

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

(DOKTORA TEZİ)

**AKCİĞER KANSERLERİNDE SOLUNUM
HAREKETLERİNİN İÇ HEDEF HACMİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

CANAN KÖKSAL

**DANIŞMAN
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ MURAT OKUTAN**

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

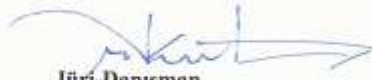
TEZ ONAYI

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Sağlık Fiziyi Bilim Dalı Programında Doktora öğrencisi Canan KÖKSAL tarafından Dr. Öğrt. Üyesi Murat OKUTAN'ın danışmanlığında hazırlanan "Akciğer Kansерlerinde Solunum Hareketlerinin İç Hedef Hacmine Etkisinin Araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 26 /07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Prof.Dr.Ahmet KIZIR
İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü
Preventif Onkoloji Anabilim Dalı



Jüri-Danışman
Dr. Öğrt. Üyesi Murat OKUTAN
İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü
Temel Onkoloji Anabilim Dalı



Jüri
Dr.Öğrt. Üyesi Yavuz DİZDAR
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu



Jüri
Prof.Dr.Hatice Bilge BECERİR
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü
Temel Onkoloji Anabilim Dalı



Jüri
Dr.Öğrt. Üyesi Aydın ÇAKIR
İstanbul Bilgi Üniversitesi
Sağlık Meslek Yüksek Okulu

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda 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.

CANAN KÖKSAL



İTHAF



Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda beni destekleyen değerli danışmanım İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Murat Okutan'a,

Hem öğrencilik hem de meslek hayatımda bilgi ve tecrübelerini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hatice Bilge Becerir'e,

Çalışmam sırasında bana destek olan değerli mesai arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye Dönmez Kesen ve Fiz. Uzm. Leyla Suncak'a,

Yardımlarından dolayı İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bayram Demir'e,

Tez çalışmamda yardımlarını benden esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nergiz Dağoğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Şule Karaman'a,

Veri analizlerim esnasında bana yardımcı olan sevgili arkadaşım Dr. Pınar Dursun'a,

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Simülatör Birimi'nde ve DHX cihazında çalışan teknisyen arkadaşlarıma,

Doktora eğitimim boyunca her koşulda benimle olan kıymetli arkadaşım Uğur Akbaş'a,

Her zaman yanımda olan canım aileme en içten dileklerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİİ
BEYAN.....	İV
İTHAF.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XİX
ÖZET	XXİİ
ABSTRACT.....	XXİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer Anatomisi	3
2.2. Akciğer Kanseri	5
2.2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.....	5
2.2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	6
2.2.2.1. Skuamöz Hücreli Karsinom	6
2.2.2.2. Adenokarsinom	6
2.2.2.3. Büyük Hücreli Karsinom	6
2.3. Akciğer Kanserinin Risk Faktörleri	6
2.4. Akciğer Kanserinde Evreleme	9
2.5. Akciğer Kanseri Tanısı	12
2.6. Akciğer Kanseri Tedavi Yöntemleri.....	12
2.6.1. Cerrahi.....	12
2.6.2. Kemoterapi.....	13
2.6.3. Hedefe Yönelik Tedavi	13
2.6.4. Radyoterapi	14
2.6.4.1. BT Simülasyon ve Volüm Tanımlamaları	16

2.6.4.2. Tedavi Planlama Teknikleri	19
2.6.4.2.1. 3B Konformal Radyoterapi (3B-KRT)	19
2.6.4.2.2. Yoğunluk Ayarlı Radyasyon Tedavisi (IMRT) ve Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (IMAT)	22
2.6.4.2.3. Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT)	24
2.7. Solunum Hareketinin Özellikleri	27
2.8. Radyoterapide Solunum Hareketinin Etkileri	28
2.8.1. Görüntülemeye Hareketin Etkileri	28
2.8.2. Doz Bulanıklığı	30
2.8.3. “Interplay” Etki	31
2.8.4. Doz Deformasyon Etkisi	32
2.9. Radyoterapide Solunum Hareketinin Yönetimi	33
2.9.1. Hareketi Kapsayan Yöntemler (Motion-encompassing Methods).....	33
2.9.1.1. Yavaş BT Taraması.....	34
2.9.1.2. Nefes Alma ve Verme Sırasında Nefes Tutularak Yapılan BT Taraması ...	34
2.9.1.3. Dört Boyutlu BT (4B-BT) Taraması.....	35
2.9.2. Solunum Sinyali Ayırıcı Teknikler (Respiratory-gated Techniques)	37
2.9.3. Nefes Tutma Yöntemleri.....	40
2.9.4. Solunumu Sınırlayan Teknikler (Abdominal Baskı Metodu)	42
2.9.5. Solunum-Senkronize Teknikler	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. Araç ve Gereçler	48
3.1.1. Philips Brilliance Big Bore Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi Cihazı.....	49
3.1.2. Varian DHX Lineer Hızlandırıcı.....	49
3.1.3. Varian Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (Real-Time Position Management Systems-RPM)	51
3.1.4. CIRS XSight Akciğer İzleme Fantomu ve Kiti (Model 18023)	52
3.1.5. Varian Eclipse v15.6 Tedavi Planlama Sistemi	53
3.1.6. Gafkromik EBT3 Film	54
3.1.7. Epson Expression 10000 XL Tarayıcı	54
3.1.8. PTW VeriSoft 4.1 Yazılım Programı.....	55
3.2. Yöntem.....	56

3.2.1. CIRS XSight Akciğer Fantom Çalışması.....	56
3.2.1.1. Fantom Dizaynı	56
3.2.1.2. Fantomun Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Alınması ve Hedef Hacim Tanımlamaları.....	58
3.2.1.3. Hacimlerin Analizleri.....	61
3.2.1.4. SBRT Planlarının Yapılması.....	62
3.2.1.5. SBRT Planlarının Karşılaştırılması.....	62
3.2.1.6. SBRT Doz Dağılımlarının Film Dozimetrisi ile Elde Edilmesi.....	64
3.2.1.6.1. Film Kalibrasyonu.....	64
3.2.1.6.2. SBRT Doz Dağılımlarının Gafkromik EBT3 Film ile Elde Edilmesi ve Karşılaştırılması	65
3.2.2. Hasta Çalışması.....	66
3.2.2.1. Hastaların Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Alınması ve Hedef Hacim Tanımlamaları.....	66
3.2.2.2. Tümör Hareketi Analizi	68
3.2.2.3. Hacimlerin Analizleri.....	68
3.2.2.4. Hasta SBRT Planlarının Yapılması.....	69
3.2.2.5. Hasta SBRT Planlarının Karşılaştırılması.....	70
4. BULGULAR.....	72
4.1. Fantom Çalışması Bulguları	72
4.1.1. Farklı Hedef Hacim Tanımlama Stratejileri ile Akciğer Fantomunda Oluşturulan ITV ve PTV Değerleri.....	72
4.1.2. Farklı Hedef Hacim Tanımlama Stratejileri ile Elde Edilen PTV'ler için Yapılan SBRT Planlarının Karşılaştırılması	73
4.1.3. Film Dozimetrisi ile Elde Edilen 2B Doz Dağılımlarının Analizleri.....	76
4.1.3.1. TPS Hesaplamaların Kontrolü	76
4.1.3.2. Hareketin Doz Dağılımına Etkisi	79
4.1.3.3. Farklı Hedef Hacim Tanımlama Stratejileri için Yapılan Planların Film Dozimetrisi ile Elde Edilen 2B Doz Dağılımlarının Karşılaştırılması.....	83
4.2. Hasta Çalışması Bulguları.....	95
4.2.1. Tümör Özellikleri ve Hareket Analizi Verileri	95
4.2.2. Farklı Hedef Hacim Tanımlama Stratejileri ile Elde Edilen ITV ve PTV Değerleri.....	97

4.2.3. Farklı Hedef Hacim Tanımlama Stratejileri ile Elde Edilen PTV'ler için Yapılan SBRT Planlarının Karşılaştırılması	101
5. TARTIŞMA	111
5.1. Fantom Çalışması.....	111
5.2. Hasta Çalışması.....	117
KAYNAKLAR	125
ETİK KURUL KARARI	134
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	137
ÖZGEÇMİŞ	138



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: T-Primer tümör	10
Tablo 2-2: N-Bölgesel lenf bezleri; M- Uzak metastaz	11
Tablo 2-3: Evre grupları	11
Tablo 3-1: 4B-BT tarama parametreleri	59
Tablo 3-2: Philips Brilliance Big Bore BT cihazı için önerilen pitch değerleri	59
Tablo 3-3: Doz sınırlamaları.....	70
Tablo 4-1: 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için elde edilen ITV ve PTV'lerin gerçek değerleri	72
Tablo 4-2: 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için elde edilen alternatif hacimlerin ITV_10faz'a göre CN değerleri ve ITV_10faz ile örtüşen % hacim değerleri.....	73
Tablo 4-3: 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için elde edilen alternatif hacimlerin PTV_10faz'a göre CN değerleri ve PTV_10faz ile örtüşen % hacim değerleri.....	73
Tablo 4-4: 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için alternatif hedef hacimlerle optimize edilen planlarda PTV_10faz hacminin aldığı doz değerleri	74
Tablo 4-5: 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için yapılan SBRT planlarında hedef hacimlerin CI, HI değerleri ile planların R50, D2cm değerleri	74
Tablo 4-6: 1 cm çapındaki tümör için yapılan SBRT planlarında akciğerin aldığı doz değerleri	75
Tablo 4-7: 4 cm çapındaki tümör için yapılan SBRT planlarında akciğerin aldığı doz değerleri	75
Tablo 4-8: Tümör özellikleri ve hareket bilgileri	95
Tablo 4-9: 15 hasta için hareket büyüklüklerin istatistiksel olarak karşılaştırması.....	95
Tablo 4-10: Grup A ve Grup B için hareket bilgileri	96
Tablo 4-11: Grup A ve Grup B için hareket büyüklüklerin istatistiksel olarak karşılaştırması	96
Tablo 4-12: ITV hacim değerleri	97
Tablo 4-13: Grup A ve Grup B için ITV hacim değerleri	98
Tablo 4-14: ITV CN değerleri ve alternatif ITV'lerin ITV_10faz ile örtüşen hacim yüzdeleri.....	98
Tablo 4-15: PTV hacim değerleri	99
Tablo 4-16: Grup A ve Grup B için PTV hacim değerleri	100

Tablo 4-17: PTV CN değerleri ve alternatif PTV'lerin PTV_10faz ile örtüşen hacim yüzdeleri.....	100
Tablo 4-18: Tüm hastalar için alternatif PTV hacimleri ile optimize edilen planlarda PTV_10faz'ın D95 ve D99 değerleri (=tanımlanan dozun % değeri).....	101
Tablo 4-19: Grup A hastaları için alternatif PTV hacimleri ile optimize edilen planlarda PTV_10faz'ın D95 ve D99 değerleri (=tanımlanan dozun % değeri).....	102
Tablo 4-20: Grup B hastaları için alternatif PTV hacimleri ile optimize edilen planlarda PTV_10faz'ın D95 ve D99 değerleri (=tanımlanan dozun % değeri).....	102
Tablo 4-21: Grup A hastaları için PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda PTV doz değerleri ve plan parametreleri	103
Tablo 4-22: Grup B hastaları için PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda PTV doz değerleri ve plan parametreleri	104
Tablo 4-23: Grup A hastaları için PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğere ait doz değerleri.....	105
Tablo 4-24: Grup B hastaları için PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğere ait doz değerleri	106
Tablo 4-25: Grup A hastaları için PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğer dışındaki diğer kritik organlara ait Dmax (cGy) değerleri	107
Tablo 4-26: Grup A hastaları için PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğer dışındaki diğer kritik organlara ait Dmean (cGy) değerleri.....	108
Tablo 4-27: Grup B hastaları için PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğer dışındaki diğer kritik organlara ait Dmax (cGy) değerleri.....	109
Tablo 4-28: Grup B hastaları için PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğer dışındaki diğer kritik organlara ait Dmean (cGy) değerleri	110

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Akciğer anatomisi	5
Şekil 2-2: A) ICRU 50, B) ICRU 62	18
Şekil 2-3: Anterior alanla (solda) medullaya (sarı renkli kontur) doz vermekten kaçınmak için, cihazın kafası döndürülmelidir (maviyle belirtilmiş; ortadaki şekil); normal dokuyu koruyan bloklar daha sonra çizilir (mavi çizginin dışında; sağ).....	20
Şekil 2-4: Akciğer üst lob yerleşimli bir tümör için (kırmızı renk) normal yapıların korunduğu non-coplanar ve non-aksiyel ışınların BEV görüntüleri (Michigan Üniversitesi UMPlan)	21
Şekil 2-5: Şekil 2-4'te gösterilen alanlara ait planın doz volüm histogramı	21
Şekil 2-6: Akciğer IMRT planı.....	23
Şekil 2-7: Helikal BT tarayıcı.....	29
Şekil 2-8: Aynı hastaya ait (a) serbest solunum sırasında ve (b) solunumun belirli bir fazında elde edilen BT taramalarının koronal görüntüsü.....	30
Şekil 2-9: MLC yapraklarına göre organ hareketine bağlı olarak “interplay” etki	32
Şekil 2-10: Helikal modda dört boyutlu bilgisayarlı tomografi (4B-BT) görüntülerinin elde edilmesi	36
Şekil 2-11: Amplitüd gating	38
Şekil 2-12: Faz gating	38
Şekil 2-13: SDX Spirometrik Gating Sistemi. Yeşil bölge radyasyonun iletileceği nefes tutma bölgesidir.	41
Şekil 2-14: Aktif solunum kontrolü	42
Şekil 2-15: Abdominal baskı yöntemi	43
Şekil 2-16: VERO sistemi.....	45
Şekil 2-17: Gimbaled kafa için a) pan ve b) tilt rotasyon hareketlerinin tanımı	45
Şekil 2-18: CyberKnife sistemi.....	47
Şekil 2-19: Synchrony solunum takip sistemi	47
Şekil 3-1: Philips Brilliance Big Bore 4B-BT cihazı.....	49
Şekil 3-2: Varian DHX lineer hızlandırıcı	50
Şekil 3-3: RPM sisteminde işaretçi kutu ve IR kamera sistemi ile solunum bilgisi elde edilir ve bu bilgiler tedavide kullanılır.	52

Şekil 3-4: RPM sisteminde solunum izleme monitörü ve hastanın bozulan solunum paterni nedeniyle cihazın ışınlamayı durdurması	52
Şekil 3-5: CIRS XSight akciğer fantomu ve kiti	53
Şekil 3-6: Gafkromik EBT3 filmin yapısı	54
Şekil 3-7: Epson Expresion 10000XL film tarayıcı.....	55
Şekil 3-8: Akciğer dokusuna benzer mantar yapıdan oluşan fantom ve balmumundan hazırlanan 1 ve 4 cm çapında tümörler	57
Şekil 3-9: CIRS XSight akciğer fantom seti	57
Şekil 3-10: Akciğer fantomunun 4B-BT görüntülerinin alınması	58
Şekil 3-11: 10 fazlı gruplama algoritmasına göre sınıflandırılmış solunum eğrisinin şematik gösterimi	59
Şekil 3-12: Fantomda 1 ve 4 cm çapındaki tümörlerin 4B-BT taramasında elde edilen ITV_10faz hacimlerinin a) sagital b) aksiyel görüntüleri.....	61
Şekil 3-13: Gafkromik EBT3 film için kalibrasyon eğrisi	65
Şekil 3-14: Gafkromik EBT3 filmin fantoma yerleştirilmesi	65
Şekil 3-15: Hasta 8 için konturlanan ITV_10faz (kırmızı) ve ITV_2faz (açıkmaavi) hacimlerin a) aksiyel b) sagital c) koronal eksenindeki görünüşleri	67
Şekil 3-16: Hasta 8 için konturlanan ITV_10faz (kırmızı) ve ITV_4faz (yeşil) hacimlerin a) aksiyel b) sagital c) koronal eksenindeki görünüşleri	67
Şekil 3-17: Hasta 8 için konturlanan ITV_10faz (kırmızı) ve ITV_MIP (turuncu) hacimlerin a) aksiyel b) sagital c) koronal eksenindeki görünüşleri	68
Şekil 3-18: Hasta 8 için konturlanan ITV_10faz (kırmızı) ve ITV_AIP (sarı) hacimlerin a) aksiyel b) sagital c) koronal eksenindeki görünüşleri	68
Şekil 4-1: a) 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimize planının fantom hareketsiz durumda iken film dozimetrisi ile elde edilen sagital eksenindeki doz dağılımı b) film ile ölçülen doz dağılımının TPS’de hesaplanan doz dağılımı ile karşılaştırılması (düz çizgiler TPS verilerini, kesikli çizgiler film verilerini temsil eder).....	76
Şekil 4-2: a) 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimize planının fantom hareketsiz durumda iken film dozimetrisi ile elde edilen sagital eksenindeki doz dağılımı b) film ile ölçülen doz dağılımının TPS’de hesaplanan doz dağılımı ile karşılaştırılması (düz çizgiler TPS verilerini, kesikli çizgiler film verilerini temsil eder).....	77

