

T.C.  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE  
GATE SİMÜLASYONU İLE PROTON TEDAVİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Burcu ARMUTLU

Sağlık Fiziği Anabilim Dalı

Sağlık Fiziği Programı

Ocak, 2020



T.C.  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE  
GATE SİMÜLASYONU İLE PROTON TEDAVİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Burcu ARMUTLU  
(Y1716.020002)

Sağlık Fiziği Anabilim Dalı  
Sağlık Fiziği Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İlknur HOŞ

Ocak, 2020



T.C.  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ



YÜKSEK LİSANS TEZ ONAY FORMU

Sağlık Fiziği Anabilim Dalı Sağlık Fiziği Tezli Yüksek Lisans Programı Y1716.020002 numaralı öğrencisi **Burcu ARMUTLU**'nun "**Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Tedavisinde GATE Simulasyonu ile Proton Tedavisi**" adlı tez çalışması Enstitümüz Yönetim Kurulunun 14.01.2020 tarihli ve 2020/01 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile Tezli Yüksek Lisans tezi 24.01.2020 tarihinde kabul edilmiştir.

<u>Unvan</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Üniversite</u>	<u>İmza</u>
<b>ASIL ÜYELER</b>			
Danışman	Dr. Öğr. Üyesi	İlknur HOŞ	İstanbul Aydın Üniversitesi
1. Üye	Dr. Öğr. Üyesi	Füsun ÇETİN	İstanbul Aydın Üniversitesi
2. Üye	Prof. Dr.	Mustafa DEMİR	İstanbul Üniversitesi
<b>YEDEK ÜYELER</b>			
1. Üye	Dr. Öğr. Üyesi	Sinan KUDAY	İstanbul Aydın Üniversitesi
2. Üye	Prof. Dr.	İlkay Türk ÇAKIR	Giresun Üniversitesi

ONAY

Prof. Dr. Ragıp Kutay KARACA  
Enstitü Müdürü



## YEMİN METNİ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Tedavisi’nde GATE Simülasyonu ile Proton Tedavisi” adlı çalışmanın, tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin Bibliyografya da gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve onurumla beyan ederim (03/02/2020).

**Burcu ARMUTLU**







*Değerli annem, babam ve kardeşlerime ithaf ediyorum.*



## ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında, bana her konuda rehberlik eden, desteğini, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve her daim motive eden değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İlknur HOŞ'a,

Bu zorlu süreçte hep yanımda olan, tanıdığım en neşe dolu insanlar olan, güzel yürekli arkadaşlarım, destekçilerim Gülhan ÇAVDAR'a ve Serkan ERKAN'a,

Hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, çocukları için her şeyden vazgeçebilen ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım babam Ali Haydar ARMUTLU'ya, canım annem Güllü ARMUTLU'ya, canım kardeşlerim Nurcan ARMUTLU'ya, Sercan ARMUTLU'ya, Hakan ARMUTLU'ya ve Serkan ARMUTLU'ya, hayatıma kattıkları değer için teşekkür ederim.

**Ocak 2020**

**Burcu ARMUTLU**



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>KABUL VE ONAY</b> .....	<b>iii</b>
<b>YEMİN METNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ix</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>xv</b>
<b>ÇİZELGE LİSTESİ</b> .....	<b>xvii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>xix</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>xxiii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xxv</b>
<b>I. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
A.Radyasyon .....	3
B. Radyasyon Türleri .....	3
1. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon.....	3
2. İyonlaştırıcı Radyasyon.....	3
a. Elektromanyetik Radyasyonlar.....	4
b. Parçacık Radyasyonları.....	4
C. Radyasyonun Madde ile Etkileşimi.....	5
1. Fotonların madde etkileşimi.....	5
a. Koherent saçılma .....	6
b. Fotoelektrik Etki .....	6
c. Compton Olayı.....	8
d. Çift Oluşumu .....	9
e. Fotodezentegrasyon .....	10
f. Etkileşim Olaylarının Olasılıkları .....	10
2. Parçacık Radyasyonlarının Madde ile Etkileşimi.....	11
a. Alfa Parçacıklarının Madde ile Etkileşimi .....	11
b. Beta Parçacıklarının Madde ile Etkileşimi.....	11
c. Elektronların Madde ile Etkileşimi .....	12
d. Nötronların Madde ile Etkileşimi .....	12

e. Protonların Madde ile Etkileşimi .....	13
<b>III. KANSER .....</b>	<b>15</b>
A. Akciğer Kanseri.....	15
B. Histopatolojik Tipler .....	17
C. Akciğer Kanseri'nde Tanı .....	18
D. Evreleme .....	22
E. Toksikite ve Normal Doku Toleransları .....	23
F. Tedavi .....	24
<b>IV. PROTON TEDAVİ .....</b>	<b>27</b>
A. Proton Tedavi'nin Tarihsel Gelişimi .....	27
B. Protonun Yapısı ve Etkileşimi.....	28
C. Bragg Zirvesi .....	30
D. Radyobiyojoloji (RBE, LET ve OER).....	33
E. Proton Tedavisi Işın İletimi Ekipmanları .....	37
1. Proton Hızlandırıcıları .....	37
a. Siklotron.....	38
b. Sinkrotron .....	40
2. Proton Işını Taşınımı Hattı.....	41
a. Enerji Seçim Sistemleri .....	41
b. Tedavi Nozülü ve Menzil Modülasyonu .....	42
c. Gantri .....	44
F. Proton Işını İletim Sistemleri .....	46
1. Pasif Işın Yayılımı.....	46
a. Pasif Işın Yayılımı Protonları için Alan Şekillendirme .....	49
2. Kalem Işını Tarama (PBS).....	50
3. Uniform (Düzgün) Tarama (US).....	53
G. Proton Tedavi Planlaması ve Plan Değerlendirmesi .....	55
1. Pasif Saçılma Proton Tedavisi'nde Tedavi Planlaması ve Plan Değerlendirmesi .....	57
2. Tarama Işınları ve IMPT için Tedavi Planlaması ve Plan Değerlendirme.....	59
H. Doz Hesaplama Algoritmaları.....	61
1. Kalem ışını algoritması.....	61
2. Kıvrım/Süperpozisyon.....	62
3. Monte Carlo yöntemi.....	62
I. Proton Tedavisi'nde Klinik Uygulamalar .....	63
J. Proton Tedavisi'nde Çok Yapraklı Kolimatörler (ÇYK) .....	64
K. Proton Tedavisi'nde Görüntüleme.....	64

<b>V. GATE/GEANT4 SİMÜLASYON YAZILIMI .....</b>	<b>67</b>
A. Proton Işını Simülasyonu .....	68
B. Proton Işını Simülasyon Geometrisinin Tanımı .....	73
<b>VI. YÖNTEM.....</b>	<b>79</b>
A. Ki-Kare Analizi.....	79
1. Ki-Kare Uygunluk Testi.....	80
<b>VII. BULGULAR (VERİLER).....</b>	<b>83</b>
<b>VIII. ANALİZ .....</b>	<b>95</b>
<b>IX. SONUÇ VE TARTIŞMA.....</b>	<b>97</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>103</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>111</b>







## KISALTMALAR

<b>AJCC</b>	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
<b>AK</b>	: Akciğer Kanseri
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CERN</b>	: Avrupa Nükleer Araştırma Merkezi
<b>CTV</b>	: Klinik Hedef Hacim
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DVH</b>	: Doz Volüm Histogramı
<b>EUS</b>	: Endoskopik Ultrason
<b>FDG</b>	: Florodeoksi glukoz
<b>HVL</b>	: Yarı Değer Kalınlığı
<b>IASLC</b>	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışması Derneği
<b>ICRU</b>	: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu
<b>IMPT</b>	: Yoğunluk Modülasyonlu Proton Terapisi
<b>IMRT</b>	: Yoğunluk Modülasyonlu Radyoterapi
<b>KHAK</b>	: Küçük hücreli akciğer kanseri
<b>KHDAK</b>	: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LET</b>	: Lineer Enerji Transferi
<b>MC</b>	: Monte Carlo
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NCTP</b>	: Normal Doku Komplikasyon Olasılığı
<b>NSCLC</b>	: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
<b>OER</b>	: Oksijen Arttırma Oranı

<b>PBS</b>	: Kalem Işını Tarama
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PSPT</b>	: Pasif Saçılma Proton Tedavisi
<b>PTV</b>	: Planlanan Hedef Hacmi (PTV)
<b>RBE</b>	: Rölatif Biyolojik Etkinlik
<b>RF</b>	: Radyo Frekans
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SBRT</b>	: Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
<b>SOBP</b>	: Yayılmış Bragg Piki
<b>TCP</b>	: Tümör Kontrol Olasılığı
<b>UICC</b>	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>3DCRT</b>	: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi

## ÇİZELGE LİSTESİ

### Sayfa

<b>Çizelge 3. 1</b> Akciğer kanseri AJCC tümör, nod ve metastaz sınıflandırılması (8. baskıya göre) .....	23
<b>Çizelge 5. 1</b> Simüle edilmiş su fantomunun, fantom içerisindeki organların ve tümörün (sol akciğerin içinde) boyutları ve konumları .....	74
<b>Çizelge 7. 1</b> 86 MeV proton enerjisi için su fantomunda, organlarda ve tümörde depolanan toplam doz değerleri ve sudaki doz değerleri.....	90
<b>Çizelge 7. 2</b> 90 MeV proton enerjisi için su fantomunda, organlarda ve tümörde depolanan toplam doz değerleri ve sudaki doz değerleri.....	91
<b>Çizelge 7. 3</b> 95 MeV proton enerjisi için su fantomunda, organlarda ve tümörde depolanan toplam doz değerleri ve sudaki doz değerleri.....	92
<b>Çizelge 7. 4</b> 100 MeV proton enerjisi için su fantomunda, organlarda ve tümörde depolanan toplam doz değerleri ve sudaki doz değerleri.....	92
<b>Çizelge 7. 5</b> 86, 90, 95 ve 100 MeV proton enerjileri için organlarda depolanan toplam doz miktarları.....	93
<b>Çizelge 8. 1</b> Tüm organ ve yapılar için elde edilen ki-kare verileri .....	96
<b>Çizelge 8. 2</b> Tümör için ki-kare verileri .....	96



## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 2. 1 Fotonların ortam içerisinde geçerken azalması .....	5
Şekil 2. 2 Koherent saçılma olayının şematik gösterimi .....	6
Şekil 2. 3 Fotoelektrik olayın şematik gösterimi.....	8
Şekil 2. 4 Compton olayının şematik gösterimi .....	9
Şekil 2. 5 Çift oluşumu ve yok olma olaylarının şematik gösterimi .....	10
Şekil 2. 6 Fotonun madde ile etkileşmesinin foton enerjisine ve soğurucu maddenin Z sayısına bağlı olarak değişimi.....	11
Şekil 3. 1 Akciğerin yapısı ve anatomik alt bölümleri .....	16
Şekil 3. 2 Akciğerin dolaşım sistemi .....	16
Şekil 4. 2 Geleneksel X-ışını tedavisi ile proton tedavinin karşılaştırılması .....	30
Şekil 4. 3 Proton tedavisinde Bragg Piki olayı.....	31
Şekil 4.4 Farklı enerjilere sahip birkaç ışının üst üste bindirilmesiyle elde edilen SORB ışınları .....	32
Şekil 4. 5 Çeşitli proton enerji değerlerini gösteren derin-doza eğrisi.....	33
Şekil 4. 6 OER ve RBE'nin LET'in bir fonksiyonu olarak değişimi. Optimum RBE ve hızlı OER düşüşü yaklaşık aynı LET değerinde (100 keV / $\mu\text{m}$ ) gerçekleşir .....	34
Şekil 4. 7 Düşük lineer enerji transferine sahip X-ışınları ve ağır yüklü parçacıklar ve nötronlar gibi yüksek LET radyasyonu için tipik hücre sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması.....	35
Şekil 4. 8 Siklotronun çalışma prensibini gösteren şematik bir diyagram.....	39
Şekil 4. 9 Sinkrotronun çalışma prensibini gösteren şematik bir diyagram .....	40
Şekil 4. 10 Proton ışını hattı ve enerji seçim sisteminin bir kısmını gösteren bir görsel .....	42
Şekil 4. 11 Menzil modülatörü tekerleği kullanılarak SORB ışınının elde edilmesi .	44

<b>Şekil 4. 12</b> Işını, tedavi masasında yatan hastadaki tümöre yönlendirmek için döner bir gantri üzerine monte edilmiş tedavi nozülü ve ağızlık .....	45
<b>Şekil 4. 13</b> Proton ışınının siklotrondan çeşitli odalara taşınımının şematik gösterimi .....	46
<b>Şekil 4. 14</b> Pasif çift saçılımı proton tedavisinde bir modülatör sistemi bileşenlerinin düzeni .....	48
<b>Şekil 4. 15</b> Işın modifiye edici ekipman (açıklıklar ve kompensatör) ve bir Yayılmış Bragg Zirvesi dozu üreten bir modülasyon çarkı.....	49
<b>Şekil 4. 16</b> Prinçten yapılmış bir açıklık ve polimetil metakrilat'dan yapılmış menzil modülatörü.....	49
<b>Şekil 4. 17</b> Kalem ışını tarama sistemi bileşenlerinin düzeni. Kompensatörler ve açıklıklar nadiren kullanılır.....	51
<b>Şekil 4. 18</b> Uniform tarama için tedavi bileşenlerinin düzeni .....	54
<b>Şekil 4. 19</b> PSPT ve IMPT doz dağılımları. Kritik normal yapıların korunma zorunluluğu nedeniyle, hedefin yeterli kapsamı PSPT ile sağlanabilir, ancak IMPT ile mümkün olmuştur. PSPT (kareler) ve IMPT (üçgenler) planları için DVH'ler gösterilmektedir.....	58
<b>Şekil 4. 20</b> IMRT'ye karşı IMPT doz dağılımları. IMRT için hedefin dışındaki büyük doz banyosu belirgindir. IMRT (kareler) ve IMPT (üçgenler) planları için DVH'ler gösterilmektedir .....	60
<b>Şekil 5. 1</b> GATE/GEANT4 mimarisi .....	67
<b>Şekil 5. 2</b> Dünya hacminin X,Y,Z koordinatlarını 60 cm olarak belirlenip, materyal olarak hava seçilmiştir.....	68
<b>Şekil 5. 3</b> Su fantomu, boyutları X uzunluğu 40 cm, Y uzunluğu 50 cm ve Z uzunluğu 40 cm olan mavi renkli bir kutu olarak tanımlanmıştır. Materyal olarak su seçilmiş ve world geometrisinin tam merkezine konumlandırılmıştır.....	68
<b>Şekil 5. 4</b> Bone1-d125'i, boyutları X=36 cm, Y=40 cm ve Z=4 cm olan bir kutu olarak tanımlanmış, materyal olarak Marrow_Bone03_1285 seçilmiştir. Rengi camgöbeği rengi olarak tanımlanmış ve su fantomu içerisinde 0 0 - 18 cm'de konumlandırılmıştır.....	69
<b>Şekil 5. 5</b> Sol akciğer, boyutları X=10 cm, Y=26.1 cm ve Z=17.1 cm olan bir kutu şeklinde belirlenip ve Lung1-d026 şeklinde isimlendirilmiştir. Materyal	

olarak Lung_259 seçilmiş, rengi yeşil olarak tanımlanıp su fantomu içerisinde 13 0 -7 cm'de konumlandırılmıştır. ....	69
<b>Şekil 5. 6</b> Sağ akciğer, boyutları X=11,6 cm, Y=26,9 cm ve Z=16,9 cm olan bir kutu şeklinde belirlenip Lung2-d026 şeklinde isimlendirilmiştir. Materyal olarak Lung_259 seçilip rengi yeşil olarak tanımlanmış ve su fantomu içerisinde -11 0 -7 cm'de konumlandırılmıştır.....	70
<b>Şekil 5. 7</b> Kalp ortalama bir insan kalbi göz önüne alınarak (Gray, 2005), boyutları X=6 cm, Y=4 cm ve Z=3 cm olan bir elipsoid olarak tanımlanıp, materyal olarak kas seçilmiştir. Sarı renkli olarak su fantomu içerisinde 2.0 -3.0 2.0 cm'de konumlandırılmıştır. ....	70
<b>Şekil 5. 8</b> Tümör, yarıçapı 1 cm olan bir küre olarak tanımlanıp kas ile doldurulmuştur. Kırmızı renkli belirlenip sol akciğer içerisinde 13 0 -6 cm'ye yerleştirilmiştir.....	71
<b>Şekil 5. 9</b> Bone2-d190, boyutları X=36 cm, Y=40cm ve Z=4 cm olan bir kutu olarak tanımlanıp, Marrow_Bone14_1944 ile doldurulmuştur. Rengi eflatun rengi olarak seçilip ve su fantomu içerisinde 0 0 11 cm'de konumlandırılmıştır. ....	71
<b>Şekil 5. 10</b> DoseActor, iliştirildiği her bir geometrideki biriken enerjiyi ve depolanan dozu root ya da txt formunda çıktılar şeklinde oluşturur. ....	72
<b>Şekil 5. 11</b> Kaynak olarak 'Kalem Işını Tarama (PBS)' kaynağı kullanılıp X=13, Y=0 ve Z= -25 cm'de konumlandırılmıştır. Kaynak enerjisi 86 MeV, 90 MeV, 95 MeV ve 100 MeV olarak dört farklı değer seçilip, parçacık tipi proton olarak belirlenmiştir.....	73
<b>Şekil 5. 12</b> Bu kod, oluşturduğumuz geometrinin görüntüsünü elde etmemizi sağlamıştır. ....	73
<b>Şekil 5. 13</b> Simülasyon sırasında kullanılan geometrinin şematik görünümü a) Simülasyon geometrisinin 270 dereceden (lateral) görünümü b) Simülasyon geometrisinin 180 dereceden (arkadan) görünümü. Beyaz kutu dünya hacmi, mavi kutu su fantomu, camgöbeği rengi 1. kemik ....	75
<b>Şekil 5. 14</b> Dünya hacmi için tanımlanan materyaller.....	76
<b>Şekil 5. 15</b> Su fantomu için tanımlanan materyaller .....	76
<b>Şekil 5. 16</b> Birinci kemik için tanımlanan materyaller .....	76
<b>Şekil 5. 17</b> İkinci kemik için tanımlanan materyaller.....	77
<b>Şekil 5. 18</b> Akciğerler için tanımlanan materyaller .....	77

<b>Şekil 5. 19</b> Kalp ve tümör için tanımlanan materyaller.....	77
<b>Şekil 6. 1</b> Kritik Değer Grafiği. ....	81
<b>Şekil 6. 2</b> Ki-Kare Tablosu. Ki-kare tablosu belirli bir serbestlik derecesinde hangi değerlerinin hangi sınıra kadar tesadüfi, yani örnekleme hatasından ileri gelmiş sayılabileceğini gösteren tablodur.....	82
<b>Şekil 7. 1</b> 86 MeV proton enerjisi için ROOT tarafından elde edilen Proton Bragg Zirveleri. Grafikler organlardaki yatay yönü boyunca deponanan dozu gösterir. Şekil A) su fantomu, B) sağ akciğer, C) sol akciğer, D) tümör, E) kalp, F) birinci kemik, G) ikinci kemik. ....	84
<b>Şekil 7. 2</b> 90 MeV proton enerjisi için ROOT tarafından elde edilen Proton Bragg Zirveleri. Grafikler organlardaki yatay yönü boyunca deponanan dozu gösterir. Şekil a) su fantomu, b) sağ akciğer, c) sol akciğer, d) tümör, e) kalp, f) birinci kemik, g) ikinci kemik.....	85
<b>Şekil 7. 3</b> 95 MeV proton enerjisi için ROOT tarafından elde edilen Proton Bragg Zirveleri. Grafikler organlardaki yatay yönü boyunca depolanan dozu gösterir. Şekil a) su fantomu, b) sağ akciğer, c) sol akciğer, d) tümör, e) kalp, f) birinci kemik, g) ikinci kemik.....	87
<b>Şekil 7. 4</b> 100 MeV proton enerjisi için ROOT tarafından elde edilen Proton Bragg Zirveleri. Grafikler organlardaki yatay yönü boyunca deponanan dozu gösterir. Şekil a) su fantomu, b) sağ akciğer, c) sol akciğer, d) tümör, e) kalp, f) birinci kemik, g) ikinci kemik.....	88
<b>Şekil 7. 5</b> 86, 90, 95 ve 100 MeV'lik proton enerjilerinin su fantomu içerisindeki derin-doza dağılımları. ....	89
<b>Şekil 7. 6</b> 86, 90, 95 ve 100 MeV proton enerjilerinin tümör hacmi içerisindeki derin-doza dağılımları. ....	90



# KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE GATE SİMÜLASYONU İLE PROTON TEDAVİSİ

## ÖZET

Akciğer kanseri, kanser ile ilişkili ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadır. Günümüzde kanser hastalarını tedavi etmek amacıyla yaygın bir şekilde radyoterapi kullanılmaktadır. Proton tedavisi, tedavide kullanılan protonların benzersiz karakteristik özelliklerinden dolayı akciğer gibi kritik dokuların yakınında oluşan tümörler için oldukça uygun bir radyasyon tedavisi şeklidir. Bu çalışmada, Monte Carlo simülasyon aracı GATE (vGATE 7.2) ile bir su fantomu içerisinde akciğerler, kalp, tümör ve kemik yapıların bulunduğu bir geometri modellenmiştir. Bu benzetim ile organların aldığı dozlar hesaplanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *Akciğer kanseri, Proton tedavi, GATE, Monte Carlo*



# **PROTON THERAPY BY GATE SIMULATION IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

## **ABSTRACT**

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths. Recently, radiotherapy is being used extensively for the treatment of patients suffering from cancer. Proton therapy is a very suitable form of radiation therapy for tumors that occur in the vicinity of critical tissues such as lung, due to the unique characteristics of the protons used in the treatment. In this study, a geometry model with lung, heart, tumor and bone structures in a water phantom is modeled with the Monte Carlo simulation tool vGATE, version of 7.2. With this simulation, the accumulated dose are calculated for each organ.

**Keywords:** *Lung cancer, Proton therapy, GATE, Monte Carlo*



## I. GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünya genelindeki 2018 yılı vaka kayıtlarına göre en sık görülen kanser türleri içerisinde yer almaktadır. Türkiye'deki 2018 yılı içerisinde tüm kanserler için toplam 210.537 yeni vaka ve 116.710 ölüm rapor edilmiş olup bu yeni vakaların 34.703'ü (%16,5) akciğer kanseri olarak bildirilmiştir.

Radyasyon tedavisi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) için tek başına veya kemoterapi ve cerrahi müdahale ile kombinasyon halindeki tedavi uygulamalarında önemli bir bileşendir. Radyasyon tedavisinin amacı, tümöre gerekli radyasyon dozunu verirken, tümör çevresindeki normal dokuları mümkün olduğunca korumaktır. Bununla birlikte radyasyon, tümör çevresindeki sağlıklı dokularda belirli yan etkilere ve ikincil kanser riskine neden olur.

Son zamanlarda yeni bir radyoterapi yöntemi olan proton tedavisinin kanser tedavisindeki kullanımını hızla artmaya başlamıştır. Fotonlarla karşılaştırıldığında, proton tedavisinde kullanılan proton ışınları, karakteristik özelliklerinden dolayı istenilen doku derinliğinde maksimum doz birikimi (Bragg tepe noktası) ve ardından çok az çıkış dozuyla keskin bir doz azalması gösterir. Proton tedavisinin bu dozimetrik farkı, özellikle kritik organlarda gereksiz bir doz azalması sağladığı için, bitişik akciğer, özefagus, kalp, omurilik, trakea gibi kritik yapılara yakın olan akciğer kanseri için uygun bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca, proton ışını tedavisi, hem erken evre hem de lokal ileri evre hastalıkta modern foton radyasyon tekniklerinde izole lokal nüks, toksisite ve yaşam beklentisi gibi klinik sonuçları iyileştirmek için potansiyel bir çözüm olarak ortaya çıkmıştır.

Son zamanlarda, Monte Carlo (MC) tekniklerinin medikal fizik alanındaki popülerliği, özellikle proton tedavisi için hızla artmıştır. MC simülasyonları, ışın hattının ve dağıtım sisteminin ayrıntılı bir tanımını sağlayan klinik tesislerin tasarım ve devreye alınmasında önemli araçlardır ve tüm proton tedavi sistemini simüle etmek için potansiyel olarak kullanılabilir. GATE (OpenGATE Collab.), Geant4 kod

kütüphanesini kullanarak medikal fiziği simüle eden, dünyanın önde gelen tıbbi fizik laboratuvarları tarafından ortaklaşa geliştirilen açık kaynaklı bir yazılımdır.

Bu tez çalışmasında, vGATE simülasyon programı kullanılarak, bu programın kütüphanesinde tanımlı olan uygun materyaller ile elde edilen su fantomu ve içerisinde tanımlanan organlardaki Bragg piklerine ve depolanan doz miktarlarına bakılarak elde edilen sonuçlar tartışılacaktır.



## **II. GENEL BİLGİLER**

### **A. Radyasyon**

Radyasyon, ‘atomlardan enerji salınımı’ şeklinde tanımlanabilir. Diğer bir deyişle, radyasyon, enerjinin elektromanyetik dalga veya parçacık şeklinde yayılması olayıdır. Burada sözü edilen parçacıklar, atomun yapısını oluşturan ana parçacıklardır. Elektromanyetik dalgalar ise, foton olarak adlandırılan ışık hızında hareket eden paketçiklere sahip dalgalardır. Radyasyonun her türü, yayıldığı ortama enerji transfer ederek türlü etkileşimlere sebebiyet verir (Harorlu vd., 2001). Bir radyonun veya bir mikrodalga fırının çalışması, güneşin yaydığı ultraviyole ışınları fotonların taşıdığı enerjiye örnek olarak gösterilebilir. Bunların arasındaki fark ise sahip oldukları enerji seviyesidir (Aydın, 2013).

### **B. Radyasyon Türleri**

Radyasyon, taşıdığı enerji miktarına göre iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak iki ana başlık altında incelenebilir.

#### **1. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon**

Enerjisi, iyonlaştırıcı radyasyona göre çok daha küçük olan ve madde içerisinden geçerken yüklü iyonlar oluşturmak yerine, atomların ve moleküllerin döngüsel, titreşimsel veya elektronik değerliğini değiştirme yeteneğine sahip olan radyasyondur. Ses dalgaları ile elektromanyetik spektrumun mor ötesi ve daha büyük dalga boylu ışınları iyonlaştırıcı özelliğe sahip olmayan ışınlardır (Wan, vd. 1981:679-681).

#### **2. İyonlaştırıcı Radyasyon**

Maddesel bir ortamdan geçerken ortam ile etkileşme sonucunda doğrudan veya dolaylı olarak iyon çiftleri oluşturabilen X-ışını veya gamma ışını gibi elektromanyetik ışınlar ile kinetik enerjiye sahip olan yüklü parçacıklar, ağır iyonlar

ve serbest nötronlar gibi tanecik karakterli parçacıklar iyonlaştırıcı radyasyona örnek verilebilir (Kwan, 2003).

İyonlaştırıcı radyasyonlar yapı itibariyle iki gruba ayrılır: Elektromanyetik ve parçacık radyasyonu.

### **a. Elektromanyetik Radyasyonlar**

Titreşim yaparak ilerleyen elektromanyetik enerji dalgaları olan elektromanyetik radyasyonlar, belli bir enerjiye sahiptir ve kütsüzlerdir. Bütün dalga türündeki radyasyonlar ışık hızıyla ( $3.10^8$ m/saniye) hareket ederler. Görünür ışık elektromanyetik radyasyonun bir çeşididir (Taek.gov.tr, 2019).

X-ışınları ve gamma ışınları elektromanyetik radyasyonlar içerisinde iyonlaştırıcı etkiye sahip olan radyasyonlardır. Özellikleri birbirine çok benzer olan bu ışınların aralarındaki en büyük fark meydana geliş şekilleridir. X-ışınları X-ışını tüpünden, Gamma ışınları ise atom çekirdeğinin içerisinde meydana gelir. Penetrasyon özellikleri çok yüksek olan X-ışınları ve gamma ışınları insan vücudunu kolaylıkla geçebilirler (Harorlu vd., 2001).

### **b. Parçacık Radyasyonları**

Parçacık radyasyonları belirli bir kütle ve enerjiye sahip çok hızlı hareket eden küçük parçacıklardır (Harorlu vd., 2001). Parçacık radyasyonları dört sınıfta incelenir:

**Alfa Parçacıkları:** Alfa parçacıkları iki proton ve iki nötrondan meydana gelir. Yapılarında bulunan protonlardan dolayı (+) yüklü parçacıklar olan alfa parçacıkları genellikle kararsız çekirdeklerdir.

**Beta Parçacıkları:** Beta parçacıkları çok hızlı hareket eden ve radyoaktif atomların çekirdeğinden yayılan, elektron kütsesine sahip negatif veya pozitif yüklü parçacıklardır.

**Protonlar:** Kütsesi 1 olan ve +1 yüklü hızlandırılmış parçacıklardır.

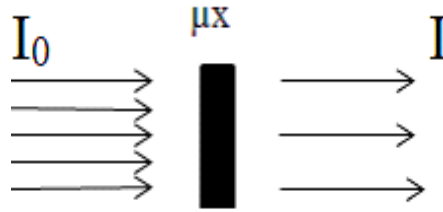
**Nötronlar:** Kütsesi 1 olan ve yüksüz hızlandırılmış parçacıklardır.



## C. Radyasyonun Madde ile Etkileşimi

### 1. Fotonların madde etkileşimi

X ve gama ışınları bir ortama girdiklerinde ortamın atomlarının çekirdekleriyle ve atomik elektronlarıyla çeşitli yollarla etkileşebilirler. Etkileşime giren bu fotonların birincil ışımadan ayrılması olayına absorpsiyon, ortamlarla etkileşime girmeksizin ortamdan çıkan fotonlara da geçen fotonlar olarak ifade edilir (Şekil 2.1) (Göksel, 2013; Martin, 2013; indico.tarla.org.tr, 2019).



**Şekil 2. 1** Fotonların ortam içerisinde geçerken azalması  
**Kaynak:** Martin, 2013

Foton ışını şiddetinin bir ortamdan geçerken azalması (atenüasyon); ortamın azalma katsayısına ve fotonun içerisinde geçtiği maddenin kalınlığına bağlıdır (Göksel, 2013; Martin, 2013).

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu x}$$

Bu formülde;  $I_0$  gelen ışının şiddetini,  $I$  geçen ışının şiddetini,  $x$  maddenin kalınlığını ve  $\mu$  lineer azalma katsayısını göstermektedir. Lineer azalma katsayısının sayısal değeri, gelen fotonların enerjisine ve maddenin yapısına bağlıdır (Göksel, 2013; indico.tarla.org.tr, 2019).

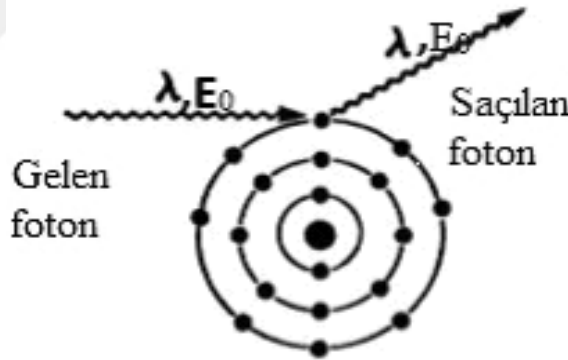
Foton ışını şiddetinin bağlı olduğu parametrelerden biri de yarı değer kalınlığıdır. Yarı değer kalınlığı (HVL); gelen foton miktarını yarıya düşürmek için gerekli olan madde kalınlığı şeklinde tarif edilir. HVL, geçtiği maddenin lineer absorpsiyon katsayısına bağlı olup ışının gircilik gücünü belirlemek amacıyla kullanılır (Göksel, 2013; Martin, 2013).

Fotonlar elektromanyetik dalga olduğundan durgun kütleleri ve yükleri yoktur. Bu yüzden ortamlarla etkileşme mekanizmaları yüklü parçacıkların madde ile etkileşiminden çok farklıdır. Fotonların madde ile etkileşimi sonucunda her etkileşim tipinin meydana gelme olasılığının birbirinden bağımsız olduğu beş olay meydana

gelir (Göksel, 2013; Martin, 2013). Bunlar; koherent saçılma, fotoelektrik etki, Compton olayı, çift oluşumu ve fotodezentegrasyon olaylarıdır.

### a. Koherent saçılma

Koherent saçılmada, Şekil 2.2’de şematik olarak gösterildiği gibi gelen foton, enerjisini atomun dış yörüngelerindeki bir elektrona vermektedir. Elektron, fotonun dalga boyuna bağlı bir frekansla titreşime başlar ve meydana gelen bu titreşim sonucunda, elektron, gelen fotonla aynı dalga boyunda elektromagnetik dalga yayımlar. Gelen fotonun enerjisi ve dalga boyu değişmeksizin küçük açılarda istikamet değiştirir. Koherent saçılma düşük enerjili fotonlar ile yüksek atom numaralı maddeler arasında gerçekleşmektedir. Koherent saçılma olma olasılığı 10 keV’den düşük olan enerjilerdeki fotonlar için daha baskındır. Koherent saçılma olayında foton enerjisinde bir değişiklik olmaz buna rağmen etkileşme fazladır ve diğer etkileşme tipleriyle karşılaştırıldığında, daha yüksek foton enerjilerinde (tanı ve tedavi enerji aralığında) ise, koherent saçılma miktarı önemsenmeyebilir (Martin, 2013; slideshare.net, 2019).



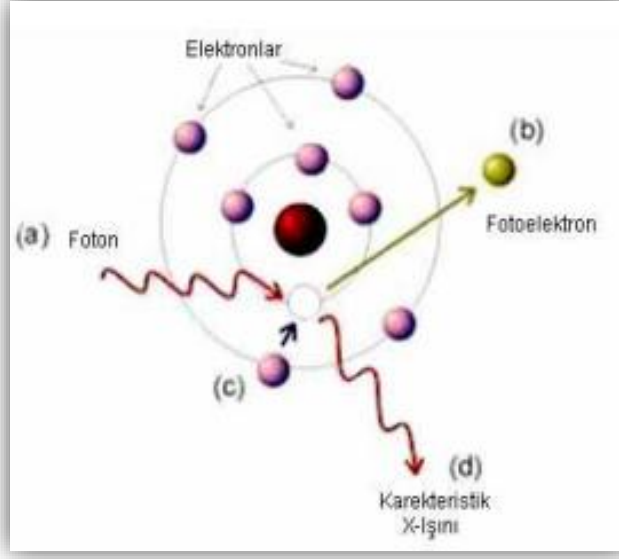
Şekil 2. 2 Koherent saçılma olayının şematik gösterimi

Kaynak: slideshare.net, 2019

### b. Fotoelektrik Etki

Böyle bir etkileşimde, enerjisi düşük bir foton yörüngeye bağlı atomik bir elektronla çarpışır ve tüm enerjisini elektrona transfer ederek elektronun atomdan fırlatılmasına sebep olur ve yörüngeden fırlayan elektron fotoelektron olarak adlandırılır (Şekil 2.3). Atomik elektron, gelen düşük enerjili fotonun enerjisi  $h\nu$  ile elektronun yörüngesindeki bağlanma enerjisi arasındaki farka eşit (yani elektronun serbest kalmasını sağlayacak) bir enerji ile atomdan ayrılır. Atomun tümü momentumun korunumu için gereklidir bundan dolayı etkileşmenin, atoma bağlı bir

elektronla meydana gelmesi gerekir ve bu olay yüksek olasılıkla iç kabuktaki elektronlardan bir tanesi ile gerçekleşir. Bu tür etkileşme atomun K, L, M veya N yörüngelerinde olabilir ve fırlayan elektronun yönü gelen fotonun yönüne bağlı olarak değişir. Burada etkileşime giren fotonun enerjisi bu yörüngelerin bağlanma enerjilerine eşit veya azıcık fazladır. Foton enerjisindeki artmaya bağlı olarak saçılma açısı azalır. Saçılan elektronlar çoğu kez gelen foton istikametinde saçılırlar. Atomik elektronun yörüngeden fırlatılmasının sonucunda pozitif bir iyon haline gelen atomun kabuğunda oluşan boşluk bir üst yörüngedeki yörüngeye daha da zayıf bağlı başka bir elektron ile doldurulur. Böylelikle atom kararlı hale geçer ve bunun sonucunda çoğu kez karakteristik X ışını yayınlanır. Fırlatılan elektronun kinetik enerjisi, her zaman fotoelektrik olayın meydana geldiği uzayda soğurulur. Buna rağmen fotoelektrik olay sonucu yayınlanan karakteristik X ışınlarının soğurulması da genellikle aynı ortam içerisinde, başka bir fotoelektrik etkileşim veya Auger elektronlarının yayınlanması/ soğurulması sonucu gerçekleşir. Auger elektronları karakteristik X ışınlarının atomun yörünge elektronlarından birini kopararak elektronu yörüngeden fırlatması sonucu yayınlanır. Fırlatılan Auger elektronunun boşluğunu üst yörüngelerdeki bir elektron gelerek doldurur ve böylelikle öncekinden daha az enerjili bir karakteristik X-ışını yayınlanır. Bu döngü en dıştaki orbitalde bir boşluk oluşana kadar ve bu boşluk serbest bir elektron ile dolduruluncaya değin sürer. Fotoelektrik olayın oluşma ihtimali gelen fotonun enerjisine bağlı olup fotoelektrik olay sonucu enerjinin soğurulması ise ortamın atom numarasına bağlıdır. Fotoelektrik olay sonucunda soğurulma, maddenin atom numarasının üçüncü kuvveti ( $Z^3$ ) ile doğru orantılı ve gelen fotonun enerjisinin üçüncü kuvveti ( $E^3$ ) ile de ters orantılıdır (Martin, 2013; indico.tarla.org.tr, 2019; slideshare.net, 2019).

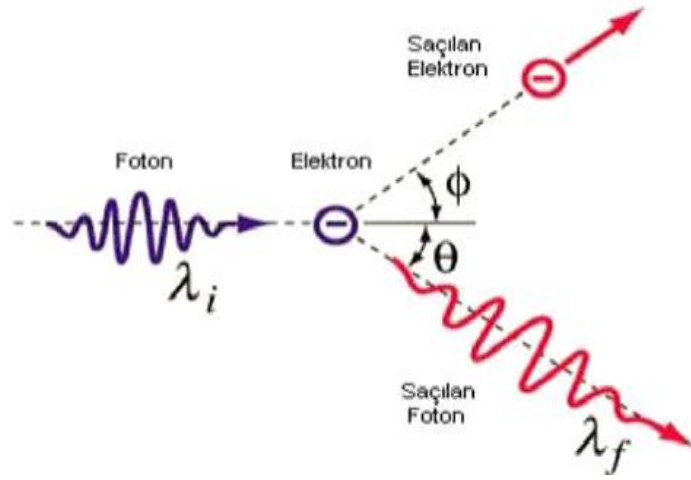


**Şekil 2. 3** Fotoelektrik olayın şematik gösterimi

**Kaynak:** [indico.tarla.org.tr](http://indico.tarla.org.tr), 2019

### c. Compton Olayı

Compton etkileşiminde gelen fotonun enerjisinin bir parçası çekirdeğe en zayıf şekilde bağlı olan dış orbital elektronlarından bir tanesine aktarılması sonucu elektron atomdan fırlatılır. Gelen foton ise enerjisi azalmış, dalga boyu artmış ve yönü değişmiş bir durumda yoluna devam eder (Şekil 2.4). Burada fotonun enerjisindeki azalma ve dalga boyundaki değişim yalnızca saçılma açısına bağlıdır. Compton saçılması sonunda saçılan fotonun sahip olduğu enerji, gelen fotonun enerjisi değerinden, saçılan elektronun kazandığı kinetik enerji kadar azalmış olur. Gelen foton tarafından elektrona iletilen kinetik enerji, saçılan fotonun saçılma açısıyla doğru orantılıdır ve aşağı yukarı foton enerjisi ile artar. Compton etkileşim katsayısı hemen hemen atom numarasından bağımsız olup artan enerji ile azalmaktadır. Compton etkileşimi sonucunda hem enerji hem de momentum korunduğu için 100 keV'den yüksek enerjilerdeki fotonlar için yumuşak dokudaki (düşük Z'li malzeme) Compton etkileşimi gerek fotoelektrik gerekse çift oluşumundan daha büyük önem teşkil eder. Bu olayın etkileşimleri özellikle orta enerjideki (0.5-1.0 MeV) gama ışınları için önem teşkil eder. Ek olarak, küçük Z'li malzemelerde 0.1 MeV'in altında da baskın olabilir. Compton olayı, maddenin atom numarasından bağımsız olup oluşma olasılığı ise maddenin elektron yoğunluğuyla artma gösterir (Martin, 2013; [indico.tarla.org.tr](http://indico.tarla.org.tr), 2019; [slideshare.net](http://slideshare.net), 2019).

