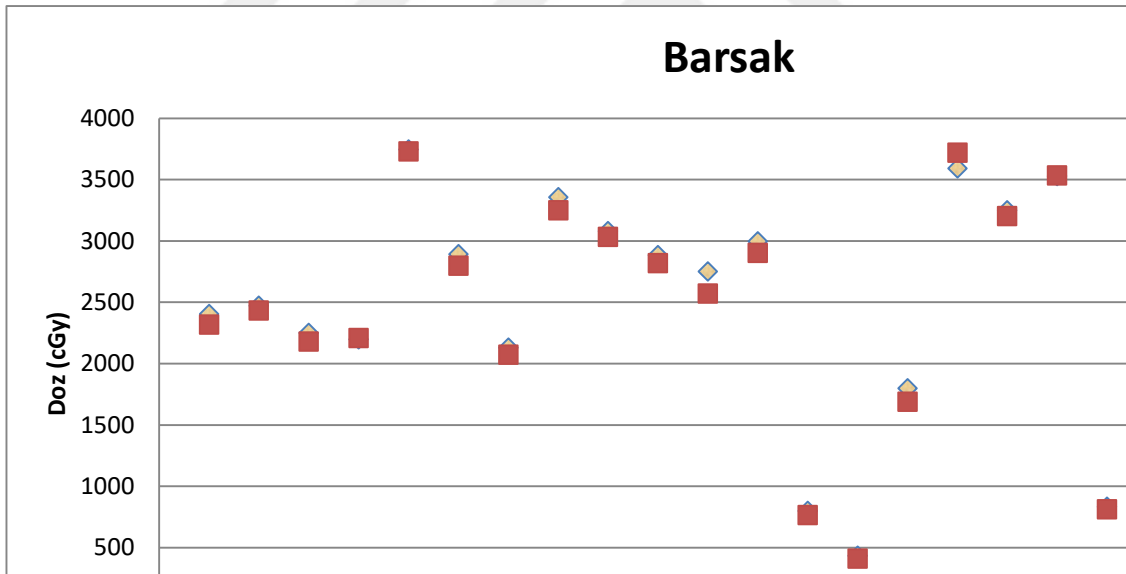
Şekil 4-7: PTV45 için 6MV ve 15MV Mesane doz karşılaştırması



Şekil 4-8: PTV45 için 6MV ve 15MV SağFemur doz karşılaştırması



Şekil 4-9: PTV45 için 6MV ve 15MV Sol Femur doz karşılaştırması



Şekil 4-10: PTV45 için 6MV ve 15MV Barsak doz karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, İ.Ü. Onkoloji Enstitüsünde YART tekniği ile tedavi edilmiş 20 serviks kanserli hastanın 6 MV ve 15 MV yüksek enerjili X ışınları kullanarak hazırlanan tedavi planları hedef hacim ve kritik organ (mesane, rektum, sağ femur, sol femur, barsak) dozları bakımından araştırılmıştır.

Serviks kanserinin YART ile tedavisinde 6 MV ve 15 MV kullanılarak yapılan ile ışınlamalarda gantri açıları 0° , 52° , 104° , 152° , 208° , 260° , 312° ve kolimatör açısı 0° olacak şekilde 7 alan kullanıldı. Planlama sırasında PTV ile kesişen kritik organlar 0,2-0,3 cm marj ile çıkarıldı ve sağlıklı dokuları koruma amacı ile PTV'ye 2 cm marj verildi. Optimizasyon sayfasında PTV'nin % 100'ne 4500 cGy, % 0'na 4600 cGy; kalan rektumun % 60'na 2600 cGy, %50'ne 4200 cGy; mesanenin % 35'ne 3800 cGy, %55'ne 3500 cGy; kalan barsağın %30'na 3000 cGy sağ ve sol femurun % 15'ne 2800 cGy, % 5'ne 4000 cGy; normal dokuyu koruma amaçlı oluşturulan Shell'in (kabuk) % 0'na 4200 cGy verildi. Çalışmamızda PTV'ye günlük 180 cGy, 25 fraksiyonda toplam 4500 cGy doz verilecek şekilde planlandı.

