



Sağlık Bilimleri
Enstitüsü

**RADYOTERAPİ TEDAVİSİNDE ERKEN EVRE SOL MEME
KANSERİ HASTALARININ NEFES KONTROLLÜ VE
KONTROLSÜZ HACİMSEL AYARLI ARK TERAPİ TEKNİĞİ
İLE KALP DOZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

EBRU ŞİMŞEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOFİZİK ANA BİLİM DALI

1. DANIŞMAN

Doç. Dr. AYŞE GARİP İNHAN

2. DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi BORA TAŞ

2019 – İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : BİYOFİZİK
Tez Sahibi : Ebru Yalçın Şimşek
Tez Başlığı : **RADYOTERAPİ TEDAVİSİNDE ERKEN EVRE SOL MEME KANSERİ HASTALARININ NEFES KONTROLLÜ VE KONTROLSÜZ HACİMSEL AYARLI ARK TERAPİ TEKNİĞİ İLE KALP DOZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**
Sınav Yeri : Tıp Fak. Temel Tıp Binası Biyofizik AD. Oda No.2057
Sınav Tarihi : 14/06/2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
Doç. Dr. Ayşe İnhan Garip	Marmara Üniv. Tıp Fak. Biyofizik AD	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Doç. Dr. Şule Öncül	Medeniyet Üniv Tıp Fak Biyofizik AD	
Dr. Öğr. Gör. Cevdet Nacar	Marmara Üniv. Tıp Fak. Biyofizik AD	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..1.9/ Haziran/ .2019. tarih ve 84 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

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

EBRU ŞİMŞEK

İTHAF

En değerlim, canım anneme...



TEŞEKKÜR

Marmara Üniversitesi Biyofizik Ana Bilim Dalı'nda yapmış olduğum yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile beni aydınlatan her zaman cesaretlendiren çok değerli danışmanım Doç. Dr. Ayşe GARİP İNHAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Radyasyon Onkolojisi'nde çalışmamı yapmam da destek ve yardımlarını esirgemeyen bu alanda yol gösteren ve beni eğiten değerli danışmanım Medikal Fizik Uzm. Dr. Öğr. Üyesi Bora Taş' a ve tüm yardımlarıyla yine beni eğiten değerli hocam Medikal Fizik Uzm. Dr. Öğr. Üyesi İ. Faruk Durmuş' a çok teşekkür ederim.

Yıllardır beni seven ve destekleyen canım aileme, ablam Burcu Anaç' a, eniştem Mesut Anaç' a ve sevgili eşim Uğur Şimşek' e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
RESİM LİSTESİ.....	x
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Radyasyon.....	5
4.2. X Işınları	6
4.2.1. X ışını tüpü.....	7
4.2.2. Karakteristik x ışını.....	8
4.2.3. Frenleme (Bremsstrahlung) radyasyon.....	8
4.3. İyonlaştırıcı Radyasyonun Madde ile Etkileşimleri.....	8
4.3.1. Fotoelektrik olay	9
4.3.2. Kompton olayı	10
4.3.3. Çift üretimi.....	10
4.3.4. Rayleigh saçılımı	11
4.4. Radyoterapi	11
4.4.1. Radyoterapi tedavisinin etkisi.....	12
4.4.2. Tedavide kullanılan cihazlar	12
4.4.2.1. Lineer hızlandırıcılar	12
4.4.2.1.1. Lineer hızlandırıcı içeriği	13
4.4.2.1.2. Kafa yapısı (Gantry)	15
4.4.2.1.3. Çok yapraklı kolimatör sistemi (MLC, Multi Leaf Collimator).....	16

4.4.2.2. Tedavi planlama sistemi (TPS, Treatment Planning System). 16	
4.4.2.2.1. Monte carlo algoritması..... 17	
4.4.2.2.2. Doz hacim histogramı (DVH, Dose Volume Histogram) 17	
4.4.3. Görüntüleme de kullanılan cihazlar..... 17	
4.4.3.1. Bilgisayarlı tomografi cihazı..... 17	
4.4.3.2. Solunum takip sistemi (Respiratory Gating)..... 18	
4.5. Meme Kanseri..... 18	
4.5.1. Meme kanseri risk faktörleri..... 19	
4.5.2. Meme anatomisi..... 21	
4.5.3. Meme kanseri türleri..... 21	
4.5.3.1. Duktal karsinoma in situ (DCIS)..... 22	
4.5.3.2. Lobüler karsinoma in situ (LCIS)..... 22	
4.5.3.3. İnvaziv duktal karsinom (IDC)..... 22	
4.5.3.4. İnvaziv lobüler karsinom (ILC)..... 22	
4.5.4. Meme kanseri evreleme sistemi..... 23	
4.5.5. Hedef hacim tanımlamaları..... 23	
4.5.5.1. Görüntülenebilir tümör hacmi (GTV, Gross Tumor Volume) 24	
4.5.5.2. Klinik hedef hacim (CTV, Clinical Target Volume) 24	
4.5.5.3. Planlanan hedef hacim (PTV, Planning Target Volume)..... 24	
4.5.5.4. Tedavi edilen hacim (TV, Treated Volume) 24	
4.5.5.5. Işınlanan hacim (IV, Irradiated Volume) 25	
4.5.5.6. Riskli organ (OAR, Organ at Risk)..... 25	
4.5.5.7. Planlanan riskli organ (PRV, Planning Organ at Risk Volume) 25	
4.5.6. Meme kanseritedavisinde cerrahi teknikler 25	
4.5.6.1. Mastektomi 26	

4.5.6.2. Meme koruyucu cerrahi (MKC)	26
4.5.7. Meme kanserinde radyoterapi	27
4.5.7.1. Erken evre meme kanserinde radyoterapi	27
4.5.7.2. İleri evre meme kanserinde radyoterapi	28
4.5.7.3. Metastatik meme kanserinde radyoterapi	28
4.5.8. Meme radyoterapisinde kritik organlar	28
4.5.8.1. Akciğer	29
4.5.8.2. Kalp	29
4.5.9. Radyoterapi planlama teknikleri	31
4.5.9.1. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT, 3DCRT, Three Dimensional Conformal Radiotherapy)	31
4.5.9.2. Alan içinde alan tekniği (FIF, Field-in-Field)	32
4.5.9.3. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT, Intensity Modulated Radiotherapy)	32
4.5.9.3.1. Adım adım ışınlama (Step and Shoot) tekniği	33
4.5.9.3.2. Kayan pencere (Sliding Window) tekniği	33
4.5.9.4. Hacimsel ayarlı ark terapi (VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy)	33
4.5.9.5. Nefes tutma tekniği (NT, DIBH, Deep Inspiration Breath Hold Tekniği)	34
5. GEREÇ ve YÖNTEM	36
5.1. Gereçler	36
5.1.1. Elekta Versa HD	36
5.1.2. Catalyst™ sistemi	37
5.1.3. Siemens Biograph mCT PET/ CT cihazı	38
5.1.4. MedCom Prosoma® kontrolleme sistemi	38
5.1.5. Monaco 5.11 tedavi planlama sistemi	38

5.2. Yöntem.....	39
6. BULGULAR	40
6.1. NN ve NT tekniği ile yapılan VMAT planlarının PTV, MU, maksimum doz değerleri,.....	40
6.2. NN ve NT tekniği ile yapılan VMAT planlarının akciğer doz değerleri	41
6.3. NN ve NT tekniği ile yapılan VMAT planlarının kalp doz değerleri,	42
6.4. NN ve NT tekniği ile yapılan VMAT planlarının LAD doz değerleri.....	43
6.5. NN ve NT tekniğiyle MU, PTV, sol akciğer, kalp ve LAD' nin Wilcoxon işaretli sıralar testi ile anlamlılık sonuç değerleri	44
6.6.Hedef hacim ve kritik organların değişim grafikleri.....	45
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	50
8. KAYNAKLAR	53
9. EKLER	62
EK 1. Hastane tez çalışması izin yazısı.....	62
EK 2. Kongre bildirileri	63
ÖZGEÇMİŞ	64

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

3DKRT	Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (Three Dimensional Radiation Therapy)
CTV	Klinik hedef hacim (Clinical Target Volume)
DCIS	Duktal Carcinoma In Situ
DIBH	Derin nefes tutma tekniği (Deep Inspiration Breath Hold)
DVH	Doz hacim histogram (Dose Volume Histogram)
FFF	Düzleştirici filtresiz enerji (Flattening Filter Free)
FIF	Alan içinde alan (Field in Field)
GTV	Görülebilir Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume)
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement
IDC	Invaziv Duktal Carcinoma
IGRT	Görüntü klavuzlu radyoterapi (Image Guided Radiation Therapy)
ILC	Invaziv Lobuler Carcinoma
IMRT	Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity Modulated Radiation Therapy)
IV	Işınlanan hacim (Irradiated Volume)
LAD	Sol ön inen arter (Left Anterior Descending)
LCIS	Lobuler Carcinoma In Situ
LİMK	Lokal İleri Meme Kanseri
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MLC	Çok yapraklı kolimatör (Multi Leaf Colimator)
MMK	Metastatik Meme Kanseri
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
MU	Monitor Unit
NN	Normal Nefes Tekniği
NT	Nefes Tutma Tekniği
OAR	Riskli organ (Organ at Risk)
PRV	Planlanan riskli organ (Planning Organ at Risk Volume)
PTV	Planlanan hedef hacim (Planning Target Volume)
RT	Radyoterapi
SAD	Eksen kaynak mesafesi (Source Axis Distance)

SIB	Eş zamanlı ek tedavi (Simultaneous Integrated Boost)
SRS	Radyocerrahi (Stereotactic Radio Surgery)
TBR	Tüm Beyin Radyoterapisi
TPS	Tedavi Planlama Sistemi (Treatment Planning System)
TV	Tedavi edilen hacim (Treated Volume)
V10	Tanımlanan Hacmin 10 Gy Doz Alan Hacmi
V20	Tanımlanan Hacmin 20 Gy Doz Alan Hacmi
V5	Tanımlanan Hacmin 5 Gy Doz Alan Hacmi
VMAT	Hacimsel ayarlı ark terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy)



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1 Radyasyon çeşitlerinin gösterim şeması	5
Şekil 6.6.1 PTV memenin %95'ini alan doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması	45
Şekil 6.6.2 Maksimum doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması.....	45
Şekil 6.6.3 MU değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması	46
Şekil 6.6.4 Kalp maksimum doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması	46
Şekil 6.6.5 Kalp ortalama doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması	47
Şekil 6.6.6 LAD ortalama doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması.....	47
Şekil 6.6.7 Sol akciğer hacim değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması	48
Şekil 6.6.8 Sol akciğer V5 doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması	48
Şekil 6.6.9 Sol akciğer V10 doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması	49
Şekil 6.6.10 Sol akciğer V20 doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 6.1 NN ve NT VMAT ile yapılan PTV, MU ve Maksimum doz değerleri.....	40
Tablo 6.2 NN ve NT VMAT ile yapılan sol akciğerin hacim ve sırasıyla V5, V10, V20 Gy alan hacimlerinin doz değerleri	41
Tablo 6.3 NN ve NT VMAT ile yapılan Kalp maksimum, Ortalama doz değerleri..	42
Tablo 6.4 NN ve NT VMAT ile LAD doz değerleri	43
Tablo 6.5 NN ve NT için MU, PTV, Sol akciğer, Kalp ve LAD' nin Wilcoxon işaretli sıralar testi anlamlılık sonuç değerleri	44



RESİM LİSTESİ

Resim 4.2.1 Elektromanyetik spektrum	6
Resim 4.2.2 Belirli bir anda anlık elektromanyetik dalgayı gösteren grafik	7
Resim 4.2.3 X ışını tüpünün şematik diyagramı	8
Resim 4.3.1 Fotoelektrik etkinin diyagramı	9
Resim 4.3.2 Kompton etkisinin diyagramı	10
Resim 4.3.3 Çift üretim sürecinin diyagramı	10
Resim 4.3.4 Tutarlı saçılma sürecinin diyagramı	11
Resim 4.4.2.1.1 Lineer hızlandırıcı yapısı	13
Resim 4.4.2.1.2 Tedavi başlığının bileşenleri	15
Resim 4.4.2.1.3 Linak kafasında çok yapraklı kolimatör sistemi	16
Resim 4.5.2 Meme anatomisi	21
Resim 4.5.5.5 ICRU 29, ICRU 50, ICRU 62 hedef tanımlamaları	25
Resim 4.5.8.2 Kalbin damar yapısı ve LAD	31
Resim 5.1.1 Elekta Versa HD lineer hızlandırıcı	37
Resim 5.1.2 Catalyst	37
Resim 5.1.3 Siemens Biograph mCT PET/CT cihazı	38

Radyoterapi tedavisinde erken evre sol meme kanseri hastalarının nefes kontrollü ve kontrolsüz hacimsel ayarlı ark terapi tekniği ile kalp dozlarının karşılaştırılması

Öğrencinin Adı: Ebru ŞİMŞEK

Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe GARİP İNHAN

Ana Bilim Dalı: Biyofizik

1. ÖZET

Amaç: Erken evre sol meme kanserli on kadın hastada normal nefes ve nefes tutmalı VMAT (hacimsel ayarlı ark terapi, Volumetric Modulated Arc Therapy) tedavi planları hazırlanarak, DVH (Doz Volume Histogram) üzerinde riskli organların kalp ve sol ön inen arter olan LAD (Left Anterior Descending) dozlarının iki plan arasındaki farklarının incelenerek radyoterapi sonrası kalp üzerinde geç yan etkilerini azaltmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Solunum takip sistemi eşliğinde on sol meme kanserli hastanın NN (normal nefes) ve NT' li (nefes tutma) VMAT planları hazırlandı. Her hastanın iki görüntüsü iki alanlı oluşturularak uygulanmadan önce 28 fraksiyon da dozun %95' i tüm memeye 47 Gy, tümör yatağına eş zamanlı ek tedavi (SIB, Simultaneous Integrated Boost) 60 Gy verilecek şekilde tedavi planlamaları hazırlandı.

Bulgular: Kalbin maksimum doz değeri beklediğimiz gibi NT tekniği ile ortalama ($31,76 \pm 8,71$ Gy), NN tekniği ile ortalama ($40,56 \pm 5,17$ Gy)' ye göre % 22 oranda 8,8 Gy azalma ile daha iyi sonuçlar elde edildi. Kalp ortalama doz değerinde de NT tekniği ile ortalama ($2,58 \pm 0,81$ Gy), NN tekniği ile ortalama ($3,79 \pm 0,94$ Gy)' ye göre % 32 oranda 1,2 Gy azalma ile daha iyi sonuçlar elde edildi. LAD ortalama doz değeri NT tekniği ile ortalama ($5,88 \pm 1,73$ Gy), NN tekniği ile ortalama ($8,61 \pm 2,43$ Gy)' ye göre % 32 oranda düşüş ile 2,7 Gy azalma görüldü.

Sonuçlar: VMAT NN ve NT teknikleri ile hazırlanan planlar da LAD, kalp maksimum ve ortalama doz değerlerindeki azalma ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,005$). Böylece meme kanserli hastalarda radyoterapi sonrası oluşabilecek kardiyak yan etkiler azaltılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Nefes tutmalı radyoterapi, Kalp dozu, Hacimsel ayarlı ark terapi

Comparison of heart dosages with breath controlled and uncontrolled volumetric modulated arc therapy of early stage left breast cancer patients in radiotherapy

Name of Student: Ebru ŞİMŞEK

Adviser: Assistant Prof. Dr. Ayşe GARİP İNHAN

Department: Biophysics

2. SUMMARY

Objective: Our objective is to ensure improvement of post radiotherapy late heart effects and to record a significant decrease of doses by VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) technique performed with breath hold for the treatment of female patients with early stage left breast cancer. The differences between the two plans; normal breath (NB) and breath holding (BH) on the risky organ, the heart, with DVH (Dose Volume Histogram) and LAD (Left Anterior Descending) were determined.

Materials and Methods: The VMAT plans with BH of ten patients were prepared with the breath monitoring system. The treatment planning was made in order to provide SIB (Simultaneous Integrated Boost) 60 Gy to the mass bed and 47 Gy to entire breast of 95% of the dosage at 28 fractions with two areas of both views of each patient before application.

Findings: Maximum dose value of the heart provided as we expected better results with decrease of 22% 8,8 Gy of BH technique mean ($31,76 \pm 8,71$ Gy) versus NB mean ($40,56 \pm 5,17$ Gy). Similarly heart average dose value provided a better result with a decrease of 32% 1,2 Gy of BH technique mean ($2,58 \pm 0,81$ Gy) versus NB technique mean ($3,79 \pm 0,94$ Gy). LAD average dose value indicated a 32% 2,7 Gy decrease of BH technique mean ($5,88 \pm 1,73$ Gy) versus NB technique mean ($8,61 \pm 2,43$ Gy).

Results: A statistically significant difference with the decrease of LAD, heart maximum and average dose values has been found of NB and BH technique performed with VMAT ($p=0,005$). Thus, cardiac side effects after radiotherapy in breast cancer patients were reduced.

Keywords: Breast cancer, Breath hold radiotherapy, Heart dose, Volumetric modulated arc therapy.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

X ışınları 1895 yılında keşfedilerek 6 ay içerisinde ilk kez tıpta teşhis amacıyla kullanılmıştır. Günümüzde radyasyonun birçok farklı uygulama alanları bulunmaktadır. Radyoterapi (RT) olarak adlandırılan kanser hastalarına uygulanan radyasyon tedavisinin amacı, tümör hedef bölgesine maksimum doz vererek yanındaki sağlam organlara minimum doz vermektir. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser çeşididir. Dünya çapında kadınlarda görülen kanser türlerinin %24,2' si (4 kişiden biri) meme kanseridir. 2018' de 627 000 kadının meme kanserinden öldüğü tahmin edilmektedir. Kadınlar arasındaki tüm kanser ölümlerinin %15' idir (<https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf> Erişim tarihi 19 Mayıs 2019). Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinin arkasından 2. sırada gelmektedir, ancak 40-59 yaş arası kadın ölümlerinin ana nedenidir (James ve ark., 2010). Meme kanserli hastalarda RT, genellikle cerrahi sonrasında meme, göğüs duvarı ve kol altında kalmış olabilecek kanser hücrelerini öldürmek için yapılır. Evre I ve II meme kanserli hastalarda erken teşhis edilmiş olan tümörün meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılarak çıkarma ve ameliyat sonrası RT tedavisi ile önemli sağ kalım oranları elde edilmiştir. Meme radyoterapisinde ileri teknoloji lineer hızlandırıcı cihazlarının gelişmiş çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Üç boyutlu konformal RT (3DCRT, Three Dimensional Conformal Radiation Therapy) tekniği 1990' lı yıllardan beri halen kullanılmaktadır. Özellikle meme radyoterapisi için yaygın olarak yoğunluk ayarlı RT (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy) ve hacimsel ayarlı ark terapi (VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy) gibi ileri teknikler kullanılmaktadır.

Meme ışınlanması sırasında kalp ve akciğerler tedavi alanına girebilen iki önemli organdır. Sol memenin ışınlanmasında kardiyak doz en önemli konulardan biridir. Kalbin en ciddi radyasyona bağlı komplikasyonu koroner arter hasarıdır (Mert ve ark., 2003). Radyoterapiye bağlı kardiyak mortaliteyle ilgili giderek daha fazla endişe duyulmaktadır (Clarke ve ark., 2005; Darby ve ark., 2013). Radyasyon kaynaklı komplikasyonların sıklığı RT tekniğinin gelişimi boyunca azalmış olsa da, kardiyak maruziyetini en aza indiren teknikler gereklidir (Chung ve ark., 2013). Kalp ile ilgili geç koroner komplikasyonları önlemek için sol ön inen arterin (LAD, Left Anterior

Descending Artery) korunması önerilmiştir (Nilsson ve ark., 2012). Radyasyondan minimum zarar alınmasına yönelik nefes kontrollü tedaviler uygulanmaktadır. Nefes kontrollü tedavinin uygulanabilirliği için daha hızlı bir tedavi tekniği de VMAT' tır.

Nefes kontrollü tedavilerde hasta belirlenen faz aralığına kadar soluk almakta ve bu esnada tedavi uygulanmaktadır. Böylece akciğer hacmi artmakta ve kalp tedavi bölgesinden uzaklaşmaktadır.

