



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

TIP – RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI (SAĞLIK FİZİĞİ)

**PANKREAS KANSERLİ HASTALARDA KLASİK 4 ALAN KUTU TEKNİĞİ,
3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ TEKNİĞİ VE YOĞUNLUK
AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİĞİNİN DOZİMETRİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Fikri KURT
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

Bursa-2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIP – RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI (SAĞLIK FİZİĞİ)

PANKREAS KANSERLİ HASTALARDA KLASİK 4 ALAN KUTU TEKNİĞİ,
3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ TEKNİĞİ VE YOĞUNLUK AYARLI
RADYOTERAPİ TEKNİĞİNİN DOZİMETRİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI

Fikri KURT
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Danışman: Doç. Dr. Meral KURT

Bursa-2013

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Radayan Özgür (Sağlık Fakültesi)
Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora öğrencisi Fatih KURT tarafından
hazırlanan Pankreas Kanseri Hastalarında Radyasyon Tedavisi konulu Yüksek
Lisans/Doktora tezi 12/06/2013 günü, 10:00 - 11:30 saatleri arasında
yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Doç. Dr. Neral KURT	
Üye	Prof. Dr. Lutfi ÖZELAN	
Üye	Doç. Dr. Arhan GÖRKE	
Üye		
Üye		

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve
..... sayılı toplantısında alınan numaralı kararı
ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Metin PETEK
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	III
ÖZET	V
SUMMARY	VII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pankreas Kanseri	3
2.2. Pankreas Kanseri Tedavi Yaklaşımları	4
2.3. Radyoterapi (Işın Tedavisi)	5
2.4. Lineer Hızlandırıcılar.....	5
2.4.1. Lineer Hızlandırıcıların Kafa Yapısı	9
2.4.2. Çok Yapraklı Kolimatör (ÇYK)	11
2.4.3. Lifler Arası Geçirgenlik.....	12
2.4.4. Tongue and Groove (Dil ve Yuva) Etkisi.....	13
2.4.5. Lif Geçirgenliği	12
2.5. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)	14
2.6. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)	14
2.6.1. Forward (Öne Doğru) Planlama	16
2.6.2. YART Optimizasyonu ve Ters (Inverse) Planlama	16
2.7. Foton Doz Hesaplama Yöntemleri.....	18
2.7.1. Bilgisayarlı Doz Hesaplama Algoritmaları.....	18
2.7.1.1. Kernel Tabanlı Yöntemler	18
2.7.1.2. Monte Carlo Yöntemleri	18
2.8. Konformite ve Homojenite İndeksi	19
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	22
3.1. GEREÇLER.....	22
3.1.1. Siemens Somatom Duo BT- Simülasyon Ünitesi	22
3.1.2. CMS XIO 3 Boyutlu Planlama Sistemi	22
3.1.3. Siemens ARTISTE Lineer Hızlandırıcı	23
3.2. YÖNTEM	24
3.2.1. Hasta Grubu	24

3.2.2. Hasta YART Planlarının Yapılması	25
3.2.3. Hasta 4 Alan Kutu Tekniği Planlarının Yapılması	27
3.2.4. Hasta 3 Alan 3 BKRT Planlarının Yapılması	28
4.BULGULAR.....	31
4.1. Pankreas Kanseri Hastalarda Elde Edilen Veriler	31
4.2. Pankreas Kanseri Hastalarda Elde Edilen Verilerin Analizi	53
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	56
6. EKLER	60
7.KAYNAKLAR	62
TEŞEKKÜR	65
ÖZGEÇMİŞ	66

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

2D: İki Boyutlu

3D: Üç Boyutlu

3BKRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D Conformal Radiotherapy)

AC: Alternatif Akım

BT: Bilgisayarlı Tomografi

cm: Santimetre

Co: Kobalt

CTV: Klinik Hedef Hacim (Clinical Target Volume)

ÇYK: Çok Yapraklı Kolimatör (MLC: Multileaf Collimator)

DRR: Dijital Yolla Yaratılmış Görüntüler (Digitally Reconstructed Radiograph)

DVH: Doz Volüm Histogramı (Dose Volume Histogram)

FFT: Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform)

GTV: Görülebilir Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume)

Gy: Gray

HVL: Yarı Değer Kalınlığı (Half Value Layer)

ICRU 62: International Commission on Radiation Units and Measurements No: 62

keV: Kilo (10^3) Elektron Volt

KT: Kemoterapi

Linak: Lineer Akseleratör (Linear Accelerator)

MeV: Mega (10^6) Elektron Volt

MR: Manyetik Rezonans

MHz: Mega (10^6) hertz

mm: Milimetre

MU: Monitor Unit

MV: Mega (10^6)Volt

PTV: Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume)

R: Röntgen

RT: Radyoterapi

RTOG: Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group)

SPECT: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Tomography)

SSD: Kaynak Yüzey Mesafesi (Source to Skin Distance)

TPS: Tedavi planlama sistemi

V: Volt

YART: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ÖZET

Bu çalışmada amaç, pankreas kanseri tedavisinde kullanılan 3 alanlı 3BKRT tekniği ile Klasik 4 alanlı Kutu tekniği ve 5 alanlı YART tekniklerinin hedef hacimdeki dozlarını incelemek ve kritik organların almış olduğu dozları DVH yardımıyla karşılaştırmak ve kullanılan bu tekniklerin homojenite ve konformite indekslerini karşılaştırmaktır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi edilen 15 pankreas kanserli hastanın BT görüntüleri 3 mm kesit aralıkları ile taranmıştır. Taranan görüntüler konturlama bilgisayarına aktarılıp uzman radyasyon onkoloğu tarafından hedef hacim ve riskli organlar konturlandıktan sonra üç boyutlu görüntüleri elde edilmiştir. Elde edilen görüntüler CMS XIO Tedavi Planlama Sistemi'ne (TPS) aktarılıp her hasta için hedef hacme ve bu hedefin sağlıklı organlarla komşuluğuna bağlı olarak YART planları tersten planlama (inverse planning) yöntemi kullanılarak, 3 alan 3BKRT ve 4 alan kutu tekniği ile oluşturulan tedavi planları ise öne doğru planlama (forward planning) yöntemi kullanılarak oluşturulmuştur. Oluşturulan planlarda DVH yardımıyla kritik organların aldığı doz değerleri ve tümör yatağına verilen dozlar incelenmiştir. Kritik organ olarak spinal kord, karaciğer, sağ ve sol böbrek dozları değerlendirilmiştir. Homojenite ve konformite indeks analizlerinde RTOG'nin tanımlamaları referans alınmıştır.

Elde edilen tedavi planları incelendiğinde CTV ve GTV' nin aldığı maksimum doz değerleri YART tekniğinde daha yüksek iken, minimum değerleri YART tekniğinde daha düşük bulunmuştur. CTV ve GTV' nin aldığı doz değerleri bakımından 3 alan 3BKRT ile 4 alan kutu tekniği arasında fark bulunamamıştır. Çalışmamızda incelenen sağlıklı organlar arasında tedavi planları arasında en fazla fark gösteren organ karaciğer olmuştur. YART planlama tekniğinde incelenen tüm doz değerlerinde YART tekniği 3BKRT tekniğine üstünlük sağlarken 3 alan 3BKRT tekniği de 4 alan kutu tekniğine üstünlük sağlamıştır. Elde edilen spinal kord değerlerinde en yüksek veriler 4 alan kutu tekniğinden elde edilmiştir. Bunun sebebi dört alan kutu tekniğinde kullanılan arka alandır. Her ne kadar YART tekniğinin sol böbrek için yüksek sonuçlar verdiği görülse de sağ böbrek dozlarında YART tekniğinin bariz üstünlüğü göze çarpmaktadır.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz değerlerin kabul sınırları içerisinde olduğu görülürken, sağlıklı dokuları korumak açısından YART tekniğinin 3 alan ve 4 alan tekniklerine, 3 alan 3BKRT tekniğinin de 4 alan kutu tekniğine üstünlük sağladığı görülmüştür. Tümör

yatađına verilen dozlarda ise YART tekniđinin maksimum deđerleri daha yůksek bulunmuřtur.

Anahtar Kelimeler: YART, 3BKRT, 4 alan kutu tekniği, Pankreas Kanseri, Homojenite, Konformite.

SUMMARY

DOSIMETRIC COMPARISON OF CLASSICAL 4 FIELD BOX TECHNIQUE, 3 DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY TECHNIQUE AND INTENSITY MODULATED RADIATION THERAPY TECHNIQUE IN PANCREATIC CANCER PATIENTS

The purpose of this study, investigate the target volume and critical organ doses 3 field 3 Dimensional Conformal Radiotherapy technique, 4 field Box technique and Intensity Modulated Radiation Therapy technique in pancreatic cancer patients and also compare the homogeneity and conformity index of these techniques.

CT images of 15 patients who were treated in Uludag University School of Medicine Department of Radiation Oncology were scanned with 3 mm slice intervals. The scanned images were transferred to contouring computer and their three dimensional images were obtained after contouring the target volume and organs at risk. After transferring these images to the treatment planning system, IMRT plans were done by using inverse planning and 3 field 3DCRT and 4 field Box Technique were done by using forward planning method for each patient depending on the target volume and neighborhood of target with healthy organs. Under the favour of DVH the dose of the critical structure and target volume are investigated. The dose of spinal cord, liver, right and left kidney was analysed as critical organs. In the analysis of the homogeneity and conformite index the definition of RTOG taken as a reference.

When we examine the results of CTV and GTV we seen that while the maximum dose values of IMRT technique are higher, the minimum dose values are lower. There is no differences in point of dose values of CTV and GTV between the 3 field 3DCRT and 4 field box technique. Liver showed the most difference values between the healty organs which was examined in our study.

While IMRT plans are best in all values of investigated about the liver, 3 field 3DCRT technique showed the better results than 4 field box technique. The data obtained from the spinal cord, the highest values were obtained from four field box technique. The reason of this, the posterior field used for this technique. Although the IMRT technique show the higher results for left kidney, at the right kidney dose values of IMRT technique are outstanding.

Consequently, we seen that the results we obtained were within the limits of acceptance in all techniques, for the protect the healty organs the IMRT technique is the best, also 3 field 3DCRT technique is better from the 4 field box technique. In case of the doses at given to the tumor volume, the maximum value of doses had found higher in IMRT technique.

Key words: IMRT, 3DCRT, 4 field box technique, Pancreatic Cancer, Homogenite, Conformite.

1.GİRİŞ

Pankreas kanseri kanser türleri arasında en sinsi kanser türü olarak bilinir. Birleşik Devletlerde ölüm oranı sıralamasında 4. sıradadır ve 5 yıllık sağ kalım oranı %5' ten daha azdır. Cerrahi müdahale uzun süreli sağ kalımlar için en iyi seçenek olmasına karşın hastaların yalnızca %5 ila %10' u cerrahi müdahale yapılabilecek durumdadır. Pankreas kanserinin ortaya çıkış sebebi tam olarak bilinmemesine rağmen; sigara, organik kimyasallara maruziyet, sağlıklı beslenmeme ve genetik faktörlerin kansere yakalanma riskini arttırdığı bilinmektedir (1). Pankreas kanseri iç karartıcı prognoza sahiptir çünkü pankreas kanserlerinde semptomlar sadece ileri aşamalarda meydana gelir. Bu yüzden pankreas kanserli hastalarda erken teşhis çok önemlidir. Son yıllarda radyoterapideki teknolojik gelişmelerle birlikte pankreas kanseri tedavisinde kullanılan teknikler de hızla ilerlemiştir (2).

Pankreas kanserinde tedaviye başlarken fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik incelemelerin sonunda, pankreas tümörünün hangi evrede olduğu, komşu organlarla ilişkisinin ne durumda olduğu, özellikle komşu damarlara yayılımın olup olmadığı, uzak organ yayılımı olup olmadığı ortaya konup ameliyatla çıkarılma şansı değerlendirilir. İleri evredeki tümörlerde cerrahi uygulanamaz (3). Son yıllarda rezekte edilemeyen pankreas kanserli hastalar için kemoradyoterapi standart tedavi şekli olarak kabul edilmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte yeni ilaçların dikkat çekici ve sistemik tedaviler için umut verici görünüyorsa olmasına rağmen, kemoradyoterapinin sonuçları istenilen seviyede değildir. Kemoradyoterapinin yetersiz prognozunun en önemli sebeplerinden bir tanesi, verilen radyasyon dozunun çevredeki risk altındaki sağlıklı organlarda oluşabilecek komplikasyon risklerini azaltmak için sınırlandırılmasıdır. Bu amaçla pankreas kanserli hastalarda 3 Boyutlu konformal radyoterapi tekniği ve bu tekniğin ileri versiyonu olan yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniği kullanılmaktadır (4). Yeni radyoterapi (RT) tekniklerinin kullanımı, toksisiteyi arttırmadan RT' nin yüksek dozlarının güvenle uygulanmasına izin vermektedir (5).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), tedavi alanı içinde dinamik doz değişiklikleri yapabilen ve hedef dokular dışındaki dokulara fazla doz vermeden tümör dozunu arttırabilmeye olanak veren bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda YART tekniği kullanılarak, konvansiyonel ve üç boyutlu konformal radyoterapiye oranla hem tümör hedef hacminde daha iyi doz dağılımı, hem de normal dokularda daha düşük doz

sağlanabildiği gösterilmiştir. YART’ deki bu dozimetrik avantaj tümör kontrolü üzerine olumsuz etkisi olmaksızın normal dokuları anlamlı şekilde koruyarak geç yan etkiyi azaltmaktadır (6).

Pankreas kanseri tedavisi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’ nda hastaya göre tedavi planlamaya bağlı olarak 3 alanlı 3BKRT veya YART tekniği protokolü uygulanmaktadır. Böylece kritik organ dozları azaltılmakta ve hedef hacimde maksimum ve homojen doz dağılımı sağlanmaktadır. Kritik organ olarak spinal kord, karaciğer, sağ ve sol böbrekler çok yapraklı kolimatör (ÇYK) sistemi kullanılarak korunmaktadır.

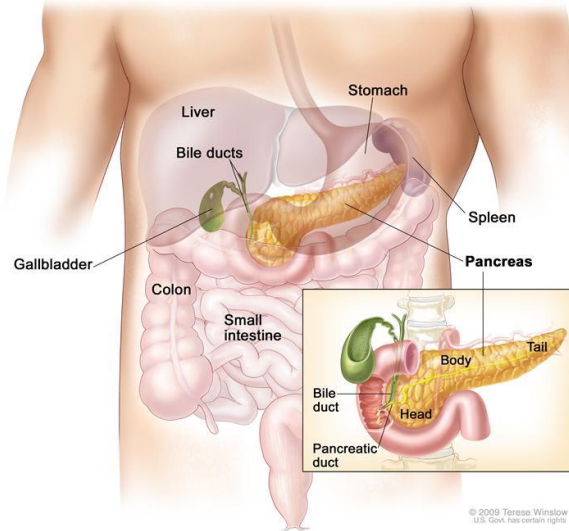
Bu çalışmanın iki ayrı amacı bulunmaktadır. Birinci amacı, pankreas kanseri tedavisinde kullanılan 3 alanlı 3BKRT tekniği ile Klasik 4 alanlı Kutu tekniği ve 5 alanlı YART tekniklerinin hedef hacimdeki dozlarını incelemek ve kritik organların almış olduğu dozların DVH yardımıyla karşılaştırmaktır.

İkinci amacı ise, 3 alanlı 3BKRT tekniği ile Klasik 4 alanlı Kutu tekniği ve 5 alanlı YART teknikleri kullanılarak yapılan tedavi planlamasının homojenite ve konformite indekslerini karşılaştırarak değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Kanseri

Kanser, nedeni bilinen ölümler arasında 1970’li yıllarda 4. sırada iken, günümüzde kalp-damar hastalıklarından sonra 2. sıraya yükselmiştir. Her on ölümden birinin nedeni kanserdir (7). Birleşik devletlerde 2013 yılında 45220 yeni kanser vakasıyla karşılaşılması tahmin edilmekle birlikte bu olgulardan 38460’ının ölümle sonuçlanması beklenmektedir (8). Pankreas karın en arka bölümünde yerleşmiş, yaklaşık 15 cm uzunluğunda, mide, onikiparmak barsağı (duodenum) ve kalın barsakla (kolon) ön yüzü tümüyle kapatılmış bir organdır. Birçok önemli görevi olmakla birlikte, alınan gıdaların sindiriminde ve kan şekerinin dengede tutulmasında önemli rol oynamaktadır. Pankreas kanserleri organın her bölgesinden gelişmekle birlikte en sıklıkla baş bölgesinden gelişmektedir. Yine en sıklıkla salgı yapan hücrelerden köken alırlar ve adenokanser olarak adlandırılırlar (3).



Şekil 2.1. Pankreasın anatomik yerleşimi (www.uchospitals.edu/online-library)

Pankreas kanserinin insidansı gelişen tüm ülkelerde giderek artmaktadır (9). Özellikle batı toplumlarında değişen diyet ve çevresel faktörlerin sorumlu tutulduğu bu artış pankreas kanserini önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir (10). Ülkemizde erkeklerde yıllık insidansı 4.1/100000 iken, kadınlarda 3.5/100000’dir (11). Pankreas kanseri; mortalitesi %100 olan birkaç kanser türünden biridir (12). Tüm kanser türleri arasında en az yaşam süresine sahip olanıdır (13). İnsidansı mortalitesine yakın olan en

kötü prognozlu gastrointestinal sistem tümörüdür. Tüm solid tümörler içerisinde en kötü prognoza sahiptir (14). Pankreaskanseri hızlaölümlesonuçlanmaktadır.

Tüm kanser türleri ile karşılaştırıldığında pankreas kanseri tanısı almış tüm evrelerdeki hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı; %10'dur (15). Tüm gastrointestinal kanserler arasında pankreas kanseri son yıllarda giderek artan sıklığı ile dikkat çekmektedir. Pankreas kanseri sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde son elli yılda %300 artarak mide ve rektum kanseri sıklıklarını geçmiştir. Pankreas kanseri tüm gastrointestinal kanserlerin kabaca %20'sini oluşturmaktadır (10). Erkeklerde kadınlara göre %50-%100 oranla daha sık görülür. Son görüntüleme teknikleri, cerrahideki gelişmeler ile kemoterapi (KT) ve RT' deki gelişmelere rağmen pankreas kanserli hastaların yaşam süreleri çok az artmıştır (16). Tümör sadece pankreasa invaze haldeyken saptandığında 5 yıllık sağ kalım; cerrahi müdahale sonrası sadece % 25-30' dur(14). Son 40 yılda sağ kalım oranı hiç artmayan tek kanser türüdür (17). Hastalığın sebebi bilinmemekle birlikte sigara içenlerde ve şişman bireylerde daha sık görülür (3). Çevresel ya da kalıtsal faktörler, sigara, yüksek oranda hayvansal protein içeren diyet, kahve ve alkol bağımlılığı, sebze meyveden fakir beslenme pankreas kanseri oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (18).

2.2. Pankreas Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Pankreas kanseri tedavisine başlarken fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik incelemelerin sonunda, pankreas tümörünün hangi evrede olduğu, komşu organlarla ilişkisinin ne durumda olduğu, özellikle komşu damarlara yayılımın olup olmadığı, uzak organ yayılımı olup olmadığı ortaya konup ameliyatla çıkarılma şansı değerlendirilir. İleri evredeki tümörlerde cerrahi uygulanamaz. Yapılan incelemelerde tümör ameliyatla çıkartılmaya uygunsa klasik olarak 'Whipple ameliyatı' uygulanmaktadır. Ayrıca tümör pankreasın gövde ve kuyruk kısmına yerleşmişse nispeten daha kolay rezekte edilmektedir. Tümörün cerrahi olarak çıkartılması bu hastalar için tek kür şansını oluşturmaktadır. Pankreas başı tümörlerinde, cerrahi olarak yalnızca pankreasın baş kısmını çıkartabilmek mümkün olamadığı için ameliyat daha karmaşık olmaktadır. Uygulanan Whipple ameliyatında; pankreasın başı ile birlikte, safra kesesi, ana safra kanalının bir kısmı, on iki parmak bağırsağı, midenin bir kısmı ve etraf lenf bezleri hep birlikte blok halinde çıkarılmaktadır. İleri evre pankreas kanserlerinin tedavisinde ise kemoradyoterapi uygulanmaktadır (3). Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu' nun yaptığı bir çalışmada

pankreas kanserli olup sadece cerrahi yaklaşımla tedavi edilen ve cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi alan hasta grupları karşılaştırılmıştır. Cerrahi rezeksiyon ile birlikte kemoradyoterapi alan hastaların 2 yıllık sağ kalım oranları %42 ve 5 yıllık sağ kalım oranları % 14 iken, sadece cerrahi müdahalede bulunan hastaların 2 yıllık sağ kalım oranları %15 ve 5 yıllık sağ kalım oranları %5 olarak rapor edilmiştir (19).

