

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

(DOKTORA TEZİ)

**MEME KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE HASTA SOLUNUM
HAREKETLERİNİN DOZ DAĞILIMINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

NAZMIYE DÖNMEZ KESEN

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

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2016

DOKTORA TEZİ ONAYI

Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Sağlık Fiziyi Bilim Dalı Programında Doktora öğrencisi Nazmiye DÖNMEZ KESEN tarafından Prof.Dr.Hatice Bilge BECERİR'in danışmanlığında hazırlanan "Meme Kanseri Radyoterapisinde Hasta Solunum Hareketlerinin Doz Dağılımına Etkisinin Araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 16/12/2016 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Prof.Dr.Füsün TOKATLI
İst.Bilgi Üniversitesi
Sağlık Meslek Yüksekokulu
Radyoterapi Bölümü




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



Jüri
Prof.Dr.Cem GÜÇLÜ
Istanbul Teknik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi
Fizik Bölümü



Jüri
Doç.Dr.N.Selma KÜÇÜCÜK
İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü
Klinik Onkoloji Anabilim Dalı



Jüri
Y.Doç.Dr.Murat OKUTAN
İ.Ü.Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu Radyoterapi Bölümü

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 çalışmayla 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.

NAZMİYE DÖNMEZ KESEN



İTHAF

Eşime ve Oğluma ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında maddi- manevi yardım ve desteğini esirgemeyen, hayat ve iş enerjisi ve çalışma azmi hiç bitmeyen, hayata ve mesleğe dair tecrübelerinden hayatım boyunca seve seve faydalanacağım çok değerli danışman hocam İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü Öğretim üyesi Prof. Dr. Hatice Bilge'ye,

Sabırla ve anlayışıyla bana en büyük desteği veren, yaşam kaynağımız olan oğlumuzla yokluğumu hissettirmeden, bıkmadan usanmadan ilgilenen kıymetli eşim Abdullah Kesen'e,

Tez aşamasında gece gündüz demeden yanımda olan, maddi-manevi destekçim, iş arkadaşından öte canım dostum Fiz.Uzm.Leyla Süncak'a,

Moral kaynaklarım, hep yanımda olduklarını hissettiğim sevgili iş arkadaşlarım Fiz.Uzm. Uğur Akbaş'a ve Fiz.Uzm. Canan Köksal,

Neşesiyle insanı motive eden, bize her zaman destek olan ağabeyimiz Yard.Doç.Dr. Murat Okutan'a,

Ölçümlerim sırasında kahrımı çeken, bana her zaman seve seve yardım eden, haklarını ödeyemeyeceğim değerli arkadaşlarım Tek. Serkan Berkem ve Tek. Muhammed Güzel'e,

Tez çalışmamda, hastalarla ilgili her konuda ve aşamada bilgi ve birikimleriyle yardımlarını benden esirgemeyen Enstitünün kıymetli doktorları Doç.Dr. Seden Küçüçük, Uzm.Dr. Kamuran İbiş, Uzm.Dr. Kübra Özkaya ve Asist.Dr. Şükran Çelikarslan'a,

Ölçümlerim esnasında benden yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili Doç. Dr. Hilal Acar'a,

Veri analizlerim esnasında tecrübelerini paylaşan ve bana yardımcı olan sevgili arkadaşım Araş. Gör. Pınar Dursun'a,

Tez çalışmamın dozimetri temini esnasında desteklerini eksik etmeyen Epsilon Landauer Dozimetri Teknolojileri San. Tic. A.Ş.'ye,

Manevi destekçim, güler yüzlü arkadaşım Uzm.Dr. Şule Karaman'a,

Tezimin yazım aşamasında evinin kapısını bana açan, güzel kalpli kadim dostum Azize Ekinci Yıldız'a, kıymetli komşum Nevin Ekinci'ye ve yakın zamanda emekli olacak ama aklımızda ve kalbimizdeki yeri hep aynı kalacak olan canım ablam Emine Şehitoğlu'na,

Dualarını benden hiç eksik etmeyen, iyi ki varlar ve iyi ki yanımdalar dediğim annem, babam ve ablama ve kayınvalideme en içten dileklerimle teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XİV
ÖZET	XVİİ
ABSTRACT.....	XVİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Yapısı ve Anatomisi	3
2.2. Meme Kanseri Teşhis, Tanı ve Tedavisi.....	5
2.3. Meme Kanserinde Evreleme.....	7
2.4. Meme Kanseri Tedavi Yöntemleri.....	10
2.4.1. Kemoterapi.....	10
2.4.2. Endokrin Tedavisi	11
2.4.3. Cerrahi.....	11
2.4.4. Radyoterapi	12
2.4.5. Meme Kanserinde Kullanılan Radyoterapi Teknikleri	15
2.4.5.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT).....	18
2.4.5.2. Alan İçinde Alan Tekniği (Field in Field-FinF).....	29
2.4.5.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)	30
2.4.5.4. Meme Kanserinde Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (IGRT).....	33
2.4.5.4.1. Meme Kanserinde Nefes Kontrollü Radyoterapi (Respiratory Gated Radiation Therapy-RGRT).....	34
2.4.6. Meme Kanseri Radyoterapisinde Tedavi Verifikasyonu- In-Vivo Dozimetri (IVD).....	37
2.4.6.1. In-vivo Dozimetrisinde Kullanılan Ölçüm Noktaları; Giriş Dozu ($D_{giriş}$), Çıkış Dozu ($D_{çıkış}$), Yüzey Dozu ve Target Dozu	39

2.4.6.2. In-vivo Dozimetrisinde Kullanılan Dedektörler	43
2.4.6.2.1. Gerçek Zamanlı In-vivo Dozimetrisinde Kullanılan Dedektörler	43
2.4.6.2.2. Pasif In-vivo Dozimetrisinde Kullanılan Dedektörler	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Araç ve Gereçler	52
3.1.1. Varian DHX Lineer Hızlandırıcı	53
3.1.2. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS)	54
3.1.3. Varian Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (Real-Time Position Management™ Systems-RPM)	55
3.1.4. Philips Brilliance Big Bore 4BBT Simülatör	59
3.1.5. PTW RW3 Su Eşdeğeri Katı Fantomu	61
3.1.6. PTW Farmer İyon Odası	61
3.1.7. PTW Markus Paralel Plan İyon Odası	61
3.1.8. PTW Unidos 10002 Elektrometre	62
3.1.9. Fimel Marka GR-200A Termoluminesans Dozimetre (TLD) Çipleri	63
3.1.10. Fimel TLD Okuyucu Sistemi	63
3.1.11. Landauer InLight Dozimetri Sistemi (InLight nanoDot™-microStar® Dozimetri Okuyucu)	64
3.2. Yöntem	65
3.2.1. Hastaların Tedaviye Hazırlanması ve Tedavi Planlarının Karşılaştırılması	67
3.2.1.1. Hastaların Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Alınması ve TPS'nde Kontürlenmesi	67
3.2.1.2. Hasta Tedavi Planlarının Oluşturulması	68
3.2.1.3. Hastaların Tedavi Planlarının Karşılaştırılması	69
3.2.2. Açık Alan Doz Ölçümleri	70
3.2.2.1. Paralel Plan İyon Odası ile Açık Alan Doz Ölçümleri	70
3.2.2.2. TLD Gruplandırılması ve Açık Alan Doz Ölçümleri	73
3.2.2.2.1. TLD Kalibrasyonu ve Gruplandırılması	73
3.2.2.2.2. TLD ile Açık Alan Doz Ölçümleri	75
3.2.2.3. OSL ile Açık Alan Doz Ölçümleri	77
3.2.2.4. TPS'nde Açık Alanlara ait Yüzey Doz Değerlerinin Araştırılması	77
3.2.3. Hasta In-vivo Doz Ölçümleri ve Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi	78
3.2.3.1. Hasta In-vivo Doz Ölçümleri - Dozimetrelerin Hazırlanması ve Ölçümler	78

3.2.3.2. In-vivo Doz Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi	80
3.2.3.3. Sonuçların İstatistiksel Değerlendirmesi.....	80
4. BULGULAR.....	81
4.1. Hastaların İki Farklı BT Görüntüsüne Ait Organ Hacim Değerlerinin ve Radyoterapi Planlarının Karşılaştırılması	81
4.2. Açık Alanlar için Elde Edilen Ölçüm Sonuçları ve Okuma Değerleri	88
4.3. TLD ve OSL ile yapılan In-Vivo Dozimetre Ölçüm Sonuçları ve Okuma Değerleri	97
5. TARTIŞMA	103
KAYNAKLAR	120
ÖZGEÇMİŞ	134

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 Tüm kanser çeşitleri için TNM evre grupları.....	8
Tablo 2-2 Meme Kanserinde klinik TNM evrelemesi 2003 (American Joint Committee on Cancer- AJCC).....	9
Tablo 3-1 Çalışmaya katılan hastalara ait yaş, hastalık tanı ve evre bilgileri.....	67
Tablo 4-1 Breath hold tekniği ile elde edilen BT görüntüleri üzerinde yapılan RT planlarında targetin (ctv meme) ortalama, maksimum doz değerleri ile % 98 ve % 2'lik hacminin aldığı dozlar ve planlara ait HI ve CI değerleri.....	81
Tablo 4-2 Serbest nefesli BT görüntüleri üzerinde yapılan RT planlarında targetin (ctv meme) ortalama, maksimum doz değerleri ile % 98 ve % 2'lik hacminin aldığı dozlar ve planlara ait HI ve CI değerleri	82
Tablo 4-3 Serbest nefesli ve breath hold teknikleri ile elde edilen BT görüntülerindeki ipsilateral ve bilateral akciğer hacim değerleri ve farkları	83
Tablo 4-4 Serbest nefesli ve breath hold teknikleri ile elde edilen BT görüntüleri üzerinde yapılan RT planlarında (SNRT-BHRT), ipsilateral akciğerin 5, 20 ve 30 Gy alan hacim değerleri ve farkları	84
Tablo 4-5 Serbest nefesli (S.N.) ve breath hold (B.H.) teknikleri ile elde edilen BT görüntüleri üzerinde yapılan RT planlarında (SNRT-BHRT), kalbin 5 Gy ve 10 Gy alan hacim değerleri, kalp ortalama doz değerleri ve farkları	86
Tablo 4-6 Serbest nefesli ve breath hold teknikleri ile elde edilen BT görüntüleri üzerinde yapılan RT planlarında, LAD ortalama ve maksimum doz değerleri ve farkları	87
Tablo 4-7 6 MV enerji seviyesinde, SSD= 100 cm'de, build-up bölgesindeki belirli derinliklerde, açık alanlar için 100 MU verilerek yapılan ışınlamalar sonucunda Markus p.p. iyon odasıyla elde edilen % DD değerleri (0,07 mm için %DD değerleri interpolasyon yöntemi ile bulunmuştur).....	88
Tablo 4-8 6 MV enerji seviyesinde, SSD= 100 cm'de, build-up bölgesindeki belirli derinliklerde, açık alanlar için 100 MU verilerek yapılan ışınlamalar sonucunda TLD ile elde edilen % DD değerleri (0,07 mm için %DD değerleri ekstrapolasyon yöntemi ile bulunmuştur).....	89

Tablo 4-9 6 MV enerji seviyesinde, SSD= 100 cm'de, build-up bölgesindeki belirli derinliklerde, açık alanlar için 100 MU verilerek yapılan ışınlamalar sonucunda OSL ile elde edilen % DD değerleri (0,07 mm için %DD değerleri ekstrapolasyon yöntemi ile bulunmuştur).....	89
Tablo 4-10 Eclipse Tedavi Planlama Sistemi'nde, 6 MV enerji seviyesinde, SSD= 100cm'de, belirli açık alanlarda, 100 MU verilecek şekilde hazırlanan planlar üzerinde build-up bölgesindeki belirli derinliklerde okunan % DD değerleri	90
Tablo 4-11 5 x 5 cm ² açık alan için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS, Markus p.p. iyon odası, TLD ve OSL için % DD değerleri.....	93
Tablo 4-12 10 x 10 cm ² açık alan için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS, Markus p.p. iyon odası, TLD ve OSL için % DD değerleri	94
Tablo 4-13 20 x 20 cm ² açık alan için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS, Markus p.p. iyon odası, TLD ve OSL için % DD değerleri	95
Tablo 4-14 10 x 10 cm ² açık alan için, 0 mm fiziksel derinlikte, 00, 300, 600, 800 ve 900 gantri açılarında, SSD= 100 cm'de 6 MV enerji seviyesinde Markus p.p. iyon odası, TLD ve OSL ile ölçülen, Eclipse TPS'nde hesaplanan % DD değerleri	96
Tablo 4-15 İpsilateral meme üzerinde bulunan ışın alanı merkezinin soluna (hastanın soluna) doğru işaretlenen, ışın merkezinden 3, 5,5 ve 8 cm mesafedeki noktalarda TLD ile yapılan in-vivo doz ölçüm değerleri, Eclipse TPS ile hesaplanan doz değerleri ve farkları.....	98
Tablo 4-16 İpsilateral meme üzerinde bulunan ışın alanı merkezinin sağına (hastanın sağına) doğru işaretlenen, ışın merkezinden 3, 5,5 ve 8 cm mesafedeki noktalarda OSL ile yapılan in-vivo doz ölçüm değerleri, Eclipse TPS ile hesaplanan doz değerleri ve farkları.....	99
Tablo 4-17 İzosentırdan 3, 5,5 ve 8 cm uzaklıktaki noktalarda TLD ve OSL ile okunan dozlar ile Eclipse TPS'nde elde edilen dozların ortalama değerleri ve farkları	100
Tablo 4-18 Tirod ve karşı meme organ dozlarına ait TLD ile ölçülen, Eclipse TPS ile hesaplanan in-vivo doz değerleri ve % farkları	101

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 Normal meme dokusu ve anatomisi a) Önden görünüş, b) Yandan görünüş....	4
Şekil 2-2 Sabit SSD tedavide tanjansiyel alanların transvers kesitte görünüşleri a)Simülatörde, b) Tedavide (β = diverjans açısı).....	16
Şekil 2-3 İzosantrik meme tedavisinde alanların transvers, sagital ve koronal kesitteki görünüşleri.....	18
Şekil 2-4 a) BEV, b) REV ve c) DRR görüntüleri.....	20
Şekil 2-5 Meme radyoterapisi için prone yatış pozisyonu ve tedavi planına ait doz dağılımı	27
Şekil 2-6 Eksternal açık alan (A-D) ve alt alanlara (subfields) (B-D) ait BEV görüntüleri	29
Şekil 2-7 Nefes kontrollü RT uygulanabilen tedavi cihazlarında, ışınlamanın solunum değişimleriyle senkronize görüntüsü	36
Şekil 2-8 In vivo dozimetride tek bir ışına ait farklı doz noktalarının şematik gösterimi.	40
Şekil 3-1 Varian DHX cihazı.....	53
Şekil 3-2 Varian RPM sistemi. Kızılötesi kamera (a), iki reflektörlü işaretçi kutucuk ve BT çekimi sırasındaki konumları.....	56
Şekil 3-3 RPM sisteminde solunum takip monitörü ve hastanın bozulan solunum döngüsü nedeniyle cihazdaki ışın çıkışının kesilmesi	57
Şekil 3-4 RPM sisteminin tedavi esnasındaki işleyişi	58
Şekil 3-5 Philips Brilliance Big Bore 4BBT Simülatör	59
Şekil 3-6 PTW Markus paralel plan iyon odası ve iyon odasına ait RW3 adaptör plakası	62
Şekil 3-7 PTW Unidos 10002 elektrometre.....	63
Şekil 3-8 Fimel LTM TLD okuyucu ve bilgisayar sistemi, çeşitli şekillerdeki TL dozimetreler	64
Şekil 3-9 NanoDot OSL'nin açık ve kapalı konfigürasyonları ile Microstar® okuyucu ve bilgisayar sistemi	65
Şekil 3-10 Markus paralel plan iyon odası açık alan ölçümleri için hazırlanan ölçüm düzeneği.....	73

Şekil 3-11 TLD ve OSL dozimetre açık alan ölçümleri için hazırlanan ölçüm düzeneği	75
Şekil 3-12 Kalibrasyon için ayrılan TLD'ler için hazırlanan ölçüm düzeneği	76
Şekil 3-13 TLD ve OSL dozimetre sistemlerinin hasta üzerindeki yerleşimleri	79
Şekil 4-1 Hastanın bilateral akciğer, kalp ve ctv meme'nin görüldüğü serbest nefesli (soldaki) ve breath holdlu (sağdaki) BT görüntüleri ve bu görüntüler üzerinde yapılan RT planlarına ait iç tanjansiyel alanları	85
Şekil 4-2 5 x 5 cm ² 'lik açık alan için Markus p.p. iyon odası referanslığında TLD, OSL ve Eclipse TPS'ne ait % DD verilerinin karşılaştırılması	91
Şekil 4-3 10 x 10 cm ² 'lik açık alan için Markus p.p. iyon odası referanslığında TLD, OSL ve Eclipse TPS'ne ait % DD verilerinin karşılaştırılması.....	91
Şekil 4-4 20 x 20 cm ² 'lik açık alan için Markus p.p. iyon odası referanslığında TLD, OSL ve Eclipse TPS'ne ait % DD verilerinin karşılaştırılması.....	92
Şekil 4-5 5 x 5 cm ² alan boyutu için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS ve farklı ölçüm sistemleri için % DD farkları	93
Şekil 4-6 10 x 10 cm ² alan boyutu için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS ve farklı ölçüm sistemleri için % DD farkları	94
Şekil 4-7 20 x 20 cm ² alan boyutu için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS ve farklı ölçüm sistemleri için % DD farkları	95

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

%DD: Yüzde Derin Doz

Al₂O₃:C:

a-Si: Amorf Silikon

3BTPS: 3-boyutlu tedavi planlama sistemi

3B-KRT: 3-boyutlu konformal radyoterapi

4BBT: 4-boyutlu Bilgisayarlı Tomografi

AAA: Anisotropic Analytical Algorithm

AAPM: Amerikan medikal fizikçiler derneği (The American Association of Physicist in Medicine)

BEV: Işın Gözü Görüntüsü (Beam's eye view)

BHRT: Breath-hold radyoterapi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CBCT: cone beam computed tomography

cGy: Santi Gray

CI: Konformite İndeks (Conformity Index)

cm: Santimetre

Co-60: Kobalt 60

Cu: Bakır

CW-OSL:

$D_{\%x} = \%x$ volümünün aldığı doz

d_{\max} : Maksimum doz derinliği

DRR: Dijital Rekonstrükte Radyografi" (Digitally Reconstructed Radiograph)

DVH: Doz Volüm Histogramı

EPID: Elektronik portal dozimetre

FinF RT: Alan içinde alan radyoterapi

FOV: Görüş alanı (field of view)

g: Gram

Gy: Gray

HI: Homojenite indeks

HU: Hounsfield Unit

ICRP: Uluslararası Radyasyondan Korunma Komitesi (International Commission on Radiological Protection)

ICRU: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüm Komisyonu (International Commission on Radiation Units and Measurements)

IGRT: Görüntü destekli radyasyon tedavisi (Image Guided Radiation Therapy)

IMAT: Yoğunluk ayarlı ark tedavisi (Intensity Modulated Arc Therapy)

IMRT: Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (Intensity Modulated Radiation Therapy)

keV: Kilo elektron Volt

kg: Kilogram

KKMM: Kendi kendine meme muayenesi

kV: Kilo Volt

KV-CBCT: kilovoltage-cone beam computed tomography

IVD: In-vivo dozimetri

Linak: Lineer hızlandırıcı

LAD: sol anteriorde inen koroner arter

m: Metre

MeV: Mega elektron Volt

MLC: Çok yapraklı kolimatör (multileaf collimator)

mm: Milimetre

MOSFET: Alan etkili metal oksit yarıiletken transistör

MRI: Manyetik rezonans

MU: Monitör unit

MV: Mega Volt

QA: Kalite Kontrol (quality assurance)

OSL: Optik Uyarmalı Lüminesans Dozimetre

P: Fosfor

PBC: Pencil beam Convolution

PET: pozitron emisyon tomografi

pp: Paralel plan

PSD: Plastik sintilasyon dedektörleri

REV: Eş zamanlı oda gözü görüntüsü (room's-eye-view)

RGRT: Nefes Kontrollü Radyoterapi (Respiratory Gated Radiation Therapy)

RPLD: Radyofotoluminesans dozimetre

RPM: Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (Real-time Position Management System)

RT: Radyoterapi

s: Saniye

SD: Standart sapma

SED: Su eşdeğeri derinlik (mm)

SSD: Kaynak cilt mesafesi

TLD: Termo Luminesans Dozimetre

TPS: Tedavi planlama sistemi

TTRT: Tümör izlemeli radyoterapi (tumor-tracking RT)

TV: Tümör volümü

\bar{x} : Ortalama

cc: Santimetre küp

$V_{\%x}$ = %x dozunu alan volüm

V_{RI} = referans izodoz hacmi

VMAT: Volümetrik ark tedavi (Volumetrik arc therapy)

ÖZET

Dönmez Kesen, N. Meme Kanseri Radyoterapisinde Hasta Solunum Hareketlerinin Doz Dağılımına Etkisinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2016.

Dünya genelinde kadınlar arasında en sık rastlanan kanser türü meme kanseridir. Meme kanserinin tedavi şekline, tümörün evresine göre karar verilir. Eksternal radyoterapi (RT), meme kanserlerinde kullanılan tedavi modalitelerinden birisidir. Özellikle sol meme kanserli hastalarda RT'ye bağlı muhtemel kardiyovasküler morbidite riskini engellemek amacıyla ışınlanan kalp doz-volüm miktarının azaltılması çok önemlidir. Organ hareketlerinin kontrol edilebildiği Breath-hold RT tekniği (BHRT) sol meme kanseri tedavisinde kullanılan yöntemlerden biridir. Hastaya uygulanacak tekniklerin kalite kontrolleri son derece önemlidir. Tedavi doğruluğunu tespit etmenin en kesin yolu in-vivo dozimetridir (IVD).

Bu çalışmada, nefes kontrol sistemi kullanılarak Field-in-Field (FinF) RT ile tedavi edilen 10 sol meme kanserli hastaya ait TLD ve OSL ile ölçülen yüzey dozu değerlerinin, tedavi planlama sisteminde hesaplanan değerlerle uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada sol meme kanserli hastaların BH ve SN (serbest nefesli) olarak çekilen BT görüntüleri üzerinde yapılan planlar karşılaştırılmış, BHRT tekniği ile riskli organ dozları daha düşük bulunmuştur. Hastaya uygulanacak BHRT tekniğinin kalite kontrolü (QA) için yapılacak IVD ölçümlerinde kullanılmak üzere, TLD ve OSL dozimetre sistemlerinin açık alanlarda 0,07 mm'de ve build-up bölgesindeki karakteristikleri araştırılmıştır. Tedavi sırasında, hasta üzerinde belirli bölgelere yerleştirilen TLD ve OSL'ler ile okunan dozlarla, TPS ile hesaplanan dozlar karşılaştırılarak, bu sistemlerin rutinde IVD için kullanılabilirlikleri araştırılmıştır.

Çalışmanın sonunda, sol meme ışınlamalarında BH tekniğinin kullanılmasıyla, akciğer ve kalp dozlarının anlamlı ölçüde düştüğü görülmüştür. Tedavinin doğruluğundan emin olmanın en kesin yolu olan IVD ölçümlerinin OSL ve TLD kullanılarak yapılmasıyla, yüzey dozu ölçümünde TPS'den yaklaşık % 15 daha fazla doz ölçüldüğü görülmüş, ölçüm esnasında bu bilgi gözönünde bulundurularak bu ölçüm sistemlerinin güvenli bir şekilde IVD ölçümlerinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : meme ışınlaması, nefes tutma, in-vivo, TLD, OSL

ABSTRACT

Dönmez Kesen, N. Investigation of the effect of Patient Respiratory Motion on the Dose Distribution in Breast Cancer Radiotherapy. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Basic Oncology, PhD. Thesis. İstanbul. 2016.

Breast cancer (B.C) is the most common of cancer among women worldwide. The treatment of B.C, according to the stage of the tumour is decided. External RT is one of treatment modality of B.C. Especially in patients with left B.C, reduction of irradiated heart of dose-volume quantities is crucial. Organ movements controlled Breath-hold RT technique (BHRT) is one of the methods which is being used for the treatment of left sided B.C. Techniques to be applied to the patient should be controlled carefully. The most precise way to determine the accuracy of treatment is in-vivo dosimetry (IVD).

Surface doses which belongs to 10 patients with left-sided B.C who received FinF-RT treatment using breath control system, were measured by TLD and OSLD systems and calculated by TPS. The suitability of the measured values with the calculated was investigated.

For each patient, two computed tomography (CT) scans were acquired, FB and BH. 3B-CRT plans on the FB and BH scans were compared, BH plans demonstrated significantly reduction in risky organs. It was investigated the characteristics of TLD and OSLD in open fields for build-up region which would be used for IVD. Measuring doses obtained by TLD and OSLD which were positioned on the patient, were compared by calculated doses. This measuring systems can be used for IVD in routine was investigated.

It was seen that heart and lung doses can be reduced by using BHRT significantly. When the IVD measurements were performed by TLD and OSLD, surface doses were found more doses of about 15% from TPS. By the considering this information, dosimetry systems can be safely used for IVD.

Key Words: breast radiotherapy, breath hold , In-vivo dosimetry, TLD, OSL

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanserleri, kadınlarda en sık görülen kanserler içinde birinci sıradadır. Meme kanserlerinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi, hormon tedavisi ve radyoterapi teknikleri uygulanır.

Meme kanseri tedavisinde genellikle eksternal radyoterapi tekniği kullanılır. Bazı özel durumlarda brakiterapi yöntemi de tercih edilebilmektedir Eksternal RT, hastaya meme cerrahisi sonrası ilk 6 ay içinde, haftaiçi her gün, günde 1,8-2 Gy fraksiyon dozuyla toplam 45-50 Gy doz verilerek uygulanmaktadır.

Meme kanseri radyoterapisinde 3-boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi ve görüntü kılavuzluğunda radyoterapi teknikleri kullanılmaktadır.

Meme kanserlerinin eksternal radyoterapisinde, hastanın nefes alıp vermesi sırasında meme dokusunun akciğer ve kalp gibi kritik organların yer değişikliği nedeniyle görüntü kılavuzluğundaki radyoterapi son yıllarda öne çıkmaktadır. Meme kanserlerinin radyoterapisinde nefes kontrollü sistemler kullanılmaktadır. Bu sistemler, hastaların istenen solunum fazında ışınlanmasını, istenmeyen solunum fazında ise ışınlanmamasını sağlar. Varian RPM solunum kontrol sistemi nefes kontrolünü sağlayan sistemlerden bir tanesidir. Meme ışınlamalarında özellikle kalp dozunun azaltılması için kullanılmaktadır.

Günümüzde kullanılan radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler, radyasyonla çalışan uzman kişilere daha fazla iş yükü getirmektedir. Kullanılan teknikler geliştikçe, belirsizlikler ve meydana gelebilecek hata olasılıkları artabilmektedir. IGRT sistemlerinin özelliklerinden kaynaklanabilecek olası belirsizliklere karşın, hedef hacme uygulanan dozu belirlemek, bu tekniklerin doğruluğunu kontrol etmek açısından faydalı olacaktır.

Tedavi öncesi yapılan kalite kontrol prosedürleri tam olarak yeterli değildir. Tedavinin doğrulundan ancak in-vivo dozimetre uygulanılarak emin olunabilir.

Bu çalışmada, nefes kontrol sistemi kullanılarak FinF RT ile tedavi edilen 10 sol meme kanserli hastaya ait TLD ve OSL ile ölçülen yüzey dozu değerlerinin, tedavi planlama sisteminde hesaplanan değerlerle uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hücrelerdeki DNA hasarı sonucu hücrelerin kontrolsüz veya anormal şekilde büyümesi veya çoğalmasıyla oluşan doku kütesine tümör denir. İyi huylu (benign) veya kötü huylu (malign) olarak 2'ye ayrılan tümör dokularından kötü huylu olanlarına kanser adı verilir. İnsan vücudunda günde yaklaşık 10.000 kadar mutasyon gerçekleşmekte fakat tümü bağışıklık sistemi tarafından taranıp kanserli olan hücreler yok edilmektedir. Bağışıklık sisteminin bu etkinliği predispozan olarak adlandırılan kanser oluşumuna zemin hazırlayan etmenler tarafından bertaraf edilir. Hasara uğramış bağışıklık sistemi tarafından yok edilemeyen hücreler, kontrolsüz biçimde büyüyüp çoğalarak buldukları dokuları işgal ederler. Buldukları dokularla sınırlı kalmayan kanser hücreleri, komşu dokulara da yayılabilir (invazyon) ya da kan ve lenf dolaşımı yoluyla diğer uzak organ veya dokulara taşınabilirler (metastaz). Metastaz, malign hücreleri benign hücrelerden ayıran en önemli özelliktir. Kanser hücreleri tedavi edilmezse ilerler, hatta ölüme bile sebep olabilirler.

Türkiye İstatistik Kurumu 2013-2014 istatistiklerine göre, iyi huylu ve kötü huylu tümörlerden dolayı gerçekleşen ölümler, dolaşım sistemi hastalıkları sebebiyle gerçekleşen ölümlerden sonra 2. sırada yer almaktadır. Her iki yılda da benzer yüzdeler elde edilmiş olup, bu oran % 20 civarındadır¹.

Dünya genelinde kadınlar arasında en sık rastlanan kanser türü meme kanseri olup, tüm dünya kadınlarında görülme sıklığı bütün kanser çeşitleri arasında %16'lık bir orana sahiptir. Erkek ve kadın ayrımı yapılmaksızın dünyadaki tüm kanserlerden ölüm sebebinin %18,2'si meme kanseridir. Gelişmiş ülkelerde meme kanserine yakalanma olasılığı, gelişmekte olan ülkelere kıyasla oldukça yüksektir. Bunun bir çok sebebi olabilir, örneğin ortalama yaşam süresi muhtemel nedenlerden birisidir. Meme kanseri ileri yaşlardaki kadınlarda daha sık gözlenir. Hayat standartlarının yüksek olduğu gelişmiş ülkelerdeki kadınların ortalama ömürleri diğer milletlere göre daha uzundur. Farklı yaşam tarzları ve yemek alışkanlıkları da bu sebepler arasında sıralanabilir.

TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından ülkemizde 2009-2013 yılları arasında yapılan araştırma sonucunda yayınlanan 2016 raporunda, tüm yaş gruplarında, kadınlarda %24,6 oranında en sık görülen kanser çeşidi meme kanseri olup yine 2013 yılında tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'isi de meme kanseridir.

Rapora göre ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %45'inin 50- 69 yaş arasında olduğu, %40'ının ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı belirtilmektedir².

Ulusal Kanser Enstitüsü'ne (National Cancer Institute) göre ise ABD'de her yıl 232.340 kadın meme kanseri, 2.240 erkek meme kanseri vakası rapor edilmektedir. Bu vakaların yaklaşık 40.000 kadarı ölümlle sonuçlanmaktadır³.

Meme kanserinin nedeni tam olarak bilinemese de bazı durumlarda hastalığın insidansında artış gözlenmektedir. Meme kanseri risk faktörleri arasında;

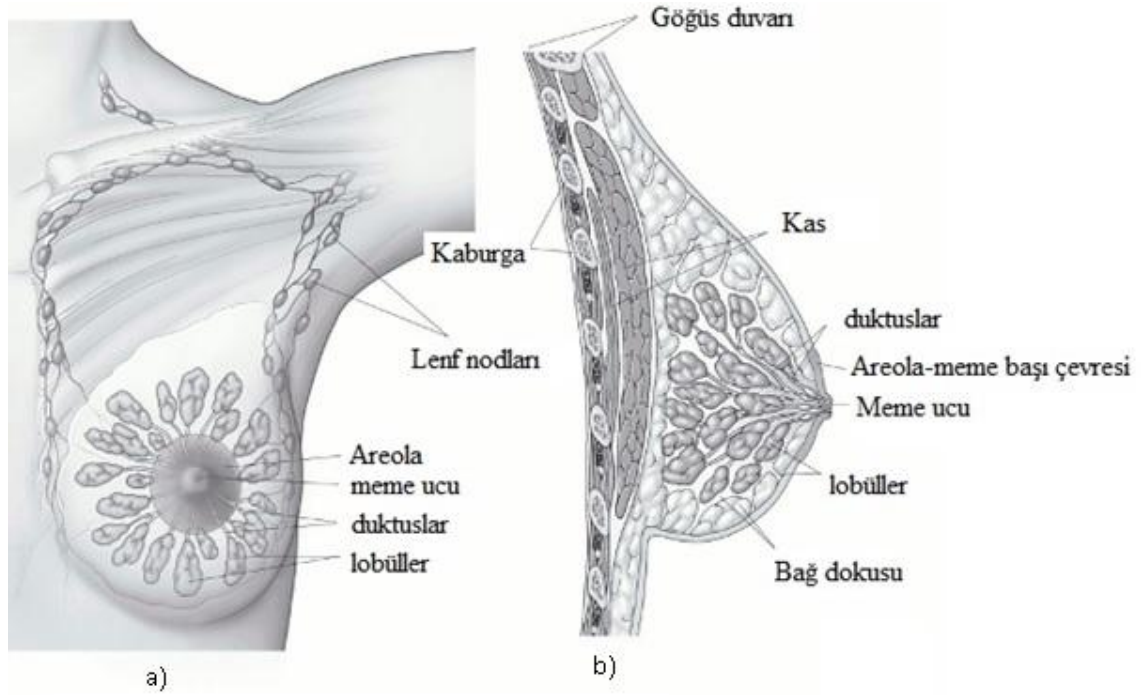
- ailede meme kanseri öyküsü olması,
- fazla kilo,
- yaşın ilerlemesi,
- özellikle 35 yaşın altında iyonizan radyasyona maruz kalma,
- erken dönemlerde menarş ya da geç menopoz,
- daha önce tiroid, kolon, endometriyum veya over kanseri hastalığı tanısı olması,
- meme kanseri riskini 5 kat artıran biyopside lobüler ya da duktal atipik hiperplazi hikaye olması
- sigara ve alkol kullanımı
- şişmanlık ve yağlı beslenme
- doğum kontrol hapı kullanımı

sayılabilir. Bunun yanında; obezite, yüksek yağlı diyetler, fazla miktarda alkol tüketimi ve östrojen replasman tedavisi, vb. gibi faktörler de etkisi tam olarak kanıtlanmamış risk faktörleri olarak sıralanabilir⁴.

2.1. Meme Yapısı ve Anatomisi

Biçimi genetik etkenler tarafından belirlenen meme organı, dış görünüm olarak diskoid, hemisferid, konik ve benzeri biçimlerde olabilir. Doğum yapmamış kişilerde genellikle konik şeklindeki, doğum yapmış ve ileri yaşlardaki kadınlarda ise belirgin bir yağlanma yoksa gevşer, daha sarkık bir biçim alır⁵. Emzirme dönemi dışında ortalama bir meme ağırlığı 150-400 gr arasında ve çapı 10-12 cm kadardır. Östrojen,

progesteron ve prolaktinin etkisi ile gebelik ve laktasyon sırasında memeler büyür ve 500 gramın üstüne çıkabilir⁵.



Şekil 2-1 Normal meme dokusu ve anatomisi a) Önden görünüş, b) Yandan görünüş

Erişkin bir kadının memesi üstten ikinci ya da üçüncü kostanın üst sınırından başlayıp, altta altıncı kosta hizasında biter. İç sınırı sternumun kenarında, dış sınırı orta veya ön koltukaltı hizasındadır^{5,6}.

Meme bezinin ön ve arkasında yüzeysel ve derin olmak üzere iki adet fasya bulunmaktadır. “Cooper ligamentleri” adı verilen, meme derisinden derin fasyaya doğru uzanan ligamentler memenin tespit edilmesini sağlarlar. Kanserin yayılması ve ilk belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir yere sahiptir. Süt bezleri (lobüller) ve süt kanalları (ductuslar) olmak üzere iki kısımdan oluşan meme dokusunun lobüller ve ductuslar arası boşluğunu destek ve yağ dokusu doldurmaktadır. Lobüllerin birleşmesiyle loplar meydana gelir. Meme başı çevresi areola denen koyu renkli sirküler pigment bölgeden oluşur. Süt salgılayan bölüm lobüller, ductuslar ile memenin tam ortasında bulunan areola bölgesinden meme başına açılırlar⁷. Areola epitelinde küçük tüyler, yağ ve ter bezleri, aksesuar meme bezleri bulunur ve çevresinde motgomeri bezleri denilen küçük yumrular bulunmaktadır⁸. Meme dokusu ve anatomisi Şekil 2-1'de görülmektedir.

Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok aksiller bölgeyi de kapsayan üst dış kadranda yer aldığı için meme kanseri ve diğer benign lezyonlar sıklıkla bu bölgelerde görülür⁵.

2.2. Meme Kanseri Teşhis, Tanı ve Tedavisi

Meme kanserinde ilk bulgu sıklıkla ele gelen kitledir. Bu kitle genel olarak sert ve hareketsizdir. Varlığı, memedeki kitlenin büyük olasılıkla kanser olduğunu gösteren deri retraksiyonu gözden kaçırılmamalıdır. Tümör dokusu, lenf akımında yavaşlamaya sebep olduğu için, deride portakal kabuğu görüntüsü oluşabilir. Santral kadranda tümör oluşumu sonucu meme başı retraksiyonu meydana gelebilir, bu yüzden de meme başında asimetrik bir görüntü oluşur.

Meme kanserli hastaların % 4'ünde memede inflamasyon bulguları, yine çok az bir kısmında meme başında akıntı gözlenebilir. Bu hastalarda meme bütünüyle büyümüş, derisi kızarmış ve ödemli bir görünüme sahip olmuştur. Bu yüzden palpasyon ile kitle ele gelmez⁴.

Meme kanseri, sadece memedeki kitle ile değil koltuk altında lenf bezinin büyümesi ile birlikte de görülebilir. Bu durumda kitle meme muayenesinde palpe edilebilir, sadece mammografi ile de saptanabilir⁴.

Meme kanserinde erken teşhis çok önemlidir. Hastalığı ilerlemiş olan meme kanserli olgularda 5 yıllık yaşam olasılığı % 10 iken, erken dönemde yakalanmış olgularda ise % 80'e çıkmaktadır⁹.

Erken tanı için temelde önerilen ve birbirini tamamlayan üç yöntem vardır¹⁰;

- Kişisel meme kontrolleri (Kendi Kendine Meme Muayenesi-KKMM),
- Klinik meme kontrolleri (Fiziksel Meme Muayenesi),
- Mammografi

En etkili teşhis yöntemi de düzenli mammografik tarama uygulamasıdır. Meme kanserine bağlı ölümler, rutin tarama uygulanan toplumlarda % 30 oranında azalmıştır. 1997 yılında ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nde (NCI) toplanan konsensus heyetinde varılan ortak görüş ile mammografik tarama başlama yaşı 40'a düşürülmüştür. Bu sayede, Newyork Health Insurance Plan (HIP) tarafından 40-49 yaş grubunun randomize şekilde mammografiyle taranması sonucu meme kanseri mortalitesi % 23

azalmıştır. Tarama amaçlı mammografi çekilme sıklığı tüm yaş gruplarında bir yıl olarak önerilmektedir⁴.

Mammografi gibi meme kanseri mortalitesini önemli ölçüde azalttığı randomize çalışmalarda kanıtlanamasa da, kendi kendine meme muayenesi (KKMM) de meme kanserinin erken evrede yakalanabilmesini sağlayan önemli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Menstruasyondan bir sonraki hafta premenopozal kadınlar için fizik muayenenin en uygun olduğu dönemdir⁴.

Meme kanserini erken evrede yakalayabilmek için, Amerikan Kanser Derneği tarafından da önerilen tarama yöntemleri şöyle özetlenebilir;

- 20 yaşından itibaren yaşam boyunca ayda bir kez KKMM yapılmalı,
- 20-40 yaş arasındaki her kadın 3 yılda bir fiziksel meme muayenesi yaptırmalı,
- 40 yaşını geçen her kadın, her yıl fiziksel meme muayenesi yaptırmalı,
- 40-44 yaşları arasındaki kadınların mammografi ile yıllık meme muayenesi yaptırmaları seçenek olarak sunulmaktadır. Mammografik görüntülemenin riskleri ve potansiyel faydaları düşünülüp karar verilmelidir.
- 45-54 yaşları arasındaki kadınlar her yıl düzenli olarak mammografi yaptırmalıdır.
- 55 yaşından büyük hastalar mammografik görüntülemeyi her iki yılda bir düşürebilir ya da seçimlerine göre yıllık görüntüleme de yaptırabilirler.
- Her kadın mammografik görüntülemenin faydaları, limitleri ve potansiyel zararları hakkında bilgi sahibi olmalıdırlar. Ayrıca sahip oldukları meme organının normal görünüm ve şeklini bilmeli, her hangi bir değişiklik halinde uzmana başvurulmalıdırlar.

Bu öneriler ortalama bir meme kanseri riski taşıyan, herhangi bir şikayeti olmayan kadınlar için geçerlidir. Kendisinde veya ailesinde meme kanseri öyküsü bulunan, meme kanserine yakalanma riskini artırdığı bilinen bir gen mutasyonuna sahip olan (örneğin BRCA), 30 yaşından önce göğüs bölgesine radyasyon tedavisi

uygulanmış olan kadınlar yüksek riskli meme kanseri grubuna dahildir⁶. Bu kişilerin daha sık aralıklarla tetkik veya ultrasonografi gibi ilave tanı yöntemleriyle kontrol altında tutulmaları gerekir.

Meme kanseri tanısında kullanılan yöntemler şunlardır;

- Biyopsi
- Mammografi
- Ultrasonografi (UG)
- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Biyopsi ile meme kanserinin kesin olarak tanısı konulabilir. Meme kanseri tanısında en iyi görüntüleme yöntemlerinden birisi olan **Mammografi** sayesinde kitle palpe edilebilir hale gelmeden 2 yıl kadar önce tespit edilebilir. **Ultrasonografi** de meme kanseri tanısında kullanılan görüntüleme araçlarından bir tanesidir. Mammografi ile birlikte, palpe edilebilir kitlesi olan hastalarda, kitlenin değerlendirilmesinde fayda sağlar. Yerleşim yeri nedeniyle, mammografi ile değerlendirilemeyen kitlelerin incelenmesinde, karaciğer metastazlarının belirlenmesinde de başvurulan bir yöntemdir. **Bilgisayarlı tomografi** de sadece mastektomi uygulanmış hastalarda aksiller ve göğüs duvarı nükslerin saptanmasında kullanılan görüntüleme yöntemlerindedir. Kemik ve akciğer metastazlarının görüntülenmesinde de sıkça kullanılmaktadır. **Magnetik rezonans görüntüleme** tekniği mammografiye yardımcı olarak, tanıda her hangi bir zorlukla karşılaşıldığında başvurulan bir tanı tekniğidir. Özellikle meme kanserinin tekrarladığı durumlarda ve meme koruyucu yöntemle tedavi edilmiş meme kanserinde faydalı olabilmektedir⁴.

2.3. Meme Kanserinde Evreleme

Evreleme, kanserin hastanın vücudundaki yaygınlığını gösteren sınıflamaya denilmektedir. Evreleme sayesinde hasta için uygun tedavi yöntemi seçilir ve planlanır. Evreleme, klinik ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılır.

Klinik evrelemede (kTNM), palpasyon, inspeksiyon ve radyolojik bulgular değerlendirilerek, primer tümöre yönelik lokal ve bölgesel tedavi önerileri ortaya konulur.

Patolojik evrelemede (pTNM) ise, cerrahi işlem sonrası tümörün, lenf bezlerinin ve eğer varsa uzak metastazların durumu makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirilir. Günümüzde evrelemede sıkça kullanılan sistem UICC (Union International Contre Le Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından önerilen TNM sınıflandırma sistemidir. Primer tümörü “T”; periferik lenf bezlerini “N”; uzak organ metastazını ise “M” ifade etmektedir. Evreleme; I, II,III, IV şeklinde roma rakamlarıyla ifade edilir. Evre 0 ise kanserin başladığı yerle sınırlı olduğunu ve çevre dokulara henüz yayılmamış olduğunu ifade eder. Tüm kanser çeşitleri için TNM evre grupları Tablo 2-1'de, meme kanserinin klinik evrelemesi Tablo 2-2'de görülmektedir.

Tablo 2-1 Tüm kanser çeşitleri için TNM evre grupları

	Evre 0	Tis	N0	M0
Erken Evre	Evre I	T1	N0	M0
	Evre IIA	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
	Evre IIB	T2	N0	M0
		T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Lokal İleri Evre	Evre IIIA	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
	Evre IIIB	T3	N2	M0
		T4	N(herhangi)	M0
Metastatik	Evre IIIC	T(herhangi)	N3	M0
		T(herhangi)	N3	M0
	Evre IV	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

Tablo 2-2Meme Kanserinde klinik TNM evrelemesi 2003 (American Joint Committee on Cancer- AJCC)

PRİMER TÜMÖR: T	
T_x	Primer tümör saptanamamaktadır
T₀	Primer tümör bulgusu mevcut değil
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuler karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başında kitlesiz Paget hastalığı
T1	Tümör boyutu 2 cm ya da daha küçük
T1mic	Maksimum boyutu 1 mm veya daha az olan mikroinvazyon
T1a	Maksimum boyutu 1mm'den büyük 5 mm'den küçük tümörler
T1b	Maksimum boyutu 5 mm'den büyük 10 mm'den küçük tümörler
T1c	Maksimum boyutu 1 cm'den büyük 2 cm'den küçük tümörler
T2	Maksimum boyutu 2 cm'den büyük 5 cm'den küçük tümörler
T3	Maksimum boyutu 5 cm'den büyük tümörler
T4	Tümör herhangi bir alan boyutunda, göğüs duvarına ya da cilde direk yayılım
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b	Ciltte ülserasyon ve/veya aynı memede satelit nodüller ve/veya ödem
T4c	T4a ve T4b birlikte
T4B	Enflamatuvar karsinom
<u>BÖLGESEL LENF BEZLERİ: N</u>	
N_x	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememiş (örn.daha önce çıkarılmıştır)
N₀	Bölgesel lenf metastazı bulunmamaktadır
N1	İpsilateral koltukaltında bir ya da fazla mobil lenf bezinde metastaz
N2	İpsilateral koltukaltında bir ya da fazla lenf bezinde metastaz; fakat bu lenf bezleri etraf dokulara yapışık; paket oluşturmuş
N3	Tümörün bulunduğu taraftaki mammaria interna (MI) lenf bezi grubuna metastaz
<u>UZAK METASTAZLAR: M</u>	
M_x	Uzak metastazların varlığı değerlendirilememiş
M₀	Uzak metastaz bulunmamaktadır
M1	Uzak metastaz bulunmaktadır

2.4. Meme Kanseri Tedavi Yöntemleri

Meme kanserinin tedavi şekline, tümörün evresine göre karar verilir. Tedavi edilebilir olup olmadığı da yine kanserin evresine bağlıdır. Meme kanserinde tedavi modaliteleri sistemik ve lokal olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. Kemoterapi ve Endokrin tedavi sistemik tedavi grubuna dahil edilirken; Cerrahi tedavi ve Radyoterapi lokal tedavi grubundaki tedavi şekilleri olarak sıralanabilir.