PTV45 için düşük enerjili 6 MV ve yüksek enerjili 15 MV'in CI ortalama değeri sırasıyla 0,8309 ve 0,8475 ve HI ortalama değeri sırasıyla 0,0622 ve 0,0585'tir.

6MV ve 15MV ile yapılan tedavi planlarında kritik organların aldıkları maksimum ve minimum doz farkı: Rektum D%50 için minimum fark %2, maksimum fark ise % 0,58; Rektum D%60 için minimum fark %2,2 maksimum fark ise %0,2; Mesane D%35 için minimum fark % 0,47 maksimum fark ise %0,23; Mesane D%55 için minimum fark %0,61 maksimum fark ise %0,026; Sağ femur D%5 için minimum fark %4,1 maksimum fark ise %1,39; Sağ femur D%15 için minimum fark 1,03 maksimum fark ise %10,8; Sol femur D%5 için minimum fark %1,89 maksimum fark ise %1,08; Sol femur D%15 için minimum fark %3,6 maksimum fark ise %1,71; Barsak D%30 için minimum fark %5,86 maksimum fark ise %0,4'tür.

6MV ile yapılan tedavi planlarında kritik organların aldığı ortalama dozlar: Rektumun %50 ve % 60'ı için sırasıyla 3877,05 cGy ve 3555,45 cGy; Mesanenin %35 ve %55'i için sırasıyla 4030,25 cGy ve 3431,84 cGy; Sağ femurun %15 ve %5'i için sırasıyla 2026, 5 cGy ve 2734,4 cGy; Sol femurun %15 ve %5'i için sırasıyla 2152,65

cGy ve 2827,8 cGy; Barsağın %30 için 2483,75; PTV için $D\%2 = 4766,5$ cGy; $D\%95 = 4522,65$ cGy; $D_{max} = 4918,35$ cGy'dir.

15 MV ile yapılan tedavi planlarında kritik organların aldığı ortalama dozlar: Rektumun %50 ve %60'ı için sırasıyla 3857,45 cGy ve 3535,65 cGy; Mesanenin %35 ve %55'i için sırasıyla 4008,6 cGy ve 3606,8 cGy; Sağ femurun %15 ve %5'i için sırasıyla 2043,25 cGy ve 2745,55 cGy; Sol femurun %15 ve %5'i için sırasıyla 2113,1 cGy ve 2829,25 cGy; Barsağın %30 için 2435,6; PTV için $D\%2 = 4798,25$ cGy; $D\%95 = 4519,2$ cGy; $D_{max} = 4877,04$ cGy'dir.

Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilerek çalışmamızın istatistiksel değerlendirmesi yapıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

6MV ve 15MV yüksek enerjili x-ışınlarıyla hazırlanan tedavi planları karşılaştırıldığında rektumun %60 ve %50 dozları arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$), mesanenin %55 ve %35 dozları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Sağ ve sol femurun %15 ve %5 dozları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Barsağın %30'unun aldığı dozlar karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

6MV ve 15MV yüksek enerjili x-ışınlarıyla hazırlanan tedavi planları karşılaştırıldığında $D\%2$ ve D_{max} dozu bakımından anlamlı farklılık bulunurken ($p < 0,05$), $D\%95$ dozu bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p < 0,05$). HI ve CI değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlıdır ($p < 0,05$). HI ve CI değeri 15 MV'de daha iyidir.

