

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Ruşen ÇOŞAR

**SOL MEME KANSERLİ HASTALARIN
RADYOTERAPİSİNDE DERİN İNŞİRYUM TEKNİĞİ
İLE KALP-AKCIĞER DOZLARININ VE KLİNİK
PNÖMONİ ORANININ ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Gizem VAR

Referans no: 10006279

EDİRNE-2016

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Ruşen ÇOŞAR

**SOL MEME KANSERLİ HASTALARIN
RADYOTERAPİSİNDE DERİN İNŞİRYUM TEKNİĞİ
İLE KALP-AKCIĞER DOZLARININ VE KLİNİK
PNÖMONİ ORANININ ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Gizem VAR

Destekleyen Kurum: TÜBAP 2013/213

Tez no:

EDİRNE-2016

T.C

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Fiziği Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Ruşen COŞAR danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Gizem VAR tarafından tez başlığı 'SOL MEME KANSERLİ HASTALARIN RADYOTERAPİSİNDE DERİN İNŞİRYUM TEKNİĞİ İLE KALP-AKCIĞER DOZLARININ VE KLİNİK PNÖMONİ ORANININ ARAŞTIRILMASI' olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 06/05/2016 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 'Yüksek Lisans Tezi' olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr Ruşen COŞAR

Jüri Başkanı



Doç Dr Bahar DİRİCAN

Üye



Prof. Dr. M. Cem UZAL

Üye

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ

Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aőamasında bana verdikleri destekten ve gösterdiği sabırdan dolayı başta Radyasyon Onkolojisi A.D. Başkanı Prof. Dr. M. Cem UZAL'a, danışman hocam Doç. Dr. Ruşen ÇOŞAR'a ve tüm öğretim üyelerine, her an bu mesleği sevmemde bana yol gösteren ve örnek aldığım değerli hocalarım Doç. Dr. Bahar DİRİCAN, Uzm. Fizikçi Őule PARLAR'a ve Uzm. Fizikçi Mustafa DOĞAN başta olmak üzere tüm fizikçi ve teknisyen arkadaşlarıma, hayatımın her alanında bana destek veren ailem ve projemizi destekleyen TÜBAP Birimine en içten teőekkürlerimi sunarım.

Sağ. Fiz. Gizem VAR

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MEME ANATOMİSİ	3
MEME KANSERİ	4
EVRELEME	5
MEME KANSERİNDE TEDAVİ	6
RADYOTERAPİDE TEDAVİ PLANLAMASI	8
RADYOTERAPİ TOKSİSİTESİ	24
GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
BULGULAR	41
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR	71
ÖZET	73
SUMMARY	74
KAYNAKLAR	76
RESİMLEMELER LİSTESİ	82
ÖZGEÇMİŞ	85
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

3BKRT	: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
ABC	: Active Breathing Control
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BT-sim	: BT-simülatör
CI	: Konformalite İndeksi
CN	: Konformalite Numarası
ÇYK	: Çok Yapraklı Kolimatör
D%2	: Hedef Hacmin %2'sinin Almış Olduğu Doz
D%50	: Hedef Hacmin %50'sinin Almış Olduğu Doz
D%98	: Hedef Hacmin %98'inin Almış Olduğu Doz
Dmaks	:Maksimum Doz
Dmin	: Minimum Doz
Dort	:Ortalama Doz
DVH	: Doz-Volüm Histogramı
FIF	: Field-in-Field-
FOV	: Field of View
GA	: Gantri Açısı
HI	: Homojenite İndeksi
ICRU	: International Commission on Radiation Units and Measurement
IMRT	: Intensity Modulated Radiation Therapy
KT	: Kemoterapi

LAD	: Left Anterior Descending
Mİ	: Mammaria İterna
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
NT	: Nefes Tutma Tekniği
OAR	: Organ at Risk
PTV	: PlanningTarget Volume
RPM	: Real-Time Patient Management
RT	: Radyoterapi
SN	: Serbest Nefes Tekniği
TD	: Tedavi Dozu
TPS	: Tedavi Planlama Sistemi
V₅	:Tanımlanan Hacmin 5 Gy Doz Alan Hacmi
V₁₀	:Tanımlanan Hacmin 10 Gy Doz Alan Hacmi
V₂₀	:Tanımlanan Hacmin 20 Gy Doz Alan Hacmi
V₃₀	:Tanımlanan Hacmin 30 Gy Doz Alan Hacmi
VMAT	: Volumetric Modulated Arc Therapy

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kanser hastalığı, önemi giderek artan bir sağlık sorunudur. Ölüm nedeni olarak, kalp ve damar hastalıklarının hemen ardından gelmektedir (1). Radyoterapinin (RT), erken evre ve lokal ileri evre meme kanseri küratif tedavisinde, lokorejyonel nükslerin önlenmesi bakımından önemli bir yeri vardır. Ancak RT'ye bağlı oluşan kalp ve akciğer toksisitesi, uzun dönemde morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Eski RT teknikleri kullanılarak yapılmış olan tedavilerde, uzun dönem takipleri meme kanserine bağlı olmayan ölümlerin özellikle 10. yıldan sonra, kardiyak toksisiteye bağlı olarak geliştiğini göstermektedir. Uygun endikasyonda ve modern teknikler ile uygulandığında, RT meme kanserinde lokorejyonel nüks oranını azaltarak hem hastanın hayat kalitesini hem de genel sağkalımını arttırmakta, ölüm riskini ise %5 azaltmaktadır. Özellikle sol meme kanserli olgularda RT'nin sağkalıma katkısı, kritik organ doz sınırlamalarına titizlikle uyulması ile sağlanabilir. Ancak tedavi dozu hedef hacme homojen ve korformal bir şekilde verilirken, normal dokularda öngörülen sınırlamalara uygun ideal bir planlama yapmak her zaman mümkün olamamaktadır. Bunun nedeni öncelikle hastanın toraksı ve memesinin anatomik yapısıdır. Omurgada kifoz, skolyoz, lordoz gibi stabilite sorunlarının yanında hastanın yaşı, kilosu, solunum durumu ve eşlik eden hastalıkları da tedavi planlaması ve uygulamasında sorunlar yaratır (2).

Meme RT'sinde tanjansiyel alanlardan yapılan tedavilerde rutin olarak 'serbest nefes' (SN) tekniği kullanılır. Hasta uyumu gerektiren 'nefes tutma' (NT) tekniğinde ise göğüs duvarı ile kalp ön duvarı arasındaki mesafe, inspiryumdaki hava girişi nedeniyle artmaktadır. Ayrıca bu teknikle SN tekniğinde görülen hedef hacim ve kritik organların ışınlama sırasındaki yer değişikliğinin önüne geçilmiş olur. Kalp ve sol ön inen koroner arter (*left*

anterior descending coronary artery/LAD) dozlarında azalma sağlayan bu tekniğin tek sakıncası, hastanın ışınlama süresince inspiyumda kalma zorunluluğudur.

Çalışmamızda nefeslerini rahat bir şekilde 20 sn süre ile tutabilen, meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanmış, 27-47 yaşları arasında 20 sol meme kanserli hasta seğildi. Her hastada SN ve NT tekniği kullanarak, karşılıklı-paralel tanjansiyel alanlardan ‘eşmerkezli alan-içinde-alan (*field-in-field*) yoğunluk ayarlı RT’ (FIF-IMRT) planlaması yapıldı. Tedavi planlarında hedef hacimde doz homojenliği ve konformalitenin yanında, kalp, LAD, sol akciğer ve karşı memenin aldıkları dozların karşılaştırılması amaçlandı. Ayrıca hastalarımızın 6. hafta, 3, 6, ve 12. ayda direkt akciğer grafileri çekilerek pnömoni ačiusından klinik değerlendirilmesi yapıldı.

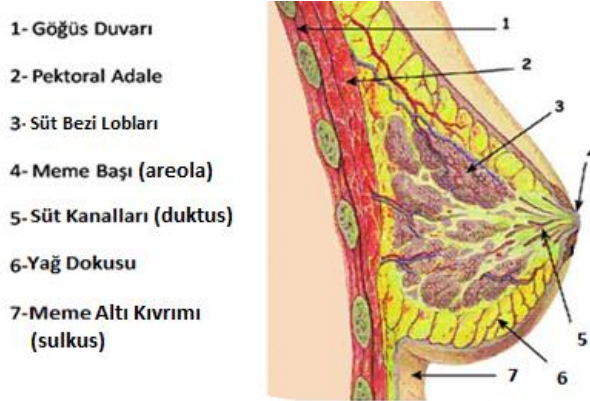


GENEL BİLGİLER

MEME ANATOMİSİ

Yetişkin kadın memesi, superiorda ikinci ya da üçüncü kaburgalar seviyesinden, inferiorda altıncı ya da yedinci kaburga seviyesindeki meme altı kıvrımına (sulkus) kadar uzanır. RT'de kullanılan alan sınırları olarak, radyasyon onkoloğunun yapacağı tercihinin göre; medial sınır sternumun ipsilateral kenarı ya da orta hattı, lateral sınır ise ön aksiller hat ya da orta aksiller hattır. Memenin üst dış kadrındaki kuyruk kısmı anterior aksiller kıvrıma kadar uzanır. Memenin üst yarısı, özellikle de üst dış kadrını, diğer kadrnlardan daha fazla glandüler doku içerir ve bu nedenle bu kadrındaki tümör oranı diğer kadrnlardan daha yüksektir (3). Her meme süt bezi lobları adı verilen 15 ile 20 bölümden oluşur. Loblar küçük lobülleri, lobüller süt üreten küçük bezleri kapsar. Süt, lobüllerden ve duktus denen ince kanallardan geçerek meme başından akar. Tüm duktusların birleşerek sonlandığı uçtaki koyu renkli cilt bölgesine meme başı (areola) denilir. Lobül ve kanalların arasını yağ ve bağ dokusu doldurur. Meme parankim dokusu aynı zamanda lenf denen renksiz sıvıyı taşıyan lenf kanallarını da içerir. Lenf kanalları küçük yuvarlak lenf bezlerine (ganglion/nod) açılır. Meme dokusunun direne olduğu bölgesel/periferik lenf bezi grupları aynı taraf koltuk altında (aksilla), köprücük kemiğinin üstünde (supraklaviküler/supra) ve sternumun yanında (mammaria interna/MI) bulunur. Ayrıca memenin altını döşeyen pektoralis majör kası ile üst lateraldeki pektoralis minör kası arasında meme kuyruğunda yer alan *Rotter* ganglionları da vardır. Lenf bezleri enfeksiyonlara karşı immun sistemin önemli bir bileşeni olmasına karşın, tümörden lenfatik direnaja lenf bezlerine taşınan kanser hücreleri nedeniyle ilk metastaz yeri olmaktadır. Aksiller bölgede pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde ve inferiorunda kalan ganglionlar *level 1*, posteriorundaki ganglionlar *level 2*, üst sınırının superior ve

medialindekiler ise *level 3* (infraklariküler nodlar) olarak gruplandırılır. MI lenfatik zinciri ise 1-6. interkostal aralık boyunca uzanır. Klinikte MI lenf nodlarına metastazlar nadir olmakla birlikte, daha çok 2-4. interkostal aralıklarda, özellikle santral ve iç kadrındaki meme tümörlerinde veya aksillada metastazı olan hastalarda görülür. Şekil 1’de sagittal kesitte meme anatomisi gösterilmiştir.



Şekil 1. Sagittal kesitte meme anatomisi

MEME KANSERİ

Memenin adenokarsinomu kadınlarda en sık görülen kanserdir ve günümüzde 8 kadından biri bu hastalığa yakalanmaktadır. Memenin süt bezi ve duktuslarının epitel hücrelerinden kaynaklanan invaziv duktal karsinomları, en fazla görülen histopatolojik tiptir. Genelde 40 yaşından sonra görülme sıklığı artar ve hastaların %60’tan fazlası postmenopozal dönemdedir. Predispozan faktörler arasında hiç doğum yapmamış ve emzirmemiş/az emzirmiş olmak, erken menarş/geç menopoza (östrojene daha uzun süre maruz kalmak), obezite (yağlı dokuda artmış östrojen sentezi), endometrium ve rektum kanseri öyküsü (genetik yatkınlık), herediter faktörler (BRCA1 ve 2 gen mutasyonu, 1. ve 2. derece akrabalarda meme kanseri öyküsü) ve son olarak sigara kullanımı bulunmaktadır. Memedeki tümör lokal olarak önce meme içindeki etraf dokuları infiltre eder, cilde veya alttaki fasya ve kaslara invaze olabilir. Hastalık ilerledikçe rejyonel/bölgesel ganglionlarda lenfatik metastaz ve sıklık sırasıyla kemik (öncelikle vertebra), akciğer, karaciğer, beyin ve over gibi uzak organlarda hematogen metastaz yapabilir. Tarama programları ile erken tanı amaçlanmakta ve 40 yaşın üstündeki kadınlarda kendini muayene etmenin yanında yılda bir kez doktor muayenesi, 2 yıl ara ile mamografi ve ultrasonografi (USG) önerilmektedir. Bu tetkiklerde malignite şüphesi olması halinde, gerekirse meme manyetik rezonans (MR) görüntülemesi de yapılarak patolojik tanı konulması için ince iğne aspirasyonu ya da *tru-cut* biopsi yapılır.

EVRELEME

Onkolojik tedaviye yön verecek klinik evreleme, fizik muayene yanında mammografi, batın (karaciğer) USG, akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT), gerekiyorsa meme MR görüntülemesi, ileri evrelerde ise tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntülemeler kullanılarak yapılır. Ayrıca biopsi ve yapılmışsa operasyon (lumpektomi, mastektomi) spesmeninin histopatolojik tetkiki ile cerrahi sınır, cilt, fasya ve lenf nodu tutulumu değerlendirilerek patolojik evreleme yapılır. Patoloji raporu ayrıca hücre tipi ve özelliklerini (östrojen, progesteron ve HER-2/neu reseptör varlığı, grad, mitotik indeks, Ki67 oranı vs.) belirler. Bu gibi prognostik faktörlerin yanında günümüzde gen analiz panelleri yapılacak tedavilerin şeklinde ve sıralamasında önemli rol oynar.

Evrelemede *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*'in Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evrelemesi kullanılmaktadır. T, tümör büyüklüğünü ve invazyon derecesini; N, bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu; M, uzak metastazları göstermektedir. Tablo 1 ve 2'de klinik TNM evrelemesinin kısaltılmış şekli görünmektedir (4).

Tablo 1. AJCC/ TNM klinik evrelemesi

TNM		
Primer Tümör	Tx	Memede primer tümör saptanmamış ancak tutulu lenf bezinden (lenfadenopati/LAP) veya uzak metastazdan yapılan biopsi ile tanı konulmuş)
	Tis	Karsinoma in-situ (bazal tabaka altına invazyon yok)
	T1	Tümör ≤ 2 cm
	T2	Tümör > 2 cm ancak ≤ 5 cm
	T3	Tümör > 5 cm
	T4	Göğüs duvarına veya cilde infiltrate tümör, histopatolojik olarak inflamatuvar meme kanseri
Lenf Nodu	N0	Lenf nodu metastazı yok
	N1	Aynı taraf aksillada fikse olmayan aksiller lenf nodu metastazı
	N2	Aynı taraf aksillada fikse aksiller lenf nodu metastazı
	N3	Aynı taraf supraklavikuler, infraklavikuler veya MI lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz	M0	Uzak organ metastazı yok
	M1	Uzak organ metastazı var

Not: Bölgesel (rejyonel) lenf nodlarının ötesindeki (juktarejyonel ya da uzak) lenf nodu metastazları uzak organ metastazı (M evresi) olarak kabul edilir.

Tablo 2. AJCC klinik evre gruplandırması

EVRE	T1	T2	T3	T4
N0	IA	IB	IIA	III
N1	IIB	IIB	IIB	III
M1	IV	IV	IV	IV

MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Uygulanacak tedaviye hastalığın evresi, histopatolojik özellikleri ve hastanın klinik durumuna (yaş, performans durumu, eşlik eden hastalıklar, vb) göre karar verilir. Cerrahi, RT, sistemik kemoterapi (KT) ve hormonoterapi gibi tedavileri içeren multidisipliner yaklaşımla en yüksek kür oranları elde edilmektedir. Günümüzde hedeflenmiş (*targeted*) ilaçlarla metastatik hastalıkta dahi sağkalım süreleri artarken, başvuruda metastatik olmayan meme kanserinde mortalite önemli ölçüde azalmış, hastaların 2/3'ünde kür elde etmek mümkün hale gelmiştir (<%50) (5).

Cerrahi

Yapılacak ameliyatın tipine hastanın memesinin büyüklüğü, tümörün büyüklüğü, hastanın genel durumu ve hastanın memesini korumak isteyip istememesine göre karar verilir. Meme kanserinde iki türlü ameliyat yapılır:

1. Memenin tümünün alınmadığı, sadece tümörün emniyet payı ile çıkarıldığı meme koruyucu cerrahi (MKC) seçeneğidir. Genelde erken evrelerde uygulanır ve memeye postoperatif RT uygulanması gerekir.

a) Lumpektomi: Yalnızca tümörün ve çevresindeki meme dokusunun çıkarılmasını ifade eder. Aynı seansta aksiller küraj (AK) uygulanarak, aynı taraftaki koltuk altı lenf bezleri (genelde ≥ 10 adet) çıkarılır. Günümüzde kol ödemi önlemek amacıyla direkt olarak AK yapılması yerine, klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan olgularda daha az miktarda (1-3 adet) lenf bezi çıkartılan sentinal/bekçi lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılır. Bu yöntemde tümör çevresine veya meme başına mavi boya (*blue dye*) ve/veya radyoaktif kolloid enjekte edilerek, tümör hücrelerinin ilk olarak direne oldukları lenf bezleri bulunur ve yalnız bu nodlar rezeke edilir (6).

b) Segmental mastektomi: Memedeki kitlenin çevresindeki meme dokusu ve altındaki göğüs kaslarını saran ince zarla (fasya) birlikte çıkarılması anlamına gelir. Aynı seansta AK veya SLNB uygulanır.

2. Memenin tümünün alınmasını ve aynı seansta AK veya SLNB uygulanmasını içeren ameliyatlardır. Genelde lokal ileri evrelerde uygulanan cerrahi tipidir. Bu ameliyatlara takiben göğüs duvarına ve/veya bölgesel lenfatiklere ışın tedavisi verilir verilmeme kararı, patoloji raporundaki tümöre ait özelliklere göre belirlenir. Ailesel meme kanseri durumunda hastalıklı kadınlarda isteğe bağlı olarak uygulanan ve yalnızca meme bezinin çıkartıldığı (meme cildi ve hasta tercihinine göre meme başının da korunarak ve protezle rekonstrüksiyon yapılan) profilaktik subkutan mastektomi de bu gruba dahildir.

a) Basit mastektomi: Memenin çevresindeki yağ dokusu ve üzerindeki deri ile beraber çıkarılmasını ifade eder. Aynı seansta AK veya SLNB uygulanır. Genelde ileri yaştaki hastalar için uygun bir tekniktir.

b) Modifiye radikal mastektomi (MRM): Tüm meme, göğüs kaslarını örten fasya ve bazen de göğüs duvarı kaslarının da bir bölümü (pektoralis minör) ile birlikte çıkarılması anlamına gelir. Aynı seansta AK veya SLNB uygulanır.

c) Radikal mastektomi (RM): Tüm meme, göğüs duvarı kasları ve koltukaltı lenf bezlerinin çıkarılmasıdır. Günümüzde sadece tümörün göğüs kaslarına invaze olduğu durumlarda nadiren yapılmaktadır (7).

Kemoterapi

Metastatik evrede vücuda hematojen yolla yayılmış kanser hücrelerinin ortadan kaldırılması, daha erken evrelerde ise hastalığın tekrarlama/nüks riskinin azaltılması amacıyla uygulanan, sitotoksik/antineoplastik ilaç tedavisidir. İlaçlar damar içine/İntravenöz (İV) ya da oral (PO) yolla uygulanabilmektedir. İki-üç ilaçlı kombine KT protokollerinin 4-6 kür uygulaması ile nüks ve evreye bağlı olarak mortalite riski % 15- 30 oranında azaltılmaktadır. Uzak metastazı olmayanlarda, meme cerrahisi sonrası (adjuvan) olarak sistematik hastalığın önlenmesi için kullanıldığı gibi, lokal ileri meme kanserinde cerrahi öncesi (neoadjuvan) olarak tümör ve aksiller metastatik lenf nodlarında regresyon sağlayarak MKC oranını arttırmak amacıyla da uygulanmaktadır (8).

Hormonoterapi

Hücre membranında östrojen reseptör blokeri olarak etki yapan tamoksifen (TMX), östrojenin tümör üzerindeki stimulan etkisini önlemektedir. Overde östrojen sentezinin durmuş olduğu postmenopozal hastalarda TMX yerine, östrojenin adrenal bezde ve yağlı dokudaki sentezinde rol oynayan aromataz enzim inhibitörleri tercih edilir. Hormon bağımlı (östrojen veya progesteron reseptörü +) tümörü olan yüksek riskli premenopoz hastalarda ise TMX yanında, overlerin cerrahi olarak çıkartılması (kastasyon) yerine günümüzde medikal olarak geçici kastasyon sağlayan (overlerden östrojen ve progesteron hormonlarının salgılanmasını geçici olarak durduran) gonadotropin (LHRH) analogları kullanılmaktadır. Hormonoterapinin hormon bağımlı meme kanseri yinelenme riskini %26, yıllık ölüm riskini %14 oranında azalttığı bildirilmektedir. Hedeflenmiş moleküllerle yapılan sistemik tedavilerle birlikte KT ve hormonoterapi hem meme koruyucu tedavileri, hem de her evrede sağkalımı önemli ölçüde arttırmıştır.

Radyoterapi

Meme kanseri RT'si genelde postoperatif olarak (MKC veya mastektomi sonrası), lokorejyonel nüksleri önlemek amacıyla uygulanmaktadır. Küratif RT'de endikasyona göre tümör yatağı, tüm meme, göğüs duvarı ve gerekirse bölgesel lenfatikler hedeflenir. RT sayesinde lokorejyonel nüksler %30'dan %5'in altına çekilmiş, MKC ve SLNB uygulamalarını (nüks oranlarında artışa neden olmadan) uygulamak mümkün olmuştur. Ayrıca lokorejyonel nükslerdeki azalma, sağkalımda evreye göre %5-20 oranında artış sağlamıştır. Palyatif tedavide ise temel amaç metastazların neden olduğu, organ fonksiyonlarını bozan ve yaşam kalitesini düşüren ağrı, kanama, tıkanma, bası gibi semptomları hafifletmek ve kemik kırıklarının önüne geçmektir(9).

RADYOTERAPİDE TEDAVİ PLANLAMASI

Meme/göğüs duvarı ve bölgesel lenfatiklerin ışınlanması genelde eksternal RT ile yapılır. Tedavide foton ve elektron ışınları kullanılır. RT'nin amacı tümör kontrolü için gerekli tedavi dozunu (TD) hedef hacme homojen bir şekilde verirken, sağlam dokulara mümkün olduğunca az doz vererek korumaktır. Işınlanması gereken bölgenin anatomik yapısında farklı şekil ve derinlikte hedef hacimler (meme, göğüs duvarı, bölgesel lenfatikler) ve kritik organlar (akciğer, kalp, karşı meme) bulunması nedeniyle, uygulanacak RT tekniği komplike hale gelmektedir. Tedavi cihazı ve planlama bilgisayarındaki teknolojik gelişmeler

sayesinde ileri tedavi teknikleri geliştirilmiştir (10).Modern RT planlaması BT-simulatörden (BT-sim) alınan 2 boyutlu transvers/aksiyel görüntüler üzerinde, hedef hacim ve komşuluğundaki normal doku/kritik organ hacimlerinin her kesitte konturlanarak tedavi planlama sisteminde (TPS) 3 boyutlu (3B) rekonstrüksiyon yapılması esasına dayanır. Planlamada esas amaç meme dokusu, göğüs duvarı ve ışınlanıyorsa bölgesel lenfatiklerde homojen bir doz dağılımı sağlarken; yakın komşuluk nedeniyle akciğer, kalp ve koroner arterler gibi hayati organların ve sekonder malignite riski açısından karşı memenin aldığı dozu en aza indirebilmektir. Tanjansiyel alanlarda doz homojenizasyonu için kullanılan kama filtrelerin (yarattığı sekonder/saçılan elektronlar ve yansıyan fotonlar nedeniyle) alan dışında (dolayısıyla karşı memede) oluşan sekonder radyasyonu artırdığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak özellikle genç hastalarda sekonder kanser riskinde artışa neden olabileceği bildirilmektedir. Eğer kama filtre kullanılacaksa sekonder radyasyonu azaltmak için yalnızca lateral tanjansiyel alanda kullanılması önerilmektedir.

Hacim Tanımlamaları

Görüntülenebilir Tümör Hacim (GTV: *Gross Tumor Volume*)

Palpe edilebilir ve/veya USG, BT, MR, PET gibi tetkiklerle görüntülenebilir tümör hacmidir. Primer tümör ve görüntülenen metastatik LAP'lar GTV'yi oluşturur. Eğer tümör cerrahi olarak çıkarılmışsa, tümör loju GTV olarak kabul edilebilir. Genelde cerrahi sırasında yerleştirilen klipsler sayesinde belirlenir veya GTV tanımlanmadan doğrudan CTV konturlanabilir (11).

Klinik Hedef Hacim (CTV: *Clinical Target Volume*)

Patolojik tetkikler primer tümörün etrafındaki dokuda radyolojik olarak görüntülenemeyen (subklinik) bir malign hücre yayılımı (invazyon) olduğunu göstermektedir. Tümör etrafındaki bu mikroskobik hastalığın GTV'ye uygun bir payla eklenmesiyle CTV oluşturulur. Bu pay klinik deneyim ve patolojik tetkiklere dayanarak belirlenmiştir. Tedavinin amacına ulaşması için CTV'ye belirli bir TD (ör: 50 Gy/25fr) uygulanması gerekir.

Planlanan Hedef Hacim (PTV: *Planning Target Volume*)

Planlanan hedef hacim, tedavide dikkate alınması gereken belirsizlikleri hesaba katarak belirlenen bir hacimdir. CTV içindeki hacim tümünün TD'nu (içinde düşük doz bölgesi olmaksızın) almasını sağlamak için PTV, tedavide dikkate alınması gereken

belirsizlikleri hesaba katarak CTV'den daha büyük bir hacmi içerecek şekilde belirlenir. 1999'da yayınlanan Uluslar Arası Radyasyon Ölçüm ve Bildirimleri Komisyonu/*International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU) 62* raporuna göre tedavi süresince hastaların kilo kaybı/artışı veya tümörün lokalizasyonuna göre rektum/mesane doluluğu, solunum ve kalp atımı gibi organ hareketleri nedeniyle meydana gelen, tümör ve komşu organ sınırındaki değişiklikler için CTV'ye bir emniyet payı (internal pay/IM) eklenerek internal hedef hacim (ITV) oluşturulur (12). Ayrıca hastaların tedavi cihazında pozisyonlandırılma sırasındaki *set-up* hataları (TPS'deki BT çekiminin yapıldığı hasta pozisyonununun birebir sağlanamaması) ve tedavi sırasındaki öksürme, yutkunma, kıpırdama gibi hasta hareketleri nedeniyle hedef hacimde meydana gelen yer değişikliğini hesaba katmak için, ITV'ye bir de *set-up* payı (SM) eklenir ve PTV oluşturulur (Şekil 2). CTV'ye verilecek paylar her yönde (ön-arka, aşağı-yukarı, iki yan) aynı olmayabilir. Konturlamada oluşturulan PTV, TD'nun verileceği referans hacim olacaktır. Tedavi planlamasında ışın alanlarının gantri açısı (GA) ve kolimatör açısı (KA), çok yapraklı kolimatör (ÇYK) pozisyonları (alan sınırları) gibi parametreler üzerinden uygun olarak belirlenmesiyle PTV'yi bire bir saracak şekilde bir referans izodozun elde edileceği doz dağılımını verecek, ancak komşu kritik organlarda tolerans dozlarını aşmayacak şekilde bir doz dağılımı elde edilmeye çalışılır. Aynı zamanda PTV'nin içinde TD'nun %5'inden az, %7'sinden fazla doz oluşmayacak şekilde bir doz dağılımının elde edilmesi gerekir.

Tedavi Hacmi (TV: *Treated Volume*)

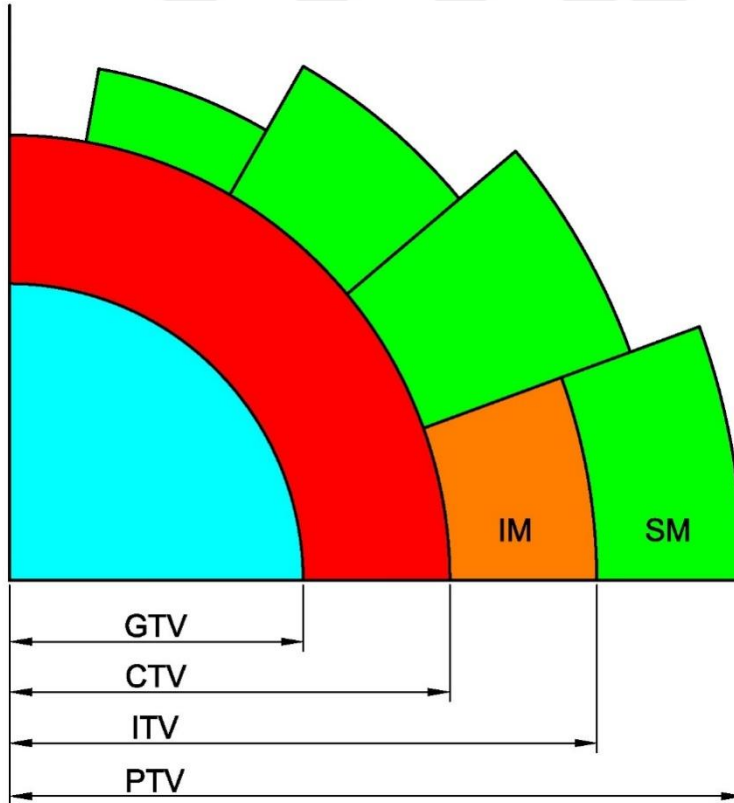
Tedavi planlama sisteminde planlanan alanlardan yapılacak ışınlamalardaki izodoz dağılımında, PTV'yi her kesitte en iyi şekilde saran (TD'nun uygulanacağı) bir referans izodoz seçilir. Bu izodozun hacmi ideal şartlarda PTV ile bire bir örtüşmelidir. Ancak pratikte bu tam olarak elde edilemez ve PTV içinde her noktanın TD'nun en az %95'ini alabilmesi için referans izodoz PTV'den az da olsa büyük bir hacmi içerecek şekilde seçilir. Bir başka deyişle planlama sırasında ışın alanları, PTV'nin %95'inin TD'nu alacağı şekilde belirlenmeye çalışılır. TD'nun %95'ini alan hacme tedavi hacmi (TV) denilir. PTV dışında olan ancak referans izodoz içinde/yakınında kaldığı için TD'na yakın bir doza maruz kalan sağlam doku hacimleri mümkün olduğunca az olmalı ve kritik bir doku/organ içermemelidir.