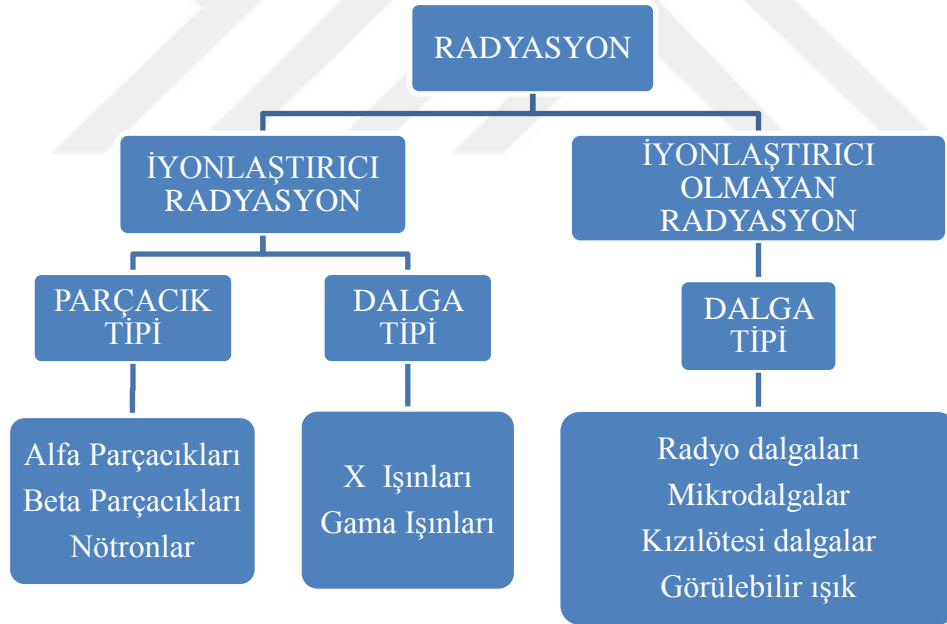
Bu tezin amacı 10 sol meme kanserli hastanın normal nefes (NN) halinde iken VMAT tedavisi ve nefes tutmalı (NT)' li VMAT tedavisi planlanarak hastaların iki tedavi planı arasındaki kalbin doz dağılımlarını karşılaştırmaktır. Bu çalışma NT tekniğinin tedavi planlarının kalitesini iyileştirip iyileştirmediğini ve erken evre sol meme kanseri hastaları için risk altındaki kalp ve diğer organlara uygulanan dozları daha da azaltıp azaltmadığını belirleyecektir. Bulgularda önemli değişiklikler saptanması sonucunda ileri teknoloji gerektiren bu yöntemin sol meme kanserli hastalarda tedavi yöntemi olarak uygulanmasının yararlılığına ışık tutacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Radyasyon

Radyasyon maddenin kendiliğinden veya çevreden aldığı enerji etkisiyle bir kaynaktan dış ortama salınan partikül veya dalga türü ışımadır. Radyasyonla enerji transferi ya elektromanyetik dalgalarla ya da parçacık dalgaları ile olmaktadır. Taşıdıkları enerji miktarlarına, madde üzerinde oluşturduğu etkilere göre iki tipe ayrılabilir.

İyonlaştırıcı olan ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olmak üzere sınıflandırılabilir. İyonlaştırıcı radyasyon; kozmik ışınlar, X ışınları ve radyoaktif maddelerden yayınlanan radyasyonu içerir. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon elektromanyetik tayfin kızılötesi ışık, morötesi ışık, görünür ışık, radyo dalgaları ve mikro dalgalarını içerir (Şekil 4.1).



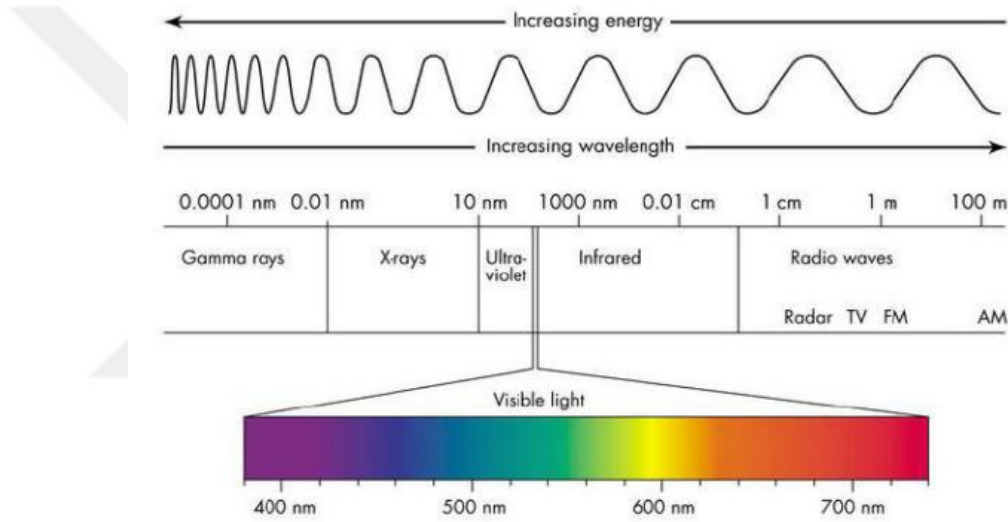
Şekil 4.1: Radyasyon çeşitlerinin gösterim şeması

İyonlaştırıcı radyasyon X ışınları ve gama (γ) ışınları ile nötron radyasyonlarıdır. Bunlar kendileri yük taşımadığı için enerjilerini dolaylı olarak aktarırlar. Gama ve X ışınları elektromanyetik radyasyon sınıfına girerler.

4.2. X Işınları

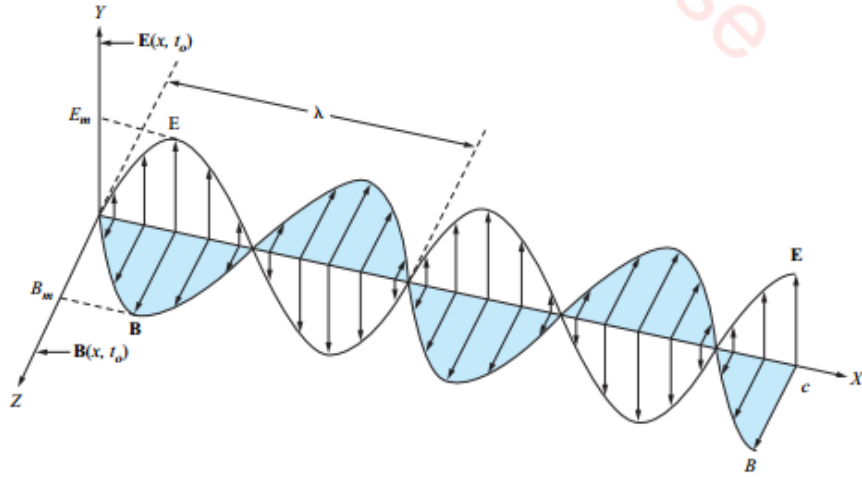
X ışınları gözle görülmeyen ve iyonlaştırıcı radyasyon içeren ışın demetleridir. 1895 yılında Alman fizikçi W. Conrad Roentgen tarafından bulunmuştur. Bu nedenle röntgen ışınları olarak da adlandırılır. Bu ışınlar vücuttan geçme özelliğine sahiptir. Ancak vücuttan geçerken vücudun farklı bölgelerinde farklı derecelerde soğurulurlar.

X ışınları yüksek enerjili elektronların yavaşlatılması veya atomların iç yörüngelerindeki elektron geçişleri ile meydana gelen dalga boyları 0,1-100 Å arasında değişen elektromanyetik dalgalardır. X ışınları elektromanyetik spektrumunda gama ışınları ile mor ötesi ışınlar arasında yer alırlar (Resim 4.2.1).



Resim 4.2.1: Elektromanyetik spektrum (https://tkasirga.files.wordpress.com/2014/08/1a280-electro-magnetic-spectrum.jpeg Erişim tarihi 02 Ekim 2018)

X ışınları hem dalga hem tanecik özelliği gösterirler. Madde ile etkileşimlerinden olan fotoelektrik soğurulma, Kompton saçılması (inkoherent saçılma), gaz iyonizasyonu ve sintilasyon X ışınının tanecik özelliklerindedir. Hız, polarizasyon ve rayleigh saçılması (koherent saçılma) ise dalga özelliklerindedir (Khan ve Gibbons, 2014). Resim 4.2.2' de gösterildiği gibi, bir elektromanyetik dalga, bir elektrik alanının (E) ve bir manyetik alanın (B) yoğunluklarındaki uzaysal değişkenliklerle temsil edilebilir ve alanlar herhangi bir anda birbirlerine dik açılardır.



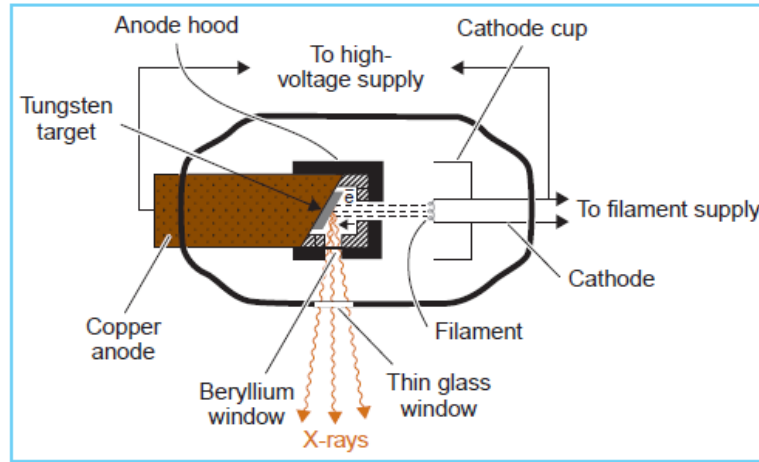
Resim 4.2.2: Belirli bir anda anlık elektromanyetik dalgayı gösteren grafik. (Modern Physics for Science and Engineering First Edition Marshall L. Burns, Tuskegee University 2012,p:187 Erişim tarihi: 02 Ekim 2018)

4.2.1. X ışını tüpü

Tüp, yüksek vakumda havası boşaltılmış cam bir zarftan oluşmuştur. Bir ucunda katot (negatif elektrot) diğer ucunda anot (pozitif elektrot) vardır.

Katot, ısıtıldığında elektron salan tungsten materyalinden yapılmış bir filaman (metal tel)' dir. Spiral şeklinde bir filaman ile molibden metalinden yapılmış odaklama fincanından (elektron yöneltici) meydana gelmiştir. Filaman; yüksek ısıya karşı daha dayanıklı olması için tungsten elementine % 1-2 oranında toryum ilave edilmiş haliyle yapılmıştır. Tungsten olmasının sebebi ergime derecesinin çok yüksek olmasıdır. Filaman, 2 mm çapında ve 1-2 cm uzunluğunda ısıtıldığında elektron yayan bir tel sargıdır. Filamana yüksek amperajlı akım gönderilmesi sonucu en az 2200 °C veya üzerindeki bir sıcaklıkta ısıtılarak elektron yayar.

Anot, kalın bir çubuk ve bu çubuğun sonundaki metal hedeften oluşur. Anot ve katot arasında yüksek bir voltaj uygulandığında, filamandan çıkan elektronlar anoda doğru hızlandırılır ve hedefe vurmadan önce yüksek hızlara ulaşır. Yüksek hızlı elektronlar metal hedefe çarptıklarında enerjilerini aktararak foton yayınlırlar. X ışınları, elektronun tungsten çekirdeğinin çekici kuvveti tarafından neden olduğu ani sapma veya ivme ile Resim 4.2.3' de gösterildiği gibi üretilirler (Khan ve Gibbons, 2014).



Resim 4.2.3: X ışını tüpünün şematik diyagramı (Khan FM, Gibbons P, KHAN'S The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. China, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2014, p:29)

4.2.2. Karakteristik x ışını

Katottan gelen yüksek enerjili elektronlar anottaki metal hedefe çarparak atomunun yörüngelerinden elektron söker (Khan ve Gibbons, 2014; Podgorsak, 2010). İç yörüngedeki bir elektronu sökmesi ve boşta kalan yörüngenin dış yörüngelerden gelen elektronla doldurulması ile açığa çıkan enerjiyle karakteristik X ışını ortaya çıkar. Oluşan bu X ışınına “karakteristik radyasyon” denir. Karakteristik X ışınının enerjisi, elektronun çarptığı metale özgü olduğu için karakteristik adını almıştır.

4.2.3. Frenleme (Bremsstrahlung) radyasyon

Katottan gelen ve anottaki hedefi bombardıman eden elektronlardan bazıları metal hedef atomunun yörüngelerinde bulunan elektronlarla karşılaşmadan çekirdeğe ulaşır. Bu tür transit elektronlar, çekirdeğin pozitif elektrostatik çekim alanında yavaşlar. Böylece bu transit elektronların taşıdığı kinetik enerjilerden bir kısmı radyasyon enerjisine dönüşür. Burada çekirdeğin (+) elektrik alanı elektronun hızını frenlediğinden, elektronun çekirdek alanında kaybettiği hız (kinetik enerji) sonucu oluşan radyasyona “frenleme radyasyon” denir (Khan ve Gibbons, 2014; Podgorsak, 2010).

4.3. İyonlaştırıcı Radyasyonun Madde ile Etkileşimleri

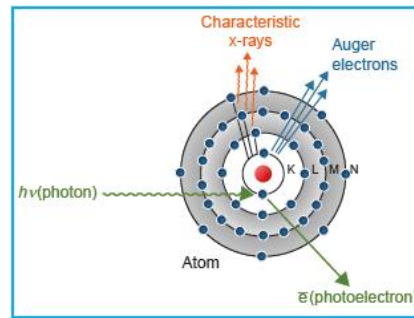
X ışını, maddeden geçerken maddenin atomları ile çok sayıda etkileşime uğrar. Tıptaki fizikle ilgili absorbe atomlarıyla foton etkileşimlerinin altı modu şöyledir.

- 1) Fotoelektrik olay
- 2) Kompton etkisi
- 3) Rayleigh saçılması
- 4) Nükleer çift oluşum
- 5) Elektronik çift oluşum (üçlü üretim olarak da bilinir),
- 6) Fotonükleer reaksiyonlar (fotodisintegrasyon olarak da bilinir).

Elektronik ve nükleer çift üretim modları genelde "çift üretim" başlığı altında ele alınır ve fotonükleer reaksiyonlar genellikle göz ardı edilir, böylece tıp fiziğinde genellikle emici atomlarla foton etkileşiminin sadece dört önemli modu olduğu varsayımları yapılır: Fotoelektrik etki, Kompton etkisi, Rayleigh saçılması ve Çift üretimi (Podgorsak, 2010).

4.3.1. Fotoelektrik olay

Fotoelektrik etkinin temel bir açıklaması elektromanyetik radyasyonla ışınlanmış bir metal yüzeyden elektronların çıkartılmasıdır. Düşük enerjili ışının (35 KeV'den az), yüksek atom numaralı madde ile etkileşmesinde görülür. X ışını demetindeki düşük enerjili foton, madde atomunun yörüngelerindeki elektronlardan birine çarparak tüm enerjisini kaybeder ve elektronu yerinden söker. Bu olaya fotoelektrik olay denir. Burada bir elektronunu kaybeden atom, iyonize olmuştur. Sökülen bu elektronun yeri, bir üst yörünge elektronu tarafından doldurulurken karakteristik radyasyon oluşur. Foton ile serbest (gevşek bağlı) elektron arasında oluşan Kompton etkisinin tersine, fotoelektrik etki bir foton ile "sıkı bağlanmış" elektron arasında oluşur. Etkileşimde foton tamamen emilir ve orbital elektron, kinetik enerjiyle dışarı atılır. Çıkarılan yörünge elektrona bir fotoelektron denir (Podgorsak, 2010).

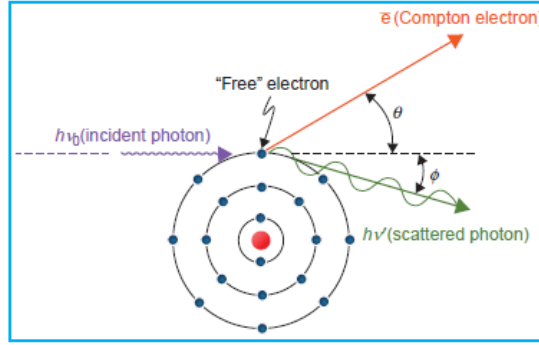


Resim4.3.1: Fotoelektrik etkinin diyagramı

(Khan FM, Gibbons P, KHAN'S The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. China, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2014, p: 63)

4.3.2. Kompton olayı

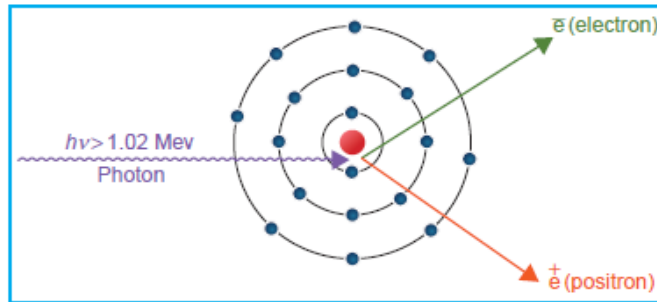
Orta enerjili ışının atom numarası düşük olan madde ile etkileşiminde görülür. Foton, atomun yörüngelerinden bir elektron söker ve enerjisi azalmış bir şekilde yön değiştirerek yoluna devam eder. Atomdan sökülen elektrona kompton elektronu denir. Bu olaya da kompton olayı denir (Resim 4.3.2).



Resim 4.3.2: Kompton etkisinin diyagramı (Khan FM, Gibbons P, KHAN'S The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. China, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2014, p: 65)

4.3.3. Çift üretimi

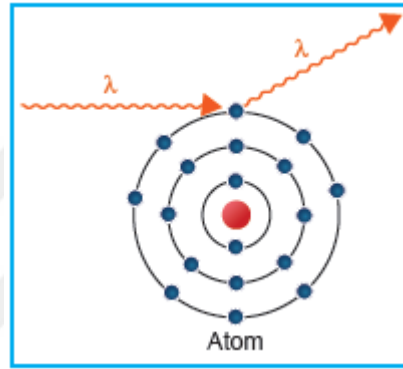
Fotonun enerjisi 1.02 MeV' den yüksek ise, foton çift üretim mekanizması vasıtasıyla madde ile etkileşime girebilir. Bu işlemde foton bir atom çekirdeğinin elektromanyetik alanı ile kuvvetli bir şekilde etkileşime girer ve negatif elektron (e^-) ve bir pozitif elektron (e^+) içeren bir çift yaratma sürecinde tüm enerjisini bırakır (Resim 4.3.3). Çifti üretim süreci, Einstein'ın $E=mc^2$ denkleminin gösterdiği gibi, enerjinin kütleye dönüştüğü bir olaya örnektir. Ters süreç, yani kütle enerjisine dönüşümü, bir pozitron bir elektron ile birleşerek yok oluş radyasyonu adı verilen iki foton ürettiği zaman gerçekleşir.



Resim 4.3.3:Çift üretim sürecinin diyagramı.(Khan FM, Gibbons P, KHAN'S The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. China, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2014 p: 68)

4.3.4. Rayleigh saçılımı

Klasik saçılma veya Rayleigh saçılımı olarak bilinen tutarlı saçılma Resim 4.3.4' te gösterilmiştir. Süreç, elektromanyetik radyasyonun dalga doğası dikkate alınarak görüntülenebilir. Bu etkileşim, elektronun yakınındaki bir elektromanyetik dalganın dalgalanmasından oluşmaktadır. Titreşen elektron, enerjiyi, olay elektromanyetik dalga ile aynı frekansta tekrar yayınlar. Bu dağınık X ışınları, olay ışını ile aynı dalga boyuna sahiptir. Böylece hiçbir enerji elektronik harekete dönüştürülmez ve ortamda hiçbir enerji absorbe edilmez. Tek etki fotonun küçük açılarla dağılmasıdır.



Resim 4.3.4 : Tutarlı saçılma sürecinin diyagramı.

(Khan FM, Gibbons P, KHAN'S The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. China, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2014 p: 63)

4.4. Radyoterapi (Işın Tedavisi)

Radyoterapi, hastaya iyonize radyasyon verilerek hastanın kanser olan tümörlü bölgesinin ışınlanmasıdır. Amaç ışınlanan bölgedeki tümöre maksimum doz verilerek etrafındaki sağlam dokulara minimum doz vermektir. İyonize radyasyonun hücreyi öldürücü etkisinden yararlanarak tümörlü hücreyi öldürürken etrafındaki kritik dokulara maksimum koruma sağlanmasıdır. Mega-Volt (MeV) düzeyinde yüksek enerjili foton ışınlarına ihtiyaç vardır. Kilo-Volt (kV) düzeyindeki ışınlar tedavi olarak değil görüntüleme ve teşhis boyutunda yeterlidir. RT' nin ilk yıllarında, konvansiyonel X ışını tüpleri ve çeşitli düzeneklerle elde edilen düşük (50-150 kV), orta (150-500 kV) ve süper voltaj (500-1000 kV) enerjili X ışınları yaygın olarak kullanılmaktaydı. Ancak bu enerjilerdeki X ışınlarının derine yerleşmiş tümörlerin tedavisinde yetersizdi. Mega-Volt (MeV) düzeyindeki X ışınları günümüzde RT

kliriklerinde bulunan lineer hızlandırıcılar tarafından üretilebilmekte ve derine yerleşmiş tümörlerde kullanılabilmektedir (Nahum, 2007; Podgorsak, 2010).