2.3. Radyoterapi (Işın Tedavisi)

Radyoterapi, iyonizan ışın ya da partiküllerin kanser ve nadiren kanser dışı hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bir yöntemdir. Radyoterapide temel amaç, tümöre maksimum tedavi dozunu verirken, sağlıklı dokuları ve kritik organları mümkün olan en üst düzeyde korumaktır (20).

Bu amaç için elektromanyetik dalga (X-ışınları, gamma ışınları) veya partikül şeklindeki (beta tanecikleri, elektronlar, protonlar, nötronlar, negatif pi-mezonlar, yüksek enerjili ağır iyonlar) iyonlaştırıcı radyasyon kullanılır. Radyoterapi, kanser tedavisinde primer tedavi (ana tedavi), kombine tedavi modalitesi, adjuvan tedavi (yardımcı tedavi) ve palyatif tedavi yöntemleri şeklinde tek başına ya da cerrahi ve kemoterapi gibi diğer tedavi yöntemleriyle beraber kullanılır (20).

Radyasyon, 1895’ te Wilhelm Conrad Röntgen’ in X-ışınlarını, 1898’de Curie’ lerin radyumu, Antoine Henri Becquerel’ in doğal radyoaktivite ve uranyumu ve 1919 yılında Ernest Rutherford’ın yapay radyoaktiviteyi keşfinden bu yana, tıpta teşhis (radyoloji) ve tedavi (radyoterapi) amaçlı kullanılmaktadır. Radyoaktif kobalt (Co-60) tedavi ünitesinin 1951’ de Kanada’da geliştirilmesiyle, megavoltaj ışınlarla teleterapi (uzaktan tedavi) dönemi başlamış ve 1953’ de diğer megavoltaj ışın üreten lineer hızlandırıcılar geliştirilmiş, tedavi amaçlı lineer hızlandırıcı ilk defa İngiltere’ de kullanılmıştır (21).

2.4. Lineer Hızlandırıcılar

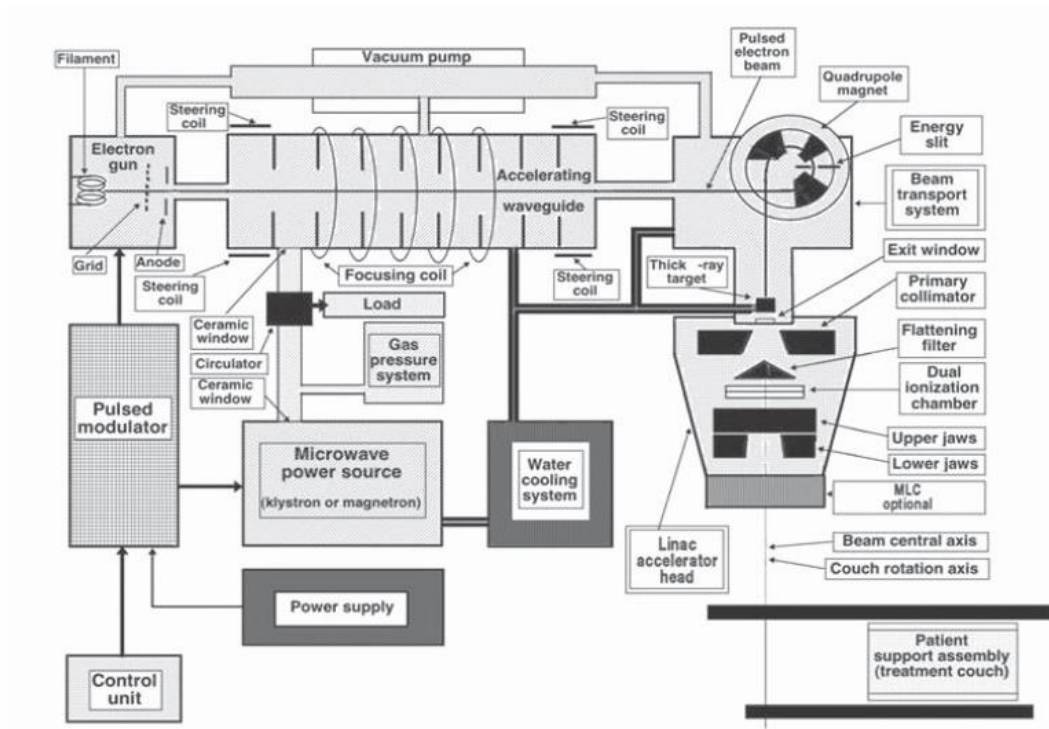
Radyoterapinin büyük bir kısmını X-ışınları ile yapılan tedaviler oluşturmaktadır. Konvansiyonel enerji seviyesinde elde edilen X-ışınlarının giricilik kabiliyeti düşük olduğundan, derine yerleşmiş tümörlerin tedavisinde, tümörün ön kısmında bulunan sağlam doku ve organlar fazla miktarda doz almakta ve bilhassa cilt reaksiyonları fazla olmaktaydı. Kemik dokusu ile yumuşak doku arasındaki büyük soğurma farkları

konvansiyonel X-ışınları ile yapılan tedavide bir sakınca teşkil etmekteydi. Bu nedenle kemik ve yumuşak dokularda aynı soğurmayı verecek X-ışını cihazları üzerinde yoğun çalışmalar yapıldı. Yüksek enerjili X-ışını demetlerinin konvansiyonel tipte çalışan cihazlar ile elde edilemeyeceği anlaşıldığında, yüklü parçacıkları hızlandırılan başka sistemler üzerinde çalışılmaya başlandı. Bu amaçla ilk lineer hızlandırıcı, 1928 yılında İsveçli fizikçi Wideröe tarafından yapıldı. 1930' lu yılların sonunda yüksek frekanslı, çok kısa dalga boylu osilatörler geliştirilerek lineer hızlandırıcılarda, elektron hızlandırılmasında kullanıldı. Böylece değişik enerjilerde hem X-ışını hem de elektron demetleri veren cihazlar yapılmış oldu (22).

Bu cihazlar, mikrodalga frekansında duran ya da ilerleyen elektromanyetik dalgalarla çalışmaktadır. İlerleyen dalgalarla çalışan cihazlarda hızlandırıcı tüpün ucunda, gelen dalganın yansımaları önleyen soğurucu bir sistem vardır. Duran dalgalarla çalışan cihazlarda ise hızlandırıcı tüpün her iki ucunda en fazla yansımaları sağlayacak, böylece yansıyan dalgaların gelen dalgalarla girişime uğramasıyla duran dalgaların oluşturulduğu sistemler vardır. Günümüzdeki medikal lineer hızlandırıcıların da esasını oluşturan ilk mikrodalgalı hızlandırıcılar, 1948' de İngiltere ve 1955' de Amerika'da kurulmuştur (22).

Lineer hızlandırıcılar röntgen tüplerinin çalışma prensipleri ile çalışırlar. Ancak, normal X-ışın tüplerinde elektronlar 400 kV' dan fazla hızlandırılamazlar. Anot ile katot arasındaki mesafe, lineer hızlandırıcılarda daha uzundur. Megavoltaj X-ışınları, katottan fırlatılan elektronların, megavoltaj elektrik potansiyel farkı ve mikrodalgalar sayesinde hızları ışık hızına yaklaştırılarak anoda çarptırılması sonucu elde edilir (22).

Lineer hızlandırıcılarda, radyoaktif kobalt ünitelerinden daha yüksek enerjili ışınlar, daha keskin ve daha geniş alanlar elde etmek mümkündür. Ayrıca cilt koruyucu özellikleri, kobalt teleterapi cihazlarının yaydığı gama ışınlarından daha fazladır. Lineer hızlandırıcıların bu avantajları olmasına rağmen, maliyetleri yüksek ve bakımları oldukça güçtür. Modern medikal lineer hızlandırıcıya ait blok şema, Şekil 2.2' de verilmiştir (22).



Şekil 2.2: Bir lineer hızlandırıcıya ait blok şema. (AYDIN ÇAKIR, HATICE BILGE, Çok Yapraklı Lineer Hızlandırıcılarda Kolimatör Tasarımlarının Klinik Önemi, Türk Onkoloji Dergisi, 27: 46-54, 2012).

Çalışma prensipleri basitçe şöyledir: Güç kaynağı, merkezinde katot, çevresinde anot bulunan silindirik yapılı, impuls (atma) oluşturan şebeke ağı ve hidrojen thyatron lambalarını içeren modülatöre doğru akım verir. Elektrik akımı modülatörde depolanır ve bir kontrol sistemi, bu akımla belli aralıklarla titreşim oluşturur (mikrodalga). Modülatörden çıkan yüksek voltajlı atmalar magnetron veya klystron tüplerine ve aynı zamanda elektron tabancasına iletilir (22).

Magnetron, elektromanyetik mikro dalgalar üreten, klystron ise elektromanyetik dalgayı güçlendiren düzeneklerdir. 15 MeV' den daha büyük elektronlar için klystron kullanılır. Hızlandırıcı (dalga klavuzu = waveguide), silindirik tüptür ve yaklaşık 10 cm çapındadır. Dalga boyunun $\frac{1}{4}$ ' ü kadar aralıklarla metalik disk veya diaphragmandan oluşan seri bakır odacıklardan ibarettir. Bu tüpe yüksek derecede vakum uygulanır (22).

Elektron tabancasından elde edilen elektronlar 50 keV' lik enerji ile hızlandırıcı bakır tüpün içine gönderilir. Magnetron veya klystrondan çıkan elektromanyetik dalgalar hızlandırıcı tüpe gelir. Böylece, yaklaşık 10 cm çaplı odacıklarda 3000 MHz frekansında titreşimler oluşturulur. Odacıkta oluşan bu yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar,

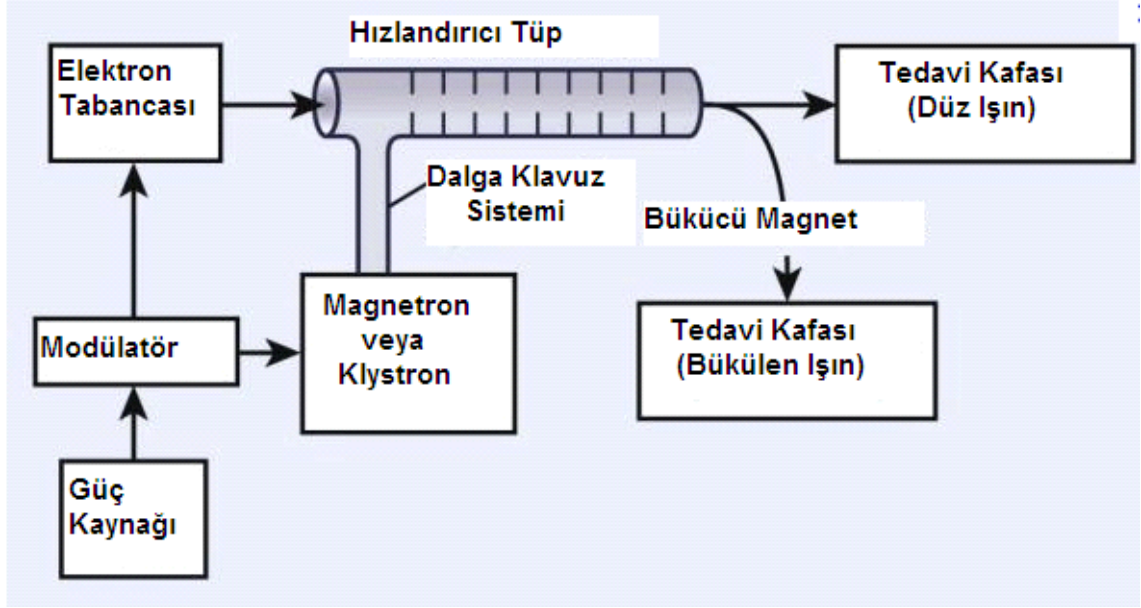
odacığın ortasındaki kanala iletilir. Bu arada elektron tabancasından elde edilen elektronlar, elektromanyetik dalgalara bindirilir ve odacıktan odacığa bu kanal boyunca doğrusal olarak hızlanarak ilerler. Bir elektrodun (odacık) içine girmekte olan bir parçacık, alternatif akım (AC) geriliminin periyodunun yarısına eşit bir zaman için, alan olmayan bir bölgeye sürüklenir. Bu yolla gerilim kutuplanması, parçacığın sürüklenme tüpü içinde geçirdiği süre içinde tersine çevrilir ve daha sonra parçacık, bir sonraki boşluğu geçerken hızlandırılır. Son odacıktan çıktığında elektronların hızları her odacıkta aldıkları hızların toplamına eşit olur. Bu işleme lineer hızlandırma denir (22).

Yüksek enerjiler ve yüksek akımlar için bir ilerleyen dalga kullanmak daha verimlidir. Bu ilerleyen dalganın tepe noktasında, parçacıkların hızlandırıcının boyunu, sanki bir sörf tahtası ile okyanus dalgasının tepesinde gezirmiş gibi kat ettiklerini hayal edebiliriz. Dirençsel kayıplar yüksek olduğundan, bu ilerleyen dalgayı sürdürmek için, hızlandırıcı boyunca düzenli aralıklarla güç verilmelidir. Bu nedenden ötürü hızlandırıcılar, sürekli bir demet yerine pulslu bir modla çalıştırılırlar. Pulslu moda güç, sadece zamanın küçük bir kesri içinde sağlanmalıdır. Lineer hızlandırma odalarına iletilen titreşimlerin hepsinin aynı frekansta olmasını sağlamak, frekans düzenleyicisi ve lineer hızlandırıcı tüpünde oluşabilecek iyonları tutarak daha önce oluşturulan vakumu sağlamak için vakum pompası kullanılır. Elektronları bir demet halinde toplamak ve bu halde hedefe göndermek için manyetik odaklayıcılar kullanılır. Yüksek enerjili elektronlar, hızlandırıcının çıkış penceresinden, en yüksek enerjilerini kazanarak, 3 mm çapında pencil beam olarak çıkarlar (22).

Enerjileri yaklaşık 5 MV/metre' dir. Daha yüksek enerjili ışınlar elde etmek için, bu huzme, tüp ile hedef arasındaki yönlendirici mıknatıs (bending) ile 90° veya 270° saptırılarak elektron demetinin çıkacağı kafa kısmına yönlendirilir. Buradan da hedefe (target) veya yapının dışına verilir (22).

Elektron demetleri enerjilerine göre yüzeysel, orta ve derin tedavide kullanılırken, X-ışını demetleri ise derine yerleşmiş tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Lineer hızlandırıcılarda çıkan ışınların odak noktası çok küçüktür (2-3 mm). Bu nedenle radyasyon demetinin sınırları keskindir. Elektronlar, tungsten gibi yüksek atomik sayılı bir metalden oluşmuş targete çarptırılarak frenleme X-ışını elde edilir. Bu fotonun yayılım yönü gelen elektronun enerjisine bağlıdır. Gelen elektronun kinetik enerjisi 100 keV' den az ise, X-ışının yayılımı tüm doğrultularda az veya çok eşittir (22).

Elektronun enerjisi arttıkça, ileri doğrultuda X-ışını yayılımı artar. MV mertebesindeki X-ışını tüplerinde kullanılan geçirgen tip yüksek atom numaralı hedeflerin bir yüzüne elektronlar gelirken, diğer yüzünde X-ışınları oluşur. Gelen elektronun soğurulması için hedef yeterli kalınlıkta olmalıdır. Lineer hızlandırıcılarda X ışınları demeti heterojen dağılıma sahiptir (22).



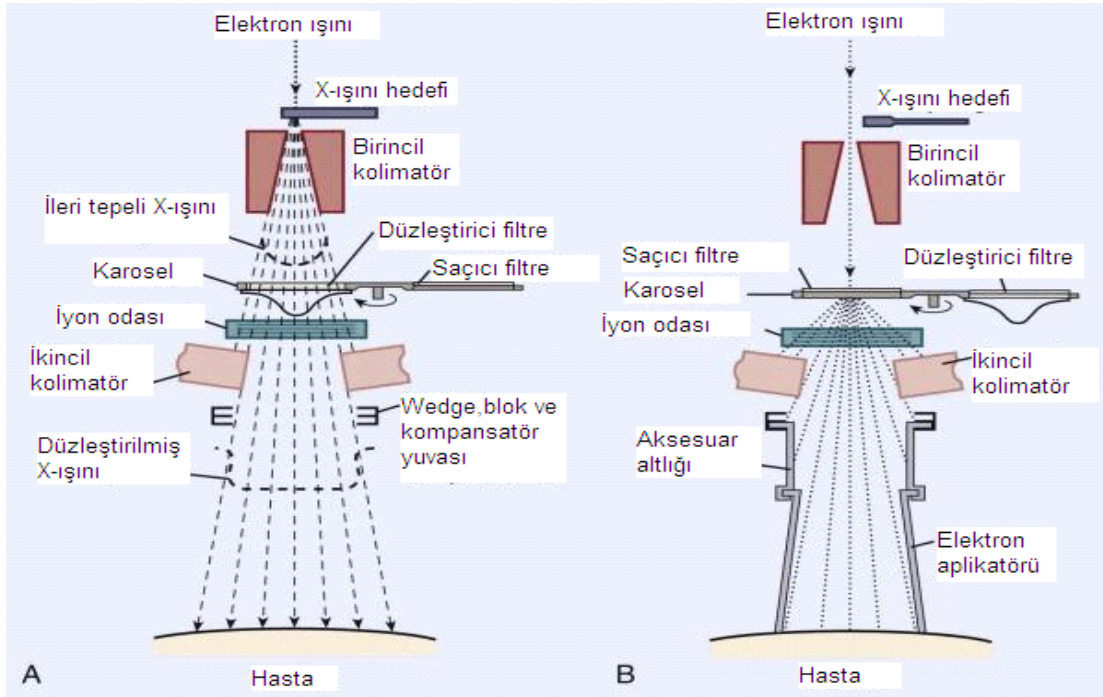
Şekil 2.3: Temel bileşimlerini ve yardımcı sistemlerini gösteren bir medikal lineer hızlandırıcının blok şekli (KHAN FM. The Physics of Radiation Therapy, Editors: PINE J, STANDEN M, KAIRIS LR, BOYCE T, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003).

2.4.1. Lineer Hızlandırıcıların Kafa Yapısı

Lineer hızlandırıcılar, radyasyon kaynağının yatay eksen üzerinde döndürebilecek şekilde tasarlanır. Gantry yatay bir eksen etrafında dönerken kolimatör de alanın merkezinden geçen dik eksen etrafında döner. Gantry' nin dönme eksenini ile kolimatörün dönme eksenlerinin kesiştiği noktaya izo-merkez (isocenter) denir (22).

Lineer hızlandırıcıda target malzemesi suyla soğutulur. X-ışınlarının en yüksek enerjisi gelen elektronun enerjisine eşittir. Elektron modunda, kalem genişliğindeki elektron ışını, tedavi alanı boyunca aynı elektron akısı sağlamak için saçıcı tabaka düzenleyici filtre ile genişletilir. Saıcı tabaka ince bir metalden yapılmıştır ve genelde bu

metal kurşundur. Bu tabaka kalınlığı önemlidir. Saçılma sırasında frenlenme ışınları çıkar. Elektron demetinde bu ışınlardan kaynaklanan X-ışını bulaşıklığı %5 'den azdır. Bulaşmayı azaltmak amacıyla tabaka yeterince ince olmalıdır. Yine bu modda elektronların havada saçılmasından dolayı ikinci kez bir kolimasyona gereksinim duyulur. X-ışını modunda yüksek enerjili elektronlar sırası ile önce hedefe, saçıcı tabakaya, düzeltici filtreye iyon odalarına, gerektiğinde kama filtreden ve hareketli kolimatör sisteminden geçerler (22).



Şekil 2.4: Linear hızlandırıcı kafa yapısı (A: X ışını tedavisi, B: Elektron tedavisi)(KHAN FM. The Physics of Radiation Therapy, Editors: PINE J, STANDEN M, KAIRIS LR, BOYCE T, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003).

Gantry, kurşun tungsten veya kurşun tungsten alaşımı olan yüksek yoğunluklu koruyucu materyal içerir. Radyasyon sızıntısına karşı yeterli derecede kalkan görevi görür. X-ışınları hedefi, saçıcı foil, düzeltici filtre, iyon odası, sabit ve hareketli kolimatör ve ışık sistemini kapsar. Elektronların hedefe çarpması sonucu bir kısım enerjileri X-ışınına dönüşürken geri kalanı ısı olarak açığa çıkar. Demeti homojen hale getiren düzenleyici filtre; kurşun, tungsten, uranyum, çelik, alüminyum veya bunların birleşiminden oluşur (22).