Işınlanan Hacim (IV: *Irradiated Volume*)

Normal doku toleransı açısından önemli olabilecek (klinik açıdan anlamlı) bir dozu alan (örneğin belirlenmiş hedef dozun %50'si veya daha fazlasını alan) hacme IV denir. Işınlanan hacim, tedavi hacminden her zaman daha büyüktür ve içerdiği hacim kullanılan tedavi tekniğine bağlı olarak değişir (11).

Risk Altındaki Organ (OAR: *Organ at Risk*)

PTV'nin komşuluğunda yer alan veya konumu nedeniyle bir kısmı TV'nin içinde kalan, aynı zamanda aldığı dozun ve ışınlanan hacim oranının tedavi planlamasında dikkate alınması gereken kritik doku ve organlardır (akciğer, kalp, LAD, vb.) (12). Lens gibi küçük hacimli özel yapılar dışında, genelde kritik organların ancak 2 cc'den az (<15 mm) bir hacminin tolerans dozunu aşmasına müsaade edilebilir. Bir başka deyişle 2 cc ve altındaki hacimlerde oluşan daha yüksek dozlar dikkate alınmayabilir. Seri organlarda maksimum dozlar önemlidir.



Şekil 2. Hedef hacim tanımları

Planlanan Riskli Organ Hacmi (PRV: *Planning Organ at Risk Volume*)

Planlanan risk altındaki organ hacmi olarak tanımlanan bu hacimler belirlenirken, IM ve SM'de konturlanmalıdır (PRV=OAR+IM+SM). 2010'da yayınlanan ICRU 83 raporunda IMRT tedavileri için 'geriye kalan risk altındaki hacim' (RVR: Remaining Volume at Risk) tanımı getirilmiştir (13). Işınlanan ancak yukarıda tanımlanan hacimlerin hiç birine dahil olmayan kritik olmasa da tüm dokuları içerir (cilt konturu içinde kalan ve konturlanan diğer hacimlerin dışındaki tüm hacimdir). Böylece planlama sırasında farkedilemeyecek PTV dışındaki göreceli yüksek doz bölgelerinin, DVH eğrilerinde görülmesi sağlanır.

Maksimum Doz (D_{maks})

PTV içinde oluşan en yüksek dozdur ve TD'nun %7'sinden fazla (%107'den daha yüksek) olmaması istenir.

Minimum Doz (D_{min})

PTV içinde kalan en düşük dozdur ve TD'nun %5'inden az (%95'inden daha düşük) olmaması gerekmektedir.

Ortalama Doz (D_{ort})

PTV içindeki ortalama dozdur.

Sıcak bölgeler (*Hot Spots*)

PTV dozunun üstünde doz alan ve BT kesitinde PTV konturu dışında yer alan 15 mm çaptan büyük (~2 cc'lik bir hacmin üstündeki) hacimlerdir.

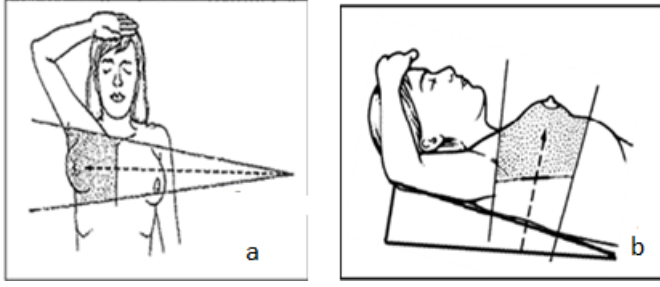
Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

Memede uygun doz dağılımını elde etmek ve komşu kritik organlara (akciğer-kalp) minimum doz verilmesini sağlamak için, çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Işınlanacak bölgenin eğimli anatomik yapısı, kontur düzensizlikleri ve farklı hacimlerdeki CTV'lerin (tümör loju, tüm meme, periferik lenfatikler) farklı derinliklerde bulunması nedeniyle RT planlaması özel tekniklerin kullanılmasını gerektirir.

Planlama öncesi yapılan simülasyon işleminde hasta pozisyonunun ışınlamaya uygun hale getirilmesi için ve aynı zamanda immobilizasyonu sağlamak için, genelde 10-15° açı verilen eğik düzlem (meme *board'u*) kullanılır (Şekil 3). Bu sayede hastanın tedavi masasına

doğrudan yatırılması halinde memeden boyna doğru aşağı yönde açılan sternum ve göğüs duvarı, masaya paralel hale getirilir. Işınlanan taraftaki kol baş üstüne getirilemiyorsa, 90° abdüksiyon ile el tutacağı kullanılarak tanjansiyel alana yer açılması sağlanır. BT-sim'deki gantri açıklığının kısıtlı (70-80 cm) olması nedeniyle geniş hastalarda, tüm vücut konturunun (dolayısıyla karşı memenin tamamının) FOV (*field of view*) içinde kalıp BT kesitinde görüntülenebilmesi için, kolların baş üstünde kavuşturulduğu *wing-board* tercih edilebilir. Hastanın başı hafifçe sağlam meme tarafına dönüktür. Hasta konforu açısından ve kıpırdamaların önüne geçmek için dizaltı yastığı kullanılır. İnsizyon hattı, diren yeri, medial (orta hat) ve lateral (orta aksilla çizgisi) kenarlar radyopak kateterle işaretlenerek IV kontrast madde verilmeden çekim yapılır. BT kesitleri alınmadan *scout-view/scanogram* ile hastanın ön-arka ve yan grafipleri üzerinden hastada gerekli pozisyon düzeltmeleri (vertebra ile medyan hat uyumunun sağlanması, rotasyon gibi düzeltmeler) yapıldıktan sonra, tercihe göre 3-5 mm aralıkla mandibula altından akciğerin altına kadar (veya memenin en alt konturundan 5 cm aşağıya kadar) transvers/aksiyal kesitler alınır. TPS'ye gönderilen görüntülerde gerekli (ışınlanacak memede CTV, PTV ve aynı taraf bölgesel lenfatikleri gibi hedef hacimlerin yanında akciğer, kalp, LAD, karşı meme, omurilik yanında istenirse özofagus, larenks, tiroid, brakial pleksus, karotis arteri gibi kritik organ ve dokular) konturlamalar yapıldıktan sonra ışın alanlarının planlanmasına geçilir.

Meme kanseri tedavisi için uygulanan 3BKRT tekniğinde memeye istenilen dozu verebilmek için medial ve lateral karşılıklı simetrik tanjansiyel alanlar kullanılır. Işınlanacak alan içinde kalan kalp/akciğer hacim ve karşı meme medial kısmı göz önüne alınarak tedavi pozisyonuna uygun paralel (karşılıklı 180° açılı) GA'sı belirlenir. Tanjansiyel alanlardan yapılan meme/göğüs duvarı ışınlamalarında genellikle göğüs duvarı altında kalan 2-3 cm'lik akciğer dokusu ile sol meme kanserlerinde kalp dokusunun LAD içeren ön bölümü tedavi alanı içinde kalmaktadır. Ayrıca lateralde yer alan tanjansiyel alanın medial taraftaki ışın çıkışında diverjanstan dolayı karşı meme dokusunun medial kısmını fazla içermemesi için, asimetric alan tekniği uygulanarak her iki alanda 3-5° fazladan GA'sı (*tilt*) verilerek, lateral alanın posteriodaki ışın çıkışı iç tanjansiyel alanın girişine denk getirilmelidir. Buna rağmen toraks konkavitesine bağlı olarak, ışınlanan memede doz homojenitesini sağlamak için karşı memenin medialinde küçük bir kısmının doz alması söz konusu olabilmektedir. Şekil 3a'da tanjansiyel alanlardan yapılan meme ışınlamasında eğik düzlemde yatırılan hasta üzerinde iç (medial) alan girişi görülmektedir. Şekil 3b'de ise göğüs duvarı iç kavisine uyacak şekilde tanjansiyel alanlara verilen kolimatör rotasyonu ve dış (lateral) alan girişi görülmektedir.



Şekil 3. Meme ışınlamasında hasta set-up pozisyonu a) önden görünüş b) yandan görünüş

Kaynak-cilt mesafesi (SSD) ve kaynak-eksen mesafesi (SAD) olmak üzere iki tür tanjansiyel meme ışınlama tekniği bulunur. SSD tekniğinde tanjansiyel alanların merkezi, cilt üzerine kaynaktan belli sabit bir uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilir. Lineer akseleratör cihazı (linak) için bu mesafe 100 cm'dir. Bu teknikte iç ve dış tanjansiyel alanların set-up'ı yapılırken masa hareket ettirilir (10). İzosentrik (SAD) ışınlama tekniğinde ise, ışınlanacak olan hedef hacmin merkezi, linak cihazının eşmerkezi (*isocenter*) ile aynı noktaya getirilir ve hedef hacmin merkezinin kaynağa olan uzaklığı 100 cm olur. Bu teknikte tanjansiyel alan set-up'ı bir kez yapıldıktan ve portal görüntüleme ya da (*cone beam CT*) ile eşmerkez konumunun doğrulanması yapıldıktan sonra, masa hareketine gerek kalmadan gantri rotasyonu ile alanlar oturtulur. Bu durumda SSD tekniğinden farklı olarak iç ve dış tanjansiyel alanların SSD mesafeleri farklı olur (14).

Konvansiyonel 2 boyutlu planlamaya göre 3BKRT planlamasının en büyük avantajı, ışınlanan OAR hacimlerinin ve aldıkları dozların TPS tarafından hesaplanabilmesi, bir başka deyişle DVH'lerinin oluşturulabilmesidir. Eğer bir planlamada kritik organlarda (ör: akciğer ve kalp) müsaade edilen limitlerin üstünde bir hacmin ışınlandığı gözlenirse veya ışınlanan hacimlerindeki dozlar tolerans sınırının üstünde ise hedef hacimdeki homojenizasyonu bozmadan (GA, KA, ÇYK konumları ve gerekirse masa açısı, kullanılıyorsa kama filtre açısı, alanlarda farklı yükleme gibi parametreler üzerinden) alan girişleri/çıkışları, boyutları ve doğrultuları değiştirilerek istenilene en yakın izodoz dağılımları elde edilinceye kadar planlama tekrar edilir. Seçilen ışın alanlarının PTV'ye uygun olacak şekilde biçimlendirilmesi ve ışın alanının dışında ışınlanması istenmeyen (ör: akciğer, kalp, karşı meme mediali gibi) bölgelerin korunması için, her ışın alanında özel koruma blokları kullanılır. Alan şekillendirilmesi modern linak cihazında ÇYK ile yapılmaktadır (15). 3BKRT'de her alandan yapılan ışınlamada doz hızı/akısı *uniform*dur, bir başka deyişle alan içinde doz yoğunluğu homojendir. TPS'deki planlamalar medikal fizikçi tarafından, yukarıda söz edilen ışınlama

parametreleri kullanılarak ve mümkün olduğunca kısıtlamalara uyularak yapılır. (*forward planning*).

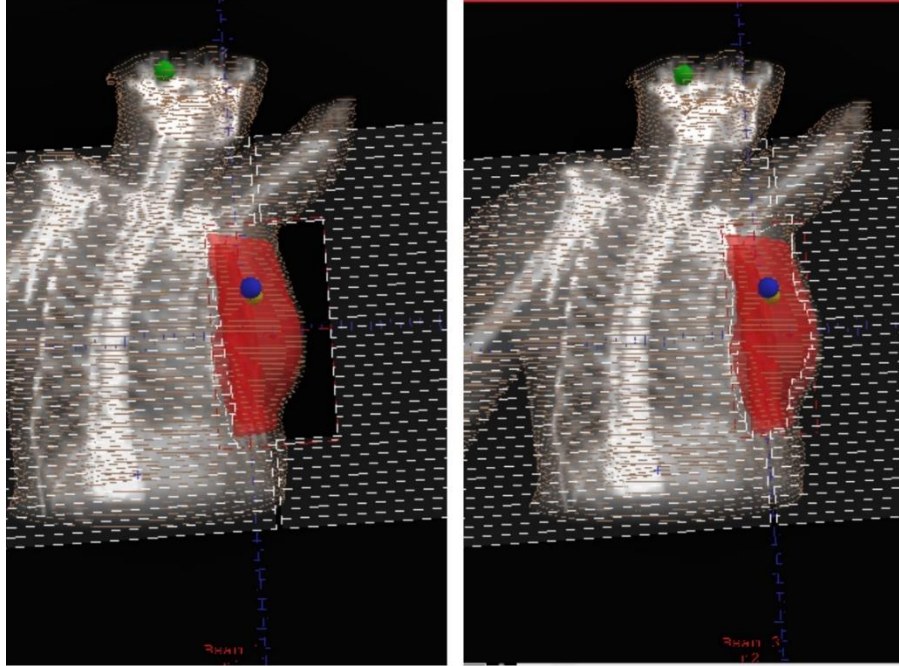
Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (*Intensity Modulated Radiotherapy-IMRT*)

Yoğunluk ayarlı RT'de gelişmiş bilgisayar algoritmalarından/yazılımlarından yararlanılarak ışın alanı içindeki doz yoğunluklarının ayarlanması ile hedef hacme istenilen yüksek doz verilirken, riskli organlardaki dozu 3BKRT'ye göre daha düşük tutmak mümkündür. Planlamada bir ışın alanında farklı (*nonuniform*) doz yoğunlukları, aynı alan içinde ÇYK'lerle oluşturulan segmentlerin (alt alanların) üst üste ışınlanmasıyla sağlanır. Ayrıca alan içinde farklı dozlar oluşturulmasını sağlayan bu segmentler, hedef hacim ve kritik organlarda uyulması gereken dozlara göre TPS'deki gelişmiş bilgisayar yazılımları tarafından (ters planlama /*inverse planning* ile) oluşturulur. Böylece segmentlerden oluşan tüm alanların ışınlanması ile hedef hacim içinde daha homojen bir doz dağılımı, tümöre komşu sağlam dokularda ise kısa mesafede hızlı doz düşüşü temin edilerek maksimum koruma sağlanır. IMRT statik ÇYK (*step-and-shoot*) modunda veya dinamik ÇYK (*sliding window*) modunda uygulanabilir (16).

Ters IMRT planlamasında TPS'de hem hedef hacimdeki yüksek dozu, hem de kritik organ hacim yüzdelerinde şart koşulan limit dozları elde etmek için optimizasyon ile iteratif/yinelemeli olarak hesaplamalar yapılır. Bir başka deyişle TPS her alandaki doz yoğunluklarını (akı haritaları), kesiştikleri hacimlerde birbirlerine olan katkıları üzerinden geriye dönüşlü hesaplamalar yaparak, izodoz dağılımlarını tüm hacimlerde şart koşulan doz kısıtlamalarına uygun hale getirmeye çalışır. Bu hesabı yapabilmesi için TPS'ye, kritik organ ve hedef hacimlerin konturlama ile tanıtilip bunlar için istenen doz-hacim değerleri (sınırlama/*restriction*) ve öncelik sıralamasının girilmesi gerekir. Ayrıca kullanılacak alan sayısının da (genelde tek sayıda 5-9 alan) karşılıklı olmayacak GA'ları ile TPS'ne girilmesi gerekir. En küçük segment açıklığı da (ör; 1-3 cm) girildikten sonra ters planlama başlatılır. Her bir GA'daki alan için elde edilen doz dağılımları, '*intensity map*' olarak adlandırılan yoğunluk/akı haritası şeklinde görüntülenir. İstenilen doz dağılımının elde edilmesi için gerekli olan her alandaki alt segmentler (bu akı haritaları üzerinden) TPS tarafından oluşturulur. Meme tanjansiyel tedavi planı sırasında, alan içinde doz yoğunluğunun ayarlanması için az sayıdaki (2-3) alt segmentin medikal fizikçi tarafından tedavi alanı olarak eklenmesiyle oluşturulan planlama tekniğine ise '*forward*' veya '*field in field*' (FIF-IMRT) adı verilir.

Alan-içinde-Alan (*Field-in-Field-FIF*)IMRT

Field in field Intensity Modulated Radiotherapy tekniğinde 3BKRT'nin tersine, tanjansiyel alanlarda kama filtreler kullanılmaz (bu sayede karşı memenin aldığı sekonder radyasyon dozu da düşürülmüş olur). TPS'de klasik tanjansiyel açık alan oluşturulduktan sonra medikal fizikçi, doz dağılımında oluşan sıcak noktalara göre ÇYK yapraklarını aynı alan içinde değişik pozisyonlara getirerek alt segmentleri oluşturur. Bu şekilde açık alanda oluşan yüksek doz bölgelerinde takip eden segmentte kapama yapılarak dozu düşürme ve düşük kalan doz bölgelerinde ek doz vererek dozu artırmak mümkündür. Böylece kama filtre kullanımına göre PTV içinde daha iyi bir doz dağılımı elde edilir. Oluşan yüksek ve düşük doz bölgelerine göre alt alan/segment sayısı artırılarak PTV'deki doz homojenitesi istenilen şekilde temin edilir. İç veya dış tanjansiyel alanın ışınlanması sırasında GA sabit olup, açık alan ışınlandıktan sonra her alt alan/segment için cihazda ÇYK pozisyonu farklı olarak oluşur. Bir alt alana ait ışınlama bittikten sonra, ÇYK bir sonraki alt alanın şeklini alır. Bu süreç oluşturulan segment sayısı kadar (*step and shoot* tekniği ile) tekrarlanır (Şekil 4).



Şekil 4. FIF tekniğinde açık alan ve bir alt alan

Nefes Tutma Tekniği ile Meme Işınlaması

Meme RT'sinde ışınlanan kardiyak hacim miktarının mortaliteyle, ışınlanan akciğer hacminin ise fonksiyonel akciğer hasarıyla uyumlu olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir (17).Günümüzde özellikle kardiyak toksisiteyi azaltmak amacıyla solunum siklusu fazlarına adapte edilmiş RT teknikleri tercih edilmektedir. Göğüs kafesinin ve diaframın solunum hareketi ile yer değiştirmesi, memenin de yer değiştirmesine neden olur. RT planlaması sırasında bu yer değişimi dikkate alınmaz ise, PTV'nin bir kısmı verilmesi istenilen TD'dan daha düşük doz alabilir. Tümör etrafındaki kritik organlar ise planlanandan daha yüksek doz alabilirler. Solunuma bağlı olarak akciğer hacminde ve kalbin konumunda meydana gelen değişimler, solunum fazlarına göre değişir. Kalp ve meme/toraks duvarı normal solunumda 2 cm, derin inspiryumda ise daha fazla (maksimum 4-5 cm) yer değiştirir. Bu nedenle sol meme kanserli hastaların planlamasında kalbin ve dolayısıyla LAD'nin ışınlama sırasındaki konumuna dikkat edilmelidir. Hedef ve riskli organ hacimlerindeki yer değişikliklerinin önüne geçmek amacıyla BT görüntülemenin, maksimum derin inspiryumda değil, konforlu bir derin inspiryumda hastanın istemli olarak 15-20 sn nefes tutması ile yapılması (*moderate deep inspiration breath hold*) gerekir. TPS'de hacim konturlamalarının bu görüntüler üzerinden yapılması, ışınlamanın da solunumun aynı fazında (derin inspiryumda) nefes tutturularak uygulanması, doğruluğu yüksek bir tedavi sağlamaktadır. Derin inspiryumda NT tekniği akciğer, meme ve üst abdominal yerleşimli tümörlerde kullanılmaktadır. Bu teknikte uygulanan tanjansiyel meme ışınlamalarında göğüs duvarı ile kalp arasına hava dolduğundan aralarındaki mesafe artmakta ve kalbin ışınlanan hacmi azalmaktadır. Aynı zamanda LAD dozları da düşmektedir. Kalbin alan içinde kalan miktarının pratik bir göstergesi, merkezi eksenindeki/eşmerkezdeki kesitte ışın eksenine dik doğrultuda ölçülen kalp derinliğidir (*maximum heart depth*).Hastayı yüzeysel solunuma sevk ederek PTV'de daha az hareket sağlayan (dolayısıyla PTV'nin daha az bir emniyet payı ile belirlenmesini sağlayan) abdominal kompresyon tekniği alternatif bir yöntemdir. Ayrıca *gating* tarzı ışınlama yapılan 'gerçek zamanlı hasta takibi' (*real-time patient management/RPM*) düzeneği gerektiren teknik de tercih edilebilir. Ancak bu teknikte tedavi süresi ve toplam 'monitör ünite sayısı' (MU) artmaktadır (18). Ayrıca hastanın burnunun kapatılıp ağzına konulan bir aparatla solunan hava miktarının bilgisayar üzerinden takip edildiği 'aktif solunum kontrolü'(*active breathing control/ABC*) sistemi ile yalnız inspiryum fazında *gating* ile ışınlamanın yapıldığı çalışmalar da vardır. RPM ve ABC'nin birlikte kullanılması da söz konusudur. NT tekniğinin klinikte uygulanabilmesi için hastanın uyumlu olması ve nefesini yaklaşık 20 sn. tutması

gerekmektedir. Tanjansiyel ışınlamalarda kama filtre kullanılması ışınlama sürelerini arttırdığından, RPM veya ABC sistemlerinin kullanılması gerekir. NT tekniğinde en uygun modalite, ışınlama süreleri 20 sn'yi geçmeyen ve 2-4 segmentte ışınlama yapılan FIF-IMRT modalitesidir. Böylece her segment ışınlamasından sonra, hastaya normal nefes alma imkanı verilir.

Konformal Radyoterapi İçin Görüntüleme- Konturlama

Aksiyal BT kesitleri üzerinden yapılan meme/göğüs duvarı konturlamasında, tedavi alanının sınırları genelde hasta üzerindeki klinik veriler ışığında belirlenir. Bu nedenle BT-sim *set-up*'ında bu verilerin görüntülenebilmesi gerekir. İnsizyon hattı, diren yeri, medial kenar (sternum orta hat) ve lateral kenar (eğer katlanmıyorsa memenin dış kenarının 1 cm dışı, mastektomili hastalarda klinisyenin tercihine göre ön veya orta aksiller hat) radyoopak madde konulan kateterle işaretlenir. Mastektomi sonrası ışınlamalarda mastektomi skarı hedef hacmin içinde olmalıdır ve cilt reaksiyonu takip edilerek tedavinin bir bölümünde (1/2-1/3'ünde) skar üstüne 1 cm bolus konulması önerilir. Lateralde aksilla orta hattını geçen insizyon hattı veya diren yeri, lateral tanjansiyel alan kenarında kesişen küçük bir elektron alanından ışınlanabilir. Eğer memede yana ve aşağı sarkma varsa meme halkası/kupasası ile katlanmanın önüne geçilerek sabitleme yapılmalı, pandülan memede ise pron pozisyon tercih edilmelidir. Bu şekilde posteriordaki tanjansiyel alan giriş-çıkışlarının daha dar hacimleri içermesi temin edilerek, ışınlanan sağlam doku (akciğer, kalp, LAD, karşı meme) miktarı azaltılabilir. Üst sınır supraklaviküler alanın alt sınırı olan klavikula başının altından geçmelidir. Periferik lenfatik ışınlama yapılmayan hastalarda aksilla bölgesini daha fazla içerecek şekilde yüksek tanjansiyel alan klinisyen tarafından tercih edilirse, üst sınır bu hattın 2-3 cm üstünde belirlenebilir. Alt sınır eğer mastektomi yapılmışsa karşı meme sulkusunun 1-2 cm altına getirilir. Karşılıklı paralel tanjansiyel alanlardan yapılan planlamada, göğüs duvarı altındaki 2-3 cm kadar bir akciğer hacmi (büyük meme ve geniş konkaviteli toraks durumunda daha da fazla bir akciğer hacmi) ve sol meme ışınlamalarında kalbin ön bölümü ve LAD ışın alanı içinde kalmaktadır (19).

Meme Radyoterapisinde Alan Çakışma Problemi

PTV'de doz varyasyonlarının (ICRU 50 ve 62 raporlarındaki referanslar dikkate alınarak) +%7 ve -%5 içinde kalması amaçlanmaktadır (12). Meme/göğüs duvarı ışınlanmasında kullanılan karşılıklı paralel 2 tanjansiyel alandaki doz dağılımı, kama filtreler

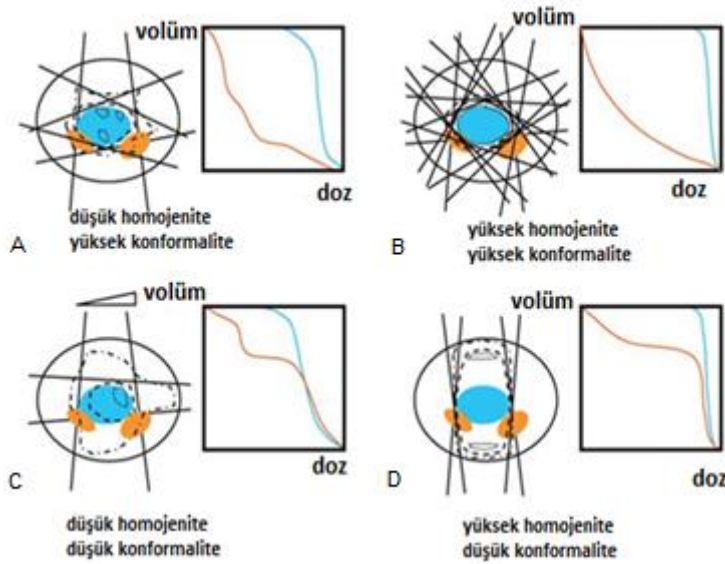
veya FIF-IMRT tekniği kullanılarak optimize edilir. Eğer bölgesel lenfatikler ışınlanıyorsa tanjansiyel alanların kranialinde yer alan ‘ön supra alanı’ (onun tamamlayıcısı ‘arka aksilla’ alanı) ile tanjansiyel alanlar arasında kesişen hatta ışın diverjansından kaynaklanan iç içe geçmeler (*overlap*) nedeniyle, içinde akciğerin de yer aldığı fazla doz alan bölgeler oluşmaktadır. Ayrıca karşılıklı tanjansiyel alanların ışın çıkışlarında yine diverjanstan dolayı akciğerin ışınlanan hacminde gereksiz bir artış meydana gelmektedir. İç içe geçmeler nedeniyle doz artışlarının ve gereksiz doz alan akciğer hacimlerinin önüne geçmek için, tanjansiyel alanların karşılıklı GA’ları arka sınırlarının düz bir hat oluşturacağı şekilde, alan genişliğine bağlı olarak 3^0-5^0 fazladan açlandırılır veya yarı kesici filtre kullanılır. (asimetrik yarım alan tekniği). Günümüzde asimetrik kolimatörlerle kolayca uygulanan yarım alan tekniğinde eşmerkez PTV’nin arkasında, hatta akciğer dokusu içinde yer alacağından normalizasyonun PTV içindeki merkezi bir noktada yapılmasına dikkat edilmelidir. Tanjansiyel alanların kraniyaldaki diverjansı ise, her tanjansiyel alan ışınlanırken verilen masa açısı ile giderilmeye çalışılır. Ayrıca ön supra alanının diverjansına uyum sağlamak için, tanjansiyel alanlara KA vermek gerekir. Bu gibi planlamaların *set-up*’ları hem zor ve zaman alıcıdır, hem de güvenilir değildir (10).

Modern linak cihazında birbirinden bağımsız hareket edebilen X ve Y çenelerinin ve ÇYK’lerin bulunması, ışın alanlarının asimetrik kolimasyon ile oluşturulmasına, planlamada her ışın alanı için ortak bir merkez kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır (14,20). Mono-eşmerkez tekniği ile yapılan böyle bir planlamada supra alanının alt sınırı ile tanjansiyel alanların üst sınırı ortak hattındaki orta nokta, ciltten 3-4 cm derinlikte (akciğer içine inmeyen bir derinlikte) eşmerkez olarak seçilir. Böylece cihazdaki eşmerkez TPS’de öngörülen tedavi alanlarının ortak merkezine portal görüntüleme veya *cone- beam* BT yardımıyla bir kez oturtulduktan sonra, her alan ışınlanırken masa hareketine gerek kalmaz, *set-up* süresi kısalmış ve en doğru şekilde tekrarlanabilirlik mümkün olur. Ayrıca ışın alanlarının çakışma bölgesinde daha homojen bir doz dağılımı elde edilir (21).

Doz Homojenitesi ve Doz Konformalitesi

Doz homojenliği ve doz konformalitesi bir tedavi planında doz dağılım kalitesinin birbirinden bağımsız iki göstergesidir. PTV içindeki doz dağılımının homojenliği, kümülatif DVH’de PTV eğrisinin terminal dikliği ile orantılıdır. Konformalite ise PTV ile seçilen referans izodoz hattının her kesitte ne kadar örtüştüğünün bir ölçüsüdür ve referans izodozun PTV’ye uygunluğunu gösterir. Şekil 5’te bir hasta için yapılmış 4 farklı 3BKRT planlamada,

kritik organlar ÇYK'ler ile korunmuştur. Planlamalara ait hedef hacim ve kritik organlar için DVH'ler şematik olarak gösterilmiştir. Şekil 5A'da 3 alandan (1 ön, 2 yan oblik) farklı yüklemeler kullanılarak PTV'de uygun doz dağılımı sağlanmaya çalışılırken, hedef hacimde konformalite sağlanmış ancak homojenitesi çok iyi olmayan bir doz dağılımı elde edilmiştir. B'de karşılıklı olmayan 8 alandan farklı yüklemeli ışınlanma ile hedef hacimde hem yüksek bir homojenite, hem de yüksek bir konformalite sağlanmıştır. C'de farklı yüklemeli 1 ön ve kama filtre kullanılan 1 yan 2 alandan yapılan ışınlanma ile hedef hacimde istenilen homojenite ve konformalite sağlanamazken, D'de ise 1 ön, 1 arka karşılıklı 2 alandan eşit yüklemeli ışınlanma yapılarak homojenite sağlanmış, ancak istenilen konformalite elde edilememiştir (13).