2.4.1. Kemoterapi

Kanser hücrelerinin öldürülmesini sağlama ve büyümesini kontrol altına alma amacıyla hastalara antikanser ilaçların uygulandığı tedavi şeklidir. Kemoterapi, kan dolaşımı sayesinde vücudun her yerine dağılması, tüm doku ve organları etkilemesi sebebiyle sistemik bir tedavi şeklidir. Tek başına ya da diğer kanser tedavi modaliteleri ile birlikte uygulanabilir. Diğer tedavi yöntemlerini tamamlamak amacıyla yapılan kemoterapiler, adjuvant kemoterapi olarak adlandırılır. Kanserli hücreler, tıpkı normal hücrelerinkine benzer bir hücre siklusuna sahiptir. Kemoterapide kullanılan doğal veya sentetik kimyasal, biyolojik ajanlar ve hormonlar, özellikle çoğalan hücrelere karşı seçici öldürücü etkiye sahiptirler¹¹.

Kemoterapi genellikle damar yoluyla hastaya uygulanır; hap ya da şurup şeklinde, oral olarak da hastaya verilen kemoterapi ilaçları bulunmaktadır. Bununla birlikte kas ya da deri altına veya tümöre direk olarak enjeksiyon şeklinde tatbik edilen kemoterapi ilaçları da mevcuttur. Bu ilaçlar ve hastaya nasıl verileceği her hasta için ayrı ayrı planlanır ve hazırlanır. Hastanın yaşı, genel sağlık durumu, kanserin evresi, varsa diğer sağlık sorunları, geçmişte yapılmış olan tedaviler gibi hastadan hastaya değişen parametreler göz önüne alınarak bir tedavi reçetesi oluşturulur. Meme kanseri tedavisinde kemoterapi, genellikle üç ila altı aylık bir süre içerisinde hastaya uygulanır. İlaçların hastaya verilen süreleri günlük, haftalık, aylık ya da hastanın ilaçlara gösterdiği tepkiler göz önüne alınarak değişiklik gösterebilir. Kemoterapi ilaçları sağlıklı hücreleri de etkilediklerinden, genel olarak hastaya ara verilmeden uygulanmazlar. Hastaya uygulanacak olan fiziksel muayeneler, kan testleri, BT görüntüsü alma, MR taramaları ve röntgen çekimleri sayesinde kemoterapinin hastalar üzerindeki etkileri kolaylıkla gözlemlenebilir. Kemoterapinin yaygın olarak hastalar üzerinde gözlenen yan etkileri arasında, saç dökülmesi, mide bulantısı, kusma ve yorgunluk sayılabilir. Bunların dışında, enfeksiyon riskinin artması, ağız içi yaraları, tat almadaki değişiklikler, ishal ya

da kabızlık, iştah azalması, el ve ayaklarda karıncalanma gibi olası yan etkilerden de söz edilebilir¹².

2.4.2. Endokrin Tedavisi

Başta meme kanseri olmak üzere, hormonların bazı kanser çeşitlerinin gelişiminde büyük bir rolü vardır. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 75'ini hormon reseptörü (HR) pozitif meme kanserleri oluşturmaktadır. Hormonal tedavi, metastatik olmayan HR pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde, cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi ile gerçekleştirilen ilk tedavi şekline sonra, vücudun her hangi bir yerinde kalmış olabilecek kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasını amaçlar. Yan etki olarak kabul edilebilir bir profile sahiptir ve genel sağkalım avantajı sunar. Östrojen ve/veya progesteron reseptörleri pozitif olan meme kanseri vakalarında hormonal tedavi, hedefe yönelik tedavi şeklinde adjuvan tedavinin önemli bir parçasıdır. Hormon tedavisi ile östrojen hormonu bloke edilerek, hormonun aktif duruma geçip meme kanseri hücrelerine çoğalma uyarısı yapması engellenir. HR pozitif kanserli birçok hasta için en az diğer tedavi yöntemleri kadar etkili olduğu söylenebilir. Meme kanserindeki yan etkileri nadiren tedaviye ara verilecek kadar şiddetlidir¹².

2.4.3. Cerrahi

Meme kanserinde erken evrede tedaviye, standart olarak cerrahi işlem ile başlanır. Tümörün ve yayıldığı tüm lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması meme kanserinin günümüzdeki en etkin tedavisidir. Meme cerrahisi; meme dokusunun tamamen çıkarılması (total mastektomi), meme koruyucu cerrahi ve onkoplastik cerrahi olarak 3'e ayrılabilir. Meme koruyucu cerrahiden sonra memede nüks gelişmesi durumunda mastektomi sıklıkla tercih edilen cerrahi bir yöntemdir. Memenin, genellikle aynı zamanda koltukaltı lenf bezleriyle beraber çıkartıldığı cerrahi yöntem, basit mastektomi işlemidir. Modifiye radikal mastektomi (MRM) ise meme cerrahisinde en sık kullanılan yöntemdir. Memenin tümü, koltukaltı lenf bezleri, göğüs kaslarını saran ince zar ve bazen de göğüs duvarı kaslarının bir bölümünün çıkartıldığı cerrahi işlemidir. Yaygın olarak tercih edilme sebepleri arasında uzun süren bir işlem olmaması, ölüm riski olasılığının az olması, kozmetik açıdan güzel sonuçların elde edilmesi, rekonstrüksiyon için daha uygun bir yöntem olması sıralanabilir^{12,13,14}.

Radikal mastektomi ise günümüzde kanserin göğüs kaslarına sıçradığı durumlarda, tüm memenin göğüs kasları ve lenf bezleriyle birlikte çıkartıldığı cerrahi

işlemdir. Çalışmalarda, radikal mastektomi yapılan meme kanserli hastalarda, yaşam süresi ve lokal nüks bakımından önemli gelişmeler sağlandığı bildirilmiştir^{15,16}.

Uzak organ metastazı yapmamış tümörlü hastalarda, hastalığın kontrolünü sağlamak ve yaygınlığını anlamak amacıyla koltukaltı tüm lenf bezleri ve lenf kanalları çıkartılmalıdır.

Meme koruyucu cerrahi ise, meme kanserinin I. ve II. evresinde bulunan hastalarda uygulanır. Meme koruyucu tedavinin uygulanabilmesi için, hasta, klinik ya da mamografik olarak rezidüel kanser bulgusu saptanmayacak biçimde çıkarılabilecek soliter bir tümöre sahip olmalıdır. Ayrıca hastada radyoterapi uygulaması için herhangi bir engel bulunmamalıdır çünkü cerrahi işlem sonrası tedavinin tamamlanabilmesi için radyoterapi uygulanması gerekmektedir¹⁷. Meme koruyucu cerrahide meme tümüyle çıkarılmaz, korunur; sadece tümör, çevresindeki bir miktar hastaliksız meme dokusu ile birlikte çıkarılır. Yöntemin uygulanabilmesi için hastanın meme boyutunun büyük tümör boyutunun küçük olması gerekir. Böylece işlem sonrasında memede şekil bozukluğu olma risli azalır.

Lumpektomi (tümörektomi), sadece tümörün ve küçük oranda çevre dokunun çıkarılması anlamına gelmektedir. İşlem sonrasında genellikle kalan meme dokusuna radyoterapi uygulanır.

Memedeki tümör çıkarılırken, plastik cerrahi işlemi ile memenin estetik olarak tekrar yapıldığı cerrahi işleme onkoplastik cerrahi denir. Tüm memenin çıkartıldığı durumlarda yerine diğer memeye benzer bir yapı yerleştirilir.

MKT'nin amacı, meme dokusunun estetiğine zarar vermeden, tümör kontrolünde MRM kadar başarı sağlayabilmektir¹².

2.4.4. Radyoterapi

Radyoterapi, iyonlaştırıcı ışın kullanılarak, kanserli hücrelerin öldürülmesi ya da çoğalmasının engellendiği, bu sırada da sağlıklı dokuların minimum düzeyde zarar görmesinin amaçlandığı bir tedavi şeklidir.

Radyoterapi tarihi, 1895 yılında Conrad Röntgen'in X-ışınlarını keşfetmesiyle başlamıştır. 1950lere kadar 300 kV enerji seviyesindeki X-ışınlarıyla gerçekleştirilen eksternal radyoterapi, yüzeysel tümörlerin tedavisinde sıkça kullanılmıştır. 1950lerde daha yüksek enerjili cihazların ve Co-60 tedavi ünitelerinin geliştirilmesiyle daha derin

yerleşimli tümörlerin tedavisi gerçekleştirilebilmiştir. 1952 yılında ilk defa Lineer hızlandırıcılar, 1971’de ise ilk bilgisayarlı tomografi cihazı kullanılmıştır. RT’de kullanılan medikal lineer hızlandırıcılar, elektronları radyo frekanslı bir elektrik alanı aracılığıyla, düz ve havası boşaltılmış bir odacıkta, düz bir hat boyunca, 4 MeV’den 25 MeV’lik kinetik enerjilere ulaştırırlar¹⁸. Bu makineler, elektronlar, elektronların hedef materyale çarpıtılmasıyla oluşturulan fotonlar veya bunların kombinasyonlarıyla tedavi etmede kullanılır.

Radyoterapi, uygulanma şekline göre 2’ye ayrılır; Eksternal (harici) radyoterapi olarak adlandırılan teknikte, radyasyon kanserli bölgeye dışarıdan uygulanırken, İnternal (dahili) radyoterapi tekniğinde ise radyoaktif kaynaklar, çeşitli araçlar kullanılarak direk olarak kanserli doku içerisine veya yakınına yerleştirilerek uygulanır. Tedavi şekli tümörün büyüklüğü, şekli, evresi gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Radyoterapi’nin başlıca amacı, yan etki ve toksisiteyi minimum düzeyde tutarak, tümörü lokal olarak yok etmektir. Bugüne kadar bu amaca yönelik olarak bir çok teknoloji geliştirilmiştir. Brakiterapi ve operasyon sırasında uygulanan radyoterapi bu amaca ne kadar çok hizmet etseler de, bu uygulamalardaki klinik sınırlamalardan dolayı Eksternal Radyoterapi, Radyasyon Onkologları tarafından hemen hemen tüm kanser tipleri için esas kabul edilen tedavi şekli haline gelmiştir.

Eksternal radyoterapi hastaya, sabit SSD ve izosentrik ışınlama olmak üzere 2 farklı teknikte uygulanır.

Sabit SSD tekniğinde, her bir alanda hastanın cildi üzerinde alanın merkezinde tedavi cihazının özelliklerine bağlı olarak kaynak cilt mesafesi (SSD) 80 ya da 100 cm olacak şekilde ayarlanır. SSD mesafesi tüm alanlar için sabittir. Hastanın ışınlanacak tüm alanları cilt üzerine işaretlenir. En büyük dezavantajı, her bir alan set-upında SSD’nin yeniden ayarlanmasıdır.

İzosentrik Işınlama tekniğinde ise ışınlanacak olan alanların tümünde kaynak tümör mesafesi yine cihaz özelliğine bağlı olarak 80 ya da 100 cm’ye ayarlanır. İzosentrik set-up, cihazın dönme hareketinin tek bir noktada gerçekleşmesini sağlar. İzosentrik, kolimatör eksenini ile gantri ekseninin kesişme noktasıdır. Hasta hareketsiz, gantri hareketlidir. SSD değişken olup, kaynak eksen mesafesi (SAD-source axis distance) sabittir. Alan izosentrikde tanımlanır.

Meme kanseri tedavisinde de, genel olarak tercih edilen radyoterapi tekniği eksternal radyoterapidir. Özel durumlarda, hekimin tercih ettiği ve hastanın tedavi şeklini kabul ettiği durumlarda hastaya brakiterapi yöntemleri de uygulanabilmektedir.

Eksternal RT, hastaya meme cerrahisi sonrası ilk 6 ay içerisinde yapılmaktadır. Genellikle haftaiçi her gün tedaviye girecek şekilde, yaklaşık 5-6 hafta boyunca uygulanır. Hedef volüme 1,8-2 Gy fraksiyon dozu ile toplamda 45-50 Gy doz verilir. Bu tedavinin ardından, tercihen elektron tedavisi uygulanan tümör yatağına 10-15 Gy arasında bir ek ışın tedavisi (boost) yapılabilir.

Radyoterapi radikal, adjuvan veya palyatif amaçlı uygulanabilir ve tedavi öncesi bu karar net olarak verilmelidir. Tümörü tamamen kontrol altına almak amacıyla uygulanan tedavi radikal radyoterapidir. Adjuvan radyoterapi ise, ana tedaviye yardımcı bir tedavi yöntemidir. Kür şansı olmayan hastalarda varolan hastalık belirtilerini azaltarak, hastanın yaşam kalitesini arttırmaya yönelik tedavilere ise palyatif amaçlı radyoterapi denilmektedir.

Lumpektomi yapılmış meme kanserli hastalarda memeye mutlaka postoperatif olarak radyoterapi uygulanması gerekir. Kombine olarak uygulanan tedavi şekli yaklaşımına meme koruyucu tedavi (MKT) denilmektedir. Postoperatif radyoterapi, MKT'nin olmazsa olmazı iken MRM uygulanan hastaların tümüne uygulanmamaktadır. Radyoterapinin, erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahiden sonra lokal nüksleri önemli derecede azalttığı çeşitli çalışmalarla da kanıtlanmıştır. Ayrıca yine erken evre meme kanserinde modifiye radikal mastektomi yapılmış hastalarda ameliyat sonrası adjuvan radyoterapi, doğru teknik ve uygun dozlarla uygulandığı takdirde iyi lokal kontrole ilave olarak yüksek sağkalım da sağladığı için yeniden popüler hale gelmiştir. IV. evre meme kanserinde, beyin ve kemik metastazlarına ait semptomların tedavisinde palyatif amaçla kullanılmaktadır. Bu metastazların oluşma olasılığını azaltmak amacıyla da profilaktik ışınlama yapılabilir⁴.

Günümüzde bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler sayesinde, kanser tedavisinde farklı amaçlarla ve zamanlarda, tüm kanser hastalarının yaklaşık % 70'inde kullanılan radyoterapi tekniğinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle görüntüleme yöntemlerinde, radyoterapi cihazlarında ve planlama sistemlerindeki gelişmeler, kanser tedavisinde daha kompleks uygulamalar yapılarak tümöre yüksek radyasyon dozları verilirken çevre dokuları maksimum düzeyde koruyabileceğimiz kompleks uygulamalar

yapabilme imkanı sağlamaktadır. Meme kanserinde radyoterapinin uygulanma şekli; ışınlanacak bölgeye, hastanın anatomik yapısına, kritik organların ışınlanacak olan bölgeye yakınlığına göre değişiklik göstermektedir. Radyoterapide yapılan planın uygunluğu, hastaya verilmek istenen dozun tümörü homojen şekilde sarması, sağlıklı dokulara isabet eden radyasyon dozlarının uluslararası topluluklar tarafından kabul edilen tolerans dozları içerisinde olması gibi kriterlere göre tespit edilir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan bu eksternal radyoterapi teknikleri, üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) olarak 3 başlık altında toplanabilir.

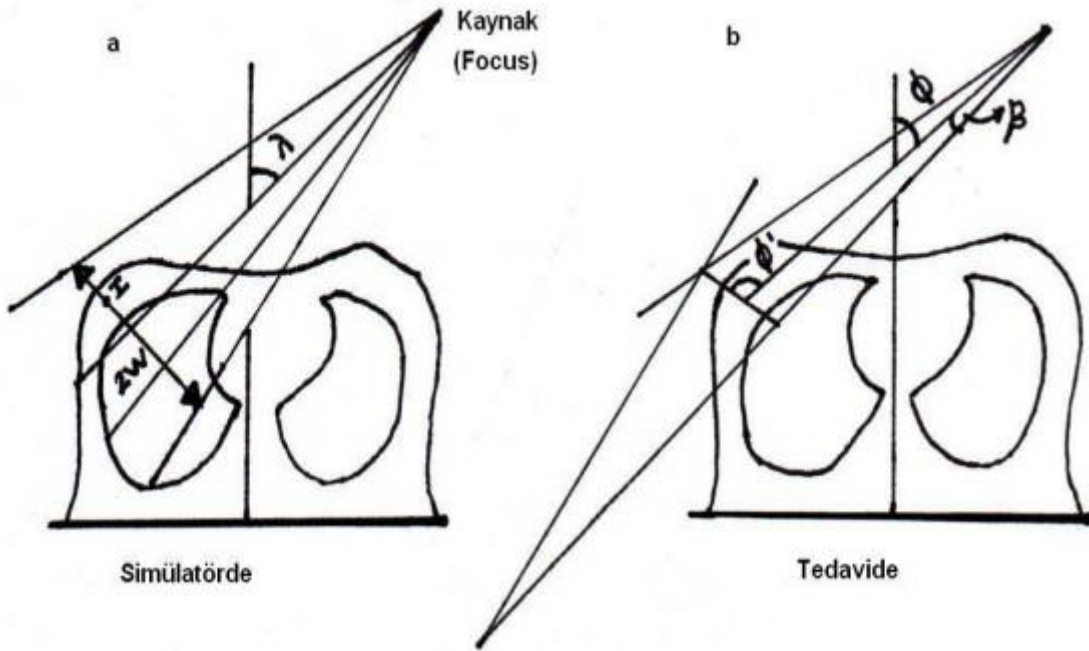
2.4.5. Meme Kanserinde Kullanılan Radyoterapi Teknikleri

Radyoterapi uygulama yöntemlerinde teknolojinin gelişmesiyle paralel olarak ilerlemeler kaydedilmiştir. Meme radyoterapisi uygulaması da tarihsel olarak değişikliklere uğramıştır. Örneğin 1896-1920 yılları arasında hastalarda ileri derecede eritem oluncaya kadar RT uygulaması devam etmiştir¹⁹. 1920'lerde sistematik eksternal tedaviye Coolidge tüplerinin icadı ile başlanabilmiştir. Keynes tarafından Ra iğneleri meme ışınlamalarına uygun hale getirilmiştir²⁰. 1928'deki bir röntgenoterapi kitabında meme ışınlamasında tanjansiyel alan tanımlaması yapıldığı görülmüştür. Yine aynı tarihlerde meme radyoterapisi pre ve post operatif olarak yapılmaya başlanmış, tümör hücre popülasyonu ve cerrahi sonrası yayılımı engellemek amacıyla günümüzde olduğu gibi preoperatif RT uygulanmıştır¹⁹. 1930-1949'lu yıllarda yine tanjansiyel alanlar kullanılırken, aksilla bölgesi için karşılıklı 2 alan, supra bölgesi için ise tek bir ön alan ışınlaması yapılmıştır. Ortovoltaj X-ışını cihazlarının kullanılmaya başlamasıyla birlikte Mustakallio 1940lı yıllarda Evre I meme kanserinde korunmuş memeyi ortovoltaj koşullarda tedavi etmeyi başarmıştır. 1950'lerde Cs-137 ve Co-60 kaynakları kullanan tedavi cihazlarıyla, 1955'ten sonra ise lineer hızlandırıcıların kullanımı ile meme RT'si devam etmiştir⁵.

1970li yıllarda meme ışınlamaları sabit SSD tekniği ile konvansiyonel simülör kullanılarak yapıldı. Konvansiyonel simülasyon tekniği ilk defa Rush Üniversitesi Medikal Merkezi'nde geliştirilmiştir. Tedavi alanları her bir hastanın göğüs duvarına uygun, akciğer dokusunu koruyacak şekilde açılırdı. Bunun için simülör filminde ya da floroskopide görülebilecek eksternal markırlar hasta göğüs duvarı üzerine yerleştirilirdi. Bu amaçla kullanılan lehim teli, göğüs duvarının orta noktasına, göğüs

duvarı kontürüne uyumlu bir şekilde konumlandırılırdı. Tedavi alanı içerisinde lenf nodlarının girip girmemesine göre bu lehim telleri hastanın farklı farklı bölgelerine de yerleştirilebilirdi.

Meme RT planlamasında targette optimal ve homojen bir doz dağılımı sağlarken, kritik organlardaki dozu minimuma indirilebilmeyi sağlayan tanjansiyel alanlar kullanılmaktadır. 2-boyutlu planlama yapılırken otomatik veya manuel konturmetre kullanılarak, ışınlanacak olan bölgenin merkezinden transvers (aksiyel) kesit kontürü alınır. Alınan kontürün doğruluğu oldukça önemlidir. Bu kesit kontürü dikkate alınarak tanjansiyel alanlar yerleştirilirdi. Manuel konturmetreyle, kağıt üzerine alınan kontur üzerine medial ve lateral giriş noktaları işaretlenir ve bu noktalar bir doğru ile birleştirilirdi. Bu doğruyu içeren düzleme "seperasyon düzlemi" denir. Bu doğrusal çizginin ortasından tedavi hacmini ikiye bölen dik bir doğru çizilir. Kontürden, vertikal derinlik (d) ve farazi eşmerkez medyal uzaklığı (x) elde edilir. Şekil 2-2'de sabit SSD tedavisi için tek kesit üzerinde oluşturulan tanjansiyel alanlar görülmektedir²¹.



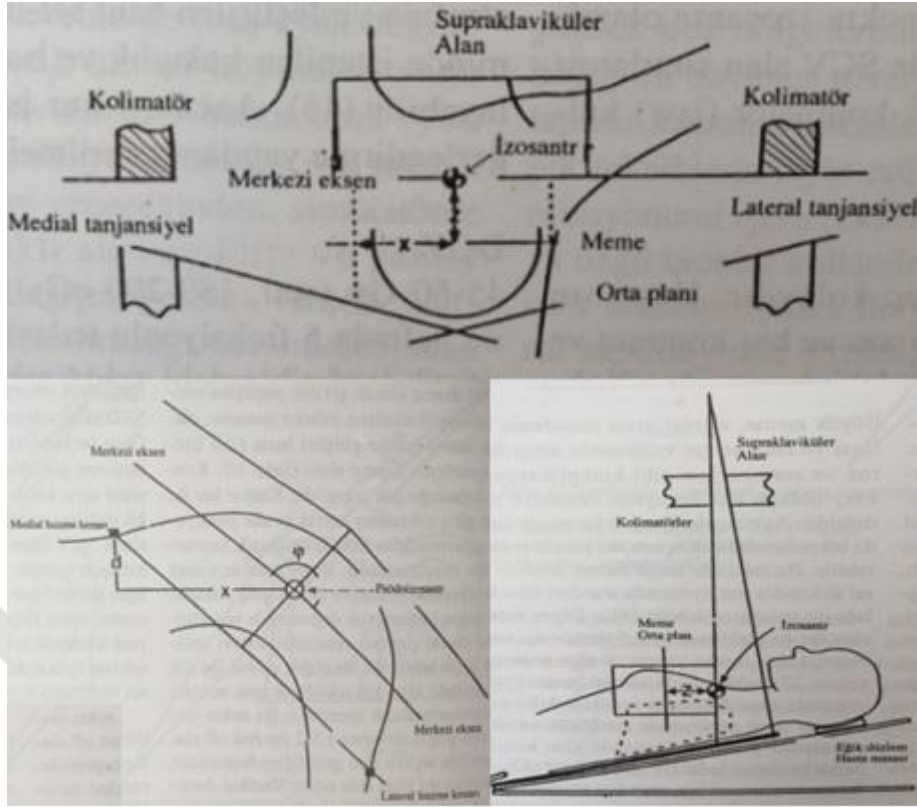
Şekil 2-2 Sabit SSD tedavide tanjansiyel alanların transvers kesitte görünüşleri
a) Simülátörde, b) Tedavide (β = diverjans açısı)

SSD mesafesi medyal kenarda meme cetveli yardımıyla belirlenir. Alan açıları medyal ve lateral alan sınırlarının ortasına yerleştirilen kurşun teller üstüste gelinceye kadar simülátör kafasının döndürülmesiyle belirlenir. Açılar ipsilateral akciğer, kalp ve

karşı memeyi alan dışında bırakacak şekilde seçilmeye çalışılırdı (alignment açısı) ve bu şekilde doz hesaplama yapılırdı. Tanjansiyel ışın açıları (iç ve dış) merkez (aksiyel) ışının dikeyle yaptığı açıdır. Simülasyon sırasında simülatör masa ve kolimatör açıları sıfır derecede tutulurdu. Tanjansiyel alan açıları toplamı 180^0 'dir. Tanjansiyel alanların arka sınırlarında herhangi bir diverjans bulunmaz, açılar aynı düzlemededir. Meme arkasındaki akciğer dokusunun alan içerisine girmesi engellenemez bir durum olmakla birlikte, akciğerin ışınlanan volümünün 2-3 cm civarında alan içine girmesi kabul edilebilir bir durumdur. Alanlar ayrıca hasta üzerine çizilirdi²².

Hastalığın evresine göre tedavi alanları içerisine lenf nodları da ilave edilir. Bu bölgeler için tanjansiyel alanlara ilave alanlar eklenir. Supra alanı için SSD hastanın midsternal hattı üzerinde, kullanılan cihazın özelliğine göre 80 ya da 100 cm'e ayarlanır, medulla spinalis ve özofagusu alan dışında bırakmak amacıyla $10-15^0$ gibi gantri açıları verilir. Tanjansiyel alanlar ve supra alanında alan çakışması ya da alanlar arası doz düşüklüğü oluşmaması için alanlar üzerinde gerekli düzenlemeler yapılırdı.

Birbirinden bağımsız hareket edebilen asimetric kolimatörler yardımıyla açı diverjansları ortadan kalkar, böylece alan kesişimi söz konusu olmaz. Geçmiş dönemlerde kullanılan eski teknoloji cihazlarda asimetric kolimatör sağlanamadığından bu amaç için yarı ışın kesiciler kullanılırdı. Fakat yarı ışın kesici blokların % 3-5 oranında ışın geçiriciliği gibi dezavantajlarından dolayı özellikle teknolojik cihazların da kullanımının artmasıyla birlikte asimetric kolimatör tekniği yaygın hale gelmiştir²².



Şekil 2-3 İzosantrik meme tedavisinde alanların transvers, sagittal ve koronal kesitteki görünüşleri

Geçmiş dönemlerde meme radyoterapisinde sıkça tercih edilen SSD tekniği yerine daha sonraları, BT görüntülerinin tedavi planlamada kullanılmasıyla birlikte, izosentrik tedaviler tercih edilmeye başlandı. BT görüntüleri sayesinde kritik organlar daha kolay değerlendirilebilirken, hedef volümün lokalizasyonu yüksek doğrulukla tespit edilebilmektedir. Şekil 2-3'te asimetrik kolimatör tekniği kullanılarak yapılan izosentrik meme tedavisinde alanların hasta üzerindeki yerleşimleri görülmektedir²¹.

2.4.5.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

Konformal Radyoterapi (KRT), kritik dokulardaki dozu minimize ederken, yüksek izodoz hatlarının hedeflenen hacmi çepeçevre sarıp, şekline uygun ("konform") olarak şekillendirildiği radyoterapi tedavisidir.

Önceleri uygulanan 2-boyutlu klasik radyoterapide, hastanın ışınlanacak olan bölgesinden alınan tek bir dış kesit üzerine kritik organ ve hedef hacim çizilip, uygun açılarda ışınlar yerleştirilir; bu ışınların dozimetrik karakterlerine göre izodoz hatları kesit üzerine elle çizilirdi. Akciğer ve kemik gibi farklı yoğunluktaki dokularda

oluşacak doz farklılıkları manuel hesaplanır, doz dağılımı bu hesaplara göre şekillendirilirdi.

Işınlanması hedeflenen tümör hacmini, normal doku ve organların boyutlarını değerlendirebilmede oluşan yetersizlikler, verilmek istenen dozun hesaplamasında oluşan hatalar, hedef hacim dışı ışınlanan doku hacmini tam olarak tahmin edememe, tedaviyi kesin olarak doğrulayamama gibi nedenler 2-boyutlu radyoterapinin eksiklerinden bazılarıydı. 3-boyutlu radyoterapi ile bu eksiklikler giderilmiş, hedeflenen hacme istenen doz verilirken sağlıklı dokuların radyasyondan korunması sağlanmıştır²³.

Konformal tedavi teknikleri çalışmalarına 1950 ve 1960'lı yıllarda bir çok grup öncülüğünde başlandı. Bu çalışmalar bilgisayar kontrollü radyoterapinin uygulanmaya başlandığı 1970li yıllara kadar devam etti. Tedavi planlama sistemlerine ilk 3-boyutlu (3B) yaklaşımı (3-boyutlu doz hesaplama ve görüntüleme) Sterling ve arkadaşları tarafından getirilmiştir^{24,25,26}. Fakat çalışmaları sonucunda istenen seviyede kullanışlı bir 3-boyutlu tedavi planlama sistemi (3BTSP) elde edilememiş, sadece görsel bir proje olarak görülmüştür. Brown Üniversitesi, Rhode Island Hastanesi çalışanlarından Reinstein ve arkadaşları ile McShan ve arkadaşları tarafından, klinik olarak kullanıma oldukça uygun olan “ışın gözü görüntüsü” –“beam’s eye view (BEV)” adı verdikleri, tedavi planı yapan kişiye radyasyon kaynağının perspektifinden ışının merkezi eksen boyunca tıpkı simulasyon radyografından elde edilen görüntü benzerinin oluşturulup planlama sistemlerine ilave edilmesiyle 3BTSP için ilk adım atılmıştır²⁵. BEV ile hedef volümün ışın tarafından geometrik kapsamı görüntülenmekte, koruma blokları ve çok yapraklı kolimatörler (MLC-multileaf collimators) BEV ekranında belirlenmektedir. Tümörün ışınlanabileceği ve kritik dokuların korunabileceği en uygun gantri, kolimatör ve masa açısı bu ekran üzerinde görülüp ayarlanabilmektedir.

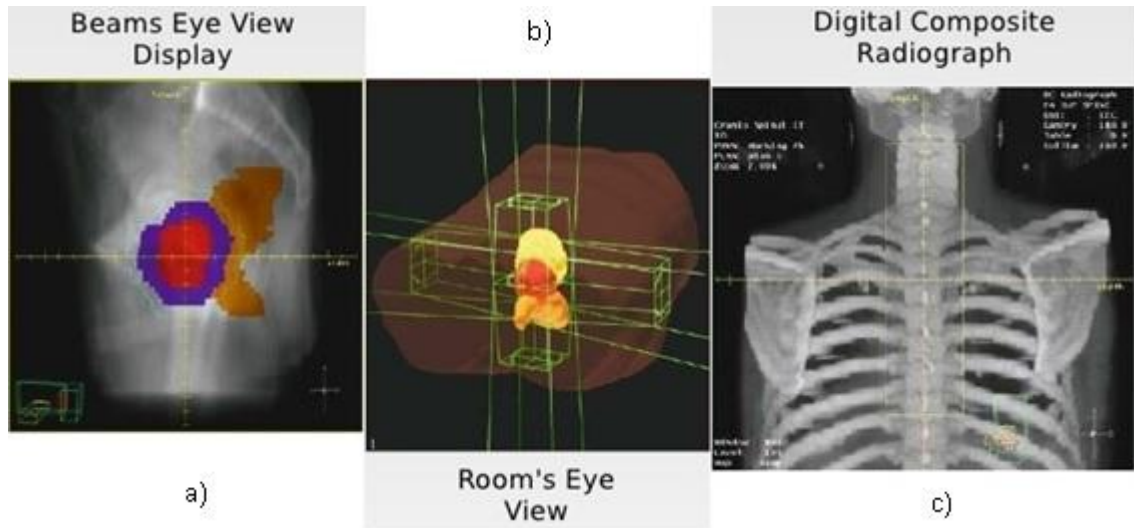
Bilgisayarlı tomografi (BT) cihazlarının hayatımıza girmesiyle birlikte 3-boyutlu planlama sistemlerinin gelişimi de hız kazanmıştır. 1983'te Goitein ve Abrams ve Goitein'in arkadaşları tarafından geliştirilen sistem, yüksek kalitede BEV görüntüsü üretebilmekte ve dijital BT data ile hesaplanan radyografik imajları görüntüleyebilmekteydi. Hesaplanan radyografiler, günümüzde “dijital rekonstrükte radyografi” (DRR-digitally reconstructed radiograph) olarak isimlendirilmiştir.

DRR, Web²⁷ tarafından “X-ışını kaynak pozisyonundan 3B BT data matrisleri boyunca ışın izleme (ray-tracing) ile rekonstrükte edilen planar radyografi” olarak

tanımlanmıştır. Bu görüntüler ilk kez radyoterapide kullanılmak üzere Goitein²⁸ tarafından sunulmuştur. İmaj kalitesi çok da iyi olmasa da, Goitein tarafından anatomik yapıları tanımlamak için kontrast iyileştirmelerinin kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu iyileştirmelerin, kemik ve kontrast yapıları görebilmek için sadece yüksek BT numaralarının kullanılabileceği olası olduğu yerlerde yapılabileceği öne sürüldü.

BT numaraları, sırasıyla kesit kalınlığı ve kesitler arası boşluk tarafından belirlenen voksellerden türetilir. Radyoterapide kullanılan DRR görüntüleri yeni nesil 3-boyutlu planlama bilgisayarları tarafından geliştirilmiştir. 3B tedavi planları yapabilmek için BT data setlerine ihtiyaç duyulur. Planlama amaçlı yapılan rekonstrüksiyonun daha doğru olabilmesi için fazla sayıda BT kesitleri içeren BT data setleri kullanılmalıdır. Yapılan araştırmalarda, kritik organların daha doğru şekilde çizilmesi ve kaliteli DRR elde edilmesi için, 50-100 arasında kesit sayısına sahip BT data setlerinin kullanılması gerektiği gösterilmiştir^{29,30}.

1986 yılında ilk olarak Washington Üniversitesi'nde geliştirilen “eş zamanlı oda gözü görüntüsü” (REV-room's-eye-view) gibi üstün özelliklere sahip 3-boyutlu planlama sistemleri bir çok grup tarafından araştırılmıştır. REV, tedavi odasının içerisindeki herhangi bir lokasyonu simüle ederek, planlayıcıya bir görüş noktası sağlar. Şekil 2-4'te BEV, REV ve DRR'a ait görüntüler gösterilmiştir¹⁹.



Şekil 2-4 a) BEV, b) REV ve c) DRR görüntüleri

BT ve magnetik rezonans (MRI) gibi modern görüntüleme teknikleri sayesinde, bazen Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gibi fonksiyonel görüntüleme aygıtlarından da yardım alarak, hasta anatomisinin üç boyutlu olarak kolayca görüntülenebilmesi sağlanır. Bu ileri teknoloji görüntüleme sistemleri ile hekimler, ışınlamak istedikleri tümör dokusunun yerleşim yerini yüksek hassasiyetle tanımlayabiliyor, tümörün diğer kritik organlarla olan ilişkisini de kolayca tespit edebilmektedirler.

X-ışını BT simülasyon cihazları ve üç boyutlu tedavi planlama sistemlerinin (3BTPS) ticari varlığından 1990'ların başından itibaren söz edilebilir. Bu sistemler için günümüzün radyoterapi standartları olarak bahsetmek mümkündür^{24,31,32,33}. Radyoterapi tedavi planlamaları için BT görüntülerinin tercih edilmesinin sebebi, yüksek "uzaysal doğruluk" (Spatial Accuracy) adı verilen, uzaydaki diğer noktalarla ilişkisinin doğru ve kesin olarak kaydedildiği bir uzaysal noktaya sahip olmasıdır. MR ile benzer uzaysal doğruluğa sahip olsalar da, MR görüntüleri 3B planlama için uygun fiziksel ve geometrik bilgiyi sağlayamamaktadır. Ayrıca, BT görüntüleri voksellerden oluşur ve her bir voksel, elektron yoğunluğunu ifade eden Hounsfield Unit (HU) değerlerini verir. Her bir dokudan geçen X-ışınlarının zayıflatma değeri sayısal olarak saptanır. -1000 ile +1000 arasındaki sayılardan oluşan bu skala, suyun zayıflatma değerini 0 kabul eder. BT görüntülerinde kemik-hava gibi farklı yoğunluktaki organlar rahatça görüntülenebilir.

3-boyutlu konformal tedavi planları, hedef (target) volümün şekline göre, volümü içine alacak şekilde birden fazla radyasyon alanı kullanılarak oluşturulur. Radyasyon yoğunluğu her bir ışın için de üniformdur. Doz dağılımı konformitesini artırabilmek için gerekli ışın alanlarına wedge, bolus, koruyucu bloklar veya kompanse filtre gibi ek ışın şekillendiriciler kullanılabilir. Wedge ve kompanse filtreler radyoterapide doz dağılımlarını değiştirmek, doku eksikliğini kompanse etmek ve hedef volümde homojen doz dağılımı elde etmeyi sağlarlar. Hasta doku eksikliğini kompanse etmek için kullanılan ve doku eşdeğeri kabul edilen bolus, özellikle yüzeye yakın bölgelerin ışınlanmasında cildin daha iyi doz almasını sağlamak ve doz dağılımını cilt yüzeyine doğru çekmek amacıyla kullanılan bir materyaldir.

Işını şekillendirmek ve sağlıklı dokuları korumak amacıyla kurşun blok ya da günümüzde teknolojik cihazların tümünde bulunan MLC sistemleri kullanılır. Yıllar içinde radyasyon tedavisindeki teknolojik ilerleme devam etmiş; bilgisayar kontrollü

çok yapraklı kolimatör sistemleri (MLC) ve cihaz üzerine entegre edilmiş volümetrik görüntüleme sistemleri ile donatılmış medikal lineer hızlandırıcılar kanser tedavisinde yerlerini almışlardır.

MLC sistemleri sayesinde ışın otomatik olarak şekillendirilir. Her bir alan için ayrı ayrı dökülen blokların cihaz kafasına takılması için tedavi odasına girip çıkma gereksinimi bu sistemler ile ortadan kalkmıştır. Cihaz kolimatör sistemi üzerine eklenen MLC sistemleri sayesinde kritik dokular daha rahat korunabilmekte, ışın yoğunluğu değiştirilerek tümörün şekline göre uygun doz dağılımları sağlanabilmektedir.

Işınlanacak bölgenin şekline, bulunduğu yere ve kritik organlara olan yakınlığına göre ışınların gantri, kolimatör ve masa açıları değiştirilebilir.

3BKRT tedavi planlama süreci şu şekildedir;

- Hasta pozisyonlandırılması ve immobilizasyon
 - Hasta, BT cihazı masası üzerine uygun sabitleme araçları kullanılarak immobilize edilir. Yatış koşullarının, tedavide de birebir aynı şekilde olması gerektiği için hasta olabildiğince rahat olmalıdır. Kullanılan sabitleme araçları, yatış pozisyonu, hasta koordinat sistemi gibi bilgiler hasta dosyasına kaydedilmez. Tedavi öncesi hastanın doğru pozisyonlandırılması için hasta üzerine referans noktalar işaretlenir.
- BT görüntüsünün çekilmesi ve tedavi planlama sistemlerine (TPS) aktarılması
- Anatomik yapıların tanımlanması
 - Tedavi planlama sistemlerinin kontürlenme istasyonlarında hastanın kritik organları ve ışınlanması hedeflenen yapılar çizilir. Tümörün yüksek hassasiyetle çizilebilmesi için yumuşak dokuların daha iyi görüntülenmesini sağlayan MRI ve PET gibi görüntüleme sistemlerinden yardım alınabilir. Hastaya ait BT görüntüleri ve diğer yardımcı görüntüleme sistemlerinden elde edilen imajlar üstüste bindirilerek tümörün şekli belirlenir (füzyon).
 - Volüm tanımlamaları için, Uluslararası Radyoloji Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (ICRU) tarafından yayınlanan ICRU 50, 62 ve 83. raporlarındaki bilgiler ve prensipler kullanılmaktadır.

- Hasta anatomi bilgilerinin TPS'ne aktarılması
- Hedef hacim için doz tanımlaması ve kritik organlar için doz sınırlamalarının yapılması
- Uygun tedavi planlarının oluşturulması,
 - Tümörün şekil ve yerleşimine uygun olarak tedavi alanlarının yerleştirilmesi
 - Kullanılan cihaz teknolojisine göre kritik organların korunmasını sağlayan koruyucu blok ya da MLC'lerin alan içine yerleştirilmesi
 - Uygun doz dağılımı elde etmek için ihtiyaç halinde doz şekillendiricilerinin kullanılması
 - Tedavi alanlarının doz ağırlıkları değiştirilerek doz dağılımı istenilen şekle sokulabilir
- Dozun hesaplanması
 - Kullanılan planlama sistemi içerisindeki algoritmalar kullanılarak doz hesaplaması yapılır
 - Uygun doz normalizasyon parametreleri kullanılarak tümör ve kritik organlarda istenen dozların elde edilmesi sağlanır.
- Radyoterapi planının değerlendirilmesi
 - Hesaplamanın ardından doz volüm histogramı adı verilen doz-hacim (cc veya %) bilgilerinin olduğu grafik incelenip plan değerlendirilmesi yapılır. Amaç; hedef hacmin verilmek istenen dozu alması ve çevre dokuların tolerans dozlarını aşmamasıdır.
- Hekim onayının alınması ve tedavi planının dökümantasyonu
- Tedavi planlarının uygulanması ve doğrulanması
 - Plan bilgileri tedavi cihazı konsöllerine aktarılır ve cihazda uygulanır olup olmadığı kontrol edilir.
 - TPS'nde oluşturulan DRR görüntüleri kullanılarak, hastanın tedavi planına uygun olarak yatış pozisyonuna getirilmesi sağlanır (set up); hasta üzerine alan merkezi işaretlenir, hasta üzerinde görülen

kaynak-cilt mesafesi (SSD) tedavi planıyla aynı olacak şekilde ayarlanır.

- Hastaya ait tedavi planının kalite kontrolü uygun dozimetrik yöntemler kullanılarak yapılmalı, monitör unit (MU) değerleri de ölçülerek hesaplanan değerle karşılaştırılmalıdır.

Radyoterapide planlama ve kayıtlamada merkezler arası ortak bir dil oluşturabilme amacıyla, Uluslararası Radyoloji Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (ICRU) tarafından yayınlanan ICRU 50 ve 62. raporlarındaki volüm tanımları günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir. 1993 yılında yayınlanan **ICRU 50** raporundaki volüm tanımları şöyledir³⁴;

- **GTV** (Gross Tumor Volume): Elle hissedilebilen, CT, MR gibi tanı araçları ile tespit edilebilen tümör volümüdür.
- **CTV** (Clinical Target Volume): GTV etrafında teşhis edilemeyen subklinik bölgelerin var olduğu düşünülmekte. GTV'yi ve bu bölgeleri de içine alan volümüdür.
 - **CTV = GTV + sub klinik bölge**
- **PTV** (Planning Target Volume): Tanımlanan dozun CTV tarafından absorbe edilebilmesi için geometrik farklılıklar ve hatalar gibi olası tüm etkileri hesaba katarak CTV'ye gerekli mesafe ilave edilip elde edilen volümdür.
- **TV** (Treated Volume): Işınlanmak istenen tedavi volümünde doz dağılımına göre referans izodoz seçilir. Seçilen izodozun kapsadığı volüm, tedavi edilen volüm olarak tanımlanır.
- **IV** (Irradiated Volume): Normal doku toleranslarına göre anlamlı olabilecek dozları alan volüm olarak tanımlanır. Teknolojideki gelişmeler ve konformal terapinin kullanılmasıyla bu limitler azaltılmaktadır.
- **OAR** (Organ at Risk): Planlanan tedavi alanı içinde kalacak, radyasyon duyarlılığı nedeniyle tedavi planında doz değişikliğine neden olacak yapılardır.

1999 yılında **ICRU 62** yılında 50. rapora ek olarak tanımlanan volümler şu şekildedir³⁴;

- **IM** (Internal Margin): Anatomik referans noktalara göre CTV'nin boyut, şekil ve pozisyonundaki (yutkunma, solunum, kalp atımı, mesane-rektum doluluğu, gibi) değişiklikleri hesaba katar.
- **ITV** (Internal Target Volume): CTV'nin hareketlerini hesaba katan, set-up belirsizliklerini hesaba katmayan volüm olarak tanımlanır.

$$\text{➤ } \mathbf{ITV = CTV + IM}$$

- **SM** (Set-up Margin): Hasta pozisyon değişikliği, aygıtların mekanik farklılığı, set-up hataları ve insan faktörü gibi tedavide farklılık oluşturabilecek kaynakları gözönünde bulundurulmasını sağlar.
- **PRV** (Planning Organ at Risk): OAR'de beklenmedik yüksek dozları önlemek için PTV içinde riskli volümlerin belirlenmesi gerekir³⁴.

$$\text{➤ } \mathbf{PRV = OAR + marj}$$

Meme kanserinde, 3-boyutlu konformal radyoterapi ışınlamaları, izosentrik ışınlama (SID) tekniği kullanılarak hastaya uygulanır.

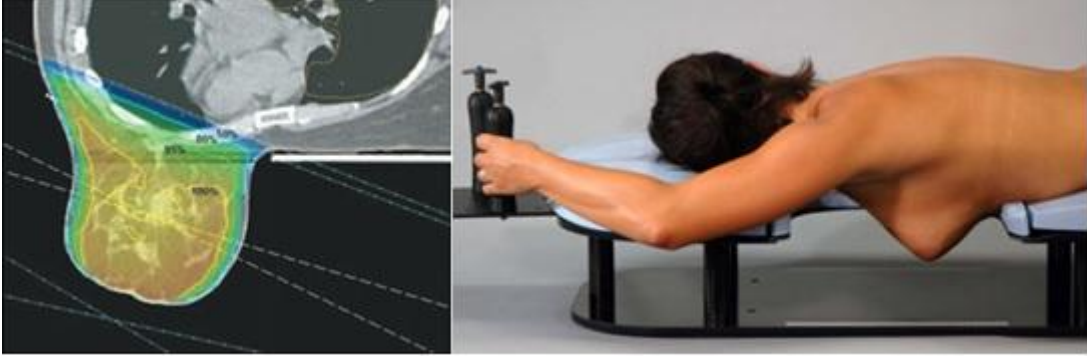
Meme kanseri radyoterapisinde amaç hedef hacimde homojen bir doz dağılımı sağlarken, sağlam dokuları da olabildiğince radyasyondan korumaktır. Bu amacı yerine getirebilmek için meme ışınlamasında çeşitli teknikler kullanılır. Meme ışınlamalarında doz sınırlayıcı komşu organlar arasında akciğer, kalp, medulla spinalis, özefagus ve diğer meme sayılabilir. Meme radyoterapisinde;

- ✓ Hedef hacimdeki dozu $\pm\%5$ sapma içerisinde tutmak
- ✓ Bitişik alanlarda oluşabilecek sıcak (doz fazlalığı olan bölgeler) veya soğuk (düşük doz bölgeleri) bölgelerin olmamasına özen göstermek
- ✓ Mammaria interna (MI)'nin yeterli doz alması
- ✓ İpsilateral akciğer dozunun minimuma indirilmesi
- ✓ Karşı memenin alacağı dozu minimize etmek
- ✓ Mediastinal dokuların korunması
- ✓ Tedavi planının kolay uygulanabilir olması

gibi durumlara dikkat edilmelidir⁵.