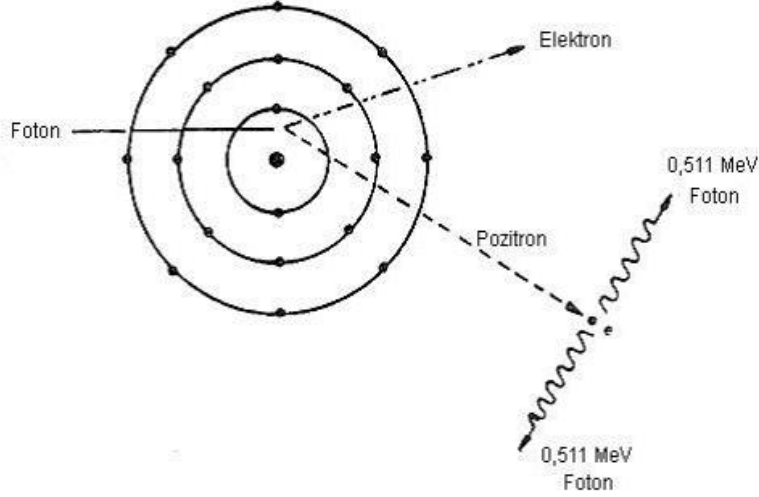


**Şekil 2. 4** Compton olayının şematik gösterimi  
**Kaynak:** indico.tarla.org.tr, 2019

#### d. Çift Oluşumu

Yüksek enerjiye sahip ( $>1.022$  MeV) bir foton, bir çekirdeğin güçlü elektromagnetik alanı ile tesir ettiğinde, meydana gelen enerji, biri eksi yüklü (elektron), diğeri ise artı yüklü (pozitron) bir çift elektrona dönüşebilir (Şekil 2.5). Elektronun veya pozitronun durgun kütle enerjisi  $0.511$  MeV için çift oluşumu olayının gerçekleşebilmesi için aynı kütleye sahip bu iki partikülün ortaya çıkmasını gerçekleştirecek fotonun enerjisi minimum  $1.022$  MeV olmalıdır. Arta kalan fazla enerji ise ortaya çıkan parçacıklara kinetik enerji olarak iletilir. Çift oluşumu olayı, bir elektronun elektromanyetik alanı içerisinde bir negatron, bir pozitron ve geri tepen bir elektron oluşturması sonucu da gerçekleşebilir. Çift oluşumu olayında, yüksek enerjili fotonun enerjisinin tümünü iki elektron kütlesine dönüşmesi Einstein'ın özel görelilik teorisine ( $E = mc^2$ ) klasik bir örnek olarak gösterilebilir. Bu olay sonucuna enerji korunduğu için elektron ve pozitron çifti durgun kütle dışında kalan enerjiyi ( $h\nu - 1.022$ ) paylaşırlar. Elektron ve pozitron çiftinin kinetik enerjileri olarak beliren bu enerji eşit oranda pay edilmez. Pozitif bir yüke sahip çekirdek, pozitif yüklü pozitrona ek olarak bir itme kuvveti etkiyerek onun hızlanmasına sebep olurken, negatronu kendine doğru çeker ve kinetik enerjisini azaltarak yavaşlatır. Böylelikle, pozitronun, bir negatrandan hemen hemen  $0.0075Z$  kadar daha çok kinetik enerjiye sahip olur. Çift oluşumu sonunda meydana gelen pozitron, ortam içerisinde aynen bir elektron gibi etkileşerek enerjisini kaybeder. Sonunda yavaşlayan pozitron, nötr parçacık olan pozitronyum atomunu oluşturmak üzere zıt parçacığı negatif yüklü serbest bir elektron ile birleşir ve yok olur ve kütleleri elektromagnetik radyasyon şeklinde enerjiye dönüşür. Bu olay sonucu,

momentumun korunumundan dolayı açıları birbirine 180 derece zıt yönde ve enerjileri 0.511 MeV olan iki foton (gama ışını) yayınlanır. Çift oluşumu olayının olma olasılığı 1.022 MeV eşik enerjisi üzerindeki foton enerjileriyle hızla artar ve aşağı yukarı etkileşen maddenin atom numarasının karesi ( $Z^2$ ) ile artar (Martin, 2013; indico.tarla.org.tr, 2019; slideshare.net, 2019).



**Şekil 2. 5** Çift oluşumu ve yok olma olaylarının şematik gösterimi  
**Kaynak:** indico.tarla.org.tr, 2019

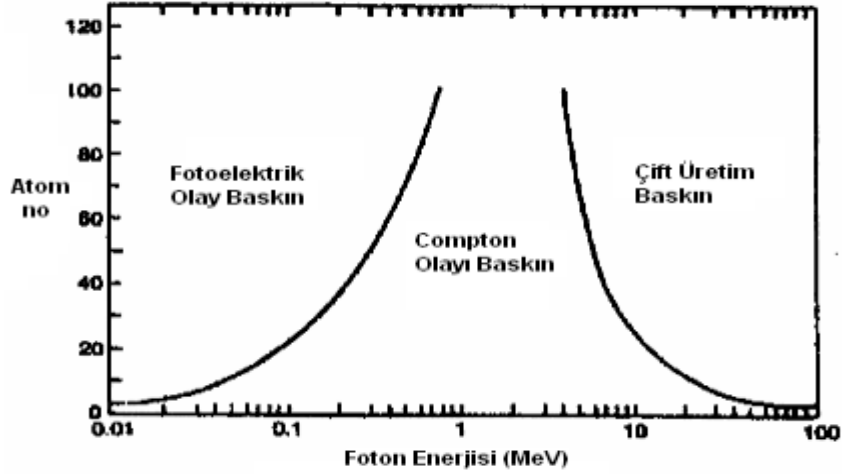
### e. Fotodezentegrasyon

Çok yüksek enerjili ( $> 10$  MeV) foton, atom çekirdeği tarafından soğurulup çekirdeğin kararlılığı bozulduğunda çekirdek bir nükleon (çok defa nötron) fırlatarak kararlı hale gelmeye çalışır. Fırlatılan nötronlar da başka çekirdekler ile etkileşirler ve radyoaktif çekirdekleri ortaya çıkarırlar. Bu reaksiyon lineer hızlandırıcıların başlarındaki metal kesimlerin sürekli olmayacak şekilde radyoaktif hale gelmesine sebebiyet verebilir. Bu etkileşimde nötron üretildiği için 15 MeV ve daha yüksek enerjilerden faydalandığı kliniklerde, nötron zırhlaması yapılması gerekir (Göksel, 2013; Martin, 2013).

### f. Etkileşim Olaylarının Olasılıkları

Doku eşdeğeri atom numarası yaklaşık  $Z=7$  olan çekirdeklerde gelen monoenerjik fotonun enerjisi 30 keV'den az ise fotoelektrik olay, 30 keV ile 24 MeV arasındaysa ise Compton olayı dominanttır. Megavoltaj enerji değerlerinde enerjinin fazlaşmasıyla Compton etkisi azalır, çift oluşumu etkisi artar. 24 MeV'de Compton ve çift oluşumu etki oranı ise eşittir. Bu enerjiden değerinden daha yüksek enerjilerde

çift oluşumu baskın olmaya başlamaktadır (Göksel, 2013). Farklı foton enerjilerine bağlı gelişen etkileşimler Şekil 2.6'daki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 2. 6 Fotonun madde ile etkileşiminin foton enerjisine ve soğurucu maddenin Z sayısına bağlı olarak değişimi  
Kaynak: slideshare.net, 2019

## 2. Parçacık Radyasyonlarının Madde ile Etkileşimi

Parçacık radyasyonlarının madde ile etkileşimi alfa parçacıklarının, beta parçacıklarının, elektronların, nötronların ve protonların madde ile etkileşimleri olmak üzere 5 grup altında incelenir.

### a. Alfa Parçacıklarının Madde ile Etkileşimi

Alfa parçacıkları  ${}^4_2\text{He} + 2$  atomunun çekirdeği olup nükleer bozunumlar sonucu açığa çıkar. Alfa parçacıkları tüm enerjilerini kısa ve doğrusal bir yol boyunca tüketirler. Yüksek iyonizasyon gücüne sahip olan alfa parçacıkları hücre içine girdiklerinde son derece büyük biyolojik hasarlara sebebiyet verirler. Etkileştikleri ortam içerisindeki atomların negatif yüklü elektronları ile çarpışırlar ve elektronların atomdan kopmasına veya yörüngelerini değiştirmesine sebebiyet verirler. +2 yüklü olduklarından, iki elektronla birleşerek nötr bir hal alırlar (Göksel, 2013; indico.tarla.org.tr, 2019).

### b. Beta Parçacıklarının Madde ile Etkileşimi

Beta parçacıkları, radyoaktif çekirdeklerden nötron ve proton dönüşümü sonucu fırlatılırlar. Fiziksel özellikleri elektronunkiyle aynı olan beta parçacıkları çoğunlukla yolları üzerindeki atomların yörünge elektronları ile çarpışırlar. Çarpışma

sonucu hızlarının azalmasıyla, iyonizasyon yoğunluğu da artar. Beta parçacıkların kütleleri ve yükleri alfa parçacıklarınıninkine nazaran küçük olduğu için bu parçacıklar madde ile alfa parçacıklarından daha az etkileşirler. Bu sebeple bu parçacıkların erişim aralıkları alfa parçacıklarına göre daha uzundur (Göksel, 2013; indico.tarla.org.tr, 2019).

### **c. Elektronların Madde ile Etkileşimi**

Elektron ışınları parçacık hızlandırıcılarında üretilir ve kütleleri diğer parçacıkların atomik kütlelerine göre daha küçüktür. Elektron ışınları soğurucu bir ortam içerisinden geçerken, ortamın atomlarıyla çeşitli yollarla etkileşir. Soğurucu bir ortam ile etkileşen hızlandırılmış bir elektron, iyonizasyon, eksitasyon, elastik ve inelastik çarpışma olmak üzere dört farklı etkileşimde bulunur (Göksel, 2013; indico.tarla.org.tr, 2019).

### **d. Nötronların Madde ile Etkileşimi**

Nötronlar proton hızlandırıcılarında üretilirler. Yüksüz parçacık radyasyonları olan nötronlar elektronlar ile veya çekirdekle Coulomb etkileşmesine girmezler ve doğrudan iyonizasyon oluşturamazlar. X-ışınları ve gamma ışınlarında olduğu gibi madde ile indirekt iyonizasyon oluşturarak etkileşirler. Nötronlar düşük atom numaralı maddelerin çekirdekleri tarafından soğurulurlar ve çekirdekten 'recoil' adı verilen protonların yayınlanmasına neden olurlar. Nötronlar daha yüksek atom numaralı maddeler ile etkileştiklerinde ise çekirdek parçalanması olayı meydana gelir ve daha düşük enerjili ağır ve yüklü parçacıklar, nötron ve gama ışınları açığa çıkar. Bu olay dışında yavaş nötronların çekirdekle etkileşimi durumunda radyoaktif çekirdekler de oluşabilir. Nötronların lineer enerji transfer (LET) değerleri ve biyolojik etkileri elektrona, protona ve fotona nazaran oldukça yüksektir. Yavaş nötronların çok ağır olan çekirdeklerle etkileşmesi sonucu nükleer reaktörlerin güç üretimini sağlayan fisyon reaksiyonuna sebep olabilir. Nötronların madde ile etkileşmesi sonucu elastik veya elastik olmayan çarpışmanın meydana gelme olasılığı ortamın atom numarasına ve nötronların enerjisine bağlıdır. Elastik çarpışma olayında nötronun kinetik enerjisi, çekirdek ve nötronun kendisi arasında paylaşılır. Bu olay sonucunda nötron enerji kaybedip yavaşlarken çekirdek yüksek enerjili bir hal alır (Göksel, 2013; indico.tarla.org.tr, 2019).



Bazı durumlarda hedef çekirdek nötron yakalayabilir. Nötron yakalayarak uyarılan çekirdek daha sonra bir gama fotonuyla beraber daha düşük kinetik enerjiye sahip bir nötron yayar. İnelastik saçılma olarak adlandırılan bu tip bir etkileşmenin olma olasılığı hedef çekirdeğin yarıçapı ve gelen nötronun enerjisi ile doğru orantılı olarak artar. Nötron yakalama adı verilen etkileşimde ise nötron, saçılmalar sonucu enerjisini belirli bir miktarda kaybettikten sonra atomun çekirdeğiyle doğrudan etkileşir ve çekirdek tarafından emilir. Bu etkileşme gelen nötronun enerjisiyle ters orantılıdır (Göksel, 2013; indico.tarla.org.tr, 2019).

### **e. Protonların Madde ile Etkileşimi**

Kütlesi elektronunkinin 1836 katı olan protonlar pozitif birim yüke sahip parçacıklardır. Protonun madde ile etkileşimi, enerji kaybı ve saçılma mekanizmaları elektronunkine benzer şekildedir. Protonun atomik kütlesi elektrona kıyasla çok büyük olduğu için elektrona göre saçılma olaylarında minimum yön değişikliği gösterir. Böylelikle soğurucu ortam içinde derine doğru düz bir çizgi boyunca ilerlerler. Ağır yüklü parçacıklar absorbe edici ortam içerisinde ilerlerken ulaşım aralığı boyunca hızlıca artan ölçüde enerji kaybederler ve ulaşım aralıklarının sonuna yaklaştıklarında ise bu kayıp miktarı azami seviyeye erişir. Çünkü ağır yüklü parçacıklar için enerji kayıp oranı ortamın atom numarasının ve parçacığın hızının karesine bağlıdır ( $Z^2/V^2$ ). Bu yüzden parçacığın hızının azalmasına ve atom numarasının artmasına bağlı olarak enerji kayıp oranı da artar. Protonun yüklü ve aynı zamanda ağır bir parçacık olması onun ortama girdiğinde etkileşmeler sonucu yavaşlamasına ve yavaşladıkça da enerji kayıp oranının daha da artmasına sebep olur. Proton, enerjisine bağlı olarak, ulaşım aralığının sonuna doğru belirli bir raddeye geldiğinde ortamdaki durdurma gücü en yüksek değere ulaşır ve böylece parçacığın enerjisi ansızın sıfıra düşer. Protonun menzil-enerji kaybı grafiğine bakıldığında; enerji kaybı miktarı erişim mesafesinin sonuna yakın yerlere kadar göreceli olarak sabit bir değerde kalırken, menzilin sonunda ise Bragg piki adı verilen, aniden yükselen bir tepe oluşturur (Göksel, 2013).

Protonun yapısı ve etkileşimi Bölüm 4'te daha kapsamlı olarak anlatılmaktadır.



### **III. KANSER**

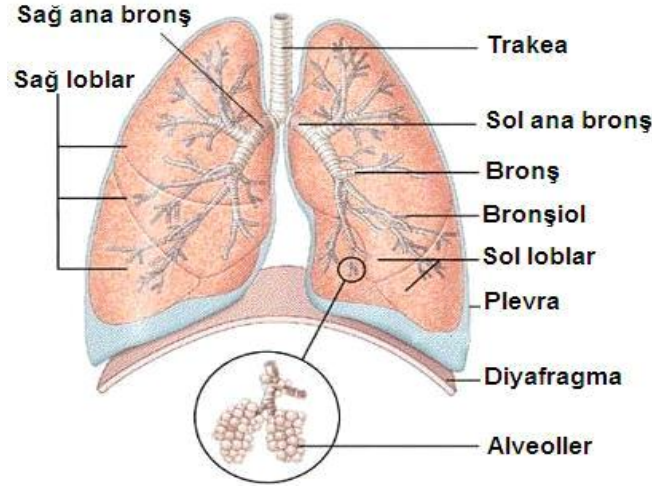
Kanser, hücrelerin kendiliğinden anormal şekilde bölünüp çoğalarak, kontrolden çıkıp doku ve organ dışına yayıldığı ve buralarda büyüdüğü, ölümlere sebebiyet verebilen bir hastalıktır (Gronning, 2015: 549-553).

#### **A. Akciğer Kanseri**

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. Akciğer kanserli hastalarda 1995'ten 2001'e kadar 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %15,7 idi. Lokal evre (%49), bölgesel evre (%16) ve uzak evre (%2) hastalığı olan hastalar için 5 yıllık göreceli sağkalım oranı, tanı aşamasına bağlı olarak belirgin bir şekilde değişmektedir ( Cancer.gov, 2019).

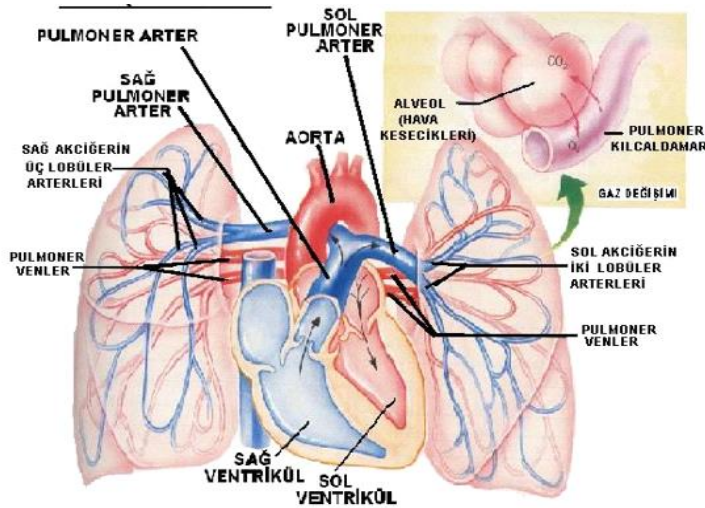
Akciğer kanseri, akciğer dokusunun malign transformasyonu sonucu oluşan bir kanser türü olup, trakea, bronşlar, bronşioler gibi alt solunum yolları ya da akciğer parenkiminden gelişen tümörler için akciğer kanseri terimi kullanılır (Beyzadeoğlu ve Ebruli, 2008).

Akciğer, göğüs boşluğunda biri sağda ve diğeri solda olmak üzere iki tanedir. Sağ akciğer, orta lobu üst lobdan ayıran ve anterior uçtan oblik fissüre kadar uzanan horizontal fissür sebebi ile üst, orta ve alt lob olmak üzere üç, sol akciğer ise üst ve alt lob olmak üzere iki, toplamda beş lobdan oluşur. Sırayla üç ve ikiye bölünen sağ üst ve sağ orta loblar hariç her bir lob, üçüncül bronş ile beslenen beş bölüme ayrılır. Akciğerin drene olan lenf düğümleri sırasıyla mediastende ikincil bronş, ana kök bronş ve çevresindeki trakeal ve vasküler yapılar boyunca intrapulmoner, hiler ve mediastinal nodal gruplara ayrılır (Şekil 3.1). Akciğerlerin üzeri ise plevra denilen seröz bir zarla kaplıdır (Beyzadeoğlu ve Ebruli, 2008; Cliffor vd., 2013).



**Şekil 3. 1** Akciğerin yapısı ve anatomik alt bölümleri  
**Kaynak:** megep.meb.gov.tr, 2019

Akciğerin atardamarları, toplardamarları ve lenfatikler akciğere iç orta yüzden (hiler bölge) girip çıkarlar (Şekil 3.2). Bronşlar, duvarlarında kılcal damarların yayılı olduğu, alveol adı verilen içi hava ile dolu keseciklerde biter. Trakea, C6 vertebra düzeyinde başlayarak T4 vertebra düzeyinde ikiye ayrılarak bronşları oluşturur. Daha sonra bu bronşlar akciğerde ince bronşiolle ayrılırlar (Beyzadeoğlu ve Ebruli, 2008).



**Şekil 3. 2** Akciğerin dolaşım sistemi **Kaynak:** acilveilkoyardim.com, 2019

Kanser lokal invazyon, kan damarları ve lenfatik damarlar yolu ile 3 şekilde yayılır. Lenfatik yayılım çoğunlukla intrapulmoner, hiler, mediastinal, supraklaviküler ve skalen lenf nodu bölgelerini içerirken, karşı akciğer, karaciğer,

böbrek üstü bezi, beyin ve kemik metastazları kan damarları aracılığıyla metastaz sık sık görülür. Tümörün lokal yayılım ile göğüs duvarı, mediastinal yapılar, büyük damarlar ve kalbe invazyon yapması olasıdır (Güntekin, 2013).

Akciğer dokusunun içerisinde ağrı hissini beyne taşıyan lifler olmadığı için kanser belli bir büyüklüğe erişinceye kadar hastanın hemen hemen hiçbir şikâyeti olmayabilir. Bu yüzden akciğer kanseri hastalarının çoğu teşhis edildiklerinde hastalık ileri seviyededir. Akciğer kanserlerinin çok az bir kısmı küratif tedavi olasılığının en yüksek olduğu erken evrelerde teşhis edilebilmektedir. İleri hastalık seviyesindeki hastalar için mevcut tedavilerle hastalığın tedavisi pek mümkün olmamaktadır (Beyzadeoğlu ve Ebruli, 2008).

## **B. Histopatolojik Tipler**

Akciğer kanseri, temelde küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) (%15) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) (%85) olmak üzere iki temel kategoride incelenir. Akciğer kanserinin hücre sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) / Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışması Derneği (IASLC) tarafından yapılır. KHDAK'nin adenokarsinoma (%40), skuamöz hücreli (yassı epitel hücreli, epidermoid) karsinom (%25) ve büyük hücreli akciğer kanseri (%10) en sık görülen 3 ana KHDAK tipleridir (Cancer.gov, 2019).

Adenokarsinom: Genellikle sigara öyküsü olmayan kişilerde, kimi zaman skar dokusu zemininde gelişen bu tümör, terminal bronşiyol epitelinden köken alır. Tümör, histopatolojik olarak çoğu kez karmaşık heterojen bir yapıya sahip olup genellikle akciğerin dış kısımlarında başlayarak vücudun diğer kısımlarına yayılır. Bronkoalveolar adenokarsinom gibi alt tipleri mevcuttur (Beyzadeoğlu ve Ebruli, 2008).

Skuamöz hücreli karsinom: Genellikle ana bronşlardan birinde başlamakla beraber göreceli olarak yavaş büyüme eğilimindedir. Sigara kullanımıyla yüksek derecede ilişkilidir ve erken dönemde metastaz göstermez. Akciğer kanserlerinin diğer türlerine göre göğüste daha uzun süreli olarak lokalize olur. Buna epidermoid karsinom veya yassı hücreli karsinom adı da verilir (Beyzadeoğlu ve Ebruli, 2008).

Büyük hücreli karsinom: Morfolojik olarak skuamöz veya glandüler ayrımlaşma göstermeyen, poligonal nükleuslu, iri, belirgin nükleoluslu hücrelerden oluşan tümör çeşididir. Sigara ile ilişkilidir. Genellikle küçük bronşlarda başlamakla

birlikte akciğerin herhangi bir kesiminde belirebilir. Bu tümörler, tanı konulduğu zaman genellikle büyük boyutlardadır. Merkezi sinir sistemine ve mediastene yayılma eğilimindedirler (Beyzadeoğlu ve Ebruli, 2008).

Bu histolojiler sıklıkla birlikte sınıflandırılır çünkü tanı, evreleme, prognoz ve tedavi yaklaşımları benzerdir (Cancer.gov, 2019).

Öksürme, nefes darlığı, yorgunluk, göğüs, omuz, sırt ya da kolda ağrı, tekrarlayan pnömoni ya da bronşit, balgamda kan tükürme (hemoptizi), iştah ve kilo kaybı, genel ağrılar, ses kısıklığı, hırıltılı solunum, yüz ya da boyunda şişlik akciğer kanserlerinin başlıca semptomları arasında yer alır (Beyzadeoğlu ve Ebruli, 2008; Clifford vd., 2013).

Sigara içmek, sigara dumanına maruz kalmak, asbest, arsenik, krom, berilyum, nikel, kurum veya katranlara maruz kalmak, radon gazına maruz kalmak, bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları gibi radyasyon içeren görüntüleme testlerine maruz kalmak, atom bombası radyasyonuna maruz kalmak, hava kirliliğinin olduğu yerde yaşamak, akciğer kanseri aile öyküsüne sahip olmak akciğer kanseri riskini artıran başlıca nedenler arasında yer alır. Ayrıca yaşlılık çoğu kanser için ana risk faktörüdür. Yaşlandıkça kanser olma riski artar (Cancer.gov, 2019).

Kanserin evresi, türü, epidermal büyüme faktörü reseptörü geni veya anaplastik lenfoma kinaz geni gibi belirli genlerde mutasyonlar olup olmadığı, öksürük veya nefes almada zorluk gibi belirti ve semptomların olup olmadığı, hastanın genel sağlığı gibi bazı faktörler prognozu (iyileşme şansı) ve tedavi alternatiflerini etkiler. Buna rağmen küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastaların çoğu için güncel tedaviler kanseri tedavi etmez (Cancer.gov, 2019).

### **C. Akciğer Kanseri'nde Tanı**

Akciğer kanserinde tümör tanısı konulabilmesi için tümörün görüntülenmesi gerekir ve hastanın muayene bulguları ile anamnezinde sorgulanan belirtiler bir araya getirilince genel bir düşünce ortaya çıkar. Daha sonra hastalık tanısının konması için bu belirti ve bulgular laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile desteklenir.

Direkt grafi: Anamnez ve fiziksel muayeneden sonra ilk yapılması gereken radyolojik inceleme posteoanterior akciğer grafisidir. Soliter pulmoner nodül, hiler dolgunluk, pnömonik infiltrasyon, mediastianın genişlemesi, atelektazi, plevral sıvı

ve lokalize saydamlıkta artma gibi görüntüler tespit edilebilir (Alar ve Şahin, 2012: 68-74).

**Bronkoskopi:** Endoskopik bir işlem olup akciğer kanseri tanısının histopatolojik olarak konmasına olanak verir. Burundan veya ağızdan trakea ve akciğerlere bronkoskop olarak adlandırılan ışıklı-kameralı bir cihaz sokulur. Bu cihaz aracılığıyla trakea ve akciğerdeki büyük hava yolları izlenir. Tümör saptanırsa ince bükülebilir bir iğne ile parça alınır. Bu işleme biyopsi denir. Santral yerleşimli ve endobronşiyal bileşeni olan tümörlerde tanı değeri %90'ın üzerinde, periferik lezyonlarda ise tanı değeri %40 oranına kadar azalmaktadır (Cancer.gov, 2019; Almeida, 2012: 11-16).

**Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi:** Bu yöntemin tanı oranı yüksek olduğu için sıklıkla periferik, soliter, multipl yuvarlak opasitelerde ve pankoast tümörlerinde ilk olarak düşünülmesi gerekir. Bu yöntem, genellikle bronkoskopide tanının tam olarak konamadığı, soliter kitleler, son derece periferik akciğer lezyonları ve pancoast tümörlerinde balgam sitolojisinden sonra tercih edilecek ilk tanı yöntemidir. BT veya ultrasonografi eşliğinde bir iğne yardımıyla kitleden örnek alınır. Yalnız bu işlem sırasında kanama, pnömotoraks gibi istenmeyen gelişmeler yaşanabilir (Alar ve Şahin, 2012: 68-74).

**Mediastinoskopi:** Genel anestezi altında mediastinoskop veya video-mediastinoskop denen bir alet eşliğinde, mediastendeki lenf bezleri ve kitlelerden biyopsi alınan cerrahi bir işlemdir. Göğüs kemiğinin en üstüne bir kesik yapılır ve göğüse bir mediastinoskop yerleştirilir. Mediastinoskop, görüntüleme için lensi ve ışığı olan ince, tüp benzeri bir alettir. Ayrıca, bir kesme aletine ve kanser belirtileri için mikroskop altında kontrol edilen doku veya lenf nodu numunelerini çıkarmak için bir araca sahip olabilir. Tanı ve evreleme amacıyla uygulanır (Cancer.gov, 2019; Alar ve Şahin, 2012: 68-74).

**Torakoskopi:** Lokal anestezi altında ve sedoanaljezi ile hastanın toraks kavitesi içine girilerek lezyonlardan biyopsi almak ve plevral sıvıyı boşaltmak gibi maksatlar için kullanılır. İki kaburga arasına bir kesik yapılır ve göğüse bir torakoskop yerleştirilir. Torakoskop, görüntüleme için lensi ve ışığı olan ince, tüp benzeri bir alettir (Cancer.gov, 2019; Alar ve Şahin, 2012: 68-74).

**Torakotomi:** Minimum invazif yöntemler ile tanısı konamayan hastalarda en son çare olarak kaburgalar ile göğüs arasında torakoskopi işleminden daha büyük bir kesi yapılarak torakotomi ile kitleden direkt biyopsi alınır ve kitlenin

evresine bakılarak cerrahi olarak hastalıklı bölge kesip çıkarılır (Cancer.gov, 2019; Alar ve Şahin, 2012: 68-74).

**Endoskopik ultrason (EUS):** Akciğerin, lenf bezlerinin veya diğer alanların biyopsisini almak için kullanılan bir ultrason türüdür. Bir endoskop, görüntüleme için lensi ve ışığı olan ince, tüp benzeri bir alettir. Ultrason probu ve biyopsi iğnesi olan bir endoskop ağızdan yemek borusuna yerleştirilir. Prob, özofagus yakınındaki lenf bezlerinin sonogramını (bilgisayar resmi) oluşturan ekoları yapmak için yüksek enerjili ses dalgalarının (ultrason) vücut dokularından gelen yankılarını alır. Sonogram, doktorun lenf nodlarından doku çıkarmak için biyopsi iğnesinin nereye yerleştireceğini görmesine yardımcı olur. Bu doku kanser belirtileri için mikroskop altında kontrol edilir (Cancer.gov, 2019).

**Laboratuvar testleri:** Vücuttaki kan, doku, idrar veya diğer madde örneklerini test eden tıbbi prosedürlerdir. Bu testler hastalığın teşhis edilmesine, tedavinin planlanmasına ve kontrol edilmesine ya da zaman içinde hastalığın izlenmesine yardımcı olur (Cancer.gov, 2019).

**Balgam sitolojisi:** Bir patologun, kanser hücrelerini kontrol etmek için bir balgam örneğini yani akciğerlerden toplanan mukusu mikroskop altında görüntülediği bir işlemdir (Cancer.gov, 2019).

**Ultrasonografi (USG):** Kitleye transtorasik iğne aspirasyonu uygulanarak periferik akciğer kanserinde lezyonun plevra ile ilişkisini ortaya çıkarma noktasında önem taşır (Cancer.gov, 2019).

**Lenf nodu biyopsisi:** Lenf nodunun tamamı veya bir kısmının çıkarılması işlemidir. Patolog, kanser hücrelerini kontrol etmek için lenf düğümü dokusunu mikroskop altında görüntüler (Cancer.gov, 2019).

Akciğer kanseri teşhisi konulduktan sonra, kanser hücrelerinin akciğerler içinde mi yoksa vücudun diğer kısımlarında mı yayıldığını bulmak için testler yapılır bu sürece evreleme denir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserini teşhis etmek için kullanılan testlerin bazıları da hastalığı evrelemek için kullanılır. Bu testler şunlardır:

**Bilgisayarlı Tomografi (BT) :** BT taraması öncelikle tümörün boyutunu belirlemek için kullanılır. Toraks BT taraması sonucu gözlemlenen üç boyutlu görüntü ile kitleye nasıl ulaşılabileceğine karar verilir ve tümörün damarsal ve komşu diğer yapılarla alakası gösterilir. Akciğer kanseri olan ve olduğundan şüphelenilen hastalarda spiral BT çekilmelidir. Kontrastlı şekilde çekilmesi tavsiye edilir. BT taraması üst abdomen, karaciğer ve adrenal (böbreküstü) bezleri içerecek şekilde



aşağı doğru uzanmalıdır. Primer tümörün boyutu ve yayılımı, mediastinal ve üst abdomene (karaciğer ve sürrenal) metastazını gösterir. Akciğer grafisinde kitle lezyonu saptanan her hastaya radyolojik bir yöntem olan toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) uygulanmalıdır. Tümörün genel yapısı ve dağılımı, hiler bölge ve mediastinal tutulum ile bu bölgedeki lenfadenopatiler, büyük damar ve kalbe invazyonu, göğüs duvarına tutulumu, plevral efüzyon gibi tümörün evrelemesinin yanı sıra cerrahisi için gereken önemli ipuçları bilgisayarlı tomografi ile elde edilir (McCloud, 2002: 123-135).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Süperior sulkus tümörlerinde brakial pleksus ve vertebra invazyonunun değerlendirilmesi dışındaki akciğer kanseri evrelemesinde, toraks MRG'nin toraks BT'ye göre üstünlüğü bulunmamaktadır. Beyindeki metastazın araştırmasında MRG, BT'ye göre daha duyarlıdır. Yumuşak dokularda daha iyi görüntüye sahip olması, birçok planda kesit alması yani daha küçük ve daha fazla lezyon yakalama gibi özellikleri nedeniyle mediasteninin, süperior sulkusun, göğüs duvarının, kalp ve büyük damarların, diyafragma ve spinal kanalın daha ayrıntılı değerlendirilmesine imkân sağlar. Buna rağmen BT 'ye göre akciğer parenkimi hakkında daha az bilgi verir ve BT'den daha pahalıdır (Cancer.gov, 2019; Alar ve Şahin, 2012: 68-74).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Tümörün anatomik olarak değerlendirmesinden daha çok biyolojik değerlendirmesini temel alır. Radyoaktif <sup>18</sup>F göstergeli florodeoksi glukoz (FDG) kullanılarak uygulanır ve tümör hücreleri gibi güçlü glukoz tüketimi olan hücrelerin bu maddeyi tutmaları temeline dayanır. Vücudun tamamında radyoaktif şekeri tutan tümör hücrelerinin görüntülenmesine olanak sağlar. Tanıda, evrelemede ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde kullanılabilir. Akciğer kanserini tespit etme ve özellikle uzak metastazlar için %79-95 gibi etkili bir duyarlılık gösterir. BT/PET kombinasyonu ile %98 oranında doğru tümör evrelemesi sağlanır. Araştırmalar <sup>18</sup>F-FDG PET taramasının, akciğer kanserli hastalarda mediasteninin evrelemesi için BT taramasından daha doğru olduğunu göstermiştir (Cancer.gov, 2019; Alar ve Şahin, 2012: 68-74).

<sup>18</sup>F-FDG PET taraması beyin dışındaki uzak metastatik hastalığın evrelemesinde geleneksel görüntülemeye göre tanısal avantajlar sunmaktadır ancak, standart <sup>18</sup>F-FDG PET taramalarının sınırlamaları vardır. <sup>18</sup>F-FDG PET taramaları pelvisin altına uzanamayabilir ve alt ekstremitelerde uzun kemiklerinde kemik metastazlarını tespit edemeyebilir. <sup>18</sup>F-FDG PET taramasında kullanılan metabolik

izleyici, beyinde ve idrar yolunda biriktiğinden, <sup>18</sup>F-FDG PET taraması bu bölgelerdeki metastazların tespiti için güvenilir değildir (Cancer.gov, 2019).

**BT görüntüleme ve <sup>18</sup>F-FDG PET taraması kombinasyonu:** BT görüntüleme ve <sup>18</sup>F-FDG PET taramasının kombinasyonu, yalnızca BT görüntülemeden daha fazla duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. BT taraması ve <sup>18</sup>F-FDG PET taraması sonuçları birbirlerini desteklemediğinde mediastinal lenf düğümlerinde kanserin tespiti için mediastinoskopi gereklidir (Cancer.gov, 2019).

**Kemik taraması:** Kemikte kanser hücreleri gibi hızla bölünen hücrelerin olup olmadığını kontrol etmek için yapılır. Damar içine çok az miktarda radyoaktif madde enjekte edilir ve bu radyoaktif madde kan dolaşımında ilerler. Radyoaktif madde, kemiklerde kanserle toplanır ve bir tarayıcı tarafından tespit edilir (Cancer.gov, 2019).

**Solunum fonksiyon testi:** Akciğerlerin ne kadar iyi çalıştığını görmek için yapılan bir testtir. Akciğerlerin ne kadar hava alabildiğini, havanın akciğerlere nasıl girip çıktığını, ne kadar oksijen kullanıldığını ve solunum sırasında ne kadar karbondioksit verildiğini ölçer (Cancer.gov, 2019).

**Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi:** Kalça kemiğine veya göğüs kemiğine içi boş bir iğne sokularak kemik iliğinin, kanın ve küçük bir kemik parçasının çıkarılması işlemidir. Bir patolog kanser belirtileri aramak için kemik iliğini, kanı ve kemiği mikroskop altında görüntüler (Cancer.gov, 2019).

#### **D. Evreleme**

Akciğer kanserlerinin doğru bir şekilde tanılanması ve evrelendirilmesi için hastanın öyküsü dinlenmeli, fiziksel muayenesi yapılmalı, toraks grafisi, toraks tomografisi, PET-CT ve beyin MR gibi diagnostik görüntülemesi ve laboratuvar testlerinin yapılması gerekir. Hem KHDAK hem de KHAK için akciğer kanserinin gruplandırılması ve evrelendirilmesi Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer- AJCC) tarafından belirlenen kriterlere göre yapılmaktadır. Çizelge 3.1’de gösterdiği gibi, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (The Union for International Cancer Control-UICC) Aralık 2016’da yayınlanan ve Ocak 2017 tarihinden itibaren kullanılabilen malign tümörlerin revize edilmiş tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflamasını 16 Aralık Dünya Akciğer Kanseri Kongresi’nde açıklamıştır. Yayınlanan son baskı olan 8. baskıdaki (**Çizelge 3.1**) en

fazla göze çarpan iki değişiklik hem T hem de M evresinin daha ayrıntılı olarak sınıflandırılmış olmasıdır (Rami vd., 2014: 1618-1624).

**Çizelge 3. 1** Akciğer kanseri AJCC tümör, nod ve metastaz sınıflandırılması (8. baskıya göre) **Kaynak:** Rami vd., 2014: 1618-1624

	T/M	N0	N1	N2	N3
<b>T1</b>	T1a<1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b>1-2	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c>2-3	IA3	IIB	IIIA	IIIB
<b>T2</b>	T2a, <i>Cent</i>	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a>3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b>4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
<b>T3</b>	T3>5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Inv</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Satell</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
<b>T4</b>	T4>7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Inv</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Ipsi Nod</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
<b>MIA</b>	M1a <i>Contr Nod</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a <i>PI Dissem</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b <i>Single</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c <i>Multi</i>	IVB	IVB	IVB	IVB

Tekrarlayan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, tedavi edildikten sonra nükseden (geri dönen) kanserdir. Kanser beyinde, akciğerde veya vücudun diğer kısımlarında geri gelebilir. Metastatik tümör, primer tümör ile aynı kanser türündedir. Örneğin, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri beyne yayılırsa, beyindeki kanser hücreleri aslında akciğer kanseri hücreleridir. Hastalık beyin kanseri değil metastatik akciğer kanseridir (Cancer.gov, 2019).

