



T.C.  
ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SOL MEME KANSERİ HASTALARININ DERİN İNŞİRYUM  
FAZINDA VMAT TEKNİĞİ İLE OLUŞTURULAN  
RADYOTERAPİ PLANLARININ, HELİKAL TOMOTHERAPY  
CİHAZINDA SERBEST SOLUNUM FAZINDA OLUŞTURULAN  
PLANLARLA DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

OKAN KURU  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Meriç Şengöz

İkinci Tez Danışmanı  
Dr. Öğr. Üyesi Evren Ozan Göksel

İSTANBUL - 2021





T.C.  
ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SOL MEME KANSERİ HASTALARININ DERİN İNSPIRYUM  
FAZINDA VMAT TEKNİĞİ İLE OLUŞTURULAN  
RADYOTERAPİ PLANLARININ, HELİKAL TOMOTHERAPY  
CİHAZINDA SERBEST SOLUNUM FAZINDA OLUŞTURULAN  
PLANLARLA DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

OKAN KURU  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Meriç Şengöz

İkinci Tez Danışmanı  
Dr. Öğr. Üyesi Evren Ozan Göksel

İSTANBUL - 2021

## BEYAN

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

20/05/2021

Okan Kuru

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince tüm ilgi ve nezaketinden dolayı tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Meriç ŞENGÖZ' e,

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerini bende esirgemeyen ve klinikte bulunduğum süre boyunca desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Evren Ozan Göksel'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, her türlü konuda bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Banu ATALAR' a, Uzm. Fiz. Görkem GÜNGÖR' e, Uzm. Fiz. Bülent YAPICI' ya, Uzm. Fiz. Gökhan AYDIN' a, ve Prof. Dr. Enis ÖZYAR'a,

Tüm yüksek lisans eğitimim boyunca dostluğunu esirgemeyen, her konuda fikir alışverişinde bulunabileceğim Uzm. Fiz. Latif KORKMAZ' a ve Uzm. Fiz. Namık KAYALILAR' a, tüm Acıbadem Maslak Hastanesi ve Acıbadem Altunizade Hastanesi'ndeki radyasyon onkolojisi kliniği radyoterapi teknisyeni dozimetrist arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren sevgili anne ve babama, bütün tez çalışması boyunca hep yanımda olan ve bana her türlü desteği sağlayan sevgili eşime gönülden teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını sevgili anne ve babama ithaf ediyorum.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	1
SUMMARY .....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Meme Kanseri .....	6
2.1.1. Meme anatomisi .....	6
2.1.2 Meme kanseri insidansı.....	7
2.1.2. Meme kanserinin etyolojisi ve epidemiyolojisi .....	7
2.1.3. Meme kanserinin patolojisi .....	8
2.1.4. Meme kanserinin prognostik faktörleri .....	9
2.2. Meme Kanserinde Tedavi .....	11
2.2.1. Meme kanserinde cerrahi tedavi .....	11
2.2.2. Meme kanserinde ilaç tedavisi .....	12
2.2.3. Meme kanserinde radyoterapi .....	12
2.3. Meme Radyoterapisinin Toksisiteleri .....	20
2.3.1. Meme radyoterapisinin kalp toksisitesi.....	20
2.3.2. Meme radyoterapisinin pulmoner toksisitesi .....	21
2.3.3. Meme radyoterapisinin cilt toksisitesi .....	22
2.4. Meme Kanserinde Radyoterapi Teknikleri .....	23
2.5. Bilgisayarlı Tomografi Cihazı .....	29
2.6. Lineer Hızlandırıcılar .....	29
2.6.1. Enjeksiyon sistemi .....	31
2.6.2. Radyofrekans güç üretim sistemi .....	32
2.6.3. Hızlandırıcı dalga kılavuzu .....	33
2.6.4. Yardımcı sistem .....	34
2.6.5. Işın taşıma sistemi .....	35
2.6.6. Işın kolimasyonu .....	37

2.6.7. Doz monitor sistemi .....	38
2.7. Homojenite ve Konformite İndeksleri .....	39
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>42</b>
3.1. Gereçler .....	42
3.1.1. Siemens somatom force bilgisayarlı tomografi cihazı .....	42
3.1.2. Eclipse tedavi planlama sistemi .....	43
3.1.2.1. Acuros XB doz hesaplama algoritması .....	44
3.1.2.2. Photon optimizer (PO) algoritması .....	45
3.1.3. Helikal tomoterapi tedavi planlama sistemi (VoLO).....	46
3.1.3.1. Collapsed cone doz hesaplama algoritması.....	47
3.1.4. Varian vitalbeam .....	48
3.1.4.1. Gerçek zamanlı konum yönetimi sistemi (RPM).....	49
3.1.5. Tomoterapi HDA .....	51
3.2. Yöntem.....	53
3.2.1. Planlama öncesi yapılan işlemler .....	54
3.2.1.1. Bilgisayarlı tomografi görüntülerinin alınması.....	54
3.2.1.2. Hedef hacim ve risk altındaki organların tanımlanması .....	54
3.2.2. Tedavi planlarının yapılışı.....	55
3.2.2.1. Planlar yapılırken hedeflenen doz değerlerinin belirlenmesi.....	55
3.2.2.2 VMAT planlarının yapılışı.....	56
3.2.2.3. HT planları .....	58
3.2.3. Tedavi planlarının karşılaştırılması.....	59
3.2.3.1. Hedef hacim verilerinin karşılaştırılması .....	60
3.2.4. İstatistiksel analiz yöntemleri.....	60
3.2.5. Homojenite ve konformite indeksleri .....	61
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>62</b>
4.1. Hedef Hacme (PTV) Ait Verilerin Sonuçları.....	62
4.2. Kritik Organ Dozlarının Sonuçları.....	64
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>67</b>
5.1. Tartışma.....	67
5.1.1. Hedef hacmin (PTV) sonuçlarının değerlendirilmesi .....	67
5.1.2. Kritik organ sonuçlarının değerlendirilmesi .....	68
5.2. Sonuç.....	71
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>72</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>80</b>

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 3.2.2.1.</b> Risk altındaki organlar (RAO) için hedeflenen doz sınırları.....	55
<b>Tablo 3.2.3.</b> Planların karşılaştırılmasında kullanılan terimler ve açıklamaları.....	60
<b>Tablo 4.1.</b> PTV'ye ait $V_{105}(\%)$ , $V_{Prescription}(\%)$ , $D_2(\%)$ ve $D_{47,88}(\%)$ değerlerin ortalama , standart sapma ve p değeri gösteren değerler.....	62
<b>Tablo 4.2.</b> Kritik organların ait $V_{105}(\%)$ , $V_{Prescription}(\%)$ , $D_2(\%)$ ve $D_{47,88}(\%)$ değerlerin ortalama , standart sapma ve p değeri gösteren tablo.....	64



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.1. Meme anatomisi .....	6
Şekil 2.6. Medikal Lineer Hızlandırıcı .....	31
Şekil 2.6.3. Hızlandırıcı dalga kılavuzunun enine kesiti .....	34
Şekil 3.1.1. Siemens Somatom Force Bilgisayarlı Tomografi Cihazı .....	43
Şekil 3.1.3. VoLO Planlamada kullanılan bloklama türleri.....	47
Şekil 3.1.4. Varian Vitalbeam LINAC .....	49
Şekil 3.1.5. Tomoterapi Cihazı .....	52
Şekil 3.2.2.2.1. VMAT Optimizasyon Ekran Görüntüsü .....	56
Şekil 3.2.2.2.2. VMAT Planında 20Gy Alan İzodoz Volümleri ve DVH .....	57
Şekil 3.2.2.2.3. VMAT Planında 46Gy Alan İzodoz Volümleri .....	57
Şekil 3.2.2.3.1. TB Hacim Ekran Görüntüsü .....	58
Şekil 3.2.2.3.2. HT Optimizasyon Ekran Görüntüsü .....	59
Şekil 4.2.1. Kritik organların aldıkları maksimum dozları gösteren grafik.....	65
Şekil 4.2.2. Kritik organların hacimlerinin % olarak ne kadar doz aldığını gösteren grafik.....	66

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<b>3DCRT :</b>	Üç Boyutlu konformal Radyoterapi
<b>APBI :</b>	Hızlandırılmış Kısmi Meme Işınlaması
<b>DCF :</b>	Eclipse Dağıtılmış Hesaplama Yapısı
<b>EORTC :</b>	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Etme Organizasyonu
<b>IEC :</b>	Uluslararası Elektroteknik Komisyonu
<b>MLC :</b>	Çok Yapraklı Kolimator
<b>MRDC :</b>	Çok Çözünürlüklü Doz Hesaplama
<b>MVCT :</b>	Megavoltaj Bilgisayarlı Tomografi
<b>PTV :</b>	Planlanan tümör hacmi
<b>RAO :</b>	Risk altındaki organlar, kritik organ
<b>RF :</b>	Radyofrekans
<b>RPM :</b>	Gerçek Zamanlı Konum Yönetimi Sistemi
<b>RT :</b>	Radyoterapi
<b>RTOG :</b>	Radyoterapi Onkoloji Grubu
<b>SSD :</b>	Kaynak – Yüzey Mesafesi
<b>VoLO :</b>	Voxel Less Optimization

## ÖZET

Bu çalışmada, sol meme kanserli hastalarının C tipi lineer hızlandırıcıda VMAT tekniğinde derin inspiryum fazında yapılan planlar ile serbest solunumda O tipi lineer hızlandırıcı olan Tomoterapi cihazında HT tekniği ile yapılan planların hedef hacim ve risk altındaki organların almış oldukları dozları karşılaştırılmayı amaçladık. Bu amaçla, 20 sol meme kanserli hastanın hem serbest solunumda çekilmiş hem de derin inspiryum fazında çekilmiş olan Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri kullanılarak iki ayrı teknikte bilgisayarlı tedavi planlaması yapıldı. Tüm planlarda 6 MV foton enerjisi kullanıldı ve 50,4Gy doz verildi (1,8Gy/28fr). Meme dokusu (PTV) hedef hacim olarak, kalp, LAD, ipsilateral akciğer, kontralateral akciğer ve kontralateral meme hacimleri ise risk altındaki organlar olarak konturlandı. Derin inspiryum fazında çekilen BT üzerinde VMAT tekniğiyle planlama yapılırken, serbest solunumda çekilen BT üzerinde HT tekniği ile planlama yapılmıştır. Planlar daha sonra Konformalite Numarası (CN), Homojenite İndeks (HI), Maksimum doz (Dmax), Ortalama doz (Dort) ve risk altındaki organların almış oldukları dozlar bakımından karşılaştırıldı. Her iki teknikte de sol meme referans izodoz ile yeterince kapsanmıştır. Hedef hacimde en düşük Dmax ve Dort dozları ve en ideal CN ve HI değerlerine sahip planlama tekniği HT'dir. Kalp, sol akciğer, LAD, özofagus ve spinal kordda HT tekniğinde VMAT tekniğine göre daha düşük değerler tespit edilmiştir. Karşı meme ve sağ akciğer dozları ise VMAT tekniğinde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Derin inspiryum fazında tedaviye uygun olmayan sol meme kanseri hastalarının serbest solunum fazında HT tekniği ile tedavi edilmelerinin hedef kapsamında ödün vermeden aynı kalp korumasını sağlayacağı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler :** Derin İnspiryum, , Helikal Tomoterapi, Serbest Solunum, Sol Meme, VMAT.

## SUMMARY

### **Dosimetric Comparison of Left Breast Cancer Patients With Radiotherapy Plans Created Using VMAT Technique in Deep Inspirium Phase and Plans Created in Free Respiratory Phase Using Helical Tomotherapy Device**

In this study, we aimed to dosimetric comparison of the left breast cancer patients with radiotherapy plans the doses taken by the organs at risk and the target volume of the plans created using VMAT technique in the deep inspirium phase and plans created in free respiratory phase using Helical Tomotherapy device. For this purpose, computerized treatment planning was performed in two different techniques using Computed Tomography (CT) images of 20 left breast cancer patients, which were taken both in free breathing and the deep inspiratory phase. 6 MV photon energy was used in all plans and a dose of 50.4Gy was given (1.8Gy / 28fr). Breast tissue (PTV) was contoured as target volume and heart, LAD, ipsilateral lung, contralateral lung and contralateral breast volumes as at-risk organs. Planning was made with VMAT technique on CT taken in the deep inspirium phase, while planning was made with the HT technique on CT performed in free breathing. The plans were then compared in terms of Conformality Number (CN), Homogeneity Index (HI), Maximum dose (Dmax), Average dose (Dmean) and the doses received by the organs at risk. In both techniques, the left breast is sufficiently covered with the reference isodose. The planning technique with the lowest Dmax and Dmean doses and the most ideal CN and HI values in the target volume is HT. The heart, left lung, LAD, esophagus and spinal cord, lower values were found in HT technique compared to VMAT technique. The contralateral breast and lung doses were found to be significantly lower in the VMAT technique. It was concluded that treating left breast cancer patients who are not suitable for treatment in the deep inspiratory phase with HT technique in the free respiratory phase will provide the same heart protection without compromising the target coverage.

**Keywords** : Deep Inspiration, Free Breathing, Helical Tomotherapy, Left Breast, VMAT.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

1895'te Wilhelm Röntgen'in x ışınları keşfi, 1896'da Henri Becquerel'in doğal radyoaktiviteyi keşfi ve 1898'de Pierre Curie - Marie Curie Sklodowska tarafından keşfedilen radyum ile iyonlaştırıcı radyasyonun kullanımı önem kazandı. Bu zamana kadar gelen süreçte atom fiziği ve nükleer fizik gibi bilim alanlarında gelişmeler oldu. İyonlaştırıcı radyasyon üzerine yapılan bu araştırmaların oluşturduğu altyapı akabinde radyoterapinin tıbbi uzmanlık alanında, sağlık fiziğinin ise yeni bir fizik uzmanlığı alanında gelişmesine yol açtı.

Son 20 yılda, sağlık alanındaki lineer hızlandırıcılar iyonlaştırıcı radyasyon ile kanser tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Yüksek enerjili fizik araştırmaları için kullanılan linakların aksine tıbbi linaklar, dozu tümörde yoğunlaştırmak ve mümkün olduğu kadar sağlıklı dokuları korumak amacıyla ışını hastaya istenilen açılardan yönlendirilebilen radyasyon tedavisine olanak sağlamak için izosentrik olarak monte edilmiş kompakt makinelerdir.

Meme kanseri kadınlarda en çok görülen kanser çeşididir. Meme kanseri insidans ve mortalitesindeki artış, meme sağlığına yönelik tıbbi yaklaşımı da etkilemektedir. Özellikle erken evrede kür şansı oldukça yüksektir. İleri evre hastalarda ise tedavi seçenekleri fazla olduğu için uzun süreli yaşam beklentisi mümkündür. Meme kanseri tedavilerinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi disiplinleri beraber çalışır. Radyoterapi her evrede yer alır (1).

Meme kanseri radyoterapisinde doz dağılımının iyileştirilmesi için birçok teknik geliştirilmiştir. Işınlama teknikleri olan modern 3DCRT, IMRT, volumetrik modülasyonlu ark tedavisi (VMAT) veya sarmal (helikal) teknik, farklı açılardan çoklu alan yerleştirme özgürlüğü verir. Konvansiyonel teknik olarak ise 3DCRT tekniği çok sık kullanılır. Son zamanlarda VMAT, geleneksel planlama ile karşılaştırıldığında, hedef-doz homojenlik indeksinde ve kritik organların doz düşüşünde fayda sağlamıştır (2). Tarihsel olarak, sol taraflı meme radyoterapisinden alınan kalp dozu, kalp hasarı riski ile ilişkilendirilmiştir. Son birkaç yılda, radyoterapi tekniklerindeki ilerlemeler tedaviye bağlı kardiyak morbiditeyi azaltmıştır. Derin inspirasyon nefes tutma (DIBH) tekniği, radyoterapi sırasında kalp dozlarını en aza indirmek için inspirasyon sırasında kalbin daha uygun bir pozisyonda olmasından yararlanan bir tekniktir (3,4). Bu teknik, VMAT tedavi tekniğinin uygulanabildiği Varian marka tedavi cihazlarında Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi (RPM: Real-time Position Management) sistemi ile kontrol edilerek uygulanabilir. RPM sistemi, akciğer, toraks ve üst abdomen bölgelerinin daha kaliteli görüntülenmesine ve daha doğru tedavi edilmesini sağlayan, invazif olmayan, video tabanlı bir sistemdir. Hem nefes tutma hem de serbest solunum protokollerini içerisinde barındırır.

Bir diğer lineer hızlandırıcı olan TomoTherapy de, sol meme ve lenfatik ışınlama gibi kompleks tedaviler için faydalı bir seçenektir. Tomoterapi, bir tomografi görüntüsü (Megavoltaj Computerized Tomography - MVCT) ile setup hatalarını düzeltme ve karmaşık hacimlerdeki doz dağılımının homojenliği sağlama gibi klinik avantajlara sahiptir (5); ancak bu cihazda solunum takip sistemi olmadığı için hastalar serbest solunum fazında ışınlanırlar.

Bu çalışma ile sol meme kanseri hastalarının derin inspiryum fazında VMAT tekniği ile oluşturulan radyoterapi planları ile Helical TomoTherapy tekniği ile serbest solunum fazında oluşturulan radyoterapi planlarının hedef volüm ve risk altındaki

organların almış oldukları dozlar açısından Doz Hacim Histogramları (DVH) değerlendirilerek karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, Acıbadem Altunizade Hastanesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde 2017 Mart - 2019 Eylül tarihleri arasında derin inspiryum fazında VMAT veya serbest solunum fazında Helical Tomotherapy teknikleri kullanılarak sol meme radyoterapi tedavisi almış, 20 hastaya ait Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri kullanılarak her bir hastaya 2 farklı tedavi tekniği için bilgisayarlı tedavi planlaması yapılmıştır.

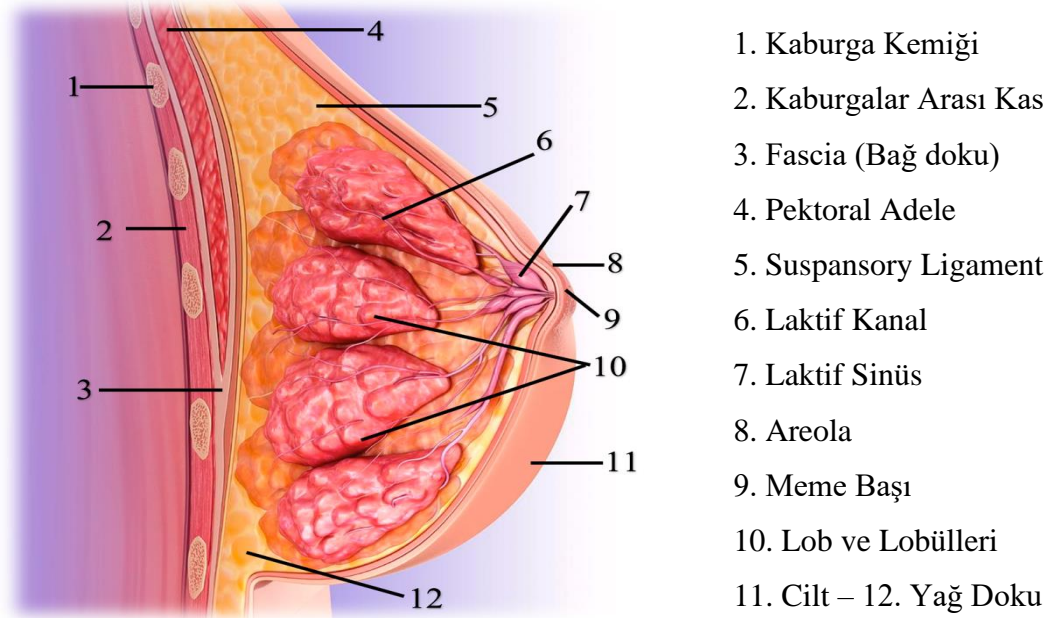
Çalışmanın sonucunda sol meme radyoterapisinde kullanılan farklı tekniklere sahip farklı cihazların, hedef hacim ve risk altındaki organların doz dağılımları üzerindeki etkileri konusunda literatüre katkı sağlanacaktır. Ayrıca VMAT ve Helical Tomotherapy gibi hedef hacim dışında kalan sağlıklı dokularda düşük doz alan hacimleri artıran tekniklerde sağlıklı dokuların doz değerleri karşılaştırılarak, kullanılacak teknik belirlenirken sağlıklı dokuların maruz kalacakları muhtemel dozların göz önüne alınabilmesi sağlanacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Kanseri

#### 2.1.1. Meme anatomisi

Meme, göğüs kemiğinden koltuk altına ve kaburgaların alt sınırına kadar uzanan bir organdır. Her meme, her birinde birçok ayrı lobül bulunan 15-20 lobtan oluşmaktadır. Lobüller, sütü meme ucuna kanallar sayesinde taşır. Glandüler doku ve kanallar arasında, meme yağ dokusu ve bağ dokusu içerir. Meme kas içermez. Meme dokusu göğüs duvarının kaslarının üstündedir. Memedeki lenfatikler aksilla ve sternum arkasında bulunan lenf düğümlerine doğru uzanır. Memenin apeksindeki meme başını çevreleyen pigmentli alana areola denmektedir. Kadınlarda süt, bu areolalardan çıkar (Şekil 2.1.1.) (6,7).



Şekil 2.1.1. Meme anatomisi

### 2.1.2 Meme kanseri insidansı

Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türüdür. Dünyada meme kanserinden yılda 458.000 ölüm meydana gelmekte ve bu durum hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kadın kanseri ölümünün en yaygın nedenidir (8). Meme kanseri, yaşamlarının bir noktasında karşılaşılan Amerika'daki her sekiz kadından birini hayatlarına dokunan oldukça yaygın bir ölüm oranına sahip bir kanser türüdür. Görülme sıklığı ve ölüm oranları (Türkiye dahil) gelişmekte olan ülkelerde yükselmektedir (9). Türkiye'de meme kanseri insidansı 20 yılda (1994'te 24 / 100.000 ve 2015'te 43.8 / 100.000) neredeyse iki kat artmıştır (10). Meme kanseri vakalarının % 64'ü, 5 yıllık sağkalımın % 99 olduğu erken evrede teşhis edilir (11). Meme kanseri erkeklerde de görülür, ancak tüm meme kanserlerinin küçük bir yüzdesini oluşturur. Aslında, memedeki çoğu kitle ve şişlikler kanser değildir. Meme tümörleri arasında iyi huylu olanlar ise kistler ve fibrokistiklerdir. Özellikle fibroadenom olarak bilinen bir tür iyi huylu tümör genç kadınlarda yaygındır. Kadınlarda emzirme döneminde de meme de komplikasyonlar kendini gösterebilir.