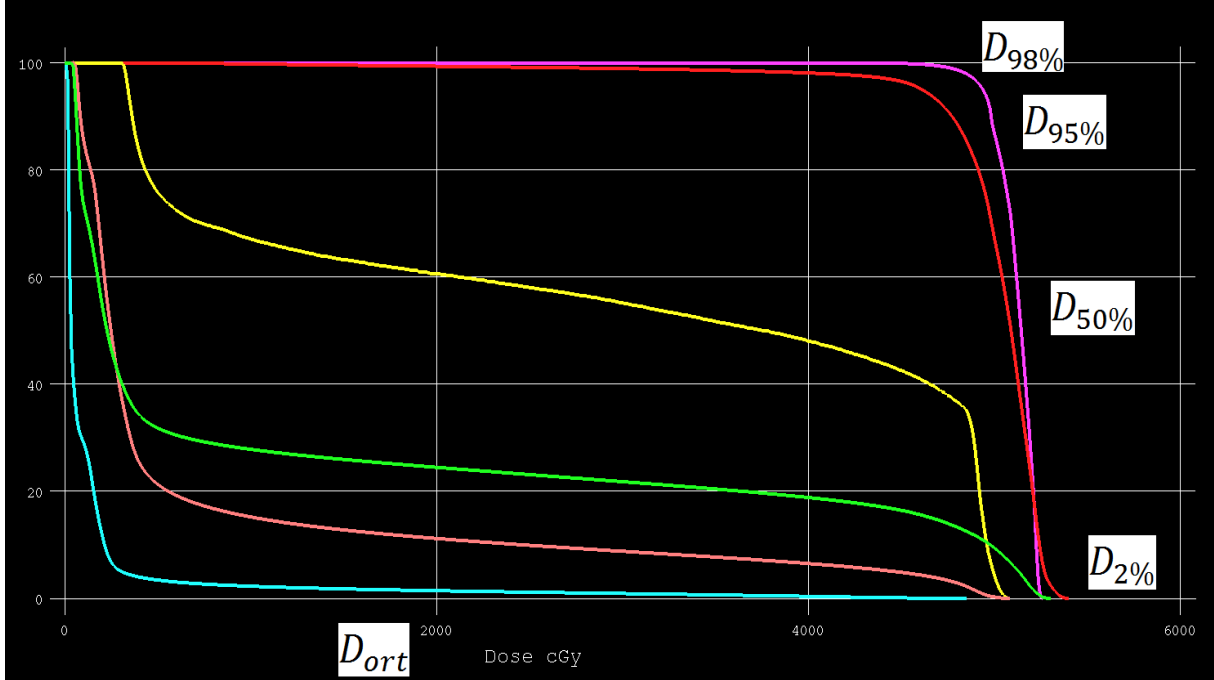


Şekil 5. Hedef hacim ve kritik organların farklı planlamalardaki kümülatif DVH'leri. Hedef hacim (batın orta hat tümörü) mavi, riskli organ hacmi (böbrekler) turuncu renkte, seçilen referans izodoz ise kesikli çizgiler ile gösterilmiştir (13).

Tedavi planı sonucunda elde edilen doz dağılımlarında PTV ve kritik organ hacimlerindeki maksimum ve minimum dozlar, kümülatif DVH grafiğinde görülür (Şekil 6). Planda hedef hacim içinde %5'ten düşük soğuk noktaların bulunması istenmeyen bir durumdur ve PTV'deki homojeniteyi düşürür. Bir doz dağılımının hedef hacimde homojen olup olmadığını belirlemek için kümülatif DVH kullanılarak, homojenite indeks (HI) değerleri hesaplanır. ICRU 83 numaralı raporunda HI aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (22).

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

Formülde $D_{\%2}$ hedef hacmin %2'sinin almış olduğu doz olup maksimum dozu ifade ederken, $D_{\%98}$ hedef hacmin %98'inin almış olduğu doz olup minimum dozu ifade eder. $D_{\%50}$ ise hedef hacmin %50'sinin almış olduğu dozdur (Şekil 6). Bu tanıma göre, HI değeri sıfıra yaklaştıkça PTV'deki doz dağılımının homojenliği artmaktadır.



Şekil 6. Tanjansiyel meme ışınlanmasında kümülatif DVH (PTV-kırmızı; PTV boost-pembe; LAD sarı; akciğer-yeşil; kalp-turuncu; karşı meme-mavi)

Tedavi planı sırasında seçilen izodoz hattının kapsadığı hacimle, veya bir başka deyişle TV ile, PTV'nin örtüşme oranını gösteren konformalite indeksini (CI) hesaplamak için çok sayıda formülasyon önerilmiştir. *Radiation Therapy Oncology Group*'a (RTOG) göre CI şöyle formüle edilmiştir:

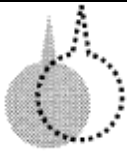

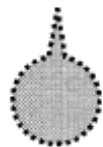
$$CI = \frac{V_{RI}}{TV}$$

Burada V_{RI} referans izodoz hacmini, TV ise hedef hacmi (*target volume*) temsil etmektedir. CI 1'e eşit olduğu durumlarda ideal doz dağılımının elde edildiği kabul edilir. CI 1'den büyük olması, TD'nu alan hacmin hedef hacimden büyük olduğu anlamına gelir. Ancak bu formül referans izodoz hacminin hedef hacme topografik olarak ne kadar uyum sağladığını (uzaysal şeklinin ne ölçüde benzeştiğini ve hacimsel olarak ne ölçüde örtüştüğünü) göstermemekte, hatta Şekil 7'de görüldüğü gibi yanıltıcı olabilmektedir. Bu örtüşme ancak her kesitteki uyuma bakılarak ve DVH incelenerek anlaşılabilir (23). *Van't Riet* ve ark'ları

tarafından önerilmiş olan konformalite numarası (CN) ise hem hedef hacmi, hem de kritik organları dikkate almaktadır ve RTOG formülüne göre daha güvenilirdir (24).

$$CN = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$$

Formülde TV_{RI} referans izodoz ile kapsanan hedef hacmini, TV hedef hacmini ve V_{RI} ise referans izodozun hacmini ifade etmektedir. Formüldeki ilk oran referans izodozun hedef hacmi kapsamı ile ilgili uyumu göstermektedir. İkinci oran ise referans izodoza eşit ya da daha yüksek doz alan hedef hacim dışında kalan sağlıklı doku hacminin bir göstergesidir. Bu tanımlamaya göre CN'nin 1'e eşit olduğu durumda referans izodoz tam olarak hedef hacmi kapsamakta ve normal doku ve sağlam organ koruması tam olarak sağlanmaktadır. Bu değer 0'a yaklaştığı durumda ise konformalitenin sağlanmadığı, yani hedef hacminin referans izodozla birebir örtüşmediği için her noktasında istenilen dozu almadığı ve/veya hedef hacim ile karşılaştırıldığında daha büyük bir hacim TD ile ışınlandığı, yani normal dokunun bir kısmının TD dozu aldığı anlaşılır. Şekil 7'de CI ile CN karşılaştırması görülmektedir (25).

V_{RI} (referans izodoz - kesikli çizgi) TV (hedef hacim- gri alan)	RTOG CI $\frac{V_{RI}}{TV}$	<i>Van't Riet</i> CN $\frac{TV_{RI} \times TV_{RI}}{TV \times V_{RI}}$
 TV = 5 cm ³ V _{RI} = 5 cm ³ TV _{RI} = 5 cm ³	1	0,25
 TV = 5 cm ³ V _{RI} = 5 cm ³ TV _{RI} = 0 cm ³	1	0
 TV = 5 cm ³ V _{RI} = 5 cm ³ TV _{RI} = 5 cm ³	1	1

Şekil 7. Konformalite ile ilgili RTOG CI ve *Van't Riet* CN formülleri

Meme Radyoterapisinde Doz-Hacim Sınırlamaları

Meme ışınlanmasında hedef hacme uygulanacak dozu kısıtlayan en önemli parametre, kritik organlardaki maksimum tolerans dozlarıdır. Normal doku ve organların tolerans sınırlarının üzerinde doz verilmemelidir. Tedavi sonrasında yapılan izlemlerde ışınlanan doku veya organlarda 5 yıl içerisinde %5 oranında geç radyasyon hasarına yol açan doz, minimum tolerans dozunu (TD5/5) belirlemektedir. Maksimum tolerans dozu (TD50/5) ise, 5 yıl içerisinde ışınlanan doku veya organda %50 oranında komplikasyona neden olan doz miktarıdır. Konvansiyonel ışınlamalarda (1,5-2 Gy/fr, haftada 5 fr) akciğerin tümünün (her iki akciğer) ışınlanması durumunda TD5/5 değeri 15 Gy, TD50/5 değeri 25 Gy iken, kısmi (100 cm²) ışınlamalarda TD5/5 30 Gy ve TD50/5 değeri 35 Gy'e çıkmaktadır. Tek akciğerin %25'inin 20 Gy ve üzerinde doz alması durumunda, pnömoni riski artmaktadır. Kalbin %60'ı için TD5/5 değeri 45 Gy iken, TD50/5 değeri 55 Gy'dir. Tüm kalbin 35 Gy ve üzerinde doz alması durumunda komplikasyonlarda artma gözlenmektedir. Omurilik için TD5/5 değeri, tamamının ışınlanması durumunda 36 Gy ve kısmi (≤ 10 cm) ışınlanması durumunda 45 Gy'dir. TD50/5 değeri ise tüm omurilik için 55 Gy'dir (26). Meme tanjansiyel RT'sinde meme ve gerekli ise bölgesel lenfatiklere 6 MV (büyük memelerde 6-15 MV mikst) foton ile konvansiyonel fraksiyonasyonda toplam 45-50 Gy doz verilmektedir. Işınlama endikasyonu varsa periferik lenfatikler için de bu dozlar geçerlidir. Mastektomili olgularda postoperatif tedavide göğüs duvarı için tanjansiyel 6 MV foton alanlarından (ya da göğüs duvar kalınlığı 3 cm'den az olan hastalarda doğrudan 6-9 MeV elektron alanlarından) 45-50 Gy'lik doz yeterli iken, MKC uygulanan olgularda ayrıca (ışınlanacak derinliğe uygun enerjide elektron veya çoklu alan 4-6 MV foton ile) tümör yatağına 10-16 Gy *boost* (ek doz tedavisi) risk durumuna göre yapılmalıdır (27). IMRT veya 'volümetrik ayarlı ark terapi'de (VMAT) uygulanan konkomitan integre *boost* (CIB) tekniği ile tüm memeye günde 1,8 Gy verilirken aynı seansta tümör lojuna 2,15 Gy uygulanarak, tüm tedavi 28 fraksiyonda tamamlanabilmektedir. Günümüzde hipofraksiyone tedavilerde (37,5-40 Gy/15 fr) bu süre daha da kısaltılabilmektedir.

Klinisyenler ve medikal fizik uzmanları; riskli organları konturlamada ve tedavi planı değerlendirilmesinde standardizasyonu sağlamak için RTOG protokollerinden ve 'Klinikteki Normal Doku Etkilerinin Kantitatif Analizleri' (QUANTEC/*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) yayınlarından faydalanmaktadır (28). Doz-hacim sınırlamaları, RTOG 10-05 meme kanseri çalışma protokolüne göre; tek taraflı meme ışınlanmasında,

ipsilateral akciğer için V20 (20 Gy alan akciğer hacmi) \leq %15, V10 (10 Gy alan akciğer hacmi) \leq %35, V5 (5 Gy alan akciğer hacmi) %50'dir. Lokorejyonel ışınlama (meme, supraklavikuler, infraklavikuler, MI lenf bezleri) ilave edildiğinde ise V20<%33'tür. Aynı protokolda kalp için; V20 \leq %5, V10 \leq %30 ve ortalama doz \leq 4 Gy olarak sınırlandırma yapılmıştır. QUANTEC'e göre doz-hacim sınırlamaları sol akciğer için V20<%33, kalp için; V25<%10, V30<%20, LAD maksimum doz<15 Gy, ortalama doz <5Gy olarak bildirilmiştir (28).

RADYOTERAPİ TOKSİSİTESİ

RT direkt iyonizasyon veya suyun hidrolizi ile oluşan serbest radikaller üzerinden indirekt iyonizasyon yaparak, hedef molekül olan DNA üzerinde tek ve çift zincir kırıklarına yol açar. Onarılamayan subletal hasarların birikmesiyle kanserli hücrelerde bölünerek çoğalma durdurulurken, sağlam doku hücrelerinde apoptozis ile hücre ölümü, canlı kalan hücrelerde ise fonksiyon kaybının yanında mutasyonlar nedeniyle geç dönemde kanserleşme riski meydana gelir. Radyasyon toksisitesi toplam doz, ışınlanan organ hacmi, fraksiyonasyon şeması ve eş zamanlı KT uygulanması gibi tedavi ile ilişkili faktörler yanında, hasta ile ilişkili faktörlerden de etkilenir. Bunların arasında önceden var olan kalp/akciğer/kollajen doku hastalıkları, sigara öyküsü yanında DNA tamir mekanizması ve büyüme faktörleri gen bozuklukları sayılabilir.

Meme RT'si sırasında akciğerlerin yüksek doz radyasyon alması sonucu akciğerlerde akut/subakut dönemde pnömoni, kronik dönemde ise akciğer fibrozisi gelişebilmektedir. RT'ye bağlı kalp hasarı genelde geç yan etki olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak yüksek dozlarda akut dönemde perikardit ve miyokarda yapısal değişiklikler meydana gelebilmektedir. RT'den aylar ya da yıllar sonra ise konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, iskemi ve miyokard enfarktüsü gelişebilmektedir. Meme kanserli hastalar arasında, karşı memede kanser gelişme riski RT uygulananlarda az da olsa artmaktadır. Meme kanserinde erken tanı ve yeni geliştirilen tedavi modaliteleri sayesinde yaşam süreleri artmıştır. Bu nedenle tedavilere bağlı yan etkiler de daha fazla önem kazanmıştır. RT'ye bağlı yan etkiler; akut/subakut (tedavi sırasında veya tedaviden hemen sonra 4-6 ay zaman diliminde görülen) ve kronik (4-6 aydan daha sonra görülen) yan etkiler olarak değerlendirilir (29).

Akut/Subakut Yan Etkiler

İşinlanan organdaki veya dokudaki hızlı yenilenebilen hücrelerin kaybı ile karakterizedir. Lokal ısı artışı, inflamasyon, hiperemi ve genellikle ödemle seyreden değişikliklerdir. Dokuya bağlı olarak (ör: cilt, mukoza, kemik iliği, vb) genelde belli bir dozdan sonra ortaya çıkar. Hücreleri daha yavaş yenilenen organlarda (ör: akciğer, kalp, böbrek vb) ise daha geç (subakut dönemde) ve daha yüksek dozlarda (tolerans dozları aşıldığında) görülmektedir. Yüksek dozlarda ülserasyona kadar giden cilt lezyonları özellikle meme altı sulkusunda görülebilmektedir. Akut ve subakut yan etkiler eğer çok yüksek dozlara çıkarılmamışsa kalıcı değildir ve genelde sekel bırakmadan düzelirler.

Kronik Yan Etkiler

Akciğer, kalp, karaciğer, böbrek gibi rejenerasyon yeteneği daha az olan dokuları içeren ya da daha da yavaş da proliferasyon yapan ve omurilik, beyin gibi organlarda görülen geri dönüşü olmayan yan etkilerdir. Organ hücrelerindeki kaybın yeni çoğalan hücrelerle giderilememesinin yanında, damar fibrozisi nedeniyle görülen kanlanma bozukluğu da bu etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Yaşam kalitesini bozan bu gibi yan etkilerden korunmak için tolerans dozlarının aşılmasına dikkat edilmelidir.

Cilt Toksikitesi

Meme RT'si sırasında oluşan akut yan etkiler çoğunlukla cilt reaksiyonları olarak ortaya çıkar. RT'nin artan dozları ile birlikte 2-3 haftada 20-30 Gy ciltte minimal bir hiperemi ve eritemden, daha yüksek dozlarda (40-50 Gy) kuru ve yaş deskuamasyona kadar giden değişiklikler (bunlara bağlı gelişebilen enfeksiyon) ve 60-70 Gy dozlarında ülserasyon görülebilir. Diğer akut RT komplikasyonları; post-operatif yara enfeksiyonları, deri greft kenarlarının nekrozu ve erken dönem lenfödemdir. Yan etkilerde kişinin cilt yapısı, ışına hassasiyeti, yaşı ve diabetes mellitus, skleroderma, kollajen doku hastalıkları gibi komorbidit hastalıkların mevcudiyeti, kullanılan ışınların tipi ve enerjileri, toplam doz, fraksiyon dozu, toplam tedavi süresi ve ışın alanlarının genişliği etkin rol oynar.

Meme cildinde ve tüm memenin kendisinde özellikle RT'den 6 ay sonra daha bariz hale gelen gecikmiş bir ödem belirmektedir. Bu ödem görünümü areolada daha belirgin olabilir. Çoğunlukla meme başı değişiklikleri 50 Gy'den önce görülmez. Memedeki bu ödemden lenfatik akımı etkileyen nedenler (aksiller diseksiyonun genişliği) ve aksilla/supra alanlarına uygulanan RT dozuna bağlı olarak gelişen fibrozis sorumludur (30). MKC sonrası

RT alan erken evre meme kanserli olgularda orta-ileri derece fibrozis %10 civarında görülmektedir. Harris ve ark. meme koruyucu tedavide yüksek RT dozunu (70 Gy), dokuda fibrozis ve sertleşme yaparak kozmetik sonucu etkileyen en önemli faktör olarak bildirmektedir (31).Çeşitli araştırmacılar tarafından fibrozisin RT'nin en sık görülen yan etkisi olduğu bildirilmektedir. Fibroze etkili faktörler içerisinde tümör yatağına *boost* uygulanması, *boost* yapılan doku hacmi, toplam ışın dozu, memede doz inhomojenizasyonu ve adjuvan KT yapılmış olması bulunmaktadır. Yüksek doz alan cilt dokusunda uzun dönemde görünümünü bozan kapiller damar genişlemeleri (telenjiektazi) de görülebilmektedir (32).

Kalp Toksisitesi

Kardiak toksisitenin önemli ölçüde MI lenfatiklerinin ışınlanmasına, uygun olmayan (suboptimal) tanjansiyel RT tekniğine ve kardiyotoksik antrasiklin bazlı KT/herceptin uygulamasına bağlı olarak geliştiği bildirilmektedir. Yüksek riskli hastalar (70 yaş üzeri hastalar, antrasiklin ve herceptin tedavisi almış olanlar ve sol meme ışınlanması yapılanlar) RT alanına giren kalp hacmi ve kalbin aldığı doz açısından değerlendirilmeli ve yakından izlenmelidir (33).Sol meme ışınlamalarında kalbin ön bölümü (dolayısıyla LAD) RT alanı içinde kaldığından, koroner arter hastalıkları ve miyokardiyal enfarktüs riski, sağ meme ışınlama yapılmış hastalara göre daha yüksektir (34).Miyokard radyasyona oldukça dirençlidir. Yüksek doz radyasyon uygulanmasından sonra miyokartta histopatolojik ve fonksiyonel değişimler gözlenir. Perikard hücreleri miyokarda göre daha duyarlıdır. Düşük radyasyon dozunda bile hasar oluşabilir. İnce damar (kapiller) endoteli ise radyasyona son derece duyarlıdır. Bu nedenle RT'nin kalp üzerindeki akut ve kronik etkisinin daha çok damarlardaki değişimlere (fibrozis, endarterit, endotel proliferasyonuna bağlı daralma) bağlı olarak geliştiği öne sürülmüştür. Ayrıca kalp kapakcık yetmezliği ve yol açtığı ventiküler yetmezlik ışınlanmış hastalarda daha fazla görülmektedir. Eski RT teknikleri uygulanan sol meme kanserli hastalarda uzun süreli takipler sonucu miyokard enfarktüsüne ve kalp yetmezliğine bağlı morbidite ve mortalite, aynı yaş grubundaki diğer kadın popülasyonuna göre daha yüksek bulunmuştur (35).

Pulmoner Toksisite

Hava yollarını oluşturan kıkırdak (bronşlar, trakea) daha yüksek oranda, plevra dokusu ise bir ölçüde radyasyona dirençlidir. Tersine dallanmış damarlar ve lenfatik sistem yanında

akciğer parenkimi radyasyona oldukça duyarlıdır. Bu artmış radyoduyarlılıkta, akciğerlerin iyi oksijenlenmesinin de rolü olabilir. İyonlaştırıcı radyasyona bağlı akciğer hasarının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sitokin aktivitesi ve oksidatif strese bağlı olabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (36,37). Pulmoner enfeksiyon veya kronik obstruktif akciğer hastalığının (KOAH) varlığı da, akciğerin radyasyona olan duyarlılığını arttırmaktadır. Radyasyon pnömonisi genellikle tedavi başlangıcından 3-6 ay sonra görülmekte olup, MKC sonrası memeye 45-50 Gy RT uygulanan olgularda semptomatik pnömoni nadiren izlenmektedir. Yüksek enerjili elektron kullanılan ve toplamda 60-64 Gy *boost* tedavilerinde, ışın alanı altındaki akciğerde bu etki daha şiddetli görülmektedir. Kliniğe yansıyan pnömoni oranı %2 civarında bildirilmektedir (35). Bir çalışmada radyolojik görüntüleme (direkt grafi, BT) pulmoner infiltrasyon nedeniyle pnömoni tanısı alan hastalarda, başvuruda semptom olarak kuru öksürük %88, nefes darlığı %35 ve ateş %53 oranında bulunmuştur (38). Radyasyon pnömonisi gelişmesini önlemek için 20 Gy alan akciğer hacminin %30'un altına olması önerilmektedir (28). Pnömoni gelişen olgularda iyileşmeden sonra 6 ay - 2 yıl zarfında BT görüntüleme olguların çoğunda ışın alanına uyan (semptomatik veya asemptomatik) fibrozis gelişmektedir.

Karşı Memede Sekonder Malignite Riski

45 yaştan genç meme kanseri tanısı almış hastalarda RT'ye bağlı olarak, karşı memede 2. primer kanser gelişim riskinde (ışınlanmamış meme kanserli hastalara göre) az da olsa bir artış (1,33) görülmektedir (39). Her yaştan hasta dahil edildiğinde rölatif risk daha düşük (1,18) olarak bulunmuştur ve riskteki artış daha düşüktür (0,002). 45 yaştan genç hastalarda yapılan ortalama 10 yıl takipli başka bir çalışmada sekonder meme kanseri oranı ışınlanmamış olanlarda %14 iken ışınlanmış olgularda %22 bulunmuştur. Karşı memenin aldığı dozlar ortalama 2,82 Gy olarak rapor edilmiştir. Aile öyküsü olan meme kanserli genç hastalarda ise karşı memede RT'ye bağlı sekonder kanser risk artışı daha yüksek bulunmuştur. Işınlanan medial bölgede sekonder kanserlerin daha fazla olması beklenirken, alınan dozla lokalizasyon arasında bir korelasyon gözlenmemiştir. Ancak tüm bu hastaların uzun takipli olmaları nedeniyle eski RT teknikleri ile ışınlandıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. RT'nin ışınlanan memedeki nüks oranında sağladığı azalma, diğer memede arttırdığı riske kıyasla çok daha yüksektir (40).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

GEREÇLER

Kullanılan Cihaz ve yazılımlar

Elekta Sinergy Platform Linak Cihazı

Toshiba Asteion Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Focal Sim 4.8 Konturlama Programı

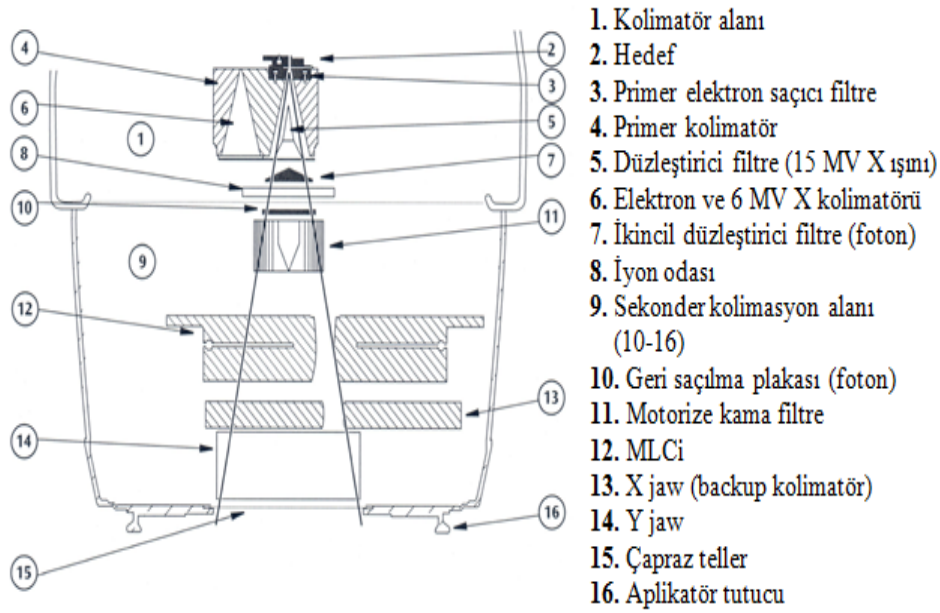
CMS–XiO 4.8 Tedavi Planlama Sistemi

Lineer Hızlandırıcı Cihazı

Elekta Sinergy Platform linak cihazı, 6 ve 15 MV enerjili iki foton ile 6, 10, 12 ve 15 MeV enerjili dört elektron ışınına sahiptir. Linak cihazında elektronlar vakum altındaki bir tüp boyunca radyo frekans dalgaları kullanılarak hızlandırılır. Elde edilen yüksek enerjili elektron ışınları direkt olarak tedavide kullanılabilceği gibi, hedef bir materyale (tungsten) çarptırılmasıyla yüksek enerjili X-ışınları da elde edilir (Şekil 8). *Elekta Sinergy Platform* linak cihazı foton modunda ışınlama kafası içerisinde sırayla, girişte tungsten hedef, birincil kolimatör, düzleştirici filtre, monitör iyon odası, 60⁰ motorize kama filtre, ışık alan aynası, ÇYK sistemi, altında asimetrik hareket edebilen *back-up* X kolimatörü ve Y kolimatörü bulunur (Şekil 9) (41).



Şekil 8. Lineer hızlandırıcı ışınlama kafasında X-ışını modu (42)



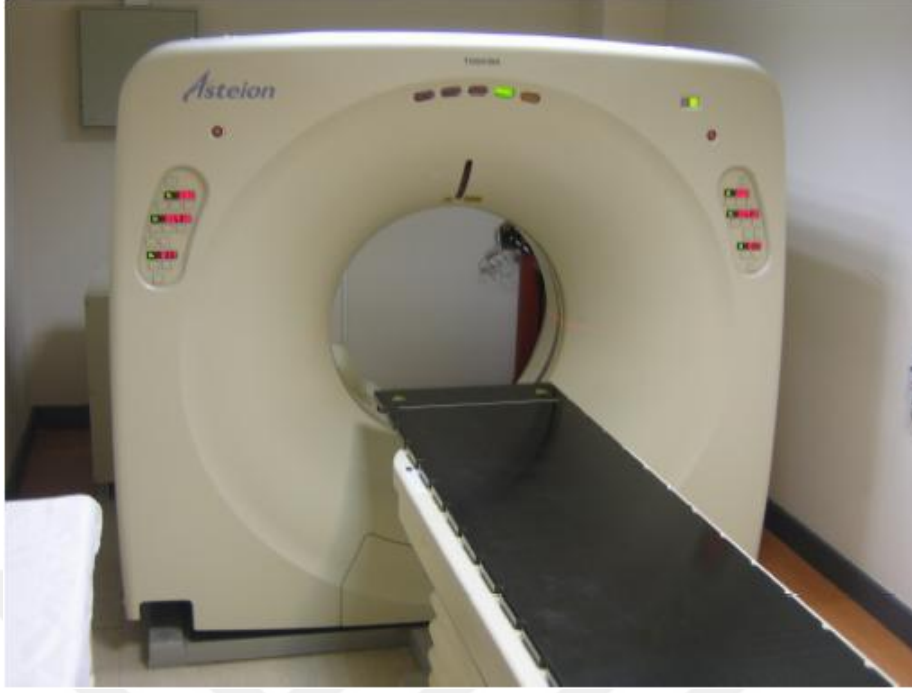
Şekil 9. Elekta synergy platform lineer hızlandırıcı cihazı (42,43)

Cihaz 360° gantri, 360° kolimatör, 180° tedavi masası eşmerkezli rotasyon yeteneğine sahiptir. Her birinin kalınlığı (SSD 100 cm izomerkezdeki izdüşümü) 1 cm ve karşılıklı 40'ar yapraktan oluşan (X yönünde hareket eden) ÇYK sistemine sahiptir. Işın alan boyutu foton modunda SSD 100 cm'de minimum 2x2 cm² ile maksimum 40x40 cm² arasında

seçilebilmektedir. Cihazın kafasına monte edilmiş ve hasta cildi üzerinde ışın merkezinin SSD'sini gösteren ışıklı bir gösterge (telemetre) bulunur. Işınlama kafasının karşısında gantri üzerinde bulunan EPID (*electronic portal imaging device*) sistemi üzerinden alınan görüntüler sayesinde, TPS'den linak konsoluna gönderilen DRR (*digitally reconstructed radiography*) görüntülerinin karşılaştırılması tedavi öncesinde yapılabilir. Tedavi odasında hasta pozisyonunu sabitlemeye ve eşmerkezi belirlemeye yarayan iki ayrı doğrultuda (düşey-yatay) ve cihazın eşmerkezinde çakışan ortogonal (2 yan, 1 ön) üç lazer kaynağı vardır.

Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

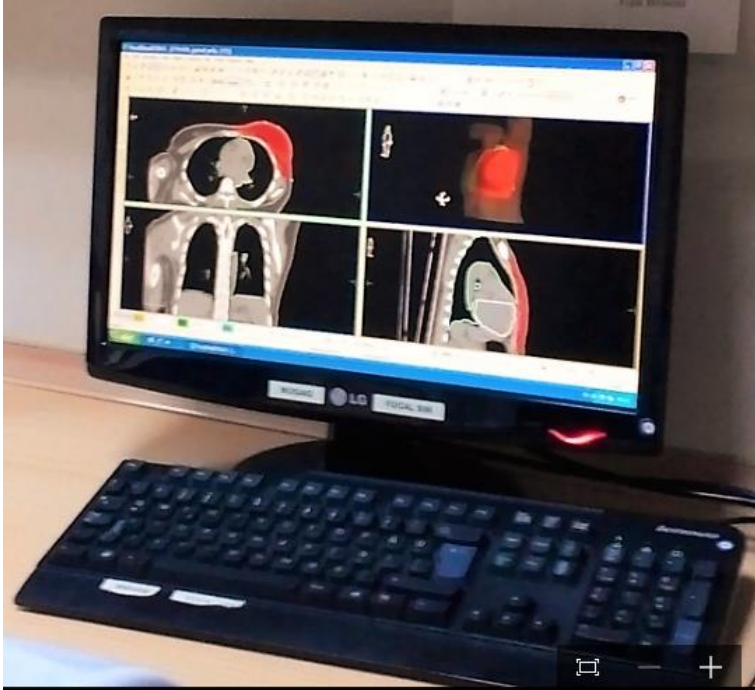
Çalışmamızda kullandığımız BT ünitesi *Toshiba Asteion S4* marka tomografi cihazıdır (Şekil 10). Cihazı bir X-ışını tüpü ve karşısına yerleştirilmiş detektörden oluşmaktadır. Temelde dar bir ışın huzmesi veren X-ışını tüpü, hastanın karşısındaki radyasyon dedektörü ile eş zamanlı dönerek belirli bir hızda ilerleyen masa üstündeki hastada helikal tarzda bir tarama yapmaktadır. X-ışını tüpünden çıkan ışınlar hasta içerisindeki yapıların farklı yoğunluklarına göre farklı seviyelerde soğurularak detektöre ulaşır. Dedektörden gelen elektronik veriler bir analog-dijital çevirici kullanılarak sayısal verilere dönüştürülür. Bu veriler BT bilgisayarlarında işlenerek aksiyel/transvers görüntüler oluşturulur. Sonuçta çekimde seçilen aralıklarla tüm dokuların birbiri ardı sıra kesitsel görüntüleri oluşturulmuş olur. Elde edilen aksiyel kesit görüntülerinin rekonstrüksiyonu ile TPS'de 3B görüntüler elde edilir. RT planları için çekilen BT kesit aralığı klinisyenin görüntü için istediği rezolüsyona göre 1-10 mm arasında seçilebilmektedir. Cihaz saniyede 4 kesitsel görüntü alabilen özelliğe sahiptir. Oluşturulan görüntüler TPS'ne *The Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) aracılığı ile aktarılır. BT cihazı 72 cm'lik gantri genişliğine, maksimum 50 cm FOV açıklığına sahip bir cihazdır. BT cihazında elde edilen görüntülerin Hounsfield Unit (HU) değerlerine karşılık elektron yoğunluğu değerleri özel bir fantom ile hesaplatılmış ve TPS'de kullanılmak üzere sisteme aktarılmıştır.



Şekil 10. Toshiba asteion S4 marka BT-simülâtör cihazı

Konturlama Sistemi

Çalışmamızda *Focal Sim* (versiyon 4.8) konturlama sistemi kullanıldı (Şekil 11). Bu program BT kesitlerini konturlama, 3B plan değerlendirme, BT ve PET görüntülerini füzyon etme ve DICOM 3 formatında kesitleri TPS'ye aktarma özelliklerine sahiptir.



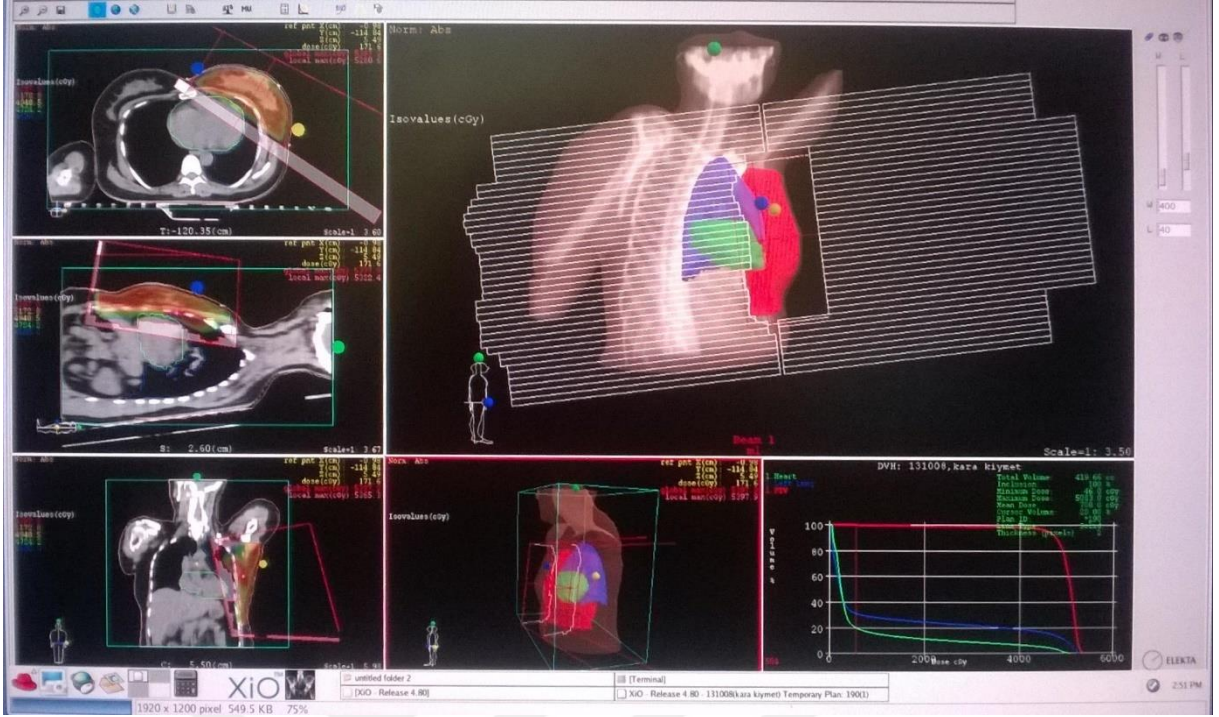
Şekil 11. Focalsim konturlama sistemi

Tedavi Planlama Sistemi

CMS XiO TPS (versiyon 4.8), konvansiyonel RT, 3BKRT ve IMRT planlamalarını yapabilen yazılıma sahip sistemdir (Şekil 12). Bu sistemle bilgisayar ortamında farklı enerjilerde, farklı SSD, istenilen alan boyutlarında, foton ya da elektron demetleri oluşturmak ve bu demetleri farklı tedavi teknikleri kullanarak hastaya yöneltmek ve ışınlanan bölgedeki doz dağılımlarını elde etmek mümkündür.

Tedavi planlama sisteminde doz hesaplamalarının yapılabilmesi için, *Elekta Synergy Platform* cihazına ait tüm parametreler sisteme girilmiştir. Bunlar; lineer hızlandırıcıya ait ışın enerjileri, doz verimi, derin doz yüzdesi (%DD), doku-hava oranı (TAR), saçılma-hava oranı (SAR), doku-maksimum oranı (TMR), kolimatör saçılma faktörü (Sc) ve fantom saçılma faktörü (Sp) gibi dozimetrik parametrelerdir. TPS foton ışınları için *Clarkson, convolution, superposition* ve *fast-superposition* algoritmalarından birini kullanarak, elektron ışınları için *pencil beam* algoritmasını kullanarak doz dağılımlarını hesaplamaktadır. İçerdiği doz hesaplama algoritmalarıyla her hastanın tedavisinde kullanılacak foton ya da elektron enerjisi, alan boyutu, derinlik ve kullanılan aksesuarlara (kama filtre, blok tepsisi, koruma bloğu, bolus vb.) ait parametrelerle doz hesabı yapmaktadır. Bu hesaplamalar sonunda, radyasyonun hedef hacimdeki ve komşu doku/organlardaki doz dağılımını 3B olarak belirlenebilmekte, kümülatif ve diferansiyel DVH'ler oluşturulabilmektedir.

Hastanın ışınlanacak bölgesinde yer alan kritik organların sınırları ve tedavi edilecek hedef hacim uzman doktor tarafından her BT kesitinde çizilerek belirlenir. Daha sonra istenilen özelliklere sahip foton ya da elektron demetleri medikal fizikçi tarafından oluşturularak, hedef bölge üzerine ÇYK ile biçimlendirilen alanlardan uygulanır. TPS, tedavi cihazına ait önceden girilmiş olan veriler üzerinden fizikçinin seçtiği ışın alanlarına göre dozimetrik hesaplamaları gerçekleştirir ve doz dağılımlarını oluşturur.



Şekil 12. CMS XiO tedavi planlama sistemi

YÖNTEMLER

Bu tez çalışması Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (TÜBAP) 2013/123 No'lu proje ile desteklenmiştir. Araştırmanın yürütülmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurulu tarafından 19.06.2013 tarihinde TÜTF-GOKAEK 2013/106 protokol numarası ile onay alınmıştır (Ek-1). Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine MKC sonrasında sevk edilmiş, yaşları 27-47 arasında, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru 0-1 olan, memeye daha önce RT uygulanmamış, işitme kaybı olmayan ve kooperasyona uyumlu 20 erken evre (T1-2, N0, M0) sol meme kanserli hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza alınan hastalar nefesini 10-15 sn'den uzun süre rahatça tutabilen, solunum sıkıntısı olmayan kişilerden seçilmiştir. Hastalarımıza tedavi hakkında bilgilendirme yapılarak, dosyalarına yazılı onamları alınmış (Ek 2), ayrıca tedaviye uyumları BT-sim sırasında deneme yapılarak kontrol edilmiştir. Çalışmada SN ve NT tekniği ile yapılan sol meme FIF-IMRT tedavi planlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Her hastanın BT-sim görüntüleri her iki teknik için ayrı ayrı alınmış, tedavi planlamalarındaki PTV HI, CI/CN değerleri hesaplanmış, ayrıca PTV, akciğer, kalp, LAD ve karşı meme DVH'leri karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki tüm hastalar NT tekniği ile tedaviye alınmıştır.

Hastalarımızın tedavi süreçleri bittikten sonra ilk 3, 6 ve 12. aylarda akciğer grafisi çekilerek pnömoni açısından değerlendirilmiştir.

BT-Simülasyon

Tedaviye alınacak hasta BT-sim ünitesinde *supin* pozisyonunda yatırılmış, başları hafifçe karşı meme tarafına çevrili ve tedavi edilecek meme tarafındaki kol abdüksiyon ile eli baş üstünde olacak şekilde pozisyon verilmiştir (Şekil-13). Meme tahtası sternumun masa yüzeyine paralel olmasını sağlayacak kadar (7° - 15°) açlandırılmış, hastanın rahat etmesi için diz altı yastığı kullanılmıştır. Hasta üzerinde tanjansiyel alanların iç sınırı sternum üzerinde orta hat olarak, dış sınırı (tüm hastalarımız MKC'li olduğu için) memenin lateralde palpe edilen sınırının 2 cm altından geçen longitudinal hat olarak, üst sınır klavikulanın medial kondili (klavikula başı) altından geçen horizontal hat olarak ve alt sınır ise meme sulkusunun 2 cm altından geçen horizontal hat olarak işaretlenmiştir (eller baş üstünde olmasına rağmen sulkusta katlanma olan hastalarda, saat 3-9 arasında sulkus işaretlemesi yapılmıştır). İnsizyon hattı ise ayrıca işaretlenmiştir. Tüm işaretlemeler artefaktları (dolayısıyla TPS dozimetre hatalarını) minimuma indirmek için pediatrik katater içine konulan baryum süspansiyonu ile yapılmıştır. BT-sim'de önce *scanogram* yapılarak hasta pozisyonunda gerekli düzeltmeler yapıp, 2 mm çapında 3 kurşun bilye BT-sim lazerleri kullanılarak ön orta hatta ve hastanın iki yanına yapıştırılmıştır (bilyelerin daha önce yapılmış olan radyopak işaretlemelerden ayırt edilebilmeleri için konulacak yerleri 2-3 cm kaudalde seçilmiştir). Tekrar edilen *scanogram* ile iki yandaki bilyenin lateral görüntüde üst üste gelmesine, ön noktanın da AP görüntüde medial hatta olmasına özen gösterilmiştir. Hastanın önce SN tekniği ile ve hemen sonra pozisyonu bozulmadan NT tekniği ile 5 mm'lik kesitler halinde kontrastsız BT görüntülemesi, submandibüler hattan akciğer sinüslerinin altına kadar yapılmış, her iki fazda çekilen BT görüntüleri *network* üzerinden konturlama ünitesine aktarılmıştır.

Çalışmamızda BT-sim cihazının gantri genişliği 72 cm olduğundan tedavi pozisyonunda meme tahtasına yatırılan hastaların, görüntülerinin alınması sırasında iri yapılı 10 hastada FOV (50 cm) dışında kalan karşı memenin lateral kısmının dış bölümü görüntü dışında kalmış ve bu hastalar karşı meme dozu hesaplanan hastalara dahil edilmemiştir.

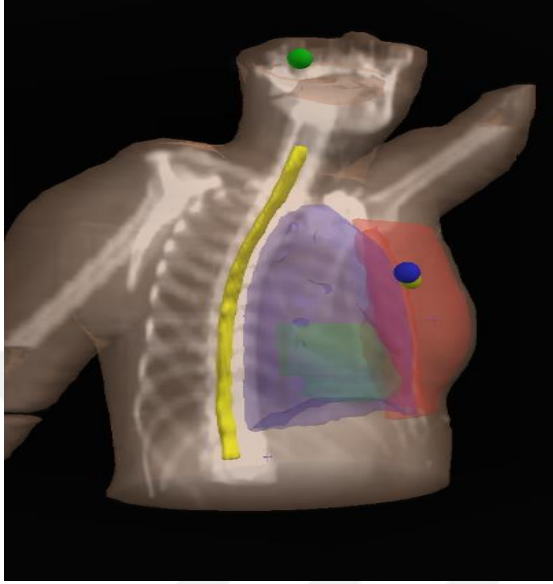


Şekil 13. BT- sim set-up pozisyonu

Konturlama

Focalsim bilgisayarında BT'den gönderilen kesitlerden hasta dosyası oluşturuldu. Öncelikle hastanın dış konturu, ardından sırası ile sol meme dokusu (CTV), risk altındaki kritik organların (OAR: her iki akciğer, kalp, LAD, karşı meme ve medulla spinalis) konturları farklı renklerde uzman radyasyon onkoloğu tarafından, SN ve NT fazlarındaki BT görüntüleri üzerinde ayrı ayrı çizildi (Şekil 14). Konturlamada RTOG kılavuzu esas alındı (44). PTV konturu tüm meme dokusunu ve *boost* uygulanacak seroma ve/veya klipslerle belirlenen tümör yatağını içermekte, içte medyan hattı dışta orta aksilla çizgisini geçmemekte, üstte ve altta meme dokusunu 1 cm payla içermektedir. Meme PTV hacmi, yukarıda tarif edilen sınırlar içinde konturlanan CTV'ye 0,5 cm pay verilerek oluşturuldu. Üstte meme dokusunun belirlenemediği durumda suprasternal/juguler çentik sınır olarak alındı. PTV iç sınırı kot dış konturuna dayanırken, dış kontur ise ciltten geçmektedir. Kritik organlardan en önemlisi olan LAD konturlamasında, BT-sim sırasında kontrast madde kullanılmadığından koroner arter görülemiyorsa ventriküller arasındaki ön çentik kılavuz olarak alındı. Üst sınırı pulmoner kütük yanındaki atrio-ventriküler çentik, alt sınırı ise kardiak apekti. Kalp atışı ve solunumun getirdiği belirsizler için 0,5 cm pay ilave edildi. Kalp konturu kulakçık ve karıncıkları içerecek şekilde görüntüdeki perikard dahil tüm miyokard dokusunu sarmakta, ancak aort, pulmoner arter/ven ve vena kava'yı dışarıda bırakmakta idi. Akciğerler mediasten dışarıda kalacak şekilde, sağ meme ise sol meme için belirtilen şekilde konturlandı. Hastaların

NT fazında alınan görüntüleri BT-1 konturu, SN fazında alınan görüntüleri BT-2 konturu olarak kodlandı. Konturlama işlemi bittikten sonra her iki fazdaki kesitsel görüntüler *network* aracılığı ile TPS'ne aktarıldı.

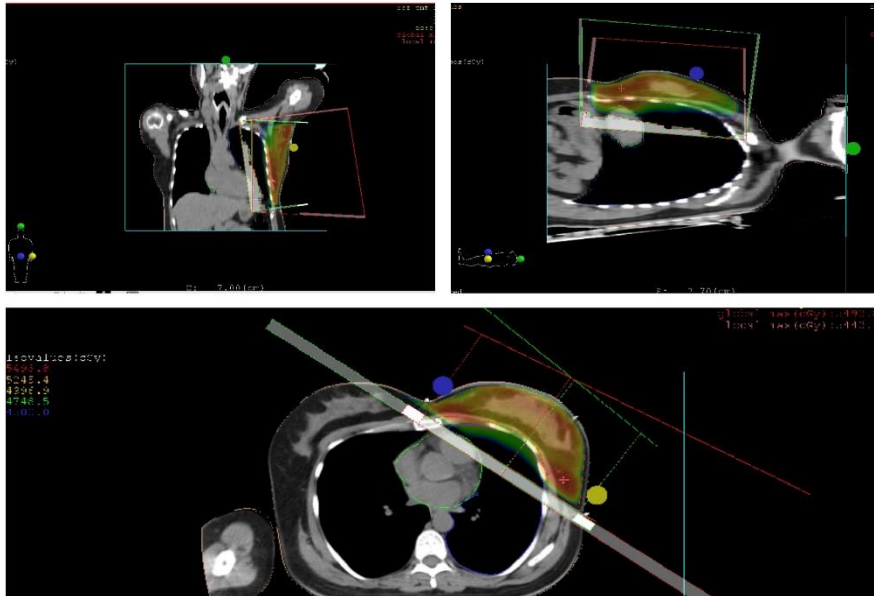


Şekil 14. Konturlanan organların iç tanjansiyel alandaki DRR görüntüleri (mavi nokta hastanın ön tarafını, sarı nokta sol tarafını yeşil nokta baş tarafını göstermektedir)

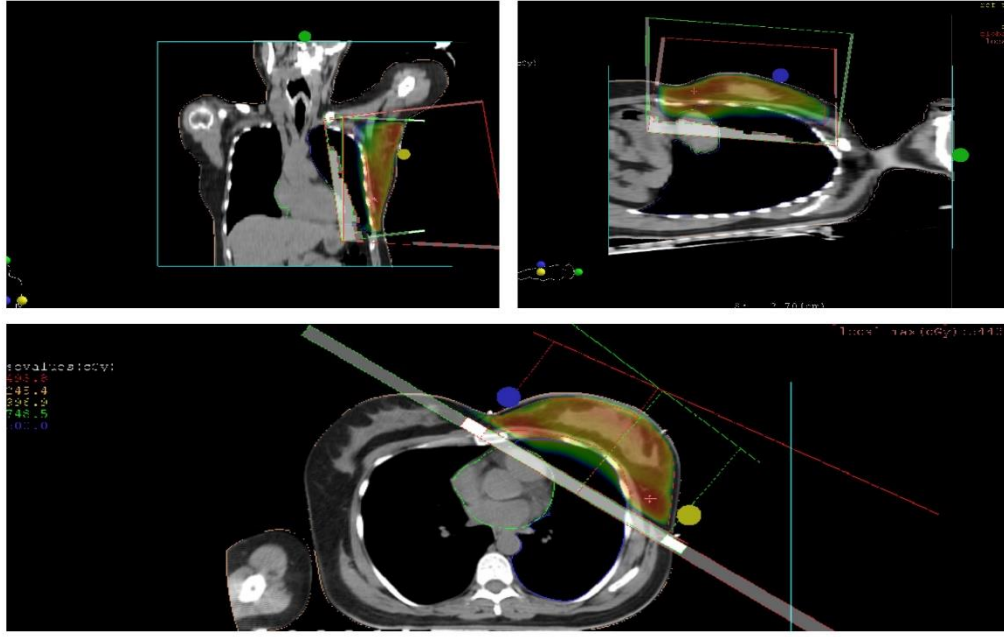
Planlama

Tedavi planlama sisteminde tanjansiyel alanlardan yapılan meme planlaması için her iki teknikte de eşmerkezli (izosentik) FIF-IMRT tekniği kullanıldı. Her hasta için eşmerkez kaynaktan uzaklıkları eşit olacak şekilde, (PTV'nin konkavitesi nedeniyle) iç kenarına yakın olarak değil, eşmerkezde ışın eksenine dik kenarlara eşit mesafede ortadaki bir nokta olarak seçildi ve tüm dozimetrik normalizasyonlar bu noktada oluşan doza göre yapıldı. Önce iç tanjansiyel alan GA'sı (kalbin, aynı taraf akciğerin, karşı memenin en az dozu almasını sağlayacak ve çıkış hattı daha sonra oluşturulacak karşı lateral alanın giriş hattını oluşturacak şekilde) içte medyan hat dışta ise orta aksilla hattı gözetilerek oluşturuldu. Ayrıca toraks iç kavisine uygun kolimatör açıları (simetrik olmaları için) eşit ancak ters açılarda verildi. ÇYK'lerin posteriorde 0,5 cm payla PTV'yi sarması sağlandı (hiç bir lifin PTV'ye en yakın köşesi 0,5 cm'den daha yakın değildi). Doz dağılımı görüldükten sonra gerekiyorsa akciğer ve kalbi en az içecek şekilde, iç tanjansiyel alanın posterior sınırında ÇYK düzeltilmesi yapıldı. Alanların ön sınırları meme cildinin en az 2 cm önünden (*fall off*) geçecek şekilde ayarlandı.

Dış tanjansiyel alan için, iç tanjansiyel alanın tam karşısında simetriği oluşturuldu. FIF-IMRT tekniğine uygun olarak bu açık alanların içinde alt alanları (segmentleri) oluşturmak için, iç ve dış tanjansiyel açık alanların kopyaları oluşturuldu. Ancak posteriordaki diverjansı engellemek için (bir başka deyişle tanjansiyel alanların posteriordaki giriş ve çıkış noktalarının aynı hatta olması için) GA'sı $3-5^0$ artırıldı (*tilt* açısı vertildi). Dozimetrik belirsizlik göz önüne alınarak cilt altındaki 0,5 cm'lik mesafe PTV'den çıkartıldı. Açık tanjansiyel alanlarda oluşan yüksek doz bölgelerdeki dozu düşürmek için, alan başına önce 1'er adet ek alt alan eklendi. Şekil 15 ve 16'da tanjansiyel medial ve lateral ışın alanlarının sagittal/aksiyal/koronal kesitlerde izodoz dağılımları gösterilmiştir. Tanjansiyel alanlarda oluşturulan her bir alt alan ile PTV içindeki maksimum dozun %3-5 oranında azaltılabildiği amaçlandı. PTV içindeki maksimum dozun TD 50 Gy'in %110'unu geçmemesi ve aynı zamanda PTV hacminin en az %95'inin TD'nun %95'i olan 47.5 Gy'i alabilmesi sağlayacak şekilde 1 segment daha ilave edildi. Bu şekilde her tanjansiyel açık alan içinde 1 veya 2 alt alan (segment) kullanılarak PTV'de mümkün olan (optimal) en homojen doz dağılımı elde edilmeye çalışıldı. Aynı işlem her hasta için hem SN ve NT fazları için tekrarlandı. Seçilen izodoza 50 Gy, 25 fr ile (2 Gy/fr) uygulandı. Tüm planlar için *superposition* algoritması kullanıldı.



Şekil 15. NT tekniği ile sol meme tanjansiyel medial ve lateral ışın alanlarının sagittal/aksiyal/koronal kesitlerde izodoz dağılımları



Şekil 16. SN tekniği ile sol meme tanjansiyel medial ve lateral ışın alanlarının sagittal/aksiyal/koronalkesitlerde izodoz dağılımları

Hedeflenen Doz Değerlerinin Belirlenmesi

Tüm planlar için PTV içindeki maksimum dozun %110'u geçmemesi ve PTV'nin referans izodoz (tedavi dozu olarak verilen 50 Gy'in %95'i olan 47.5 Gy'lik izodoz) tarafından yeteri kadar iyi sarılması dikkate alındı (Şekil 15 ve 16). Tümör yatağı kontrolü ve çalışma hastalarımıza tanjansiyel alan ışınlanması tamamlandıktan sonra yapılan (tümör özelliklerine göre 5-8 fraksiyonda 10-16 Gy olarak planlanan) *boost* tedavisinin getireceği doz artışları heterojen olduğu için çalışmamıza dahil edilmedi.

Ayrıca tüm OAR hacimlerindeki dozları görebilmek ve istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirebilmek için her bir hacim aşağıda görüldüğü üzere farklı parametreler belirlendi.

Kalp için; D_{maks} , D_{ort} , D_{min} , V5, V10, V15, V20, V25, V30

LAD için; D_{maks} , D_{ort} , D_{min} , V25

Sol akciğer için; D_{maks} , D_{ort} , D_{min} , V5, V10, V15, V20, V30

Karşı Meme için; D_{maks} , D_{ort} , D_{min} , V25

Tedavinin Uygulanması

Hastayla iletişim ve solunum faz görüntülemesi cihazın *audio-visual* sistemi yardımıyla yapıldı. Tedavi tüm hastalara NT tekniği ile uygulandı. Cihazda ilk tedavi öncesi *set-up*'ta hasta üzerinde lazer ile işaretlemesi için önce gerekli kaydırmalar yapıldı. Devamında derin inspiryumda ayrı ayrı 1 ön-1 yan portal görüntüleme alındı ve hastaya

normal solunuma geçmesi ancak kırıdamaması mikrofondan söylendi. Daha sonra izomerkez doğrulaması DRR karşılaştırması ile yapıldı (gerekirse yeni kaydırmalar yapıldıktan ve portal görüntüleme tekrarlandıktan sonra tedavi odasına girildi ve normal solunum sırasında ön ve yan lazerler cilt üzerine işaretlendi. Takiben önce tedavi odasında tanjansiyel açık alanda ışık alanını girişlerinin kendi GA'larında ve derin inspiryumda memeyi tamamen kapsayıp kapsamadığına (giriş çizgisinin planlama ile uyumuna ve cilt üzerinde yeterli *fall-off* kalıp kalmadığına) dikkat edilerek alan girişleri cilt üzerine işaretlendi. Sonra aynı tanjansiyel açık alanın portal görüntülemesi için konsoldan mikrofonla hastaya tekrar derin inspiryum ile nefesini tutması söylenerek port film alındı ve hastaya normal solunuma geçmesi söylendi. Portal görüntüde memenin ışın alanı içindeki konumu kontrol edildikten sonra DRR karşılaştırması yapıldı. Herhangi bir uyumsuzlukta bu işlemler gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrarlandı. Haftada bir kez eşmerkez ile lazer işaret uyumu 1 ön-1 yan portal görüntüleme ile DRR üzerinden bakılmış, aynı anda memenin tanjansiyel alanların içindeki konumu da kontrol edilmiştir. Her tedavide ise lazerlerin derin inspiryumdaki konumu ışınlama öncesinde kontrol edilmiştir. Hastanın nefesini tutma süresince FIF tekniği ile yalnızca 1 segment ışınlanması yapılmış, takip eden segment için konsoldan mikrofonla komut verilerek hastanın tekrar derin inspiryumda nefesini tutması sağlanmıştır. Tedavide önce medial tanjansiyel alan, sonra lateral tanjansiyel alan ışınlanmıştır.

Hastalarımız FIF tekniği ile ışınlandığı ve mikst foton (%90 6MV - %10 15 MV) kullanıldığı için her segmentteki MU değeri en az 87, en fazla 102,4 MU idi. Cihazımızın doz hızı 300 MU/dk olduğundan her alan için ışınlama süresi en fazla 20,4 sn idi. Hastalarımız daha önce belirlendiği gibi simülasyon sırasında bu süre boyunca sıkıntı duymadan derin inspiryumda nefesini tutabilen nispeten genç hastalar arasından seçilmişti. 20 hastanın tümünde her fraksiyonda tedavi toplam (2+2) 4 segmentte, 4 kez nefes tutturularak yapıldı.