#### **E. Toksikite ve Normal Doku Toleransları**

Cilt tahrişi, özofajit, bulantı, kusma yorgunluk gibi akut etkiler akciğer kanseri tedavisi için radyasyon tedavisinde görülen yaygın toksisitelere aittir. Perikardiyal efüzyon, perikardit, radyasyon pnömonisi, özefagus striktürü/fistül ve ikinci

kanserler subakut ve geç toksisiteler arasında yer alır. Bu etkiler kritik organlara ait doz-hacimsınırlamaları ile azaltılabilir veya yok edilebilir (Cancer.gov, 2019; Cliffor vd., 2013).

## **F. Tedavi**

Akciğer kanseri tedavi planı, hastalığın bulunduğu evre, hastanın yaşı, performans durumu, diğer hastalıkları, akciğer ve kalp organ fonksiyonları değerlendirilerek yapılmalıdır. Akciğer kanserinde tedavi yaklaşımı büyük oranda tanının KHDAK veya KHAK oluşuna bağlı olarak değişir. Erken evre (evre I,II) KHDAK için tercih edilen tedavi yöntemi genellikle cerrahi olup adjuvan radyoterapi lokal ilerlemeleri azaltmaktadır. Ayrıca, merkezi olmayan, rezeke edilebilen tümörü olan ve hem BT hem de PET görüntülerinde nodal metastazı olmayan hastalar için de cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Lobektomi, BT’de solid bir görünüme sahip olan ve  $\geq 2$  cm boyutunda tümörlerin standart cerrahi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Multifokal akciğer kanseri olan hastalar için multidisipliner tümör kurulunda tartışılarak mümkünse tam rezeksiyon önerilmektedir (Cancer.gov, 2019; Cliffor vd., 2013; Güntekin, 2013).

Son yirmi yıl içinde, daha alt evredeki hastalar için henüz tam bir netlik sağlanamamış olmasıyla beraber, N1 ve N2 hastalığı (evre II-III) olan hastalarda adjuvan kemoterapinin fayda sağladığı netleşmiştir ve 5 yılda %4 ila %5 mutlak sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Evre IA hastaları için postoperatif KT daha kötü sonuç vermiştir. Evre IB hastalarında alt grup analizi çoğunlukla  $> 4$  cm tümürlü hastalardan kaynaklı olduğu düşünülen küçük bir sağkalım avantajı gösterilmiştir (Cancer.gov, 2019).

Küratif amaçlı radyoterapinin rolü, lokal ileri (Eberhardt vd., 2015: 1573-1588) ve erken evre KHDAK hastaları için iyi bilinmekle beraber, akciğerin düşük elektron yoğunluğu, solunum ve kardiyak nedenli tümör hareketi ve özefagus, spinal kord gibi kritik yapılara yakın olduğu için radyoterapi için zorlu bir anatomik bölgedir. Ancak, RT teknolojilerinin gelişimiyle bu zorlukların çoğu giderilmiştir. Gelişmiş bir RT tekniği olan stereotaktik vücut radyoterapisi (Stereotactic Body Radiotherapy-SBRT) periferik, medikal olarak inopere kabul edilen erken evre KHDAK’lı hastalar için standart bir tedavi olarak kabul edilmektedir (Vansteenkiste vd., 2013: 89-98). Önceden inopere kabul edilen erken evre hastalar için sadece

konvansiyonel radyoterapi uygulanmaktaydı ve kötü sonuçlar vermekteydi, fakat SBRT'nin gelişimiyle ciddi sağkalım ve lokal kontrol avantajı sağlanmıştır. Lokal ileri KHDAK'nin tedavisi genel olarak eşzamanlı kemoterapi ve radyasyon tedavisi ile birlikte yapılmaktadır. Post-operatif radyoterapi, cerrahi sınır pozitif ya da patolojik N2 olan hastalarda uygulanmaktadır. Sistemik ajanlar, palyatif evre IV ya da evre IB'den IIIA'ya cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan olarak verilmektedir. Kanserin geri dönme riskini azaltmak için ameliyat sonrası verilen tedaviye adjuvan tedavi denir (Cancer.gov, 2019).

Son yıllarda küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavi seçenekleri arasında yeni bir radyasyon tedavisi yöntemi olan proton tedavisi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.





## IV. PROTON TEDAVİ

Proton tedavisi, bir tümörü ışınlamak amacıyla geleneksel X-ışınlarının yerine yüksek enerjili proton ışınları kullanan, tam olarak kanserli hücreleri hedef alan, bu hücrelerin DNA'larına saldırı ve yıkımlarını uyaran gelişmiş bir external radyasyon tedavisi olup 1954'ten beri kanser tedavisinde kullanılmaktadır (ibaworldwide.com, 2019).

### A. Proton Tedavi'nin Tarihsel Gelişimi

Protonun varlığı ilk olarak Ernest Rutherford tarafından 1919'da gösterildi ve E.O. Lawrence 1930'da ilk siklotronu inşa etti (Khan ve Gibbons, 2014). Harvard Üniversitesi'nden Robert Wilson, 1946'da hızlandırılmış protonların radyasyon tedavisi amacıyla kullanımının göz önünde bulundurulması gerektiği konusunda ilk önerisini yaptı (Khan ve Gibbons, 2014; Wilson, 1946:487-491). 1954'te ise ilk hasta uygulamaları bildirilmiş olup Tobias ve Lawrence Berkeley Laboratuvarı'ndaki meslektaşları ile ilk kez 1955'te hastaları protonlarla tedavi etti (Khan ve Gibbons, 2014; Lawrence, vd.1958: 121-134). Bunun ardından USA Harvard Üniversitesi MGH'de (Massachusetts General Hospital) ve İsveç Uppsala Üniversitesi'nde klinik tedavi uygulamaları başlamıştır. Bu yıllarda kullanılan proton ışınlarının kaynağını üreten hızlandırıcılar istenen tüm derinliklere erişebilecek enerji seviyelerine sahip değillerdi. Bu yüzden, bu dönemlerde proton tedavi uygulamaları ancak vücudun belirli bölgelerinde sınırlı kalmıştır. Proton tedavisi uygulamalarının gerçekleştirildiği bu ilk yıllarda glioblastoma, uveal melanomlar, kafa tabanı sarkomları, hipofiz adenomları ve serebral arteriyo-venöz anevrizmalar gibi hastalıklar yer almaktadır (Liu ve Chang, 2011:315-326). Loma Linda Üniversitesi'nde 1990 senesinde hastane bazlı proton tedavisi uygulamaları başlamıştır ve 2008 yılı sonuna dek hemen hemen 13 bin hasta proton ışınları ile tedavi edilmiştir (Gragoudas, vd.2002:1665-71). MGH'de 2001 yılında, MD Anderson kanser merkezinde ise 2006 yılında proton tedavi merkezleri faaliyete geçirilmiştir.1980'lerden 2000'li yıllara değin hem araştırma enstitüleri içinde hem

de hastane bazlı olmak üzere geniş bir coğrafya içerisinde proton tedavisi yayılmıştır (Hiçsönmez ve Güney, 2013:167-78). Şu anda dünyada 1954'ten itibaren 86 proton ve 13 karbon-iyon olmak üzere toplamda 99 parçacık tedavi merkezi faaliyettedir. Bunun dışında, 43 tedavi merkezi yapım aşamasında, 24 tedavi merkezi ise planlama aşamasındadır (Ptcog.ch, 2019).

## **B. Protonun Yapısı ve Etkileşimi**

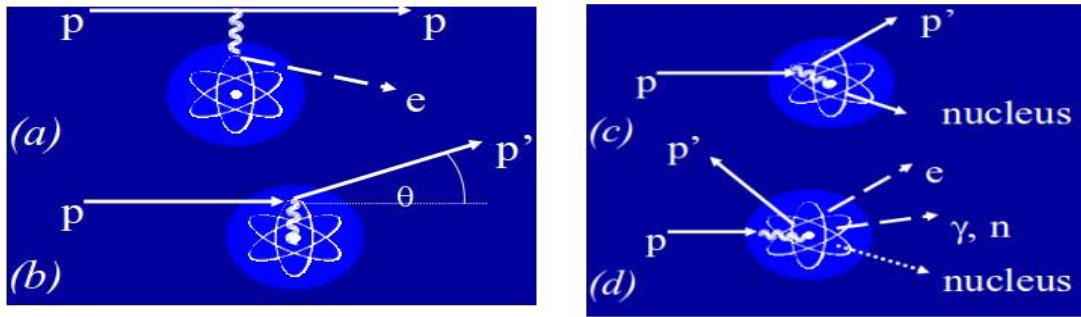
Proton, hidrojen atomunun çekirdeği olup birim pozitif yük ( $1.6 \times 10^{-19}$  C) taşır ve elektronun kütesinin yaklaşık 1,836 katı olan  $1.672 \times 10^{-27}$  kg'lık bir kütleyle sahiptir. Uzun zamandan beri, maddenin ayrılmaz bir temel bileşeni kabul edilen proton, mevcut temel parçacık teorisine göre (Standart Model) bir altyapıya sahiptir. Gluonlar tarafından bir arada tutulan üç kuarktan (ikisi yukarı ve biri aşağı) oluşur. Proton  $>10^{32}$  yıllık yarı ömre sahip en kararlı parçacıktır ve bozunma sonucu bir nötron, bir pozitron ve bir nötrinoya dönüşür. Şekil 4.1'de gösterildiği gibi, protonlar soğurucu bir ortam içerisinde ilerlerken, ortamın atom çekirdeği ve atomik elektronları ile etkileşime girerek iyonizasyon, Coulomb saçılması, elastik saçılma ve inelastik saçılma yaparak madde ile etkileşirler. Nükleer reaksiyonlara sebep olan atom çekirdeği ile nadir çarpışmalar yapmaları nadirdir (Khan ve Gibbons, 2014).

Protonlar Coulomb kuvveti aracılığı ile atomların uyarılması için kinetik enerjilerinin bir kısmını yitirdiği ve böylece soğurulan doza sebep olan atomik elektronlar ile elastik olmayan saçılmalar ve enerji kaybı olmadan meydana gelen elastik saçılmalar yaparlar. Ayrıca çekirdek ile bremsstrahlung etkileşimleri de mümkün olabilir ancak ihmal edilebilir. Protonların çoklu Coulomb saçılımının ana katkı maddesi nükleer saçılmadır. Madde içerisinde yavaşlayan protonlar coulomb etkileşimleri dışında sekonder (ikincil) radyasyona sebep olan nükleer etkileşimlerle de enerji kaybeder. Protonlar ve nötronlar, enerjiyi etkileşim noktasından uzağa taşıyabildikleri için nükleer etkileşimlerin en önemli ikincil parçacıklardır. Bu yüzden, herhangi bir proton tedavi kuruluşunda nötron radyasyonuna karşı koruma yapılmalıdır. Nötron üretimi önlenemez fakat saçılma sisteminde, açıklıkta ve kompensatörde üretilen nötronların etkisi koruyucu kullanılarak azaltılabilir. Nötronlar ayrıca hastanın kendisinde de üretilebilir ve bunu önlemek için hiçbir şey yapılamaz. Üretilen toplam nötron miktarı, protonların nüfuz ettiği malzemenin



miktarına bağlıdır. Bu yüzden ihtiyaç duyulan minimum enerjiyi nozüle çekerek nötron üretimi azaltılabilir (Paganetti ve Boldfelt, 2005).

Son olarak, uyarılmış çekirdekler, ikincil protonlar, nötronlar ve bazı durumlarda alfa parçacıklarının oluştuğu, nükleer reaksiyonlar üretmek için çekirdekle kafa kafaya çarpışmalar da nadir olsa da mümkündür (Khan ve Gibbons, 2014). Bu gibi atomik veya nükleer etkileşim olayları sonucunda doku içerisinde hareket eden protonlar, enerjilerini kaybederek yavaşlarlar. Enerjisi azalan bu protonların yörünge elektronlarıyla etkileşimleri artar ve bu etkileşim menzillerinin sonunda maksimuma ulaşır (Paganetti ve Boldfelt, 2005).



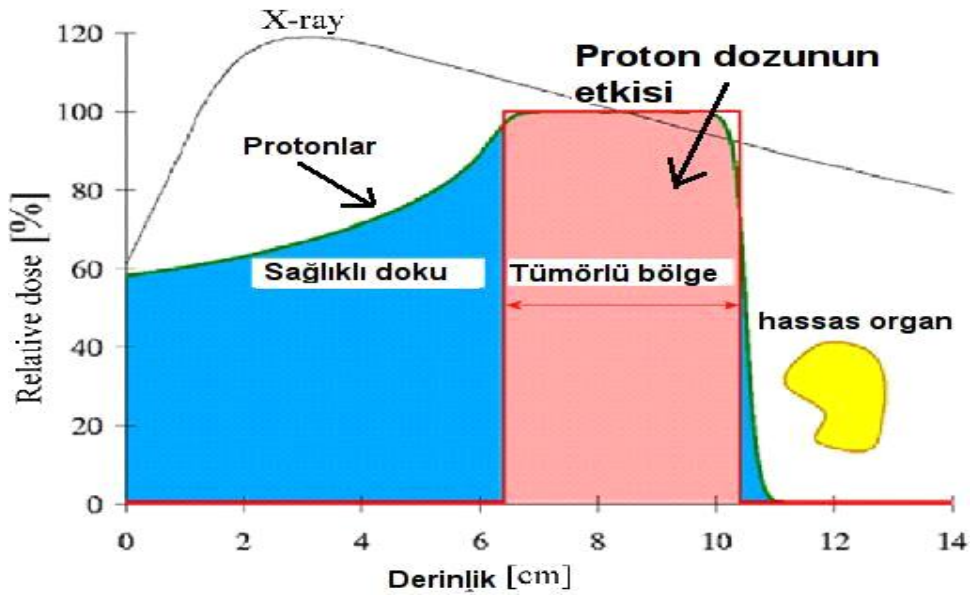
**Şekil 4. 1** Protonların atom ile etkileşim mekanizmaları: (a) iyonizasyon (uyarma) (b) Coulomb saçılmaları (c) çekirdek ile elastik çarpışmaları (d) çekirdek ile elastik olmayan çarpışmaları. **Kaynak:** web.itu.edu.tr, 2019

Daha ağır yüklü parçacıklara sahip oldukları için proton ışınları elektron ışınlarıyla karşılaştırıldığı zaman çok daha küçük açılardan saçılır. Bu yüzden, proton ışınları, elektron veya foton ışınlarından daha keskin bir lateral dağılıma sahiptir (Khan ve Gibbons, 2014).

Düşük atom numaralı (Z) malzemelerde protonlar için kütle durdurma gücü yani  $g / cm^2$  cinsinden birim yol uzunluğu başına enerji kaybı, yüksek atom numaralı (Z) malzemelerden daha fazladır. Bu nedenle,  $g / cm^2$  başına düşük atom numaralı malzemeler protonları yavaşlatma konusunda daha etkilidir fakat yüksek atom numaralı malzemeler düşük atom numaralı malzemelere göre protonları daha geniş açılardan yayar. Bundan dolayı, saçılma foilleri prensibine göre, eğer minimum enerji kaybına uğramış bir ışını saçmak istiyorsak, yüksek atom numaralı malzemeleri, protonun enerjisini minimum saçılma ile azaltmak istiyorsak da düşük atom numaralı malzemeleri kullanmalıyız. Böylelikle, ışın enerjisindeki saçılmayı ve azalmayı kontrol edebiliriz (Khan ve Gibbons, 2014).

Protonların nüfuz etme menzilleri oldukça iyidir ve vücut içerisine girdikleri zaman hızları, minimum iyonlaşma noktası  $\beta = 0,96$ 'nın altına düştüğünden yavaşlarlar. Yerel iyonlaşma ise (dE/dx) kabaca  $1/\beta^2$  ile hızlı bir şekilde artmaya başlar. 'Bethe Block' formülü ile tanımlanan bu olay sonucunda, protonlar madde içerisinde elektronlarla etkileşerek enerji kaybederler (Ulu, 2008).

Protonlar, geleneksel radyasyon tedavisinde kullanılan fotonlardan farklı dozimetrik özelliklere sahip parçacıklardır. Geleneksel radyasyon tedavisinde kullanılan X ışınları, tümöre ulaşmadan evvel kısa bir maksimum doz noktası (build-up) bölgesinden sonra, dokuda artan derinlik ile üssel olarak azalan bir enerji birikimi göstererek dozlarının büyük bir kısmını tümörü çevreleyen sağlıklı dokuya aktaran yüksek oranda nüfuz edici elektromanyetik dalgalardır. Buna karşın, parçacık tedavisinde kullanılan protonlar ise, proton ışınının menzilin sonuna doğru penetrasyon mesafesi ile artan ve maksimum bir değere ulaşan bir enerji birikimi (yani proton dozunda artış) göstermektedir (Şekil 4.2) (ibaworldwide.com, 2019; (Paganetti ve Boldfelt, 2005).



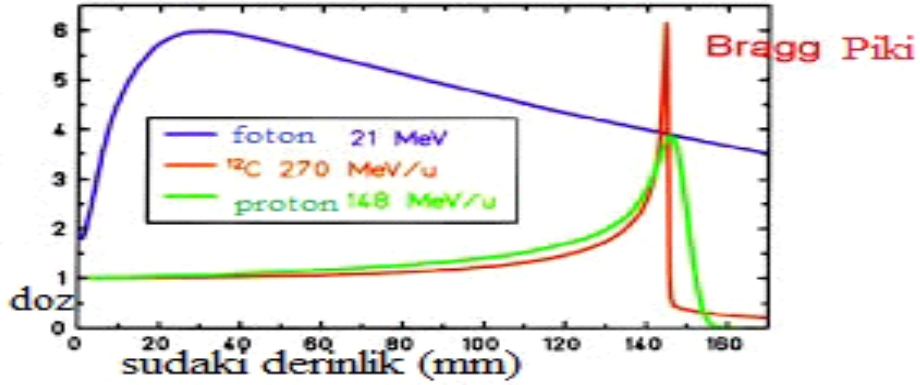
Şekil 4. 2 Geleneksel X-ışını tedavisi ile proton tedavinin karşılaştırılması  
Kaynak: enlight.web.cern.ch, 2019

### C. Bragg Zirvesi

Lineer enerji transferi (LET) olarak da adlandırılan doğrusal (lineer) durdurma gücü ( $-dE/dx$ ), bir partikülün soğurucu bir ortam içerisinde birim yol uzunluğu başına ortalama enerji kayıp oranıdır. Bir ortamdaki doz birikimi ve

radasyonun biyolojik etkinliği ile yakından ilgili olan LET, MeV / cm birimlerinde ölçülür fakat suda genellikle keV /  $\mu\text{m}$  olarak ifade edilir. Protonun enerjisinin bir fonksiyonu olarak hesaplanan çeşitli malzemeler için proton durdurma güçleri, Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu'nda verilmiştir ( ICRU) Report 49 (icru.org, 2019).

Soğurucu bir ortamda hareket eden yüklü bir partikülün iyonlaşma ve uyardan kaynaklanan enerji kaybı oranı, partikül yükünün karesiyle orantılı, hızının karesiyle ise ters orantılıdır. Parçacık enerji kaybederken yavaşlar ve böylelikle parçacığın birim yol uzunluğu başına enerji kaybı oranı artar. Parçacık, menzilin sonuna yaklaşırken hızı sıfıra yaklaştığı için bu noktada enerji kaybı oranı maksimumdur. Parçacık menzilin sonunda oluşan doz birikimindeki bu keskin artış Bragg zirvesi olarak adlandırılır (Khan ve Gibbons, 2014). Şekil 4.3'te gösterildiği üzere ağır yüklü parçacıklar olan karbon ve proton, soğurucu madde içerisinde ilerlediklerinde menzillerinin sonunda maksimum bir enerji kaybı gösterirken, foton radyasyonu, kinetik enerjisinin büyük bir kısmını menzilin başında kaybeder ve menzile bağlı olarak enerjisi de giderek azalır.

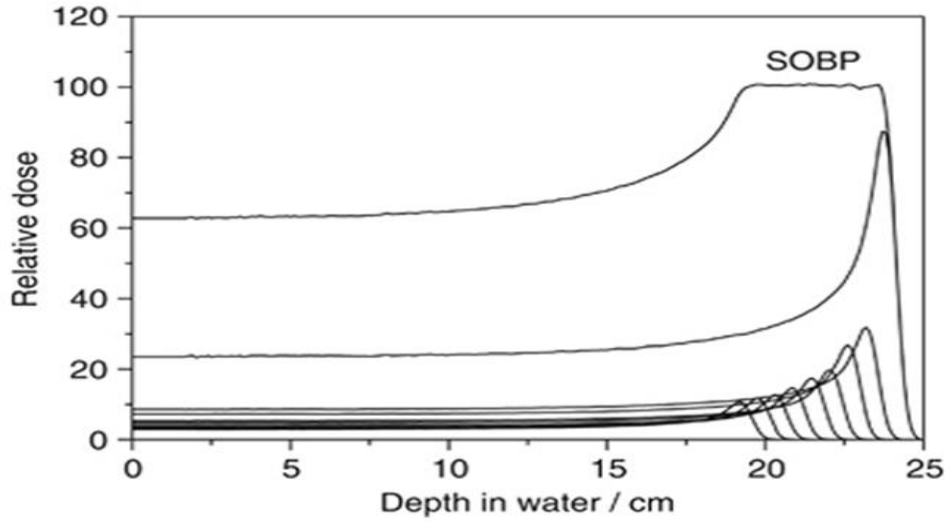


Şekil 4. 3 Proton tedavisinde Bragg Piki olayı **Kaynak:** erdit.eu, 2019

Bragg Piki'nin derinliği; protonların ilk enerjisine, yüklerine ve etkileştikleri ortamın yoğunluğuna bağlı olarak değişir.

Monoenerjik bir proton ışınının Bragg zirvesi, ışınlanacak çoğu hedef hacmi kapsayamayacak kadar dardır. Daha geniş ve daha derindeki hacimleri kapsamak amacıyla Bragg zirvesi farklı enerjilerdeki birkaç ışınının üst üste bindirilmesi ile yayılabilir (Şekil 4.4). Bu ışınlara yayılmış Bragg tepe ışınları (SOBP) denir. SOBP ışınları, hedef hacmin distal ucunu kaplayacak kadar yüksek

enerjili monoenerjik bir ışın kullanılarak ve proksimal kısmı kaplamak için ise azalan enerjili ışınların eklenmesiyle oluşturulur. Bu teknik, sağlıklı dokuya geleneksel foton veya elektron tekniklerinden çok daha düşük dozlar verir. Bununla birlikte, derin-doza dağılımında lateral penumbra (%80 dozdan%20 doz seviyesine kadar olan lateral mesafe) göz önüne alındığında hafif bir fark vardır. Geniş derinliklerde proton ışınları için olan penumbra tipik olarak birkaç mm foton ışınlarından biraz daha geniştir (Khan ve Gibbons, 2014; Paganetti ve Boldfelt, 2005).

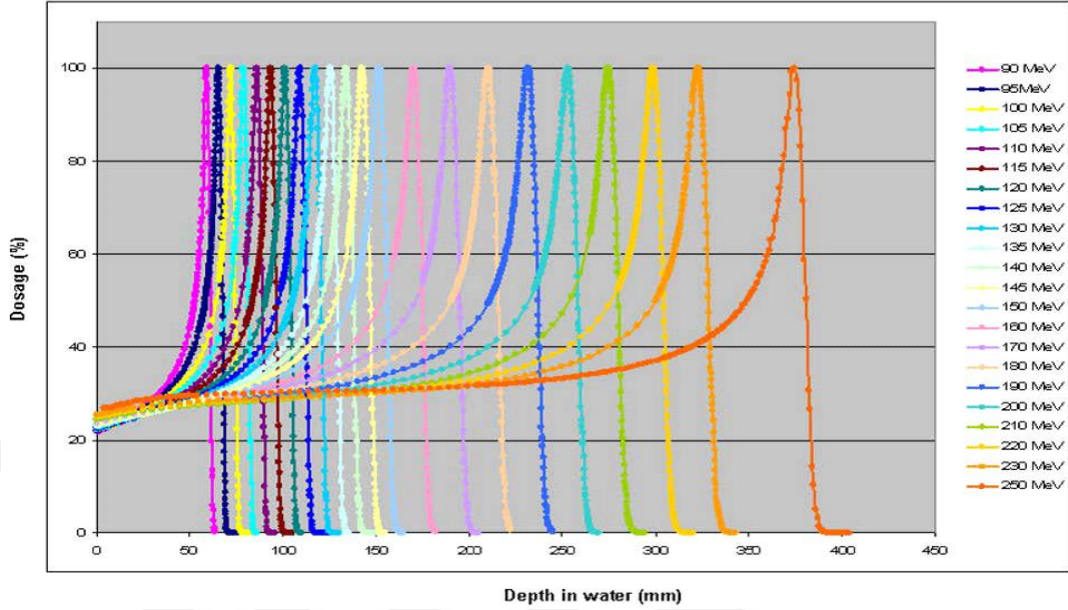


**Şekil 4. 4** Farklı enerjilere sahip birkaç ışının üst üste bindirilmesiyle elde edilen SOBP ışınları **Kaynak:** pubs.medicaldosimetry.org, 2019

Tümöre daha yüksek dozların verilebilmesi ve tümör kontrol olasılığının (TCP) fazla olması proton ışınlarının klinik kullanımı için en önemli gerekçelerden biridir (pubs.medicaldosimetry.org, 2019). Diğer ışın modalitelerine kıyasla proton tedavide daha küçük bir normal doku hacmi ışınlanır. Buna bağlı olarak tedavi edilecek hacim azalır ve daha düşük bir integral doz nedeniyle hasta toleransı da artmış olur. Proton tedavisi özellikle kritik organların yakınında bulunan ve düzensiz şekilde olan lezyonlar için çok uygun bir radyasyon tedavisi yöntemidir. Ayrıca proton tedavide integral dozda azalma olduğu için pediatrik hasta gruplarında retinoblastoma, meduloblastoma, rabdomyosarkom ve Ewing sarkomunun tedavisi için hala gelişim evrelerinde olan normal dokuları korumak adına proton tedavinin kullanılması oldukça önemlidir (Paganetti ve Boldfelt, 2005).

Şekil 4.5'te çeşitli enerji değerlerine sahip protonun su içerisinde menziline bağlı olarak doz değerlerindeki değişimler gösterilmiştir. Proton enerjisindeki artışa

bağlı olarak proton giriş dozunun ve Bragg piki genişliğinin de giderek arttığı görülmektedir.



Şekil 4. 5 Çeşitli proton enerji değerlerini gösteren derin-doza eğrisi

**Kaynak:** pubs.medicaldosimetry.org, 2019

#### D. Radyobiyojoloji (RBE, LET ve OER)

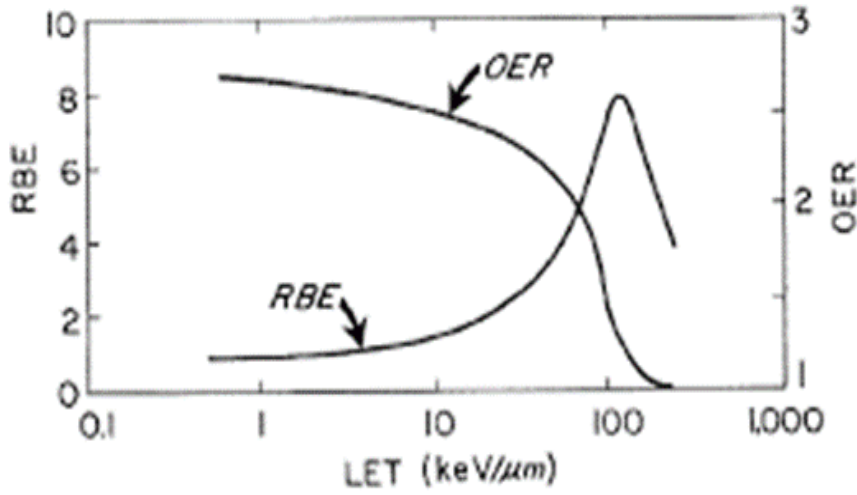
Eşit doz değerlerine sahip farklı tiplerdeki iyonlaştırıcı radyasyonlar aynı biyolojik etkiyi oluşturmadığından bu durum rölatif biyolojik etkinlik (RBE) olarak ele alınır. Herhangi bir radyasyonun rölatif biyolojik etkinliği, referans bir radyasyon (genellikle ortovoltaj (250 kVp) X-ışınları veya Co-60 (MV) gama ışınlarının) için absorblanan dozun, genellikle hücre sağkalımı için aynı biyolojik etkiyi üretmek üzere bir test radyasyonundan absorblanan doza oranıdır. Diğer bir deyişle, RBE, farklı LET değerindeki iyonlaştırıcı etkiye sahip radyasyonların biyolojik etkilerini karşılaştırmak amacıyla tanımlanan bir parametredir (indico.cern.ch, 2019; trod.org.tr, 2019).

$$RBE = \frac{\text{standart bir radyasyon dozu}}{\text{test radyasyonu dozu}}$$

Fraksiyon başına dozun azalmasına bağlı olarak RBE artar. Farklı RBE değerlerine sahip radyasyonların doz eşdeğerlerinin hesaplamalarında kalite faktörü

(Q) kullanılır ve kalite faktörü LET ile doğru orantılıdır (indico.cern.ch, 2019; trod.org.tr, 2019).

DeneySEL olarak ölçülen bir miktar olan RBE, radyasyonun tipine ve kalitesine(LET), biyolojik sistemin hücre tipine ve hücrenin DNA çift sarmal kopmalarını onarma yeteneğine, radyasyon (fraksiyon) dozuna, doz hızına, çevresel faktörlere ve oksijenasyona bağlıdır. Çift sarmal DNA'ya sahip organizmalar için RBE, 100 keV /  $\mu\text{m}$  civarında LET radyasyonu için maksimum seviyeye ulaşır ve daha sonra enerji fazlalığı veya aşırı yük nedeniyle yüksek LET ile azalır (Şekil 4.6) (indico.cern.ch, 2019; trod.org.tr, 2019).

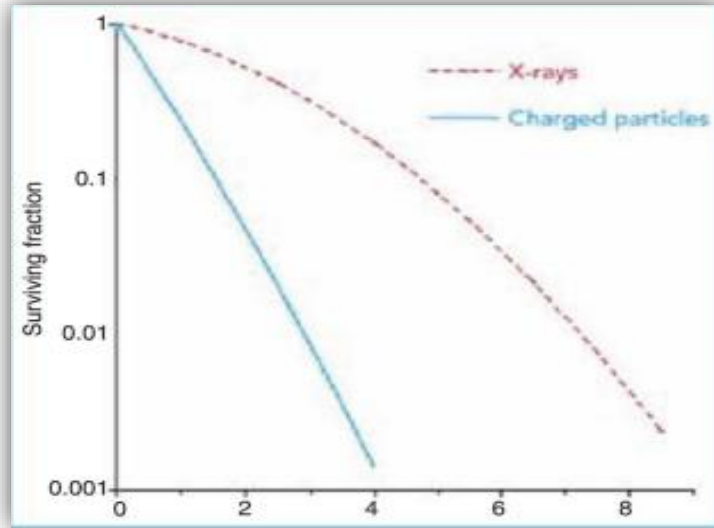


**Şekil 4. 6** OER ve RBE'nin LET'in bir fonksiyonu olarak değişimi. Optimum RBE ve hızlı OER düşüşü yaklaşık aynı LET değerinde (100 keV /  $\mu\text{m}$ ) gerçekleşir **Kaynak:** indico.cern.ch, 2019

RBE ile ilgili kritik öneme sahip faktör LET'dir. LET, radyasyonun yolu boyunca birim mesafede maddeye transfer ettiği enerji miktarı olarak tanımlanır. LET değeri ne kadar büyük olursa, RBE değeri de o kadar büyük olur. Yüklü parçacıkların LET değerleri genellikle megavoltaj X-ışınlarından daha büyük olduğundan RBE değerleri 1.0'a eşit ya da daha büyüktür. Nötronların ayrıca geri tepme protonlarını içeren etkileşimlerinden kaynaklanan LET değeri daha yüksek olduğu için 1.0'dan daha büyük RBE değerine sahiptir. Düşük LET'e sahip yüklü parçacıkların RBE değeri ise yaklaşık olarak 1'dir. Radyasyonun LET'ine bağlı olarak oluşturduğu biyolojik etkilerin (RBE) farklılığı, dokuda yarattıkları farklı

iyonizasyon değişiminden kaynaklanır ve bu fark radyasyonun ağırlık faktörü olarak tanımlanır (Khan ve Gibbons, 2014).

İyonizasyon yoğunluğu ise herhangi bir iyonlaştırıcı radyasyonun maddesel bir ortam içinde katettiği mesafe boyunca oluşturduğu iyon çiftlerinin sayısıdır. LET ile iyonizasyon yoğunluğu arasında doğru bir orantı vardır. Partikülün ağırlığı ve dolayısıyla yükü arttıkça LET de artar. Parçacığın hızı azaldıkça LET artar fakat parçacığın penetrasyonu azalır. LET arttıkça radyasyonun öldürücü etkileri artar. Soğurucu bir ortam içerisinde hareket eden bir parçacık ortam ile çeşitli etkileşimler yaparak menzilin sonuna doğru yavaşlayarak durur. Buna bağlı olarak LET ve RBE artar, sonunda maksimuma ulaşır ve azalır. Bu nedenle, yüklü parçacıkların RBE'si Bragg piklerinin bulunduğu bölgede en fazladır. Buna bağlı olarak, SOBP boyunca proton RBE'sinde ve LET'indeki küçük bir artış nedeniyle ışının penetrasyonunun birkaç mm kadar daha uzaması beklenir. Hesaplamalar sonucunda LET'in SOBP boyunca ve SOBP'nin terminal ucunda belirgin şekilde arttığı görülmüştür. Bu noktadaki RBE'deki bu ölçülebilir artış, ışının biyo-etkin menzilin birkaç mm uzamasına neden olur. Bu durum tedavi planlamasında, özellikle tek alan planlarında veya kritik bir yapı içinde veya yakınındaki bir alan menzilin sonu için düşünölmelidir (Paganetti ve Boldfelt, 2005; trod.org.tr, 2019).



**Şekil 4. 7** Düşük lineer enerji transferine sahip X-ışınları ve ağır yüklü parçacıklar ve nötronlar gibi yüksek LET radyasyonu için tipik hücre sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması **Kaynak:** Khan ve Gibbons, 2014

Çeşitli ışınlama koşullarında ve biyolojik son noktalarda protonların RBE'sini belirlemek için kapsamlı radyobiolojik çalışmalar yapılmıştır. Her ne kadar klinik bir proton ışınının enerjisi azalırken RBE'sinin derinlik ile sürekli olarak artmasına rağmen tek bir yuvarlama değeri RBE benimsenmiştir. Çoğu tedavi tesisi, tüm proton enerjileri, doz seviyeleri, dokular ve SOBPs tarafından kapsanan bölgeler için doz yönergelerinde, kobalt-60 veya megavoltaj X-ışını ışınlarına göre protonlar için 1.1'lik bir RBE kullanır. 1.1'lik değere sahip bu evrensel RBE faktörü, proton ve foton ışınlarına klinik yanıtın kaba bir şekilde anlaşılmasını sağlamak için kabul edilmiştir. RBE'nin klinik durumlarda değişkenliğinin % 10-20 arasında olduğuna inanılmaktadır (Khan ve Gibbons, 2014).

Radyasyonun madde ile etkileşmesinde diğer önemli bir biyolojik etki oksijen etkisidir. Normal oksijen oranına sahip hücreler (aerobik) düşük oksijen oranına sahip hücrelerden (hipoksit hücre) daha az radyasyona direnç gösterirler. Bu yüzden tümör tedavisinde hipoksit hücreleri yok etmek için daha fazla doza ihtiyaç vardır. Bu etki, Oksijen Arttırma Oranı (Oxygen Enhancement Ratio-OER) olarak ifade edilir ve

$$OER = \frac{D_{hipoksik}}{D_{aerobik}}$$

şeklinde tanımlanır.  $D_{hipoksik}$  sabit miktarda hipoksik bir hücreyi yok etmek için ağır iyonlarda gerekli doz miktarı,  $D_{aerobik}$  sabit miktarda bir hücreyi yok etmek için gerekli olan doz miktarıdır (Gray, 1961:803-815).

X ışınlarının OER değeri 3 civarındadır. X ışınları için OER değerinin 2.5 ile 3 arasında olması, hipoksik hücreleri yok etmek için gerekli doz miktarının aynı koşullar altındaki aerobik hücreleri yok etmek için gerekli olan doz miktarından 2.5 - 3 kat daha fazla olması anlamına gelir. OER değeri yüksek enerjili karbon demetlerinde düşük LET değerinde 2,6 civarında iken düşük enerjili ve yüksek LET'li olduğu Bragg pikine yakın kısımda 2'ye düşer. Böylece OER değerinin karbon gibi ağır iyonlar için daha az olduğu ve dolayısıyla X ışınlarına nazaran ağır iyonlarla bir tümürlü hücreyi yok etmek için gerekli doz miktarının daha az olduğu görülmektedir (Gray, 1961:803-815).



## **E. Proton Tedavisi Işın İletimi Ekipmanları**

Tedavi için kullanılacak proton ışınları yolculuğuna enjektör içerisinde başlar. Enjektör, proton ışınlarını ışık hızının %10'una hızlandırmak için bir iyon kaynağı ve doğrusal parçacık hızlandırıcısı olmak üzere iki farklı cihaz kullanır. Hammadde olarak hidrojen gazı kullanılır. Bir protondan ve etrafını saran bir elektrondan oluşan hidrojeni, iyon kaynağında plazmaya dönüştürmek ve protonları çıkarmak için elektrik deşarjları (alan) kullanılır. Burada bir saniyeden daha az bir sürede hidrojen atomları negatif yüklü elektronlara ve pozitif yüklü protonlara ayrılır. Protonlar bir vakum tüpü vasıtasıyla doğrusal bir hızlandırıcıya enjekte edilir ve pozitif bir elektrik yükü taşıdıkları için elektrik kuvveti (Coulomb kuvveti) kullanılarak hızlandırılırlar. Lineer hızlandırıcı içerisinde protonları 5 m'ye kadar doğru bir çizgide hızlandırmak için yüksek frekanslı elektrik alanları kullanılır. Lineer hızlandırıcı içerisinde birkaç mikrosaniye gibi kısa bir sürede protonların enerjisi 7 milyon elektron volta (MeV) ulaşır. Burada belirli bir enerjiye kadar hızlandırılan protonlar daha sonra vakum bir tüp içerisinde aktarılır ve daha sonra verilen derinlikteki bir tümörün distal kenarına ulaşmak için gereken enerjiye hızlandırılmak üzere proton hızlandırıcısına yani siklotrona veya sinkrotrona aktarılır (mdanderson.org, 2019; nptc.city.nagoya.jp, 2019).

### **1. Proton Hızlandırıcıları**

Parçacık hızlandırıcıları protonları hızlandırmak için bir elektrik alanı ve yüklü parçacıkları yönlendirmek için bir mıknatıs alanı kullanır. Proton tedavisi, parçacığın klinik kullanım için yeterli bir enerjiye ulaşana kadar tekrar tekrar elektrik alanından geçmesine neden olan döngüsel parçacık hızlandırıcıları gerektirir (oncolink.org, 2019).

Protonlar, bir siklotron, doğrusal (lineer) bir hızlandırıcı veya bir senkrotron kullanarak yüksek enerjilere hızlandırılabilir. Bu hızlandırıcıların herhangi bir türü 2 ila 3 dakika gibi kısa bir sürede içerisinde herhangi bir derinlikteki bir tümör için SOBP ışınlarını verecek kadar yeterli yüksek enerji (örneğin, 10 ila 250 MeV) ve yüksek ışın yoğunluğu gibi klinik gereksinimler tarafından belirlenen parametrelere sahip olmalıdır (Khan ve Gibbons, 2014).