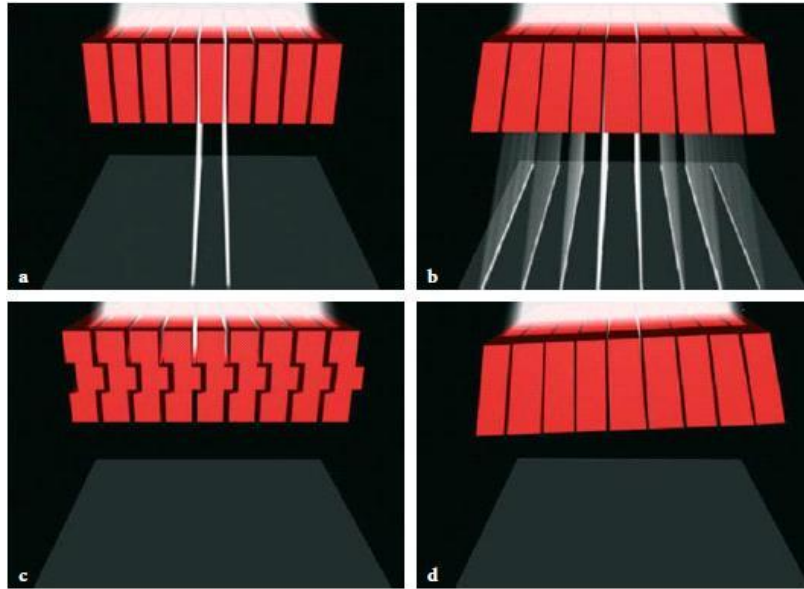
Hareketli kolimatör kurşun veya tungstenden yapılmış olup kaynaktan 100 cm uzaklıkta $40 \times 40 \text{ cm}^2$ ye kadar (simetrik ve asimetrik) açılarak tedavi alanını belirler. Işık lokalize sistemi ışık kaynağı tedavi alanının boyutunu saptamak için kullanılır. Işık alanı ile radyasyonun hedef alanı birbiri üzerine düşürülür. Elektronlar için değişebilir kolimatör veya aplikatörler kullanılır. Düzeltici filtre simetrik alanlar için yapılmış olup, asimetrik alanlarda kullanıldığında, temel dozimetrik parametrelerde değişiklikler olabilir. Işın, birincil kolimatör ile şekillendirilip, doz ölçüm birimine gelir. İyon odası ile doz, doz hızı, düzgünlük ve simetri gibi fiziksel parametreler ölçülür. İkincil kolimatörde bulunan hareketli X ve Y çeneleri ile de tedavi alanları oluşturulur (22).

2.4.2. Çok Yapraklı Kolimatör (ÇYK)

Tedavide düzenli veya düzensiz alan oluşturmak için birçok liften oluşan, birbirinden bağımsız ve otomatik hareket edebilen sistemlerdir. Üreticiye göre değişen tiplerde ÇYK' ler vardır. Her lifin kalınlığı ışın geçirgenliği $< \%1$ olacak şekildedir. Yaprakların genişliği izosentirde ÇYK dizaynına göre 0.5-1 cm' dir. Lif dizaynları ÇYK' nin odaklama özelliklerini önemli ölçüde etkiler. Odaklama özellikleri paralel, tek odaklu ve çift odaklu olmak üzere gruplanır. Tek odaklu liflerin uçları genellikle yuvarlaktır. Çift odaklu liflerin ise huzme diverjansına uyan uçları vardır. Lifler dairesel bir ark üzerinde hareket ederler. Çift odak özelliği nokta kaynaktan huzme yayılırken huzme diverjansına uygun hareket etme özelliği sağlar. Böylece küçük penumbra elde edilebilir. ÇYK' lerin kullanımıyla 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi ile hedef hacimde istenen dozu elde etmek ve normal dokuları korumak mümkün olmaktadır. Bununla birlikte ÇYK genişliklerinin sınırlı olması sebebiyle alan kenarlarında izodoz dağılımları kişiye özel bloklarda olduğu gibi keskin değildir. Bu, alan kenarlarında bulunan kritik organlar için risk teşkil etmektedir. Fiveash ve ark. (23) 2002 yılında yaptıkları çalışmada ÇYK kenarlarındaki doz düşüşünün ÇYK genişliğinin daraltılmasıyla düştüğünü 5 ve 10 mm ÇYK' li planları karşılaştırarak göstermişler ve 5 mm genişliğindeki ÇYK' lerin santral sinir sistemi olgularında daha iyi konformite sağladığını bununla birlikte çevredeki sağlıklı dokuların daha iyi korunduğunu rapor etmişlerdir. ÇYK' ler, standart bloklara kıyasla az da olsa penumbrayı artırır. Huq ve ark. (22) Philips SL-25 model lineer hızlandırıcıların ÇYK' leri tarafından oluşturulan efektif penumbrayı serrobend bloktan 0.5 cm daha geniş bulmuşlardır. Das ve ark. Siemens lineer hızlandırıcı cihazı için ÇYK ile serrobend bloklar arasındaki penumbra farkını 1 mm'den az bulmuşlardır.

2.4.3. Lifler Arası Geçirgenlik

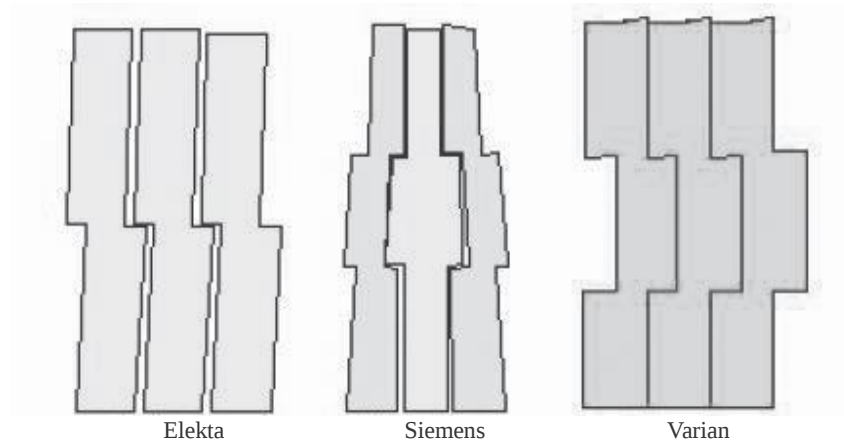
Sürtünmeyi önlemek için lifler arasında yaklaşık 0.1 mm kadar küçük bir boşluk olmalıdır. Bu boşluk yaklaşık olarak %4 seviyesinin altında tutulması gereken sızıntı radyasyona neden olur. Özellikle trapezoid (yamuk) şeklinde kesit alanına sahip yapraklar için bu bir problemdir. Lifler arası geçirgenliği en aza indirmek için bazı firmalar tarafından lifler tongue-and-groove (dil ve oluk) şeklinde tasarlanmıştır. Lifler arası sızıntıyı azaltmanın diğer bir yolu da ışın diverjansına uygun olarak tüm liflere hafif bir eğim vermektir. Ancak, lifler arası sızıntıyı tamamen önlemek bu tasarımların hiçbirisiyle mümkün olmamaktadır (24).



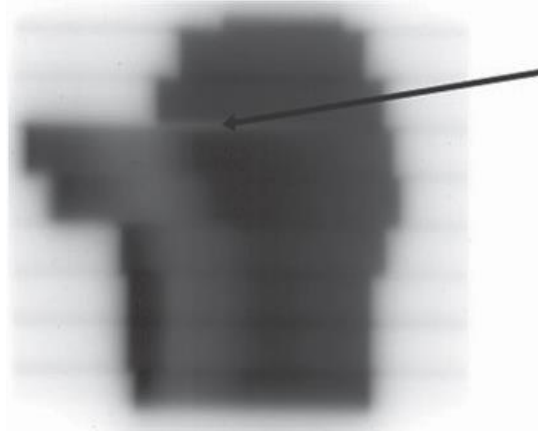
Şekil 2.5: Sızıntıyı önlemek için geliştirilen değişik ÇYK'lerin şematik gösterimi (SCHEGEL W, BORTFELD T, GROSU AL. New Technologies in Radiation Oncology, 1st Edition, Springer, Verlag Berlin, 2006)

2.4.4. Tongue and Groove (Dil ve Yuva) Etkisi

ÇYK uçlarının tam fokalize olmaması lifler arasında gap kalmasına neden olmaktadır. Bu da önemli problemleri beraberinde getirmektedir. Birbirine komşu iki ÇYK arasındaki sızıntıyı minimuma indirmek için üretici firmaların öne sürdüğü çözümlerden biri tongue and groove tasarımıdır (22).



Şekil 2.6: Elekta, Siemens ve Varian cihazları MLC'lerine arasındaki ait tongue & groove dizaynları (AYDIN ÇAKIR, HATICE BİLGE, Çok Yapraklı Lineer Hızlandırıcılarda Kolimatör Tasarımlarının Klinik Önemi, Türk Onkoloji Dergisi, 27: 46-54, 2012).



Şekil 2.7: Klinikte tongue & groove etkisi (AYDIN ÇAKIR, HATICE BİLGE, Çok Yapraklı Lineer Hızlandırıcılarda Kolimatör Tasarımlarının Klinik Önemi, Türk Onkoloji Dergisi, 27: 46-54, 2012).

2.4.5. Lif Geçirgenliği

Yüksek enerjili X ışınlarının kolime edilmesinde çenelerden veya liflerden daima az da olsa bir sızıntı olur. Bu nedenle, çeneler veya lifler tungsten gibi yüksek atom numaralı materyallerden yapılmaktadır. Lineer hızlandırıcıların ayarlanabilir kolimatörleri ÇYK'lerle yer değiştirdiğinde ÇYK'lerin kişiye özel bloklarla aynı atenuasyonu (<%5 veya 4 ile 5 yarı değer kalınlığı arası, HVL) sağlaması beklenir. Bununla birlikte ÇYK'ler bağımsız hareket edebilen liflerden oluştuğundan yapraklar arası sızıntı da dikkate alındığında yukarıdaki atenuasyondan daha düşük bir atenuasyona sahip olmalıdırlar. Dört veya 5 HVL kriteri yaklaşık 5 cm kalınlığında tungsten karışımla sağlanabilmektedir. %5 olan bu sızıntı kriterini %1'e düşürmek için tungsten alaşımın kalınlığını yaklaşık 2,5 cm arttırmak yeterli olur (24).

2.5. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

Üç boyutlu konformal radyoterapi, hastanın tümör ve normal doku ve organ anatomisinin üç boyutlu sayısal verilerinin oluşturulması ile başlayan karmaşık bir süreçtir. Bu veri setleri üç boyutlu bilgisayar görüntüleri oluşturmak ve sağlıklı komşu dokuyu koruyucu özellik taşıyan konformal (odaklı) radyoterapiyi geliştirmek için kullanılır. Böylece kanser hücrelerine yüksek doz radyasyon verilirken, çevre sağlıklı dokuların aldığı doz miktarı anlamlı ölçüde azaltılarak, daha az yan etki ile tümör kontrol oranı oldukça yüksek hale gelir. Üç boyutlu konformal radyoterapi hayati organlara ve dokulara çok yakın yerleşimli dokuları tedavi etmede oldukça etkilidir (25).

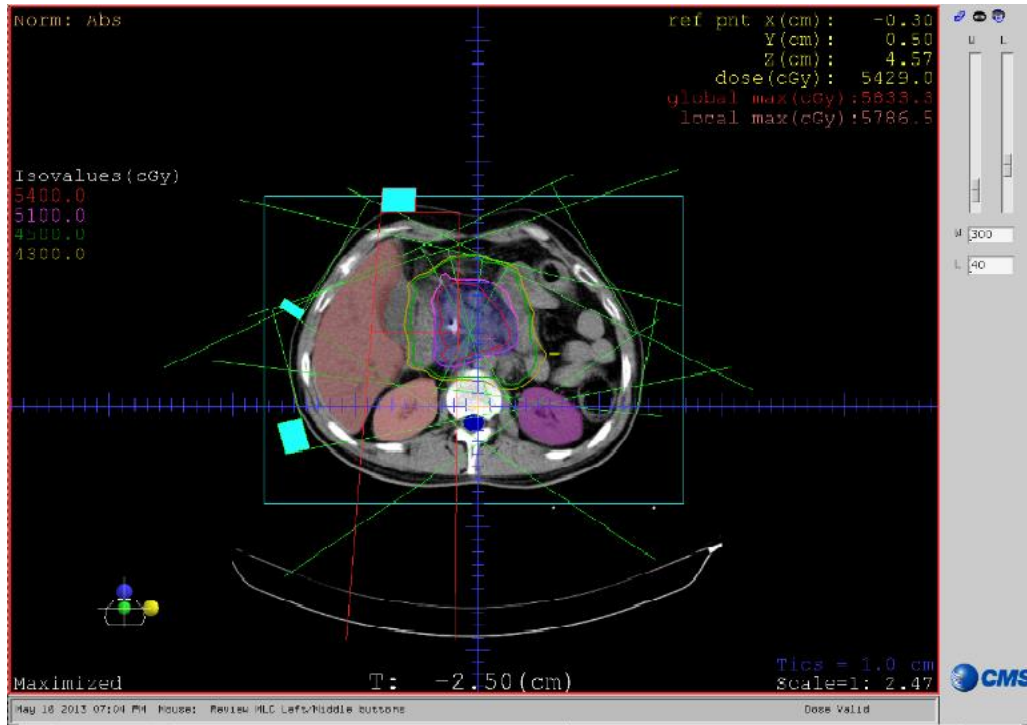
Üç boyutlu konformal radyoterapinin uygulanması; BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve ultrason gibi görüntüleme sistemlerinin kullanımı ile hedef volümün uygun şekilde tanımlanabilmesi, üç boyutlu tedavi planlama sistemlerinin klinikte kullanımı ile her hastanın tedavi edilecek tedavi volümüne uygun alan şekli oluşturabilmek ve güvenilir şekilde üç boyutlu doz dağılımının hesaplanabilmesi, radyoterapi merkezlerinde modern tedavi cihazlarının kullanılması ve iyonizan radyasyonun şekillendirilmiş huzmeler olarak güvenli ve tekrarlanabilirliğinin sağlanarak verilebilmesi ve bu aletlere yoğun kalite güvenirliliği programlarının uygulanabilmesi ile mümkündür (25).

2.6. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)

YART, üç boyutlu konformal radyoterapinin (3BKRT) daha gelişmiş şeklidir. Farklı yoğunlukta ışın demetleri kullanılarak, konkav biçimli tümörde istenilen doz dağılımı elde edilirken, tümör çevresindeki kritik organların dozları tanımlanan tolerans değerlerinde tutulur. YART yönteminin temelinde doz bölünmesini sağlayan çok yapraklı kolimasyon (ÇYK) sistemi yatmaktadır. Çok yapraklı kolimasyon sistemi, sadece tümör bölgesinin ışınlanmasını ve gerekli bölgelerin korunmasına olanak sağlar (26).

Her bir gantri açısındaki demetler ile elde edilen izodoz dağılımı yoğunluk haritaları adı verilen dağılım biçimindedir. Hedeflenen hacime istenilen dozu vermek için uygulanan ışın doğrultusunda bu yoğunluk haritaları, çok yapraklı kolimatör ile birçok küçük alancıkla yani segmentlerle oluşturulur. Her bir gantri açısındaki alanlar doz dağılımını belirleyen seçilmiş yoğunluk düzeyine göre farklı “monitor unit” (MU) içeren birden fazla segment içerir (26).

Radyasyon yoğunluğu segmentler boyunca değiştirilmekte ve tersten (inverse) tedavi planlama algoritmalarından yararlanılmaktadır. Tersten tedavi planlama işleminde, hedef hacim, kritik organlar ve istenilen doz dağılımı tedavi planlama bilgisayarına tanıtılmakta ve çeşitli demet kombinasyonları ile istenen optimal doz dağılımı elde edilmeye çalışılmaktadır. Optimal çözüm, istenilen doz dağılımına en yakın sonuçtur. Demet sayısının çok fazla olduğu YART tekniğinde, tersten tedavi planlama sistemi sayesinde, planlama yaparken deneme yanılma işlemine gerek kalmaz ve mümkün olan en optimal çözüm bulunur (26).



Şekil 2.8: YART tedavi planlaması

i-) Dur ve Işınla (Step-and-Shoot) ÇYK

Dur ve ışınla tekniğinde, bir noktadaki toplam doz, oradaki bir dizi segmentin oluşturduğu dağılımların toplamıdır. ÇYK lifleri bir segmentten diğerine hareket ederken X-ışını uygulaması devre dışıdır. Bu uygulamanın kalite kontrolü, ÇYK liflerinin hızı ile uygulanan doz arasında bir ilişki olmamasından dolayı, dinamik uygulamaya nazaran daha kolaydır (27).

ii-) Dinamik ÇYK

Bu teknikte lifler ışınlama süresince farklı hızlarda ardışık olarak hareket ederler. Her bir lif çifti bir boyutlu ayarlamayı tanımlamakta olup bu bir boyutlu ayarlama lif çiftleri arasında farklılık gösterebilir. Bununla birlikte kavram olarak tüm lif çiftleri birlikte hareket ederek iki boyutlu şiddet ayarlaması yaratırlar ve bu şekilde şiddeti değiştirilmiş ışın demeti oluşur (28). Bu teknikte lifler arası açıklık süresi alanda farklı akı şiddetleri oluşturacak şekilde kullanılan algoritma tarafından ayarlanır. Bu metot aynı zamanda “hareketli pencere” (sliding window) olarak da adlandırılmaktadır. Dinamik ÇYK’ de kullanılacak lifler motorla hareket etmeli ve saniyede 2 cm’den fazla hareket edebilecek bir hıza sahip olmalıdır. Lif hareketleri bilgisayar kontrollü olup pozisyonları doğrulanmalıdır. Lif hızlarının belirlenmesi bazı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Öne sürülen çözümler farklı olmakla birlikte bu çözümler, tanımlanan doz sınırlandırmalarına göre oluşturulan modüle edilmiş profilleri mümkün olan maksimum lif hızı ve minimum tedavi süresiyle en doğru şekilde verecek optimizasyon algoritmalarını içermektedir (24).

2.6.1. Forward (Öne Doğru) Planlama

Üç boyutlu konformal radyoterapide öne doğru (forward) planlama metodu kullanılmakta olup ışın parametreleri (açı, ağırlık vs) uzman doktor ve sağlık fizikçi uzmanı tarafından ayarlanır ve doz dağılımı incelenir. İstenilen doz dağılımını elde etmek için lif hareketlerinden yararlanılabildiği gibi kama (wedge) konularak da istenen doz eğrisinin tümörü sarması sağlanır. Öne doğru planlama sisteminde kullanıcının sunduğu çözümü, planlama sistemi elde etmeye çalışır. Eğer istenen plan elde edilemez ise ışın ağırlıkları yada açılarıyla oynayarak optimal plan elde edilmeye çalışılır.

Deneme-yanılma işleminden ötürü inverse planlama sisteminde göre daha fazla zaman alması kuvvetle muhtemeldir. Ancak düzensiz şekilli tümörlerin hesabı daha hassas ve karmaşık olacağından bu tür tümörler için inverse planlama sistemini tercih etmek gerekir.

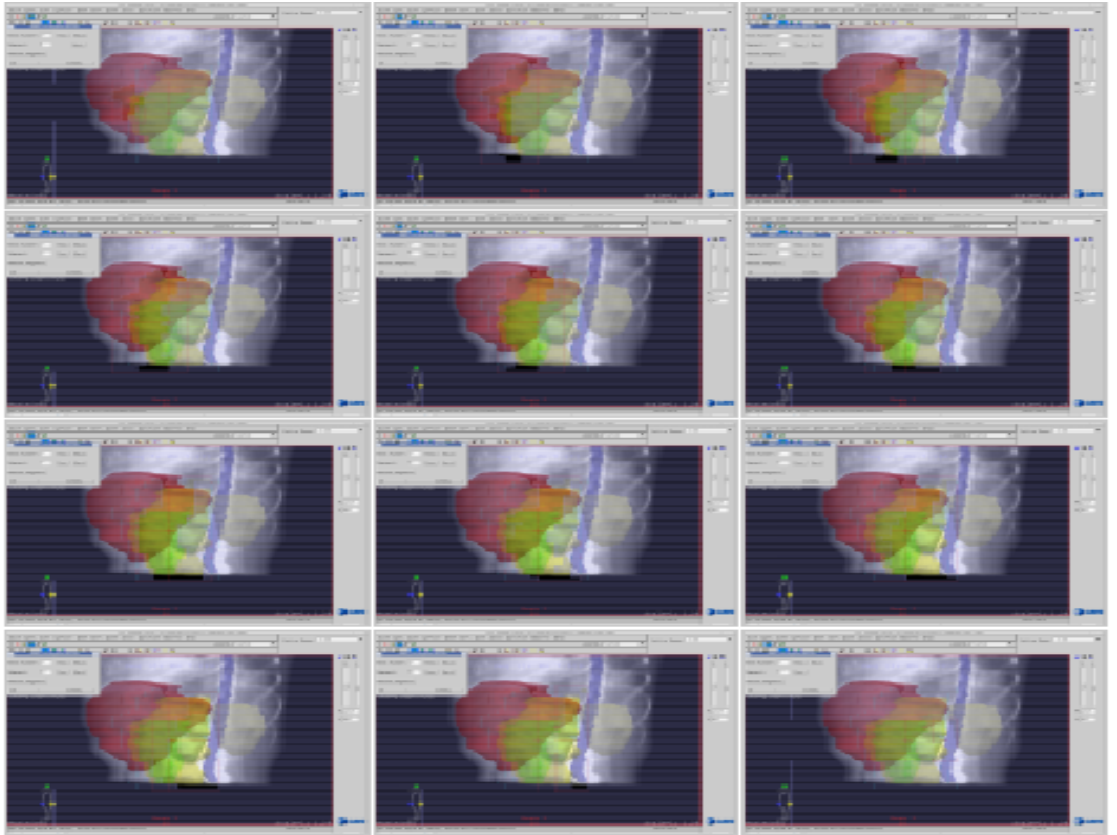
2.6.2. YART Optimizasyonu ve Ters (Inverse) Planlama

Optimizasyon matematiksel olarak belirli sınırlamalar altında istenen bir değerini maksimum veya minimum hale getirilmesidir. Genel olarak matematiksel optimizasyonda problem, tüm sınırlandırmaları sağlarken maksimum veya minimum skoru

yerine getirecek değişkenlerin bulunmasıdır. Radyoterapideki optimizasyonda ise problem her bir hasta için en iyi tedaviyi sağlayacak tedavi planıyla ilgili ışın açıları ve şiddetleri gibi değişkenlerin uygun olarak bulunmasıdır. Optimizasyon YART planlarının temelini oluşturmaktadır (26).