### 2.1.2. Meme kanserinin etyolojisi ve epidemiyolojisi

Meme kanserinin sıklığının artmasıyla ilgili faktörlerin belirlenmesi, kadınlar için genel sağlık taramasında ortaya çıkar. Meme kanseri için risk öğeleri 7 gruba ayrılabilir;

1.Yaş: Meme kanserinin yaşa göre ayarlanmış görülme sıklığı kadın nüfusun ilerleyen yaşıyla birlikte yükselmeye devam etmektedir.

2.Cinsiyet: Neredeyse tüm meme kanseri kadınlarda görülür.

3.Kişisel meme kanseri öyküsü: Bir öykü, karşı memede ikincil kanser olasılığı ile artar.

4.Histolojik risk faktörleri: Meme biyopsisi ile teşhis edilen histolojik olağandışılık, meme kanseri risk değişkenlerinin önemli bir grubunu oluşturmaktadır.

5.Ailede meme kanseri öyküsü ve genetik risk faktörleri: Meme kanseri hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın gelişimi için 2 ila 3 kat fazla risk vardır. Tüm meme kanseri vakalarının yüzde beş ila yüzde 10'u genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır, ancak 30 yaşından küçük kadınlar da vakaların % 25'ini oluştururlar. BRCA1 ve BRCA2, meme kanseri duyarlılığındaki artıştan sorumlu en önemli 2 gendir.

6.Üreme riski faktörleri: Bir kadının yaşam boyu östrojeni artıran üreme kilometre taşlarının meme kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir. Bunlar 12 yaşından önce menarş başlangıcı, 30 yaşından sonra ilk canlı doğum, nulliparite ve 55 yaşından sonra menopoz içerir.

7.Ekzojen hormon kullanımı: Bazı durumlar için terapötik veya tamamlayıcı östrojen ve progesteron alınır. En yaygın iki senaryo premenopozal kadınlarda kontrasepsiyon ve postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisidir. (12)

### **2.1.3. Meme kanserinin patolojisi**

Memenin noninvaziv neoplazmaları geniş çapta iki ana tipe ayrılır: lobüler karsinom in situ (LCIS) ve duktal karsinom in situ (DCIS). Meme kanseri gelişimi için LCIS, risk etkeni olarak kabul edilir. DCIS, LCIS'den morfolojik olarak daha heterojendir. Patologlar dört geniş DCIS tipini tanıır; papillary, cribriform, solid, and comedo. DCIS, genellikle normal miyoepitelyal hücrelerden oluşan tanınabilir bir bazal hücre tabakası ile malign hücrelerle dolu ayrı boşluklar olarak tanıır. DCIS'in papillari ve cribriform tipleri düşük mertebeli hastalıklı dokulardır. Solid ve comedo DCIS tipleri daha yüksek mertebeli hastalıklı dokulardır. İnvaziv meme kanserleri, hücrelerin stroma infiltrasyonu ile oluşmasıyla bilinir. Patologlar invaziv meme kanserini duktal ve lobüler histolojik tiplere ayırırlar (13).

İnvaziv duktal kanser, büyüme yatkınlığı içindedir. İnvaziv lobüler kanserin doğasındaki , göğse tek bir zincir diziliminde nüfuz etme eğilimi sebebiyle hastalık kendini gizlemekte ve tümör bir dizi halinde yayılana kadar fizik muayenede veya mamografide gözden kaçmaktadır. invaziv duktal kanser, meme kanserinin en sık görülen tipidir. Tübüler ve müsinözler düşük kademeli lezyonlardır. Malignite, sızan küçük mononükleer lenfositler ile çevrili, neredeyse senkronize bir şekilde hücre tabakaları oluşturur. Tümörün limitleri, stromaya nüfuz etmek yerine çevredeki meme dokuya itilir (13).

#### **2.1.4. Meme kanserinin prognostik faktörleri**

Meme kanseri tespiti yapıldıktan sonra aynı tümör türüne ve çapına sahip kanser kitleleri bulunan hastaların gösterdikleri reaksiyonlar farklı olabilmektedir. Bazı hastalar sağlıklı bir şekilde gündelik hayatlarını devam edebilirken bazı hastalıklarda kanser belirtileri çok kısa sürede kendini gösterebilmektedir. Hastalığın ne şekilde ilerleyeceğinin tespiti için kullanılması gereken birkaç prognostik faktör mevcuttur. Böylece kişiye özel olarak en uygun tedavi yöntemi seçilebilmektedir (14).

Yaşlanma: Yaşlanma da meme kanserinin en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir. Çünkü meme kanseri insidansı, artan yaşla oldukça ilişkilidir. 2016 yılında, Amerika'da meme kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık % 99'u 40 yaş üstü kadınlarda ve % 71'i ise 60 yaş üstü kadınlarda olduğu kayıtlara geçmiştir. Bu nedenle, 40 yaş ve üstü kadınlarda yılda bir mamografi taraması yapmak gerekir (14).

**Aile Öyküsü:** Meme kanseri hadiselerin yaklaşık 1/4 'ü aile öyküsü ile ilişkilidir. Anne veya kız kardeşi meme kanseri olan kadınlar bu hastalığa yatkındır. Meme kanserine yakalanan ikinci derece akrabaları olan bayanlarda meme kanseri olma riski 2.5 kat veya daha fazladır. BRCA1 ve BRCA2 gibi genlerin mutasyonları meme kanseri ile ilgili olduğu bulunmuştur (14).

**Üreme Faktörleri:** Erken menarş, geç menopoz, ilk gebelikte geç yaşta olması ve düşük parite gibi üreme faktörleri meme kanseri riskini artırabilir. Menopozda geçirilen her 1 yıllık gecikme meme kanseri olma olasılığını yükseltir (14).

**Östrojen:** Hem endojen hem de ekzojen östrojenleri meme kanseri riski ile ilgilidir. Endojen östrojeni kadınlarda menopoz öncesi yumurtalık tarafından üretilir. Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi, ekzojen östrojenin ana kaynaklarıdır. (14).

**Yaşam Tarzı:** Modern yaşam tarzları meme kanseri riskini artırabilir Bu tarzlar arasında alkol tüketimi ve diyet yağ alımı söz edilebilir. Alkol tüketimi, kandaki östrojene bağlı hormonların seviyesini yükseltir. Bir meta-analiz çalışma, günde 35-44 gram alkol alan bir kişinin meme kanseri olma olasılığını % 32 artırdığını gösterdi. Modern batı diyeti çok fazla yağ içerir. Özellikle doymuş yağ olmak üzere aşırı yağ alımı, meme kanseri hastalarında mortalite ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Sigara ve meme kanseri riski arasındaki ilişki tartışmalı olmasına rağmen, emzirmeyen kadınların meme sıvısında sigara dumanından mutajenler tespit edilmiştir. Sigara ve alkolü birlikte kullanan kadınlarda meme kanseri olma olasılığı artmaktadır. Şimdiye kadarki bulgular, sigara içmenin meme kanseri oluşumu üzerinde yüksek bir risk taşıdığını bildirmektedir (14).

## **2.2. Meme Kanserinde Tedavi**

Bir kanser hastasının genel tedavi planını oluşturmak için, cerrahi, radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkoloji gibi alanlarında uzmanlaşmış doktorlar, farklı tedavi seçeneklerini birleştirerek birlikte çalışırlar. Buna multidisipliner takım denir. Kanser tedavisinde doktor asistanları, onkoloji hemşireleri, sosyal hizmet uzmanları, eczacılar, danışmanlar, beslenme uzmanları ve sağlık fizikçileri gibi çeşitli diğer sağlık uzmanları da görev yapar. Hızlı büyüyen küçük tümörler de vardır. Yavaş büyüyen büyük tümörler de vardır. Uygulanacak tedavi tipi hormon reseptör durumu (ER, PR) ve HER2 dahil olmak üzere tümörün alt tipi, tümörün evresi, hastanın yaşı, genel sağlığı, menopoz durumu ve hastanın tercih edeceği tedavi yöntemi, BRCA1 veya BRCA2 gibi kalıtsal meme kanseri genlerinde bilinen mutasyonların varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (15,16).

### **2.2.1. Meme kanserinde cerrahi tedavi**

Ameliyat, bir operasyon ile tümörün çıkarılmasıdır. Cerrahi onkolog, kanserli dokuyu ameliyatla vücuttan kesip çıkarma konusunda uzmanlaşmış bir doktordur. Tümör ne kadar küçük olursa, hastanın ameliyat olma seçeneği o kadar fazla olur. Ameliyat çeşitleri şunlardır:

1. Lumpektomi: Bu cerrahi işlem, tümör ve tümörün çevresindeki küçük ve kansersiz sağlıklı dokunun çıkarılmasıdır. İnvaziv kanser için meme dokusuna radyasyon tedavisi önerilmektedir. Lumpektomi ayrıca meme koruyucu cerrahi, kısmi mastektomi veya segmental mastektomi olarak da isimlendirilir.

2. Mastektomi: Bu cerrahi işlemde, tüm memenin kesip alınır (17,18). Herhangi bir ameliyattan önce lenf düğümlerinde belirgin kanser kanıtı varsa, sadece bir sentinel lenf nodu biyopsisi yapılamaz. Bu durumda, tam aksiller lenf nodu diseksiyonu tercih edilir. Lenf nodları DCIS'li ve invaziv kanseri olmayan hastalar için değerlendirilmez.

### **2.2.2. Meme kanserinde ilaç tedavisi**

Sistemik bir tedavi şeklidir. Kanser hücrelerini yok etmek için ilaç kullanılır. Bu tür ilaçlar, vücuttaki kanser hücrelerine ulaşmak için kan dolaşımı yoluyla verilir. Sistemik terapiler vermenin yaygın yolları arasında, bir iğne kullanılarak bir damara yerleştirilen intravenöz (IV) bir tüp, kas içine veya deri altına enjeksiyon veya bir hap (ağızdan) gibi çeşitli yaklaşımlar bulunur. Meme kanseri için hastaya uygulanan bütünlük tedavi türleri şunlardır: immünoterapi, hormonal terapi, kemoterapi. Bir kişi aynı anda bir tane bütünlük tedavi veya bunların bir kombinasyonunu alabilir. Bitkiler veya başka ilaçlar kanser ilaçları ile etkileşime girebilir (19).

### **2.2.3. Meme kanserinde radyoterapi**

Radyasyon tedavisi, kanser hücrelerini yok etmek için yüksek enerjili x-ışınlarının kullanan bir tedavi çeşididir. Birkaç farklı radyasyon tedavisi türü vardır (20):

External-Beam Radyasyon Tedavisi: Bu en yaygın radyasyon tedavisi türüdür. Eksternal ışın radyasyon tedavisi, hastanın tümörüne yüksek enerjili x ışını veya elektron ışınları ulaştırmak için bir aşamadır. Işınlara hızlandırıcı tarafından üretilir.

Etrafındaki normal dokuları korurken kanser hücrelerini yok etmeyi amaçlar. EBRT, ilerlemiş kanser veya metastaz yapmış kanserli hastalarda belirtileri yumuşatmak için de kullanılabilir. EBRT'ye hazırlanmak için, radyasyon onkoloğu bir fizik muayene yapar ve bir tedavi simülasyonu gerçekleştirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) taramasını kullanır. Tümörün tam şeklini ve yerini belirlemeye yardımcı olmak için MR, PETBT gibi başka görüntüleme yöntemleri kullanılabilir ve her tedavi sırasında aynı kesin konumun korunması gerekir. Bazı durumlarda ise tedavinin amacı kanseri yok etmek değil , hastanın belirtilerini hafifletmektir. Eksternal ışın tedavisi süreci simülasyon, tedavi planlama ve tedavi olmak üzere üç bölümden oluşur. Simülasyonun yapılma nedeni, tedavi pozisyonunu belirlemek ve planlama için gerekli görüntüleri sahip olmaktır. Radyoterapi teknikeri, hastayı bilgisayarlı tomografi cihazında tedavi pozisyonunu vererek yerleştirir. Simülasyon esnasında kişinin hareketsiz ve belirli bir pozisyonda kalması gerekir. Bu duruma yardımcı olmak için maskeler, yastıklar veya diğer sabitleme araçları kullanılır. Bu gereçler, tedavinin günlük olarak aynı pozisyona ulaşması için kullanılacağından hastanın bu pozisyonu koruyabilmesi önemlidir. Radyoterapi teknikeri, günlük tedavilere rehberlik etmesi için hastalara küçük işaretler koyar. Marker tanecikleri, simülasyon sırasında hedef hacim konulabilir. Bu işaretçikler, radyoterapi teknisyenin her tedavisinde hastayı konumlandırmasına yardımcı olmayı amacıyla yerleştirilir. Tedavi planlaması için dozimetrist, sağlık fizikçisi ve radyasyon onkoloğu, hastanın tümörüne ve çevresindeki normal dokuya verilecek radyasyon dozunu hesaplamak için tedavi planlama programı kullanırlar. Radyasyon onkoloğu, tümörün volümünü ve tedavi edilmesi gereken diğer alanları çizer. Bu işlem için CT (BT) , MRI ve PET/CT gibi farklı görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir. Ayrıca tedavi planını oluştururken korunması veya dikkate alınması gereken normal yapıları da kontrol eder. Medikal fizik uzmanı kontrolünde dozimetrist tümöre uygun dozu verirken çevredeki normal dokularda dozu en aza indiren bir tedavi planı oluşturulur. Planlamada üç boyutlu konformal radyoterapi (3DCRT) , yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT) veya volümetrik modüle ark tedavisi (VMAT) gibi teknikler kullanılabilir. Simülasyon ve planlama işlemleri bittikten sonra tedavi başlanabilir (21,22,23).

Radyoterapi teknikeri, hastayı aynı immobilizasyon cihazlarını kullanarak simülasyonda belirlenenle tam olarak aynı pozisyonda lineer hızlandırıcının tedavi yatağına yerleştirir. Teknisyen, lazerleri ve işaretçikleri kullanarak hastayı dikkatlice yerleştirir. Hasta setup'ını doğrulamak için genellikle tedavi uygulamasından önce bir görüntü alınır. Tedavi süreci her gün bir saatten daha az sürer. İlk seans uzun sürer. Lineer hızlandırıcının da hastaya ışını göndermesi birkaç dakika sürer. Bir hastanın tedavisinin süresi, tekniğe ve verilen doza bağlıdır. Hastalar 2-9 hafta süreyle haftada beş gün olmak üzere günde bir kez (plana göre iki kez) radyoterapiye girerler. Eksternal ışın radyoterapisi ağrısızdır.

Intra-Operative Radyasyon Tedavisi (IORT): Bu tedavi, ameliyathanede bir aplikatör kullanılarak uygulanır. IORT'un en büyük avantajı, radyasyon dozunu komşu, normal dokular veya organlarla sınırlarken, daha yüksek etkili radyasyon dozlarının bir tümöre veya büyük ölçüde rezeke edilen bir tümörün yatağına verilmesi özelliğidir. IORT, birincil veya tekrarlayan kanserlerin rezeksiyonunu takiben tek başına kullanılabilmesine rağmen, daha fazla EBRT ile birleştirilir. Son otuz yılda oluşturulan klinik IORT verilerine dayanarak, akut ve geç normal doku toksisitelerinin ve lokal tümör kontrol oranlarının hastalarda oldukça kabul edilebilir olduğu sonucuna varılabilir. IORT'un etkili kullanımı, cerrahi onkoloji, tıbbi fizik ve cerrahi hemşiresi ile yakın işbirliği de dahil olmak üzere multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. IORT, hasta anestezi altındayken uygulanan tek bir radyasyon tedavisi fraksiyonunun kullanılmasını içerir. IORT'ta radyasyonu iletmek için elektronlar, düşük kV x-ışınları ile yüksek doz hızlı brakiterapi olmak üzere üç farklı teknoloji kullanılabilir. HDR-IORT tekniğinde Ir192 radyoaktif kaynağı içeren yüksek doz hızlı bir afterloader kullanılır. Burdaki izotoplar kısa ömürlüdür ve  $\gamma$  (gama) ışınları yayarlar. Beta bozunması kaynak kapsülü tarafından emilir ve yayılan ortalama foton enerjisi 370 keV'dir (Yarılanma ömrü de 74 gündür.) (24).

HDR-IORT için korumalı bir ameliyathane gereklidir. Ancak hedefin (tümör yatağı) ideal olarak küre şeklinde olması ve maksimum 1 ila 2 cm'lik bir doku tedavi yarıçapı olması gibi önemli bir dezavantaja sahiptir.

Brakiterapi (Brachytherapy): Braki kelimesi Yunanca'da "kısa mesafe" anlamına gelmektedir. Bu tip radyasyon tedavisi radyoaktif kaynakları tümöre içine hemşire yardımıyla konularak verilir. Brakiterapi, hedef dokuya çok yakın veya hedef dokunun içinde olan radyoaktif kaynakların yerleştirilmesinden oluşur. Kaynaklardan uzaklaştıkça soğurulan doz hızla düştüğü için, yüksek dozlar kısa bir süre içinde lokalize bir hedef bölgeye güvenli bir şekilde verilebilir. Brakiterapide tedaviler üçe ayrılır; yüzey mold, interstisyel veya intrakaviterdir.

Yüzey mold : Radyoaktif kaynaklar, hasta yüzeyine uyumlu bir aplikatöre sabitlenir. Yüzeyde bulunan aplikatör, kaynakları planlanan geometride konumlandırır. İnterstisyel Tedavi: Radyoaktif kaynaklar direkt olarak hedef hacim içinde bulunan kateterlere yerleştirilir. İnttrakaviter veya İntralüminal Tedavi: Radyoaktif kaynaklar, aplikatörler sayesinde vücut boşluklarına yerleştirilir. Bu vücut boşlukları arasında rektal, oral ve uterus boşlukları vardır.

Brakiterapinin eksternal ışın tedavisine göre avantajı şunlardır:

a) Ters kare yasasına göre, bir radyasyon kaynağından uzaklaştıkça doz oranı da mesafenin karesiyle ters orantılı olarak azalır. Bir kaynağın yanında iletilen doz oldukça yüksektir. Birkaç santimetre uzakta ise doz oldukça düşüktür. Yüksek doz bölgesini küçük bir hacimle sınırlayan dik doz gradyanıdır.

b) Brakiterapi kaynaklarından saçılan fotonlar, düşük enerjiye sahiptir. Ve bu fotonlar dokuda daha fazla zayıf düşer.

c) Düşük doz hızlı brakiterapide, doz oranları yaklaşık 0.40 Gy/saat ile 0.80 Gy/saattir ve reçete edilen dozun verilmesi birkaç gün sürer. Bu yaklaşım, radyobiyojik bir avantaj sağlar. Bu avantaj ise hücre dönüşümünde her fazdaki tüm hücrelerin tedavisine izin verebilir.

d) Uzaktan afterloading cihazı kullanan yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapide, doz oranları yaklaşık 2 Gy/dk'dır. Reçete doz 5 ila 10 dakika içinde verilir. HDR yaklaşımları, çeşitli tedavi bölgelerinde oldukça yaygındır ve hem intrakaviter hem de interstisyel brakiterapi için tercih edilen bir tekniktir (25,26,27,28)

Bir radyasyon tedavisi programı, genellikle belirli bir süre boyunca verilen belirli sayıda tedaviden oluşur. Radyasyon tedavisi memede tekrar çıkan tümörün olasılığını düşürmeye yardımcı olur. Kolun altındaki lenf nodlarına tümör sıçramış ise göğüs duvarının yakınındaki koltuk altına da radyoterapi uygulanabilir.

Adjuvan radyasyon tedavisi hasta operasyondan geçtikten sonra uygulanır. Tüm memesi alınan hastalar, radyasyon tedavisine gerek kalmayabilir. Eğer tümör daha büyük ve cilt / göğüs duvarında büyüyen tümör ise radyasyon tedavisi önerilebilir. Neoadjuvan radyasyon tedavisi, büyük bir tümörü küçültmek için ameliyattan önce verilen radyasyon tedavisidir. Bu tedavi tümörün çıkarılmasını kolaylık sağlar.

Radyoterapi, yorgunluk, memenin şişmesi, kızarıklık, ağrı ve yanma gibi toksisitelere neden olabilir. Nadir de olsa, akciğer, radyasyon tedavisinden etkilenerek akciğer dokusunun radyasyona bağlı şişmesi olan pnömoniteye neden olabilir.

Geçmişte, daha eski ekipman ve radyasyon tedavisi teknikleriyle, vücudun sol tarafında meme kanseri tedavisi gören kadınların uzun süreli kalp hastalığı riskinde küçük bir artış vardı. Gelişen teknolojinin yardımıyla kalbin büyük bir kısmını radyasyonun etkilerinden koruyabiliyor.

Lumpektomiden Sonra: Lumpektomi sonrası radyasyon tedavisi, kanser lenf düğümlerinde değilse, 3-4 hafta Pazartesi-Cuma arasında verilen external beam radyasyon tedavisidir. Tümör lenf nodlarına yayılmış ise, radyoterapi 5-6 hafta uygulanır. Boost olarak isimlendirilen yöntem, invazif meme kanseri olan kişiler için memede tümörün tekrar çoğalma olasılığını azaltmak için klasik bir tedavidir. Tüm memesi çıkarılan hastalar için 5-6 hafta boyunca hafta içi her gün uygulanır.

Kısmi Meme Işınlaması (Partial Breast Irradiation): Kısmi meme ışınlaması (PBI), tüm meme yerine doğrudan tümör bölgesine verilen radyasyon tedavisidir. Her hasta kısmi meme ışınlaması olmayabilir. Kısmi meme ışınlaması, tüm memeye değil, tümörün çıkarıldığı alana odaklanan standart eksternal radyasyon tedavisi ile yapılabilir (29).