Literatürde pelvik bölgesi radyoterapisinde farklı enerjilerin kullanıldığı çalışmalar vardır. 2013 yılında De-Yin Zhai ve arkadaşlarının [5, 49] yaptığı çalışmada 12 hastanın kontrastlı bilgisayar tomografi görüntülerine göre CTV ve risk altındaki organlar belirlenmiş ve CTV'nin 1 cm eşit genişletilmesi ile PTV çizilmiştir. PTV'ye tanımlanan radyasyon dozu fraksiyon başına 2Gy, 28 fraksiyonda toplam 5600 cGy'dir. % 100 doz seviyesi ortalama PTV'ye normalize edilmiştir. YART için gantri açıları 0° , 51° , 102° , 153° , 204° , 255° ve 306° 7 alan olacak şekilde seçilmiştir. Doz hızı 400 MU/min olarak belirlenmiştir ve doz step-and-shoot yöntemi kullanılmıştır. Lenf nodlarının tüm pelvik ışınlanmasında tek alan ve iki alan YAAT ve YART tedavisi arasında dozimetrik farklılıkları araştırmıştır. Tüm 12 vaka için 6 MV ve 15 MV X ışını enerjisiyle 7 alan YART, tek alan ve iki alan YAAT uygulanmış ve birbiriyle

karşılaştırılmıştır. YART ve iki alan YAAT'ın homojenite indeksinin, konformite indeksinin ve dış hacim indekslerinin, tek alan YAAT'ten ($p < 0,05$) daha iyi olduğunu ve YART ile iki alan YAAT arasındaki farkların anlamlı olmadığını göstermişlerdi. Bu çalışmada, ince barsağın 40 Gy'den az doz alması dışında, risk altındaki organların aldığı dozlarda her iki teknik ile hazırlanmış planlarda anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Her iki yöntem için uygulanan iki X-ışını enerjisi arasındaki doz dağılımlarındaki farkların anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. YAAT planları YART planlarından daha az MU ile gerçekleşmiştir. Ayrıca, 15 MV için MU sayısında azalma dışında iki foton enerjisi arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). YART tedavisi YAAT tedavisi ile karşılaştırıldığında, tüm pelvik lenf nodu ışınlanmasında anlamlı bir dozimetrik fark bulunmamakla beraber YAAT ile daha az sayıda MU ve daha kısa tedavi süresi gözlenmiştir. Yapılan çalışma sonucuna benzer olarak, çalışmamızda, 6 MV ve 15 MV ile hazırlanan tedavi planlarının karşılaştırılmasında üstünlük tespit edilememiştir. Ancak 15 MV'de 6 MV'e göre MU yaklaşık %10 daha azdır.

Lujan A.E ve arkadaşlarının [50] çalışmasında tüm pelvis YART tedavisinde radyolojik olarak pelvik kemik iliğinin hacmini azaltmak amaçlanmıştır. Bu analiz için daha önce tüm pelvis YART kullanılarak tedavi edilen servikal veya endometriyal kanserli 10 kadın seçilmiştir. BT taraması kullanılarak, klinik hedef hacmi, gross tümör, parametrial dokular, uterus (varsa) ve bölgesel lenf düğümlerini kapsayacak şekilde tanımlanmıştır. PTV'yi oluşturmak için CTV 1 cm'lik bir marjla genişletilmiştir. Hastalarda mesane, rektum, ince barsak ve pelvik kemik iliğini tanımlayarak PTV, ince barsak ve kemik iliğinin doz volüm histogramları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda kemoterapi ile birlikte tedavi edilen jinekolojik hastalarda, tüm pelvis YART ile akut hematolojik toksisite oranının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Mell L.K ve arkadaşlarının [51] çalışmasında eş zamanlı kemoterapi ve YART ile tedavi edilen 7 serviks kanseri hastasından elde edilen veriler analiz edilmiş, dört alanlı kutu ve AP-PA (ön-arka) teknikleri karşılaştırılmıştır. Tüm planlar % 99 izodoz hattı ile PTV'yi kapsayacak şekilde normalize edilmiştir. Normal dokularda lumbosakral omurga ve ilium ve ischium, pubis ve proksimal femoradan (alt pelvis kemik iliği) oluşan barsak, mesane ve pelvik kemik iliğinden oluşturulmuştur. YART, dört alanlı kutu ve AP-PA teknikleri ile yapılan planda PTV ve normal dokular için doz volüm histogramları karşılaştırılmıştır. Çalışma, kemik iliğini koruyucu YART