Optimize edilecek planla ilgili değişkenlere geçilmeden önce fiziksel doz kriterlerinin belirlenmesi ve gerekirse bu doz sınırlamalarının çeşitli parametrelerle optimize edilmesi gerekir. Gerçek dozun ulaşılmak istenen dozdan kuadratik sapması en sık kullanılan doz kriteri olup bu sapmanın minimum olması gerekmektedir. Hedefte oluşan yüksek ve alçak dozları düzeltmek için farklı ağırlık faktörleri kullanılabilir (26).

Kritik organ dozları da YART’ de organın seri veya paralel yapıda olmasına bağlı olarak oluşacak maksimum doz açısından oldukça önemlidir. Seri organlarda maksimum dozları tolerans seviyesi üstündeysen bu organların ağırlık, g ve önem derecesini artırmak gerekir. YART planlamasında doz sınırlamalarını belirledikten sonra optimize edilecek değişkenler: akı haritaları, ışın sayıları ve açıları, alt alan (segment) sayısı ve ışın enerjisi olarak sıralanabilir (26).



şekil 2.9: Tedavi alanının alt alanlara (segmentlere) ayrılması

2.7. Foton Doz Hesaplama Yöntemleri

2.7.1. Bilgisayarlı Doz Hesaplama Algoritmaları

Günümüz TPS' lerinde ilk prensiplere göre doz dağılımının hesaplandığı ileri model- tabanlı algoritmalar uygulanmaktadır. Bu algoritmalar ışını birincil ve saçılan bileşenlere ayırır ve bunları birbirinden bağımsız olarak işlerler. Dolayısıyla, ışın şekli, ışın yoğunluğu, hasta geometrisi ve doku düzensizliklerindeki değişikliklerden kaynaklanan saçılmaları hesaba katarlar (29).

2.7.1.1. Kernel Tabanlı Yöntemler

Convolution/Superposition ve Pencil Beam modelleri gelen bir foton ışınının ortama kazandırdığı enerji dağılımını temsil eden “kernel” kavramına dayanırlar. Kernel kavramı elektron ve fotonların birincil etkileşim bölgesinden taşınmasının modellenmesine olanak sağlar. Böylece, tüm ışınlanan hacmin birleşimini ve geometrisini düşünerek depolanan absorbe enerjinin doğru tanımlanmış olmasına olanak sağlar (29).

TPS' de kullanılanlar Point Kernel ve Pencil Kernel olmak üzere iki çeşittir.

- Point Kernel, birincil bir foton etkileşim bölgesi etrafındaki sonsuz ortam içerisinde biriken enerjinin modellenmesidir.
- Pencil Kernel ise, tek yönlü bir nokta ışıdan depolanan yarı-sonsuz ortamdaki enerji birikimini temsil eder.

Convolution/Superposition yöntemleri genellikle Monte Carlo simülasyonlarından elde edilen Point Kernel' leri kullanırlar (29).

2.7.1.2. Monte Carlo Yöntemleri

Monte Carlo yöntemlerinin doz hesaplamasında kullanılan en doğru yöntemler olduğu kanıtlanmıştır (30,31). Monte Carlo yöntemleri iyonlaştırıcı parçacıklar ve madde arasındaki etkileşimlerin fiziksel tanımına dayanırlar ve tesir kesiti formülünden elde edilen olasılık fonksiyonlarını kullanırlar. Radyoterapide simüle edilen fotonlar hem hasta içerisinde, hem de tedavi cihazında birden fazla etkileşime maruz kalırlar.

Fotonların madde içerisindeki taşınımını simüle etmek için olasılık dağılımlarından rastgele örnekleme teknikleri kullanılır. Çok sayıda parçacığın

simülasyonu, taşınan ortalama radyasyon özellikleri tanımı ve sonuçlanan fiziksel büyüklüklerin dağılımı sağlar. (örneğin doz dağılımı).

Dokudaki dozu hesaplamak için transport denklemi olarak adlandırılan karmaşık bir denklemin çözülmesi gerekir. Bu denklem her hasta için farklıdır ve alan boyutu, şekli, radyasyonun enerjisi, demet yönü gibi tedavi koşullarına bağlıdır. Monte Carlo' da transport denklemi çözülerek doz dağılımı hesaplanır. Hasta geometrisi BT imajlarına dayanan doku tiplerinin üç boyutlu dağılımı ile modellenir. Hastadaki foton ve elektronların parçacık akısı Monte Carlo ile modellenen tedavi cihazı parametreleri dikkate alınarak hesaplanır (32).

2.8. Konformite ve Homojenite İndeksi

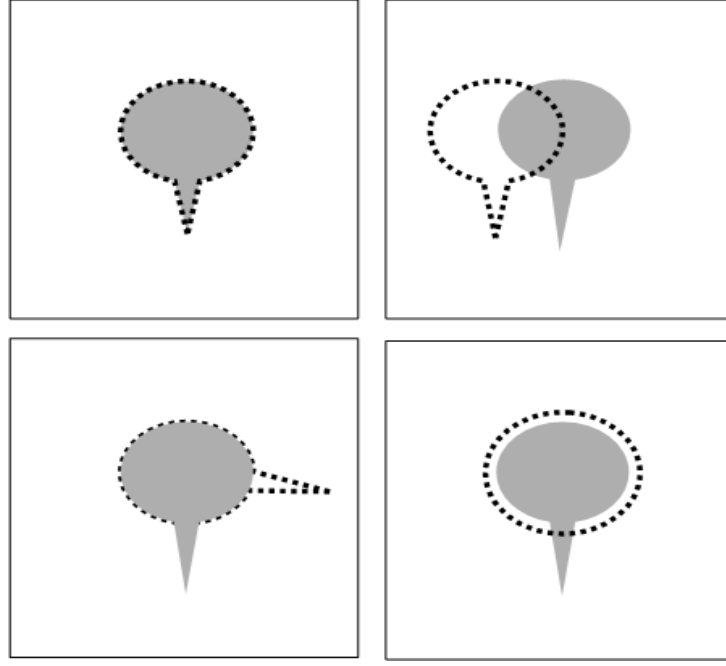
Radyoterapinin başlangıç tarihinden itibaren, teknolojinin gelişmesi ve ışınlama yöntemleri değişse de amaç her zaman tanımlanan tümör hacmine istenen dozun tamamını verebilmek ve bunu yaparken sağlıklı dokuların en az doz almasını sağlamaya çalışmak olmuştur. Konformite indeksi bu amacın ne kadar hassasiyetle yapıldığını analiz eden bir parametredir ve ilk defa 1993 yılında RTOG tarafından önerilmiş ve ICRU' nun 62 numaralı raporunda tanımlanmıştır. Henüz rutinde uygulanan bir parametre olmamasına rağmen, konformal radyoterapinin gelişmesinde paralel olarak öneminin artacağı tahmin edilmektedir (33).

Tanım olarak konformite indeksi, bir izodozun başka bir izodoza oranı şeklindedir (referans izodoz, minimum izodoz, maksimum izodoz vs.). RTOG' nin tanımına göre;

$$\text{Homojenite indeks}_{\text{RTOG}} = \frac{I_{\text{max}}}{\text{RI}}$$

$$\text{Konformite indeks}_{\text{RTOG}} = \frac{V_{\text{rI}}}{\text{TV}}$$

Burada I_{max} ; Hedef hacimden geçen maksimum izodoz eğrisi, RI; referans izodoz, V_{rI} ; referans izodozun hacmini, ve TV; hedef hacmi temsil etmektedir (33).



Şekil 2.10: V_{r1}/T_V oranının 1 olduğu dört olası durum (hedef hacim gölgeli kısım, referans izodozun hacmi siyah kesikli çizgilerle gösterilmiştir. LOIC FEUVRET, GEORGIES NOEL, JEAN JACQUES MAZERON, PIERRE BEY, Conformite Index: a Review, Elsevier, 5: 333-342, 2006).

Homojenite indeksi ise hedef hacimdeki maksimum izodoz eğrisinin referans izodoz eğrisine olan oranı şeklinde tanımlanmıştır. Eğer homojenite indeksi ≤ 2 ise, tedavi protokollere uygun demektir. Eğer indeks 2 ile 2.5 arasında ise protokol az da olsa ihlal edilmiştir eğer indeks 2.5’ ten büyük ise protokolden tamamen sapılmış demektir (32).

RTOG’ nin tanımladığı konformite indeksin izahı kolaydır. Konformite indeksin 1 olması ideal tedavi yöntemi anlamına gelmektedir. İndeks değerinin 1’ den büyük olması, ışınlanan hacmin hedef hacminden büyük olduğu ve sağlıklı dokuların ışımlandığını anlatır. Eğer konformite indeks değerini 1’ den küçük ise hedef hacim kısmen ışınlanıyor anlamına gelmektedir (33).

Fakat şu da bir gerçektir ki, konformite indeksin 1 olması çok nadir karşılaşılan bir durumdur. Bunun için 1 ile 2 arasındaki konformite indeks değerlerini veren tedavi planları ideal plan kabul edilirken, değerlerin 2 ile 2.5 ya da 0.9 ve 1 arasında bulunması protokollerin kabul edilecek düzeyde aşıldığını ama değerlerin 2.5’ ten fazla ya da 0.9’ dan az bulunması o tedavi planının uygulanamaz derecede olduğunu gösterir (33).

Treatment plan	Parameters	$\frac{V_{R1}}{TV}$ RTOG	$\frac{TV_{R1}}{TV}$ SALT-Lomax	$\frac{TV_{R1}}{V_{R1}}$ Lomax	$\frac{TV_{R1} \times TV_{R2}}{TV \times V_{R2}}$ Van't Riet
	$TV = 5 \text{ cm}^3$ $V_{R1} = 10 \text{ cm}^3$ $TV_{R1} = 5 \text{ cm}^3$	2	1	0.50	0.50
	$TV = 5 \text{ cm}^3$ $V_{R1} = 3 \text{ cm}^3$ $TV_{R1} = 3 \text{ cm}^3$	0.60	0.60	1	0.60
	$TV = 5 \text{ cm}^3$ $V_{R1} = 5 \text{ cm}^3$ $TV_{R1} = 4 \text{ cm}^3$	1	0.80	0.80	0.64
	$TV = 5 \text{ cm}^3$ $V_{R1} = 5 \text{ cm}^3$ $TV_{R1} = 2.5 \text{ cm}^3$	1	0.50	0.50	0.25
	$TV = 5 \text{ cm}^3$ $V_{R1} = 5 \text{ cm}^3$ $TV_{R1} = 0 \text{ cm}^3$	1	0	0	0
	$TV = 5 \text{ cm}^3$ $V_{R1} = 5 \text{ cm}^3$ $TV_{R1} = 5 \text{ cm}^3$	1	1	1	1

Şekil 2.11: Hacime dayalı konformite indeksinin çeşitli tanımlarla karşılaştırılması (LOIC FEUVRET, GEORGIES NOEL, JEAN JACQUES MAZERON, PIERRE BEY, Conformite Index: a Review, Elsevier, 5: 333-342, 2006).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler aşağıda belirtilmiştir.

- SIEMENS Somatom Emotion Duo BT-Simülatör Ünitesi
- CMS XIO 3 boyutlu planlama sistemi
- SIEMENS ARTISTE lineer hızlandırıcı

3.1.1. Siemens Somatom Duo BT- Simülatör Ünitesi

SIEMENS Somatom Emotion Duo bilgisayarlı tomografi ve simülatör ünitesi 45x153 cm boyutlarına kadar alan taraması yapabilen, +/- 300 gantri dönüşüne sahip, gammex 3D laser sistemli, 1 mm' ye kadar ince kesit alabilen bilgisayarlı tomografi cihazıdır. Cihaz yazılımında bulunan simülasyon özellikleri ve DICOM haberleşmesi sayesinde TPS ile haberleşen cihaz 3D simülasyon için tasarlanmıştır.



Şekil 3.1: SIEMENS Somatom Emotion Duo marka Bilgisayarlı Tomografi Simülatör (BTS) Ünitesi.

3.1.2. CMS XIO 3 Boyutlu Planlama Sistemi

CMS XIO tedavi planlama sistemi (Computerized Medical Systems, St. Louis, MO, USA); yeni araçları ve sağlıklı doz hesaplama algoritmalarını birleştirerek doğru

dağılımını sağlayan kapsamlı bir 3D-YART tedavi planlama platformudur. 2D, 3D, çok yapraklı kolimatör (ÇYK) tabanlı YART, katı kompensatör tabanlı YART ve brakiterapi gibi tedavi modalitelerini içerir. Dinamik konformal arc terapi ve stereotaktik radyoterapi de ayrıca desteklenmiştir. Sahip olduğu hesaplama algoritmaları Clarkson, Fast Fourier Transform (FFT) (Hızlı Fourier Dönüşüm), Üstdüşüm, Hızlı Üstdüşüm, Elektron 3D Kalem Biçimli Işın Hüzmesi, Proton Geniş Işın, Kalem Biçimli Işın Hüzmesi ve Nokta Tarama'dır. Bu algoritmalarla foton ve elektron huzmelerinin doz dağılımlarını hesaplayabilir ve DVH (Doz Volüm Histogramı) görüntüleyebilir.



Şekil 3.2: Tedavi planlama sistemi

3.1.3. Siemens ARTISTE Lineer Hızlandırıcı

6 ve 15 MV' lik foton ile 6, 9, 12, 15, 18 ve 21 MeV elektron enerji seviyelerinde elektron demetlerine sahip bir lineer hızlandırıcıdır. Cihaz 160 liften oluşan bir kolimatör sistemine sahiptir (x kolimatörü). Üst kolimatör sistemi bağımsız hareket edebilen çenelerden oluşmuştur (y kolimatörü). 4 cm / sn' lik lif hızı ile etkin tedavi sağlanabilir. Lif genişliği 5 mm' dir. Cihaz elle takılıp çıkartılan fiziksel wedge filtrele ve bilgisayar kontrollü 15°, 30°, 45°, 60° sanal wedge filtrele sahiptir (34).

3.2. Yöntem

3.2.1. Hasta Grubu

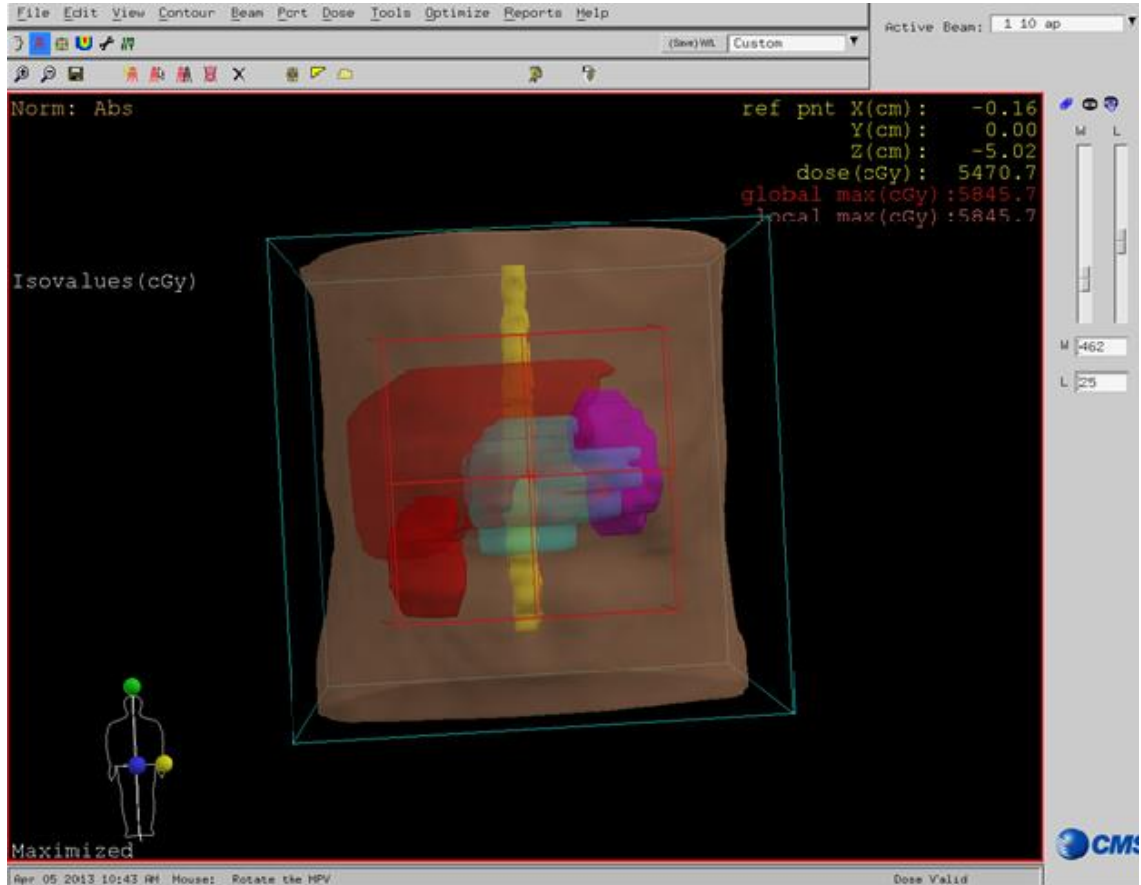
Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi ya da 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi tekniği kullanılarak tedavi edilen 15 pankreas kanserli hastanın tedavi planlamaları yapılmıştır. Eğer hasta 3 alan konformal radyoterapi tekniği ile tedavi edilmiş ise, hastanın BT görüntüleri kullanılarak var olan planına ilaveten 4 alan kutu tekniği ve YART tekniği ile iki ayrı planı daha yapıldı. Böylece her hastanın 3 alan konformal planı, 4 alan kutu tekniği ve YART planı olmak üzere 3 farklı tedavi planı olması sağlandı. Bu üç farklı planın doz-hacim grafikleri kullanılarak tümör hacminin ve kritik organların (spinal kord, karaciğer, sağ ve sol böbrek) aldıkları dozlar karşılaştırıldı. Ayrıca hangi yöntemle tümör yatağına istenen dozun daha homojen verildiğini karşılaştırmak için RTOG' nin homojenite ve konformite indeks tanımları referans alındı ve elde edilen sonuçlar değerlendirildi.