Yoğunluk Ayarlı Radyasyon Tedavisi : Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi memeye iyonlaştırıcı radyasyonun vermenin daha iyi bir seçeneğidir. IMRT kullanımı

normal dokların maruz kaldığı yüksek radyasyon dozunu azaltabilir. Bazı erken yan etkilerin olasılığını düşürebilir. IMRT ayrıca meme dokusu üzerindeki sertlik, şişme veya renk değişikliği gibi eski radyasyon tekniklerinde yaygın olan uzun vadeli etkileri azaltmaya yardımcı olabilir.

Hacimsel Modülasyon Ark Tedavisi (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT): Volumetrik modüle ark tedavisi (VMAT), radyasyon iletiminin çok daha hızlı olduğu ve önemli ölçüde daha az monitör birimi (MU) gerektiren bir IMRT türüdür. Bu da onu radyoterapi planlaması ve iletimi için daha uygun bir yöntem haline getirir. Azalmış MU toplam vücut maruziyetinde de bir azalma gösterir. YAAT tekniğindeki ışının yoğunluğu, gantry açısı ve MLC hızı bir fonksiyonu olarak entegre edilir. VMAT kavramı ilk olarak 1995 yılında tanımlanmış olsa da ticari uygulaması yalnızca son on yılda gerçekleşti. Hedef hacim ve risk altındaki organ konturları, çok ışınlı IMRT ile benzerdir. Popescu CC ve arkadaşları yaptıkları çalışmada meme planlamalarında VMAT tekniğini nasıl kullandıklarını açıklamışlardır; beam eye view (BEV) görüntüsü kullanılarak PTV'nin en büyük ayrımının yansıtıldığı açı seçilir. En büyük boşluk genellikle > 15 cm olma eğilimindedir. Tek bir alan içinde MLC yaprak hareketindeki sınırlamalar nedeniyle, PTV'nin minimum iki alan tarafından kapsanması gerekir. Optimizer sekmesinde, gantry hareketi, farklı açısız segment olarak ayarlanır. Her segment için MLC açıklığı ve şekli, en ideal şekilde belirlenir. Bu açıklıkları en uygun şekilde belirlemek için kontrol edilen değişkenler doz hızı, MLC yapraklarının hızı ve gantry hızıdır. VMAT, IMRT'ye kıyasla çok daha kısa bir ışınlama süresi ve daha az MU ile PTV ve risk altındaki organların korunmasını sağlayabilir. Azaltılmış MU ve tedavi alanlarının sayısı, VMAT ile daha hızlı tedavi uygulamasına katkıda bulunur ve bu modalitenin solunum kontrol teknikleriyle kullanılmasını sağlar. VMAT ile ışınlanan monitör unitleri (MU), IMRT için gerekli olanın yaklaşık üçte biridir (30).

Proton Tedavisi: Proton tedavisi, protonlar ile işleme sokulan bir çeşit radyasyon tedavisidir. Protonlar vücudun maruz gördüğü radyasyon dozunu azaltabilecek değişik fiziksel özelliklere sahiptir (31).

Bir proton ışınının buildup, fotonların buildup ından farklıdır. Protonların yüklü parçacıklardır. Bir protonun derinlik-doz eğrisi, fotonlardan çok farklı görünür. Protonlar ortamda aşamalı olarak bir enerji kaybı yaşarlar. Protonun kütlesi durmadan ileri yönde hareket etmesine izin verir. Protonun kinetik enerjisi hızla ortama geçer. Düşük enerjide dozdaki bu hızlı artış, tüm ağır parçacık ışınlarının özelliği olan Bragg peak'ni oluşturur. Proton enerjisi ne kadar yüksekse, Bragg peak o kadar keskin tespit edilecektir. Klinik olarak kullanılabilir proton kinetik enerjileri, 4 cm derinlikte bir Bragg peak edge için ~ 70 MeV ile 38 cm derinlikte bir Bragg peak edge için 250 MeV arasında değişir. Proton tedavisi için kullanılan iki tip hızlandırıcı sistemi vardır. Bunlar; senkrotron ve siklotron (32).

Senkrotron, her devirde protonun enerjisini artırarak, sabit bir halka rotasyonunda protonları hızlandırır. Daha yüksek enerjili protonların üretimi, daha büyük enerjiyi gerektirir. Daha büyük enerji için ise daha fazla devir gerektirir. Protonları halka içinde sınırlandıran mıknatısların, güçleri eşzamanlı olarak artırılması gerekir. Protonlar tedavi için gereken enerjiye eriştiklerinde ışın hattına saçılırlar. Bending (bükme) mıknatısı tarafından tedavi odasına saptırılır. Bir siklotron, sabit bir manyetik alan içinde protonları hız kazandırır. Düşük enerjili protonlar, disk şeklindeki hızlandırıcı boşluğun merkezine enjekte edilir ve disk içindeki hızlandırıcı boşluklardan geçerek enerjisi artırılır. Sabit manyetik alan, protonları disk içindeki çembersel bir işleme sokar (33,34).

### **2.3. Meme Radyoterapisinin Toksisiteleri**

Genellikle tedavi bittikten sonraki ilk 3 yıl içinde kolda ödem meydana gelir. Aksiller bölgeye de radyoterapi uygulandığında kol ödeminin insidansı ve şiddeti önemli ölçüde artar. Arkaya yakın olan aksiller birçok çalışmada kolda ödem olma olasılığını artırır. Tedaviden sonra ileriye dönük bir lenfödem çalışmasında kol ödemi riski ipsilateral kan alımı, enjeksiyonlar, kan basıncı ölçümleri veya hava yolculuğu ile artmamıştır (35,36).

#### **2.3.1. Meme radyoterapisinin kalp toksisitesi**

Adjuvan radyoterapi, özellikle sol meme kanseri için, potansiyel olarak kalp hastalığı riskini artırır. Darby ve arkadaşları kardiyak bölgeye uygulanan dozun radyasyona bağlı kardiyak toksisite ile ilişkisi olduğunu göstermiştir. Düşük kolateral dolaşım ve vasküler rezerv ile ilişkili olan sub akut bir hasar olarak mikrovasküler hasarların ardından kılcal damarların sayısı azalır ve muhtemelen iskemiye neden olur. Kardiyak yapıların pozisyonundaki farklılıklar nedeniyle, ışınlanan kardiyak doku miktarı ile spesifik bir ilişki henüz belirlenmemiş ve kesin bir kesinti dozu verilmemiş olmasına rağmen, kardiyak doz arttıkça koroner arter hastalığı riski doğrusal olarak artar. Eski radyoterapi yöntemleriyle tedavi edilen hastalarda yüksek mortalite oranları miyokard enfarktüsüne bağlanmıştır (37).

İki boyutlu radyoterapi, meme kanseri tedavisinde kalpten kaynaklanan sorunlardan kaçınmak için yetersiz olarak kabul edilmiştir. Kalbin farklı bölümlerinin konturlanması zor olsa da, kalp ve koroner arterlerin uygun şekilde konturlanması tavsiye edilir. Bu nedenle, mevcut atlaslardan yönergelerin kullanılması

önerilmektedir. Sol tarafta önerilen ortalama kardiyak radyasyon maruziyeti 2 - 5 Gy'dir. Sağ tarafta önerilen ortalama kardiyak radyasyon maruziyeti ise 1.5 Gy'dir. Son on yılda ortalama kardiyak dozda belirgin bir azalmaya rağmen, düşük doz ışınlama uygulanan hastaların değerlendirilmesinde, sınırlı dozlarda bile kardiyak toksisite riskinin arttığına dair göstergeler vardı (38).

### **2.3.2. Meme radyoterapisinin pulmoner toksisitesi**

Işınlama ile ilişkili akciğer hasarı, radyoterapi alan meme kanseri hastalarının % 15'inde görülür. Bu yan etkiler akut pnömonit veya geç fibrozdur. Dispne ve nadiren hafif ile şiddetli ateş gibi semptomlarla ortaya çıkabilir. Radyolojik bulgular, özellikle bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde sıklıkla değişkendir ve yardımcı değildir. Uygun cevabı olmayan hastalarda, tümöral invazyon ve lenfanjit beklenebilir. Işınlamaya bağlı fibroz , tedavi yerinde pulmoner yaralara karşılık gelen ilerleyici kronik dispne olarak tanımlanır. Subklinik dönemde, ışınlama yüzünden genetik ve moleküler bozukluk tespit edilebilir. Radyoterapi sonrası hipoksi, birkaç aktif oksijen türünün üretilmesiyle pulmoner hasarı sürdürdüğü görülmektedir.

Akciğerlerin karbon monoksit için difüzyon kapasitesi etkilenir ve kısıtlayıcı sürecin bir göstergesi olan FEV1 ve FVC azalabilir. Radyoterapi ile ilgili pulmoner hasar riski bildirilen önceki çalışmalarda % 4,5-63 aralığında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir; teşhis ekipmanı, solunum fonksiyon testleri ve toksisite hasarı tespit skalaları gibi. Pulmoner toksisite için yaşın ana faktör olduğu bulunmuştur. Toplam reçete dozu ve ışınlanan akciğer hacmi gibi dozimetrik parametreler, pulmoner radyasyon tahribatın göstergeleridir. Ortalama taraf pulmoner dozu ve V20 < 20% alan akciğer volüm en önemli değişkenler olarak kabul edilir. Total meme radyoterapisinde ortalama akciğer dozu

(mean lung dose-MLD) <8 Gy ve V20 <% 20 kabul edilebilir (39). IMRT, YAAT, HT ve görüntü kılavuzlu radyasyon tedavisi gibi radyoterapideki yükselmeler hedef hacme uygulanan dozda iyileşme sağlamıştır.

Radyoterapi sonrası pulmoner hasara bağlı mortalite üzerine yapılan birçok çalışma, daha fazla hasar riskinin akciğerlere uygulanan dozla uyumlu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, karşı akciğer için ortalama doz 7 - 18 Gy ileri sürülür (40).

### **2.3.3. Meme radyoterapisinin cilt toksisitesi**

Meme kanseri hastalarının meme estetiği, radyoterapiden kaynaklanan ciltteki yan etkilerinden etkilenebilir. Radyoterapinin estetik üzerindeki etkilerinin kısa ve uzun vadeli yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu (EORTC) ve Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) tarafından normal dokuların geç etkileri için sübjektif ve objektif bir ölçü ileri sürülmüştür. Bireysel faktörler, radyoterapi öncesi ve sonrası tedaviler ve radyasyon tedavisi faktörleri dahil olmak üzere radyoterapiden kaynaklanan cilt komplikasyonları riskini yükselten farklı değişkenler vardır. Hipofraksiyon radyoterapisinde ortalama beş yıllık takip edilen çalışmalara dayanarak, tüm memeye uygulanan 40-45 Gy doz lokal kontrolde ve akut toksisite profilinde estetik üzerinde olumsuz etkiler olmadan güvenlidir. Radyoterapi dozundaki artışı, glandüler dokunun geri çekilmesi ve sertliği üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir. Ancak telenjiektaziyi artırabilir (41).

22881/10882 EORTC çalışmasına göre, vaka gruplarında 10 yıl boyunca fibrozis seviyesi ve yoğunluğu önemli farklılıklar göstermiştir. Meme kanseri ile seçilen hastalar için alternatif bir terapötik yaklaşım, daha kısa tedavi süresi, terapide düşük hacim nedeniyle gelişmiş estetik ve standart yöntemle kıyasla düşük maliyet gibi bazı faydaları olan yöntem Hızlandırılmış Kısmi Meme Işınlaması (Accelerated Partial Breast Irradiation-APBI)'dir.

Sistemik adjuvan kemoterapi rejimleriyle ilişkili akut ve gecikmiş kutanöz ışınlama toksisitesi kanıtlanmıştır. Bu sebeple, radyasyon terapisi ve antrasiklin ile eşzamanlı kullanımı önerilmez. Cerrahi operasyon estetik sonuçları ortaya çıkarır. Onkoplastik tekniklerin hızla genişlemesi ile ilgili olarak radyoterapi sonrası estetik ve kutanöz sonuçlar cerrahinin ciddiyetine, zamanlamasına ve tekniğine bağlıdır. Ameliyat öncesi veya sonrası ışınlanan alanlarda meme kanseri hastalarında meme korunmasının toleransı ve estetik sonuçları, cerrahi yöntemin tipine bağlıdır (42).

#### **2.4. Meme Kanserinde Radyoterapi Teknikleri**

Radyoterapi, meme koruma tedavisinin önemli bir bileşenidir ve seçilmiş nod-pozitif meme kanserinde mastektomi sonrası adjuvan tedavi olarak önemli bir rol oynar. Meme koruyucu cerrahiden sonraki radyasyon terapisinin hedefi, tedavi edilen memede minimum yan etki ile yerel kontrolü geliştirmektir. Bu amaç ile birçok farklı radyoterapi uygulama yöntemi gelişti. Meme koruyucu cerrahiyle meme ışınlamasını mastektomi ile karşılaştıran birkaç randomize çalışma, erken evre meme kanseri olan kadınlar için eşdeğer sağkalım sonuçları göstermiştir (43,44,45).

2-5 statik alan ve wedges kullanılan 3DCRT aksine, YART tekniği ışın profilini modüle eder. Kritik organları ideal düzeyde korurken göğsün tedavi edilen hacmi içinde homojen bir doz dağılımı sağlamıştır (46,47,48).

Meme koruyucu hastalarda IMRT ile 3D konformal radyasyonun dozimetrik karşılaştırmalarını gerçekleştiren çalışmaların yanı sıra randomize çalışmalar, tanjansiyel IMRT'nin göğüste doz homojenliğini iyileştirdiğini ve karşı memeye ve kalbe dozu düşürdüğünü göstermiştir (49,50)

#### Tüm Meme Işınlama İçin Tanjansiyel IMRT

Tedavinin amacı yalnızca tüm memeyi tedavi etmek olduğunda, IMRT ters (inverse) veya ileri (forward) planlama ile tanjansiyel alanlar kullanılarak verilebilir. Forward planlamalarının bu şekilde bir algoritma kullanma yeteneği yoktur. Bu yüzden bir hedef hacim ve risk altındaki organ tanımını gerektirmezdir. Işın yoğunluğu profilleri, MLC segmentlerinin birleştirilmesiyle tasarlanmıştır. Hem ters (inverse) hem de ileri (forward) planlama teknikleri, geleneksel tekniklere kıyasla kritik organların korunmasının yanı sıra doz homojenliğinde önemli gelişmeler göstermiştir (51,52,53,54).

#### Ters (Inverse) Planlama ile Tüm Meme IMRT

Ters planlamalı tüm meme IMRT, herhangi bir nodal tutulum olmaksızın sağlam memeyi tedavi etmek için uygulanan ilk IMRT tekniğidir ve 1999 yılında Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde geliştirilmiştir. Alan düzenlenmesi, standart bir üç boyutlu plan için kullanılanla aynıdır. Radyasyon onkoloğu ipsilateral akciğer, kontralateral akciğer, kontralateral meme, kalp ve sol ventrikülü içeren PTV ve OAR'lerin kontürlerini belirler. Medikal fizikçi, optimizasyon sekmesinde hedef

hacim için reçete dozu ve doz homojenliği hedeflerini sisteme girer. Dinamik çok yapraklı kolimatör veya çoklu statik alanlı çok yapraklı kolimatör olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilebilir. Bu olaya step-and-shoot olarak denir. DMLC aktif iken , çok yapraklı kolimatör, radyasyon ışını açık gibi sürekli hareket eder. Step-and-shoot modunda, MLC farklı sayıda sabit açıklıklı şekil dizisinde hareket eder ve radyasyon yalnızca MLC istenilen pozisyona ulaştığında iletilir (55).

#### İleri (forward) Planlama ile Tüm Meme IMRT

Field-in-field planlama olarak da adlandırılan ileri IMRT planlama tekniği, on yıldan daha uzun bir süre önce William Beaumont Hastanesinde doz tekdüzeliğini iyileştirmek ve tanjansiyel tüm meme radyoterapisi ile akut deri toksisitesini azaltmak için geliştirilmiştir (56). Pignol ve arkadaşları tarafından çok merkezli bir randomize çalışma, bu tekniğin akut radyasyon dermatitini (deri iltihabı) azaltmada ve standart yöntemlere kıyasla yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğunu kanıtlamıştır (49). Bu çalışma, kamalı (wedge) planlama ile ileri planlı IMRT'yi karşılaştırdı. Kamalar (wedge) sayesinde plandaki sıcak noktaları tüm meme hacminin içinde olur.

Ters planlı tüm meme IMRT'sinde olduğu gibi, ileri planlanlama ile tüm meme IMRT'si için kullanılan alan düzenlemesi, iki karşıt tanjansiyel ışınla standart 3B konformal planlama ile aynıdır. İlk önce, aynı ağırlıkta alanlar için bir üç boyutlu doz dağılımı hesaplanır. Alanlar açık olduğundan, ışın modülasyonu yoktur. Memedeki doz dağılımı homojen olmaz. Memenin içindeki izodoz yüzeyler, ışının medial veya lateral alanın bakışında (Beam Eye View) yansıtılır. Bu izodoz yüzeyler tipik olarak % 100 ila % 120 arasında değişir. Bu sıcak bölgeleri MLC'ler ile kapatan alt segmentler oluşturulur. Her segmente bir ağırlık atanır ve bir doz dağılımı hesaplanır. Segment ağırlıkları, meme dokusunu yeterli kapsama alanından ödün vermeden sıcak noktaların en aza indirilmesi için optimum şekilde ayarlanır. Akciğer bloğu

segmentleri, hem medial hem de lateral tanjansiyel alanlara konulur. İleri planlanan IMRT, kamaların kullanımına kıyasla daha küçük sıcak noktalara neden olur (54).

#### Göğüs / Göğüs Duvarı ve lenf nodu Işınlaması için Çok Alanlı IMRT

Tüm meme ile birlikte kapsamlı nodal tedavi planlaması, sadece tüm meme radyoterapisinden daha karmaşıktır. Çünkü göğüs ve/veya göğüs duvarının yanı sıra supraklaviküler, infraklaviküler, aksiller düzeyler I ve II'yi ve internal mammary nodları (IMN'ler) içeren bölgesel düğümlerin tedavisinden oluşur. İlerlemiş meme kanseri hastalar göğüs duvarı, aksilla ve supraklaviküler lenf nodları kapsanmasını gerektirir. Hastanın anatomisine bağlı olarak, akciğer ve kalp maruziyetini en aza indirirken en uygun göğüs duvarı kapsamını elde etmek için tedavi tekniği kişiselleştirilmelidir.

Son on yılda, kontralateral profilaktik mastektomilerin ve bilateral meme rekonstrüksiyonunun artan kullanımı, bölgesel nodal ışınlaması gerektiren hastaların tedavi planlamasını da zora girmiştir. Multibeam IMRT, göğüs / göğüs duvarı ve bölgesel lenf nodlarını içeren hedef hacim etrafında 190–220° gantri açısıyla eşit aralıklarla yerleştirilmiş 9–11 ışın kullanır. Göğüs duvarı veya deri yüzeyinin kapsamını (coverage) iyileştirmek için göğüs / göğüs duvarına 3-5 mm'lik bir bolus yerleştirilir. Bolus tedavi alanlarına eklenir (56). Hedef etrafında yelpaze şeklinde çok sayıda ışın kullanmanın avantajı, kalp ve akciğer gibi kritik organların etrafındaki yüksek dozları dağıtırken hedefe uyumlu kapsama alanı oluşturmaktır. (56).

Multibeam IMRT'nin dozimetrik avantajlarına karşın, bu teknikle ilgili dikkat edilmesi gereken önemli bir durum ise toraksa verilen düşük dozdaki artıştır. Kalbe ve akciğere daha yüksek izodoz seviyeleri çok ışınlı IMRT ile 3B konformal planlamaya

göre daha sınırlı olsa da, 15 ve 5 Gy gibi daha düşük dozların kapsadığı normal dokuların hacminde bir artış vardır. Multibeam IMRT yalnızca kapsamlı nodal ışınlama gerektiren yüksek riskli meme kanseri hastalarında kullanılmalıdır (47).

Meme radyoterapisinde kullanılan teknikleri klinikler arasında değişim göstermektedir. Konvansiyonel üç boyutlu konformal radyoterapi (3DCRT) yerel kontrolün geliştirilmesinde başarılı olmuştur; fakat normal dokuda yan etkiler sakıncalı olmayı sürdürmektedir. İki alanlı, for-IMRT tekniği 3DCRT'ye göre bir seçenek olabilir. IMRT'nın ışın açıları 3DCRT'deki kullanılan ışın açılara benzerlik gösterir. Doz homojenliğini artırmak için 3DCRT doz dağılımındaki sıcak noktaları engellemek için manuel oluşturulan ek alanlar kullanılır.

Meme kanserinde biyolojik sorunların daha iyi anlaşılması, tedaviyle ilgili morbiditeyi düşürmeye ve tedavi sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olur. Ters planlanmış teknikler, doz dağılımındaki kısıtlamaların ve minimal dozun kritik yapılara kısıtlanmasının kullanıldığı çeşitli alanlarda etkilerini kanıtlamıştır (52,53).

Meme ışınlamalarında yüksek doz bölgelerini ve risk altındaki organların (OAR) dozlarını azaltmak ve daha homojen bir doz dağılımı elde etmek için Helikal TomoTherapy (HT) ve hacimsel modülasyonlu ark tedavisi (VMAT) gibi yeni tedavi tekniklerinden faydalanılabilir.

### Hacimsel Modüle Ark Tedavisi

Sol taraflı meme kanserinin radyoterapisi için YAAT uygulaması daha yenidir. Hacimsel modüle ark tedavisi, MLC, gantry rotasyonunun ve doz hızının aynı anda birlikte çalıştığı bir tekniktir. YART tekniğine göre VMAT, daha iyi hedef hacmi sarması ve homojenliği ile öne geçmiştir. Bununla birlikte VMAT, konformal tanjansiyel alan tekniklerine göre taraf akciğer dozlarını azaltmayı başarmıştır. VMAT tekniğinde kalp ve akciğer radyasyon dozunun, konvansiyonel alan tekniklerine kıyasla, özellikle karşı memede, düşük doz hacmi artırılmadan azalacağını gösteren çalışmalar vardır (56,57,17).