Tedavi planı gerçekleştirilecek olan hastanın BT görüntülerini çekebilmek için, hasta BT masası üzerine ipsilateral kol alan dışında kalacak şekilde en azından 90⁰ açıyla yukarı kaldırılır, alnın üzerine ya da kafa arkasına alınır. Bazı merkezlerde, memeyi superior olarak kaldırabilmek, kardiyak dozlarını düşürmek ve eğer daha sonra bilateral meme ışınlanması gerekirse simetriyi sağlamak amacıyla iki kol da baş üzerine kaldırılıp sabitleme sağlanan immobilizasyon aracı da kullanılabilir. Hastanın yatış pozisyonunu sabitlemek amacıyla düz ya da eğik düzlem meme boardları (breast board), vakumlu yastık gibi sabitleme araçları kullanılır. Meme boardları, yüksek geçirgenliğe sahip doku eşdeğeri karbonfiber materyalden yapılmış olmalıdır. Meme boardları üzerine bilek ve kol destek sistemleri yerleştirilebilir. Bu sistemler, her bir hastanın yatış şekline, kol ve dirsek açılarına göre pozisyonlandırılabilirler. Üretici firmaya göre değişen farklı açılara sahip hareketli baş yükselticiler sayesinde, hastanın üst ekstremitesi belli açılarla yukarı kaldırılabilir. Özellikle sabitlemesinde baş yükseltici kullanılan hastaların, açı verilen panelden aşağıya doğru kaymalarını engellemek amacıyla kalça sabitleme aparatları kullanılabilir. Hasta baş altına yerleştirilen baş yastıklarıyla hastaya daha rahat bir yatış pozisyonu sağlanabilir. Bunların dışında hasta baş kısmı altına vakumlu yastık yerleştirilebilir; hastanın baş ve kol kısmına tedavi için uygun pozisyon verildikten sonra yastık vakumlanır ve hastanın yatış şeklini alır. Kalça sabitleme aparatı sayesinde de hastaya rahat bir yatış pozisyonu sağlanmaya çalışılır³⁵. Meme RT'sinde kullanılan immobilizasyon araçları, kliniğin rutinine göre değişiklik gösterir. Hastanın BT'deki pozisyonu, kullanılan sabitleme araçları mutlaka hasta dosyasına not edilmelidir. İmkan varsa hasta yatış pozisyonu fotoğrafı çekilerek dosyaya eklenebilir.

Hastanın başı kontralateral meme tarafına doğru çevirilir. Genellikle hastalar sırtüstü (supine) pozisyonda yatırılır. Bazı büyük memeli hastalarda simülasyon ve set up sorunlarına karşılık dekübit (yan yatış pozisyonu) ya da yüzüstü (prone) pozisyon tercih edilebilir. Şekil 2-5'te meme radyoterapisi için prone yatış pozisyonu ve tedavi planına ait doz dağılımı görülmektedir¹⁹. Bu pozisyonlarda da standart alan sınırları kullanılır³⁶.



Şekil 2-5 Meme radyoterapisi için prone yatış pozisyonu ve tedavi planına ait doz dağılımı

Hasta üzerine klinik sınırlar bakır tel yardımıyla işaretlenir. Hastanın merkezi olarak nitelendirilecek olan, hedef volüme en yakın mesafeden lazerler yardımıyla seçilen 2'si lateralde simetrik olarak, 1'i de posteriorda olmak üzere 3 nokta, hasta cildi üzerine silinmeyecek şekilde tatuaj yapılarak işaretlenir. Bu noktaların bulunduğu BT kesidi sıfırıncı kesittir ve planlamada oluşturulan alan merkezleri tedavi esnasında hasta üzerinde işaretlenirken bu noktalar referans alınarak gerekli kaydırmalar yapılır. Tomografisi çekilen bölgenin görüntüleri tedavi planlama sistemlerinin kontürlleme istasyonlarına gönderilir, kritik organ ve hedef volüm çizilip tedavi planlama işlemine hazır hale getirilir.

3-boyutlu konformal meme radyoterapisinde eğer tek başına meme ışınlanması yapılacaksa, ışınlanacak olan memeyi görecek şekilde 2 tanjansiyel alan açılır. Karşılıklı olarak birbirini gören alanların meme altı ve akciğer dokusu içerisinden geçen kenarlarının üstüste gelmesi sağlanır. Açılar; kontralateral meme, ipsilateral akciğer ve eğer sol meme ışınlanacak ise kalp, alanlar içerisine girmeyecek ya da minimum oranda girecek şekilde seçilir. Akciğer dokusu hava ile dolu olması nedeniyle çok düşük yoğunluğa sahiptir. Elektronların ve fotonların bu homojen olmayan (inhomojen) dokulardaki davranışları normal yoğunluktaki homojen dokulardan oldukça fazla farklılık gösterir. Planlama sistemlerinde bulunan inhomojenite düzeltme algoritmaları sayesinde akciğer gibi inhomojen yapılarda oluşan dozlar yüksek doğrulukla tespit edilebilir. Alanların ışınlanan meme tarafından geçen kenarları, meme üzerinden en az 2 cm uzaklık bırakacak şekilde açılır, böylece ışınlanacak memenin, hastanın nefes alış veriş hareketi ile alan dışına çıkma olasılığı ortadan kalkar ve cilt dokusu da istenen miktarda radyasyon dozu almış olur.

Yeni nesil lineer hızlandırıcıların tümünde bulunan MLC yapıları sayesinde meme konformal olarak ışınlanırken, kritik organlarda da istenen şekilde koruma sağlanır. Meme organı, yapısı itibariyle dozların meme ucunda yoğunlaşmasına neden olmaktadır. Dozları homojen hale getirebilmek için iki taraflı olarak alanlara wedge yerleştirilebilir. Yine aynı amaçla alanlara ait doz yoğunluğu (weight) değiştirilebilir. Genellikle 4-6 MV foton enerjileri kullanılır.

Tedavi planlama sistemlerine ait doz-volüm histogramları (DVH) ile hedef volüm ve kritik organların aldığı dozlar kontrol edilir, herhangi bir organda istenmeyen dozların oluşması durumunda, yapılan planlamada değişiklik yapılır.

Meme kanseri tedavisinde normal dokular için definitif doz-volüm tanımları (constrain) tam olarak oluşturulmamıştır. Fakat ipsilateral akciğerin 20 Gy alan volümü (V_{20Gy}) ve pnömoni riski arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Lind ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen dozimetrik çalışmada 20 Gy alan akciğer volümünün % 29 ve altında olduğu durumlarda, herhangi bir klinik veya radyolojik pulmoner komplikasyon vakası görülmemiştir³⁷. Benzer çalışmalar akciğer kanseri için de gerçekleştirilmiş, tüm akciğer dokusu için, 20 Gy alan volümün % 32'nin altında olduğu hastalarda, yüksek grad pnömoni rapor edilmemiştir³⁸. Meme RT'sinde kardiyak dozları ile ilgili doz ve volüm sınırlamaları ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir³⁹.

Nodal bölgelerin tedavisinde BT planlama, bu bölgelerde yeterli doz dağılımı oluşup oluşmadığını kontrol etmek açısından kolaylık sağlamaktadır. Supra ve aksilla bölgelerindeki lenf nodlarını ışınlamak amacıyla tanjansiyel alanlara ek, bu alanlarla çakışmayacak şekilde ön ve arka alandan açılar eklenir. Set up kolaylığı sağlaması ve alan çakışmalarını önlemek amacıyla tüm alanlar için tek bir izosentir noktası seçilir ve alanlar asimetrik olarak açılır. Supra ve aksilla alanlarına, medulla spinalis ve özefagus gibi kritik organları dışarıda bırakmak amacıyla ipsilateral meme tarafına doğru gantri açısı verilir.

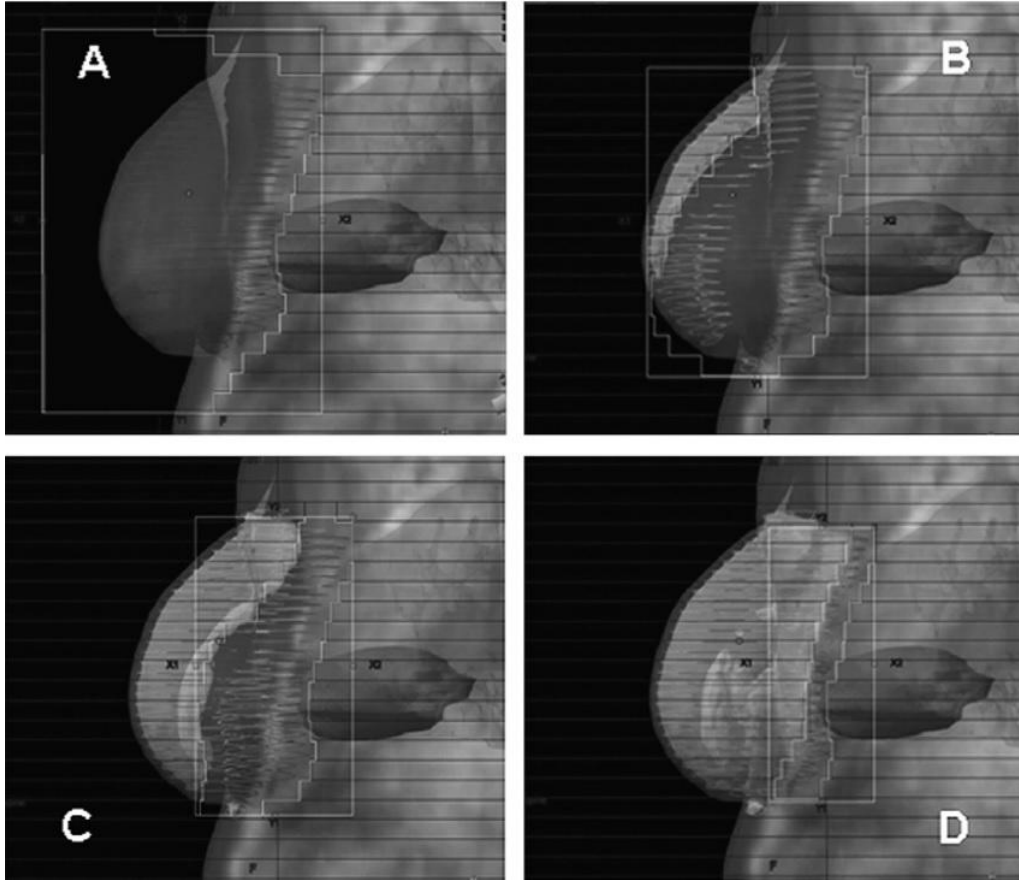
Mastektomi sonrası göğüs duvarı radyoterapisi uygulamalarında, tüm meme dokusu çıkartıldığından dolayı cilt dozunu artırmak, homojen doz dağılımı sağlamak amacıyla tedavi planlarında yaygın olarak bolus kullanılmaktadır. Hastaya boluslu ve bolusuz planlar yapılarak farklı fraksiyon sayılarıyla belirli oranlarda hastaya kümülatif olarak uygulanmaktadır.

3-boyutlu konformal radyoterapi altında sayabileceğimiz, yeni nesil lineer hızlandırıcılarda da özellikle opsiyon olarak bulunan “alan içinde alan tekniği” (“field-in-field tekniği”) de meme radyoterapisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.4.5.2. Alan İçinde Alan Tekniği (Field in Field-FinF)

Teknik, birçok yerde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) tekniğinin bir alt tekniği olarak görünse de aslında konformal radyoterapiden çok da farklı değildir. Hedeflenen hacim üzerinde açılan konformal alanların hesaplanması sonrasında oluşan yüksek doz bölgelerinin, MLC’ler kullanılarak bloklanması mantığına dayanmaktadır.

Konformal tedavi alanların hesaplanması sonucu oluşan yüksek doz bölgelerini kapatmak amacıyla bu alanların birebir aynısı olan ek alanlar oluşturulur. Yüksek doz bölgeleri, bu ek alanlardaki MLCler kullanılarak kapatılır. Oluşturulan ek alanların doz ağırlıkları oldukça düşük olup doz dağılımı istenen seviyeye getirilinceye kadar bu ağırlıklar değiştirilebilir. Şekil 2-6’da FinF tekniğinde oluşturulan açık alan ve bu alanlara ait alt alanların BEV görüntüleri gösterilmektedir⁴⁰.



Şekil 2-6 Eksternal açık alan (A-D) ve alt alanlara (subfields) (B-D) ait BEV görüntüleri

Özellikle FinF tekniği opsiyonu içeren Varian Eclipse TPSlerinde, aslında özellik olarak birbirinin aynısı olup biri diğerinin alt alanı olan alanlar birbiri içerisine yerleştirilir (merge) ve cihaz tarafından bu şekilde ışınlanma yapılır. Diğer planlama cihazlarında da uygulanabilen teknikte ışınlanma esnasında alanlar birbiri içine giremez, her biri farklı birer tedavi alanıymış gibi ışınlanma yapılır. IMRT'ye benzer olarak MLCler kullanılarak alan içinde farklı doz yoğunluğuna sahip bölgeler oluşturulsa da IMRT planlarındaki gibi optimizasyon kullanılmamakta, hesaplamalar yapıldıktan sonra DVH elde edilmektedir. IMRT planlamalarında olduğu gibi DVH, planlama yapan kişi tarafından önceden oluşturulmamaktadır. Bu gibi özellikleri nedeniyle konformal RT planlamayla benzerliklerinin daha fazla olduğu söylenebilir. Fakat teknikte alan içinde alan oluşturulduğu için, her FinF tedavi planı yapılan hastada plan kalite kontrolü yapılmalı, daha sonra hasta tedaviye alınmalıdır.

Bu çalışmada da, sadece meme ışınlaması yapılan hastalara FinF tekniği uygulanmıştır.

2.4.5.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)

IMRT, terim olarak istenen doz dağılımı sağlayacak şekilde, tedavi alanının herhangi bir pozisyonunda nonuniform bir akının hastaya uygulandığı bir radyasyon tedavi tekniğidir. Plan optimizasyonu tedavi kriterleri, tedavi planlayıcı tarafından oluşturulur ve “ters planlama (inverse planning)” metodu kullanılarak optimal akı profilleri meydana gelir. Bu amaçla oluşturulan akı dosyaları bilgisayar kontrollü, yoğunluk ayarlı ışınları uygulayabilecek hardware ve software özelliklerine sahip lineer hızlandırıcıya elektronik olarak iletilir.

IMRT'nin klinik uygulamasının en az 2 gereksinimi var; kritik organlarda minimum doz, hedef hacimde de maksimum dozu sağlamak amacıyla birden fazla açıdan uygulanan tedavi alanları için inhomojen akı haritaları oluşturabilen tedavi planlama bilgisayarı ve planlanan inhomojen akının hastaya uygulayacak olan sistem. Klinik kullanımdan önce bu sistemlerin düzenli aralıklarla kontrolleri gerekmektedir. IMRT tekniğinin genel prensibi, hastayı farklı yönlerde birden fazla açı ya da sürekli dönen bir ark sistemiyle tedavi etmektir. Tedavi planlama programları her bir ışını yüksek sayıdaki küçük alanlara böler.

IMRT tekniğinin kullanımına, 1990'ların başında ABD'de Peacock IMRT planlama sistemi ve MIMIC cihazı ile başlanmıştır. (North American Scientific, NOMOS

Radiation Oncology Division, Cranberry Township, PA, ABD). Uygulamada kullanılacak cihazların özelliklerine göre farklı IMRT uygulamaları mevcuttur: Sabit gantri IMRT ve Ark Temelli IMRT (IMAT).

Sabit gantri IMRT tekniği, 3BKRT'ye benzer şekilde birden fazla ışının sabitlenmiş gantri açılarındaki hastaya uygulandığı tekniktir. İstenen doz akı haritası bilgisayar kontrollü MLC sistemleri ile oluşturularak nonuniform ışın demetleri elde edilir. Teknik, MLC hareketleri ile dozun uygulanması arasındaki ilişkiye bağlı olarak iki şekilde uygulanmaktadır. Bunlar “dur ve ışınla (step and shoot)” ve “sürekli (dynamic)” IMRT teknikleridir. Step and shoot yönteminde önce MLC yaprakları yapılan plana göre istenen konuma hareket eder ve sabitlenir, cihaz daha sonra doz uygulamasına geçer. Yani doz uygulaması ve MLC hareketleri farklı zamanlarda gerçekleşir. Dinamik IMRT yönteminde ise ışınlama esnasında MLCler sürekli hareket halindedir, yani MLC hareketleri ve doz uygulaması eşzamanlı olarak gerçekleşir^{41,42}.

Ark Temelli radyoterapi ise IMRT planlarının cihazın gantrisi hasta etrafında dönerek uygulandığı tekniktir. Gantri dönerken MLC yaprakları dinamik olarak hareket halindedir.

IMRT tekniği, hedef hacmi kapsayan doz dağılımını artırdığı, daha homojen planlar oluşturulduğu ve konformal tekniklere kıyasla düşük kritik organ dozları sağlamayı amaçladığı için günümüzde sıkça kullanılan tekniklerden biri olmuştur. Meme radyoterapisinde, meme ya da göğüs duvarı, lenf nodları gibi alanların genellikle kompleks ve irregular yapısından dolayı çok geniş tedavi alanlarına ihtiyaç duyulmaktadır. IMRT tekniği, kalp ve akciğer gibi kritik organ dozlarını düşürürken, potansiyel olarak hedef hacimdeki doz kapsama oranını artırmaktadır. Meme ve göğüs duvarı IMRT ışınlamalarında, tekniğin üstünlüğü, bir çok enstitü tarafından rapor edilmiştir^{39,43,44}. Teknikte tüm ışınlar tek bir izosentirda toplanır; 3BKRT planlarında olduğu gibi ışınlanacak bölgelere ayrı ayrı alanlar açmak yerine, alanlar bütün hedefleri içine alacak şekilde açılır, korunması gereken bölgeler MLC sistemleri ile kapatılır. MLClerin kapanma, açılma, açıldığı ya da kapandığı bölgelerde kalma sürelerine göre ışının yoğunluğu değiştirilmiş olur.

IMRT tekniği kullanılacaksa dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan birisi de meme ve tümör yatağına ait volüm tanımlarının 3BKRT'ye kıyasla çok daha dikkatli bir şekilde yapılmasıdır. Çünkü MLC yaprakları ışınlanacak volüme göre

şekillenir, ışınlanacak bölgeler tam olarak ışınlanırken, tanımlanan volüm dışındaki bölgeler tam olarak korunmaya çalışılır.

IMRT tekniği ile farklı dozların uygulanacağı hedef volümler aynı anda ışınlanabilir. “Simultane Entegre Boost (simultaneously integrated boost)” adı verilen teknik ile meme ve daha sonradan tümör yatağına uygulanacak olan ek tedavi aynı zamanda uygulanır, böylece hastanın tedavi fraksiyon sayısı azalır ve hastanın tedavi sırasındaki yaşam kalitesi potansiyel olarak artar⁴⁰.

Klinik randomize çalışmalarda, IMRT ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında memede daha iyi kozmetik sonuçlar elde edildiği görülmüştür. IMRT ile artan doz homojenitesi memesi alınan hastalarda çok daha önemli hale gelir. Bir çok sol meme kanseri hastasında, sol anteriorde inen koroner arter adı verilen LAD’ın, target volümün içine doğru uzandığı görünür. Literatürde, bu arterin hedef içinde kalan hacminin tam doz almasıyla sol meme radyoterapisinde kardiyak ölümlerinde artışın gerçekleştiği rapor edilmiştir. IMRT gibi modern RT teknikleri ile kalp dozları anlamlı şekilde azalır. Bu tekniklerle gelecekte meme RT’si ile tüm sağkalım oranında artış, kardiyak bazlı ölümlerde de azalma görüleceği tahmin edilmektedir⁴⁵.

Bununla birlikte, IMRT’de 3BKRT tekniğine göre daha fazla alan kullanılmaktadır. Kullanılan demet ve segment sayısının artmasıyla hastanın aldığı monitör unit (MU) sayısı ve tedavi süresi artar. Daha fazla düşük doz alan bölgenin oluşmasına neden olmaktadır. Doğan ve ark.nın⁴⁶ yaptığı meme çalışmasında IMRT tekniği ile ışınlanan hastaların özellikle düşük doz alan humerus hacminin alan sayısına bağlı olmaksızın 3BKRT planlarındaki dozlardan daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmada 9 alanla yapılan IMRT planlarında karşı meme ve karşı akciğer dozlarında da artış olduğu gözlenmiştir. Tiroid dozlarının, yine alan sayısına bağlı olmaksızın 3BKRT planlarına kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir. IMRT planlarında kalbin düşük doz alan hacimlerinde de artış gözlenmiştir. İpsilateral akciğer dozlarının yüksek doz alan hacimlerinin IMRT planlarında 3BKRT’ye kıyasla azaldığı görülse de düşük doz alan hacimlerin daha fazla olduğu rapor edilmiştir. IMRT planlarında görülen düşük doz volümlerdeki artış ikincil kanser riski düşüncesini de beraberinde getirmektedir. IMRT tekniği, hastaya uygulama öncesinde bir çok dozimetrik kontrolün yapılmasını gerektirir. Yapılan herhangi bir dozimetrik hata hastaya yanlış doz uygulanmasına neden olabilir. IMRT tekniğindeki bu dezavantajlar planlayıcıların meme radyoterapisinde

farklı tedavi tekniklerine yönelmelerine sebep olmuştur. Konformal RT ile IMRT'nin hastaya farklı fraksiyon sayılarında uygulanma şekli olan “Hibrit IMRT”, ya da ek alanlar kullanılarak yüksek doz bölgelerinin MLCler ile kapanması prensibine dayanan FinF teknikleri de IMRT'den uzaklaşma arayışlarından bazılarıdır.

2.4.5.4. Meme Kanserinde Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (IGRT)

IMRT tekniğinin yüksek kalite ve doğrulukla uygulanmasını sağlamak amacıyla geliştirilen IGRT tekniği, aslında bir radyoterapi uygulama tekniği değildir. IGRT tekniğinde, radyasyon alanını tam doğrulukla belirlemek ve radyoterapi sırasında normal doku dozlarını minimum seviyede tutmak amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda tedavi öncesi ya da sırasında hastadan görüntüler alınır, yapılan planın ne oranda gerçekleştirilebildiği kontrol edilir.

Esasen radyoterapide alan doğruluğunun kontrol edilmesi yeni keşfedilmemiş olup, bu konudaki araştırmalar 1980lere kadar dayanmaktadır. O tarihlerde port filmler kullanılarak yapılan kontroller, teknolojik gelişmelere paralel olarak 1990larda yerini MV portal görüntüleme, floroskopik takip, ultrason, marker temelli görüntüleme gibi tekniklere bırakmıştır. Günümüzde ise EPID adı verilen flat panel görüntüleme, KV dijital görüntüleme ve hastanın 3-boyutlu BT görüntüsünün alınabildiği KV-CBCT / MV-CBCT (CBCT-cone beam computed tomography) görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. IGRT sayesinde setup hataları minimize edilir, fraksiyonlar arası ve tedavi sırasındaki organ hareketleri kontrol altına alınmış olur. Hedef hacim hareketleri, tümör boyutundaki değişiklikler (büyüme-küçülme), hastadaki kilo değişikliği nedeniyle hedef çevre dokulardaki değişiklikler, IGRT tekniğinin endikasyonları arasında sayılabilir⁴⁷.

KV radyogramların karşılaştırılması, iki ortogonal görüntünün kıyaslanması, cihazda alınan MV görüntülerin planlama sisteminden gönderilen DRR görüntüleriyle karşılaştırılması 2-boyutlu (2B) IGRT teknikleri olarak değerlendirilir. 2B görüntülemeler hacim bilgisi içermedikleri için uygulamalarda yetersiz kalmıştır. Lineer hızlandırıcılarda hastanın 3B BT görüntülerinin alınmasını sağlayan CBCT görüntülerinin planlama bilgileriyle kıyaslanması ise 3B IGRT tekniğidir. IGRT, küçük hedef hacimlerine az fraksiyonda (1-3-5 fraksiyon gibi) çok yüksek dozların verildiği stereotaktik RT tekniği ve IMRT teknikleri gibi küçük PTV marjlarının kullanıldığı ve hızlı doz düşüşünün görüldüğü planlama tekniklerinde mutlaka kullanılması gereken bir

yöntemdir. IGRT ile hedef hacim ve kritik organlar görüntülenerek ışınlanan alan sürekli kontrol altında tutulmaktadır. Bu sayede IGRT, Adaptif RT'nin ortaya çıkmasına da zemin hazırlamıştır. Hedef hacimdeki değişiklikler, hasta anatomisinde oluşan farklılıkların görüntülenmesi ile bu hastalara yeniden tedavi planı oluşturma fikri (Adaptif RT) ortaya çıkmıştır. Oluşan anatomik değişiklikler tedavi planının değiştirilmesi gerekliliğini getirir. Böylece tedavi sırasında, uygulanan plan üzerinde yeniden doz dağılımı optimizasyonu yapılarak tedavi planı hastanın yeni koşullarına adapte edilmiş olur⁴¹. Günümüzde çok yaygın olmasa da tedavi sırasında hasta planında değişiklik yapma imkanı sunan, adaptif RT yapabilmeyi sağlayan linak cihazları ve planlama sistemleri mevcuttur (Uzay Neşteri-Cyberknife, Tomoterapi, vs).

Set-up hataları ve inter-fraksiyon (fraksiyonlar arası) organ hareketi gibi sorunları ortadan kaldırmak amacıyla adaptif RT kullanılırken, intra-fraksiyon (fraksiyon sırasında) solunum sırasındaki tümör hareketini gözönünde bulundurmak amacıyla “gating” adı verilen “nefes kontrol” sistemleri kullanılır. Hastalara uygulanan nefes kontrolü ile 4-boyutlu radyoterapi gerçekleştirilmiş olur. Nefes kontrollü radyoterapi tekniği meme radyoterapisinde sıkça kullanılan, IMRT'ye alternatif olarak sunulan tekniklerden bir tanesidir.

2.4.5.4.1. Meme Kanserinde Nefes Kontrollü Radyoterapi (Respiratory Gated Radiation Therapy-RGRT)

Kanser hastalarına uygulanan ışın tedavisinin, solunum hareketi takibi ile tümör hareketleriyle senkronize şekilde yapılmasını sağlayan tekniktir. 3BKRT'ye ek olarak solunum takibiyle planlamaya bir 4. boyut getiren teknik, özellikle akciğer, meme, prostat ve pankreas kanseri hastaları üzerindeki uygulamalarında yüksek tümör kontrolü sağladığı, normal dokularda da anlamlı doz farklılıkları oluşturduğu görülmektedir.

Nefes hareketi, ışınlanacak hedef hacmin tedavi alanı dışına çıkmasına ve sağlıklı dokuların istenmeyen dozlar almasına neden olabilir. Daha büyük marjlar verilerek oluşturulan hedef hacimler kullanılarak, tümörün tedavi alanı dışına çıkarak verilmek istenen dozun altında doz alması engellenebilir. Fakat bu yöntem, ışınlanan sağlıklı doku miktarının artmasına sebep olur. Bu problemi ortadan kaldırmak için uygulanan tekniklerden bir diğeri de nefes hareketini hesaba katan, farklı formlarda nefes kontrolü sağlayan radyoterapi teknikleridir⁴⁸. Nefes alışverişiyle oluşan organ

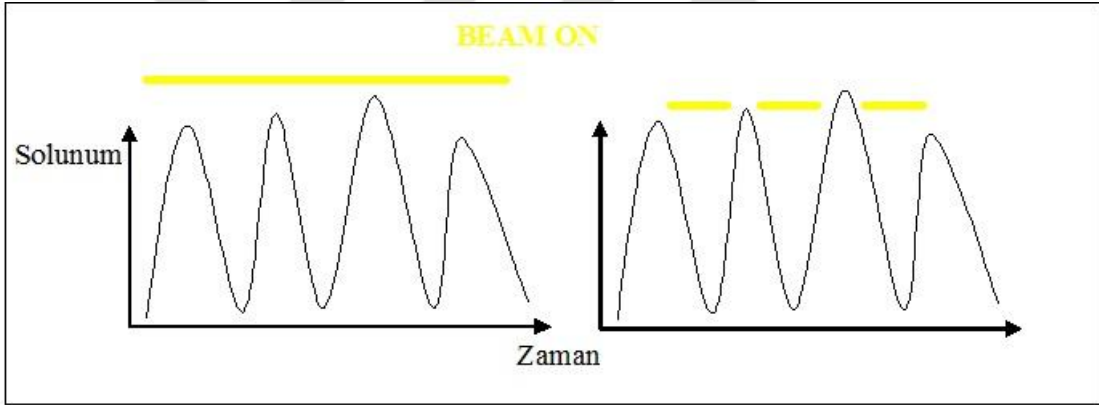
hareketlerinin takibini sağlamak amacıyla bir çok teknik geliştirilmiştir. **Solunum sinyali alıcı radyasyon tedavisi (Respiratory gating RT-RGRT)** ile tümör sadece belirli ve limitli bir nefes fazında ışınlanır. Hasta serbest nefes alır fakat normal nefes alış verişinden daha derin nefesler alıp vermesi önerilir. **Tümör izlemeli radyoterapi (tumor-tracking RT-TTRT)** uygulamasında tümör hareketi izlenerek ışınlama yapılır. Işınlama solunum hareketiyle senkronize şekilde, solunum esnasında hedef hacmi takip ederek gerçekleşir. **Nefes tutmalı radyasyon tedavisinde (breath-hold radiation therapy-BHRT)** hastaya derin bir nefes aldırılıp bir süre tutturulur ve hasta bu esnada ışınlanır. BHRT ve RGRT tekniklerinde, hastanın BT görüntüleri alınırken tayin edilen solunum döngüsünün belirli bir kısmında ışınlama yapılır, aksi takdirde cihaz ışınlamayı durdurur. **Abdominal kompres yönteminde** ise hastanın abdomenine, basınç uygulayıcı araçlar yerleştirilip hastanın kısa dalgaboylarında nefes alması sağlanır, böylece organ ve tümör hareket miktarları azaltılmış olur. Bu yöntemler, hasta nefes kontrolünde kullanılan yöntemlerden bazılarıdır^{48,49}.

Günümüzde solunum hareketini kontrol etmek için kullanılan sistemler şunlardır;

- Varian RPM – Gating ve nefes tutma (gating and breath hold)
- Elekta Aktif Nefes Kontrol Sistemi (Active Breath Control)
- Accuray Cyberknife Synchrony
- Novalis Brainlab ExacTrac
- Phillips Bellows system
- Anzai kemeri (Anzai belt)
- Calypso uyarı ışıkları (Calypso beacons)
- Abdominal Kompres (Abdominal Compression)
- Elekta Vücut Çerçevesi (Elekta body frame)
- CIVCO Vücut Çerçeve Sistemleri (CIVCO Body Frame)
- Medical Intelligence Vücut Fiksesi (Medical Intelligence BodyFix)

Özellikle sol meme kanseri hastalarında kalp ve ipsilateral akciğer dozunun anlamlı şekilde düşürülmesini sağlayan nefes kontrollü (Respiratory Motion) konformal radyoterapi teknikleri de IMRT tekniğine alternatif olarak gösterilebilir.

Respiratory gating (solunum sinyali ayırıcı sistem) ilk kez Japonya'da hasta tedavisinde kullanılmıştır⁵⁰. Bu teknikle, radyasyon sadece “gating penceresi- gating window” adı verilen daha önceden ayarlanmış, ışınlamanın gerçekleştirmek istendiği nefes aralığının tayin edildiği pencere kullanılarak yönetilir. Nefes aralığını belirleyen pencere, respiratory gating amacına bağlı olarak herhangi bir pozisyona yerleştirilebilir. Eğer amaç meme ve kalp dokuları arasındaki mesafeyi artırmak ise, gating penceresi nefesin en derin şekilde alındığı solunum fazına ayarlanır. Amplitud (genlik) gating ve faz (phase) gating olmak üzere iki farklı respiratory gating tekniği bulunmaktadır. Radyasyon, amplitud gating yönteminde solunum, hastanın nefes alma miktarına ve şekline göre belirlenen oynama genişliği aralığına (amplitud'a) ulaştığında; faz gating yönteminde ise hastanın önceden belirlenen solunum fazıyla aynı faza ulaştığında uygulanır. Şekil 2-7'de tedavi cihazının nefes kontrol sistemi ile senkronize şekilde çalışıp ışınlama yaptığı görülmektedir..



Şekil 2-7 Nefes kontrollü RT uygulanabilen tedavi cihazlarında, ışınlamanın solunum değişimleriyle senkronize görüntüsü

Yapılan klinik çalışmalarda, solunum hareketi yönetimi sistemlerinin özellikle meme kanserli hastalarda kullanımlarının kritik organ dozları açısından büyük yararlar sağladığı gösterilmiştir. Çalışmalar, sol meme kanserli hastalarda sağ meme kanserli hastalara kıyasla, radyoterapiye bağlı olarak geç kardiyak morbidite ve mortalite riskini artırdığını göstermiştir^{51,52}. Bu farkın sebebi sol meme kanserli hastalarda kalp dokusunun belirli bir oranda radyasyon tedavi alanları içine giriyor olmasıdır. Radyoterapiye bağlı kalp rahatsızlıkları radyoterapinin geç yan etkileri arasında sayılır, genellikle radyoterapiden 10 yıl sonraki dönemde sıklıkla gözlenmektedir. Kardiyak

problemlerine bağılı ölüm oranlarının 10 yıldan sonra giderek arttığı Darby ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir⁵³.

Taylor ve arkadaşlarının çalışmalarına göre ise teknolojik gelişmeler sayesinde kalp tarafından absorbe edilen radyasyon dozunun yıllar içerisinde azaldığı gözlemlenmiştir. Kalpte oluşabilecek yan etkilerin ortaya çıkması uzun zaman aldığı için yeni teknoloji radyoterapi yöntemlerinin kalp üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir⁵².

Çalışmalarda, meme hastalarında dikkat edilmesi gereken kritik organlardan biri olan akciğerde de absorbe edilen radyasyon dozuna bağılı olarak pnömoni riskinin de arttığı gösterilmiştir^{54,55}.

Bu çalışmada, solunum hareketi yönetimi amacıyla kliniğimizde bulunan Varian marka “Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi-Real-time Position Management System” (RPM, Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA) kullanılmıştır. Sistem kullanıcıya, nefes tutma ve gating (sinyal ayırıcı) tekniklerini kullanarak solunum takibi yapma imkanı sunar.

Anneli Edvardsson tarafından yapılan yüksek lisans tez⁵² çalışmasında, solunum kontrollü radyoterapi uygulamaları ile sol meme kanserli hastalarda kalp ortalama dozunun konvansiyonel tedaviye göre %46 oranında azaldığını göstermiştir. kaydedilmiştir. LAD dozunda %70 oranında fark tespit edilmiş bu farklar istatistiki olarak da anlamlı bulunmuştur. BHRT tekniği uygulamalarında meme ve kalp arasındaki mesafeyi artırabilmek için hastalara derin nefes aldırılıp tutturulur. Solunum manevraları sayesinde anterior göğüs duvarı genişlerken diyafram ve kalp aşağıya doğru çekilir. Bu da kalp ve meme arası mesafenin artmasına neden olabilir⁵². Bunun yanında derin nefes alışı ile hava ile dolan akciğer dokusunun yoğunluğu azalır, böylece daha az akciğer volümü ışınlanmış olur⁵².

2.4.6. Meme Kanseri Radyoterapisinde Tedavi Verifikasyonu- In-Vivo Dozimetri (IVD)

Yeni geliştirilen radyasyon tedavi teknikleri ve bunların klinikteki uygulamalarında, tanımlanan dozun güvenli ve doğru şekilde verilip verilmediğini doğrulamak son derece yüksek dikkat gerektirmektedir. Bu amaçla kapsamlı kalite güvence-quality assurance (QA) programları geliştirilmiştir. Bu programlar, tedavi planlama ve tedavi uygulama sistemlerini de içine alan RT zincirinin, her bir

basamağındaki işleyişi kontrol etme yeteneğine sahip olmalıdır. Buna ek olarak, hasta tedavilerinin kontrollerini sağlamak amacıyla, bağımsız doz ve monitor unit (MU) hesaplama programları, iyon odası, diyod array sistemleri gibi çeşitli QA araçları kullanılarak her bir hasta için tedavi öncesi verifikasyon kontrolleri yapılmalıdır. Bu QA programlarının yanı sıra her bir hastanın gerçek tedavi süreçleri boyunca yapılan in-vivo doz ölçümleri, gereklilik ve kullanılabilirlik bakımından tercih edilebilir yöntemlerden bir tanesidir⁵⁶. Hastaların ilk tedavi günlerinde planlanan her bir alan ya da segmente ait doz değerlerinin doğruluğu, diyot ve termoluminesans dozimetre (TLD) gibi sistemler kullanılarak yapılan in vivo dozimetri (IVD) ölçümleri ile kontrol edilebilir.

In-vivo, "canlının içinde" anlamına gelen latince kökenli bir kelimedir. Bütün yaşayan organizmaların çeşitli amaçlarla kullanılmasıdır. Radyoterapideki anlamı ise, tedavi öncesi ya da sonrasında, hastayı simüle eden fantomların kullanıldığı in-vitro ya da eks-vivo ölçümlerine zıt olarak, tedavi sırasında hastaya ulaşan dozun ölçümünü ifade etmektedir. IVD brakiterapide, doz kontrolünün yapılmak istendiği riskli organa ya da hedef hacme, mümkün olan en yakın noktaya dedektör yerleştirilerek uygulanır. Eksternal RT'de, hasta içerisindeki doğal boşluklara dozimetre yerleştirilmesi ile de uygulanabilir. IVD, dedektörün her zaman "canlının içinde" olması anlamına gelmez. Eksternal RT'de genellikle hasta anatomisi üzerinde ölçümü alınacak bölgeye yakın ya da hasta cildi üzerine dedektörün yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir.

Günümüzde, hastanın yatış pozisyonuna doğru konumlandırılan array dedektör sistemi yardımıyla, lineer hızlandırıcıdan çıkan foton ışın akısının in vivo verifikasyonu için kullanılan sistemler mevcuttur. Fakat bu sistemler ile hasta üzerindeki doz dağılımı bilgisi elde edilemez⁵⁷.

Eksternal RT'de IVD'nin klinik kullanımıyla ilgili olarak bir çok literatür bulunmaktadır. Çalışmaların bazılarında, IVD ölçümleri ile, doz hesaplama programları ve tedavi öncesi ölçümleri kullanılarak yapılan diğer QA kontrollerinde yakalanamayan sayısız tedavi hataları tanımlanmıştır^{58,59}.

IVD, eksternal RT'de major hataları yakalayabilmek, planlanan ve uygulanan dozlar arasındaki klinik olarak ilgili farkları belirleyebilmek ve farklı hastalara ait doz değerlerini kaydedebilmek için kullanılan en gerçekçi doğrulama yöntemidir.

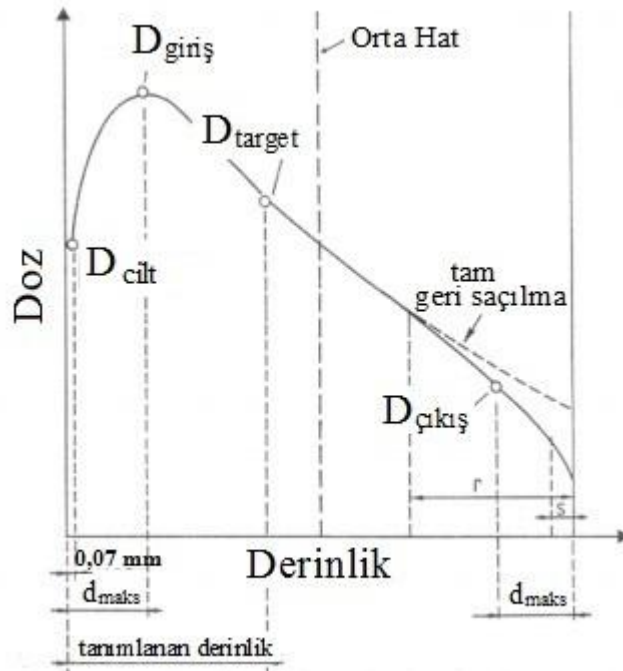
IVD dozimetreleri, gerçek zamanlı (real-time) ve pasif (passive) dedektörler olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki dedektör tipi de kalibrasyona ihtiyaç duyarlar.

Genellikle doz cevapları, bilinen bir radyasyon alanında kalibre edilmiş iyon odası ile karşılaştırılarak kalibrasyonları gerçekleştirilir. Dedektörlerden bir çoğunun enerjiye ve/veya doz hızına bağımlı bir doz cevapları vardır. Bu nedenle, gerçek ışınlama koşullarının kalibrasyon koşullarından farklı olmasını hesaba katarak doz cevapları için bazı düzeltme faktörlerine ihtiyaç duyulur. Buna bağlı olarak, örneğin, alan boyutu değişimi, kaynak dedektör mesafesi, sıcaklık, basınç ve yön farkı, build-up kepin varlığı da hesaba katılarak düzeltme faktörleri kullanılması gerekli hale gelmektedir.

Literatürde, bir çok farklı tipteki dedektörler için elde edilecek düzeltme faktörleri ile ilgili yeterli bilgi bulunmaktadır. Fakat piyasada bulunan ticari dedektörler, kalibrasyon şartlarından farklı koşullarda, hasta üzerinde alınan doz ölçümlerinde kullanılırken, düzeltme faktörleri bazen görmezden gelinmektedir. Bu da ölçümdeki belirsizliklerin artmasına neden olur.

2.4.6.1. In-vivo Dozimetrisinde Kullanılan Ölçüm Noktaları; Giriş Dozu ($D_{giriş}$), Çıkış Dozu ($D_{çıkış}$), Yüzey Dozu ve Target Dozu

In vivo dozimetrisinin muhtemel ilk amacı, teorik değerlerle cilt yüzeyine yerleştirilen dedektörlerin sinyalinden türetilen dozun, TPS tarafından hesaplanan doz ile karşılaştırmaktır. Ancak cilt yüzeyinde doz hesaplama doğruluğu oldukça tartışmalı bir konudur. Cilde yakın olan bir noktada dedektör sinyalinin doza dönüştürülmesi gibi bir çok durumda da birbirinden ilgisiz sonuçlar elde edilebilir. Ancak belirli bir derinlik sonrası, TPS'nin doğruluğu tatmin edici kabul edilebilir. Işının giriş yüzeyine belli bir uzaklıkta olan noktadaki doz giriş dozu, çıkış yüzeyine belli bir uzaklıkta olan noktadaki doz ise çıkış dozu olarak adlandırılır. Buradaki belli bir mesafeden kasıt, "doz maksimum değerinin olduğu derinlik- d_{maks} " tır. Giriş ve çıkış doz noktaları orta hat çizgisine (midline) göre birbirleriyle simetriktir. Çıkış dozu ile ilgili olarak, bir çok durumda gerçek hastada geri saçılmada önemli miktarda bir kayıp yaşandığı, bunun yanında TPS'ndeki hesaplamaların ise çıkış yüzeyinde tam bir geri saçılmayı işaret eden yarı sonsuz hastalar için geçerli olduğu bilinmelidir⁶⁰.



Şekil 2-8 In vivo dozimetride tek bir ışına ait farklı doz noktalarının şematik gösterimi.

Bazal ve dermal tabakaları da kapsayan cildin farklı katmanları, hastadan hastaya hatta hastanın lokasyonuna göre bile değişen derinliklere sahiptir. Bu da cilt dozimetrisini daha da komplike hale getirir. Derinlik değerlerindeki bu belirsizliklere karşın, ICRP (Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu) ve ICRU (1985) bazı önerilerde bulunmuştur. Buna göre cilt dozu ölçümleri için önerilen derinlik, bazal tabakanın bulunduğu derinlik olan 0,07 mm'dir^{61,62}.

Giriş dozu ($D_{giriş}$) d_{maks} 'ta, target dozu (D_{target}) belirtilen bir derinlikte, çıkış dozu ($D_{çıkış}$) ışın ekseninde çıkış yüzeyinden d_{maks} mesafesi kadar uzaklıkta tanımlanır. Çıkış doz tanımında tamamlanmış bir elektron geri saçılması kastedilir. Çünkü d_{maks} elektron geri saçılma oranından (s) büyük ama foton geri saçılma oranından (r) küçüktür⁶⁰ (Şekil 2-8)

Tek bir foton ışınıyla ışınlanan ortamın giriş kısmında doz, yüzeyde düşük bir değerden maksimum doz derinliğindeki maksimum değere $-D_{giriş}$ kadar, enerji, kolimatör açıklığı, kaynak cilt mesafesi (SSD) gibi etkenlere bağlı olarak yavaşça yükselir.

Genel olarak yüzeyden d_{maks} 'a kadar derinliğin bir fonksiyonu olan dozdaki artış, yüzeyin hemen altına kadar dik olarak başlar, daha derin mesafelerde bu diklik azalır ve nihayet d_{maks} 'a ulaştığında yatay hale gelir. Bunun anlamı $D_{giriş}$ ölçümlerinde, ölçümlerin tekrar edilebilir olabilmesi amacıyla cilt seviyesine yerleştirilen dedektörün etrafına ve önüne yeterli malzeme kullanımını gerektirmesidir. In vivo dozimetrisinde kullanılan bir çok dedektör 1 mm ya da daha az kalınlıkta bir hassas hacme sahiptir. Bu hassasiyetleri sayesinde cilt üzerine yerleştirildiklerinde, doz değişiminin çok dik olduğu bölgelerde dozu birleştirirler. Bu, dedektörde toplanan doz ile giriş dozu arasındaki oranın tam olarak belirlenmesini karışık hale getirir. Ayrıca dedektörler build up kepsiz kullanıldığında cihaz kafa saçılmasından kaynaklı oluşan tam elektron kontaminasyonu spektrumuna maruz kalırlar. Bu kontamine elektronların sayısı kolimatör açıklığı ile artmakta, SSD'nin bir fonksiyonu olarak da azalmaktadır. Kafadan saçılan elektronların $D_{giriş}$ üzerindeki etkisini mümkün olduğunca sınırlamak için herhangi bir aksesuar olmadan, en küçük kolimatör açıklığında tam bir build up oluşturacak boyutlarda bir build up kepin kullanımı gerekir. Yüksek enerjilerde kullanılan build up kepin bir kaç cm doku eşdeğeri kalınlığı hasta konforunu sağlamayabilir, geniş bir alanda cilt koruyucu etkisi kaybıyla birlikte tedavi hacmi altında doz düşüşüne neden olabilir.