4.4.1. Radyoterapi tedavisinin etkisi

Kanser hücreleri sağlıklı hücrelerden çok daha hızlı çoğaldığı için RT' den oldukça etkilenirler. Normal hücreler de RT' den etkilenir ancak yenilenmeleri kanser hücrelerine göre daha iyidir. RT bölgesel bir tedavi şeklidir. Tedavi etkinliği ve oluşabilecek yan etkiler de sadece uygulanan alan ile sınırlıdır. RT atomları iyonize etme yoluyla kanser hücrelerinin DNA çift sarmallarında kırılmalara yol açarak hasar verir. Tedavi de kanserli olan bölgedeki sağlam dokularda az da olsa radyasyona maruz kalırlar. Normal hücrelerin radyasyona bağlı oluşan DNA hasarını tespit ve tamir etme potansiyelleri kanserli hücrelere oranla daha yüksektir.

Verilen doz ayarı önemlidir. Normal dokuların radyasyona dayanabilecekleri maksimum total doz limitleri vardır. Radyasyonun total dozunun günlük küçük dozlara bölünmesi (fraksiyon), normal dokuların kendilerini tamir etmesine olanak vermektedir. Radyasyon doz birimi Gray (Gy)'dir (Işınlanan maddenin 1 kg'ına 1 joule'lik enerji veren radyasyon miktarı).

4.4.2. Radyoterapide kullanılan cihazlar

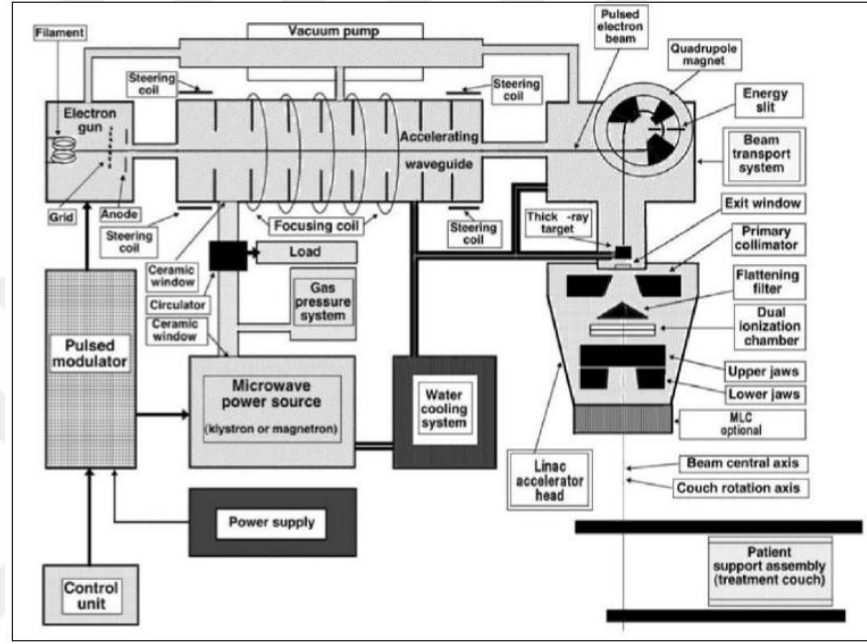
4.4.2.1. Lineer hızlandırıcılar

Radyoterapide kullanılan ilk lineer hızlandırıcı 1952 yılında Londra' da Hammersmith hastanesinde kurulmuştur. Cihazla ilk tedavi 1953 yılında 8 MV' lik X ışınları ile yapılmıştır. Yüksek enerjili X ışınlarının elde edilebilirliğinden dolayı günümüzde derine yerleşmiş tümörlerin tedavisinde kullanılan en popüler sistemlerdir.

Doğrusal hızlandırıcı (linak), elektron gibi yüklü parçacıkları doğrusal bir tüp vasıtasıyla yüksek enerjilere doğru hızlandırmak için yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar kullanan bir cihazdır. Yüksek enerjili elektron ışınının kendisi yüzeysel tümörlerin tedavisinde kullanılabilir veya derin yerleşimli tümörlerin tedavisinde x ışınları üretmek için elektronların bir hedefe (tungsten) çarptırılması doğrultusunda yapılabilir (John ve Kelsy, 1993). Hızlandırılmış bir elektron bir hedefe çarptığı zaman hedef maddenin çekirdeği tarafından yavaşlatılır ve düzleştirici filtreden geçirilerek hastaya iletilir.

4.4.2.1.1. Lineer hızlandırıcı yapısı

Lineer hızlandırıcılar, temelde yüklü bir parçacığı elektromagnetik dalgalar yardımı ile hızlandırarak yüksek enerjili parçacık oluşturmayı ya da bir hedefe çarpıtılarak yüksek enerjili X ışını oluşturmayı amaçlar. Lineer hızlandırıcılar; çok enerjili X ışını ve elektronlar üreten bilgisayar kontrollü cihazlardır.



Resim 4.4.2.1.1: Lineer hızlandırıcı yapısı

(<http://carllee-2010.blogspot.com.tr/2010/07/radiation-oncology-physics-handbook-for.html>
Erişim tarihi: 12 Ocak 2017)

Lineer hızlandırıcılar, elektron gibi yüklü parçacıkların yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar kullanılarak hızlandırma tüpünde yüksek enerjilere hızlandıran cihazlardır. Hareketli ve duran olmak üzere iki çeşit lineer hızlandırıcı vardır. Hareketli dalga ile duran dalga hızlandırıcıları arasındaki fark, hızlandırıcı yapısının tasarımıdır. Hareketli dalga hızlandırıcılarında işlevsel olarak, ilerleyen dalga tüpün sonunda bir bitirici ile karşılaşır ve geriye doğru yansıyan dalga önlenir. Duran dalga hızlandırıcı da ise dalganın tüpün sonunda maksimum yansıması sağlanarak ilerleyen ve yansıyan dalgaların üst üste bindirilmesiyle duran dalgalar oluşturulur.

Bir lineer hızlandırıcının yapısı genel olarak yukarıdaki Resim 4.4.2.1.1' de görüldüğü gibidir.

Güç kaynağı modülatöre doğru akım (DC) güç sağlar ve bu güç birkaç mikrosaniye aralıklarla pulslar halinde magnetron veya klystron ve elektron tabancasına eşit zamanlarda uygulanır. Magnetron ya da klystrondan elde edilen elektromagnetik dalgaların frekansları yaklaşık 3000 MHz' dir. Magnetron, mikro dalga üreticidir. Klystron ise mikrodalga güçlendiricidir. Klystronlar osilatörler ile birlikte kullanılır ve düşük güçteki osilatörde üretilen dalgaları yükseltir. Klystronların stabilitesi magnetronlara göre daha iyidir.

Elektron tabancasında üretilen elektronlar yaklaşık 50 keV' lik ile hızlandırıcı tüp içerisine gönderilirler. Hızlandırıcı yapısı (veya hızlandırıcı dalga kılavuzu), iç kısmı bakır disklerle veya diyaframlara bölünmüş ve aralıkların değiştiği bakır bir borudan oluşur. Bu bölüm yüksek vakum ile boşaltılır (Khan ve Gibbons, 2014).

Elektronlara enerji vermek ve hızlandırmak için elektronları bu dalgaların üzerine bindirmek gerekir. Bu işlemin gerçekleşmesi için ise elektron ile dalganın hızının eşit olması gerekmektedir. Elektronlar, mikrodalgaların elektromanyetik alanı ile etkileşime girer. Elektronlar sinüzoidal elektrik alanından bir sörfçünün sörf yaparken dalgaların enerjisini kullanmasına benzer bir ivmelenme işlemi ile enerji kazanırlar (Khan ve Gibbons, 2014).

Yüksek enerjili linaklar da, hızlandırıcı yapısı çok uzun ve yatay olarak veya yataya göre belli bir açıyla yerleştirilir. Elektronlar daha sonra hızlandırıcı yapı ile hedef arasında uygun bir açı da (genellikle yaklaşık 90° veya 270°) bükülür. Elektron demetinin hassas bükülmesi, bükme mıknatısları, odaklama bobinleri ve diğer bileşenlerden oluşan kiriş taşıma sistemi ile gerçekleştirilir (Khan ve Gibbons, 2014).

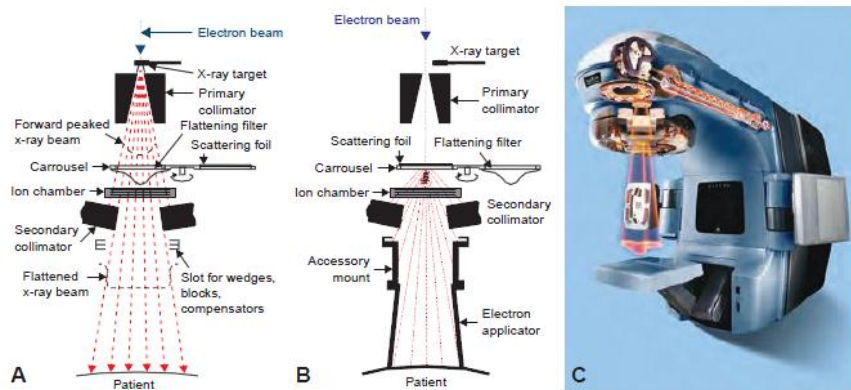
Hızlandırma sırasında elektronları bir demet halinde toplamak ve hedefe demet halinde çarptırmak için hızlandırıcı tüp boyunca magnetik fokuslayıcılar yerleştirilmiştir. Tüpün sonuna geldiğinde elektronlar maksimum enerji kazanmış olurlar.

Eğer tedavi de elektron kullanılacak ise hedefe çarptırılmadan elektronlar dışarıya sevk edilir. Eğer tedavi X ışını ile yapılacak ise elektronlar soğutulan bir hedefe çarptırılır. Hedefin soğutulmasında ki amaç çarpışma sırasında meydana gelecek yüksek ısıyı azaltarak hedef üzerinde oluşabilecek fiziksel hasarı minimuma indirmek böylece hem hedefin kullanım ömrünü uzatmak hem de oluşacak olan X ışını kalitesini yükseltmektir.

Hedefe çarpan elektronlar tarafından her yöne saçılan X ışınları oluşturulur. Bu ışınlar hastaya verilmeden önce cihazın kafasında bulunan kolimatörler ve filtreler yardımı ile maksimum homojenite sağlanarak tedaviye dahil edilir.

4.4.2.1.2. Kafa yapısı (Gantry)

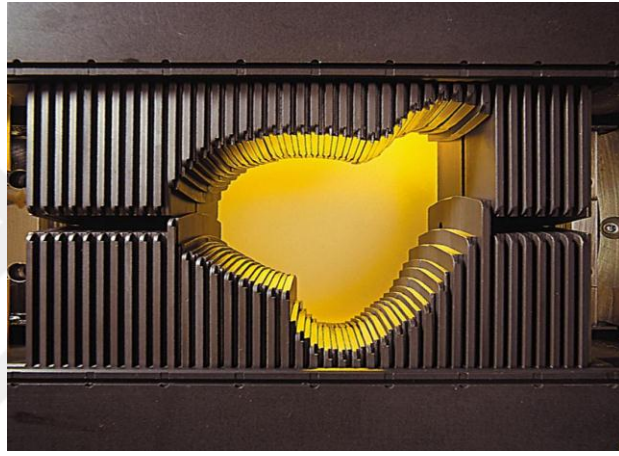
Lineer hızlandırıcılar, radyasyon kaynağının yatay eksen üzerinde döndürebilecek şekilde tasarlanır. Gantry yatay bir eksen etrafında dönerken kolimatör de kendi ekseni etrafında döner. Gantry' nin dönme ekseni ile kolimatörün dönme eksenlerinin kesiştiği noktaya izomerkez (isocenter) denir. Gantry; kurşun, tungsten veya kurşun-tungsten alaşımı gibi yüksek yoğunluklu kalın bir materyalden oluşmaktadır. Radyasyon sızıntısına karşı yeterli derecede koruyucu olarak kalkan görevi görür. Kafa yapısı Resim 4.4.2.1.2' de görüldüğü gibi, X ışınları hedefi, saçıcı folyo, foton düzleştirici filtre, iyon odası, sabit ve hareketli kolimatör ve ışıklı alan gösterme sistemini kapsar. Işın, birincil kolimatör ile şekillendirilerek, doz ölçüm birimi olan iyon odasına gelir. İyon odası ile doz miktarı, doz hızı, düzgünlük ve simetri gibi fiziksel parametreler ölçülür. İkincil kolimatörde bulunan hareketli X ve Y çeneleri (jaw) ile de tedavi alanları oluşturulur. Modern linaklar da tedavi alanını şekillendirmek üzere MLC (Multi Leaf Colimator) sistemi de bulunmaktadır. Hareketli kolimatör kurşun veya tungstenden yapılmış olup kaynaktan 100 cm uzaklıkta $40 \times 40 \text{ cm}^2$ kadar (simetrik ve asimetric) açılarak tedavi alanını belirler. Işık lokalize sistemi ışık kaynağı tedavi alanının boyutunu saptamak için kullanılır. Işık alanı ile radyasyonun hedef alanı birbiri üzerine düşürülür. Elektronlar için değişebilir kolimatör veya aplikatörler kullanılır.



Resim 4.4.2.1.2.: Tedavi başlığının bileşenleri A) X-ışını terapi modu B) Elektron terapi modu C) Linak şeması (Khan FM, Gibbons P, KHAN'S The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. China, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2014 p: 46)

4.4.2.1.3. Çok yapraklı kolimatör sistemi (MLC, Multi Leaf Collimator)

Konvansiyonel kolimatörler radyasyonu farklı ebatlarla dikdörtgen veya kare şekline sınırlayabilmektedir. Daha fazla esneklik sağlamak için çok yönlü kolimatörler geliştirilmiştir. Tek bir metal bloğu yerine, Resim 4.4.2.1.3'te görüldüğü gibi herhangi bir şekil alanını oluşturmak için birbirinden bağımsız otomatik olarak hareket edebilen çok sayıda paralel blok veya yapraklardan oluşur (Khan ve Gibbons, 2014). Tipik MLC sistemleri, üretici firmaya göre değişiklik göstererek 60 ila 80 çiftten oluşur. Tungsten alaşımı olan yaprakların genişliği 6 cm ila 7,5 cm arasında değişen bir kalınlığa sahiptir. İzomerkez de ise MLC dizaynına göre 0,25-1 cm' dir.



Resim 4.4.2.1.3: Linak kafasında çok yapraklı kolimatör sistemi (<http://medphys365.blogspot.com.tr/2012/04/multileaf-collimators.html> Erişim tarihi: 06 Ocak 2019)

Çok yapraklı kolimatörlerin mekanik ve geometrik ile ilgili özellikleri; maksimum alan boyutu, yaprak genişliği, merkezin karşısına maksimum geçme mesafesi, yaprakların iç içe geçmesi MLC' lerin önemli parametrelerindedir.

4.4.2.2. Tedavi planlama sistemi (TPS, Treatment Planning System)

Tedavi planlama sistemi, tümörü en iyi şekilde sınırlandırmak ve normal dokuya en az dozu verebilmek için ışın demetlerini, doz dağılımlarını, MLC' lerin hızını ve yerleşimini oluşturan bir bilgisayar programıdır. Planlamaya üç boyutlu olarak sağlar. Medikal fizik uzmanı tarafından hastanın tedavisi planlanır. Planlama süreci tedavi dozunun ve kritik dokuların doz sınırlamalarının sisteme girişi ile optimizasyonla tedavi alanı oluşturulması ve planın tedavi cihazına gönderilmesi ile tamamlanır. Hastada oluşacak doz dağılımı planlama sistemindeki hesaplama algoritmaları ile gerçekleştirilir.

4.4.2.2.1. Monte carlo algoritması

Monte Carlo tekniği, milyonlarca foton ve parçacığın madde içinde iletimini simule eden yüksek doğruluğa sahip bir bilgisayar programından oluşur. Temel fizik kanunlarını esas alarak foton ve parçacıkların etkileşmelerinin olasılık dağıllımlarını gösterir. Parçacık etkileşimlerini lineer hızlandırıcı geometrilerini, demet şekillendirme cihazlarını (bloklar, çok yapraklı kolimatörler) doku yoğunluk farklılıkları gibi değişiklikleri dikkate alarak modeller bu sebeple simule edilen parçacıklar arttıkça, hesaplama zamanı da artar. Uzun bir hesaplama süresi olmasına rağmen hastada doz dağıllımı hesabının en doğru olduğu yöntem Monte Carlo' dur.

4.4.2.2.2. Doz hacim histogramı (DVH, Dose Volume Histogram)

Hedef hacim doz, kritik organ doz dağıllımlarının histogram olarak gösterilmesidir. DVH' ler hastanın tedavi edilen hedef hacimlerinin ve kritik organlarının aldıkları dozları ve bu dozları alan hacimleri gösterir. Hedef ışınlama hacmi (PTV, Planning Target Volume) doz hacim eğrilerini kullanıcıya belirtir. Her bir anatomik yapı için zilen bir eğri ile tüm doz dağıllımını özetler. Bu nedenle, verilen planın değerlendirilmesi, denenen planların karşılaştırılması için önemli bir programdır. Hedef hacime ait histogram eğimleri tedavi planının doz homojenliğini verir. Hedef hacim içinde oluşan doz dağıllımın - %5 ile + %7 arasında olması kriteri göz önüne alındığında mümkün olduğunca dik eğime sahip bir DVH dozun daha homojen olduğunu belirtir.

4.4.3. Görüntülemede kullanılan cihazlar

4.4.3.1. Bilgisayarlı tomografi cihazı

Bilgisayarlı tomografi, X ışını demetleri kullanarak bir objeyi yüksek kalite de görüntüleme yöntemidir. X ışını tüpünden çıkan demetler dönme hareketi yaparak objenin karşısına yerleştirilmiş dedektörler tarafından algılanıp kesitsel görüntülerin bilgisayarlı ortama aktarılma işlemidir. Farklı yoğunluklardaki dokuların daha net görüntülenebilmesi için hastaya damardan (intravenöz) veya ağızdan (oral) opak madde de verilebilmektedir.

4.4.3.2. Solunum takip sistemi (Respiratory Gating)

Işınlama esnasında organların ve tümörün hareketiyle hedefin yerinin değişmesi olası ihtimaldir. Tedavi sırasında hastanın soluk alıp verme ile tümörün veya normal dokunun hareketi, hedef veya normal dokuya fazladan doz dağılımı yaratarak klinik sonucu etkileyebilir. Solunum takip sistemi, DIBH (Deep İnspiration Breath Hold) tekniğine de olanak sağlamaktadır.

Dört boyutlu olarak adlandırılan bu sistem hastanın solunum fazlarıyla senkronize olarak görüntüleme sağlar. Dördüncü boyut zamandır (4D). Görüntü elde etmek için yüzeyin hareketinden yukarı ve aşağı doğru referans sinyalleri alınır. Bilgisayar solunum takip sistemi ile lineer hızlandırıcıyı senkronize eder ve solunumun sadece seçilen fazında ışın uygulanır.

4.5. Meme Kanseri

Meme kanseri kadınlarda en yaygın görülen kanser çeşididir. Dünya çapında kadınlarda görülen kanser türlerinin % 24,2' si meme kanseridir. 2018' de 627 000 kadının meme kanserinden öldüğü tahmin edilmektedir. Kadınlarda arasındaki tüm kanser ölümlerinin % 15' idir (<https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf> Erişim tarihi 19 Mayıs 2019). Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır, ancak 40-59 yaş arası kadın ölümlerinin ana sebebidir (Jemal ve ark., 2010). Meme kanseri, göğüs hücrelerinin kontrolden çıkıp büyümesiyle ortaya çıkmaktadır. Bu hücreler çoğunlukla tümör adı verilen bir yumruluk oluştururlar. Meme tipik olarak tarama muayenesinde semptomlar gelişmeden veya bir kadının kitle fark etmesinden sonra saptanır. Mamografide görülen kitlelerin çoğu iyi huylu olmaktadır. Kanser olmayıp kontrol altına alınamayacak kadar büyümemekte ya da yayılmamakla beraber hayati tehlike oluşturmamaktadır. Meme dokusunun kanser tanı analizi ve yayılımının (in situ veya inzaviv) kapsamı biyopsi ile bilinmektedir. Hücreleri çevreleyerek dokulara (içine girmesi) veya vücudun uzak bölgelerine yayılması (metastaz yapması) durumunda tümör, habis (kanseri) hücredir. Meme kanseri kadınlarda temel olarak görülse de erkeklerde meme kanseri olabilmektedir.