### Hedef ve Normal Doku için Doz Kısıtlamaları

Tüm meme radyoterapi (WBI) gören hastalarda, optimizasyondaki öncelikler, CTV hacminin en az % 95'i reçeteli dozun % 100'ünü ve PTV D95 ve V95  $\geq$  % 95'ini almalı kısıtlamalarından ödün vermeyecek şekilde olmalıdır. VMAT ile ortalama kalp dozu (MHD) parametreleri de solunum kontrol tekniklerinin kullanılıp kullanılmadığına bağlı olarak farklılık gösterir. Sol taraftaki tümörler için, VMAT ortalama kalp dozu (MHD) parametresi 8 Gy'nin altında tutulur, ancak derin inspirasyon nefesi tutma (DIBH) ile 1–3 Gy kadar daha da azaltılabilir. Özellikle, kalp dozu, Internal mammary nodların (IMN) kapsamı ve bireysel hasta anatomisinden büyük ölçüde etkilenir ve VMAT ve DIBH kombinasyonu ile 3–4 Gy'ye kadar düşürülebilir. Amaç, ortalama kalp dozu (MHD), maksimum doz ve V25 Gy üzerindeki kısıtlamaları karşılarken Internal mammary nodları da dahil etmektir. Diğer kritik organların doz kısıtlamaları ise şöyledir: LAD maksimum dozu < 50 Gy , özofagus max dozu < 50 Gy , brakial pleksus max dozu < 55 Gy (58,59).

## 2.5. Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Bilgisayarlı tomografi x ışını kullanılarak vücudun incelenen bölgesinin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik teşhis yöntemidir. Bilgisayarlı Tomografi, x ray ile bilgisayar teknolojisi ile bütünleşmesidir. Bir BT kesiti oluşturabilmek için, kesit düzlemindeki her noktanın x ışınını zayıflatma değerini bilmek gerekir. Bu değerler, kesit düzleminin çepeçevre her yönünden x ışını geçirilerek yapılan çok sayıdaki ölçümün güçlü bilgisayarlarla işlenmesi ile bulunur. Bulunan bu sayısal değerler, karşılığı olan gri tonlarla boyanarak kesit görüntüleri elde edilir. Kesit yaparak (tomografi) süper pozisyonları (üst üste gelmeleri) ortadan kaldırır, incelenen bölgenin daha iyi görüntülenmesini sağlar. Dokulardaki yoğunluk farkını çok iyi saptar. Bir röntgen üzerindeki yoğunluk farklılığı yaklaşık 20 iken bilgisayarlı tomografide 2000 veya daha fazladır. Bu nedenle röntgenle seçilemeyen ödem, hematoma gibi yumuşak doku yoğunlukları bilgisayarlı tomografide çok iyi görüntülenir. İntravasküler kontrast madde vererek dinamik çalışmada akım incelenebilir. Yöntemin uygulamada hiçbir sınırlaması yoktur. İncelenen kesitlerdeki tüm yapılar görüntülenebilir (60,61,62).

## 2.6. Lineer Hızlandırıcılar

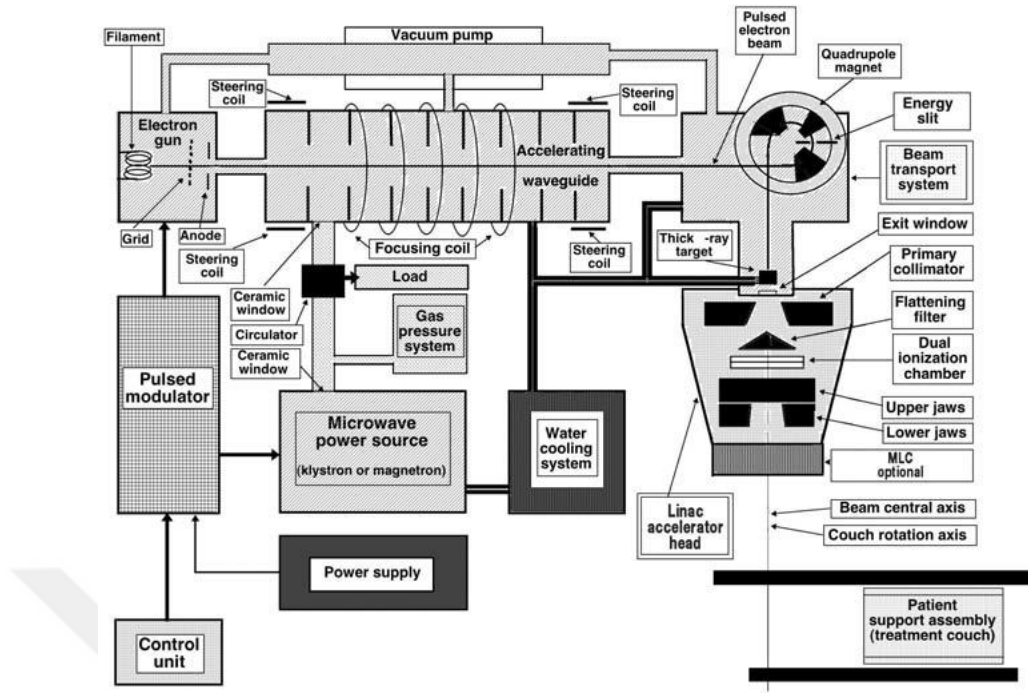
Tıbbi linaklar,  $10^3 - 10^4$  MHz frekans aralığında mikrodalga radyofrekans alanları kullanarak elektronları 4-25 MeV arasında kinetik enerjilere kadar hızlandıran makinelerdir. Bir linakta elektronlar, hızlandırıcı dalga kılavuzları adı yapılar hızlandırılır. Elektronlar, düşük potansiyel farkından dolayı doğrusal bir yol izler. Hızlandırıcı dalga kılavuzlarındaki güçlü radyofrekans alanları, magnetron ve klystron adı verilen boşaltılmış cihazlarda elektronların yavaşlaması işlemi ile ortaya çıkar (63,64,65).

Sağlıkta kullanılmak amacıyla birkaç çeşit lineer hızlandırıcı vardır. Bazı lineer hızlandırıcılar 4 - 6 MV aralığında X ışınları sağlar. Bazı lineer hızlandırıcılar ise birçok MV enerjilerinde hem X ışınlarını hem de elektronları sağlar.

Linaklar izomerkezli olarak birleştirilir. İşletim sistemleri cihazın beş bölümüne ayrıştırılır. Bunlar: gantry, gantry standı, modülatör kabini, tedavi masası ve kontrol konsolu. Hızlandırıcı dalga kılavuzunun uzunluğu 4 MeV'de 30 cm ile 25 MeV'de 150 cm arasında değişir. Yani elektronun kinetik enerjisine göre değişiklik gösterir. Modern bir tıbbi linakın ana ışını oluşturan bileşenleri genellikle altı sınıfa ayrılır: (Şekil 2.6.)

- a) Enjeksiyon sistemi;
- b) Radyofrekans (RF) güç üretim sistemi;
- c) Hızlandırıcı dalga kılavuzu;
- d) Yardımcı sistem;
- e) Işın taşıma sistemi;
- f) Işın kolimasyonu ve ışın izleme sistemi.

Megavoltaj elektron enerjilerinde, X ışını hedefinde üretilen bremsstrahlung fotonları en üst levelere çıkar. Foton ışını, elektron ışını yönünde üretilir. Elektron tabancası ve X ışını hedefi, hızlandırıcı dalga kılavuzunun bir bölümünü oluşturur. Düz foton demeti üretilir. En basit linaklar izosentrik olarak monte edilmiş 4 veya 6 MV enerjiji fotonlar üreten makineleridir. Elektron tabancası hızlandırıcı dalga kılavuzuna yerleştirilmiştir. Böylece ışın iletimi gerektirmez ve elektron terapi seçeneği sunar. Elektron demetini hızlandırıcı dalga kılavuzundan x ışını hedefine ulaştırmak için bir ışın taşıma sistemi kullanılır (63,64,65).



Şekil 2.6. Medikal Lineer Hızlandırıcı

### 2.6.1. Enjeksiyon sistemi

Enjeksiyon sistemi, elektron tabancası adı verilen elektrostatik hızlandırıcıdır. Linaklarda elektron kaynağı olarak iki tip elektron tabancası kullanılmaktadır: Diyot tipi; Triyot tipi. Her ikisi de ısıtılmış bir filaman katodu ve delikli topraklanmış şekilde bir anot içerir.

Elektronlar, ısıtılmış katottan ısıl olarak indüklenmiş bir şekilde yayılır ve bir ışına odaklanır. Hızlandırıcı dalga kılavuzuna içine girmek için anoda doğru hızı arttırılır. Elektrostatik alanlar, katoda iletilen negatif bir atım şeklinde modülatörden sağlanır. Triyot tabancasının ızgarası anodun akımını kesmek için negatif değerde tutulur.

Hızlandırıcı dalga kılavuzunda elektron enjeksiyonu voltaj atımları ile kontrol edilir (63,64,65).

## **2.6.2. Radyofrekans güç üretim sistemi**

Elektronları hızlandırmak için hızlandırıcı dalga kılavuzunda kullanılan mikrodalga radyasyonu, iki ana bileşenden oluşan radyofrekans güç üretim sistemi sayesinde üretilir: radyofrekans güç kaynağı ve atımlı bir modülatör.

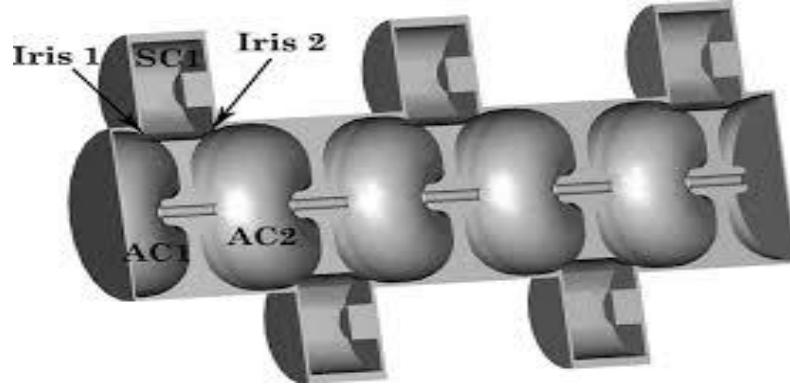
Radyofrekans güç kaynağı magnetron veya klystrondur. Her ikisi de, vakumlu bir alanda elektron hızlanması ve yavaşlaması kullanan cihazlardır. Her iki tip de ısıtılmış katottan elektron emisyonu kullanır. Elektronları elektrostatik alanda anoda doğru hızlandırır.

RF güç kaynağı ve enjeksiyon sistemi için gereken yüksek voltaj, yüksek akım, kısa süreli atımlar, bir modülatör tarafından çıkarılır. Atımlı modülatörün devresi, lineer hızlandırıcı kurulum tasarımına bağlı olarak tedavi odasında, tedavi odasının yanındaki özel bir mekanik odada veya linak kontrol odasında bulunan modülatör kabininde bulunur. Magnetron, elektron hızlanması için kullanılır. Klystron ise düşük güçlü radyofrekansı yükselten bir RF güç amplifikatörüdür (63,64,65).

### 2.6.3. Hızlandırıcı dalga kılavuzu

Dalga kılavuzları, mikrodalgaların iletilmesinde kullanılan dikdörtgen veya dairesel enine kesite sahip içi boşaltılan veya gazla doldurulmuş metalik yapılardır. Linaklarda iki tip dalga kılavuzu kullanılır: radyofrekans güç iletim dalga kılavuzları ve hızlandırıcı dalga kılavuzları. Hızlandırıcı dalga kılavuzu, merkezde dairesel deliklere sahip tüp boyunca eşit mesafelerde yerleştirilmiş bir yapıdır. Bu diskler, bir dizi silindirik boşluktan oluşur.

Hızlandırıcı dalga kılavuzu, elektronların serbestçe yayılmasını sağlamak için boşaltılır. Hızlandırıcı dalga kılavuzunun boşlukları iki amaca hizmet eder: Mikrodalganın gücünü komşu boşluklar arasında birleştirmek ve dağıtmak; Elektronların hızlanması için uygun bir elektrik alanı düzeni sağlamak. Elektronların hız kazanması için iki tip hızlandırıcı dalga kılavuzu geliştirilmiştir: Hareketli dalga yapısı ve duran dalga yapısı. Hareket eden dalga yapısında, mikrodalgalar dalga kılavuzunun yüksek enerji ucuna doğru yayılır. Bu konfigürasyonda, dört boşluktan sadece bir tanesi herhangi bir anda elektron hızlanması için uygundur ve yayılma yönünde bir elektrik alanı sağlar. Duran dalga yapısında, hızlandırıcı dalga kılavuzunun her bir ucu mikrodalganın gücünü yansıtmak için bir iletken disk ile sonlandırılır ve bu da dalga kılavuzunda duran dalgaların birikmesine neden olur. Bu konfigürasyonda, her zaman ikinci boşluk elektrik alanı taşımaz ve bu nedenle elektronlar için enerji kazancı üretmez. Bu nedenle, bu boşluklar sadece bağlantı boşlukları olarak işlev görür ve dalga kılavuzu yapısının yanına hareket ettirilebilir, bu da hızlandırıcı dalga kılavuzunu etkili bir şekilde % 50 kısaltır (Şekil 2.6.3) (63,64,65).



**Şekil 2.6.3.** Hızlandırıcı dalga kılavuzunun enine kesiti.

Mikrodalga Güç İletimi: RF jeneratörü tarafından üretilen mikrodalga gücü, atmosfer basıncının iki katı olan dielektrik gaz (Freon veya sülfür heksaflorür, SF<sub>6</sub>) ile basınçlı hale getirilir. Radyofrekans güç iletim devresine eklenmesi gereken önemli bir parça, gücü jeneratörden hızlandırıcı dalga kılavuzuna ileten bir sirkülatördür. Buna karşın ters yönde hareket ederek yansıyan ışınımına karşı dayanıklıdır.

#### **2.6.4. Yardımcı sistem**

Linak yardımcı sistemi, lineer hızlandırıcıyı bir bütün olarak çalışmasına olanak verir. Bu yardımcı sistem dört bölümden oluşur: Hızlandırıcı kılavuzda ve RF jeneratöründe  $10^{-6}$  torr basınç üreten vakumlu pompalama sistemi; Makineyi soğutmak için kullanılan su soğutma sistemi; Hava basıncı sistemi; Sızıntı radyasyona karşı koruma (63,64,65).

## 2.6.5. Işın taşıma sistemi

### Elektron Demetinin Taşınması

Düşük enerjili linaklarda hedef, hızlandırıcı dalga kılavuzuna yerleştirilir ve hızlandırıcı dalga kılavuzu ile hedef arasında ışın iletimi gerekmez. 6 MeV üzerindeki enerjilerde çalışan linaklarda hızlandırıcı dalga kılavuzlarının düz montajı çok uzun olduğu için bükme mıknatısları kullanılır. Hızlandırıcı dalga kılavuzu ganrtı dönüş eksenine paralel olarak monte edilir. Elektron bükme için üç sistem geliştirilmiştir: 90° bükme; 270° bükme (akromatik) ve 112.5° (slalom) bükmedir.

Orta ve yüksek enerjili lineer hızlandırıcılarda, elektron demeti taşıma sistemi kullanılır. Sistem, bükme mıknatıslarından oluşur. Hızlandırılmış elektronların yönlendirilmesi ve odaklanması için bobinler kullanılır. Bu bobinler ışın taşıma sisteminin bileşenlerini oluşturur (63,64,65).

### Linak Tedavi Başlığı

Linak kafasında, foton ve elektron ışınlarının izlenmesini, şekillendirilmesini ve üretimini etkileyen birçok parçalar vardır. Elektron tabancasından çıkan elektronlar, hızlandırıcı dalga kılavuzunda istenen kinetik enerjiye kadar hızları arttırılır. Dördüncü veya beşinci nesil linakların tipik bir başlığında bulunan önemli bileşenler şunlardır: Geri çekilebilir x-ışını hedefleri; Düzleştirme filtreleri ve elektron saçılım filtreleri; Birincil ve ayarlanabilir ikincil kolimatörler; Çift iletim iyonizasyon odaları; Işığı tanımlayan bir alan ve telemetre; Geri çekilebilir kamalar (wedge); MLC.

Foton ışınları hedefte üretildikten sonra düzleştirici filtreden geçirilir (target–flattening filter). Hedef ve düzleştirici filtre elektron demetlerinin önünden çekilerek klinik elektron ışınları üretilir. Işın tek veya çift saçılma filtresi ile saçılır. Elektron ışınlarını saçılmasını önlemek için aplikatörler kullanılır.

Birincil kolimatör, iki üst ve iki alt bağımsız çeneden oluşan ve linak izomerkezinde maksimum  $40 \times 40$  cm<sup>2</sup> boyutunda kare veya farklı boyutlarda dikdörtgen alanlar tanımlar. İkili iletim iyon odaları, foton ve elektron ışınımın çıkışını ile birlikte radyal (yarıçapsal) ve transvers ışının sabit bir şekilde izlenmesi için kullanılır. Işığı tanımlayan alan ve telemetre, hastayı referans işaretleri kullanarak tedavide doğru şekilde konumlandırmak için uygun görsel yöntemler sağlar (63,64,65).

#### Linakta Foton Demeti Üretimi

Linaktan yayılan klinik foton ışınları bir X ışını hedefinde üretilir ve düzleştirici filtre (flattening filter) kullanılır. 15 MeV altındaki elektron enerjilerinde (foton ışını enerjileri 15 MV) en uygun hedefler yüksek atom numarası Z'ye sahipken, 15 MeV üzerindeki elektron enerjilerinde (15 MV üzerindeki foton ışını enerjileri) en uygun hedefler düşük atomik Z sayısına sahiptir. İdeal düzleştirme filtreleri (flattening filter), ışın enerjisine bakılmaksızın düşük Z değerine sahiptir (63,64,65).

#### Linakta Elektron Demeti Üretimi

Yüksek enerjili linakların çoğunluğu, tek veya çift foton enerjileri sağlamanın yanı sıra, 6 ila 30 MeV aralığında birkaç elektron ışını enerjisine sahiptir. Elektron, berilyumdan yapılmış ince bir pencereden, içi boşaltılmış ışın taşıma sisteminden

çıkır. Bu perncere, düşük atom numarası Z ile ışın saçılımını ve bremsstrahlung üretimini en aza indirir (63,64,65).

### 2.6.6. Işın kolimasyonu

Modern bir linakta, foton ışını kolimasyonu iki kolimatör cihazı ile gerçekleştirilir. Birincil kolimatör; İkincil hareketli alan boyutunu tanımlayan kolimatörler ve alanı şekillendiren çok yapraklı kolimatördür. Elektron demetlerinde birincil ve ikincil kolimatörlere ek olarak ışın kolimasyonu için aplikatörler (koniler) kullanılır.

İkincil ışın kolimatörleri, ikisi üst ve iki kolimatörün alt kamalarını oluşturan dört bloktan oluşur. Linak izomerkezde dikdörtgen veya kare alanlar sağlayabilir, alan boyutu birkaç milimetreden 40 cm'ye kadar çıkabilir. Modern linaklar bağımsız (asimetrik) jawlar içerir. MLC'ler, linak doz iletme teknolojisine yeni bir gelişmedir.

Çok yapraklı kolimatörlerde yaprak sayısı giderek yükselmektedir.  $40 \times 40 \text{ cm}^2$  'ye kadar olan alanı kadar genişler. 120 yapraklı (60 çift) olup bilgisayar kontrollüdür. ayrıcaMLC'ler, step and shoot modunda veya sürekli dinamik (continuous dynamic) modda yoğunluk ayarlı alanların üretilmesinde çok önemli yeri vardır (63,64,65).

### 2.6.7. Doz monitor sistemi

Radyasyon dedektörlerinin tipi, monitör ünitelerinin (MU) görüntülenmesi, radyasyonun sonlandırılması ve ışın düzlüğünün ve doz oranının izlenmesi ile ilgili standartlarla ilgilidir. Doz monitor odalarının yerleri, flattering filtre ile sekonder kolimatör arasındadır.

Hastanın güvenliği için, linak dozimetri sistemi iki ayrı sızdırmaz iyon odalarından oluşur. Birinci kısım, hasta tedavisi sırasında çalışmaz ise, ikinci kısım ışınlamayı yapıp tedaviyi sonlandıracaktır. Her iki iyon odası çalışmaz lineer hızlandırıcının zamanlayıcısı , hastaya minimum doz aşımı verir. Ve ışınlamayı sonlandırır.

Odanın elektrometre devresinin hassasiyeti, 1 MU, 10 x 10 cm<sup>2</sup>'lik 100 cm'de kaynak - yüzey mesafesinde (SSD) bir alan ile ışınlandığında merkezi ışın ekseninde maksimum doz derinliğinde bir su fantomunda verilen 1 cGy'lik doza karşılık gelecek şekilde ayarlanır. Kullanıcı tarafından önceden ayarlanmış MU sayısına ulaşıldığında, birincil iyon odası devresi, lineer hızlandırıcıyı kapatır ve hastaya veya fantoma doz iletimini sonlandırır. Yeni bir ışınlama başlatılmadan önce MU sıfırlamak gerekir. Ayrıca, yeni MU'lar seçilinceye kadar ışınlama mümkün değildir.

Doz monitor sistemi ışın enerjisi, düzlük ve simetri gibi diğer çalışma etkenlerini de izler. Bu bölünmeyi elektron ışınını hızlandırıcı dalga kılavuzu, ışın taşıma sistemi ve hedef veya saçılma filtresini yönlendirmek için otomatik geri besleme devrelerinde

kullanılan sinyallerle gerçekleştirir. Böylece ışın düzlüğü (beam flatness) ve simetrisi (symmetry) sağlanır.

Linaklar, ölçülen doz oranı, teknik makine açıklamasında belirtilen maksimum değerini iki katını aştığında, makinenin sürekli doz hızını görüntüleyen ve ışını sonlandıran bir izleme sistemi ile donatılmalıdır (63,64,65).