Şekil 4-3: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının sagital düzlemde fantom hareketsiz iken film ile elde edilen ve TPS’de hesaplanan doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	77
Şekil 4-4: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının sagital düzlemde fantom hareketsiz iken film ile elde edilen ve TPS’de hesaplanan doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması.....	78
Şekil 4-5: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının sagital düzlemde fantom hareketsiz iken film ile elde edilen ve TPS’de hesaplanan doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	78
Şekil 4-6: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının sagital düzlemde fantom hareketsiz iken film ile elde edilen ve TPS’de hesaplanan doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması.....	79
Şekil 4-7: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom a) hareketsiz ve b) hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması (düz çizgiler: hareketsiz durum, kesikli çizgiler: hareketli durum).....	80
Şekil 4-8: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planın fantom hareketsiz ve hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	80
Şekil 4-9: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planın fantom hareketsiz ve hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması	81
Şekil 4-10: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom a) hareketsiz ve b) hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması (düz çizgiler: hareketsiz durum, kesikli çizgiler: hareketli durum).....	81
Şekil 4-11: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planın fantom hareketsiz ve hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	82
Şekil 4-12: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planın fantom hareketsiz ve hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması	82

Şekil 4-13: 1 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_2faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %87,5 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_2faz).....	83
Şekil 4-14: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_2faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	83
Şekil 4-15: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_2faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması.....	84
Şekil 4-16: 1 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %95,4 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_4faz).....	84
Şekil 4-17: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	85
Şekil 4-18: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması.....	85
Şekil 4-19: 1 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %80,2 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_MIP)	86
Şekil 4-20: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	86
Şekil 4-21: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması.....	87
Şekil 4-22: 1 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması	

sonucunda gamma index değeri: %59,8 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_AIP).....	87
Şekil 4-23: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	88
Şekil 4-24: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması.....	88
Şekil 4-25: 4 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_2faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %90,1 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_2faz).....	89
Şekil 4-26: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_2faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	89
Şekil 4-27: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_2faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması.....	90
Şekil 4-28: 4 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %97,4 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_4faz).....	90
Şekil 4-29: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	91
Şekil 4-30: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması.....	91
Şekil 4-31: 4 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %97,6 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_MIP)	92

Şekil 4-32: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	92
Şekil 4-33: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması.....	93
Şekil 4-34: 4 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %94,9 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_AIP).....	93
Şekil 4-35: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması.....	94
Şekil 4-36: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması.....	94

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

°C: Derece Celsius

2B: 2-boyutlu

3B: 3-boyutlu

4B: 4-boyutlu

6D: 6 boyutlu

3B-KRT: 3-boyutlu konformal radyoterapi

3B-BT: 3-boyutlu bilgisayarlı tomografi

4B-BT: 4-boyutlu bilgisayarlı tomografi

AAA: Anisotropic Analytical Algorithm

ABC: Aktif solunum kontrolü

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

AIP: Ortalama yoğunluk projeksiyon (average intensity projection)

AP: Anterior-posterior

BED: Biyolojik eşdeğer doz

BEV: Işın Görüş Alanından Görüntü (Beam's eye views)

BT: Bilgisayarlı tomografi

CBCT: "Cone-beam" bilgisayarlı tomografi

cc: Santimetre küp

cm: Santimetre

CN: Uygunluk numarası

CI: Konformite indeks

cGy: Santi Gray

DIBH: Derin inspirasyonda nefes tutma

DMLC: Dinamik MLC

dk: Dakika

dpi: 1 inch'deki nokta sayısı (Dot Per Inch)

DRR: Dijital olarak tekrar oluşturulmuş radyografi (Digitally Reconstructed Radiograph)

DVH: Doz Volüm Histogramı

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

EPID: Elektronik portal dozimetre

FB: Serbest nefes

FOV: Görüş alanı (field of view)

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği

IGRT: Görüntü klavuzluğunda radyoterapi (Image Guided Radiation Therapy)

IMAT: Yoğunluk ayarlı ark terapi (Volumetrik arc therapy)

IMRT: Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (Intensity Modulated Radiation Therapy)

ICRU: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüm Komisyonu (International Commission on Radiation Units and Measurements)

IR: Kızılötesi

Gy: Gray

gr: Gram

HI: Homojenite indeks

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri

kV: Kilo Volt

LBTE: Lineer Boltzmann transport denklemleri

LR: Sol-sağ (left-right)

M: 3 boyutlu tümör hareketi vektörü (motion)

MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyon (maximum intensity projection)

MLC: Çok yapraklı kolimatör (multileaf collimator)

mm: Milimetre

μ m: Mikrometre

MR: Manyetik rezonans

MV: Mega Volt

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

PET: Pozitron emisyon tomografi

RPM: Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (Real-time Position Management System)

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

SAD: Kaynak eşmerkez mesafesi

SBRT: Stereotaktik beden radyoterapisi

SD: Standart sapma

SSD: Kaynak cilt mesafesi

SI: Superior-inferior

sn: Saniye

TPS: Tedavi planlama sistemi

MU: Monitör unit

VATS: Video yardımcı torakoskopik cerrahi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Köksal C. Akciğer Kanserlerinde Solunum Hareketlerinin İç Hedef Hacmine Etkisinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2019.

Çalışmada, akciğer kanseri SBRT tedavilerinde, 4B-BT ile üretilen 10 solunum fazında GTV konturlamanın getirdiği iş yükünü azaltmak için alternatif hedef tanımlama stratejilerinin kullanılabilirliği araştırıldı.

1 cm ve 4 cm çapında tümörler içeren ve $\pm 1,5$ cm genlikle hareket eden silindirik mini bir fantom CIRS akciğer fantomuna yerleştirildi. Fantomun 4B-BT'si çekildi. 10 fazda konturlanan GTV'lerin birleşimiyle altın standart ITV (iç hedef hacim) üretildi. 2faz (%0, %50); 4faz (%0, %20, %50, %70); maksimum yoğunluk projeksiyon (MIP)-BT ve ortalama yoğunluk projeksiyon (AIP)-BT görüntülerinde alternatif ITV'ler oluşturuldu. 5 mm marjla PTV'ler oluşturuldu. Alternatif hedef hacimlerin uygunluk numaraları (CN) hesaplandı. Alternatif hacimlerle optimize edilen SBRT planların film ile ölçülen doz dağılımları, altın standart hacimle optimize edilen planın film ile ölçülen doz dağılımıyla karşılaştırıldı. Akciğer kanserli 15 hastanın 4B-BT görüntüleri kullanılarak, fantomda uygulanan ITV tanımlama yöntemleriyle ITV'ler ve PTV'ler oluşturuldu. Alternatif hedef hacimlerin CN değerleri hesaplandı.

Fantomda 1 cm ve 4 cm çapında tümörlerin 2faz, 4faz, MIP, AIP görüntülerinde oluşturulan PTV'lerin CN değerleri sırasıyla 0,813; 0,971; 0,846; 0,817 ve 0,936; 0,953; 0,946; 0,901'dir. %3-3 mm kriterine göre gamma geçme oranı; küçük tümörün 4faz optimizeli planında %90'nın üzerindeyken, büyük tümörün dört alternatif hacim optimizeli planların her birinde %90'nın üzerindedir. Klinik çalışmada; hareket büyüklüğü >1 cm ve <1 cm olan tümörlerin 2faz, 4faz, MIP, AIP görüntülerinde oluşturulan PTV'lerin CN değerleri sırasıyla; $0,842 \pm 0,054$; $0,920 \pm 0,028$; $0,798 \pm 0,076$; $0,730 \pm 0,088$ ve $0,931 \pm 0,025$; $0,959 \pm 0,011$; $0,827 \pm 0,043$; $0,816 \pm 0,059$ olarak bulundu.

Fantom ve klinik çalışmaya göre altın standarda en uyumlu alternatifin 4faz olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, 4B-BT, SBRT, ITV, film dozimetrisi

ABSTRACT

Köksal C. Investigation of the Effect of Respiratory Motion on Internal Target Volume in Lung Cancer. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Basic Oncology, Ph.D. Thesis. İstanbul. 2019.

The aim of this study was to investigate the use of alternative target delineation strategies to reduce the workload of GTV contouring on 10 4D-CT phases in lung cancer SBRT.

A cylindrical phantom containing tumor (1, 4 cm diameter) and moving with ± 1.5 cm amplitude was placed in CIRS lung phantom. 4D-CT scans of the phantom were acquired. The gold standard ITV (internal target volume) was created by combining of GTVs contoured in 10 phases. Alternative ITVs were generated on 2-phase (0%, 50%), 4-phase (0%, 20%, 50%, 70%), maximum intensity projection (MIP)-BT and average intensity projection (AIP)-BT images. PTVs were created with a 5 mm margin. The conformity number (CN) of the alternative volumes was calculated. Dose distributions of SBRT plans measured by film were analyzed. ITVs and PTVs were generated on 4D-CT images of 15 lung cancer patients using alternative target delineation strategies used in the phantom. The CN of the alternative volumes were calculated.

In phantom, CN of PTVs generated on 2-phase, 4-phase, MIP, AIP images of small and large tumors were 0.813, 0.971, 0.846, 0.817 and 0.936, 0.953, 0.946, 0.901, respectively. The passage rate for the 3%/3mm criterion, for the 4-phase plan of the small tumor and all plans of the large tumor were above 90%. In patients; CN of PTVs generated on 2-phase, 4-phase, MIP, AIP images of tumors with motion >1 cm and <1 cm were 0.842 ± 0.054 , 0.920 ± 0.028 , 0.798 ± 0.076 , 0.730 ± 0.088 and 0.931 ± 0.025 , 0.959 ± 0.011 , 0.827 ± 0.043 , 0.816 ± 0.059 , respectively.

4-phase alternative volume may be useful in lung cancer SBRT.

Key Words: Lung cancer, 4D-CT, SBRT, ITV, film dosimetry

1. GİRİŞ VE AMAÇ

GLOBOCAN 2018 istatistiki çalışmasına göre cinsiyete bakılmaksızın akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanser olup, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanserinin dünyada 2018 yılında 2,1 milyon yeni vaka ile bütün kanser vakalarının %11,6'sını oluşturduğu ve yaklaşık 1,8 milyon ölüm ile de kanserden ölümlerin %18,4'ünü oluşturduğu görülmektedir. Bu çalışmaya göre, akciğer kanseri tüm kanser türleri arasında, erkeklerde hem insidans hem de morbidite sıralamasında ilk sırada yer alırken; kadınlarda insidans sıralamasında meme kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırada, morbidite sıralamasında ise meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından 2018 yılında yayınlanan Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 isimli çalışmasına göre ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde tüm yaş gruplarında %21 oranında en sık görülen kanser türüdür. Rapora göre, kadınlarda ise tüm yaş gruplarında %5,1 oranı ile görülme sıralamasında 5. sırada yer almaktadır (2). 2017 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre, ülkemizde her 13 kişiden birisi hayatlarının herhangi bir döneminde trakea, bronş ve akciğer kanserine yakalanma riski taşımaktadır (3).

Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kanser tedavisinde kullanılan üç ana tedavi yöntemleridir. Bu tedavi seçenekleri; hastalığın evresine, histopatolojik verilerine, hastanın yaşına, pulmoner fonksiyonlarına ve komorbidite bilgilerine göre küratif veya palyatif amaçlı olarak ayrı ayrı ya da birlikte kullanılmaktadır. Bu tedavilerden başka, özellikle son yıllarda kanser genetiği alanındaki gelişmeler sayesinde hedefe yönelik ilaç kullanımı da bir diğer tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır.

Radyoterapide, sağlıklı dokuları maksimum seviyede koruyarak hedef hacme terapötik dozu tam ve doğru bir şekilde vermek amaçlanır. Radyasyon dokudan geçerken, yolu boyunca doz olarak adlandırılan bir enerjiyi dokuda bırakmaktadır. Çoklu radyasyon alanları ile hedef hacimde bir doz süperpozisyonu sağlanırken, hedef hacme uzak vücudun diğer bölgelerinde doz düşük olmaktadır. Radyasyon tedavisinin istenmeyen yan etkilerini önlemek için sağlıklı dokularda dozun düşük olması çok önemlidir (4).

Radyoterapi akciğer kanseri tedavisinde önemli olup, akciğer kanserli hastaların %40'ı için gereklidir (5). Akciğer kanseri için radyoterapi uygulamalarında, gelişen

teknoloji sayesinde, iki boyutlu (2B) tedaviden üç boyutlu konformal radyoterapiye (3B-KRT) ve daha sonra tedavi sırasında organ hareketlerini dikkate alan görüntü klavuzluğunda dört boyutlu (4B) radyoterapiye doğru ilerleme kaydedilmiştir. Radyasyon tedavisinin planlanması ve uygulanması, her hasta için kişiselleştirilmiş çok adımlı bir sürece dönüşmüştür. Bu süreç, anatomi tanımını (tümör ve önemli normal yapılar), radyasyon ışını dizaynını, tedavi planının doğrulanmasını ve uygulanmasını içerir (6,7).

Solunum hareketleri, akciğer radyoterapisinde her zaman dikkate alınması gereken bir konu olmuştur. Bu konu; yoğunluk modülasyonu olan/olmayan konformal radyoterapinin gelişimi ve özellikle stereotaktik hipofraksiyone radyoterapiye artan ilgi ile daha da önem kazanmaktadır. Tümör, solunum hareketi ile birlikte hareket etmektedir ve bu hareket dikkate alınmazsa tümör radyoterapi alanından çıkabilir. Bu durum hedefin planlandığı gibi ışınlanamamasına ve normal dokuların yüksek dozlara maruz kalmasına neden olur. Bu nedenlerden dolayı solunum hareketi yönetimi, radyoterapi tedavilerinin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için gereklidir. Radyoterapide solunum hareketinin yönetiminde kullanılan farklı yöntemler vardır. Bu yöntemlerden bir tanesi dört boyutlu bilgisayarlı tomografi (4B-BT) taramasıdır. 4B-BT ile 10 solunum fazına ait görüntüler elde edilerek tümör hareketini içeren bir hacim tanımlanır.

Bu çalışmada, akciğer SBRT tedavilerinde 4B-BT ile elde edilen 10 solunum fazına ait veri setlerinin her birinde GTV konturlamanın getirdiği iş yükünü azaltmak için alternatif hedef tanımlama stratejilerinin uygunluğu ve bu yöntemlerin dozimetrik etkileri araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Kanser, DNA hasarları neticesinde meydana gelen genetik ve epigenetik değişimlerin ardından gelişir. Bu değişimler; hücre proliferasyonu, hücre ölümü (apoptoz) ve DNA onarımı gibi hücrenin normal fonksiyonlarını etkiler. Bir hücrede ne kadar çok hasar birikirse, kanser riski de o kadar artar. DNA hasarlarına neden olan, birçok endojen ve ekzojen faktörler vardır.

Kanser, dünyada hem mortalite hem de morbidite oranları bakımından en önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünyada ölüm nedenleri sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır (3). Küresel olarak yaklaşık her 6 ölümden 1'inin sebebi kanserdir. Kanserden ölümlerin yaklaşık %70'i düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir (8). 12 Eylül 2018'de Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), dünya çapında 36 kanser türüne ve bütün kanserlere ait insidans ve mortaliteleri tahminlerini yayınladı. 2018 yılında dünya genelinde 18,1 milyon yeni vaka görüleceği ve 9,6 milyon kanser ölümü olacağı öngörülmektedir. Yayımlanan bu verilerde mevcut durumda, her 5 erkekte 1'inin ve 6 kadından 1'inin kansere yakalanacağı; her 8 erkekte 1'inin ve 10 kadından 1'inin ise kanserden öleceği belirtilmektedir. Tahminler, 2040 yılında yaklaşık 29,5 milyon yeni vakanın görüleceğini ve 16,4 milyon insanın ise kanserden öleceğini göstermektedir. Kanser, insani gelişme düzeyinden bağımsız olarak dünyadaki her bölgede önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1).

Ülkemizde meydana gelen ölümlerin nedenlerinin dağılımını gösteren Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2017 istatistiki çalışmasına göre, malign ve benign neoplazmların neden olduğu ölümler dolaşım sistemi hastalıklarının neden olduğu ölümlerden sonra ikinci sırada yer almakta olup, 2017 yılında hayatını kanserden kaybedenlerin sayısı 76,889'dur. Bu istatistiki verilere göre, ülkemizde yaklaşık her 5 kişiden 1'inin ölüm nedeni kanserdir (9).

Dünyada ve ülkemizde erkekler arasında en sık görülen kanser türü akciğer kanseridir.

2.1. Akciğer Anatomisi

Akciğerler, göğüs kafesinde mediasten adı verilen anatomik boşluğun iki yanında bulunan bir çift organdır. Solunum sisteminin en temel organı olan akciğerler, solunan

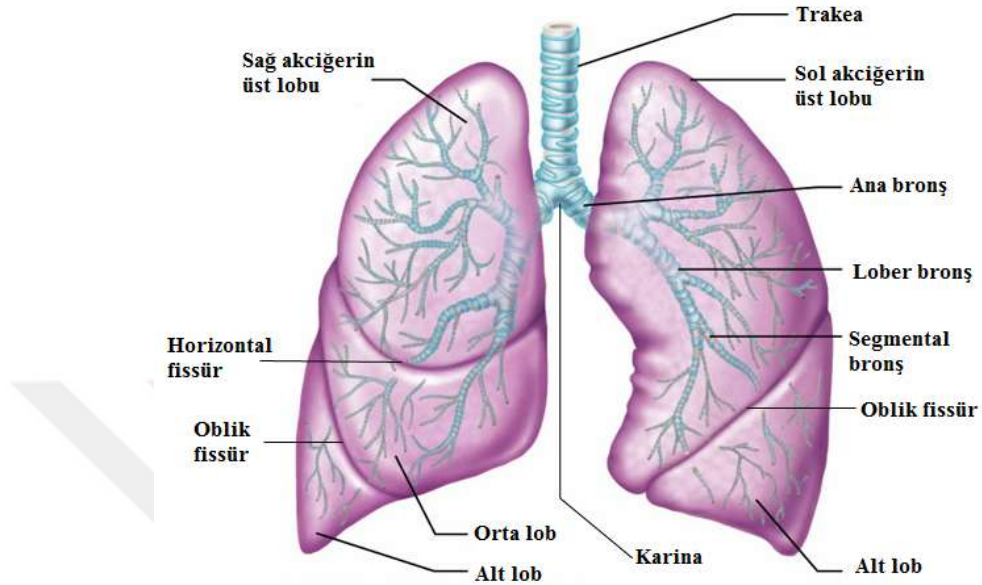
hava ile kanın oksijenlenmesini sağlarlar. *Basis pulmonis* olarak isimlendirilen akciğerin alt yüzeyi diyaframın dışbükey kubbesine uyacak şekilde konkavdır. Klavikulanın üzerine kadar uzanan koni şeklindeki akciğerin üst yüzeyine ise *apex pulmonis* denir. Hem sağ hem de sol akciğerde bulunun, periferden hiluma kadar uzanan oblik fissürler (majör fissür) her iki akciğeri üst ve alt loblara ayırır. Ayrıca, sağ akciğerde bulunan ve anterior kenardan oblik fissüre uzanan horizontal fissür (minör fissür) ise sağ orta lobu sağ üst lobdan ayırır. Akciğer lobları bronş dallanmasına uygun olarak segmentlere ayrılmıştır. Her bir segmentin kendine ait bronşu, arteri ve veni mevcuttur. Sağ akciğerde 10, sol akciğerde ise 8 segment vardır (10, 11, 12).