Tablo 3.1: Hasta Grubu

No	Yaş	Cinsiyet	Primer Bölge
1	58	E	Pankreas Başı
2	40	K	Pankreas Başı
3	64	K	Pankreas Başı
4	55	K	Pankreas Başı
5	58	E	Pankreas Başı
6	66	E	Pankreas Başı
7	63	E	Pankreas Başı
8	63	K	Pankreas Başı
9	67	K	Pankreas Başı
10	58	K	Pankreas Başı
11	69	E	Pankreas Başı
12	50	E	Pankreas Başı
13	65	K	Pankreas Başı
14	61	E	Pankreas Başı
15	50	K	Pankreas Başı

3.2.2. Hasta YART Planlarının Yapılması

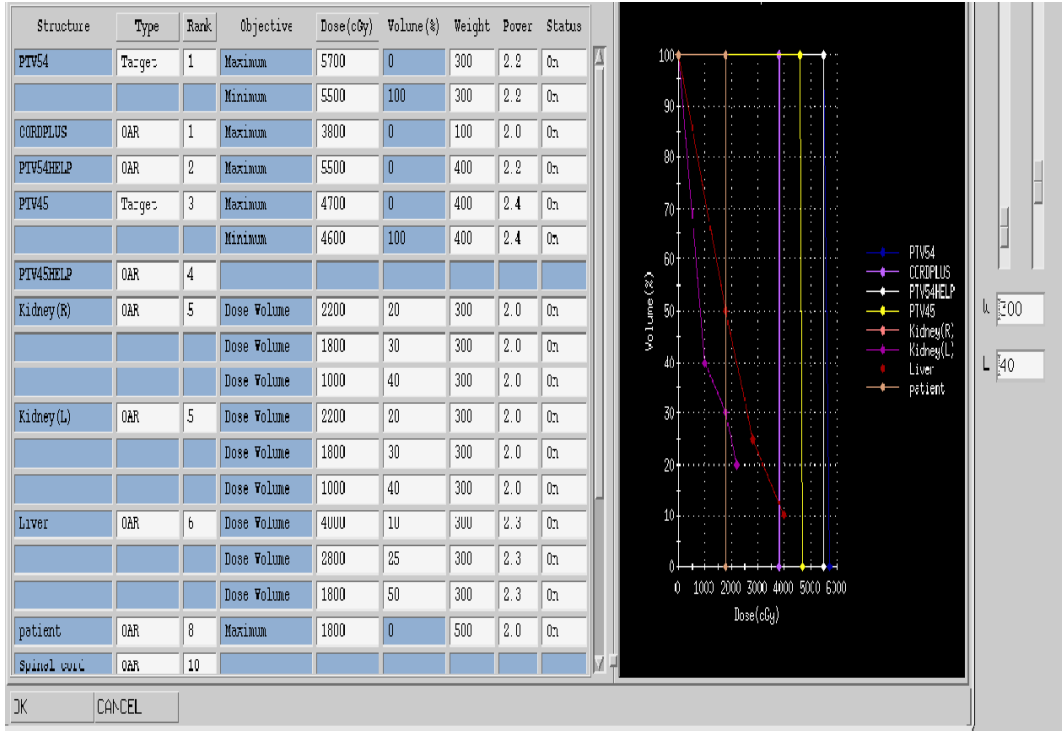
YART planları yapılırken pankreas kanseri tanısı olan 15 hastanın 3 mm kesit aralıkları ile, sırt üstü pozisyonda, eller başta, diz altı desteği ve başaltı köpüğü kullanılarak taranan ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşivinde saklanan BT görüntüleri kullanılmıştır. Taranan görüntüler konturlama bilgisayarına aktararak radyasyon onkoloğu tarafından hedef hacim ve riskli organlar konturlanmıştır. Bu konturlama işlemi ICRU 62’ de tanımlanan görülebilir tümör hacmini (Gross Tumor Volume-GTV), klinik hedef hacmini (Clinical Target Volume-CTV) ve normal dokuları (karaciğer, sağ ve sol böbrek, spinal kord) kapsamaktadır.



Şekil 3.3: Konturlanan hedef hacim ve riskli organların 3 boyutlu görüntüsü

Elde edilen görüntüler CMS XIO Tedavi Planlama Sistemi'ne (TPS) aktararak her hasta için hedef hacme ve bu hedefin sağlıklı organlarla komşuluğuna bağlı olarak YART planları tersten planlama (inverse planning) yöntemi kullanılarak oluşturulmuştur. Planlamada 6 MV X-ışını kullanılarak 5 alan tercih edilmiştir. Planlar superposition algoritması seçilerek yapılmıştır. Tanımlanan hedef organların ve riskli organların doz

sınırlamaları ile CMS XIO TPS' nin YART planlamasında doz optimizasyonu sağlayan rank, power ve weight parametreleri hedef hacim ve komşu riskli organlar için tanımlanmıştır.



Şekil 3.4: Hedef organların ve riskli organların doz sınırlamaları ile öncelikleri



Şekil 3.5: YART planının doz dağılımı

3.2.3. Hasta 4 Alan Kutu Tekniği Planlarının Yapılması

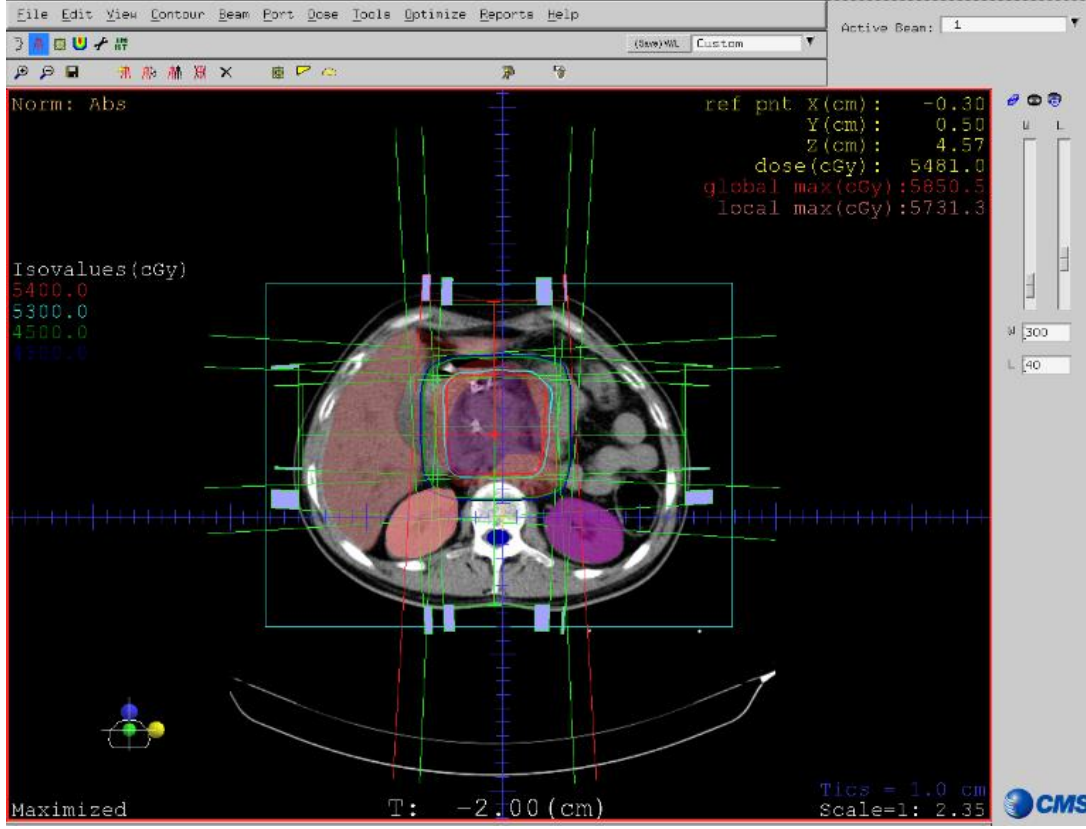
YART planlama tekniğinde olduğu gibi pankreas kanseri tanısı olan 15 hastanın daha önce 3 mm kesit aralıkları ile, sırt üstü pozisyonda, eller başta, diz altı desteği ve başaltı köpüğü kullanılarak taranan ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşivinde saklanan BT görüntüleri kullanılmıştır. Taranan görüntüler konturlama bilgisayarına aktarılarak radyasyon onkoloğu tarafından hedef hacim ve riskli organlar konturlanmıştır. Bu konturlama işlemi ICRU 62' de tanımlanan görülebilir tümör hacmini (Gross Tumor Volume-GTV), klinik hedef hacmini (Clinical Target Volume-CTV) ve normal dokuları (karaciğer, sağ ve sol böbrek, spinal kord) kapsamaktadır.



Şekil 3.6: Konturlanan hedef hacim ve riskli organların iki boyutlu görüntüsü

Elde edilen görüntüler CMS XIO Tedavi Planlama Sistemi' ne (TPS) aktarılarak her hasta için hedef hacme ve bu hedefin sağlıklı organlarla komşuluğuna bağlı olarak 4 alan kutu tekniği planları öne doğru planlama (forward planning) yöntemi kullanılarak oluşturulmuştur. Planlamada 15 MV X-ışını kullanılarak 4 alan tercih edilmiştir. Işın

açıları olarak 0°, 180°, 270° ve 90°' lik açılar kullanılmıştır. 4 alan kutu tekniği ile planlar oluşturulurken bazı durumlarda istenen doz dağılımını elde etmek için sanal kama (virtual wedge) kullanılmıştır. Planlar superposition algoritması seçilerek yapılmıştır.



Şekil 3.7: 4 Alan KUTU tekniği planının doz dağılımı

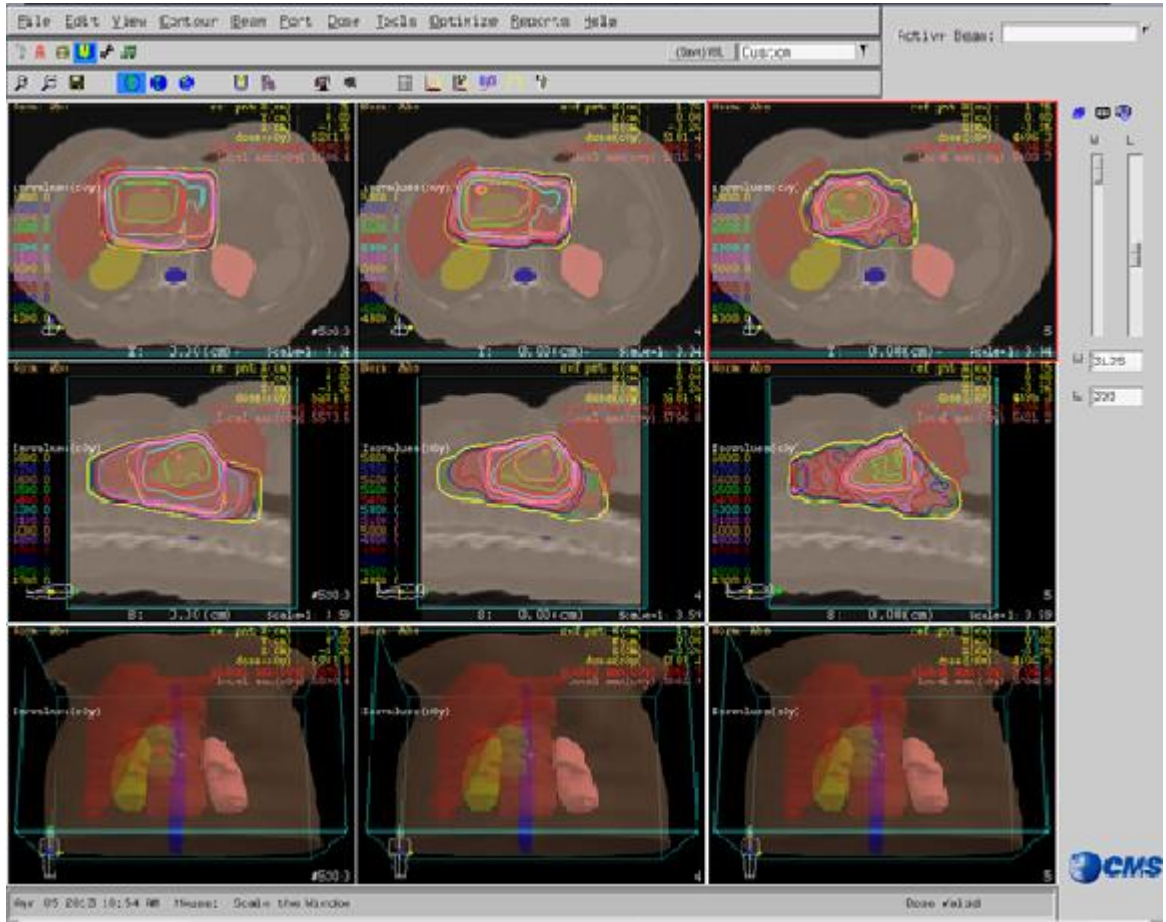
3.2.4. Hasta 3 Alan 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi Tekniği Planlarının Yapılması

Gene aynı düzenekle pankreas kanseri tanısı olan 15 hastanın daha önce 3 mm kesit aralıkları ile, sırt üstü pozisyonda, eller başta, diz altı desteği ve başaltı köpüğü kullanılarak taranan ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşivinde saklanan BT görüntüleri kullanılmıştır. Taranan görüntüler konturlama bilgisayarına aktarılarak radyasyon onkoloğu tarafından hedef hacim ve riskli organlar konturlanmıştır. Bu konturlama işlemi ICRU 62' de tanımlanan görülebilir tümör hacmini (Gross Tumor Volume-GTV), klinik hedef hacmini (Clinical Target Volume-CTV) ve normal dokuları (karaciğer, sağ ve sol böbrek, spinal kord) kapsamaktadır.



Şekil 3.8: 3 alan konformal planının doz dağılımı

Elde edilen görüntüler CMS XIO Tedavi Planlama Sistemi'ne (TPS) aktarılarak her hasta için hedef hacme ve bu hedefin sağlıklı organlarla komşuluğuna bağlı olarak 3 alan 3 boyutlu konformal radyoterapi tekniği planları öne doğru planlama (forward planning) yöntemi kullanılarak oluşturulmuştur. Planlamada 15 MV X-ışını kullanılarak 3 alan tercih edilmiştir. Işın açıları olarak 0°, 270°, ve 90°'lik açılar kullanılmıştır. 3 alan 3 boyutlu konformal radyoterapi tekniği ile planlar oluşturulurken 15 ve 30 derecelik sanal kama (virtual wedge) kullanılmıştır. Planlar superposition algoritması seçilerek yapılmıştır.



Şekil 3.9: 3 farklı yöntemin birbiri ile aynı ekranda karşılaştırılması

Çalışmamızda elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Ölçümler arası karşılaştırmalar tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalar Tukey testi ile yapıldı. Ölçümler arası uyum değerlendirmeleri için sınıf içi korelasyon katsayıları hesaplandı. Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin analizi SigmaPlot 12.0 ve MedCalc 9.2.0.1 programları ile değerlendirildi. $P<0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

4.BULGULAR

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde 01.09.2010 ve 01.09.2012 tarihleri arasında tedavi görmüş pankreas kanseri tanılı hastaların tedavi planlarına ek olarak iki ayrı plan daha yapılmış ve hasta için en uygun tedavi yöntemine doz-hacim grafikleri yardımıyla karar verilmiştir. Eğer hasta 3 boyutlu konformal radyoterapi yöntemi ile tedavi edilmiş ise hastanın Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşivinde bulunan bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılarak buna ek olarak yoğunluk ayarlı radyoterapi yöntemi ile ayrı yeni bir plan yapılmıştır. 3 boyutlu konformal radyoterapi yöntemini de kendi arasında 3 alan ve 4 alan olarak ayırarak optimum tedavi metodu elde edilmeye çalışılmıştır.

Optimum tedavi planına karar verirken ilgili yöntemin tümör yatağına istenen dozu verirken çevredeki sağlıklı organlara yani kritik organlara da en az dozu vermesi başlıca kriterler olarak göz önünde bulundurulmuştur. Kritik organ olarak spinal kord, karaciğer, sağ ve sol böbrek incelenmiştir.

Her hasta için toplamda 3 farklı tedavi planı oluşturulmuştur. Tedavi planları karşılaştırılırken aynı hastalar üzerinde ve aynı şartlarda karşılaştırılma yapılmasına bilhassa dikkat edilmiştir. Kritik organlar için doz sınırlandırmaları belirlenirken protokollere bağlı kalmıştır.

4.1. Pankreas Kanseri Hastalarda Elde Edilen Veriler

CTV- 45 için elde edilen maksimum doz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olup (%95 CI: -0.08355 – 0.7541, $p = <0.001$) YART tekniği ile elde edilen değerler hem 3 alan hem de 4 alan 3BKRT tekniğine göre daha yüksek bulunmuştur. Minimum doz değerleri için bu anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

CTV-45 mean doz değerleri (%95 CI: 0.002828 - 0.8307, $p = <0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Elde edilen değerler Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo-4.1: 3 farklı metottan elde edilen CTV-45 mean doz değerleri

CTV-45 MEAN DOZ DEĞERLERİ (cGy)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	5419	5355	5142
2	5439	5427	5225
3	5420	5394	5261
4	5337	5423	5254
5	5385	5383	5067
6	5227	5147	5073
7	5294	5094	4913
8	5223	5321	5030
9	5257	5402	5080
10	5177	5434	5011
11	5294	5225	5051
12	5158	5145	4891
13	5131	5206	4901
14	5149	5160	4992
15	5059	5017	5237

CTV olarak tanımlanan tümör hacminin 4500 cGy alan yüzdelik hacim değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Elde edilen veriler Tablo 4.2’ de gösterilmiştir.

Tablo-4.2: 3 farklı metottan elde edilen CTV’ nin 4500 cGy alan yüzdelik hacim değerleri

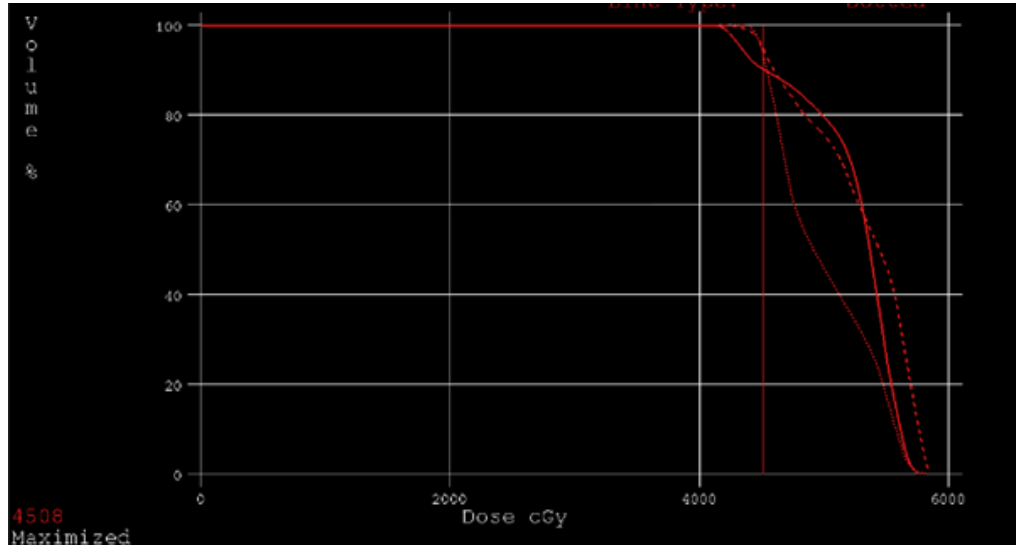
CTV-45 Gy ALAN YÜZDELİK HACİM DEĞERLERİ (%)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	100	97.88	99.34
2	99.64	97.11	98.08
3	99.14	99.99	99.98
4	94.92	99.61	97.61
5	91.98	99.8	87.92
6	98.19	95.12	99.20

7	99.05	95.21	95.41
8	97.15	99.42	88.36
9	96.84	98.86	93.33
10	94.97	99.81	94.4
11	96.59	97.27	92.57
12	97.80	97.36	90.89
13	96.28	99.90	98.00
14	94.72	93.59	97.68
15	94.60	94.48	99.86

CTV-45 için tanımlanan dozun %95' ini alan yüzdelik hacim (%) değerleri Tablo 4.3' te gösterilmiş olup elde edilen veriler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo-4.3: Tanımlanan dozun (4500 cGy) %95' ini alan yüzdelik hacim değerleri

TANIMLANAN DOZUN %95' ini ALAN YÜZDELİK HACİM DEĞERLERİ (%)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	100	99.76	99.99
2	99.92	99.37	99.68
3	99.83	100	100
4	99.07	100	99.72
5	98.18	99.96	98.3
6	99.88	99.58	100
7	99.80	99.78	99.80
8	99.67	99.99	98.56
9	99.54	99.82	99.52
10	99.37	100	99.86
11	99.89	99.87	98.49
12	99.97	99.88	99.04
13	99.81	100	99.98
14	99.77	99.97	99.97
15	99.49	99.82	99.99



Şekil 4.1: CTV-45’ in aldığı dozu gösteren doz-hacim grafiği (devamlı çizgi: 3 alan 3BKRT, kesikli çizgi: 4 alan 3BKRT, kesikli noktalı çizgi: YART)

GTV-54 için elde edilen minimum doz değerleri (%95 CI: 0.2391 - 0.9019, $p = <0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. YART tekniğinin minimum değerleri diğer iki tekniğe göre daha düşük bulunmuştur. GTV-54 için elde edilen maksimum doz değerleri de (%95 CI: 0.09013 - 0.7377, $p = <0.001$) incelenmiş olup anlamlı fark bulunmuştur. YART tekniğinin 3 alan ve 4 alan 3BKRT tekniklerine göre daha yüksek maksimum değerlere sahip olduğu gözlemlenmiştir.