Tedavi Planlarının Karşılaştırılması

20 hastanın hem NT hem de SN planlarının hedef hacim ve riskli organ doz dağılımlarının karşılaştırılmasında kümülatif DVH'ler kullanıldı. Planlamalar karşılaştırılırken kullanılan parametreler şunlardır:

D_{maks} : Maksimum doz (Gy)

D_{ort} : Ortalama doz (Gy)

D_{min} : Minimum doz (Gy)

V47,5 : Tanımlanan dozun (50 Gy) %95'ini (47,5) alan hacim (%)

- V25 : 25 Gy alan hacim (%)
V30 : 30 Gy alan hacim (%)
V25 : 25 Gy alan hacim (%)
V20 : 20 Gy alan hacim (%)
V15 : 15 Gy alan hacim (%)
V10 : 10 Gy alan hacim (%)
V5 : 5 Gy alan hacim (%)
D₉₅ : Hacmin %95'ini aldığı doz (Gy)
D₂ : Hacmin %2'sinin aldığı doz (Gy)
D₉₈ : Hacmin %98'inin aldığı doz (Gy)
HI : Homojenite İndeksi
CI : Konformalite İndeksi
CN : Konformalite Numarası

İstatistiksel Analiz Yöntemleri

2 farklı tedavi planlaması ile oluşturulan planların DVH'lerinden elde edilen, D_{maks}, D_{ort}, D_{min}, V30, V25, V20, V15, V10, V5, HI, CI ve CN gibi ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluklarının incelenmesinde '*Tek Örneklem Kolmogorov-Smirnov*' testi kullanıldı. Verilerin dağılımı normale uymadığından 2 tedavi planının karşılaştırılmasında '*Wilcoxon işaret*' testi kullanıldı. Anlamlı fark için p<0.05 değeri sınır olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 20.0 programı lisans no:10240642 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda 27-47 yaş aralığında MKC uygulanmış 20 sol meme kanserli hastanın BT-sim'de SN ve NT tekniği ile ayrı ayrı alınan aksiyal görüntüleri TPS'ne aktarılarak, her iki solunum modundaki tedavi planlamaları, eşmerkezli karşılıklı-paralel tanjansiyel iki alandan FIF-IMRT tekniği ile 4'er segment üzerinden yapıldı. Her planda PTV'yi en uygun şekilde saran referans izodoza 25 fraksiyonda 50 Gy TD uygulandı. SN tekniğindeki BT görüntüleri ile karşılaştırıldığında, NT tekniğindeki görüntülerinde inspiyumla birlikte hastanın akciğer hacminde bir artış ve memelerde kraniyo-ventral yönde (öne ve yukarı doğru) bir yer değişmesi gözlemlendi. Kalpte ise hafifçe dorso-kaudal yönde (arkaya ve aşağıya doğru) bir yer değişmesi meydana geldi. NT tekniğinde en uzun segment ışınlama süresi 20,4 sn idi. Uygulamaların tümü değerlendirildiğinde yalnız 1 hastada segment ışınlaması sırasında nefes tutamama durumu saptanarak, ışınlamasına ara verilmesi gerekti. Ancak hastanın diğer tedavilerinde uyum sorunu yaşanmadı.

PTV'ye Ait D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V47.5 değerleri

Tablo 3'te hem SN hem de NT tekniği ile PTV hacminde oluşan D_{maks} , D_{ort} , D_{min} doz (Gy) ve V47.5 (%) hacim değerlerinin, Tablo 4'te ise ortalama PTV hacimlerinin (cc) ve aldıkları dozların (Gy) istatistiksel karşılaştırmaları görülmektedir.

Tablo 3. SN ve NT tekniği için PTV’de oluşan D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V47.5 değerleri

HASTA	PTV SN				PTV NT			
	D_{maks}	D_{ort}	D_{min}	V47.5	D_{maks}	D_{ort}	D_{min}	V47.5
1	55,35	50,42	19,51	86,76	55,27	50,01	14,18	87,46
2	54,94	50,21	13,12	90,63	53,98	49,98	14,20	90,71
3	55,44	50,40	11,38	88,30	56,15	49,40	18,30	79,48
4	56,00	51,97	25,82	95,27	56,06	50,93	27,58	87,58
5	55,35	50,71	20,29	88,83	55,80	50,92	17,69	86,60
6	54,84	50,91	29,87	92,04	54,98	50,39	29,42	86,34
7	54,72	50,60	25,72	93,08	55,09	50,70	24,24	90,98
8	54,48	49,58	29,01	81,74	50,13	45,91	29,30	89,92
9	55,31	51,38	23,45	91,22	54,08	49,76	24,52	91,02
10	53,94	50,06	15,27	91,98	54,46	50,02	16,27	82,88
11	55,53	51,00	25,68	91,26	54,98	50,48	26,28	86,05
12	54,14	50,82	19,04	87,40	56,40	49,31	18,55	80,03
13	54,44	50,67	27,56	89,80	56,19	51,35	20,45	90,15
14	54,43	50,62	10,66	92,63	54,42	50,58	18,15	93,86
15	54,65	50,82	23,51	82,08	56,38	50,05	15,72	85,91
16	58,13	54,63	26,73	90,34	55,08	51,95	13,78	94,54
17	53,31	51,91	18,80	90,38	55,58	50,39	10,29	90,65
18	55,12	54,77	31,84	84,37	54,29	50,51	24,85	89,06
19	55,99	52,04	10,01	95,76	55,16	51,00	16,34	87,99
20	57,75	52,39	14,40	94,65	54,78	47,35	18,59	95,32
Ortalama	55,19	51,30	21,08	89,92	54,96	47,35	19,94	88,32
SD	1,12	1,33	6,66	3,83	1,33	1,31	5,59	4,15

NT planlarında D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V47,5 değerlerinin, SN tekniği planlarına göre daha düşük oldukları görölmektedir (Tablo 3).

Tablo 4. SN ve NT tekniği için ortalama PTV hacim ve doz değerlerinin karşılaştırması

	SN	NT	p
PTV Hacim (ort)	1022,50	988,25	0,313
D_{maks}	55,19	54,96	0,852
D_{ort}	51,30	47,35	0,505
D_{min}	21,08	19,94	0,550

Ortalama PTV hacmi ve ortalama doz değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4).

Homojenite İndeksi, Konformalite İndeksi ve Konformalite Numarası Değerleri

Tablo 5'te görülen HI değerleri, ICRU83 raporuna göre $\frac{D\%2-D\%98}{D\%50}$ formülü ile hesaplanmıştır.

Tablo 5. SN ve NT tekniği için HI değerleri

HASTA	SN	NT
1	0,21	0,10
2	0,29	0,00
3	0,25	0,02
4	0,27	0,19
5	0,10	0,25
6	0,28	0,25
7	0,11	0,04
8	0,01	0,07
9	0,97	0,17
10	0,39	0,12
11	0,16	0,92
12	0,19	0,10
13	0,12	0,18
14	0,56	0,24
15	0,08	0,11
16	0,54	0,04
17	0,23	0,01
18	0,17	0,04
19	0,10	0,17
20	0,09	0,27
Ortalama	0,25	0,16

Genelde HI değeri NT tekniğinde, SN tekniğine göre 0 değerine daha yakın çıkmıştır ve PTV'de daha homojen bir doz dağılımı göstermektedir (Tablo 5).

Tablo 6'da CI RTOG'nin önerdiği $\frac{V_{RI}}{TV}$ formülü ile, CN ise *Van't Riet* ve ark.'nın önerdiği $\frac{TV_{RI} \times TV_{RI}}{TV \times V_{RI}}$ formülü üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 6. SN ve NT tekniği için CI ve CN değerleri

HASTA	CI (RTOG)		CN (<i>Van'tRiet</i>)	
	SN	NT	SN	NT
1	0,58	0,62	0,24	0,26
2	0,52	0,60	0,26	0,31
3	0,45	0,42	0,19	0,20
4	0,31	0,55	0,16	0,21
5	0,45	0,56	0,19	0,21
6	0,42	0,44	0,17	0,21
7	0,56	0,58	0,16	0,17
8	0,55	0,60	0,17	0,19
9	0,45	0,53	0,23	0,21
10	0,43	0,58	0,20	0,23
11	0,54	0,60	0,18	0,20
12	0,67	0,61	0,22	0,39
13	0,43	0,54	0,23	0,34
14	0,49	0,57	0,15	0,15
15	0,48	0,44	0,25	0,25
16	0,45	0,57	0,19	0,17
17	0,35	0,46	0,14	0,19
18	0,67	0,59	0,18	0,21
19	0,56	0,65	0,18	0,20
20	0,43	0,65	0,18	0,25
Ortalama	0,49	0,56	0,19	0,22

SN tekniğinde ortalama CI değeri, NT tekniğine göre daha düşük ve ortalama CN değerinde SN tekniği daha düşük çıkmıştır. CI değeri NT tekniğinde SN tekniğine göre 1'e daha yakındır. CN değeri ise NT tekniğinde SN tekniğine göre 1'e daha yakındır. Bu sonuçlar NT tekniğinin SN tekniğine göre daha konformal bir planlama sağladığını göstermektedir (Tablo 6).

SN ve NT planlama tekniği için CI, CN ve HI değerlerinin PTV hacmi ile ilişkili olup olmadığına dair yapılan korelasyon testinin p değerleri Tablo 7'de ve Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo7. SN ve NT tekniği ile ICRU 83 raporuna göre HI değerleri

	SN	NT	p
HI	0,25	0,16	0.001

HI değerleri bakımından NT tekniği lehine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 8. NT ve SN tekniğine göre CI ve CN değerleri

	SN	NT	p
CI	0,49	0,56	0,01
CN	0,19	0,22	0,01

CI ve CN değerleri açısından NT tekniği lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır(Tablo 8).

Kritik Organ Değerleri

Tablo 9’da SN ve NT tekniği ile yapılan planlarda kalp ve akciğer hacimlerinin değişimi verilmiştir.

Tablo 9. SN ve NT tekniği ile yapılan planlarda kalp ve akciğer hacimlerinin değişimi

Hasta	SN		NT	
	Sol Akciğer	Kalp	Sol Akciğer	Kalp
1	1222,93	554,39	1332,39	506,16
2	1514,36	419,78	1714,08	401,68
3	1256,00	633,47	2637,74	601,38
4	1008,88	601,29	2134,23	449,29
5	1190,27	609,55	2878,83	576,25
6	1282,45	515,47	2190,04	428,32
7	1512,31	387,61	2205,28	368,53
8	972,240	425,40	1034,79	412,40
9	1109,11	394,21	1216,36	378,24
10	1528,92	423,94	2658,44	398,58
11	1187,77	375,59	1370,47	353,20
12	952,240	529,46	1090,85	502,54
13	981,610	524,67	1596,32	471,88
14	1461,67	451,31	2142,53	389,63
15	1099,80	531,72	2075,47	391,48
16	1059,88	601,28	1508,04	404,27
17	981,610	471,88	1596,32	398,92
18	1099,80	391,48	1587,48	319,93
19	1085,31	484,69	2501,50	378,25
20	1245,81	732,77	1398,59	720,00
Ortalama	1187,65	503,00	1843,49	442,55
SD	185,62	95,47	542,78	94,58

NT tekniğinde sol akciğerin derin inspiryumdaki ortalama hacmi beklendiği gibi, SN tekniğindeki ortalama sol akciğer hacmine göre artmaktadır (%36,3). Ortalama kalp hacminde ise NT tekniğinde az da olsa bir azalma görülmektedir (%8,3).

Kalbe Ait Değerler

Tablo 10'da kalbin SN ve NT teknikleri için D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri verilmiştir. Tablo 11'de ise kalp için D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları görülmektedir.

Tablo 10. Sol meme işinlamalarında SN ve NT teknikleri için kalpteki D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri

HASTA	SN			NT		
	D_{maks}	D_{ort}	D_{min}	D_{maks}	D_{ort}	D_{min}
1	54,94	8,05	0,37	53,50	6,25	0,23
2	51,79	9,20	0,38	50,83	7,08	0,46
3	51,33	11,47	0,54	51,95	6,89	0,55
4	50,65	6,08	0,39	51,20	4,23	0,40
5	51,81	7,69	0,40	50,82	4,87	0,41
6	49,82	3,88	0,30	51,59	3,75	0,33
7	52,26	4,42	0,28	52,00	4,80	0,30
8	50,43	7,20	0,39	47,00	4,98	0,46
9	44,03	7,47	0,53	49,52	5,26	0,52
10	51,93	4,23	0,29	47,90	3,38	0,26
11	52,34	6,38	0,37	52,95	6,96	0,35
12	48,54	6,87	0,56	46,74	7,49	0,62
13	52,27	12,57	0,50	54,14	9,01	0,37
14	50,77	9,35	0,35	50,20	6,28	0,32
15	48,16	8,01	0,45	50,92	5,74	0,34
16	49,57	7,64	0,27	50,94	6,93	0,23
17	51,35	12,56	0,40	53,24	6,88	0,34
18	48,13	8,69	0,49	49,99	6,32	0,40
19	55,23	5,46	0,36	47,94	2,65	0,24
20	54,05	7,56	0,38	48,21	6,42	0,41
Ortalama	50,97	7,74	0,40	50,58	5,81	0,38
SD	2,50	2,40	0,08	2,10	1,52	0,10

Kalp dozimetrik değerleri incelendiğinde NT tekniğindeki D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri SN tekniğine göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 11. Sol meme ışınlamalarında kalbin hacmi ve D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri bakımından SN ve NT teknikleri arasındaki karşılaştırma

	SN	NT	p
Hacim	503,00	442,55	0,001
D_{maks}	50,97	50,58	0,940
D_{ort}	7,74	5,81	0,009
D_{min}	0,40	0,38	0,808

Sol meme ışınlamalarında iki teknik arasında hacimsel olarak ve D_{ort} , değerleri arasında anlamlı bir fark varken, D_{maks} ve D_{min} değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur (Tablo 11).

Sol Meme Işınlamalarına Ait SN ve NT Tekniği ile Yapılan Planların Kalp V5, V10, V15, V20, V25 ve V30 Değerleri

Planlama tekniğine göre sol meme ışınlamalarında, kalpte oluşan V5, V10, V15, V20, V25 ve V30 değerleri Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Sol meme ışınlamalarında SN ve NT tekniği ile kalpte oluşan V5, V10, V15 V20, V25 ve V30 değerleri

HASTA	SN KALP DOZU						NT KALP DOZU					
	V30	V25	V20	V15	V10	V5	V30	V25	V20	V15	V10	V5
1	11,48	12,41	13,48	14,86	10,97	22,06	8,16	8,88	9,69	10,07	12,24	16,17
2	8,78	9,90	11,17	12,75	15,17	21,12	5,21	6,10	7,13	8,60	11,33	18,06
3	13,83	15,13	16,44	18,50	19,00	20,32	9,33	10,05	10,79	11,68	12,97	13,50
4	9,55	10,44	11,35	12,41	13,89	17,99	4,74	5,38	6,06	6,89	8,08	11,53
5	11,44	12,49	13,55	14,75	16,40	20,54	5,56	6,56	7,59	8,75	10,18	13,66
6	4,32	4,65	5,42	6,12	7,15	9,76	3,82	4,40	5,01	5,87	6,85	9,81
7	5,93	6,61	7,34	8,22	9,55	13,21	5,14	3,91	6,73	7,74	9,30	13,04
8	12,25	14,20	18,86	21,86	24,01	28,60	9,44	10,79	12,17	13,70	15,77	20,59
9	10,72	12,72	14,16	16,62	19,13	24,30	5,80	6,65	7,47	8,42	9,82	14,19
10	4,59	6,72	8,96	11,73	13,86	14,53	2,66	3,27	3,96	4,74	6,20	9,30
11	9,78	10,79	11,85	13,05	14,84	19,64	8,59	9,50	10,46	11,64	13,38	17,82
12	8,90	9,87	12,07	13,70	15,80	20,28	6,23	7,10	8,50	12,33	13,33	17,06
13	18,21	19,55	21,86	23,34	25,38	27,43	11,86	12,96	14,09	15,39	17,21	21,69
14	15,08	16,65	17,01	18,18	19,93	20,01	8,45	9,15	10,09	11,29	13,16	14,90
15	11,98	13,27	14,54	15,96	17,90	22,58	7,98	8,67	9,42	10,32	11,56	14,58
16	6,93	7,62	8,42	9,49	11,61	21,86	4,07	4,62	5,50	6,37	7,59	10,40
17	11,06	12,69	14,44	16,37	18,75	24,35	9,70	10,68	11,70	12,86	14,59	19,11
18	11,86	13,49	15,62	18,33	21,24	26,62	8,38	9,51	10,28	11,44	13,12	17,70
19	7,01	7,51	8,08	8,85	10,02	13,58	2,19	2,57	3,00	3,51	4,28	6,49
20	10,18	11,04	12,11	13,78	16,70	25,10	5,87	6,07	6,21	8,57	10,74	18,16
Ortalama	10,19	11,39	12,84	14,44	16,07	20,69	6,66	7,34	8,29	9,51	11,09	14,89
SD	3,35	3,57	3,96	4,31	4,79	4,84	2,52	2,78	2,84	3,03	3,25	3,92

V5, V10, V15 V20, V25 ve V30 hacim değerleri karşılaştırıldığında NT tekniğinde SN tekniğine göre azalma görülmektedir (Tablo 12).

Sol meme ışınlamalarında, SN ve NT tekniği ile kalpte oluşan V5, V10, V15, V20, V25 ve V30değerleri arasında yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Sol meme ışınlamalarında kalbin V5, V10, V15, V20, V25 ve V30 değerleri bakımından SNve NT teknik arasındaki karşılaştırma

	SN	NT	p
V30	10,19	6,66	<0,001
V25	11,39	7,34	<0,001
V20	12,84	8,29	<0,001
V15	14,44	9,51	<0,001
V10	16,07	11,09	<0,001
V5	20,69	14,89	<0,001

Sol meme ışınlamalarında kalpte oluşan V5, V10, V15, V20, V25 ve V30 değerleri bakımından teknikler arasında NT tekniği lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (Tablo 13).

Maksimum Kalp Derinliği

Sol meme tanjansiyel ışınlamasında kalbin eşmerkezli kesitte ışın eksenine dik doğrultuda ölçülen alan içindeki derinliği (maksimum kalp derinliği), NT tekniğinde SN tekniğine göre ortalama iki kat azalmaktadır (Tablo:14). Bu durumda kalbin ışınlanan hacmi yukarıdaki tablolarda da grldğu gibi NT tekniğinde çok daha düşük olmaktadır (Tablo 10-13).

Tablo 14. Sol meme ışınlamalarında maksimum kalp derinliğinin NT ve SN tekniği ile değişimi (cm)

	SN	NT
1	1,65	0,4
2	2,3	1,5
3	2,66	1,52
4	1,64	0,64
5	2,04	0,46
6	1,66	0,72
7	2,35	0,51
8	2,8	0,66
9	2,78	1,08
10	2,73	0,97
11	2,75	2,03
12	1,74	0,88
13	2,07	1,21
14	1,52	1,17
15	2,54	1,97
16	1,86	0,57
17	0,81	0,61
18	0,92	0,5
19	1,83	0,56
20	1,3	0,43
Ort	1,9975	0,9195

LAD'ye Ait Değerler

Sol meme ışınlamasında SN ve NT tekniği ile yapılan planlamaların LAD değerlendirilmesinde; D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V_{25} değerleri Tablo 15'te, istatistiksel karşılaştırmaları ise Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 15. Sol meme ışınlamalarında SN ve NT tekniği için LAD’de oluşan D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V25 değerleri

HASTA	SN LAD DEĞERLERİ				NT LAD DEĞERLERİ			
	D_{maks}	D_{ort}	D_{min}	V25	D_{maks}	D_{ort}	D_{min}	V25
1	52,98	41,97	3,29	84,03	52,41	34,44	2,66	72,31
2	51,14	27,61	3,57	49,76	50,72	29,49	3,06	57,97
3	51,12	41,19	4,45	82,72	49,13	40,36	4,98	84,34
4	50,67	36,62	2,45	72,52	50,84	27,18	1,69	54,22
5	51,35	49,08	4,12	81,00	50,04	31,75	3,29	62,69
6	47,95	22,42	1,83	45,89	47,26	19,35	1,67	41,57
7	52,42	39,06	2,58	79,47	51,26	36,13	2,07	74,01
8	48,87	27,27	3,04	53,79	45,94	35,46	4,05	75,33
9	45,43	33,61	3,40	82,33	48,79	28,24	3,29	59,16
10	53,30	36,62	2,76	69,69	50,23	33,04	3,12	70,61
11	52,56	36,89	3,25	71,35	52,37	41,36	3,41	80,84
12	50,16	39,16	3,34	81,24	46,89	41,10	5,05	89,38
13	50,32	34,56	2,73	58,76	48,76	25,40	1,54	54,23
14	50,19	38,16	3,20	78,23	49,62	39,97	2,94	84,56
15	51,97	45,31	5,70	63,50	51,65	40,29	2,63	80,49
16	51,22	31,40	2,24	63,58	49,68	29,27	2,18	60,59
17	50,74	41,62	2,82	84,78	51,84	37,03	2,99	72,70
18	51,70	35,81	2,63	70,79	50,15	39,15	3,32	80,51
19	40,72	32,50	1,70	75,48	53,02	26,77	2,29	49,33
20	51,17	38,73	2,28	78,63	50,24	35,54	2,19	70,24
Ortalama	50,30	36,48	3,07	71,38	50,04	33,57	2,92	68,75
SD	2,81	6,13	0,90	11,56	1,83	6,04	0,95	12,84

NT tekniğinde LAD D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V25 ortalama değerleri, SN tekniğine göre daha düşüktür (Tablo 15).

Tablo 16. Sol meme ışınlamalarında SN ve NT tekniği ile planlamada LAD’ye ait D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V25 değerleri bakımından karşılaştırma

	SN	NT	p
D_{maks}	50,30	50,04	0,049
D_{ort}	36,48	33,57	0,159
D_{min}	3,07	2,92	0,643
V25	71,38	68,75	0,520

NT tekniğinde ve SN tekniği arasında D_{maks} değerinde anlamlı bir fark görülürken, D_{min} , D_{ort} ve V25 değerleri bakımından anlamlı bir fark yoktur (Tablo 16).

Sol Meme Işınlamalarına Ait SN ve NT Tekniği ile Yapılan Planların Sol Akciğer V5, V10, V15, V25 ve V30 Değerleri

Tablo 17’de sol akciğer D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri, Tablo 18’de V5, V10, V15, V20 ve V30 değerleri, Tablo 19 ve 20’de ise istatistiksel karşılaştırma sonuçları görülmektedir.

Tablo 17. SN ve NT teknikleri için sol akciğerde oluşan D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri

HASTA	SN			NT		
	D_{maks}	D_{ort}	D_{min}	D_{maks}	D_{ort}	D_{min}
1	54,20	13,06	0,15	54,94	12,57	0,23
2	53,34	13,55	0,32	53,01	12,79	0,33
3	54,42	13,81	0,43	53,21	12,43	0,26
4	54,28	9,34	0,21	54,58	10,12	0,14
5	54,47	11,22	0,25	53,17	11,14	0,12
6	53,85	8,13	0,13	53,79	7,44	0,10
7	54,09	11,54	0,13	53,34	10,95	0,12
8	50,43	15,65	0,30	49,74	16,77	0,37
9	54,68	13,65	0,26	50,60	11,13	0,23
10	55,23	13,34	0,15	53,45	14,28	0,11
11	53,73	13,10	0,14	53,10	9,90	0,11
12	53,74	15,98	0,29	51,25	16,25	0,21
13	54,54	14,75	0,26	55,38	13,48	0,14
14	53,65	13,26	0,19	53,06	11,65	0,14
15	55,24	18,02	0,28	53,54	18,44	0,20
16	54,86	12,01	0,18	53,95	11,46	0,11
17	52,15	12,67	0,23	54,61	12,34	0,13
18	50,30	8,19	0,29	54,99	7,25	0,23
19	55,25	12,02	0,23	54,73	10,80	0,19
20	52,32	13,21	0,32	49,61	12,57	0,21
Ortalama	53,74	12,83	0,23	53,20	12,19	0,18
SD	1,39	2,37	0,08	1,64	2,70	0,07

Sol meme ışınlamalarında akciğerde oluşan D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri NT tekniğinde, SN tekniğine göre daha düşük görülmektedir (Tablo 17).

Tablo 18. Sol akciğer V5, V10, V15, V20 ve V30 değerleri

HASTA	SN AKCİĞER DOZLARI					NT AKCİĞER DOZLARI				
	V30	V20	V15	V10	V5	V30	V20	V15	V10	V5
1	21,93	25,34	27,64	31,11	36,73	20,84	23,14	24,49	26,33	31,00
2	21,77	24,45	25,92	27,98	35,24	17,07	20,80	23,30	27,16	31,70
3	24,08	26,00	27,09	28,58	33,22	21,63	23,81	25,02	26,67	31,80
4	16,71	18,69	19,59	21,07	24,82	15,01	16,89	17,99	19,49	23,50
5	21,47	23,32	22,34	25,71	28,89	19,19	20,89	21,85	23,11	25,90
6	13,43	14,92	15,78	16,92	19,60	12,12	13,65	14,53	15,68	18,30
7	19,14	23,22	25,77	29,61	37,45	18,28	21,92	24,34	28,03	35,60
8	33,22	36,68	38,30	40,14	43,69	28,25	32,79	35,10	38,19	40,10
9	23,23	26,09	27,73	29,82	33,93	21,45	24,19	25,54	27,19	30,40
10	15,01	28,92	32,16	35,04	42,17	24,81	28,52	30,99	34,76	40,50
11	16,79	19,85	21,83	24,88	31,37	16,24	19,37	21,36	24,30	30,40
12	22,74	24,74	26,07	27,81	30,74	18,07	20,70	22,16	26,16	32,20
13	26,46	28,68	31,88	33,39	34,66	23,62	27,10	29,04	32,19	37,60
14	21,79	23,20	24,41	25,90	27,65	17,78	19,48	20,95	22,60	24,80
15	26,56	27,98	30,65	34,87	39,76	23,20	25,24	27,40	30,24	35,70
16	21,70	25,50	28,15	32,49	37,34	21,28	26,60	28,96	30,52	34,80
17	22,03	25,51	27,63	30,64	37,11	24,66	26,33	28,33	31,42	38,40
18	33,27	35,49	36,59	37,95	40,95	21,63	23,16	24,04	25,26	26,50
19	19,97	23,12	25,21	28,31	35,58	17,54	21,91	25,86	29,32	38,30
20	22,47	25,40	27,19	30,03	37,57	19,02	20,06	21,90	29,12	32,10
Ortalama	22,19	25,36	27,10	29,61	34,42	20,08	22,83	24,66	27,39	31,98
SD	4,95	4,83	5,14	5,28	5,80	3,71	4,18	4,51	4,97	5,79

Sol meme ışınlamalarında akciğerde oluşan V5, V10, V15, V20 ve V30 değerleri NT tekniğinde, SN tekniğine göre daha düşüktür (Tablo 18).

Tablo 19. Sol akciğer hacimsel ve D_{maks} , D_{ort} ve D_{min} değerlerinin karşılaştırması

	SN	NT	p
Hacim (cc)	1187,65	1843,49	0,001
D_{maks}	53,74	53,20	0,433
D_{ort}	12,83	12,19	0,867
D_{min}	0,23	0,18	0,005

D_{min} ve hacimsel karşılaştırma yapıldığında iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken, D_{maks} ve D_{ort} dozları arasında anlamlı bir fark görülmemektedir (Tablo19).

Tablo 20. Sol akciğere ait V5, V10, V15, V20 ve V30 değerleri bakımından SN ve NT teknikleri arasındaki karşılaştırma

	SN	NT	p
V30	22,19	20,08	0,008
V20	25,36	22,83	0,014
V15	27,10	24,66	0,046
V10	29,61	27,39	0,004
V5	34,42	31,98	0,005

Sol akciğere ait V5, V10, V15, V20 ve V30 değerleri karşılaştırıldığında, tüm değerler NT tekniği lehine istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 20).

Sol Meme Işınlamasında SN ve NT Tekniği ile Yapılan Planlamalarda Sol Akciğerde ve Kalpte V25 ile V50 Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 21’de sol meme ışınlamalarında SN ve NT tedavi planlama tekniği için kalp ve sol akciğerde oluşan V25 ve V50 değerlerinin karşılaştırılması, Tablo 22’de ise bu değerlerin istatistiksel karşılaştırması görülmektedir.

Tablo 21. Sol meme ışınlamalarında SN ve NT tekniği için kalp ve sol akciğerde oluşan V25 ve V50 değerlerinin karşılaştırılması (%)

HASTA	Akciğer SN		Akciğer NT		Kalp SN		Kalp NT	
	V25	V50	V25	V50	V25	V50	V25	V50
1	23,6	5,36	21,98	11,21	13,29	0	6,65	0
2	23,1	9,25	18,87	0,79	9,9	0,22	6,1	0,3
3	25,03	9,23	22,72	3,18	20,13	1,16	10,05	0,68
4	17,58	8,34	15,94	6,54	10,44	0,04	5,38	0,05
5	22,4	8,32	20,03	10,43	12,49	0,56	6,56	0,06
6	14,16	6,68	12,88	5,43	4,85	0,14	4,4	0
7	21,15	2,26	20,06	1,36	6,61	0,35	5,91	0,33
8	34,99	13,74	30,59	15,65	18,73	1,88	10,79	0,01
9	24,67	7,3	22,8	0	13,29	0	6,65	0
10	34,24	19,77	26,61	4,85	10,09	0,59	3,27	0
11	18,28	2,5	17,77	1,85	10,79	0,7	9,5	1
12	31,57	0,02	24,74	0,54	11,84	0	7,51	0
13	24,62	4,09	23,72	1,62	22,69	1,05	10,66	1,6
14	24,48	7,64	20,95	2,68	16,01	0,15	9,15	0
15	35,24	6,7	27,58	14,33	9,71	0,38	8,67	0,07
16	26,44	3,6	22,29	0,64	7,05	0,17	5,5	0,31
17	24,67	5,3	22,54	5,34	21,78	2,45	11,23	0,34
18	16,91	2,57	12,38	2,7	12,35	0,11	9,31	0
19	21,47	5,52	19,74	0,08	7,5	3,1	2,57	0
20	23,87	1,37	20,55	4,570	10,37	0,82	8,74	2,12
Ortalama	24,42	5,97	21,23	4,68	12,44	0,69	7,43	0,34
SD	5,71	4,40	4,37	4,60	4,90	0,84	2,46	0,57

Kalp ve sol akciğerin V25 ve V50 ortalama değerleri NT tekniğinde daha düşük bulunmuştur (Tablo 21). Tablo 21’de görüldüğü gibi hedef dozun %50’sini alan (V25) kalp hacimlerinin ortalamalarına bakıldığında SN tekniğinde ortalama V25 %12,44 iken NT tekniğinde V25 %7,43’tür. Aralarındaki fark NT tekniğinin lehine %40’tır. Bir başka deyişle 25 Gy alan kalp hacmi NT tekniğinde ortalama %40 azalmıştır.

Tablo 22. Sol meme ışınlamalarında SN ve NT tekniği için kalp ve sol akciğerde oluşan V25 ve V50 değerlerinin karşılaştırması

	SN	NT	p
V25_{Akciğer}	24,42	21,23	<0,001
V50_{Akciğer}	5,97	4,68	0,167
V25_{kalp}	12,44	7,43	<0,001
V50_{kalp}	0,69	0,34	0,118

Kalp ve sol akciğerin V50 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermez iken, V25 değerleri arasında NT tekniği lehine anlamlı bir fark oluşmuştur.