Build up kepin kalınlığını azaltmanın bir yolu da yüksek yoğunluklu materyal kullanmaktır. Fakat bu durumda build up kepin dedektörün enerji cevabında değişikliğe sebep olabilir. Hata ve belirsizlikleri engellemek için ölçüm öncesi tüm önlemler alınmalıdır.

Işın çıkış bölgesinde, hastanın arka kısmında bulunan havadaki geri saçılan radyasyondaki eksikliğe bağlı olarak bir build down (geri saçılmadaki sistematik ve kademeli azalma) bölgesi oluşmaktadır. Geri saçılmadaki bu eksikliğin nedeni fotonlar kadar ikincil elektronlarla da ilgilidir. Elektron geri saçılması hasta çıkış yüzeyinin sadece bir kaç mm önünde (Co^{60} için yaklaşık 1mm, 20 MV X-ışınları için yaklaşık 3 mm), dozda build-down meydana getirirken, foton geri saçılmasındaki azalma daha derin bölgeleri etkilemekte ve alan boyutuyla orantılı olarak bu etki artmaktadır. Buna ek olarak, geri saçılma tabakasında artan kalınlığın çıkış dozunda önemli bir artışa neden olduğu bu bölgedeki genişliğin, foton enerjisinin bir fonksiyonu olarak azaldığı görülmüştür. Örneğin $10 \times 10 \text{ cm}^2$ alanda, enerjisi düşük olan ^{60}Co gama ışınlarında geri

saçılma kalınlığı yüzeyden 10 cm aşağıya kadarken, 20 MV X-ışınları için bu değer yaklaşık 1 cm'dir.

Işın yüzeyine yakın bölgedeki bu iki bileşenli geri saçılma nedeniyle, $D_{\text{çıkış}}$ noktası için tanımlanması gereken pozisyon, $D_{\text{giriş}}$ noktasından daha az belirgindir.

Çıkış dedektör sinyalinin d_{maks} mesafesinde çıkış dozunu, $D_{\text{çıkış}}$, elde etmek için, tüm elektron saçılmasını temin edebilmek amacıyla dedektör yeterli seviyede materyalle sarılmalıdır (aksi takdirde dozun doğruluğunu azaltacak çok yüksek bir doz gradyenti meydana gelebilir). Build-up ve build-down bölgelerinin kalınlıkları farklı olsa da, karşılıklı açılarla ışınlanacak olan hastalarda gerçekleştirilen in vivo doz ölçümlerinde pratikte aynı kepler kullanılmaktadır. Her hasta için, dedektördeki doz ve çıkış dozu arasındaki oran fantomda, aynı ışınlama koşullarında elde edilmelidir. In vivo çıkış dozu ölçümleri çoğunlukla giriş dozu ölçümleriyle aynı anda yapılmaktadır. Çıkış dozu için kullanılan dedektörün yerleşiminde, giriş dozu ölçümü için kullanılan dedektörün gölge etkisinden kaçınmak gerekir.

In vivo dozimetrisinin en iddialı ve zahmetli amacı ise uygulanan ışının doğruluğunu verifiye etmek amacıyla hedef hacimdeki dozun kontrol edilmesidir. Dedektörlerin yemek borusu, rektum, vajina gibi vücut boşluklarına yerleştirilmesiyle bu bölgede bulunan hedef organ dozları elde edilebilir, fakat bu bölgelerin dışında hedef organ doz tayini pek olası değildir. Son yıllarda wireless in vivo dozimetri sistemleri sayesinde, uygun dedektörler vücudun istenen bir bölgesine yerleştirilip hedef hacim dozu on line olarak tespit edilebilmektedir. Bu sistemlerin maliyetleri oldukça fazla olduğundan kullanım sıklıkları çok azdır. Nitekim, giriş ve çıkış dozlarının tayini, target dozun indirek kontrolü olarak kabul edilmektedir. Fakat, hesaplanan ve ölçülen giriş-çıkış dozları arasında bir sapma gözleendiğinde (deneysel değer doğru olduğu varsayımı altında), bunun sebebi target dozun hatalı olması (MU değerinin yanlış olması, ışınlama parametrelerinde hata olması, hasta setup ında hata olması veya cihaz veriminde beklenmedik bir varyasyon olması gibi nedenlerden kaynaklanabilir), doğru bir target dozundan giriş ve çıkış dozlarının hesaplanması -ki yanlış bir uygulamadır veya her iki hatanın kombinasyonu da olabilir. Target dozun kontrolü yüksek hassasiyet gerektirir^{56,60}.

2.4.6.2. In-vivo Dozimetrisinde Kullanılan Dedektörler

2.4.6.2.1. Gerçek Zamanlı In-vivo Dozimetrisinde Kullanılan Dedektörler

Diyot, Metal Oksit Yarıiletkenli Alan Etkili Transistör (MOSFET), plastik sintilasyon detektörleri ve elektronik portal görüntüleme araçları IVD'de kullanılan gerçek zamanlı detektörlerdir. Gerçek zamanlı detektörler bir tedavi boyunca toplam dozu ölçebilirler fakat prensip olarak fraksiyon sırasında verilen dozu veya doz hızını da ölçebilmektedirler.

Silikon diyotlar ilk olarak 1980lerin başında tanıtılmıştır. IVD için kullanılan diyotlar, kullanılan ışın kalitesi ve tipine bağlı olarak uygun şekilde seçilen build-up kepler ile sarılır. Yıllar içerisinde, radyoterapi ile tedavi edilen hastaların in-vivo dozimetri ölçümlerinde rutin olarak kullanılan dozimetreler haline geldiler. Silikon diyotlar, IVD'de gerçek zamanlı doz okuma, yüksek hassasiyet, güvenilirlik ve dayanıklılık gibi avantajlar sunar. Fakat build-up kepler ile kullanımları esnasındaki doz cevapları, doz hızı sinyaline bağımlılık⁶³, ışınlama açılarıyla ve enerji ile değişen doz cevapları⁶⁴ gibi düzeltilmesi gereken bir çok faktöre bağlıdır. Doz cevapları, giriş ve çıkış doz ölçümlerinde büyük öneme sahip olan ışınların spektral oluşumlarındaki herhangi ufacık bir varyasyonda bile değişebilir. Sıcaklıkla birlikte de cevaplarında varyasyon gösterebilirler⁶⁵, fakat hasta sıcaklığını otomatik kompanse edebilme yeteneğine sahip IVD sistemleri de mevcuttur. Ölçüm esnasında, hasta üzerinde bulunan diyotlarla tedavi odası dışındaki elektrometre arasındaki iletişimi sağlamak amacıyla kullanılan kablolar da diyot kullanımının dezavantajları arasında sayılabilir. Fakat yeni nesil sistemlerde bu gereklilik ortadan kaldırılmış, kablosuz (wireless) teknolojiye geçilmiştir. Yeterli seviyedeki yüksek dozlar biriktirildikten sonra diyotların hassasiyetlerinde değişiklikler meydana gelir, bu yüzden klinik kullanım periyodu boyunca düzenli olarak kalibre edilmeleri gerekmektedir⁵⁶.

MOSFETler minyatür alan etkili transistörlerdir. MOSFET dozimetrisinin temeli dozun lineer fonksiyonu olan eşik voltajındaki değişimin ölçümüne dayanır. Kullanımlarına göre build-up kepli ya da kepsiz kullanılabilirler. MOSFETler diyotlara benzer olarak build-up kepsiz kullanıldıklarında mükemmel bir uzaysal rezolüsyona sahiptirler. Küçük boyutlarından dolayı ışın azaltma miktarları çok düşüktür. Bu durum onları IVD için çok kullanışlı hale getirir. MOSFETler genellikle eksternal RT'de ışınlama sonrası entegre dozun okunmasında kullanılır. Doz cevapları ışınlamanın

ardından yavaşça birikir, bu yüzden ışınlama sonrası okuma almak için belli bir süre geçmesi gerekir. Megavoltaj ışınları için kullanımlarında, diyotlara benzer bir enerji düzeltmesi ve küçük bir doz hızı düzeltmesi gerekir. Işınlama sonrası doz okuması almak için beklenen sürede tutarlı olma konusunda mutlaka üretici firmanın spesifikasyonları izlenmesi önerilir, örn.2 dakika. MOSFET'in build-up keple birlikte kullanıldığında oluşabilecek açı bağımlılığı, build-up kepli diyot kullanımı ile karşılaştırılıp hasta ölçümlerinden önce mutlaka değerlendirilmelidir⁵⁹. MOSFET'in sıcaklık ile sinyal varyasyonu da diyotlarla benzerdir. Bu etki çift dedektör MOSFET sistemi ile ortadan kaldırılmıştır. MOSFET'in cevabı biriken doz ile değişir. Bu nedenle ömürleri süresince bir kaç kez kalibre edilmelidir. Bununla birlikte, yüksek hassasiyet modunda kullanıldıklarında genelde tekrar kalibre etmek için zaman kalmaz çünkü 50 Gy'den sonra işe yaramaz hale gelirler. Doğrulukları ve hassasiyetleri in vivo dozimetride kullanılan diğer tip dedektörlerden genel olarak daha düşüktür. Sınırlı kullanım süreleri ve yüksek ücretleri dezavantajları olarak sıralanabilir⁶⁶. TLD ve diyotlara göre radyoterapide kullanımları daha yakın geçmişe dayanır. Fakat günümüzde TBI, bölünmüş alan (split beam) tedavileri, IMRT, tomoterapi ve IGRT tekniklerini de içine alan çok çeşitli eksternal RT tekniklerinin in vivo dozimetrisinde kullanılmaktadır⁵⁶.

Plastik sintilasyon dedektörleri (PSD), su eşdeğeri özellikli, enerjiden bağımsız olmaları, doz lineerliği ve radyasyon hasarlarına dayanıklı olmaları gibi elverişli dozimetrik karakter özellikleriyle QA uygulamalarının yanı sıra in vivo dozimetri için de gelecek vaad eden dozimetrelerdir⁶⁷. "Sintilasyon", kelime anlamı olarak "ışıldama" anlamına gelmektedir. Radyasyonun, ışıldayan bir madde içerisinden geçerken enerjisini uyarma aracılığıyla kaybetmesi, uyarılan atom tarafından yayınlanan ışığın ise bir fotodedektör ile saptanması ilkesi ile çalışır.

Bir kez kalibre edilir, diğer ortak kullanılan dedektörlerin ihtiyaç duyduğu, dozimetre okumalarını absorbe doza çevirmek amacıyla kullanılan düzeltme faktörlerine ihtiyaç duymaz. Bunun yanında, küçük hacimlerinden dolayı mükemmel bir uzaysal rezolüsyona sahiptirler. PSD'de bulunan plastik ışıldayan element, dedektörün hassas hacmine uygulanan iyonizan radyasyon dozuna orantılı olarak ışık salan polimerleşmiş solventin içerisindeki organik ışıldama moleküllerinden oluşur. Işık nanosaniyeler içerisinde salınır ve böylece PSD gerçek zamanlı doz ölçümlerinde

kullanılabilir. Oluşan sintilasyon ışığı optik fiber kılavuz kullanılarak bir fotodedektöre iletilir. Plastik optik fiberin optik kılavuz olarak kullanılması PSD'yi tamamen su eşdeğeri hale getirir ve böylece enerji depolama işlemi pertürbe edilmez⁶⁸. Bu dedektörlerle ilgili tek sakınca optik fiberlerin içinde radyasyon kaynaklı ışık oluşumu (Çerenkov emisyonu ve floresans kombinasyonu) dur. PSD ile yapılan in vivo doz ölçümlerinde, ölçülen ve beklenen doz değerleri arasındaki fark %1'den daha küçük bulunmuştur. Yakın zamana kadar piyasada satışı bulunmadığı için, henüz geniş bir klinik uygulama alanına sahip değildir⁵⁶.

EPID adı verilen elektronik portal görüntüleme araçları (elektronik portal imaging devices), hasta tedavisi esnasında, çoğunlukla set-up hatalarını belirlemek amacıyla, hastanın megavoltaj portal görüntülerinin dijital bir formatta elde edilmesini sağlar. İmaj bilgisi EPID'e uygulanan doz ile bağlantılı olduğundan dozimetrik amaçla da kullanılmaktadırlar. Girişimsel olmamaları, hastaya uygulanan gerçek dozun 2 ve 3 boyutlu dozimetrik bilgisini sağlayabilmesi, EPID'i in vivo dozimetrede gelecek vaad eden bir sistem haline getirmektedir. Özellikle IMRT ve VMAT gibi kompleks planların doz kontrolünde oldukça kullanışlıdır. Amorf silikon (a-Si) fotodiyot teknolojisine dayanan flat panel dedektör sistemli EPID, günümüzde sıkça kullanılan çeşididir. a-Si EPIDlerin cevabı, doz hızından bağımsızdır ve entegre dozla yaklaşık olarak lineerdir. EPID'in, flat panel görüntüleyici materyalinin su eşdeğer olmayan maddesinden etkilendiği düşük enerjili foton uygulamalarında çok hassas davranması, dozimetre olarak kullanım dezavantajları arasında sayılabilir. Bu yüzden, düzleştirici filtrenin ışını sertleştirme etkisi (beam hardening), hastaya olan mesafesi, ışın ile arasındaki hasta veya fantom kalınlığı sebebiyle, a-Si EPID cevabı spesifik bir pikselin eksen dışı (off-axis) pozisyonuna bağlı hale gelmektedir. a-Si EPID kullanımına bağlı gelişen diğer bir sorun da "hayalet-ghosting" dir, örn. ışınlamanın kesilmesinden sonra devam eden sinyal alımı. Sonuç olarak EPID'in cevabı tam olarak doz ile lineer değildir. IVD'de EPID kullanımıyla alakalı iki bakış açısı sunulmaktadır. Birincisi, EPID seviyesindeki portal doz görüntüleri, hastanın planlanan BT datası kullanılarak öngörülür ve daha sonra ölçülen portal doz görüntüleri ile karşılaştırılır. Bu metottaki zorluk, EPID düzlemindeki doz farklılıkları ile hasta üzerindeki doz farklılıkları arasındaki ilişkinin nasıl olduğu tam olarak belirgin değildir. Bu belirsizlikten dolayı, ölçülen portal doz görüntüsünden hasta doz dağılımının türetildiği "ters-projeksiyon (back-projection) yönteminin kullanımı, bir çok grup tarafından EPID'in IVD'de

kullanımıyla ilgili başka bir bakış açısı olarak araştırılmıştır. Piermattei ve arkadaşları⁶⁹, a-Si tip EPID'in merkezi pikseli tarafından ölçülen bir iletim sinyali kullanılarak merkezi eksen boyunca orta düzlem dozu ile in vivo doz değerlendirmesinin yapıldığı kolay bir ters-projeksiyon yöntemi rapor etmişlerdir. EPID sinyalinin bu tip aktarma dozimetrisi için kullanıldığı metod yerine aynı grup tarafından EPID merkezine yerleştirilen küçük hacimli bir iyon odasının kullanılması da önerilmektedir. Son zamanlarda, IMRT ve VMAT tedavilerinin IVD uygulamaları esnasında alınan EPID ölçümlerinden hasta içerisinde 3B doz dağılımını rekonstrükte etmek amacıyla ters-projeksiyon metodu genişletilmiştir. Sonrasında, hasta içerisindeki rekonstrükte edilmiş EPID tabanlı 3B doz dağılımı, her bir tedavi alanı için orijinal tedavi planı ile karşılaştırılabilir⁵⁶.

2.4.6.2.2. Pasif In-vivo Dozimetrisinde Kullanılan Dedektörler

Termolüminesans dozimetre (TLD), optik uyarmalı lüminesans dozimetre (OSL), radyofotolüminesans dozimetre (RPLD), implante MOSFET dedektörler, radyografik ve radyokromik filmler IVD'de kullanılan pasif dedektörlerdir. Bu dedektörler anında ölçüm alma imkanı sağlamazlar, fakat okuma alabilmek için dakikadan saatlere kadar uzanabilen sınırlı bir zamana ihtiyaçları vardır. TLD, OSL, RPLD ve implante yarıiletken dedektörler nokta doz ölçümü alabilme imkanı sağlarken filmler bizlere 2-boyutlu doz bilgisi verirler.

TLD'lerin radyoterapideki kullanımları yıllar öncesine dayanmaktadır. TBI ışınlamaları, riskli organ doz ölçümleri ve brakiterapide in vivo doz verifikasyonu gibi eksternal RT'nin bir çok in vivo dozimetri uygulamasında kullanılmaktadır. En temel özelliği küçük hacme sahip olmasıdır.

TLD malzemeleri ışımının soğurulması üzerine, emilen enerjinin bir kısmını yarı dengeli halde muhafaza eder. Isıl uyarmayla birlikte bu enerji, TLD okuyucusunun fotomultiplikator (ışıl çoğaltıcı) tübü tarafından kaydedilen, ışığın bir formu olarak serbest bırakılabilir. Işığın miktarı radyasyon dozu ile orantılıdır⁵⁶.

Bohr atom modelinde tarif edildiği üzere atomun etrafında dönmekte olan elektronların her biri sadece belirli enerji seviyelerinde bulunabilirler. Kristal bir yapı içerisinde birbirine bağlı olarak bulunan atomlar arasında bir etkileşim mevcuttur ve atomlar arasındaki bu bağlanma kuvvetleri genellikle elektronların davranışlarıyla belirlenir. Bu karşılıklı atom etkileşimleri elektronik enerji seviyelerinin

pertürbasyonuna sebebiyet verirken, kristal yapı içerisinde "izinli" ve "yasaklı" enerji bantları oluşur. Bir atomun enerji düzeyleri arasında, en dışta bulunan iki bantın elektron bakımından en dolu olanı "valans bandı", en az dolu olanı ise "iletkenlik bandı" olarak adlandırılır. Bu iki bant arasında, bant aralığı denilen yasak enerji bandı bulunur ve bu bölgede elektron bulunmaz. Kristal yapıdaki bozukluklar, kristal içerisindeki yabancı maddeler bu iki bant arasında elektronlara yarı kararlı bir durum oluşturacak olan tuzakların oluşmasına sebep olur. Kristal yapı radyasyona maruz kaldığında valans bandından kopan elektronlar, valans bandında "holes" adı verilen pozitif delikler meydana getirerek, yüklendikleri enerjilerle iletkenlik bandına doğru harekete geçerler. İletkenlik bandına geçen elektronlar bu bantta kalabilir, tekrar valans bandına dönebilir ya da tuzaklara yakalanabilir. Bu geçişler esnasında görünür bölgede ışımaya yaparlar. Bu yayılan ışığa "floresans" adı verilir. Eğer elektronların yakalandığı tuzaklar yeteri kadar derin değilse oda sıcaklığı bile bu elektronların tuzaklardan kurtulmasına yeterli gelebilir. Bu şekilde tuzaktan kurtularak valans bandına geri dönen elektronlar "fosforesans" adı verilen foton ışınının yayılmasına neden olurlar. Eğer elektronların yakalandıkları tuzaklar çok daha derin ise buralardan ancak termal enerji ile kurtulabilirler. Uygulanan termal enerji ile tuzaklardan kurtulan elektronlar iletkenlik bandına ulaşabilir ya da tekrar valans bandına dönebilirler. Bu geçişler sırasında görünür foton yayılmasına da "termolüminesans" adı verilir. Yayınlanan ışığın şiddeti, tuzaklara yakalanmış elektron sayısı ve kristal tarafından absorbe edilen toplam radyasyon dozuyla orantılıdır.

IVD'de sıkça kullanılan TLD materyali TLD-100 (LiF:Mg,Ti)'dür. Termolüminesans dozimetreler bir çok farklı formlarda bulunabilir, örneğin toz (powder), çip (chips), çubuk (rods) veya şerit (ribbons). TLD'ler birden fazla kez kullanılabilir fakat kullanımlarından önce içlerinde arta kalan sinyalleri temizleyebilmek için yüksek ısıya maruz bırakmak gerekmektedir. Bu işlemle TLD'ler sıfırlanmış olup kullanıma hazır hale gelirler. IVD uygulamalarında kullanılacak TLD'ler gruplara ayrılır. Gruplama, ışınlamadan sonra benzer doz değerleri elde edilen TLD'lerin bir araya getirilmesi anlamına gelmektedir. Gruplar içinden bir ya da iki adet kalibrasyon için kullanılacak TLD'ler ayrılır. Bu TLD'ler, cihazın doz veriminin alındığı ölçüm koşullarında ışınlanır. Böylece bu TLD için, TLD okuyucusunda elde edilen sayısal değer, cihazın doz verim ölçüm koşullarında iyon odasıyla alınan doz verimi

değerine eşitlenir. TLD'nin radyasyon cevabına karşılık gelen bu sayısal değeri, doza çevrilmiş olur.

TLD'ler, radyoterapide kullanılan geniş doz aralığı boyunca lineer bir cevaba sahiptir. Yalnızca yüksek doz bölgelerinde supralineer cevap gösterir. Özellikle kV X-ışınları ve brakiterapi uygulamalarında kullanılacaksa, enerji bağımlılığı konusunda dikkat etmek gerekir. Fakat ^{60}Co -25 MV aralığındaki foton enerjilerinde ve 6-20 MeV aralığındaki elektron enerjilerinde, LiF için ışın kalitesi bağımlılık faktörü %2 içerisindedir. TLD'lerin kalibrasyonunda, hasta tedavisi esnasında kullanılan ışınla aynı özellikteki ışının kullanılması önerilmektedir⁵⁶. Termoluminesans sinyalleri oda sıcaklığında ışığın spontan emisyonu nedeniyle ışınlanmanın ardından zamanla azalır (zayıflama-fading). TLD'lerin ışınlanmasını takiben hep aynı süre bekledikten sonra okuma alınırsa zayıflama problemi çözülebilir. En uygun TL dozimetrisi için TL dozimetrelerinin ayrı olarak kalibre edilmesi gerekir. Sıfırlandıktan sonra tekrar tekrar kullanılabilmesi, düzgün şekilde sarmalanarak hasta vücut boşluklarına yerleştirilebilmesi ve az düzeltme faktörü ile kullanılabilmesi TLD'leri IVD için çok uygun hale getiren özelliklerindedir. Diğer taraftan TLD kullanımı çok büyük dikkat gerektirir, diyot ve MOSFET sistemlerine kıyasla daha pahalıdır.

OSL Dozimetre, karbon katkılı alüminyum oksitten ($\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$) oluşmaktadır. Yıllardır radyasyon proteksiyonunda sıkça kullanılmalarına rağmen radyoterapideki uygulamaları kısa zaman öncesine dayanmaktadır. Dozimetrik özellikleri açısından TLD'ler ile çok benzerdir. İyonizan radyasyona maruz kalarak serbest kalan elektronlar, kristal kusurların oluşturduğu yasaklı enerji bantları içerisinde bulunan enerji tuzaklarına yakalanırlar. Bu durum, kafes (latis) içerisinde elektron-delik çiftleri oluşturur. Maddeyi görünür ışığa maruz bırakmak tuzaklanan elektronları uyarır ve optik foton yayarak çiftlerin tekrar birleşmesine neden olur. Optik foton akısı doz ile orantılıdır.

Günümüzde OSL dozimetrisinde kullanılan materyal karbon katkılı alüminyum oksit ($\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$). Alüminyum oksit başlangıçta TLD olarak tanıtılsa da, uygun optik özellikleri OSL dozimetre olarak kullanılmaya başlanmasına yol açmıştır⁷⁰.

TLD ile en büyük farkları OSL'lerin tekrar okunabilmesi, ışınlama sonrası 10 dakikada okunabilme, okumak ve sıfırlamak için ısı yerine ışık kullanılmasıdır. TLD'ye benzer olarak MeV foton enerjileri, elektron ve protonlar için enerji bağımlılıkları

bulunmamaktadır⁵⁷. Fakat kilovoltaj uygulamalarında %70lere kadar, artan bir doz cevabına sahiptirler^{57,58}. Megavoltaj ışınlarda %3-4 arasında bir açı bağımlılıklarından söz edilebilir. Lüminesans, her yerde sürekli bir uyarım kaynağı ile saniyeler ve dakikalar arasında bir zamanda okunabilir. Bu teknik sürekli dalga OSL (continuouswave OSL-CW OSL) olarak adlandırılır. Bu teknikten başka 2 tane daha OSL uyarım metodu mevcuttur. Bunlar pulslu OSL (pulsed OSL) ve doğrusal modüle OSL (linearly modulated OSL) metodlarıdır. Işınlamayı takip eden ilk dakikalarda sinyalde bir azalma gözlenir, bu sebeple okuma öncesi en az 10-15 dakika beklenmesi tavsiye edilir. Sinyal okuması için ışık kullanımı hızlı bir açma-kapama yeteneği ile dozimetre okuma üzerinde üstün bir kontrol sağlar. Bu da OSL dozimetrisini radyoterapi alan hastalarda tedavi alan dozimetrisi için cazip bir seçenek haline getirir.

OSL uygulamaları arasında output verifikasyonu yanı sıra fantom ya da in vivo ile hasta yüzey dozu ölçümleri de yer almaktadır. OSL dedektörleri, foton, elektron ve ağır parçacık dozimetrisi için faydalı olarak görülmektedir. Alüminyum oksit kullanılarak elde edilen OSL dozimetrisinin temel özellikleri incelenmiş olsa da, hala klinik çevrede ticari OSL dozimetrelerinin performansları hakkında cevaplanmamış sorular bulunmaktadır⁷⁰.

Radyofotoluminesans Dozimetreler (RPLD), 1950 ve 1960larda kişisel dozimetre olarak kullanılırken günümüzde radyoterapi ölçümlerinde kullanılmaktadır^{71,72}. Gümüş ile aktive edilmiş fosfor camından üretilen dozimetreler, iyonizan radyasyona maruz kaldıklarında stabil ışımaya merkezleri (luminescence centers) meydana gelir. Bu ışımaya merkezleri, pulslu ultraviyole lazer kullanılarak okunabilir. UV lazerleri bu merkezlerde, uygun fotodedeksiyon sistemiyle okunabilen turuncu bir fotoluminesans meydana getirecek bir uyarılmaya neden olurlar. Işığın miktarı, dedektör tarafından absorbe edilen radyasyon miktarıyla orantılıdır. RPLD ile sınırsız sayıda tekrarlanan okumalar alınabilir. Dozimetrelerin cevabı sıcaklık ve 0,2-0,3 MeV'den yüksek foton enerjilerinden bağımsızdır. TBI giriş ve çıkış doz ölçümlerinde ve meme hastalarının cilt dozu ölçümlerinde kullanımlarıyla ilgili çeşitli ön çalışmalar rapor edilmiştir.

Film Dozimetresi de in vivo doz ölçümlerinde kullanılan pasif dedektörlerden bir tanesidir. TLD, OSL ve RPLD'den en büyük farkları, kullanıcıya 2-boyutlu doz bilgisi vermesi, çeşitli boyutlarda kesilebilmesi ve bunlara ek olarak radyografik

filmlerin radyasyonu kalıcı olarak kaydedebilmeyi sağlamalarıdır. Radyokromik filmler polimerize edilmiş özel bir boya içerir ve radyasyona maruz kalan bölgesinde farklı bir renk açığa çıkar. Polimer ışığı absorbe eder, film boyunca iletilen ışık radyografik filmlerde olduğu gibi uygun bir densitometre kullanılarak ölçülebilir. Okumak amacıyla genellikle, 48-bit imaj derinliğine sahip, düz yataklı (flatbed) renkli tarayıcılar kullanılır. Yeni nesil filmler, filmin oryantasyonuna bağımlı olarak polarizasyon etkisi sergiler. Bu yüzden ölçümler esnasında filmlerin yerleşimi son derece dikkat etmek gerekir. Radyografik ve radyokromik filmlerin her ikisinin de megavoltaj enerji aralığındaki cevapları sabittir, değişmez. Fakat radyografik film ile yapılacak ölçümlerde, üstüne konulan materyal kalınlığı ve alan boyutu kalibrasyon koşullarındaki şartlardan farklıysa dikkat etmek gerekir. Radyokromik filmlerin radyografik filmlere kıyasla en büyük avantajı, geniş bir enerji aralığı boyunca, keV enerji seviyelerinde bile herhangi bir enerji bağımlılıkları olmamasıdır. Bunlara ek olarak şimdilerde radyografik filmler, dijital teknolojiye geçen radyoloji ve radyoterapi departmanlarında çok fazla tercih edilmemektedir. Dozimetri uygulamalarında radyokromik filmlerin kullanımı hızla artmaktadır. IVD uygulamalarında cilt dozu ölçümlerinde, TSEI ve TBI ölçümlerinde sıkça tercih edilmektedir⁵⁶.

Çift yönlü MOSFET Dedektör, data toplayan çip, bir mikroişlemci ve bir bakır bobinden oluşan implante edilebilir dedektörler, eksternal RT alan hastalarda günlük dozu in vivo olarak ölçmek için dizayn edilmiştir. Sistem, dozimetre antenine bağlanan, dozimetreye güç sağlayan ve data transferine izin veren taşınabilir bir telemetrik okuyucuya sahiptir. Dozimetre ışınlama esnasında pasiftir ve sadece hasta tedavisi sona erdikten sonra eşik voltajını ölçmek için açılır. Işınlama öncesi ve sonrası ölçümler arasında oluşan sıcaklık dalgalanmaları ve dedektör açısız oryantasyonu gibi hatalarla birlikte, %5 ya da daha iyi seviyede doz tekrarlanabilirliği gösterirler. Cerrahi olarak vücut içerisine yerleştirilme ve kalıcı implantasyonları gibi sebeplerden dolayı, klinik uygulamalarda çok fazla kullanılmadıkları için geliştirilebilme imkanı sağlanamamaktadır.

Kullanılacak olan spesifik tedavi tekniklerine göre gerekli dedektör kalibrasyonları sağlandıktan ve düzeltme faktörleri uygulandıktan sonra, IVD sisteminin klinik olarak uygulanabilmesi ve IVD ölçüm sonuçları baz alınarak tedavi kararlarının verilebilmesi için bir takım prosedürlerin uygulanması gerekmektedir. İlk olarak

dedektör sistemi, çok iyi kontrol edilmiş, gerçek tedavi şartlarına olabildiğince benzer şartlarda, fantom altında test edilmelidir. Genellikle slab fantom ya da tedavi edilecek bölgenin şekline benzer yarıantropomorfik fantomlar bu amaç için bize yeterli bilgiyi sağlayabilirler. Vücut kıvrımlarındaki varyasyonlar ve immobilizasyon araçları, ölçümü alınacak bölgedeki dozu etkileyebilecek seviyede ise antropomorfik fantom kullanımı daha faydalı olabilir.

IVD programları ile tedavinin doğruluğunu artırmak amaçlanır. İn vivo dozimetri analiz sonuçları, radyoterapi işlem zincirindeki zayıf halkanın tanımlanmasını sağlar, böylece radyoterapi merkezlerindeki yönetim sistemlerinin kalitesinin artması sağlanabilir⁵⁶.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde yapılmış olup kullanılan tüm araç ve gereçler İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'ne aittir.

3.1. Araç ve Gereçler

- Varian DHX Lineer Hızlandırıcı
- Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS)
- Varian Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (Real-Time Position Management™ Systems-RPM)
- Philips Brilliance Big Bore 4BBT Simülatör
- PTW RW3 Su Eşdeğeri Katı Fantomu
- PTW Farmer İyon Odası
- PTW Markus Paralel Plan İyon Odası
- PTW Unidos 10002 Elektrometre
- Fimel Marka GR-200A Termoluminesans Dozimetre (TLD) Çipleri
- Fimel TLD Okuyucu Sistemi
- Landauer InLight Dozimetri Sistemi (InLight nanodot™- microStar® Dozimetre Okuyucu)

3.1.1. Varian DHX Lineer Hızlandırıcı

Varian DHX lineer hızlandırıcılar, 6 ve 15 MV'lık foton ile 6, 9, 12, 16 ve 20 MeV nominal enerji seviyesinde elektron demetlerine sahip lineer hızlandırıcılardır. Varian Medical Systems (Palo Alto, CA, ABD) tarafından geliştirilen cihaz, diğer linaklarla benzer özelliklere sahip olmasının yanında, hasta etrafında 360° dönerek ışınlama yapabilme kapasitesine sahiptir. Volümetrik Ark tedavisi (VMAT) adı verilen bu tedavi şeklini gerçekleştirebilmesi nedeniyle cihaza RapidArc® adı verilmiştir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinin gelişmiş bir formu olan RapidArc® radyoterapi teknolojisi, gantrinin 360°'lik tek ya da birden fazla dönüşüyle 3-boyutlu doz dağılımının oluşturulması temeline dayanır. Ark tedavilerinin yanı sıra 3-boyutlu konformal RT, elektron tedavisi, IMRT ve IGRT tedavi teknikleri de uygulanabilmektedir.



Şekil 3-1 Varian DHX cihazı

Foton tedavilerinde, kaynak cilt mesafesinin 100 cm olduğu durumlarda açılacak maksimum alan büyüklüğü 40x40 cm²'dir. Elektron tedavilerinde ise alanlar 6, 10, 15, 20 ve 25 cm²'lik kare aplikatörler yardımıyla açılmaktadır. Cihaz ile IMRT tedavisi, statik ve dinamik teknikleri olmak üzere iki farklı şekilde de

uygulanabilir. 120 adet MLC sistemine sahip olan cihazın lif kalınlıkları, merkezde 20 x 20 cm²'lik alan içerisinde 0,5 cm iken, 20 x 20 cm²'lik alan dışındaki kalınlıkları 1 cm'dir.

Cihazda manuel olarak takılan farklı derecelerdeki fiziksel kama filtrelerin yanı sıra (15⁰, 30⁰, 45⁰, 60⁰), planlama sistemi kullanılarak oluşturulabilen 10⁰, 15⁰, 20⁰, 25⁰, 30⁰, 45⁰ ve 60⁰'lik sanal filtreler de bulunmaktadır.

Cihaz, üzerinde yüksek çözünürlüklü portal görüntüleme yapabilme imkanı sunan Elektronik Portal Görüntüleme Sistemi'ne (EPID) ve kV görüntüleme sistemine sahiptir. Bu sistemler sayesinde radyoterapi tedavi teknikleri, daha yüksek doğrulukla hastaya uygulanabilmektedir. Şekil 3-1'de Varian DHX cihazı görüntülenmiştir.

3.1.2. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS)

Varian Eclipse tedavi planlama sistemi (Varian Headquarters, Palo Alto, California, USA) 3-boyutlu konformal RT (elektron ve foton ışınlamaları), brakiterapi ve IMRT tedavi tekniklerinin tümünün yapılabildiği bir sistemdir. TPS, Windows işletim sistemi alt yapısına sahip olduğu için son derece kullanıcı dostudur.

Foton ışınlamaları için PBC (Pencil Beam Convolution) ve AAA (Analytic Anisotropic Algorithm) algoritma kullanım seçenekleri sunmaktadır.

Sistem sayesinde IMRT planları, hem "dinamik" hem de "step and shoot" teknikleri ile yapılabilmektedir. IMRT uygulamaları sırasında kullanıcıya kolaylık sunan bir çok özelliğe sahiptir. Örneğin, optimizasyon sırasında kullanıcı her aşamada kritik organ ya da hedef hacme ait sınırlamalarda değişiklik yapabilir, sonuçlarını aynı anda ekranda görüntüleyebilir.

TPS ile tedavi cihazları arasındaki iletişimi sağlamak amacıyla ARIA[®] (Varian Headquarters, Palo Alto, California, USA) adı verilen bilgi sistemleri kullanılır. Planları yapılan hastalara ait tedavi bilgileri bu sistemler sayesinde online olarak tedavi cihaz bilgisayarlarında görüntülenebilmektedir.

3.1.3. Varian Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (Real-Time Position Management™ Systems-RPM)

Varian gerçek zamanlı pozisyon yönetim sistemi-RPM (Real-time Position Management™) hedef hacim hareketini kompanse ederek; özellikle akciğer, meme ve abdominal bölgeleri kapsayan tedavilerde, ışın tedavisi ve görüntüleme kalitesini artıran video bazlı sistemlerdir. Kullanımı oldukça kolay olan sistem, 3-boyutlu gerçek zamanlı hasta pozisyonu görüntülemesi yanı sıra solunum senkronizeli görüntüleme ve tedavi için solunum sinyali ayırma (respiratory gating) imkanı sağlar. Hasta için konforlu bir sistemdir. Serbest nefes alış veriş de dahil olmak üzere klinikteki tüm nefes protokolleriyle uyumludur. RPM sistemi hastanın solunum döngüsü ile tümör pozisyonu arasındaki korelasyonun sağlanmasına olanak verir. İnfrared izleme kamerası ve hasta üzerine yerleştirilen reflektif markırlı kutucuk sayesinde sistem hastanın solunum şeklini ve hareketin aralığını ölçer; ve bunları dalga biçiminde görüntüler. Dalga formuyla ilişkili olarak tümörün nasıl hareket ettiği bir kez değerlendirilir. Tümör, solunum döngüsünün istenen bölümüne geldiğinde, sinyal ayırma (gating) eşik değerleri dalga şekli boyunca işaretlenir. Otomatik gating sistemi tarafından, tedavi esnasında ışının ne zaman verilip ne zaman kesileceği komutlarının verilmesi bu eşik değerleri ile belirlenir. Gating ile tüm hastalar için kullanılan popüler tabanlı marjlardan ziyade, her hasta için spesifik tedavi marjları belirlenir. Böylelikle sistem, çevre doku dozları azalırken tümör için tanımlanan doz değerinin artmasına imkan verir.

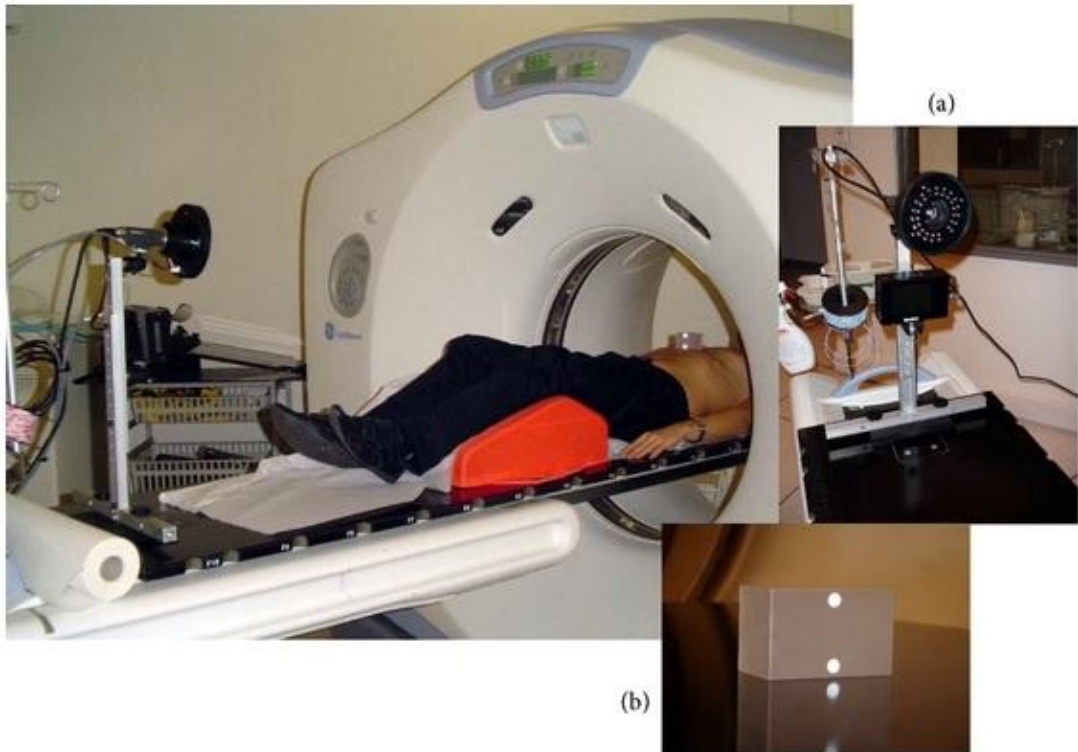
Bunun yanında tedavi boyunca hasta normal olarak da nefes alabilir. RPM sistemi ile hasta üzerine yerleştirilen işaretçi blok (marker block) adı verilen kutucuk 3-boyutlu (vertikal, longitudinal ve lateral) olarak izlenir. Her hangi bir yönde işaretçi kutucukta meydana gelecek olan her türlü beklenmedik bir hareket, hastanın ve tümörün tedavi alanına göre beklenmedik şekilde hareket ettiklerini ifade eder. Beklenmedik bir hareketin saptanması, targetin kesin olarak tedavi alanı içerisinde olduğu konusunda ek bir güven sağlar, dozun planlanan şekilde tümöre uygulandığı doğrulanmış olur.

RPM sistem komponentleri şu şekildedir;

- Kızılötesi İzleme Kamerası (Infrared Tracking Camera)
- İşaretçi kutucuk (marker block)
- Öngörücü Filtre (Predictive Filter)

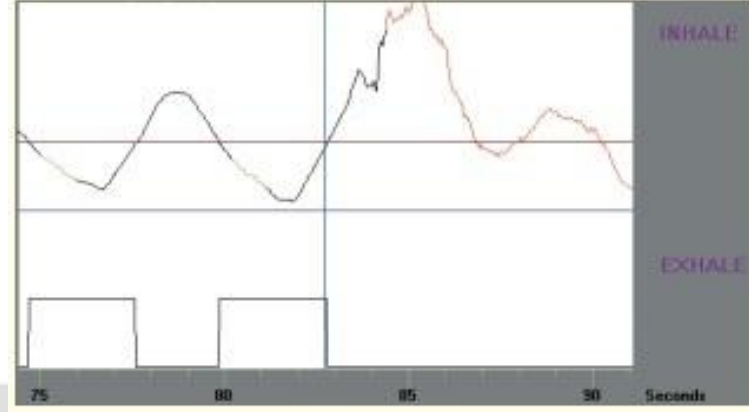
Kızılötesi izleme kamerası, kameranın hedeflediği yönde kızılötesi ışığı gönderen bir LED dizisi ile donatılmış bir video kameradır. İşaretçi kutucuk üzerindeki noktalar (dots) kızılötesi ışığı, sinyali yakalayacak olan kameraya geri yansıtırlar. Daha sonra software bu sinyali, kutu üzerindeki noktaların hareketini izleme ve analiz etmek için kullanır. Bu hareket aslında göğüs ya da abdomendeki harekete karşılık gelir. Tomografi odasında masa üzerine monte edilen kamera cihaz tedavi odasında duvara asılı olarak kullanılmaktadır.

İşaretçi kutucuk (marker block), bir tarafında 2 ya da 6 adet yansıtıcı noktanın (reflective dots) bulunduğu hafif, plastik bir kutudur. Kutucuk hasta üzerine, genellikle göbek (umbilikus) ve sternumun en alt bölümüne (ksifoid), kameranın görüş alanı içerisinde olacak şekilde yerleştirilir. Planlama ve simulasyon için alınacak olan görüntülemelerde, tedavi süresi boyunca hep aynı lokasyona konulmalıdır. 6 noktalı kutucuk, 3-boyutlu gerçek zamanlı hasta pozisyonu görüntülemesi için kullanılmaktadır. Şekil 3-2'de Varian RPM sistemi (kızılötesi kamera ve işaretçi kutucuk) görülmektedir⁷³.



Şekil 3-2 Varian RPM sistemi. Kızılötesi kamera (a), iki reflektörlü işaretçi kutucuk ve BT çekimi sırasındaki konumları

RPM software'inin en önemli parçası olan patentli **öngörücü filtre (Predictive Filter)**, hastanın solunum modelini görüntüler ve tahmin eder. Solunum modeli bir kez oluşturulduktan sonra filtre, bu modelin izlendiğini sürekli olarak verifiye eder.



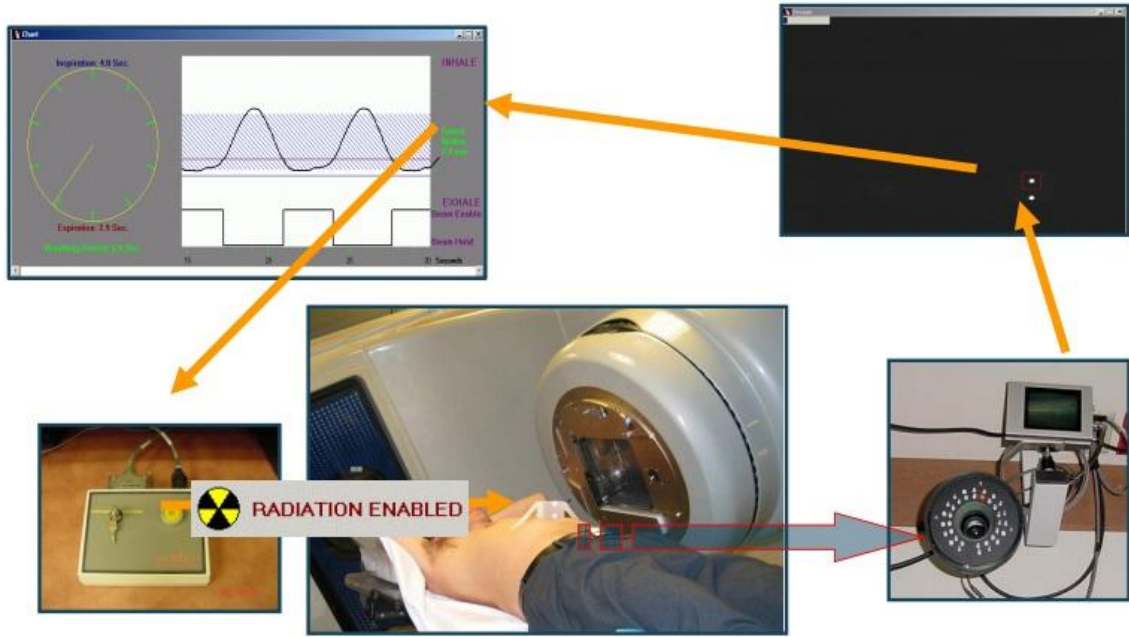
Şekil 3-3 RPM sisteminde solunum takip monitörü ve hastanın bozulan solunum döngüsü nedeniyle cihazdaki ışın çıkışının kesilmesi

Hasta öksürdüğünde veya başka bir sebeple beklenen solunum modeli bozulursa, öngörücü filtre bu bölünmeyi farkeder ve linak cihazıyla senkronize olarak çalışan RPM sistemi hemen ışınlamayı durdurur⁷⁴. Şekil 3-3'te hastanın öksürmesi sonucu solunum döngüsündeki bozulma görülmektedir. Bu durumda ışınlama otomatik olarak kesilecektir.