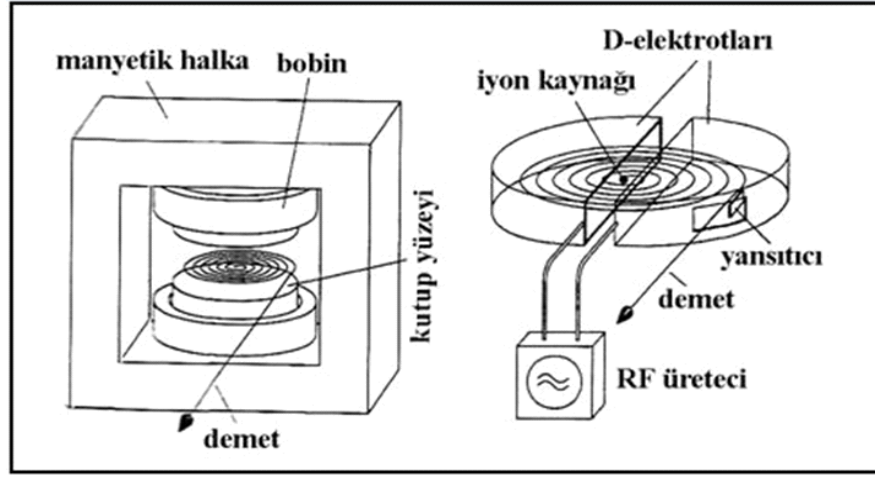
Tedavi edici uygulama için proton ışınları, 150 ila 250 MeV enerjileri arasında değişir. Doğrusal hızlandırıcıların yapısında yer alan elektrik alan kuvveti

proton ışını tedavisinde kompakt bir makine oluşturmak için yeterli olmadığından, ağır yüklü parçacıkları ve protonları radyasyon tedavisi için gerekli olan yüksek enerjilere hızlandırmak için uygun değildir. Doğrusal bir hızlandırıcıda proton tedavisi için klinik olarak gerekli enerji aralığında proton ışınları üretmek için büyük miktarda alan gerekir. Protonları hızlandırmak için lazer-plazma parçacık hızlandırıcılarını ve yüksek gradyanlı elektrostatik hızlandırıcıları içeren yeni teknolojilerin yapımı düşünülmektedir (Khan ve Gibbons, 2014).

Siklotronlar ve senkrotronlar proton tedavi için yeterince yüksek enerji ve yoğunlukta proton ışınları üretebildikleri için klinik tesislerde kullanım için uygundur. Siklotronlar ve senkrotronlar ışın spesifikasyonu ve alan gereklilikleri açısından birbirlerinden biraz farklıdır. Örneğin, siklotronlar yüksek yoğunluklu ışınlar üretir, sınırlı bir enerji değişkenliğine sahiptirler ve yaklaşık 150 ile 200 ton arasında bir ağırlığa sahip olup oldukça ağırlardır. Senkrotronlar daha hafiftir, değişen enerji aralıklarında proton ışınları üretirler ve senkrotronlardaki ışın akımı, siklotronlardan daha düşüktür (Khan ve Gibbons, 2014).

#### **a. Siklotron**

Siklotron proton ışını tedavisi için yüksek enerjili proton veya ağır iyonlar gibi relativistik olmayan parçacıkları radyofrekans (RF) gerilimi (değişen fazlar) ile dairesel magnetler içinde hızlandıran dairesel bir hızlandırıcıdır. Şekil 4.8'de gösterildiği gibi, siklotron, genellikle  $D_s$  olarak adlandırılan, iki yarım daire şeklinde odacıklara bölünmüş kısa bir metalik silindirden oluşur. Bu  $D_s$ 'lerin arasında boşluk vardır ve bu boşluğun merkezinde bir iyon kaynağı bulunur. Aralarında boşluk olan bu  $D_s$ 'ler sabit bir manyetik alan üreten, bir DC mıknatısın kutupları arasına yerleştirilerek iki  $D_s$  arasında alternatif bir potansiyel uygulanır.  $D_s$  arasına uygulanan bu sabit kuvvetli manyetik alan  $D_s$  düzlemine diktir. Protonlar iki  $D_s$ 'nin merkezindeki hazneye enjekte edilir. Manyetik alanın etkisi altında, parçacıklar dairesel bir yörüngede hareket eder. Alternatif potansiyelin frekansı, parçacık bir  $D$ 'den diğerine geçerken, doğru kutuptaki elektrik alanı tarafından hızlandırılacak şekilde ayarlanır.  $D_s$ 'ler arasındaki her geçişte, parçacığın enerjisi yörüngesinin yarıçapı artar. Böylece, birçok devir yaparak yüksek enerjilere ulaşır (Khan ve Gibbons, 2014; Paganetti ve Boldfelt, 2005; oncolink.org, 2019).



**Şekil 4. 8** Siklotronun çalışma prensibini gösteren şematik bir diyagram  
**Kaynak:** Peach, vd.2011:4-10

Bir siklotron içerisindeki protonun periyodu enerjisinden bağımsız olduğundan elektrik alanın frekansı sabittir ve protonlar ışık hızına yaklaştıklarında, dönme periyodunu değiştiren göreceli hale gelirler. Bu durum eşzamanlı siklotron ve senkrosiklotronda hesaba katılarak eşzamanlı (eşfrekanslı) siklotronlarda, manyetik alan enerji ile sabit bir siklotron frekansını korumak için yarıçap ile artar. Zamanla frekansı değiştirmenin mümkün olduğu ve böylece protonun yörünge hareketi hala periyodik elektrik alanı ile rezonansa girdiği bu tip siklotronlara senkrosiklotron denir. Senkrosiklotronlar daha kompakttır ve tek odalı gantry sistemlerinde kullanılır. Frekans zamanla değiştiği için senkrosiklotronlardan elde edilen çıktılar döngüselidir. Bu nedenle eşzamanlı siklotronlardan daha düşük doz oranlarına sahiptirler (Khan ve Gibbons, 2014; Paganetti ve Boldfelt, 2005; oncolink.org, 2019).

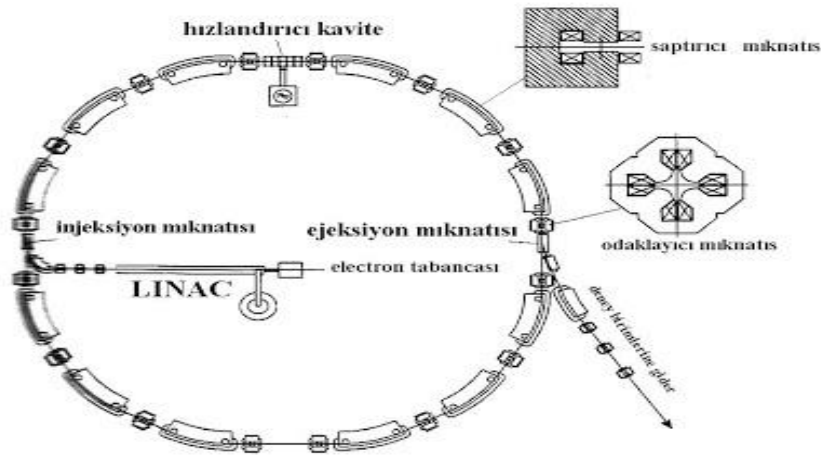
Radyoterapide kullanılan siklotronlar, ışının menziline ve yoğunluğunu enerji düşürücülerle değiştirerek herhangi bir derinlikteki tümörleri tedavi etmek için yeterli olacak yaklaşık 250 MeV'lik (sudaki menzili 38 cm) maksimum enerjiye sahip proton ışınlarını üretmek için tasarlanmış sabit enerjili makinelerdir. Enerji düşürücüler, proton menziline uygun şekilde düşürmek ve aynı zamanda herhangi bir derinlikteki tümörleri tedavi etmek için uygun SOBP ışınlarını oluşturmak üzere kaydırılmış Bragg tepe noktalarının diferansiyel ağırlığını elde etmek için değişken kalınlıkta ve genişlikte plastik malzemelerden oluşur (Khan ve Gibbons, 2014).

Bir parçacık yukarıdaki işlemle belirli bir enerji değerine kadar hızlandırılabilir. Görelilik teorisine göre, parçacık yüksek hıza ulaştığında, hızının artmasına bağlı olarak kütle kazanır. Bu durum, parçacığın  $D_s$ 'ye uygulanan

alternatif potansiyelin frekansı ile adım dışına çıkmasına sebep olur. Bu problem, parçacık kütleindeki artışı telafi etmek için potansiyelin frekansının ayarlandığı senkrotronlarda çözülmüştür. Ayrıca siklotronlar tıpta belirli radyonüklidlerin üretimi için bir parçacık hızlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Yakın zamanlarda ise nötron ışınlarının üretilmesi için kullanılmaya başlanmıştır (Khan ve Gibbons, 2014; Paganetti ve Boldfelt, 2005; oncolink.org, 2019).

## b. Sinkrotron

Sinkrotron içerisinde  $B=0$ 'dan başlayan bir mıknatıs olmadığı için parçacıklar  $E=0$ 'dan başlayarak hızlanamazlar. Bundan dolayı, parçacıklar önce doğrusal hızlandırıcılarda belli bir enerji değerine kadar hızlandırıldıktan sonra sinkrotrona aktarılırlar. Sinkrotronlarda parçacıkların yüksek enerjilere ulaşabilmesi için önce sabit R yarıçapında tutulmaları gerekmektedir. Doğrusal bir hızlandırıcıda hızlandırılarak sinkrotrona aktarılan 3 ila 7 MeV'lik bir proton ışını, ışının dairesel yolu boyunca yolu üzerinde bulunan mıknatısların hareketi ile dar bir vakum tüp halkasına enjekte edilerek dolaştırılır. Proton ışını, dolaşan protonların frekansına uygun bir frekansa sahip sinüzoidal bir voltaj ile çalıştırılan radyofrekans (RF) boşlukları boyunca tekrar tekrar hızlandırılır. Protonlar, mıknatısların bükülme hareketi ile tüp halkası içinde tutulur. Işın enerjisindeki artışla eşzamanlı olarak manyetik alanın gücü ve RF frekansı artırılır. Işın istenilen enerjiye ulaştığında ise düzenek içerisinden çıkarılır (Khan ve Gibbons, 2014; nptc.city.nagoya.jp, 2019; oncolink.org, 2019).



Şekil 4. 9 Sinkrotronun çalışma prensibini gösteren şematik bir diyagram

Kaynak: studylibtr.com, 2019

Sinkrotronlar yüklü parçacıkları tedavi için gereken enerjilere hızlandırmak için siklotronlara göre belirgin bir avantaja sahiptir. Yani, bir sinkrotron, enerji düşürücülere gerek olmadan SOBP ışınlarını istenen herhangi bir derinlikte üretebilir. Siklotron ise sabit bir maksimum enerjide çalışır. Siklotronda daha yüzeysel tümörleri tedavi etmek ve herhangi bir derinlikte SOBP ışınları oluşturmak için enerji parçalayıcılar (düşürücü) gerekir. Enerji düşürücüler daha fazla nötron kontaminasyonu üretimine neden olduğu için, ışın üreten ekipmanın çevresinde daha fazla koruma gerektirdiği için ve enerji düşürme sistemindeki metal kolimatörlerden daha yüksek tedavi sonrası radyoaktivite gösterdiği için genellikle birçok bakımdan sorunludur (Khan ve Gibbons, 2014; nptc.city.nagoya.jp; oncolink.org, 2019).

## **2. Proton Işını Taşınımı Hattı**

Protonlar hızlandırıcıdan çıktıktan sonra hastaya teslim edilmek üzere, proton ışınını şekillendiren, odaklayan ve uygun tedavi odasına yönlendiren bir dizi mıknatıstan oluşan bir ışın taşıma sistemi boyunca hareket eder. Protonlar hızlandırıcıdan monoenerjik, ince bir proton demeti şeklinde çıkarlar. Proton ışınını taşıyan ışın hattının bir parçası olan bükme mıknatısları sadece monoenerjik ışınları bükülebilir. Bu yüzden protonlar monoenerjik bir formda yönlendirilmelidir. Proton ışını ışın çizgisi içindeki bir boşlukta hareket eder ve ışını hem saptırabilen (dipol mıknatıslar) hem de odaklayabilen (quadripol mıknatıslar) çeşitli mıknatıslar tarafından yönlendirilir. Bu mıknatıslar, farklı enerjilerin ışınlarını yönlendirmek için tam olarak kontrol edilebilir. Ayrıca birçok tesis sadece bir hızlandırıcı kullanarak birden fazla gantriye ışın sağlar. Bu ışın hatları çok sayıda kola sahiptir ve bükme mıknatıslarının hassas kontrolü her bir gantriye ayrı ayrı ışın iletimi için kullanılabilir. Işın bir seferde sadece bir gantriye'ye temin edilebilir. Bu yüzden gantriler arasındaki ışın kullanımını en üst düzeye çıkarmak için her bir gantriye'ye ışın dağıtımını optimize etmek için algoritmalar geliştirilmiştir. Halen, çoğu klinik merkezde ışın, yöneticiler tarafından manuel olarak, hastanın tedavi edileceği tedavi odasına yönlendirilir (Paganetti ve Boldfelt, 2005; oncolink.org, 2019).

### **a. Enerji Seçim Sistemleri**

Proton ışınının enerjisi, çeşitli şekillerde modüle edilebilir. Senkrotronlar gibi değişken enerjili protonlar üretebilen hızlandırıcılarda protonlar, uygun enerjiye

kolayca çıkarılabilir. Bununla birlikte, sabit enerjili siklotronlar gibi mono-enerjik ışınlar üreten hızlandırıcılarda, proton ışınının enerjisini değiştirmek için bir ışın indirgeyici (degrader) kullanılabilir. Bu enerji seçim sistemi (ESS), birkaç farklı düşük enerji üretmek için siklotron tarafından üretilen ilk ışını düşürür. Bu sistem ışın enerjisini doku içerisindeki çeşitli derinliklerin tedavi edilebileceği şekilde modüle edilmesine izin verir. Şu anda, 250 MeV proton demeti ile yaklaşık 40 cm'lik derinlikler, bir düşürücü kullanılarak tedavi edilebilir, bu da daha yüzeysel derinliklerin tedavi edilmesine izin verir. Proton ışınının enerjisini düşürmek için genellikle saçılmayı en aza indirirken, ışını azalttığı için grafit gibi düşük atom numaralı bir Z materyali kullanılır. Bu Z malzemelerinin kullanılmasına rağmen, hala ışının azalmasından kaynaklanan kayda değer ışın azalması (atenüasyonu) ve saçılması vardır ve saçılmayı en aza indirmek için **koruyucu(shielding)** kullanılır (oncolink.org, 2019).

Tedavi için hızlandırılan monoenerjik bir proton, tedavi kafasına ulaşmadan önce enerji seçim sistemi içerisinde yer alan ışın indirgeyiciler tarafından enerjisi düşürülerek istenilen derinlikleri tedavi edebilecek şekilde modüle edilir bu tür bir düzenek Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



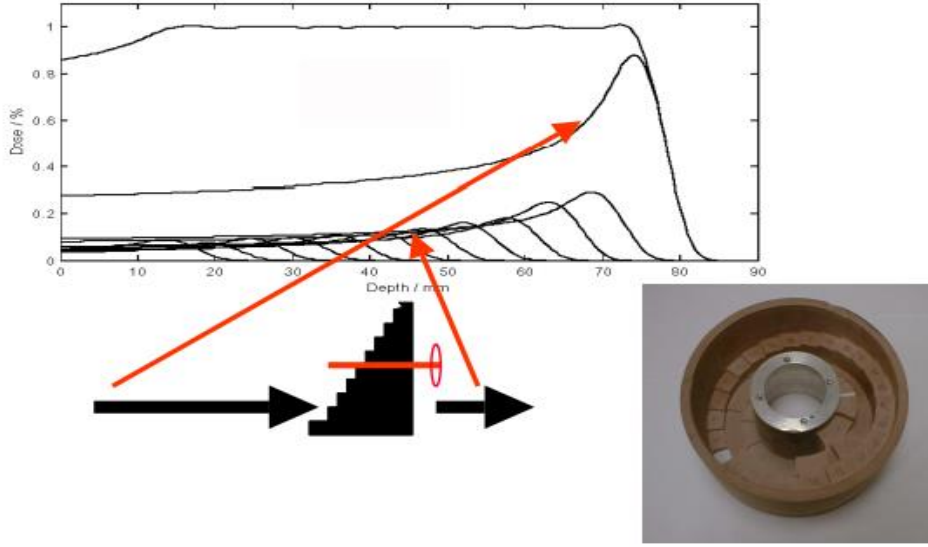
**Şekil 4. 10** Proton ışını hattı ve enerji seçim sisteminin bir kısmını gösteren bir görsel  
**Kaynak:** Paganetti ve Boldfelt, 2005

#### **b. Tedavi Nozülü ve Menzil Modülasyonu**

Tedavi için istenilen proton ışını enerjisi üretildikten sonra hastaya iletmek için çoklu bileşenlerden oluşan ağızlıklar (nozül) kullanılır. Proton ışını tedavi kafasına ya da nozülüne girdiğinde monoenerjiktir. Bozulmamış tepe olarak adlandırılan böyle bir ışının Bragg tepe noktası dolayısıyla derinliği çok dar

olduğundan tümörün sadece küçük bir kısmını Bragg tepe noktasıyla kapsar. Bu yüzden klinik olarak yararlı değildir. Böyle bir ışının tümörün tamamını saracak şekilde 'yayılması' gerekir. Bragg zirvesini çoklu derinliklere yayabilecek (yayılmış Bragg piki) birden fazla enerjili bir ışın oluşturmak için bir menzil modülatörü tekerleği kullanılabilir (Khan ve Gibbons, 2014; Mohan ve Grosshans, 2017:26-44).

Nozül, azaltılmış yoğunluk ve menzillerdeki bozulmamış tepe noktalarını birleştirerek bir SOBP oluşturan, proton ışınının yolunda dönen bir menzil modülasyon sistemi ile donatılmıştır. Menzil modülatörünün çarkı dönüşü sırasında önceden belirlenmiş açılarda olay ışını kapatıp tekrar tekrar açarak, bozulmamış tepe noktalarının art arda azalan menzil ve yoğunluğa sahip kombinasyonu istenen SOBP'yi yaratır (Şekil 4.11). Çark, polisitren gibi çeşitli açısız genişliklere sahip değişken kalınlıkta plastiklerden oluşur. Çark kalınlığı belirli bir segmentte sabit olup art arda bir segmentten diğerine artar. Bozulmamış zirvenin su-eşdeğer menzili, bir segmentteki plastiğin su-eşdeğer kalınlığına bağlı olarak eşit bir miktarda azaltılırken, segmentin artan genişliği nedeniyle ışının yoğunluğu da azaltılır. Menzil modülatör tekerleği (RMW), SOBP doz dağılımını hastanın istenen yerine getirmek için menzil kaydırıcı plakalar, ışını yaymak ve düzleştirmek için lateral boyutlarda saçıcı filtreler, doz izleme iyon odaları ve hastalara özgü alan aralığı ve menzil kompensatörünü monte etmek için bir tertibat gibi birçok bileşenden oluşur. Nozül bileşenleri standart değildir, farklı hızlandırıcılar arasında değişebilir. SOBP, maksimum doza göre distal ve proksimal %90 doz değerleri arasındaki genişlik ve distal %90 doz pozisyonunda ölçülen menzil arasındaki genişlik olarak ölçülen modülasyon genişliği ile belirlenir. SOBP ışın parametreleri, her bir tedavi alanı için tedavi planlama sistemi tarafından üretilir. SOBP ışınının lateral boyutları, mümkün olan maksimum SOBP menzili 2 cm'yi aşan eşdeğer duvar kalınlığına sahip pirinçten imal edilmiş bir alan açıklığı ile şekillendirir (Khan ve Gibbons, 2014; Mohan ve Grosshans, 2017:26-44).



**Şekil 4. 11** Menzül modülatörü tekerleği kullanılarak SORB ışınının elde edilmesi  
**Kaynak:** Paganetti ve Boldfelt, 2005

Modülatör tekerleği daha büyük tümörlerin tedavi edilebileceği şekilde Bragg zirvesinin yayılmasına yol açan çeşitli enerjilerin protonlarını yaratır. Bununla birlikte, modülatör tekerleğinin birkaç sınırlaması vardır. Modülatör tekerleği, etkili olduğu sınırlı sayıda proton enerjisine sahiptir ve sadece yayılmış Bragg tepe noktasının verilen tek bir genişliğini oluşturabilir. Bu nedenle, çok sayıda modülatör tekerleği gerekli olacaktır. Ancak, bu sayı akım modülasyonu kullanılarak azaltılabilir (oncolink.org, 2019).

Proton ışını, tedavi alanının genişliğini değiştiren modülatör tekerleğinin devri sırasında belirli noktalarda kapatılabilir. Bu, sistemi daha karmaşık hale getirmenin yanı sıra tedavi sürelerinin (ışın tedavinin bir kısmı için kapalı olduğundan) artmasının dezavantajına da sahiptir. Işın akımı ayrıca, modülatör tekerleğinin dönüşüyle kesin olarak değiştirilebilir; bu, gereken modülatör tekerleği sayısını daha da azaltabilir. Bununla birlikte, sistemin karmaşıklığı daha da artmaktadır. Bu tekniğin kullanılması ayrıca çok hassas bir akım detektörü ve akımda çok kararlı ve doğrusal olan değişiklikler gerektirir (oncolink.org, 2019).

### c. Gantri

Proton ışını, ışın hattını kullanarak oluşturulduktan ve tedavi odasına yönlendirildikten sonra, protonların tümörü tedavi etmek için tam olarak yönlendirilebileceği çeşitli yollar vardır. Bu yollardan biri, hasta çevresinde 360 derece dönebilen ve radyasyonun tek bir düzlem içerisinde herhangi bir açıdan



iletmesini sağlayan bir gantri kullanmaktır. Ayarlanabilir bir tedavi masası ile birlikte, hemen hemen istenilen her tedavi açısı elde edilebilir. Geleneksel tedavi masalarından daha fazla esnekliğe sahip oldukları için robotik masaların proton tedavisi ile entegrasyonuna büyük ilgi vardır. Ayrıca, gantrilerin protonları hastaya uygun şekilde yönlendirmek için oldukça büyük (üç kat veya yaklaşık 10 metre yüksekliğinde) olması gerekir ve gantrinin ortasındaki alan, protonların hastaya hassas bir şekilde verilmesi için çok önemli olan görüntüleme ekipmanını alabilecek kadar büyük olmalıdır (oncolink.org, 2019).

Şekil 4.12’de hasta etrafında 360 derece dönerek proton ışını istenilen açıda verilebilmesini sağlayan gantri ve ayarlanabilir bir tedavi masası, ışının hastaya verilmesini sağlayan nozül ve ağızlık gösterilmektedir.



**Şekil 4. 12** Işını, tedavi masasında yatan hastadaki tümöre yönlendirmek için döner bir gantri üzerine monte edilmiş tedavi nozülü ve ağızlık

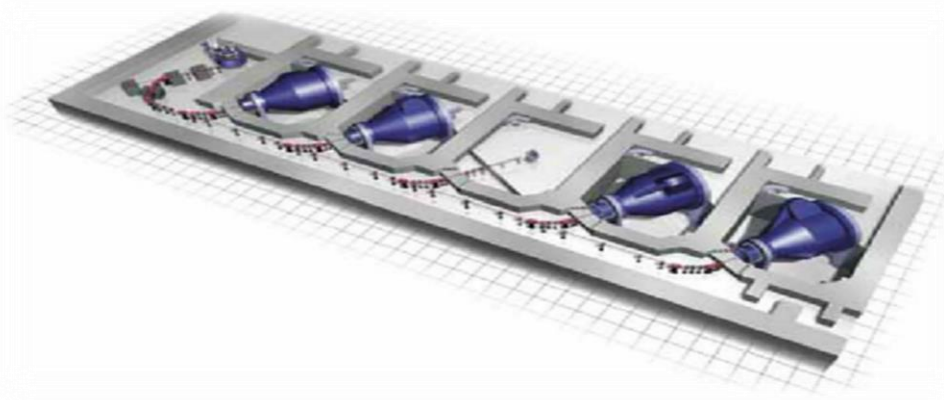
**Kaynak:** Paganetti ve Boldfelt, 2005

Gantri içerisinde yer alan nozülde saçıcılar, absorblayıcılar ve hastaya özgü diğer donanımlar gibi ışın şekillendirme cihazları yer alır. Nozül aynı zamanda alana özgü açıklığın ve kompensatörün ışın eksenini boyunca konumlandırılmasına ve monte edilmesine izin veren bir ağızlığa sahiptir. Son kolimatör veya kompensatör ve hasta arasındaki hava boşluğunu ayarlamak için ağızlık iç içe geçer şekildedir (Paganetti ve Boldfelt, 2005).

## F. Proton Işını İletim Sistemleri

Tek bir proton hızlandırıcısı ile birkaç tedavi odasına proton ışını gönderilebilir (Şekil 4.13). Işın, bükme mıknatısları yardımıyla istenilen enerji değeri seçilerek, istek sırasına veya önceliğe bağlı olarak bir tedavi odasından diğerine otomatik olarak taşınabilir. Işının bir seferde yalnızca bir odaya iletilmesini sağlamak ve yalnızca belirlenen oda ışını almaya hazır olduğunda ışın iletim sisteminin devreye girmesini sağlamak amacıyla bir elektronik güvenlik sistemi kurulmuştur. Işın taşıma sisteminde genellikle çok az ışın yoğunluğu kaybı (genellikle %5'ten az) vardır. Taşıma esnasında parçacığın ışın çapı mümkün olduğu kadar küçüktür. Işın, hasta tedavi odasına girmeden hemen önce tedavi başlığındaki nozülde gereken alan kesitine yayılır (Khan ve Gibbons, 2014).

Çok odalı proton tedavi merkezlerinin kurulmasının ve işletilmesinin yüksek maliyeti göz önüne alındığında, tek odalı sistemler üretilmektedir. Şu anda satıcılar genellikle tek kişilik oda tasarımları sunmaktadır (Mohan ve Grosshans, 2017:26-44).



**Şekil 4.13** Proton ışınının siklotrondan çeşitli odalara taşınımının şematik gösterimi  
**Kaynak:** Khan ve Gibbons, 2014

Günümüzde proton tedavisinde, tek ve çift saçılmayı içeren pasif saçılma, düzgün tarama ve kalem ışını taraması olmak üzere üç ışın iletim tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır (Paganetti, 2018).

### 1. Pasif Işın Yayılımı

Bir proton ışınını istenilen bir alana yaymanın en basit yöntemi yüksek atom numaralı bir saçıcı foilin kullanılmasıdır. Burada saçılan ışın, yaklaşık

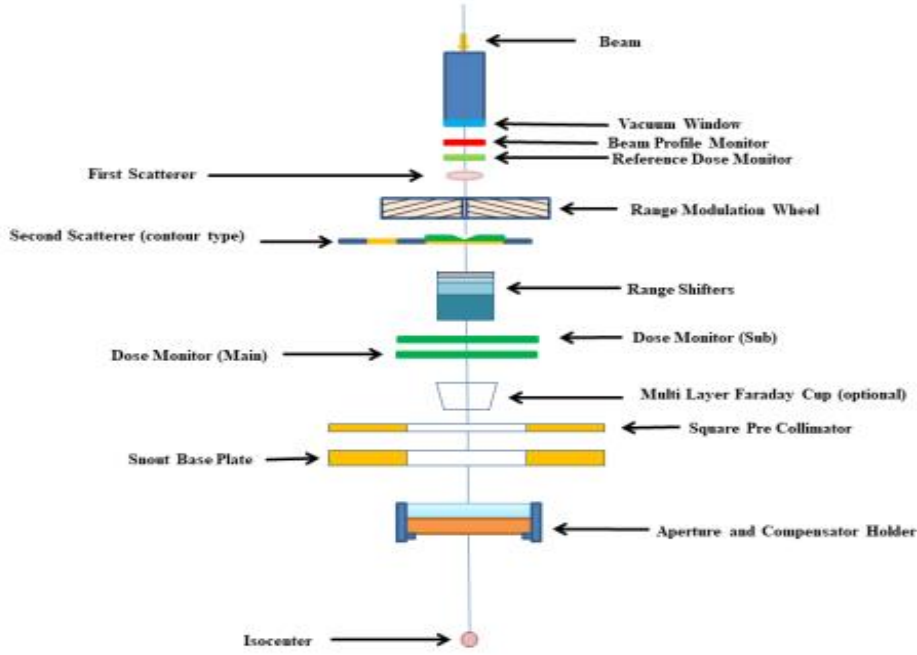
Gaussian yoğunluk dağılımını takip ederek penumbral bölge haricindeki merkezi alanda yaklaşık %5 homojenlik içinde lateral bir profil sağlamak için toplanır. Bu %5'lik kabul edilebilir homojenliğe sahip geniş tedavi alanları elde etmek için çift saçıcı foiller gerekir. Uniform bir kalınlığa sahip birinci foil, ışını geniş bir boyuta yayar ve değişen kalınlıklara sahip ikinci foil ise ışın yoğunluğu profilini homojen bir dağılıma dönüştürür. Pasif sistemlerde, alanı şekillendirmek için özel bloklamaya ihtiyaç duyulur. Tedavi planlama sistemi tarafından oluşturulan veri dosyalarından elde edilen alan taslağı, özel blokama ekipmanından alan açıklıklarını tasarlamak için dijitalleştirilir. Penumbrayı azaltmak amacıyla hasta yüzeyine yakın yerleştirilen alan açıklıkları, insan eli ile kaldırılamayacak kadar büyük ve ağırdır (Khan ve Gibbons, 2014).

Bragg zirvesinin ötesindeki doz çok keskin olduğu için, ışın durdurucu dağılımının izodoz yüzeyinin hedef hacmin distal şekline uyması için derin doza göre uyarlanması gerekir. Plastik veya balmumu gibi düşük atom numaralı malzemeler pasif ışın yayma sistemlerinde, menzil kompensatörleri, external hasta yüzeyindeki düzensizliği, iç doku heterojenliğini ve distal planlanan hedef hacmi (PTV) yüzeylerinin şeklinin aynı anda yerini tutmak için kullanılır. Bu kompensatörlerin tasarımında, hizalama hataları, hasta ve iç organ hareketleri ve PTV ve risk altındaki organların lokalizasyonundaki belirsizlikler de hesaba katılmalıdır. Pasif saçılma sistemlerinde menzil ve alan büyüklüğü birbirine bağlıdır ve bu sebepten pasif saçılma cihazları kullanılarak elde edilen SOBP sabit genişliktedir (Petti, 1997:1289-1300).

Pasif ışın yayma sistemleri ek olarak, Bragg zirvesini, ışın doğrultusunda PTV kalınlığı üzerine baştanbaşa yaymak için menzil modülatörlerini içerir. Menzil modülatörü, ışına art arda daha kalın plastik tabakaları yerleştirmek için dönen, böylece Bragg tepe noktasının diferansiyel geri çekilmesini sağlayan, pervane şeklindeki bir tekerlektir. Her katmanın kalınlığı ve ışına yerleştirilme süresi kontrol edilerek PTV'yi kapsamak için bir SOBP elde edilir (Khan ve Gibbons, 2014).

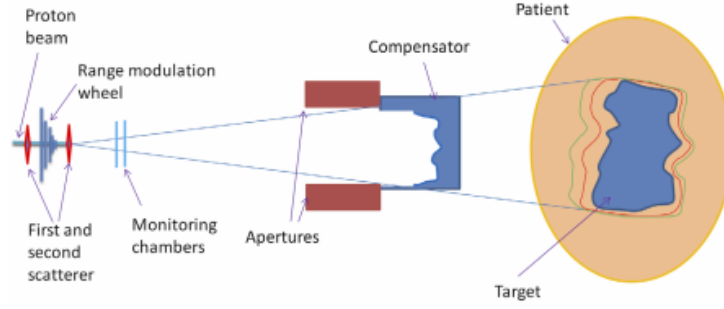
Şekil 4.14 pasif çift saçılma proton tedavi yöntemi sistemine ait menzil modülatörü sistemi bileşenlerinin düzenini göstermektedir. Proton ışını, enerji seçim sistemi ve proton hattından geçtikten sonra tedavi kafasına (nozül) girer. Birinci saçıcıda lateral olarak bir miktar saçılır ve menzil modülatörü tekerlerğine girer. Burada istenilen hedef derinliğini kapsamak için çeşitli enerjilere sahip birkaç proton enerjisi elde edilir ve ışının hedefi lateral olarak kapsamasını sağlamak amacıyla

ikinci saçıcıda tekrardan saçılır. Daha sonra menzil değıştirciden geçer. Işın izleme odaları, ışın pozisyonundaki sapmaları tespit eder, toplam ışın akımını ölçer ve ışın büyüklüğünü ve düzgünlüğünü kontrol eder. Kolimatörden geçerek tümör hacmine göre şekillenir. Işın hastaya verilmeden önce son olarak kompensatör ve açıklıklar ile şekillenerek izosentra gelir. Işın burada hastaya verilmeye hazır durumdadır.



**Şekil 4. 14** Pasif çift saçılımı proton tedavisinde bir modülatör sistemi bileşenlerinin düzeni **Kaynak:** Arjomandy, vd. 2019:678-705

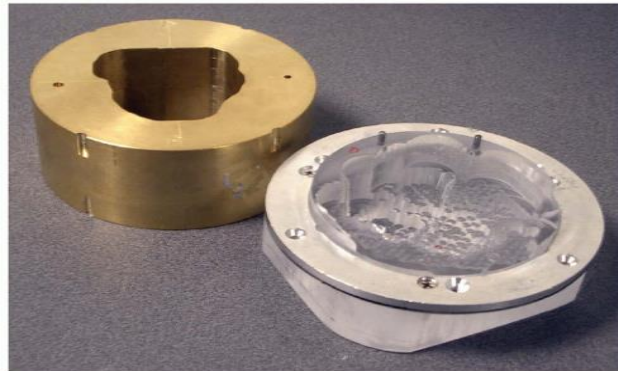
Şekil 4.15'te pasif saçılma sisteminde proton ışınının genişletildiği ve üç boyutlu tümör hacmine uygun hale getirildiği alan şekillendirici sistem elemanları daha basit bir şekli gösterilmektedir. Bu yöntemde hızlandırılmış monoenerjik proton demeti yüksek atom numaralı birinci ve ikinci saçıcı levhalar ile saçılarak lateral olarak genişletilir. Lateral olarak saçılan proton demetlerinin Bragg pikleri menzil modülatör çemberi kullanılarak hedef hacmin tüm derinliğini kapsayacak şekilde genişleterek bir SORB oluşturulur. Genişletilmiş tüm bu Bragg pikleri menzil değıştirci plakalar ile derinlik boyunca kaydırılır. Hedef hacmin distal kısmının radyasyon alanının distal kısmı ile uyumunu sağlamak amacıyla hastalara özel kompensatörler kullanılır.



**Şekil 4. 15** Işın modifiye edici ekipman (açıklıklar ve kompensatör) ve bir Yayılmış Bragg Zirvesi dozu üreten bir modülasyon çarkı **Kaynak:** Arjomandy, vd. 2019:678-705

#### a. Pasif Işın Yayılımı Protonları için Alan Şekillendirme

Uygun kenar boşlukları elde etmek ve lateral olarak hedef hacmin şekline doz dağılımını uygun hale getirmek için, en yüksek enerjiye sahip olay protonlarını absorbe etmek için genellikle yeterli kalınlıkta pirinç bloklarından (2 cm ila 8 cm) yapılmış bir açıklık kullanılır. Pasif olarak saçılan ışının yayılmış Bragg tepe noktası hedefin distal şekline uyan bir doz dağılımı oluşturmak için, genellikle Lucite gibi neredeyse suya eşdeğer bir malzemeden yapılan bir menzil kompensatörü kullanılarak daha iyi şekillendirilir (Mohan ve Boltfeld, 2011:440-464).



**Şekil 4. 16** Prinçten yapılmış bir açıklık ve polimetil metakrilat'dan yapılmış menzil modülatörü **Kaynak:** radiologykey.com, 2019

Menzil kompensatörü, ışın enerjisini değişken miktarlarda düşürmek üzere tasarlanmıştır. Yüzey düzensizlikleri ve doku inhomojenlikleri dikkate alınarak yapılan her noktadaki kompensatör kalınlığının hesaplanmasında, proton kaynağından kompensatör noktasından distal kenara doğru ışın boyunca hedefin distal kenarına su eşdeğeri bir yol belirlenir. Nozuldeki son element kompensatördür. Hasta ile kompensatör arasındaki hava boşluğu, tedavi başlığının ucunu ("burun")

hastaya yaklaştırarak penumbrayı azaltmak için en aza indirgenir. Her ışın için açıklık ve kompensatör planlama sistemi tarafından tasarlanır ve tasarım bilgisi, bu cihazları bilgisayar kontrollü freze makineleri kullanarak imal etmek için kullanılır. Pasif saçılmış ışın için SOBP genişliği tüm alan boyunca sabit olacak şekilde tasarlandığı için pasif saçılma, hedefe yakın doz dağılımı üzerinde kontrol sağlamaz. Son derece düzensiz bir distal kenarı olan bir hedef için bu, hedefe yakın bir miktarda yüksek dozda aşırı miktarda bir hacme yol açabilir (Mohan ve Boltfeld, 2011:440-464).

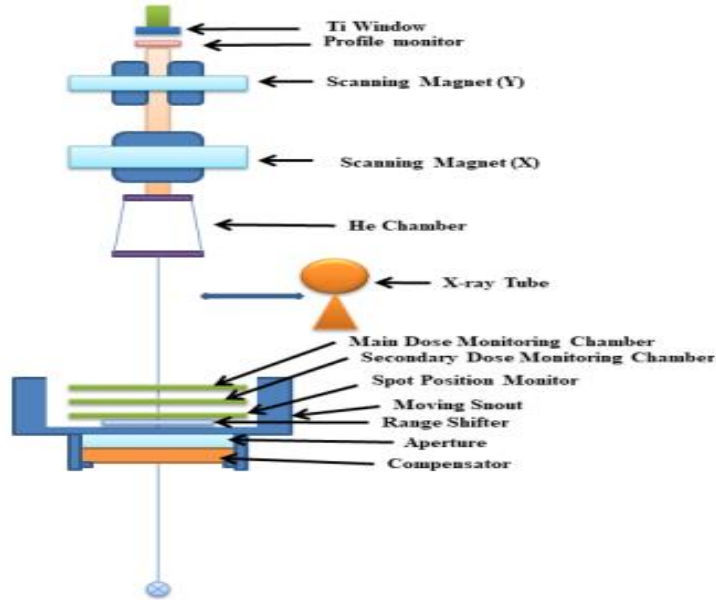
## **2. Kalem Işını Tarama (PBS)**

Pasif ışın yayılımı yöntemindeki sorunlardan biri, menzil ve alan boyutunun birbirine bağımlılığıdır. Kabul edilebilir bir homojenlikte uniform alanlar elde etmek için, saçıcı foil kalınlığının artırılması gerekir. Bu da ışın enerjisinin azalmasına veya tedavi menzilin kaybına neden olur. Kalem ışını taraması ile bu sorun giderilebilir. Örneğin, dar bir proton ışını manyetik olarak tarayarak menzil kaybı olmadan homojen alanlar üretilebilir. Protonlarla ışın taraması ilk defa İsviçre'deki Paul Scherrer Enstitüsü'nde uygulandı. Bu sistemde, ilgilenilen doku bölgesi, üç boyutlu bir hacim elemanları sistemine bölünmüştür (vokseller). Kalem ışını tarama sistemi, Bragg piklerini voksellerin içine yerleştirerek sistem noktalarında belirli dozlar verir. Taranan her ışın için tedavi, enerji başına bir tabaka olan "tabakalar" halinde verilir. Bir katmanın tamamlanması üzerine, sıradaki enerji bir sonrakine değiştirilir. Pasif saçılma ile karşılaştırıldığında, çok daha fazla sayıda yakın mesafeli olay enerjisinin küçük ışınları gerekir (Khan ve Gibbons, 2014; Mohan ve Grosshans, 2017:26-44).