GTV-54 mean doz değerleri (%95 CI: -2.6041 - 0.4732, $p = 0.430$) incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Elde edilen değerler Tablo 4.4’ de gösterilmiştir.

Tablo-4.4: 3 farklı metottan elde edilen GTV-54 mean doz değerleri

GTV-54 MEAN DOZ DEĞERLERİ (cGy)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	5481	5621	5562
2	5560	5678	5555
3	5553	5460	5544
4	5510	5580	5523
5	5596	5539	5418
6	5488	5481	5582
7	5567	5451	5533

8	5481	5576	5471
9	5462	5596	5508
10	5415	5653	5496
11	5505	5521	5633
12	5453	5427	5481
13	5639	5522	5477
14	5539	5593	5542
15	5529	5518	5506

GTV olarak tanımlanan tümör hacminin 5400 cGy aldığı yüzdelik hacim değerleri arasında (%95 CI: -0.5829 - 0.6676, p= 0.020) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olup 4 alan 3BKRT tekniğinin hem YART hem de 3 alan 3BKRT tekniğine göre daha yüksek yüzdelik değerlere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen veriler Tablo 4.5’ de gösterilmiştir.

Tablo-4.5: 3 farklı metottan elde edilen GTV’ nin 5400 cGy alan yüzdelik hacim değerleri

GTV-54 Gy ALAN YÜZDELİK HACİM DEĞERLERİ (%)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	78.24	98.07	88.68
2	98.28	99.18	85.33
3	91.45	80.81	82.47
4	97.13	99.73	91.02
5	89.87	82.92	83.51
6	95.34	92.51	97.36
7	96.86	89.41	87.57
8	93.44	99.85	80.98
9	67.38	98.21	80.16
10	63.52	100	80.59
11	80.85	97.46	99.18
12	85.36	92.24	82.60
13	99.88	99.98	83.44
14	97.37	100	97.82

15	86.73	97.74	85.40
----	-------	-------	-------

GTV-54 için tanımlanan dozun %95' ini alan yüzdelik hacim (%) değerleri Tablo 4.6' da gösterilmiş olup (%95 CI: 0.1261 - 0.8452, p= 0.007) 3 alan ve 4 alan 3BKRT tekniklerinin YART tekniğine üstünlük sağladığı gözlemlenmiştir. Elde edilen veriler arasında anlamlı farklar bulunmuştur.

Tablo-4.6: Tanımlanan dozun (5400 cGy) %95' ini alan yüzdelik hacim değerleri

TANIMLANAN DOZUN %95' ini ALAN YÜZDELİK HACİM DEĞERLERİ (%)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	100	100	99.82
2	100	99.94	99.60
3	100	100	99.61
4	100	100	99.95
5	100	99.95	98.80
6	100	100	99.88
7	100	100	99.76
8	100	100	99.07
9	99.00	99.22	99.39
10	99.88	100	99.71
11	100	100	100
12	100	100	99.99
13	100	100	99.84
14	100	100	100
15	100	100	100



Şekil 4.2: GTV-54' ün aldığı dozu gösteren doz-hacim grafiği (devamlı çizgi: 3 alan 3BKRT, kesikli çizgi: 4 alan 3BKRT, kesikli noktalı çizgi: YART)

CTV-45 için Homojenite İndeks değerleri Tablo 4.7' de gösterilmiş olup (%95 CI: - 0.07841 - 0.7577, $p = <0.001$) elde edilen veriler arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Hem 3 alan hem de 4 alan 3BKRT tekniklerinin YART tekniğine göre daha yüksek homojeniteye sahip oldukları gözlemlenmiştir.

Tablo-4.7: Tanımlanan tümör hacmi CTV-45' in Homojenite İndeks (HI) değerleri

CTV-45' in HOMOJENİTE İNDEKS (HI) DEĞERLERİ			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	1.274	1.301	1.319
2	1.287	1.30	1.329
3	1.276	1.258	1.307
4	1.259	1.273	1.309
5	1.316	1.296	1.326
6	1.260	1.257	1.303
7	1.278	1.231	1.315
8	1.258	1.266	1.311
9	1.292	1.299	1.309
10	1.251	1.279	1.302
11	1.280	1.261	1.309

12	1.239	1.236	1.28
13	1.302	1.242	1.267
14	1.294	1.307	1.292
15	1.292	1.262	1.312

GTV-54 için Homojenite İndeks değerleri Tablo 4.8’ de gösterilmiş olup (%95 CI: - 0.09116 - 0.7439, $p = <0.001$) elde edilen veriler arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Hem 3 alan hem de 4 alan 3BKRT tekniğinin YART tekniğine göre daha homojen bir doz dağılımı sağladığı görülmüştür.

Tablo-4.8: Tanımlanan tümör hacmi GTV-54’ ün Homojenite İndeks (HI) değerleri

GTV-54’ ün HOMOJENİTE İNDEKS (HI) DEĞERLERİ			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	1.06	1.084	1.099
2	1.072	1.078	1.108
3	1.063	1.042	1.089
4	1.048	1.061	1.091
5	1.096	1.08	1.105
6	1.05	1.046	1.085
7	1.065	1.026	1.095
8	1.049	1.055	1.093
9	1.074	1.082	1.091
10	1.041	1.066	1.083
11	1.067	1.05	1.091
12	1.032	1.03	1.067
13	1.082	1.035	1.056
14	1.071	1.089	1.077
15	1.077	1.05	1.094

CTV-45 için Konformite İndeks değerleri Tablo 4.9’ da gösterilmiş olup, elde edilen veriler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo-4.9: Tanımlanan tümör hacmi CTV-45’ in Konformite İndeks (CI) değerleri

CTV-45’ in KONFORMİTE İNDEKS (CI) DEĞERLERİ			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	1	1.002	0.999
2	0.999	0.993	0.996
3	0.991	1	1
4	0.989	1	0.997
5	0.981	0.999	0.983
6	0.998	0.995	1
7	0.998	0.997	0.998
8	0.996	0.999	0.985
9	0.995	0.998	0.993
10	0.993	1	0.998
11	0.998	0.998	0.984
12	0.999	0.998	0.99
13	0.998	1	0.998
14	0.997	0.999	0.999
15	0.994	0.998	0.999

GTV-54 için Konformite İndeks değerleri Tablo 4.10’ da gösterilmiş olup elde edilen veriler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo-4.10: Tanımlanan tümör hacmi GTV-54’ ün Konformite İndeks (CI) değerleri

GTV-54’ ün KONFORMİTE İNDEKS (CI) DEĞERLERİ			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	1	1.002	0.999
2	0.999	0.993	0.996
3	0.991	1	1
4	0.989	1	0.997

5	0.981	0.999	0.983
6	0.998	0.995	1
7	0.998	0.997	0.998
8	0.996	0.999	0.985
9	0.995	0.998	0.993
10	0.993	1	0.998
11	0.998	0.998	0.984
12	0.999	0.998	0.99
13	0.998	1	0.998
14	0.997	0.999	0.999
15	0.994	0.998	0.999

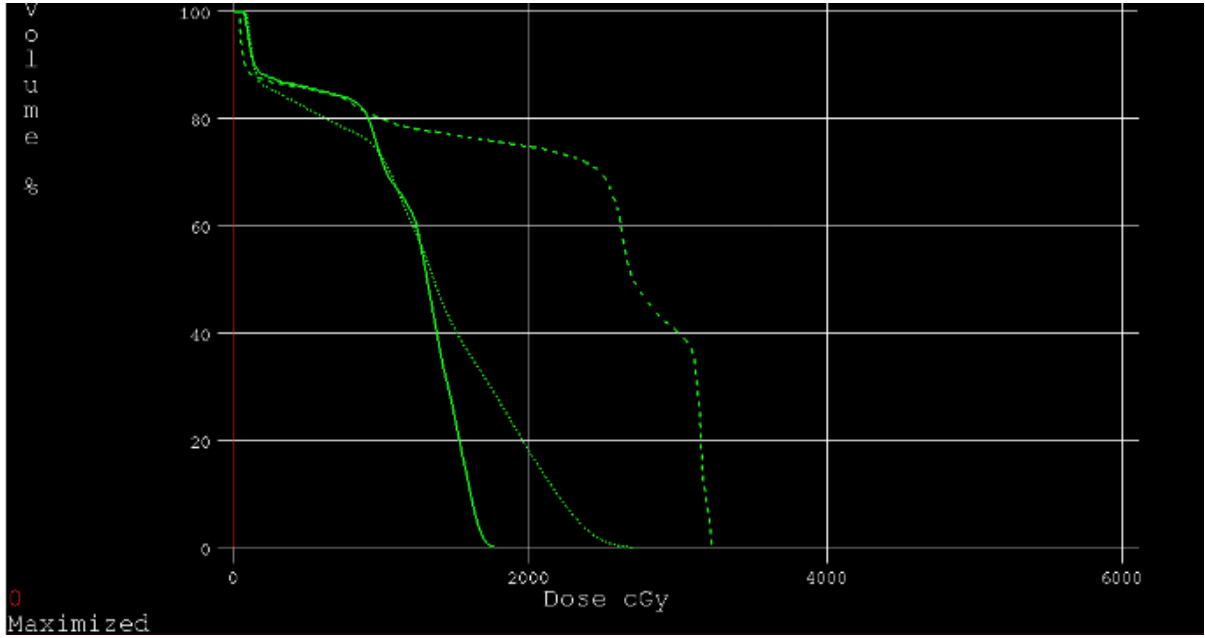
Spinal Kord için elde edilen minimum doz değerleri (%95 CI: 0.8586 - 0.9803, p= 0.018) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuş, YART tekniğinin 4 alan tekniğine göre daha yüksek değerlere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Spinal Kord için elde edilen maksimum doz değerleri (%95 CI: -0.1486 - 0.5380, p= <0.001) arasında da anlamlı farklar bulunmuş olup 3 alan 3BKRT tekniğinin YART tekniğine, YART tekniğinin de 4 alan 3BKRT tekniğine göre daha düşük doz değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Spinal Kord mean doz değerleri (%95 CI: 0.07285 - 0.7475, p= <0.001) incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Maksimum doz değerlerine paralel olarak 3 alan 3BKRT tekniğinin YART tekniğine, YART tekniğinin de 4 alan 3BKRT tekniğine göre daha yüksek doz değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Elde edilen değerler Tablo 4.11' de gösterilmiştir.

Tablo-4.11: Spinal Kord' un aldığı mean doz değerleri

SPINAL KORD' un ALDIĞI MEAN DOZ DEĞERLERİ (cGy)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	951	1479	1205
2	1233	2528	1592
3	1070	1736	1523
4	1286	2266	1763
5	1554	1679	1644

6	1151	2363	1529
7	1111	1525	1183
8	1489	2651	1532
9	1225	1618	1643
10	1436	2726	1832
11	989	1780	996
12	1115	2011	1375
13	1586	2456	1787
14	1191	1887	1333
15	1441	2281	1403



Şekil 4.3: Spinal Kord' un aldığı dozu gösteren doz-hacim grafiği (devamlı çizgi: 3 alan 3BKRT, kesikli çizgi: 4 alan 3BKRT, kesikli noktali çizgi: YART)

Karaciğer için elde edilen minimum doz değerleri (%95 CI: -0.05722 - 0.7785, $p=0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. YART tekniğinin 3BKRT tekniklerine üstünlük sağladığı gözlemlenirken Karaciğer için elde edilen maksimum doz değerleri için anlamlı fark bulunamamıştır.

Karaciğer için elde edilen mean doz değerleri (%95 CI: 0.4180 - 0.9272, $p= <0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuş olup YART tekniğinin 3BKRT

tekniklerine üstünlük sağladığı gözlemlenmiştir. Elde edilen değerler Tablo 4.12’ de gösterilmiştir.

Tablo-4.12: 3 farklı metottan elde edilen Karaciğer mean doz değerleri

KARACİĞER’ in ALDIĞI MEAN DOZ DEĞERLERİ (cGy)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	2657	2052	2018
2	2495	1857	1835
3	1736	1853	1724
4	2690	2683	2442
5	2653	2541	2274
6	2781	2348	2348
7	2805	2538	2416
8	2728	2460	2279
9	2251	2195	2030
10	2141	1970	1636
11	2188	1727	2023
12	2606	2393	2077
13	2169	2019	2260
14	1956	1924	2165
15	1983	2103	2063

Toplam Karaciğer hacminin 2700cGy alan yüzdelik dilimi için değerler Tablo 4.13’ te, gösterilmiş (%95 CI: -0.1019 - 0.7079, p= 0.001) olup, elde edilen veriler arasında YART tekniğinin 3 alan ve 4 alan 3BKRT tekniklerine, 4 alan 3BKRT tekniğinin de 3 alan 3BKRT tekniğine üstünlüğü göze çarpmaktadır.

Tablo-4.13: Toplam Karaciğer hacminin 2700 cGy alan yüzdelik dilimi

2700 cGy ALAN YÜZDELİK KARACİĞER HACMİ (%)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	56.66	34.03	27.65
2	46.88	31.67	22.88

3	33.23	36.17	25.02
4	53.08	47.50	36.60
5	62.91	59.22	27.70
6	52.38	39.22	35.77
7	61.58	44.43	35.80
8	57.76	40.56	29.56
9	47.84	46.44	25.16
10	41.98	34.89	19.64
11	43.10	22.05	25.45
12	50.50	37.65	28.50
13	44.77	31.32	29.55
14	35.31	28.20	34.80
15	33.59	34.41	36.85

Toplam Karaciğer hacminin 3500cGy alan yüzdelik dilimi için elde edilen değerler Tablo 4.14’ te gösterilmiş olup (%95 CI: 0.1431 - 0.8647, $p = <0.001$), elde edilen veriler arasında anlamlı farklar bulunmuştur. YART tekniğinin diğer tekniklere üstünlük sağladığı gözlemlenmiştir.

Tablo-4.14: Toplam Karaciğer hacminin 3500 cGy alan yüzdelik dilimi

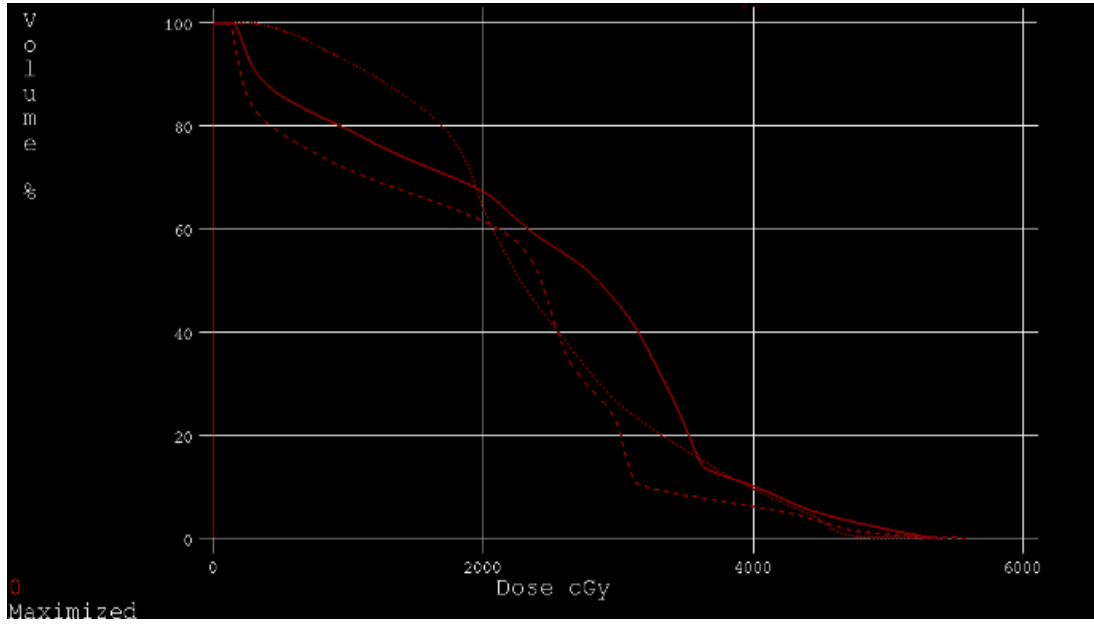
3500 cGy ALAN YÜZDELİK KARACİĞER HACMİ (%)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	35.88	15.13	16.94
2	37.23	11.82	13.66
3	22.11	15.12	18.28
4	33.10	25.05	17.87
5	15.12	12.47	10.74
6	39.83	22.42	22.86
7	28.29	22.69	26.52
8	27.01	21.10	14.84
9	11.22	10.27	11.67
10	13.55	11.57	10.46

11	19.05	9.37	11.71
12	26.33	31.63	15.8
13	12.62	11.84	13.99
14	17.05	11.69	16.61
15	17.87	16.82	19.47

Toplam Karaciğer hacminin yarısının aldığı doz değerleri için elde edilen değerler Tablo 4.15’ te gösterilmiştir (%95 CI 0.1537 - 0.8657, p= <0.001). Elde edilen veriler arasında anlamlı farklar bulunmuştur. YART tekniğinin hem 3 alan hem de 4 alan 3BKRT tekniğine üstünlük sağladığı gözlemlenmiştir.

Tablo-4.15: Toplam Karaciğer hacminin yarısının (%50) aldığı doz miktarı (cGy)

TOPLAM KARACİĞER HACMİNİN YARISININ (%50) ALDIĞI DOZ (cGy)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	3062	2163	1714
2	2348	1847	1758
3	1136	1495	1365
4	2826	2651	2178
5	2920	2865	2094
6	2871	2386	2063
7	2936	2585	2005
8	2933	2487	2220
9	2571	2500	1877
10	2164	2134	1417
11	2337	1745	1946
12	2705	2362	1795
13	2489	2337	2163
14	1748	2086	2248
15	1681	2256	2023



Şekil 4.4: Karaciğer’ in aldığı dozu gösteren doz-hacim grafiği (devamlı çizgi: 3 alan 3BKRT, kesikli çizgi: 4 alan 3BKRT, kesikli noktalı çizgi: YART)

Sol Böbrek için elde edilen minimum doz değerleri (%95 CI: -0.07898 - 0.4367, $p=0.001$) incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuş ve 3BKRT tekniklerinin YART tekniğine nazaran daha düşük minimum değerlere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sol Böbrek için elde edilen maksimum doz değerlerinde ise (%95 CI: 0.8548 - 0.9787, $p=0.038$) 3 alan 3BKRT tekniğinin hem 4 alan 3BKRT tekniğinden hem de YART tekniğinden daha yüksek doz değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Sol Böbrek için elde edilen mean doz değerleri (%95 CI: 0.6016 - 0.9444, $p=0.005$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuş, YART tekniğinin 3 alan ve 4 alan 3BKRT tekniğine göre daha yüksek doz değerlerine ulaştığı görülmüştür. Elde edilen değerler Tablo 4.16’ da gösterilmiştir.