tedavisinde 7 hastanın tüm doz seviyelerinde lumbosakral omurga kemik iliği, rektum, ince barsak ve mesane hacminin azaldığını göstermiştir. Bu çalışma sonucunda pelvik ışınlamada kemik iliğini radyasyondan korumakta YART'ın yararı gösterilmiştir.

2008 yılında Small W Jr ve arkadaşlarının [52] yaptığı çalışmada jinekolojik kanser hastalarında YART ve konvansiyonel tekniklerin toksisitesi karşılaştırılmıştır. Dört alanlı kutu tekniğine kıyasla, YART tedavisinde akut ve kronik gastrointestinal toksisitede azalma olduğu gösterilmiştir. YART'ın yararları öncelikle düşük dereceli (1. ve 2. dereceli) toksisitenin azalmasında görülmüştür. Genitoüriner toksisitenin YART tedavisinde anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. YART ile tedavi edilen jinekolojik kanser hastalarında dört alanlı kutu tekniği ile tedavi edilen hastalara göre akut lökopeni ve nötrojeni oranlarının düşük olduğu ve kemoterapiye daha iyi yanıt gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışma ve çeşitli dozimetrik planlama çalışmalarından elde edilen sonuçlar, YART'a yönelik önemli potansiyel avantajları göstermiştir, ancak uzun vadeli sonuçları rapor eden çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Serviks kanserinin radyoterapisi araştırmasında YAAT tekniği ile yapılan planların MU'ünün YART tekniğine göre daha az olduğunu ve bu nedenle YART tekniğinin normal dokuda düşük doz radyasyona maruz kalma riskini taşıyıp, potansiyel olarak ikinci malignite riskini arttırdığını göstermiştir.

2011 yılında Ost ve arkadaşlarının [53] yaptığı çalışmada manyetik rezonans görüntüleme aracıyla elde edilen intraprostatik lezyonlu olan toplam 12 prostat kanseri hastası seçilmiştir. Üç, beş ve yedi YART alanları ve bir YAAT alanı (tek ark) için planlar yapılmıştır. Bu çalışmada YART ve YAAT teknikleri ile foton enerjisi arasında etkileşim olmadığı tespit edilmiştir. 18 MV enerjide MU sayısının azalması dışında, 6 ve 18 MV foton ışınları arasında fark bulunmamıştır. Üç alanlı YART hariç tüm tekniklerde, intraprostatik lezyonda $\geq 93 \pm 6$ Gy (ortalama \pm standart sapma) olan ortalama dozu saptanmıştır. YAAT'ta, 20-50 Gy doz alan rektal hacimler için YART'tan üstün olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte yüksek enerjili fotonların prostat kanseri tedavisinde düşük enerjili fotonlara göre bir avantajı olmadığı tespit edilmiştir. Üstelik Kry S.F. ve arkadaşlarının [54] yayınladığı makalenin sonucundaki gibi 8 MV ve üstü yüksek enerjili fotonlar, tedavi süresinde hızlandırıcıda oluşan nötronların meydana gelmesi nedeniyle ikincil malignite riskinin artmasına sebep olabilir. Bu nedenle

Schneider U. ve arkadaşlarının [55] yaptığı çalışmadaki gibi 6 MV fotonların pelvik radyoterapi için uygun bir seçim olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmanın sonunda, serviks kanserinin 6 ve 15 MV ile hazırlanan YART tedavi planları karşılaştırıldığında her iki enerji seviyesinde belirlenen kriterlerin sağlanıp 15 MV ile yapılan planlarda CI, HI değerleri ve mesane, barsağın aldığı dozlarda daha iyi olduğu, rektum, sağ femur ve sol femur dozlarında ise bir fark olmadığı görülmüştür. 15 MV X ışınları ile yapılan planları daha avantajlı görünse de 15 MV ışınlamalarda alan dışında nötron dozlarının olduğu unutulmamalıdır.