Kalem ışını taraması ile herhangi bir boyutta ve şekilde alanlar üretilebildiği için her tedavi portalı için özel olarak tasarlanmış bir alan açıklığına ihtiyaç duyulmaz. Herhangi bir enerji ve yoğunluğa sahip kalem ışınları mevcuttur. Bu yüzden menzil kompensatörlerine de gerek yoktur. Mekanik şekillendirme cihazlarının kullanılmaması bunların imalat maliyetini düşürür ve bu cihazların yerleştirilmesi için gereken süreyi azaltır, tedavi odasına alanlar arasına girme ihtiyacını ortadan kaldırır ve tedavileri daha verimli hale getirir. Manyetik tarama, ideal konformal proton doz dağılımını oluşturmak için daha fazla esneklik ve kontrol sağlar. Kalem ışını tarama sistemi, ışın yoğunluğunun, alan büyüklüğünün, derinliğin, ışın pozisyonunun ve yönünün bir fonksiyonu olarak bilgisayar tarafından

kontrol edilen doz teslimini sağlar. Tek bir tedavi noktası oluşturmak için birbirinden farklı binlerce kalem ışınının ağırlığını hesaplamak için bir optimizasyon yöntemi kullanılır. Bu yüzden optimal olarak ağırlıklı Bragg tepe noktaları, hedef hacme uniform bir doz vermek için üç boyutlu olarak saçılır (Khan ve Gibbons, 2014; Mohan ve Grosshans, 2017:26-44).

Şekil 4.17, Kalem ışını tarama yönteminin bileşenlerini gösterir. Nozüle giren bir enerji dizisinin ince ışınları, üç boyutlu bir doz dağılımı modeli oluşturmak için lateral olarak bir çift x ve y-mıknatısı tarafından yayılır. Mıknatısın sağladığı alan kuvveti, Bragg ışını piklerinin (“noktalar”) hedef hacimle sınırlandırılması için ayarlanır. Bir tedavi planlama sistemi kullanılarak hesaplanan ışın demetinin yoğunluğu, yüksek ve homojen doz paterninin hedef hacme uygun hale getirilmesi ve kritik normal dokuları uygun şekilde korumak için optimize edilmiştir. Çeşitli ışın izleme sistemleri proton ışınının pozisyonundaki sapmaları tespit eder, toplam ışın akımını ölçer ve ışın büyüklüğünü ve düzgünlüğünü kontrol eder. Işın giriş konumundan izosentere giden yolun bir kısmı, tarama ışınının havada yanıl dağılımını azaltmak için bir helyum odası ile değiştirilir. Bu yöntemde kompensatörler ve açıklıklar nadir olarak kullanılır.



**Şekil 4. 17** Kalem ışını tarama sistemi bileşenlerinin düzeni. Kompensatörler ve açıklıklar nadiren kullanılır **Kaynak:** Arjomady, vd.2019:678-705

Bir hasta veya bir fantomdaki proton ışınları, neredeyse monoenerjiktir ve temel olarak ışınların merkezi eksenine göre konumun dar bir Gauss fonksiyonu olarak dağıtılır. Bir ışının lateral boyutu, Gaussian'ın yarı yüksekliğindeki tam

genişliğinde (FWHM) veya  $\sigma$  cinsinden ifade edilir. Daha keskin bir penumbra ve doz dağılımları üzerinde daha iyi bir kontrole izin verdiği için daha küçük bir FWHM istenir. Havada, daha yüksek enerjili proton kalem ışınları, düşük enerjili olanlardan daha küçük bir FWHM'ye sahiptir. Kalem ışını, bir fantom veya bir hasta gibi bir ortama girdiğinde, FWHM, büyük ölçüde, özellikle proton aralığının sonuna doğru artar (Mohan ve Grosshans, 2017:26-44).

Proton ışın taraması, potansiyel olarak en etkili proton tedavisinin formu olan yoğunluk modülasyonlu proton tedavisi (IMPT) için ideal bir yöntemdir. Fotonlardaki yoğunluk modülasyonlu radyasyon tedavisinde (IMRT) olduğu gibi, IMPT'de çoklu portlar kullanılır. Her bir port homojen olmayan proton akı dağılımı ile tasarlanmış olup tüm alanlar birleştirildiğinde, hedef hacme homojen bir doz verilir (Mohan ve Boltfeld, 2011:440-464).

Taranan her bir ışın için hedef hacim içindeki bir nokta matrisi için konumlar ve yoğunluklar (monitör birimleri cinsinden) istenen doz dağılımının kabul edilebilir veya mümkün olan en iyi şekilde tahmin edilmesi için tedavi planlama sistemi tarafından belirlenir (Mohan ve Grosshans, 2017:26-44).

Kalem ışını taraması hem geleneksel hem de IMPT teknikleri için kusursuz ve verimli bir proton ışını iletme yöntemidir. En büyük avantajı ise, saçıcı foiller, alan açıklıkları ve fiziksel menzil kompensatörleri gibi alana özgü hiçbir donanım gerektirmemesi ve sonraki alanların tedavi odasına girmeye gerek kalmadan otomatik olarak iletilmesidir. Kalem ışını taramasının dezavantajı ise hem geleneksel hem de IMPT teknikleri için organ hareketine pasif ışın saçılma yöntemlerinden daha yüksek hassasiyet göstermesidir. Yani, IMPT, IMRT'de de olduğu gibi, ışın iletimi sırasında geçici olarak organ hareketi ile eşzamanlı olmaz (Khan ve Gibbons, 2014). Kalem ışını taraması yönteminde organ hareketi problemine karşı koyma stratejileri arasında,

- (a) doz dağılımı üzerinde istatistiksel olarak ortalama bir etki elde etmek için dozu organ hareket süresi boyunca birçok kez 'yeniden boyamak';
- (b) Tarama hızını arttırmak ve böylece hedef hacim üzerindeki tekrar boya sayısını arttırmak, hareket hatasını daha fazla rasgele dereceye düşürmek ve daha iyi ortalama istatistikleri almak için daha da azaltır.
- (c) ışın iletimini hastanın solunum döngüsü ile senkronize etmek,
- (d) tedavi sırasında tümör takibi yer alır.



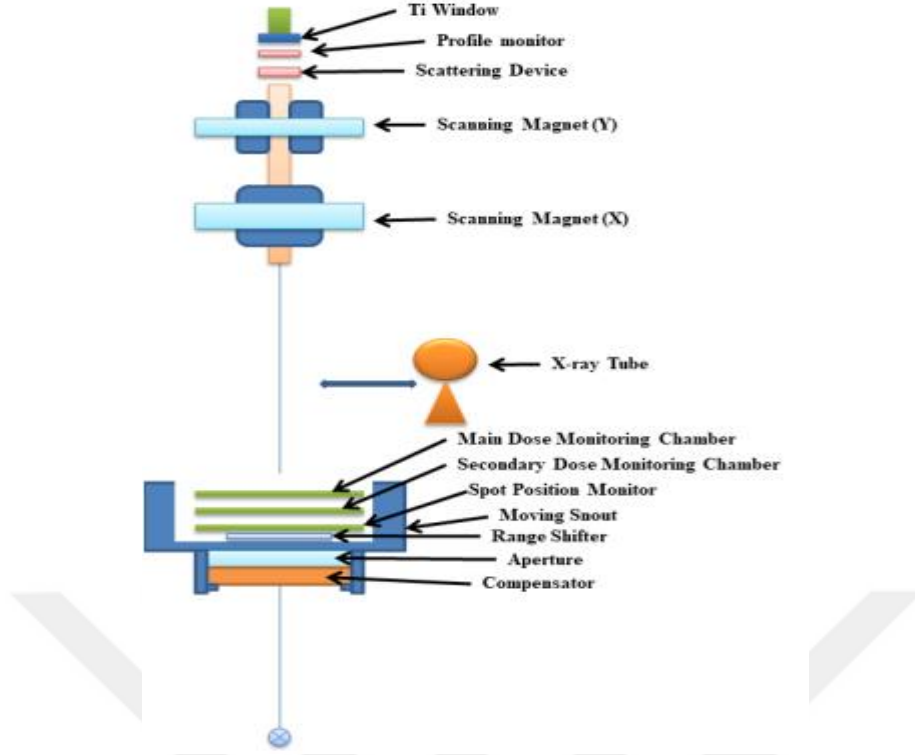
İntrafraksiyon organ hareketi sorunu ise hem foton hem de proton IMRT için ortakdır (Philipps, vd.1992:223-234; Webber, vd. 2000:3627-3641; Gueulette, vd. 2005:838-845).

### **3. Uniform (Düzgün) Tarama (US)**

Düzgün tarama sistemleri saçılma ve PBS teslimatından gelen kavramları paylaşır. Işınımı lateral olarak yaymak için saçılma sistemlerinde olduğu gibi fiziksel bir saçıcı kullanmak yerine, US sistemleri, tedavi alanında göreceli olarak büyük bir noktayı (6-20 mm havada izosentrda) yüksek hızda dağıtmak için tarama mıknaatılarını kullanır. Bazı US sistemleri, ışın nokta boyutunu kontrol etmek için ilk saçıcıyı kullanırken, diğerleri sadece manyetik optiklerden istenen koşulu elde eder (Arjomandy, vd.2019: 678-705).

Düzgün tarama modelleri arasında Lissajous, dairesel, raster, üçgen ve spiral yapılandırmaları bulunur. Spot büyüklüğü, tarama sıklığı ve model aralığı ışın enerjisine göre değişebilir. Düzgün tarama sistemleri, sabit enerjili protonların önceden tanımlanmış bir yoğunluk oranında, bir kerede belirli derinliklerde ayrı ayrı tabakalara ayrı ayrı depolandığı enerji istifleme yöntemini kullanır. Makul bir genel tedavi süresi elde etmek için, tabakadan tabakaya hızlı bir şekilde geçilmesi gerekir. Bu sebeple, şu anda, katman değişimi, bir dizi aralık değiştirici ve/veya aralık modülatör tekerleği ile nozülde yapılır. Daha yakın zamanlarda, ışın enerjilerini saniyenin onda birinden daha kısa sürede değiştirmenin mümkün olduğu gösterilmiştir. Düzgün tarama, bir miktar saçılma ve enerji bozulması gerektirir ve bu nedenle nozüldeki bazı materyaller gereklidir ( Farr, vd.2008: 4945–4954; Chu, vd.1993:68; Koschik, vd.2015).

Şekil 4.18'de Uniform tarama yönteminin tedavi bileşenlerinin düzeni gösterilmiştir. Bu yöntemde kalem ışını yönteminde olduğu gibi, nozüle giren bir enerji dizisinin ince ışınları, üç boyutlu bir doz dağılımı modeli oluşturmak için lateral olarak bir çift x ve y-mıknaatısı tarafından yayılır. Mıknaatıs kuvvetleri, Bragg ışını piklerinin hedef hacimle sınırlandırılması için ayarlanır. İzleme sistemleri proton ışınının özelliklerinin belirtildiği gibi olmasını ve gerekli dozun doğru bir şekilde iletilmesini sağlar. Saçılma sisteminde olduğu gibi hastaya özgü kompensatörler ve açıklıklar bulunur.



**Şekil 4. 18** Uniform tarama için tedavi bileşenlerinin düzeni  
**Kaynak:** Arjomady, vd.2019:678-705

Saçılma sistemlerinde olduğu gibi, alan kenarlarını tanımlamak için genellikle hastaya özgü açıklıklar gerekir. Açıklıklara olan ihtiyacı ortadan kaldıran küçük bir nokta tarama sistemiyle tek tip bir tarama sistemi önerilmiştir. Her iki uniform tarama sistemi türünde, enerji katmanları düzgün düzlemler halinde iletilir. Kompansatörler, dozu hedefin distalindeki dokularda azaltmak için iki boyutlu menzil değiştirici (range shifting) sağlar (Arjomady, vd.2019:678-705).

Bu sistemdeki saçılma malzemesindeki azalma, nötron üretimini azaltır ve saçıcı dağıtımda kullanılan daha verimli parçacıkları kullanır. Ancak düzgün tarama, bu açıdan kalem ışını taramasından daha üstün değildir. Saçıcı bir sistemde, alana özgü nötron kaçağı, tedavi için kullanılacak saçılan ışın ile orantılıdır. Düzgün tarama sisteminde, nötron sızıntısının oranı, yararlı ışını en verimli, alana özgü tarama modeliyle optimize ederek ve düzgün tarama alanlarının aşırı tarama miktarını sınırlayarak azaltılır (Anferov, 2009: 3560–3567; Hecksel, vd. 2010: 326–330; Fitzek, vd.2010:2910–2917). Işını yanal olarak yaymak için saçıcı kullanan sistemlerle karşılaştırıldığında US sistemleri aynı hızlandırıcı çıkış enerjisi için daha derin bir derinliğe nüfuz edebilir. Çünkü nozüldeki giriş yolunda daha az malzeme vardır. Düzgün tarama, daha büyük bir alan boyutu (izocenterde  $30 \times 40 \text{ cm}^2$  'ye

kadar) sağlayabilir. Uniform taramayla verilen gerçek doz dağılımı, US'da kullanılan katman istifleme yöntemlerinin zaman bağımlılıklarından dolayı saçıcı ışın iletme tekniği kullanıldığında organ hareketine karşı daha duyarlı olabilir (Su, vd.2012: 649–663).

### **G. Proton Tedavi Planlaması ve Plan Değerlendirmesi**

Protonlar için radyasyon tedavi planlamasının temel prensipleri foton ve elektronların tedavi planlamasının prensipleri aynıdır. Tedavi planlaması, üç boyutlu görüntüleme veri setinin elde edilmesini, hedef hacimlerin ve risk altındaki organların tanımlanmasını, bir veya daha fazla ışının ayarlanmasını, ışın açıları ve enerjilerin seçilmesini, alan açıklıklarının tasarımını, tekrarlamalı veya ters planlama yoluyla tedavi parametrelerinin optimizasyonunu, belirli bir vakanın karmaşıklığına bağlı olarak izodoz dağılımlarının ve doz-hacim histogramlarının (DVH'ler) vb. gösterilmesini içerir. Seçilen planın planlama sistemi çıktısı, planı uygulamak için ışın koordinatları, açıları, enerjiler, hasta setup parametreleri, izodoz eğrileri, DVH'ler ve dijital olarak yeniden oluşturulmuş radyografiler gibi gerekli tedavi parametrelerini içerir. Protonlarda, hızlandırıcı tipine ve ışın dağıtım sistemine bağlı olarak menzil kompensatörlerinin ve diğer cihazların inşası için ek veriler sağlanır (Khan ve Gibbons, 2014).

Işın menziline sonunda, lateral alan kenarlarında ve hesaplanan tomografi tabanlı su eşdeğeri derinliklerde belirsizliklerdeki çok keskin doz düşmesi nedeniyle, hesaplanan ışın aralıkları, hasta setup'u, hedef lokalizasyonu ve hedef hareketi, protonlar için fotonlara göre daha büyük önem taşımaktadır. Bundan dolayı, protonlar için tedavi planlama sürecinin büyük bir kısmında bu belirsizlikler dikkate alınmalıdır. Ek olarak, menzil kompensatörünün "smearing" gibi düzeltici teknikleri, bazı belirsizliklerin etkilerini gidermek için kullanılabilir. Smearing prosedürü, hedefin geometrisine ve hareket belirsizliklerine dayanarak kompensatör boyutlarını smearing mesafesine ayarlamayı ve böylece tedavi sırasında hedef hacim kapsamını sağlamak için menzil profilini kaydırmayı içerir. Bu prosedürün gerekliliği ve karmaşıklığı, proton ışını tedavi planlama sistemlerinin, smearing bir algoritma içermesi ve "(smeared)" menzil kompensatörünün imalatı için detaylar vermesini gerektirmektedir. Her tedavi seansında hedef hacim kapsamını sağlamak için klinik

hedef hacim (CTV) ve menzil smearing etrafındaki uygun marjların bir kombinasyonu esastır (Khan ve Gibbons, 2014).

Ölçülebilir menzil, keskin distal düşme ve saçılma özellikleri proton dozu dağılımlarını intra-fraksiyonel ve inter-fraksiyonel anatomi varyasyonlarına karşı daha hassas hale getirir. Hastalardaki hesaplanan proton menzili, Hounsfield Birimlerinin (HUs) durdurma gücü oranlarına (SPR'ler) dönüşümündeki belirsizlik nedeniyle belirsizdir. Foton tedavisindeki geleneksel uygulama, CTV'nin tedavi setup'ı ve radyoterapi süreci boyunca anatomi varyasyonları karşısında öngörülen dozu almasını sağlamak için bir planlama hedef hacmi (PTV) oluşturmak için klinik hedef hacme (CTV) yeterli bir güvenlik marjı atamaktır. Bununla birlikte, protonlar için, menzildeki belirsizlik, ilgilenilen nokta derinliğine ve dolayısıyla her bir proton ışınının yönüne bağlıdır. Ayrıca, anatomik varyasyonlar, sadece sınırların yakınında değil, hedef hacim içindeki doz dağılımını etkiler. Sonuç olarak, CTV-PTV marjlarının belirlenmesinin konvansiyonel uygulaması, proton tedavilerinin planlanması ve değerlendirilmesi için uygun değildir. Benzer marj sorunları risk altındaki organların marjları için de geçerlidir. Protonlar ve fotonlar arasındaki dikkate değer bir diğer fark, foton yoluna yerleştirilen bir zayıflatıcı maddenin foton yoğunluğunu enerji spektrumu üzerinde sadece küçük bir etki ile değiştirmesidir; fakat protonlar için zayıflatıcı, enerjilerini ve dolayısıyla menzillerini değiştirir ve protonların sayısı üzerinde sadece küçük bir etkiye sahiptir (Mohans ve Grosshans, 2017:26-44).

Hedefe proksimal ve distal olarak düşük doz nedeniyle ihtiyaç duyulan ışın sayısı proton tedavisinde fotonlara göre çok daha azdır. Bu protonlar için bir avantaj sayılabilir fakat örneğin doz dağılımlarının kuvveti yönünden zararlı olabilir. Protonlar için tercih edilen ışın yönleri, karmaşık doku heterojenlikleri yoluyla geçişi en aza indiren ve distal tümör kenarına daha kısa yollara sahip olan yönler olmalıdır. Ayrıca, proton menziline sonunda daha yüksek biyolojik etkililik ve proton menzilineki belirsizlik konusundaki endişelerden dolayı, hedefin distal kenarında veya hemen ötesinde, omurilik gibi kritik bir dokuya daha yüksek biyolojik olarak etkili doza neden olabilecek yönlerden kaçınılmalıdır. Bu nedenlerden dolayı, alternatif ışın iletim teknikleri geliştirildi ve geliştirilmeye devam etmektedir (Mohans ve Grosshans, 2017: 26-44).

## 1. Pasif Saçılma Proton Tedavisi'nde Tedavi Planlaması ve Plan Değerlendirmesi

PSPT'deki her ışın için, olay enerjisi ve aralık modülasyonu genişliği (yani, SOBP), hedefi distal ve proksimal olarak kaplayacak şekilde seçilir. Belirsizlikler için lateral güvenlik marjı fotonlarla aynı şekilde hedef hacme belirlenirken, proksimal ve distal marjlar menzil belirsizliğini hesaba katacak şekilde belirlenmiştir (Mohan ve Bortfeld, 2011:440-464).

Lateral ve distal proton doz dağılımını uygun hale getirmek için, her bir ışın için bir açıklık ve bir kompensatör, hedef hacmin lateral ve distal şekline doz dağılımını ve kurulumdaki belirsizlikleri, anatomi varyasyonlarını ve aralığını belirlemek için marjları ayarlamak üzere tasarlanmıştır.

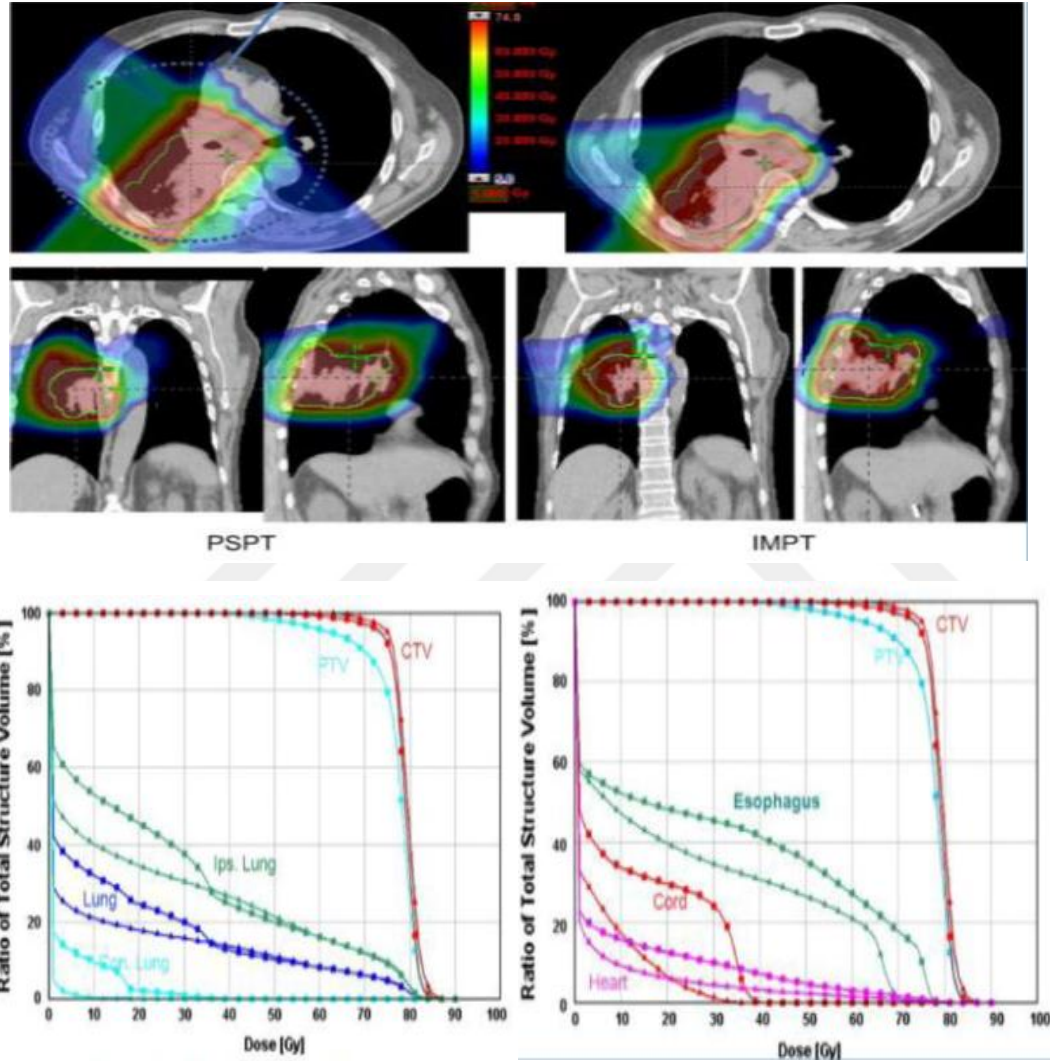
Her ışın için doz dağılımları, tedavi planlama sistemi (TPS) tarafından hesaplanır ve iletilmesi beklenen bileşik en uygun doz dağılımını üretmek için uygun ağırlıkta toplanır. Mevcut teknolojiye yarı-deneysel analitik şekiller ve algoritmalar bu tür hesaplamalar için kullanılmaktadır. Hesaplanan PSPT doz dağılımları, bir seferde bir ışın olmak üzere, BT görüntü bölümleri üzerine üst üste koyulup bakılarak değerlendirilir (Urie, vd. 1984:553-566).

Süreç, her bir ışın için ayrı ayrı, CTV'nin lateral, distal ve proksimal kenarları ile reçeteli izodoz yüzeyi arasındaki mesafelerin, belirlenen lateral, distal ve proksimal kenar boşluklarına eşit veya onlardan daha büyük olduğundan emin olunmasını sağlarken aynı zamanda mesafelerin, normal dokuların gereksiz yere doza maruz kalmayacakları şekilde büyük olmamasını da sağlar. Normal kritik yapıların, yüksek doz izodoz yüzeylerinden yeterli mesafelerde olmasını ve yeterince korunmasını sağlamak için benzer bir işlem kullanılır (Urie, vd. 1984:553-566).

Bir planın bileşik doz dağılımını değerlendirmeye ve rekabet eden tedavi planlarının bileşik doz dağılımlarını karşılaştırmaya da ihtiyaç vardır. Daha önce belirtildiği gibi, PTV (ve risk hacimlerindeki organlar, yani ORV'ler) kavramları proton tedavisi için kesinlikle geçerli değildir. Bununla birlikte, mevcut uygulamada, PTV ve ORV'lerin doz hacmi histogramları (DVH'ler) yaygın olarak kullanılmaktadır. Protonlar için daha uygun olan teknikler klinik olarak geliştirilmekte ve tanıtılmaktadır (Chang, vd.2011: 4707–4713).

Şekil 4.20'de bir akciğer kanseri vakasının PSPT ve IMPT yöntemleri kullanılarak tedavi planları yapılmış ve her iki tedavi yöntemi için kritik organların aldıkları doz miktarları doz-hacim histogramı ile karşılaştırılmıştır. Doz-hacim

histogramında yer alan kare ile gösterilen çizgiler PSPT planını ve üçgen ile gösterilen çizgiler ise IMPT planını gösterilmektedir. Her iki teknik için doz-hacim histogramlarına bakıldığında özefagus, spinal kord ve kalbin PSPT tekniğinde IMPT'ye oranla daha fazla doz aldığı fakat CTV, PTV ve akciğerlerin iki teknik için de yaklaşık aynı doz değerleri aldığı görülmektedir.



**Şekil 4. 19** PSPT ve IMPT doz dağılımları. Kritik normal yapıların korunma zorunluluğu nedeniyle, hedefin yeterli kapsamı PSPT ile sağlanabilir, ancak IMPT ile mümkün olmuştur. PSPT (kareler) ve IMPT (üçgenler) planları için DVH'ler gösterilmektedir **Kaynak:** Chang, vd.2011: 4707–4713

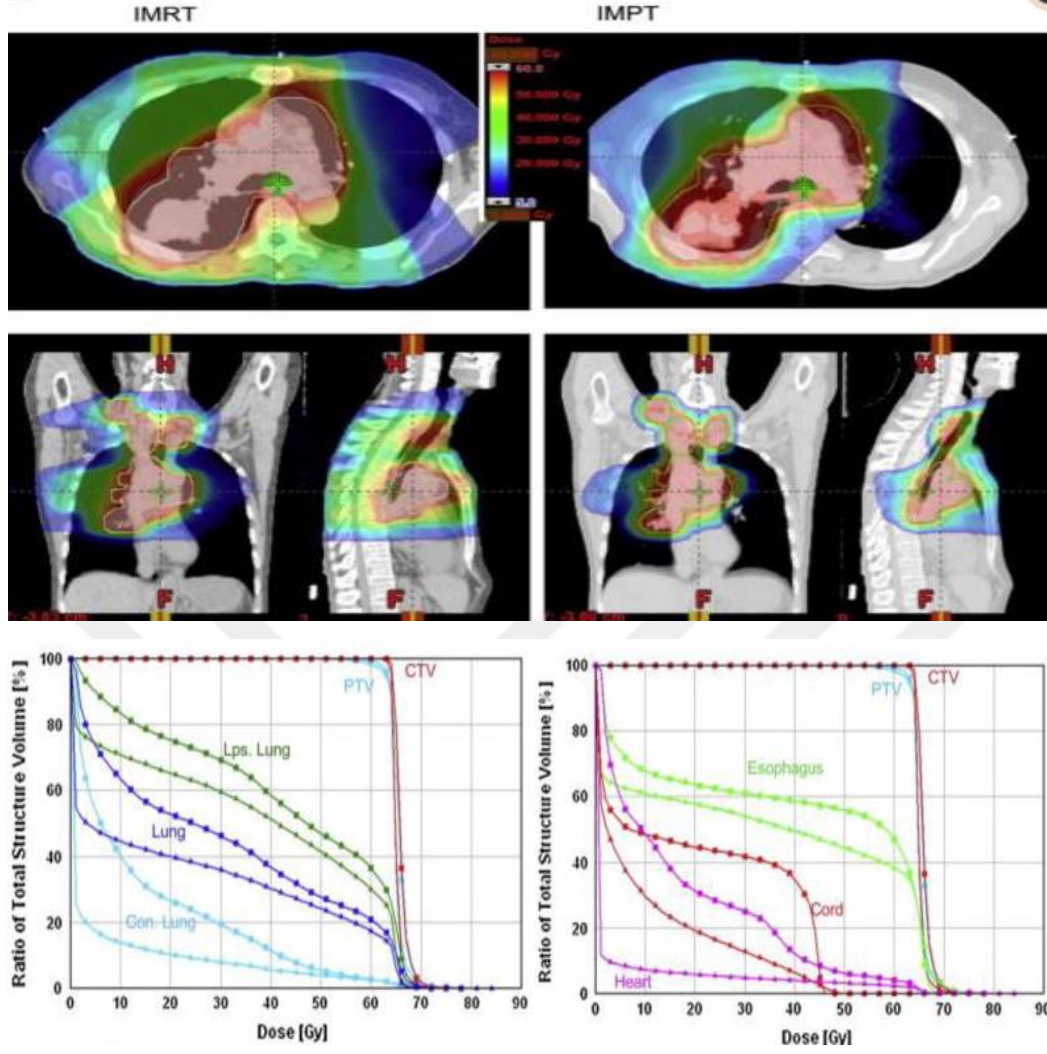
PSPT'de bazen karmaşık bir şekle sahip hedeflerin tedavisinde normal kritik dokuları en iyi şekilde korumak adına 'yamalı alanlar' kullanılır. Örneğin, "L" şeklindeki bir hedefin tedavi edilmesi için, bir alanın distal kenarı bir "geçiş alanı"nın lateral sınırı ile yamalanır. Yamadaki hatalar doz dağılımında sıcak ve soğuk

noktalara neden olabilir. Yama kavşaklarında rölatif homojen dozlar elde etmek için, kavşakları "yumuşatmak" için farklı günlerde çok sayıda yama çifti kullanılır. Benzer şekilde, kranyospinal ışınlamalar için gereken uzun tedavi alanlarının kavşaklı birden fazla alana bölünmesi gerekir. Bu kavşak da fraksiyondan fraksiyona geçilerek hafifletilmelidir.

## 2. Tarama Işınları ve IMPT için Tedavi Planlaması ve Plan Değerlendirme

Proton tedavide bir dizi olay enerjisinin proton ışınlarının manyetik taramasının kullanılması uygun doz dağılımları elde etmek için önemli miktarda ek esneklik sunar. Özellikle, hedef üzerindeki radyasyon dozunu "boyamak" için proton tarama ışınlarının kullanıldığı yoğunlukla modüle edilmiş proton terapisinin (IMPT) verilmesine izin verir (Lomax,1999:185-205). IMPT'nin esnekliği, karmaşık kritik yapılar etrafındaki kirişlerin güvenli bir şekilde bükülmesi ve bu yapıların hedef kapsamdan ödün vermeden daha iyi korunmasının sağlanması için kullanılabilir. Işıncıkların enerjisi, hedefi katman katman boyamak için değiştirilir. Tümörü farklı yönlerden hedef alan çoklu tarama ışınlarından oluşan ışıncıkların yoğunluğu, tümör dozu ile normal doku maruziyetinin sınırlarına karşı en uygun şekilde dengelenmesi için bilgisayar destekli matematiksel yöntemler kullanılarak belirlenir. Proton enerjilerini ve yoğunluklarını kontrol etme kabiliyetinden dolayı, işlem, genel olarak, sadece karşılık gelen foton-bazlı tekniklere (yani, yoğunluk modülasyonlu foton tedavisi) değil aynı zamanda PSPT'ye de çok daha üstün olan doz dağılımları üretmektedir (Chang, vd.2011: 4707–4713).

Şekil 4.21'de bir akciğer kanseri vakası için IMRT ve IMPT yöntemleri kullanılarak tedavi planları yapılmış ve her iki tedavi yöntemi için kritik organların aldıkları doz miktarları doz-hacim histogramı ile karşılaştırılmıştır. Doz-hacim histogramında yer alan kare ile gösterilen çizgiler IMRT planını ve üçgen ile gösterilen çizgiler ise IMPT planını gösterilmektedir. Her iki teknik için doz-hacim histogramlarına bakıldığında kalp, spinal kord, özefagus, karşı akciğer, toplam akciğerin (sol ve sağ) aldığı doz IMPT tekniğinde IMRT tekniğinden belirgin düzeyde daha az olduğu görülmektedir. Her iki yöntem için PTV ve CTV hacminin aldığı doz oranları ise yaklaşık olarak aynıdır. Burada IMPT tekniği ile IMRT tekniğine kıyasla kritik organların daha az bir doza maruz kaldığı söylenebilir.



**Şekil 4. 20** IMRT'ye karşı IMPT doz dağılımları. IMRT için hedefin dışındaki büyük doz banyosu belirgindir. IMRT (kareler) ve IMPT (üçgenler) planları için DVH'ler gösterilmektedir **Kaynak:** Chang, vd.2011: 4707–4713

Radyasyon tedavisindeki amaç hedef hacme homojen bir doz dağılımını sağlamaktır. Burada IMPT'de çoklu alanlar kullanılarak hedefte homojen bir doz dağılımı sağlanması hedeflenir. Düşük bir giriş dozunun olması ve dozun keskin bir şekilde düşmesi sonucu proton menziline sonunda bir dozun olmaması proton tedavisinin foton tedavisine göre avantajları arasında yer alır. Protonların hedef hacim dışında yüksek enerjili X-ışınlarına göre iki ila üç kat daha az enerji (yani integral doz) verdiği çok sayıda tedavi planlama çalışmasında gösterilmiştir. Tümör dozunu ve tümör kontrol olasılığını arttırmak veya hastalık oranını azaltmak için bu doz avantajı kullanılabilir. Genellikle IMPT doz dağılımları, konumlandırma ve hareketteki belirsizliklere PSPT doz dağılımlarından daha duyarlıdır (yani, karşısında daha az dirençlidir). Her bir olay ışınına bağlı doz dağılımı, hedefi yeterince örtecek



şekilde diğer ışınlardan bağımsız olarak tasarlanmıştır. Suda rölatif olarak homojendir ve hedefin distal kenarının ötesinde artı bir marjla sonlandırılır. . Bu yüzden, tüm ışınlardan oluşan bileşik doz dağılımı, pertürbasyona karşı rölatif olarak daha az hassastır. Ek olarak, bulaşma (smearing) PSPT doz dağılımının sağlamlığını kesin olarak arttırır. IMPT'nin belirsizliklere karşı duyarlılığını azaltmak için, “sağlam optimizasyon” teknikleri araştırılmaktadır (Lomax, vd.1999: 257–271).

## **H. Doz Hesaplama Algoritmaları**

Proton ışını tedavi planlaması için çeşitli doz hesaplama algoritmaları geliştirilmiştir. Ticari tedavi planlama sistemleri tarafından kabul edilen bu algoritmalar kalem ışını algoritması, kıvrım/süperpozisyon ve Monte-Carlo yöntemi olmak üzere genel olarak üç ana kategoriye ayrılırlar.

### **1. Kalem ışını algoritması**

Kalem ışını (PB) algoritması sonsuz dar ışınlardaki doz dağılımını hesaplamayı içerir. Verilen alan ince bir ızgaraya bölünmüştür ve kalem ışınları, ışın geometrisini tanımlayan sanal kaynak konumundan çıkan ışın çizgileri boyunca ızgara üzerinde konumlandırılmıştır. Partiküller, elastik olmayan çarpışmalarda enerji bozulmasına ve çoklu elastik saçılma yoluyla lateral yer değiştirmelere maruz kalır. Elastik saçılma etkileşimleri sonucu, kalem ışını doz dağılımı, parçacıklar inelastik çarpışmalar yoluyla tüm kinetik enerjilerini yitirene kadar ortama geçtiği için, lateral boyutlarda kademeli olarak genişler. Kalem ışını algoritması, tüm etkileşimleri ve ortam heterojenliklerini hesaba katarak, ayrı ayrı kalem ışınlarındaki doz dağılımını hesaplar. Hasta üzerinde herhangi bir noktadaki doz, tüm kalem ışınlarının doz katkısının ilgililenilen noktaya toplanması ile beraber hesaplanır. Bir kalem ışınındaki proton akıcılığının lateral yayılımını hesaplamak için kullanılan bir Gauss fonksiyonu, elektronlar için kullanılan kalem ışını algoritmasına benzerdir. Bir kalem ışınındaki proton akıcılığının Gauss dağılımı, akıcılığın ölçülen veya Monte Carlo ile hesaplanmış geniş ışınli merkezi eksen derinlik-doz eğrisi ile çarpılmasıyla doz dağılımına dönüştürülür (Petti, 1992: 137-149).

## 2. Kıvrım/Süperpozisyon

Evrişim-üst üste bindirme yöntemi, birincil fotonların ve birinci foton etkileşmesinden ortaya çıkan yayılan foton ve elektronun taşınmasını ayrı ayrı düşünen evrişim denklemi içeren bir algoritmadır. Birincil foton taşınmasının modellenmesi ve doğrusal bir hızlandırıcı x-ışını için doz çekirdeğinin hesaplanması, foton enerji spektrumu bilgisini gerektirir (Petti, 1996: 1049-1057).

## 3. Monte Carlo yöntemi

Monte Carlo tekniği, milyonlarca foton ve parçacığın madde ile taşınmasını simüle eden bir bilgisayar programından (MC kodu) oluşur. Fotonların ve parçacıkların bireysel etkileşimlerinin olasılık dağılımlarını belirlemek için temel fizik yasalarını kullanır. Simüle edilmiş parçacıkların sayısı arttıkça, dağılımlarını öngörme doğruluğu artar. Bununla birlikte, simüle edilmiş parçacıkların sayısı arttıkça, hesaplama süresi engelleyici bir şekilde uzar. Doz dağılımı, ortamdaki enerjinin birikmesine neden olan kutulardaki (vokseller) iyonize edici olayların biriktirilmesiyle hesaplanmaktadır. Radyasyon tedavisi tedavi planlaması için yeterli hassasiyetle birkaç yüz milyon milyar dolara ulaşmanın gerekli olacağı tahmin edilmektedir.

Radyasyon taşınımı simülasyonunda ve daha yakın zamanda tedavi planlamasında bir dizi MC kodu kullanılmıştır: Bu kodlar arasında Elektron Gama Shower sürümü 4 (EGS4), ETRANIITS, Monte Carlo N partikülü (MCNP), PENELOPE ve PEREGRINE (Lawrence Livermore Ulusal Laboratuvarı'nda geliştirildi) yer alır (Khan ve Gibbons, 2014; Fipple ve Soukup, 2004: 2263-2273).

Monte Carlo, hesaplama sürelerindeki belirsizliklere rağmen, bir hastada doz dağılımını hesaplamının en doğru yöntemidir. Monte Carlo simülasyonu ile yapılan örnek planlar, özellikle heterojen dokuların ara yüzlerinde ve belirli koşullar altında partikül dengesizliğinin ortaya çıkabileceği akciğerde doz hesaplama doğruluğunda iyileşmeler göstermiştir. Bilgisayar teknolojisi ve hesaplama algoritmalarında devam eden ilerleme ile birlikte, artık çok uzak olmayan bir gelecekte rutin tedavi planlaması için Monte Carlo metodolojisinin uygulanması muhtemel görünmektedir. Ayrıca, Monte Carlo bir linak ışınının enerji spektrumunu hesaplamak için de kullanılabilir (Khan ve Gibbons, 2014; Fipple ve Soukup, 2004: 2263-2273).