Tablo-4.16: 3 farklı metottan elde edilen Sol Böbrek mean doz değerleri

SOL BÖBREK’ in ALDIĞI MEAN DOZ DEĞERLERİ (cGy)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	1254	1535	1461
2	1558	1265	1750
3	773	1033	1339
4	1779	1629	1614
5	2311	2043	1777

6	462	745	1131
7	490	567	801
8	1012	1201	1536
9	1337	1291	1716
10	964	1169	1385
11	2062	1477	1461
12	722	349	784
13	615	680	1507
14	1128	1253	1746
15	1417	900	1614

Toplam Sol Böbrek hacminin 1200cGy alan yüzdelik dilimi için elde edilen değerler Tablo 4.17’ de gösterilirken YART tekniğinin daha yüksek yüzdelik hacimlere sahip olduğu gözlemlenmiştir (%95 0.4463 - 0.9350, $p = <0.001$). Elde edilen değerler Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo-4.17: Toplam Sol Böbrek hacminin 1200 cGy alan yüzdelik dilimi

1200 cGy ALAN YÜZDELİK SOL BÖBREK HACMI (%)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	45.78	57.06	54.46
2	46.09	40.81	69.68
3	21.06	29.84	48.95
4	58.93	54.20	58.51
5	79.83	68.02	75.49
6	6.84	23.35	32.55
7	8.84	14.26	16.35
8	28.95	35.35	64.36
9	45.43	45.58	76.84
10	26.78	39.05	45.33
11	65.35	49.27	46.74
12	20.57	5.27	12.79
13	14.17	16.10	56.62

14	33.21	40.62	63.67
15	42.57	28.37	67.71

Toplam Sol Böbrek hacminin 1700cGy alan yüzdelik dilimi için elde edilen değerler Tablo 4.18’ de gösterilmiştir. Elde edilen veriler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

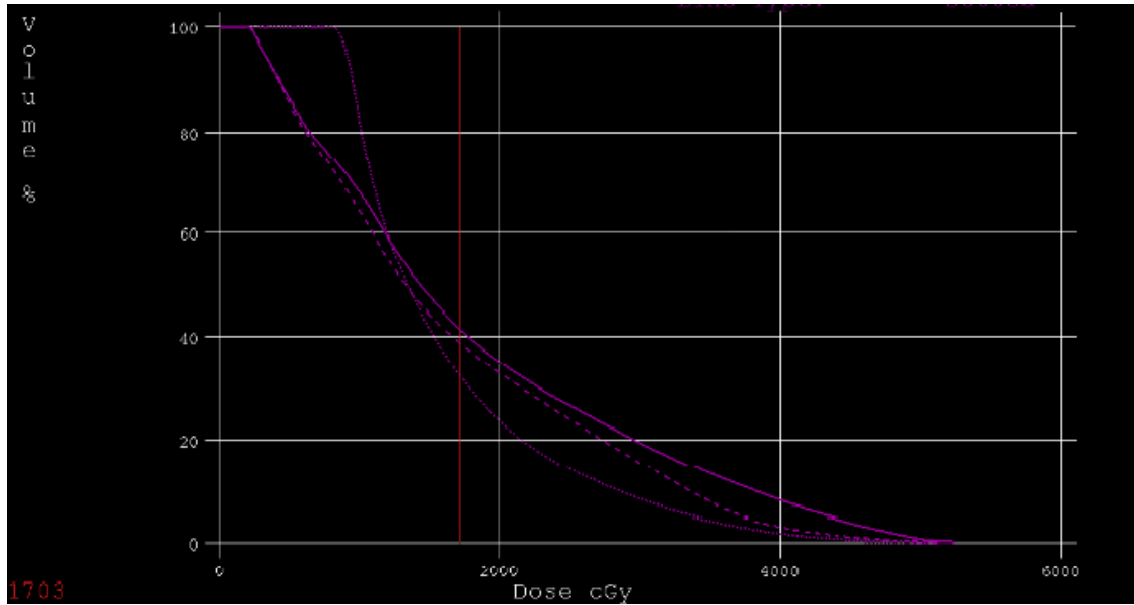
Tablo-4.18: Toplam Sol Böbrek hacminin 1700 cGy alan yüzdelik dilimi

1700 cGy ALAN YÜZDELİK SOL BÖBREK HACMI (%)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	17.36	46.67	27.82
2	35.30	29.26	43.85
3	15.35	17.50	22.36
4	41.49	39.11	32.54
5	59.08	49.27	45.07
6	2.95	13.38	7.05
7	2.72	7.95	6.91
8	20.37	24.90	34.02
9	28.54	29.68	39.28
10	14.59	29.03	25.58
11	57.79	42.39	25.96
12	10.78	1.99	3.55
13	9.14	9.22	30.95
14	20.61	32.25	48.35
15	37.54	22.26	31.83

Toplam Sol Böbrek hacminin yarısının aldığı doz değerleri için elde edilen değerler Tablo 4.19’ da gösterilmiştir (%95 CI: 0.3242 - 0.8963, p= 0.002). Elde edilen veriler arasında anlamlı farklar bulunmuş olup YART tekniğinin 3 alan ve 4 alan 3BKRT tekniğine göre daha yüksek dozlara sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo-4.19: Toplam Sol Böbrek hacminin yarısının (%50) aldığı doz miktarı (cGy)

TOPLAM SOL BÖBREK HACMİNİN YARISININ (%50) ALDIĞI DOZ (cGy)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	1154	1524	1259
2	1043	905	1556
3	334	853	1185
4	1414	1300	1329
5	1958	1677	1617
6	274	473	1033
7	298	299	661
8	454	839	1380
9	1086	1053	1551
10	794	794	1133
11	2234	1166	1157
12	449	196	743
13	295	380	1281
14	922	786	1631
15	724	401	1434



Şekil 4.5: Sol Böbrek' in aldığı dozu gösteren doz-hacim grafiği (devamlı çizgi: 3 alan 3BKRT, kesikli çizgi: 4 alan 3BKRT, kesikli noktali çizgi: YART)

Sağ Böbrek için elde edilen minimum doz değerleri (%95 CI: 0.3765 - 0.9102, p= 0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar mevcut olup YART tekniğinin konformal tekniklere göre daha yüksek değerlere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sağ Böbrek için elde edilen maksimum doz değerleri (%95 CI: 0.6930 - 0.9611, p= 0.003) incelendiğinde ise, 4 alan 3BKRT tekniğinin 3 alan 3BKRT tekniğine ve YART tekniğine göre daha yüksek doz değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Sağ Böbrek için elde edilen mean doz değerleri arasında da(%95 CI: 0.3968 - 0.9025, p= 0.022) istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. 4 alan 3BKRT tekniğinin YART tekniğine göre daha yüksek doz değerlerine sahip iken 3 alan 3BKRT tekniği ile arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Elde edilen değerler Tablo 4.20’ de gösterilmiştir.

Tablo-4.20: 3 farklı metottan elde edilen Sağ Böbrek mean doz değerleri

SAĞ BÖBREK’ in ALDIĞI MEAN DOZ DEĞERLERİ (cGy)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	678	429	1002
2	2218	2572	1829
3	1384	1416	1968
4	1703	2857	1686
5	2881	1938	1445
6	944	1512	1354
7	1748	2135	1494
8	2279	2345	1723
9	1727	1671	1550
10	2174	2936	1948
11	1249	2001	1366
12	1323	2025	1324
13	2055	2363	1969
14	1669	1513	1717
15	1841	2325	2096

Toplam Sağ Böbrek hacminin 1200cGy alan yüzdelik dilimi için elde edilen değerler Tablo 4.21’ de gösterilmiştir. Elde edilen veriler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo-4.21: Toplam Sağ Böbrek hacminin 1200 cGy alan yüzdelik dilimi

1200 cGy ALAN YÜZDELİK SAĞ BÖBREK HACMİ (%)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	19.29	8.10	30.67
2	89.21	80.02	83.81
3	50.75	44.64	77.83
4	100	100	70.73
5	90.26	71.98	53.73
6	37.39	50.79	45.83
7	94.30	77.03	58.20
8	76.69	69.85	73.27
9	77.62	67.21	54.14
10	85.12	82.97	71.32
11	57.28	74.18	47.66
12	53.08	57.94	42.27
13	87.47	76.23	88.37
14	65.57	49.79	65.31
15	74.62	72.01	83.05

Toplam Sağ Böbrek hacminin 1700cGy alan yüzdelik dilimi için elde edilen değerler Tablo 4.22’ de gösterilmiştir (%95 CI: 0.2293 - 0.8692, p= 0.011). Elde edilen veriler arasında anlamlı farklar bulunmuş olup 4 alan 3BKRT tekniği YART tekniğine göre daha yüksek yüzdelik değerlere sahip iken 3 alan 3BKRT tekniği ile arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo-4.22: Toplam Sağ Böbrek hacminin 1700 cGy alan yüzdelik dilimi

1700 cGy ALAN YÜZDELİK SAĞ BÖBREK HACMİ (%)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	14.12	3.57	11.89

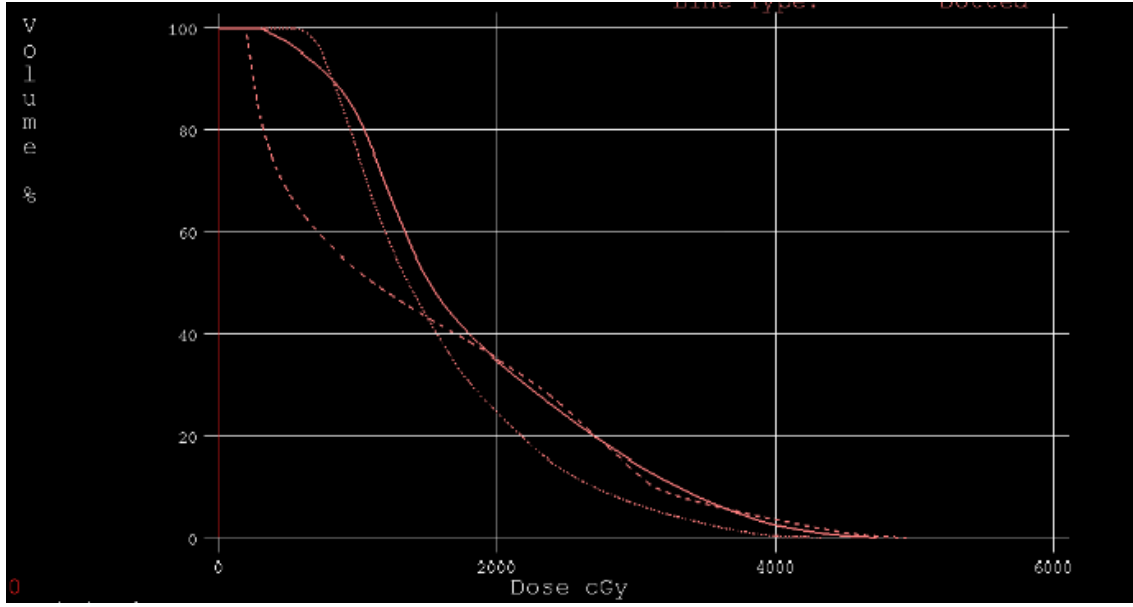
2	51.59	73.49	45.80
3	35.11	29.39	45.97
4	32.88	100	33.67
5	77.41	44.51	29.59
6	8.87	45.03	26.87
7	55.06	67.46	31.05
8	66.36	61.90	46.14
9	38.58	40.69	34.17
10	71.17	76.82	49.86
11	21.89	62.22	24.54
12	32.13	51.50	26.01
13	71.75	66.28	61.19
14	42.98	42.08	47.61
15	57.58	66.20	56.54

Toplam Sağ Böbrek hacminin yarısının aldığı doz değerleri için elde edilen değerler Tablo 4.23' te gösterilmiştir (%95 CI: 0.2134 - 0.8679, p= 0.003). Elde edilen veriler arasında anlamlı farklar bulunmuş olup, YART tekniğinin 3 alan ve 4 alan 3BKRT tekniklerine göre daha düşük doz değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Tablo-4.23: Toplam Sağ Böbrek hacminin yarısının (%50) aldığı doz miktarı (cGy)

TOPLAM SAĞ BÖBREK HACMİNİN YARISININ (%50) ALDIĞI DOZ (cGy)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	244	201	923
2	1729	2970	1647
3	1244	1066	1626
4	1575	2742	1357
5	2588	1586	1253
6	1030	1271	1124
7	1726	2476	1305
8	1980	2666	1646
9	1576	1487	1271

10	1963	3258	1693
11	1324	2286	1164
12	1359	1844	995
13	1935	2634	1876
14	1552	1171	1638
15	1774	2613	1861



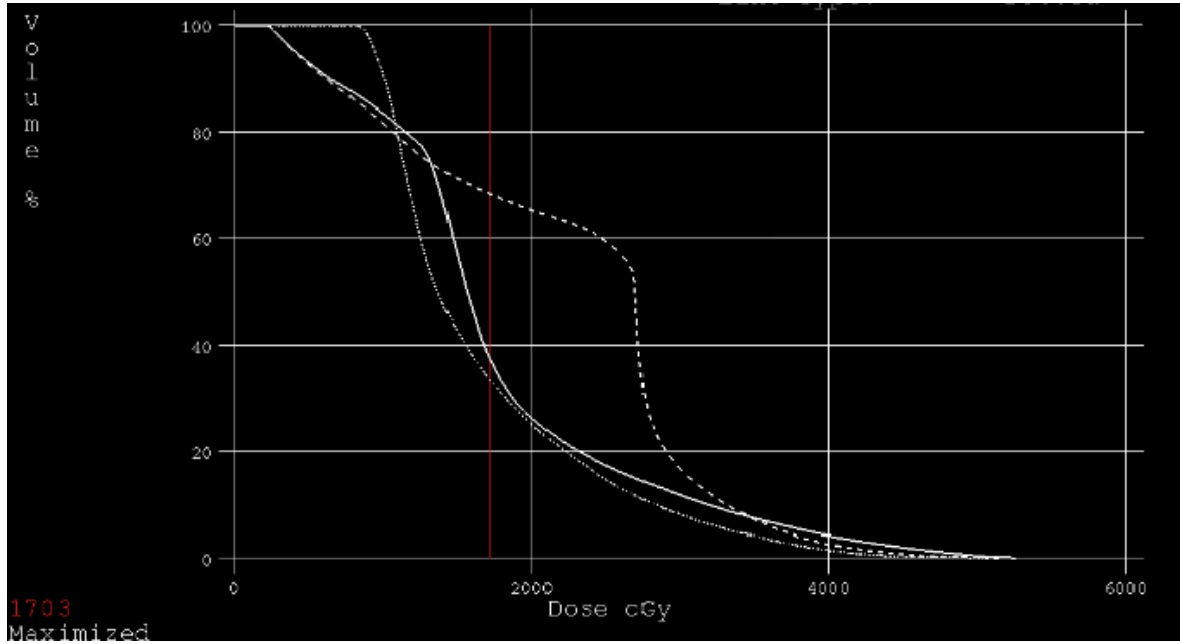
Şekil 4.6: Sağ Böbrek’ in aldığı dozu gösteren doz-hacim grafiği (devamlı çizgi: 3 alan 3BKRT, kesikli çizgi: 4 alan 3BKRT, kesikli noktalı çizgi: YART)

Sağ ve Sol Böbreğin toplam hacimlerinin 1700cGy alan yüzdelik dilimi için elde edilen değerler Tablo 4.24’ te gösterilmiştir. Elde edilen veriler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo-4.24: 3 farklı metottan elde edilen ve 1700 cGy alan toplam böbrek hacmini gösteren doz değerleri

1700 cGy ALAN TOPLAM BÖBREK HACİM DEĞERLERİ (cGy)			
HASTA NO	3 ALAN (3BKRT)	4 ALAN (3BKRT)	YART
1	16.18	27.53	20.89
2	43.75	52.19	42.30
3	24.58	23.87	34.11
4	27.73	68.38	33.65
5	67.95	46.66	38.11

6	5.99	29.12	16.62
7	21.98	29.80	16.11
8	45.90	45.52	44.16
9	34.16	35.28	36.21
10	40.03	50.65	36.95
11	42.94	50.68	25.86
12	21.34	25.06	14.32
13	40.29	37.51	45.94
14	31.17	37.56	48.27
15	42.15	44.09	44.05



Şekil 4.7: 1700 cGy alan her iki böbreğin toplam hacmini gösteren doz-hacim grafiği (devamlı çizgi: 3 alan 3BKRT, kesikli çizgi: 4 alan 3BKRT, kesikli noktalı çizgi: YART).

4.2. Pankreas Kanseri Hastalarda Elde Edilen Verilerin Analizi

Tablo-4.25: 3 ayrı plandan elde edilen CTV dozlarının istatistiksel analizi (CTV₄₅ ve CTV_{%95} parametreleri yüzde (%) olarak ifade edilirken CTV_{min}, CTV_{maks}, CTV_{mean} cGy cinsinden ifade edilmiştir).

Değişkenler	3 alan 3BKRT	4 alan 3BKRT	YART	p	ICC
CTV _{%95}	%99.61±%0.47	%99.85±%0.18	%99.53±%0.61	0.120	0.244
CTV _{V45}	%96.79±%2.26	%97.69±%2.19	%95.51±%4.08	0.152	-0.027
CTV _{min}	3874.06±289.27	3978.40±295.15	3787.6±339.27	0.361	0.340
CTV _{maks}	5753±94.09	5723±112.55	5879±72.83	<0.001	0.416

CTV_{mean}	5264.6±118.19	5275.53±139.86	5075.2±126.47	<0.001	0.550
---------------------------	---------------	----------------	---------------	--------	-------

Tablo-4.26: 3 ayrı plandan elde edilen GTV dozlarının istatistiksel analizi (GTV₅₄ ve GTV %95 parametreleri yüzde (%) olarak ifade edilirken GTV_{min}, GTV_{maks}, GTV_{mean} parametreleri cGy cinsinden ifade edilmiştir).

Değişkenler	3 alan 3BKRT	4 alan 3BKRT	YART	P	ICC
GTV_{%95}	99.25±0.25	99.41±0.2	99.69±0.35	0.007	0.595
GTV_{V54}	88.18±11.32	95.20±6.34	87.07±6.74	0.020	0.181
GTV_{min}	5147±273.99	5156.73±280.60	4860.86±255.09	<0.001	0.717
GTV_{maks}	5741.06±89.38	5696.86±107.47	5878.4±73.03	<0.001	0.391
GTV_{mean}	5518.53±58.86	5547.73±74.67	5522.06±52.0	0.430	-0.468

Tablo-4.27: 3 ayrı plandan elde edilen Homojenite ve Konformite İndeks değerlerinin analizi.

Değişkenler	3 alan 3BKRT	4 alan 3BKRT	YART	p	ICC
CTV_{homojenite}	1.277±0.02	1.271±0.02	1.306±0.01	<0.001	0.422
CTV_{konformite}	0.995±0.005	0.998±0.002	0.995±0.006	0.057	0.217
GTV_{homojenite}	1.063±0.01	1.058±0.02	1.088±0.01	<0.001	0.400
GTV_{konformite}	0.999±0.002	0.999±0.002	0.997±0.003	0.007	0.542

Tablo-4.28: 3 ayrı plandan elde edilen Karaciğer dozlarının istatistiksel sonuç tablosu (Karaciğer_{V27} ve Karaciğer_{V35} parametreleri yüzde (%) olarak ifade edilirken Karaciğer_{min}, Karaciğer_{maks}, Karaciğer_{mean} ve Karaciğer_{D50} parametreleri cGy cinsinden ifade edilmiştir).

Değişkenler	3 alan 3BKRT	4 alan 3BKRT	YART	p	ICC
Karaciğer_{V27}	48.10±9.58	37.85±9.01	29.39±5.44	<0.001	0.350
Karaciğer_{V35}	23.71±9.50	15.93±5.27	16.09±4.52	<0.001	0.633
Karaciğer_{D50}	2448.46±559.36	2259.93±362.77	1924.4±272.46	<0.001	0.637
Karaciğer_{min}	86.533±35.41	82.667±32.87	176.06±116.35	<0.001	0.456
Karaciğer_{maks}	5581.6±138.31	5568.33±115.32	5561.93±249.80	0.944	0.407
Karaciğer_{mean}	2389.26±346.42	2177.53±297.36	2106±241.46	<0.001	0.788

Tablo-4.29: 3 ayrı plandan elde edilen Spinal Kord değerlerinin istatistiksel analizi (Parametreler cGy cinsinden ifade edilmiştir).

Değişkenler	3 alan 3BKRT	4 alan 3BKRT	YART	p	ICC
Spinal Kord_{min}	55.20±45.63	47±39.13	63.33±39.47	0.018	0.944
Spinal Kord_{maks}	2172.26±446.67	3110.86±286.85	2897.93±351.03	<0.001	0.163
Spinal Kord_{mean}	1255.2±202.84	2065.73±425.21	1489.33±240.02	<0.001	0.399

Tablo-4.30: 3 ayrı plandan elde edilen Sol Böbrek değerlerinin istatistiksel analizi (Sol Böbrek_{V12} ve Sol Böbrek_{V17} parametreleri yüzde (%) olarak ifade edilirken Sol Böbrek_{min}, Sol Böbrek_{maks}, Sol Böbrek_{mean} ve Sol Böbrek_{D50} cGy cinsinden ifade edilmiştir).

Değişkenler	3 alan 3BKRT	4 alan 3BKRT	YART	p	ICC
Sol Böbrek_{V12}	36.27±21.17	36.47±17.29	52.67±19.54	<0.001	0.808
Sol Böbrek_{V17}	24.90±17.97	26.32±14.42	28.34±13.85	0.594	0.852
Sol Böbrek_{D50}	895.53±607.57	843.06±446.20	1263.33±292.41	0.002	0.716
Sol Böbrek_{min}	119.33±42.73	131.26±29.27	567.80±211.93	<0.001	0.122
Sol Böbrek_{maks}	4399.73±761.17	4254.20±962.56	4100.80±686.60	0.038	0.940
Sol Böbrek_{mean}	1192.26±561.03	1142.46±444.85	1441.46±316.45	0.005	0.843

Tablo-4.31: 3 ayrı plandan elde edilen Sağ Böbrek değerlerinin istatistiksel analizi (Sağ Böbrek_{V12} ve Sağ Böbrek_{V17} parametreleri yüzde (%) olarak ifade edilirken Sağ Böbrek_{min}, Sağ Böbrek_{maks}, Sağ Böbrek_{mean} ve Sağ Böbrek_{D50} cGy cinsinden ifade edilmiştir).