KAYNAKLAR

1. WCRF, *Cervical cancer statistics* <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/cervical-cancer-statistics>.
2. Lian et al. (2008) "Assessment of extended-field radiotherapy for stage IIIC endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **70.3: 935-943**.
3. van de Bunt et al. (2006) "Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **64.1: 189-196**.
4. Cheung, K.Y. (2006) "Intensity modulated radiotherapy: advantages, limitations and future developments". *Biomed Imaging Interv J* **2.1: e19**.
5. Zhai, De-Yin et al. (2012) "RapidArc radiotherapy for whole pelvic lymph node in cervical cancer with 6 and 15 MV: a treatment planning comparison with fixed field IMRT". *Journal of radiation research* **54.1: 166-173**.
6. The Cervix: *Anatomy of the Uterine Cervix*. 2002-04 ASCCP Section on the Cervix.
7. Thomas M Julian, MD. The Parthenon Publishing Group (Ed). (1997). "*A Manual of Clinical Colposcopy*". NY, Chapter 2.
8. MC Anderson ve Churchill Livingstone (1991) "*Systemic Pathology Female Reproductive System*". (3rd ed. Vol. 6 p. 47). London.
9. Cara Pengobatan Kanker Serviks Gejala Awal. "Kanker Serviks". <http://herbalampuhdenature.blogspot.com/2015/08/cara-pengobatan-kanker-serviks-gejala.html>
10. Prof. Dr. Tibet Erdoğan. *Mesane (İdrar Kesesi) Nedir?* <https://tibeterdogru.com/mesane-nedir/>

11. *Serviks Kanseri (Rahim Ağzı Kanseri) Sıklığı Ve Dünyada Dağılımı*.
<https://hpv.com.tr/serviks-kanseri-rahim-agzi-kanseri-sikligi-ve-dunyada-dagilimi/>
12. Droegemuller W et al. (1987) "*Comprehensive Gynecology*". CV Mosby Co, St Louis. p. 48-51.
13. Andrew I. Sokol ve Eric R. Sokol "*General Gynecology. The requisites in obstetrics and gynecology*". (Ed.) 1600 John F. Kennedy Blvd. Suite 1800 Philadelphia, PA 19103-2899.
14. Laura J. Martin (2018) "Cervical Cancer". WebMD Medical Reference
<https://www.webmd.com/cancer/cervical-cancer/cervical-cancer#1>.
15. Solomon D, et al. (2002). Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop: "The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology". *JAMA* **287(16): 2114–2119**.
16. *Pap Smear (Pap Test): What to Expect* <https://www.healthline.com/health/pap-smear#pap-smear-frequency>
17. Manos MM et al. (1999) "Identifying women with cervical neoplasia: Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results" *JAMA* **281(17):1605–1610**.
18. *NCIDictionary of Cancer Terms* <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/liquid-based-pap-test>
19. Frank L et al. (2002) "*Cervical Cancer Chemoprevention, Vaccines, and Surrogate Endpoint Biomarkers*" Presented at the Second International Conference on Cervical Cancer, Houston, Texas, April 11–14.
20. Burger RA et al. (1996). "Human papillomavirus type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. **2;88(19):1361-8**. Review.
21. de Sanjosé S et al. (1994) Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *International Journal of Cancer*. **1;56(3):358-63**.