Üst mediastenden başlayan trakea yaklaşık beşinci torasik vertebra seviyesinde iki ana bronşa ayrılır. Trakeanın iki ana bronşa ayrıldığı yere bifurkasyon trakea denir. Ana bronşlar akciğer dışında yer alır. Her iki ana bronş akciğer dokusuna dallanarak ve daralarak girer. Ana bronşlar akciğer içinde lobar bronşları oluşturur, lobar bronşlar da segmental bronşları meydana getirir. Segmental bronşlar bronşiyoller denilen daha ince dallara ayrılır. Bronşların trakeadan sonra dallanmaları bir ağacın dallanmasına benzediği için bu yapıya bronş ağacı denilir (10, 11, 12).

Akciğerler çift katmanlı ince seröz bir yapı olan plevra ile örtülüdür ve böylece mediastende yer alan, içinde kalbin de bulunduğu yapılarla birbirlerinden ayrılırlar. Göğüs duvarının iç yüzeyini örten katmanına parietal plevra, akciğerlerin dış yüzeyleri ile lobları ayıran fissürleri örten yapıya ise visseral plevra denir. Bu iki katman arasında kalan aralığa plevral boşluk denilmektedir. Bu boşlukta az miktarda seröz bir sıvı vardır. Bu sıvı sayesinde akciğerlerin solunum esnasında yaptığı hareketler neredeyse hiç sürtünme olmadan gerçekleştirilir. Plevral boşluktaki negatif basınç akciğerleri göğüs kafesine doğru çekerek akciğerlerin büzülmemelerini sağlar (13). Çeşitli yapıların akciğere girdiği ve akciğerden çıktığı, akciğerin mediastinal yüzeyinde bulunan *hilum pulmonis* adı verilen dikey bir yarık mevcuttur. Akciğer hilusları; bronş, pulmoner arterler ve damarları; pulmoner pleksustan çıkan çeşitli dallar; bronşiyal arterler ve damarları; lenfatikleri içerir (10, 11, 12).

Akciğerler, yumuşak interstisyel bağ dokusu boyunca, zengin lenf damarları ağına sahiptir. Lenfler; intrapulmoner düğümler, bronkopulmoner düğümler (hiler nodları), mediastinal düğümler ve supraklaviküler veya skualen düğümleri gibi çeşitli

lenf nodu istasyonlarına dökülür (10, 11, 12). Akciğerin anatomik yapısı Şekil 2-1’de görülmektedir.



Şekil 2-1: Akciğer anatomisi

2.2. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri solunum sistemi epitelinden köken almaktadır (14). Akciğer kanserinin, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana alt tipi vardır. KHAK nöroendokrin karakterli hücrelerden köken almaktadır. KHDAK’nin skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom gibi 3 ana patolojik alt türü bulunmaktadır. KHAK tüm akciğer kanseri vakalarının %15’ini oluştururken KHDAK ise %85’ini oluşturmaktadır (15, 16).

2.2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHAK; yetersiz sitoplazmaya sahip, kötü tanımlanmış hücre sınırları olan, ince granüler kromatin ve eksik veya göze çarpmayan nükleoller içeren küçük hücrelerden oluşan malign epitelyal bir tümör olarak tanımlanmaktadır. KHAK, bronş mukozasında bulunan Kulchitsky tipi granüler basal hücrelerden köken alır. Bu kanser türü sigarayla güçlü bir şekilde ilişkili olup hızlı ilerler ve erken metastaz yapar. Ortalama sağkalımı oldukça düşüktür. Çoğunlukla lobar ve ana bronşlarda santral yerleşimlidir (14, 17, 18).

2.2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

2.2.2.1. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom tüm akciğer kanseri vakalarının %25-30'unu oluşturur. Tümör genellikle ana bronş kökenli ve santral yerleşimlidir. Lezyonun ortasında sıklıkla nekroz görülür. Skuamöz hücreli karsinom, bronş epitel hücrelerinin metaplazisinin veya dizplazisinin yıllar içerisinde in-situ karsinoma dönüşmesi sonucunda meydana gelir. Tümör parankim içerisine, lenf gangliyonlarına yayılabilir. KHKDAK'nın bu alt tipi sigara içimi ile kuvvetle ilişkilidir (15, 19, 20).

2.2.2.2. Adenokarsinom

Tüm akciğer kanserinin yaklaşık %40'ını oluşturan adenokarsinom en yaygın akciğer kanseri türüdür. Mukus ve diğer maddeleri salgılayan tip II alveol hücrelerden ve bronşiyal epitelden kaynaklanır. Adenokarsinom, erkek ve kadınlarda yaşlarına bakılmaksızın eşit oranda görülen, sigara içimi ile daha az bağlantılı bir tümör tipidir. Olguların çoğu perifer yerleşimlidir. Bunun sebebinin, büyük partiküllerin akciğerlere girmesini önleyen filtrelerin sigaralara eklenmesinin olabileceği düşünülmektedir. Bu da, sigara dumanının daha derin içe çekilmesine ve dolayısıyla periferik lezyonlara neden olur. Diğer akciğer kanseri türlerine kıyasla, adenokarsinom daha yavaş büyümeye eğilimlidir ve metastaz yapmadan teşhis edilme şansı daha yüksektir (15).

2.2.2.3. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli (farklılaşmamış) karsinom, akciğer kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Rutin olarak yapılan patolojik testlerde, akciğer dokuların boyanmış kısımlarında ya da sitolojik örneklerinde skuamöz, glandüler veya küçük hücreli (nöroendokrin) diferansiye göstermeyen malign epitelyal tümörlerdir. Sonuç olarak, genellikle diğer olasılıkları dışlama ile tanı konur. Büyük hücreli karsinom tümörleri kuvvetle sigara ile ilişkilidir. Hızlı büyürler ve genellikle erken evrede metastaz yaparlar, dolayısıyla kötü prognozlu bir akciğer kanseri türüdür. Çoğunlukla periferik yerleşimlidir (20, 21).

2.3. Akciğer Kanserinin Risk Faktörleri

Akciğer kanseri, iyi bilinen bir etiyolojiye sahip az sayıda kanserlerden biridir. Sigara, pasif sigara içiciliği, hava kirliliği gibi çevresel faktörler akciğer kanserinin başlıca nedenleri olup genetik faktörler de akciğer kanseri oluşumunda rol oynar (22).

✚ **Tütün kullanımı:** Tütün içimi (en sık tüketim şekli olması nedeniyle sigara), tüm akciğer kanseri tiplerinin başlıca nedenidir. Sigara dumanı 50'den fazla bilinen kanserojen madde içerir (23). Sigara kullanımının akciğer kanseri vakalarının yaklaşık olarak %85'ine neden olduğu düşünülmektedir. Sigara içenlerin çok azında akciğer kanseri görülmekte olup, hiç sigara içmeyenlerde de görülebilmektedir. Akciğer kanserinin oluşması, diğer risk faktörlerinin yanı sıra kişinin sigaraya başlama yaşına, yaşam boyu sigara içme süresine ve günde içtiği sigara sayısına bağlıdır (22). Akciğer kanseri riski sigara içenlerde içmeyenlere göre yaklaşık 20 kat daha fazladır. Günde 40 adet ve daha fazla sigara içenler, 20 adet ve daha az içenlere göre risk iki kat daha fazladır. Sigaraya 15 yaşından önce başlayanlarda risk 25 yaşından sonra başlayanlara kıyasla dört kat artmaktadır. Sigara kullanımının bırakılması akciğer kanseri riskini tamamen ortadan kaldırmamakta ancak riski azaltmaktadır. Sigara bırakıldıktan 15-20 yıl sonra akciğer kanseri oluşma riski %50-90 oranında azalmaktadır (24). Filtreli ya da düşük katran içeren *light* sigaralar kanser riskini azaltmamakta, hastalık bölgesinin trakea ve bronştan periferal akciğerlere doğru değişmesine neden olmaktadır. Bu tür sigaraları kullanan kişilerde adenokarsinom insidansı artmaktadır (25). Çalışmalar, pasif sigara içiciliğinin ya da istemsiz olarak çevresel sigara dumanına maruziyetin sigara içmeyenler arasında akciğer kanseri riskini arttırdığını göstermektedir. Sigara içen biriyle yaşayanlarda %20-30 oranında risk artışı görülürken, sigara dumanı olan bir ortamda çalışanlarda bu risk artışı %16-19 oranında olmaktadır (26). Hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanseri kadınlarda ve Doğu Asyalılarda daha sık görülmekte olup, genç yaşta yüksek insidansa sahiptir. Histopatolojik olarak genellikle adenokarsinomdur ve çoğunlukla epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları vardır, dolayısıyla EGFR'ye yönelik tedavilere çok duyarlıdırlar (27).

✚ **Radon:** Sigaradan sonra en önemli ikinci akciğer kanseri nedeni olarak kabul edilen radon gazı; kaya, toprak ve sudaki doğal uranyumun bozunma ürünü olan radyoaktif radyumun parçalanmasıyla ortaya çıkan renksiz ve kokusuz bir gazdır. Radyoaktif olan radon gazı alfa parçacıkları yaymaktadır. Kapalı ortam havasının önemli bir kontaminantı olan radonun, ilk olarak maden çalışanları ile yapılan çalışmalarda akciğer kanserine yol açtığı gösterilmiştir. Radon

konsantrasyonundaki her 100 Bq/m³ artış akciğer kanseri riskini %8-16 oranında arttırmaktadır. Radon gazı ile akciğer kanseri arasında doğrusal bir doz-yanıt ilişkisi mevcuttur. Radon gazı seviyeleri, bölgelere ve toprak ve kayaların bileşimine göre değişmektedir. Günümüzde radon ve yan ürünlerinden kaynaklanan akciğer kanseri riski hakkındaki temel endişe, maruz kalınan mesleki maruziyetinden ziyade konutlardaki radon seviyesidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2009 yılında yayınladığı rehberde, kapalı ortamdaki radona maruz kalmadan kaynaklanan sağlık risklerini en aza indirmek adına radon gazı seviyesinin 100 Bq/ m³'ten fazla olmaması önerilmektedir (25, 26, 28).

✚ **Asbest:** Asbest doğal kayalarda bulunan lifli yapıda kanserojen bir mineraldir ve endüstride yaygın olarak kullanır. Solunum yoluyla vücuda girdiğinde başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açar. Tüm asbest formları (krosidolit, amosit ve tremolit dahil olmak üzere tüm krizotil ve amfiboller) kanserojendir. Tütün kullanımı ve asbest, akciğer kanseri oluşumunda sinerjik bir etkiye sahiptir. Asbest ile çalışan sigara kullananlarda, akciğer kanseri riski genel popülasyona göre 45 kat fazla olmaktadır. Ayrıca, asbest akciğer kanserinden farklı olan mezotelyoma adı verilen plevra kanserine de neden olabilir (25, 26).

✚ **Çevresel Duman:** Hava kirliliğinin akciğer kanseri riskini arttırmada az da olsa etkisi mevcuttur. Trafikte egzoz dumanlarından salınabilen ince parçacıklar ve sülfat aerosolleri yüksek risk artışı ile ilişkilidir. Yemek pişirmek ve ısıtmak için odun, kömür gibi malzemelerin yakılması neticesinde meydana gelen iç mekan hava kirliliğinin akciğer kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kapalı mekanda kömür dumanına maruz kalan kişiler iki kat risk taşımaktadır (26).

✚ **İyonizan radyasyon:** İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmak akciğer kanseri riskini artırır. Bu artmış risk, atom bombası mağdurlarında ve radyoterapiyle tedavi edilen hastalarda (100 cGy'yi aşan kümülatif doz için rölatif risk 1,5-2'dir.) gözlenmiştir (25).

✚ **Beslenme ve Alkol:** Vaka-kontrol çalışmaları, sebze ve meyve açısından zengin bir diyetin, özellikle de kimyasal izotiyosiyanat maddesi içeren turpgil sebzelerin akciğer kanserine karşı koruyucu etki gösterdiğini belirtmektedir. Yeşil bitkilerde ve sebzelerde bulunan beta karoten bir A vitamini formu olup akciğer kanserine karşı koruyucu etkiye sahiptir. Araştırmalarda, beta

karotenden zengin bir diyetin sigara içmeyenlerde akciğer kanseri riskini azalttığı vurgulanmıştır. Ancak bazı çalışmalar, yüksek doz beta karoten takviyesinin sigara içenlerde akciğer kanseri riskini arttırdığını göstermiştir. 399,767 katılımcı ve 3137 akciğer kanseri vakası içeren 7 prospektif çalışmanın birleştirilmiş analizinde, günde en az 30 gr alkol tüketen kişilerde riskin alkol tüketmeyenlere göre hafifçe daha yüksek olduğu bulunmuştur (25, 29, 30).

✚ **Genetik faktörler:** Akciğer kanserlerinin yaklaşık %8'i kalıtsaldır veya genetik bir yatkınlık sonucu oluşur. Yapılan bir çalışmada, 60 yaşından önce akciğer kanseri tanısı almış birinci derece akrabaları olan 60 yaşın altındaki bireylerde akciğer kanseri riskinde yaklaşık beş kat artış olduğu belirtilmektedir (22,31).

✚ **Enfeksiyonlar:** Enfeksiyona neden olan ajanların akciğer kanseri gelişim riski üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalarda tüberkülozun riski artırdığı gözlenmiştir. Yapılan bir meta-analiz değerlendirmesinde sigara kullanım öyküsüne göre düzeltme uygulandığında, tüberküloz öyküsünün akciğer kanseri riskini 1,7 kat artırdığı belirtilmiştir (30).

2.4. Akciğer Kanseri Evreleme

Tanı anında kanserin evresinin tespit edilmesi, hastalığın prognozunun belirlenmesinde ve buna en uygun tedavi yönteminin seçilmesinde en önemli faktördür. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından birlikte geliştirile, klinik olarak en kullanışlı evreleme sistemi tümör-nod-metastaz (TNM) sistemidir. Bu evreleme sisteminde kanserler; tümörün boyut ve uzanımı (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastazın olup olmaması (M) bilgilerine dayanarak sınıflandırılmaktadır (32). Akciğer kanseri evrelemesinde de TNM sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Klinik evreleme, tedavi öncesi yapılan fizik muayene ile bilgisayarlı tomografi veya PET görüntüleri ve bronkoskopi sonuçlarına göre yapılmaktadır. Klinik evreleme, primer tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Patolojik evreleme ise, cerrahi işlemde elde edilen bilgiler ile rezeke edilen akciğerin patolojik incelemesi sonuçlarına dayanarak yapılmaktadır (33).

Akciğer kanserleri için 8. TNM evreleme sistemi, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından tamamlanmış ve Ocak 2017'de kullanılmaya başlanmıştır. Hem küçük hücreli dışı hem de küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesinde kullanılması önerilmektedir. 8. Evreleme sistemi

için T, N ve M faktörleri sırasıyla Tablo 2-1 ve Tablo 2-2’de, evre grupları ise Tablo 2-3’te görülmektedir (34) .

Tablo 2-1: T-Primer tümör

Tx		Tümörün değerlendirilemediği veya malign hücrelerin balgam yada bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar.
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (lepidik patern baskın soliter adenokarsinom(=3cm)veya en geniş yerinde =5mm invazyon
T1		Normal akciğer veya viseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3cm tümör. Bronkoskopik olarak lob bronşunun proksimaline invazyon yoktur, Bronşiyal duvar ile sınırlı nadir yüzeysel tümörlerde lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir.
	T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤1 cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümör en geniş çapı >3 cm, ≤ 5cm: - Karınaya uzaklığı veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu - Viseral plevra invazyonu - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi lobar veya total olabilir)
	T2a	Tümör en geniş çapı >3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümör en geniş çapı >4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümör en geniş çapı >5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: Göğüs duvarı invazyonu (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikardium, veya aynı lobda farklı nodül(ler)
T4		Tümör en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon: Diafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral cisim, karına, aynı taraf akciğer farklı lobda nodül(ler)

Tablo 2-2: N-Bölgesel lenf bezleri; M- Uzak metastaz

Nx		Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemedi
N0		Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1		İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve /veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direk invazyon
N2		İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3		Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

M0		
M1		
	M1a	Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri), plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal metastaz.(Paramalign efüzyonlar hariç)
	M1b	Tek ekstratorasik organda tek metastaz (Bölgesel olmayan tek lenf bezi metastazı dahil)
	M1c	Tek veya multipl organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 2-3: Evre grupları

	T	N	M
Okült karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	M0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.5. Akciğer Kanseri Tanısı

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların %5-15'i asemptomatiktir ve bu hastalar başka bir sebeple çekilen akciğer radyografisinde kitlenin görülmesiyle tanı almaktadır. Akciğer kanserini düşündüren semptomlarla başvuran hastaların %75'inde hastalık ileri evresindedir. Bunun sebebi hastalık ileri evreye gelinceye kadar hastada belirgin bir semptomun görülmemesi ve hastaların bu semptomları sigara içmeye bağlayarak önemsememeleridir. Öksürük, kanlı balgam, nefes darlığı ve göğüs ağrısı en sık görülen semptomlardır. Hastada iştahsızlık, halsizlik, ateş ve kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar da görülebilir (35).