## I. Proton Tedavisi'nde Klinik Uygulamalar

Proton ışını tedavisi, geleneksel X-ışını ve elektronlarla tedavi edilen neredeyse tüm tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Proton tedavisi normal dokulara hemen hemen hiçbir çıkış dozu uygulamadığı ve hedef hacme yüksek oranda bir doz dağılımı uyumu sağladığı için beyin, göz ve omurilik tümörleri gibi kritik yapılara yakın tümörler için mükemmel bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca, protonlar, fotonlara göre önemli ölçüde daha az integral doz verdiği için, hastanın yaşamı boyunca olası bir sekonder malignite gelişimi için her zaman endişe duyulan pediatrik tümörlerin tedavisinde tercih edilen bir yöntemdir. Bu nedenlerden dolayı, akciğer tümörleri, solunum tümörü hareketinin uygun şekilde yönetilmesi şartıyla proton tedavisi için iyi adaylardır (Khan ve Gibbons, 2014).

Proton tedavisi, paranasal sinüs tümörleri, kordoma, kondrosarkom, meningioma, prostat ve akciğer tümörleri de dahil olmak üzere çeşitli hastalık bölgelerinin tedavisi için uygulanmıştır. Ayrıca uveal melanomların, kafa tabanının sarkomlarının ve paravertebral bölgenin sarkomlarının tedavisinde uzun zamandan beri protonlarla klinik kazanımlar sağlanmıştır. Proton radyocerrahisi diğer arter içi lezyonlardan başka, büyük arteriyovenöz malformasyonlarını tedavi etmek için de kullanılmıştır (Thornton, vd. 1998:222; Harsh, vd. 1999: 243-256).

Proton ve fotonlar için tedavi planı karşılaştırmaları çocukluk çağı optik sinir gliomlarının kraniyal ışınlanması için yapılan TCP ve NCTP (Normal Doku Komplikasyon Olasılığı) hesaplamaları temelinde yapılmıştır (Fuss et al., 2000). Yapılan bu tedavi planı karşılaştırmaları, protonların birçok bölge için potansiyel kazanımlar sunduğunu göstermektedir. Ayrıca çeşitli CNS tümörleri ve düşük evreli astrositomlu pediatrik hastalar üzerinde çalışmalar yapılmış ve bunun sonucunda proton tedavinin akut veya erken yan etkilerinin düşük olduğu görülmüştür (McAllister ve ark. 1997; Hug ve Slater, 1999). Protonların potansiyel avantajları çeşitli tümörler için tartışılmıştır (Fuss, vd. 2000:351-358; Mcallister, vd. 1997:455-460; Hug ve Slater,1999:89-91).

SOBP ışınının distal doz gradyanının dikliği, protonların çekici bir özelliği olmasına rağmen klinik uygulamada bu avantaj tam olarak gerçekleştirilememiştir. Distal doz gradyanının lokalizasyonunun doğruluğu, hedef tanımındaki subjektif element, hasta setup'ındaki farklılıklar, tedavi sırasında hasta ve iç organ hareketleri ve doz hesaplama algoritmalarının doğruluk sınırlamaları gibi bazı belirsizliklerle

sınırlıdır. Bu nedenle, bu belirsizliklerin etkilerini gidermek için hedef hacme uygun marjların eklenmesi gerekmektedir. Ayrıca, uygun hedef kapsamının belirsizliğini istatistiksel olarak en aza indirmek için çoklu izosentrik ışınlar kullanılır. Normal kritik yapıların korunması, hedef hacmin dozimetrik kapsamındaki gibi aynı belirsizliklerle sınırlıdır. Proton tedavisinde tekli ve çoklu statik ışınlar sıklıkla kullanılsa da, IMPT'yi benimseme yönünde bir eğilim vardır. Proton doz dağılımları, IMPT kullanılarak optimize edilebilir ve IMRT ile karşılaştırılabilir ancak çok daha az integral dozla doz uyumu(conformity) sağlanır. Bununla birlikte, IMPT, hedef hareketine karşı çok hassas olduğu için hedef hareketin problem olduğu durumlarda, hedef hareketini izlemek ve her tedavi sırasında hedef kapsamını sağlamak için görüntü rehberliği gereklidir (Khan ve Gibbons, 2014).

#### **J. Proton Tedavisi'nde Çok Yapraklı Kolimatörler (ÇYK)**

Çok yapraklı kolimatörler tedavide keskin bir lateral doz geçişi elde etmek amacıyla kullanılır. ÇYK'ler, proton tedavisinde saçılma ve uniform tarama ışın iletimi sistemlerinde pirinç deliklere veya Cerrobend bloklarına doğrudan bir alternatif olarak kullanılmıştır. Üç boyutlu konformal radyasyon tedavisinde (3DCRT) olduğu gibi, yapraklar tarafından belirlenen açıklık her alanın bütünüyle teslimatı boyunca statik kalır. Bununla birlikte, günümüzde bazı daha yeni sistemler hassas organları korumak için PBS'de katman katman kolimasyon sağlayan ÇYK'ler sunmaktadır (Diffenderfer, vd. 2011: 6248–6256; Boyer, vd. 1992: 1255– 1261).

#### **K. Proton Tedavisi'nde Görüntüleme**

Proton tedavide, hasta konumlandırması için tüm proton merkezlerinde bulunan en yaygın kullanılan görüntü rehberlik sistemi, dijital görüntüleme panelleriyle elde edilen kilo voltaj x ışınlarını kullanır. Düzlemsel X-ışını görüntüleri, TPS'den veya görüntüleme kontrol sistemi tarafından üretilen dijital olarak yeniden oluşturulmuş (rekonstrüksiyonlu) radyografilerle (DRRs) elde edilir ve kaydedilir. X ışını tüpleri, stereoskopik hizalamanın elde edilebildiği sürece nozüle, ortogonal düzlemlere veya zemine veya tavana monte edilebilir. Bu görüntüleme sisteminin geometrik doğruluğunu proton ışınına göre değerlendirmek esastır (Mackay, 2018:293-298).

Volümetrik görüntüleme, ışını hedefe doğru konumlandırmak ve iç (internal) anatomik yeniden üretilebilirliği doğru bir şekilde değerlendirmek için foton kliniklerinde kolayca kullanılabilir. Halen çoğu proton merkezinde yaygın bir uygulama olmamasına rağmen, cone beam BT, portatif (taşınabilir) BT'yi rutin klinik iş akışına entegre etmek için önemli çabalar sarf edilmektedir. Yeni proton tedavi merkezlerinin bazıları şu anda hastaların hizalanmasında volumetrik görüntüleme kullanmaktadır (Landry, 2018: 1086– 1095).

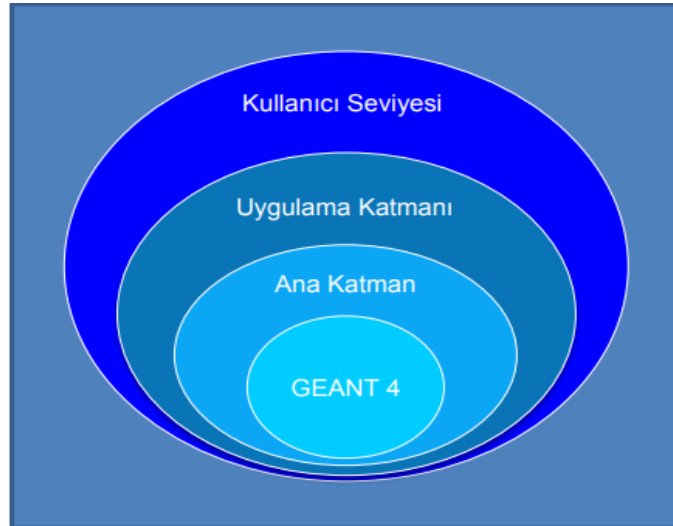
Birçok proton iletim sistemi, tedavi alanını ayarlamak ve bir açıklığı ve menzil kompensatörünü yerinde tutmak için bir aplikatör kullanır. Hastaya özgü cihazı tutan aplikatör, görüntüleme sisteminin açıklığını (boşluk) azaltabilen proton ışınının geometrik penumbrasını en aza indirmek için genellikle hastaya mümkün olduğunca yakın yerleştirilir. Ayrıca, birçok görüntü rehberlik konsolu, fiziksel tedavi alanının dışında bulunur. Robotik kollar için hasta konumlandırma sisteminin ana desteği veya portatif BT gibi görüntüleme cihazlarının gelecekteki kullanımı olarak ihtiyaç duyulan alan, görüntüleme konsolunun tedavi odasına yerleştirilmesini engelleyebilir (Arjomandy, vd.2019: 678-705).



## V. GATE/GEANT4 SİMÜLASYON YAZILIMI

Geant4 (Geometry And Tracking v4); her türlü parçacığın madde içerisinden geçişinin ve etkileşiminin simülasyonunu (benzetimini) yapan C++ tabanlı bir framework (kod kütüphanesi) olup CERN tarafından geliştirilmiştir. Geant4, karmaşık geometrileri verimli ve kompakt bir şekilde ele alabilir ve çeşitli arayüzlerde geometri ve parçacık izlerinin görselleştirilmesine izin verir. Uygulama alanları arasında yüksek enerji, nükleer ve hızlandırıcı fizik, tıp ve uzay bilimleriyle ilgili çalışmalar yer almaktadır (Agostinelli, vd.2003:250-303; Allison, vd.2003:250-303).

GATE (OpenGATE Collab.), dünyanın önde gelen medikal fizik laboratuvarlarının ortak girişimi ile geliştirilmiş olup medikal fizik benzetimlerini Geant4 kod kütüphanesi kullanarak gerçekleştiren açık kaynak kodlu bir yazılımdır. Genellikle modelleme, optimizasyon ve algoritma yaratma gibi amaçlarla kullanılan GATE, ROOT, ASCII, ECAT7 ve LMF gibi çıktı formatlarını destekler (opengatecollaboration.org, 2019).



Şekil 5. 1 GATE/GEANT4 mimarisi

Simülasyon için tanımladığımız parametreler;

- Kaynak: Kalem Işını Kaynağı
- Fantom: Su Küpü
- Parçacık: Proton Işını
- Parçacık Enerjisi: 86 MeV, 90 MeV, 95 MeV ve 100 MeV
- Fantom İçerisinde Tanımlanan Organlar: Sağ ve Sol Akciğer, Kemik Yapılar, Kalp ve Tümör

## A. Proton Işını Simülasyonu

Biz bu araştırmada;

```
# WORLD
/gate/world/setMaterial Air
/gate/world/geometry/setXLength 60 cm
/gate/world/geometry/setYLength 60 cm
/gate/world/geometry/setZLength 60 cm
/gate/world/placement/setTranslation 0 0 0 cm
```

**Şekil 5. 2** Dünya hacminin X,Y,Z koordinatlarını 60 cm olarak belirlenip, materyal olarak hava seçilmiştir.

```
# WATERBOX
/gate/world/daughters/name water_box
/gate/world/daughters/insert box
/gate/water_box/setMaterial Water
/gate/water_box/geometry/setXLength 40 cm
/gate/water_box/geometry/setYLength 50 cm
/gate/water_box/geometry/setZLength 40 cm
/gate/water_box/placement/setTranslation 0.0 0.0 0.0 cm
/gate/water_box/vis/setColor blue
/gate/water_box/vis/forceWireframe
#/gate/water_box/disable
```

**Şekil 5. 3** Su fantomu, boyutları X uzunluğu 40 cm, Y uzunluğu 50 cm ve Z uzunluğu 40 cm olan mavi renkli bir kutu olarak tanımlanmıştır. Materyal olarak su seçilmiş ve world geometrisinin tam merkezine konumlandırılmıştır.



```
# Bone1-d125 BOX GEOMETRY
/gate/water_box/daughters/name Bone1-d125
/gate/water_box/daughters/insert box
/gate/Bone1-d125/setMaterial Marrow_Bone03_1285
/gate/Bone1-d125/geometry/setXLength 36 cm
/gate/Bone1-d125/geometry/setYLength 40 cm
/gate/Bone1-d125/geometry/setZLength 4 cm
/gate/Bone1-d125/placement/setTranslation 0.0 0.0 -18.0 cm
/gate/Bone1-d125/vis/setColor cyan
/gate/Bone1-d125/vis/forceWireframe
#/gate/Bone1-d125/disable
```

**Şekil 5. 4** Bone1-d125'i, boyutları X=36 cm, Y=40 cm ve Z=4 cm olan bir kutu olarak tanımlanmış, materyal olarak Marrow\_Bone03\_1285 seçilmiştir. Rengi camgöbeği rengi olarak tanımlanmış ve su fantomu içerisinde 0 0 -18 cm'de konumlandırılmıştır.

```
# Lung1-d026 BOX GEOMETRY LEFT
/gate/water_box/daughters/name Lung1-d026
/gate/water_box/daughters/insert box
/gate/Lung1-d026/setMaterial Lung_259
/gate/Lung1-d026/geometry/setXLength 10 cm
/gate/Lung1-d026/geometry/setYLength 26.1 cm
/gate/Lung1-d026/geometry/setZLength 17.1 cm
/gate/Lung1-d026/placement/setTranslation 13.0 0.0 -7.0 cm
/gate/Lung1-d026/vis/setColor green
/gate/Lung1-d026/vis/forceWireframe
#/gate/Lung1-d026/enable #/vis/viewer/zoom 3
```

**Şekil 5. 5** Sol akciğer, boyutları X=10 cm, Y=26.1 cm ve Z=17.1 cm olan bir kutu şeklinde belirlenip ve Lung1-d026 şeklinde isimlendirilmiştir. Materyal olarak Lung\_259 seçilmiş, rengi yeşil olarak tanımlanıp su fantomu içerisinde 13 0 -7 cm'de konumlandırılmıştır.

```
# Lung2-d026 BOX GEOMETRY RIGHT
/gate/water_box/daughters/name Lung2-d026
/gate/water_box/daughters/insert box
/gate/Lung2-d026/setMaterial Lung_259
/gate/Lung2-d026/geometry/setXLength 11.6 cm
/gate/Lung2-d026/geometry/setYLength 26.9 cm
/gate/Lung2-d026/geometry/setZLength 16.9 cm
/gate/Lung2-d026/placement/setTranslation -11.0 0.0 -7.0 cm
/gate/Lung2-d026/vis/setColor green
/gate/Lung2-d026/vis/forceWireframe
#/gate/Lung2-d026/enable
#/vis/viewer/zoom 3
```

**Şekil 5. 6** Sağ akciğer, boyutları X=11,6 cm, Y=26,9 cm ve Z=16,9 cm olan bir kutu şeklinde belirlenip Lung2-d026 şeklinde isimlendirilmiştir. Materyal olarak Lung\_259 seçilip rengi yeşil olarak tanımlanmış ve su fantomu içerisinde -11 0 -7 cm'de konumlandırılmıştır

```
# HEART BOX GEOMETRY
/gate/water_box/daughters/name Heart
/gate/water_box/daughters/insert ellipsoid
/gate/Heart/setMaterial Muscle
/gate/Heart/geometry/setXLength 6.0 cm
/gate/Heart/geometry/setYLength 4.0 cm
/gate/Heart/geometry/setZLength 3.0 cm
/gate/Heart/placement/setTranslation 2.0 -3.0 2.0 cm
/gate/Heart/vis/setColor yellow
/gate/Heart/vis/forceWireframe
#/gate/Heart/disable
```

**Şekil 5. 7** Kalp ortalama bir insan kalbi göz önüne alınarak (Gray, 2005), boyutları X=6 cm, Y=4 cm ve Z=3 cm olan bir elipsoid olarak tanımlanıp, materyal olarak kas seçilmiştir. Sarı renkli olarak su fantomu içerisinde 2.0 -3.0 2.0 cm'de konumlandırılmıştır.

```
#TUMOR SPHERE
/gate/Lung1-d026/daughters/name tumor
/gate/Lung1-d026/daughters/insert sphere
/gate/tumor/setMaterial Muscle
/gate/tumor/geometry/setRmin 0.0 cm
/gate/tumor/geometry/setRmax 1.0 cm
/gate/tumor/placement/setTranslation 0.0 0.0 -6.0 cm
/gate/tumor/vis/setColor red
/gate/tumor/vis/forceSolid
```

**Şekil 5. 8** Tümör, yarıçapı 1 cm olan bir küre olarak tanımlanıp kas ile doldurulmuştur. Kırmızı renkli belirlenip sol akciğer içerisinde 13 0 -6 cm'ye yerleştirilmiştir.

```
# Bone2-d190 BOX GEOMETRY
/gate/water_box/daughters/name Bone2-d190
/gate/water_box/daughters/insert box
/gate/Bone2-d190/setMaterial Marrow_Bone14_1944
/gate/Bone2-d190/geometry/setXLength 36 cm
/gate/Bone2-d190/geometry/setYLength 40 cm
/gate/Bone2-d190/geometry/setZLength 4 cm
/gate/Bone2-d190/placement/setTranslation 0.0 0.0 11.0 cm
/gate/Bone2-d190/vis/setColor magenta
/gate/Bone2-d190/vis/forceWireframe
#/gate/Bone2-d190/disable
```

**Şekil 5. 9** Bone2-d190, boyutları X=36 cm, Y=40cm ve Z=4 cm olan bir kutu olarak tanımlanıp, Marrow\_Bone14\_1944 ile doldurulmuştur. Rengi eflatun rengi olarak seçilip ve su fantomu içerisinde 0 0 11 cm'de konumlandırılmıştır.

<pre> /gate/actor/addActor      DoseActor dose0 /gate/actor/dose0/attachTo  water_box /gate/actor/dose0/stepHitType  random /gate/actor/dose0/setPosition  0 0 0 cm /gate/actor/dose0/setResolution  1 1 300 /gate/actor/dose0/enableDose  true /gate/actor/dose0/enableDoseToWater  true /gate/actor/dose0/save      output/IDD.txt /gate/actor/dose0/save      output/IDD.root /gate/actor/dose0/saveEveryNSeconds  360 </pre>	<pre> /gate/actor/addActor      DoseActor dose1 /gate/actor/dose1/attachTo  Lung1-d026 /gate/actor/dose1/stepHitType  random /gate/actor/dose1/setPosition  0 0 0 cm /gate/actor/dose1/setResolution  1 1 300 /gate/actor/dose1/enableDose  true /gate/actor/dose1/enableDoseToWater  true /gate/actor/dose1/save      output/Lung1.txt /gate/actor/dose1/save      output/Lung1.root /gate/actor/dose1/saveEveryNSeconds  360 </pre>
<pre> /gate/actor/addActor      DoseActor dose2 /gate/actor/dose2/attachTo  Heart /gate/actor/dose2/stepHitType  random /gate/actor/dose2/setPosition  0 0 0 cm /gate/actor/dose2/setResolution  1 1 300 /gate/actor/dose2/enableDose  true /gate/actor/dose2/enableDoseToWater  true /gate/actor/dose2/save      output/Heart.txt /gate/actor/dose2/save      output/Heart.root /gate/actor/dose2/saveEveryNSeconds  360 </pre>	<pre> /gate/actor/addActor      DoseActor dose3 /gate/actor/dose3/attachTo  tumor /gate/actor/dose3/stepHitType  random /gate/actor/dose3/setPosition  0 0 0 cm /gate/actor/dose3/setResolution  1 1 300 /gate/actor/dose3/enableDose  true /gate/actor/dose3/enableDoseToWater  true /gate/actor/dose3/save      output/tumor.txt /gate/actor/dose3/save      output/tumor.root /gate/actor/dose3/saveEveryNSeconds  360 </pre>
<pre> /gate/actor/addActor      DoseActor dose4 /gate/actor/dose4/attachTo  Bone1-d125 /gate/actor/dose4/stepHitType  random /gate/actor/dose4/setPosition  0 0 0 cm /gate/actor/dose4/setResolution  1 1 300 /gate/actor/dose4/enableDose  true /gate/actor/dose4/enableDoseToWater  true /gate/actor/dose4/save      output/Bone1_d125.txt /gate/actor/dose4/save      output/Bone1_d125.root /gate/actor/dose4/saveEveryNSeconds  360 </pre>	<pre> /gate/actor/addActor      DoseActor dose5 /gate/actor/dose5/attachTo  Bone2-d190 /gate/actor/dose5/stepHitType  random /gate/actor/dose5/setPosition  0 0 0 cm /gate/actor/dose5/setResolution  1 1 300 /gate/actor/dose5/enableDose  true /gate/actor/dose5/enableDoseToWater  true /gate/actor/dose5/save      output/Bone2_d190.txt /gate/actor/dose5/save      output/Bone2_d190.root /gate/actor/dose5/saveEveryNSeconds  360 </pre>
<pre> /gate/actor/addActor      DoseActor dose6 /gate/actor/dose6/attachTo  Lung2-d026 /gate/actor/dose6/stepHitType  random /gate/actor/dose6/setPosition  0 0 0 cm /gate/actor/dose6/setResolution  1 1 300 /gate/actor/dose6/enableDose  true /gate/actor/dose6/enableDoseToWater  true /gate/actor/dose6/save      output/Lung2.txt /gate/actor/dose6/save      output/Lung2.root /gate/actor/dose6/saveEveryNSeconds  360 </pre>	

Şekil 5. 10 DoseActor, ilişitirdiği her bir geometrideki biriken enerjiyi ve depolanan dozu root ya da txt formunda çıktılar şeklinde oluşturur.

```

#=====
# SOURCE
#=====
/gate/source/addSource          PBS PencilBeam
/gate/source/PBS/setPosition    13 0 -25 cm
/gate/source/PBS/setEnergy      90 MeV
/gate/source/PBS/setSigmaEnergy 0.1 MeV
/gate/source/PBS/setSigmaX      3 mm
/gate/source/PBS/setSigmaY      3 mm
/gate/source/PBS/setSigmaTheta  1 mrad
/gate/source/PBS/setSigmaPhi    1 mrad
/gate/source/PBS/setEllipseXThetaEmittance 9 mm*mrad
/gate/source/PBS/setEllipseXThetaRotationNorm positive
/gate/source/PBS/setEllipseYPhiEmittance 9 mm*mrad
/gate/source/PBS/setEllipseYPhiRotationNorm positive
/gate/source/PBS/setParticleType proton
#/gate/source/PBS/setRotationAxis 1 0 0
#/gate/source/PBS/setRotationAngle 60 deg

```

**Şekil 5. 11** Kaynak olarak ‘Kalem Işını Tarama (PBS)’ kaynağı kullanılıp X=13, Y=0 ve Z= -25 cm’de konumlandırılmıştır. Kaynak enerjisi 86 MeV, 90 MeV, 95 MeV ve 100 MeV olarak dört farklı değer seçilip, parçacık tipi proton olarak belirlenmiştir.

```

/vis /open OGLSX
/vis/viewer/reset
/viss/viewer/set/viewpointThetaPhi 180 0

```

**Şekil 5. 12** Bu kod, oluşturduğumuz geometrinin görüntüsünü elde etmemizi sağlamıştır.

## B. Proton Işını Simülasyon Geometrisinin Tanımı

Bu tez çalışmasında GATE’in vGATE7.2 sürümü kullanılmış ve proton ışınının simülasyonunda sunulan tüm göreceli sonuçlar Referans Fizik Listesi QGSP\_BERT\_HP\_EMY kullanılarak elde edilmiştir. Bu çalışma öncelikle, simülasyonda tanımlanan proton kaynağından konumlandığımız organlardaki doz

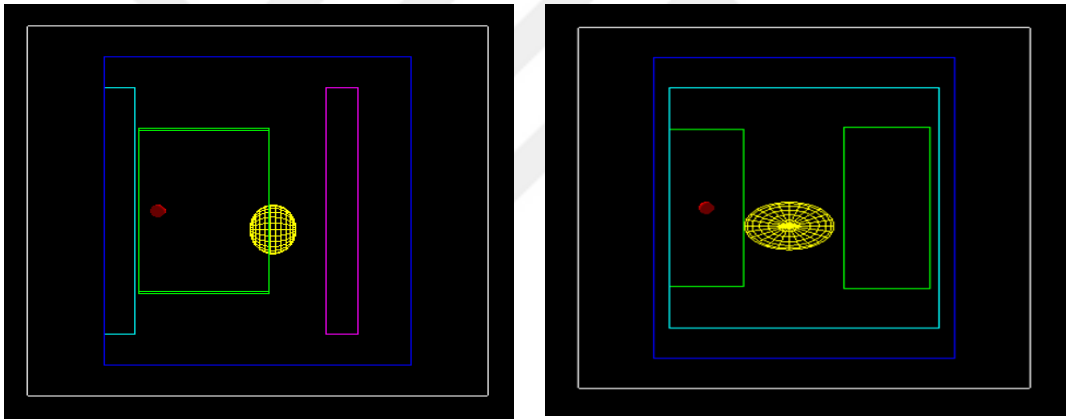
dağılımını gösteren proton ışınını göstermeyi amaçlamaktadır. Proton kaynağı olarak “Kalem Işını Tarama” (PBS) kullanılmıştır.

Şekil 5.13’te şematik olarak gösterildiği gibi, bir dünya hacmi tanımladık ve bu hacmin merkezine bir su fantomu yerleştirilmiştir. Kaynaktan su fantomuna olan mesafelerine göre sırasıyla ilk kemik, sağ ve sol akciğerler, sol akciğer içerisinde 1 cm yarıçaplı küresel bir tümör, elipsoid bir kalp ve ikinci bir kemik tanımlanmıştır. Heterojen fantom (su, kemikler, akciğer) içerisinde tanımlanan proton ışınının bir kalem ışını taraması kaynağı kullanılarak suda menzil-doza karşılaştırması yapan bir örnek geliştirilerek elde edilmiştir. Fantom içerisindeki simüle edilmiş kalbin boyutu ortalama bir yetişkin kalp şekli kullanılarak belirlenmiştir (Gray, 2005). Akciğer boyutları ise insan için vücut fantomunun gelişimine katkıda bulunmak için bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanarak akciğer boyutlarını ve hacim aralıklarını belirlemeyi amaçlayan bir çalışma referans alınarak belirlenmiştir (Kramer, vd. 2012: 378-83). Tümör materyali olarak kas seçilmiş ve tümör sol akciğere 0.0 0.0 -6,0 cm koordinatlarında yerleştirilmiştir. Her organ için dokular GATE’de kas, akciğer ve kemik materyalleri olarak tanımlanmıştır. Materyali kas olarak tanımlanan kalp fantom içerisine 2.0 -3.0 2.0 cm’ye yerleştirilmiştir. Fantom içerisinde tanımlanan her bir geometrinin boyutu ve konumu Çizelge 5.1’de gösterilmiştir. Geometri oluştuğunda geometriyi görmek için ise şematik bir görünüm oluşturulmuştur.

**Çizelge 5. 1** Simüle edilmiş su fantomunun, fantom içerisindeki organların ve tümörün (sol akciğerin içinde) boyutları ve konuları

<b>Organ (x,y,z)</b>	<b>Organ Boyutları (cm) (x,y,z)</b>	<b>Organ Konuları (cm)</b>
Su Fantomu	40 × 50 × 40	0.0 0.0 0.0
Birinci Kemik	36 × 40 × 4	0.0 0.0 -18.0
İkinci Kemik	36 × 40 × 4	0.0 0.0 11.0
Sağ Akciğer	11.6 × 26.9 × 16.9	-11.0 0.0 -7.0
Sol Akciğer	10 × 26.1 × 17.1	13.0 0.0 -7.0
Tümör	r = 1	0.0 0.0 -6.0
Kalp	r = 6, 4, 3	2.0 -3.0 2.0

Şekil 5.13'te soldaki görüntü simülasyon geometrisinin lateral görünümünü (x ekseninde) gösterirken, sağdaki görüntü z eksenindeki görünümünü temsil eder. Soldaki görüntüden sırasıyla kemik, akciğer, akciğer içindeki tümör, kalp ve ikinci kemik görülmektedir. Geometriye arkadan (+z yönünden) bakıldığında, tümörün sol akciğerde doğru tanımlandığı ve kalbin z eksenini boyunca iki akciğer arasında ve sol akciğere daha yakın olduğu görülmektedir. Kaynak, tümör pozisyonuna uyması için dünya hacmi içerisinde 13 0.0 -25.0 cm'ye ve fantom materyale (z-yönü) dik olacak şekilde konumlandırılarak ışınlatılmıştır. Hedef tümör hacmini bir SORP elde ederek, derinlik boyunca kapsamak ve için, tümöre sırasıyla 86 MeV, 90 MeV, 95 MeV ve 100 MeV proton enerjileri verildi ve tümörde her 0.5 cm için bir Bragg piki elde edilmiştir. Simülasyonda tek fraksiyonda 70 Gy'in yaklaşık bir fraksiyonu olacak şekilde  $\sim 4$  Gy dozu elde etmek için  $2.14 \times 10^7$  parçacık gönderilmiştir (Mesco ve Gomez, 2018:76).



**Şekil 5. 13** Simülasyon sırasında kullanılan geometrinin şematik görünümü a) Simülasyon geometrisinin 270 dereceden (lateral) görünümü b) Simülasyon geometrisinin 180 dereceden (arkadan) görünümü. Beyaz kutu dünya hacmi, mavi kutu su fantomu, camgöbeği rengi 1. kemik

Simülasyonda tanımladığımız her bir yapı ve organ için belirlediğimiz materyaller GATE içerisinde 'GateMaterials.db' ve 'patient-HUmaterials.db' girdi dosyaları içerisinde tanımlanmıştır. Simülasyondaki,

```
Air: d=1.29 mg/cm3 ; n=4 ; state=gas
+el: name=Nitrogen; f=0.755268
+el: name=Oxygen; f=0.231781
+el: name=Argon; f=0.012827
+el: name=Carbon; f=0.000124
```

Şekil 5. 14 Dünya hacmi için tanımlanan materyaller

```
Water: d=1.00 g/cm3; n=2 ; state=liquid
+el: name=Hydrogen ; n=2
+el: name=Oxygen; n=1
```

Şekil 5. 15 Su fantomu için tanımlanan materyaller

```
# Material 1285 corresponding to H=[ 392.843;394.532 ]
Marrow_Bone03_1285: d=1.24959 g/cm3 ; n=10;
+el: name=Hydrogen; f=0.082
+el: name=Carbon; f=0.391
+el: name=Nitrogen; f=0.029
+el: name=Oxygen; f=0.372
+el: name=Sodium; f=0.001
+el: name=Phosphor; f=0.039
+el: name=Sulfur; f=0.001
+el: name=Chlorine; f=0.001
+el: name=Potassium; f=0.001
+el: name=Calcium; f=0.083
```

Şekil 5. 16 Birinci kemik için tanımlanan materyaller



```
# Material 1944 corresponding to H=[ 1491.16;1492.84 ]
Marrow_Bone14_1944: d=1.90022 g/cm3 ; n=9;
+el: name=Hydrogen; f=0.036
+el: name=Carbon; f=0.165
+el: name=Nitrogen; f=0.042
+el: name=Oxygen; f=0.432
+el: name=Sodium; f=0.001
+el: name=Magnesium; f=0.002
+el: name=Phosphor; f=0.1
+el: name=Sulfur; f=0.003
+el: name=Calcium; f=0.219
```

Şekil 5. 17 İkinci kemik için tanımlanan materyaller

```
# Material 259 corresponding to H=[ -748.971;-748 ]
Lung_259: d=260.195 mg/cm3; n=9;
+el: name=Hydrogen; f=0.103
+el: name=Carbon; f=0.105
+el: name=Nitrogen; f=0.031
+el: name=Oxygen; f=0.749
+el: name=Sodium; f=0.002
+el: name=Phosphor; f=0.002
+el: name=Sulfur; f=0.003
+el: name=Chlorine; f=0.003
+el: name=Potassium; f=0.002
```

Şekil 5. 18 Akciğerler için tanımlanan materyaller

```
Muscle: d=1.05 g/cm3 ; n=11
+el: name=Hydrogen ; f=0.102
+el: name=Carbon ; f=0.143
+el: name=Nitrogen ; f=0.034
+el: name=Oxygen ; f=0.71
+el: name=Sodium ; f=0.001
+el: name=Phosphor ; f=0.002
+el: name=Sulfur ; f=0.003
+el: name=Chlorine ; f=0.001
+el: name=Potassium ; f=0.004
+el: name=Calcium ; f=0.0
+el: name=Scandium ; f=0.0
```

Şekil 5. 19 Kalp ve tümör için tanımlanan materyaller

**Çizelge 5. 2** ‘GateMaterials.db’ dosyasında tanımlı, simülasyon geometrisinin tüm öğeleri için seçilen materyalleri oluşturan elementler

<b>Element</b>	<b>Sembolü</b>	<b>Atom No</b>	<b>Kütle No</b>	<b>Birimi</b>
Hidrojen	H	1	1.01	g/mol
Karbon	C	6	12.01	g/mol
Nitrojen	N	7	14.01	g/mol
Oksijen	O	8	16.00	g/mol
Sodyum	Na	11	22.99	g/mol
Fosfor	P	15	30.97	g/mol
Sülfür	S	16	32.066	g/mol
Klor	Cl	17	35.45	g/mol
Potasyum	K	19	39.098	g/mol
Kalsiyum	Ca	20	40.08	g/mol
Skandiyum	Sc	21	44.956	g/mol
Magnezyum	Mg	12	24.305	g/mol
Argon	Ar	18	39.95	g/mol

## VI. YÖNTEM

### A. Ki-Kare Analizi

Ki-Kare dağılımı ilk kez 1900'lü yıllarda Karl Pearson tarafından araştırmaya başlanmış olup beklenen frekanslar (B) ile gözlenen frekanslar (G) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının belirlememize yardımcı olan dağılımlardır (kisi.deu.edu.tr, 2019, slideplayer.biz.tr, 2019).

Araştırmacı iki veya daha fazla veri seti arasında önemli farkın olup olmadığını belirlerken istatistiksel bir analiz yöntemi olan Ki-kare yönteminden faydalanabilir. Sürekli bir olasılık dağılımı olan ki-kare pozitif bir değere sahiptir ve sıfır ile + arasında sürekli bir dağılım gösterir. Ki-kare dağılımında serbestlik derecesi büyüdükçe çarpıklık azalır. Böylece büyük örnekler için dağılımın şekli simetrik bir çan eğrisine benzer bir şekil alır (kisi.deu.edu.tr, 2019, slideplayer.biz.tr, 2019).

Bu dağılım; uygunluk, varyans, bağımsızlık, homojenlik ve bağımlı grupların testinde oldukça sık kullanılmaktadır.

Ki-kare testi genellikle,

- İki veya daha çok grup arasında fark olup olmadığının testinde,
- İki değişken arasında bağ olup olmadığının testinde,
- Gruplar arası homojenlik testinde,
- Örneklerden elde edilen dağılımın istenen bir teorik dağılıma uyup uymadığının testinde (Uyum iyiliği testinde),
- Varyans için ki-kare testinde,
- Varyansla ilgili aralık tahmininde,
- Kontenjans katsayısının hesabı gibi testlerde kullanılmaktadır.

## 1. Ki-Kare Uygunluk Testi

Uygunluk testi, belli bir hipoteze uygunluk ve ihtimal dağılımlarına uygunluk testi olmak üzere iki süreçte incelenir. Bu çalışmada, gözlenen frekansların (G), belli bir hipoteze göre elde edilen beklenen frekanslara (B) uygun olup olmadığının incelendiği belirli bir hipoteze uygunluk testi üzerinde durulacaktır.

H0: Boş hipotez, sıfır hipotez

H1: Alternatif hipotez

### a. Hipotezler:

H0:  $G_i = B_i$  ,  $i = 1, 2, \dots, k$  ( $G_1 = B_1$  ,  $G_2 = B_2$  , ..... ,  $G_k = B_k$  )  
(Gözlenen frekanslar beklenen frekanslara uygundur)

H1:  $G_i \neq B_i$  (Gözlenen frekanslar beklenen frekanslara uygun değildir, Fark önemlidir)

### b. Test İstatistiği:

Test istatistiği aşağıda verilen eşitlik kullanılarak hesaplanır.

G: Gözlenen Frekans

B: Beklenen Frekans

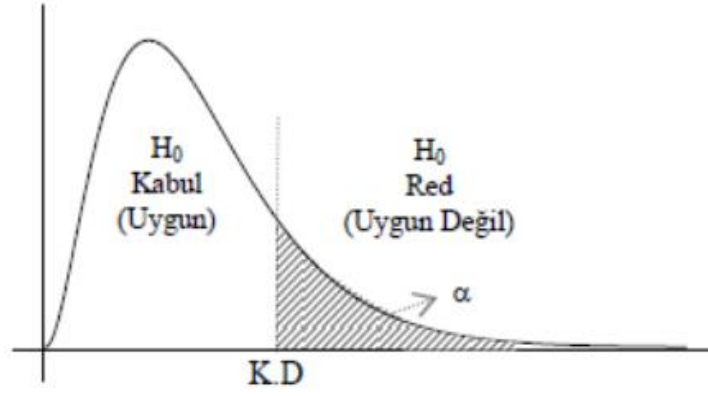
k: Toplam Gözlenen Sayısı

$$X^2 = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{(G_i - B_i)^2}{B_i}$$

Formülden de görüldüğü üzere  $G_i$  'lerin,  $B_i$  'lere yaklaşması durumunda  $X^2$  istatistiği sıfıra yaklaşacaktır.

### c. Karar Modeli ve Karar:

Ki-kare uygunluk testi  $G_i$  ile  $B_i$  'nin farklarının kareleri alınarak  $X^2$  test istatistiği hesaplandığı için sağ kuyruk testidir. Farkların kareleri, fark büyüdükçe pozitif yönde sonsuza doğru büyür. Bu yüzden, kırmızı (red) bölgesi daima dağılımın sağ kuyruğunda olur. Buna göre karar modeli aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 6. 1 Kritik Değer Grafiği.

#### d. Karar Verme

Ki-kare tablosunda  $H_0$  için hesaplanan ki-kare değeri ilgili  $\alpha$  değeri ile karşılaştırılır. Eğer ki kare değeri, tablo değerinden büyükse  $H_0$  reddedilir. Ki-kare değerinin düşük olması ise gözlenen değerlerin beklenen değerlere yakın olduğunu gösterir.