Değişkenler	3 alan 3BKRT	4 alan 3BKRT	YART	P	ICC
Sağ Böbrek_{V12}	70.57±22.98	65.51±21.35	63.08±17.17	0.207	0.865
Sağ Böbrek_{V17}	45.16±21.47	55.41±22.74	38.06±13.59	0.011	0.653
Sağ Böbrek_{D50}	1573.26±524.04	2018.06±861.27	1425.26±306.73	0.003	0.649
Sağ Böbrek_{min}	260.13±279.31	309.06±525.99	585.00±195.21	0.001	0.750
Sağ Böbrek_{maks}	4723.26±648.59	4916.33±623.69	4525.46±536.96	0.003	0.887
Sağ Böbrek_{mean}	1724.86±562.20	2002.53±638.60	1631.40±304.65	0.022	0.736

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Pankreas kanseri tedavisinde çok kısa aralıklarla çekilip üst üste bindirilerek elde edilen 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri sayesinde hedef hacim rahatlıkla belirlenebildiği için 3BKRT yöntemi kullanılarak yüksek radyoterapi dozlarına çıkılabilmektedir. Bu tekniğin daha gelişmiş olan YART tekniği ile her ışının yoğunluğunu ayarlayarak çevrede bulunan kritik organların minimum, tümörün ise maksimum doz alması sağlanmaktadır. Pankreas anatomik olarak çok önemli organlarla komşuluklara sahip olduğu için YART tekniği pankreas kanserli hastaların tedavi planlamasına büyük katkı sağlamıştır.

3BKRT tekniği ve YART tekniği kullanılarak oluşturulan tedavi planlarında kritik organ dozları Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nın tedavi protokolü referans alınmıştır. Buna göre sağ ve sol böbrekler için ayrı ayrı V_{12} , V_{17} , D_{50} dozları ile birlikte maksimum, minimum ve mean dozları, karaciğer için V_{27} , V_{35} , D_{50} dozları ile birlikte maksimum, minimum ve mean dozları, spinal kord için maksimum, minimum ve mean dozları, GTV için 5400 cGy alan yüzdelik hacim, öngörülen dozun %95'ini alan yüzdelik hacim, maksimum, minimum ve mean dozları, CTV için 4500 cGy alan yüzdelik hacim, tanımlanan dozun %95'ini alan yüzdelik hacim, maksimum, minimum ve mean dozları incelenmiştir.

Brown ve ark (35) 2006 yılında 15 hastada 3BKRT tekniği ile YART tekniği karşılaştırmışlardır. YART tekniğinin 20 Gy alan toplam böbrek hacminde, 35 Gy alan karaciğer hacminde ve 45 Gy alan ince bağırsak hacminde 3BKRT tekniğine göre daha düşük değerler bulduklarını vurgularken spinal kord dozlarında bir farklılık bulamamışlardır. Sonuç olarak YART tekniğinin 3BKRT tekniğine göre tümör hacmine gerekli dozu verirken sağlıklı dokuları daha iyi koruduğu rapor edilmiştir.

Bouchard var ark. (36) çalışmasında pankreas kanserli hastalarda YART tekniği, 3BKRT tekniği ve proton tedavisini karşılaştırırken YART tekniğinin yüksek doz bölgesinde proton tedavisinden daha konformal bir doz dağılımına sahip olduğu fakat 3BKRT tekniğinin hedef hacme gerekli dozu verme konusunda yetersiz kaldığı rapor edilmiştir.

Van Der Geld ve ark.(37) pankreas kanserli hastalarda 3BKRT tekniği, YART tekniği ve solunuma duyarlı radyoterapi tekniklerini karşılaştırmışlardır. Elde edilen sonuçlarda YART tekniğinin 3BKRT tekniğine kıyasla ortalama sağ böbrek dozunda kayda değer azalma sağladığını ancak aynı başarının sol böbrek için geçerli olmadığını vurgulamışlardır. YART tekniğinin aynı zamanda mide ve ince bağırsak dozlarında da azalma sağladığı görülerek YART tekniğinin sağ böbrek, karaciğer, mide ve ince bağırsak dozlarında gözle görülür bir azalma sağladığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda CTV₄₅ ve tanımlanan dozun %95'ini alan hacim değerleriyle birlikte minimum doz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ancak CTV_{maks} ve CTV_{mean} değerlerinde anlamlı farklar bulunmuştur. YART tekniğinde elde edilen maksimum doz değerleri 3BKRT tekniğinden daha yüksek iken, mean doz değerleri 3BKRT tekniğine göre daha düşük bulunmuştur. Bu da YART tekniğinin tümör hacminde kısa mesafelerde büyük doz değişimleri sağladığını kanıtlamakta ve çevredeki normal doku ve organların korunmasına olanak sağlamaktadır. CTV₄₅ 'in aldığı doz değerlerinin 3BKRT tekniğinin 3 alan yada 4 alan olması arasında bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda GTV₅₄ için elde edilen değerlerde YART tekniğinde maksimum doz değerleri biraz yüksek olmakla beraber minimum doz değerleri de 3BKRT tekniğine göre düşük bulunmuş ama GTV_{mean} doz değerlerinde herhangi bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda GTV ve CTV için homojenite ve konformite indeks değerleri incelenmiştir. Elde edilen değerlerinin tamamının protokollere uygun olduğu görülmüştür. Homojenite ve konformite indeks değerleri için RTOG' nin tanımları referans alınırken elde edilen homojenite indeks değerleri arasında CTV için 3BKRT tekniğinin YART tekniğine, 3BKRT tekniğinin kendi içerisinde de 4 alan ile yapılan planlarda 3 alan 3BKRT tekniğine göre daha homojen bir doz dağılımı elde edildiği görülmüştür.

Çalışmamızda spinal kord değerleri incelenmiş ve spinal kord' un alacağı dozun 45 Gy' den az olmasına dikkat edilmiştir. Yapılan tedavi planlamalarında elde edilen sonuçlar DVH yardımıyla incelenmiş ve istatistiksel analize tabi tutulmuştur. Sonuç olarak hem 3BKRT tekniğinde hem de YART tekniğinde hiçbir hastanın spinal kord değerleri 45 Gy' i geçmemiştir.

Çalışmamızda incelenen bir diğer organ olan karaciğerde YART tekniğinin bariz üstünlüğü göze çarpmaktadır. Karaciğer' in aldığı maksimum doz değerlerinde anlamlı

fark bulunmazken V_{27} , V_{35} , D_{50} , minimum ve mean değerlerinde YART tekniğinin karaciğerin aldığı dozu düşürdüğü görülmüştür. 3BKRT tekniğinde de 4 alanın 3 alana nazaran karaciğerin daha az doz aldığı görülmüştür. Elde edilen ortalama değerler sırasıyla şöyledir; YART tekniğinde V_{27} için 29.39 ± 5.44 , 4 alan 3BKRT tekniğinde 37.85 ± 9.01 , 3 alan 3BKRT tekniğinde 48.1 ± 9.58 , V_{35} için YART tekniğinde 16.09 ± 4.52 , 4 alan 3BKRT tekniğinde 15.93 ± 5.27 , 3 alan 3BKRT tekniğinde 23.71 ± 9.50 , D_{50} için YART tekniğinde 1924.4 ± 272.46 , 4 alan 3BKRT tekniğinde 2259.93 ± 362.77 , 3 alan 3BKRT tekniğinde ise 2448.46 ± 559.36 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda incelenen sol böbrek dozlarının diğer kritik organlara nazaran YART tekniğinde V_{12} , D_{50} , minimum ve mean doz değerlerinde daha yüksek olduğu görülmüştür. V_{17} değerinde anlamlı fark bulunmazken sol böbreğin aldığı maksimum doz YART tekniğinden daha düşük bulunmuştur. YART tekniğinde V_{12} için 52.67 ± 19.54 , 4 alan 3BKRT tekniği için 36.47 ± 17.29 , 3 alan 3BKRT tekniği için 36.27 ± 21.17 , V_{17} için YART tekniğinde 28.34 ± 13.85 , 4 alan 3BKRT tekniği için 26.32 ± 14.41 , 3 alan 3BKRT tekniği için 24.90 ± 17.97 , D_{50} için YART tekniğinde 1263.33 ± 292.41 , 4 alan 3BKRT tekniği için 843.06 ± 446.20 , 3 alan 3BKRT tekniği için 895.53 ± 60 bulunmuştur.

Çalışmamızda incelenen bir diğer kritik organ olan sağ böbreğin aldığı doz değerleri değerlendirildiğinde YART tekniğinin V_{17} , D_{50} , maksimum ve mean doz değerlerindeki bariz üstünlüğü göze çarpmaktadır. Ayrıca sağ böbrek için 3 alan 3BKRT tekniğinin 4 alan 3BKRT tekniğine göre bariz doz düşüşü sağladığı görülmüştür. YART tekniği ile 3BKRT tekniği arasında sadece V_{12} dozları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. YART tekniğinde V_{12} için 63.07 ± 17.17 , 4 alan 3BKRT tekniği için 65.51 ± 21.35 , 3 alan 3BKRT tekniği için 70.57 ± 22.98 , V_{17} değeri için YART tekniğinde 38.06 ± 13.59 , 4 alan 3BKRT tekniği için 55.40 ± 22.74 , 3 alan 3BKRT tekniği için 45.16 ± 21.47 , D_{50} için YART tekniğinde 1425.26 ± 306.73 , 4 alan 3BKRT tekniği için 2018.06 ± 861.27 , 3 alan 3BKRT tekniği için 1573.26 ± 524.04 olarak bulunmuştur. Her iki böbreğin 1700 cGy alan toplam hacim oranlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak

- Pankreas kanserli hastalarla yaptığımız çalışmada hastalara hem YART tekniği hem de 3BKRT tekniği ile tedavi planlamaları yapılmış ve elde edilen sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür

- YART ve 3BKRT tekniği ile oluşturulan tedavi planlamaları incelendiğinde hedef hacimlerin maksimum ve minimum değerleri öngörölen dozun -%5 ile + %7 sınırları içerisinde bulunmuştur.
- Hedef hacimler toplamda 54 Gy doz alacak şekilde YART ve 3BKRT planlamaları yapılmıştır. 3BKRT tekniği de kendi içerisinde 3 alan ve 4 alan olmak üzere 2'ye ayrılmıştır. Bu tedavi planlamalarında doz-hacim grafiği yardımıyla kritik organların aldığı dozlar karşılaştırılmıştır. İki tedavi tekniği arasında sağ böbrek ve karaciğer için anlamlı farklar bulunmuştur.
- Her iki tedavi planının da homojenite ve konformite indeks açısından literatüre uygun olduğu görölmüştür.

6. EKLER

EK1: ETİK KURUL ONAYI

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

KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Pankreas kanserli hastalarda klasik 4 alan kutu tekniği 3 boyutlu konformal radyoterapi tekniği (3BCRT) yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinin (YAR) dozimetrik olarak karşılaştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI	Doç.Dr. Meral Kurt
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI	Fiz. Muh. Fikri Kurt, Uzm. Fiz. Ali Altay
	ARAŞTIRMANIN TAHMİNİ SÜRESİ	6 ay
	İNCELENECEK DOSYA SAYISI	15
	DESTEKLEYİCİ	-
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ / NİTELİĞİ		Dosya, görüntü kayıtları ve/veya insanlardan elde edilen ar materyalleri kullanılarak yapılan retrospektif araştırma / Yüksek lisans tez çalışması

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Dili
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	05.09.2012	Türkçe
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	05.09.2012	Türkçe

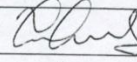
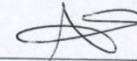
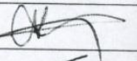
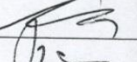
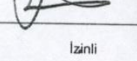
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2012-19/5	Tarih : 11 Eylül 2012
	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. M. Kurt'un sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikk alınarak incelenmesi sonucunda; 1- Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna. 2- Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine. 3- Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine oybirliği ile karar verildi.	

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI		Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN					
ÜYELER							
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile ilişkisi	Katılım (*)	İmza	
Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN Başkan	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan Yardımcısı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Necdet KARLI Raportör	Nöroloji	U.Ü.T.F. Nöroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Elif BAŞAĞAN MOĞOL Üye	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Emel İRGİL Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	Katılmadı	
Doç. Dr. Mehtap BULUT Üye	Acil Tıp	Bursa Şevket Yılmaz EAH Acil Tıp Kliniği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Murat CİVANER Üye	Deontoloji	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	Katılmadı	

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

KARAR FORMU

Yrd.Doç.Dr.Tuna GÜLTEN Üye	Tıbbi Genetik	U.Ü.T.F. Tıbbi Genetik AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd.Doç.Dr.Pınar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd.Doç.Dr.Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü.Hukuk Fakültesi	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Mazeretli izinli
Yrd.Doç.Dr.Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	U.Ü.T.F. Biyofizik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uz.Dr.Serhat YALÇINKAYA Üye	Göğüs Cerrahisi	Bursa Yüksek İhtisas EAH Göğüs Cerrahisi Kliniği	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uz.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz.Zeynep Gözde TUNCER Üye	Eczacı	UÜ.SUAM	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	İzinli
Ahmet GÖREN Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbet Meslek	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Katılmadı

* Toplantıda Bulunma

Sayfı:

7.KAYNAKLAR

1. HONG TS, WO JY, KWAK EL. A Matter of Timing: Is There a Role for Radiation in Locally Advanced Pancreatic Cancer, and If So, When. The Department of Radiation Oncology and Medicine, 10: 238-242, 2010.
2. QIANG XU, ZHANG T, ZHAO Y. Advances in Early Diagnosis and Therapy of Pancreatic Cancer. Hepatobiliary Pancreas Disease International, 10: 128-135, 2011.
3. <http://thsk.gov.tr/tr/index.php/kanser-tipleri/332-pankreas-kanseri>
4. NAKAMURA M, SHIBUYA K, NAKAMURA A et al. Interfractional Dose Variations in Intensity Modulated Radiotherapy with Breathing-Hold for Pancreatic Cancer. International Journal Radiation Oncology Biology Physics, 5: 1-8, 2011.
5. BOHMER D, BOHSUNG J, EICHWURZEL I et al. Clinical and Physical Quality Assurance for Intensity Modulated Radiotherapy of Prostate Cancer. Radiotherapy and Oncology, 71: 319-325, 2004.
6. AGULNIK M. Head and Neck Cancer. Editor: PUATAWEEPONG P, Advanced Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: A New Standard of Practice, 1st Edition, Intech, Thailand, page 232-235, 2012.
7. HALİLÇOLAR H, TATAR D, ERTUĞRUL G. Epidemiyoloji, Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım. Editör: AKKOÇLU A, ÖZTÜRK C, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, sayfa 17-23, 1999.
8. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/pancreatic>
9. WILKOWSKI R, BOECK S, OSTERMAINER S, Chemoradiotherapy with Concurrent Gemcitabine and Cisplatin with or without Sequential Chemotherapy with Gemcitabine/Cisplatin vs. Chemoradiotherapy with Concurrent 5-fluorouracil in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer – a multi-centre randomised phase II study. British Journal of Cancer 101: 1853 – 1859, 2009.
10. SCHEIDER G, ISCHMID RM. Genetic Alterations in Pancreatic Carcinoma, Molecular Cancer, 2: 15-17, 2003.
11. ESER SY, KARAKILINÇ H. Türkiye’de Kanser İnsidansı, Türkiye’de Kanser Kontrolü. Editör: TUNCER AM, 1. Baskı, T.C Sağlık Bakanlığı, Koza Matbaacılık, Ankara, 35-36, 2009.
12. LOWENSFELS AB, MAISONNEUVE P, Epidemiology and Prevention of Pancreatic Cancer, Japan Journal Clinical Oncology, 34-35, 2004.
13. BORGIDA AE, ASHAMALLA S, AL-SUKHNI W et al. Management of Pancreatic Adenocarcinoma in Ontario, Canadian Journal of Surgery ,54: 54-60, 2011.
14. BUXBAUM JL, ELOUBEIDI MA, Molecular and Clinical Carkers of Pancreas Cancer, Journal of Pancreas 11: 536-544, 2010.
15. LIN Y, YAGYU K, EGAWA N et al. An Overview of Genetic Polymorphisms and Pancreatic Cancer Risk in Molecular Epidemiologic Studies, Journal of Epidemiol and Community Health, 21: 2-12, 2011.
16. LI J, WIENTJES MG, AU JL, Pancreatic Cancer: Pathobiology, Treatment Options, and Drug Delivery. An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists, 12: 223-232, 2010.
17. http://www.pancreatic.org/site/c.htJYJ8MPIwE/b.5050503/k.40C9/Pancreatic_Cancer_Facts.htm
18. HOPPIN JA, TOLBERT PE, HOLLY EA. Cancer Epidemiology Biomarkers Preview, 9: 199-205, 2000.

19. PEREZ C, BRADY LW, HALPERIN EC et al. Principle and Practice of Radiation Oncology, 4th edition, page: 1579-1580.
20. TOPUZ E, AYDINER A, KARADENİZ AN, Klinik Onkoloji, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul, sayfa 16-33, 2006.
21. PODGORSK EB. Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students, International Atomic Energy Agency Publication, Vienna, page 123-125, 2005.
22. ÇAKIR A, BİLGE H, Çok Yapraklı Lineer Hızlandırıcılarda Kolimatör Tasarımlarının Klinik Önemi, Türk Onkoloji Dergisi, 27: 46-54, 2012.
23. FIVEASH JB, MURSHED H, DUAN J et al. Effect of Multileaf Collimator Leaf Width on Physical Dose Distributions in the Treatment of CNS and Head and Neck Neoplasms with Intensity Modulated Radiation Therapy. Medical Physics, 29: 116-119, 2002.
24. SCHEGEL W, BORTFELD T, GROSU AL. New Technologies in Radiation Oncology, 1st Edition, Springer, Verlag Berlin, page 257-266, 2006.
25. KHAN FM. The Physics of Radiation Therapy, Editors: PINE J, STANDEN M, KAIRIS LR, BOYCE T, 4rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; page 414-428, 2010.
26. CLIFFORD KS, CHAO MD. Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy, 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, page 1-28, 2004.
27. XING L, WU Q, YANG Y et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy: A Clinical Perspective, Editors: MUNDT AJ, ROESKE JC, 1st Edition, BC Decker Inc, Canada, page 20-52, 2005.
28. BOYER A, BIGGS P, GALVIN J et al. Basic Applications of Multileaf Collimators. Report of TG 50, American Association of Physicists in Medicine, 2001.
29. URSULA J. Development and Verification of a High-precision Dose Calculation Algorithm for IMRT Treatment Planning, Dissertation, page 15-18, 2007
30. POLA A. Monte Carlo Techniques in Medical Radiation Physics, Physics in Medicine and Biology, 36: 861-920, 1991.
31. MOHAN R. Why Monte Carlo, Proceeding of the XIIth International Conference on the USA of Computers in Radiation Therapy, Salt Lake City, Utah, page 16-18, 1997.
32. EVANS MDC. Computerized Treatment Planning Systems for External Photon Beam Radiotherapy, International Atomic Energy Agency Publication, Montreal, Quebec, Canada, page 387-406, 2006.
33. FEUVRET L, NOEL G, MAZERON JJ et al. Conformite Index: a Review, International Journal Radiation Oncology Biology Physics, 64: 333-342, 2006.
34. www.siemens.com/healthcare
35. BROWN MW, NING H, ALBERT PS et al. A Dosimetric Analysis of Dose Escalation Using Two Intensity-Modulated Radiation Therapy Techniques in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 65: 274-283, 2006.
36. BOUCHARD M, AMOS RA, BRIERE TM et al. Dose Escalation with Proton or Photon Radiation Treatment for Pancreatic Cancer International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 92: 238-243, 2009.
37. VAN DER GELD, VAN TRIEST B, VERBAKEL WF et al. Evaluation of Four-Dimensional Computed Tomography-Based Intensity-Modulated and Respiratory-

Gated Radiotherapy Techniques for Pancreatic Carcinoma, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 72: 1215-1220, 2008.

TEŞEKKÜR

Tezim ve öğrenciliğim sırasında bana her zaman yardımcı olan, bilgi ve deneyimini esirgemeyen başta saygıdeğer hocam Prof. Dr. Lütfi Özkan olmak üzere, yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda yanımda olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Meral KURT' a,

Öğrenciliğimin her döneminde desteğini hissettiğim, tez çalışmalarımı yönlendiren Sema Tunç'a,

Çalışmanın istatistiksel analizini yapan Erciyes Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi sayın Gökmen Zararsız' a

Tez çalışmam süresince her zaman yanımda olan dostlarım Özgür Kara, Turgay Toksoy, Şilem Yüce ve Hakkıcan Özden'e

Son olarak, beni bu günlere getiren ve koşulsuz yanımda olan anneme, babama ve abime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Edirne’de doğdum. İlkokul ve ortaokulu İsmet İnönü İlköğretim Okulu’nda okuduktan sonra liseyi 1. Murat Lisesi’nde tamamladım. 2006 yılında Gaziantep Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü’ne başladım ve 2011 yılında mezun oldum. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nde Tıbbi Radyofizik (Sağlık Fiziği) yüksek lisans programına başladım. Başladığım günden beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda gönüllü olarak çalışmaktayım.