Akciğer kanseri tanısında uygulanacak tanı yönteminin seçimi primer tümörün tipi, lokalizasyonu, boyutu, metastazların varlığı ve hastanın genel durumu ile ilgilidir. Genel olarak uygulanan tanısal işlemler: Semptom ve bulgular, fizik muayene, balgam sitolojisi, radyolojik görünüm, bronkoskopi, sintigrafik bulgular, transtorasik iğne aspirasyonu, torsesentez, torokoskopi ve medistinoskopi gibi invaziv ve noninvaziv girişimlerden oluşur (36).

2.6. Akciğer Kanseri Tedavi Yöntemleri

2.6.1. Cerrahi

Günümüzde akciğer kanserinin cerrahi tedavisinde amaç, mümkün olduğu kadar sağlıklı akciğer dokusu bırakarak primer tümörü makroskobik ve mikroskobik rezidü kalmayacak şekilde temizlemektir. Evre I ve II KHADK tanılı hastalarda mediastinal tutulum yoksa ve hastanın ciddi bir komobiditesi yoksa cerrahi birincil tedavi seçeneğidir. Tek bir lobun cerrahi rezeksiyonu olan lobektomi genellikle erken evre KHDAK için, akciğer fonksiyonunu koruyabilmesi nedeniyle en uygun seçenek olarak kabul edilir. Günümüzde birçok cerrah, göğüse küçük bir insizyonun yapıldığı ve torakoskop adı verilen bir kameranın yerleştirildiği video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) kullanmaktadır. Cerrahi, evre IIIA hastalığının çoklu tedavi modalitesi yaklaşımının önemli bir bileşenidir. Tümörün rezektabl olup olmayacağının belirlenebilmesi için; tümörün büyüklüğü, tümörün akciğer içindeki konumu, hastalığın evresi, hastanın solunum kapasitesi ve kardiyopulmoner yeterliliği gibi faktörlerinin değerlendirmesi gerekmektedir. Tümörün fiziksel olarak çıkarılması ideal olsa da, bu invaziv işlem için uygun akciğer kanseri hasta sayısı sınırlıdır. Akciğer kanseri teşhisi alan hastaların büyük bir kısmı genellikle çeşitli sağlık sorunları olan ve yaşam boyu

sigara içen kişilerdir. Sonuç olarak cerrahiye uygun hastalar, KHDAK tanısı alanların sadece %10'udur. Evre IA KHDAK hastalar için ortama 5 yıllık sağkalım oranı %67 civarında olmakla beraber bazı çalışmalarda %84'e varan sağkalım oranları bildirilmektedir. Evre IB hastalar için ise ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %57'dir; ancak başka çalışmalarda bildirilen sağkalım oranları %46-70 arasında değişmektedir (37). KHAK'li hastalar için cerrahi; sadece erken evre, nod pozitifliği bulunmayan ve metastatik olmayan hastalar için bir seçenektir. Ancak, çoğunlukla hastalık teşhis edildiğinde tümör inoperabl olmaktadır. KHAK kemosenstiftir. Cerrahi uygulanabilen hastalar dışında, bu hastaların birincil tedavi seçeneği kemoradyoterapidir. Günümüzde evre I KHAK'li hastalarda cerrahi ve adjuvan kemoterapi ile 5 yıllık sağkalım oranının KHDAK'li hastalarının oranına benzer olduğu bildirilmektedir (4, 38, 39).

2.6.2. Kemoterapi

Kemoterapi, kanserli hücreleri öldürmek için ilaçların genellikle kan dolaşımına enjekte edilmesiyle uygulanan sistemik bir tedavi yöntemidir. İlaçlar cerrahi veya radyoterapiden önce (neoadjuvan) ya da sonra (adjuvan) verilebilir. Kemoterapi, KHDAK'de, hem cerrahi hem de radyoterapiyle birlikte kullanılır. Adjuvan kemoterapi, KHDAK'ının definitif tedavisi sonrası (cerrahi ya da radyoterapi) hastalığın nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanır. Lokal ileri KHDAK'nin standart tedavi modalitesi radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapidir. Neoadjuvan kemoterapi ise, alanların çok büyük olduğu durumlarda, KHDAK tümörünün büyümesini yavaşlatmak ya da küçülmesini sağlamak amacıyla uygulanır; böylece hastalık radyoterapi veya cerrahiye uygun hale gelmiş olur. Sınırlı hastalık durumunda KHAK'nin primer tedavi yaklaşımı kemoterapi ile eş zamanlı torasik radyoterapidir. Kemoterapi en çok 6 ay verilmelidir. Tam yanıt alınan KHAK olgularda profilaktik beyin ışınlaması yaşam süresini uzatmaktadır. Yaygın evre KHAK ana tedavi yöntemi kemoterapidir. Tedavi başlangıcında bu tümörlerin kemoterapiye yanıtları çok iyi olmasına rağmen neredeyse tüm olgularda tümör tedaviye direnç geliştirmekte ve tedavi altında progrese olmaktadır. Bu hastalarda radyoterapi palyatif amaçlı ya da metastatik hastalığın (beyin ve kemik metastazları) tedavisinde kullanılmaktadır (4, 20, 40).

2.6.3. Hedefe Yönelik Tedavi

Özel bir molekülü hedef alarak, malign hücrelerin büyümesini durdurmayı amaçlayan tedaviye hedefe yönelik tedavi denilmektedir. Son yıllarda, hedefe yönelik

tedavi stratejileri sayesinde KHDAK tedavisinde daha iyi sağkalım sonuçları elde edilmiştir. KHDAK'nın moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılması, tümör hücrelerini hedefleyen ilaçların geliştirilmesini sağlamıştır. En genel anlamda hedefe yönelik tedaviler; akciğer tümörü hücresinin, hücre sinyalizasyon ve düzenleme yollarında değişikliklere neden olduğu gerçeğinden yola çıkarak geliştirilir. Hedefe yönelik tedaviler, etki mekanizmalarına göre farklı gruplara ayrılırlar. Bu tedavi modalitesinde kullanılan ajanlar büyüme faktörlerinin sinyal kaskadını bloke ederek, anjiyogenezi veya sinyal transdüksiyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Hedefe yönelik tedaviler ilgi çekici olsa da, bu tedavilerin etkinlikleri oldukça değişkendir ve bu nedenle daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır (29, 41, 42).

2.6.4. Radyoterapi

Evre I/II KHDAK tanılı hastaların %25'inde cerrahi olarak tamamen rezeke edilebilecek tümörler bulunmaktadır; ancak bazı hastalar tıbbi komorbiditelerden dolayı cerrahi bir müdahaleyi tolere edememektedir. Bu durumda hastaların tedavisinde definitif radyoterapinin uygulanması gerekmektedir. KHDAK'li hastaların yaklaşık %50'sinde lokal olarak ileri (evre III) hastalık görülmektedir ve bu hastalara radyoterapi ile birlikte çoklu tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bununla birlikte, bu hastalara kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinin eşzamanlı uygulanması durumunda bile, bu tür hastalar için medyan sağkalım süresi düşük olmaktadır. Evre IV hastalığı olan hastalar için ise palyatif radyoterapiye gerek duyulabilir (6).

Akciğer kanseri tedavisinde radyoterapinin başarısını etkileyen üç ana problem bulunmaktadır (5).

- ✚ **Hedefin tanımlanmasındaki yetersizlik (Geographic miss):** Görüntüleme sistemindeki yetersizlik, hastalığın tamamını içeren bir hedef hacmin tanımlanmasını sağlayamamaktadır. Pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi (PET / BT) ile evre ve hedef tanımlaması için daha doğru bir görüntü elde edilebilir. Akciğer kanseri için hedef hacim tanımlanırken, iki görüntüleme yönteminden elde edilen bilgiler, hem tümör morfolojisi (BT) hem de fizyolojisi (PET) hakkında tamamlayıcı bilgiler sağlar. RTOG, akciğer kanserinde hem konformal radyoterapide hem de IMRT'de tüm doz şemaları için GTV tanımlanmasında standart bir yöntem olarak kombine PET / BT görüntülemenin kullanılmasını tavsiye etmektedir (5,43).

✚ **Tümör hareketi:** Tümör, solunum hareketinden dolayı radyoterapi sırasında ve seansları arasında hareket eder. Bu hareket dikkate alınmazsa, solunum hareketi ile birlikte tümör de hareket ettiğinden, tümör tedavi alanının dışına çıkabilir. Bu hem tümörün planlandığı gibi konformal ışınlanamamasına hem de normal dokuların istenmeyen yüksek dozlara maruz kalmasına neden olur (5).

✚ **Yetersiz radyasyon dozu:** Mevcut standart dozlar iyi bir lokal kontrol elde etmek için yeterli değildir. KHDAK tedavisi için standart doz reçeteleri, fraksiyon başına 1,8-2 Gy olacak şekilde toplamda 60 ile 70 Gy arasında değişmektedir. Ancak klinik verilerden, 70 Gy doz ile yaklaşık %30 oranında bir tümör kontrol olasılığının (veya lokal progresyonsuz sağkalım) sağlanabileceği görülmüştür. Doz artışının, lokal kontrolde ve sağkalım oranlarında olumlu etkileri olmaktadır. Bununla birlikte, özellikle eşzamanlı kemoterapi verildiğinde, doz yükseltme ile ilişkili toksik etkiler artmaktadır. Tümörü kontrol etmek için yüksek dozların uygulanmasındaki başarısızlığın bir diğer sebebi, 80 Gy üzerindeki dozları vermek için gereken 8 ile 10 haftalık tedavi süresinde olabilecek akselere repopülasyon etkisidir. 6 haftadan uzun süren tedaviler için sağkalım oranında günde %1,6'lık bir azalmanın olacağı öngörülmektedir. Buna göre, tedavi başarısını iyileştirmek için uygulanacak doz yükseltme şemalarında tedavi süresini 6 hafta veya daha az bir zaman ile sınırlamak radyobiyolojik açıdan gereklidir (7).

En genel ifadeyle radyoterapi tedavi planlaması, belirlenmiş bir hedef hacmi reçetelenen dozda ışınlamak için huzme alanlarının düzenlenmesi işlemi olarak tanımlanabilir. Konvensiyonel teknik ile radyoterapi (kemoterapi ile birlikte) uygulanan KHDAK'li hastalarda bildirilen lokal kontrol oranlarındaki başarısızlık nedeniyle, üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) tekniği kullanılarak tümöre verilen dozu arttırmak ve/veya normal dokuların aldığı dozu azaltmak amaçlandı. 3B-KRT tekniği ile geleneksel iki boyutlu (2B) portal görüntüler, hedef hacimler ve ışın alanlarının düzenlenmesi sorgulanmaya başlandı. 1980'lerde ışın hedefleme doğruluğu, hastanın üç boyutlu (3B) anatomisine dayanan 3B doz hesaplamalarının yaygın şekilde kullanılmasını sağlayan BT tabanlı tedavi planlaması ile iyileştirildi. Toraks anatomik bölgesi için tedavi planlaması, tümörün yakınında bulunan ve radyasyona sınırlı toleransı olan normal organ sayısının (omurilik, sağlıklı akciğer, özofagus ve kalp) çok

olması nedeniyle karmaşıktır. 3B teknoloji, “beam’s eye view” ile huzme alan şekillerinin tasarlanmasına ve 3B görselleştirme araçlarıyla çok sayıda noncoplanar ışın açılarının düzenlenmesine olanak sağlamakta, böylece normal doku koruması artmaktadır. Sağlıklı dokuyu maksimum seviyede koruyarak, tanımlanan dozun hedef hacmin şekline benzer bir doz dağılımıyla hedefi sarmasını sağlayan bu tekniğe konformal tedavi denmektedir. 3B olarak hesaplanan doz dağılımları, 3B hasta hacmi boyunca değerlendirilebilir ve bu da, optimal planın elde edilmesini kolaylaştırmak için ayrıntılı analiz yapılmasına olanak sağlar. Tümör ve normal dokuların tanımlanması, dozun doğru hesaplanması, ileri planlama tekniğinde ışın geometrisinin ve ağırlığının değiştirilebilme özelliğinin olması bakımından, 3B-KRT, 2B tedaviye göre önemli birçok avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca 3B-KRT planlaması, tümörün tanımlanmasında PET, manyetik rezonans (MR) gibi tamamlayıcı görüntüleme yöntemlerinin BT ile füzyonunun yapılabilmesine olanak sağlar. Klinik veriler 2B radyoterapi tekniğine kıyasla 3B-KRT'nin erken evre KHDAK tanılı hastalarda lokal kontrolü ve sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir (6, 7).

2.6.4.1. BT Simülasyon ve Volüm Tanımlamaları

Üç boyutlu (3B) planlama, hastanın BT görüntülerinin alınmasıyla başlar. İlk olarak, hasta tedavi set-up'ı sırasında kolayca uygulanabilecek bir pozisyonda BT masasına yatırılır. Akciğer kanserli hastalar için, kolların ışın açılarının seçimini kısıtlamaması ve doz almaması için, kollar hastanın başı üstünde konumlandırılır. Her tedavi günü hastanın aynı pozisyonda olmasına yardımcı olacak immobilizasyon aracı kullanılır. Toraks bölgesinin immobilizasyonu için özel köpük yataklar kullanılır. İyi yapılmış immobilizasyon cihazları, set-up belirsizliğinin büyüklüğünü azaltırlar. Yüksek immobilizasyon doğruluğu, hastaların stereotaktik teknikle tek doz ışınlama ile tedavi edildiği durumlarda oldukça önemli ve gereklidir.

Aksiyel görüntüler, hedef bölge ve komşu normal yapılar boyunca ince kesitlerle (3-5 mm) elde edilir. Simülatör (BT odası) ve tedavi odasında kurulan ortak bir hizalama sistemi sayesinde simülatör ile tedavi cihazı arasında bir koordinat sistemi oluşturulur. Bu koordinat sistemi için; hem BT odasında hem de tedavi odasında duvara monte edilen, üç düzlemde (aksiyel, sagittal ve koronal) çizgiler yansıtan lazerler bulunur. Lazerlerin hastanın cilt yüzeyi ile kesişimi simülatörde işaretlenir. Bu referans

işaretleri, hastaların tedavi set-up'ı sırasında ışın alanı merkezinin tespiti için kullanılır (7).

Sistematik hedef hacim tanımını düzenlemek için, Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüm Komisyonu (ICRU) terminoloji ve rehber ilkeleri içeren raporlar yayınladı (ICRU 50 1993, ICRU 62 1999) (7).

- ✚ Gross Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume) (GTV)
- ✚ Klinik Hedef Hacim (Clinical Target Volume) (CTV)
- ✚ İç Hedef Hacim (Internal Target Volume) (ITV)
- ✚ Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume) (PTV)
- ✚ Tedavi Hacmi (Treated Volume) (TV)
- ✚ Işınlanan Hacim (Irradiated Volume) (IV)
- ✚ Risk Altındaki Organlar (Organs at Risk) (OR)
- ✚ Planlanan Riskli Hacim (Planning Organ at Risk Volume) (PRV)

GTV ve CTV bilinen veya şüpheli tümör tutulumuna sahip hacimleri temsil ederken, OR normal dokuları temsil etmektedir; diğerleri ise doku veya organ sınırlarına karşılık gelmeyen tamamen geometrik kavramlardır (44).