- Önem seviyesi  $\alpha$  (alfa ) araştırmanın başında araştırmacı tarafından seçilir.
- Örneklem dağılımının RED bölgesinin büyüklüğünü gösterir.
- Tipik değerleri: 0.01, 0.05, 0.10

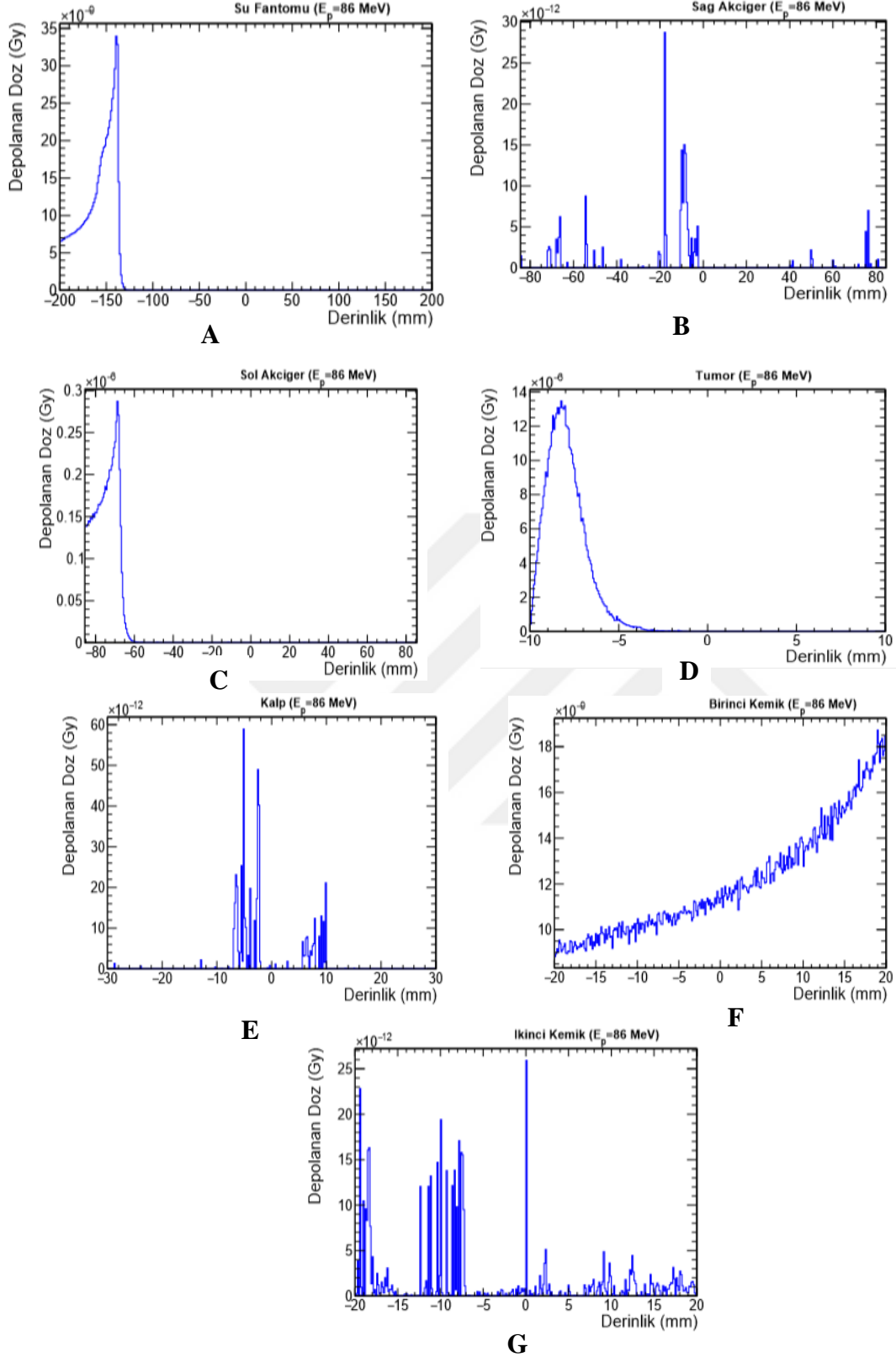
df	0.995	0.990	0.975	0.95	0.9	0.75	0.5	0.25	0.1	0.05	0.025	0.01	0.005	0.001
1	0.000039	0.000157	0.000982	0.00393	0.0158	0.102	0.455	1.323	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879	10.828
2	0.010	0.020	0.051	0.103	0.211	0.575	1.386	2.773	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597	13.816
3	0.072	0.115	0.216	0.352	0.584	1.213	2.366	4.108	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838	16.266
4	0.207	0.297	0.484	0.711	1.064	1.923	3.357	5.385	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860	18.467
5	0.412	0.554	0.831	1.145	1.610	2.675	4.351	6.626	9.236	11.070	12.833	15.086	16.750	20.515
6	0.676	0.872	1.237	1.635	2.204	3.455	5.348	7.841	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548	22.458
7	0.989	1.239	1.690	2.167	2.833	4.255	6.346	9.037	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278	24.322
8	1.344	1.646	2.180	2.733	3.490	5.071	7.344	10.219	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955	26.124
9	1.735	2.088	2.700	3.325	4.168	5.899	8.343	11.389	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589	27.877
10	2.156	2.558	3.247	3.940	4.865	6.737	9.342	12.549	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188	29.588
11	2.603	3.053	3.816	4.575	5.578	7.584	10.341	13.701	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757	31.264
12	3.074	3.571	4.404	5.226	6.304	8.438	11.340	14.845	18.549	21.026	23.337	26.217	28.300	32.909
13	3.565	4.107	5.009	5.892	7.042	9.299	12.340	15.984	19.812	22.362	24.736	27.688	29.819	34.528
14	4.075	4.660	5.629	6.571	7.790	10.165	13.339	17.117	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319	36.123
15	4.601	5.229	6.262	7.261	8.547	11.037	14.339	18.245	22.307	24.996	27.488	30.578	32.801	37.697
16	5.142	5.812	6.908	7.962	9.312	11.912	15.338	19.369	23.542	26.296	28.845	32.000	34.267	39.252
17	5.697	6.408	7.564	8.672	10.085	12.792	16.338	20.489	24.769	27.587	30.191	33.409	35.718	40.790
18	6.265	7.015	8.231	9.390	10.865	13.675	17.338	21.605	25.989	28.869	31.526	34.805	37.156	42.312
19	6.844	7.633	8.907	10.117	11.651	14.562	18.338	22.718	27.204	30.144	32.852	36.191	38.582	43.820
20	7.434	8.260	9.591	10.851	12.443	15.452	19.337	23.828	28.412	31.410	34.170	37.566	39.997	45.315
21	8.034	8.897	10.283	11.591	13.240	16.344	20.337	24.935	29.615	32.671	35.479	38.932	41.401	46.797
22	8.643	9.542	10.982	12.338	14.041	17.240	21.337	26.039	30.813	33.924	36.781	40.289	42.796	48.268
23	9.260	10.196	11.689	13.091	14.848	18.137	22.337	27.141	32.007	35.172	38.076	41.638	44.181	49.728
24	9.886	10.856	12.401	13.848	15.659	19.037	23.337	28.241	33.196	36.415	39.364	42.980	45.559	51.179
25	10.520	11.524	13.120	14.611	16.473	19.939	24.337	29.339	34.382	37.652	40.646	44.314	46.928	52.620
26	11.160	12.198	13.844	15.379	17.292	20.843	25.336	30.435	35.563	38.885	41.923	45.642	48.290	54.052
27	11.808	12.879	14.573	16.151	18.114	21.749	26.336	31.528	36.741	40.113	43.195	46.963	49.645	55.476
28	12.461	13.565	15.308	16.928	18.939	22.657	27.336	32.620	37.916	41.337	44.461	48.278	50.993	56.892
29	13.121	14.256	16.047	17.708	19.768	23.567	28.336	33.711	39.087	42.557	45.722	49.588	52.336	58.301
30	13.787	14.953	16.791	18.493	20.599	24.478	29.336	34.800	40.256	43.773	46.979	50.892	53.672	59.703
40	20.707	22.164	24.433	26.509	29.051	33.660	39.335	45.616	51.805	55.758	59.342	63.691	66.766	73.402
50	27.991	29.707	32.357	34.764	37.689	42.942	49.335	56.334	63.167	67.505	71.420	76.154	79.490	86.661
60	35.534	37.485	40.482	43.188	46.459	52.294	59.335	66.981	74.397	79.082	83.298	88.379	91.952	99.607
70	43.275	45.442	48.758	51.739	55.329	61.698	69.334	77.577	85.527	90.531	95.023	100.425	104.215	112.317
80	51.172	53.540	57.153	60.391	64.278	71.145	79.334	88.130	96.578	101.879	106.629	112.329	116.321	124.839
90	59.196	61.754	65.647	69.126	73.291	80.625	89.334	98.650	107.565	113.145	118.136	124.116	128.299	137.208
100	67.328	70.065	74.222	77.929	82.358	90.133	99.334	109.141	118.498	124.342	129.561	135.807	140.169	149.449

Şekil 6. 2 Ki-Kare Tablosu. Ki-kare tablosu belirli bir serbestlik derecesinde hangi değerlerinin hangi sınıra kadar tesadüfi, yani örnekleme hatasından ileri gelmiş sayılabileceğini gösteren tablodur.

## VII. BULGULAR (VERİLER)

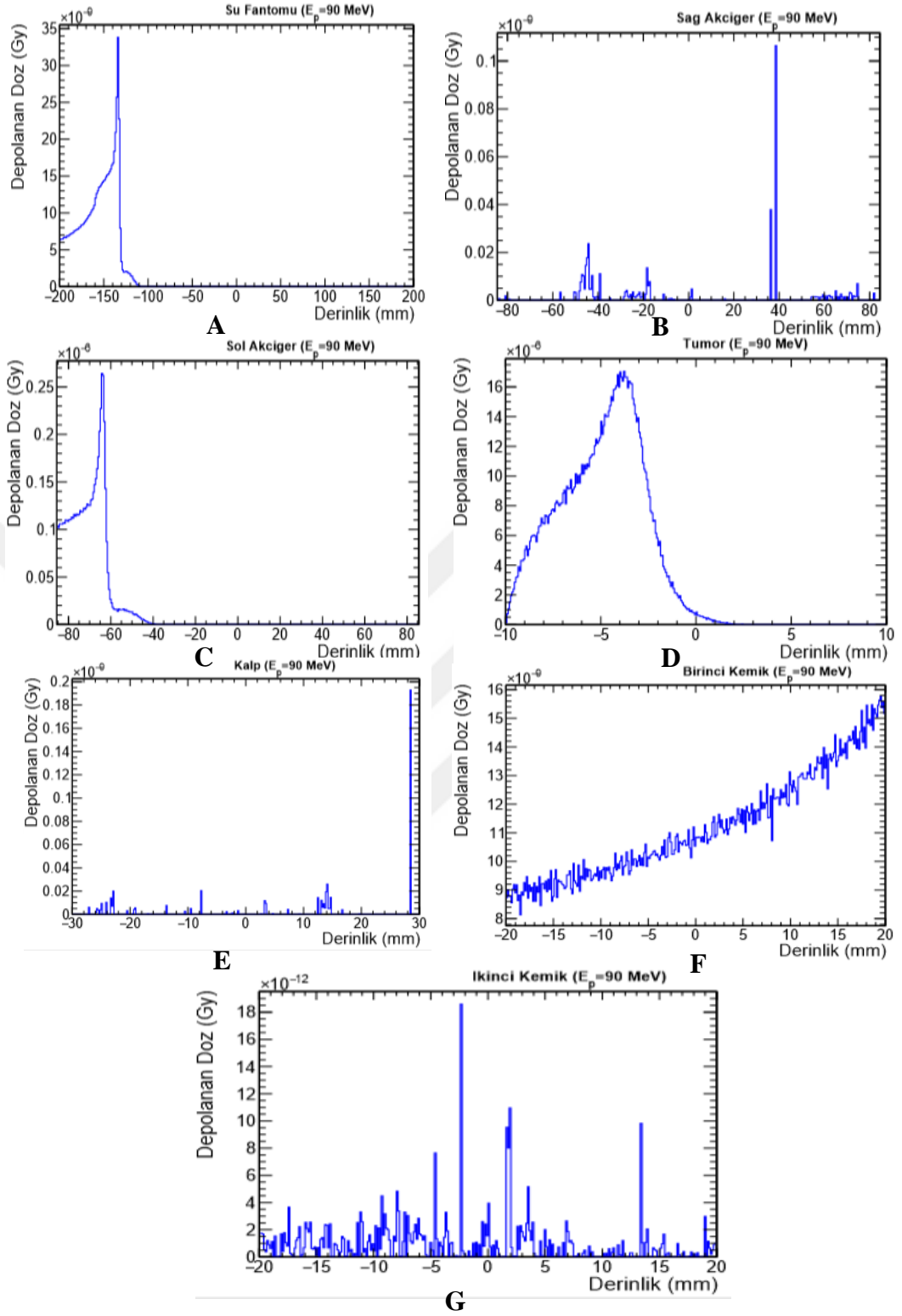
Bu çalışmanın amacı, proton tedavide akciğer içerisindeki bir tümörün ne kadar doz aldığı ve bitişik akciğerler ile diğer kritik organların ne kadar doza maruz kaldığını gözlemlemektir (icru.org, 2019). Simülasyonda tanımlanan kaynak enerjileri Bragg zirvesinin tümör hacmi üzerinde pik yapması ve tümör hacminin z eksenini (derinlik) boyunca kapsanması için ayarlanmıştır. Simülasyonda tanımladığımız organlarda ROOT analiz programı yardımıyla kullandığımız enerjilerin Bragg pikleri ve doz dağılımı grafikleri elde edilmiştir (Brun ve Rademakers, 1997:81-86).

Şekil 7.1, her bir organda elde edilen 86 MeV proton enerjisinin ROOT analiz programı kullanılarak Bragg pikinin derinliğe karşı doz dağılımlarını göstermektedir. Simülasyonda, tümör hacmi su fantomu içerisinde yaklaşık -6,0 cm ile -8.0 cm arasında (su kutusunun negatif kenarından pozitif kenarına doğru z yönünde) yer alır. Tümör hacmini z eksenini boyunca kapsamak için ilk önce yaklaşık 6 cm de pik yapan 86 MeV ile ışınlama yapılmıştır. Şekil 7.1a ve 7.1c'de görüldüğü gibi, tümör başlangıç derinliği olan yaklaşık 6 ile 6.5 cm'de bir Bragg piki elde edilmiştir ve dozun tamamına yakın bir kısmı burada depolanmıştır. Şekil 2d, tümörün z eksenini boyunca ilk 0.5 cm'lik başlangıç derinliğinin doza maruz kaldığını göstermektedir. Sağ akciğer, kalp ve ikinci kemik (Şekil 7.1b, 7.1e ve 7.1g) için doz dağılımı derinlikle azalır. İlk kemikte (Şekil 7.1f), doz miktarının kaynaktan derinlik boyunca arttığı görülmektedir.



**Şekil 7. 1** 86 MeV proton enerjisi için ROOT tarafından elde edilen Proton Bragg Zirveleri. Grafikler organlardaki yatay yönü boyunca deponanan dozu gösterir. Şekil A) su fantomu, B) sağ akciğer, C) sol akciğer, D) tümör, E) kalp, F) birinci kemik, G) ikinci kemik.

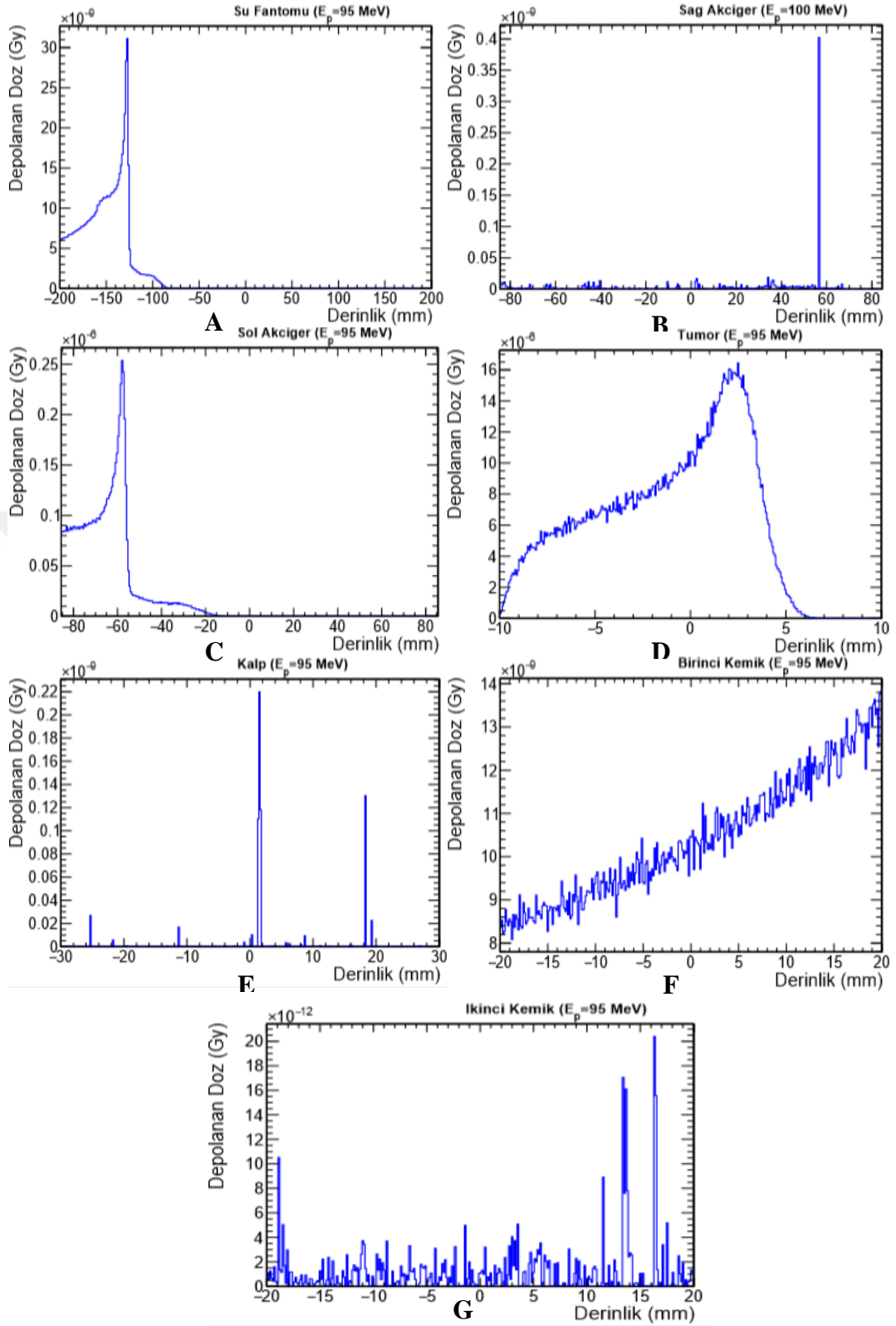




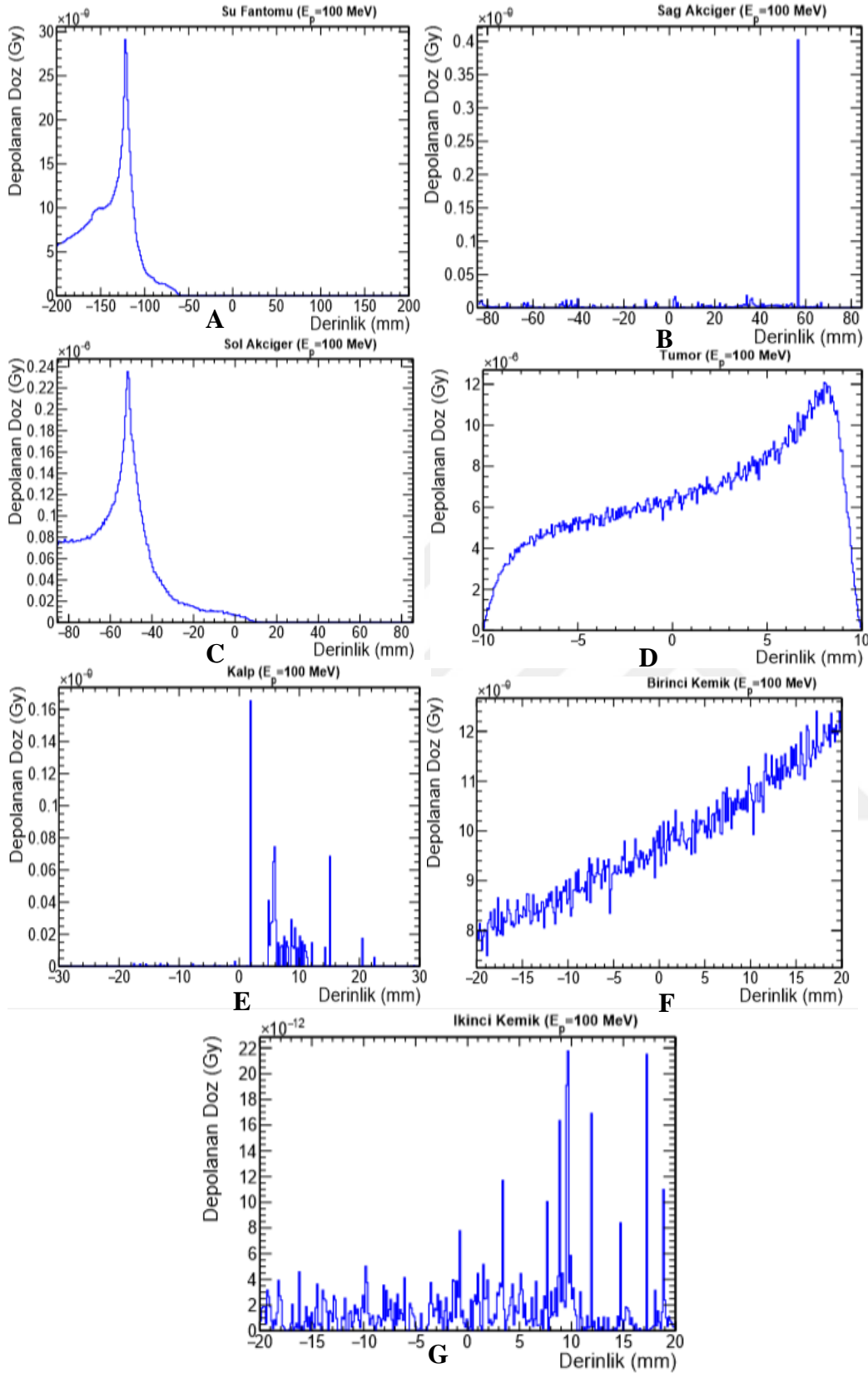
**Şekil 7.** 2 90 MeV proton enerjisi için ROOT tarafından elde edilen Proton Bragg Zirveleri. Grafikler organlardaki yatay yönü boyunca deponlanan dozu gösterir. Şekil a) su fantomu, b) sağ akciğer, c) sol akciğer, d) tümör, e) kalp, f) birinci kemik, g) ikinci kemik.

Şekil 7.2, her bir organda ve su fantomunda elde edilen 90 MeV proton enerjisinin Bragg pikinin ROOT analiz programı kullanılarak derinliğe karşı doz dağılımlarını göstermektedir. Şekil 7.2a ve 7.2c'de görüldüğü gibi, 90 MeV proton enerjisi 6.5 ile 7 cm arasında bir mesafede pik yaparak dozun tamamına yakın bir kısmının burada depolanmasını sağlamıştır. Şekil 7.2d'de dozun büyük bir kısmının yaklaşık olarak tümör başlangıç derinliğinin ilk 1 cm'sinde depolandığı görülmektedir. Sağ akciğer, kalp ve ikinci kemik için doz derinlik ile azalmakla birlikte kalbin distalinde küçük bir noktasal doz artışı görülmektedir. Birinci kemikte ise doz miktarının kaynaktan derinlik boyunca arttığı gözlenmiştir.

Şekil 7.3 her bir organda ve su fantomunda elde edilen 95 MeV proton enerjisinin Bragg pikinin derinliğe karşı doz dağılımlarını göstermektedir. Şekil 7.3a ve 7.3c'de görüldüğü gibi, 95 MeV proton enerjisi 7.5 cm'ye yakın bir mesafede pik yaparak dozun tamamına yakın bir kısmının burada depolanmasını sağlamıştır. Şekil 7.3d'de dozun büyük bir kısmının yaklaşık olarak tümör başlangıç derinliğinin ilk 1.5 cm'sinde depolandığı görülmektedir. Sağ akciğer, kalp ve ikinci kemik için doz derinlik ile azalmakla birlikte derinlik boyunca noktasal doz artışları görülmektedir. Birinci kemikte ise doz miktarının kaynaktan derinlik boyunca arttığı görülmektedir.



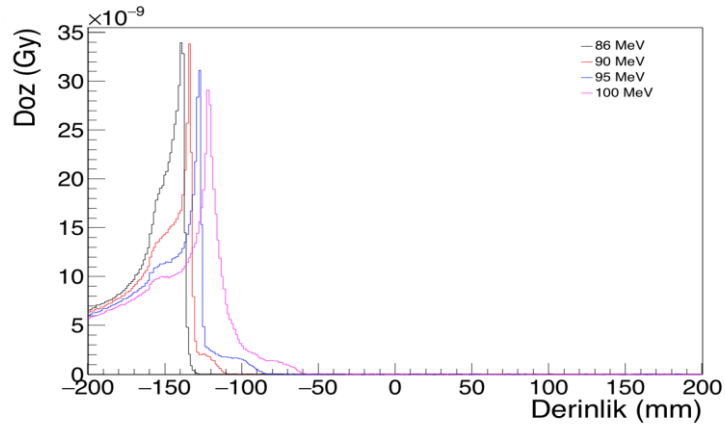
**Şekil 7. 3** 95 MeV proton enerjisi için ROOT tarafından elde edilen Proton Bragg Zirveleri. Grafikler organlardaki yatay yönü boyunca depolanan dozu gösterir. Şekil a) su fantomu, b) sağ akciğer, c) sol akciğer, d) tümör, e) kalp, f) birinci kemik, g) ikinci kemik.



**Şekil 7. 4** 100 MeV proton enerjisi için ROOT tarafından elde edilen Proton Bragg Zirveleri. Grafikler organlardaki yatay yönü boyunca deponanan dozu gösterir. Şekil a) su fantomu, b) sağ akciğer, c) sol akciğer, d) tümör, e) kalp, f) birinci kemik, g) ikinci kemik.

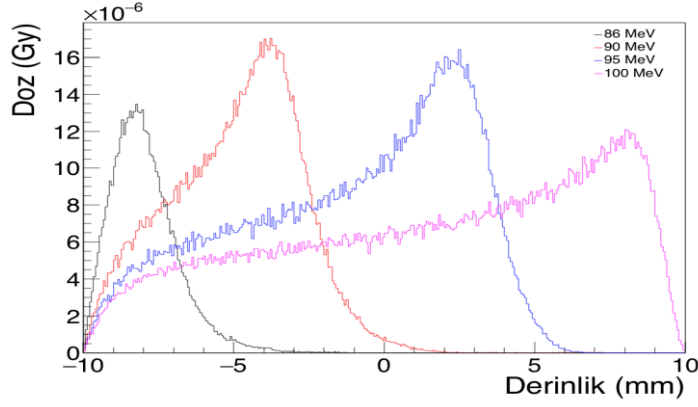
Şekil 7.4 her bir organda ve su fantomunda elde edilen 100 MeV proton enerjisinin Bragg pikinin derinliğe karşı doz dağılımlarını göstermektedir. Şekil 7.4a ve 7.4c'de görüldüğü gibi, 100 MeV proton enerjisi 8 cm'ye yakın bir mesafede pik yaparak dozun tamamına yakın bir kısmının burada depolanmasını sağlamıştır. Şekil 7.4d'de dozun büyük bir kısmının yaklaşık olarak tümör derinliğinin son 0.5 cm'sinde depolandığı görülmektedir. Sağ akciğer ve kalpte derinlik sonuna doğru küçük noktasal doz artışları ile beraber depolanan toplam doz miktarı çok azdır. İkinci kemikte derinlikle birlikte doz miktarında artan dalgalanmalar görülmektedir. Son olarak ilk kemikte doz miktarının kaynaktan derinlik boyunca arttığı görülmektedir.

Şekil 7.5 86, 90, 95 ve 100 MeV'lik proton enerjilerinin su fantomu içerisindeki derin-doza dağılımlarını göstermektedir. Işınlamak istediğimiz tümör hacmi su fantomu içerisinde yaklaşık 6 cm ile 8 cm arasındaki derinlikte yer aldığı için bu mesafeler arasına 4 ayrı proton enerjisi gönderilmiş ve toplam dozun tamamına yakın bir kısmının burada depolanması sağlanmaya çalışılmıştır.



**Şekil 7. 5** 86, 90, 95 ve 100 MeV'lik proton enerjilerinin su fantomu içerisindeki derin-doza dağılımları.

Şekil 7.6 86, 90, 95 ve 100 MeV'lik proton enerjilerinin tümör hacmi içerisindeki derin-doza dağılımlarını göstermektedir. Burada tümör derinliğini kapsayacak şekilde yaklaşık olarak her 0.5 cm'de bir pik oluşturarak yayılmış Bragg pik elde edilmeye çalışılmıştır. Bu şekilde tümörün tamamının doza maruz kalması amaçlanmıştır.



Şekil 7.6 86, 90, 95 ve 100 MeV proton enerjilerinin tümör hacmi içerisindeki derin-doğ dağılımları.

86 MeV'lik proton enerjisi için su fantomunda ve simüle edilen tüm organlarda depolanan doz miktarları ve sudaki doz değerleri Gy olarak Çizelge 7.1'de gösterilmektedir. Hedef doku tümörde 1.05043 Gy (%97.903) doz depolanırken, sol akciğerde 0.0133415 Gy, kalpte ise  $1.40362e^{-06}$  Gy depolanmıştır. Diğer organlarda biriken doz çok düşüktür ve Çizelge 7.1'te listelenmiştir.

Çizelge 7.1 86 MeV proton enerjisi için su fantomunda, organlarda ve tümörde depolanan toplam doz değerleri ve sudaki doz değerleri

Organ	Organ Hacimleri (cm <sup>3</sup> )	Depolanan Doz (Gy)	Yüzde (%)
Su Fantomu	80.000	0.00141554	%0.132
Birinci Kemik	5760	0.00774036	%0.722
İkinci Kemik	5760	$7.3859 e^{-07}$	<%0.01
Sağ Akciğer	5273.476	$9.59909e^{-07}$	<%0.01
Sol Akciğer	4463.1	0.0133415	%1.244
Tümör	4.19	1.05043	%97.903
Kalp	301.59	$1.40362e^{-06}$	<%0.01
<b>Toplam</b>	101562.356	1.072930502	%100

Çizelge 7.2 90 MeV'lik proton enerjisi için su fantomunda ve simüle edilen tüm organlarda depolanan doz miktarını ve sudaki doz değerlerini Gy olarak göstermektedir. Hedef doku tümörde 2.60516 Gy (%99.175) doz depolanırken,

0.0131177 Gy'lik doz sol akciğerde,  $1.62121e^{-06}$  Gy ise kalpte depolanır. Diğer organlarda biriken doz çok düşüktür ve Çizelge 7.2'de listelenmiştir.

**Çizelge 7. 2** 90 MeV proton enerjisi için su fantomunda, organlarda ve tümörde depolanan toplam doz değerleri ve sudaki doz değerleri

<b>Organ</b>	<b>Organ Hacimleri (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Depolanan Doz (Gy)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Su Fantomu	80.000	0.00134277	%0.051
Birinci Kemik	5760	0.00720109	%0.274
İkinci Kemik	5760	$8.44966e^{-07}$	<%0.01
Sağ Akciğer	5273.476	$1.07367e^{-06}$	<%0.01
Sol Akciğer	4463.1	0.0131177	%0.499
Tümör	4.19	2.60516	%99.175
Kalp	301.59	$1.62121e^{-06}$	<%0.01
<b>Toplam</b>	<b>101562.356</b>	<b>2.6268251</b>	<b>%100</b>

Çizelge 7.3 95 MeV'lik proton enerjisi için su fantomunda ve simüle edilen tüm organda depolanan doz miktarını ve sudaki doz değerlerini Gy olarak göstermektedir. Hedef doku tümörde 3.84442 Gy (%99,41) doz depolanırken, 0.0147986 Gy'lik doz sol akciğerde,  $1.94077e^{-06}$  Gy ise kalpte depolanır. Diğer organlarda biriken doz çok düşüktür ve Çizelge 7.3'te listelenmiştir.

**Çizelge 7. 3** 95 MeV proton enerjisi için su fantomunda, organlarda ve tümörde depolanan toplam doz değerleri ve sudaki doz değerleri

Organ	Organ Hacimleri (cm <sup>3</sup> )	Depolanan Doz (Gy)	Yüzde (%)
Su Fantomu	80.000	0.00138539	%0.036
Birinci Kemik	5760	0.00668434	%0.173
İkinci Kemik	5760	9.97677e <sup>-07</sup>	<%0.01
Sağ Akciğer	5273.476	1.19576e <sup>-06</sup>	<%0.01
Sol Akciğer	4463.1	0.0147986	%0.383
Tümör	4.19	3.84442	%99.409
Kalp	301.59	1.94077e <sup>-06</sup>	<%0.01
<b>Toplam</b>	101562.356	3.867292464	%100

Çizelge 7.4 100 MeV'lik proton enerjisi için su fantomunda ve simüle edilen tüm organlarda depolanan doz miktarını ve sudaki doz değerlerini Gy olarak göstermektedir. Hedef doku tümörde 4.11966 Gy (%99.310) doz depolanırken, 0.0206621 Gy'lik doz sol akciğerde, 2.35541e<sup>-06</sup> Gy ise kalpte depolanır. Diğer organlarda biriken doz çok düşüktür ve Çizelge 7.4'de listelenmiştir.

**Çizelge 7. 4** 100 MeV proton enerjisi için su fantomunda, organlarda ve tümörde depolanan toplam doz değerleri ve sudaki doz değerleri

Organ	Organ Hacimleri (cm <sup>3</sup> )	Depolanan Doz (Gy)	Yüzde (%)
Su Fantomu	80.000	0.00167469	%0.040
Birinci Kemik	5760	0.00627559	%0.151
İkinci Kemik	5760	1.17456e <sup>-06</sup>	<%0.01
Sağ Akciğer	5273.476	1.36341e <sup>-06</sup>	<%0.01
Sol Akciğer	4463.1	0.0206621	%0.500
Tümör	4.19	4.11966	%99.310
Kalp	301.59	2.35541e <sup>-06</sup>	<%0.01
<b>Toplam</b>	101562.356	4.148277273	%100

Çizelge 7.5 86, 90, 95 ve 100 MeV proton enerjileri için su fantomunda ve simüle edilen her organındaki biriken doz ve dört enerjinin toplamında elde edilen doz miktarını Gy olarak göstermektedir. Hedef doku tümörde toplamda 11.61967 Gy (%99.184) doz depolanırken, 0.0619199 Gy doz sol akciğerde, 7.32101e<sup>-06</sup> Gy ise



kalpte depolanır. Dört farklı enerjili proton hüzmesinin oluşturduğu toplam dozda dahi diğer organlarda biriken doz çok düşüktür ve Çizelge 7.5'de listelenmiştir.

**Çizelge 7. 5** 86, 90, 95 ve 100 MeV proton enerjileri için organlarda depolanan toplam doz miktarları

<b>Organ</b>	<b>86 MeV</b>	<b>90 MeV</b>	<b>95 MeV</b>	<b>100 MeV</b>	<b>Toplam</b>
Su Fantomu	0.00141554	0.00134277	0.00138539	0.00167469	0.00581839
Birinci Kemik	0.00774036	0.00720109	0.00668434	0.00627559	0.02790138
İkinci Kemik	$7.3859 e^{-07}$	$8.44966e^{-07}$	$9.97677e^{-07}$	$1.17456e^{-06}$	$3.755793e^{-06}$
Sağ Akciğer	$9.59909e^{-07}$	$1.07367e^{-06}$	$1.19576e^{-06}$	$1.36341e^{-06}$	$4.592749e^{-06}$
Sol Akciğer	0.0133415	0.0131177	0.0147986	0.0206621	0.0619199
Tümör	1.05043	2.60516	3.84442	4.11966	11.619670
Kalp	$1.40362e^{-06}$	$1.62121e^{-06}$	$1.94077e^{-06}$	$2.35541e^{-06}$	$7.32101e^{-06}$
<b>Toplam</b>	1.072930502	2.6268251	3.867292464	4.14827727	11.71532534



## VIII. ANALİZ

Bu çalışmada, GATE yazılım paketinden faydalanarak tanımladığımız tümör, organ ve yapılarda depolanan, belirlediğimiz dört proton enerjisi için elde ettiğimiz doz verilerinin analizini gerçekleştirdik. Çalışmamızda verilerin analizi için ki-kare yöntemi kullanıldı. Belirli bir hipotez belirlendi ve bu hipoteze uygunluk testine bakıldı. Bu testte gözlenen frekansların ( $G_i$ ), belli bir hipoteze göre elde edilen, beklenen frekanslara ( $B_i$ ) uygun olup olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda tümörde depolanan toplam doz değeri beklenen frekans, sırayla tanımladığımız diğer organ ve yapılarda depolanan toplam doz değerleri ise gözlenen frekans olarak seçildi.

Verilen istatistiksel hesaplamalarda kullanılan ki-kare yöntemi için sıfır hipotezi ve alternatif hipotez aşağıdaki gibi oluşturuldu:

$H_0$ : Tümör ile diğer organ ve yapılar arasında depolanan toplam dozda bir fark yoktur.

$H_1$ : Tümör ile diğer organ ve yapılar arasında depolanan toplam dozda bir fark vardır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz doz üç boyutta depolandığı için ki-kare tablosunda bağımsızlık derecesi:

$df = (n-1)$  ise,

$df = 3-1$

$df = 2$

olarak alındı.

Elde ettiğimiz verilerin Ki-kare analizleri, toplam doz üzerinden ki-kare değerleri hesaplanarak Çizelge 8.1'de gösterilmiştir. Bu değerlere göre  $\alpha = 0.005$  anlamlılık seviyesinde; depolanan toplam doz değerlerinin 10.697 çizelge değeri civarında kaldığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle,  $H_0$  hipotezi depolanan toplam doz değerleri için reddedilmiş,  $H_1$  hipotezi ise kabul edilmiştir. Dolayısıyla, depolanan toplam doz değerlerindeki gözlemlenen değerler ile beklenen değerler arasında anlamlı bir fark vardır.

**Çizelge 8. 1** Tüm organ ve yapılar için elde edilen ki-kare verileri

	Su Fantomu	Birinci Kemik	İkinci Kemik	Sağ Akciğer	Sol Akciğer	Kalp
Ki-Kare Değeri	11.60	11.56	11.61	11.61	11.49	11.61
Alfa ( $\alpha$ ) Değeri	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005

Ki-kare analizi için oluşturduğumuz diğer hipotez şu şekildedir:

$H_0$ : Dört farklı proton enerjisi için tümörde depolanan dozda hesaplanan ve simülasyonda elde edilen değerler arasında fark yoktur.

$H_1$ : Dört farklı proton enerjisi için tümörde depolanan dozda hesaplanan ve simülasyonda elde edilen değerler arasında fark vardır.

**Çizelge 8. 2** Tümör için ki-kare verileri

	86 MeV	90 MeV	95 MeV	100 MeV
Ki-Kare Değeri	0.0001774	0.0001737	0.00007576	0.000006708
Alfa ( $\alpha$ ) Değeri	0.995	0.995	0.995	0.995

Ki-kare hesaplamaları sonucu dört farklı proton enerjisi için tümörde depolanan dozda hesaplanan ve simülasyonda elde edilen değerler arasında 0.995 anlamlılık seviyesinde bir fark olmadığı görülmüştür ve  $H_1$  hipotezi reddedilmiştir ve dolayısıyla  $H_0$  hipotezi kabul edilmiştir.

## IX. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu tezde bölüm 7 ve 8 de sunduğumuz çalışma ve analizler bilimsel literatürde son yıllardaki kullanımı giderek artan GATE yazılımının proton ışınının karakteristik özelliklerine bağlı olarak doz dağılımını gösteren sonuçlardır. Bununla birlikte, literatürde Geant4 araç seti kullanılarak proton tedavisinin iletim sistemlerinin simüle edildiği ve bu simülasyon çalışmalarının deneysel verilerle karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur.

Cirrone ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (Cirrone ve Cuttone, 2003: 3658-3662); Catania'daki INFN Güney Ulusal Laboratuvarlarında (İtalya), CATANA (Centro di AdroTerapia e Applyazioni Nucleari Avanzate) adlı ilk İtalyan proton tedavi tesisinde süper iletken siklotron tarafından verilen 62 MeV proton ışınının kullanımına dayanmakta olup esasen uveal melanom gibi oküler hastalıkların tedavisine adanmıştır. Özel olarak konumlandırılmış bir hasta sistemi ile beraber bir ışın tedavi hattı oluşturulmuştur. Bu ışın hattı, 62 MeV'lik modüle edilmiş bir proton ışınının Bragg tepe noktasının derin doz dağılımı için Marcus iyon odası, lateral doz dağılımı için bir radyografik film türü olan Kodak EDR2 filmleri kullanılarak deneysel olarak elde edilmiştir. EDR2 film ile ölçülen lateral doz profillerinin hem modüle edilmemiş hem de modüle edilmiş klinik şekilli alanlar için radyokromik MD 55-2 ve HS filmleri ile ölçülenlerle tutarlı olduğu sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, standart kolimatör için tam enerji ışınının lateral profillerinin hızlı bir şekilde kontrol edilmesi için her tedavi periyodundan önce bir EDR2 film kullanmayı planlanmıştır.