## 2.7. Homojenite ve Konformite İndeksleri

Konformite İndeksi (Conformity Index)

Hedef hacme tanımlanan dozun hedef hacmi ne kadar kapsadığının ölçüsünü veren indeks değeridir. Tanımlanan izodoz yüzeyinin hacminin (PIV) hedef hacme (TV) oranı olarak PITV oranı hedef hacmin kapsama oranını veren konformite değeridir.

$$PITV = \frac{PIV}{TV}$$

İdeal planda yani hedef hacmin tanımlanan doz değerinin izodoz yüzeyi ile tam olarak kapsadığı ideal durumda konformite değeri 1 olur. 1993 yılında RTOG, ICRU 50 ve 62 raporlarında IMRT plan değerlendirmesinde konformite indeks değerinin tanımıyla ilgili tartışmalar getirmiştir. Bu raporlarda CI tanımlanırken, hedef hacme tanımlanan doz izodozunun kapsadığı PTV hacminin (VRI), hedef hacme (TV) oranı olarak ifade edilen “Conformity Index (CI)” tanımı kullanılmıştır.

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

CI değeri 1 olduğu durumda PTV kapsanması optimumdur ve PTV, TV hacmini tamamen kapsar. Eğer  $V_{RI}$  , TV'den küçük ise yani PTV'nin bir kısmı istenilen dozu almıyorsa  $CI < 1$  olur. Eğer  $V_{RI}$  , TV'den büyük ise sağlıklı dokular hedef hacmin alması gereken doza maruz kalıyor demektir. Bu durumda  $CI > 1$  olur. Tanımlanan indeks değeri ile hesaplamada hacimler eşit olup ,  $CI = 1$  olduğu durumda  $V_{RI}$  ve TV hacimlerinin yerleşimleri farklı olabilir. Yani bu formülle hesaplanan CI değeri 1 olsa dahi PTV hacmi istenilen doz ile kapsamıyor hatta PTV dışında bir bölgede PIV'nin oluşma olasılığı olduğu için her bir kesitte izodoz eğrileri kontrol edilmelidir.

Tanımlanan CI değerlerinin çoğu hedef hacim ile tanımlanan doz arasındaki ilişkiyi hesaplamaya çalışırken , tek bir PTV ve tanımlanan dozun tek olduğu durumlar için hesaplanmıştır. Klinik durumlarda plan karşılaştırması yapılırken hangi CI hesaplamasının kullanılacağı karşılaştırılacak planın tekniğine, hedef hacim farklılığına ve sayısına , tanımlanan doz farklılığına göre belirlenmelidir. Ayrıca unutulmaması gereken bir nokta da CI değeri ideale yakın olan bir planın tedavi planı olarak seçilirken , klinik şartlara , kolimatör, tedavi masası ya da gantry çarpışması gibi teknik şartlara ve hastaya özel durumlara uygunluğuna bakılmalıdır.

#### Homojenite İndeksi (Homogeneity Index – HI)

DVH eğrileri PTV , CTV gibi hedef hacim içindeki doz homojenitesini değerlendirme de oldukça yararlıdır. Hedef hacmin tanımlanan doz ile homojen olarak kapsanması , PTV içinde tedavi etkinliğini negatif etkileyecek soğuk noktaların değerlendirilmesi planın klinik etkinliği ile doğrudan ilgilidir. Konvansiyonel planlarda PTV içerisindeki homojenitenin ölçüsü olan “homojenite indeksi (HI)” değeri PTV hacmi içindeki maksimum doz değerinin ( $D_{max}$ ) tanımlanan doz değerine ( $D_p$ ) oranı olarak ifade edilir. HI değeri 1'e yaklaştıkça daha iyi homojeniteyi işaret

eder. Hedef hacim dozlarını değerlendirmek için CI değerine ek olarak HI değerine bakılması önerilmektedir. Yoon ve arkadaşları tarafından “Modifiye Homojenite İndeks” değeri (MHI) ise  $D_{95}/D_5$  ile hesaplanır. D95 ve D5 doz değerleri PTV'nin %95'nin ve %5'in aldığı dozları ifade eder. Literatürde homojenite indeksi için farklı hesaplama formülasyonları olsa da birbirlerine göre avantajları planlama tekniğine göre değişmektedir. Bu çalışmada kullanılan formül ise  $PTV_{V_{95}}/PTV_{V_{total}}$  'dır. Kullanılan bu formülün sonucu 1'e ne kadar yakınsa , tedavi planının o kadar homojen bir dağılım gösterdiğini ifade eder.



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Gereçler**

Bu çalışmada kullanılan gereçler aşağıda belirtilmiştir:

1. Siemens Somatom Force Bilgisayarlı Tomografi cihazı,
2. Varian Eclipse Bilgisayarlı Tedavi Planlama Sistemi,
3. Helikal Tomoterapi Tedavi Planlama Sistemi
4. Varian Vitalbeam
5. Tomoterapi HDA

##### **3.1.1. Siemens somatom force bilgisayarlı tomografi cihazı**

Çalışmada kullanılan tomografi görüntüleri Siemens'in Somatom Force cihazında çekilmiştir. Cihazın gantry çapı 80 cm'dir. Tedavi planlaması için bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınırken masanın düz olması gerekmektedir. Bunun için tomografi cihazının üzerine karbon fiber düz bir masa üstü yerleştirilir. Çünkü cihazın kendi masası hafif konkav şekillidir. Çekilen görüntüler bilgisayar ağı sayesinde Eclipse TPS sistemine gönderilir. Cihazın içinde 2 tane Vectron X-ray tüpü ve 2 tane de 3B saçılma önleyici özelliğine sahip kolimatörlü detektör vardır. Çekim enerji aralığı ise 70-150 kV olup kesit sayısı 384 (2x192)'tür. Maksimum tarama hızı 737 mm/s'dir (75).



**Şekil 3.1.1.** Siemens Somatom Force Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

### **3.1.2. Eclipse tedavi planlama sistemi**

Eclipse (TPS – Treatment Planning System) 3D konformal, volümetrik modüle ark tedavisi (VMAT), brakiterapi, elektron ve proton tedavisi dahil tüm standart tedavi modaliteleri için modern radyasyon tedavisi planlamalarının yapılabildiği bir tedavi planlama sistemidir. Eclipse tedavi planlama sistemi, klinikte çalışan doktor ve fizikçilerin hastaları için en iyi tedavi planlarını verimli bir şekilde oluşturmasını ve onaylamasını sağlar.

Eclipse, ARIA sistemi ile birleştirilmiştir. Böylece Eclipse'den alınan tedavi planlarına, hastanın elektronik sağlık kaydının bir parçası olarak klinikte ARIA bilgisayarlarında erişime açılabilir. Dicom sistemi sayesinde bilgi alışverişi yapabilmektedir. Bu yazılım, kullanıcının bilgisayarlı tomografi görüntülerini tedavi

planlama sistemine çevrimiçi olarak göndermesini ve bu veriyi kullanarak tedavi planı oluşturmayı ve planın değerlendirilmesini sağlar.

Bu çalışmadaki VMAT planları Eclipse (13.6) tedavi planlama sisteminde yapıldı. Aynı sistemde konturlar da yapıldı. Bu yazılım 3B Konformal, IMRT ve VMAT gibi tekniklerle tedavi planı oluşturmayı sağlar. Acuros XB, doz hesaplama algoritması olarak seçildi. PO (Photon Optimizer) algoritmasını kullanarak VMAT optimizasyonu yapıldı (82).

### **3.1.2.1. Acuros XB doz hesaplama algoritması**

Acuros XB algoritması, foton ışını tedavi planlamasının doğruluk ve hız gereksinimini tamamlamak için geliştirilmiştir. Eksternal foton radyoterapisinde, bazı heterojenlikler, doz alanlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Acuros XB, Lineer Boltzmann taşıma denklemini (Linear Boltzmann Transport Equation) çözmek için gelişmiş bir teknik kullanır ve bu heterojenliklerin doz hesaplamalarındaki etkilerini doğrudan açıklar. Acuros XB, lineer hızlandırıcılar tarafından üretilen tüm X-ışını ışınları (4 MV - 25 MV) için tedavi planlamasında Monte Carlo yöntemleriyle karşılaştırılabilir doğruluk sağlar.

Acuros XB hesaplamaları, RapidArc planında dozun hesaplanması bir plandaki alan sayısına minimum düzeyde duyarlıdır. Bunun etkisi, tek alanlı doz hesaplamaları Eclipse Analitik Anizotropik Algoritma (AAA) ile karşılaştırıldığında biraz daha yavaş olsa da, Acuros XB'nin RapidArc için önemli ölçüde daha hızlı olmasıdır. Acuros XB'ye, Eclipse DCF entegre olmuştur (76).

### 3.1.2.2. Photon optimizer (PO) algoritması

Photon optimizer (PO) algoritması, Eclipse tedavi planlama sistemi (TPS) versiyon 13.5'te IMRT ve VMAT optimizasyonlarını iyileştirmek için Varian tarafından yayınlandı. PO, statik alan IMRT için kullanılan DVO ve önceki Eclipse'ten YAAT planları için kullanılan PRO ile birleştirir. Hem PRO hem de PO algoritmaları YAAT planları gerçekleştirebilirler. Hem PRO hem de PO algoritmaları kontrol noktaları kullanılarak tanımlanır. Planı optimize etmek için çok çözünürlüklü bir yaklaşım kullanılır. Çok çözünürlüklü doz hesaplama (MRDC) algoritması, nokta bulutu tabanlı bir model kullanır. Bu model sayesinde aşamalı doz hesaplama doğruluğunu artırılır. Optimizasyon süreci, doz hesaplama bölümlerinin sayısının her seviyede aşamalı olarak arttığı dört çoklu çözünürlük seviyesinden geçer.

PO algoritmasının PRO algoritmasından temel farkı, PO algoritmasının yapıların, DVH hesaplamalarının ve doz örneklemesinin görüntü üzerinde tek bir matris kullanılarak uzamsal olarak tanımlandığı yeni bir yapı modeli uygulamasıdır. Matrisin voksel çözünürlüğü için sabit değerler kullanılır. Bu çözünürlük dilimlerdeki düzlemsel X ve Y çözünürlüğünü belirler. Bu matris, yapıların konumlarını ve doz örneklemesini tanımlar ve PRO algoritmasında daha önce kullanılan nokta bulutlarının yerini alır. Her voksel için belirlenen volüme ağırlıkları sayesinde DVH kullanılarak değerlendirilir. Eclipse TPS'nin versiyon 15.1'den sonraki sürümünde PO algoritması için bir iş akışı değişikliği yapıldı; Kullanıcıların VMAT optimizasyonundan önce alan açıklık şeklini kontrol etmesine izin verildi. Bu iş akışı, önceki Eclipse sürümünde desteklenmiyordu (77).

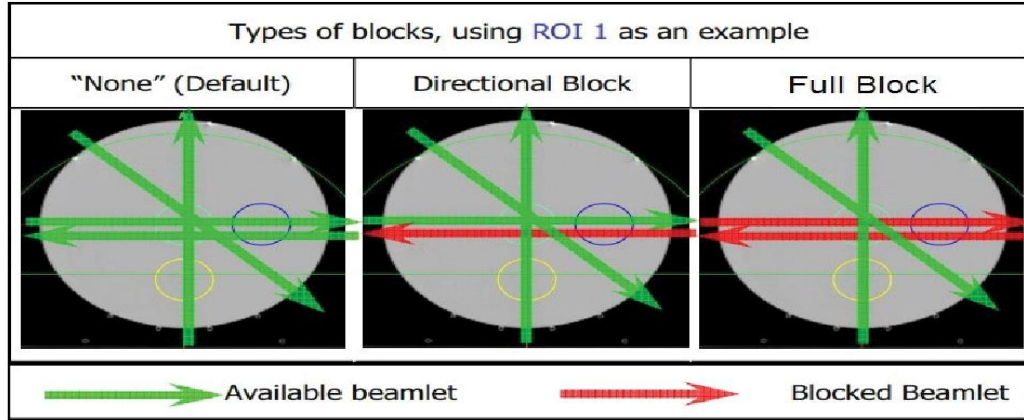
### 3.1.3. Helikal tomoterapi tedavi planlama sistemi (VoLO)

Tüm TomoTherapy planlama sistemleri ışın verisi girişi ve ışın modellemesinin devreye alma görevleri tomoterapi planlama sistemi için geçerli değildir. Işın verilerini görüntülemek için tedavi planlama sisteminde hiçbir araç (tool) yoktur. Planlama sisteminde iki MLC'ye özgü veri dosyası vardır. Bu veri dosyaları yaprak gecikmesini ve yaprağa özgü fluence output verilerini içerir. Her makine belirli bir y-jaw fluence output faktörleri setine sahiptir. Tüm Tomoterapi tedavi planlama sistemleri tarafından kullanılan 5 cm tedavi dilimi genişliği için doz çıkışı, ortak bir değerdir.

Tomoterapinin VoLO sistemi yalnızca planlama için kullanılır. Tomoterapi cihazlarında tedavi planları oluşturmak için başka hiçbir ticari tedavi planlama sistemi yoktur. Helikal tomoterapi planının oluşturulması sırasında planlama parametrelerinin seçilmesi gerekir. Her plan için modülasyon faktörü, pitch ve tedavi kesiti genişliğinin belirlenmesi gerekir. Üç tedavi dilimi genişliği vardır: 1,0, 2,5 ve 5,0 cm.

Pitch değeri, gantry dönüşü başına yatağın hareketinin tedavi dilimi genişliğine oranı olarak tanımlanır ve 1'den küçük olması önerilir. Doz homojenliğini arttırmak için 0.5'ten daha düşük aralık değerleri kullanılır. Tedavi dilimi genişlikleri, pitch değerleri ve eksen dışı mesafe ile dalgalanma efekti artar. Bu etkinin deneysel bir çalışması, tüm tedavi dilimi genişlikleri (treatment slice width) için, thread etkisinin boyutu ile pitch arasındaki ilişkinin  $0,86 / n$ 'ye eşit adım değerlerinde minimum içerdiğini göstermiştir. Burada n tam sayıdır.

Planlamada kama filtre blok, farklı alan boyutları, elektron enerjisi bulunmamaktadır. Yazılım yardımı ile kritik organlar ya kısmen ya da tamamen bloklanabilmektedir. Kısmi bloklamada risk altındaki organ sadece gelen demetin çıkışından ışınlamaya maruz kalırken tam bloklamada risk altındaki organ ne girişten ne de çıkıştan ışına maruz kalmamaktadır. (78)



Şekil 3.1.3. VoLO Planlamada kullanılan bloklama türleri

### 3.1.3.1. Collapsed cone doz hesaplama algoritması

Foton ışınları söz konusu olduğunda, üç boyutlu planlama sistemlerinde uygulanan en modern hesaplama algoritmalarından biri de Collapsed Cone (CC) gibi super-position/convolution teknikleridir. CC algoritması, hesaplama süresini klinik uygulama için kabul edilebilir seviyelere indiren radyasyon fiziğinde çeşitli yaklaşımlar uygular. Su gibi homojen ortamlar için, bu hesaplama algoritmalarında doğruluk açısından çok fazla fark yoktur. Heterojen ortam için, sudan elektron yoğunluğundaki farkı hesaba katmak için gerçek uzunluk yerine radyolojik yol uzunluğu kullanılır. Ancak alan geçişleri yani akciğer dokusu, deri girişi, düzensiz

alanlar ve yanal dengenin sağlanmasında zorluklar yaşanabilir. CC, doz biriktirme çekirdekleri (dose deposition kernels) ve birim kütle başına salınan toplam enerji arasında bir evrişim tekniğini içeren hacim odaklı bir algoritmayı ifade eder. Aynı zamanda, yanal enerji naklini de hesaba katabilir. Doku-hava geçişleri ve doku-kemik geçişleri gibi elektronik denge alanlarındaki doku heterojenliklerinin etkileriyle başa çıkabilir (79,80).

### **3.1.4. Varian vitalbeam**

Varian Vitalbeam cihazının enerji seçenekleri 6, 10, 15 MV FF ve 6 MV FFF'tir. Üstelik 6, 9, 12 ve 15 MeV gibi elektron ( $e^-$ ) enerjileri vardır. Doz hızı 6 MV'de en fazla 600 MU/dk iken 6 FFF'te 1400 MU/dk'dır. Alan boyutu 1x1 cm<sup>2</sup>'den 40x40 cm<sup>2</sup>'ye kadar açılır. Karşılıklı 60 adet olmak üzere toplam 120 adet MLC vardır. Bunların ortadaki 40 tanesi 0,5 cm genişliğinde kenarlardaki 10'ar tanesi ise 1 cm genişliğindedir. MLC'ler elektromotorlar ile sürülür. 3B, IMRT, VMAT, Konformal ark vb gibi tedavi teknikleri uygulanabilir. kV, MV, CBCT, Floroskopi Cine gibi IGRT yöntemleri vardır. Ayrıca RPM sistemi sayesinde solunum kontrollü tedavi uygulanabilir. (81)



**Şekil 3.1.4.** Varian Vitalbeam LINAC

#### **3.1.4.1. Gerçek zamanlı konum yönetimi sistemi (RPM)**

RPM, meme ve üst karın bölgeleri gibi alanlarda görüntüleme ve tedavi sağlayan video tabanlı bir sistemdir. Bu sistem hem solunumla aynı zamanlı görüntüleme hem de üç boyutlu gerçek zamanlı hasta konumu izlemesi sağlar. Hastaya herhangi bir zorluk yaşatmamaktadır. Serbest solunum dahil tüm klinik solunum protokollerine sahiptir (66).

Solunum – Senkronize Görüntüleme ve Tedavi : RPM sistemi, tümör yerinin hastanın solunum döngüsü ile bağlantısını sağlar. Hastanın karşısına konumlandırılmış bir kızılötesi izleme kamerası vardır. Hasta üzerine yerleştirilen işaretleyici, hastanın solunum düzenini ve hareket aralığını ölçer. Tümörün nasıl hareket ettiği

belirlendikten sonra, solunum döngüsünde maximum ve minimum eşik değerleri ayarlanır. Tümörün konumu bu eşik değerler içindeyse cihaz otomatik olarak hastaya ışın gönderir. Hastalar tedavi boyunca normal nefes alabilirler (67).

3B Gerçek Zamanlı Hasta Konumu İzleme : RPM sistemi marker bloğunun konumunu üç boyutlu olarak izler. Marker bloğunun ani bir hareketi, hastanın ve tümörün hareketini etkiler. Beklenmedik hareketi algılama yeteneği, tümöre doğru dozun verileceğine dair ek güven sağlar (3D gerçek zamanlı hasta pozisyonu izleme için altı noktalı işaret bloğu gerekir.) (68).

#### RPM Sisteminin Bileşenleri

Kızılötesi İzleme Kamerası : Bu bileşen, kızılötesi ışık yayan bir dizi LED ile donatılmış bir video kameradır. İşaret bloğundaki noktalar, kızılötesi ışığı kameraya iletir. Sistem daha sonra bu sinyali, karın hareketine karşılık gelen noktaların hareketini izlemek için kullanır (69).

İşaret Bloğu : Bu blok, bir tarafında 2-6 yansıtıcı nokta bulunan plastikten yapılmış bir kutudur. İşaret bloğu hastaya, genellikle göbük ve ksifoid arasında, izleme kamerasının görünümünde yerleştirilir. Görüntü alırken ve tedavi olurken aynı yere konulmalıdır. Bu işlem planlama ve simülasyon için yardımcı olacaktır. Üç boyutlu gerçek zamanlı hasta hareketini izlemek için bloğun altı noktalı olanı gereklidir (70).

Predictive Filtre : RPM sisteminin önemli bir parçası olan Predictive Filtre, hastanın nefes alma düzenini takip eder ve tahmin etmeye çalışır. Bir sonraki

hareketini öngörür. Hasta öngörülen solunum örüntü sırasında öksürür veya başka şekilde keserse, Predictive Filtre kesintiyi algılar ve RPM anında ışını kapatır (71,72).

### 3.1.5. Tomoterapi HDA

Çalışmada kullanılan tomoterapi cihazının enerjisi 6 MV FFF'tir. Alan boyutları 1x40 cm<sup>2</sup>, 2.5x40 cm<sup>2</sup> ve 5x40 cm<sup>2</sup> olup MLC adedi 64'tür. İzomerkezde MLC'nin blokladığı alan 0.625cm<sup>2</sup>'dir. MLC binary olarak çalışır. Jawlar dinamiktir böylece alan başlangıcında ve bitişinde doz düşüşü daha hızlıdır. Açılıp kapanma süreleri mili saniyeler mertebesindedir. Doz hızı en fazla 800 MU/dk'dır. Tomohelikal (sarmal) ve Tomodirekt imrt tedavileri yapılabilir. Tomohelikal, tümörü hedeflemek için ayrı ayrı optimize edilmiş binlerce demetçik (beamlet) kullanarak sürekli 360 ° sarmal olarak IMRT tedavisinin iletimi sağlar. Tedavinin uygulanması sırasında, lineer hızlandırıcı, tedavi masası gantryden geçerken hasta çevresinde birden fazla sarmal dönüşü tamamlar. TomoDirect ise, farklı açılı, rotasyonel olmayan bir ışınlama modudur. TomoDirect, on iki adede kadar tümöre özgü gantry açısını tanımlayan tedavi planlarının oluşturulmasına izin verir. Solunum kontrol seçeneği mevcut değildir. Görüntüleme için MVCT kullanılır.

Radyoterapi alanında tomoterapi kavramı, Wisconsin Üniversitesi'nde 1990'ların başında tanıtıldı. Zaman geçtikçe birçok makale bu yaklaşımı kullanarak radyasyon dozu vermenin potansiyel faydasını göstermiştir. TomoTherapy HI ART, tedavi planlamasını, hasta pozisyonunu ve doz uygulamasını tek bir sistemde birleştirdi (73).

Konvansiyonel lineer hızlandırıcılar tarafından verilen klasik radyoterapide, radyasyon ışını ıraksak karakterindedir. İyonlaştırıcı radyasyon kaynaktan piramit şeklinde odaya yayılır. Radyasyon ışını sadece birincil alan kolimatörleri tarafından şekillendirilir. Işının eksenine dik olan piramidin tabanı tedavi alanının şeklini belirler. Böylece, radyasyon dozu tüm tedavi alanına hacimsel bir şekilde verilir.