- ✚ **GTV:** BT, MR, PET gibi görüntülemelerle tespit edilen malign hücrelerin varlığına gross tümör hacmi denir. Tümör hücrelerinin en yoğun olduğu hacimdir.
- ✚ **CTV:** Potansiyel lokal-rejyonel subklinik malign hastalığı hesaba katmak için GTV etrafında bir marj eklenir ve bu hacim CTV olarak adlandırılır. Bazı durumlarda GTV ile eşdeğer olabilir.

$$\text{CTV} = \text{GTV} + \text{subklinik hastalık}$$

- ✚ **ITV:** Solunum, yutma, rektum-mesane doluluğu, kalp atımı gibi organ ve tümörün olası fizyolojik hareketlerden dolayı CTV'nin boyut, şekil ve pozisyonundaki değişiklikleri hesaba katmak için bir marj eklenmelidir. ICRU 62 raporunda bu marj "Internal Margin" (**IM**) olarak isimlendirilmiştir. CTV'ye bu marjın eklenmesiyle ITV oluşturulur.

$$\text{ITV} = \text{CTV} + \text{IM}$$

- ✚ **PTV:** Hasta ve ışın pozisyonuna bağlı günlük değişiklikleri hesaba katmak için CTV'ye bir marj eklenmelidir. ICRU 62 raporunda bu marj "Set-up Margin"

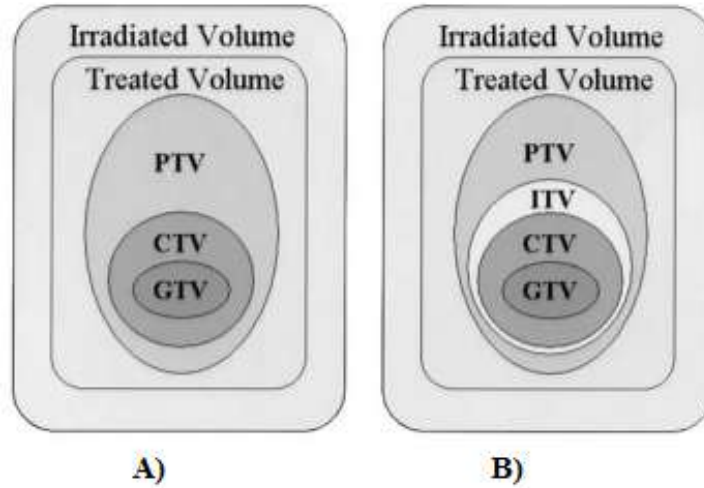
(SM) olarak tanımlanmıştır. PTV, tedavi planlaması için kullanılan geometrik bir kavramdır ve öngörülen dozun CTV'ye verilmesini sağlamak için uygun ışın boyutları ve ışın düzenlemeleri için kullanılır.

$$PTV = CTV + IM + SM$$

- ✚ **TV:** PTV'nin tanımlanan dozu alması için belli bir referans izodoz seçilir. Bu izodoz birebir PTV hacmini kapsamaz. Tanımlanan bu izodozun hacmine TV denir.
- ✚ **IV:** Işınlanan hacim, normal doku toleransı ile ilişkili olarak önemli kabul edilen bir dozu alan doku hacmidir.
- ✚ **OR:** Planlanan tedavi alanı içinde kalan ve radyasyon hassasiyetleri sebebiyle; tedavi planlamasında ve/veya reçete edilen dozda değişikliğe neden olan normal dokulardır (örneğin, omurilik, kalp, böbrek gibi).
- ✚ **PRV:** PTV'de olduğu gibi, tedavi sırasında risk altındaki organların hareketleri ve set-up belirsizlikleri dikkate alınmalıdır. Riskli organlara bu parametreleri hesaba katacak bir marj verilmesiyle OR'de beklenmeyen yüksek dozlar önlenebilir. PTV/PRV ilişkisine göre doz düzenlemesi gerekebilir (44).

$$PRV = OR + \text{marj}$$

ICRU 50 ve ICRU 62 raporlarına göre hedef hacim tanımlamaları Şekil 2-2'de görülmektedir (45).



Şekil 2-2: A) ICRU 50, B) ICRU 62

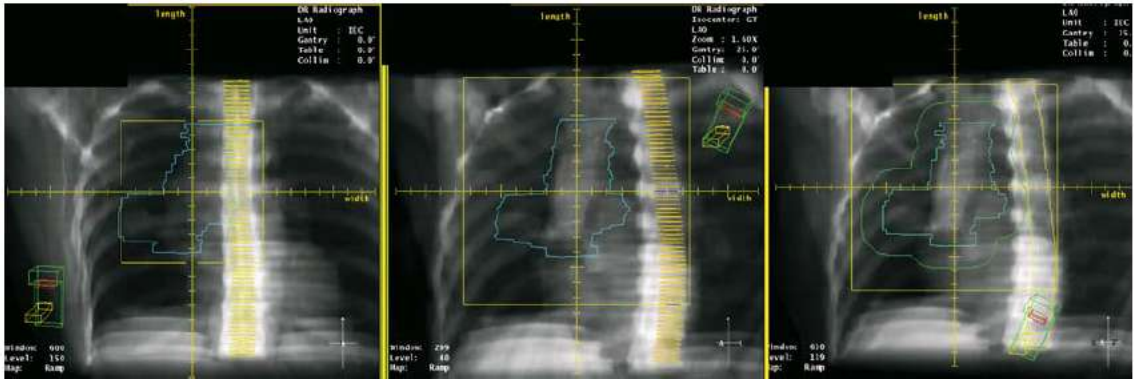
Hedef tanımlanmasındaki en büyük sorunlardan biri, solunumun neden olduğu hedef hareketi veya intrafraksiyonel tümör hareketidir. Böyle bir hareket, tedavi sırasında tümörün sahanın dışına çıkmasını engelleyecek şekilde tedavi alanlarının genişletilmesini gerektirir. Çok kesitli dedektörlerin geliştirilmesi ve daha hızlı görüntüleme rekonstrüksiyonu ile hastaları gerçek zamanlı olarak nefes aldıklarında görüntülemek mümkündür. Bu özelliklere sahip BT'ye 4B-BT denir. 4B-BT kullanılarak hastaların farklı solunum fazlarındaki tümör ve organ hareketleri belirlenir (6). Günümüzde, akciğer radyoterapisinde hem konvansiyonel fraksiyonasyon uygulamalarında hem de yüksek doz uygulamalarda 4B-BT kullanılması önerilmektedir (46).

2.6.4.2. Tedavi Planlama Teknikleri

BT görüntüleri üzerinden hedef hacim ve riskli organlar konturlandıktan sonra planlama sürecindeki bir sonraki adım, radyasyon ışın alanlarının belirlenmesidir.

2.6.4.2.1. 3B Konformal Radyoterapi (3B-KRT)

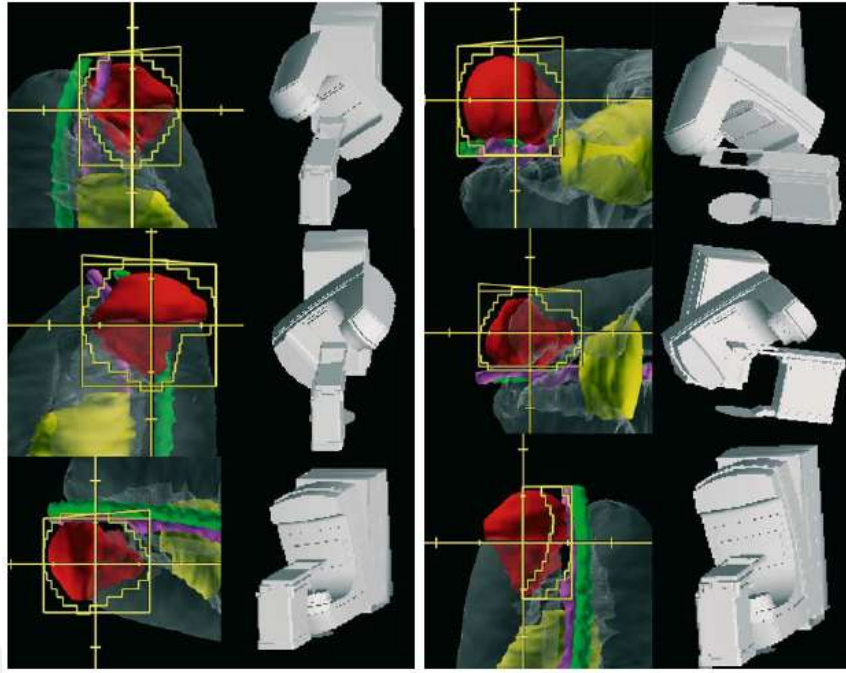
Işın yönleri, beam's eye view (BEV) aracı kullanılarak seçilir. Akciğer 3B tedavi planlamasında ışın yönleri, PTV'nin medulladan uzakta olduğu alanları oluşturmak için açlandırılır. Daha sonra ışın alanı, PTV'ye tam doz sağlayacak ve çevre normal dokuyu koruyacak şekilde bir blok (çok yapraklı kolimatör sistemi: MLC) tasarlanarak modifiye edilir. Blok şekli, BEV'deki en dıştaki şekil ile temsil edilir (Şekil 2-3). Linak kolimatör sisteminde bulunan MLC, planlanan şekli oluşturmak için birbirinden bağımsız hareket eden küçük yapraklardan oluşur. Işın açıları ve alanları belirlendikten sonra, eğer gerekiyorsa wedge gibi ışın şekillendiriciler kullanılır ve ışın ağırlıkları belirlenir. Tedavi planlama sisteminde (TPS) bulunan algoritmalar kullanılarak doz hesabı yapılır. Doz dağılımları, seçilen izodozlar için eşmerkezli eğriler ile anatomik yapıların üzerine yansıtılarak gösterilir. Bu eğriler, izosantırdaki doza veya PTV'yi kapsayan en düşük izodoz eğrisine normalize edilir (7).



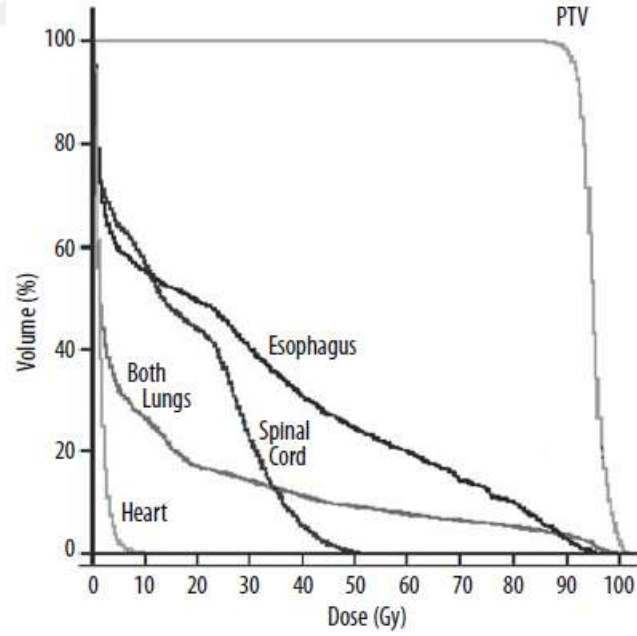
Şekil 2-3: Anterior alanla (solda) medullaya (sarı renkli kontur) doz vermekten kaçınmak için, cihazın kafası döndürülmelidir (maviyle belirtilmiş; ortadaki şekil); normal dokuyu koruyan bloklar daha sonra çizilir (mavi çizginin dışında; sağ).

Tedavi planlamasının temel kuralı, izosantr ve PTV'de yüksek izodoz bölgesi elde etmek için çoklu ışınların kullanılmasıdır. AP / PA alanları gibi karşılıklı iki alan, tek alan kullanımına kıyasla hacim boyunca daha homojen bir doz dağılımı sağlar. Bununla birlikte, ikiden fazla alan kullanıldığında, doz PTV'de daha da yoğunlaşır ve normal dokuların aldığı doz daha da azaltılabilir. İdeal bir tedavi planı hem konformal (yüksek doz PTV'nin etrafını çepeçevre sararken, PTV dışında doz düşüşü hızlı olmalı), hem de homojen olmalıdır (PTV içindeki doz varyasyonu $\pm\%5$ aralığında olmalı). Tedavi planı, PTV kapsamı ve normal doku tolerans hedeflerini karşılayıp karşılamadığı bakımından değerlendirilir. 3B hacimler için doz dağılımları ile hacimlerin aldıkları dozun sayısal bilgilerini grafiksel olarak veren doz volüm histogramı (DVH) analiz edilerek kapsamlı bir plan değerlendirilmesi yapılır (7).

Bir planlama örneği Şekil 2-4'te gösterilmektedir. Tümör üst lobdadır. Akciğer, kalp, özofagus ve medulla gibi normal organlar BT'de konturlanmıştır ve çeşitli BEV görüntülerinde 3B olarak solid olarak gösterilmiştir. Kırmızı renkteki PTV için alanlar beş farklı gantri ve birkaç farklı masa açısı kullanılarak oluşturulmuştur. Böylece her bir normal organ tüm alanlardan değil, sadece birkaç alandan ışına maruz kalmaktadır. Örneğin, yeşil renkteki medulla altı BEV alanının ikisinde bulunur. PTV için doz dağılımı homojen değilse, dozu artırmak için alan segmentleri kullanılabilir; böyle bir segment, Şekil 2-4'ün sağ alt köşesinde gösterilmektedir. Bu ışın düzenlemeleri kullanılarak oluşturulan planın DVH'i Şekil 2-5'te görülmektedir (7).



Şekil 2-4: Akciğer üst lob yerleşimli bir tümör için (kırmızı renk) normal yapıların korunduğu non-coplanar ve non-aksiyel ışınların BEV görüntüleri (Michigan Üniversitesi UMPlan)



Şekil 2-5: Şekil 2-4'te gösterilen alanlara ait planın doz volüm histogramı

Tedavi planı değerlendirildikten sonra istenilen optimal plan elde edilememişse, alan açıları, ışın enerjisinde, ağırlığında ve yoğunluğunda ayarlamalar yapılabilir.

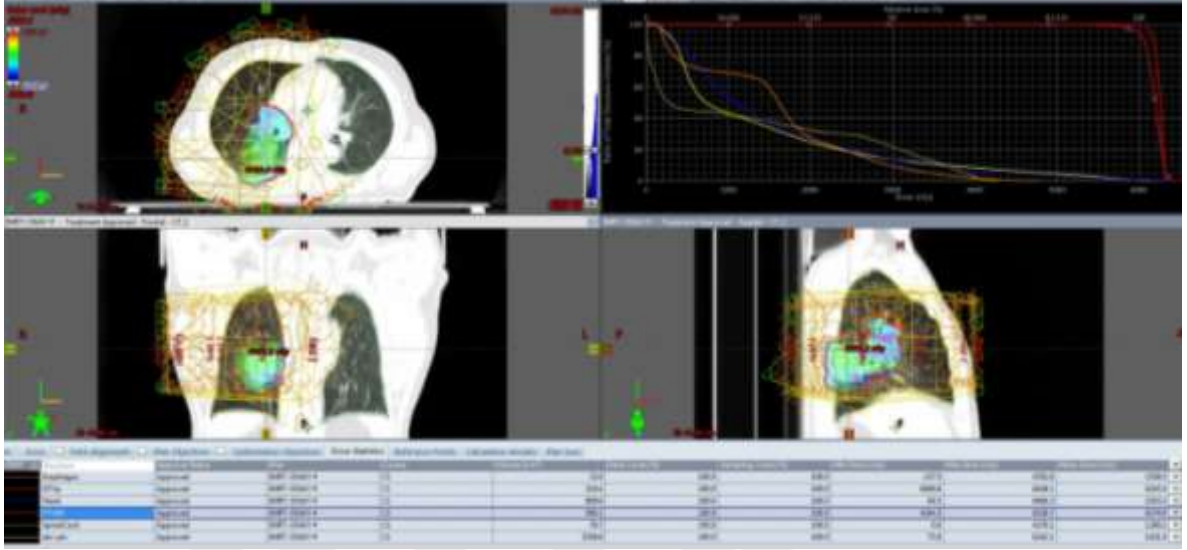
İleri (forward) planlama olarak adlandırılan bu teknikte bu ayarlamalar yinelemeli bir şekilde manuel olarak yapılır. Normalde ışın yoğunluğu, ışın genişliği ve uzunluğu boyunca üniformdur. Yoğunluğun en basit modifikasyonu, gantriye yerleştirilen kama şeklindeki bir filtre (wedge) ile yapılır.

2.6.4.2.2. Yoğunluk Ayarlı Radyasyon Tedavisi (IMRT) ve Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (IMAT)

Işın yoğunluğunun karmaşık bir modifikasyonu, alan açıklığını değişen ışınlanma süreleriyle segmentlere bölmektir. Mevcut durumda en karmaşık yoğunluk modülasyonu biçimi, her bir karesi farklı yoğunluğa sahip bir dama tahtası desenine benzer alan elde edilmesidir. Böyle bir alanın elde edilmesi ve uygulanması, yoğunluk paternini sağlamak için alan bölümlerini biçimlendiren, bilgisayar kontrolü altında hareket edebilen MLC sistemi sayesinde gerçekleştirilir. Buna yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT) denir. Yoğunluk paterni çok karmaşık olduğundan, tedavi planı oluşturulurken ters (inverse) planlama adı verilen bir planlama tekniği kullanılır. Ters planlama tekniğinde ışın açıları tanımlandıktan sonra hedef hacme verilecek doz ve normal dokular için doz sınırlamaları ile plan optimizasyonu başlatılır; optimizasyon neticesinde non-üniform akı haritaları elde edilir. Son basamak olarak doz hesabı yapılır. IMRT tekniğinde doz hesaplamaları oldukça komplekstir. TPS bilgisayarlarının, çoklu alt segmentlere sahip çok sayıdaki alanların doz hesabını yapabilmesi, 3B konformal planlama hesabından daha fazla zaman almaktadır (7). IMRT tedavi planlama örneği Şekil 2-6’da görülmektedir.

Her ışın boyunca radyasyonun yoğunluğunu karmaşık yollarla değiştiren, yüksek doz hacmini hastalık bölgesi çevresinde şekillendiren ve böylece komşu organları maksimum koruma imkanı sağlayan IMRT, 3B-KRT’nin gelişmiş bir şeklidir. Bu teknik, daha önceleri radikal bir doz için çok büyük olarak kabul edilen radyoterapi hacimlerinin tedavisine ve tümörde daha güvenli doz artışına olanak sağlar (potansiyel olarak lokal kontrolü iyileştirir). Günümüzde IMRT birçok uluslararası akademik merkezde hem erken evre hem de ileri evre KHDAK tedavisi için rutin olarak kullanılmaktadır. IMRT tekniğiyle ilişkili klinik problem, sağlıklı akciğerin maruz kaldığı düşük doz radyasyondur. Tedavi planları değerlendirilirken akciğerin 5 Gy (V5) doz alan hacmi gibi ek dozimetrik parametrelerin de analiz edilmesi gerekmektedir. MD

Anderson merkezinde yapılan uzun süreli gözlemlerden, IMRT uygulamasının akciğerlerdeki ve özofagustaki toksisiteyi azalttığı sonucu ortaya çıkmıştır (46, 47, 48).