Karşı Meme'ye Ait Değerler

Karşı meme D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V25 değerleri Tablo 23'de görülmektedir.

Tablo 23. SN ve NT tekniği ile yapılan planlanmalarda karşı meme D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V25 değerleri

HASTA	SN				NT			
	D_{maks}	D_{ort}	D_{min}	V25	D_{maks}	D_{ort}	D_{min}	V25
1	47,65	0,37	0,04	0,61	47,06	0,48	0,00	0,06
2	40,00	0,00	0,00	1,71	49,12	1,70	0,00	1,11
3	52,45	1,23	0,04	1,45	51,12	1,24	0,03	0,70
4	49,66	1,15	0,05	4,70	49,90	0,76	0,02	1,45
5	50,89	3,59	0,05	0,00	47,28	4,84	0,06	0,00
6	48,70	1,70	0,00	1,11	47,58	1,48	0,00	1,71
7	23,30	0,23	0,00	0,02	35,90	0,28	0,00	0,00
8	50,14	0,77	0,00	0,67	41,73	0,00	0,00	0,61
9	42,09	0,47	0,04	0,34	42,25	1,20	0,00	0,03
10	34,50	0,00	0,04	0,00	50,71	0,87	0,00	0,00
Ortalama	43,93	0,95	0,03	1,07	46,27	1,29	0,01	1,07
SD	8,73	1,03	0,02	1,67	4,61	1,29	0,02	1,67

Karşı memenin değerlendirilmesinde D_{maks} ve D_{ort} , değerleri SN tekniğinde daha düşük (%0,19 ve %26,35), D_{min} değerleri ise NT tekniğinde daha düşük bulunmuştur. V25 değeri ise her iki teknikte de aynıdır (Tablo 23).

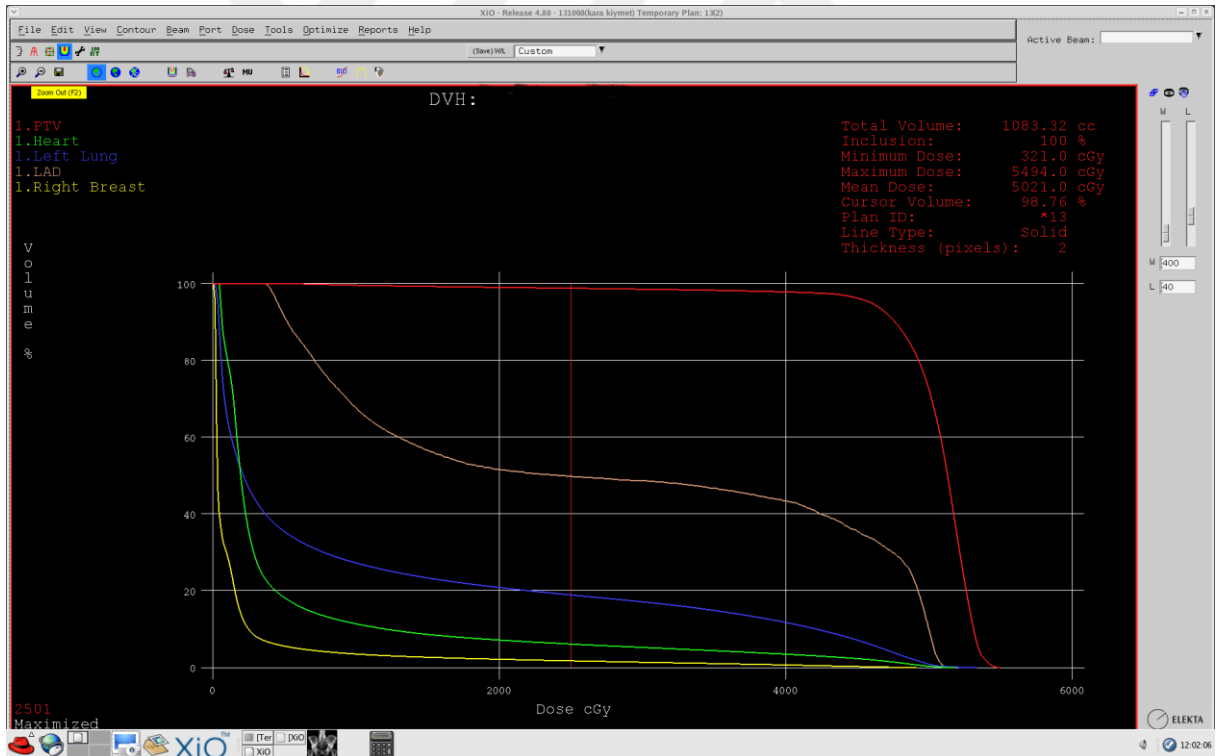
Tablo 24. SN ve NT tekniği ile planlanmasında karşı meme hacim, D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V_{25} değerleri arasındaki karşılaştırma

	SN	NT	p
Hacim	1072	1167	0,575
D_{maks}	43,93	46,27	0,799
D_{ort}	0,95	1,29	0,241
D_{min}	0,03	0,01	0,056
V_{25}	1,07	1,07	0,314

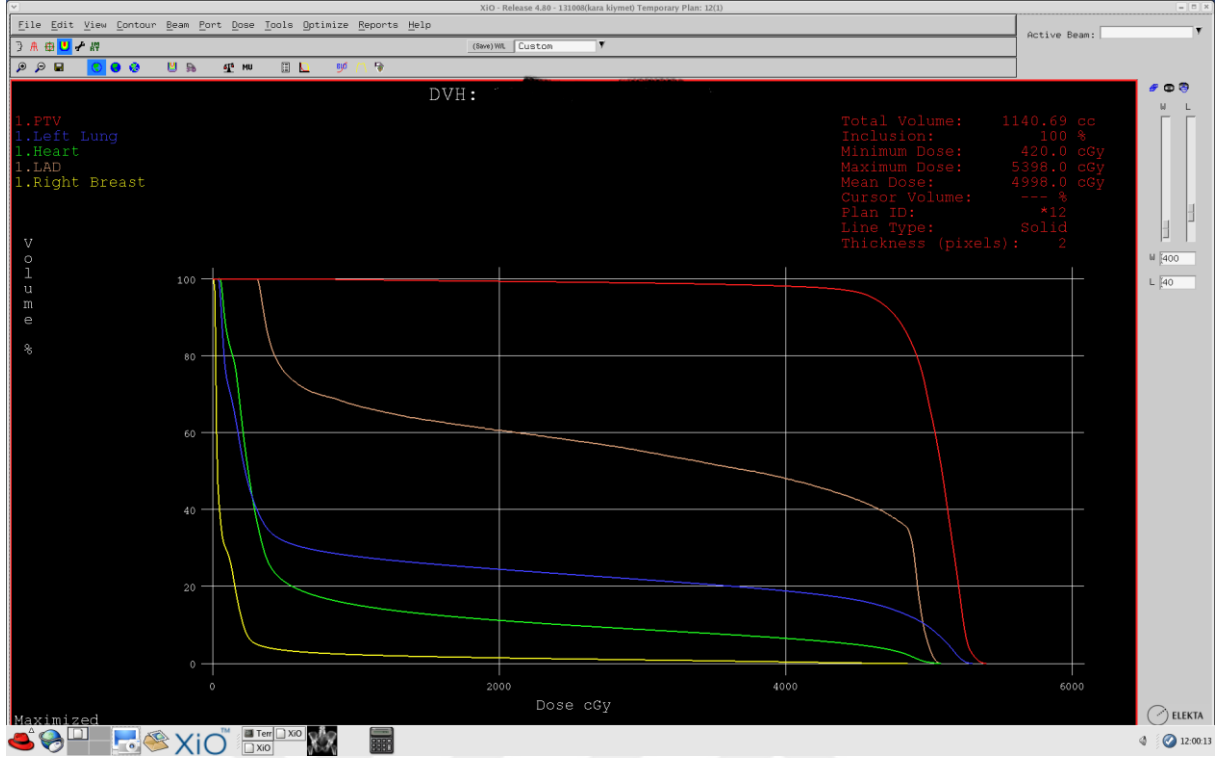
SN ve NT tekniği ile yapılan planlarda karşı meme hacim, D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V_{25} değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur (Tablo 24).

DOZ-HACİM HİSTOGRAMLARI

Nefes tutma ve SN tekniği ile yapılan sol meme TD 50 Gy FIF-IMRT planlamasında TPS' de elde edilen kümülatif DVH eğrileri Şekil 17 ve Şekil 18'de görülmektedir.



Şekil 17. NT tekniği ile yapılan bir planda PTV, kalp ve akciğer LAD ,ve karşı meme kümülatif DVH eğrisi



Şekil 18. SN tekniği ile yapılan bir planda PTV, kalp ve akciğer, LAD ve karşı meme kümülatif DVH eğrisi

Şekil 17 ve 18 de görüldüğü gibi karşı meme dışında tüm kritik organlarda NT tekniği ile daha düşük bir DVH eğrisi elde edilmiştir. PTV DVH eğrisi her iki teknikte de benzerdir.

6 Hafta, 3, 6, ve 12. Ayda Pnömoni Bulguları

Çalışmamızda NT tekniği ile yapılmış olan tedavi planlarında tüm akciğer ışınlanan hacimlerinde (V5-V30) absolut olarak artış olsa da, artan akciğer hacmine rölâtif olarak bu hacimlerin % değerleri SN tekniğine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 18-20). Bir başka deyişle toplam akciğer hacmi ile birlikte ışınlanan hacimlerde NT tekniğinde SN tekniğine göre artış olsa da, bu hacimlerin rölâtif olarak artan akciğer hacmine olan oranı azalmıştır. Pnömoni açısından literatürde kriter alınan 20 Gy (1.8-2 Gy/fr) alan akciğer hacmi (V20) ise çalışmamızda SN için 25,56, NT için 24,33 olup %30'un altındadır. Altıncı hafta ile 3, 6, 12. aylarda direkt grafiler ile kontrol edilen NT tekniği ile ışınlanmış 20 hastamızın hiç birinde semptomatik veya asemptomatik pnömoni izlenmemiştir.

TARTIŞMA

Meme RT'sinde, tümör ve komşu organlar solunum nedeniyle ışınlama sırasında, hareket etmektedir. Bu durum TPS'de planlanan ve tedavide gerçekleşen doz dağılımları arasında bazı farklılıklara yol açabilir. BT-sim'de görüntü elde edilmesinde, PTV ve OAR konturlamasında, tedavinin planlanmasında ve uygulanmasında solunum hareketi belirsizliklere neden olur. Çalışmamızda FIF-IMRT uygulanan sol MKC'li hastalarda, aynı şekilde tekrarlanabilir istemli NT tekniği ile kalp ve sol akciğerin ışınlanan hacimleri ve dozları, SN tekniğine göre daha iyi sonuç vermiştir. Hastalarımıza NT tekniğinde her segment ışınlanmasında 15-20 sn derin inspiryumda nefes tutturulmuştur. 20 hastada her iki teknikte yapılan planlardaki karşılaştırmalar, konvansiyonel 2Gy/fraksiyon ile toplam 50 Gy TD olacak şekilde yapılmış, *boost* dozları iki teknik arasındaki dozimetrik farklılıkları değiştirmemesi için değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmamızdaki hastalara ait PTV hacimleri literatürde bildirilen değerlere göre oldukça yüksektir. Tablo 4'te görüldüğü gibi SN tekniğinde ortalama PTV hacmi 1022 cc, NT tekniğinde ise 988 cc olarak bulunmuştur. NT tekniğinde derin inspiryumda göğüs kafesinin genişlemesi göğüs çevresini, SN ölçümüne göre ortalama 5cm kadar arttırmaktadır. NT tekniğinde PTV'de meydana gelen azalmanın, cildin bir miktar gerilmesi ile meme dokusunun cilt ile göğüs duvarı arasında komprese olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Vikström ve ark'nın çalışmasında PTV hacmi SN için 813 cc, NT için 795 cc olarak bildirilmiştir (45). Çalışmamızda PTV hacimlerinde hem SN hem de NT için bulunan yüksek değerler, HI ve CI/CN değerleri için olumsuz bir etki yapmış olabilir. Nitekim PTV'deki doz-hacim değerleri incelendiğinde, dozun %95'ini alan hacmin (V47,5) her iki teknikte de

%95'ten düşük kaldığı görülmektedir (SN %89,92, NT %88,32). Bunun yanında NT planlarında D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V47,5 değerlerinin, SN planlarına göre daha düşük oldukları görülmektedir (Tablo 3). Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bunun nedeni araştırıldığında, SN tekniğinde yapılan konturlamalarda PTV hacimlerinin, NT tekniğine göre her hastada daha yüksek olduğu gözlenmesidir. Tablo 4'te görüldüğü gibi PTV hacim ortalamaları arasındaki fark %3'tür ve bu küçük fark dahi, SN tekniğinde ışınlanan hacmin artmasıyla D_{maks} , D_{ort} ve D_{min} değerlerinin artmasına yol açmıştır. V47,5 hacimleri arasındaki fark ise çok azdır. Vikström ve ark.'nın yaptığı çalışmada PTV değerleri çalışmamızda olduğu gibi SN tekniğinde daha yüksek bulunmuş, D_{min} , D_{maks} ve V95 değerleri de aynı şekilde NT tekniğinde daha düşük bulunmuştur.(45). Çalışmamızda HI değeri NT tekniğinde SN tekniğine göre 0 değerine daha yakın çıkmıştır. Bir başka deyişle PTV'de daha homojen bir doz dağılımı göstermektedir. NT tekniğinde PTV hacminin SN tekniğine göre yaklaşık %3'lük bir azalış göstermesinin bu sonuca yol açtığını düşünmekteyiz. Tablo 7'de görüldüğü gibi HI değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zhao ve ark. çalışmamıza benzer özellikteki hastalarda VMAT ve IMRT modaliteleri normal nefes şartlarında karşılaştırmış, HI değerlerini 2 alanlı FIF-IMRT tekniğinde beklendiği gibi en yüksek değerde bulmalarına rağmen kabul edilebilir olduğunu, düşük MU ve ışınlama süresi avantajı nedeniyle sol meme kanserli hastalarda yine de kullanılabileceğini bildirmişlerdir (46). Ancak HI ve (kalp ve LAD dışındaki) OAR doz-hacim değerleri kabul edilebilir limitlerde bulunmasına rağmen, uzun süreli sağkalımda etkili olan kalp ve LAD değerleri anlamlı olarak yüksektir. Çalışmamızda olduğu gibi sol MKC'li hastalarda 2 alanlı FIF-IMRT tekniği kullanılacaksa, kalp ve LAD değerlerini düşürmek için NT tekniğinin kullanılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

SN tekniğinde ortalama CI değeri, NT tekniğine göre daha düşük ve ortalama CN değeri de SN tekniğinde yine daha düşük çıkmıştır. Bir başka deyişle CI ve CN değerleri NT tekniğinde SN tekniğine göre 1'e daha yakındır. Bu sonuçlar NT tekniğinin SN tekniğine göre daha konformal bir planlama sağladığını göstermektedir. Tablo 8'de görüldüğü gibi CI ve CN değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zhao ve ark. çalışmasında 2 alanlı FIF-IMRT CN değeri, beklendiği gibi diğer tekniklerden daha kötüdür. Ancak CI değerlerine bakıldığında aradaki farkın daha büyük olduğu görülmektedir (46). Riet ve ark.'ın çalışmasında gösterildiği gibi CN formülasyonu, TD'nin verileceği referans izodozun PTV'ye uygunluğunu CI formülasyonuna göre daha doğru belirlemektedir (47). Çalışmamızdaki sonuçlara bakıldığında her iki teknikte de CI değerleri, CN değerlerine göre

1'e daha yakındır. Ancak daha güvenilir olan karşılaştırmanın, çalışmamızda 1'den daha uzak değerler taşınmasına rağmen CN üzerinden yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Paddick'in radyocerrahi planları için önerdiği CI formülasyonu ise çalışmamızda kullandığımız formülasyonlardan farklıdır ve $TV_{PTV}^2 / (TV \cdot PTV)$ şeklindedir (48). Burada TV_{PTV} referans izodozunun kapsadığı PTV hacim, TV PTV hacmi ve PTV ise referans izodozun kendi hacmidir. Viren ve ark'nın çalışmasında yine sol MKC'li hastalarda 2 alanlı FIF-IMRT tekniği, tanjansiyel IMRT, tanjansiyel VMAT ve sürekli VMAT planları karşılaştırılmıştır (49). Beklendiği gibi VMAT planlarının HI değeri IMRT planlarından daha üstün bulunurken, Paddick formülasyonuna göre hesaplanan CI değeri beklenilenin aksine teknikler arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermemiştir. Yine de V47.5 hacmi VMAT planlarında IMRT planlarından daha geniş bulunmuştur. FIF-IMRT ile tanjansiyel IMRT planları arasında HI, CI ve V47.5 değerleri arasında ise istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Yukarıda bahsedilen Zhao ve ark yapmış olduğu çalışmadaki 2 alanlı FIF-IMRT tekniğinin CI/CN değerlerine bakıldığında diğerlerinden daha kötüdür.

Çalışmamızdaki HI değerleri, literatürdeki karşılıklı tanjansiyel FIF-IMRT ile yapılan planların HI değerleri ile karşılaştırıldığında, kullanılan formülasyonun aynı olması nedeni ile hepsinin birbirleri ile uyumlu oldukları görülmüştür. Viren ve ark'nın yaptığı çalışmada CI değeri ise farklı formülasyona rağmen bizim çalışmamıza uygun iken, Zhao ve ark'nın çalışmasında CI formülasyonu bizimki ile aynı olmasına rağmen çalışmamızdaki CI değerleri az da olsa daha kötüdür. Aynı çalışmadaki CN formülasyonu kullandığımız formülasyona benzer olmakla birlikte FIF-IMRT planlarındaki CN değerleri çalışmamızdakilere göre 1'e daha yakındır.

Çalışmamızda SN tekniğinde ortalama sol akciğer hacmi 1187 iken NT tekniğinde ortalama sol akciğer hacmi 1843'tür. Aradaki fark 656 cc olup hacim artışı %36,3'tür ($p=0.001$; Tablo 19). Nefes alındığında göğüs kafesinin genişleyerek akciğerlerin hava ile dolması, NT tekniğinde sol akciğer hacminin SN tekniğine göre neden daha fazla olduğunu açıklamaktadır. NT tekniğinde ışın alanı içinde kalan absolut akciğer hacmi artarken, toplam hacmin çok daha fazla artması, sonuçta rölatif olarak daha az akciğer (yüzde) hacminin ışınlanması sonucunu doğurur.

SN tekniğinde ortalama kalp hacmi 503 cc iken NT tekniğinde ortalama kalp hacmi 442,55 cc'dir. Aradaki fark 60,45 cc olup hacim azalması %8,3'tür ($p=0,001$; Tablo 11). NT tekniğinde kalp hacmindeki azalma intratorasik basıncın artması ve kalbe kan dönüşünün

azalması nedeniyle kalp odacıklarının (atrium/ventrikül) daha az kanla dolması şeklinde açıklanabilir.

Vikström ve ark.'nın görsel-işitsel rehberlikle (*audio-visuel guidance*) RPM sistemi kullanarak 17 hasta ile yaptığı benzer bir çalışmada NT tekniğinde ortalama akciğer hacim artışı SN tekniğine göre 2 kata yakın bulunurken, kalp hacmindeki azalışı da %8,8 oranında istatistiksel anlamlı olarak bulunmuştur (45). Çalışmamızda da Tablo 11 ve Tablo 19'da görüldüğü gibi bulduğumuz farklılıklar anlamlıdır. Kalpte bulduğumuz fark (%8,3) bu çalışmada bulunan farkla uyumlu iken, akciğerdeki farkın çalışmamızda %36,3 olarak daha az bulunmasının nedeni RPM veya ABC sistemine sahip olmayışımızdır. Hayden ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama akciğer hacim artışı SN tekniğine göre 2 kata yakın bulunurken, kalp hacimleri kıyaslanmamıştır (50). Bruzzaniti ve ark.'nın çalışmasında NT ortalama akciğer hacmindeki artış SN tekniğindeki 1,5 katı (%50) olup çalışmamızdaki değere daha yakındır (51). Bu çalışmada RPM sistemi kullanılmış olmakla birlikte ABC cihazı kullanılmamış, çalışmamızda olduğu gibi hastaya 15 saniye süreyle kendisini konforlu hissettiği seviyede inspiryum yapıp nefesini tutması söylenmiştir. Shim ve ark.'nın yaptığı çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi RPM ve ABC sistemleri kullanılmamıştır (52). Bu çalışmada ortalama akciğer hacimleri arasındaki fark 454 cc (%45) olup, çalışmamıza en yakın değerdir. Aynı çalışmadaki ortalama kalp hacimleri arasındaki fark ise 15 cc (%2,4) olup diğer çalışmalardan daha azdır.

Çalışmamızda kalpteki dozimetrik değerler incelendiğinde, NT tekniğindeki D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri SN tekniğine göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 10). D_{ort} değerleri arasındaki fark anlamlı iken, D_{maks} ve D_{min} değerleri arasındaki fark anlamlı değildir (Tablo 11). Sager ve ark derin inspiryumda ABC cihazı ile NT tekniği kullanmış, D_{maks} ve D_{ort} değerleri arasında anlamlı bir fark bildirmiştir (53). Hayden ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sadece D_{ort} değerleri incelenmiş ve yine anlamlı bir fark elde edilmiştir (50). Işınlanan (tanjansiyel alanların posteriordeki sınırları içine giren) maksimum kalp derinliği azalmış, dolayısıyla ışın alanına giren kalp hacmi de aynı şekilde anlamlı olarak azalmıştır. Swanson ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise yalnız D_{ort} dozları değerlendirilmiş ve yine anlamlı bir fark belirlenmiştir (54). Vikström ve ark.'da NT tekniğinde D_{ort} dozunda 2 katından fazla bir azalma belirlemişlerdir (45). Bruzzaniti ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise D_{maks} ve D_{ort} değerlerine bakılmış ve her iki değer arasında yine anlamlı bir fark bulunmuştur (51). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak D_{ort} değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuş, ancak D_{maks} ve D_{min} değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni

planlarımızda nokta dozlarındaki standart sapmanın yüksek olması olabilir. D_{min} dozları kalpte geniş bir hacmi yayılsa dahi çok düşük değerlerde oldukları için klinik açıdan bir anlam teşkil etmezken, kalpte 2 cc'lik bir hacme ulaşacak yüksek D_{maks} değerleri ve anlamlı bir doza ulaşan V30 (30 Gy ve üstünde doz alan kalp) hacmi uzun sürede ortaya çıkan yan etkiler açısından dikkate alınmalı ve planlarda düzeltmeye gidilmelidir. Vikström ve ark.'nın yapmış olduğu benzer bir çalışmada D_{ort} değerleri NT tekniğinde yaklaşık 2,5 kat daha düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır (45). Kalbin aldığı ortalama dozun (D_{ort}) 3 Gy'in altında olması tavsiye edilmektedir.

Çalışmamızdaki kalbin V5, V10, V15 V20, V25 ve V30 hacim değerleri karşılaştırıldığında, NT tekniğinde SN tekniğine göre beklendiği gibi tüm hacimler de Tablo 12'de görüldüğü gibi azalma görülmektedir. Tablo 13'te ise aralarındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı oldukları belirlenmiştir. Hayden ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde kalp V30 hacminde (%7.1 vs %2.4 $p < 0,001$) anlamlı bir azalma bildirilmiştir (50). Swanson ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da yine kalp V5, V10, V15 V20, V25 ve V30 değerleri, ABC sistemi kullanılarak uygulanan NT tekniği ile anlamlı olarak düşük değerlerde bulunmuştur (54). Sager ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise V5, V10, V15 V20, V25 ve V30 değerlerine ilave olarak V35, V40, V45 V50 değerleri de incelemiş ve NT tekniğinin anlamlı olarak daha düşük değerlerde olduğu gösterilmiştir (53).

Kalp maksimum derinliği Tablo 14'de görüldüğü gibi NT tekniğinde ortalama 2 kat azalmaktadır. NT tekniğinde minimum derinlik 0,4 cm'ye kadar düşerken maksimum derinlik 2,03 cm'dir. SN tekniğinde ise minimum derinlik 0,81 cm iken maksimum derinlik 2,8 cm'dir. NT tekniği ile maksimum kalp derinliğinde görülen bu azalma hem kalbin hemde akciğerin ortalama V25'te anlamlı olarak V50'de ise anlamlı olmasa da azalma olarak etki yapmaktadır (Tablo 21). Bu bağlantının nedeni çalışmamızda kullandığımız FIF-IMRT tekniğinde ışın alanlarının karşılıklı paralel tanjansiyel olmasıdır. Alanların aynı hat üzerinde olan posterior kenarlarının arkasındaki dozlar hızlı bir şekilde düşmektedir. Bu nedenle kalp ve akciğerin tablolarında görülen tüm D_{min} değerleri ışınlanan alan dışı dozlardır. IMRT ve VMAT tedavilerinde düşük dozda ışınlanan akciğer ve kalp hacimleri, tanjansiyel alanlara göre her zaman daha geniştir. Hayden ve ark.'nın ABC'siz RPM sistemiyle yapmış olduğu çalışmada da kalp maksimum derinlikleri her iki teknik ile değerlendirilmiş ve çalışmamızdaki gibi NT tekniği ile 2 katına yakın ve anlamlı bir azalma tespit etmiştir (50).

Çalışmamızda NT tekniğinde LAD D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V25 değerleri, SN tekniğine göre beklendiği gibi daha düşüktür (Tablo 14). Tablo 15'te ise D_{maks} değerinde anlamlı bir

fark varken, D_{min} , D_{ort} ve $V25$ değerlerindeki fark anlamlı değildir. Bruzzaniti ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada LAD için D_{maks} ve D_{ort} değerlendirilmiş, çalışmamızdaki gibi D_{maks} değerinde anlamlı bir fark bulurken D_{ort} NT tekniği daha düşük değerde olsada aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (51). Hayden ve ark'nın çalışmasında da D_{maks} ve D_{ort} değerlendirilmiş, her iki değer de anlamlı olarak farklı bulunmuştur (50). Sager ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada ise D_{ort} , D_{maks} ve $V20$ değerlendirilmiş olup NT tekniğinde her bir değerde azalma gözlenmiş ayrıca her bir değerdeki farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir (53).

Çalışmamızda sol akciğerde oluşan D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri NT tekniğinde, SN tekniğine göre daha düşük görülmektedir (Tablo 17). Tablo 19'da yalnız D_{min} , değerinde anlamlı bir fark gözlenmiştir. Swanson ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada D_{ort} değerine bakılmış ve anlamlı bir fark belirtilmiştir (54). Bruzzaniti ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada aynı şekilde D_{ort} değerlendirilmiş ve çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir fark gözlenmemiştir (51). Çalışmamızda sol akciğerde oluşan $V5$, $V10$, $V15$, $V20$ ve $V30$ değerleri NT tekniğinde beklendiği gibi, SN tekniğine göre daha düşüktür (Tablo 18). Radyasyon pnömonisi açısından kriter olarak kabul edilen $V20$ değeri NT tekniğinde, SN tekniğine göre anlamlı olarak düşüktür (%22,83 vs %25,36) ve %30'un altındadır. Tablo 20'de görüldüğü gibi her ışınlanan hacimde anlamlı bir fark gözlenmiştir. Swanson ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada $V5$, $V10$, $V15$, $V20$ değerlendirilmiş, NT tekniğinde değerler anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (54). Bu çalışmada mono eşmerkezli teknikte uygulanan tanjansiyel IMRT alanlara ek olarak bazı hastalarda subra klaviküler alan da ışınlanmıştır. Shim ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada sadece $V20$ değeri değerlendirilmiş ve anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir (52). Bunun nedeni olarak dozimetrik karşılaştırmalar yapılan tedavilerde 3-5 fraksiyonda 3 Gy'den verilmiş olan *boost* dozlarının da hesaba katılmış olmasıdır. Bruzzaniti ve ark'nın çalışmasında $V10$ ve $V20$ değerine bakılmış, her iki değerde de NT tekniğinde anlamlı olarak daha düşük değerler elde edilmiştir (51). Bu çalışmada tanjansiyel kama filtreli alanlardan 2 ayrı fraksiyonasyon (50 Gy/25fr ve 34 Gy/10fr) kullanılmıştır. Hayden ve ark'nın çalışmasında da NT tekniği ile akciğer hacmi artmış olup, her iki teknik kıyaslandığında ortalama akciğer dozu ve $V20$ değerleri çalışmamızda olduğu gibi daha düşük bulunmasına rağmen, aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır (50). Bunun nedeni olarak bu çalışmada FIF-IMRT değil, simültane integre *boost* ile hibrit IMRT planlaması kullanılması, dolayısıyla düşük doz alan hacimlerin çalışmamızdan daha geniş olması olabilir. Sager ve ark'nın konvansiyonel fraksiyonasyon ile

kama filtreli tanjansiyel alanlar kullandığı çalışmada da V20 değeri değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark elde edilmiştir (53).

Kalp ve sol akciğerin V25 ve V50 ortalama değerlerinin kendi aralarında değerlendirildiği Tablo 20’de görüldüğü gibi, NT tekniğinde tüm hacimlerde beklenen azalma tespit edilmiştir. Hedef dozun %50’sini alan (V25) kalp hacimlerine bakıldığında SN tekniğinde ortalama V25 %12,44 iken NT tekniğinde V25 %7,43’tür. Aralarındaki fark NT tekniğinin lehine %40’tır. Bir başka deyişle kalbin 25 Gy alan kalp hacmi NT tekniğinde ortalama %40 azalmıştır. Kalp ve sol akciğerin V50 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermez iken, V25 değerleri arasında NT tekniği lehine anlamlı bir fark oluşmuştur. Bunun nedeni 50 Gy alan kalp ve akciğer hacimlerinin organın kendi hacmine olan oranının çok düşük olması, oysa 25 Gy alan hacimlerinin kendi hacmine oranının yüksek olmasıdır. Sağer ve ark’nın yapmış olduğu benzer çalışmada hem V25 hem de V50 değerleri NT tekniğinde anlamlı olarak azalmıştır (53).