**Şekil 3.1.5.** Tomoterapi Cihazı

Tomoterapi sisteminde, IMRT, CT tipi portal halkaya monte edilen ve linakın bir hastanın etrafında dönmesine izin veren 6 MV linak ile birlikte verilir. Işın kolimasyonu, aynı zamanda döner kızak üzerinde, linak hastanın etrafında dönerken radyasyon ışınının yoğunluğunu sürekli olarak modüle etmek için birbirine geçmeli iki set leaf bulunan bilgisayar kontrollü bir MLC ile gerçekleştirilir. Tedavi gerçekleşirken, masa, gantry'nin içerisine doğru kayar.

Sistem, herhangi bir zamanda hasta anatomisinin MVCT taramasını yapmak için tasarlanmıştır. MVCT görüntü verileri, lineer hızlandırıcıya monte edilen portal üzerinde dönen 738 elemanlı ksenon iyon odası dizisi ile elde edilir. Bu elde edilen görüntüler, hastanın her fraksiyondaki pozisyonunun hassas bir şekilde ayarlanmasını sağlar. Bir BT taraması, hasta hala tedavi pozisyonundayken tedavinin bir kısmından sonra hastaya verilen gerçek doz dağılımının bir değerlendirmesini de alabilir. (73,74) Tomotherapy HDA cihazında solunum kontrollü tedaviye olanak tanıyan herhangi bir sistem mevcut değildir.

### **3.2. Yöntem**

Çalışmada, Acıbadem Altunizade Hastanesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde daha önce geleneksel VMAT tekniği kullanılarak sol meme radyoterapisi almış 20 hastaya ait bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılmıştır. Burada her hastanın iki tane bilgisayarlı tomografi görüntüsü vardır: serbest solunumlu (free breathing) ve derin inspirasyon nefes tutma (DIBH). Hastaların daha önce alınan ve gerçek tedavilerinde kullanılan mevcut BT görüntüleri çalışmada kullanılmak üzere Eclipse TPS'ne yeniden yüklenmiş ve hedef hacim ile risk altındaki organlar iki BT görüntü seti için de konturlanmıştır.

VMAT ve HT planları Acıbadem Altunizade Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde bulunan TPS sistemlerinde oluşturulmuştur. Bir hastanın derin inspirasyon nefes tutma yöntemiyle çekilen BT görüntüleri kullanılarak yapılan VMAT planı Eclipse TPS'te oluşturulurken, aynı hastanın free inspirasyon BT görüntüleri kullanılarak yapılan HT planı ise VoLO sisteminde oluşturulmuştur. Ayrıca tüm planlama tekniklerinde tedavi şeması olarak 50,4 Gy (1,8 Gy/fraksiyon) uygulanmıştır.

### **3.2.1. Planlama öncesi yapılan işlemler**

#### **3.2.1.1. Bilgisayarlı tomografi görüntülerinin alınması**

20 hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüsü, sırt üstü (supin) pozisyonda çekilmiştir. Tüm BT çekimlerinde eğik düzlem kullanılmıştır. Hastaların anatomisine bağlı olarak eğik düzleme (meme board) 15 ila 20 derece arası açı verilmiştir. Tüm hastalar sol meme hastası olduğu için hastaların başları sağ tarafa çevrili ve sol meme tarafındaki kolu başının üstünde olacak şekilde pozisyon verilmiştir. Alınan BT kesitleri 3 mm kalınlıkta olup, görüntülerin alındığı alt, üst ve lateral sınırlar tüm meme ve kritik organların tamamını kapsayacak şekilde ayarlanmıştır. BT görüntülerin alt-üst sınırları en az Torakal-1 (T1) Vertebra ve Lumbar-1 Vertebra (L1) düzeyinden geçmektedir. Hastaların cildinde aynı düzlemde 3 farklı noktaya radyopak işaretleyiciler yerleştirilmiş ve bu işaretleyicilerin BT kesitlerinde görülebilmesi sağlanmıştır.

#### **3.2.1.2. Hedef hacim ve risk altındaki organların tanımlanması**

Radyolojik olarak görünen meme dokusu, aksilla ve supra lenf nodları hedef hacim (Clinic Target Volume - CTV) olarak tanımlanmıştır. 20 hastanın 12 tanesinde supra, aksilla ve lenf nodları vardır. Sol ön inen arter (Left Anterior Descending Artery - LAD), kalp, ipsilateral akciğer, kontralateral akciğer, kontralateral meme (karşı meme), özofagus ve spinal kord risk altındaki organlar olarak konturlanmıştır. Konturlama sırasında Radyoterapi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group- RTOG) atlası referans alınmıştır. VMAT ve HT teknikleri ile tedavi planlamaları hazırlanırken hedef hacim olarak CTV-meme ve CTV-lenf nodları toplanmış ve her yönde 5mm marj eklenerek oluşturulan PTV hacmi kullanılmıştır. PTV hacmi tüm hastalarda cildin 3mm altına çekilmiştir. Ayrıca VMAT planlarında cilt dozundaki düşüşü önlemek için sanal bir PTVcilt hacmi oluşturuldu. Konturlama

sırasında body, spinal kord ve akciğer gibi hacimler otomatik olarak sistem tarafından oluşturuldu ve manuel olarak düzeltildi. Tomoterapi planlarının konturları Eclipse sisteminde çizildi. Sonra Tomoterapi'nin planlama sistemine aktarıldı.

### 3.2.2. Tedavi planlarının yapılışı

#### 3.2.2.1. Planlar yapılırken hedeflenen doz değerlerinin belirlenmesi

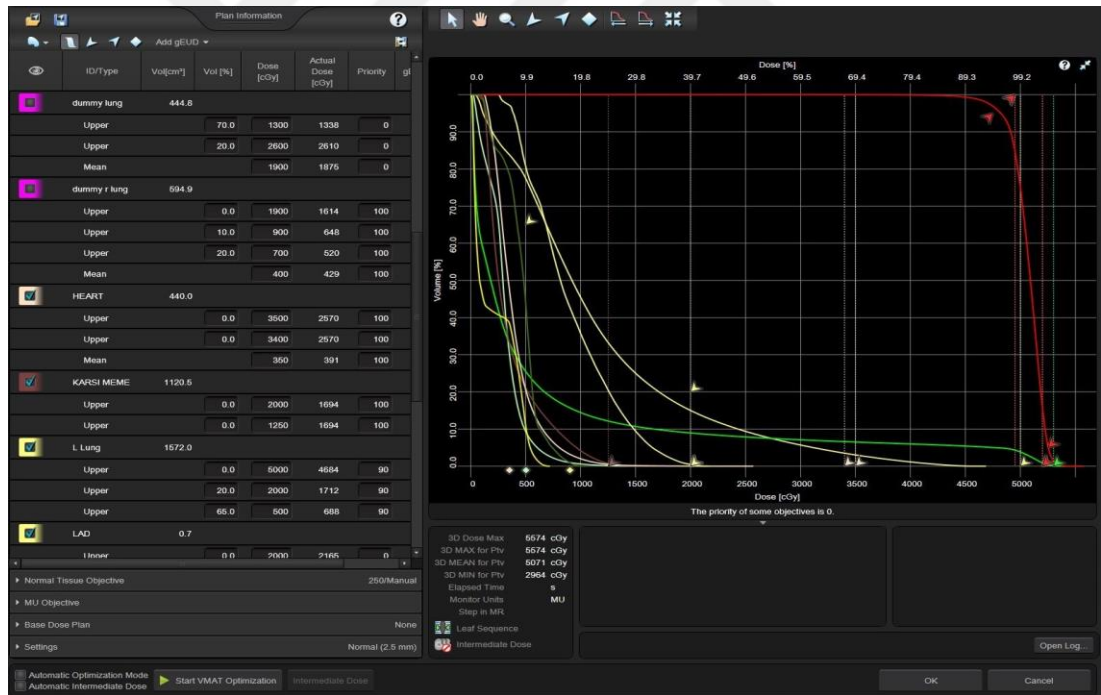
VMAT planları için konturlar derin inspiryum fazında çekilmiş bilgisayarlı tomografi görüntülerinin üzerinde çizilirken, HT planları için serbest solunumda çekilmiş bilgisayarlı tomografi görüntülerinin üzerinde çizilmiştir. Tüm planlar için PTV içindeki maksimum dozun %110'yi geçmemesi ve PTV'nin referans izodoz (tedavi dozu olarak verilen 50,4 Gy'in %95) tarafından yeteri kadar iyi sarılması kriteri dikkate alındı.

**Tablo 3.2.2.1.** Risk altındaki organlar (RAO) için hedeflenen doz sınırları.

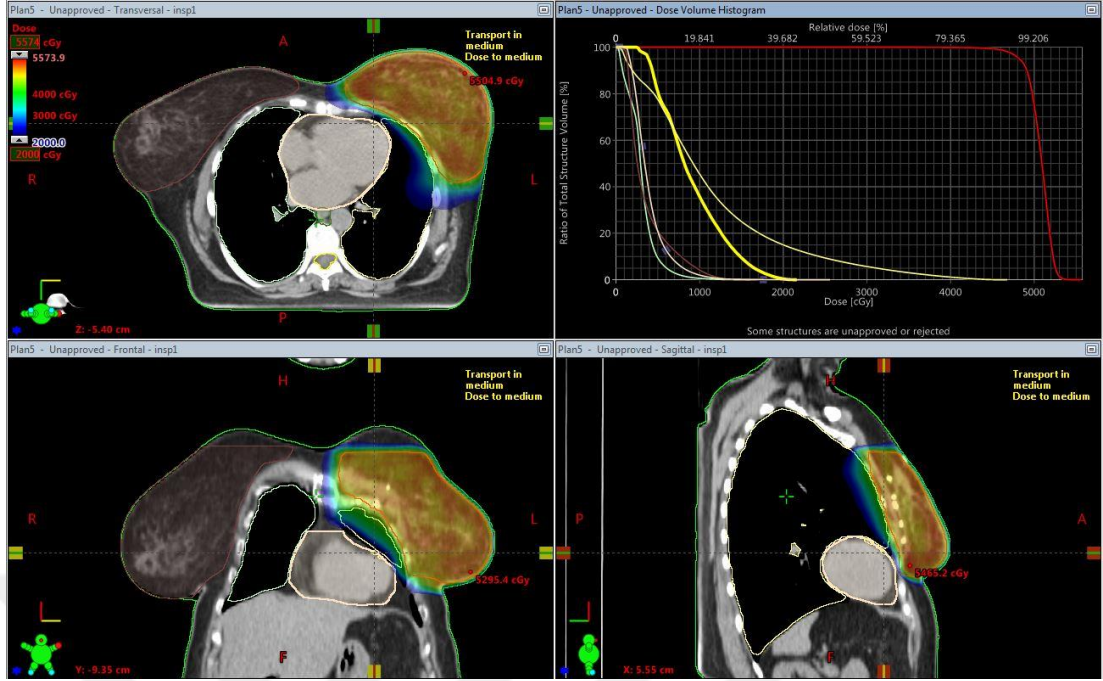
Kalp	$V_{25} < \%25$	$V_5 < \%20$	$D_{mean} < 5 \text{ Gy}$
İpsilateral Akciğer	$V_{20} < \%20$	$V_{10} < \%63$	$D_{mean} < 18 \text{ Gy}$
Kontralateral akciğer	$V_{20} < \%8$	$D_{mean} < 4 \text{ Gy}$	
Karşı meme	$D_{max} < 20 \text{ Gy}$		
LAD	$D_{max} < 35 \text{ Gy}$	$D_{mean} < 16 \text{ Gy}$	
Özofagus	$D_{max} < 50 \text{ Gy}$		
Spinal Kord	$D_{max} < 20 \text{ Gy}$		

### 3.2.2.2 VMAT planlarının yapılışı

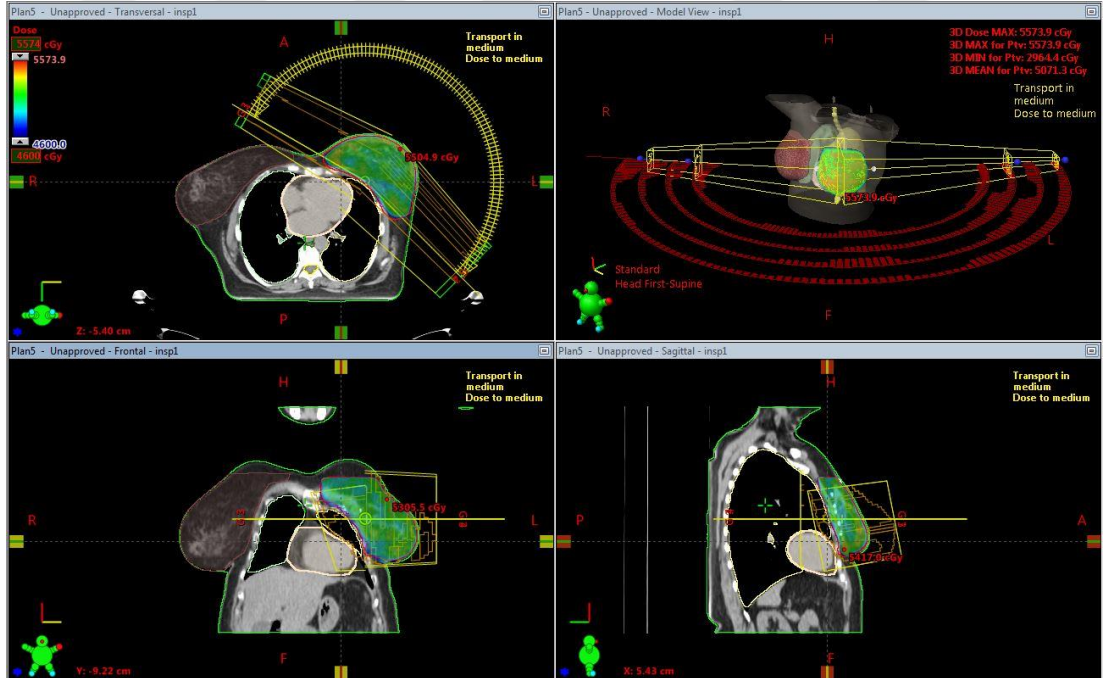
VMAT planları derin inspiryum fazında alınan BT görüntüleri üzerinde oluşturuldu. VMAT planlarında tedavi alanı olarak parsiyel 3 ark kullanıldı. Arklarda 10 derece kolimasyon açısı verildi. Arklara sol memeyi kapsayacak şekilde yaklaşık 300-320 dereceden 140-160 dereceye bir yay rotasyonu girildi. Alan boyutları tüm PTV'yi kapsayacak şekilde belirlendi. Enerjisi tomoterapi ile aynı olsun diye 6 MV seçildi. Alanlar belirlendikten sonra optimizasyon sekmesine geçildi. Optimizasyon işleminde, PTV hacminin verilen 50,4 Gy'lik dozun %95'ini alması ve risk altındaki organların almış oldukları doz sınırlamalarının geçmemesi sağlanmaya çalışıldı.



Şekil 3.2.2.2.1. VMAT Optimizasyon Ekran Görüntüsü



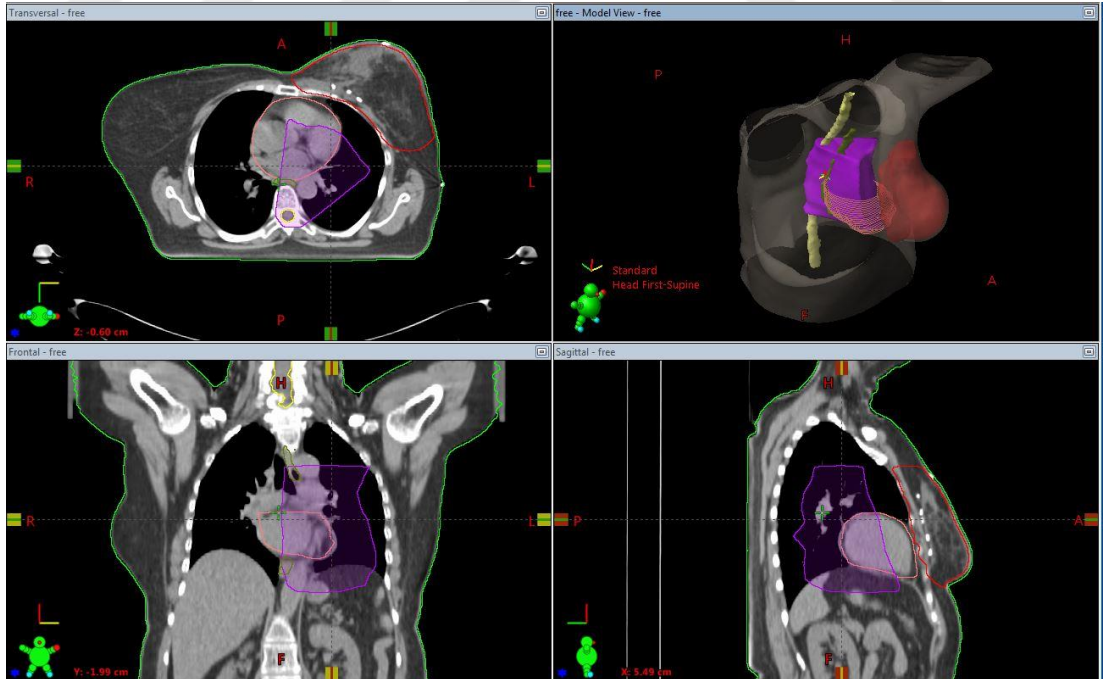
Şekil 3.2.2.2.2. VMAT Planında 20Gy Alan İzodoz Volümleri ve DVH



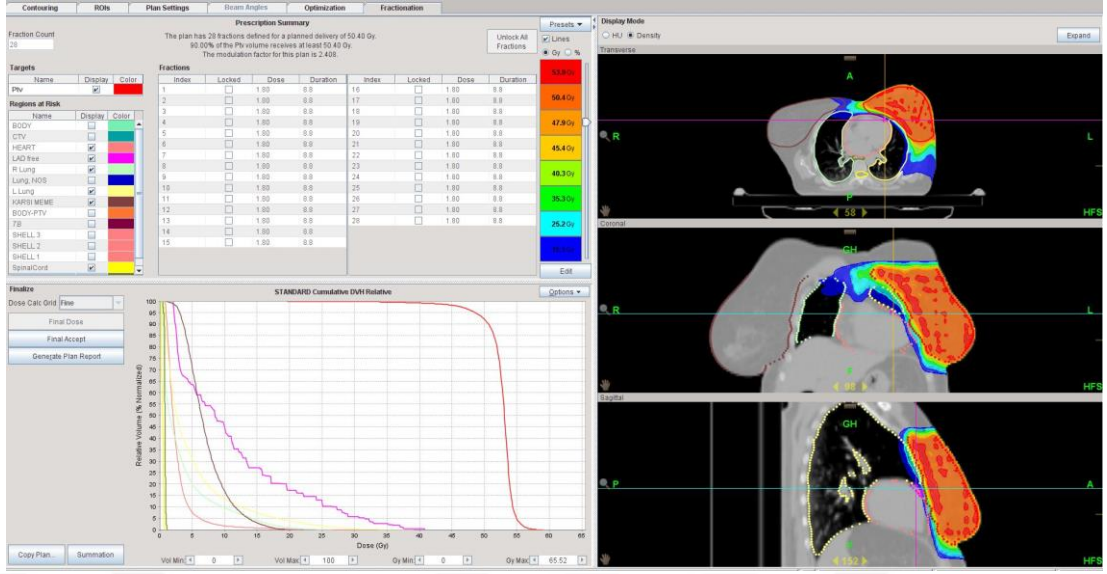
Şekil 3.2.2.2.3. VMAT Planında 46Gy Alan İzodoz Volümleri

### 3.2.2.3. HT planları

HT planlarında, VoLO yazılımı kullanılarak 5 cm alan genişliği, 0.287 pitch ve 2.5-4.0 modülasyon faktörü kullanılarak optimizasyon yapıldı. Risk altındaki organların korunabilmesi için Tears Block (TB) adında blok hacim oluşturuldu. Kritik organ dozlarını kontrol edebilmek için oluşturulan bu optimizasyon hacmi için tam bloklama kullanıldı. TB hacmi ise vertikal yönde PTV hacminin başladığı kesitten bittiği kesite doğru, PTV'den 3cm çekilerek konturlandı ve spinal kordu içine alacak şekilde çizildi. Planlamada yardımcı olması için shel yapısı oluşturuldu. Sheller body'nin içinde olacak şekilde PTV'den birer santim uzaklaşarak toplam 3 tane çizildi. Optimizasyon işleminde PTV hacminin verilen 50,4 Gy'lik dozun %95'ini alması ve risk altındaki organların da yukarıda belirttiğim doz değerlerini geçmemesi sağlanmaya çalışıldı.



Şekil 3.2.2.3.1. TB Hacim Ekran Görüntüsü



Şekil 3.2.2.3.2. HT Optimizasyon Ekran Görüntüsü

### 3.2.3. Tedavi planlarının karşılaştırılması

Tüm VMAT ve HT tedavi planlarının risk altındaki organ ve hedef hacim, karşılaştırılmasında Dose-Volume Histogramları (DVH) kullanıldı.

**Tablo 3.2.3.** Planların karşılaştırılmasında kullanılan terimler ve açıklamaları.

$D_{max}$ (Gy)	İlgilenilen yapıda, Gy cinsinden maksimum doz
$D_{mean}$ (Gy)	İlgilenilen yapıda, Gy cinsinden ortalama doz
$D_{\%2}$	PTV’de %2 ‘lik kısmın aldığı doz (Gy cinsinden)
$V_{pres}$ (%)	50,4 Gy doz alan PTV hacminin yüzdesi
$V_{47,88}$ (%)	47,88 Gy doz alan PTV hacminin yüzdesi
$V_5$ (%)	İlgilenilen yapıda, 5 Gy doz alan hacmin yüzdesi
$V_{10}$ (%)	İlgilenilen yapıda, 10 Gy doz alan hacmin yüzdesi
$V_{20}$ (%)	İlgilenilen yapıda, 20 Gy doz alan hacmin yüzdesi
$V_{30}$ (%)	İlgilenilen yapıda, 30 Gy doz alan hacmin yüzdesi
$D_{max}$ (Gy)	İlgilenilen yapıda, Gy cinsinden maksimum doz
$V_{40}$ (%)	İlgilenilen yapıda, 40 Gy doz alan hacmin yüzdesi

### 3.2.3.1. Hedef hacim verilerinin karşılaştırılması

İki farklı tedavi planlama tekniği için sol memede oluşan dozların değerlendirilmesinde, PTV’ye ait DVH’leri kullanılarak hedef hacme ait  $V_{105}$  (%),  $V_{prescription}$  (%),  $D_2$  (Gy) ,  $D_{47,88}$  (%) , HI ve CI verileri karşılaştırılmıştır.