22. Timothy P. ve Canavan MD. (2000) "Cervical Cancer" *American Family Physician* **2000; 61(5): 1369-76.**
23. "Cervical Cancer Staging" <https://emedicine.medscape.com/article/2006486-overview>
24. Price P ve Sikora K "Treatment of Cancer" (2015) (6th Ed.) ISBN13: 978-1-4822-1496-3
25. *International Commission on Radiation Units and Measurements.*
<https://icru.org/content/uncategorised/current-program-of-the-icru#therapy>
26. Juliette Thariat et al. (2012) "Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients" *Nature Reviews Clinical Oncology.* **10, 52-60.**
27. Taylor A ve Powell ME. (2008) "Conformal and intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer." *Clinical oncology* **20.6: 417-425.**
28. Türk onkoloji radyasyon derneği "Eksternal Radyoterapi Nedir ve Nasıl Uygulanılır?" <https://www.trod.org.tr/>
29. Faiz M. Khan ve John P. Gibbons (2010) "Khan's The Physics of Radiation" (5th Ed.). R895615.8'42—dc23. ISBN 978-1-4511-8245-3 I.
30. Bortfeld et al. (1994) "X-ray field compensation with multileaf collimators." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **28.3: 723-730.**
31. Stein et al. (1994) "Dynamic X-ray compensation for conformal radiotherapy by means of multi-leaf collimation." *Radiotherapy and Oncology* **32.2(1994): 163-173.**
32. Curran B. (1997) "Conformal radiation therapy using a multileaf intensity modulating collimator." (Ed.). Madison, WI: Advanced Medical Publishing. 1997:75-90.
33. Ezzel GA et al. (2003) "Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT". Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Medical Physics.* **30:2089-2115.**
34. Spirou SV ve Chui CS. (1994) "Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators". *Medical Physics* **1994;21(7):1031-41.**

35. Kam MK et al. (2003) “Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **56(1):145-57**.
36. Jelena Lukovic et al. (2016) “Intensity-Modulated Radiation Therapy Versus 3D Conformal Radiotherapy for Postoperative Gynecologic Cancer: Are They Covering the Same Planning Target Volume?” *Cureus*. **8(1):e467**.
37. Brahme A et al.(1988) “Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques”. *Radiotherapy and Oncology: journal of the european society for therapeutic radiology and oncology*. **12(2):129-40**.
38. Webb S et al. (1989) “Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing”. *Physics in Medicine and Biology* **1989;34(10):1349-70**.
39. Webb S et al. (1992) “Optimization by simulated annealing of three-dimensional, conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator: II. Inclusion of two-dimensional modulation of the x-ray intensity”. *Physics in Medicine and Biology* **1992;37(8):1689-704**.
40. Coia LR et al. (1996) “A practical Guide to CT simulation”. Advanced Medical Publishing. *Medical Physics*. **23 (8)**.
41. Stony Brook cancer center. *Varian RapidArc*
<https://cancer.stonybrookmedicine.edu/diagnosis-treatment/radiation-oncology/treatment-technology/rapidarc>
42. Marks LB. (2010) “Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)”. Red Journal Issue or ScienceDirect. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76(3Suppl):S10-9**.
43. Leonard L et al. (2007) “*Clinical Radiation Oncology*” (3rd Ed.) Philadelphia, PA 19103-2899. ISBN: 978-1-4377-1637-5
44. http://www.healthcare.philips.com/main/products/ct/products/ct_brilliance_16_slice/index.wpd
45. http://apps.varian.com/eues/oncology/radiation_oncology/clinac/clinac_dhx.htm