Literatürde de belirtildiği gibi NT tekniğinde akciğere giren hava miktarı arttığından, BT kesitlerinde akciğerin dokusunun yoğunluğunda azalma görülmektedir. Bunun sonucu olarak özellikle 10 MV’nin üzerindeki X-ışınları ile kombine edilen tanjansiyel ışınlamalarda, NT tekniğinde karşı memenin aldığı dozlarda minimal de olsa bir artış bildirilmektedir. Ancak sağ memenin kendi hacmi içinde ışınlanan hacminin çok düşük olması nedeni ile, bu artışın sekonder kanser gelişimi açısından anlamlı bir fark yaratma olasılığı düşüktür. Çalışmamızda karşı memenin değerlendirilmesinde D_{maks} ve D_{ort} , değerleri SN tekniğinde anlamlı olmasa da daha düşüktür (sırasıyla 43,93 vs 46,27; 0,95 vs 1,29). D_{ort} dozları yüksek olmadığı gibi aradaki fark da çok düşüktür (0,34 Gy). NT tekniğinde maksimum doz değerlerinde görülen artışın nedeni, çalışmamızda her iki tanjansiyel alanda %10 ağırlığında 15 MV foton kullanılmış olmasıdır. Yukarıda belirtildiği gibi akciğer transmisyon dozundaki artış, bir başka deyişle akciğerdeki ışın atenüasyonunun azalması, ışınlanan hacimleri eşit olsa da karşı meme D_{maks} dozunu %0,19 oranında arttırmıştır. Ayrıca NT tekniğinde kalbin alan içindeki hacmi daha azdır ve atenüasyonun azalmasına (transmisyonun artmasına) katkı sağlar. V25 değeri ise her iki teknikte de aynıdır (Tablo 23). Bunun anlamı NT tekniğinde her iki memenin kranyo-kaudal yönde yer değiştirmesine rağmen, ışınlanan karşı meme hacminin SN tekniği ile fazla değişmemesidir. Çalışmamızda SN ve NT tekniği ile yapılan planlarda karşı meme hacim, D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V25 değerleri arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir (Tablo 24). IMRT ve VMAT modaliteleri ile karşılaştırıldığında, ister SN ister NT tekniği uygulansın tanjansiyel alanlardan FIF-IMRT modalitesinde alan içinde kalan OAR hacimleri

diğer iki tekniğe göre daha az olmasına rağmen, OAR maksimum dozları daha yüksektir. FIF-IMRT modalitesi NT ile SN teknikleri arasında ise karşı meme dışında tüm OAR (kalp, LAD, sol akciğer) değerleri NT lehinedir. Bu nedenle tanjansiyel alan ışınlamalarında hasta uyumu ve gerekli düzenekler varsa NT tekniği kullanılmasını önermekteyiz.

Karşı memenin aldığı doz, sekonder kanser gelişimi açısından önemlidir. Işınlama nedeniyle oluşan risk artışı konusunda genel bilgilerde belirttiğimiz bir çok çalışma vardır. Gonzalez ve ark'nın yaptığı bir çalışmada; 'ABD takip, epidemiyoloji ve nihayi sonuçlar programı' (surveillance, epidemiology, and end results program/SEER) kayıtları üzerinden yapılan bir çalışmada 5 yıldan fazla sağkalım gösteren 182,057 lokorejyonel invazif meme karsinomlu kadın hastanın cerrahi sonrası RT uygulananları ile yalnız cerrahi uygulananları (ışınlanmayanlar) karşılaştırılmıştır (55). 13 yıllık medyan takip sonucunda gelişen 2. solid kanserler arasında karşı meme kanseri toplam %3,56 oranında (6,491 hastada) tespit edilmiştir. 1 Gy ve üstünde doz alan normal dokular (akciğer, özofagus, plevra, kemik ve yumuşak doku) rölatif risk artışı 1,45, karşı meme için (ortalama alınan doz 1 Gy) rölatif risk artışı 1,09 olarak bildirilmiştir. Bu risk, yaşı ileri olanlarda tedaviden sonra geçen süre uzadıkça düşmektedir. Daha düşük dozlarda görülen risk, yalnız cerrahi uygulananlarla (ışınlanmamış hastalarla) eşittir. Karşı memede görülen 2. primer kanser RT uygulananlarda %5 oranında fazla bulunmuş, diğer organ kanserleri ise % 6 oranında fazla bulunmuştur 1973-2000 yılları arasındaki hastaların dahil edildiği uzun süre takipli bu çalışmadaki hastaların eski tekniklerle ışınlandıkları düşünülürse, günümüzde modern tekniklerle ışınlanan hastalardaki sekonder malignitedeki risk artışının daha da düşük olabileceği öngörülebilir. Çalışmamızda ortalama karşı meme dozu NT tekniğinde 1,29 iken SN tekniğinde 0,95'tir ancak aralarındaki fark D_{min} , D_{maks} ve V25 değerlerinde olduğu gibi anlamlı değildir (Tablo 23, 24).

NT tekniği ile ışınlanan hastalarımızın hiç birinde 1 yıllık takip ile pnömoni gelişmediği görülmüştür. Bunun başlıca nedeni periferik lenfatik (aksilla, supraklaviküler ve/veya mamma interna) alanlardan ışınlama yapılmamış olması ve hastalarımızın performansı yüksek, komorbiditesi olmayan genç hasta grubundan seçilmiş olmalarıdır. Planlar arası karşılaştırmada NT tekniği ile daha önce belirttiğimiz gibi sol akciğer hacmi SN tekniğine göre iki katına yakın artmıştır (1187.6vs 1818.4; $p<0.001$). Ancak tüm ışınlanan hacimlerin (V5-V30) NT tekniğindeki sol akciğer hacmine oranı, SN tekniğindeki sol akciğer hacmine oranından daha düşüktür. Akciğerin aldığı ortalama dozlar ise farklı değildir (11.44 vs11.8, $p=0.867$). V20 hacimleri kıyaslandığında ise NT tekniği lehine azaldığı görülmüştür

(25.56 ve 23.49, $p=0.014$) (Tablo18-20). Çalışmamızda NT tekniğinde total akciğer hacmi de artmış olduğu için, tedavi alanına giren akciğer hacminin aldığı dozu arttırmamıştır. Bir başka deyişle NT tekniğinde sol akciğer hacmindeki ve ışınlanan hacimlerdeki artış, tedavi alanına giren akciğer hacminin aldığı dozu ve akciğer hacmine oranını arttırmamıştır. Hayden ve ark.'nın yukarıda bahsedilen çalışmasında olduğu gibi, ortalama doz ve V20 değerinin daha anlamlı olduğunu düşündürmektedir (50). Jeba ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmada konvansiyonel RT ile hastaların 1/5'inde pnömoni gözlenmiştir (56). Ancak hastalar arasında elektron ışınları ile göğüs duvarı ışınlanması yapılmış olan mastektomili hastalar da bulunmaktadır. 6 MV foton ile supraklaviküler alan ışınlanması, tanjansiyel alan içinde kalan inferior akciğer mesafesi ve yaşı 50'den büyük olması anlamlı risk faktörleridir. En fazla etkilenen akciğer fonksiyonu toplam akciğer kapasitesidir. Dörr ve ark.'nın retrospektif çalışmasında MKC'li ve mastektomili 451 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (57). Mastektomili hastalarda 50 Gy/25fr, MKC'li hastalarda 10 Gy *boost* ilavesi ile 60 Gy/30 fr RT sonrası 15. hafta ve 1. yılda direk grafide hastaların %29,7'sinde radyolojik değişiklikler varken, klinik olarak görülen semptomatik pnömoni düşük bir insidansla (29,7) kalmıştır. 4-7 yıl takip sonrası yapılan akciğer BT'de hastaların %22,1'inde fibrozis bulguları görülmüş, geç radyolojik değişiklik tespit edilen bu hastaların tümünün erken reaksiyon gösteren hastalar arasında olduğu bildirilmiştir. İleri yaş ve tamoksifen kullanımı insidansı arttıran faktörler olarak bildirilmiş, erken reaksiyon gelişmesinin geç dönemde lokal fibrozis oluşumunu etkilediği sonucuna varmışlardır. Minor ve ark.'nın retrospektif çalışmasında 353 MKC'li hastada konvansiyonel tanjansiyel RT sonrası %1.2 (4 hasta) oranında ışınlanmış akciğer parankiminde radyasyon pnömonisi bildirilmiştir (58). Hastaların %78,3'ünde santral akciğer mesafesinin 3 cm'den küçük olduğu tespit edilmiş, pnömoni ile santral akciğer mesafesi arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Rancati ve ark.'nın 475 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada 7 ay içinde %28 oranında klinik pnömoni, %35 direk grafide radyolojik değişiklik, %15 oranında ise BT'de yoğunluk değişikliği bildirilmiştir (59). Bu çalışmada anlamlı bulunan ortalama akciğer dozunun 16.4 ± 1.1 Gy eşik değerini aşmaması önerilmekte olup, çalışmamızdaki akciğer D_{ort} SN için 12.83 Gy, NT için 12.19 Gy olarak bulunmuştur (Tablo 17). Çalışmada kullanılan 4 ayrı NTCP (normal tissue complication probability/normal doku komplikasyon olasılığı) modelinde de akciğer hacminin %50'sinin aldığı dozun (D_{50}) 10-20 Gy arasında kalması gerektiği bildirilmiştir. Kahan ve ark.'nın 119 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada ise konformal meme RT sonrası 3.ay ve 1. yılda radyolojik ve klinik değerlendirme yapılmıştır (60). Erken reaksiyon ve geç akciğer sekel riski ile ileri yaş

'59', aynı taraf akciğer ortalama dozu, aynı taraf akciğer %25'nin aldığı doz ($D_{\%25}$) ve aynı taraf akciğer V20 hacmi arasında korelasyon bulunmuştur. Aksiller ve supraklaviküler ışınlamanın pnömoni gelişimine katkı yaptığı ancak fibrozise katkı yapmadığı bildirilmiştir. Gokula ve ark.'nın meme 3BKRT uygulanan çalışmaların dahil edildiği meta analizinde, V20 sol akciğer hacminin %30 üzerine çıkması ve ortalama akciğer dozunun 15 Gy'den fazla olması riski arttıran faktörler olarak bildirilmiş, periferik lenfatik ışınlamanın bu riski arttırdığı belirlenmiştir (61). Utehina ve ark.'nın 80 EI-II MKC'li hasta üzerinde yaptığı çalışmalarında, SN ve *gating* ile derin inspiryumda NT tekniği karşılaştırmıştır (62). Kullandıkları NTCP modeline göre pnömoni olasılığı %0.6'dan %0.3'e düşmüş (%55 azalma), kardiyak mortalite olasılığı ise ortalama %1.3'ten %0.2 oranına gerilemiştir (%83 azalma). Sol meme kanserli olgulara uygulanan RT'de, tanjansiyel alan içinde kalan kalp hacmi ve bu hacimde oluşan dozların uzun dönemde yol açtığı mortalite, RT'nin sağkalıma olan katkısını ortadan kaldıracak kadar kritik önemdedir. Ancak bu gibi geç yan etkilerin ortaya çıkması 10 yıldan uzun bir süre almaktadır. Randomize çalışmaların dahil edildiği 'Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group' (EBCTCG 2005) meta-analizinde RT uygulanan kadınlarda uzun dönemde mortalitenin RT uygulanmayanlardan %27 oranında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (63). Ölüm oranını arttıran nedenlerin en önemlisi koroner kalp hastalığıdır. 20 yıldan fazla takip edilen 30.000 sol MKC'li hastanın analizinde, ortalama kalp dozunun yüksek olduğu hastalarda, kardiyak ölümlerin daha yüksek olduğu ve rölatif ölüm riskinin kalbin aldığı dozun Gy başına %3 arttığını hesaplanmıştır (64). Ancak analizdeki hastaların 1970-1990 yılları arasındaki tekniklerle ışınlanan hastalardan oluştuğu göz önüne alınmalıdır. Türkiye'den derin inspiryumda NT tekniği ile yapılan benzer çalışmalara bakıldığında, Bölükbaşı ve ark.'nın 10 MKC'li hastada 50 Gy/25 fr forward ve inverse IMRT ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada, kalp V30 hacmi SN tekniğinde %0,6, NT tekniğinde %0 ($p=0,03$), V20 hacmi SN %2,2, NT tekniğinde %0 olarak bulunmuştur (65).($p=0,007$). Akciğer V20 hacmi SN tekniğinde %11,3; NT tekniğinde %9,2 ($p=0,05$) olarak bildirilmiştir. Ayrıca *forward* IMRT planlarında proksimal ve özellikle distal LAD ve karşı meme dozlarında da anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Dincoglan ve ark.'nın 27 sol mastektomili hastada ABC sistemi kullanarak yaptıkları çalışmada, NT tekniği ile kalp, toplam akciğer ve sol akciğer ayrıca sağ meme dozlarında azalma sağlanmıştır (66). Kalp dozunun ortalama değeri SN ile 5,97 Gy, NT tekniği ile 2,37 Gy, akciğerin ortalama dozu SN tekniği ile 5,23 Gy ve NT tekniği ile 3,91 Gy olarak belirlenmiştir. LAD dozlarında da anlamlı bir düşüş elde etmişlerdir. Pedersen ve ark.'nın yaptığı çalışmada RPM sistemi ile NT tekniği

kullanmış göğüs kafesinin ortalama daralma-genişleme farkının 12,6 mm değerine yakın bulmuşlardır (67). SN ile bu değer ortalama 5,4 mm'dir. Medyan nefes tutma süresini hem derin ekspiryumda, hem derin inspiryumda 24 sn. olarak bildirmişler, ancak hastalar arasındaki büyük farklılıklar nedeniyle bu sürenin hastaya özel olarak belirlenmesini önermişlerdir. Tanjansiyel alanların yanında periferik lenfatik ışınlamanın da yapıldığı MKC'li 16 hastada TD'nin %50'sinden fazlasını alan (V25) sol akciğer hacmini derin inspiryum NT tekniği ile hem SN (%37) hem de derin ekspiryum (%46) göre en düşük değer olan %31 olarak bulmuşlardır. TD'nin %50'sinden fazla doz alan kalp kancının median değeri SN'de %8 iken NT'de %1'e inmiş LAD için bu değer %54'ten %5'e inmiştir. Çalışmamızdaki değerlerle olan farklılığın özellikle LAD için farklı konturlamadan yapıldığını düşünmekteyiz. Aynı merkezden Korreman ve ark.'nın maksimum 20 sn nefes tutturularak yapılan çalışmasında, kalp, LAD ve akciğer ortalama dozunun anlamlı olarak azaldığı belirtilmiştir (68). Sixel ve ark.'nın 5 hastada ABC sistemi ile yaptıkları çalışmada kalbin V25 hacminde NT tekniği ile belirgin bir düşüş gözlenmiş, 3 hastada bu düşüş 40 cc'den fazla olmuştur (69). Geniş tanjansiyel alanlardan ışınlanan bir hastada da daha az hacim düşüşü sağlanırken, diğer hastada ışınlanan hacimde önemli bir azalma görülmemiştir. Bunun nedeninin hastanın derin nefes alıp uzun süre tutamamasından kaynaklandığı yorumunu getirmişlerdir. NT tekniğinin akciğer hacmindeki etkisi de çalışılmış, ancak BT kesitlerinde tüm akciğer taranmadığı için ışınlanan hacmin sol akciğer hacmine oranı verilmemiş, bu nedenle anlamlı bir sonuç alınamamıştır. Yine de NT tekniği ile santral akciğer mesafesi kritik değer olan 3 cm'in üstüne çıkmadığı için radyasyon pnömonisinde SN tekniğine göre çok farklı olmayacağını öngörmüşlerdir. NT ile göğüs duvarının öne doğru genişlemesinin tanjansiyel alan içerisine daha fazla akciğer hacmi girmesine neden olduğu görülmüştür. Ancak NT tekniği ile yapılan BT ölçümlerinde akciğer yoğunluğunun düşmesi nedeniyle ışınlanan akciğer kitlesinin 3 hastada azaldığı, diğer 2 hastada ise artışın 5 gr'dan az olduğu gösterilmiştir. Taylor ve Kirby yaptıkları derlemede ortalama kalp dozunun 3 Gy'in altında tutulmasının gerektiğini bildirmiş ve bunun için sol meme santral ve alt kadranda yerleşimli tümörlerde tanjansiyel ışınlamalar için *gating* ile NT tekniğinin kullanılmasını veya IMRT, VMAT, protonterapi ve parsiyel meme ışınlaması modalitelerinin birinin tercih edilmesini önermişlerdir (70). Stranzl ve Zull yaptıkları çalışmada. 22 hastada 50 Gy/25fr'da SN tekniğinde kalp ortalama dozunu 2,3 Gy, RPM ile NT tekniğinde 1,3 Gy olarak anlamlı bir fark bildirmişlerdir (71). Nemoto ve ark. 50 Gy/25fr'da tedavi edilen 21 hastada SN, NT ve ekspiryumda (*end inspirationgating*) çekilen BT görüntüleri üzerinden her hasta için

yapılan 3 planı karşılaştırmış, sol ventrikül hacminin V25 değeri 3 teknik arasında en yüksek SN'de (%2,9) en düşük değer NT tekniğinde (%0) bulunmuştur (72). V20 median akciğer hacmi SN'de %5,0 NT'de %4,3'tür ve anlamlı değildir. Remouchamps ve ark. SN ile yapılan planlamada kalp V30 hacminin %2'den büyük olduğu 5 hastada alternatif olarak ABC sistemi ile NT planlaması yapmışlardır (73). İç ve dış tanjansiyel alanlar her biri 18-26 sn süren 2 veya 3 segmentte *step and shoot* IMRT modalitesi ile ışınlanmıştır. Açık alan ışınlanması ikiye bölünerek yapılmış, arada portal görüntüleme verifikasyonu yapılmıştır. Kalbin V30 hacminde ortalama %3,6 azalma saptanmış, interfraksiyon *set-up* hatalarını ortalama olarak medial tanjansiyel alan için lateralda 2,4 mm, kranyo-kaudalde 3,2 mm ve rotasyonal 1⁰, lateral tanjansiyel alan için sırasıyla 2,3 mm, 3,1 mm ve 1⁰ bulmuşlardır. İnfraksiyon *set-up* hatalarını 1-2 mm arasında bildirmişlerdir. Aynı yazarın benzer bir çalışmasında, 9'u sol yerleşimli, 15 meme kanserli hastanın kama filtre ve MI alanında elektron kullanılan 3BKRT ve FIF-IMRT planları karşılaştırılmıştır (74). Sol meme planlarında NT tekniği ile kalp ve akciğer dozlarında anlamlı bir düşüş elde etmiş, ancak karşı meme dozları artmıştır. Ayrıca FIF-IMRT ile HI'de artış ve MU sayısında azalma sağlanmıştır. De Boer ve ark. NT tekniği uygulanan 504 hastada infrafraksiyonel portal görüntüleme takibi yapmışlar ve göğüs duvarındaki hareketleri belirlemişlerdir (75). Işınlama sırasında 3 kereden fazla tekrarlanan ve 4 mm'den büyük yer değişikliğini kriter olarak almışlardır. Çalışmalarında %2,8 oranında hastanın NT tekniğine uyum sağlayamadığını bildirmişlerdir. Ortalama göğüs duvarı hareketini NT tekniği ile $0,9 \pm 0,5$ mm olarak bulmuşlardır.

Sonuç olarak çalışmamızda meme ışınlaması için kullandığımız tanjansiyel FIF-IMRT modalitesi IMRT ve VMAT modaliteleri ile karşılaştırıldığında, HI ve CI/CN kriterleri açısından düşük kalmakla birlikte kabul edilebilir seviyededir. Bu modalitenin avantajı, ışınlanan OAR hacimlerinin daha az olması ve tanjansiyel alan posteriorunda hızlı bir doz düşüşü sağlamasıdır. Ancak en büyük dezavantaj tanjansiyel alan içinde kalan OAR D_{maks} dozlarının diğer modalitelerden daha yüksek olması, TD dozuna yaklaşmasıdır. Uzun dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyecek olan bu olumsuzluğu azaltmak için, tanjansiyel sol meme ışınlamalarında derin inspiryumda NT tekniğinin uygulanması gereklidir. Çalışmamızda gösterildiği gibi NT tekniği, aynı ışınlama modalitesinde SN tekniğine göre karşı meme dozunda anlamlı bir artışa yol açmadan kalp ve akciğerdeki tüm parametrelerde değerleri düşürmüştür. Buna rağmen çalışmamızda NT tekniği ile elde edilen dozlar literatürde bildirilen ortalama değerlere göre (ortalama kalp dozu 2-7 Gy, çalışmamızda 5,81 Gy; ortalama sol akciğer dozu 1,7-18 Gy, çalışmamızda 12,19 Gy) yinede yüksek kalmaktadır

(76). IMRT ve VMAT tekniklerinde bu dozları düşürmek mümkün olsa da ışınlanan normal doku hacminin de artacağı göz önüne alınmalıdır. NT tekniğinin uygulanması için hasta uyumu gerekmekte, ayrıca tedavinin güvenlikle uygulanabilmesi için RPM ve ABC sistemlerinin kullanılması önerilmektedir. Dolayısı ile *set-up* ve tedavi süreleri diğer tekniklere göre daha uzundur ve özel teknisyen eğitimi gerektirir. Uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin artmış olduğu bu grup hastaya, bu tekniklerden sağlanacak faydanın ancak sigara alışkanlığından uzak kalmaları durumunda ortaya çıkacağı hatırlatılmalıdır (77).



SONUÇLAR

Sol meme kanseri RT'sinde tekrarlanabilir NT tekniği, hem solunuma bağlı hedef hacim hareketini azaltarak, hem de internal anatomiye kritik normal dokuları koruyacak şekilde değiştirerek avantaj sağlamaktadır. NT tekniği, hastanın simülasyon ve tedavi sırasında derin inspiryumda nefesini tutması için sözel olarak yönlendirilmesini gerektirmektedir. Uyumlu bir hastada 20 sn kadar süren bu müddet zarfında ışınlama gerçekleştirilir. Bu şekilde akciğerde 2 kata varan bir ekspansiyon oluşur ve tanjansiyel ışın alanı içinde kalan kalp hacminde ve dozlarında düşüş sağlanır. Çalışmamızda derin inspiryumda nefesini 20 sn tutabilen, 27-47 yaşları arasında, MKC uygulanmış 20 sol meme kanserli hastanın, SN ve NT teknikleri ile tanjansiyel FIF-IMRT planlaması yapılmıştır. Her iki plandan elde edilen PTV'ye ait HI, CI/CN, DVH ve OAR'a ait DVHdeğerlerkarşılaştırılmıştır. Ayrıca bir yıllık takip sonucunda klinik ve radyolojik olarak pnömoni değerlendirilmesi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağdaki gibidir

- 1- PTV D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve $V_{47,5}$ değerleri NT planlarında, SN planlarına göre daha düşüktür.
- 2- HI değeri NT planlarında, SN planlarına göre 0 değerine daha yakın çıkmıştır. PTV'de anlamlı olarak daha homojen bir doz dağılımı sağlanmıştır.
- 3- CI ve CN değerleri NT planlarında, SN planlarına göre 1'e daha yakın çıkmıştır. PTV konformalitesi anlamlı olarak daha yüksektir.
- 4- Sol akciğerin derin inspiryumdaki ortalama hacmi NT planlarında, SN planlarına göre %36,3 artmıştır. Ortalama kalp hacmi ise %8,3 azalmıştır.

- 5- Kalp D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri NT planlarında, SN planlarına göre daha düşüktür. İki teknik arasında kalp hacmi ve D_{ort} değerleri arasında anlamlı bir fark varken, D_{maks} ve D_{min} değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur.
- 6- Kalbin V5, V10, V15, V20, V25 ve V30 değerleri karşılaştıırıldığında NT planlarında SN planlarına göre ışınlanan hacimlerde anlamlı azalma vardır.
- 7- Maksimum kalp derinliği NT planlarında, SN planlarına göre ortalama iki kat azalmaktadır. NT tekniğinde kalbin ışınlanan hacmi daha düşüktür.
- 8- LAD D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V25 ortalama değerleri NT planlarında, SN tekniğine göre daha düşüktür ve D_{maks} değerindeki fark anlamlıdır.
- 9- Sol akciğer D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri NT planlarında, SN planlarına göre daha düşüktür. İki teknik arasında sol akciğer hacmi ve D_{min} değerleri arasında anlamlı bir fark varken, D_{maks} ve D_{ort} dozları arasındaki fark anlamlı değildir.
- 10- Sol akciğer V5, V10, V15, V20 ve V30 değerleri karşılaştıırıldığında NT planlarında, SN planlarına göre ışınlanan hacimlerde anlamlı bir azalma vardır.
- 11- Kalp ve sol akciğerin V50 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermez iken, V25 değerleri arasında NT planları lehine anlamlı bir fark vardır.
- 12- Karşı memenin D_{maks} ve D_{ort} , değerleri NT planlarında, SN planlarına göre daha yüksek, D_{min} değerleri ise daha düşük olup farklar anlamlı değildir. V25 değeri ise her iki teknikte de aynıdır.
- 13- NT planlarında akciğerin hacmi arttığı için, SN planlarına göre tedavi alanına giren akciğer hacmi de artmıştır. Ancak ortalama doz ve rölatif sol akciğer V20 değerinde anlamlı bir düşüşü vardır. Hastalarımızın 1 yıllık takibinde yapılan radyolojik ve klinik değerlendirmelerinde semptomatik pnömoni gözlenmemiştir.

ÖZET

Erken evre sol meme kanserli kadınlarda meme koruyucu cerrahi sonrası uygulanan tanjansiyel meme ışınlamalarında, kalp ve ‘sol ön inen koroner arter’ başta olmak üzere, sol akciğer ve karşı memenin aldığı dozlar morbiditeve mortaliteyi etkilemektedir. Kalp hastalıklarından ve sekonder akciğer kanserinden meydana gelen ölümlerdeki artış, radyoterapinin sağladığı sağkalım artışını uzun dönemde ortadan kaldırmaktadır. Homojenite ve konformalite indeks değerleri yanında riskli organ dozları ‘yoğunluk ayarlı radyoterapi’ ve ‘volümetrik ayarlı ark terapi’ modaliteleri ile daha iyi olsa da, düşük doz alan normal doku oranı tanjansiyel ışınlamalardan daha yüksektir. Bu nedenle ‘alan-içinde-alan’ modalitesi ile uygulanan tanjansiyel ‘yoğunluk ayarlı radyoterapi’ tedavisinde kalp, koroner arter ve sol akciğer dozlarını azaltmak için ‘nefes tutma’ tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır. Kliniğimizde 20 hasta üzerinde yaptığımız bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar, literatür ile büyük ölçüde uyumludur. Nefes tutma tekniğinde homojenite ve konformalite indeks değerleri ile konformalite numarası serbest nefes tekniğine göre anlamlı olarak daha iyidir. Ayrıca kalp, koroner arter ve sol akciğerin ışınlanan hacimleri ile dozlarında da anlamlı bir azalma sağlanmıştır. Bunun uzun dönemde hayat kalitesini düşüren kalp yetmezliğinin yanında, kalp hastalıklarından ölüm riskinde ve sekonder akciğer kanser riskinde de bir azalma sağlanması beklenir. Nefes tutma tekniğinde karşı meme ışınlanan hacmi aynı kalsa da, maksimum doz ve ortalama dozda minimal bir artış görülmektedir. Ancak sekonder meme kanser riskinde artışa neden olacak anlamlılıkta değildir. Radyasyon pnömonisi açısından kriter olan 20 Gy doz alan sol akciğer hacim oranı, nefes tutma tekniğinde, serbest nefes tekniğine göre anlamlı olarak düşüktür ve %30’un altındadır. Sonuç olarak çalışmamızda bir yıllık takip sürecinde pnömoni görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: Sol yerleşimli meme kanseri, radyoterapi, nefes tutma, pnömoni

**INVESTIGATION OF CARDIAC-PULMONARY DOSES AND
CLINICAL PNEUMONITIS RATE IN LEFT SIDED BREAST CANCER
PATIENTS TREATED BY RADIOTHERAPY WITH DEEP-
INSPIRATION TECHNIC**

SUMMARY

Primarily cardiac and ‘left anterior descending coronary artery’ doses, as well as left lung and contralateral breast doses have an impact on morbidity and mortality rates in left sided early stage breast cancer patients treated by breast conserving surgery and adjuvant tangential breast irradiation. The increase of mortality caused by radiation related coronary disease and secondary lung cancer may eliminate the survival gain by radiotherapy. Even though dose homogeneity and conformality of the target volumes, as well as ‘organ at risk’ doses are better with ‘intensity modulated radiotherapy’ and ‘volumetric modulated arc therapy’ modalities, tangential irradiation offers smaller volumes of ‘low dose receiving normal tissue’. Accordingly ‘deep inspiration breath hold’ technic is widely used during ‘field-in-field forward intensity modulated tangential radiotherapy’ in order to decrease coronary artery and left lung doses.

The findings of this study carried out on 20 women at our clinic, were highly compatible with the literature. Homogeneity index, conformality index and conformality number values were significantly better with ‘breath hold technic’ than free breathing. Additionally, a significant decrease on the heart, coronary artery and left lung irradiated volumes, as well as on their doses were ensured. In the long term, these advantages could

result with an improvement in mortality risk of heart diseases, as well as in secondary lung cancers. Similarly a decrease of heart failure which compromise patients' quality of life, could be expected. While contralateral breast irradiated volume remained the same between two technics, its maximum and mean doses displayed a minimal increase at 'breath hold', which was not that significant to induce an increase of secondary breast cancer risk. Left lung volume receiving equal or more than 20 Gy was significantly lower for breath hold technic compared to free breathing, being less than 30% for both tecnic, a criterion ratio for radiation induced pneumonitis. Consequently symptomatic pneumonitis was not occured during one year of our study follow-up period.