Cirrone ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada (Cirrone ve Cuttone,2005:262-265); Monte Carlo simülasyon aracı GEANT4'ü kullanarak, bir üstteki referansta tanıtılan CATANA adlı proton tedavi merkezinin hadron tedavisi ışın hattını simüle etmişlerdir. Işın hattına difüzörler, menzil kaydırıcılar, kolimatörler ve dedektörler gibi tüm elemanlar modellenmiştir. Çalışmada simüle edilmiş dedektörlerin onaylanması için özellikle 10-62 MeV enerji aralığındaki su, alüminyum, bakır ve PMMA gibi farklı malzemelerle elde edilen simüle edilmiş

proton menzilleri (enerji-menzil grafikleri) ICRU verileri ile karşılaştırılmıştır. İki dağılım arasında görülen çok küçük bir hata payı, simülasyon yazılımının hassas dedektörler için doğruluğunu göstermiştir. Ayrıca deneysel verilere dayanarak, ışın başlangıç enerjisi, enerji yayılımı ve ışın noktası büyüklüğü gibi ışın özellikleri yeniden belirlenmiştir. Tedavi edici proton ışınının lateral dağılımlarının izosenterde ve sudaki çeşitli derinliklerde yeniden yapılanması yapılmıştır. Bunun sonucunda hasta pozisyonundaki proton ışınları için simüle edilmiş ve deneysel lateral doz dağılımlarının karşılaştırılması yapılmış ve uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Hong Qi Tan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 2020'de Singapur'da açılması planlanan proton tedavi merkezinin simülasyonu için Geant4 araç kitini kullanarak bir kalem ışın taramalı proton tedavi sistemi modellenmiştir (Tan, vd. 2019:1). Bu sistem Monte Carlo Simülasyonu için en önemli girdidir. Bu nedenle farklı elektromanyetik (EM) fizik modelinin sudaki relatif doz-menzil eğrisini ve havadaki ışın demeti boyutunu nasıl etkilediğini araştırmaya odaklanacaktır. En doğru elektromanyetik fizik modeli olarak kabul edilen "emstandard\_opt4" referans alınarak, çeşitli fizik modelleri için farklı enerjilerdeki protonlar için absolute menzil farklılıkları karşılaştırılmıştır. Farklı fizik modelleri kullanılarak ışın spot boyutlarının karşılaştırması yapılmıştır ve pot büyüklüğü tekrar emstandard\_opt4 referansı ile hesaplanmıştır. Olay protonunun enerjisi arttıkça modellerin etkisinin daha az önemli görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca, homojen bir su ortamı için farklı fizik modelinin çalışma sürelerinin karşılaştırması yapılmıştır. Son olarak farklı enerjiler için enerji-menzil ve nokta boyutları Hitachi ölçüm verileri ile Geant4 simülasyon verileri karşılaştırılmış ve yakın sonuçlar elde edilmiştir.

Literatürde KHDAK tedavisinde proton ışını tedavisi ile foton ışını tedavisinin dozimetrik avantajlarının karşılaştırıldığı birçok çalışma vardır. Fakat bu karşılaştırmalardaki klinik sonuçlar genellikle hastaların sigorta reddi gibi nedenlerden dolayı proton tedavi klinik araştırmalarına kaydolmada zorluklar yaşadıkları için genelde randomize çalışmalar olmayıp retrospektif (geçmişe dönük) veya tek kollu prospektif (olası, gelecekteki) analizler olmuştur. Bu çalışmalardan bazıları şunlardır:

Nantavithya C. ve arkadaşları (Nantavithya, vd.2018:558-63); MD Anderson Kanser Merkezinde ameliyat edilemeyen yüksek riskli evre II KHDAK için stereotaktik vücut radyasyon tedavisine (SBRT) karşı stereotaktik vücut proton

tedavisinin (SBPT) toksisitesini ve etkinliğini karşılaştırmak amacıyla rastgele bir çalışma yapmışlardır. Merkezi olarak yerleştirilmiş, <5 cm T3 hastalığı veya izole edilmiş akciğer parankimal nüksleri olan toplam 19 hastanın 9'u SBRT ile ve 10'u PSPT ile tedavi edilmiştir. Her iki tedavi tekniği için hastalar 4 fraksiyonda toplamda 50 Gy (RBE) ile tedavi edilmiştir. Üç yıllık sonuçlar: genel sağkalım % 27.8 -% 90 (foton-proton), lokal kontrol % 87.5 -% 90 ve bölgesel kontrol % 47.6 -% 90 olarak bulunmuştur. Sadece SBPT grubundaki bir hastada en yüksek cilt dozu (47 Gy) sonucu 3. derece cilt fibrozu gelişmiş, hiçbir hastada 4. derece toksisite görülmemiştir.

Bush ve arkadaşları (Bush, vd. 2013:964-968); merkezi ve periferik erken evre KHDAK'de yüksek dozlu, hiperfraksiyonlu proton ışını tedavisi çalışması yapmışlardır. Bu çalışmada, evre-I 111 hasta 2 haftada 10 fraksiyonda sırasıyla 50 Gy'den (RBE) 60 Gy ve 70 Gy'e kadar değişen bir doz yükseltme protokolü ile tedavi edilmiştir. Doz arttıkça OS'nin iyileştiği, 51, 60 ve 70 Gy (RBE) ile 4 yıllık hayatta kalma oranlarını sırasıyla % 18,% 32 ve% 51 olarak gösterdiği bulunmuştur. Periferik T1 tümörleri 4 yılda % 96 lokal kontrol (LC), % 88 hastalığa özgü sağkalım (DSS) ve % 60 genel sağkalım (OS) göstermişlerdir. Periferik T1 tümörleri, yüksek ve düşük dozlarda mükemmel kontrol ile % 96 mükemmel lokal kontrol oranları gösterirken, 70 Gy doz seviyesi, T2 tümörlü hastalar için iyi bir sağkalım ve LC göstermiştir. Fakat daha büyük T2 tümörleri, daha yüksek dozlarda daha iyi sonuçlara bir eğilim göstermektedir. Yazarlar, bu çalışma sonucunda elde edilen verilere dayanarak yüksek doz hipofraksiyone proton tedavisinin, periferik veya merkezi olarak yerleştirilmiş akciğer karsinomları için mükemmel sonuçlar elde ettiği sonuna varmışlardır. Evre-I tümörleri için tesislerinde 70 Gy standart doz olarak kabul etmişlerdir ve 10 fraksiyondaki 70 Gy'nin daha büyük, merkezi yerleşimli tümörlerde bile güvenli ve etkili bir doz olduğu sonucuna varmışlardır.

Chang ve arkadaşları (Chang, vd.2017:274-280); ameliyat edilemeyen erken evre (evre I/II) KHDAK için proton ışını tedavisinin uzun vadeli klinik yararlarını ve toksisitelerini değerlendirmek için bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, ameliyat edilemeyen T1N0M0 (santral veya süperior konumdaki 12 hasta) veya T2-T3N0M0 (herhangi bir konumda, 23 hasta) KHDAK olan 35 hasta 30 fraksiyonda 87.5 Gy PBT ile tedavi edilmiştir. Hastaların tümü için 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranlarının sırasıyla %85,7, %42,9 ve %28,1 olduğunu bulunmuştur. T evrelerindeki

artışla birlikte, uzak metastaz oranının anlamlı olarak arttığı görülmüştür. En sık görülen yan etkiler deri iltihabı (derece 2, %51,4; derece 3, %2,9) ve radyasyon pnömonisi (derece 2, %11,4; derece 3, %2,9)'dir. Diğer 2. derece toksisiteler özofajit (%2,9), kaburga kırığı (%2,9), kalp toksisiteleri (%5,7) ve göğüs duvarı ağrısı (%2,9)'dır. Yani 2. ve 3. derece toksisite sonuçları mükemmel ve 5 yıllık lokal kontrol %85 bulunmuştur.

Literatürdeki lokal olarak ilerlemiş KHDAK'de proton tedavisine yönelik yapılan bazı çalışmalar şunlardır:

Nguyen ve arkadaşları (Nguyen, vd. 2015:367-672); MD Anderson Kanser Merkezinde prospektif olarak eşzamanlı proton tedavisi ve kemoterapi ile tedavi edilmiş, lokalize ilerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan hastalarda, sadece randomize olmayan, gözlemsel bir çalışmada uzun vadeli hastalık kontrolü, sağkalım ve toksisiteyi rapor etmişlerdir. Çalışmada 21'i evre II ve 113'ü evre III hastalığı olan toplam 134 KHDAK hastasına, 4D-BT tabanlı simülasyon ile planlanmış, pasif saçılma proton tedavisi verilmiş ve hepsi haftalık kemoterapi ile eş zamanlı proton tedavisi almıştır. Hastaların çoğunluğu (%57) 74 Gy (RBE), geri kalanları ise 60-72 Gy (RBE) almıştır. Ortalama 4,7 yıllık bir takip süresinde, median OS, evre II hastalar için 40,4 ay, evre III hastalar için 30,4 ay olarak bulunmuştur. Beş yıllık hastaliksız sağkalım (DFS) oranları %17,3 (evre II) ve %18,0 (evre III)'dir. OS, DFS ve 5 yıldaki lokal ve uzak kontrol oranları hastalık evresine göre farklılık göstermemiştir.

Liao ve arkadaşları (Liao, vd. 2018:1813-22); MD Anderson Kanser Merkezi ve Massachusetts Genel Hastanesi tarafından yürütülen, rastgele bir çalışma olan her ikisi de eşzamanlı kemoterapiyle birlikte, ameliyat edilemeyen evre IIB ve IIIB (veya ameliyattan sonra tek beyin metastazı veya tekrarlayan akciğer veya mediastinal hastalık ile evre IV) küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için, pasif saçılma proton tedavisinin ve yoğunluk modülasyonlu foton radyoterapisinin sonuçlarını karşılaştırmıştır. PSPT'nin, IMRT'den daha az akciğer dokusunu radyasyona maruz bıraktığı ve böylece tümör kontrolünü tehlikeye atmadan toksisiteyi azalttığı varsayılmıştır. Hastalar 2 Gy'lik fraksiyonlarda 60 ila 74 Gy (RBE) ile tedavi edilmiştir. Araştırmacılar, PSPT'nin 5 veya 10 Gy (V5 / V10) alan akciğer dokusu miktarını ve kalp dozunu (tüm doz seviyeleri) azalttığı halde her iki kolda da lokal yetmezliği %11 olan ve 3. derece pnömoni oranı %10,5 (PSPT) ve %6,5 (IMRT)



olan primer son noktaların hiçbirinde azalma olmadığını gözlemlemiştir. Özellikle, denemenin PSPT için bir “öğrenme eğrisi” olduğu görülmüştür, bu koldaki hastaların %31'i, orta noktadan sonraki hastaların %13'üyle karşılaştırıldığında, çalışmanın orta noktasından önceki birincil son noktayı karşılamaktadır. Çalışmada PSPT'nin akciğer için doz hacim endekslerini iyileştirmediği, ancak kalp için iyileştirdiği görülmüştür. Böylece çalışma bu bağlamda bu teknikler arasında net bir fark olmadığı sonucuna varmıştır.

Remick ve arkadaşları (Remick, vd. 2017:364-71); yaptıkları çalışmada küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda ameliyat sonrası radyasyon tedavisi (PORT) için proton tedavisi ile ilgili ilk kurumsal tecrübeyi rapor etmişler ve erken toksisite ve sonuçları değerlendirmişlerdir. Ameliyat sonrası N2 hastalığı (evre III) ve / veya pozitif marjları olan 61 hastanın, 27'si proton tedavisi ile tedavi edilen ve 34'ü IMRT ile tedavi edilen geçmişe yönelik bir analiz olan bu çalışma için, PBT ile tedavi edilen hastalara 50.4-66.6 Gy (RBE) (ortanca 50.4) ve IMRT ile tedavi edilen hastalara 50-72 Gy (ortanca 54 Gy) doz verilmiştir. Çoğu hasta adjuvan veya eş zamanlı kemoterapi almış, PBT ile tedavi edilen 1 hastada ve 4 IMRT hastasında 3. derece özofajit görülmüştür. Her grupta 1 hastada 3. derece radyasyon pnömonisi görülmüştür. Daha ileri analizler PBT grubunda akciğer V5'te ve ortalama akciğer dozunda anlamlı bir düşüş göstermiştir. Bir yıllık medyan OS %85,2'ye karşılık %82,4 (PBT - IMRT, anlamlı değil) ve lokal nüksüz sağkalım %92,3'e karşılık %93,3'tür. Özellikle, 22 hastaya pasif saçılma proton tedavisi uygulanmış ve 5 hasta IMPT almıştır. Çalışma sonucunda NSCLC'de postoperatif PBT iyi tolere edilir ve IMRT ile karşılaştırıldığında benzer mükemmel kısa vadeli sonuçlara sahip olduğu görülmüştür. PBT'nin PORT için IMRT üzerinde anlamlı bir gelişme olup olmadığını belirlemek için daha uzun takip gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak; bu çalışmanın önemi, proton ışınının deneysel olarak elde edilen menzili ve bu menzilin sonuna doğru ani bir doz birikimi ve çok az bir doz çıkışı gibi özelliklerinin GATE simülasyon programı incelenmesidir. Monte-Carlo benzetimleri kullanılarak CERN tarafından geliştirilmekte olan Geant4 tabanlı GATE yazılım paketi, açık bir kaynak koduna sahiptir, geliştirilebilirdir ve araştırmacılara analiz kolaylıkları sağlamaktadır. Bu yüzden, bu gibi etkenlere bağlı olarak, son yıllarda kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen hızla gelişmekte ve bilimsel literatürde medikal alanda bilimsel çalışmalar yapan araştırmacılara da yeni

imkanlar sunmaya devam etmektedir. Bu çalışmada elde edilen proton ışınının karakteristik doz dağılımının deneysel sonuçlarla benzerlik göstermesi buna benzer çalışmalar için bu benzetim programınının kullanılması açısından umut vericidir.

Bu çalışmada ayrıca, yeni bir radyoterapi yöntemi olan proton ışını tedavisinin son yıllarda kanser tedavisinde kullanılmaya başlanması ile foton radyasyonuna oranla daha az bir toksisite, daha iyi bir sağkalım ve normal dokularda daha az bir integral doz ile sonuçlandığı görülmüştür. Bu bağlamda, proton ışınının özellikle kritik yapılara yakın, düzensiz bir şekli olan ve pediatrik tümörler için foton ışınlarına oranla daha iyi bir tedavi yöntemi olduğu kabul edilmiştir. Çalışmada ayrıca farklı enerjilerde gönderilen proton demetleri sayesinde tümör hacminin tamamının doza maruz bırakılması sağlanmıştır. Elde edilen sonuçlar ve istatistik çalışması sonucunda tümörün verilen dozun çok büyük bir miktarını aldığı ve kritik organların çok az doza maruz kaldıkları görülmüştür.

## KAYNAKLAR

- Agostinelli, S., Allison, J., Amako, K., Apostolakis J.** (2003). GEANT4-a simulation toolkit, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, Vol. 506, pp. 250-303.
- Aydın, G.** (2013). Temel ve Klinik Radyoterapi, İzmir, Hürriyet Matbaa, 1. Baskı.
- Alar, T. ve Şahin, E.M.** (2012). Akciğer Kanseri: Birinci Basamakta Tanı, Tedavi ve Korunma-Lung Cancer: Diagnosis, Treatment and Prevention in Primary Care, Smyrna Tıp Dergisi, pp. 68-74.
- Almeida, F.A.** (2012). Bronchoscopy and Endobronchial Ultrasound for Diagnosis and Staging of Lung Cancer, Cleve Clin J Med, Vol. 79, No 1, pp.11-16.
- Aubgerger, T.,** The need for hadron therapy: An historical overview, <http://enlight.web.cern.ch/enlight/Meeting3-4May07/Presentations/07-Auberger.pdf>, (Erişim Tarihi: 20.08.2019).
- Arjomandy, B., Taylor, P., Ainsley, C., Safai, S., Sahoo, N., Pankuch, M., Farr, B.J., Park, S.Y., Klein, E., Flanz, J., Yorke, E.D., Followill, D., Kase, Y.** (2019). AAPM task group 224: Comprehensive proton therapy machine quality assurance, The International Journal of Medical Physics Research and Practice, Vol 46, pp. 678-705.
- Anferov, V.A.** (2009). Scan Pattern Optimization for Uniform Proton Beam Scanning, Med Physic, Vol. 36, pp. 3560–3567.
- Allison, J., Agostinelli, S., Amako, K., Apostolakis, J., Araujo, H., Arce, P., Asai, M., Axen, D., Benerjee, S., Barrand, G.** (2003). GEANT4—a simulation toolkit, Nuclear instruments methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equipment, Vol. 506, pp. 250–303.
- Aksaraylı, M.,** Ki-Kare Analizi, [http://kisi.deu.edu.tr//zerife.yildirim/ISTATISTIK\\_TEKDONEM/12\\_kikareAnalizi.pdf](http://kisi.deu.edu.tr//zerife.yildirim/ISTATISTIK_TEKDONEM/12_kikareAnalizi.pdf), (Erişim Tarihi: 10.09.2019).
- Bush, D.A., Cheek, G., Zaheer, S. Wallen, J., Mirshahidi, H., Katerelos, A.** (2013). High-dose hypofractionated proton beam radiation therapy is safe and effective for central and peripheral early-stage non-small cell lung cancer: results of a 12-year experience at Loma Linda University Medical Center, Int J Radiat Oncol Biol Physics, Vol. 86, No. 5, pp. 964–8.
- Brun, R. ve Rademarkers, F.** (1997) ROOT An Object Oriented Data Analysis Framework, Proceedings AIHENP'96 Workshop, Lausanne, Sep. 1996, Nucl. Inst. & Meth. in Phys. Res. A, Vol. 389, pp. 81-86.

- Boyer, A.L., Ochran, T.G., Nyerick, C.E., Waldron, T.J., Huntzinger, C.J.** (1992). Clinical dosimetry for implementation of a multileaf collimator, *Medical Physics*, Vol. 19, No. 5, pp. 1255–1261.
- Benk, V., Liebsch, N.J., Munzenrider, J.E., Efirid, J., Mcmanus, P., Suit, H.** (1995). Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Vol. 3, No. 31, pp. 577-81.
- Beyzadeoğlu, M.M. ve Ebruli C.C.** (2008). *Temel Radyasyon Onkolojisi*, İstanbul, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi, 1. Baskı.
- Cankocak, K.**, Yeni bir radyoterapi yöntemi: Hadron Terapi, İstanbul Teknik Üniversitesi, <https://web.itu.edu.tr/kcankocak/docs/ntv-hadron-terapi-kerem-cankocak-uzun.pdf>, (Erişim Tarihi: 12.07.2019).
- Carmona, R.**, Modern Pencil Beam Scanning (PBS) Where We Are and Where We Are Going, <http://pubs.medicaldosimetry.org/pub/8c870ea6-782b-cb6e-2763-f269a9ed71da>, (Erişim Tarihi: 10.06.2019).
- Chang, J.Y., Komaki, R., Lu, C., Wen, H.Y., Allen, P.K., Tsao, A., Gillin, M., Mohan, R., Cox, J.D.** (2011). Phase 2 Study of High-Dose Proton Therapy with Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Nonsmall Cell Lung Cancer, *Cancer Journal*, Vol 117, pp. 4707–4713.
- Chang, J.Y., Zhang, W., Komaki, R., Choi, N.C., Chsn, S., Gomez, D.** (2017). Long-term outcome of phase I/II prospective study of dose-escalated proton therapy for early-stage non-small cell lung cancer, *Radiother Oncology*, Vol. 122, No. 2, pp. 274–80.
- Chu, W.T., Ludewht, B.A., Renner, T.R.** (1993). Instrumentation for Treatment of Cancer Using Proton and Light-Ion Beams, *Rev Sci Instrum*, Vol. 64, pp. 68.
- Cirrone, G.A.P. ve Cuttone, G.** (2003). A 62 MeV Proton beam for the treatment of ocular melanoma at Laboratori Nazionali del Sud-INFN (CATANIA), *IEEE Nuclear Science Symposium, Conference Record*, Vol. 5, pp. 3658-3662.
- Cirrone, G.A.P. ve Cuttone, G.** (2005). Implementation of a New Monte Carlo GEANT4 Simulation Tool for the Development of a Proton Therapy Beam Line and Verification of the Related Dose Distributions, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol. 52, No. 1, pp. 262-265.
- Cliffor Chao, K.S., Wang, T. ve Marinetti, T.** (2013). *Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy*, LWW, 3. Baskı.
- Çakır Türk, İ.**, “Radyasyonun Madde ile Etkileşimi”, Power Point Sunumu, Sarayköy Nükleer Araştırma Merkezi (TAEK), Ankara, [https://indico.tarla.org.tr/event/28/contributions/116/attachments/812/313/ilkey\\_Tuerk\\_Cakir.pdf](https://indico.tarla.org.tr/event/28/contributions/116/attachments/812/313/ilkey_Tuerk_Cakir.pdf) (Erişim Tarihi: 15.09.2019).
- Delaney, T.F., Smith, A.R., Lomax, A., Adams, J., Loeffler, J.S.** (2003). Proton Beam Radiation Therapy, *Cancer Principles & Practice of Oncology*, Vol. 17, pp.1-10.
- Diffenderfer, E.S., Ainsley, C.G., Kirk, M.L., Mcdonough, J.E., Maughan, R.L.** (2011). Comparison of secondary neutron dose in proton therapy resulting

from the use of a tungsten alloy MLC or a brass collimator system, Med Physics Journal, Vol. 38, pp. 6248–6256.

- Eberhardt, W.E., De Ruyscher, D., Weder, W., Le Pechoux, C., De Leyn, P., Hoffmann, H.** (2015) 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: Locally Advanced Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer, Ann Oncol, Vol 26, pp. 1573-88.
- Farr, J.B., Mascia, A.E., Hsi, W.C.** (2008). Clinical Characterization of a Proton Beam Continuous Uniform Scanning System with Dose Layer Stacking, Med Phys, Vol. 35, pp. 4945–4954.
- Fipple, M. ve Soukup, M.** (2004). A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy, Med Physics, Vol. 31, pp. 2263-2273.
- Fuss, M., Poljans, K., Miller, D.W., Archambeau, J.O., Slater, J.M., Slater, J.D., Hug, E.B.** (2000). Normal tissue complication probability (NTCP) calculations as a means to compare proton and photon plans and evaluation of clinical appropriateness of calculated values, International Journal of Cancer, Vol. 90, pp. 351-358.
- Gedik Ünalın, H.**, “Dolaşım Sistemi ve Kalp Masajı”, <http://www.acilveilkoyardim.com/ilkoyardim/dolasim.html>, (Erişim Tarihi: 30.09.2019).
- Göksel, E.O.** (2013). Temel Radyoterapi Fiziği II: Temel ve Klinik Radyoterapi, İzmir, Hürriyet Matbaa, 1.Baskı.
- Gragoudas, E., Li, W., Goitein, M., Lane, A.M., Munzenrider, J.E., Egan, K.M.** (2002). Evidence-Based Estimates of Outcome in Patients Irradiated for Intraocular Melanoma, Arch Ophthalmol Vol 120, No 12, pp. 1665-71.
- Gray, L.H.** (1961). Radiobiologic basis of oxygen as a modifying factor in radiation therapy, Am. J. Roentgenol, Vol 85, pp. 803-815.
- Gray, H.** (2005). Gray’s Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, London: Churchill, 39. Baskı.
- Gueulette, J., Blattmann, H., Pedroni, E.** (2005). Relative Biological Effectiveness Determination in Mouse Intestine with a Charged Particle Beam at Paul Scherrer Institute, Switzerland. Influence of Motion, Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol.62, pp.838-845.
- Güntekin, M.** (2013). Akciğer Kanseri İçinde: Temel ve Klinik Radyoterapi, İzmir, Hürriyet Matbaa, 1.Baskı.
- Görmüş, Ő.**, t-Student ve Ki-Kare Testi, <https://slideplayer.biz.tr/slide/13480016/>, (Erişim Tarihi: 10.09.2019).
- Hara, I., Murakami, M., Kagawa, K., Sugimura, K., Kamidono, S., Hishikawa, Y., Abe, M.** (2004). Experience with conformal proton therapy for early prostate cancer, American Journal of Clinical Oncology, Vol. 27, pp. 323-327.
- Harorlı, A., Yılmaz, A.B. ve Akgül, H.M.** (2001). Diş Hekimliğinde Radyolojide Temel Kavramlar ve Diagnostik, Erzurum, Birinci Baskı.

- Harsh, G., Loeffler, J.S., Thornton, A., Smith, A., Bussiere, M., Chapman, P.H.** (1999). Stereotactic proton radiosurgery, *Neurosurgery Clinics of North America*, Vol. 10, pp. 243-256.
- Hecksel, D., Anferov, V., Fitzek, M., Shahnazi, K.** (2010). Influence of Beam Efficiency through the Patient-Specific Collimator on Secondary Neutron Dose Equivalent in Double Scattering and Uniform Scanning Modes of Proton Therapy, *Med Phys*, Vol 37, pp. 2910–2917.
- Hecksel, D., Sandison, G.A., Farr, J.B., Edwards, A.C.** (2007). Scattered Neutron Dose Equivalent from an Active Scanning Proton Beam Delivery System, *Australas Phys Eng Sci Med*, Vol. 30, pp. 326–330.
- Hiçsönmez, A., Güney, Y.** (2013). Klinik Uygulamada Proton Tedavisi, Role of proton therapy in the treatment of cancer, *Türk Onkoloji Dergisi*, Vol 28, No 4, pp. 167-178.
- How a Proton Treatment Device Works, Nagoya Proton Therapy Center, [http://www.nptc.city.nagoya.jp/e\\_proton/e\\_equipment.html](http://www.nptc.city.nagoya.jp/e_proton/e_equipment.html), (Erişim tarihi: 12.08.2019).
- How Does Proton Therapy Work?, MD Anderson Cancer Center, <https://www.mdanderson.org/patients-family/diagnosis-treatment/care-centers-clinics/proton-therapy-center/what-is-proton-therapy.html>, (Erişim Tarihi: 12.08.2019).
- Hug, E.B., Devries, A., Thornton, A.F., Munzenrider, J.E., Pardo, F.S., Hedley-Whyte E.T., Bussiere, M.R., Ojemann, R.** (2000). Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy, *Journal of Neuro-Oncology*, Vol. 48, pp.151-160.
- Hug, E.B. ve Slater, J.D.** (1999). Proton radiation therapy for pediatric malignancies: status report *Strahlentherapie und Onkologie*, Vol. 175, No. 2, pp. 89-91.
- International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU), <https://icru.org/>, (Erişim Tarihi: 13.09.2019).
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Stopping Powers for Protons and Alpha Particles. ICRU Report 49. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993.
- Kramer, G.H., Capello, K., Bearrs, B., Lauzon, A., Normandeau, L.** (2012). Linear dimensions and volumes of human lungs obtained from CT images, *Health Physics Journal*, Vo. 102, No. 4, pp. 378-83.
- Landry, G. ve Hua, C.H.** (2018). Current state and future applications of radiological image guidance for particle therapy, *Medical Physics Journal*, Vol. 45, pp. 1086– 1095.
- Lawrence, J.H., Tobias, C.A., Born, J.L., Mccombs, R.K., Roberts, J.E, Anger, H.O.** (1958). Pituitary irradiation with high energy proton beams: a preliminary report, *Cancer Res*, Vol 18, No 2, pp. 121-34.

- Liao, Z., Lee, J.J., Komaki, R.** (2018). Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, Vol. 36, No.18, pp. 1813–22
- Liu, H., Chang, J.Y.** (2011). Proton therapy in clinical practice, *Chin J Cancer*, Vol 30, No 5, pp. 315-26.
- Lomax, A.** (1999). Intensity Modulation Methods for Proton Radiotherapy, *Phys Med Biol*, Vol. 44, pp. 185–205.
- Lomax, A.J., Bortfeld, T., Goitein, G., Debus, J., Dykstra, C., Tercier, P.A., Coucke, P.A., Mirimanoff, R.O.** (1999). A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy, *Radiother Oncol*. Vol. 51, pp. 257–271.
- Mackay, R.I.** (2018). Image guidance for proton therapy, *Clin Oncology Journal*, Vol. 30, pp. 293–298.
- Martin, E.J.** (2013). Radyasyon ve Radyasyondan Korunma Fiziği, Ankara, Ankamat Matbaacılık, 2. Baskı.
- Mcallister, B., Archambeau, J.O., Nguyen, M.C., Slater, J.D., Loreda, L., Schulte, R., Alvarez, O., Bedros, A.A., Kaleita, T., Moyers, M., Miller, D., Slater, J.M.** (1997). Proton therapy for pediatric cranial tumors: preliminary report on treatment and disease-related morbidities, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol. 39, pp. 455-460.
- Mcloud, T.C.** (2002). Imaging Techniques for Diagnosis and Staging of Lung Cancer, *Clin Chest Med*, Vol. 23, pp.123-135.
- Mesko, S., ve Gomez, D.** (2018). Proton Therapy in Non-small Cell Lung Cancer, *Current Treatment Options in Oncology*, Vol. 19, pp. 76.
- Mohan, R. ve Bortfeld, T.** (2011). Proton Therapy: Clinical Gains Through Current and Future Treatment Programs, *Frontiers of radiation therapy and oncology*, pp. 440–464.
- Mohan, R., Grosshanss, D.** (2017). Proton therapy-present and future, *Adv Drug Deliv Rev*. Vol 109, pp. 26–44.
- Nantavithy, C., Gomez, D.R., Wei, X., Komaki, R., Liao, Z., Lin, S.H.** (2018). Phase 2 study of stereotactic body radiation therapy and stereotactic body proton therapy for high-risk, medically inoperable, early-stage nonsmall cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biology Physics*, Vol. 101, No. 3, pp. 558–63.
- Ng Kwan, H.** (2003). Non-Ionizing Radiations–Sources, Biological Effects, Emissions and Exposures, *Proceedings of the International Conference on Non-Ionizing Radiation at UNITEN*.
- Nguyen, Q.N., Ly, N.B., Komaki, R., Levy, L.B., Gomez, D.R., Chang, J.Y.** (2015). Long-term outcomes after proton therapy, with concurrent

chemotherapy, for stage II-III inoperable non-small cell lung cancer, *Radiother Oncology*, Vol. 115, No. 3, pp. 367–72.

**Ocak, B.S.**, Sinkrotron Işını ve Kullanım Alanları, Gazi Üniversitesi, <https://studylibtr.com/doc/950585/sinkrotroni%C5%9F%C4%B1n%C4%B1m%C4%B1-ve-kullan%C4%B1m-alanlar%C4%B1>, (Erişim Tarihi:10.10.2019).

**Onay, Ö.**, “Radyoterapinin Tanımı, Tarihçesi, Amacı, İş Akışı, Radyasyonun Madde ile Etkileşmesi ve Kullanımı”, Power Point Sunumu, <https://www.slideshare.net/ozgehan/radyoterapiozgehan-onay>, (Erişim Tarihi: 29.09.19).

**Paganetti, H., Boldfelt, T.** (2005). *Proton Beam Radiotherapy – The State of the Art<sup>1</sup>*, New Technologies in Radiation Oncology, Heidelberg.

**Paganetti, H.** (2018). *Proton Therapy Physics*, Boca Raton, FL: CRC Press, 2. Baskı.

Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)- An organisation for those interested in proton, light ion and heavy charged particle radiotherapy, <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>, (Erişim Tarihi: 30.09.2019).

PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>. (Erişim Tarihi: 30/09/2019). [PMID: 26389304].

**Philipps, M., Pedroni, E., Blattmann, H.** (1992). Effects of Respiratory Motion on Dose Uniformity with a Charged Particle Scanning Method, *Phys Med Biol*, Vol. 37, pp. 223-234.

**Peach, K., Wilson, P., Jones, B.** (2011). Accelerator science in medical physics, *Br J Radiology*, Vol 84, No 1, pp. 4-10.

**Petti, P.L.** (1997). New Compensator Design Options for Charged-Particle Radiotherapy, *Phys Med Biol*, Vol 42, pp. 1289-1300.

**Petti, P.** (1992). Differential-pencil-beam dose calculations for charged particles, *Med Phys*, Vol. 19, pp. 137-149.

**Petti, P.** (1996). Evaluation of a pencil-beam dose calculation technique for charged particle radiotherapy, *Int J Radiat oncol Bioi Physics*, Vol. 35, pp. 1049-1057.

Proton Therapy and Carbon Ion Therapy High Precision Cancer Treatment, Heidelberg Universty Hospital, <http://eredit.eu/content/hadron-therapy>, (Erişim Tarihi: 07.06.2019).

Proton Therapy Frequently Asked Questions, [https://ibaworldwide.com/sites/protontherapy/files/media\\_document/proton\\_therapy\\_factsheet.pdf](https://ibaworldwide.com/sites/protontherapy/files/media_document/proton_therapy_factsheet.pdf), (Erişim Tarihi: 20.06.2019).



Radiology Key Fastest Radiology Insight Engine (2016), Treatment Delivery Systems, <https://radiologykey.com/treatment-delivery-systems/>, (Erişim Tarihi: 11.10.2019).

**Rami, P.R., Bolejack, V. ve Giroux, D.J.** (2014). International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: the new database to inform the 8th edition of the TNM classification of lung cancer, *J Thorac Oncol*, Vol. 9, pp.1618-1624.

**Remick, J.S., Schonewolf, C., Gabriel, P., Doucette, A., Levin, W.P., Kucharczuk, J.C.** (2017). First clinical report of proton beam therapy for postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer, *Clin Lung Cancer*, Vol. 18, No. 4, pp. 364–71.

**Rosenberg, A.E., Nielsen, G.P., Keel, S.B., Renard, L.G., Fitzek, M.M., Munzenrider, J.E., Liebsch, N.J.** (1999). Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma, *American Journal of Surgical Pathology*, Vol. 23, pp.1370-1378.

**Shinohara, E.**, Module 3: Equipment for Proton Therapy Delivery, <https://www.oncolink.org/print/html/5983>, (Erişim Tarihi:12.09.2019).

**Shioyama, Y., Tokuyue, K., Okumura, T., Kagei, K., Sugahara, S., Ohara, K., Akine, Y., Ishiawa, S., Satoh, H., Sekizawa, K.** (2003). Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol. 56, pp.7-13.

**Slater, J.D., Rossi, C.J.J., Yonemoto, L.T., Bush, D.A., Jabola, B.R., Levy, R.P., Grove, R.I., Preston, W., Slater, J.M.** (2004). Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol. 59, pp. 348-352.

“Solunum Sistemi”, T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Sağlık Hizmetleri, Ankara, [http://www.megep.meb.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller/Solunum%20Sistem.pdf](http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller/Solunum%20Sistem.pdf) , (Erişim Tarihi: 30.09.2019).

**Su, Z., Lopatiuk-Tipak, O., Zeidan, O.** (2012). An Experimental Investigation into the Effect of Periodic Motion on Proton Dosimetry Using Polymer Gel Dosimeters and a Programmable Motion Platform, *Phys Med Biol*, Vol 57, pp. 649–663.

**Tan, H.Q., Phua, J.H., Tan, L., Ang, K.W., Lee, J., Bettiol, A.A.** (2019). Geant4 Simulation for Commissioning of Proton Therapy Centre, In: Lhotska L., Sukupova L., Lacković I., Ibbott G. (eds) *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018. IFMBE Proceedings*, Springer, Singapore, Vol. 68, No. 1.

**Terahara, A., Niemierko, A., Goitein, M., Finkelstein, D., Hug, E., Liebsch, N.O., Farrell, D., Lyons, S., Munzenrider, J.** (1999). Analysis of the

relationship between tumor dose inhomogeneity and local control in patients with skull base chordoma, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol. 45, pp. 351-358.

**Thornton, A., Fitzek, M., Varvares, M., Adams, J., Rosenthal, S., Pollock, S., Jackson, M., Pilch, B., Joseph, M.** (1998). Accelerated Hyperfractionated Proton/Photon Irradiation for Advanced Paranasal Sinus Cancer, Results of a Perspective Phase I-II Study, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol. 42, pp. 222.

**Togay, Y.E.**, “Radyasyon ve biz”, Türkiye Atom Enerji Kurumu, [https://www.taek.gov.tr/ogrenci/bolum4\\_04.html](https://www.taek.gov.tr/ogrenci/bolum4_04.html) (Erişim tarihi: 18.08.2019).

**Ulu, M.O.** (2008). Parçacık Dedektörlerinin Tıpta Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.

**Urie, M., Goitein, M., Wagner, M.** (1984). Compensating for Heterogeneities in Proton Radiation Therapy, *Phys Med Biol*, Vol. 29, pp. 553–566.

Users Guide V7.2 From GATE collaborative documentation wiki, <http://www.opengatecollaboration.org/sites/default/files/GATEUsersGuideV7.2.pdf> , (Erişim Tarihi: 13.06.2019).

**Vansteenkiste, J., De Ruyscher, D., Eberhardt, W.E., Lim, E., Senan, S., Felip, E.** (2013). Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC); ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, *Ann Oncol*, Vol. 24, pp. 89-98.

**Waker, A.**, Training Course on Radiation Dosimetry: Radiobiology Basics – RBE, OER, LET, University of Ontario Institute of Technology, <https://indico.cern.ch/event/205479/contributions/399005/attachments/313322/437341/Radiobiology.pdf>, (Erişim Tarihi: 19.09.2019).

**Wan, S., Parrish, J.A., Anderson, R.R., Madden, M.** (1981). Transmittance of Non-ionizing Radiation in Human Tissues, *Photochemistry and Photobiology*, Vol 34, pp. 679- 681.

**Webber, U., Becher, W., Kraft, G.** (2000). Depth scanning for a conformal ion beam treatment of deep seated tumours, *Phys Med*, Vol. 45, pp. 3627-3641.

**Weber, D.C., Tromifow, A.V., Delaney, T.F., Borfeld, T.** (2004). A treatment plan comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol. 58, pp.1596-1606.

**Wenkel, E., Thornton, A.F., Finkelstein, D., Adams, J., Lyons, S., De La Monte, S., Ojeman, R.G., Munzenrider, J.E.** (2000). Benign meningioma: Partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol 48, pp.1363-1370.

## ÖZGEÇMİŞ



**Ad-Soyad:** Burcu ARMUTLU

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 18.02.1992

**E-posta:** burcuarmutlu@hotmail.com

### ÖĞRENİM DURUMU

- **LİSE:** 2010, Refahiye Çok Programlı Lisesi
- **LİSANS:** 2015, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik
- **LİSANS:** 2015, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Fakültesi, Fizik Öğretmenliği
- **YÜKSEK LİSANS:** 2020, İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Fiziği YL

### DERECELERİ:

- Lisans Öğrenimi – Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizik Bölümü 2. si

### STAJ BİLGİLERİ:

- İU Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi, Temmuz 2014
- Çekmece Nükleer Eğitim ve Araştırma Merkezi (ÇNAEM), Haziran 2014

### SERTİFİKALAR VE KURSLAR:

- İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanlığı / Haziran 2016 (Marmara Üniversitesi)
- İstanbul Üniversitesi 5. Fizik Çalıştayı / 19-20 Şubat 2015 (İstanbul Üniversitesi)
- 15.Ulusal Medikal Fizik Kongresi / Mayıs 2015 (Karadeniz Teknik Üniversitesi)
- Fen ve Fizik Sempozyumu / Mayıs 2012 (Karadeniz Teknik Üniversitesi – Görevli)