ABD' de 2010' da 207 090 kadında meme kanseri tahmini ve aynı yıl içerisinde 39 840 kadının meme kanseri nedeniyle öleceği ön görülmüştür. Her 8 kadından

birinde hayatı boyunca invaziv meme kanseri gelişeceği düşünülmektedir (Jemal ve ark., 2010).

Amerikan Kanser Derneğine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019' da meme kanseri yaklaşık 268 600 kadında teşhis edilmiş olacak ve bunlardan 62 930' u karsinoma in situ (CIS) (invaziv olmayan ya da erken evre), yaklaşık olarakta 41 760 kadın meme kanserinden ölecektir (<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf> Erişim tarihi 15 Mayıs 2019).

Sağlık Bakanlığı' nın verilerine göre, Türkiye' de meme kanseri insidansının kadınlar arasında 35/100 000 oranında olduğu görülmektedir. Yıllar içerisinde meme kanseri görülme sıklığında artış olmakla birlikte, son yıllarda gelişen teknoloji ile erken tanı ve tedavi sayesinde mortalite oranlarında düşüş görülmektedir (Jemal ve ark., 2010; Ravdin ve ark., 2007).

4.5.1. Meme kanseri risk faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir;

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk):

Kadın cinsiyeti olmak ve yaşın ilerlemiş olması en büyük risk faktörlerindedir. Meme kanserinin beyaz kadınlarda görülme sıklığı, zencilere oranla % 20 daha fazla olduğu ve mortalite oranlarının zenci ırkın da daha fazla olduğu bilinmektedir (tanı sırasında daha ileri evre). Etnik farklılıkların büyük oran da yaşam tarzı ve sosyoekonomik durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

2. Doğurganlık öyküsü: menarş (ilk adet görme) yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menopoz yaşı, laktasyon (süt verimi), infertilite (kısırlık), düşük yapma (kürtaj).

Östrojen hormonuna maruz kalınan sürenin fazla olması, meme kanseri gelişme riskinde artışla ilişkilendirilir. Erken menarş (12 yaşından önce) ve geç menopoz (55 yaşından sonra) gibi. Maruz kalınan sürenin azalmasının ise koruyucu olduğu düşünülmektedir (Hsieh ve ark., 1990). Gebelikle ilişkili olan farklılaşma yani meme epitelinin yeni doku oluşturan özelliği hücrelere dönüşmesinin de koruyucu etkisi vardır. Bu nedenle ilk yapılan doğumun (canlı) ileri yaşta yapılması ve hiç doğum yapmamış olmak risk artışı ile ilişkilendirilir.

3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları):

Aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Bir adet birinci derece akraba da meme kanseri olması, meme kanseri riskini 1,80 kat artırır. İki tane birinci derece akraba varlığında ise bu risk 2,9 kat artar. Kansere yatkınlıkta önemli etkisi olan genlerden olan BRCA1 mutasyonları yalnızca meme kanseri olan ailelerin %45'inde, meme ve yumurtalık kanserini birlikte gösteren ailelerin % 90'ında ve tüm meme kanseri olgularının % 3,5-6'ında saptanmaktadır (Easton ve ark., 1993).

4. Çevresel faktörler: (30 yaşından önce toraks bölgesine RT, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)

Memenin aktif olarak geliştiği 10-14 yaş arası dönemde, radyasyona maruz kalma, meme kanseri riskini arttırmaktadır. 30 yaşına kadar önce toraks bölgesine yapılan RT işlemi de aynı şekilde meme kanseri riskini arttırmaktadır. 45 yaşından sonra radyasyona maruz kalma veya RT meme kanseri riskini etkilememektedir (John ve Kelsy, 1993). Yapılan çalışmalar da orta düzeyde alkol alımının (her gün 1-2 kadeh), meme kanseri insidansında % 30-50 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Terry ve ark., 2006). Artmış alkol alımının östrojen reseptör pozitif meme kanseri gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (Suzuki ve ark., 2005).

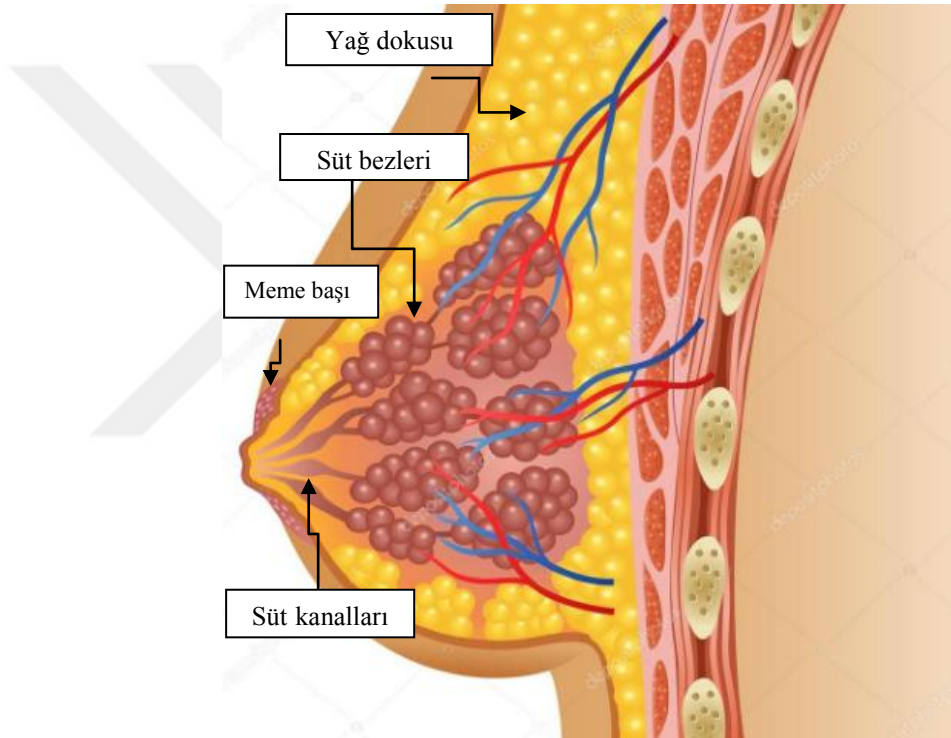
5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi (BMI)) :

Şişman kadınlarda ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) menapoz sonrası meme kanseri daha sık görülmektedir (Terry ve ark., 2006). Hormon replasman tedavisi (HRT) kullanmayan postmenopozal kadınlar menopozdan sonra 10 kg veya daha fazla kilo verdiklerinde, kilo vermeyenlere oranla daha az risk taşırlar (Eliassen ve ark., 2006). Gece mesai başında olanlarla ilgili en az 3 çalışmada ve bir meta-analizde gece ışığa maruz kalma ile meme kanseri riskinde artış ve bağlantılı olabileceği gösterilmiştir (Davis ve ark., 2001; Hansen, 2001).

Meme kanseri olgularının yaklaşık %50'inde tanımlanmış olan risk faktörlerinin geçerli olduğu düşünülmektedir.

4.5.2. Meme anatomisi

Meme süt üreten bezlerden oluşmuş göğüs duvarına bağlar ile tutunan damla şeklinde bir çift organdır. Memeler süt yapabilen bezlerdir. Her meme lob denilen 15-20 bölümden oluşur. Süt üreten küçük bezler lobülleri, lobüller lobları oluşturur. Süt, lobüllerden ve duktus denilen ince kanallardan geçerek meme başına areola (koyu renkli cilt) bölgesine gelir. Lobül ve kanalların arasında yağ ve bağ dokusu bulunmaktadır. Meme lenf kanalları da içerir. Lenf kanalları küçük lenf bezlerine açılır. Koltuk altında, köprücük kemiğinin üstünde ve sternumun yanında memeye ait lenf bezleri vardır. Meme anatomisi Resim 4.5.2' de gösterilmiştir.



Resim 4.5.2: Meme anatomisi

(<https://tr.depositphotos.com/99163948/stock-illustration-illustration-of-female-breast-anatomy.html> Erişim tarihi 21 Mayıs 2019)

4.5.3. Meme kanseri türleri

Meme kanseri türleri biyopsi ile alınan dokunun incelemesiyle belirlenir. Birçok türü olmasıyla birlikte iki başlık altında değerlendirilir. Kanserın süt kanalları hücrelerinde oluşan türüne duktal karsinom denir. Memenin süt bezlerinde oluşan türüne de lobüler karsinom denir. İn situ ve duktal olmak üzere iki çeşitleri vardır. Göğüs kanserinin en yaygın türleri duktal karsinoma in situ (DCIS), invaziv duktal karsinom (IDC) ve invaziv lobüler karsinom (ILC)' dir.

4.5.3.1. Duktal karsinoma in situ (DCIS)

Duktal karsinoma in situ, Evre 0 meme kanseri olarak da adlandırılır. Duktal karsinoma in situ, malin (kötü huylu) değişim gösteren memenin süt kanalı epitel hücrelerinin bazal membranı aşamadığı ve dolayısıyla yağ dokuya, kan ve lenf dolaşımına geçemediğı kanserlerdir. Bu nedenle bu kanserlerin invazyon (çevre dokulara yayılma) yeteneğinin olmaması ve metastaz yapmaması, invaziv kanserlerden ayıran özelliğidir (Hsieh ve ark., 1990). İntraduktal karsinom veya noninvaziv karsinom olarak da adlandırılmaktadır. Non-invaziv veya pre-invaziv meme kanseri de denebilir. Bu, süt kanalları hücrelerinin kanser hücrelerine dönüştüğü, ancak bu dönüşmüş hücrelerin kanalların duvarlarının arasından yakındaki göğüs dokusuna geçemediğı anlamına gelir.

4.5.3.2. Lobüler karsinoma in situ (LCIS)

Lobüler karsinom in situ (LCIS) lobüler neoplazi (LN) olarak da adlandırılabilir. LCIS'de, kanser hücrelerine benzer özellikli hücreler, memenin süt üreten bezlerde büyüme gösterir ve yayılım oluşturmazlar. Genellikle premenapoz kadınlarda yaygın ve bilateraldir. LCIS kansere dönüşmemektedir ancak invaziv meme kanseri için bir risk faktörüdür. Yıllık kontrollerle takip edilir.

4.5.3.3. İnvaziv duktal karsinom (IDC)

Meme kanserinin en sık görülen türüdür. İnvaziv duktal karsinom (IDC) memenin süt kanalında başlar ve hücre duvarından geçerek göğüsün yağlı dokusunda büyür. Burada lenf sistemi ve kan dolaşımı yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılarak metastaz yapabilir.

4.5.3.4. İnvaziv lobüler karsinom (ILC)

İnvaziv lobüler karsinom (ILC), süt üreten bezlerde başlar. IDC gibi, vücudun diğer bölgelerine de yayılabilir. İnvaziv lobüler karsinom, mamografide invaziv duktal karsinomadan daha zor tespit edilebilir.

Meme kanseri, prostat kanseri ile birlikte kemiğe en sık metastaz yapan kanser çeşididir. Meme kanserinin en sık metastaz yaptığı bölgeler sırasıyla, kemik, akciğer, karaciğer ve beyindir.

4.5.4. Meme kanseri evreleme sistemi

Evreleme, kanserin bulunduğu yeri, kanserin ne kadar büyüdüğünü ve nerede yayıldığını açıklayan bir yöntemdir. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) meme kanseri TNM evreleme sistemine göre; (<https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastMedium.pdf>, Erişim tarihi: 03 Mart 2019)

Tümör (T): tümör çapını, Düğüm (N): hastalıklı koltuk altı lenf bezi sayısını, Metastaz (M): uzak yayılım durumunu belirtir.

Meme kanseri 4 evre olarak derecelendirilir. Evre I, II ve bazı evre III tümörler erken evre meme kanseri kabul edilmektedir. Evre III tümörlerinin bir kısmı ile evre IV tümörleri ise meme kanserinde ileri evre olarak adlandırılır. Meme kanserinde evreleme yaparken tümörün büyüklüğü, çevredeki lenf nodlarına yayılıp yayılmadığı incelenir. Buna göre meme kanseri evrelerini şu şekilde tanımlayabiliriz;

- Evre 0: Kanser başladığı yerde sınırlıdır ve çevre dokulara yayılmamış anlamına gelmektedir. Örneğin DCIS.
- Evre I: Tümör 2 cm' den küçük ve henüz lenf nodlarına sıçramamıştır.
- Evre II: Tümör 2-5 cm arasında bir büyüklükte olup çevredeki lenf nodlarına sıçramış ya da sıçramamış olabilir.
- Evre III: Çevredeki lenf bezlerine daha fazla yayılmış demektir.
- Evre IV: Diğer organlara (kemik, karaciğer, beyin, akciğer) veya kemiğe, uzaktaki lenf nodlarına metastaz yapmış demektir.

4.5.5. Hedef hacim tanımlamaları

Radyoterapide tümöre özel tedavi planlaması yapılabilmesi için çeşitli tümör hacim kavramları tanımlanmıştır. Bu hacim kavramları ICRU 50 (1993) (International Commission on Radiation Units and Measurements) ve ICRU 62 (1999) sınırlarına ait protokoller bildirilmiştir (<https://aroi.org/wp-content/uploads/2018/12/8.-Prescribing-Recording-and-Reporting-Photon-Beam-Therapy-Report-62-Dr-Pooja-Nandwani.pdf> Erişim tarihi 15 Mayıs 2019). ICRU 50, ICRU 62, Resim 4.5.5' te gösterilmiştir.

Bu kavramlar;

1. Görüntülenebilir Tümör Hacmi (GTV, Gross Tumor Volume)
2. Klinik Hedef Hacim (CTV, Clinical Target Volume)
3. Planlanan Hedef Hacim (PTV, Planning Target Volume)
4. Tedavi Edilen Hacim (TV, Treated Volume)
5. Işınlanan Hacim (IV, Irradiated Volume)
6. Riskli Organ (OAR, Organ at Risk)
7. Planlanan Riskli Organ (PRV, Planning Organ at Risk Volume)

4.5.5.1. Görüntülenebilir tümör hacmi (GTV, Gross Tumor Volume)

Tümör hücrelerinin en yoğun olduğu bölge olup, elle hissedilebilen ya da gözle görülebilen sınırları belirgin tanımlanması en kolay hacimdir. GTV' nin boyutu MR, PET ile füzyon yapılarak tümörün yeri kesinlik sağlanabilir.

4.5.5.2. Klinik hedef hacim (CTV, Clinical Target Volume)

Görüntülenebilir tümör hacmi ile birlikte subklinik hastalıklar; hücre demetleri, mikroekstansiyonlar (germe hareketleri), lenfatik alanları içerir. Tümör tipi ve yerleşime bağlı değişiklik gösterir. GTV' ye olası mikroskopik tümör ve tahmin edilen tümörlü diğer dokular dahil edilir. CTV hacminin dışında hiçbir tümör hücresi bulunmadığı varsayılır ve yeterli dozu alması gerekir (Khan ve Gibbons, 2014).

4.5.5.3. Planlanan hedef hacim (PTV, Planning Target Volume)

PTV, CTV ile birlikte hastanın hareket ve kurulum belirsizlikleri için IM (Internal Margin) ile birlikte kurulum sınırlarının SM (Setup Margin) içeren hacime, planlama hedef hacmi (PTV) denir. CTV' ye organ hareketi ve düzensiz hataları için pay eklenmesi ile oluşur. PTV; Fizyolojik hareketleri; Solunum, yutkunma, kalp atımı, gibi IM değişiklikleri ve hasta pozisyon değişikliği, aygıtların mekanik farklılığı gibi SM değişikliklerini içerir.

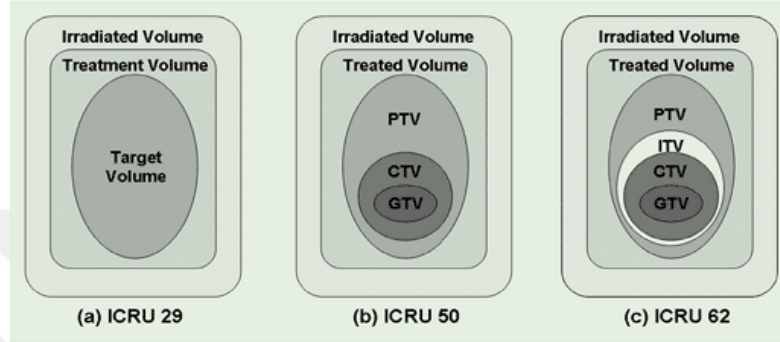
4.5.5.4. Tedavi edilen hacim (TV, Treated Volume)

Tedavi tekniğinin sınırlandırılabilmesi için hedef hacim etrafında ek radyasyon uygulama paylar sağlanmalıdır. Bu nedenle minimum hedef doz, bu payı sağlamak için PTV' yi yeterince örten bir izodoz yüzeyi ile temsil edilmelidir. Bu izodoz yüzey

tarafından çevrelenen hacime, tedavi edilen hacim denir. Tedavi edilen hacim genel olarak planlanan hedef hacminden daha büyüktür (Khan ve Gibbons, 2014).

4.5.5.5. Işınlanan hacim (IV, Irradiated Volume)

Belirli bir doz alan (örneğin belirtilen hedef dozun \geq % 50' si) dokunun hacmine ışınlanmış hacim denir. Işınlanmış hacim, tedavi edilen hacimden daha büyüktür ve kullanılan tedavi tekniğine bağlıdır (Khan ve Gibbons, 2014).



Resim 4.5.5.5: ICRU 29, ICRU 50, ICRU 62 hedef tanımlamaları (https://www.trod.org.tr/files/file/ICRU_50-62.pdf Erişim tarihi 19 Mayıs 2019)

4.5.5.6. Riskli organ (OAR, Organ at Risk)

Risk altındaki organ, tedavi planını önceden belirlenen dozu sınırlayan normal dokulardır (meme ışınlanmasında; karşı meme, kalp, LAD, akciğerler vb.)

4.5.5.7. Planlanan riskli organ (PRV, Planning Organ at Risk Volume)

Risk altındaki organlar (OAR), CTV' nin yeterli tedaviye ihtiyacı olduğu gibi yeterli korumaya ihtiyaç duyar. OAR tespit edildikten sonra, dahili ve kurulum hareketlerini telafi etmek için marjlar eklenmelidir. Bu nedenle, PTV' ye benzer olarak, etkili bir şekilde korunması için organın risk hacminde (PRV) planlamaya ihtiyaç duyması gerekir (Khan ve Gibbons, 2014).

4.5.6. Meme kanseri tedavisinde cerrahi teknikler

Meme kanserindeki maling tümörün tedavisinde ilk olarak cerrahi uygulanır. Çeşitli operasyonlar mevcuttur. Meme kanseri için günümüzde radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi ve meme koruyucu operasyonlar uygulanmaktadır. Bu operasyonlar 20. yüzyılın başından beri radikal cerrahi girişimlerden meme koruyucu operasyonlara doğru bir eğilimle çeşitli modifikasyonlara uğramıştır (Haagensen, 1986; Spratt ve Donegan, 1995).

4.5.6.1. Mastektomi

Mastektomi, ilk olarak 1890 yılında William Stewart Halsted ve Meyer tarafından “Radikal Mastektomi” olarak tanımlanmış ve yayımlanmıştır. Bu cerrahi işlem meme ile birlikte pektoral kasların ve aksilladaki tüm dokuların çıkarılmasıdır. Radikal mastektomi, bölgesel kontrolü çok iyi sağlamasına rağmen cerrahi sonrası RT eklenmesiyle komplikasyonlar oluşması, brakiyal pleksopati (boyundan kola giden sinir ağının zedelenmesi) gelişmesi ile 1940’ lı yıllarda yerini Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) ile değiştirmeye başlamıştır (Özmen, 2003). Bu cerrahi işlemde amaç, özellikle göğüs kasını koruyarak küçük göğüs kası ile aksiller dokunun çıkarılmasıdır. Tümör yüzeye yakın ise, tümörle birlikte üzerindeki deri de çıkarılır. Mastektomide amaç, meme dokusunu tamamen çıkarmak, deri altına yapışık meme dokusu bırakmamaktır. Bu şekilde, mastektomili tarafta tümör nüksü oranı en alt düzeye indirilmeye çalışılmıştır.

4.5.6.2. Meme koruyucu cerrahi (MKC)

Meme kanseri tanısı konulan hastalar da, sadece tümörün etrafındaki en az 10 mm’ lik sağlıklı meme dokusu ile birlikte çıkarılmasıdır. Bu işleme lumpektomi, geniş tümör eksizyonu, tilektomi, segmental mastektomi, gibi isimler de verilmektedir. MKC’ nin amacı onkolojik prensiplere uygun olarak tümörün çıkarılması ile birlikte kozmetik olarak estetik görünüm elde etmektir.

Fisher’ in 1970’ li yıllarda yapılan çalışmalar sonucu geliştirdiği “Meme kanseri sistemik bir hastalıktır.” hipotezi, meme kanserinin tedavisinde cerrahi işlemi memeyi korumaya yönlendirmiştir (Fisher ve ark., 1971; Fisher ve ark., 1985).