### 3.2.4. İstatistiksel analiz yöntemleri

Çalışmada IBM’in SPSS Statistics programı kullanılarak ikili karşılaştırmalar için Wilcoxon Signed Ranks testi uygulanmıştır. Karşılaştırmaların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakılmıştır. Karşılaştırmaların anlamlı olabilmesi için  $p <$

0.05 olmalıdır. HT ve VMAT tedavi teknikleri arasındaki karşılaştırmalar elde edilen bu p değerine göre yorumlanmıştır.

### 3.2.5. Homojenite ve konformite indeksleri

Konformite Numarası (Conformity Number - CN)

Çalışmamızda Van't Riet ve arkadaşları, tarafından tanımlanan ve hem hedef hacim hem de sağlıklı doku terimlerini barındıran Konformalite Numarası (CN) olarak adlandırılan aşağıdaki formül kullanılmıştır. (84).

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

Burada;

TV: Hedef hacim,

$TV_{RI}$  : Tanımlanan doz ile kapsanan hedef hacim,

$V_{RI}$  : Referans izodoz hacmi olarak tanımlanır

Homojenite İndeksi (Homogeneity Index - HI)

Bu çalışmada ICRU 83 No'lu raporunda aşağıdaki gibi bir HI formülü kullanılmaktadır:

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

Burada ;

$D_{2\%}$  : Kümülatif DVH'de hedef hacmin %2'sinin almış olduğu doz,

$D_{98\%}$  : Kümülatif DVH'de hedef hacmin %98'in almış olduğu doz,

$D_{50\%}$  : Kümülatif DVH'de hedef hacmin %50'sinin almış olduğu doz olarak tanımlanır. (83)

## 4. BULGULAR

Çalışmada sol meme kanseri tanılı 20 hastanın Helikal Tomoterapi ve VMAT planları incelenmiştir. Elde edilen dozimetrik verilerle hedef hacimler  $V_{105}$  (%),  $V_{prescription}$  (%),  $D_2$  (Gy) ,  $D_{47,88}$  (%) , HI (Homojenite İndeksi) ve CN (Konformite Number) değerleri hesaplanmıştır. Bunun yanında riskli organların aldığı dozlar ve istatistiki veriler (standart sapma, ortalama, p değerleri) listelenmiştir.

### 4.1. Hedef Hacme (PTV) Ait Verilerin Sonuçları

**Tablo 4.1.** PTV'ye ait  $V_{105}$ (%) ,  $V_{prescription}$ (%) ,  $D_2$ (%) ve  $D_{47,88}$ (%) değerlerin ortalama , standart sapma ve p değeri gösteren değerler.

Metric Ort±SS	HT Ort±SS	VMAT Ort±SS	HT - P VMAT Değeri
$V_{105}$ (%)	2,95±2,544	2,81±2,031	0,086
$D_{2}$	5291,10 ± 75,25	5294,43±32 ,04	0,000
$V_{prescription}$ (%)	85,86±13,4 6	64,04±5,22	0,000
$D_{47,88}$ (%)	4961,10±57 ,59	4818,05±52 ,26	0,000
CN	0,856±0,13 8	0,630±0,07 5	0,000
HI	0,982±0,01 3	0,963±0,01	0,001

$V_{105}$ (%) değeri her iki teknikte oldukça birbirine yakın çıkmıştır ve teknikler arasında kolerasyon 0,05'ten büyük olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Buna karşın  $D_2$ (%) değeri hem HT tekniğinde hem de VMAT tekniğinde birbirleri ile anlamlı olarak 3cGy fark ile göz ardı edilebilir. Tablodaki en gözle görülen farklılık ise  $V_{prescription}$ (%) değerindedir. VMAT tekniğinde reçete dozunu

alan hacim %64 iken bu oran HT tekniğinde %85'tir ve bu tez çalışmasının önemli sonuçlarından biridir.  $D_{47,88}(\%)$  değeri ise her iki tekniğe bakıldığında Tomoterapi'nin hedef hacmi daha iyi sardığı görülüyor. Konformite indekslerinde Helikal Tomoterapi tekniği , VMAT tekniğini anlamlı olarak geride bırakmış ve 1'e yakın olan HT tekniği ile yapılan planlar hedef hacmi daha iyi kapsadı. Homojenite indeks değerlerine bakıldığında ise her iki teknikteki planlar da hedef hacmin tanımlanan doz ile homojen olarak kapsadığı anlaşılmaktadır.

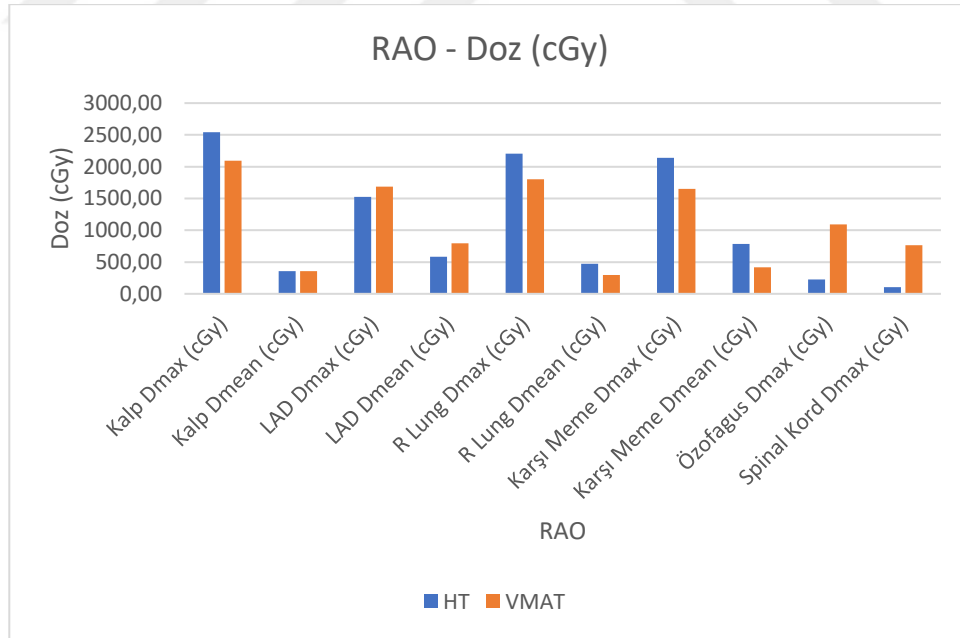


## 4.2. Kritik Organ Dozlarının Sonuçları

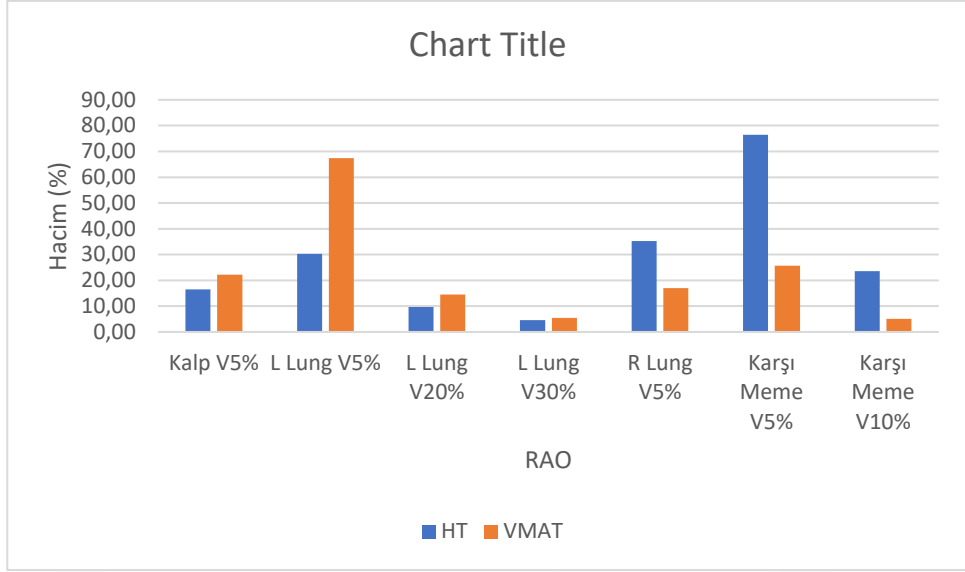
**Tablo 4.2.** Kritik organların ait  $V_{105}(\%)$  ,  $V_{Prescription}(\%)$  ,  $D_2(\%)$  ve  $D_{47,88}(\%)$  değerlerin ortalama , standart sapma ve p değeri gösteren tablo.

Metric Ort±SS	HT Ort±SS	VMAT Ort±SS	HT - VMAT P Değeri
Kalp Dmax (cGy)	2542,05±5 43,65	2094,09±3 97,95	0,003
Kalp Dmean (cGy)	356,95±97, 42	354,31±37, 55	0,000
Kalp V5%	16,53±6,55	22,18±12,6 3	0,073
L Lung V5%	30,22±7,84	67,33±5,08	0,000
L Lung V20%	9,67±3,08	14,55±2,05	0,000
L Lung V30%	4,53±1,87	5,51±1,65	0,062
L Lung V40%	1,31±0,83	1,19±0,62	0,000
LAD Dmax (cGy)	1526,15±7 49,02	1685,84±4 42,75	0,000
LAD Dmean (cGy)	580,90±23 5,92	797,22±15 6,38	0,002
R Lung Dmax (cGy)	2205,05±3 16,74	1803,39±2 69,59	0,000
R Lung Dmean (cGy)	469,95±10 6,60	296,70±63, 63	0,000
R Lung V5%	35,18±10,3 2	17,03±10,2 6	0,000
Karşı Meme Dmax (cGy)	2137,65±2 36,10	1649,61±4 26,89	0,000
Karşı Meme Dmean (cGy)	782,70±18 0,91	415,90±11 8,28	0,000
Karşı Meme V5%	76,49±19,0 0	25,66±13,7 2	0,000
Karşı Meme V10%	23,62±13,9 8	5,03±4,59	0,000
Özofagus Dmax (cGy)	958,22±12 76,76	1273,28±7 44,81	0,000
Spinal Kord Dmax (cGy)	454,60±57 8,23	931,46±29 5,18	0,000

Her iki planlama tekniği ile kalp için planlama hedefleri tutturulsa da kalbin maksimum dozu Tomoterapi’de anlamlı olarak 5 Gy fazladır. Kalbin ortalama dozu HT tekniğindeki planlar serbest solunumda yapılmasına rağmen, derin inspiryumda planlanan VMAT tekniği ile arasında sadece 2cGy fark bulunmuştur. Kalp’in  $V_5\%$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bununla birlikte kalbin 5Gy doz alan hacmin yüzdesi Tomoterapi’de daha düşüktür. Sol akciğerin HT tekniğinde sırasıyla 5, 20, 30, 40 Gy alan hacimleri VMAT tekniğine göre düşüktür ki bu da taraf akciğeri daha iyi koruduğunu göstermektedir. LAD için hem Dmax hem de Dmean değerleri HT tekniğinde anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. HT tekniği ile yapılan planlardaki kontralateral akciğerin Dmax, Dmean ve  $V_5\%$  değerleri VMAT’inkine göre fazla çıkmıştır. Aynı şekilde kontralateral memenin Dmax, Dmean,  $V_5\%$  ve  $V_{10\%}$  değerleri de karşı akciğer gibi HT tekniğinde fazla çıkmıştır. Spinal kord ve özofagus yapıları ise HT tekniğinde çizilen tears bloğun içinde kaldığı için VMAT tekniğine göre oldukça düşük çıkmıştır.



Şekil 4.2.1. Kritik organların aldıkları maksimum ve ortalama dozları gösteren grafik.



**Şekil 4.2.2.** Kritik organların hacimlerinin % olarak ne kadar doz aldığını gösteren grafik.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

### 5.1. Tartışma

Meme koruyucu cerrahi sonrası tüm meme radyoterapisi standart tedavidir. Meme kanserinde radyoterapi, iyi ve doğru bir teknik ile uygulandığında hem lokal kontrolü hem de sağ kalımı artırmaktadır. Bu çalışmada ise daha önce tedavi edilmiş ve tedavi süreci bitmiş 20 sol meme kanseri tanılı hasta verileri alınmış ve tedavi planlamaları yeniden yapılmıştır. Serbest solunum fazında HT tekniği ile yapılan planlar ile derin inspiyum fazında VMAT tekniği ile yapılan planlamalar sonucunda elde edilen dozimetrik veriler incelenmiştir.

#### 5.1.1. Hedef hacmin (PTV) sonuçlarının değerlendirilmesi

Tedavi planlama kalitesini belirleyen konformite number (CN) ve homojenite indeksi (HI) değerleri ICRU tarafından önerilen formüllere göre hesaplanmıştır. Risk altındaki organların doz sınırlamaları için QUANTEC ve RTOG' un doz tolerans limit değerlerinden faydalanılmıştır.

Çalışmamızda PTV'nin  $V_{105}(\%)$  değeri bakımından HT tekniği ile VMAT tekniği arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

PTV'nin  $D_2$ (%) değeri bakımından her iki teknik de 52Gy almıştır. PTV'nin  $V_{Prescription}$ (%) değeri bakımından büyük değere sahip HT tekniği reçete dozunu daha iyi kapsadığı bulunmuştur. PTV'nin  $D_{47,88}$ (%) değeri bakımından her iki teknik de hedef hacmin en az 48Gy aldığı bulunmuştur.

CN değeri (ort  $\pm$  s.s şeklinde) Tomoterapi için  $0,856 \pm 0,138$  , VMAT için  $0,630 \pm 0,075$  ve p değeri 0,000 bulunmuştur. İdeal bir planda konformite indeksi değerinin 1 olması beklenir. Sonuçlara bakıldığında Tomoterapi konformite değeri , VMAT tekniğinin konformite değerinde büyük olduğu için daha ideal bir plan olmuştur. Bu sonuç Emel Hacıislamoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan planların sonuçları ile (HT:  $0.81 \pm 0.03$ , VMAT:  $0.74 \pm 0.04$ ) uyumludur (88).

HI değeri (ort $\pm$ s.s şeklinde) HT için  $0,982\pm 0,013$ , VMAT için  $0,963\pm 0,01$  ve p değeri 0,301 olarak bulunmuştur. Hedefteki doz homojenliğinin nicel ölçüsü olan HI değerinin 1'e yakın olması beklenir. HI değerleri bakımından HT ve VMAT tedavi tekniklerinin birbirlerine karşı üstünlükleri yoktur. Bu sonuç Jean Michel Caudrelier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki HI değeri ile (HT:  $1.13 \pm 0.02$ , VMAT:  $1.24 \pm 0.08$ ) uyumlu bulunmuştur (87).

### **5.1.2. Kritik organ sonuçlarının değerlendirilmesi**

Sol meme ışınlamalarında maruz kalınan doza dikkat edilmesi gereken kritik organlardan biri kalp ve LAD' dır. Uygun radyoterapi tekniklerinin kullanılmamasının kardiyak toksiteyi ve koroner arter hastalıklarını artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda sol meme ışınlamaları için yapılan planlarda

kalpteki dozimetrik değerler incelendiğinde , kalbin maksimum aldığı doz HT tekniğinde 25Gy iken VMAT tekniğinde 21Gy'dir. Kalbin ortalama dozu ise iki teknikte de 3,5Gy'dir. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla birlikte kalbin 5Gy alan hacmin yüzdesi HT tekniğinde %16 iken VMAT tekniğinde %22'dir. Değerler göz önüne alındığında Emel Hacııslamoğlu ve arkadaşlarının (HT: Dmax; 27,21 , Dmean; 4,13, V5%; 38. VMAT: Dmax;36,6, Dmean; 9,24, V5%;69. ) ile Sarah O. S ve arkadaşlarının (VMAT: Dmean; 4,1, V5%; 18,7) alışmalarındaki değerlerden de daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (88,90).

Radyoterapiye sekonder geç dönem koroner arter hastalığı gelişmesi durumunda LAD tutulumu önemli morbidite ve mortalite nedenidir. LAD yapısında maksimum dozlar birbirine çok yakinken ortalama dozlarda ise HT tekniği ile yapılan planlarda 2Gy daha düşüktür. Bu sonuç Emel Hacııslamoğlu ve arkadaşlarının (HT: Dmean; 3,42, Dmax; 11,10. VMAT: Dmean; 17,99, Dmax;32,77.) ile Carole Massabeau ve arkadaşlarını (HT: Dmean; 7,15, Dmax; 13,53) yaptığı planlardaki LAD değerleri ile benzer bulunmuştur (88,91).

Sol meme kanserlerinde doz maruziyetine en çok dikkat edilmesi gereken organlardan biri aynı taraf yani sol akciğerdir. Çalışmamızın sol akciğere ait V5%, V20%, V30%, V40% değerlerine bakıldığında serbert solunum halindeyken HT tekniği ile yapılan planların derin inspiryum fazında VMAT tekniği ile yapılan planlardan daha düşük çıktığı gözlemlenmiştir. Sadece V30% değeri diğer sonuçlara göre istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Volümetrik ayarlı planlama teknikleri hedef hacimde doz konformalitesini artırmak adına aynı taraf akciğer volümünde yüksek doz görülmesine neden olmuştur. Çalışmamızdaki değerler hem Emel Hacııslamoğlu ve arkadaşlarının (HT: V5%; 56,97, V20%; 7,63. VMAT: V5%; 73,67, V20%; 13,67.) alışmalarındaki değerleri ile hem de Leah K. Schubert ve arkadaşlarının çalışmalarındaki değerlerle benzer bulunmuştur (88,89).

Karşı akciğerin derin inspiryum fazında yapılan VMAT planlarındaki Dmax değeri HT tekniğine göre 4Gy daha düşüktür. Karşı akciğerin ortalama değeri ise VMAT tekniğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde 2Gy daha düşüktür. 5Gy doz alan karşı akciğerin volümünün değeri VMAT tekniğinde %17 iken HT tekniğinde %35 'tir. Bu değerlere bakıldığında Emel Hacıslamoğlu ve arkadaşlarının (HT: Dmax; 15,24, Dmean; 3,48, V5%; 23,96. VMAT: Dmax; 8,62, Dmean; 3,03, V5%; 6.) yaptığı planlardaki değerlerden biraz yüksek çıktığı gözlemlenmiştir (88).

Kontralateral memenin aldığı doz, ikincil kanser gelişimi açısından oldukça önemlidir. Sağ memenin maksimum dozu HT tekniğinde 21Gy iken VMAT tekniğinde 16Gy'dir. Ortalama dozu ise HT tekniğinde 7Gy iken VMAT tekniğinde 4Gy'dir. Çalışmamızın sağ memeye ait V5% ve V10% değerleri göz önüne alındığında VMAT tekniğinin değerleri HT tekniğinin değerlerinden düşük çıktığı saptanmıştır. HT tekniği ile ipsilateral RAO'lar daha iyi koruma sağlanırken, kontralateral organ dozlarında anlamlı artış olduğu görülmüştür. Bunun sebebi olarak tears blok kullanılması nedeniyle ark giriş ve çıkışlarının papyon şeklinde olmasıdır. Yani HT tekniğinde ipsilateral organlardan ışın giriş çıkışına izin verilmezken, VMAT tekniğinde izin verilmiştir. Bunun sonucunda HT tekniğinde ipsilateral organlar daha iyi korunurken, VMAT tekniğinde kontralateral organlar daha iyi korunmuştur. Karşı akciğer gibi karşı memenin değerleri de Emel Hacıslamoğlu ve arkadaşlarının (HT: Dmax; 10,36, Dmean; 3,08, V5%; 13,36, V10%; 0,40. VMAT: Dmax; 11,60, Dmean; 2,56, V5%; 7,99, V10%; 0,54.) ile Carole Massabeau ve arkadaşlarının (HT: Dmax; 6,12, Dmean; 2,8, V5%; 5,17) yaptığı planlardaki değerlerden yüksek çıktığı belirlenmiştir (88,91).

Çalışmamızdaki özofagusun maksimum değeri HT tekniğinde 9,5Gy tespit edilirken VMAT tekniğinde 12Gy'dir. Spinal kordun ise maksimum değeri HT tekniğinde 4,5Gy iken VMAT tekniğinde 9Gy'dir.