RPM sistemi ile RT uygulanacak olan hastaların seçimi de oldukça önemlidir. Özellikle meme kanseri hastalarında kullanılan nefes-tutma (breath-hold) tekniğinde, seçilecek olan hastaların nefes kontrolü sağlanabilecek, bu konuda eğitime uygun kişiler arasından seçilmesi, tedavinin uygunluğunu ve kalitesini artıracak olan kriterlerden bir tanesidir.

Optimal bir gating uygulaması elde edebilmek için, öncelikle solunum takibinde hangi tekniğin kullanılacağına karar vermek gerekir. Gating solunum döngüsünün her bölümünde uygulanabilir. Fakat tam soluk alma (inhale) ve tam soluk verme (exhale) esnasında iç organ hareketi minimum seviyededir, bu yüzden gating, hareketin minimum ya da maksimum olduğu noktalarda yapılmalıdır. İlk olarak gating'in soluk alma esnasında ya da soluk verme esnasında alınacağı kararına varılmalıdır. Karar verilmesi gereken diğer bir parametre ise, solunum sinyalini izlemek için kullanılacak yöntemdir. Sinyalin genlik (amplitude) mi yoksa faz (phase) şeklinde mi takip

edileceğine önceden karar verilmelidir. Genlik sinyal ayırıcı yöntemi (Amplitude gating), solunum döngüsünün dalga şeklindeki formunun belirli bir pozisyonda olduğu zamanda, görüntülemenin ve tedavinin başlatıldığı uygulamadır. Faz sinyal ayırıcı yöntemi (Phase gating) ise hesaplanan solunum fazının belirli bir açısal fazda olduğunda görüntülemenin ve planlamanın başlatılmasıdır⁵⁰. Şekil 3-4'te RPM sisteminin tedavi esnasındaki işleyişi görülmektedir.



Şekil 3-4 RPM sisteminin tedavi esnasındaki işleyişi

Amplitude gating, radyoterapide ışınlamak istediğimiz hedef hacmin pozisyonu ile ilişkili olması açısından diğer gating şekline göre avantaj sağlar. Fakat eğer solunum bir döngüden diğerine tekrarlanabilir değilse, tekniklerden hiç biri bize faydalı sonuçlar vermez⁵⁰.

RPM sisteminde görüntü elde etmek için 2 farklı teknik kullanılabilir. Prospektif görüntülemeye, BT tarayıcı görüntü elde etmeyi solunumla senkronize hale getirmek amacıyla RPM sinyal başlatıcısını kullanır. Terapist gating eşik seviyelerini tarama öncesi belirler; BT tarayıcı, hasta üzerine yerleştirilen işaretçi kutucuk (tümör) belirlenen eşik seviyesi içerisine girdiğinde görüntü almaya başlar. Sonuç olarak hastaya ait, gating uygulanmış tek bir volümetrik data seti elde edilmiş olur. Retrospektif görüntülemeye ise, 4B-BT masasının her pozisyonunda sürekli görüntü alınır. Alınan görüntüler,

solunumun zaman modeli üzerine sonradan ilişkilendirir. Böylece hastanın farklı solunum fazlarında alınan görüntüler biraraya getirilerek birden fazla volümetrik data set elde edilmiş olur. Farklı solunum fazlarında toplanan görüntüler birleştirildiğinde, tümör hareketli olarak görüntülenebilir, tümör etrafında oluşturulacak marjlar bu sayede kolaylıkla belirlenebilir⁷⁴.

3.1.4. Philips Brilliance Big Bore 4BBT Simülâtör

Cihaz, 4-boyutlu görüntüleme yapabilme özelliğiyle solunum takibinde kullanılmak üzere özellikle onkoloji merkezlerinde kullanılmaktadır. Bilindiği üzere normal solunum BT tarama işlemi sırasında yoğun hareket artefaktlarına sebep olabilmektedir. Tanı amaçlı yapılan taramalarda, internal hareketi minimize etmek için, hastaya genelde derin inspiryumlu (derin nefes alarak) nefes tutturularak (BH) işlem yapılır. Bu işlem, RT simülasyonu için uygun değildir. RT tedavi süreleri uzun olduğundan, tedavi süresi boyunca hasta istikrarlı bir şekilde nefesini tutamayabilir. Bu nedenle, BT imaj volümlerinin tüm solunum döngüsü için oluşturulması büyük bir ihtiyaçtır. Böylece hastanın normal solunum döngüsünde tümörün diğer anatomik yapılara göre hareketi klinisyen tarafından izlenebilmesi sağlanmış olur. Bu konuda en çok işe yarayan metod, eksternal yardımcı araçlar vasıtasıyla solunum sinyali ile ilişkilendirilen tarama işleminin çok yavaş şekilde gerçekleştirilmesidir. Retrospektif olarak elde edilen veriler, solunum döngüsünün farklı aşamalarını temsil eden veri hacimleri içine konulur. Bu prosedür, genellikle 4B-BT olarak ifade edilir.



Şekil 3-5 Philips Brilliance Big Bore 4BBT Simülâtör

Klinikte, respiratory gating uygulaması yapılabilmesi için, gerekli olan RPM komponentlerinin yanında bir de bilgisayarlı tomografi olarak 4-boyutlu tarama gerçekleştirebilen 4B-BT sistemlerine ihtiyaç vardır. Bir 4B-BT taraması ile solunum döngüsünün çeşitli aşamalarında elde edilen çok sayıda bireysel BT görüntüleri elde edilir. Bu yaklaşım radyasyon onkologlarına solunum ile tümörün değişen hareketini izleme imkanı sağlar.

Philips tarafından geliştirilen Brilliance Big Bore BT cihazı (Philips Healthcare, Cleveland, OH) 85 cm'lik hasta açıklığıyla, en kompleks simülasyon setupunda bile hasta pozisyonlandırılmasında kolaylık sağlar.

Görüş alanı (field-of-view- FOV) gerçek tarama genişliği 60 cm'dir. Hasta işaretlemesinde uyum sağlayabilmek için görüntüleme düzlemiyle lazer işaretleme düzlemi arasındaki uzaysal pozisyon doğruluğu 2 mm'den küçüktür. Bu özelliğiyle, AAPM TG 66 raporuyla uyumluluk gösterir.

Sistemin 2 farklı prospektif modu mevcuttur; prospektif aksiyel ve prospektif spiral. Prospektif aksiyel modu RPM cihazlarıyla uyumludur. Bu mod, solunum döngüsünün tek bir fazını elde etmek için kullanılır. Tarama, kullanıcının solunum sinyalinde seçtiği bir noktada başlatılır ve tarayıcı çok-kesitli tek bir tarama gerçekleştirir. Prospektif spiral modu ise hedeflenmiş nefes tutarak tarama protokolüdür. Bu prosedürde amaç, önceden belirlenen solunum eşik değerine ulaştığında hızlı bir tarama yapmaktır.

Philips Brilliance Big Bore BT, 4B-BT için 2 operasyon modunu destekler. Biri Varian RPM sistemi ile uyumlu bir arayüz kullanır diğeri ise Philips'in diğer araçlarını kullanmak amacıyla oluşturulmuştur. Kullanıcı istediği zaman kullandığı modu değiştirebilir, solunum sistemleri ile ilgili alanı modifiye edebilir. Bu 2 farklı mod için ayrı ayrı kablolar kullanılmaktadır. Bu kablolar tarayıcı gantrinin arkasında bulunan aynı konnektöre bağlanır. RPM sistemi kullanılacağı zaman kullanıcı plastik reflektör kutuyu hastanın abdomenine yerleştirir ve kamerayı bu kutuyu görece şekilde pozisyonlandırır. RPM solunum dalgasını kaydetmeden önce izleme fazını (tracking phase) tamamlamalıdır. Prosedürün bu basamağında RPM bilgisayarı, hastanın tipik solunum şeklini ve kapsamını öğrenir. Bu fazın sonu ekranda görüntülenir, daha sonra RPM solunum bilgisini kaydetmeye başlar. İşlemler devam ederken, solunuma ait dalga formu sadece RPM bilgisayarında görünür hale gelir. Kayıt aşamasında RPM,

maksimum nefes pozisyonunun (% 0) tespit edildiğini gösteren gerçek zamanlı pulsarı iletecektir. Bu pulsar BT ana bilgisayar ekranında görüntülenir. Pulsar RPM'in, taramadan önce çalışır durumda olup olmadığından emin olmak amacıyla kullanılabilir. Ayrıca rekonstrükte sistemi tarafından solunumun dalga formu için yedekleme olarak da tanımlanabilirler.

Philips Big Bore BT 4B çalışmalar için tasarlanmış görselleştirme araçları sistemde yoğun olarak kullanılmıştır. Sistemde, tüm 4B fazlarını kolayca görüntülemeyi sağlayan "pulmoner görüntüleyici" mevcuttur.

3.1.5. PTW RW3 Su Eşdeğeri Katı Fantomu

Fiziksel yoğunluğu $1,045 \text{ g/cm}^3$, elektron yoğunluğu da $3,43 \times 10^{23} \text{ e/cm}^3$ olan PTW marka RW3 katı su fantomu, yüksek enerjili foton ve elektron dozimetrisinde kullanılmaktadır. Su eşdeğeri özellikte, beyaz polystyrene maddesinden yapılmış olan fantom, % 2 TiO içermektedir. Fotonlar için ölçüm aralığı Co^{60} -20 MVarasında iken, elektronlar için 5 MeV-25 MeV arasındadır. $40 \times 40 \text{ cm}^2$ boyutlarındaki fantom, 1, 2, 5 ve 10 mm kalınlığındaki levhalardan oluşur. İçerisinde hava boşluğu bırakmadan iyon odalarının yerleştirilebileceği plaka formları da mevcuttur⁷⁵.

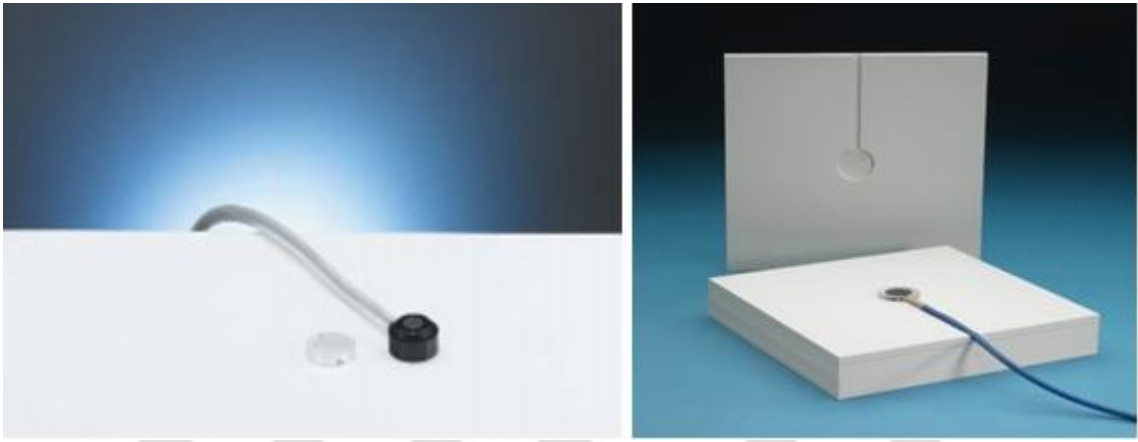
3.1.6. PTW Farmer İyon Odası

Hassas hacimleri 0,6 cc olan PTW marka Farmer iyon odaları, absolut foton-elektron dozimetrisi için dizayn edilmiştir ve bu amaçla katı fantomla birlikte kullanılmaktadır. Sabit bir doz cevabına sahiptirler. Piyasada 3 farklı çeşidi mevcuttur. Çalışmada kullanılan 30010 tipi farmer iyon odasının duvar materyali koruyucu akrilikle kaplı grafitir. Merkezi elektrodu alüminyumdan (Al) yapılmıştır ve çapı 1,1 mm'dir. Nominal foton enerji aralığı 30 kV ile 50 MV arasındadır. Elektronlar için ise bu aralık 10 MeV ile 45 MeV'tur. $5 \times 5 \text{ cm}^2$ ile $40 \times 40 \text{ cm}^2$ lik alan boyutlarında ölçüm alınabilir. Cihazın günlük doz verim ölçümleri Farmer iyon odası kullanılarak yapılmıştır⁷⁵.

3.1.7. PTW Markus Paralel Plan İyon Odası

Yüksek enerjili fotonların yüzey doz ölçümlerinde, 2 MeV- 45 MeV enerji aralığındaki elektron dozimetrisinde, cilt ve build-up doz ölçümlerinde kullanılan markus paralel-plan iyon odasının hacmi $0,055 \text{ cm}^3$ 'tür. Efektif ölçüm noktası ön giriş penceresinin merkezi olarak kabul edilir. Giriş penceresi materyali polietilen, iyon odası

taban materyali de silindirik olup PMMA (pleksiglas)'dan yapılmıştır. Elektrodun etkin çapı 5,3 mm olup grafit kaplama akrilikten yapılmıştır. Elektrodu küçük hacimlidir. Bunun sebebi polarite etkisini ve elektrostatik yükü en az indirmektir. Polarizasyon voltajı maksimum $\pm 400V$ 'tur. Ölçüm alınabilecek sıcaklık aralığı $10^{\circ}C-40^{\circ}C$; nem aralığı % 10- 80 maksimum $20 g/m^3$; basınç aralığı ise 700-1060 hpa'dır. Üretici tarafından bildirilen polarite etkisi 9 MeV ve daha büyük enerjiler için % 1 ya da daha küçük; sızıntı akımı ise $\pm 4 \times 10^{-15} A$ 'dır⁷⁵. Şekil 3-6'da PTW Markus paralel plan iyon odası ve iyon odasına ait RW3 adaptör plakası görülmektedir.



Şekil 3-6 PTW Markus paralel plan iyon odası ve iyon odasına ait RW3 adaptör plakası

3.1.8. PTW Unidos 10002 Elektrometre

PTW Unidos elektrometre, foton ve elektron dozimetrisinde, doz ve doz hızı ölçümlerinde kullanılmaktadır. 0 - 400 volt aralığındaki farklı polarizasyon voltajlarında ve pozitif-negatif polaritede ölçüm alınabilir. Yüksek doğrulukla ve geniş bir aralıkta ölçüm yapabilen elektrometre, iyon odasının yanısıra katı hal dedektörleriyle de kullanılabilir. Diyagnostik radyoloji, radyoterapi ve sağlık fiziği evrensel dozimetrisinde kullanılmaya uygundur⁷⁵. Şekil 3-7'de PTW Unidos 10002 elektrometre gösterilmiştir.



Şekil 3-7 PTW Unidos 10002 elektrometre

3.1.9. Fimel Marka GR-200A Termolüminesans Dozimetre (TLD) Çipleri

GR-200A TL çipleri ${}^6\text{LiF}$ kökenli; Mg, Cu ve P ile aktive edilmiş yüksek hassasiyete sahip, $0,5 \mu\text{Gy}$ ile 12 Gy aralığında ölçüm yapabilen dozimetrelendir. Boyutları $4,5 \times 0,8 \text{ mm}$ kadardır⁷⁶.

3.1.10. Fimel TLD Okuyucu Sistemi

Fimel TLD okuyucu sistemi, Fimel LTM TLD okuyucu, fırın (ETT) ve bilgisayardan oluşmaktadır. Fimel LTM TLD okuyucusu katı veya toz formundaki TLD'leri okumak amacıyla geliştirilmiştir. TL dozimetre, değiştirilebilir bir ısıtıcı levha (heating planchet) üzerine yerleştirilir. Bu levhalar, krom-demir-alüminyum (Cr-Fe-Al) karışımı materyalden yapılmıştır. Her çeşit TLD (çip, rod, toz, film, vs) sistem tarafından rahatlıkla okunabilir. Okuyucu tarafından maksimum 500°C 'a kadar programlanabilir lineer bir ısıtma sağlanabilir. Değiştirilebilir filtre ve zayıflatıcılara sahiptir. TL eğrileri gerçek zamanlı olarak bilgisayar ekranında görüntülenebilir. Kullanılan bilgisayar sistemi Windows tabanlıdır. Tüm dosyalar ve elde edilen sonuçlar excell programıyla uyumlu olarak kaydedilebilir. Ortalama ve standart sapma gibi istatistiksel verileri otomatik olarak hesaplanır. Tümüyle programlanabilir sistemlerdir.

Fimel ETT fırın ise TL çip veya rodleri sönmölemek için kullanılır. Bu amaçla içerisine 80 çip veya rod alabilen fırınlama kapları kullanılmaktadır. Okuması alınan

TLD'ler sıfırlanmak üzere fırın kabına yerleştirilir. Şekil 3-8'de Fimel LTM TLD okuyucu ve bilgisayar sistemi ile çeşitli şekillerdeki TL dozimetreler görülmektedir.



Şekil 3-8 Fimel LTM TLD okuyucu ve bilgisayar sistemi, çeşitli şekillerdeki TL dozimetreler

Fırın kabı, içerisindeki GR-200 TLD'ler ile birlikte Fimel ETT fırına konulup, 250 °C' de 15 dakika boyunca ısıtılır. Böylece TL dozimetreler sönmülmüş olup diğer okumalar için hazır hale getirilirler.

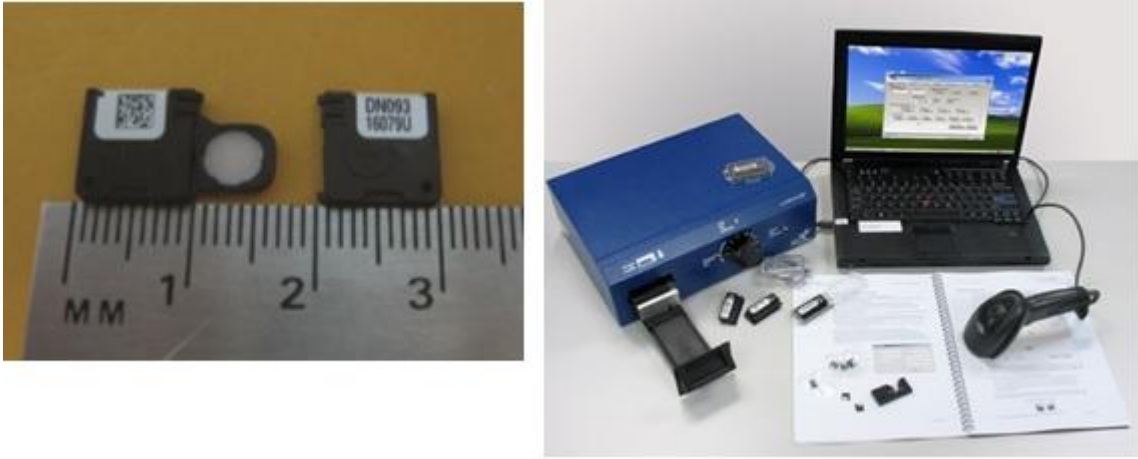
3.1.11. Landauer InLight Dozimetri Sistemi (InLight nanoDot™-microStar® Dozimetri Okuyucu)

OSL dozimetre sistemlerinin ticari olarak dünyadaki tek üreticileri Landauer® Inc. firmasıdır. Ticari isimleri Inlight® dozimetri sistemleri olarak geçen OSL dozimetri sistemi, Inlight® nanoDot™ ya da Dot dedektör ve microstar® dozimetri okuyucusunu kapsamaktadır. NanoDot dozimetre, OSL teknolojisini temel alan, tek nokta radyasyon doz değerlendirme amacıyla kullanılan sistemlerdir. Hızlı doz değerlendirmesi imkanı sağlarlar. NanoDotlar, karbon katkılı alüminyum oksit tozunun $-Al_2O_3:C-$, sıkıştırılmasıyla elde edilen 4 mm çapında dotlardan oluşmaktadır. Dedektörlerin üzerinde her bir nanoDot'a özgü olan alfanumerik kodlar bulunur. NanoDotlar plastik poşetler içerisine yerleştirilip dışarıyla olan bağlantıları kesilir. Böylece kullanıcıya steril bir kullanım sağlanmış olur. Okuma öncesi poşet içerisinden çıkarılır, adaptör içerisine yerleştirilir. Analiz sırasında $Al_2O_3:C$ şerit, radyasyona maruz kalma miktarı ve uyarıcı ışık kaynağının yoğunluğuyla orantılı olarak parıldamaya neden olacak olan seçilmiş ışık frekanslarıyla uyarılır. Optik uyarma, bilginin % 99'unu dedektörde tutarak

birden fazla okuma almayı ve daha sonraki değerlendirmeler için dozimetrenin arşivlenmesini mümkün hale getirmektedir.

X ve gama ışınları, beta ışınlamaları ölçümlerinde kullanılabilirler. Dot boyutları $1 \times 1 \text{ cm}^2$, kalınlıkları 2 mm'dir. NanoDotların ısı veya nem hassasiyetleri yoktur. Radyolüsenttirler (X-ışını geçiren yapı) ve ışınlamadan yaklaşık 10 dakika sonra okuma için dengeli hale gelmiş olurlar. Açısal bağımlılıkları mevcut değildir.

Doz hızına olan bağımlılıkları minimal düzeydedir. Sıcaklıktan bağımsızdırlar. Yüzey dozu veya elektron ölçümlerinde idealdirler. 5 keV ile 20 MeV ve üzeri bir enerji aralığına sahiptirler. Standart bir nanoDot $\pm\% 5$ 'lik doz doğruluğuna sahiptir. Şekil 3-9'da NanoDot OSL'nin açık ve kapalı konfigürasyonları ile Microstar® okuyucu ve bilgisayar sistemi görülmektedir⁶⁹.



Şekil 3-9 NanoDot OSL'nin açık ve kapalı konfigürasyonları ile Microstar® okuyucu ve bilgisayar sistemi

NanoDotlar, Microstar® okuyucu tarafından okunabilir şekilde dizayn edilmiştir. Microstar® okuyucu kompakt, hafif ve portatif sistemler olup doz okuması alınacak her yere kolayca taşınabilir. Sistem, OSL dozimetre okuma yöntemi olarak sürekli dalga uyarma (CW-OSL) yöntemini kullanmaktadır⁷⁷.

3.2. Yöntem

Bu tez çalışması ölçümleri, İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'nde bulunan Varian DHX lineer hızlandırıcınının 6 MV foton enerji seçeneğiyle yapılmıştır. Olası aksaklıkları önlemek amacıyla ölçümlerin öncesinde cihazın tüm mekanik ve dozimetrik kontrolleri yapılmıştır. Her ölçüm öncesi cihazda 6 MV enerjisi için doz verim ölçümü alınmıştır. Katı su fantomu ile yapılan doz verimi ölçümlerinde $10 \times 10 \text{ cm}^2$ 'lik alan boyutu için, 5

cm derinlikte, SSD=95 cm olacak şekilde hazırlanan setup düzeneğiyle, 1cGy=1MU olması sağlanmıştır. Çalışma 3 ayrı aşamada gerçekleştirilmiştir.

İlk olarak, çalışmaya katılması hedeflenen hastalar, uygun yaş ve sağlık durumunda olmak, nefes kontrollerini sağlayabilmek gibi şartlar gözönünde tutularak, erken evre (özellikle T1N0 ve T2N0 evre) sol meme kanseri tanısı konulan kişiler arasından seçildi. Hasta seçimi sonrasında, nefes kontrol sisteminde derin nefes alıp tutma (breathhold) tekniği uygulanarak ve serbest nefesli olmak üzere, hastaların 2 adet BT görüntüleri alındı ve her iki BT görüntüsü üzerinde radyoterapi planları hazırlandı. Her bir hastaya ait iki farklı tedavi planı target volüm ve kritik organ dozları açısından karşılaştırıldı. Yapılan planlarda derin nefes alıp tutturularak çekilen BT görüntüsü üzerinde çalışılan tedavi planlarında, kalp, LAD ve ipsilateral akciğer dozları, serbest nefesli BT görüntüsü üzerinde çalışılan planlardaki dozlardan daha düşük bulunması sebebiyle, hastaların nefes kontrollü olarak tedaviye girmesine karar verildi.

İkinci aşama olarak, T1N0 ve T2N0 evre sol meme kanseri tanılı 10 hastanın radyoterapi tedavi planlarının kalite kontrolü amacıyla yapılacak olan in-vivo doz ölçümleri öncesi, ölçümler sırasında kullanılacak olan dozimetre sistemlerinin açık alanlar için, farklı derinlik ve alan boyutlarında yüzey dozu cevapları, Markus paralel plan iyon odası referans kabul edilerek araştırıldı.

Üçüncü ve son aşamada ise, breathhold tekniği uygulanmış BT görüntüleri üzerinde yapılan planlarda, TPS'nde hesaplanarak elde edilen dozlarla, tüm tedavi boyunca, hasta in-vivo doz ölçümleriyle elde edilen dozların karşılaştırılması amaçlandı. TLD ve OSL dozimetre sistemlerinin hasta cildi üzerinde belirli noktalara yerleştirilerek yapılan cilt dozu ölçümlerinden elde edilen dozlarla, TPS'nde aynı noktalara bakılarak bulunan doz değerleri karşılaştırıldı.

Hastalar üzerinde in-vivo doz ölçümleri alınacağından ve her hastaya 2 adet BT çekileceğinden çalışma öncesi İ.Ü. bünyesinde bulunan Etik Kurul'a başvurulmuş, gerekli izinler alınmıştır.

3.2.1. Hastaların Tedaviye Hazırlanması ve Tedavi Planlarının Karşılaştırılması

3.2.1.1. Hastaların Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Alınması ve TPS'nde Kontürlenmesi

Çalışmada kullanılacak olan hastalar, tomografi görüntüleri alınmadan önce hekim ve fizikçi tarafından bilgilendirilmiştir. Hastalara, 2 ayrı BT görüntüsü alınacağı ve tedavi esnasında günlük radyasyon dozlarının ölçülmesi amacıyla cilt yüzeylerine dozimetrik sistemler yerleştirileceği konusunda bilgi verilmiş, bu konuyu anlatan belgeler imzalatılarak hastadan ya da yakınlarından gerekli izinler alınmıştır. Çalışmaya katılacak hastalara ait bilgiler Tablo 3-1'de verilmiştir.

Tablo 3-1 Çalışmaya katılan hastalara ait yaş, hastalık tanı ve evre bilgileri

	YAŞ	TANI	EVRE
HASTA1	43	Sol MKC+SLNB	T1N0
HASTA2	61	Sol MKC+SLNB	T2N0
HASTA3	44	Sol MKC+SLNB	T2N0
HASTA4	68	Sol MKC+SLNB	T1N0
HASTA5	51	Sol MKC+SLNB	T2N0
HASTA6	37	Sol MKC+SLNB	T1N0
HASTA7	50	Sol MKC+SLNB	T2N0
HASTA8	47	Sol MKC+SLNB	T2N0
HASTA9	30	Sol MKC+SLNB	T1N0
HASTA10	48	Sol MKC+SLNB	T1N0

BT görüntüleri için Philips Brilliance Big Bore 4BBT cihazı kullanılmıştır. Hastaların nefes kontrollü tomografi görüntülerini alabilmek için, Philips 4BBT cihazı ile senkronize olarak çalışabilen Varian Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (RPM) kullanılmıştır. BT cihazı masası üzerine monte edilen kızılötesi izleme kamerası ile hasta nefes alış verişi kontrol altına alınabilmektedir. Her bir hastanın tomografi görüntüsü alınmadan önce, izleme kamerası masa üzerine sıkıca sabitlenmiş ve işaretçi kutucuk kullanılarak kameraya uygun koordinatlar verilerek kalibrasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu işlemden sonra kamera tekrar hareket ettirilmemelidir. Aksi takdirde kameranın kalibrasyonu bozulacağından, mutlaka yeniden kalibre edilmesi gerekmektedir.

In-vivo dozimetri yapılacak olan T1N0-T2N0 evre sol meme kanseri tanılı 10 hastanın serbest nefesli ve derin nefes aldırılıp nefesi tutturularak 2 ayrı bilgisayarlı tomografisi çekildi. Cihaz, çekimler esnasında kesit kalınlığı 3 mm olacak şekilde ayarlandı. Serbest nefesli tomografi görüntülerinin alınmasının ardından, her hastadan alabileceği ve kısa bir süreliğine nefesini tutabileceği maksimum seviyede nefes alması istendi. Bu esnada RPM sistemi bilgisayar ekranında, nefes alış veriş döngüsü görüntülendi. Hastanın maksimum nefes alma seviyesi gözlemlenip genlik seviyesi ve aralık mesafesi ayarlandı. Her hastaya birkaç kez nefes aldırılıp tutturularak nefes kontrol dersi verildi. Böylece maksimum nefes alma seviyesinin her seferinde aynı bölgeye rasgelip gelmediği kontrol edilip bölgenin net olarak belirlenmesi sağlandı. Çalışmamızda, hasta nefes kontrollü tomografi görüntüleri alınırken RPM sisteminin amplitude (genlik) ve breathhold (nefes tutma) opsiyonları seçildi.

2 ayrı tomografi görüntüsü alınan hastaların hedef ve kritik organ hacimleri, Varian Eclipse tedavi planlama sistemi kontürlenme istasyonlarında, her seferinde aynı kişi tarafından olmak üzere kontürlendi. Hedef hacim olarak "ctv meme"; kritik organ olarak "kalp, sağ ve sol akciğer, karşı meme ve tiroid" belirlendi. Volüm tanımlamalarında ICRU 50 ve 62 raporları (International Committee of Radiation measurements and Units 50, 62 reports) esas alınmıştır. Ayrıca Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG-Radiotherapy Oncology Group) tarafından hazırlanan meme atlası referans kaynak olarak kullanılmıştır⁷⁸. Bu işlemle birlikte hasta görüntüleri tedavi planlama için hazır hale getirildi.

3.2.1.2. Hasta Tedavi Planlarının Oluşturulması

T1N0 ve T2N0 evre 10 adet sol meme kanseri tanılı hastanın serbest nefesli ve nefes kontrollü olarak çekilen tomografi görüntülerinin tedavi planlama sistemi kontürlenme istasyonunda çevre kritik organları ve hedef hacimlerinin 3-boyutlu olarak kontürlenmesinden sonra, her iki tomografi görüntüsü için de radyoterapi planları oluşturulmuştur. Tedavi planları oluşturulurken ipsilateral akciğerin 20 Gy doz alan hacminin % 20'den az olması; kalbin alacağı ortalama radyasyon dozunun 5 Gy'i geçmemesi; tiroid organının alacağı dozun minimum düzeyde tutulması; karşı meme hacminin % 10'unun 4-6 Gy 'i geçmemesi kriterleri göz önünde bulunduruldu. Tüm planlarda "alan içinde alan- Field in Field" tekniği kullanıldı. İç ve dış tanjansiyel alanların uygun açılar kullanılarak hedef hacmi saracak şekilde yerleştirilmesinin

ardından, lifler sayesinde çevredeki kritik dokular korundu. Eclipse tedavi planlama sisteminin bir opsiyonu olan yüksek izodoz hatlarının organ olarak tanımlanması sağlandı. Her iki tanjansiyel alan kopyalanarak iki yeni alan daha oluşturuldu. Organ olarak tanımlanan yüksek izodoz hattı bölgeleri, kopyalanan alanlar üzerinde bulunan lifler ile kapatıldı. Bu alanların doz ağırlıklarıyla oynayarak, planda oluşan yüksek dozların düşürülmesi sağlandı, hedef hacmin istenen şekilde ışınlanabileceği optimum plan elde edilmeye çalışıldı. Tedavi planları için doz reçetesi 200 cGy x 25 fr (50 Gy) olarak belirlenmiştir. Tüm planlarda hedef hacmin %95'inin aldığı doz 46 Gy olacak şekilde normalizasyon yapıldı.

3.2.1.3. Hastaların Tedavi Planlarının Karşılaştırılması

Serbest nefesli ve derin nefes aldırılıp nefes tutturularak elde edilen hasta tomografi görüntüleri üzerinde çalışılan tedavi planları hedef hacim ve kritik organ dozları açısından karşılaştırıldı. Hedef hacim olarak kabul edilen CTV meme'ye ait Homojenite İndeks (HI) ve Konformite İndeks (CI) değerleri her iki plan için de hesaplandı. HI değerleri hesaplanırken ICRU 83⁷⁹ raporunda önerilen;

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

formülizasyonu kullanılmıştır. Burada;

- $D_{2\%}$ = Hedef hacminin % 2'sinin aldığı doz (hedefin aldığı minimum doz)
- $D_{98\%}$ = Hedef hacminin % 98'inin aldığı doz (hedefin aldığı maksimum doz)
- $D_{50\%}$ = Hedef hacminin % 50'sinin aldığı doz

ifade edilmektedir. Bu formülizasyona göre, HI değerinin "0" a yaklaşması daha homojen bir tedavi planının elde edildiğini göstermektedir. CI değeri için ise RTOG tarafından tanımlanan⁸⁰;

$$Conformity Index_{RTOG} = \frac{V_{RI}}{TV}$$

formülizasyonu kullanılmıştır. Burada ise;

- V_{RI} = Referans izodoz hacmi
- TV = Hedef hacmi

ifade etmektedir. Bu formülizasyona göre ise konformal bir plan için ideal değer "1" dir. Konformite indeks değerinin "1" ile "2" arasında olması tedavinin RT için uygun olduğunu göstermektedir. "1" e yaklaştıkça plana ait konformite değeri artmakta, uzaklaştıkça ise azalmaktadır.

Planlara ait maksimum doz değerleri ve CTV meme'nin aldığı ortalama doz değerleri incelendi. İpsilateral akciğer ve bilateral akciğer hacimleri farklı çekimle elde edilen her iki BT görüntüsü için de kontrol edildi. İpsilateral akciğerin 5 Gy, 20 Gy ve 30 Gy doz alan hacim değerleri ve aldığı ortalama doz değerleri; kontralateral meme dokusuna isabet eden ortalama ve maksimum doz değerleri; kalbin 5 Gy, 10 Gy, 30 Gy alan hacim değerleri ve aldığı ortalama doz değerleriyle birlikte LAD'nin aldığı maksimum ve ortalama doz değerleri; tiroid dokusunun aldığı ortalama ve maksimum doz değerleri her iki planda da kontrol edilip karşılaştırıldı. Derin nefes aldırılıp nefes tutturularak elde edilen BT görüntüleri üzerinde yapılan planlarda ipsilateral akciğer, kalp ve LAD dozlarının anlamlı şekilde düştüğü görüldü. Bu sebeple, nefes kontrolü sağlanarak elde edilen görüntüler kullanılarak oluşturulan radyoterapi planlarının, hasta tedavisinde uygulanmasına karar verildi.

3.2.2. Açık Alan Doz Ölçümleri

3.2.2.1. Paralel Plan İyon Odası ile Açık Alan Doz Ölçümleri

Fantom yüzeyinde ve build up bölgesindeki dozun doğru olarak ölçülebilmesi oldukça zor bir işlem olsa da, hastalara uygulanan tedavinin doğru olarak uygulanabilmesi açısından son derece önemlidir. Bu ölçümler için, yüksek hassasiyet sergileyen ekstrapolasyon iyon odaları tercih edilmektedir. Fakat günümüzde çok az sayıda kliniğin sahip olabildiği bu iyon odalarının yerine sıklıkla paralel plan iyon odaları kullanılmaktadır. 1976 yılında Velkley ve arkadaşları tarafından, sabit hacimli paralel plan iyon odalarındaki over response doz cevabını düzeltmek amacıyla bir teknik geliştirilmiştir. Bu teknikte, alüminyum-duvar ekstrapolasyon iyon odası ile elde edilen dotalar baz alınarak build up bölgesindeki yüzde derin doz (% DD) için düzeltme

faktörleri belirlenmiştir. İleriki yıllarda Gerbi ve Khan tarafından geliştirilip son şekli verilen teknik, bir dizi formülizasyondan oluşmaktadır⁸¹.

$$\text{➤ } P'(d,E) = P(d,E) - \xi(d,E) \quad (\%)$$

$P(d,E)$: Düzeltilmemiş yüzde derin doz

$P'(d,E)$: Düzeltilmiş yüzde derin doz

$\xi(d,E)$: Build up bölgesinde, E enerjisinde, d derinliğinde ölçülen fazla dozun yüzdesi

$$\text{➤ } \xi(d,E) = \xi(0,E) \times e^{-\alpha(d/d_{maks})}$$

$\xi(0,E)$: Yüzeyde, E enerjisinde ölçülen fazla dozun yüzdesi

d: derinlik

d_{maks} : maksimum doz derinliği

α : orantı sabiti ($\alpha=5,5$)

$$\text{➤ } \xi(0,E) = a + bIR$$

$$\text{➤ } \xi'(0,E) = a(E) + b(E)C$$

IR: İyonizasyon oranı

C: Toplayıcının kenara olan uzaklığı (mm)

$\xi'(0,E)$: Fantom yüzeyinde bulunan plaka aralığının her bir mm yüzdesinde okunan fazla dozun kolektör duvar mesafesine olan oranı

a ve b değerleri Gerbi ve Khan tarafından geliştirilen eğriden, ışın enerjisine bağlı olarak elde edilen değerlerdir.

$$\text{➤ } a = 27,19 - 32,59$$

$$\text{➤ } b = -1,666 + 1,982IR$$

➤ l: plaka aralığı olmak üzere;

Sonuç olarak elde edilen düzeltilmiş derin doz değeri;

$$\text{➤ } P'(d,E) = P(d,E) - \xi'(0,E) \times l \times e^{-\alpha(d/d_{maks})} \quad (\%)^{81}$$

Çalışmamız sırasında paralel plan iyon odasıyla alınan ölçüm değerleri bu fomülüzasyon parametreleri kullanılarak düzeltilmiştir.

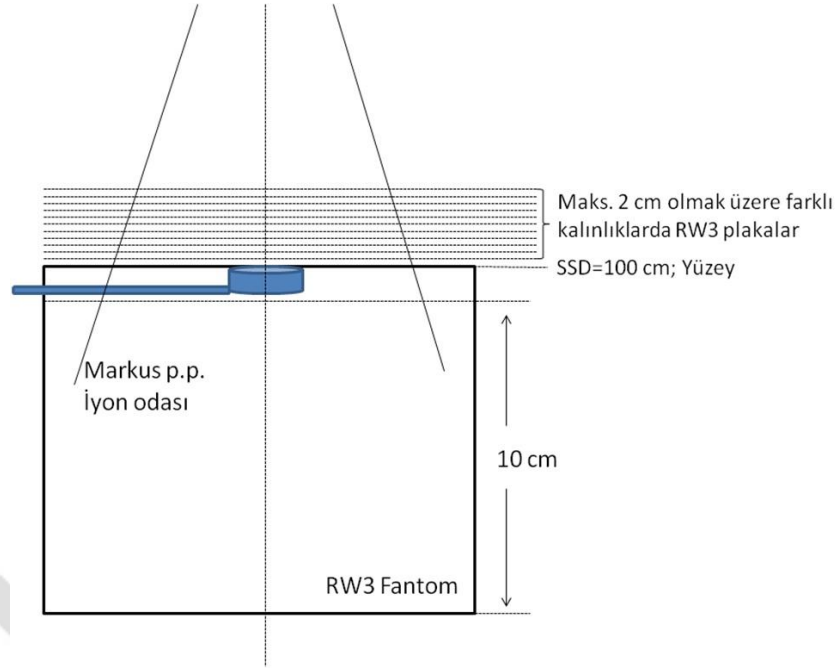
Çalışmada kullanılacak olan dozimetre sistemleri ile ölçülerek, TPS ile hesaplanarak elde edilen dozlar arasındaki ilişkiyi tespit edebilmek amacıyla, Markus paralel plan iyon odasıyla yüzey dozu, buildup ve maksimum doz derinliğindeki dozlar açık alanlar için ölçüldü.

Ölçümler sırasında Markus paralel plan iyon odası, kendisi için özel olarak tasarlanmış olan su eşdeğeri, 1 cm kalınlığındaki delikli katı su fantomu plakası içerisine yerleştirildi. Plakanın altına, ölçümler esnasında geri saçılmanın dengede tutulabilmesi için her biri 1 cm kalınlığında olan 10 adet katı su fantomu yerleştirildi. SSD=100 cm olarak ayarlandı. Alınacak olan ölçümler problemlili doz bölgelerini kapsadığından, farklı derinliklerde alınacak ölçümlerde de plaka üzerine katı su fantomu ilave edilirken mesafeyle ilgili gerekli hassasiyeti sağlayabilmek amacıyla SSD değeri değiştirilmedi. Ölçüm sonuçlarına daha sonra mesafe düzeltmesi uygulanmış, tüm ölçümler SSD=100 cm'de olacak şekilde hesaplanmıştır. Mesafe düzeltme işlemi;

$$\text{➤ Mesafe düzeltme faktörü: } [SSD/(SSD+d)]^2,$$

kullanılarak uygulanır.

Ölçümler 5 x 5 cm², 10 x 10 cm², 20 x 20 cm² alanlar için; yüzey, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20 mm fiziksel derinliklerde, gantri açısı 0⁰ olacak şekilde, Varian DHX lineer hızlandırıcıda 6 MV enerji kullanılarak yapılmıştır. Her bir ışınlamada 100 MU doz verilmiştir. Ölçümler 3 kez tekrarlanıp, ortalamaları alındı. Ölçüm verilerine mesafe düzeltmesi uygulandı. Mesafe düzeltmesi yapılan ölçüm değerleri, her bir alan boyutu için, 6 MV foton enerjisinin maksimum doz derinliği olan 1,5 cm'deki değere normalize edildi. Daha sonra markus paralel plan iyon odasının yüksek doz cevabından dolayı Velkley ve arkadaşları tarafından bulunan, Gerbi ve Khan tarafından ise son şekli verilen düzeltme faktörleri kullanılarak, ölçülen yüzde derin doz değerleri, gerçek yüzde derin doz değerlerine dönüştürüldü. Şekil 3-10'da Markus paralel plan iyon odası açık alan ölçümleri için hazırlanan ölçüm düzeneği görülmektedir.



Şekil 3-10 Markus paralel plan iyon odası açık alan ölçümleri için hazırlanan ölçüm düzeneği

Ayrıca, açı bağımlılığını araştırmak amacıyla, $10 \times 10 \text{ cm}^2$ alan boyutu için yüzeyde ve 1,5 cm derinlikte, $SSD=100 \text{ cm}$ 'de; 30° , 60° , 80° ve 90° gantri açılarında ölçümler alındı. Her bir gantri açısında 3 kez ışınlama yapılarak elde edilen değerlere, 0° gantri açısında alınan ölçümlerle aynı düzeltme ve normalize işlemleri uygulandı.

Markus paralel plan iyon odasının efektif ölçüm mesafesi 0,023 mm'dir. Çalışmamızda, yüzey dozu mesafesi olarak 0,07 mm derinliğindeki doz değerini elde edebilmek için, alınan ölçüm değerleriyle interpolasyon eğrisi oluşturulup 0,07 mm derinliğindeki doz değeri elde edilmiştir.

3.2.2.2. TLD Gruplandırılması ve Açık Alan Doz Ölçümleri

3.2.2.2.1. TLD Kalibrasyonu ve Gruplandırılması

TLD ile doz ölçümü yapılmadan önce, ölçümlerde kullanılacak olan GR-200A LiF çipleri için kalibrasyon ve gruplandırma işlemleri uygulandı. Yaklaşık 75 adet $4,5 \times 0,8 \text{ mm}$ alan boyutuna sahip TLD çiplerinin kararlı hale gelebilmesi amacıyla 220° 'de 15 dakika süreyle fırınlama işlemi yapıldı. Fırınlama işlemi sonrası oda sıcaklığına gelmeleri beklendi ve ardından TLD'ler için özel olarak tasarlanmış, üzerinde sayı ve harfler bulunan RW3 katı su fantomu, üzerindeki deliklere TLD'ler yerleştirilmek

suretiyle hazırlandı. Bu sayı ve harfler sayesinde TLD'ler, tüm ölçümler boyunca fantom üzerinde buldukları yerlere göre adlandırılır, böylece herhangi bir karışıklığın oluşmaması sağlanmış olur. Fantom üzerindeki deliklere yerleştirilen TLD'ler, SSD= 95 cm olacak şekilde, 5 cm derinlikte, yeterli geri saçılmayı sağlayabilmek amacıyla özel fantomun altına yaklaşık 10 cm katı su fantomu konularak 30 x 30 cm² alan boyutunda 100 cGy doz verilerek ışınıldı. Işınlanan TLD'ler Fimel TLD okuyucu sisteminde okundu, fantom üzerinde bulunan sayı ve harflere göre isimlendirilen TLD'lerin ışınıldıkları doza göre okunan ölçüm değerleri not edildi. Çalışmamızda daha önceden kullanılmış TLD'ler kullanıldığı için bu işlemler 3 defa tekrarlandı. Alınan 3 okumaya ait ortalama ve standart sapma değerleri tespit edildi. Standart sapma verileri, tekrarlanabilirlik için ölçüm dizilerinde kullanılan en önemli dağılım ölçütlerinden biridir.

Standart sapma formülü;

$$S = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

x_i : Her bir okuma değeri

N: Okuma sayısı

\bar{x} : Okuma değerlerinin ortalaması

şeklindedir. Okuma değerlerine karşılık gelen standart sapma ve ortalama değerlerinden faydalanarak standart hata hesaplanır.

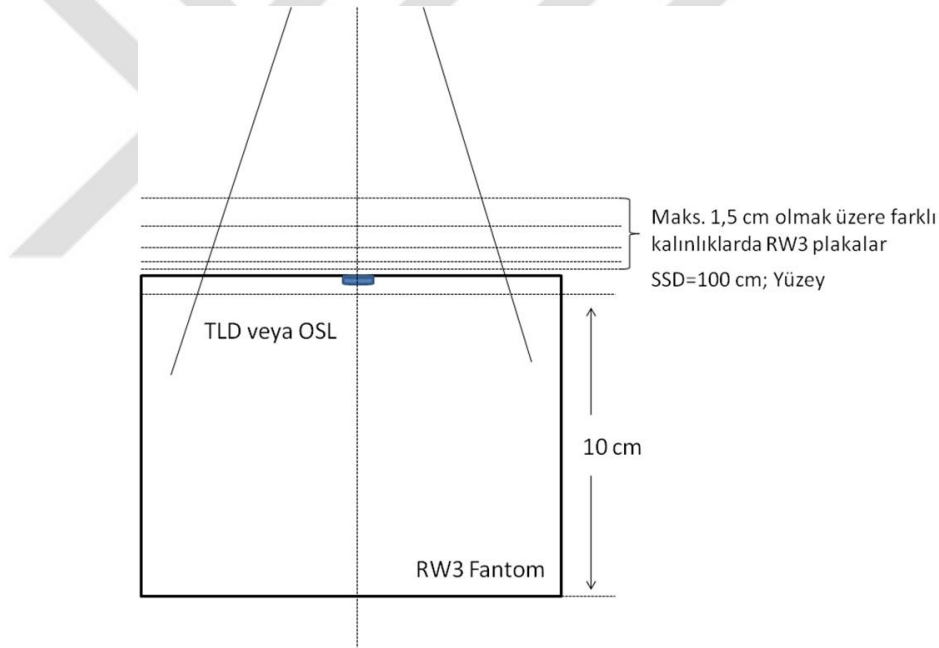
➤ Standart Hata = Standart Sapma / $\sqrt{(\text{TLD Sayısı})}$

Ölçümlerde kullanılmak üzere, standart hata değeri % 2'nin içinde olan TLD'ler seçilmiştir. Bu işlemler sonunda ölçümler için kullanılmak üzere 4 ayrı TLD grubu elde edildi. Ölçümlerde, her bir grubun 3 adet kalibrasyon TLD'si olmak üzere, toplamda 44 adet TLD kullanıldı.