Şekil 2-6: Akciğer IMRT planı

Yoğunluk ayarlı ark terapi (IMAT), IMRT'nin sofistike şeklidir. Bu teknikte doz, sürekli gantri dönüşü ile verilir. Ganti hızı, MLC yaprak pozisyonu ve doz hızı ışınlama sırasında sürekli olarak değişir. Araştırmalarda belirtildiği gibi, akciğer kanserli vakalarda IMAT uygulaması ile coplanar ve non-coplanar IMRT tekniklerine kıyasla oldukça konformal plan elde edilir. Işınlama süresi, IMRT tedavilerini uygulamak için gereken sürenin $<70\%$ 'inden azdır. IMAT tekniğinde ışınlama süresinin anlamlı derecede az olması, intrafraksiyonel hareketin etkisini önemli ölçüde azaltır. Yüksek dozların uygulandığı stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) tekniğinde, dozu kısa sürede vermek için iki dinamik ark kullanılması önerilir (46).

IMRT, IMAT gibi karmaşık planların kalite kontrolü uygun dozimetrik metotlarla yapılmalıdır.

Plan değerlendirilip onaylandıktan sonra, kemik gibi yüksek kontrastlı yapıları gösteren dijital olarak tekrar oluşturulmuş radyografi (DRR'ler) görüntüleri, tedavi planlama BT'sinden üretilir. DRR'lar, set-up'ta alınan portal görüntüleriyle karşılaştırmak için kullanılır. IMRT, IMAT gibi hızlı doz düşüşünün olduğu sofistike tekniklerin yüksek doğrulukla uygulanabilmesi için görüntü kılavuzluğunda radyoterapi

(IGRT) yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde tedavi öncesinde ve sırasında, tedavi odasında alınan iki veya üç boyutlu hasta görüntüleri ile uygulanacak olan tedavi alanı kontrol edilir. Böylece interfraksiyon ve intrafraksiyon organ hareketlerinden, set-up hatalarından ya da küçülen tümörden kaynaklanan hatalar önlenir; tedavinin başarısı artırılır. Yakın zamana kadar, hastanın set-up'ı iskelet anatomisine dayanan megavoltaj radyogramları kullanılarak gerçekleştirildi. Günümüzde, tedavi verilisinin değerlendirilmesi için daha kesin ve güvenli yöntemler mevcuttur. Daha hassas görüntüleme tekniklerinden biri “cone-beam” bilgisayarlı tomografidir (CBCT). CBCT, sadece kemik yapıların değil aynı zamanda tümörün, fraksiyonlar arasındaki yer değiştirmeleri ve konumlarıyla görüntülenmesine olanak sağlar. Küçük PTV marjları ile belirlenen küçük hedef hacimlere birkaç fraksiyonda çok yüksek dozların verildiği SBRT tekniğinde hastanın pozisyonu kesin bir şekilde doğrulanmalıdır (46).

2.6.4.2.3. Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT)

SBRT'yi konvansiyonel radyasyon tedavisinden ayıran temel özellik, birkaç fraksiyonda (1-5 fraksiyonda) yüksek dozların uygulanmasıdır; böylelikle yüksek biyolojik etki sağlanır. SBRT'de yüksek dozlar hedefe verilirken, hedeften uzakta doz düşüşü hızlı olmaktadır. Başarılı ve güvenli bir SBRT tedavisi için; efektif hasta immobilizasyonuna, hedef hacmin kesin doğrulukla belirlenmesine, özel TPS yazılımlarına ve algoritmalarına ve IGRT sistemlerine ihtiyaç vardır. SBRT uygulamaları, tüm bu tedavi aşamalarında yüksek doğruluk gerektirmektedir (49).

Bu temel özelliklere ek olarak, SBRT'yi konvansiyonel radyasyon tedavisinden ayıran başka özellikler de vardır. Kullanılan ışın sayısının çok olması, non-coplanar ışınların sık kullanılması, penumbra bölgesi için gereken ışın marjının çok küçük ya da hiç olmaması, homojen olmayan doz dağılımlarının kullanılması bu özelliklerden başlıcalarıdır. Hedef hacme reçetelenen dozun uniform verilmesine dayanan konvansiyonel radyoterapiden farklı olarak SBRT için reçetelenen doz paradigması aşağıdaki koşullara dayanır (49).

- ✚ GTV ve yakın çevresini içeren sınırlı bir doku hacmi, fraksiyon başına çok yüksek bir dozla tedavi edilir ve hedef içerisindeki sıcak noktalar genellikle kabul edilebilirdir.
- ✚ Hedef hacim dışında yüksek doz alan normal doku hacmi, tedavi toksisitesi riskini azaltmak için minimum olmalıdır. Bu nedenle, hedefin

dışındaki dozun düşmesini tanımlayan doz gradyanı keskin olmalıdır (49).

Konformal radyoterapi tekniğinde olduğu gibi SBRT uygulamalarında da GTV, CTV, PTV ve OAR tanımlamaları için ICRU 50 ve 62 raporları kullanılmaktadır. SBRT’de yüksek doz alan normal doku hacminin minimumda olması için, hedefin kesin bir doğrulukla belirlenmesi gerekmektedir. SBRT’de GTV ve CTV genellikle aynı hacim olarak kabul edilir. Bazı durumlarda, GTV çevresinde tümörün küçük hacimli mikroskobik uzantısı olabilir. SBRT uygulamalarından sonra bildirilen lokal kontrol oranlarında bu tümör bileşeni, PTV etrafında doz düşerken oldukça yüksek doz bölgesi içerisinde kaldığından, bunun önemli bir nüks kaynağı olmadığı gösterilmiştir. Solunum hareketine veya organ doluluğuna bağlı olarak GTV boyutundaki ve pozisyonundaki değişiklik genel olarak GTV’ye eklenen bir marjla oluşturulan ITV ile hesaba katılır. Bu marjın büyüklüğü, tedavi boyunca solunum kompensasyon tekniklerinin kullanılıp kullanılmamasına bağlıdır. Akciğer SBRT’sinde de GTV ve CTV çoğunlukla aynı hacim olarak kabul edilir ve diğer tüm belirsizlikler için bu GTV’ye marj verilerek PTV oluşturulur. ICRU 62’i iç organ hareketlerini hesaba katan ITV tanımlanmasını ve daha sonra PTV marjının eklenmesini önermektedir. Ancak, belirsizliklerin lineer bir şekilde eklenmemesi gerektiği ve ITV kullanımının, random solunum değişkenliği için “gereksiz yere büyük bir hacim” ile sonuçlandığı belirtilmiştir. ITV konsepti, akciğer SBRT’sinde halen yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak biraz daha farklı yaklaşımlarla daha küçük ITV’ler elde edilmektedir. Nefes alma ve verme fazlarında elde edilen GTV hacimlerinin bir füzyonu, maksimum yoğunluk projeksiyon (MIP) görüntülerinde GTV tanımlanması ve 4B-BT ile elde edilen tüm solunum fazlarında tanımlanan GTV’lerin füzyonu; akciğer SBRT’inde kullanılan ITV konseptleridir. Akciğer SBRT’si için 4B-BT kullanılan ilk çalışmada, 3B-BT tabanlı tedavi planında standart bir PTV marjının kullanılmasının iki nedenden dolayı uygun olmadığı gösterilmiştir. Birincisi, hastaların çoğunluğunda standart marjla oluşturulan PTV’ler, 4B-BT ile belirlenenden daha büyük olabilmektedir. Diğer yandan da hareketli tümörler için bu marj yeterli olmayabilir ve tümör istenilen dozu tam alamaz. Bu nedenle, standart marjlar kullanmak yerine, akciğer SBRT’si için marj hesabı ölçülen gerçek belirsizliklere dayanmalıdır (49, 50).

IMRT ve IMAT teknikleri SBRT planlamalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, 3B-KRT tekniği ile de SBRT tedavileri yapılır. SBRT tedavilerinde

çoğunlukla 6 MV foton enerjisi kullanılmaktadır. SBRT uygulamalarında, lineer hızlandırıcılarda alan şekillendirmede kullanılan 5 mm kalınlığındaki MLC'ler kullanılabilir, ancak 5 mm'den kalın MLC'lerin kullanılması önerilmemektedir. Coplanar veya noncoplanar çoklu alanlar kullanılarak konvansiyonel lineer hızlandırıcılarla SBRT tedavileri yapılabildiği gibi SBRT'ye özel tasarlanmış cihazlar da mevcuttur. Fraksiyon başına çok yüksek dozların uygulanması için uzun tedavi süreleri gerekmektedir. Bunun dezavantajı, tedavi sırasında (fraksiyon içi) hareketten kaynaklanan belirsizliğin artmasıdır. Bu sebeple tedavi süresini azaltmak için yüksek doz hızlarında ışınlama yapabilen düzleştirici filtresiz (flattening filter free) linaklar üretilmiştir (49, 50, 51, 52).

Akciğer SBRT'sinde hesaplanan doz dağılımının doğruluğu, küçük alan dozimetrisi ile ilgili belirsizliklerden etkilenir. Küçük alanlar, yüklü parçacıkların lateral saçılma mesafesinden daha küçük olan alanlar olarak tanımlanmaktadır. Knöös ve arkadaşları, ticari olarak temin edilen tedavi planlama sistemlerinde kullanılan doz hesaplama algoritmalarını, lateral elektron transportundaki değişiklikleri hesaba katmayan basit algoritmalar (tip A; örn: Pencil beam algoritması) ve elektron transportundaki değişiklikleri kısmen hesaba katan daha karmaşık algoritmalar (tip B; örn: Convolution/Superposition, AAA, Collapsed Cone) olarak ikiye ayırmıştır. Son zamanlarda C tipi olarak adlandırılan üçüncü nesil algoritmalar, lineer Boltzmann transport denklemlerini (LBTE) stokastik (Monte Carlo) veya deterministik olarak (Acuros XB) çözer. LBTE, iyonlaştırıcı parçacıklar madde içinde ilerlerken, bunların transportunu ve etkileşimlerini tanımlayan denklem grubu olarak tanımlanmaktadır. Ortamdaki parçacıkların fiziksel etkileşimlerinin modellenmesi, özellikle heterojen ortamlardaki dozun daha doğru hesaplanmasına olanak sağlar. Akciğer SBRT'sinde doz hesaplama algoritması seçiminin, tedavi sonuçları üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir. A tipi algoritma kullanılarak planlanan SBRT tedavilerinde nüks oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Tip B veya C algoritmalarıyla hesaplanan dozlarla 2 yıllık lokal kontrolün daha uyumlu olduğu vurgulanmıştır. RTOG 0915 protokolü B veya C tipi algoritmaları kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Tedavi planı uygun algoritma ile yapılmazsa, küçük alanların dozimetrisi yüksek doğrulukla yapılsa dahi pratikte hiçbir anlam ifade etmez (50, 52, 53).

Akciğer radyoterapi tedavisinde geleneksel konformal teknikler kullanılarak daha yüksek dozların verilmesi kabul edilemez toksisite nedeniyle mümkün olmamaktadır. Buna karşın, hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tekniği sayesinde kabul edilebilir toksisite ile %90'nın üzerinde lokal kontrol oranları elde edilmektedir. Stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) olarak da adlandırılan akciğer tümörleri için SBRT, ilk olarak ameliyat edilemez evre I akciğer kanseri hastalarında uygulanmıştır. Elde edilen tedavi başarıları sayesinde günümüzde ameliyat edilebilir hastalarda da uygulanması kabul görmektedir. Bu başarı, görüntü rehberliğinde radyoterapideki ve hareket yönetimindeki teknolojik gelişmeler sayesinde kazanılmaktadır (49, 50).

2.7. Solunum Hareketinin Özellikleri

Akciğerlerin görevi, solunum yoluyla kan ve hava arasında O_2 ve CO_2 değişimini sağlamaktır. Akciğerler, göğüs boşluğunun içinde yer almaktadırlar. Solunumda kullanılan en önemli kas, göğüs kafesini abdomenden ayıran diyaframdır. İnspirasyon sırasında, diyafram kasılır ve aşağı doğru hareket eder. Böylece torasik boşluğun hacminde bir artış meydana gelir. Normal solunum sırasında akciğer hacmi %20 oranında değişir. Derin inspirasyonda, akciğer hacmindeki artış normal solunumundaki artışın yaklaşık üç ile dört katı kadar olmaktadır (54). Dinlenmekte olan sağlıklı bir insan dakikada 12 ile 15 kez nefes almaktadır (55). Solunum sadece akciğer dokusunun hareket etmesine neden olmaz, aynı zamanda karaciğer ve pankreas gibi torasik bölgenin yakınında bulunan diğer organların da yer değiştirmesine neden olur. Bununla birlikte, akciğer diğer organlarla karşılaştırıldığında en fazla hareket eden organdır. Akciğerlerde veya torasik bölgeye yakın olan organlarda bulunan bir tümör, genellikle etrafıyla sarılı olduğu dokuya benzer bir şekilde hareket eder. Örneğin diyaframın yakınında bulunan KHDAK tümörleri, her nefeste santimetre mertebesinde yer değiştirmektedir (56).

Giraud ve ark, yaptıkları çalışmada, diyafram hareketinin maksimum genliğinin, superior-inferior (SI) yönde 67,8 mm'ye (inpirasyon ve ekspirasyon arasında ortalama genlik $34,3 \pm 20,4$ mm) kadar çıkabildiğini bildirmişlerdir (57). Hanley ve ark.'nın çalışmasında, serbest nefes alma sırasında diyafram hareketinin genliğinin 20 ile 38 mm arasında; göğüs duvarı hareketinin genliğinin ise 2 ile 2,5 mm arasında olduğunu raporlanmıştır (58). Stevens ve arkadaşları, akciğerin farklı yerlerinde bulunan ve tümör boyutu ortalama $5,5 \pm 3,1$ cm boyutlarında olan 22 akciğer kanseri hastası ile yaptıkları

çalışmada tümörün SI hareketinin tümör karakteristikleri ve pulmoner fonksiyon testleri ile önceden öngörülebilir olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, toplam 22 tümörden 10 tanesi SI yönde hiç hareket etmezken geri kalan 12 tanesinin SI yönde ortalama $8,3\pm 3,7$ mm (aralık; 3-22 mm) yer değiştirdiğini bildirilmiştir. Ayrıca solunuma bağlı tümör hareketinin büyüklüğünün, tümör boyutu, tümör yeri ve pulmoner test sonuçlarından bağımsız olduğu da vurgulanmıştır (59). Seppenwoolde ve ark.; 20 hastada akciğer tümörü hareketini, tümörün içine ya da yanına yerleştirilen referans işaretleyicinin gerçek zamanlı floroskopik görüntülemesiyle ölçmüşlerdir. Tümör hareketinin, alt loblarda bulunan ve göğüs duvarına veya vertebraya bitişik olmayan tümörler için SI yönünde en fazla (12 ± 2 mm) olduğunu belirtmişlerdir. Göğüs duvarına bitişik tümörlerin hafifçe hareket ettiği gözlenmiştir (60). Shirato ve ark.'nın makalesinde, akciğer tümörü hareketinin karakteristikleri belirtilmiştir. Bu makaleye göre normal solunumda göğüs duvarına bağlı olmayan alt lobaaki tümörler için hareketin genliği SI yönünde en büyüktür (12 ± 6 mm). Üst lob tümörlerinin veya rigid yapılara bitişik tümörlerin SI hareketi ise 2 ± 2 mm'dir. Rigid yapılara bitişik tümörler ve sol-sağ (LR) ve anterior-posterior (AP) yönler için, üst ve alt lob tümörleri arasında hareket genliği açısından hiçbir fark yoktur; hareket genliği bu yönlerde küçüktür: LR yönü için $1,2\pm 0,9$ mm; AP yönü için ise $2,2\pm 1,9$ mm'dir. Yine bu makalede, tümör hareketi genliğinin boy, kilo, TNM evresi ve solunum fonksiyonu gibi hasta karakteristikleri ile arasında bir ilişkinin bulunmadığı belirtilmiştir (55).

Diyafram ve akciğer tümörü hareketleri değişkenlik göstermektedir. Göğüs duvarına bitişik olmayan alt lobaaki tümörler en çok hareket eden tümörlerdir. LR veya AP hareket, SI yönündeki harekete göre küçüktür. Hareketin genliği ve yönü tümörün boyutu, yeri ve hasta özelliklerinden tahmin edilemez. Akciğer kanseri tedavisi için tümör hareketi bireysel olarak değerlendirilmelidir.

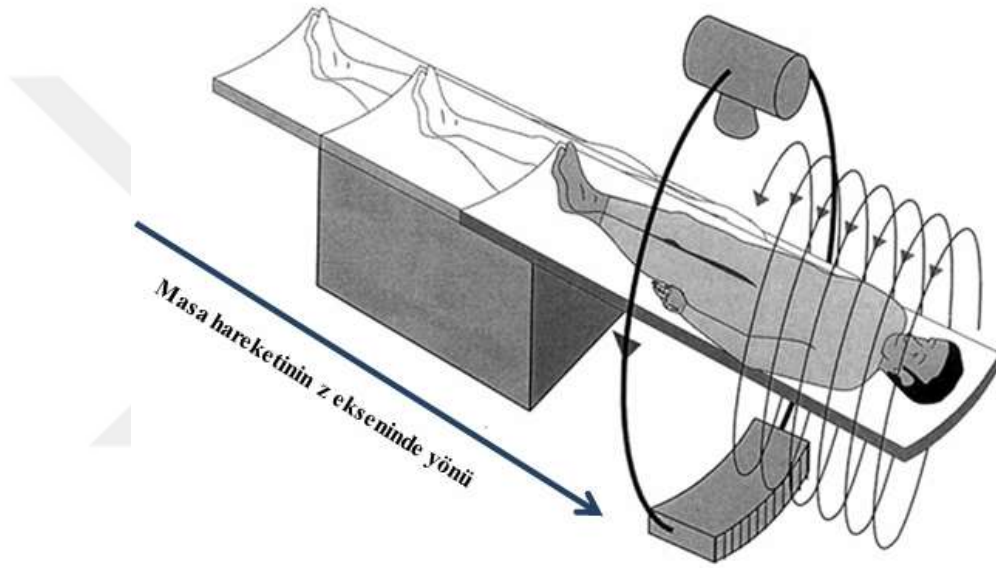
2.8. Radyoterapide Solunum Hareketinin Etkileri

Solunum hareketleri, tedavinin uygulanmasını ve tümörü tanımlamak için kullanılan görüntülerin kalitesini olumsuz etkileyerek tedavinin planlandığı gibi gerçekleşmemesine neden olabilir.