MKC için ilk prospektif randomize klinik çalışma 1972 yılında Guy’ s Hospital’ da (Londra/İngiltere) yapılmış yayımlanmıştır (Atkins ve ark., 1972). 1970’li yıllarda birçok klinik çalışmada MKC ile mastektomi karşılaştırılmıştır. En çok bilinen ve kabul edilen 6 çalışmanın meta analizinde, MKC’ nin mastektomiye benzer sağ kalım oranları sağladığı, kabul edilebilir lokal nüks oranı ve kozmetik sonuç gösterilmiştir (Arriagada ve ark., 1996; Blichert ve ark., 1992; Jacobsonve ark., 1995; Fisher ve ark., 2002; Veronesi ve ark., 2002).

Cerrahi tedavinin, sadece lokal nüksü azaltmakla kalmayıp, sağ kalıma da katkı sağladığı bilinmektedir. EBCTCG’ nin (Early Breast Cancer Trialists Collaborative

Group) yaptığı bir meta analizde, MKC ve RT' nin 15 yıllık süre sonunda sağkalıma %5,3 katkı sağladığını göstermiştir (Clarke ve ark., 2005). Mastektomi ve RT yapılan hastalar da bu oran % 4,4 kadardır (Clarke ve ark., 2005; Punglia ve ark., 2007).

4.5.7. Meme kanserinde radyoterapi

Meme kanseri RT' sinde ışınlama tekniği seçilen hedefin ve risk altındaki organların yeri ve hastanın özelliklerine göre esas alınır. Meme kanseri tedavisinde RT eksternal ya da brakiterapi biçiminde uygulanabilir.

4.5.7.1. Erken evre meme kanserinde radyoterapi

Erken evre meme kanserinde, MKC ve RT standart tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. MKC sonrası RT' nin etkisini inceleyen dört önemli prospektif randomize çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP-B 17) 10.5 yıl süren çalışmasında lokal eksizyon sonrası uygulanan RT' nin invaziv nüksleri önleme etkisi ile invaziv ve invaziv olmayan nüksleri anlamlı derecede azalttığı oldukça belirgindir (Fisher ve ark., 2001). Diğer bir çalışma NSABP-B06'de RT' siz MKC grubunda lokal nüks oranı % 39,2 olup, MKC+RT grubunda bu oran % 14,3' e düşmüştür. Bu sonuç, MKC sonrası RT' nin önemli bir tedavi olduğunu göstermektedir (Fisher ve ark., 2002).

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Radyasyon Onkolojisi grubunun yaptığı çalışmasında, memeye verilen 50 Gy ve tümör yatağına verilen 16 Gy ek radyasyonun (boost), lokal nüksü % 10,2' den % 6,2' ye düşürdüğü görülmüştür (Bartelink ve ark., 2007). Benzer çalışmalarla birlikte, MKC+RT+boost' un lokal nüksü azaltmada oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Tümör yatağına verilebilecek ek dozun yerinin bilinebilmesi için cerrah tümör yatağını tavan, taban, ön, arka ve her iki lateral olmak üzere 6 adet cerrahi klips yerleştirmektedir.

“The Early Breast Cancer Trialists Group” un 42 000 erken evre meme kanserli hastaları içeren meta analizinde MKC sonrası RT' nin yaş ile ilgili etkinliği araştırılmıştır. 5 yıllık lokal nüks oranının 50 yaşın altında % 11, 70 yaşın üzerinde ise % 3 olarak bulunmuştur. Çalışmalar lokal yinelemenin yaşlı hastalarda, genç hastalara göre daha az görüldüğü ve RT için yaşın sınırlayıcı bir faktör olmadığını, RT' nin ileri yaş grubunda da etkili olduğunu göstermektedir (Deutsch, 2002; Clarke ve ark., 2005).

4.5.7.2. İleri evre meme kanserinde radyoterapi

Lokal ileri meme kanseri (LİMİK) hastaları uzak metastaz ve lokal yineleme açısından risk altındadırlar. Belirtileri koltuk altında ve supraklaviküler bölgede kitle bulunması, memede büyüme, meme cildin de renk ve deri değişiklikleri olma durumudur. Bu bulgulardan biri var olduğunda ve metastaz bulgusu olmadığında bu durum LİMİK olarak kabul edilmektedir. Cerrahi sonrası bölgesel kontrol için RT gereklidir. Yapılan retrospektif çalışmalarda lokal kontrol oranları RT uygulanmayan olgulara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu (10 yıl için lokal kontrol RT alanlar da % 11, almayanlar da % 22) gösterilmiştir (McGuire ve ark., 2007).

4.5.7.3. Metastatik meme kanserinde radyoterapi

Metastatik meme kanseri (MMK) kemik veya yumuşak doku metastazından yaygın organ tutulumları olarak görülebilir. Sağ kalım oranları düşük olup giderek düzenli artış görülmektedir (Andre ve ark., 2004). Ölüm riskinde yıllık % 1-2' lik bir azalış olduğu bilinmektedir (Giordano ve ark., 2004). Yine de medyan sağ kalım 18-24 ay arasındadır (Honig, 1996).

Uzun dönem (10x3 Gy veya 20x2 Gy) RT' nin, kısa dönem (1x8 Gy veya 5x4 Gy) RT' ye göre anlamlı olarak daha iyi lokal kontrol sağladığı bulunmuştur (Rades ve ark., 2010).

Çoklu beyin metastazları bulunan olgularda kullanılan palyatif tedavi, steroidlerle birlikte tüm beyin RT' sidir (TBR). En çok tercih edilen doz ve fraksiyon, 10 fraksiyon da toplam 30 Gy' dir. Tedavi olmayan hastalar da, medyan sağ kalım 1 aydır (Sundstrom ve ark., 1998). TBR ile ise medyan sağ kalımlar 4-5 aya yükselmektedir (Lagervaard ve ark., 1999; Van den Bent, 2001).

4.5.8. Meme radyoterapisinde kritik organlar

Sol meme kanserli hastalar da, RT' de kritik organlar şunlardır: ipsilateral akciğer, kalp, koroner arter, sol ön inen arter (LAD), kontralateral akciğer ve kontralateral meme. Bu hastalarda en sık görülen komplikasyonlar kardiyak ve pulmoner fonksiyon bozuklukları ve ikinci kötü huylu tümör gelişmesidir (Khan ve Gibbons, 2014).

4.5.8.1. Akciğer

Memenin ışınlanması sırasında akciğerler olası yüksek dozlara maruz kaldığında hastalarda akut/subakut dönemde pnömoni, kronik dönemde ise akciğer fibrozisi izlenebilmektedir. Bronşlar ve trakealar radyasyona dirençli yapıdadır. Plevra (akciğer zarı) dokusu daha az oranda radyasyona dirençlidir. Akciğerdeki damarlar ve dokular aksine radyasyona oldukça duyarlıdır. Meme RT' sinden 3-6 ay sonra akciğer pnömonisi görülebilmektedir. Bu pnömoniyi önlemek için 20 Gy alan akciğer hacminin % 30' un altında tutulması önerilmektedir (Marks ve ark., 2010).

4.5.8.2. Kalp

Radyasyonun biyolojik etkilerini inceleyen ilk çalışmalar da kalbin radyasyona dirençli olduğu belirtilmiş ancak mediastinal veya torakal bölgeye RT uygulamasında kardiyak yapılar da hasar görüldüğü bildirilmiştir (Gyenes ve ark., 1998). Akciğerler ve kalp gibi tüm mediastinal yapıların bir kısmı ışınlama alanına girdiği için tümör dozunda radyasyona maruz kalabilirler. RT' den 10 yıl sonra kardiyak komplikasyonlar gelişebilir ve bu durum sol meme kanseri olan kadınlar da daha sık görülür. Bu komplikasyonlar, RT sonrası 10 yıllık dönemden sonra kardiyovasküler ölümlerde % 30' luk bir artışa neden olur (Hurkmans ve ark., 2000; Correa ve ark., 2008). İleri yaş, koroner arter hastalıkları, kapak hastalıkları, hipertansiyon, diyabet ve mediastene RT yapılmış olması kalp yetmezliği riskini arttırmaktadır (Ng ve ark., 2006).

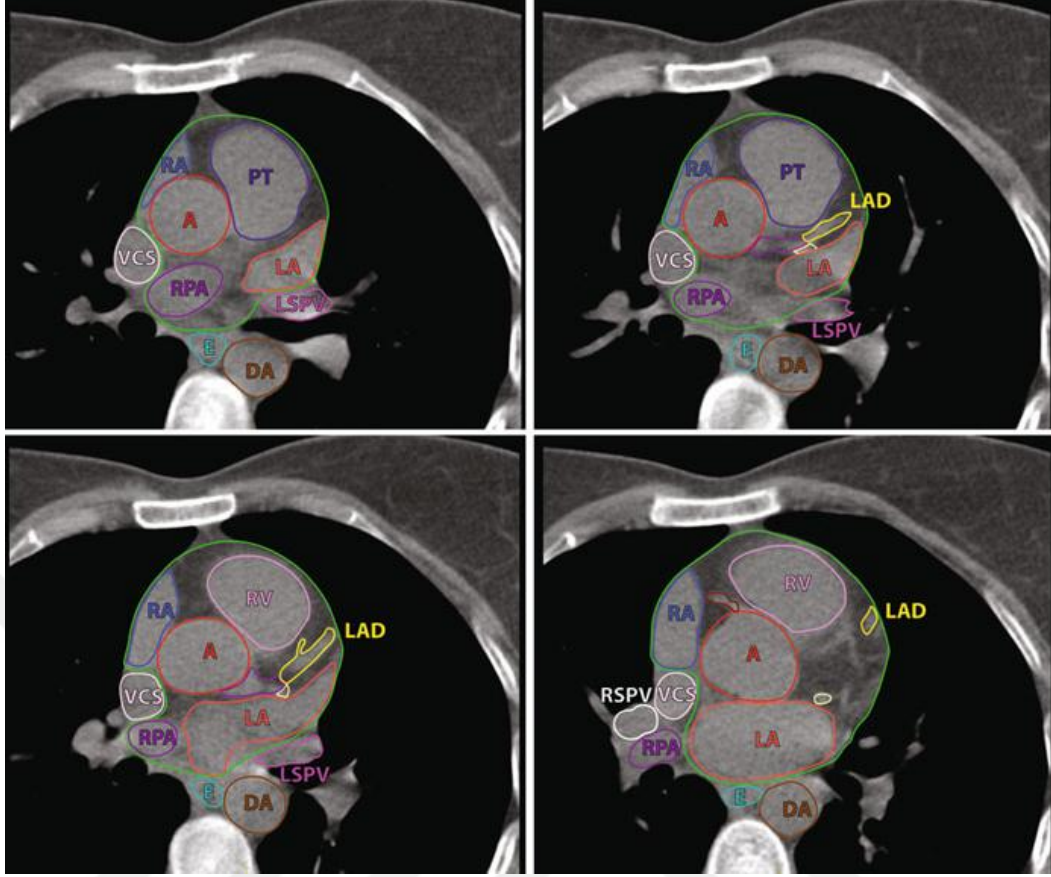
Oxford meta analizinde 2005 yılında uzun dönem takipte RT uygulanan hastalar ile uygulanmayan hastalar arasında meme kanseri dışı nedenlere bağlı ölüm sıklığı açısından RT aleyhine %1,3' lük (%15,9 vs %14,6) bir fark olduğu ve bunun nedenin kardiyak mortalite olduğu bildirilmiştir. Ancak bu meta analizde ağırlıklı olarak eski RT tekniklerinin kullanıldığı 1960-1990 arası çalışmalar mevcuttur ve 1995' den sonra yapılan çalışmalara yer verilmemiştir. 1970' deki uygulanan RT teknikleri ile kalbin aldığı doz 13 Gy kadar iken günümüzde bu doz 2 Gy civarlarına kadar inmiştir. Son teknoloji linak cihazları ile birlikte modern RT teknikleri kullanılarak hastaların 20 yıllık takiplerinde RT' ye bağlı kardiyak mortalite de artış gözlenmemektedir (Gyenes ve ark., 1998; Nixon ve ark., 1998; Rutqvist ve ark., 1998; Hojris ve ark., 1999; Zambetti ve ark., 2001).

Kalbin duvarları 3 tabakadan oluşur. En dış tabaka olan perikard, kas tabakası miyokard, kalp duvarının ve kapaklarının iç yüzeyini örten ince fibröz tabaka endokard diye adlandırılır. Myokard hücreleri morfolojik yapısına göre radyasyona son derece dirençlidir. Yüksek doz radyasyona maruz kalınma sonrası miyokartta yapısal değişiklikler görülebilir. Perikard hücreleri radyasyona daha duyarlıdır. Düşük dozlarda radyasyonla bile hasar oluşturabilir. İnce damarlar radyasyona duyarlıdır; bu nedenle kalbin ışına maruz kalması akut ve kronik etkisi başlıca damarlardaki değişikliklere bağlıdır.

Radyoterapiden sonra miyokard infarktüsü (arterin tıkanmasına bağlı olarak dolaşımın durması sonucu dokudaki bir alanın iskemi nedeniyle nekroza uğramasıdır) sık bir durum değildir. Sıklıkla perikardit (kalp dış zarı iltihabı), perikardiyal efüzyon (sıvı toplanması), perikard adezyonları (yapışma) ve fibrosis (büzüşme) oluşur.

Radyoterapi kaynaklı kalp yaralanması, akut veya geç toksisite olarak ortaya çıkabilir. Perikardit, genellikle geçici olan akut bir yaralanmadır ancak kronik olabilir. Geç hasar, konjestif kalp yetmezliği (kalbin yetersiz pompalama yapması), iskemi, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsünü içerir. Geç toksisite, RT sonrasında aylardan on yıllara kadar ortaya çıkar ve kardiyak morbidite veya mortaliteye neden olabilir (Demirci ve ark., 2009).

Sol ön inen arter (LAD) ise kalbin ön yüzünde yukarıdan aşağıya doğru uzanır (Resim 4.5.8.2). Kalbin ön yüzünü kanlandırır. Kendisinden çıkan dallar diyagonal ve septal dallar olarak adlandırılır. Kalp kasının en büyük bölümünü kanlandıran damardır. LAD sol karıncığın ön yüzünü ve iki karıncık arası bölmenin ön kısmını besler dolayısıyla kalbin en önemli damarıdır. Bu damara bağlı miyokard enfarktüslerin de kalp kası hasarı daha büyük olur.



Resim 4.5.8.2: Kalbin damar yapısı ve LAD (Principles and Practice of Modern Radiotherapy Techniques in Breast Cancer p: 123)

4.5.9. Radyoterapi planlama teknikleri

4.5.9.1. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT, 3DCRT, Three Dimensional Conformal Radiotherapy)

1990' lı yılların başlarında iki boyutlu RT' den üç boyutlu RT' ye geçiş başlamış ve homojen bir doz profiline sahip 3BKRT günümüzde halen kullanılmaktadır. BT simülasyonundan gelen üç boyutlu görüntü verilerini kullanarak izodoz dağılımını gerçekleştiren tedavi türüdür. Homojen yüksek radyasyon dozu tam olarak tanımlanmış hedefe ulaştırılırken, yakındaki normal olmayan doku hacimlerinde doz azaltılır. Bunun için birden çok radyasyon alanı kullanılır. Bu alanlar birbirini tamamlayan iç ve dış tanjansiyel alanlardan verilir. Hedef dozunu homojen hale getirmek amacıyla genellikle kama filtreler kullanılır. Lenf nodu bölgesinin ışınlanması gereken hastalar da tanjansiyel alanlara, anterior-posterior supraklavikuler-aksiller alanlar da eklenir. Alan birleşim yerlerinde yüksek doz bölgesinin ve düşük doz bölgesinin oluşmasını engellemek amacıyla tanjansiyel

alanlar ve supraklavikuler alanlar cilt eksen mesafesi (SAD, Source Axis Distance) tekniğiyle, aynı merkezli asimetrik alanlar şeklinde uygulanır. Alan şekillendirici olarak MLC sistemi veya konvansiyonel bloklar kullanılır. MLC' ler TPS tarafından otomatik olarak oluşturulabilmektedir.

4.5.9.2. Alan içinde alan tekniği (FIF, Field-in-Field)

Meme kanseri RT tekniklerinin hepsinde temel amaç karşı meme, kalp ve akciğer gibi kritik yapılara minimum doz verirken tüm meme, göğüs duvarı, lenfatik grubunda homojen doz dağılımı elde etmektir. Alan içinde alan tekniği bu amacı yerine getirmek için statik MLC ile biçimlendirilmiş birden çok alan kullanır. Doz homojenitesi sağlamak için kama filtre (wedge) açıları eklenir. Tanjansiyel alan oluşturularak MLC' lerle aynı alan içinde doz dağılımında oluşan yüksek doz bölgelerinde dozu düşürme ve düşük doz bölgelerinde dozu artırma temeline dayanır.

4.5.9.3. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT, Intensity Modulated Radiotherapy)

Yoğunluk ayarlı RT (IMRT), doz yoğunluğu doku boyunca değişebilen homojen birçok farklı radyasyon alanının üst üste çakışması ile MLC' ler kullanılarak yapılmaktadır. IMRT' nin temel amacı konformal RT ile karşılaştırıldığında, hedef hacim kenarların da daha keskin doz düşüşünü daha yüksek seviyede sağlamaktır (Vicini ve ark., 2002). IMRT' de farklı tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Gantry hareketine bağlı olarak sabit veya hareketli olarak sınıflandırılır. Sabit gantry açısında; statik IMRT, hareketli gantry açısında; dinamik IMRT yöntemleri olmak üzere iki çeşittir.

Tedavi planlama sisteminde IMRT tedavi planlamaları ileri (forward) veya ters (inverse) planlama yöntemleri kullanılarak yapılır. İleri planlamada radyasyon demetleri seçilir. İstenilen doz tanımlanır ve doz dağılımı için deneme yanılma yolu ile demet dizilişleri ve sayıları değiştirilip optimize edilir. Ters planlama da ise PTV ve kritik organlar da istenilen doz dağılımı sisteme girilir. TPS bunun için gerekli demet dizilişlerini, sayısını ve hesaplamalarını yapar ve istenilen amaca en uygun çözümü bulur. Ters tedavi planlamasının avantajı demet sayısı birden çok olduğu için planlama yaparken deneme yanılma işlemine gerek kalmaz ve TPS mümkün olan en iyi plan ayarını yapar.

4.5.9.3.1. Statik IMRT tekniği

Statik IMRT tekniği, hesaplanan belirli sayıda düzensiz farklı alandan doz verilmesi ve segment denilen kısmi alanların üst üste çakışarak birleşmesi ile yoğunluk ayarı yapılmasıdır. Tedavi de kullanılan her bir alan uniform demet şiddetine sahip segmentlerden oluşur. Segmentler MLC tarafından otomatik şekillendirilmekte ve TPS' nin hesapladığı MU (Lineer hızlandırıcıdan çıkan radyasyon miktarı) değerinde ışınlamalar işlem bitinceye dek tekrarlanarak yapılmaktadır.

4.5.9.3.2. Dinamik IMRT tekniği

Dinamik IMRT tekniği, yoğunluğu ayarlanmış segmentlerin yaprakların her birinin farklı hızlarda hareket ederek ışınlamanın devam etmesi ile gerçekleştirilen tekniktir. MLC' ler farklı hızlarda hareket ederek ışınlamaya devam eder. Bu IMRT tekniği klasik tekniklere göre 5-7-9 çoklu alan planlanarak tedavi süresi daha uzun sürmekle birlikte daha yüksek oranda tümör kontrolünü daha az yan etki ile sağlaması nedeniyle özellikle meme RT' sinde kullanılmaktadır.

Teğet alan teknikleri genellikle iki zıt alandan oluşur ve doz yoğunluğu modülasyonu bu yönlerden sınırlandırılmıştır. Riskli organ olan kalpten ve ipsilateral akciğerden kaçınma, hedef hacim kapsamının tehlikeye atılmasına ve daha düşük doz homojenitesi olmasına neden olabilir. IMRT' nin hedef doz kapsamını iyileştirdiği ve risk altındaki organlarda dozu en aza indirdiği gösteren çalışmalar mevcuttur (Hong ve ark., 1999; Hurkmans ve ark., 2002). Bununla birlikte, çoklu tedavi alanlı IMRT tekniklerinden kontra ve ipsilateral akciğere ve kontralateral memedeki düşük doz hacimleri olduğu da diğer çalışmalar da bildirilmiştir (Doğan ve ark., 2007; Tsuchiya ve ark., 2014). IMRT' nin 3DCRT' ye kıyasla kalp ve ipsilateral akciğerde dozu önemli oranda azalttığını göstermiştir (Rudat ve ark., 2011)

4.5.9.4. Hacimsel ayarlı ark terapi (VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy)

Hacimsel ayarlı ark terapi (VMAT), dinamik olarak doz hızı, MLC hızı ve gantry hızı değişmektedir. Bu sayede rotasyonel alanlarda yoğunluk ayarlı br doz dağılımı elde edilmektedir. VMAT tekniğinde gantry tek ark ya da çift ark olarak hareket ederken MLC' ler de hareket ederek segmentler halinde ışınlama kesintisiz devam

eder. Her ark TPS tarafından her gantry açısındaki bir segmenti oluşturmak için programlanır. Bir sonraki segmenti oluşturmak için yeni bir ark başlatılır ve tüm planlanan arklar ve onların segmentleri oluşturulana kadar devam eder. Bu tedavi şekline VMAT tekniği denir.