46. Varian Medical Systems. *Eclipse Treatment Planning System*, 2006.
47. Loik Feuvret et al. (2006) Conformity index: a review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **Vol. 64, No. 2, pp. 333–342.**
48. ICRU 83. “*Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity Modulation Therapy. ICRU 83 report on dose prescription in IMRT*”.
<https://www.slideshare.net/AnaghaSPachat/icru-83-report-on-dose-prescription-in-imrt>
49. Cozzi L et al. (2008) “A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy”. *Radiotherapy Oncology*, **vol. 89 (p. 180-91).**
50. Anthony LE et al. (2003) "Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **57.2: 516-521.**
51. Mell LK et al. (2008) “Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **71(5):1504-10.**
52. Small Jr et al. (2008) "Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **71.2: 428-434.**
53. Ost P et al. (2011) “Volumetric Arc Therapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Primary Prostate Radiotherapy With Simultaneous Integrated Boost to Intraprostatic Lesion With 6 and 18 MV: A Planning Comparison Study” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **vol. 79 (p. 920-6).**
54. Kry SF et al. (2005) “The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **62(4):1195-203.**


55. Schneider U et al. (2006) “The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence”. *Strahlentherapie und Onkologie*. **182(11):647-52**.

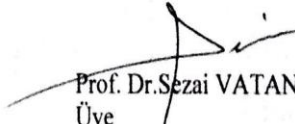


ETİK KURUL KARARI

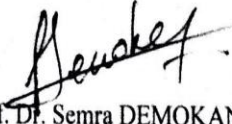
27.10.2017 Tarihli Akademik Koordinasyon Kurulu (AKK) Toplantı Kararları:


- 4) Enstitümüz Temel Onkoloji Anabilim Dalı'na bağlı Sağlık Fiziği Bilim Dalı'nda Prof.Dr.Hatice Bilge BECERİR'in danışmanlığında yüksek lisans eğitimine devam etmekte olan Gulnara KEMELBEKOVA'nın "**Serviks Kanserinin 6 ve 15 MV'lik Yüksek Enerjili X-Işınları ile Yoğunluk Ayarlı Radyoterapisinde Doz Dağılımlarının Karşılaştırılması**" başlıklı yüksek lisans tez çalışmasını Enstitümüzde yapması Akademik Koordinasyon Kurulumuzca uygun görülmüştür.

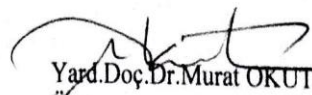

Prof. Dr. Ahmet KIZIR
Başkan


Prof. Dr. Sezai VATANSEVER
Üye

Prof. Dr. Yeşim ERALP
Üye (izinli)


Prof. Dr. Semra DEMOKAN
Üye

Doç. Dr. Merve SÖLÜK TEKKEŞİN
Üye


Yard.Doç. Dr. Murat OKUTAN
Üye


Yard.Doç. Dr. Süleyman BADEMLER
Üye (izinli)

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

SERVİKS KANSERİNİN 6 VE 15 MV'LİK YÜKSEK ENERJİLİ X-İŞINLARI İLE YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİSİNDE DOZ DAĞILIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 4 BENZERLİK ENDEKSİ	% 2 İNTERNET KAYNAKLARI	% 1 YAYINLAR	% 2 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
---------------------------------	--------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
3	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
4	wcssr.org İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	www.bme.utexas.edu İnternet Kaynağı	<% 1
7	YAVAŞ, Güler, DOĞAN, Nasuh Utku, YAVAŞ, Çağdaş and ÇELİK, Çetin. "Radyoterapi Uygulanan Jinekolojik Tümör Tanılı Olgularda	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Gulnara	Soyadı	Kemelbekova
Doğ.Yeri	Özbekistan	Doğ.Tar.	23.01.1988
Uyruğu	Kazakistan	TC Kim No	99479384216
Email	magic.g@yandex.ru	Tel	0544 530 35 90

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	L. N. Gumilyov Avrasya Milli Üniversitesi, Astana, Kazakistan	2009
Lise		

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Cok iyi	Cok iyi	Cok iyi		PTE 50 puan
Rusça	Cok iyi	Cok iyi	Cok iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	Çok iyi
Turcosa	Çok iyi
SPSS	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri: Yok

Özel İlgi Alanları (Hobileri):Spor ve kitab okuma