Key words: Left sided breast cancer, radiotherapy, breath holding, pneumonia

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2006.
2. Tabar L, Dean P. The control of Breast Cancer Through Mammography Screening. Surg Clin North Am 1990;70:775-800.
3. Topuz E, Aydiner A, Dincer M. Meme Kanseri İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi;2003.p.1-12.
4. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:3628-36.
5. Lu, Jiade J, and Luther W. Brady, eds. Decision making in radiation oncology. Vol.2. Springer Science & Business Media, 2011.
6. Baylan E. Meme Kanserli Hastalarda Sentinel Lenf Nodu Patolojik Tayini ve Prognostik Önemi. İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2007
7. Engin K. Meme Kanserleri İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2005.p.145-52.).
8. Bozfakıoğlu Y, Asoğlu O. Meme Kanseri. Değerli Ü, Erbil Y (Editörler). Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2006;p.277-86.
9. Fowble M. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer, In: Fowble B, Goodman RL, Glick JH (Eds.). Breast Cancer Treatment-A Comprehensive Guide to Management, Mosby Year Book. St. Louis (1991):25-88.
10. Marshall MG. Three-field isocentric breast irradiation using asymmetric jaws and a tilt board. Radiother Oncol 1993; 28: 228–32.
11. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy: The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU);1995. Report No:50, p.18-20.

12. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy: The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 1999 Report 62. (Supplement to ICRU Report 50).
13. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity Modulated Radiation Therapy ICRU Report 83, (IMRT), Journal of the ICRU,10,1, 2010.
14. Lu XQ. A three-field breast treatment technique with precise geometric matching using multileaf collimator equipped linear accelerators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1420.
15. Bilge H. Tedavi planlama. Bilge H, Özyiğit G, Gökçe Ş (Editörler). *Temel ve Klinik Onkoloji*. İstanbul: Hürriyet Matbaa. 2013, p.78-80).
16. Jiang S.B, Ayyangar K. M. On compensator design for photon beam intensity modulated conformal therapy, *Med Phys*1998;25:668-75.
17. 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;56:464-72.
18. Swanson T, Grills IS, Ye H, Entwistle A, Teahan M, Letts N et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath -hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2013;36(1):24–30.
19. Aslay I, Kemikler G, Meme kanseri radyoterapi tekniğinin gelişimi. *Meme Kanseri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları No: 3, İstanbul 1997*;p.314-6.
20. Graves MN, Thompson AV, Martel MK, McShan DL, Fraass BA. Calibration and quality assurance for rounded leaf-end MLC systems. *Med Phys* 2001;28:2227–33
21. International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU), “Prescribing, recording and reporting photon beam therapy,” ICRU Report No. 83 (ICRU Publications, Washington, DC, 2010).
22. ICRU report 83. Prescribing, recording and reporting photon beam IMRT. Oxford, UK: 2010.
23. Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(5):1231–39.
24. Van't Riet A, Mak, AC, Moerland, MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (1997) 731–736.
25. Feuvret L, Noel G, Mazeron JJ, Bey P: Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:333-342.

26. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE et al. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer: Application of the relative seriality model. *Br J Radiol* 1996;69:839-46.
27. Halperin EC, Perez CA, Brady LW: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th edition. Lippincott, Philadelphia; 2008.
28. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3): p70 – 6.
29. Marciniak CM, Sliwa JA, Spill G, Heinemann AW, Semik PE et al. Functional outcome following rehabilitation of the cancer patient. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:54–7.
30. De Vita, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 4th edition, Philadelphia: JB Lippincott; 2000.
31. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:257–61.
32. Al-Ghazal SK, Blamey RW, Stewart J, Morgan AA. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with breast conservation. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25:566 –70.
33. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447–53.
34. Fidaner, C, Eser, SY, Parkin, DM Incidence in Izmir in 1993–1994: first results from İzmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37,83-92.
35. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer: Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-27.
36. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, McDonald S, Finkelstein JN et al. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:99-109.
37. Topuz E, Aydiner A. Akciğer kanseri. In: Topuz E, Aydiner A, Karadeniz AN, editors. *Klinik onkoloji*. İstanbul: İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2000; p. 82-9.
38. Rothwell R, Kelly SA, Joslin CF. Radiation pneumonitis in patients treated for breast cancer. *Radiother Oncol* 1985;4:9–14.
39. Boice Jr JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 326.1992;781–5.
40. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Levitt SH. Breast: Stage T1 and T2 tumors in *Principles and Practice of Radiation Oncology*, eds Perez CA, Brady LW, JB Lippincott, Philadelphia, 1992, 877-947.

41. Pelagade S, Thakur K, Bopche T, Bhavsar D, Patel D, Shah R et al. Commissioning and quality assurance of a commercial intensity modulated radiotherapy (IMRT) treatment planning system PrecisePLAN. *Turk J Cancer* 2007;37:22-6.
42. Bedford JL, Thomas MD, Smyth G: Beam modeling and VMAT performance with the agility 160-leaf multileaf collimator. *J Appl Clin Med Phys*. 2013, 14: 172-185.
43. Elekta Synergy Platform series reference manuel. 2008
44. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Breast cancer atlas for radiationtherapy planning consensus definitions. Available from: <http://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=vzJFhPaBipE%3d&tabid=236>.
45. Vikstrom J, Hjelstuen MH, Mjaaland I, Dybvik KI. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breathhold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncol* 2011;50:42–50.
46. Zhao H, He M, Cheng G, Han D, Wu N, Shi D, Zhao Z et al. A comparative dosimetric study of left sided breast cancer after breast-conserving surgery treated with VMAT and IMRT. *Radiat Oncol* 2015;17;10:231. doi: 10.1186/s13014-015-0531-4.
47. Van't Riet A, MaK ACA, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1997;37:731–736.
48. Paddick I A simple scoring radio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *J neurosurg*. 2000; 93:219-222.
49. Virén T, Heikkilä J, Myllyoja K, Koskela K, Lahtinen T, Seppälä Jet al. Tangential volumetric modulated arc therapy technique for left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015;10:79.
50. 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.
51. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnarò 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.
52. Shim JG, Kim JK, Park W, Seo JM, Hong CS, Song KW et al . Dose-volume analysis of lung and heart according to respiration in breast cancer patients treated with breast conserving surgery. *J Breast Cancer* 2012;15:105–10.
53. Sager O, Beyzadeoglu M, Dincoglan F, Oysul K, KahyaYE, Gamsız Het al. The Role of Active Breathing Control-Moderate Deep Inspiration Breath-Hold (ABC-mDIBH) Usage in non-Mastectomized Left-sided Breast Cancer Radiotherapy: A Dosimetric Evaluation. *International Journal of Hematology & Oncology/UHOD: Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*22.3, 2012.

54. Swanson T, Grills IS, Ye H, Entwistle A, Teahan M, Letts N et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath -hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2013;36(1):24–30.
55. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Smith SA, Stovall Met al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* 2010; 102:220–6.
56. Jeba J, Isiah R, Subhashini J, Backianathan S, Thangakunam B, Christopher DJ. Radiation pneumonitis after conventional radiotherapy for breast cancer a prospective study. *J Clin Diagn Res.* 2015 Jul;9(7):XC01-XC05. doi: 10.7860/JCDR/2015/13969.6211.
57. Dörr W, Bertmann S, Herrmann T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects. *Strahlenther Onkol* 2005;181(9):567-73.
58. Minor GI, Yashar CM, Spanos WJ Jr, Jose BO, Silverman CL, Carrascosa LA et al. The relationship of radiation pneumonitis to treated lung volume in breast conservation therapy. *Breast J* 2006;12:48–52.
59. Rancati T, Wennberg B, Lind P, Svane G, Gagliardi G. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiother Oncol* 2007;82(3):308-16.
60. Kahan Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserháti A, Balogh A et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:673-81.
61. Gokula K, Earnest A, Wong LC. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. *Radiat Oncol* 2013;8:268. doi: 10.1186/1748-717X-8-268.
62. Utehina O, Popovs S, Purina D, Slosberga I, Vevere I, Emzins D et al. Analysis of cardiac and pulmonary complication probabilities after radiation therapy for patients with early-stage breast cancer. *Medicina (Kaunas)* 2009;45:276-85.
63. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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(9503):2087-106.
64. Taylor C.W. Radiation-related heart disease following treatment for breast cancer. *Radiation Oncol* 2011;99(1):76.
65. Bolukbasi Y, Saglam Y, Selek U. Reproducible deep-inspiration breath-hold irradiation with forward intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer significantly reduces cardiac radiation exposure compared to inverse intensity-modulated radiotherapy. *Tumori* 2014;100:169–78.

66. Dincoglan F, Beyzadeoglu M, Sager O, Oysul K, Kahya YE, Gamsiz Het al. Dosimetric evaluation of critical organs at risk in mastectomized left-sided breast cancer radiotherapy using breath-hold technique. *Tumori* 2013;99:76-82.
67. Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72:53–60.
68. Korreman SS, Pedersen AN, Nottrup TJ, Specht L, Nyström H. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: Comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiother Oncol* 2005;76:311-8.
69. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:199–204.
70. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac side-effects from breast cancer radiotherapy. *Clin Oncol R Coll Radio* 2015;27.
71. Stranzl H, Zurl B. Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. Does deep inspiration breath-hold (DIBH) technique protect the heart? *Strahlenther Onkol* 2008;184:354-8.
72. Nemoto K, Oguchi M, Nakajima M, Kozuka T, Nose T, Yamashita Tet al. Cardiac-sparing radiotherapy for the left breast cancer with deep breath-holding. *Jpn J Radiol* 2009;27:259–63.
73. Remouchamps VM, Letts N, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Chen PY et al. Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2003;56:704–15.
74. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW et al. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2003;55:392–406.
75. De Boer H.C.J, Van den Bongard DJ, Van Asselen B. Automated daily breath hold stability measurements by real-time imaging in radiotherapy of breast cancer. *Radiother Oncol*.2016.
76. Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby SC. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108(1):179-82.
77. Hooning M.J., Botma A., Long-Term risk of cardiovascular Disease in 10 –Year Survivors of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-75.

RESİMLEMELER LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1: Sagittal kesitte meme anatomisi.....	4
Şekil 2: Hedef hacim tanımları.....	11
Şekil 3: Meme ışınlanmasında hasta <i>set-up</i> pozisyonu a) önden görünüş b) yandan görünüş ..	14
Şekil 4: FIF tekniğinde açık alan ve bir alt alan.....	16
Şekil 5: Hedef hacim ve kritik organların farklı planlamalardaki kümülatif DVH'leri. Hedef hacim (batın orta hat tümörü) mavi, riskli organ hacmi (böbrekler) turuncu renkte, seçilen referans izodoz ise kesikli çizgiler ile gösterilmiştir	20
Şekil 6: Tanjansiyel meme ışınlanmasında kümülatif DVH (PTV-kırmızı; PTV <i>boost</i> -pembe; LAD sarı; akciğer-yeşil; kalp-turuncu; karşı meme-mavi)	21
Şekil 7: Konformalite ile ilgili RTOG CI ve <i>Van't Riet</i> CN formülleri.....	22
Şekil 8: Lineer hızlandırıcı ışınlama kafasında X-ışını modu	29
Şekil 9: <i>Elekta synergy platform</i> lineer hızlandırıcı cihazı	29
Şekil 10: <i>Toshibaasteion S4</i> marka BT-simülatör cihazı	31
Şekil 11: <i>Focalsim</i> konturlama sistemi	31
Şekil 12: <i>CMS XiO</i> tedavi planlama sistemi	33
Şekil 13: BT- sim <i>set-up</i> pozisyonu	35
Şekil 14: Konturlanan organların iç tanjansiyel alandaki DRR görüntüleri (mavi nokta hastanın ön tarafını, sarı nokta sol tarafını yeşil nokta baş tarafını göstermektedir).....	36
Şekil 15: NT tekniği ile sol meme tanjansiyel medial ve lateral ışın alanlarının sagittal/aksiyal/koronal kesitlerde izodoz dağılımları	37

Şekil 16: SN tekniği ile sol meme tanjansiyel medial ve lateral ışın alanlarının sagittal/aksiyal/koronalkesitlerde izodoz dağılımları	38
Şekil 17: NT tekniği ile yapılan bir planda PTV, kalp ve akciğer LAD ,ve karşı meme kümülatif DVH eğrisi	56
Şekil 18: SN tekniği ile yapılan bir plandaPTV, kalp ve akciğer, LAD ve karşı meme kümülatif DVH eğrisi	57

TABLolar

Tablo 1: AJCC/ TNM klinik evrelemesi	5
Tablo 2: AJCC klinik evre gruplandırması.....	6
Tablo 3: SN ve NT tekniği için PTV’de oluşan D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve $V_{47.5}$ değerleri	42
Tablo 4: SN ve NT tekniği için ortalama PTV hacim ve doz değerlerinin karşılaştırması	42
Tablo 5: SN ve NT tekniği için HI değerleri	43
Tablo 6: SN ve NT tekniği için CI ve CN değerleri	44
Tablo7: SN ve NT tekniği ile ICRU 83 raporuna göre HI değerleri	44
Tablo 8: NT ve SN tekniğine göre CI ve CN değerleri	45
Tablo 9: SN ve NT tekniği ile yapılan planlarda kalp ve akciğer hacimlerinin değişimi	45
Tablo 10: Sol meme ışınlamalarında SN ve NT teknikleri için kalpteki D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri.....	46
Tablo 11: Sol meme ışınlamalarında kalbin hacmi ve D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri bakımından SN ve NT teknikleri arasındaki karşılaştırma	47
Tablo 12: Sol meme ışınlamalarında SN ve NT tekniği ile kalpte oluşan V_5 , V_{10} , V_{15} V_{20} , V_{25} ve V_{30} değerleri	47
Tablo 13: Sol meme ışınlamalarında kalbin V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} , V_{25} ve V_{30} değerleri bakımından SNve NT teknik arasındaki karşılaştırma.....	48
Tablo 14: Sol meme ışınlamalarında maksimum kalp derinliğinin NT ve SN tekniği ile değişimi (cm).....	49
Tablo 15: Sol meme ışınlamalarında SN ve NT tekniği için LAD’de oluşan D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V_{25} değerleri	50
Tablo 16: Sol meme ışınlamalarında SN ve NT tekniği ile planlamada LAD’ye ait D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V_{25} değerleri bakımından karşılaştırma.....	50
Tablo 17: SN ve NT teknikleri için sol akciğerde oluşan D_{maks} , D_{ort} , D_{min} değerleri.....	51
Tablo 18: Sol Akciğer V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} ve V_{30} değerleri	52

Tablo 19: Sol akciğer hacimsel ve D_{maks} , D_{ort} ve D_{min} değerlerinin karşılaştırması.....	53
Tablo20: Sol akciğere ait V5, V10, V15, V20 ve V30 değerleri bakımından SN ve NT teknikleri arasındaki karşılaştırma.....	53
Tablo 21: Sol meme ışınlamalarında SN ve NT tekniği için kalp ve sol akciğerde oluşan V25 ve V50 değerlerinin karşılaştırılması (%).....	54
Tablo 22: Sol meme ışınlamalarında SN ve NT tekniği için kalp ve sol akciğerde oluşan V25 ve V50 değerlerinin karşılaştırması.....	55
Tablo 23: SN ve NT tekniği ile yapılan planlanmalarda karşı meme D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V25 değerleri	55
Tablo 24: SN ve NT tekniği ile planlanmasında karşı meme hacim, D_{maks} , D_{ort} , D_{min} ve V25 değerleri arasındaki karşılaştırma.....	56

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İstanbul'da tamamladıktan sonra 2004 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Fizik Bölümü'nü kazandım. Lisans eğitimimi Şubat 2009 yılında tamamladım. 2009 Eylül ayında Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalında Yüksek Lisans Programında eğitim almaya başladım. 2010 yılında Demetevler Onkoloji Hastanesinde stajyer medical fizikçi olarak çalışmaya başladım. Ders aşamasını tamamladıktan sonra Ankara Üniversitesin'den ayrılıp, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Fiziği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Program'ında eğitimimi devam ettirdim. Tez aşamasındayken Trakya Üniversitesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalında Ayaktan Kemoterapi Ünitesinde 1,5 yıl Rivosem Firmasının Robotik İlaç Hazırlama Ünitesinde sonrasında Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde yer alan bilgisayarlı tomografi cihazında çalışmaya başladım ve halen çalışmaktayım.

Ulusal ve Uluslararası Kongre ve Sempozyum Bildirilerim

- 1- GANİ Z., KÜÇÜKPLAKÇI B., ELGİN Y.,VAR G., ÇEŞMECİ B., YÜKSELEN GÜNEY Y., Tomoterapi cihazı ile planlanan üç prostat kanserli hastada planlamayı etkileyen faktörler,13. Medikal fizik kongresi, Bildiri Kitabı,S.34,17-19 Kasım 2011,İZMİR
- 2- GANİ Z., ELGİN Y., KÜÇÜKPLAKÇI B., OR Ö., VAR G. AnkaraOnkoloji Hastanesi Tomoterapi ile Helikal Yart Deneyimi,13. Medikal fizik kongresi, Bildiri Kitabı,P.63,17-19 Kasım 2011,İZMİR

EKLER



Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU		TÜTF-GOKAEK 2013/106		
	PROTOKOL ADI		Sol Meme Kanserli Hastaların Radyoterapisinde Nefes Tutma Tekniği ile Kalp-Akciğer Dozlarının ve Pnömoni Oranının Araştırılması		
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI		Yrd. Doç. Dr. Ruşen COŞAR		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ				
	DESTEKLEYİCİ				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası		
KARAR BİLGİLERİ		Karar No: 14/01		Tarih: 19.06.2013	
Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ruşen COŞAR'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Gizem VAR'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi			

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Üfket VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistika.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/06/2013 tarih ve 14/01 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (AÇIK AD) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0505 587 56 66 / 0542 593 11 15 numaralı cep telefonundan GİZEM VAR 'a ya da RUŞEN ÇOŞAR'a başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın bilimsel adı:

Sol meme kanserli hastaların radyoterapisinde; derin inspiryum tekniği ile kalp-akciğer dozlarının ve klinik pnömoni oranının araştırılması.

b. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:

Sol meme kanserli hastaların ışın tedavisinde; nefes tutma tekniği ile kalp – akciğer organlarının aldığı dozların belirlenmesi ve tedavi bittikten sonraki dönemde akciğerde zatüre olup olmadığının araştırılması.

c. Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:

Yrd. Doç. Ruşen ÇOŞAR
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ ABD.

d. Araştırmanın içeriği:

Tedavi süreci belirlenen hastalarda; 1. aşama olan CT-simülatörde bir normal nefes bir de derin inspiryumda (nefes tutarak) CT görüntüsü alınır. Normal sol taraf veya sağ taraflı bir meme kanserli hastada, hastanın genişliğine bağlı olarak yaklaşık 25-40cm'lik bir tedavi bölgesinin 3mm

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

aralıklarla 5mSv' lik bir dozla 40-80 kesit görüntüsü CT taraması ile alınır. Bu tekniğin uygulanması için çekilen CT ise yine aynı genişlikteki hasta için 5mm aralıkla , aynı doz aralığında biraz daha az kesit aralıklarında , hem nefes tutarak hem de tutmayarak çekilir. Hemen akabinde tedavinin 2. aşaması olan fizik planlama ünitesinde 2 CT görüntüsü içinde ayrı ayrı plan yapılır. Planlamayı yapan fizikçi hastanın her ikili planındada meme PTV' sinin median dozuna, max dozuna , kalbin ve akciğerin median dozlarına bakar. Derin inspiryumdaki ve normal nefes tut tekniği ile yapılan planları karşılaştırılır. Eğer derin inspiryum tekniği ile kalp- akciğer dozları düşürülmüş ise tedavinin 3. aşaması olan tedavi süreci derin inspiryum ile planlanan tedavi planı ile devam ettirilir.

e. Araştırmanın amacı:

Radyoterapi alması gereken sol meme kanserli hastalarda , radyoterapi sahası içerisinde kalan kalp dokusunun maruz kaldığı radyasyon dozu , kalpte yıllar içerisinde oluşabilecek koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüs riski nedeni ile dikkat edilmesi gereken en önemli konudur. Modern radyoterapi tekniklerine rağmen hastanın anatomik konturu nedeni ile kalp dozunu düşürebilmek bir radyasyon onkoloğu ve sağlık fizikçisi için zorlayıcı olmaktadır.

Amacımız ; derin inspiryum tekniğini kullanarak kalp dokusunu meme dokusundan uzaklaştırmak ve böylece kalbin alacağı radyasyon dozunu en aza indirmektir. Çalışmadaki ikinci amacımız ; kalp dozunu düşürebildiğimiz hastalarda akciğer dozu ve pnömoni oranında incelemektir.

f. Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması)

Sağlık fiziği yüksek lisans tez çalışması

g. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:

17 HAZİRAN / 1 DERS YARI YILI HASTA VERİLERİ TOPLAMA 1 DERS YARI YILINDA DA PNÖMONİ KLİNİK ARAŞTIRMA 1 YIL

h. Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:

Hastanemize aylık meme kanseri ile RT tedavisi amaçlanan yaklaşık 40 hasta tedaviye alınmaktadır. Ancak bunların bir kısmı cerrahi görmüş ve bir kısımda sağ meme kanserli hastadır.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Biz cerrahi görmemiş ve kronik kalp-akciğer hastalığı olmayan sol meme kanserli hastalarda derin inspiyum tekniğini uygulamaktayız. Tedavisini derin inspiyum ile planlayacağımız hastalar arasında da max. 20 sn nefes tutabilecek hastaları seçmekteyiz. Bu kişilerin de bir kısmının, normal nefes ile derin inspiyum planında kalp volüm , median kalp dozu , LAD (left anterior desending) dozu, doz volüm histogramında V30,V25,V20,V15,V10,V5 dozları, akciğer volume, median akciğer dozu ve akciğerin V20,V15,V10,V5 dozları kıyaslandığında bir fayda sağlamıyorsa hasta derin inspiyum ile tedavi yerine normal nefes tekniğinde planlanan tedavi planı ile tedavi olacaktır. Dolayısıyla ;derin inspiyumda alabileceğimiz hasta sayısı 20-25 'tir.

1. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:

Cerrahi bir müdahale yaptırmamış olması

Kronik kalp- akciğer rahatsızlığının olmaması

Sol meme kanseri hastası olması

Tedavi süresince (yaklaşık 25 gün) nefes tut tekniği ile max 20 sn. nefesini tutabilecek olması.

i.Araştırmada uygulanacak yöntemler:

Hasta kliniğe tedavi amacı ile başvurduğunda derin inspiyum tedavi tekniği uygulanabilecek özellikte olmalıdır. Hastaya tedavi süreci ve tedavi süresince verilen komutlara göre nefesini tutacağı bildirilir. Hasta bu süreci kabul ederse ; ilk aşama olan CT- simülâtörde , 1 CT süresinde normal nefes ile (CT1) ve derin inspiyum ile (CT2) CT çekilip , ikinci aşama olan planlama yapılır. CT1 planına göre CT2 planında kalp ve akciğer dozu düşüşü oluyorsa, hasta tedaviye derin inspiyum tekniği ile devam edilir. Yaklaşık 25 günlük tedavi sürecinde hasta hep nefes tutarak tedaviye alınır. Tedavi bitiminde hasta ilk 3 ay - 6 hafta ve 6 ayda bir akciğer grafi ile kontrole gelir, pnömoni oranı araştırılır.

2.Uygulama Sırasında Karşılaşabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:

Uygulamada 2 CT 'de alınan dozun riski yoktur. Çünkü herhangi bir meme kanseri hasta da ; genişliğine bağlı olarak yaklaşık 25-40cm'lik bir tedavi bölgenin 3mm aralıklarla ,5mSv' lik bir dozla 40-80 kesit görüntüsü CT taraması ile alınır. Bu tekniğin uygulanması için çekilen CT ise yine aynı genişlikteki hasta için 5mm aralıkla , aynı doz aralığında biraz daha kesit azaltılarak hem nefes tutarak hem de tutmayarak çekilir. Dolayısıyla hastanın bu çalışma için fazla doz alması söz konusu değildir. Normal hastalarla, derin inspiyumda alınacak hastaların CT süreleri ve verilen doz aynı olduğundan tek CT süresinde 2 CT görüntüsü alınabilmektedir.

Tedavi süreci başlamadan hastanın kendisine öğretildiği gibi max 20 sn 'lik bir nefes tutmada da bir sorun yoksa hastanın tedavi sürecinde bir zorluk veya engel olmayacaktır.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

3. Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Bugünkü bilgilerimiz ışığında radyoterapi kalp dokusu üzerinde geç radyoterapi hasarı yapmaktadır. Bu hasar koroner arter hastalığı, miyokart infektüsü ve sonucunda ölüm ile sonuçlanmaktadır. Radyoterapi meme kanseri tedavi modeliteleri içinde gerek lokorojenel gerek sağ kalım katkısı açısından önemli bir yer tutmaktadır. Dolayısıyla yan etki nedeni ile vazgeçilmesi hastanın kansere bağlı ölümüne ve hastalıklı yaşamasına sebebiyet verecektir. Modern radyoterapi teknikleri kalbin aldığı radyasyon dozunu olabildiğince azalmasını zaten sağlamıştır. Bu dozu daha da azaltmak için yada modern radyoterapi tekniğine rağmen anatomik konturu nedeniyle kalp dozunun yeterince azaltılmadığı hasta grubuna yardımcı olmak için bu teknik bulunmuştur. Helen çalışmalar devam etmektedir. Literatür ile paylaşılan kısmı ise kalp dozunun %50 oranında azaldığı yönündedir. Bu çalışma ile hem kalp hem akciğer dozu düşürülmektedir.

4. Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:

Litarütürlere bakılınca , derin inspiyum tekniği ile tedavi edilen hastalarda kalp ve akciğer dozlarında kayde alınacak bir azalma gözlemlenmektedir.

5. Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:

- Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası.
Yrd. Doç. RUŞEN COŞAR (542) (5931115)
Sağlık Fizikçisi GİZEM VAR (0505)(5875666)

6. Araştırma Giderleri ve Bütçesi:

SGK'nın 28617 sayılı yaynında belirtildiğine göre; "Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün, ürünlerin kullanılmasına mahsus cihaz ve malzemeler ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli destekleyici tarafından karşılanır. Bu bedel, gönüllüye veya sosyal güvenlik kurumlarına ödettirilmez." İbaresine gereği SUT karşılığı 3929 sıra nolu, 804.040 kodlu B1 radyoterapi planlaması için tomog. ; 72,85 işlem puanına göre ; tek bir hasta için 42,52TL , toplamda 20 hasta için;850,40TL klinik araştırma projesi ile TÜBAP 'tan karşılanması planlanmaktadır.
Gönüllü kişi hiçbir şekilde para ödemeyecektir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

7.Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

Gönüllülük: hastaya bu tedavinin faydaları anlatılarak kendisine uygulanacak tedavide nefes tutma süreci gösterilecektir. Hasta kendisi tedaviye uyumlu ise yine kendi iradesi ile kabul edecektir.

Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı: tamamen kişinin kendisine bırakılır.

Çalışmadan Çıkarılma: kişinin derin inspiyum ile planında anatomik kontur nedeniyle kalp dozu , akciğer dozu avantaj göstermiyorsa hasta normal nefes radyoterapi planı ile tedaviye alınacaktır. Dolayısıyla çalışmaya dahil edilmeyecektir.

8.Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Hastaya bu tedavinin kendisine yararlı olacağı anlatıldı. Tez çalışmasında hastanın kalp volüm , median kalp dozu , LAD (left anterior desending) dozu, doz volüm histogramında V30,V25,V20,V15,V10,V5 dozları, akciğer volumü, median akciğer dozu ve akciğerin V20,V15,V10,V5 dozları normal nefes ile planlanan planı ile derin inspiyum planı karşılaştırılacak . DVH görüntüsünde hastanın ismi ve kesitleri kullanılmayacaktır.

9.Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilece

Tedavi bittikten sonra, hasta ile görüşülüp 6. Hafta-3. Ay , 6. Aylar da akciğer filmi çekilerek pnömoni oranının araştırılmasında bilgi verilecektir.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağılı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih:

Ek 3

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI
ORJİNALLİK RAPORU

Öğrencinin Adı Soyadı: Gizem VAR										
Numarası:										
Anabilim Dalı: Sağlık Fiziği										
Programı: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora										
Tez başlığı/Konusu: SOL MEME KANSERLİ HASTALARIN RADYOTERAPİSİNDE DERİN İNŞPİRYUM TEKNİĞİ İLE KALP- AKCİĞER DOZLARININ VE KLİNİK PNÖMONİ ORANININ ARAŞTIRILMASI										
Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne										
<p>Yukarıda açık adı bulunan tezimin "Kapak Sayfası, Giriş ve Amaç, Genel Bilgiler, Bulgular, Tartışma, Sonuçlar, Özet ve Summary" bölümlerinden oluşan toplam 63 sayfalık kısmına ilişkin 09/05/2016 tarihinde tez danışmanım tarafından <i>turnitin</i> adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanmış olan orijinallik raporuna göre tezimin benzerlik oranı % 6 olarak belirlenmiştir.</p> <p><u>Uygulanan filtrelemeler:</u></p> <table><tr><td>1-Kabul ve Onay Sayfası hariç</td><td>6-Kaynaklar hariç</td></tr><tr><td>2-Teşekkür hariç</td><td>7-Şekiller Listesi hariç</td></tr><tr><td>3-İçindekiler hariç</td><td>8-Özgeçmiş hariç</td></tr><tr><td>4-Simge ve Kısaltmalar hariç</td><td>9-Ekler hariç</td></tr><tr><td>5-Gereç ve Yöntemler Hariç</td><td></td></tr></table> <p>Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen maksimum benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini, aksinin ispat edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğruluğunu beyan ederim. 09/05/2016</p>	1-Kabul ve Onay Sayfası hariç	6-Kaynaklar hariç	2-Teşekkür hariç	7-Şekiller Listesi hariç	3-İçindekiler hariç	8-Özgeçmiş hariç	4-Simge ve Kısaltmalar hariç	9-Ekler hariç	5-Gereç ve Yöntemler Hariç	
1-Kabul ve Onay Sayfası hariç	6-Kaynaklar hariç									
2-Teşekkür hariç	7-Şekiller Listesi hariç									
3-İçindekiler hariç	8-Özgeçmiş hariç									
4-Simge ve Kısaltmalar hariç	9-Ekler hariç									
5-Gereç ve Yöntemler Hariç										
Öğrencinin Adı Soyadı, İmza Gizem VAR GJM										
Ek:Orijinallik Raporu (1 Sayfa)										
UYGUNDUR 09/05/2016										
Danışman Adı Soyadı, İmza Ruşen ÇOĞAÇ RÇ										