3.2.2.2.2. TLD ile Açık Alan Doz Ölçümleri

Kalibrasyonu ve gruplandırması yapılan TLD'ler ölçüm için hazır hale getirildi. Fantom üzerinde alınacak açık alan doz ölçümleri için, 1 cm kalınlığındaki RW3 katı su fantomu üzerine fantomun fiziksel merkezi işaretlenerek, bu nokta üzerinde içerisine TLD yerleştirilebilecek şekilde bir delik açıldı, böylece TLD'ler için özel fantom oluşturuldu.

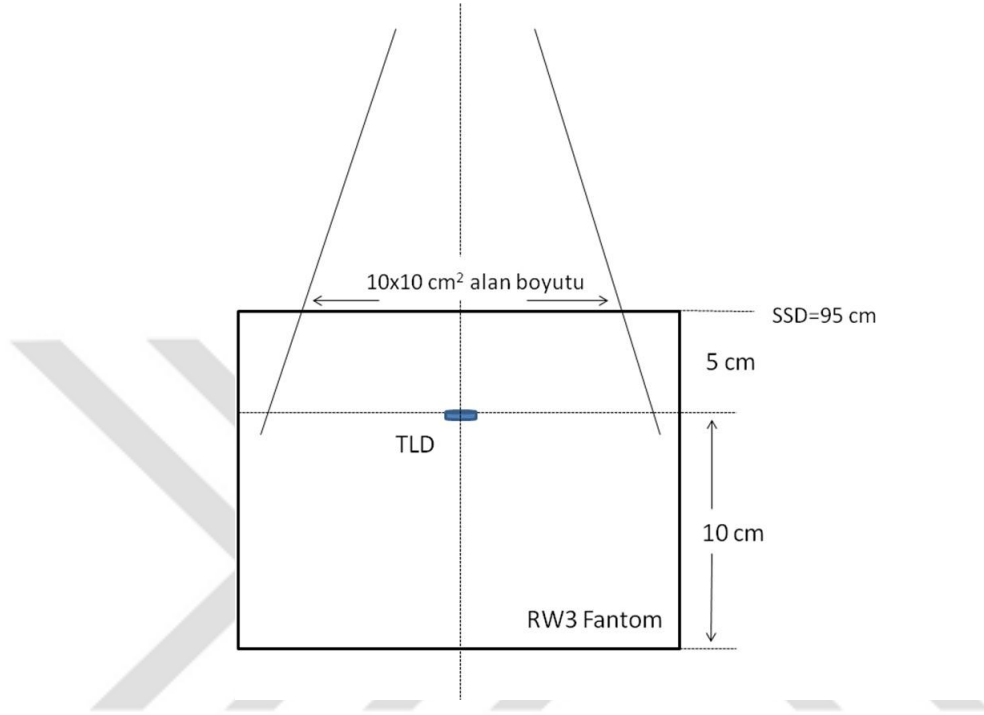
Ölçümlerin alındığı Varian DHX lineer hızlandırıcı, 10 x 10 cm² alan boyutunda, 5 cm derinlikte, SSD=95 cm'de 100 cGy=100 MU olacak şekilde ayarlandı. TLD açık alan doz ölçümleri öncesi, PTW Farmer iyon odası ve Unidos elektrometre kullanılarak cihazın günlük doz verim ölçümü yapıldı. TLD açık alan ölçümleri 5 x 5 cm², 10 x 10 cm², 20 x 20 cm² alanlar için; yüzey, 1, 2, 5, 10, 15 mm fiziksel derinliklerde, gantri açısı 0⁰ olacak şekilde, 6 MV enerji kullanılarak yapıldı.



Şekil 3-11 TLD ve OSL dozimetre açık alan ölçümleri için hazırlanan ölçüm düzeneği

Her bir ışınlamada 100 MU doz verilmiştir. Ölçümler 2 kez tekrarlanıp, ortalamaları alınmıştır. Her bir alanda gerçekleştirilen 2 ışınlama için, herhangi bir karışıklık oluşmaması adına aynı gruptan olan TLD'ler seçilmiştir. Şekil 3-11'de TLD açık alan ölçümleri için hazırlanan ölçüm düzeneği görülmektedir.

Her bir grup içinde doz kalibrasyonu için ayrılan TLD'ler özel fantom içerisine yerleştirilerek; cihaz, kalibrasyon şartları olan $10 \times 10 \text{ cm}^2$ alan boyutunda, 5 cm derinlikte, SSD=95 cm olacak şekilde ayarlanıp 100 cGy doz verilerek ışınıldı. (Şekil 3-12)



Şekil 3-12 Kalibrasyon için ayrılan TLD'ler için hazırlanan ölçüm düzeneği

Işınlanan TLD çipleri Fimel-LTM okuyucuda değerlendirildi. Kalibrasyon TLD'lerinde okunan değerlerin cihazın günlük doz verimi değerine bölünmesiyle elde edilen faktör, diğer TLD'lerde okunan değerlerle çarpılarak TLD okuma değerleri doza çevrildi. Ölçüm verilerine mesafe düzeltmesi uygulandı. Mesafe düzeltmesi yapılan ölçüm değerleri, her bir alan boyutu için, 6 MV foton enerjisinin maksimum doz derinliği olan 1,5 cm'deki değere normalize edildi.

TLD $10 \times 10 \text{ cm}^2$ açık alanda, iyon odasıyla olduğu gibi, yüzeyde ve 1,5 cm derinlikte, SSD=100 cm'de; 30° , 60° , 80° ve 90° gantri açıları için de ölçümler tekrarlandı. Her bir gantri açısı için 2'şer ölçüm alındı. Ortalamaları alınan okuma değerleri doza çevrilerek değerlere mesafe düzeltmesi uygulandı. Elde edilen dozlar, 1,5 cm doz derinliğindeki değerlere normalize edildi.

TLD'lerin efektif ölçüm mesafesi 0,4 mm'dir. Çalışmamızda, yüzey dozu mesafesi olarak 0,07 mm derinliğindeki doz değerini elde edebilmek için, alınan ölçüm değerleriyle interpolasyon eğrisi oluşturulmuştur.

3.2.2.3. OSL ile Açık Alan Doz Ölçümleri

OSL ile açık alan doz ölçümleri alınmadan önce TLD ile alınan açık alan doz ölçümleri için de yapılan, tek bir InLight NanoDot™'un yerleştirildiği özel fantom hazırlandı.

OSL açık alan ölçümleri 5 x 5 cm², 10 x 10 cm², 20 x 20 cm² alanlar için; yüzey, 1, 2, 5, 10, 15 mm fiziksel derinliklerde, gantri açısı 0⁰ olacak şekilde, 6 MV enerji kullanılarak yapıldı. Şekil 3-11'de OSL dozimetre ile yapılan açık alan doz ölçüm düzeneği gösterilmiştir. Her bir ışınlamada 100 MU doz verilmiştir. Ölçümler 3 kez tekrarlandı. Nanodotlar, microStar® dozimetre okuyucu sistemi ile okunup, okuma değerlerinin ortalaması alındı. Ölçüm verilerine mesafe düzeltmesi uygulandı. Mesafe düzeltmesi yapılan ölçüm değerleri, her bir alan boyutu için, 6 MV foton enerjisinin maksimum doz derinliği olan 1,5 cm'deki değere normalize edildi.

10 x 10 cm² açık alanda, OSL ile de yüzeyde ve 1,5 cm derinlikte, SSD=100 cm'de; 30⁰, 60⁰, 80⁰ ve 90⁰ gantri açıları için ölçümler alındı. Her bir gantri açısında 3 kez ölçüm alındı. Ortalamaları alınan okuma değerlerine mesafe düzeltmesi uygulandı. Elde edilen dozlar, her bir alan için 1,5 cm doz derinliğindeki değerlere normalize edildi. Ölçüm için kullanılan nanodotlar doz değerleri okunduktan sonra, ölçümler için yeniden kullanılmak üzere sıfırlandı.

OSLler, ölçümler esnasında kapalı konfigürasyonlarıyla ışınlanmıştır. Bu konfigürasyonda nanodotların efektif ölçüm mesafesi 0,85 mm'dir. Çalışmamızda, yüzey dozu mesafesi olarak 0,07 mm derinliğindeki doz değerini elde edebilmek için, alınan ölçüm değerleriyle ekstrapolasyon eğrisi oluşturulup 0,07 mm derinliğindeki doz elde edilmiştir.

3.2.2.4. TPS'nde Açık Alanlara ait Yüzey Doz Değerlerinin Araştırılması

TPS'nde açık alan yüzey dozlarını incelemek amacıyla öncelikle ölçüm şartlarıyla aynı olacak şekilde düzenek hazırlandı. 40 x 40 cm²'lik alan boyutuna sahip 10 adet RW3 katı su fantomu üst üste konularak tomografisi çekilmek üzere BT masasına yerleştirildi. 3 mm kesit kalınlığıyla BT'si çekilen fantom düzeneği görüntüleri TPS'ne aktarıldı. Tedavi planlama bilgisayarına aktarılan BT görüntüleri üzerine 5 x 5 cm², 10 x 10 cm² ve 20 x 20 cm² alan boyutlarında, 6 MV enerjisine sahip ışınlar yerleştirilerek gantri, kolimatör ve masa açıları 0⁰ olacak şekilde planlar oluşturuldu. Her bir plan için 100 MU doz verildi. TPS'nde hesaplanan derin doz değerleri, fantomun

merkezi eksenindeki 0,07, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 mm derinlikleri için okunarak kaydedildi.

3.2.3. Hasta In-vivo Doz Ölçümleri ve Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

3.2.3.1. Hasta In-vivo Doz Ölçümleri - Dozimetrelerin Hazırlanması ve Ölçümler

Hasta in-vivo doz ölçümlerine başlamadan önce, kullanılacak olan dozimetreler ölçümler için hazır hale getirildi. Hasta cildi üzerine yerleştirilecek olan TLD ve OSL'ler şeffaf poşetlerle sarılıp, konumlandırılacak doz ölçüm noktasına göre numaralandırıldı. Her bir hasta için 5 adet TLD ve 5 adet OSL dozimetre kullanıldı. Dozimetrelerin kullanımında herhangi bir karışıklık yaşanmaması için, seri numaralarına göre adlandırılan OSL'ler ve gruplandırma sonucu harf ve sayılar kullanılarak adlandırılan TLD'ler, her hasta için ayrı ayrı şeffaf dosya kapakları üzerine yapıştırılarak yanlarına isimleri ve doz ölçüm noktası numaraları yazıldı. Böylece dozimetreler in-vivo doz ölçümlerine hazır hale getirildi.

Solunum kontrolü yapılarak, derin nefes aldırılıp nefesi tutturulan 10 sol meme kanserli hastanın tomografi görüntüleri üzerinde yapılan radyasyon tedavileri, Varian DHX cihazında uygulanmıştır. İlk tedavi günlerinde, tedavi planlamadan gelen DRR görüntüleri ile cihazdan alınan port görüntüleri üst üste getirilip gerekli kaydırmalar yapıldı. Hasta üzerindeki SSD mesafesinin tedavi planıyla aynı olup olmadığı kontrol edildi. Hastanın yatış pozisyonu tedavi planına uygun şekilde ayarlandı. Bu şekilde hasta setupları gerçekleştirilmiş oldu. Hastanın her fraksiyonda aynı pozisyonda yatırılabilmesi için lazerlerin hasta üzerine düşen sagittal, koronel ve vertikal izdüşümleri hasta üzerine çizildi. Böylece tedavi ışın alanı merkezi, hasta üzerine işaretlendi. İpsilateral meme üzerinde, merkezden kontralateral memeye ve ışınlanacak meme yönüne doğru olmak üzere, hastanın sağ ve sol yönündeki 3, 5,5 ve 8 cm uzaklıktaki noktalar cetvelle ölçülerek belirlendi. Alan merkezinden 15 cm uzaklıkta, merkezi eksen üzerinde, kontralateral meme dozunu ölçmek amacıyla bir nokta belirlendi. Tedavi sırasında tiroid organ dozunu belirlemek amacıyla hekim tarafından hasta üzerinde belirlenen bölge de in-vivo doz ölçüm noktalarından bir tanesi olarak belirlenmiştir. Bu noktalar hasta cildi üzerine çıkmayan boyalar kullanılarak işaretlendi ve numaralandı. Tiroid doz ölçüm noktası ve kontralateral meme doz ölçüm noktasına tüm tedavi boyunca TLD ve OSL dozimetreleri birlikte yerleştirilmiştir. Diğer TLD'ler ışınlanan meme tarafındaki noktalara yerleştirilmiştir. Kontralateral meme tarafına

doğru işaretlenen noktalaradaki doz ölçümleri için ise OSL'ler kullanılmıştır. OSL dozimetre ile rahatlıkla kümülatif doz ölçümü yapılabilirdiğinden invivo doz lümleri OSL ile tüm tedavi boyunca yapılmıştır. Şekil 3-13'te TLD ve OSL dozimetre sistemlerinin hasta üzerindeki yerleşimleri görölmektedir.



Şekil 3-13 TLD ve OSL dozimetre sistemlerinin hasta üzerindeki yerleşimleri

Set up'ı yapılan ve dozimetre sistemleri üzerine yerleştirilen hastalara tedavi öncesi nefes egzersizleri yaptırılmıştır. Dışarıdan verilecek olan nefes alış verişiyle ilgili komutlara uyması gerektiği konusunda bilgi verilmiştir. RPM sistemine ait hasta solunum izleme kamerası, hasta üzerine yerleştirilen "işaretçi kutucuk" u görecek Şekilde konumlandırılmıştır. Cihaz kontrol ünitesinde bulunan, RPM sistemi kontrolünün sağlandığı bilgisayar açılarak, tedaviye girecek olan hastanın solunum bilgilerinin bulunduğu hasta dosyası açıldı. Tedavi kontrol masasında bulunan, tedavi cihazının RPM sistemiyle senkronize olarak çalışmasını sağlayacak olan switch çevrildi. Hastaya "derin nefes al ve tut", "daha derin" ya da "nefesini ver" gibi komutlar verilerek, hastanın aldığı nefes miktarının BT görüntüsü alındığı zamandaki seviyeye getirilmesi ve böylece cihazdan işın çıkışının gerçekleşmesi sağlandı.

Tedavi sonrası, hasta üzerine yerleştirilen TLD ve OSL'ler alındı. OSL doz okumaları tüm tedavinin bitiminde gerçekleştirilirken TLD doz okumaları, TLD'lerde meydana gelebilecek absorbe olan doz miktarının azalması nedeniyle günlük olarak gerekleştirilmifitir. Tedavi bitiminde cihazın günlük doz verimi ölçümü alınmış ve ardından kalibrasyon TLD'leri de aynı Şartlarda işınlanmıştır. Doz okuması yapılan TLD'ler sonraki günlerde kullanılmak üzere fırınlanarak sıfırlanmıştır. Tedavileri

sonunda her bir hasta için ayrı ayrı kullanılmış olan nanodotTM lara ait doz değerleri microStar[®] doz okuyucu yardımıyla okunmuştur.

3.2.3.2. In-vivo Doz Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hasta günlük tedavi bitimini takiben, iyon odasıyla alınan cihaza ait doz verim ölçümü, kalibrasyon için ayrılmış olan TLD'ler ile tekrarlanmıştır. Günlük doz verimi değeri, kalibrasyon TLD'lerinin okunmasıyla elde edilen sayısal değere bölünerek bir kat sayı elde edilmiş, hasta in-vivo doz ölçümleri yapılan TLD'lerin okuma değerleriyle çarpılarak, TLD okuma değerleri doza çevrilmiştir. OSL sistemleri ile doz doğrudan okunabilmektedir. Böylece 10 sol meme kanseri tanılı hastanın 25 günlük tedavileri sonunda, TLD ve OSL ile ölçülerek elde edilen in-vivo doz değerleri, dozimetrelere ait farklı okuma sistemleri kullanılarak tespit edilmiş, TPS ile karşılaştırılmak üzere kaydedilmiştir. Eclipse TPS'nde, hastaların breath hold tekniği ile çekilen BT görüntüleri üzerinde yapılan planlarda, in-vivo doz ölçüm noktaları tek tek belirlendi. Bu işlem için her bir plana ait ışın merkezinden, 3, 5,5, 8 ve 15 cm uzaklıktaki noktalar, cetvel yardımıyla bulunup işaretlendi. Tiroid için ise, organın yaklaşık merkezi olarak belirlenen BT kesidindeki doz okundu. TLD yerleştirilen noktalardaki doz okumaları için, TLD efektif ölçüm mesafesi olan, cildin 0,04 cm derinliğindeki doz değerine bakıldı. OSL yerleştirilen noktalardaki doz okumaları için ise, OSL efektif ölçüm mesafesi olan 0,085 cm derinliğindeki doz değerleri not edildi. Her bir nokta için ölçülerek elde edilen doz değerleri, TPS'nde hesaplanarak elde edilen doz değerleriyle karşılaştırıldı.

3.2.3.3. Sonuçların İstatistiksel Değerlendirmesi

BH'lu ve SN'li BT görüntüleri üzerinde çizilen ipsilateral ve bilateral akciğer hacim değerleri; her iki BT'ye ait planlarda elde edilen akciğer, kalp ve LAD doz değerleri; TLD ve OSL ile yapılan in-vivo doz ölçümleri için yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel yöntem olarak Wilcoxon Signed-Rank Test kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların İki Farklı BT Görüntüsüne Ait Organ Hacim Değerlerinin ve Radyoterapi Planlarının Karşılaştırılması

Bu çalışmada, hastaların serbest nefesli ve derin nefes aldırılıp tutturularak çekilen iki farklı BT görüntüsü üzerinde yapılan RT planlarında, targetin (ctv meme) aldığı ortalama, maksimum doz değerleri ile % 98 ve % 2'lik hacminin aldığı dozlar ve planlara ait homojenite indeks (HI) ve konformite indeks (CI) değerleri incelenmiştir. Tablo 4-1 ve Tablo 4-2'de, breath holdlu ve serbest nefesli BT görüntüleri olmak üzere, bu görüntüler üzerinde yapılan planlara ait doz değerleri ile birlikte HI ve CI değerleri sırasıyla gösterilmektedir.

Tablo 4-1 Breath hold tekniği ile elde edilen BT görüntüleri üzerinde yapılan RT planlarında targetin (ctv meme) ortalama, maksimum doz değerleri ile % 98 ve % 2'lik hacminin aldığı dozlar ve planlara ait HI ve CI değerleri

Breath Holdlu BT Planı	CTV Meme Dozlar (cGy)				HI	CI
	D _{ort.}	D _{maks.}	D _{98%}	D _{2%}		
HASTA1	4893	5257	4310	5170	0,17	1,28
HASTA2	4940	5534	4363	5310	0,19	1,48
HASTA3	4956	5356	4460	5254	0,16	1,39
HASTA4	4979	5392	4506	5274	0,15	1,23
HASTA5	4999	5377	4407	5297	0,18	1,38
HASTA6	4952	5277	4426	5230	0,16	1,42
HASTA7	4940	5214	4623	5135	0,10	1,27
HASTA8	4964	5202	4587	5148	0,11	1,30
HASTA9	5006	5351	4473	5287	0,16	1,55
HASTA10	4983	5367	4504	5276	0,15	1,38
ORTALAMA±SD	4961±33,2	5332±98,9	4466±95,7	5238±64,5	0,153±0,03	1,368±0,10

Tablo 4-2 Serbest nefesli BT görüntüleri üzerinde yapılan RT planlarında targetin (ctv meme) ortalama, maksimum doz değerleri ile % 98 ve % 2'lik hacminin aldığı dozlar ve planlara ait HI ve CI değerleri

Serbest Nefesli BT Planı	CTV Meme Dozlar (cGy)				HI	CI
	D _{ort.}	D _{maks.}	D _{98%}	D _{2%}		
HASTA1	4888	5286	4542	5137	0,12	1,35
HASTA2	4935	5335	4536	5235	0,14	1,43
HASTA3	4984	5371	4523	5291	0,15	1,47
HASTA4	4918	5312	4510	5195i	0,14	1,28
HASTA5	4932	5392	4550	5297	0,15	1,54
HASTA6	4955	5290	4538	5212	0,14	1,45
HASTA7	4893	5231	4559	5137	0,12	1,31
HASTA8	4962	5215	4576	5161	0,12	1,33
HASTA9	4961	5292	4547	5188	0,13	1,64
HASTA10	4917	5251	4456	5158	0,14	1,66
ORTALAMA±SD	4935±31,3	5298±57,3	4534±58,2	5201±58,2	0,135±0,01	1,446±0,13

Çalışmada, sol meme kanserli 10 hastanın serbest nefesli ve RPM sistemi kullanılarak derin nefes aldırılıp nefes kontrolü ile alınan BT görüntülerinin uygun şekilde kontürlenmesinden sonra, hastaların her iki BT görüntüsünde de ipsilateral akciğer ve bilateral akciğer hacim değerlerine bakıldı ve değerler kaydedildi. Bu hacimlere ait değerler Tablo 4-3'te gösterilmiştir.

Tablo 4-3 Serbest nefesli ve breath hold teknikleri ile elde edilen BT görüntülerindeki ipsilateral ve bilateral akciğer hacim değerleri ve farkları

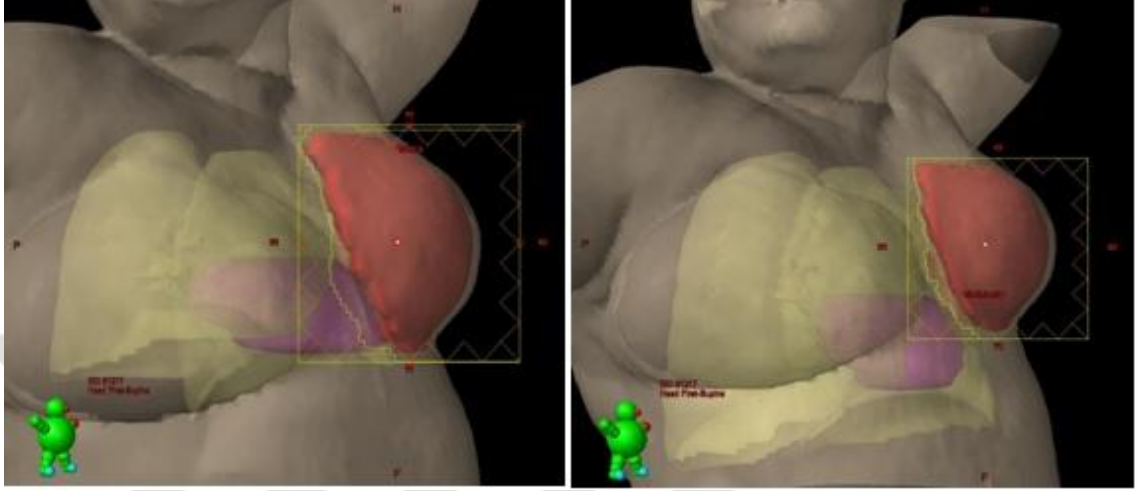
AKCİĞER HACİMLERİ (cm ³)	İPSİLATERAL AKCİĞER HACMİ			BİLATERAL AKCİĞER HACMİ		
	Serbest Nefesli BT	Breath holdlu BT	% FARK	Serbest Nefesli BT	Breath holdlu BT	% FARK
HASTA1	1353,6	1706,1	21%	2980,7	3722,1	20%
HASTA2	1218,5	2305,2	47%	2514	4800,4	48%
HASTA3	1459,6	1856,3	21%	3228,6	4146,7	22%
HASTA4	828,4	1989	58%	2136,8	4540,4	53%
HASTA5	926,9	1293,7	28%	2021,7	2875,8	30%
HASTA6	1305,9	2242,7	42%	2756,8	4613	40%
HASTA7	1114,5	1596,8	30%	2312	3448,4	33%
HASTA8	1447,3	2228,4	35%	3016,9	4566,8	34%
HASTA9	1404,9	1897,1	26%	3057,2	4071,8	25%
HASTA10	1002,3	1822,3	45%	2153,8	3973,7	46%
$\bar{x} \pm SD (n)$	35,38 \pm 12,37 (10)			35,02 \pm 11,32 (10)		
Medyan(Min.-Maks.)	32,63 (20,66 - 58,35)			33,45 (19,92 - 52,94)		
	p = 0,005			p = 0,005		

Breath hold tekniği kullanılarak elde edilen tomografi görüntülerinde, akciğer organına ait hacim değerlerinin serbest nefesli olarak çekilen BT görüntüsündeki akciğer hacim değerlerinden daha fazla olduğu Tablo 4-3'te görülmektedir. Çalışmada ayrıca, hacim farklarının "ipsilateral akciğer"e isabet eden doz değerlerine etkisi araştırılmıştır. Her iki tomografi görüntüsü için hazırlanan RT planlarında 5, 20 ve 30 Gy doz alan ipsilateral akciğer hacim değerleri kontrol edilmiştir. Tablo 4-4'te her iki BT görüntüsüne ait RT planlarındaki ipsilateral hacim değerleri ve farkları gösterilmiştir.

Tablo 4-4 Serbest nefesli ve breath hold teknikleri ile elde edilen BT görüntüleri üzerinde yapılan RT planlarında (SNRT-BHRT), ipsilateral akciğerin 5, 20 ve 30 Gy alan hacim değerleri ve farkları

İPSİLATERAL AKCİĞER DOZ/HACİM YÜZDELERİ	V _{5 Gy} (%)			V _{20 Gy} (%)			V _{30 Gy} (%)		
	SNRT	BHRT	% FARK	SNRT	BHRT	% FARK	SNRT	BHRT	% FARK
HASTA1	30,9	25,78	-17%	18,6	12	-35%	15	9,7	-35%
HASTA2	28	18,4	-34%	17	8,4	-51%	13,8	6,88	-50%
HASTA3	25	22,9	-8%	13	11,2	-14%	11	9,5	-14%
HASTA4	21,8	18,5	-15%	12,3	9,68	-21%	10,8	8,12	-25%
HASTA5	26,8	21,4	-20%	14,8	10	-32%	13	8,3	-36%
HASTA6	29,8	21,3	-29%	20,6	10	-51%	18,8	8,4	-55%
HASTA7	31,2	23,1	-26%	17,8	9,7	-46%	15,5	7,9	-49%
HASTA8	23,5	18,7	-20%	11,6	8	-31%	9,6	6,7	-30%
HASTA9	26	24,5	-6%	16,5	15,1	-8%	14,7	13,3	-10%
HASTA10	26	19,8	-24%	15,4	10,2	-34%	13,4	8,7	-35%
$\bar{x} \pm SD (n)$	-19,9 ± 8,82 (10)			-32,39 ± 14,60 (10)			-33,92 ± 15,13 (10)		
Medyan (Min.-Maks.)	-20,29 ((-34,29) - (-5,77))			-33,10 ((-51,46) - (-8,49))			-35,20 ((-55,33) - (-9,52))		
	p = 0,005			p = 0,005			p = 0,005		

Breath hold tekniği ile elde edilen BT görüntülerinde, hastaların derin nefes almasıyla akciğerdeki hava miktarı artmakta, diyafram genişlemekte ve böylece kalp, radyasyon alanı dışına çıkmaktadır. Akciğer volümündeki artış ve kalbin alan dışına doğru hareketi Şekil 4-1'de görülebilmektedir.



Şekil 4-1 Hastanın bilateral akciğer, kalp ve ctv meme'nin görüldüğü serbest nefesli (soldaki) ve breath holdlu (sağdaki) BT görüntüleri ve bu görüntüler üzerinde yapılan RT planlarına ait i tanjansiyel alanları

Çalışmada, breath hold tekniği kullanılarak elde edilen BT görüntülerinde, kalbin alan dışına doğru hareketinin, iki BT için de yapılan RT planlarındaki kalp dozlarına olan etkisi araştırıldı. Bu amaçla her iki plan için kalbin 5 ve 10 Gy doz alan hacimleriyle ortalama doz değerleri not edildi. Bu değerler Tablo 4-5'te görülmektedir.

Tablo 4-5 Serbest nefesli (S.N.) ve breath hold (B.H.) teknikleri ile elde edilen BT görüntüleri üzerinde yapılan RT planlarında (SNRT-BHRT), kalbin 5 Gy ve 10 Gy alan hacim değerleri, kalp ortalama doz değerleri ve farkları

KALP DOZLARI (cGy)	V _{5 Gy} (%)			V _{10 Gy} (%)			KALP ORT. DOZ		
	SNRT	BHRT	% FARK	SNRT	BHRT	% FARK	SNRT	BHRT	% FARK
HASTA1	11	3	-73%	8,15	0,5	-94%	425,2	173,4	-59%
HASTA2	16,6	1,8	-89%	12,7	0,3	-98%	572,6	105,1	-82%
HASTA3	9,6	2,2	-77%	6,7	0,3	-96%	387	134,4	-65%
HASTA4	17,5	1,4	-92%	12,8	0,1	-99%	617,4	116,6	-81%
HASTA5	11	3,1	-72%	6,5	0,8	-88%	409,2	151,7	-63%
HASTA6	15,7	2,5	-84%	12,8	0,4	-97%	628,8	156,6	-75%
HASTA7	10,6	1,9	-82%	5,9	0,1	-98%	372,9	152,4	-59%
HASTA8	1,3	0,2	-85%	0	0	0%	118	89,9	-24%
HASTA9	8,2	2	-76%	5,6	0,4	-93%	309,7	108,1	-65%
HASTA10	13,4	2,2	-84%	8,9	0,3	-97%	489,2	131,5	-73%
$\bar{x} \pm SD$ (n)	-81,27 ± 6,78 (10)			-85,86 ± 30,35 (10)			-64,64 ± 16,57 (10)		
Medyan (Min.-Maks.)	-82,83 ((-92) - (-71,82))			-96,08 ((-99,22) - 0)			-65,18 ((-81,65) - (-23,81))		
	p = 0,005			p = 0,008			p = 0,005		

Bu çalışmada hastalar için yapılan her iki plan için, kalp dozlarıyla birlikte LAD dozları da incelenmiştir. Tablo 4-6'da hastalara ait RT planlarındaki LAD ortalama ve maksimum doz değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4-6 Serbest nefesli ve breath hold teknikleri ile elde edilen BT görüntüleri üzerinde yapılan RT planlarında, LAD ortalama ve maksimum doz değerleri ve farkları

LAD DOZLARI (cGy)	LAD ORT. DOZ			LAD MAKS. DOZ		
	SNRT	BHRT	% FARK	SNRT	BHRT	% FARK
HASTA1	4086	510	-88%	4757	3315	-30%
HASTA2	2780	343	-88%	4901	993	-80%
HASTA3	2617	358	-86%	5031	2779	-45%
HASTA4	3556	287	-92%	4735	1059	-78%
HASTA5	3448	520	-85%	4957	2365	-52%
HASTA6	4868	413	-92%	5018	1616	-68%
HASTA7	2543	473	-81%	4871	2091	-57%
HASTA8	416	333	-20%	1302	983	-25%
HASTA9	699	417	-40%	4545	2417	-47%
HASTA10	2533	713	-72%	4992	4128	-17%
$\bar{x} \pm SD (n)$	-74,34 \pm 24,45 (10)			-49,82 \pm 21,51 (10)		
Medyan (Min.-Maks.)	-85,62 ((-91,93) - (-19,95))			-49,56 ((-79,74) - (-17,31))		
	p = 0,005			p = 0,005		

4.2. Açık Alanlar için Elde Edilen Ölçüm Sonuçları ve Okuma Değerleri

Markus paralel plan iyon odası, TLD ve OSL kullanılarak; Varian DHX lineer hızlandırıcıda SSD= 100 cm, gantri, kolimatör ve masa açıları 0^0 olacak şekilde hazırlanan set up koşullarında, 6 MV enerji seviyesinde, 5 x 5, 10 x 10 ve 20 x 20 cm²'lik açık alanlar için; yüzeyde, 1, 2, 5, 10 ve 15 mm fiziksel derinliklerde alınan okuma değerlerine uygun mesafe düzeltmesi, fiziksel koşullarından dolayı markus iyon odası ile elde edilen değerlere de ayrıca over-response düzeltmesi uygulanarak elde edilen % DD değerleri sırasıyla Tablo 4-7, Tablo 4-8 ve Tablo 4-9'da gösterilmiştir. Tablolarda fiziksel derinliklere karşılık gelen su eşdeğeri ölçüm derinlikleri (SED) de verilmiş; cilt dozu ölçüm derinliği olarak kabul edilen 0,07 mm derinliğindeki % DD değeri ise ölçüm sonuçları ile oluşturulan ekstrapolasyon eğrileri kullanılarak elde edilmiştir.

Eclipse tedavi planlama sisteminde, aynı alan ve derinlikler için okunan % DD değerleri Tablo 4-10'da verilmiştir.

Tablo 4-7 6 MV enerji seviyesinde, SSD= 100 cm'de, build-up bölgesindeki belirli derinliklerde, açık alanlar için 100 MU verilerek yapılan ışınlamalar sonucunda Markus p.p. iyon odasıyla elde edilen % DD değerleri (0,07 mm için %DD değerleri interpolasyon yöntemi ile bulunmuştur)

MARKUS P.P. İYON ODASI; AÇIK ALAN				
		% Derin Doz		
Fantom Derinliği (mm)	Su Eşdeğeri Ölçüm Derinliği (mm)	5 x 5 cm ²	10 x 10 cm ²	20 x 20 cm ²
0	0,023	10,81	16,61	28,06
0,067	0,07	14,00	19,69	30,87
1	1,068	38,74	43,44	52,48
2	2,113	57,12	60,98	68,19
5	5,248	83,65	85,95	90,00
10	10,473	97,77	98,37	99,24
15	15,698	100,00	100,00	100,00

Tablo 4-8 6 MV enerji seviyesinde, SSD= 100 cm'de, build-up bölgesindeki belirli derinliklerde, açık alanlar için 100 MU verilerek yapılan ışınlamalar sonucunda TLD ile elde edilen % DD değerleri (0,07 mm için %DD değerleri ekstrapolasyon yöntemi ile bulunmuştur)

TLD; AÇIK ALAN				
		% Derin Doz		
Fantom Derinliği (mm)	Su Eşdeğeri Ölçüm Derinliği (mm)	5 x 5 cm²	10 x 10 cm²	20 x 20 cm²
***	0,07	24,75	31,78	43,80
0	0,4	32,25	38,51	49,45
1	1,445	53,03	55,06	64,14
2	2,49	65,84	69,14	74,85
5	5,625	86,93	89,43	91,30
10	10,85	98,62	98,05	98,91
15	16,075	100,00	100,00	100,00

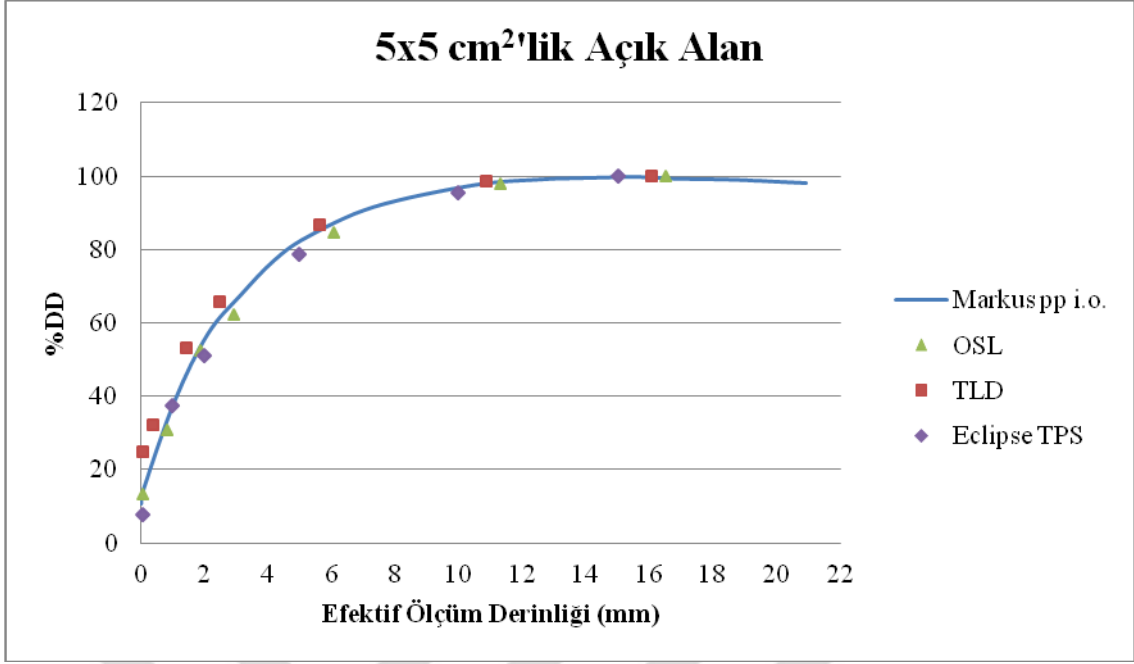
Tablo 4-9 6 MV enerji seviyesinde, SSD= 100 cm'de, build-up bölgesindeki belirli derinliklerde, açık alanlar için 100 MU verilerek yapılan ışınlamalar sonucunda OSL ile elde edilen % DD değerleri (0,07 mm için %DD değerleri ekstrapolasyon yöntemi ile bulunmuştur)

OSL; AÇIK ALAN				
		% Derin Doz		
Fantom Derinliği (mm)	Su Eşdeğeri Ölçüm Derinliği (mm)	5 x 5 cm²	10 x 10 cm²	20 x 20 cm²
***	0,07	13,17	21,63	28,71
0	0,85	30,93	38,92	46,24
1	1,895	52,46	55,58	64,24
2	2,94	62,29	65,24	79,51
5	6,075	84,58	87,73	93,65
10	11,3	98,00	99,98	101,38
15	16,525	100,00	100,00	100,00

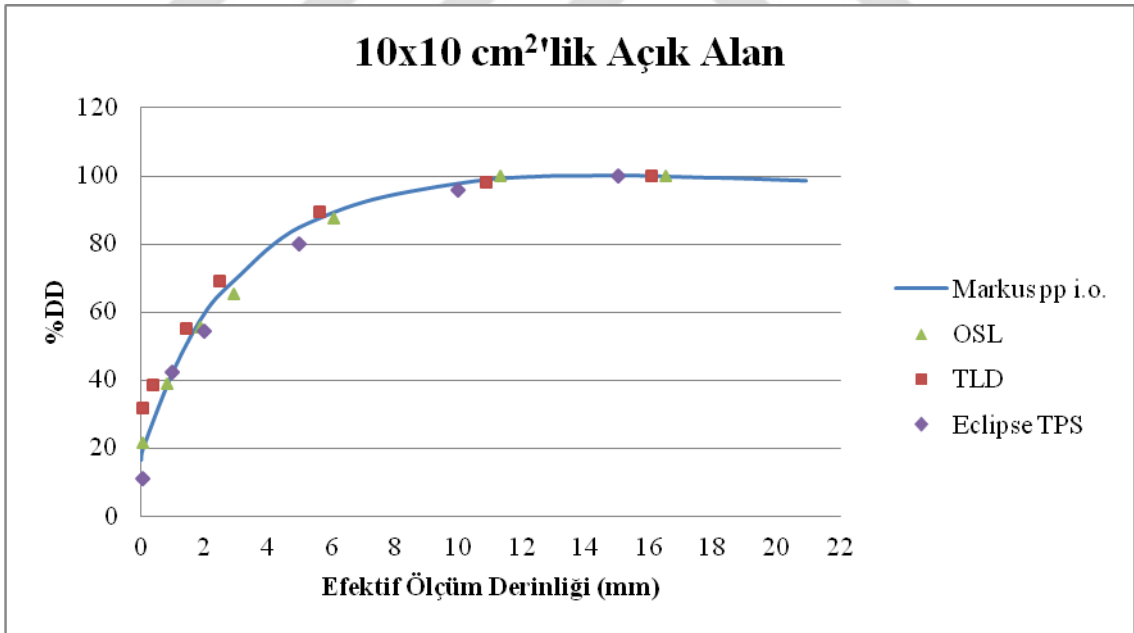
Tablo 4-10 Eclipse Tedavi Planlama Sistemi'nde, 6 MV enerji seviyesinde, SSD=100cm'de, belirli açık alanlarda, 100 MU verilecek şekilde hazırlanan planlar üzerinde build-up bölgesindeki belirli derinliklerde okunan % DD değerleri

ECLIPSE TPS; AÇIK ALAN			
	% Derin Doz		
Derinlik (mm)	5 x 5 cm²	10 x 10 cm²	20 x 20 cm²
0,07	7,74	11,04	13,61
1	37,53	42,29	54,90
2	51,09	54,51	63,74
5	78,68	79,94	83,61
10	95,69	95,88	96,97
15	100,00	100,00	100,00

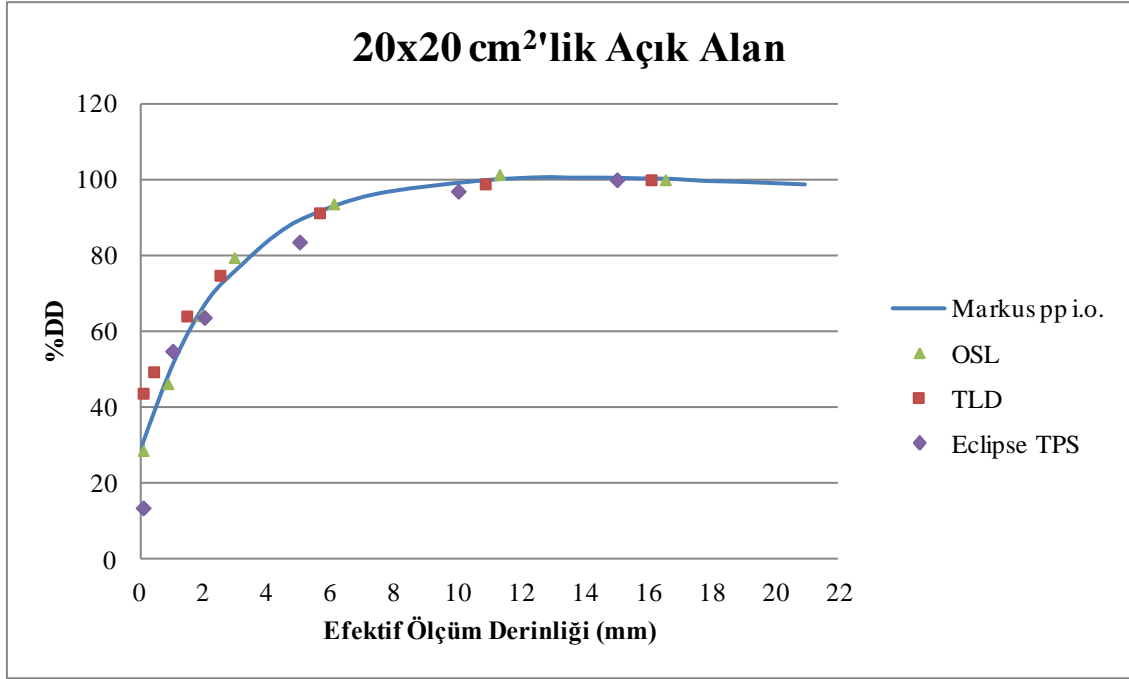
Tablo 4-7, Tablo 4-8, Tablo 4-9 ve Tablo 4-10'da gösterilen verilerden yararlanılarak, 5 x 5, 10 x 10 ve 20 x 20 cm²'lik açık alanlar için Markus paralel planiyon odası, TLD, OSL ve Eclipse TPS ile elde edilen, her bir dozimetrik yöntemin kendi efektif mesafesine göre, ölçümlerin yapıldığı fiziksel derinliklere tekabül eden su eşdeğeri derinliklere ait build-up bölgesi % DD verileri Şekil 4-2, Şekil 4-3 ve Şekil 4-4'te grafikler yardımıyla karşılaştırılmıştır.



Şekil 4-2 5 x 5 cm²'lik açık alan için Markus p.p. iyon odası referanslığında TLD, OSL ve Eclipse TPS'ne ait % DD verilerinin karşılaştırılması



Şekil 4-3 10 x 10 cm²'lik açık alan için Markus p.p. iyon odası referanslığında TLD, OSL ve Eclipse TPS'ne ait % DD verilerinin karşılaştırılması



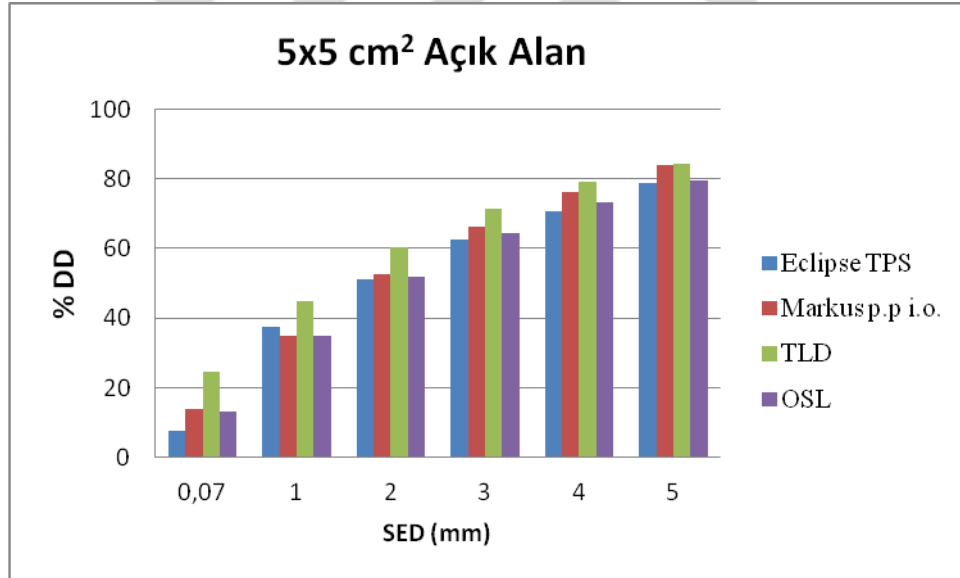
Şekil 4-4 20 x 20 cm²'lik açık alan için Markus p.p. iyon odası referanslığında TLD, OSL ve Eclipse TPS'ne ait % DD verilerinin karşılaştırılması

Çalışmada Markus p.p iyon odası, TLD ve OSL dozimetre sistemleri ile yapılan ve Tablo 4-7, Tablo 4-8 ve Tablo 4-9'da gösterilmiş olan değerler, kullanılan sistemlerin efektif mesafeleri dikkate alınarak elde edilen su eşdeğeri derinliklere karşılık gelen % DD değerleridir. Tablolarda verilmiş olan değerler kullanılarak, Eclipse TPS, Markus p.p. iyon odası, TLD ve OSL sistemleri için, 5 x 5, 10 x 10 ve 20 x 20 cm²'lik açık alanlarda, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri ölçüm derinliklerindeki % DD değerleri interpolasyon ve ekstrapolasyon yöntemleri kullanılarak elde edilmiş ve sırasıyla Tablo 4-11, Tablo 4-12 ve Tablo 4-13'te gösterilmiştir.