## 5.2. Sonuç

Çalışmamızda kullanılan her iki tedavi tekniğinde de PTV hacmi referans izodoz tarafından yeteri kadar iyi sarılmasına rağmen, özellikle  $V_{Prescription}(\%)$  ve  $D_{47,88}(\%)$  dozları , CN ve HI değerleri incelendiğinde HT tekniği VMAT tekniğinden üstün bulunmuştur. İpsilateral RAO dozları değerlendirildiğinde HT tekniğinin daha iyi koruma sağladığı görülmüştür. Bunun karşılığında kontralateral RAO dozlarında artış olmuştur. Bunun nedeni iki teknikte farklı alan giriş açılarının kullanılması olduğunu düşünmekteyiz. Kalp ve LAD maksimum ve ortalama dozları değerlendirildiğinde özellikle derin inspiryum fazında tedaviye uygun olmayan sol meme kanseri hastalarının serbest solunum fazında HT tekniği ile tedavi edilmelerinin hedef kapsamında ödün vermeden aynı kalp korumasını sağlayacağı sonucuna varılmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

- 1 Sertaç Ata Güler and N. Zafer Cantürk. Multidisciplinary Breast Cancer Teams and Proposed Standards. *Ulus Cerrahi Derg.* 2015; 31(1): 39–41.
- 2 Yeboa DN, Evans SB. Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2016 Jan;26(1):71-8.
- 3 Carmen Bergom, Adam Currey, Nina Desai, An Tai, and Jonathan B. Strauss. Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Front Oncol.* 2018; 8: 87.
- 4 Guang-Hua Jin, Li-Xin Chen, Xiao-Wu Deng, Xiao-Wei Liu, Ying Huang and Xiao-Bo Huang. A Comparative Dosimetric Study for Treating Left-Sided Breast Cancer for Small Breast Size Using Five Different Radiotherapy Techniques: Conventional Tangential Field, Filed-in-Filed, Tangential-IMRT, Multi-Beam IMRT and VMAT. *Radiation Oncology* volume 8, Article number: 89 (2013).
- 5 N. Fournier-Bidoz, Y. Kirova, F. Campana, J. El Barouky, S. Zefkili, R. Dendale, M. A. Bollet, A. Mazal, and A. Fourquet. Technique Alternatives for Breast Radiation Oncology: Conventional Radiation Therapy to Tomotherapy. *J Med Phys.* 2009 Jul-Sep; 34(3): 149–152.
- 6 Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and Prevention of Breast Cancer. *Annu Rev Public Health.* 1996. 17:47-67.
- 7 Fadi M. Alkabban; Troy Ferguson. *Cancer, Breast.* June 4, 2019.
- 8 Suzanne A Eccles, Eric O Aboagye, Simak Ali, Annie S Anderson, Jo Armes, Fedor Berditchevski, Jeremy P Blaydes, Keith Brennan, Nicola J Brown, Helen E Bryant, Nigel J Bundred, Joy M Burchell, Anna M Campbell, Jason S Carroll, Robert B Clarke, Charlotte E Coles, Gary JR Cook, Angela Cox, Nicola J Curtin, Lodewijk V Dekker, Isabel dos Santos Silva, Stephen W Duffy, Douglas F Easton, Diana M Eccles, Dylan R Edwards, Joanne Edwards, D Gareth Evans, Deborah F Fenlon, James M Flanagan, Claire Foster, William M Gallagher, Montserrat Garcia Closas, Julia M W Gee, Andy J Gescher, Vicky Goh, Ashley M Groves, Amanda J Harvey, Michelle Harvie, Bryan T Hennessy, Stephen Hiscox, Ingunn Holen, Sacha J Howell, Anthony Howell, Gill Hubbard, Nick Hulbert-Williams, Myra S Hunter, Bharat Jasani, Louise J Jones, Timothy J Key, Cliona C Kirwan, Anthony Kong, Ian H Kunkler, Simon P Langdon, Martin O Leach, David J Mann, John F Marshall, Lesley Ann Martin, Stewart G Martin, Jennifer E Macdougall, David W Miles, William R Miller, Joanna R Morris, Sue M Moss, Paul Mullan, Rachel Natrajan, James PB O'Connor, Rosemary O'Connor, Carlo Palmieri, Paul D P Pharoah, Emad A Rakha, Elizabeth Reed, Simon P Robinson, Erik Sahai, John M Saxton, Peter Schmid, Matthew J Smalley, Valerie Speirs, Robert Stein, John Stingl, Charles H Streuli, Andrew N J Tutt, Galina Velikova, Rosemary A Walker, Christine J Watson, Kaye J Williams, Leonie S Young, and Alastair M Thompson. Critical Research Gaps and Translational Priorities for The Successful

Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Breast Cancer Res.* 2013; 15(5): R92. Published online 2013 Oct 1.

9. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating The Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *Int J Cancer.* 2019;144:1941–1953.
10. Ozmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients) *J Breast Health.* 2014;10:98–105.
11. Ozmen V, Boylu S, Ok E, Canturk NZ, Celik V, Kapkac M, Girgin S, Tireli M, Ihtiyar E, Demircan O, Baskan MS, Koyuncu A, Tasdelen I, Dumanli E, Ozdener F, Zaborek P. Factors Affecting Breast Cancer Treatment Delay in Turkey: A Study From Turkish Federation of Breast Diseases Societies. *Eur J Public Health.* 2015;25:9–14.
12. Yi-Sheng Sun, Zhao Zhao, Zhang-Nv Yang, Fang Xu, Hang-Jing Lu, Zhi-Yong Zhu, Wen Shi, Jianmin Jiang, Ping-Ping Yao and Han-Ping Zhu. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017; 13(11): 1387–1397.
13. Muhammad Akram, Mehwish Iqbal, Muhammad Daniyal and Asmat Ullah Khan. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017; 50: 33.
14. Yi-Sheng Sun, Zhao Zhao, Zhang-Nv Yang, Fang Xu, Hang-Jing Lu, Zhi-Yong Zhu, Wen Shi, Jianmin Jiang, Ping-Ping Yao and Han-Ping Zhu. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017; 13(11): 1387–1397.
15. Nora Carbine, Liz Lostumbo, Judi Wallace, and Henry Ko. Risk-Reducing Mastectomy for The Prevention of Primary Breast Cancer. Published online 2018 Apr 5.
16. Sabbir Hossain, Mohammad Islam, Gabriel Lee, Christine Higby, Salahuddin Ahmad and Ozer Algan. Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Plannings for the Treatment of Left Sided Breast and Regional Lymphatic Tissue. *AIP Conference Proceedings* 1747, 060002 (2016). Published Online: 17 June 2016.
17. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R. Volumetric Modulated Arc Therapy Improves Dosimetry and Reduces Treatment Time Compared to Conventional Intensity-Modulated Radiotherapy for Locoregional Radiotherapy of Left-Sided Breast Cancer and Internal Mammary Nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(1):287–295.
18. Pei-Chieh Yu, Ching-Jung Wu, Hsin-Hua Nien, Louis Tak Lui, Suzun Shaw and Yu-Lun Tsai. Tangent-Based Volumetric Modulated Arc Therapy for Advanced Left Breast Cancer. *Radiat Oncol.* 2018; 13: 236. Published online 2018 Nov 28.
19. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K. Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):656-65.
20. Kelly CA, Wang XY, Chu JC, Hartsell WF. Dose to Contralateral Breast: A Comparison of Four Primary Breast Irradiation Techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(3):724e32.
21. Alessandra Caros, Gianluca Ingrosso, Irene Turturici, Silvio Valeri, Rosaria Barbarino, Luana Di Murro, Marta Bottero, Andrea Lancia, Elisabetta Ponti, Alessio Bruni, Elisabetta Bonzano, Simonetta Saldi, Maria Andolina, Cynthia Aristei, Riccardo Santoni. Whole breast external beam radiotherapy in

elderly patients affected by left-sided early breast cancer: a dosimetric comparison between two simple free-breathing techniques. PMID: 31429001 DOI: 10.1007 / s40520-019 01312-5.

22. Vishruta A Dumane, Kitwadee Saksornchai, Ying Zhou, Linda Hong, Simon Powell, Alice Y Ho. Reduction in low-dose to normal tissue with the addition of deep inspiration breath hold (DIBH) to volumetric modulated arc therapy (VMAT) in breast cancer patients with implant reconstruction receiving regional nodal irradiation. PMID: 30249274 DOI: 10.1186 / s13014-018-1132-9.
23. Haiyun Liu, Xinde Chen, Zhijian He, Jun Li. Evaluation of 3D-CRT, IMRT and VMAT radiotherapy plans for left breast cancer based on clinical dosimetric study. PMID: 27838084 DOI: 10.1016 / j.compmedimag.2016.10.001.
24. E. Esposito, B. Anninga, S. Harris, I. Capasso, M. D'Aiuto, M. Rinaldo, M. Douek. Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. First published: 17 March 2015. Doi.org/10.1002/bjs.9781.
25. Xinna Deng, Haijiang Wu, Fei Gao, Ye Su, Qingxia Li, Shuzhen Liu, Jianhui Cai. Brachytherapy in the treatment of breast cancer. *Int J Clin Oncol.* 2017 Aug; 22 (4): 641-650. doi: 10.1007 / s10147-017-1155-5. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28664300 DOI: 10.1007 / s10147-017-1155-5.
26. Kari Tanderup, Cynthia Ménard, Csaba Polgar, Jacob Christian Lindegaard, Christian Kirisits, Richard Pötter. Advancements in brachytherapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017 Jan 15; 109: 15-25. doi: 10.1016 / j.addr.2016.09.002. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27637454 DOI: 10.1016 / j.addr.2016.09.002.
27. Gaurav Marwaha, Roger Macklis, Arun D Singh, Allan Wilkinson. Brachytherapy. *Giant Ophthalmol.* 2013; 52: 29-35. doi: 10.1159 / 000351053. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23989125 DOI: 10.1159 / 000351053.
28. D. R. Goffinet, R. S. Cox, D. H. Clarke, K. K. Fu, B. Hilaris, C. C. Ling. Brachytherapy. *Am J. Clin Oncol.* 1988 Jun; 11 (3): 342-54. doi: 10.1097 / 00000421-198806000-00010. PMID: 3289365 DOI: 10.1097 / 00000421-198806000-00010
29. Brigid E Hickey, Margot Lehman, corresponding author Daniel P Francis, Adrienne M See, and Cochrane Breast Cancer Group. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul; 2016 (7): CD007077. Published online 2016 Jul 18. doi: 10.1002 / 14651858.CD007077.pub3.
30. Yu CX (1995). Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol* 40:1435–1449.
31. Eugen B. Hug. Proton Therapy for Primary Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2018 Jul; 13-3: 168-172. Published online 2018 Jun 15. doi: 10.1159 / 000489893.
32. Julie A. Bradley, MD, corresponding author Meng Wei Ho, MSc, Zuofeng Li, PhD, Xiaoying Liang, PhD, Michael Rutenberg, MD, PhD, Roi Dagan, MD, and Nancy P. Mendenhall, MD. A Technical Guide for Passive Scattering Proton Radiation Therapy for Breast Cancer. *Int J Part Ther.* 2017 Spring; 3 (4): 473-484. Published online 2017 Jul 11. doi: 10.14338 / IJPT-16-00025.1.
33. Emmanuel Kammerer, Jennifer Le Guevelou, Abdulhamid Chaikh, Serge Danhier, Julien Geffrelot, Christelle Levy , Eric Saloux, Jean-Louis Habrand, Juliette Thariat. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. DOI: 10.1016 / j.ctrv.2017.11.006.

34. Julie A. Bradley, MD, corresponding author Meng Wei Ho, MSc, Zuofeng Li, PhD, Xiaoying Liang, PhD, Michael Rutenberg, MD, PhD, Roi Dagan, MD, and Nancy P. Mendenhall, MD. A Technical Guide for Passive Scattering Proton Radiation Therapy for Breast Cancer. *Int J Part Ther.* 2017 Spring; 3 (4): 473-484. Published online 2017 Jul 11. doi: 10.14338 / IJPT-16-00025.1.
35. Sunyach MP, Falchero L, Pommier P, Perol M, Arpin D, Vincent M. Prospective Evaluation of Early Lung Toxicity Following Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: Preliminary Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(2):459-63.
36. Meattini I, Guenzi M, Fozza A, Vidali C, Rovea P, Meacci F. Overview on Cardiac, Pulmonary and Cutaneous Toxicity in Patients Treated With Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *Breast Cancer.* 2017;24(1):52-62.
37. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L. Development and Validation of a Heart Atlas to Study Cardiac Exposure to Radiation Following Treatment for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):10-8.)
38. Appelt AL, Vogelius IR, Bentzen SM. Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(3):147-52. doi: 10.1016/j.clon.2012.07.012.
39. Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy for Resected Mesothelioma: The Duke Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:1143–1150.
40. Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby SC. Radiation-Related Mortality From Heart Disease and Lung Cancer More Than 20 Years After Radiotherapy For Breast Cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(1):179-82.
41. Holli K, Pitkanen M, Jarvenpaa R, Rajala J, Lahtela S, Hyodynmaa S. Early Skin and Lung Reactions in Breast Cancer Patients After Radiotherapy: Prospective Study. *Radiother Oncol.* 2002;64(2):163-9.
42. Holli K, Pitkanen M, Jarvenpaa R, Rajala J, Lahtela S, Hyodynmaa S. Early Skin and Lung Reactions in Breast Cancer Patients After Radiotherapy: Prospective Study. *Radiother Oncol.* 2002;64(2):163-9.
43. Buchholz TA, Gurgoze E, Bice WS, Prestridge BR Dosimetric analysis of intact breast irradiation in off-axis planes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:261–267.
44. Ahunbay EE, Chen GP, Thatcher S et al. Direct aperture optimization-based intensitymodulated radiotherapy for whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67(4):1248–1258.
45. Bhatnagar AK, Brandner E, Sonnik D et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) reduces the dose to the contralateral breast when compared to conventional tangential fields for primary breast irradiation. *Breast Cancer Res Treat* 96(1):41–46.).
46. Beckham WA, Popescu CC, Patenaude VV et al. Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(3):918–924.
47. Cho BC, Schwarz M, Mijneer BJ et al (2004). Simplified intensity-modulated radiotherapy using predefined segments to reduce cardiac complications in left-sided breast cancer. *Radiother Oncol* 70(3):231–241.
48. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E et al. A multicenter randomized trial of breast intensity- modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 26(13):2085–2092.

49. Donovan E, Bleakley N, Denholm E et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 82(3):254–264.
50. Coles CE, Barnett GC, Wilkinson JS et al. A randomised controlled trial of forwardplanned intensity modulated radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: interim results at 2 years follow-up. *Cancer Res* 69(24 Suppl):71.
51. Evans PM, Donovan EM, Partridge M et al. The delivery of intensity modulated radiotherapy to the breast using multiple static fields. *Radiother Oncol* 57:79–89.
52. Donovan EM, Bleackley NJ, Evans PM et al. Dose-position and dose-volume histogram analysis of standard wedged and intensity modulated treatments in breast radiotherapy. *B. J. Radiol* 75:967–973.
53. Hong L, Hunt M, Chui C et al. Intensity-modulated tangential beam irradiation of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44(5):1155–1164.
54. Kestin LL, Sharpe MB, Frazier RC et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: Initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(5):1559–1568
55. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(1):76–82.
56. Jin G-H, Chen L-X, Deng X-W, Liu XW, Huang Y, Huang XB. A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, field-in-field, Tangential-IMRT, Multi-beam IMRT and VMAT. *Radiat Oncol*.2013;8:89.
57. Johansen S, Cozzi L, Olsen DR. A planning comparison of dose patterns in organs at risk and predicted risk for radiation induced malignancy in the contralateral breast following radiation therapy of primary breast using conventional, IMRT and volumetric modulated arc treatment technique. *Acta Oncol*. 2009;48:495–503.
58. Vishruta A. Dumane, Kitwadee Saksornchai, Ying Zhou, Linda Hong, Simon Powell & Alice Y. Ho. Reduction in low-dose to normal tissue with the addition of deep inspiration breath hold (DIBH) to volumetric modulated arc therapy (VMAT) in breast cancer patients with implant reconstruction receiving regional nodal irradiation. *Radiation Oncology* volume 13, Article number: 187 (2018).
59. Dumane VA, Saksornchai K, Zhou Y, Hong L, Ho AY (2016) “Quantifying the effects of combining deep inspiration breath hold (DIBH) with volumetric modulated arc therapy (VMAT) in breast cancer patients receiving regional nodal irradiation (RNI)”, submitted to ASTRO 58th Annual meeting.
60. American College of Radiology and Radiological Society of North America (April 2012). Patient Safety: Radiation Dose in X-Ray and CT Exams Disclaimer. Retrieved July 19, 2013.
61. Berrington de González A, Mahesh M, Kim K-P, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169 (22): 2071-2077.
62. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169 (22): 2078-2086.

63. IAEA Library Cataloging in Publication Data. Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students/editor. E. B. Podgorsak; sponsored by IAEA. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005. STI / PUB / 1196.
64. Handbook of Radiotherapy Physics Theory and Practice. Edited By P Mayles, A Nahum, J.C Rosenwald. First Published: 2007. eBook Published: 12 June 2007. DOI: //doi.org/10.1201/9781420012026.
65. Khan, Faiz M. Physics of Radiation Therapy, 4th Edition.
66. Morin RL, Serago C, Vallow L; “Respiratory Gating For Radiotherapy”; J Am Coll Radiol. 2006 May; 3(5):372-374.
67. Duan J, Shen S, Fiveash JB, Brezovich IA, Popple RA, Pareek PN; “Dosimetric Effect Of Respiration-Gated Beam On IMRT Delivery”; Med Phys. 2003 Aug;30(8): 2241-52.
68. Kubo HD, Wang L. “Compatibility Of Varian 2100C Gated Operations With Enhanced Dynamic Wedge And IMRT Dose Delivery”; Med Phys. 2000 Aug;27(8):1732-8.
69. Ramsey CR, Cordrey IL, Oliver AL.; “A Comparison Of Beam Characteristics For Gated And Nongated Clinical XRay Beams”; Med Phys. 1999 Oct;26(10):2086-91.
70. Hu K, Yom S, Kaplan M, et al. Head and neck cancer. In: Gunderson L, Willett C, Calvo F, et al., eds. Intraoperative irradiation: techniques and results. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2011:163–168.
71. Kinsella TJ, DeLuca AM, Barnes M, et al. Threshold dose for peripheral neuropathy following intraoperative radiotherapy (IORT) in a large animal model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(4):697–701.
72. Barnes M, Duray P, DeLuca A, et al. Tumor induction following intraoperative radiotherapy: late results of the National Cancer Institute canine trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19(3):651–660.
73. Tomasz Piotrowski, corresponding author, Małgorzata Skórska, Agata Jodda, Adam Ryczkowski, Joanna Kaźmierska, Krystyna Adamska, Aldona Karczewska-Dzionk, Małgorzata Żmijewska-Tomczak, and Hanna Włodarczyk. Tomotherapy - a different way of dose delivery in radiotherapy. Contemp Oncol (Pozn). 2012; 16 (1): 16-25. Published online 2012 Feb 29. doi: 10.5114 / wo.2012.27332.
74. S. Yartsev, PhD, T Kron, PhD, FCCPM, and J Van Dyk, MSc, FCCPM. Tomotherapy as a tool in image-guided radiation therapy (IGRT): theoretical and technological aspects. Biomed Imaging Interv J. 2007 Jan-Mar; 3 (1): e16. Published online 2007 Jan 1. doi: 10.2349 / bijj.3.1.e16.
75. <https://www.siemens-healthineers.com/en-au/computed-tomography/dual-source-ct/somatom-force>
76. <https://www.equiphos.com/wp-content/uploads/2015/05/Acuris-XB-Clinical-Perspectives-10156.pdf>
77. Liu H, Sintay B, Pearman K, Shang Q, Hayes L, Maurer J, Vanderstraeten C, Wiant D. Comparison of the progressive resolution optimizer and photon optimizer in VMAT optimization for stereotactic treatments. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 20 May 2018, 19(4):155-162
78. Hsin-Pei Yeh, Yu-Chuen Huang, Li-Ying Wang and Pei-Wei Shueng. Helical tomotherapy with a complete-directional-complete block technique effectively reduces cardiac and lung dose for left-sided breast cancer. January 2020, British Journal of Radiology 93(1108):20190792.

79. Yelda Elcim, Bahar Dirican and Ömer Yavaş. Dosimetric comparison of treatment planning systems using collapsed cone convolution and pencil beam algorithms. Published online by Cambridge University Press: 29 July 2016.
80. Sung Jin Kim, Dong Ho Kim, Sung Kyu Kim. Comparison of Pencil beam, Collapsed cone and MonteCarlo algorithm in radiotherapy treatment planning for 6 MV photon. Department of Physics, Yeungnam University, Gyeongsan. Department of Radiation Oncology, Eulji University Hospital, Daejeon. Department of Radiation Oncology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Republic of Korea.
81. <https://www.varian.com/products/radiotherapy/treatment-delivery/vitalbeam>
82. <https://www.varian.com/products/radiotherapy/treatment-planning/eclipse>
83. Feuvret, L., Noël, G., Mazon, J. ve Bey, P., Conformity Index: A Review, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 64 (2006) 333–342.
84. Hong, L., Hunt, M., Chui, C. ve et al., Intensity-modulated tangential beam irradiation of the intact breast, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44 (1999) 1155–1164.
85. Caudell, J.J., De Los Santos, J.F., Keene, K.S. ve et al. A dosimetric comparison of electronic compensation, conventional intensity modulated radiotherapy, and tomotherapy in patients with early-stage carcinoma of the left breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68 (2007) 1505–1511.
86. Gonzalez, V.J., Buchholz, D.J., Langen, K.M. ve et al. Evaluation of two tomotherapy based techniques for the delivery of whole-breast intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65 (2006) 284–290.
87. Helical tomotherapy for locoregional irradiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: Dosimetric evaluation. Jean-Michel Caudrelier , Scott C. Morgan, Lynn Montgomery, Manon Lacelle, Balazs Nyiri, Miller MacPherson.
88. Emel Hacıislamoglu, Fatma Colak, Emine Canyilmaz, Bahar Dirican, Salih Gurdalli, Ahmet Hakan Yilmaz, Adnan Yoney, Zümrüt Bahat. Dosimetric comparison of left-sided whole-breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and volumetric arc therapy. *Phys Med*: 2015 Jun;31(4):360-7. Epub 2015 Feb 26.
89. Leah K Schubert, Vinai Gondi, Evan Sengbusch, David C Westerly, Emilie T Soisson, Bhudatt R Paliwal, Thomas Rockwell Mackie, Minesh P Mehta, Rakesh R Patel, Wolfgang A Tomé, George M Cannon. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tomotherapy. *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):241-6. Epub 2011 Feb 11.
90. Sarah O.S. Osman, Sandra Hol, Philip M. Poortmans, Marion Essers. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 112 (2014) 17–22.
91. Carole Massabeau, M.D., Nathalie Fournier-Bidoz, Ph.D., Georges Wakil, M.D., Pablo Castro Pena, M.D., Romain Viard, Ph.D., Sofia Zefkili, Ph.D., Fabien Reyat, M.D., FranÈois Campana, M.D., Alain Fourquet, M.D., and Youlia M. Kirova, M.D. Implant breast reconstruction followed by radiotherapy:

Can helical tomotherapy become a standard irradiation treatment? *Medical Dosimetry* 37 (2012) 425-431.



## 7. ÖZGEÇMİŞ