2.8.1. Görüntülemede Hareketin Etkileri

Radyoterapide tümörün boyutu, şekli ve konumu gibi bilgiler bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleriyle elde edilir. Modern BT tarayıcılarında bir gantri üzerine

monte edilmiş X-ışını detektörleri ve kaynağı bulunur. Gantri hastanın etrafında döner ve 360° boyunca hastadan geçerek dedektörlerin üzerine düşen X-ışınlarının projeksiyonları elde edilir. Helikal BT’de masa belirlenen kesit kalınlığına ve kesitler arasındaki aralığa göre her kesitten sonra hareket eder. Aynı tarama konumlarından gelen görüntüler 3B volüm oluşturmak için birleştirilir. Helikal BT tarayıcı şematik olarak Şekil 2-7’de görülmektedir (61). Gantry dönme periyotları 1,0 ile 0,4 saniye arasında değişebilir; ancak istenirse tarayıcılar daha düşük hızlarda da dönebilir (62).

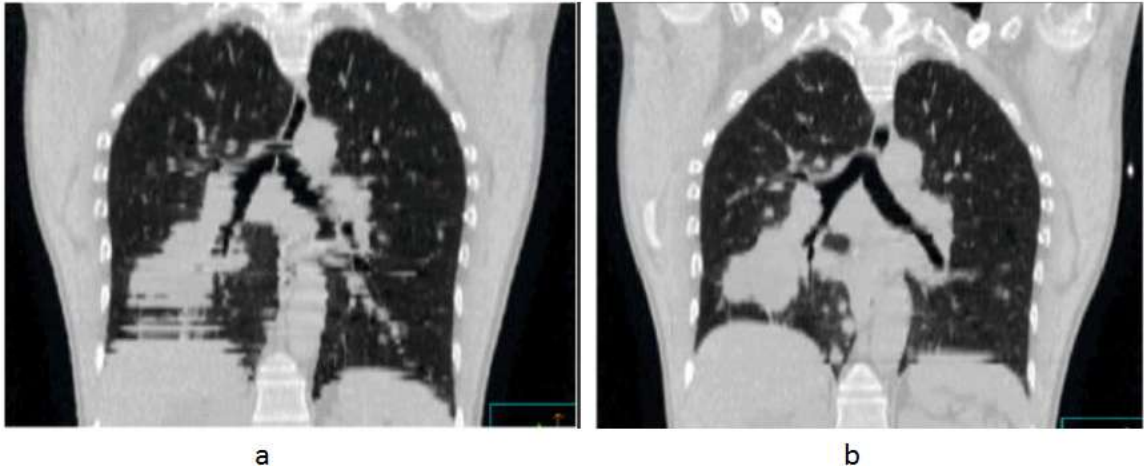


Şekil 2-7: Helikal BT tarayıcı

Konvansiyonel radyoterapi tedavi planlamasında çoğunlukla kullanılan 3B-BT ile görüntü elde edilirken organ hareketi hesaba katılmaz. Toraks ve abdominal bölgeler için görüntü alınırken, tümör hareketi hesaba katılmıyorsa, görüntüde hareket artefaktları meydana gelir. Bu artefaktlar hedef hacim ve normal doku tanımlamasında hatalara neden olur ve dolayısıyla doz hesaplama doğruluğunu olumsuz yönde etkiler. Artefaktın nedeni, her kesit için görüntü elde etme süresinin (1 saniye ya da daha az) solunum döngü süresinden daha az olmasıdır; yani tarama süresinde o kesitte elde edilen görüntü solunumun herhangi bir fazındaki görüntüsü olmaktadır ve bu faz her kesit için farklı olmaktadır (63). 3B-BT görüntülemeye, solunumun bir fazında elde edilen bir görüntü kesiti ile farklı bir solunum fazında elde edilen başka bir görüntü kesiti birleştirilir ve böylece tümörün gerçek bir temsili olmayan 3B görüntüsü elde

edilir. Görüntüleme sırasında elde edilen tüm kesitlerin aynı solunum fazında elde edilmesiyle ideal bir 3B görüntü elde edilir. Bu, hasta nefesini tutarsa veya belirli bir solunum fazında görüntü alınırsa mümkün olur. Bir hasta için solunumun belirli bir fazında (respiratory gated) ve serbest nefes (nongated) BT taraması arasındaki fark Şekil 2-8’de görülmektedir (54). Görüntüleme sırasındaki tümör hareket probleminin bir diğer çözümü, görüntüleme esnasında tümör hareketinin hesaba katıldığı 4B-BT sisteminin kullanılmasıdır (64).

Solunum hareketi, BT görüntülemekten başka pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), cone-beam bilgisayarlı tomografi (CBCT) gibi görüntüleme yöntemlerinde de artefakta sebep olabilir (54, 63).



Şekil 2-8: Aynı hastaya ait (a) serbest solunum sırasında ve (b) solunumun belirli bir fazında elde edilen BT taramalarının koronal görüntüsü

2.8.2. Doz Bulanıklığı

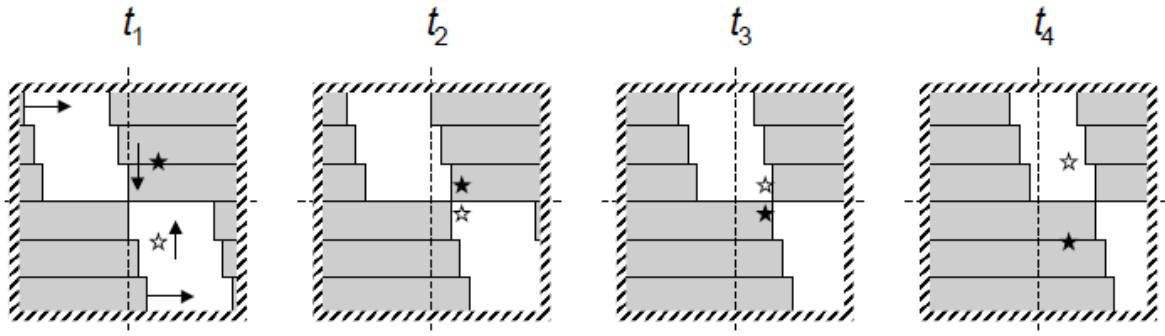
Tedavi sırasında tümör hareketi, radyasyon ışını ve tümör yeri arasında geometrik uyumsuzluğa neden olur. Hareket eden bir organın içindeki herhangi bir noktadaki kümülatif doz, statik dozdan farklı olarak hareket aralığı boyunca aldığı dozun ortalamasıdır. Bir başka ifadeyle; intrafraksiyon organ hareketi, hareket yolu üzerinde statik doz dağılımının bulanıklaşmasına neden olur. Intrafraksiyon hareketle, her fraksiyon sırasında bulanıklaşma meydana gelir. Interfraksiyon hareket de doz bulanıklığına neden olur, ancak bu etki günlük doz dağılımında değil de tüm fraksiyonlar uygulandıktan sonra toplam kümülatif doz dağılımında ortaya çıkar.

Interfrakyion hareket, tek bir fraksiyon için doz dağılımının yer değiştirmesine neden olur.

Bu etki tümörün kenarına yakın bir nokta için çok daha belirgindir çünkü tümör hacminin bir kısmı radyasyon alanına girip çıkmaktadır. Ancak daha büyük marjlar kullanılarak bu etki elimine edilebilir. Bununla birlikte, hedefin ortasındaki bir nokta için bu etki önemli olmamaktadır, çünkü konformal tedavilerde (non-IMRT) hedefin içindeki doz gradyenti oldukça azdır ve her bir alanın ışınlama süresi hastanın solunum döngüsünden çok daha uzundur. Böylelikle, sadece alan kenarındaki bölgelerde doz dağılımı bulanıklaşır. Etki, tedavi tekniğinden bağımsız olarak hem statik hem de dinamik alanlarda meydana gelir. Bulanıklığın miktarı, hareketin genliğine ve özelliklerine, doz dağılımının homojenitesine bağlıdır. Bulanıklığın alan kenarlarında büyük penumbraya neden olması, doz dağılımının konformalitesini olumsuz etkilemektedir. Doz bulanıklığı sadece organ hareketi nedeniyle değil, aynı zamanda random set-up hataları nedeniyle de meydana gelir (54, 64, 65, 66).

2.8.3. “Interplay” Etki

“Interplay” etki yalnızca dinamik MLC tabanlı IMRT gibi tekniklerin uygulanması durumunda gerçekleşir. Bu etki, ışına dik olan organ hareketinin, MLC yapraklarının hareketleri ile senkronize olmamasından kaynaklanır. Doz bulanıklığı etkisinden farklı olarak “interplay” etki, tedavi tekniğine bağlıdır. Bu etki, doz bulanıklığı nedeniyle her bir vokseldeki doz değişiminin daha da büyük olmasına neden olur. Şekil 2-9’da bu etki gösterilmektedir. Burada MLC yaprakları soldan sağa doğru hareket etmektedir. Organ hareketi ise yaprakların hareketine diktir. Yıldız, tümördeki bir noktayı temsil eder ve aşağı yukarı hareket eder. Yıldızın iki farklı durumu, hareketin iki farklı fazını temsil eder. Siyah yıldız, nefes verme fazını (exhalation), içi boş yıldız da nefes alma (inhalation) fazını temsil etmektedir. MLC hareketine göre faza bağlı olarak, nokta çok farklı doz değerleri alabilir. Nefes verme fazını temsil eden siyah yıldız, T1 ve T4 zaman arasında herhangi bir primer dozu alamaz. T1 ve T4 zamanları arasında yukarıya hareket eden, nefes alma fazını temsil eden içi boş yıldız her zaman primer dozu alır. Bu örnek “interplay” etkiden kaynaklanan doz farklılığının uç bir temsilidir ve bu durum nispeten imkansızdır (65, 67).



Şekil 2-9: MLC yapraklarına göre organ hareketine bağlı olarak “interplay” etki

Seco ve ark.’nın “interplay” etki üzerine yaptıkları çalışmada hareketli bir hedef, 30 fraksiyonun üzerinde, tek bir segmentten oluşan tek bir alan ile ışınlığında doz farklılığının 10 MU ve 20 MU değerleri için sırasıyla %20 ve %10 arasında olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte hareketli hedef, MU değerleri segment başına değişen çok sayıda segmentlerden oluşan tek bir alan ile 30 fraksiyonun üzerinde ışınlığında penumbra bölgesindeki doz farklılığının %2,4-%4,3 olduğu raporlanmaktadır. 100 segmentten oluşan bir alan için, fark %1’den az olarak belirtilmektedir. IMRT planlarında segment başına düşen MU ve segment sayısı arttıkça etki azalmaktadır (68). Bu etki; plan karmaşıklığı, hedefin hareket büyüklüğü ve periyodu ile artmaktadır (69).

2.8.4. Doz Deformasyon Etkisi

Daha önceki araştırmalar, uzaysal doz dağılımının, iç yapıların ve hastanın yer değiştirmelerinde değişmez olduğunu varsaymaktadır. Bir başka ifadeyle; organlar, doz bulutunu etkilemeden sabit bir “doz bulutu” içinde hareket eder görüşü kabul edilirdi. Eğer tüm organların yoğunluğu üniform (homojen ortam) olsaydı bu varsayım geçerli olurdu. Bununla birlikte, farklı yoğunluktaki yapılar arasındaki ara yüzler (heterojen ortam) lokal olarak doz dağılımı etkiler. Bu ara yüzler hareket ederse, doz dağılımında bir bozulma meydana gelir. Bu doz deformasyonu tek alanlar ve büyük yer değiştirmelerde çok belirgindir. Engelsman ve ark. akciğer tümörleri için kümülatif doz ile yaptıkları çalışmada 1,5 cm yer değiştirmenin maksimum %5 oranında bir doz bozulmasına (doz hatası) neden olduğunu göstermişlerdir. Doz deformasyon etkileri, eksternal foton tedavilerinde çok küçüktür. Proton tedavisi gibi diğer tedavi modalitelerinde bu etkinin oldukça önemli olabileceği gözden kaçırılmamalıdır (64).

2.9. Radyoterapide Solunum Hareketinin Yönetimi

İntrafraksiyon hareket, görüntü kılavuzluğunda radyoterapide giderek daha önemli hale gelmektedir. İntrafraksiyon hareket; solunum, iskelet ve kas, kardiyak ve gastrointestinal sistemlerden kaynaklanabilir. Bugüne kadar yapılan birçok araştırma ve geliştirme, solunum sisteminden kaynaklanan hareketi hesaplamaya yöneliktir.

Akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %18'dir ve bu oldukça düşüktür. Bununla birlikte, tümöre oldukça yüksek dozların uygulanmasının lokal kontrol ve sağkalım açısından avantaj sağladığına dair klinik kanıtlar bulunmaktadır. RTOG'nin 1290 KHDAK hastaları ile yaptığı retrospektif analizi, biyolojik eşdeğer dozda (BED) her 10 Gy'lik artışın ölüm riskinde %18'lik bir azalma sağladığını ve dozun artırılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Akciğer komplikasyonlarının ortalama akciğer dozu (ya da V20) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kemoterapinin radyoterapi ile eşzamanlı kullanılmasıyla, normal dokuların korunmasına duyulan ihtiyaç artmaktadır. Sağlıklı dokuları koruyarak tümöre yüksek dozların verilebilmesini sağlayan teknikler düşük toksisite ile tedavi kazancını artırır. Bu tekniklerin etkili olabilmesi için tümör pozisyonunun bilinmesi gerekmektedir. Solunum hareketi tümör pozisyonunu değiştirdiği ve dolayısıyla tümör hedeflemesini etkilediğinden, akciğer kanseri hastalarında dikkate alınmalıdır (54).

Radyoterapide solunum hareketinin yönetimi için kullanılan metotlar şunlardır:

- ✚ Hareketi kapsayan yöntemler; (Motion-encompassing methods)
- ✚ Solunum döngüsünün belirli fazlarında tedaviye olanak sağlayan teknikler; (Respiratory-gated techniques; Solunum sinyali ayırıcı teknikler)
- ✚ Nefes tutma yöntemleri;
- ✚ Solunumu sınırlayan teknikler (Abdominal baskı metodu);
- ✚ Solunum-senkronize teknikler.

2.9.1. Hareketi Kapsayan Yöntemler (Motion-encompassing Methods)

Radyoterapi sırasında solunuma bağlı tümör hareketi olacağı için, BT görüntüleme sırasında tümörün ortalama pozisyonu ve hareket aralığı tespit edilmelidir. Tümör hareket aralığını (BT görüntüleme esnasındaki) içerebilen üç teknik mevcuttur. Bunlar; yavaş BT, nefes alma ve verme anında nefes tutularak elde edilen BT taramaları, dört boyutlu bilgisayarlı tomografi (4B-BT)'dir. Solunum paterninin ve dolayısıyla tümör hareketinin simülasyon seansı ve tedavi seansları arasında değişeceği

unutulmamalıdır. Ayrıca, hastanın bu görüntüleme prosedürlerinden alacağı radyasyon dozu, standart BT simülasyon prosedürlerinden alacağı dozdan 2 ile 15 kat fazla olabilir (54).

2.9.1.1. Yavaş BT Taraması

BT tarayıcısının gantri hızı azaltılarak tarayıcı çok yavaş bir şekilde çalıştırılır ya da çoklu BT taramalarının ortalaması alınır; böylece ortalama olarak kesit başına çoklu solunum fazları kaydedilir. Tarayıcının belirli bir masa pozisyonunda solunum döngüsünden daha uzun süre çalıştırılmasıyla elde edilen tümör görüntüsü en azından yüksek kontrastlı alanlarda solunum hareketinin tamamını kapsar. Solunum hareketi, görüntülemeye ve tedavide aynı olamayacağından bu farklılıkları hesaba katmak için ilave marjlar gerekir. Doz hesaplamasının, tedavi sırasında olduğu gibi tüm solunum döngüsünü temsil eden bir geometri üzerine yapılması yavaş taramanın anatomik tanımlama dışında sağladığı bir diğer avantajdır. Bu tekniğin dezavantajı, hareket bulanıklığı nedeniyle çözünürlük kaybıdır; bu da tümör ve normal organ tanımlanmasında hatalara sebebiyet verir. Hareketten kaynaklanan görüntü bulanıklığı nedeniyle, bu yöntem yalnızca mediasten veya göğüs duvarı komşuluğu olmayan akciğer tümörleri için önerilir. Bu yöntem karaciğer, pankreas, böbrek gibi tümör bölgeleri için önerilmemektedir (54).