Eclipse tedavi planlama sisteminde, ölçüm yapılan dozimetre sistemleri ile aynı şartlarda ve aynı açık alan boyutlarında, hesaplanarak elde %DD değerleri ile Markus pp iyon odası, TLD ve OSL dozimetre sistemleri yardımıyla ölçülen %DD değerleri arasındaki farklarla oluşturulan grafikler Şekil 4-5, Şekil 4-6 ve Şekil 4-7'da gösterilmiştir.

Tablo 4-11 5 x 5 cm² açık alan için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS, Markus p.p. iyon odası, TLD ve OSL için % DD değerleri

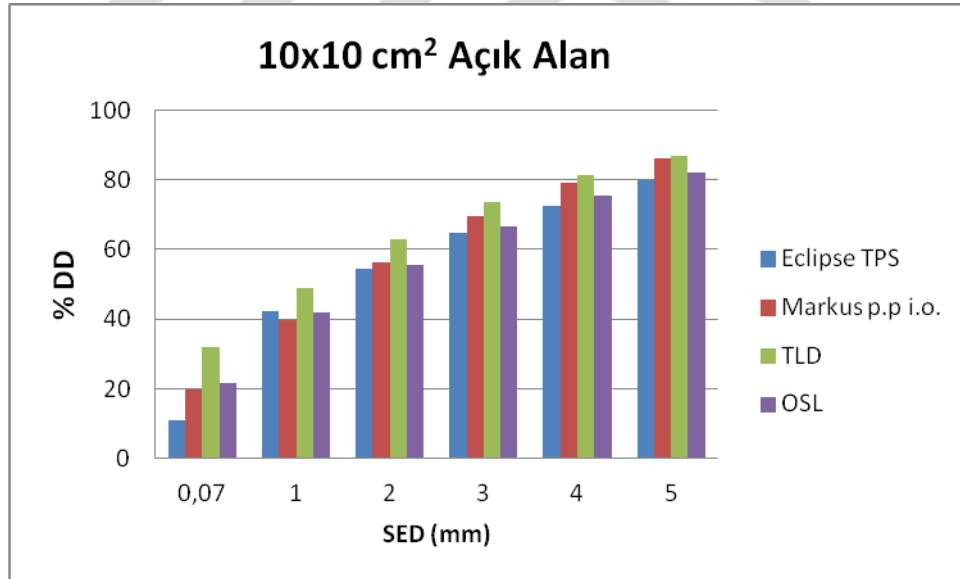
Su Eşdeğeri Ölçüm Derinliği (mm)	Açık Alan; 5 x 5 cm ² , %DD			
	Eclipse TPS	Markus p.p i.o.	TLD	OSL
0,07	7,74	14,00	24,75	13,17
1	37,53	34,76	44,69	34,73
2	51,09	52,46	60,44	52,04
3	62,59	66,09	71,57	64,54
4	70,63	76,34	79,24	73,39
5	78,68	83,82	84,44	79,58



Şekil 4-5 5 x 5 cm² alan boyutu için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS ve farklı ölçüm sistemleri için % DD farkları

Tablo 4-12 10 x 10 cm² açık alan için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS, Markus p.p. iyon odası, TLD ve OSL için % DD değerleri

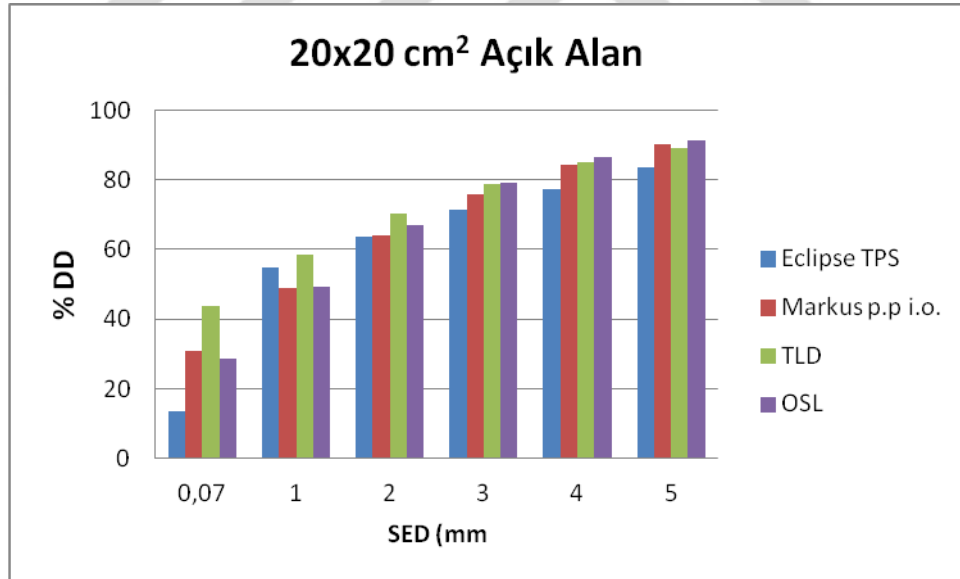
Su Eşdeğeri Ölçüm Derinliği (mm)	Açık Alan; 10 x 10 cm ² , %DD			
	Eclipse TPS	Markus p.p i.o.	TLD	OSL
0,07	11,04	19,69	31,78	21,63
1	42,29	39,59	48,86	41,76
2	54,51	56,49	63,05	55,73
3	64,91	69,44	73,68	66,77
4	72,43	79,10	81,44	75,40
5	79,94	86,09	86,97	82,08



Şekil 4-6 10 x 10 cm² alan boyutu için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS ve farklı ölçüm sistemleri için % DD farkları

Tablo 4-13 20 x 20 cm² açık alan için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS, Markus p.p. iyon odası, TLD ve OSL için % DD değerleri

Su Eşdeğeri Ölçüm Derinliği (mm)	Açık Alan; 20 x 20 cm ² , %DD			
	Eclipse TPS	Markus p.p i.o.	TLD	OSL
0,07	13,61	30,87	43,80	28,71
1	54,90	48,95	58,37	49,18
2	63,74	64,18	70,20	67,08
3	71,28	75,72	78,83	79,07
4	77,45	84,20	84,98	86,66
5	83,61	90,20	89,25	91,18



Şekil 4-7 20 x 20 cm² alan boyutu için, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm su eşdeğeri derinliklerinde Eclipse TPS ve farklı ölçüm sistemleri için % DD farkları

Çalışmada, yüzeyde ve 15 mm fiziksel derinliklerde, 10 x 10 cm² alan boyutunda, SSD=100 cm mesafesinde, 0°, 30°, 60°, 80° ve 90° gantri açılarında, markus paralel plan iyon odası, TLD, OSL ve Eclipse TPS'nde %DD değerleri elde edilerek sistemlerin açı bağımlılıkları incelenmiştir. Değerler Tablo 4-14'te verilmiştir.

Tablo 4-14 10 x 10 cm² açık alan için, 0 mm fiziksel derinlikte, 0°, 30°, 60°, 80° ve 90° gantri açılarında, SSD= 100 cm'de 6 MV enerji seviyesinde Markus p.p. iyon odası, TLD ve OSL ile ölçülen, Eclipse TPS'nde hesaplanan % DD değerleri

Fiziksel Derinlik 0 mm	Açık Alan; 10 x 10 cm ² ; % DD			
	0°	30°	60°	80°
Markus p.p. i.o	16,61	21,09	37,67	53,42
TLD	38,51	40,37	55,63	69,65
OSL	38,92	41,71	57,67	71,57
Eclipse TPS	9,62	10,68	10,81	13,63

4.3. TLD ve OSL ile yapılan In-Vivo Dozimetre Ölçüm Sonuçları ve Okuma Değerleri

Çalışmada, hastaların breath hold tekniği uygulanmış tomografi görüntüleri üzerinde yapılan tedavi planlarında, TPS'nde hesaplanarak elde edilen dozlarla, TLD ve OSL dozimetre sistemleri ile cilt dozu ölçümleri yapılarak elde edilen dozlar karşılaştırıldı. İpsilateral meme üzerinde işaretlenen ışın merkezi eksenini üzerinde, aynı memede (hastanın-ışın merkezinin solu) ve karşı memeye doğru (hastanın-ışın merkezinin sağ) olacak şekilde, ışın merkezinden 3, 5,5 ve 8 cm uzaklıktaki noktalar belirlendi. Işın merkezinin soluna TLD dozimetreler, sağına yani karşı meme yönüne ise OSL'ler yerleştirildi. TPS'nde tedavi planlarının oluşturulduğu tomografi görüntüleri üzerinde, ölçüm sistemlerinin yerleştirildikleri noktalar tespit edilerek bu noktalarda hesaplanan dozlar not edildi. TLD yerleştirilen noktalardaki doz okumaları için TPS'den TLD efektif ölçüm mesafesi olan yüzeyden 0,04 cm; OSL için ise OSL efektif mesafesi olan 0,085 cm derinlikteki dozlar okundu. Bu değerler ölçüm sistemleriyle elde edilen dozlarla karşılaştırıldı. TLD-Eclipse TPS ve OSL-Eclipse TPS doz karşılaştırmaları Tablo 4-15 ve Tablo 4-16'da sırasıyla gösterilmiştir.

Tablo 4-15 İpsilateral meme üzerinde bulunan ışın alanı merkezinin soluna (hastanın soluna) doğru işaretlenen, ışın merkezinden 3, 5,5 ve 8 cm mesafedeki noktalarda TLD ile yapılan in-vivo doz ölçüm değerleri, Eclipse TPS ile hesaplanan doz değerleri ve farkları

	3 cm			5,5 cm			8 cm		
	Eclipse TPS	TLD	% FARK	Eclipse TPS	TLD	% FARK	Eclipse TPS	TLD	% FARK
HASTA 1	3570	4204	-15,08%	3957	4465	-11,38%	3241	3815	-15,04%
HASTA 2	4527	4831	-6,29%	3929	4630	-15,14%	3629	4360	-16,75%
HASTA 3	3810	4749	-19,77%	4113	4530	-9,22%	3616	4050	-10,72%
HASTA 4	3485	4528	-23,03%	4439	4363	1,73%	3395	4387	-22,62%
HASTA 5	4273	4598	-7,06%	4266	4620	-7,66%	3584	4416	-18,83%
HASTA 6	3396	4268	-20,43%	3074	3991	-22,97%	2786	3557	-21,68%
HASTA 7	3935	4574	-13,97%	4188	4380	-4,38%	2854	4376	-34,78%
HASTA 8	3666	4705	-22,08%	3439	3990	-13,82%	3218	3517	-8,51%
HASTA 9	3828	4581	-16,44%	3064	4196	-26,98%	3209	3816	-15,90%
HASTA 10	4227	4784	-11,64%	3220	4117	-21,79%	2972	3906	-23,91%
$\bar{x} \pm SD (n)$	-15,58 ± 5,93 (10)			-13,16 ± 8,91 (10)			-18,88 ± 7,47 (10)		
Medyan (Min.-Maks.)	-15,76 ((-23,03) - (-6,29))			-12,59 ((-26,98) - (1,74))			-17,80 ((-34,78) - (-8,50))		
	p = 0,005			p = 0,007			p = 0,005		

Tablo 4-16 İpsilateral meme üzerinde bulunan ışın alanı merkezinin sağına (hastanın sağına) doğru işaretlenen, ışın merkezinden 3, 5,5 ve 8 cm mesafedeki noktalarda OSL ile yapılan in-vivo doz ölçüm değerleri, Eclipse TPS ile hesaplanan doz değerleri ve farkları

	3 cm			5,5 cm			8 cm		
	Eclipse TPS	OSL	% FARK	Eclipse TPS	OSL	% FARK	Eclipse TPS	OSL	% FARK
HASTA 1	3466	3726	-6,97%	3455	3742	-7,67%	3371	3879	-13,11%
HASTA 2	3621	3793	-4,54%	3470	3628	-4,36%	3560	3497	1,80%
HASTA 3	2865	4033	-28,96%	2652	3660	-27,54%	2568	3591	-28,49%
HASTA 4	2831	3677	-23,01%	2639	3539	-25,42%	2620	3560	-26,40%
HASTA 5	3250	3734	-12,97%	3015	3499	-13,83%	3068	3681	-16,65%
HASTA 6	3470	3755	-7,58%	2879	3373	-14,64%	3052	3702	-17,55%
HASTA 7	3074	3819	-19,52%	2850	3659	-22,10%	2701	3282	-17,70%
HASTA 8	3262	3623	-9,97%	3027	3572	-15,26%	3018	3624	-16,71%
HASTA 9	3089	3884	-20,47%	3155	4290	-26,46%	2805	3589	-21,84%
HASTA 10	3350	4013	-16,53%	3167	3843	-17,60%	3564	3436	3,74%
$\bar{x} \pm SD (n)$	-14,66 ± 8,47 (10)			-17,10 ± 8,50 (10)			-14,93 ± 10,76 (10)		
Medyan (Min.-Maks.)	-14,74 ((-28,96) - (-3,10))			-16,42 ((-27,54) - (-3,81))			-17,14 ((-28,49) - (3,73))		
	p = 0,005			p = 0,005			p = 0,013		

Çalışmada hasta cilt dozu araştırıldığı için, mesafe farkı gözetilmeksizin, izosentirdan 3, 5,5 ve 8 cm uzaklıktaki tüm noktalarda TLD ve OSL ile okunan dozların ortalaması ile Eclipse TPS'nde hesaplanarak elde edilen dozlar da ayrıca karşılaştırılmıştır. Değerler Tablo 4-17'de verilmiştir.

Tablo 4-17 İzosentirdan 3, 5,5 ve 8 cm uzaklıktaki noktalarda TLD ve OSL ile okunan dozlar ile Eclipse TPS'nde elde edilen dozların ortalama değerleri ve farkları

	Eclipse TPS (yüzey)	TLD (yüzey)	% FARK	Eclipse TPS (yüzey)	OSL (yüzey)	% FARK
HASTA 1	3589	4161	-13,74%	3431	3631	-5,52%
HASTA 2	4028	4607	-12,56%	3550	3639	-2,45%
HASTA 3	3846	4443	-13,43%	2695	3761	-28,35%
HASTA 4	3773	4426	-14,76%	2697	3592	-24,92%
HASTA 5	4041	4544	-11,08%	3111	3638	-14,48%
HASTA 6	3085	3939	-21,66%	3134	3610	-13,19%
HASTA 7	3659	4443	-17,65%	2875	3587	-19,84%
HASTA 8	3441	4071	-15,47%	3102	3606	-13,98%
HASTA 9	3367	4198	-19,79%	3016	3921	-23,07%
HASTA 10	3473	4269	-18,65%	3360	3764	-10,73%
$\bar{x} \pm SD (n)$	-15,88 \pm 3,43 (10)			-15,65 \pm 8,38 (10)		
Medyan (Min.-Maks.)	-15,11 ((-21,68) - (-11,07))			-14,23 ((-28,34) - (-2,45))		
	p = 0,005			p = 0,005		

Çalışmada, hastaların merkezi eksen boyunca, ipsilateral meme üzerinde belirli noktadaki cilt dozu ölçümlerinin yanı sıra, yaklaşık olarak kontralateral meme üzerine gelecek şekilde, ışın merkezinden 15 cm uzaklıktaki nokta ve ayrıca tiroid organı civarında belirlenen noktanın da in-vivo doz ölçümleri yapıldı. Böylelikle, hastalardaki uzak organ cilt dozları da kontrol edildi. Karşı meme ve tiroid üzerinde işaretlenen noktaların in-vivo doz ölçümleri TLD ve OSL'nin yan yana yerleştirilmesiyle gerçekleştirildi. Tiroid ve karşı meme in-vivo doz ölçüm değerleri ile Eclipse TPS değerleri ve % farklar TLD ve OSL için, sırasıyla Tablo 4-18 ve Tablo 4-19'da verilmiştir.

Tablo 4-18 Tiroid ve karşı meme organ dozlarına ait TLD ile ölçülen, Eclipse TPS ile hesaplanan in-vivo doz değerleri ve % farkları

	TİROİD			KARŞI MEME (15 cm)		
	Eclipse TPS	TLD	% FARK	Eclipse TPS	TLD	% FARK
HASTA 1	229	180,44	27%	330	2010,8	-84%
HASTA 2	146	100,19	46%	251	308,0	-19%
HASTA 3	322	271,20	19%	685	466,4	47%
HASTA 4	172	104,65	64%	475	436,8	9%
HASTA 5	190	217,24	-13%	524	373,2	40%
HASTA 6	106	92,36	15%	283	457,11	-38%
HASTA 7	185	165,87	12%	390	435,14	-10%
HASTA 8	130	67,94	91%	372	355,50	5%
HASTA 9	77	104,22	-26%	265	199,59	33%
HASTA 10	129	119,37	8%	244	240,78	1%
$\bar{x} \pm SD (n)$	24,28 \pm 34,98 (10)			-1,58 \pm 39,25 (10)		
Medyan (Min.-Maks.)	16,75 ((-26,12) - 91,35)			2,99 ((-83,59) - 46,87)		

Tablo 4-19: Tirod ve karşı meme organ dozlarına ait OSL ile ölçülen, Eclipse TPS ile hesaplanan in-vivo doz değerleri ve % farkları

	TİROİD			KARŞI MEME (15 cm)		
	Eclipse TPS	OSL	% FARK	Eclipse TPS	OSL	% FARK
HASTA 1	215	177,08	21%	301	3085,67	-90%
HASTA 2	138	74,68	85%	210	231,88	-9%
HASTA 3	302	480,68	-37%	663	1500,97	-56%
HASTA 4	156	258,23	-40%	400	364,57	10%
HASTA 5	173	304,34	-43%	455	288,77	58%
HASTA 6	101	90,54	12%	248	478,39	-48%
HASTA 7	169	311,39	-46%	356	554,13	-36%
HASTA 8	123	135,65	-9%	328	317,21	3%
HASTA 9	66	89,10	-26%	238	264,04	-10%
HASTA 10	117	103,77	13%	222	198,90	12%
$\bar{x} \pm SD$ (n)	-7,04 \pm 40,97 (10)			-16,70 \pm 41,91 (10)		
Medyan (Min.-Maks.)	-17,63 ((-43,73) - 84,79)			-9,65 ((-90,25) - (57,56))		

5. TARTIŞMA

Dünyada, kadınlar arasında en sık görülen kanser çeşidi meme kanseridir. Türkiye Kanser İstatistikleri 2016 verilerine göre ülkemizde de benzer verilere rastlanır. 2013 yılı içerisinde kanser tanısı konulan kadınların her 4 tanesinden 1'inde meme kanseri teşhis edilmektedir².

Radyoterapi, meme kanserlerinde reküransı önleyen ve mortaliteyi düşüren en önemli tedavi modalitelerinden bir tanesidir. Özellikle erken evre meme kanseri tedavisinde radyoterapi ile konservatif cerrahi sonrası yüksek oranda lokal kontrol sağlanabilmektedir. Bir çok çalışmada meme radyoterapisinin lokal rekürans oranını azalttığı ve sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir^{82,83}.

Meme radyoterapisi genellikle, planlanan target volümün (PTV) karşılıklı iki tanjansiyel alan ile ışınlanması şeklinde uygulanır. Bu yaklaşımla lokal rekürans oranı yılda %1'in altında tutulabilmekle birlikte, memenin şekli itibariyle istenilen oranda homojen bir doz dağılımı elde edilemeyebilmektedir^{84,85}. Oluşturulan tanjansiyel alanlar anterior torasik kavitenin bir kısmını da içine alacağından, özellikle akciğer ve kalp gibi riskli organlar bu durumdan oldukça fazla etkilenebilmektedir⁸⁶. Çalışmalarda, sol meme kanserli hastaların meme ve göğüs duvarı ışınlamalarında, olası kardiyovasküler bağlantılı ölüm riskinin arttığı ileri sürülmektedir⁸⁷. Darby ve arkadaşlarının kalp hastalıkları ve akciğer kanseri sebebiyle uzun dönem mortalite üzerine yaptıkları çalışmada, Amerika'daki 300,000 erken evre meme kanseri tanılı kadın için uygulanan radyasyon tedavisi sonrası, radyoterapinin bu sebeplere bağlı oluşabilecek ölüm oranlarını artırabileceği gösterilmiştir⁵². Zamanla, targetin daha iyi tanımlanabilmesi ve tedavi tekniklerinin geliştirilmesi neticesinde, radyoterapiye bağlı artan iskemik kalp rahatsızlıklarının azaltılmasına ilişkin bulgular olsa da⁸⁸ 3-boyutlu planlama sistemi ile 1998-2002 yılları arasında tedavi edilen hastalarda bile kardiyak perfüzyon kusurları dökümanate edilmiştir⁸⁹. Meme hastalarının artan yaşam süreleri dikkate alındığında, gelecekte muhtemel kardiyovasküler morbidite riskini engellemek amacıyla ışınlanan kalp doz-volüm miktarının azaltılması daha fazla önem kazanmaktadır.

Günümüzde meme ışınlanması sırasında kalp ve akciğer dozlarının düşürülmesini amaçlayan radyoterapi uygulamalarında bir çok farklı yaklaşım

izlenmektedir. Bu yaklaşımlar arasında elektron alanlarını da kapsayan 3BKRT, proton terapi, IMRT, solunum sinyali alıcı radyasyon tedavisi (Respiratory gating RT) ve derin nefes aldırıp nefes tuturma tekniği (breath-hold), vs sıralanabilir.

Organ hareketi radyoterapinin en önemli problemlerinden bir tanesidir, görüntü eşliğinde radyoterapi gibi yeni tedavi seçenekleri ile tedavi planlamadaki organ hareketlerinin önemi de bir kez daha vurgulanmaktadır. IGRT, hedef volümün daha kesin doğrulukla tanımlanabilmesine olanak sağlayıp, günlük set up farklılıklarından ve organ hareketlerinden kaynaklanabilecek hasta pozisyonlama hatalarını azaltabilmektedir⁹⁰. Organ hareketlerinin kontrol edilebildiği tekniklerden bir tanesi de "derin nefes aldırıp nefes tuturma tekniği (Breath-Hold Tekniği)"dir. Bu teknik sayesinde akciğerler hava ile dolarak hacimleri artar; kalp de meme organından ve böylece radyasyon alanından uzaklaşır. Yapılan çalışmalarda, sol meme kanseri radyoterapisinde kullanılan bu teknik sayesinde, kalp ve akciğer dozlarının anlamlı şekilde düştüğü belirtilmektedir⁹¹. Nefes kontrollü radyoterapi ile hasta nefes alış veriş döngüsünün belirli bir fazında ışınlama gerçekleştirilir. Böylece ışın alanı içerisindeki organ hareketi, pozisyonu ve yoğunluğu (akciğer dokusu) kontrol edilebilir⁹². Bu sayede target volüm homojen şekilde ışınlanırken, özellikle kalp ve akciğer gibi riskli organ dozları azaltılabilmektedir.

Günümüzde kullanılan radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler, radyasyonla çalışan uzman kişilere daha fazla iş yükü getirmektedir. Kullanılan teknikler geliştikçe, belirsizlikler ve meydana gelebilecek hata olasılıkları artabilmektedir. IGRT sistemlerinin özelliklerinden kaynaklanabilecek olası belirsizliklere karşın, hedef hacme uygulanan dozu belirlemek, bu tekniklerin doğruluğunu kontrol etmek açısından faydalı olacaktır⁹³. Tedavi cihazları ve kullanılan tedavi planlama sistemlerine ait kalite kontrollerin yanı sıra, her bir hasta için hazırlanan tedavi planlarının tedavi öncesi kontrolüne yönelik kalite kontrol programları, oluşabilecek hataları minimize etmemizi sağlamaktadır. Tüm kalite kontrol testlerinin genel olarak tedavi öncesine yönelik olması, tedavi sırasında in-vivo doz ölçümlerinin kontrol edilmesinin gerekliliği ya da kullanışlılığıyla ilgili soruları da akıllara getirmektedir⁵⁶. Hasta meme volümü içerisine yerleştirilecek ölçüm cihazları sayesinde hedef hacmin aldığı doz doğrudan ölçülebilmektedir⁹³. Fakat kullanılacak dozimetrik yöntemlerin pahalı olması ve hasta açısından risk taşıyabilmesi gibi nedenlerden dolayı kliniklerde rutin olarak

uygulanmamaktadır. Hasta üzerinde yapılacak olan cilt dozu tespitinin, meme kanserli hastalarda uygulanan meme adaptif radyoterapi tekniğinin kalite kontrolünde rutin olarak kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili fazla sayıda literatüre rastlanmamaktadır.

Bu çalışmada, 10 erken evre sol meme kanserli hastanın, serbest nefesli ve breath-hold tekniği kullanılarak çekilen farklı nefes fazlarındaki tomografi görüntüleri üzerinde, FinF tekniği ile yapılan radyoterapi planlarında elde edilen doz-volüm histogram sonuçları incelenerek, organ dozlarının birbirleriyle karşılaştırıldı. Elde edilen veriler sonucunda breath-hold tekniği ile tedavi edilmesine karar verilen hastaların tedavi sırasında aldığı dozlarla, uygulanması hedeflenen dozların uyumluluğunun, in-vivo doz ölçümleri yapılarak araştırılması hedeflendi. Tedavi esnasında çeşitli dozimetrik yöntemler kullanılarak hasta cilt dozları ölçüldü ve elde edilen veriler tedavi planlama sistemiyle karşılaştırıldı. Derin inspiryumlu nefes kontrollü radyoterapi tekniğinin yüksek doğrulukla uygulanabilirliği için, in-vivo dozimetrenin kullanılabilirliği araştırıldı.

Hastalara ait tedavi planları, Varian Eclipse tedavi planlama sistemi kullanılarak yapılmıştır. Hastaların serbest nefesli ve derin nefes aldırıp nefes tutturularak çekilen tomografi görüntüleri üzerinde yapılan radyoterapi planlarına ait targetin (ctv meme) aldığı ortalama ve maksimum doz değerleri; % 98 ve % 2'lik hacminin aldığı dozlar; planlara ait homojenite indeks (HI) ve konformite indeks (CI) değerleri (Tablo 4-1) ve (Tablo 4-2)'de verilmiştir. Her iki BT görüntüsü üzerinde yapılan planlarda, target hacminin % 95'inin 46 Gy alması hedeflenmiştir. Elde edilen doz değerleri birbirine yakın bulunurken, HI değerleri, ICRU 83 raporunda önerilen formülizasyon kullanılarak hesaplanmıştır. Breath-hold (BH) tekniği ile çekilen BT görüntüleri üzerinde yapılan planlara ait HI değerlerinin ortalaması 0,153 iken, serbest nefesli (SN) BT görüntüleri üzerinde yapılan planlardaki HI değerleri ortalaması 0,135'tir. SN'li planların daha iyi HI değerine sahip olmasının sebebi, BH'lu planlarda kalbin alan içerisine çok az miktarda girmesi nedeniyle hekimle birlikte karar verilip, bu bölgelerde kalbin korunmasına yönelik olarak targetin bir kısmını da içine alacak şekilde, kalbin liflerle kapatılmasıdır. SN'li planlarda ise kalp alan içerisine oldukça fazla oranda girdiği için kalbin korunması mümkün olamamaktadır. Bu sebeple target, kalbi koruma sebebiyle kapatılmamış ve böylece daha iyi ışınlanabilmiştir. Fakat her iki planda da HI değerleri istenildiği gibi 0'a yakın bulunmuş, yani hastalara ait her iki

planda da homojen doz dağılımları elde edilebilmiştir. RTOG tarafından önerilen konformite indeks formülizasyonuna göre, CI değerinin "1" ile "2" arasında olması, tedavinin RT planıyla uyumlu olduğunu göstermektedir. Tüm hastaların her iki planı için elde edilen CI değerleri 1 ile 2 arasında olup ortalama CI değerleri BH'lu BT üzerinde uygulanan planlarda 1,37; SN'li BT üzerinde uygulanan planlarda ise 1,45 olarak bulunmuştur. BH'lu planların SN'li planlara kıyasla daha konformal olduğu söylenebilir.

Çalışmada 10 sol meme kanserli hasta için BH'lu ve SN'li olmak üzere çekilen BTler üzerinde görüntülenen kritik organlar kontürlenmiş, özellikle ipsilateral ve bilateral akciğerdeki hacim değişiklikleri gözlenmiştir. Her iki BT görüntüsünde elde edilen ipsilateral ve bilateral hacim değerleri ve birbirlerinden % farkları (Tablo 4-3)'te verilmiştir. Buna göre ipsilateral akciğerin hacim değerleri SN'li ve BH'lu BT görüntüleri için olmak üzere sırasıyla 828,4 cc ile 1459,6 cc (ort.: 1206,19 cc \pm 227,15 cc); 1293,7 cc ile 1897,1 cc (ort.: 1893,76 cc \pm 316,60 cc) arasındadır. Bilateral akciğer hacim değerleri ise SN'li ve BH'lu BT görüntüleri için olmak üzere sırasıyla 2021,7 cc ile 3228,6 cc (ort.: 2617,85 cc \pm 445,06); 2875,8 cc ile 4800,4 cc (ort.: 4075,91 cc \pm 600,44 cc) arasındadır. Her iki akciğer için, farklı nefes tekniklerinde elde edilen BT görüntüleri üzerindeki hacim değerlerinin % farklarının ortalaması incelendiğinde, ipsilateral akciğer için 35,38 \pm 12,37 iken; bilateral akciğer için 35,02 \pm 11,32 bulunmuştur. BH'lu BT görüntülerinde gözlenen ipsilateral ve bilateral akciğer hacim değerlerinin, SN'li BT görüntülerine kıyasla oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Bu farklar istatistiksel olarak da incelenmiş ve sonuçlar anlamlı bulunmuştur (p=0,005).

Prabhakar ve ark.⁹⁴ nın yaptığı çalışmada, konservatif cerrahi uygulanan 13 erken evre meme kanserli hasta (9 sol meme, 4 sağ meme) için serbest nefes (NB), derin nefes aldırıp tutturma (DIBH) ve derin nefes verdirip tutturma (DEBH) teknikleri ile hastaların 3 farklı nefes fazında BT görüntüleri alınmıştır. Bu görüntüler üzerinde elde edilen ipsilateral akciğere ait hacim aralığı ortalama değerleri SN, DIBH ve DEBH fazları için sırasıyla 1041,58 cc \pm 263,48 cc; 1573,32 cc \pm 337,70 cc; 872,56 cc \pm 214,29 cc bulunmuştur.

Abdelaziz ve Helal⁹⁵ tarafından yapılan çalışmada ise, derin nefes aldırıp tutturma tekniği kullanılarak uygulanan radyoterapinin sol meme kanserli hastalarda kalp ve akciğer dozlarına etkisi araştırılmıştır. Çalışmada sağ ve sol akciğer için SN'li ve DIBH'lu tekniklerle elde edilen ortalama hacim değerleri sırasıyla sağ meme için

1448 cc (943 cc- 2657 cc), sol meme için 1313,85 cc (710cc - 2556 cc); sağ meme için 1966 cc (1156 cc - 2698 cc), sol meme için 1744 cc (891 cc -2543 cc) bulunmuştur. Çalışmada her iki BT için hacim farkları da incelenmiş, sağ meme için % 35,77; sol meme için ise % 32,74 olduğu bildirilmiştir. Sağ ve sol akciğer hacim değerleri farkı istatistiksel olarak da analiz edilmiş ve farklar anlamlı bulunmuştur (sağ meme için $p = 0,009$; sol meme için $p = 0,017$)

Her iki çalışmada BH tekniği ile elde edilen BT görüntülerinde akciğer hacimlerinin serbest nefesli akciğer hacimlerinden yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuçlar bulunmuştur.

Çalışmamızda ayrıca, hacim farklarının "ipsilateral akciğer"e isabet eden doz değerlerine etkisi araştırılmıştır. Her iki tomografi görüntüsü için hazırlanan RT planlarında 5, 20 ve 30 Gy doz alan ipsilateral akciğer hacim değerleri kontrol edilmiş, elde edilen değerler (Tablo 4-4)'te verilmiştir. Hacim değerleri incelenecek olursa, ipsilateral akciğerin BH'lu ve SN'li planlarda elde edilen 5 Gy, 20 Gy ve 30 Gy alan hacim değerleri farkları ortalaması sırasıyla % $-19,9 \pm 8,82$; % $-32,39 \pm 14,60$; % $-33,92 \pm 15,13$ 'tür. BH tekniği ile yapılan planlarda ipsilateral akciğerin 5 Gy, 20 Gy ve 30 Gy alan hacim değerleri SN'li BT görüntüleri üzerinde yapılan planlarda elde edilen hacim değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p = 0,005$).

Walston ve ark.⁹⁶ sol meme ışınlamalarında breath-hold tekniğinin dozimetrik olarak değerlendirildiği çalışmada ipsilateral akciğerin (sol akciğer) 20 Gy alan % hacim değerleri incelenmiş, SN'li BT görüntüleri için yapılan tedavi planlarında % $11,11 \pm 4,87$; BH'li BT görüntülerinde ise % $11,20 \pm 4,21$ olarak bulunmuştur. Bilateral akciğer için de sonuçlar değerlendirilmiş, SN'li ve BH'lu görüntülere ait tedavi planlarında elde edilen veriler sırasıyla % $4,89 \pm 2,27$; % $5,10 \pm 1,90$ olarak bildirilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak da incelenmiş, farklar anlamlı bulunmamıştır (ipsilateral akciğer için $p = 0,9725$; bilateral akciğer için $p = 0,8513$)

Abdelaziz ve ark.⁹⁵'nin yaptığı çalışmada da Waltson ve ark.⁹⁶ ile benzer sonuçlar elde edilmiş, ipsilateral akciğerin 20 Gy alan hacim değerinde her iki BT görüntüsü üzerinde yapılan tedavi planlarında da anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir ($p = 0,878$).

Joo ve ark.⁹⁷ larının kliniklerinde derin inspiryum tekniğiyle radyoterapi (DIBH) almış olan 32 hasta için yapılan retrospektif çalışmada, ipsilateral akciğerin 20 ve 40 Gy alan hacimleri incelenmiştir. DIBH tekniği ile yapılan planlarda elde edilen

pulmoner akciğer ortalama dozları 1018,4 cGy'den (488,9 - 1516,8 cGy aralığında) 943,7 cGy'e (505,1 - 1386 cGy) düşürülmüştür ($p = 0,001$). Benzer olarak ipsilateral akciğerin 20 Gy alan hacim değerinin % 18,9'dan (% 8,3 - 30,9 aralığında) % 16,7'ye (% 9,2 - 24,7 aralığında) düştüğü bildirilmiştir ($p < 0,001$). Çalışmada ipsilateral akciğerin 40 Gy alan hacim değeri de incelenmiş, diğer sonuçlara benzer olarak DIBH tekniğinde anlamlı düşük sonuçlar elde edilmiştir ($p < 0,001$). DIBH tekniğinde, tedavi alanı içerisine giren akciğer derinliğinde artış olsa da, planlara ait tüm pulmoner doz parametrelerinde anlamlı iyileşmeler görüldüğü, bunun sebebinin de akciğerin tüm hacminde meydana gelen genişleme olduğu kaydedilmiştir. Akciğerin ışınlanan hacminde artış olduğu düşünülse de ışınlanmayan hacmin de artmasıyla birlikte organın doz isabet eden hacim değerinin toplam hacme oranla azaldığı görülmektedir. Sonuçların, çalışmamızda elde edilen sonuçlarla da uyum içinde olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, breath hold tekniği kullanılarak elde edilen BT görüntülerinde, kalbin alan dışına doğru hareketinin, iki BT için de yapılan RT planlarındaki kalp dozlarına olan etkisi araştırılmış, bu doğrultuda her iki plan için kalbin 5 ve 10 Gy doz alan hacimleriyle ortalama doz değerleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar (Tablo 4-5)'te gösterilmektedir. Hacim değerleri incelenecek olursa kalbin BH'lu ve SN'li planlarda elde edilen 5 Gy, 10 Gy alan hacim değerleri ve ortalama doz değerleri % farkları ortalaması sırasıyla % $-81,27 \pm 6,78$ ($p = 0,005$); % $-85,86 \pm 30,35$ ($p = 0,008$); % $-64,64 \pm 16,57$ 'dir ($p = 0,005$). Kalbin aldığı ortalama doz değerleri ortalaması BH tekniği ile $433 \text{ cGy} \pm 154,83 \text{ cGy}$ 'den $131,97 \text{ cGy} \pm 26,74 \text{ cGy}$ 'e düşürülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre BH tekniği ile yapılan planlarda kalp dozlarının anlamlı olarak azaldığı görülmektedir ($V_{5 \text{ Gy}}$ için $p = 0,005$; $V_{10 \text{ Gy}}$ için $p = 0,008$; ort.kalp dozu için $p = 0,005$).

Joo ve ark.⁹⁷ larının çalışmasında, kalbin aldığı ortalama ve maksimum dozlarla birlikte, 10, 20, 30, 40 ve 50 Gy alan hacim değerleri de değerlendirilmiştir. Kalbin aldığı ortalama doz değeri ortalaması DIBH tekniği ile $724,1 \text{ cGy} \pm 272,1 \text{ cGy}$ 'den $279,3 \text{ cGy} \pm 99,7 \text{ cGy}$ 'e düşürülmüştür ($p < 0,005$). Diğer tüm dozimetrik parametreler için de DIBH tekniği ile sonuçlar anlamlı düşük bulunmuştur.

Swanson ve ark.⁹¹ 6 sene boyunca tedavi edilen erken evre sol meme kanserli hastalarda uygulanan derin inspiryumlu breath-hold tekniği ile elde edilen kardiyak dozlarının incelendiği çalışmada, DIBH tekniğiyle elde edilen ortalama kalp dozu ortalaması değerlerinin 420 cGy 'den 250 cGy 'e (ortalama fark % 40) düşürüldüğü

bildirilmiştir. Kalbe ait diğer doz parametrelerinde de DIBH tekniği ile daha iyi sonuçlar elde edildiği kaydedilmiştir.

Vikstrom ve ark.⁹⁸ nin yine derin inspiryum tekniği ile tanjansiyel alanlar kullanılarak tedaviye alınan meme kanserli hastaların pulmoner ve kalp dozlarının incelendiği çalışmalarında, SN (serbest nefesli) ve DIBH tekniği ile elde edilen ortalama kalp dozları ortalaması sırasıyla 370 cGy ve 170 cGy (ortalama fark % 54) olarak bildirilmiştir.

Stranzl ve ark.⁹⁹ larının sol meme kanserli hastaların postoperatif ışınlamalarında kardiyak dozlarını araştırdıkları çalışmalarında, DIBH tekniğiyle kalbin ortalama doz değerinin ortalamasının 230 cGy'den 130 cGy'e düşürüldüğü kaydedilmiştir (ortalama fark % 56).

Abdelaziz ve ark.⁹⁵, çalışmalarında kalbin 2,5, 5, 10 ve 20 Gy alan doz volümleri incelenmiştir. Her iki teknikle yapılan planlarda elde edilen hacim farkları sırasıyla % -27,80, % -51, % -59 ve % -65 olarak kaydedilmiştir. Farklara ait sonuçlar tüm doz değerlerini alan hacim değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda BH'lu teknik kullanılarak yapılan tedavi planlarında elde edilen kalp dozlarının, serbest nefesli BT görüntüleri üzerinde yapılan planlarda elde edilen verilere kıyasla anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Sonuçlar literatürle tam bir uyum içindedir.

Kalp dozlarının yanında sol anteriorde inen koroner arter adı verilen LAD'ın da ışınlanacak hedef içinde kalan hacminin tam doz almasıyla sol meme radyoterapisinde kardiyak ölümlerine sebep olabileceği bir çok literatürde rapor edilmiştir. Çalışmamızda LAD'ın aldığı ortalama ve maksimum dozlar araştırılmış, her iki teknikte elde edilen doz değerleri birbiriyle karşılaştırılmıştır. Doz değerleri ve % farklarının (Tablo 4-6)'da gösterilmiştir. BH tekniği ile LAD ortalama doz değerleri 2754,6 cGy \pm 1381,23 cGy 'den 436,7 cGy \pm 124,3 cGy'e; maksimum doz değerleri ise 4510,9 \pm 1137,69 cGy 'den 2174,6 cGy \pm 1051,79 cGy'e düştüğü görülmüştür. LAD'ın aldığı ortalama doz değerlerinin fark ortalaması % -74,34 \pm 24,45; maksimum doz değerlerinin fark ortalaması ise % -49,92 \pm 21,51 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza göre, BH tekniğiyle LAD dozlarının anlamlı olarak düşürüldüğü görülmektedir (p = 0,005).

Joo ve ark.⁹⁷ nin yaptığı çalışmada, LAD'ın aldığı ortalama ve maksimum doz değerleri araştırılmıştır. BH tekniği ile yapılan planlarda elde edilen LAD ortalama

dozları $2368,9 \text{ cGy} \pm 1162,1 \text{ cGy}$ bulunurken SN tekniği ile bu dozlar $4079,1 \text{ cGy} \pm 940,2 \text{ cGy}$ 'e yükselmektedir. LAD maksimum doz değerlerinde de benzer bir tablo söz konusu olup BH tekniği ile bu dozların $5058,6 \text{ cGy} \pm 338,7 \text{ cGy}$ 'den $4720,9 \text{ cGy} \pm 911,8 \text{ cGy}$ 'e düşürüldüğü bildirilmiştir. Her iki durum da istatistiksel olarak analiz edilmiş, sonuçlar anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda LAD dozlarına ait veriler literatürle uyum içindedir.

Hastaların BH'lu BT görüntüleri üzerinde yapılan tedavi planlarıyla, SN'li BT görüntüleri üzerinde yapılan tedavi planları karşılaştırıldığında, iki farklı plan arasında target dozları bakımından herhangi bir fark görülmezken, kritik organ dozları incelendiğinde elde edilen anlamlı farklar dolayısıyla, hastaların tedavilerini BH tekniğiyle almalarına karar verilmiştir. Derin inspiryumlu nefes tutturma tekniği ile uygulanan radyoterapi ile hastadan derin nefes alıp belirli bir süre tutması istenir. Işınlama işlemi, sadece aynı derinlikte nefes aldığı zamanlarda cihaz tarafından uygulanır. Diğer nefes fazlarında cihaz ışınlamayı otomatik olarak kesmektedir. Tedavi, tam kontrollü olarak gerçekleştirilse de, kullanılan bu tür IGRT sistemlerinin özelliklerinden kaynaklanabilecek olası belirsizliklere karşı hedef hacme uygulanan dozu belirlemek, bu tür tekniklerin doğruluğunu kontrol etmek açısından çok önemlidir.

Çalışmamızda, derin inspiryum tekniğiyle uygulanacak olan tedavi planlarının kalite kontrolünü sağlamak amacıyla in-vivo doz ölçümlerinin yapılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, öncelikle in-vivo doz ölçümlerinde kullanılacak olan dozimetre sistemlerinin açık alanlar için, farklı derinlik ve alan boyutlarında yüzey dozu cevapları, Markus paralel plan iyon odası referans kabul edilerek araştırılmıştır. Cilt dozu derinliği olarak, ICRU 39 raporunda önerilen derinlik olan 0,07 mm kabul edilmiştir.

6 MV enerji seviyesinde, 5×5 , 10×10 ve $20 \times 20 \text{ cm}^2$ 'lik açık alanlar için; 0, 1, 2, 5, 10 ve 15 mm fiziksel derinliklerde alınan okuma değerlerine ait % DD değerleri sırasıyla (Tablo 4-7), (Tablo 4-8) ve (Tablo 4-9)'da gösterilmiştir. Eclipse TPS'nde, aynı alan ve derinlikler için okunan % DD değerleri (Tablo 4-10)'da verilmiştir. Referans kabul edilen Markus paralel plan iyon odası ile yapılan yüzey dozu ölçümlerinde, 0,07 mm derinlikte; 5×5 , 10×10 ve $20 \times 20 \text{ cm}^2$ alan boyutları için elde edilen % DD değerleri sırasıyla % 14,00, % 19,69 ve % 30,87'dir. TLD ile aynı derinlikte ve alan boyutları için elde edilen % DD değerleri sırasıyla % 24,75, % 31,78 ve % 43,80'dir. Aynı şartlarda OSL dozimetre ile ölçülen % DD değerleri ise % 13,17, % 21,63 ve % 28,71'dir. Eclipse tedavi planlama sisteminde, aynı şartlar oluşturularak hesaplatılan

planlarda elde edilen % DD değerleri sırasıyla %7.74, %11.04 ve %13.61'dir. TPS'te hesaplatılarak elde edilen yüzey dozu değerleri, ölçülerek elde edilen değerlerden daha düşük bulunmuştur.

Ekstrapolasyon iyon odası, yüzey dozu ölçümlerinde en doğru sonucu alabileceğimiz dozimetre sistemidir. Bu sistemlere en yakın sonuçlar, Attix ve Markus paralel plan iyon odaları kullanılarak elde edilebilir. Bu sebeple kliniğimizde bulunan Markus paralel plan iyon odası ile alınan ölçümler, diğer doz ölçüm sistemlerine referans kabul edilmiştir. Ölçümlere göre, 0,07 mm derinlikte, OSL dozimetre ölçüm sonuçlarının, Markus iyon odası sonuçlarıyla, tüm alanlarda uyumlu olduğu görülmektedir. TLD ile Markus paralel plan iyon odası arasındaki yüzey dozu farkının, 0,07 mm derinlikte, alan boyutu arttıkça azaldığı görülmektedir.