VMAT, IMRT ile karşılaştırıldığında daha fazla hedef hacim kapsamı ve homojenlik sağlanmıştır. Ek olarak VMAT, konvansiyonel teğetsel alan teknikleriyle karşılaştırıldığında da ipsilateral akciğer dozlarını azaltmıştır (Johansen ve ark., 2009). Son zamanlarda hacimsel ayarlı ark terapinin kardiyak korunmada etkili olduğu gösterilmiştir (Osman ve ark., 2014). Sol meme tedavilerinde IMRT ve VMAT tekniklerinin 3DCRT' ye kıyasla avantajı, kalp ya da ipsilateral akciğer gibi kritik organlara eşit ya da daha iyi hedef kapsama ve aynı anda dozlarda azalmanın olmasıdır (Osman ve ark., 2014; Viren ve ark., 2015).

Popescu CC ve ark., 2010 sol meme ve internal mamarya lenf düğümlerinin bölgesel RT' si için konvansiyonel diğer tekniklere kıyasla VMAT' nin dozimetriyi iyileştirdiğini ve tedavi süresini azaltabildiğini bildirmiştir. (Popescu CC ve ark., 2010)

4.5.9.5. Nefes tutma tekniği (NT, DIBH, Deep Inspiration Breath Hold Tekniği)

Sol memeye radyasyon tedavisi, artmış kardiyak morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Derin nefes alıp tutularak yapılan bu tedavide akciğerlere hava dolarak kalbin ve akciğerin ışınlama alanından uzaklaştırılması temel alınır. DIBH, kalbe iletilen radyasyon dozunu azaltabilir ve bu internal mamaryal lenf nodu ışınlama tedavisini kolaylaştırabilir. DIBH tedavilerinin arkasındaki ana gerekçe, RT tedavileri kardiyak morbidite riskini arttırdığı bildirildiği için kalp koruyucu olmasıdır (Darby ve ark., 2013). DIBH tedavi tekniği zahmetli olabilen birkaç nefes tutma süresi ile gerçekleşir. Diğer tedavilere kıyasla daha zaman alıcıdır. Nefes kontrollü tedavi VMAT tekniği ile tedavi edilebilmektedir. Hastanın nefesini 25 sn civarında tutabildiği 2 alanlı bir tedavi sürecidir, IMRT çok alanlı (6-7) bir tedavi şekli olduğundan tedavi uzun sürebilmektedir. Hasta yorgunluğu ve pozisyonunda rahatsızlıklar olabileceğinden VMAT, IMRT' ye göre daha olanaklı bir tedavi şeklidir. Her hastaya kendilerinin tutabildiği nefes miktarı temel alınarak hep aynı yerde tutmaları eğitimi verilir. Hastanın kendi nefes aralığını görebilmesi için gözlük takılır ve belirlenen faz aralığı kutucuk içerisindedir. Hastadan nefesini kutucuk

içerisinde tutması istenir. Hasta belirlenen faz aralığında kadar derin soluk alır ve sabit tutar. Bu esnada ışınlama yapılmaktadır. Eğer hasta belirlenen faz aralığından fazla veya az soluk alırsa tedavi otomatik olarak durmaktadır. Bu şekilde 25 sn'lik periyotlarla tedavi uygulanır.



5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereçler

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde yürütmüş olduğum bu tez çalışmamda Elekta Versa HD lineer hızlandırıcı, Catalyst™ yüzey tarama sistemi, Siemens Biograph mCT PET/CT görüntüleme cihazı, MedCom Prosoma konturlama sistemi ve Monaco 5.11 tedavi planlama sistemi kullanılmıştır.

5.1.1. Elekta Versa HD

ELEKTA Versa HD cihazı son teknoloji ürünü bir lineer hızlandırıcıdır. Foton enerjileri; 6MV, 10MV, 15MV, 6MV FFF ve 10MV FFF ve elektron enerjileri; 6MeV, 8MeV, 10MeV, 12MeV ve 15MeV'dir. Tedavi sırasında hastaya verilen dozların en doğru şekilde hesaplanması, sağlam organların zarar görmesini maksimum düzeyde engellemektedir. Versa HD, diğer lineer hızlandırıcılar arasında 5 kat daha az sızıntı doz geçirgenliğine sahip yapısı ile sağlam organları korumakta ve ikincil kanser oluşum riskini de en aza indirmektedir. Bu teknolojisi ile diğer cihazlara göre tedavi süresini büyük oranda kısaltmaktadır. Ayrıca lineer hızlandırıcı bazlı filtresiz tedaviye olanak sağlayan FFF enerjileri ile, filtreli enerjilerin 4 katına kadar doz hızına ulaşarak radyocerrahi (ışın ile ameliyat) tedavisi uygulayabilmektedir. Stereotaktik tedavileri uygulayarak, modern kanser tedavisindeki gelişmeleri bir adım ileri taşımaktadır. Agility sistemine sahip 5 mm genişliğe sahip 160 adet MLC bulunmaktadır. Agility MLC 40 cm x 40 cm tam alan boyutu ve diğerlerine göre 2 kattan fazla 6,5 cm/saniye yüksek yaprak hıza ve 5 kat daha az enerji başına ortalama % 0,05 doz sızıntı doz geçirgenliğine sahip üstün bir kolimatör yapısı mevcuttur. Görüntü eşliğinde RT' ye (IGRT, Imaged Guided Radiation therapy) olanak sağlayan XVI sistemi ile elde edilen ConeBeam CT görüntüleri görüntü kalitesi açısından oldukça yararlıdır. 6 Boyutlu masa hareketi özelliği ile hasta pozisyonlamasını hızlı ve en hassas bir şekilde yapabilmektedir. Hassas hesaplamaları yapabilen Monte Carlo algoritması ile desteklenen ve en kesin doz hesaplaması yapan Monaco TPS kullanılmaktadır. Bu çalışmada kullanılan Elekta Versa HD lineer hızlandırıcı Resim 5.1.1' de gösterilmiştir.



Resim5.1.1: Elekta Versa HD lineer hızlandırıcı
(https://www.elekta.com/dam/jcr:14cae385-9b40-4f9b-a805-79a0ecff249e/LPCIYE170601_VHD_FLG_A4ls_f_revised_7.19.17.pdfErişim tarihi 19 Mayıs 2019)

5.1.2. Catalyst™ sistemi

Versa HD cihazına tamamen entegre olmuş hastanın üst kısmına belirli açılarla monte edilmiş C-RAD, kameralar eşliğinde hasta pozisyonu algılamaktadır. Hareket algılaması ile hastanın pozisyonunu korumaya yardımcı olur. Uzaysal ayırma gücü yüksek olan bu sistem yüzey tarama ile çevrimiçi hasta takibi gerçekleştirerek mümkün olan en iyi tedavi sonucunu sağlar. Aynı kamera ortamı PET-CT cihazında da kurulmuştur. Hastanın simulasyonunda hastaya gözlük verilerek kendi nefes ayarını yapabilme olanağı sağlanarak görüntüsü alınır. Böylece RT tedavisinde de göğsünü ne kadar şişereceğini kendisi belirler hasta zorlanmaz ve tedavi planı hastaya göre yapılır (Resim 5.1.2).



Resim 5.1.2: Catalyst™
(<http://c-rad.se/product/catalyst-2/> Erişim tarihi 15 Aralık 2018)

5.1.3. Siemens Biograph mCT PET/ CT cihazı

Hastanın rahatlığını ve erişilebilirliğini arttıran büyük bir 78 cm çap genişliğinde ve 227 kg masa kapasitesi vardır. Yüksek kaliteli görüntüleme, HD görüş alanı için geniş X ışını güç rezervleri sağlayan güçlü bir 100 kW CT jeneratörü gibi özellikleri mevcuttur (Resim 5.1.3). CT odasında, RT tedavi alanındaki lineer hızlandırıcıya özgü lazer sistemi ve aynı eklenebilen masa düzeneği bulunur. Catalyst™ sistemini de bulundurduğu için hastaların 4 boyutlu CT' leri çekilebilmektedir.



Resim 5.1.3: Siemens Biograph mCT PET/ CT cihazı.
(<https://www.healthcare.siemens.co.uk/molecular-imaging/pet-ct/biograph-mct-20-excel>
Erişim tarihi 15 Mart 2017)

5.1.4. MedCom Prosoma® kontrolleme sistemi

Bilgisayarlı tomografi cihazından elde edilen hasta görüntülerinin üzerine hedef hacimlerin ve riskli organların çizildiği programdır. Daha önceden çekilmiş PET veya MR görüntülerinin tedavi planlama CT görüntüleriyle hassas füzyonu gerçekleştirerek tümör yerinin güvenilirliğini sağlamaktadır.

5.1.5. Monaco 5.11 tedavi planlama sistemi

Monaco, foton ve elektron tabanlı planlar için yüksek hassasiyet ve performansa sahip RT tedavi planlaması sunar. Zengin, sezgisel araçları RT planlama sürecini daha hızlı, daha kolay ve klinik olarak güvenilir yapar. Monte Carlo ve Collapse Cone algoritmalarının üstün doğruluğunu modern, sezgisel bir kullanıcı çalışma alanındaki gelişmiş optimizasyon araçlarının zenginliği ile birleştirerek tek kullanımı kolay bir

çözümde son derece hassas 3D, IMRT, VMAT ve SRS planları sunar. Monaco, diğer üçüncü taraf planlarını karşılaştırmak için altın standart olarak kullanılan Monte Carlo ve Collapse Cone ve Pencil Beam algoritmalarına da sahiptir böylece üstün kalite güvencesi sağlar. Monaco, yüksek doz modülasyon yetenekleri sayesinde çok karmaşık planların ve en iyi doz dağılımını gerçekleştirebilir.

5.2. Yöntem

Erken evre sol meme kanseri hastalarının MKC sonrası RT tedavisi ön görülen 10 hastanın tedavi uygulanmadan önce alınan görüntüleri üzerinden NN' li ve NT' li VMAT tekniğiyle tedavi planları yapılarak kalp, PTV, LAD ve akciğer dozları DVH üzerinden karşılaştırılmıştır.

Sol meme kanserli 10 hastanın Siemens Biograph mCT cihazı ve Catalyst™ yüzey tarama sistemi ile 2,0 mm kesit aralığında 10 hastanın da NT ve NN ile görüntüleri elde edildi. Ağ üzerinden Prosoma konturlama sistemine gönderilerek hastaların akciğer, karşı meme, kalp, LAD gibi sağlam organların konturlanması ve hedef hacim konturlamaları sisteme girildi.

Monaco 5.11 TPS ile 6 MV foton enerjisi, 5 mm MLC, 0,3 grid size seçilerek her hastanın iki görüntüsü 2 alanlı 80° tanjansiyel alan oluşturularak 28 fraksiyonda dozun % 95' i tüm memeye 47 Gy, tümör yatağına (SIB, Simultaneous Integrated Boost) alanına 60 Gy verilecek şekilde tedavi planlamaları yapıldı. Böylece 10 hastanın NT' li ve NN' li VMAT tedavi planları elde edildi. DVH üzerinden sol akciğerin hacmi ve V5, V10, V20 Gy alan hacimleri, kalbin maksimum ve ortalama dozları, LAD ortalama, PTV % 95' lik doz değeri, maksimum doz ve MU değerleri incelendi. NN ve NT değerler, Wilcoxon işaretli sıra testi ile doz farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlılık durumu incelendi. İstatistiksel analizde $p \leq 0,05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Normal nefes ve NT ile yapılan iki plan arasında "Wilcoxon işaret" testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS Statistics 22,0 programı kullanıldı.

6. BULGULAR

Gereç ve yöntem bölümünde anlatıldığı gibi 10 erken evre meme kanseri hastasına uygulanan RT hem NN' li hem de NT' li tedavi planları olarak hazırlanmıştır. Monaco 5.11 TPS 6 MV foton enerjisi, 5 mm MLC, 0,3 grid size seçilerek her hastanın iki görüntüsü 2 alanlı 80° tanjansiyel alan oluşturularak 28 fraksiyon da dozun %95'i tüm memeye 47 Gy, tümör yatağına (SIB, Simultaneous Integrated Boost) 60 Gy verilecek şekilde tedavi planlamaları yapıldı. Planların DVH üzerinden görünen PTV' nin %95' inin aldığı doz değeri, oluşan maksimum doz değeri, verilecek olan MU değerleri, sol akciğerin hacmi ve akciğerin sırasıyla 5 Gy, 10 Gy, 20 Gy alan hacim değerleri, LAD ortalama, kalp maksimum ve ortalama değerleri belirlenmiştir.

6.1. NN ve NT tekniği ile yapılan VMAT planlarının PTV, MU, maksimum doz değerleri,

Tablo 6.1' de NN ve NT tekniği ile yapılan VMAT planlarının PTV dozunun %95' ini alan hacmin doz değerlerinin, MU değerlerinin ve maksimum doz değerlerinin karşılaştırılmaları görülmektedir.

Tablo 6.1: NN ve NT VMAT ile yapılan PTV, MU ve Maksimum doz değerleri

HASTA	NN VMAT			NT VMAT		
	PTV MEME %95 (Gy)	MU	MAKSİMUM DOZ	PTV MEME %95 (Gy)	MU	MAKSİMUM DOZ
1	46,99	724,94	66,19	46,91	778,39	64,96
2	48,22	580,38	64,51	47,64	734,07	65,22
3	47,43	673,49	67,06	47,61	636,31	64,44
4	46,87	670,28	64,36	46,02	840,03	65,48
5	45,65	705,07	65,23	46,43	714,58	65,26
6	45,52	686,25	64,45	45,08	699,65	65,51
7	45,93	617,09	65,03	45,95	649,65	63,06
8	46,79	675,03	66,17	46,20	683,38	65,90
9	46,18	803,25	65,12	45,50	873,77	65,27
10	47,08	711,21	63,72	47,61	664,87	65,62
Ortalama	46,67	684,70	65,18	46,50	727,47	65,07
SD	0,85	60,25	1,02	0,92	80,19	0,81

PTV nin dozun % 95' lik hacminin NN ve NT incelendiğinde ikisi arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yaklaşık olarak aynı değeri göstermeleri iki tedavininde anlamlı oluşunu göstermektedir. Örneğin hasta 2' de NN ile 48,22 Gy doz değeri NT ile 47,64 Gy elde edilerek daha iyi bir sonuç göstermiştir.

6.2. NN ve NT tekniği ile yapılan VMAT planlarının akciğer doz değerleri

Sol akciğerin hacim ve sırasıyla V5, V10, V20 Gy alan hacimlerinin NN ve NT için doz değerleri karşılaştırmaları Tablo 6.2' de gösterilmiştir.

Tablo 6.2: NN ve NT VMAT ile yapılan sol akciğerin hacim ve sırasıyla V5, V10, V20 Gy alan hacimlerinin doz değerleri

HASTA	NN VMAT				NT VMAT			
	Sol Akciğer V5 (Gy)	Sol Akciğer V10 (GY)	Sol Akciğer V20 (Gy)	Sol Akciğer Hacim (cc)	Sol Akciğer V5 (Gy)	Sol Akciğer V10 (Gy)	Sol Akciğer V20 (Gy)	Sol Akciğer Hacim (cc)
1	36,73	18,13	11,53	896,679	51,84	24,43	13,37	1400,57
2	56,73	33,24	16,49	1450,77	36,07	21,16	10,57	2264,35
3	41,68	24,01	13,45	1613,76	43,57	22,31	12,61	2277,22
4	63,99	38,71	25,19	1242,26	59,52	38,03	21,23	1344,25
5	51,54	27,21	13,32	948,892	61,16	35,52	15,63	2231,27
6	52,46	28,82	19,16	1142,52	52,96	33,78	20,72	1546,36
7	48,52	28,51	14,79	1080,27	48,61	28,63	14,31	1723,5
8	44,97	29,27	19,91	986,541	49,19	29,43	17,04	1705,55
9	47,06	25,86	17,05	1270,38	45,02	24,89	14,17	2159,6
10	53,61	29,04	12,05	683,181	53,31	31,68	13,01	1235,97
Ortalama	49,73	28,28	16,29	1131,53	50,13	28,99	15,27	1788,86
SD	7,77	5,41	4,23	274,73	7,46	5,76	3,47	411,22

Nefes tutma tekniğinden dolayı hastaların akciğer hacimlerinde genişleme görülmektedir. Akciğerin aldığı V10, V20 Gy alan hacimleri için doz değerleri NT tekniğinde daha düşüktür. V5 Gy alan hacim ise az miktarda yükselmiştir bunun sebebi de bazı hastaların akciğerlerinde genişlemenin az olmasından kaynaklanmaktadır. Aralarında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.

6.3. NN ve NT tekniği ile yapılan VMAT planlarının kalp doz değerleri,

İki plandada kalbin aldığı maksimum ve ortalama doz değerlerinin karşılaştımları Tablo 6.3' te gsterilmiştir.

Tablo 6.3: NN ve NT VMAT ile yapılan Kalp maksimum, Ortalama doz değerleri

HASTA	NN VMAT		NT VMAT	
	Kalp Maksimum (Gy)	Kalp Ortalama (Gy)	Kalp Maksimum (Gy)	Kalp Ortalama (Gy)
1	43,73	4,26	36,43	2,58
2	38,11	3,12	25,03	1,93
3	30,02	2,01	18,63	1,63
4	45,23	4,90	40,22	3,95
5	45,98	4,71	38,25	2,77
6	46,96	4,73	42,63	3,98
7	39,37	3,22	18,22	1,77
8	41,11	4,39	32,10	2,44
9	38,35	3,35	36,55	2,36
10	36,68	3,26	29,52	2,42
Ortalama	40,56	3,79	31,76	2,58
SD	5,17	0,94	8,71	0,81

Kalbin aldığı dozlarda NT' nin NN' ye gbre önemli oranda azalma ile daha iyi sonuçlar bulunmuştur. Hem maksimum hem ortalama kalp dozlarında azalma NT tekniği ile yapılan VMAT tedavisinin iyi bir tedavi yöntemi olduğunu gstermektedir.

6.4. NN ve NT tekniği ile yapılan VMAT planlarının LAD doz değerleri

Kalbin sol inen arteri olan LAD doz değerleri her iki teknik NN ve NT için doz değerinin karşılaştırılması Tablo 6.4' te gösterilmiştir.

Tablo 6.4: NN ve NT VMAT ile LAD doz değerleri

	NN	NT
HASTA	LAD (Gy)	LAD (Gy)
1	13,09	7,63
2	9,34	6,13
3	7,65	4,44
4	6,84	4,94
5	6,54	5,01
6	11,36	6,78
7	5,57	3,77
8	10,78	9,42
9	7,78	6,31
10	7,19	4,39
Ortalama	8,61	5,88
SD	2,43	1,73

Sol ön inen arter (LAD) değerleri NT tekniğinde, NN tekniğine göre daha düşük doz değerleri görölmektedir. NT tekniğinde kalp değerleri gibi LAD' nin değerleri de NN' ye oranla azalma göstermiştir.