Markus paralel plan iyon odası ile, 6 MV foton enerjisi için, 5 x 5, 10 x 10 ve 20 x 20 cm² alan boyutlarında, 0 mm fiziksel derinlikte (SSD = 100 cm) elde edilen yüzey dozu değerleri sırasıyla; % 10,81, % 16,61 ve % 28,06 bulunmuştur. Apipunyasopon ve ark.¹⁰⁰ 3 x 3, 12 x 12 ve 25 x 25 cm² alan boyutlarında yaptıkları yüzey dozu ölçümlerinde elde ettikleri değerler sırasıyla % 8,14, % 19,19 ve % 33,45'tir. Bilge ve ark.¹⁰¹ nın 6 ve 18 MV foton enerjileri için, Markus paralel plan iyon odası ile yaptıkları yüzey dozu ölçümlerinde, 6 MV foton enerjisi için 5 x 5 ve 10 x 10 cm² alan boyutlarında elde ettikleri değerler sırasıyla % 10 ± 1 ve % 15 ± 1 bulunmuştur. Yadav ve ark.¹⁰² nın, 6 MV foton enerjisi için, farklı ışın şekillendiriciler ve SSD mesafeleri kullanarak, Markus paralel plan iyon odası ile cilt dozunun araştırılması ile ilgili çalışmalarında 10 x 10 cm² alan boyutu için, SSD = 100 cm'de elde ettikleri cilt dozu değeri % 14,80 olarak bildirilmiştir. Zhuang ve ark.¹⁰³ farklı dozimetrik sistemler kullanarak yüzey dozu ölçümlerini tedavi planlama sistemi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, Markus paralel plan iyon odası ile 10 x 10 cm² alan boyutu için, iyon odası efektif ölçüm mesafesi derinliğinde (0,023 mm) buldukları % DD değeri % 15'tir. Çalışmamızda aynı derinlikte bulunan değer % 16,61'dir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürle uyum içindedir.

Çalışmamızda, Termoluminesans dozimetre kullanılarak, 6 MV enerji seviyesinde, 0 mm fiziksel derinlik için, SSD = 100 cm'de, 5 x 5, 10 x 10 ve 20 x 20 cm² alan boyutlarında elde edilen yüzey dozu değerleri sırasıyla % 32,25, % 38,51 ve % 49,45'tir.

Apipunyasopon ve ark.¹⁰⁰ çalışmalarında, 6 MV foton enerjisi için 5 x 5, 10 x 10, 15 x 15 ve 20 x 20 cm² alan boyutları için, build-up bölgesinde merkezi eksen %DD değerleri farklı dozimetrik sistemler kullanılarak araştırılmış, ölçüm sonuçları Monte Carlo yazılımı referans alarak karşılaştırılmıştır. Kullandıkları sistemler arasında TLD ve Markus paralel plan iyon odası da bulunmaktadır. Çalışmalarında, alınan okuma değerlerine, kullandıkları her bir dozimetre sistemi için uygun efektif mesafe düzeltmesi uygulanmıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre 10 x 10 cm² alan boyutu için TLD ve Markus paralel plan iyon odasıyla elde edilen % DD değerlerinin, Monte Carlo (MC) yazılımıyla elde edilen değerlerle uyum içinde olduğu bildirilmiştir. Çalışmada build-up bölgesi doz ölçümlerinde uygun dedektör kullanımının çok önemli olduğu vurgulanmıştır. Tam olarak yüzeyde (d = 0 mm), kullanılan tüm dedektör sistemleri ile alınan ölçümlerin, diğer çalışmalarla da uyumlu olarak, MC yazılımdan daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Yine yüzeyde, tüm alan boyutlarında TLD ile elde edilen % DD değerlerinin MC ile en iyi uyumu sergilediği gösterilmiştir.

Kron ve ark.¹⁰⁴ nın TLD çipleriyle yaptıkları yüzey dozu ölçümlerinde (d = 0 mm) 5 x 5, 10 x 10 ve 20 x 20 cm² alan boyutları için buldukları ölçüm değerleri sırasıyla % 32,3, % 38,9 ve % 49,9'dur.

Devic ve ark.¹⁰⁵ nın, cilt dozunu yüksek doğrulukla bulabilmek amacıyla film dozimetre sistemi kullanarak bir prosedür bulma amacıyla yaptıkları çalışmada, filmin yanı sıra, Attix paralel plan iyon odası ve TLD gibi ölçüm araçları da kullanılmıştır. Çalışmamızda kullandığımız ile aynı boyutlara sahip TLD kullanılarak, 6 MV enerji seviyesinde, 10 x 10 cm² alan boyutunda, 0,07 mm için bulunan DD değeri % 29'dur. Çalışmamızda aynı şartlar için TLD ile alınan ölçüm sonucu % 31,78'dir. TLD ile build-up bölgesinde alınan ölçüm değerlerimiz, literatürde bildirilen değerlerle benzerdir.

Çalışmamızda, Optik Uyarımalı Lüminesans dozimetre kullanılarak, 6 MV enerji seviyesinde, 0 mm fiziksel derinlik için, SSD = 100 cm'de, 5 x 5, 10 x 10 ve 20 x 20 cm² alan boyutlarında elde edilen yüzey dozu değerleri sırasıyla % 30,93, % 38,92 ve % 46,24'tür. 10 x 10 cm² alan boyutunda, SSD = 100 cm'de, OSL efektif ölçüm mesafesinde (0,85 mm) ölçülen % DD değeri % 38,92 olarak bulunmuştur.

Zhuang ve ark.¹⁰³ nın IMRT tedavilerinde yüzey dozu değerlendirmesi için, OSL ve tedavi planlama sisteminin doğrulanması konulu çalışmalarında, OSL dozimetre sistemi ile 10 x 10 cm² alan boyutunda, kendi efektif mesafe derinliğinde (0,85 mm)'de elde edilen % DD değeri % 37'dir. Yusof ve ark.¹⁰⁶ nın radyoterapide

yüzey dozu ölçümlerinde OSL dozimetre kullanımı ile ilgili yaptığı çalışmada, 6 MV enerji seviyesinde, 10 x 10 cm² alan boyutunda, 0 mm fiziksel derinlikte elde ettikleri % DD değeri % 37,77 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmalarında, OSL ve EBT3 film dozimetresine kıyasla Markus paralel plan iyon odasının, daha düşük yüzey dozu sergilediği görülmüştür. Çalışmamızda da benzer şekilde TLD ve OSL yüzey dozu değerleri Markus paralel plan iyon odası yüzey dozu değerlerinden daha yüksek bulunmuştur.

Zhuang ve ark.¹⁰³ nin build-up bölgesinde, 4 x 4 cm² ile 30 x 30 cm² arasındaki farklı alan boyutları için yaptıkları % DD ölçümlerinde, OSL ve paralel plan iyon odası ile elde edilen sonuçların birbirinden farkının % 3'ün içerisinde olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca yine build-up bölgesinde Markus paralel plan iyon odasının Monte Carlo yazılımıyla elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu bildirilmiştir (farklar % 3 içerisinde (absolut)).

Çalışmamızda, ayrıca interpolasyon ve ekstrapolasyon yöntemleri kullanarak, 5 x 5, 10 x 10 ve 20 x 20 cm² alan boyutlarında, TLD, OSL, Markus paralel plan iyon odası dozimetre sistemleri ve Eclipse TPS'nde, tüm sistemlerin aynı derinlikteki build-up bölgesi doz cevaplarını görebilmek amacıyla, 0,07, 1, 2, 3, 4 ve 5 mm derinliklerinde elde edilen % DD değerleri (Tablo 4-11), (Tablo 4-12) ve (Tablo 4-13)'te gösterilmiştir. Ayrıca bu değerlere ait grafikler (Şekil 4-5), (Şekil 4-6) ve (Şekil 4-7)'de verilmiştir. Bu verilere göre tüm alan boyutlarında 0,07 mm için en düşük % DD değerleri Eclipse TPS ile elde edilmiştir. Bu derinlikte, Markus paralel plan iyon odası sonuçlarıyla OSL sonuçları birbirine yakinken, TLD sonuçları tüm alanlarda daha yüksek bulunmuştur. Fakat TLD'nin tüm alan boyutlarında 3 mm derinlikten sonra Markus iyon odasına OSL'ye kıyasla daha yakın sonuçlar verdiği görülmektedir. Literatürde, TPS ile hesaplanarak elde edilen yüzey dozu sonuçları ile ölçülerek elde edilen değerlerin karşılaştırılmasına yönelik bir çok çalışma bulunmaktadır. Yüzey dozunun doğru olarak hesaplanabilmesi için; TPS'nin kabulünde (commissining) build-up bölgesine ait verilerin yüksek doğrulukla girilmesi, TPS içerisindeki algoritmanın uygulama detayları, cihaz kafasında ve havada oluşan radyasyon kontaminasyonu ve bu bilgilerin TPS'ne yüklenmesi gibi faktörler gerekmektedir¹⁰⁷. Doz gradiyentinin oldukça yüksek olduğu build-up bölgesinde TPS ile doğru dozların elde edilmesi oldukça önemlidir. Higgins ve ark.¹⁰⁸ tarafından, Eclipse TPS ile hesaplanan ve 1 mm³ hacimli TLD sistemleri ile ölçülen değerler arasındaki doz sapmasının % -12 ile % 10 arasında

olduğu rapor edilmiştir. Qi ve ark.¹⁰⁹ nın antropomorfik fantom çalışmalarında, yüzey dozu hesaplamaları için kullandıkları Peacock sisteminin, ölçülen yüzey dozu değerlerinden % 8,5'e kadar daha yüksek sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Literatürde, farklı dozimetrik ölçüm sistemleriyle TPS'nin karşılaştırıldığı yüzey dozu ölçümlerine ilişkin çok çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Bu farklılıkların sebebi, kullanılan ölçüm sistemlerinin çeşitliliği ve çalışmalarda kabul edilen efektif ölçüm mesafeleri, fiziksel özellikleri ve planlama sistemlerinin build-up bölgesindeki hesaplama becerileriyle ilişkilendirilebilir.

Oblik ışınların yüzey dozunda artışa neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, 10 x 10 cm² alan boyutunda, 0⁰, 30⁰, 60⁰ ve 80⁰ gantri açılarında, Markus paralel plan iyon odası, TLD ve OSL dozimetre sistemlerinin açı bağımlılığı incelenmiş ve tüm sistemlerde açı değerinin artmasıyla birlikte yüzey dozunda artış olduğu gözlenmiştir. Eclipse TPS'nde açı değişimiyle birlikte hesaplanan % DD değerleri de incelenmiş, sonuçlar beklenildiği gibi ölçüm değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Yusof ve ark.¹⁰⁶ oblik açılarda, OSL dozimetre ile yaptıkları yüzey dozu ölçüm sonuçlarına göre, 30⁰'den küçük gantri açılarında ölçülen yüzey dozundaki artış % 10'dan daha düşük bulunmuştur. Fakat çalışmada kullanılan, yüzeye oblik gelen maksimum gantri açısında (75⁰) ölçülen yüzey dozu değerinin % 73'lere kadar yükseldiği bildirilmiştir. Çalışmamızda TLD ve OSL ile oblik açılarda tayin edilen yüzey dozu değerlerinde 30⁰ gantri açısında sırasıyla % 5 ve % 7; 80⁰ gantri açısında ise iki dozimetre ile de doz değerinde ~% 80 artış olduğu görülmüştür. Sonuçlar literatürle uyumludur.

Zhuang ve ark.¹⁰³ nın yaptıkları çalışmada, OSL dozimetre ile ve TPS'inde, oblik açılarda yüzey dozuna etkileri incelenmiş, 1,1 mm oblik derinlikte 45⁰ ve 75⁰ gantri açılarında, OSL ile elde edilen % DD değerleri sırasıyla % 44,1, % 63,3 bulunmuştur. Çalışmamızda 30⁰ ve 80⁰ gantri açıları için OSL ile elde edilen yüzey dozu % değerleri sırasıyla % 41,71, %71,57'dir. Çalışmamızda OSL ile elde edilen oblik açılarda yüzey dozu % değerleri literatürle uyumludur. Fakat aynı çalışmada 45⁰ ve 75⁰ gantri açılarında, TPS ile elde edilen % DD değerleri OSL dozimetre ile ölçülen değerlere oldukça yakinken, çalışmamızda kullanılan iki sistem arasındaki fark yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi çalışmanın yapıldığı klinikte kullanılan TPS'nin build-up bölgesi ölçüm değerlerinin, sistem kabul testleri sırasında yüklenmiş olmasıdır.

Yüklü parçacık dengesinin yüzeye kayması ve bununla birlikte elektron kontaminasyonundaki artış ve fantom içerisinde daha yüksek foton etkileşimleri nedeniyle oblik ışınların yüzey dozunun artmasına katkıda bulunması beklenen bir durumdur¹¹⁰.

Tüm bu faktörlerin biraraya gelmesi, özellikle oblik gantri açılarının kullanıldığı tanjansiyel meme radyoterapisinde ölçülen yüzey dozunda oldukça büyük artışa sebep olabilmektedir.

Çalışmamızda, 10 sol meme kanserli hastanın BH tekniği ile çekilen BT görüntüleri üzerinde yapılan tedavi planlarının kalite kontrolleri, TPS'nde hesaplanan cilt dozu değerlerinin TLD ve OSL dozimetre ile ölçülerek elde edilen değerlerle karşılaştırılmasıyla gerçekleştirildi. Işınlanacak memenin, sağ ve solunda, ışın merkezi üzerindeki belirli noktalara, TLD ve OSL dozimetreler yerleştirilerek, hastaların tedavi esnasında aldıkları cilt dozları not edildi, bu değerler her bir hasta için TPS'nde aynı noktalar için hesaplanan dozlarla karşılaştırılarak aralarındaki % fark hesaplandı. Değerler (Tablo 4-15) ve (Tablo 4-16)'da verilmiştir.

İpsilateral meme üzerinde, ışın merkezinin soluna ve sağına yerleştirilen, ışın merkezinden 3, 5,5 ve 8 cm uzaklıktaki noktaların tamamında, TLD ve OSL ile elde edilen cilt dozu değerlerinin TPS'nden ortalama farkları sırasıyla % -15,88 ± 3,43 ve % -15,65 ± 8,38 olarak bulunmuştur (TLD efektif ölçüm mesafesi 0,04 cm). Bulunan farklar istatistiksel olarak da karşılaştırılmıştır. Her iki dozimetrik yöntemle yapılan in-vivo doz ölçüm sonuçları TPS ile hesaplanan değerlerden anlamlı yüksek bulunmuştur .

Yusof ve ark.¹⁰⁶'nın OSL ve EBT film dozimetre ile yaptıkları yüzey dozu çalışmasında ölçülen değerler TPS ile karşılaştırılmış, OSL ile medial noktalarda TPS'nden daha yüksek, lateral noktalarda ise daha düşük dozlar elde edilmiştir.

Wong ve ark.¹¹¹ CMS XiO TPS ile hesaplanan yüzey dozu ölçümlerini, TLD ile ölçülen değerlerle karşılaştırmış, sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Oinam ve ark.¹¹² 'nin build-up doz bölgelerinde, Eclipse planlama sisteminde bulunan AAA ve PBC doz algoritmalarını kullanarak yaptıkları IMRT doz hesaplama verifikasyonları ile ilgili çalışmalarında, 2 mm derinlikte AAA algoritmasıyla hesaplanan yüzey dozunun TLD ölçüm sonuçlarına kıyasla % -7,56 daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Fakat 2 mm'den küçük derinliklerde her iki algoritmayla da hesaplanan yüzey dozu değerleri TLD ölçümlerinden daha yüksek bulunmuştur.

Gültekin ve ark.¹¹³ tarafından, sol meme kanseri hastalar için yapılan göğüs duvarı ve lenfatik radyoterapi teknikleri karşılaştırmasında, TLD ile yüzey dozu ölçümleri yapılmış, sonuçlara göre TLD ile TPS arasındaki fark yaklaşık maksimum % 7,9 olarak bulunmuştur.

Al-Rahbi ve ark.¹¹⁴ nın meme karsinomlu hastaların tedavisinde kullanılan radyoterapi tekniklerinin dozimetrik karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmalarında, target ve kontralateral meme için cilt dozları değerlendirilerek planlama sisteminin doğruluğu araştırılmıştır. Hastaların 3BKRT, FinF-IMRT ve IMRT gibi farklı teknikler kullanılarak tedavi planları oluşturulmuş, TLD kullanılarak her bir tedavi tekniğine ait cilt dozu değerleri kaydedilmiştir. Tüm tekniklerde ölçülen kontralateral meme ortalama yüzey dozu, hesaplanan değerden daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda da, yaklaşık olarak kontralateral meme üzerine gelecek şekilde, ışın merkezinden 15 cm uzaklıkta ve tiroid organı civarında belirlenen noktalarda in-vivo doz ölçümleri yapıldı. TLD ve OSL ile yapılan ölçümler ve TPS ile farkları (Tablo 4-18) ve (Tablo 4-19)'da verilmiştir. Kontralateral meme civarı yüzey dozlarının hesaplanan ve ölçülen doz değerleri farkı TLD ve OSL için sırasıyla % 2,99 ((-83,59) - 46,87); % - 9,65 ((-90,25) - 57,56)'tir. Çalışmamızda, karşı meme dozları ölçüm değerleri TPS ile hesaplanan değerlerle kıyaslandığında, farkların hastadan hastaya farklılık gösterdiği görülmektedir. Kontralateral meme yüzey dozuna ait hesaplanan ve ölçülen doz farklarının ortalamasına bakıldığında hesaplanan değerlerin ölçülen değerlerden daha düşük bulunduğu görülmektedir. Bunun sebebinin, büyük meme hacmine sahip hastaların set-uplarında oluşan problemlerin in-vivo dozimetrede kullanılan araçlardaki ölçüm sonuçlarına yansımından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. TPS'nde hazırlanan planlarda maksimum normal doku koruması sağlanabilirken, özellikle meme hacimleri büyük olan hastaların set-up sıkıntılarından dolayı in-vivo doz ölçümleri için kullanılan dozimetreler alan içinde kalabilir, doz almaması planlanan alanlar gerçekte yüksek dozlarla ışınlanabilir. Ayrıca, meme boyutunun kontralateral memeye doğru saçılan doz üzerindeki etkisi ile ilgili bir çok çalışma olduğu da bilinmektedir. Bhatnagar ve ark.¹¹⁵ nın 65 meme kanseri tanı hastada yaptıkları çalışmada, 6 MV foton enerjisi kullanılan IMRT tekniğinde TLD ile kontralateral meme dozu araştırılmıştır. Primer meme boyutu, planlama sisteminde BT kesitleri ile hesaplanmıştır. Çalışmada, kontralateral meme dozundaki katkının büyük ölçüde hastanın primer meme boyutuna bağlı olduğu bulunmuştur.

TLD ve OSL kullanılarak ölçülen tiroid organı civarı yüzey dozu ile TPS ile hesaplanan dozlar arasındaki ortalama fark sırasıyla % 16,75 ((-26,12 - 91,35); % -17,63 ((-43,73)- 84,79)'tür. Bulunan farkların birbirine göre fazla ya da az olması hastadan hastaya değişse de TLD ile elde edilen değerler genel olarak TPS ile hesaplanan değerlerden daha düşük; OSL ile ölçülen değerler ise daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılıkların sebebi, TPS'nde okuması alınan doz noktalarının yüzeye çok yakın noktalarda olup yüksek doğrulukla tespit edilememesi, okunan noktalar ile ölçüm araçlarının yerleştirildiği noktaların tam olarak aynı koordinatlara sahip olamamaları şeklinde açıklanabilir. Huang ve ark.¹¹⁶ alan dışı dozlarla ilgili yaptıkları çalışmada FinF tekniğiyle yaptıkları meme ışınlamasında, TLD kullanılarak bir çok farklı anatomik bölgedeki alan dışında bulunan kritik organların dozları araştırılmıştır. Alan kenarından 13,2 cm uzaklıktaki tiroid organı yüzey dozuna ait ölçülen ve hesaplanan değerler birbirine yakın olsa da TPS verilerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Çalışmada, tedavi planlama sisteminde genel olarak alan dışı dozların daha düşük bulunduğu, bu düşüşün alan kenarından uzaklaştıkça arttığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, TLD ile ölçülen dozun izosentirdan uzaklaştıkça eksponansiyel olarak düştüğü ve bu durumun AAPM Task Group 36 raporuyla da benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. TPS ile hesaplanan dozlarda yüksek dozlarda benzer eksponansiyel değişim görülse de tedavi alanı dışındaki doz hesaplamalarında bu durum gözlenmemektedir. Onun yerine, daha az tahmin edilebilir, neredeyse rastgele davranış sergiledikleri bildirilmiştir.

Kullanılan farklı tedavi planlama sistemleri, bu sistemlerin kullandığı algoritma çeşitleri ve TPS'nin özellikle build-up bölgesine ait ışın modellenmesi, farklı tedavi planlama yöntemlerinin kullanılması gibi faktörler, literatürde farklı sonuçların elde edilmesine neden olabilir.

TLD ve OSL ile ölçülen cilt dozu değerleri, her bir dozimetrenin efektif ölçüm mesafesindeki derinlikte elde edilen ölçüm sonuçlarıdır. TLD ile yapılan in-vivo doz ölçümleri, TLD'nin efektif ölçüm mesafesi olarak kabul edilen, fiziksel olarak kalınlığının yarısı olan 0,4 mm'dir. OSL için bu değer, OSL dozimetrenin kapalı konumla kullanıldığı göz önüne alındığında, 0,85 mm olarak kabul edilir. Fantom üzerinde yapılan açık alan ölçüm sonuçları incelendiğinde cilt dozu ölçüm derinliği olarak kabul edilen 0,07 mm'de ekstrapolasyon yöntemi ile elde edilen değerlere göre,

TPS'nin, kullanılan tüm dozimetre yöntemi sonuçlarından çok daha düşük olduğu görülmektedir. 1 mm ölçüm mesafesinde bu fark azalsa da, 5 mm'ye kadarki derinliklerin tümünde TPS sonuçlarının ölçüm sonuçlarından düşük olduğu görülmektedir. Fantom üzerine düşürülen oblik ışınların yüzey dozu değerleri incelendiğinde ise TPS'nde okunan değerlerin yine ölçüm değerlerinden oldukça düşük bulunduğu görülmüştür. Buna ek olarak TPS üzerinde cilt yüzeyi olarak seçilen noktadaki doz değerleri okuması yüksek hassasiyet gerektirmektedir. TPS'nde okuması alınacak noktaların tam doğrulukla tespit edilememesi TPS'nde okunan doz değerlerinde tutarsızlıklara yol açmakta, bu da beraberinde ölçüm belirsizliklerini getirmektedir.

Geçmiş çalışmalarda oblik ışınların yüzey dozu üzerindeki çok büyük etkisinin olduğu rapor edilmektedir¹¹⁷. Işının meme ışınlamalarında olduğu gibi, yüzeye daha tanjansiyel açılarda düşmesi, yüksek yüzey dozu değerlerinin elde edilmesine neden olmaktadır.

Günümüzde ticari olarak kullanılan TPSler, genel olarak yüzey dozu tahmininde çok başarılı değildir. Literatürde build-up bölgesinde TPS'nin % 19'lara kadar fazla oranda doz okuyabileceği bildirilmektedir. Literatürde ayrıca, TPS'nin kabulü esnasında build-up bölgesinde geçme-kalma (pass-fail) kriteri için beklenen hesaplama doğruluğunun açık alanlar için normalizasyon dozunun % 20'si kadar olduğu gösterilmiştir¹¹⁸. Bu durum, bireysel olarak fizikçilerin, sığ dozları yüksek doğrulukla belirleyip, build-up bölgesi doz hesaplamalarında kullanılacak şekilde TPS'ne yüklemeleriyle ilgilidir. Build-up dozunu etkileyen bir çok faktör vardır. Bunlar arasında, foton ışını enerji spektrumu, kontamine elektronlar ve saçılan parçacık açılal dağılımı, ticari TPSlerinde düzenli olarak modellenmeyen immobilizasyon araçları, doz hesaplama algoritmaları ve kullandıkları elektron kontaminasyon modellemesi, TPS'nin ilk kabulünde (commissioning) TPS'nin build-up bölgesi doz hesaplamasının doğruluğu, klinikteki doz hesaplama parametreleri ve tedavi planlarının kompleksitesi sayılabilir^{119,120}.

Çalışmanın sonunda, sol meme ışınlamalarında BH tekniğinin kullanılmasıyla, akciğer ve kalp dozlarının anlamlı ölçüde düştüğü görülmüştür.

Tedavinin doğruluğundan emin olmanın en kesin yolu olan in-vivo doz ölçümlerinin OSL ve TLD kullanılarak yapılmasıyla, yüzey dozu ölçümünde TPS'den yaklaşık % 15 daha fazla doz ölçüldüğü görülmüş, ölçüm esnasında bu bilgi gözönünde

bulundurularak bu ölçüm sistemlerinin güvenli bir şekilde in-vivo doz ölçümlerinde kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.



KAYNAKLAR

1. TUIK, *Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014*. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu (Internette) 2015, 30 Mart.
<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18855>
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, *Türkiye Kanser İstatistikleri*. Ankara, 2016,
http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf
3. Nordqvist C., *Breast Cancer: Causes, Symptoms and Treatments*, 5 Mayıs 2016,
<http://www.medicalnewstoday.com/articles/37136.php>
4. Topuz E., Aydın A., Karadeniz A.N., *Radyoterapinin Temel İlkeleri, Klinik Onkoloji*. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 2006.
5. İnce Ü. İçinde Topuz E, editör. *Meme Kanseri; Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997, pp. 1-15.
6. American Cancer Society (2015, USA). Breast Cancer Prevention and Early Detection. American Cancer Society Reports. Erişim 20.10.2015,
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>
7. LeMone P., Burke K. M., Bauldoff G., *Medical-Surgical Nursing: Critical Thinking in Patient Care*, California, USA, 1996. pp. 2039-2057.
8. Carpenter L. C., *Nursing Care of Clients with Breast Disorders: Clinical Management for Continuity of Care-5*, London Edi: Black J.M., Jacobs E.M., W.B. Saunders Company; 1998.
9. Bilir N., *Türkiye’de ve Dünya da Kanser Sorunu*, Ankara: Birinci Kanser Sempozyumu, Panel ve Bildiriler Kitapçığı, Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı,. 1991. pp. 1–9.
10. Sevil Ü, Ünsal Ş., *Meme kanserinde risk faktörleri ve erken tanı*. Hemşirelik Forumu, 2002, **5(6)**: pp. 32-39.

11. Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third ed. Lippincott & Raven: 1997; 215-272.
12. Sönmez B, *Meme Kanseri Ve Tedavi Yöntemleri*, T.C. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı Bitirme Ödevi, Kayseri, Mayıs 2012.
13. İğci A, Erken Evre Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi, *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi*, 2002; **7** :67-77.
14. Ünal G, Ünal H, Erken Evre Meme Kanserlerinde Meme Koruyucu Ameliyatlar. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001.
15. Robinson JO. Treatment of breast cancer through the ages. *Am J Surg*; 1986; **151**: pp. 317-333.
16. Fisher B. A commentary on the role of the surgeon in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 1981; **1**: 17-26.
17. Bland KI, Vezeridis MP, Copeland III EM. Breast in Schwartz SI, Principles of Surgery, Sewenth Edition, International Edition, McGraw- Hill, US, 1999.
18. Akfırat C, Kurtman C. Üç boyutlu Konformal Radyoterapi Planlaması, *A.Ü. Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı*, 2001; **cilt 2**: 69-75.
19. Lippman ME, Lichter SA, Dandorf DN, *Diagnosis and Management of Breast Cancer*. USA, WB Saunders Company: 1988; pp 155-270.
20. Keynes G. Conservative treatment of cancer of the breast. *Br Med J* ,1937; **2** (4004): pp 643-647.
21. Aslay I., Kemikler G. İçinde Topuz E, editör. *Meme Kanseri; Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997, pp. 310-340.
22. Doğan MH, *Meme Kanseri Radyoterapisinde Farklı Tekniklerin Araştırılması*, T.C. Dicle Üni. Fen Bilimleri Ens. Fizik ABD Doktora Tezi, Diyarbakır, Haziran 2012.
23. Perez CA, Brady LW, Halperin EC. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia, (5th ed.). Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

24. Sterling TD, Knowlton KC, Weinkam JJ, ve ark., Dynamic display of radiotherapy plans using computer-produced films. *Radiology*, 1973; **107**: pp 689–91.
25. Sterling TD, Perry H, Katz L,. Automation of radiation treatment planning V. Calculation and visualization of the total treatment volume. *Br J Radiol*. 1965; **38**: 906–913.
26. Webb S, *The Physics of 3B Radiotherapy*. UK: IOP Publishing Ltd; 1993.
27. Goitein M, Abrams M, Rowell D, Pollari H, Wiles J. MultiDimensional Treatment Planning: II. Beams Eye-View, Back Projection And Projection Through CT Sections. *Int J Radiat Oncol*, 1983; **9**: 789-797.
28. Galvin JM, Sims C, Dominiak G, Cooper JS. The Use of Digitally Reconstructed Radiographs for Three-Dimensional Treatment Planning and CT-Simulation. *Int J Radiat Oncol*, 1997; **31 (4)**: 935-942.
29. Stanley NS, The role of Digitally Reconstructed Radiographs in the verification process. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 1999; **1**: 103-108.
30. Meyer JL, Purdy JA, ed., *Frontiers of radiation therapy and oncology: 3-D conformal radiotherapy: A new era in the irradiation of cancer*. Basel: Karger, 1996; **29**.
31. Purdy JA. (1996), 3-D radiation treatment planning: A new era. In: Meyer JL, Purdy JA, ed. *Frontiers of radiation therapy and oncology. 3-D conformal radiotherapy: A new era in the irradiation of cancer*. Basel: Karger,; pp 1–16.
32. Purdy JA. Defining our goals: Volume and dose specification for 3-D conformal radiation therapy. In: Meyer JL, Purdy JA, ed. *Frontiers of radiation therapy and oncology. 3-D conformal radiotherapy: A new era in the irradiation of cancer*. Basel: Karger, 1996: pp24–30
33. IAEA. Podgorsak EB. (technical editor), *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, Vienna, 2005.
34. ICRU (1999). *Report No.62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy* (Supplement to ICRU Report 50).

35. T.C. MEB, Radyoloji Alanı, Radyoterapi Immobilizasyon, 2011, Ankara.
http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Radyoterapi_e%20%C4%B0mmobilizasyon.pdf
36. Cross M, Elson H, Aron B. Breast conservation radiotherapy technique for women with large breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; **17** : pp. 199-203.
37. Lind P, Wennberg B, Gagliardi G, et al. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and doses. *Breast Cancer Res Tr*, 2001; **68**: pp. 199-210.
38. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3B treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; **45** : pp 323-329.
39. Khan FM. *Treatment Planning in Radiation Oncology*, 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
40. Pili G, Grimaldi L, Fidanza C, Florio ET, et al. Geometric and Dosimetric Approach to Determine Probability of Late Cardiac Mortality in Left Tangential Breast Irradiation: Comparison Between Wedged Beams and Field-in-Field Technique, *Int J Radiat Oncol* 2011; **81**: 894-900.
41. Khan FM. *The Physics Of Radiation Therapy*, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins Company, USA, 2010.
42. Mundt AJ, Roeske JC, *Intensity Modulated Radiation Therapy: A Clinical Perspective*. Bc Decker Inc, Hamilton, London, 2005.
43. Krueger EA, Fraass BA, Pierce LJ. Clinical aspects of intensity modulated radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; **12**: 250-259.
44. Cho BC, Hurkmans CW, Damen EM, et al. Intensity modulated vs. non-intensity modulated in the treatment of left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2002; **62**: 127-136.
45. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T, *Practical Radiotherapy Planning*, (4th edition). Hodder Arnold, London; 2009.

46. Dogan N, Cuttino L, Bump EA, Arthur DW, Optimized Dose Coverage of Regional Lymph Nodes in Breast Cancer: the Role of Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; **68 (4)**: pp. 1238-1250.
47. Jaffray DA, Drake DG, Moreau M, Martinez AA, Wong JW, A radiographic and tomographic imaging system integrated into a medical linear accelerator for localization of bone and soft-tissue target. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **45** 773-89
48. Edvardsson A, *Master of Science dissertation: Evaluation of respiratory gating - dose sparing and set-up*, Lund University Department of Medical Radiation Physics, Clinical Sciences, Lund, Sweden, 2012.
49. Lee HJ, Yea JW, Oh SA, *Variations of the Respiration Signals for Respiratory-Gated Radiotherapy Using the Video Coached Respiration Guiding System*, 12.03.2015, Cornell University Library, arXiv:1503.03541: <https://arxiv.org/abs/1503.03541>
50. Vedam SS, Keall PJ., Kini VR, Mohan R, Determining parameters for respiration-gated radiotherapy, *Med Phys*. 2001; **28(10)**: pp. 2139-46.
51. McGale P, Darby S, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet A, et al, Incidence of heart disease in 35.000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*, 2011; **100**: pp 167-175.
52. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R, Long Term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries, *Lancet Oncol* 2005; **6 (8)**: 557-65.
53. Taylor C, Povall J, McGale P, Nisbet A, Dodwell, Smith J, Darby S. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; **72**: pp 501-507.
54. Giraud P, Yorke E, Jiang S, Simon L, Rosenzweig K, Mageras G. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3B radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer/radiothérapie* 2006; **10**: pp 269-282.

55. Kwa S, Lebesque J, Theuws J, Marks L, Munley M, Bentel G, Oetzel D, Spahn U, Graham M, Drzymala R, Purdy J, Lichter A, Martel M, Ten Haken R. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; **42**: pp 1-9.
56. Mijnheer B, Beddar S, Izewska J, Reft C, In vivo dosimetry in external beam radiotherapy, *Med Phys*. 2013; **40**.
57. Holmberg O, Coffey M, Knöös T, Cunningham J, Spotlight on in-vivo dosimetry, ROSIS Newsletter, 2006, March 2. http://www.rosis.info/docs/spotlight_case2.pdf.
58. Essers M, Mijnheer BJ, In vivo dosimetry during external photon beam radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; **43**: 245–259.
59. IAEA, *Development of procedures for in vivo dosimetry in radiotherapy*, IAEA Human Health Report No. 8, Vienna, Austria, 2013.
60. Dam JV, Marinello G, *Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy*, (2nd ed.), Belgium: ESTRO; 2006.
61. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication
62. 26. Oxford, UK: Pergamon Press; 1977. 10. International Commission on Radiation Units and Measurement. Determination of dose equivalents resulting from external radiation sources. ICRU Report 39. Washington DC: ICRU; 1985.
63. Saini AS, Zhu TC, Dose rate and SDD dependence of commercially available diode detectors, *Med Phys*, 2004; **31**: 914–924.
64. Saini AS, Zhu TC, Energy dependence of commercially available diode detectors for in-vivo dosimetry, *Med Phys*, 2007; **34**: 1704–1711.
65. Saini AS, Zhu TC, Temperature dependence of commercially available diode detectors, *Med Phys*, 2002; **29**: pp 622–630.
66. Jornet N, Carrasco P, Jurado D, Ruiz A, Eudaldo T, Ribas M, Comparison study of MOSFET detectors and diodes for entrance in vivo dosimetry in 18 MV x-ray beams, *Med Phys*, 2004; **31**: pp 2534–2542.

67. Beddar AS, Mackie TR, Attix FH, Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry: I. Physical characteristics and theoretical consideration, *Phys Med Biol*, 1992; **37**: pp 1883–1900.
68. Beddar AS, Mackie TR, Attix FH, Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry: II. Properties and measurements, *Phys Med Biol*. 1992; **37**: pp 1901–1913.
69. Piermattei A, Fidanzio A, Stimato G, Azario L, Grimaldi L, D’Onofrio G, et al, In vivo dosimetry by an aSi-based EPID, *Med Phys*, 2006; **33**: pp 4414–4422.
70. Kerns JR, Kry SF, Sahoo N, Followill DS, Ibbott GS, Angular dependence of the nanoDot OSL dosimeter, *Med Phys*. **38 (7)**: pp 3955-62.
71. Araki F, Ikegami T, Ishidoya T, Kubo H, Measurements of Gamma-Knife helmet output factors using a radiophotoluminescent glass rod dosimeter and a diode detector, *Med Phys*, 2003; **30**: pp 1976–1981.
72. Rah JE, Hwang UJ, Jeong H, Lee SY, Lee DH, Shin DH, et al, Clinical application of glass dosimeter for in vivo dose measurements of total body irradiation treatment technique, *Radiat Meas*, 2011; **46**: pp 40–45.
73. Giraud P, Houle A, Respiratory gating for radiotherapy: Main technical aspects and clinical benefits, *Hindawi Publishing Corporation, ISRN Pulmonology*, 2013.
74. Varian Medical Systems, Real-Time Position Management™ System- Comprehensive system for Total Motion Management:
https://www.varian.com/sites/default/files/resource_attachments/RPMSystemProductBrief_RAD5614B_August2007.pdf
75. Radiation Medicine QA Solutions Catalog 2008/2009 - PTW-Freiburg - #25
76. Fimel TLD ve Okuyucu Sistemi
<http://www.fimel.fr/FimelEn/TL%20products.htm>
77. Landauer InLight Dozimetri Sistemi
<http://www.epsilonlandauer.com.tr/doz-olcum-hizmetleri/urunler/nanodot/>
78. RTOG Foundation Inc. (2016);

<https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/BreastCancerAtlas.aspx>

79. ICRU (2010). *Report No.83. Prescribing, Recording and Reporting Photon-Beam IMRT.*
80. Feuvret L, Noel G, Mazeron JJ, Bey P, Conformity index: A review, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64**: pp 333-342.
81. Gerbi B.J, Khan F.M. Measurement of Dose in the Buildup Region Using Fixed-Separation Plane-Parallel Ionization Chambers. *Med Phys*, 1990; **17(1)**: pp 17-26.
82. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials, *Lancet* 2011; **378**: pp 1707-1716.
83. Santiago RJ, Wu L, Harris E, Fox K, Schultz D, Glick J, Solin LJ, Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for Stage I and II breast carcinoma: The University of Pennsylvania experience, *Int J Radiat Oncol* 2004; **58**., pp 233-240.
84. Chui CS, Hong L, Hunt M, et al. A simplified intensity modulated radiation therapy technique for the breast. *Med Phys*, 2002; **29**: pp 522-529.
85. Van Asselen B, Raaijmakers CP, Hofman P, et al. An improved breast irradiation technique using three-dimensional geometrical information and intensity modulation. *Radiat Oncol*, 2001; **58**: pp 341-347.
86. Rudat V, Alaradi AA, Al-Yahya K, Altuwaijri S, Tangential beam IMRT versus tangential beam 3B-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: A dosimetric comparison. *Radiat Oncol*, 2011; **6 (26)**.
87. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet Oncol* 2005; **366**: pp 2087-2106.
88. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2005; **97**: pp 419-424.

89. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; **63**: pp 214-223.
90. Scarbrough TJ, Golden NM, Ting JY, et al. Comparison of Ultrasound and implanted seed marker prostate localization methods: Implications for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; **65**: pp 378-387.
91. Swanson TA, Grills IS, Ye H, Entwistle A, Teahan M, Letts N, et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold (mDIBH) for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol*, 2013 ;**36**: pp24–30.
92. Korreman SS, Pedersen AN, Nottrup TJ, et al. Breathing adapted RT for breast ca: comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiat Oncol*, 2005; **76**: pp 311-318.
93. Scarantino CH, Prestidge BR, Anscher MS, Ferree CR, Kearns WT, Black RD, Bolick NG, Beyer GP, The observed variance between predicted and measured radiation dose in breast and prostate patients utilizing an in vivo dosimeter, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; **72**: pp 597-604.
94. Prabhakar R, Tharmar G, Julka PK, Rath GK, Joshi RC, Bansal AK, Bisht RK, Gopishankar N, Pant GS, Thulkar S, Impact of different breathing conditions on the dose to surrounding normal structures in tangential field breast radiotherapy. *J Med Phys*. 2007;**32** (1): pp 24-28.
95. Abdelaziz A, Helal A, Voluntary inspiration breath-hold for left sided breast irradiation: Heart and lung doses; Dosimetric comparison with free respiration Three-Dimensional Conformal Radiotherapy, *Pan Arab Journal of Oncology* 2011; **4** (4): 14-8.
96. Walston S, Quick AM, Kuhn K, Rong Y, Dosimetric Considerations in Respiratory-Gated Deep Inspiration Breath-Hold for Left Breast Irradiation, *Technol Cancer Res Treat*. 2016.
97. Joo JH, Kim SS, Ahn SD, Kwak J, Jeong C, Ahn S-H, Son B-H, Lee JW, Cardiac dose reduction during tangential breast irradiation using deep inspiration breath hold: a dose comparison study based on deformable image registration, *Radiat Oncol* 2015; **10**: 264.

98. Vikstrom J, Hjelstuen MH, Mjaaland I, Dybvik KI. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncol.* 2011; **50** :42–50.
99. Stranzl H, Zurl B. Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. Does deep inspiration breath-hold (DIBH) technique protect the heart? *Strahlenther Onkol.* 2008; **184** :354–8.
100. Apipunyasopon L, Srisatit S, Phaisangittisakul N. An investigation of the depth dose in the build-up region, and surface dose for a 6-MV therapeutic photon beam: Monte Carlo simulation and measurements, *J Radiat Res.* 2013; **54(2)** : 374-82.
101. Bilge H, Çakır A, Okutan M, Acar H, Surface dose measurements with Gafchromic EBT film for 6 and 18 MV photon beams. *Phys Medica* 2009; 25: 101-104.
102. Yadav G, Yadav RS, Kumar A. Skin dose estimation for various beam modifiers and source to-surface distances for 6MV photons. *J Med Phys* 2009; **34(2)**: 87-92.
103. Zhuang AH, Olch AJ, Validation of OSLD and a treatment planning system for surface dose determination in IMRT treatments, *Med Phys* 2014; **41**.
104. Kron T, Elliot A, Wong T, Showell G, Clubb B, Metcalfe P, X-ray surface dose measurements using TLD extrapolation, *Med Phys* 1993; **20**: 703.
105. Devic S, Seuntjens J, Abdel-Rahman W, Evans M, Olivares M, Podgorsak EB, Vuong T, Soares CG, Accurate skin dose measurements using radiochromic film in clinical applications, *Med Phys* 2006; **33**: 1116.
106. Yusof FH, Ung NM, Wong J, Jong WL, Ath V, Phua V, Heng S, Ng KH, On the Use of Optically Stimulated Luminescent Dosimeter for Surface Dose Measurement during Radiotherapy, *PLoS One* 2015; **10(6)**.
107. Hsu SH, Moran JM, Chen Y, Kulasekere R, Roberson PL, Dose discrepancies in the buildup region and their impact on dose calculations for IMRT fields, *Med Phys* 2010; **37(5)**: pp 2043–53.
108. Higgins PD, Han EY, Yuan JL, Hui S, Lee CK, Evaluation of surface and superficial dose for head and neck treatments using conventional or intensity-modulated techniques, *Phys Med Bio* 2007; **52**: pp 1135–46.

109. Qi ZY, Deng XW, Huang SM, Zhang L, He ZC, Li XA, Kwan I, et al., In vivo verification of superficial dose for head and neck treatments using intensity-modulated techniques, *Med Phys* 2009; **36(1)**: pp 59–70.
110. Laurent A, Mistretta F, Bottiglioli D, Dahel K, Goujon C, Nicolas JF, Hennino A, Laurent PE, Echographic measurement of skin thickness in adults by high frequency ultrasound to assess the appropriate micro needle length for intradermal delivery of vaccines. *Vaccine* 2007; **25(34)**: pp 6423–30.
111. Wong S, Back M, Tan PW, Lee KM, Baggarley S, Lu JJ, Can radiation therapy treatment planning system accurately predict surface doses in postmastectomy radiation therapy patients?, *Med Dosim.* 2012; **37 (2)**: pp 163-9.
112. Oinam AS, Singh L, Verification of IMRT dose calculations using AAA and PBC algorithms in dose buildup regions, *J Appl Clin Med Phys.* 2010; **11 (4)**: 3351.
113. Gültekin M, Karabuğa M, Yıldız F, Özyiğit G, Cengiz M, Zorlu F, Akyol F, Gürkaynak M, Comparison of Chest Wall and Lymphatic Radiotherapy Techniques in Patients with Left Breast Carcinoma, *J Breast Health* 2014; **10**: pp 106-10.
114. Al-Rahbi ZS, Ravichandran R, Binukumar JP, et al, A Dosimetric Comparison of Radiotherapy Techniques in the Treatment of Carcinoma of Breast, *Journal of Cancer Therapy* 2013; **4**: pp 10-17.
115. Bhatnagar AK, Heron DE, Deutsch M, Brandner E, Wu A, Kalnicki S, Does breast size affect the scatter dose to the ipsilateral lung, heart, or contralateral breast in primary breast irradiation using intensity-modulated radiation therapy (IMRT)?, *Am J Clin Oncol.* 2006; **29(1)**: pp 80-4.
116. Huang JY, Followill DS, Wang XA, Kry SF, Accuracy and sources of error of out-of field dose calculations by a commercial treatment planning system for intensity-modulated radiation therapy treatments, *J Appl Clin Med Phys.* 2013; **14(2)**: 4139.
117. Kelly A, Hardcastle N, Metcalfe P, Cutajar D, Quinn A, Foo K, Cardoso M, Barlin S, Rosenfeld A, Surface dosimetry for breast radiotherapy in the presence of immobilization cast material, *Phys Med Biol.* 2011; **56(4)**: pp 1001-13.

118. Fraas B, Doppke K, Hunt M, et al. American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 1998; **25**: pp 1773-1829.
119. Javedan K, Investigation of Buildup Dose for Therapeutic Intensity Modulated Photon Beams in Radiation Therapy, 2010. *Graduate Theses and Dissertations*, University of South Florida.
<http://scholarcommons.usf.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=4644&context=etd>
120. Hsu S, Moran J, Chen Y, Kulasekere R and Roberson P, Dose discrepancies in the buildup region and their impact on dose calculations for IMRT fields, *Med Phys* 2010; **37(5)**: pp 2043-53.



ETİK KURUL KARARI

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Meme Kanseri Radyoterapisinde Hasta Solunum Hareketlerinin Doz Dağılımına Etkisinin Araştırılması"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Hatice BİLGE			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Temel Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi TUBİTAK			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Diğer ise belirtiniz : Klinik Araştırma				
	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLAR ARASI	
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1711

Tarih : 06.12.2013


Konu : Prof.Dr. Hatice BİLGE

Sayın Prof.Dr. Hatice BİLGE
Onkoloji Enstitüsü

İlgi : Onkoloji Enstitüsünün 18/09/2013 gün ve 2534 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Doktora Öğrencisi Nazmiye DÖNMEZ KESEN'in yürüteceği 2013/1557 dosya numaralı "Meme Kanseri Radyoterapisinde Hasta Solunum Hareketlerinin Doz Dağılımına Etkisinin Araştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 22/11/2013 gün ve 20 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Belge Adı	<input type="checkbox"/>		Açıklama
TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
HASTA KARTI GÖNÜLLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
İLAN	<input type="checkbox"/>		
YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
Diğer	<input checked="" type="checkbox"/>		Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD
Karar No:20		Tarih: 22/11/2013	
KARAR BİLGİLERİ İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde görevli Prof.Dr. Hatice BİLGE 'nin sorumluluğunda Doktora Öğrencisi Nazmiye DÖNMEZ KESEN'ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU								
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 29030 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÖL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Sevdâ ÖZEL	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* Araştırma ile ilişki
** Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurulu onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli izin alınması gerekmektedir.