6.5. NN ve NT tekniğiyle MU, PTV, sol akciğer, kalp ve LAD' nin Wilcoxon işaretli sıralar testi ile anlamlılık sonuç değerleri

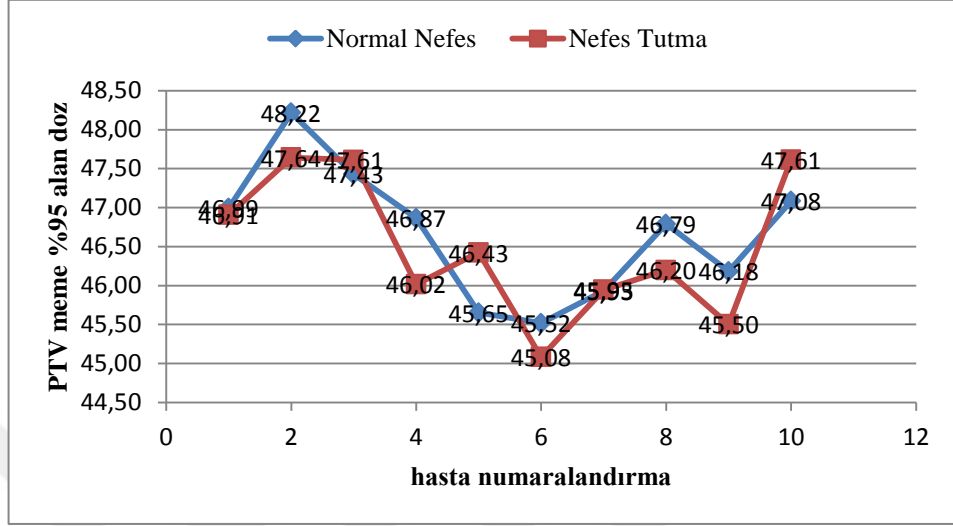
Tablo 6.5: NN ve NT için MU, PTV, Sol akciğer, Kalp ve LAD' nin Wilcoxon işaretli sıralar testi anlamlılık sonuç değerleri

	Parametreler	NN	NT	p
MU	Monitor Unit	684,67 ± 60,25	727,47 ± 80,19	0,093
PTV	%95 (Gy)	46,67 ± 0,85	46,50 ± 0,92	0,333
Meme	Maks. Doz (Gy)	65,18 ± 1,02	65,07 ± 0,81	0,878
	Hacim (cc)	1131,53 ± 274,73	1788,86 ± 411,22	0,005
Sol Akciğer	V5 Gy (%)	49,73 ± 7,77	50,13 ± 7,46	0,721
	V10 Gy (%)	28,88 ± 5,41	28,99 ± 5,76	0,575
	V20 Gy (%)	16,29 ± 4,23	15,27 ± 3,47	0,333
Kalp	Ortalama Doz (Gy)	3,79 ± 0,94	2,58 ± 0,81	0,005
	Maks. Doz (Gy)	40,56 ± 5,17	31,76 ± 8,71	0,005
LAD	Ortalama Doz (Gy)	8,61 ± 2,43	5,88 ± 1,73	0,005

PTV' nin % 95 Gy alan hacminin 47 Gy olması amaçlanmıştı ve iki teknikte de yaklaşık olarak aynı değerler bulunması istatistik olarak anlamlı bir fark görülmemesi NT tekniğinin lehine bir sonuç elde edilmiştir. Sol akciğer hacmi NN için ortalama değeri 1131 cc, NT için 1788 cc olması, nefes alındığında göğüs kafesinin genişleyerek akciğerlere hava dolması ile açıklanmaktadır. Bulunan p= 0,005 değeri istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edildiğini göstermektedir. Kalp dozları incelendiğinde hem ortalama hem maksimum değerleri için NT tekniğinde azalma durumunda bulunan p=0,005 değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. Kalbin önemli yapısı sol ön inen arter olan LAD de ki doz azalması ile bulunan p=0,005 değeri NT tekniğinin lehine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. Sol akciğer V5 Gy, V10 Gy NN ve NT arasında az bir doz artışı olma durumunda anlamlı bir fark bulunmamış olup V20 Gy doz değerinde NT tekniği için daha düşük bulunmasına rağmen anlamlı olarak bir sonuç gözlenmemiştir.

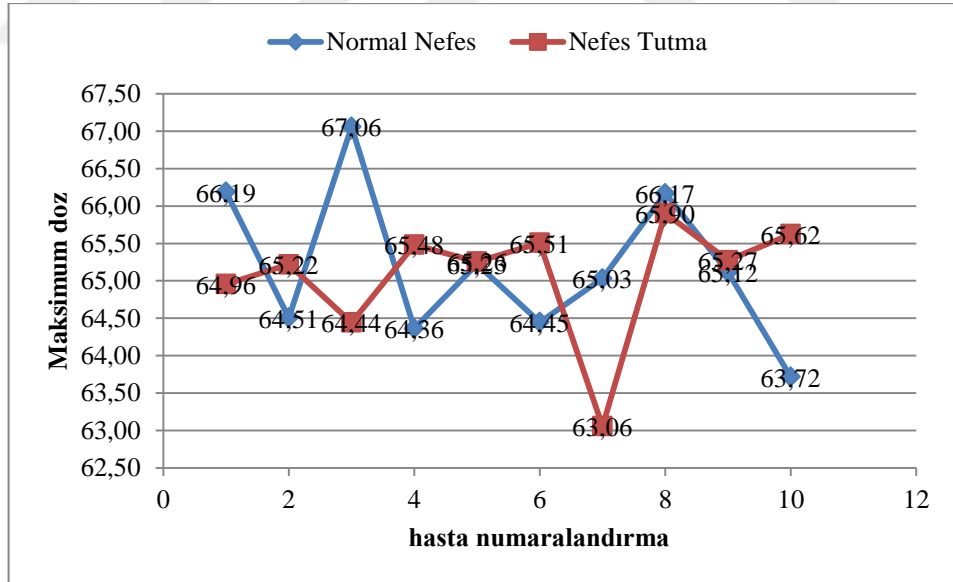
6.6.Hedef hacim ve kritik organların değişim grafikleri

Erken evre sol meme kanseri olan 10 hasta için NN ve NT tekniği ile hedef hacim ve kritik organların değişim grafikleri aşağıdaki şekillerde mevcuttur.



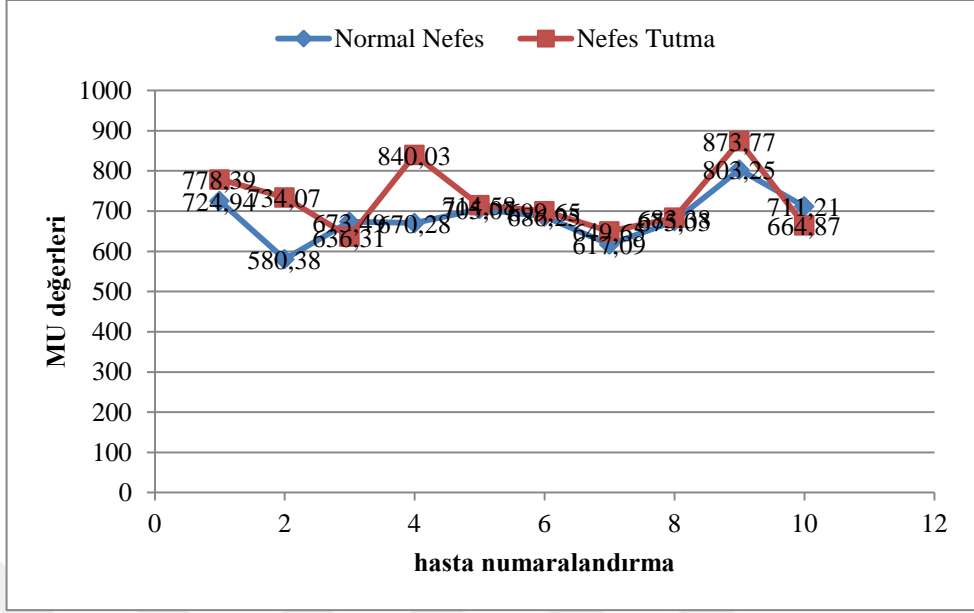
şekil 6.6.1: PTV memenin % 95'ini alan doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması

PTV % 95 Gy alan hacminin her 10 hasta için NT tekniğinde beklendiği gibi yaklaşık değerler bulunmasını gstermektedir.



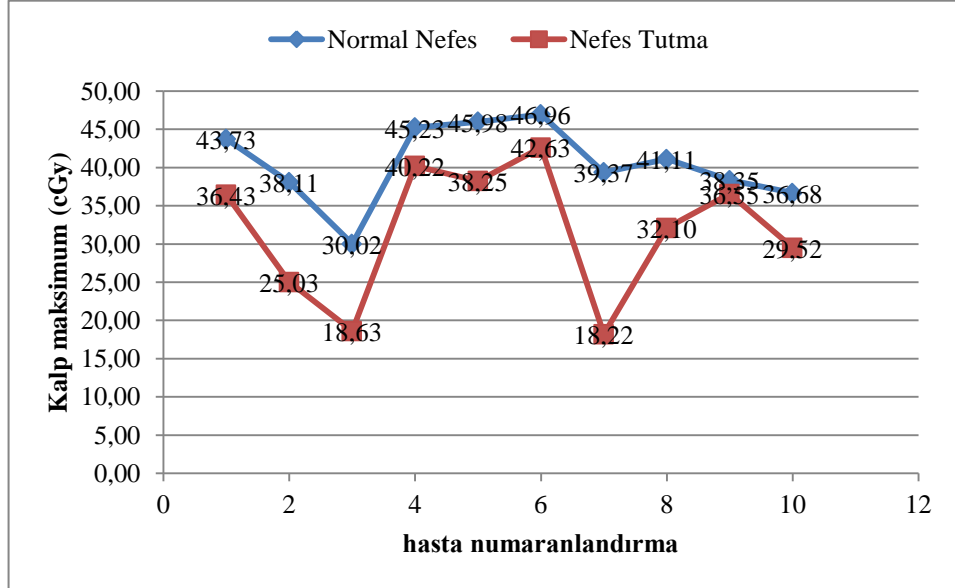
şekil 6.6.2: Maksimum doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması

Ayrı ayrı her hasta incelendięinde bazı hastalarda maksimum doz iki teknik arasında benzer deęerde iken bazı hastalarda NT teknięinde dūřuřler gsterilmektedir. Bu durum hasta bazlı gğüs kafesinin řiřmesi ile PTV dokusu memenin gerilmesinden kaynaklandıęı dūřünülmektedir.



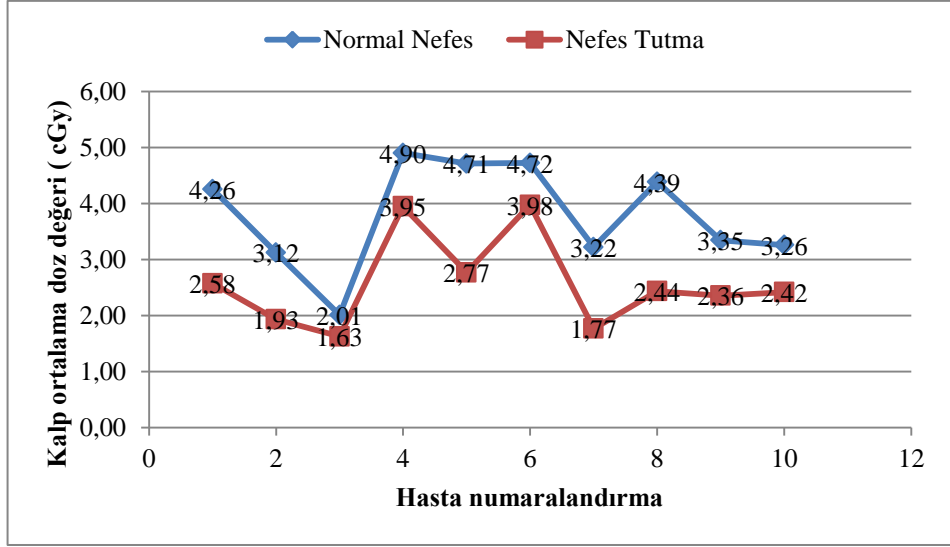
Şekil 6.6.3: MU değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması

Hastanın planlanan iki alanlı VMAT tedavisindeki NN ve NT için MU değerlerinin yaklaşık olarak aynı değerlerde bulunması tedavi süresini uzatmayacağı anlamına gelmektedir. Hasta her alanda 20-25 sn aralığında nefes tutması gerekeceğinden kısa sürede tedaviyi tamamlayabilecektir.



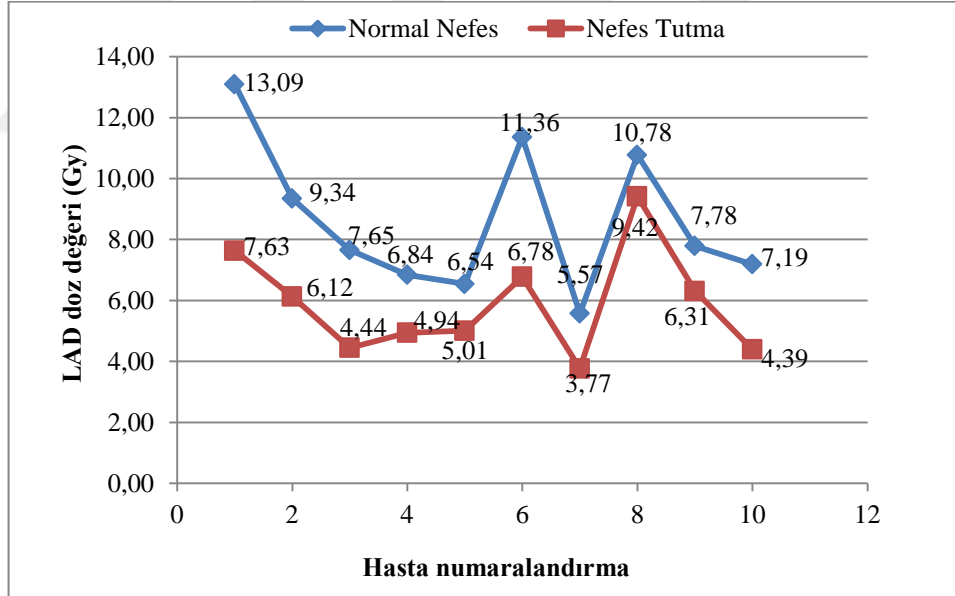
Şekil 6.6.4: Kalp maksimum doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması

Her 10 hasta için NT tekniği, NN tekniğine göre azalma göstermiştir.



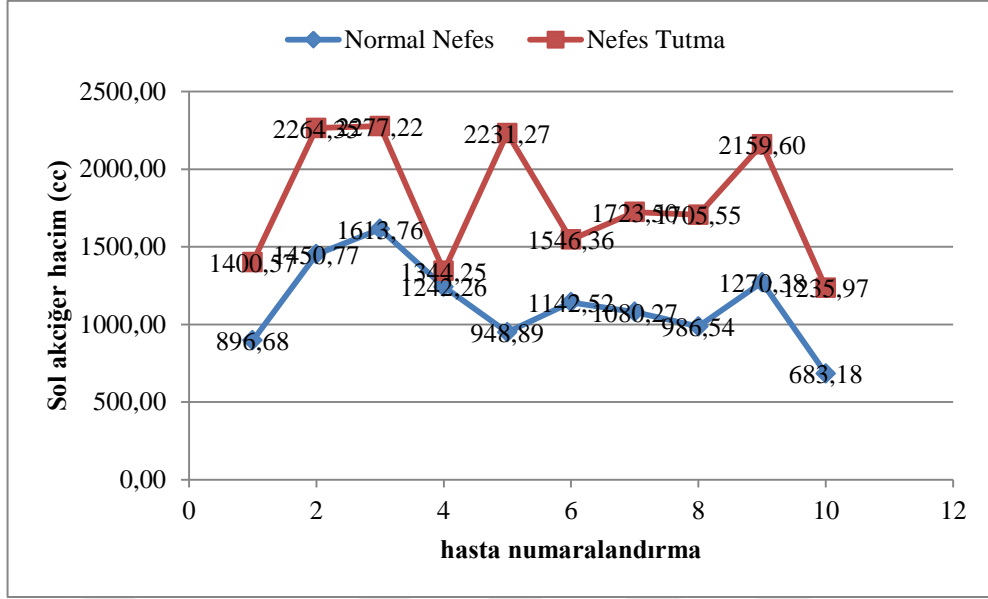
Şekil 6.6.5: Kalp ortalama doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması.

Her 10 hasta için kalp ortalama değerleri de beklendiği gibi NT tekniğinde düşüş göstermektedir.



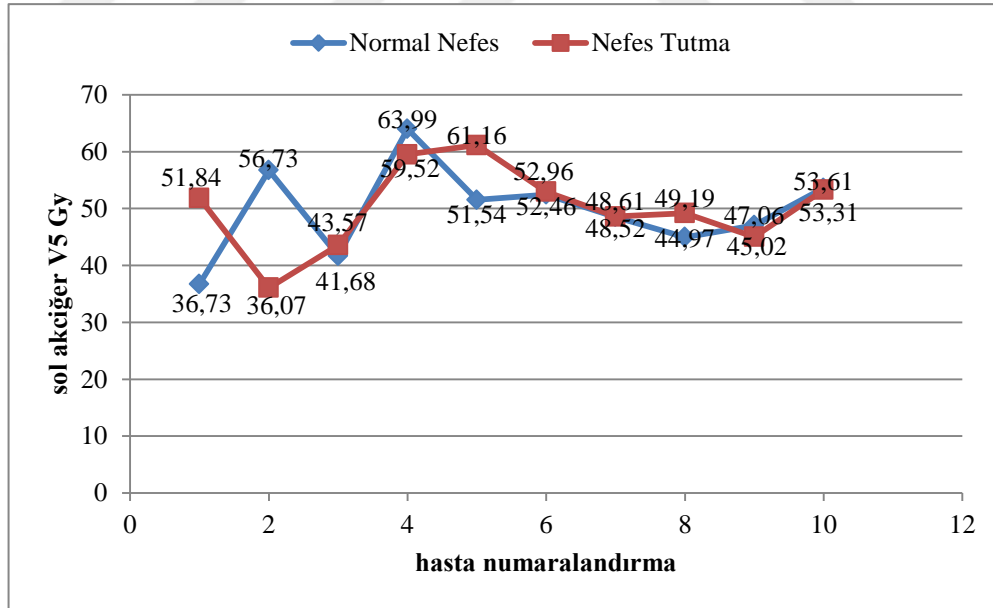
Şekil 6.6.6: LAD ortalama doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması

Her 10 hasta için sol ön inen arter olan LAD, NT tekniğinin lehine azalma göstermiştir.



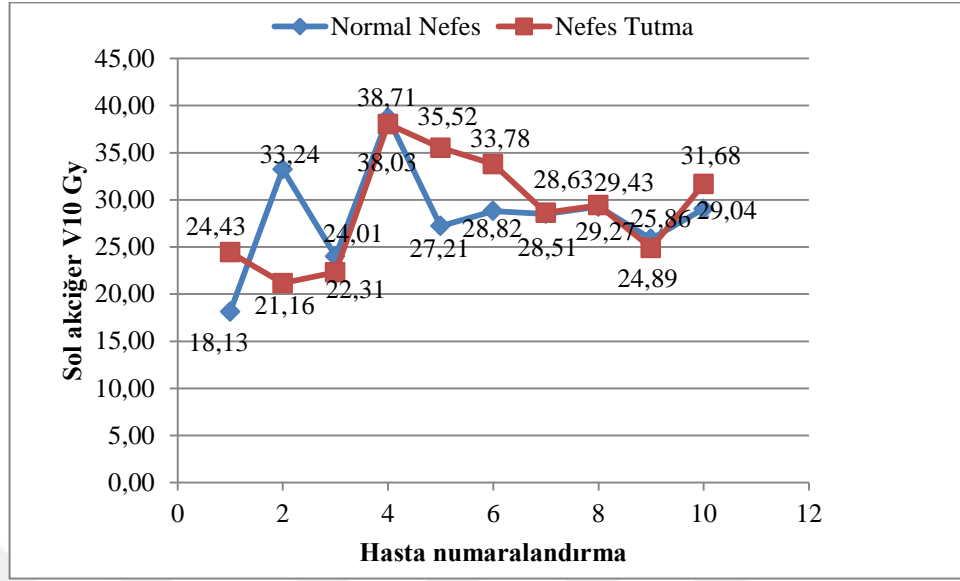
Şekil 6.6.7: Sol akciğer hacim değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması

Sol akciğer hacmi 9 hastada artış gösterirken, 4 numaralı hasta göğsünü çok fazla şişiremediği görülmektedir. Diğer grafiklerde 4 numaralı hasta da doz durumlarını değiştirecek bir etki görülmemiş olup yine NT tekniğine göre azalma kaydedilmiştir.



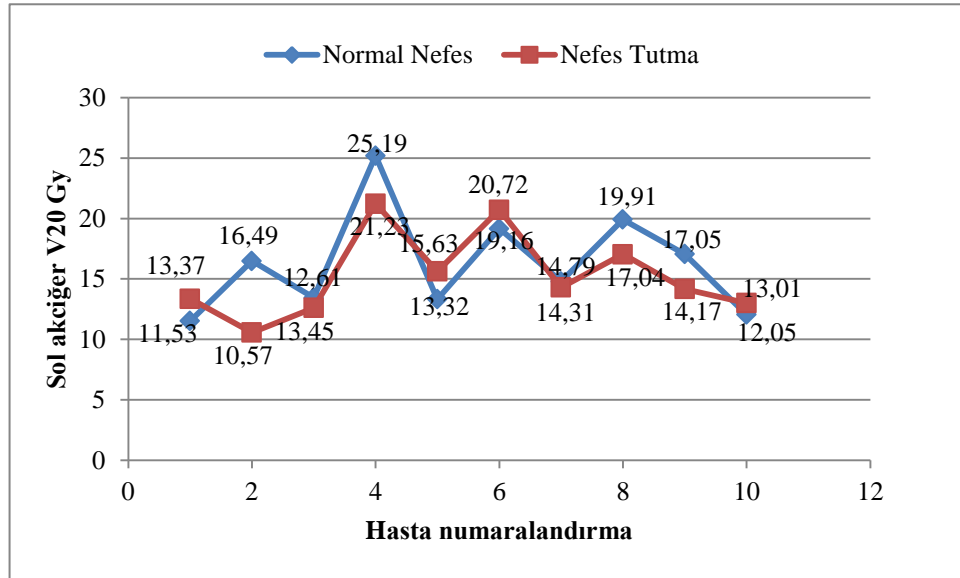
Şekil 6.6.8: Sol akciğer V5 doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması

Birkaç hasta hariç diğer hastalarda aynı değerler görülmektedir. Artma ya da azalma durumu gözlenmesi akciğerlerin hava ile dolmasından dolayı yüzey alanı genişlediğinden 5 Gy alan hacim değerinde artma görülebilmektedir.



Şekil 6.6.9: Sol akciğer V10 doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması

Her hasta için 10 Gy alan hacim değeri akciğer genleşse bile her iki teknikte de yaklaşık aynı değer olduğunu görmekteyiz. Akciğer doz değerlerinin hastalar arasında değişkenlik göstermesi akciğerlerini ne kadar şişirip şişirememeleriyle ilgilidir. Örneğin 4 numaralı hasta çok şişeremediğinden 10 Gy alan hacim değeri de NN ve NT arasında aynı değeri göstererek fark görülmemiştir.



Şekil 6.6.10: Sol akciğer V20 doz değerlerinin NN ve NT karşılaştırılması

Her hasta incelendiğinde artış ve azalışlar olmasına rağmen 20 Gy alan hacim değeri ortalama olarak azalma göstermektedir.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sol meme radyoterapisinde riskli organ olan kalbin hedef ışınlama alanına girmesi ile kalbi korumaya yönelik tedaviler ve çalışmalar geliştirilmiştir. Meme ışınlama tekniklerinin farklı ve en yeni yöntemlerinden olan bu çalışmamız tedavi esnasında nefes tutma ve normal nefes durumu ile ilgilidir. Kullandığımız teknik yapılan ilk çalışma araştırmaları arasındadır. NT tekniğinin, NN ile yapılan tedaviye göre anlamlı oranda daha iyi bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmamızda tümör dokusu çıkarılarak meme koruyucu cerrahi olmuş 10 hastanın ameliyat sırasında cerrahın tümör yatağına yerleştirmiş olduğu cerrahi klipsleri temel olarak PTV_{boost} alanına SIB (tümörlü bölgeye ek radyasyon) yöntemi de uygulanarak tanjansiyel alanlı VMAT tedavisi gerçekleştirilmiştir. Birçok çalışmada ek tedavi yöntemi (SIB) iki teknik arasında dozimetrik farklılıkları değiştireceği için değerlendirilmesi yapılmamıştır. Bu plana ek olarak üzerine NT ve NN tedavi planları hazırlanmıştır. Diğer çalışmalarda VMAT+SIB ile yapılmış NT ve NN tekniği yok denecek kadar az olduğundan yeterli karşılaştırma yapılamaması çalışmamızın eksik yönü olarak göze çarpmaktadır. Diğer çalışmalarda SIB tekniği NT ile ilgili IMRT ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaları da kıyas edebilmek için karşılaştırdık.

Zhao ve ark., 2015 yaptığı nefes tutmalı VMAT ve IMRT tedavilerinin karşılaştırılmasında VMAT' in IMRT' ye göre daha iyi PTV doz dağılımı gösterdiğini belirtmiştir (Zhao ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda da VMAT' in NN ve NT arasında PTV doz dağılımında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İki alanlı FIF-IMRT ile yaptıkları çalışmalarında düşük MU ve kısa tedavi süresi avantajı nedeniyle sol meme kanseri hastalarında kabul edilebilir olduğunu bildirmiştir. Diğer riskli organların değerleri kabul edilebilir doz sınırları içinde bulunmasına rağmen uzun süreli sağ kalımda kalbin önemli bölümü olan sol ön inen arter LAD ve kalp dozları anlamlı oranda yüksektir. Kalp ve LAD dozlarını düşürmek için bizim çalışmamızda olduğu gibi VMAT' a NT tekniği eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bruzzaniti ve ark., 2013 yaptığı çalışmada NT tekniğinin (DIBH, Deep Inspiration Breath Hold) sol meme kanseri hastaları için kalp dozunu azaltabileceğini bildirmişlerdir (Bruzzaniti ve ark., 2013).

Yapılan diğer çalışmalarda kalp komplikasyonlarını en aza indirmek için 3BKRT kullanan sol meme kanseri hastalarda NT tekniğinin yararları bildirilmiştir. IMRT tedavisi, sol meme RT'sinde daha iyi PTV kapsama ile ipsilateral akciğer ve kalpte yüksek dozda azalma göstermektedir. Bu çalışmada SIB tekniği ile beraber VMAT tedavisinin riskli organlarda azalma ve PTV doz dağılımında iyi sonuçlar getirdiğini bulduk. VMAT tedavisine SIB yöntemini de ekleyerek NT tekniğine olanak sağlaması ve tedavi süresini kısaltarak tedavinin uygulanabilir olduğu sonucuna vardık.

NT tekniğinde akciğerin genişleyerek kalbin PTV meme dokusundan mümkün oldukça uzaklaştırılması esas alınarak yapılan tedavide sol akciğerin hacmi NT için (1788,86 ± 411,22 cc) NN için (1131,53 ± 274,73 cc) ile % 37 alan genişlemesi olmaktadır. Bu genişleme ile sol akciğer V20 Gy % 6,3 azalma, V10 Gy % 2,4 artış, V5 Gy % 0,8 artış olmuştur. Bruzzaniti ve ark., yaptıkları çalışma NT tekniğindeki ortalama akciğer hacminin NN tekniğine göre % 50 alan genişlemesi olduğunu bildirerek çalışmamızın sonucuna yakın sonuçlar elde etmişlerdir (Bruzzaniti ve ark., 2013)

Kalp maksimum doz değeri NT tekniği (31,76 ± 8,71 Gy), NN (40,56 ± 5,17 Gy) tekniğine göre % 22 oranında 8,8 Gy azalma ile daha iyi sonuç vermiştir. Dumane ve ark., 2018 yapılan benzer çalışmamızla NT için (38,3 ± 11,2) NN için (47,7 ± 7,5) ile % 19,7 oranda 9,4 Gy azalma kaydetmiştir (Dumane ve ark., 2018).

Kalp ortalama doz değeri NT tekniği (2,58 ± 0,81 Gy), NN (3,79 ± 0,94 Gy)' ye göre % 32 oranda 1,2 Gy azalma ile daha iyi sonuç vermiştir. Dumane ve ark., 2018 de yapılan benzer çalışmamızla NT için (5,3 ± 1) NN için (8,2 ± 1,4) ile % 35 oranda 2,9 Gy azalma kaydetmiştir (Dumane ve ark. 2018). Yu ve ark., 2018 de yaptıkları çalışmada nefes tutmalı VMAT ile ortalama kalp dozunu 7,9 Gy' den 3,2 Gy' e düşürerek riskli organ dozlarını önemli ölçüde azaltmış olup, nefes tutmanın kalp üzerinde koruyucu etkisini ve hedef hacim dozlarında iyileştirme sağladığını belirtmişlerdir (Yu ve ark., 2018).

Sol ön inen arter (LAD) ortalama doz değerinde NT tekniği (5,88 ± 1,73 Gy), NN (8,61 ± 2,43 Gy)' ye göre % 32 oranda düşüş ile 2,7 Gy azalma olmuştur. Bu düşüşler Wilcoxon işaretli sıra testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005).

Dumane ve ark, 2018 çalışmasında ortalama LAD dozunu 5,7 Gy' den 5,1 Gy'e düşürerek VMAT ile yapılan nefes tutma tekniğinin LAD dozunda azalma sağladığını belirtmişlerdir (Dumane ve ark., 2018).

Ortalama kalp dozundaki azalmanın, geç kalp olayları üzerinde önemli bir etkisinin olduğunu beklemekteyiz. Nefes tutturarak tedavi olan hastaların riskli organlarının daha iyi korunarak iyi bir tedavi yöntemi sunduğunu görmekteyiz.

Sol meme kanseri radyoterapisi için NT tekniğine odaklanan çalışmalar, ortalama kalp dozu azaltımının yararına işaret etmektedir (Hayden ve ark., 2012, Wang ve ark., 2012). Meme kanseri için NT ile tedavi planları temel olarak üç boyutlu konformal terapi ve IMRT tekniklerine dayanıyordu. Hayden ve ark., NT ile IMRT tekniğinin kullanılması, kalp ve LAD' nin ortalama doz değerlerinin NN tekniğine kıyasla önemli ölçüde azalmasına neden olduğunu bildirmişlerdir (Hayden ve ark., 2012). Daha kısa toplam tedavi süresi sağlayabilen bir tedavi tekniği, hastanın tüm tedavi sürecine iyi uyum sağlamasına ve tedavi kalitesini iyileştirmesine yardımcı olabilir. Bu sebeple VMAT'a eklenen NT tekniği ile kalp, akciğer ve diğer riskli organ korunmalarını arttırmakta ve aynı zamanda hastaya sorunsuz ve daha kısa tedavi süresi sağlayarak düşük verilen MU ile avantajlı olmaktadır. Bu tedavi yöntemiyle elde edilen bulgulardan NN uygulamasını NT ile karşılaştırdığımızda tüm doz düşüşleriyle birlikte özellikle tezin amacı olan kalp ve LAD dozlarındaki önemli oranda azalma daha iyi bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Kalp ve LAD için elde edilen değerler Wilcoxon testi ile ($p=0,005$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir.

Sol meme kanseri hastaları için VMAT ile yapılan NT tekniğinin hedef hacim dozlarına katkı sağlayarak ve kritik organ olan kalp ve LAD' de ki doz düşüşlerine yol açarak iyi bir tedavi yöntemi olabileceği düşüncesi yapılan hesaplamalar ve ölçümler sonucunda elde edilmiştir.

8. KAYNAKLAR

Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, Kabbaj O, Spano JP, Marsiglia H, Rouzier R, Delalogue S, Spielmann M. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol* 2004; 22(16):3302–8.

Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave- Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1558-64.

Atkins HJ, Hayward JL, Klugman DJ, et al. Treatment of early breast cancer. A report after ten years of clinical trial. *Br MJ* 1972;2:423-429.

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 begin of the skype highlightingend trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3259-65

Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, Mouridsen HT. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11):19-25.

Bruzzaniti V, Abate A, Pinnaro P, D'Andrea M, Infusino E, Landoni V, et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32:88.

Chung E, Corbett JR, Moran JM, Griffith KA, Marsh RB, Feng M, et al. Is there a dose–response relationship for heart disease with low-dose radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:959–64.

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, 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* 2005;366:2087–106.

Correa, C.R., Das, I.J., Litt, H.I., et al. Association between Tangential Beam Treatment Parameters and Cardiac Abnormalities after Definitive Radiation Treatment for Left-Sided Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008;72:508-516

Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Eng J Med* 2013;368:987–98.

Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1557-62.

Demirci S, Nam J, Hubbs JL, et al. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:980–7.

Deutsch M. Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women. *Am J Clin Oncol* 2002;25:48-49.

Dogan N, Cuttino L, Lloyd R, Bump E, 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;68:1238–50.

Dumane VA, Saksornchai K, Zhou Y, Hong L, Powell S, Ho AY. Reduction in low-dose to normal tissue with the addition of deep inspiration breath hold (DIBH) to volumetric modulated arc therapy (VMAT) in breast cancer patients with implant reconstruction receiving regional nodal irradiation. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):187

Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52:678-701.

Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296:193-201.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.

Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol.* 2001;28:400-18.

Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, Deutsch M. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: surgical, pathological, and radiation considerations. *World J Surg* 1985;9:692-8.

Fisher B. The present status of tumor immunology. *Adv Surg.* 1971;5:189-254. Review.

Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100(1):44–52.

Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T. Longterm cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre-and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol* 1998;48:185-90.

Haagensen CD. The history of the surgical treatment of breast carcinoma. *Diseases of the Breast*, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986:864-71.

Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894, *Ann Surg* 20:497-555.

Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001;12:74-7.

Hayden AJ, Rains M, Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012;56:464–472.

Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet.* 1999;354(9188):1425-30.

Hong L, Hunt M, Chui C, Spirou S, Forster K, Lee H, et al. Intensity-modulated tangential beam irradiation of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:1155–64.

Honig SF: Hormonal therapy and chemotherapy. In: Harris JR, Morrow M, Lippman ME, et al., eds.: *Diseases of the Breast.* Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1996;669-734

Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990;46:796-800.

Hurkmans CW, Cho BCJ, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol.* 2002;62:163–71.

Hurkmans, C.W., Borger, J.H., Bos, L.J., et al. Cardiac and Lung Complication Probabilities after Breast Cancer Irradiation. *Radiotherapy & Oncology,* 2000;55:145-151

Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, Lippman ME, Lichter AS, Glatstein E, Okunieff P. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(14):907-11.

James E. Turner . Atoms, Radiation, and Radiation Protection. Copyright ©2007 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim s:173-219

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.

Johansen S, Cozzi L, Olsen DR. A planning comparison of dose patterns in organs at risk and predicted risk for radiation induced malignancy in the contralateral breast following radiation therapy of primary breast using conventional, IMRT and volumetric modulated arc treatment technique. *Acta Oncol.* 2009;48:495–503.

John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:157-62.

Khan FM, Gibbons P, KHAN'S The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. China, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2014, p:1-97

Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:795-803.

Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, El Naqa I, Hubbs JL, Lebesgue JV, Timmerman RD, Martel MK, Jackson A. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:6-7

Marshall L. Burns, Tuskegee University Modern Physics for Science and Engineering 1st ed. Physics Curriculum & Instruction, Inc; 2012, p:181-7.

McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 15;68:1004-9.

Mert M, Arat-Ozkan A, Ozkan A. Radiation-induced coronary artery disease. [*J*] *Z cardiol.* 2003;92:682–685.

Meyer W: An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. Med Rec NY 1894;46:746.

Mundt, A. J., Roeske, J. C. Intensity Modulated Radiation Therapy A Clinical Perspective. Hamilton, USA:BC Decker Inc. 2005;p:58-69.

Nahum A, Interactions of Charged Particles with Matter, In: Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC, ed. Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice. 1st ed. USA, CRC Press; 2007 p:36-74, 198-227

Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D, Karvelis K, Havstad S, Ferrara J. et al. Pathways of lymphatic drainage from the breast. Ann Surg Oncol 2001;8:837-43.

Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. Semin Oncol. 2006;33(1):2-14.

Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. J Clin Oncol. 2012;30:380-6.

Nixon AJ, Manola J, Gelman R, Bornstein B, Abner A, Hetelekidis S, Recht A, Harris JR. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. J Clin Oncol 1998; 16(4):1374-9.

Osman SOS, Hol S, Poortmans PM, Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. Radiother Oncol 2014;112:17-22.

Özmen V. Meme koruyucu cerrahide prospektif randomize klinik çalışmalar. Meme Kanseri, Topuz E, Aydın A, Dinçer M (Eds), Nobel Tıp Kitabevleri, 2003, s:297-300.

Podgoršak EB, Radiation Physics for Medical Physicists, 2st ed. Berlin, Springer Science+Business Media; 2010, p:278-427

Popescu CC, Olivvotto IA, Bechkam WA. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity_modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiation Oncolgy Biol Phys.* 2010;76:287–295.

Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2399-405.

Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S, Bohlen G, Dunst J, Haatanen T, Schild SE. Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):537-41

Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-4.

Raymond A. Serway, Robert J. Beichner *PHYSICS For Scientists and Engineers with Modern Physics.* 5th ed. Saunders Collage Publishing; 2000, p:1439

Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, Ai-Yahya K, Altuwaijri S. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat Oncol.* 2011;6:26.

Russo S, Esposito M, Hernandez V, Saez J, Romancosu P, ssi F, Paoletti F, Pini S, Reggiori G, Nicolini G, Vanetti E, Tomatis S, Scorsetti M. Does deep inspiration breath hold reduce plan complexity? Multicentric experience of left breast cancer radiotherapy with volumetric modulated arc therapy *Phys Med.* 2019;59:79-85

Rutqvist LE, Liedberg A, Hammar N, Dalberg K. Myocardial infarction among women with early-stage breast cancer treated with conservative surgery and breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(2):359-63.

Sakka M, Kunzelmann L, Metzger M, Grabenbauer GG. Cardiac dose-sparing effects of deep-inspiration breath-hold in left breast irradiation : is IMRT more beneficial than VMAT? *Strahlenther Onkol.* 2017;193:800–811.

Spratt JS, Donegan WL. *Surgical Management.* Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the Breast*, 4th. ed. WB Saunders Company, 1995: 443-504.

Sundstrom JT, Minn H, Lertola KK, et al. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. *Ann Med.* 1998;30:296-299

Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status:a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1601-8.

Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol* 2006;16:230-40.

Tsuchiya K, Kinoshita R, Shimizu S, Nishioka K, Harada K, Nishikawa N, et al. Dosimetric comparison between intensity-modulated radiotherapy and standard wedged tangential technique for whole-breast radiotherapy in Asian women with relatively small breast volumes. *Radiol Phys Technol.* 2014;7:67–72.

Tuncer M. Significance of cancer in Turkey, the burden of disease and cancer control policies. In: Tuncer M eds. *Cancer Control in Turkey*, Onur Press, Health Ministry Publication; 2008, p:5-9.

Van den Bent MJ. The diagnosis and management of brain metastases. *Curr Opin Neurol.* 2001;14:717-723.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-32.

Viren T, Heikkilä J, Myllyoja K, Koskela K, Lahtinen T, Seppälä J. Tangential volumetric modulated arc therapy technique for left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015;10:79.

Wang W, Purdie TG, Rahman M, Marshall A, Liu FF, Fyles A. Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for active breathing control to achieve cardiac dose reduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:386–393.



Yu PC, Wu CJ, Tsai IL, Shaw S, Sung SY, Lui LT, Nien HH. Dosimetric analysis of tangent-based volumetric modulated arc therapy with deep inspiration breath-hold technique for left breast cancer patients. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):231.

Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, Bonadonna G, Gianni L. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 37-43

Zhao H, He M, Cheng G, Han D, Wu N, Shi D, Zhao Z, Jin J. A comparative dosimetric study of left sided breast cancer after breast-conserving surgery treated with VMAT and IMRT. *Radiat Oncol.* 2015;10:231.

9. EKLER

EK 1. Hastane tez çalışması izin yazısı

			
04.12.2015			
T.C MARMARA ÜNİVERSİTESİ Tıp Fakültesi			
SAYI:863 İLGİ:03.12.20015 Tarihli yazımız KONU:Ebru YALÇIN'IN TEZİ hk.			
Öğrenciniz Ebru YALÇIN'IN Radyasyon Onkolojisi konulu tezi için hastanemiz Radyoterapi bölümünde çalışan Medikal Fizik Uzmanı Bora TAŞ 'ın kontrolünde hafta da 3 gün 07/12/2015-15/10/2016 tarihleri arasında gözlemci olarak bulunması uygun görülmüştür. Saygılarımızla			
<p>Prof. Dr. Müslüm Çiçek Başhekim</p>  <p>ÖZEL GAZİOSMANPAŞA HASTANESİ T.C. Sağlık Bakanlığı Say. 10121</p>			
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ ÖZEL GAZİOSMANPAŞA HASTANESİ	Merkez Mah. Çukurçeşme Cad. No:51 Gaziosmanpaşa - İstanbul / TÜRKİYE	Tel : +90 212 615 38 36 Faks : +90 212 615 38 40	E-mail : gophastanesi@gophastanesi.com.tr web : www.gophastanesi.com.tr

EK 2. Kongre bildirileri

1. Yalcin, E., Tas, B., Durmus, I.F., Okumus, A., Uzel, O.E. Dose evaluation between IMRT and partial VMAT for early stage left breast cancer. 32.International Physics Congress. 2016; P: 438
2. Yalcin, E., Durmus, I.F., Tas, B., Okumus, A., Uzel, O.E., Dosimetric comparison between 2D array ion chambers. 32.International Physics Congress. 2016; P:437



ÖZGEÇMİŞ

Adı	EBRU	Soyadı	ŞİMŞEK
Doğum Yeri	BAKIRKÖY/İSTANBUL	Doğum Tarihi	08.11.1991
Uyruğu	TC	Tel	0(505)-057-40-07
E-mail	ylcnebru91@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi, Biyofizik	2019
Lisans	Marmara Üniversitesi, Fizik	2014
Lise	Kadri Yörükoğlu Lisesi, Fen	2009

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Nükleer Tıp Stajyeri	Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi	2012-2013
Nükleer Tıp (Fizikçi)	Özel Maya Görüntüleme Merkezi	2015
Medikal Fizik Stajyeri	Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi	2016

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office, C++, Wolfram Mathematica	İyi