2.9.1.2. Nefes Alma ve Verme Sırasında Nefes Tutularak Yapılan BT Taraması

Tümör hareketini kapsayan bir hacim elde etmek için, kliniklerin çoğunda uygulanabilecek bir diğer yaklaşım, simülasyonda hastanın hem nefes alma hem de verme sırasında nefesini tutmasıyla elde edilen BT görüntülerin kullanılmasıdır. Bu uygulamada iki BT taraması yapılacağı için tarama süresi iki katından fazla olacaktır. Ayrıca bu tekniğin uygulanabilmesi hastanın nefesini tekrarlanabilir bir şekilde tutabilme yeteneğine bağlıdır. İki tarama; görüntü birleştirme işlemini gerektirir. Akciğer tümörleri için, çoğu görüntüleme sisteminde mevcut olan maksimum yoğunluk projeksiyon (MIP) aracı, mediastinal tümör tutulumu olmaması koşuluyla, tümör hareketini kapsayan hacmi elde etmek için kullanılabilir. Bu uygulamada iki BT taramasının füzyonu yapılır ve bir maksimum yoğunluk projeksiyon (MIP) hacmi oluşturulur. MIP hacmi, füzyonu yapılan veri setinde her bir vokselde bulunun maksimum Hounsfield Unit değeri (BT numarası) alınarak belirlenir. Bu yöntemin, yavaş tarama yöntemine göre avantajı, serbest nefes (FB) sırasında hareketin neden

olduğu bulanıklığın belirgin şekilde az olmasıdır. Doz hesaplaması, hasta için en uygun olan BT veri setinde yapılmalıdır; örneğin nefes verme durumunda nefes almaya göre daha fazla zaman geçiren hastalar için nefes verdiğinde çekilen BT kullanılmalıdır. Nefes verme koşulunda nefes tutmalı BT taramasında, akciğer hacmi az olacaktır; dolayısıyla bu BT kullanılarak yapılan tedavi planında belirli bir dozu alan akciğer hacminin yüzdesinin olduğundan yüksek çıkma eğiliminde olacağı bilinmelidir. Zamandan tasarruf etmek için, GTV'nin hareket aralığını belirlerken sadece tümör bölgesini kapsayacak bir alanda nefes tutmalı iki BT taraması ile birlikte, tüm tarama bölgesini içeren serbest nefesli bir BT taraması elde edilip kullanılabilir. Nefes tutma sabitliğini doğrulamak ve BT taramalarının hastanın solunum aralığını temsil ettiğinden emin olmak için solunum izleme sistemleri gerekmektedir. Bununla birlikte, bu prosedürün bazı sınırlamaları vardır. Akciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar tarama süresince nefeslerini tutmakta zorlanabilirler. Ek olarak, hasta serbest nefes alırken tedavi edilecekse, nefes tutarken serbest solunumdan farklı kaslar kullanıldığından MIP'den hesaplanan tümör hareket aralığının tedavi sırasındaki hareket aralığını doğru bir şekilde yansıtamama olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır (54,70).

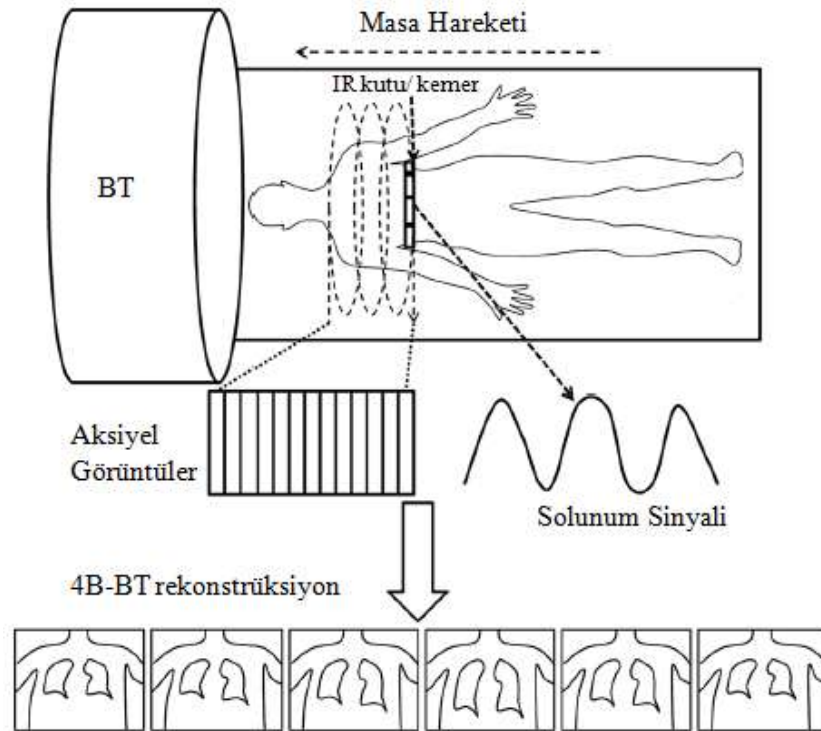
2.9.1.3. Dört Boyutlu BT (4B-BT) Taraması

4B-BT, akciğer radyoterapisi için görüntülemeye “altın standart” olarak kabul edilmektedir. 4B-BT görüntüleme ile organ hareketinin genliği ve özellikleri gibi hareket bilgileri elde edilirken, 3B-BT görüntülemesindeki hareketin neden olduğu artefaktlar azaltılır. 3B-BT taramasından farklı olarak 4B-BT’de, masa yavaşça hareket ettirilerek farklı solunum fazları için aynı pozisyonda birden fazla tarama yapılabilir. Her bir pozisyonda elde edilen çoklu aksiyel görüntüler, farklı solunum fazlarına göre çoklu BT hacimlerine ayrılarak, 3 boyutlu BT görüntü setleri oluşturulur. Çoklu görüntü elde edilmesi nedeniyle, tarama süresi daha uzundur ve görüntüleme dozu, konvansiyonel BT helikal görüntülemeye anlamlı derecede yüksektir (54).

4B-BT yönteminde, helikal veya cine modda solunum sinyalleriyle eşzamanlı olarak görüntüler elde edilebilir. Cine modunda, belirli bir süre (bir solunum döngüsünden daha uzun bir süre) boyunca belirli bir masa pozisyonunda sürekli olarak çoklu aksiyel görüntüler (multislice detektörlerinin sayısına bağlı olarak) elde edilir. Ardından ışınlama otomatik olarak durur ve masa bir sonraki pozisyona gelir. Yeni masa pozisyonunda bir önceki gibi sürekli bir tarama turu başlatılır. Bu işlem, belirli

alanın tamamı için tekrarlanır. Helikal tarama modunda, masa sürekli olarak, bir “pitch faktörü” ile belirlenen yavaş bir hızda hareket ederken görüntü sürekli olarak alınır. Her iki modda da, birden fazla solunum döngüsü sırasında çok sayıda aksiyel görüntü alınır. Elde edilen aksiyel görüntüler solunum sinyali verileri eşliğinde solunum fazlarına göre sıralanır ve ardından 3B görüntüler masa pozisyonuna göre rekonstrükt edilir. Sıralama, faz veya genlik gruplama (binning) algoritmalarıyla yapılabilir. Faz, bir solunum döngü süresinin kesri olarak tanımlanabilir. Faz sıralamasında solunum döngüsü, genellikle 10 tane 3B-BT setine karşılık gelen 10 faz olarak, eşit zaman bölümlerine ayrılır. Her faz bölmesinin görüntü kesitleri, hastanın solunum döngüsünün o solunum fazındaki 3B görüntüsünü oluşturmak için bir araya getirilir. Genlik sıralamada BT görüntüleri, solunum döngüsünün inspirasyondan ekspirasyona kadar (peak-to-peak) olan genlik değerlerine göre sıralanır (72, 73, 74).

Başka bir hareketi kapsayan yöntem, tümörün zamana göre ortalama pozisyonuna en yakın tümör pozisyonu olan fazın 4B-BT veri setinden seçilip kullanılmasıdır (mid-ventilation BT). Helikal modda 4B-BT elde edilmesi şematik olarak Şekil 2-10’da görülmektedir (54, 71, 72, 73, 74, 75).



Şekil 2-10: Helikal modda dört boyutlu bilgisayarlı tomografi (4B-BT) görüntülerinin elde edilmesi

2.9.2. Solunum Sinyali Ayırıcı Teknikler (Respiratory-gated Techniques)

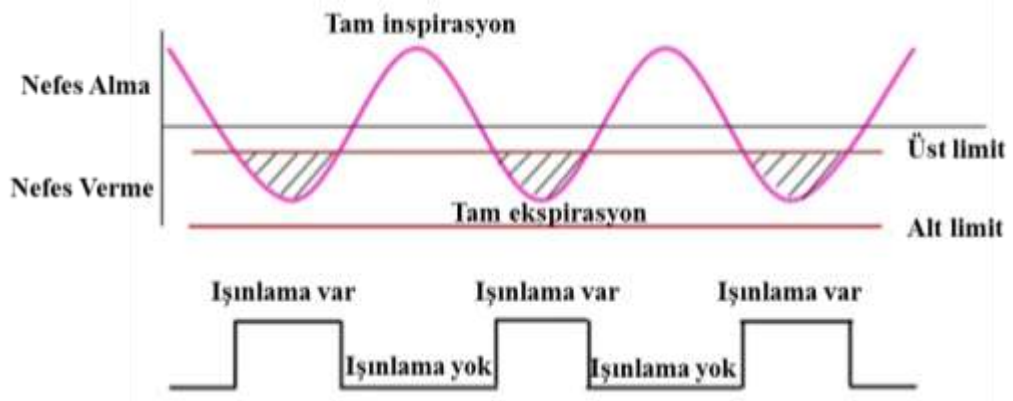
Solunum sinyalleri, genellikle inspirasyondan ekspirasyona kadar izlenen solunum paterninin grafiksel bir gösterimi olarak elde edilir. Solunum sinyali elde etmek için kullanılan birçok metot ve ticari cihazlar bulunmaktadır.

- ✚ Kızılötesi (IR) yansıtıcı işaretleyicileri bulunan bir kutunun hasta vücuduna yerleştirilmesi ve IR kamera ile işaretleyicilerin takibinin yapılması; Real-Time Position Management (RPM) (Varian)
- ✚ Hastanın aldığı ve verdiği hava hacmini kaydeden spirometreler,
- ✚ Hastanın abdomen bölgesine yerleştirilen bir kayışın hastanın solunum hareketiyle büzülmesinden ve genişlemesinden kaynaklanan basıncını ölçen bir basınç dönüştürücü;
- ✚ Hasta yüzeyini tarayan ve kamera tarafından algılanan lazer yüzey tarama sistemi;
- ✚ Hastanın aldığı ve verdiği havanın sıcaklığını ölçen bir sistem;

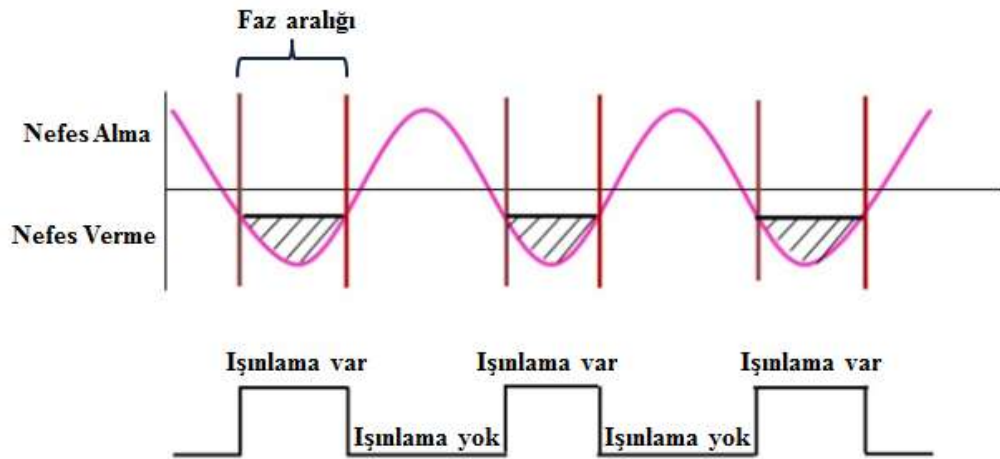
ile solunum sinyali verileri elde edilir. Her bir tekniğin farklı avantajları ve dezavantajları olsa da, belirli bir doğruluk derecesinde, solunum ile ilişkili BT görüntülerinin anahtarı olan solunum sinyallerinin elde edilmesini sağlarlar (54, 71, 72, 73, 74, 75).

Solunum sinyali ayırıcı teknikler, hastanın solunum döngüsünün belirli bir aralığında (genellikle “gate” olarak adlandırılır) radyasyonun (hem görüntüleme hem de tedavi sırasında) verilmesini sağlar. Harici bir solunum sinyali veya dahili referans işaretleyiciler ile (fiducial marker) hastanın solunum hareketi izlenerek solunum döngüsünden bu aralığının konumu ve genişliği tespit edilir (54, 71, 75).

Amplitüd gating ya da faz gating olmak üzere iki gating tipi vardır. Amplitüd gating metodunda solunum sinyalinin amplitüdü, solunum hareketinin iki uç durumunda (ekspirasyon ve inspirasyon) harici markır bloğunun konumuna göre belirlenir. Amplitüd gating yönteminde radyasyon, solunum sinyali önceden belirlenmiş bir gating aralığı içinde olduğunda verilir. Bu aralık solunum fazından bağımsız olarak harici markırın konumuna bağlı olarak alt ve üst eşiklerle tanımlanır. Faz gating metodunda, harici markır bloğu zaman içinde yukarı ve aşağı hareket ederken solunum döngüsünü temsil eden bir sinüs dalgası eğrisi üretilir. Bu yöntemde, gating aralığı, sinüs dalgasının iki noktası ile tanımlanır. Amplitüd gating (Şekil 2-11) metodunda konuma, faz gating (Şekil 2-12) metodunda ise faza göre solunum sinyali ölçülür (54, 71, 75).



Şekil 2-11: Amplitüd gating



Şekil 2-12: Faz gating

Gating metodunun seçimi; solunumun düzgünlüğü, ışınlama süresinin genel tedavi süresine oranı (duty cycle; yöntemin etkinliğinin bir ölçüsüdür) ve gating aralığındaki tümör hareketi (rezidüel hareket) gibi faktörlere bağlıdır. En yaygın olarak faz gating metodu kullanılır. Ancak, bu metodun efektif kullanılabilmesi için solunumun düzgün olması gerekmektedir. Solunum düzensiz ise, tedavi fazı ile tedavi planlaması sırasında klinisyenin belirttiği başlangıç ve bitiş faz değerleri arasında uyumsuzluk olabilir. Böyle bir uyumsuzluk hastanın anatomisinin, ışın verildiğinde istenen pozisyonda olmamasına neden olabilir. Ayrıca, tümör hareketinin tedavi için istenen fazda olmaması tedaviyi uzatacağından düzensiz solunumda bu yöntem uygun değildir. Bu gibi durumlarda, amplitüd gating metodu önerilmektedir (54, 71, 75).

Harici Solunum Sinyali ile Gating: Harici solunum sinyalleri elde etmek için 4B görüntüleme süreçlerinde kullanılan yöntemler kullanılır. Yayınlarda en çok tartışılan, harici bir solunum sinyali kullanan sistem Real-Time Position Management (RPM, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) sistemidir. BrainLab (Westchester, IL); “ExacTrac Gating / Novalis Gating” olarak adlandırılan FDA onaylı bir gating cihazına sahiptir. Gating için harici işaretleyiciler kullanan bu sistem, iç anatomi pozisyonunu belirlemek ve tedavi sırasında pozisyonu doğrulamak için X-ray görüntüleme özelliğine sahiptir. İnvaziv bir işlem gerektirmediğinden, hemen hemen tüm hastalara (>%90) harici bir solunum sinyali kullanarak gating uygulanabilir. Varian RPM sisteminde; hastanın ön karın yüzeyine, harici referans işaretleyici olarak, kızılötesi yansıtıcı bir plastik kutu yerleştirilir. Odada bulunan kızılötesi kameranın, kutunun üzerindeki yansıtıcı işaretleyicileri doğru bir şekilde tespit edebilmesi için kutu hastanın üzerine mümkün olduğunca yatay olarak yerleştirilmelidir. Tedavi sırasında kullanılacağından, tekrarlanabilir konumlandırmayı sağlamak için kutunun konumunu gösteren bir cilt işaretlemesi görüntüleme sırasında yapılmalıdır. Kamera tarafından alınan sinyaller sistemin bağlı olduğu bilgisayara aktarılır ve bir yazılım ile solunum döngüsü bilgileri dalga şeklinde görüntülenir. Elde edilen bu solunum bilgisini gösteren grafikten simülasyonun ve tedavinin yapılacağı gating penceresi belirlenir. Tedavide solunum hareketi belirlenen gating penceresi içerisinde olduğunda ışınlama yapılır (54).

Dahili Referans İşaretleyiciler ile Gating: Gerçek zamanlı tümör izleme radyoterapi sistemi (the real-time tumor-tracking radiotherapy), Hokkaido Üniversitesi ve Mitsubishi tarafından geliştirilmiştir ve hastaya invaziv olarak implante edilen referans işaretleyicilerin, gating radyoterapi uygulamasında radyografik olarak tespit edilmesine dayanmaktadır. 2 mm çapında altın işaretleyiciler, bir bronkoskopik implantasyon tekniği kullanılarak tümörün içine veya yakınına yerleştirilir. Tedavi odasında bulunan bir çift stereotaktik kilovoltaj X-ışını görüntüleme sistemi ile özel bir yazılım kullanarak, bu işaretleyicilerin konumu 3 boyutta saniyede birkaç kez izlenir. Her bir işaretleyici istenilen pozisyonda (simülasyondaki gibi) olduğunda ışınlama yapılır. Hasta implant prosedürünü tolere edebilmeli ve uzun bir süre tedavi masasında hareketsiz kalabilmelidir. Bu teknik stereotaktik radyoterapi için

kullanılmaktadır ve uygulanan tümörlerin çoğu nispeten küçüktür (≤ 4 cm çapında) (52, 54).

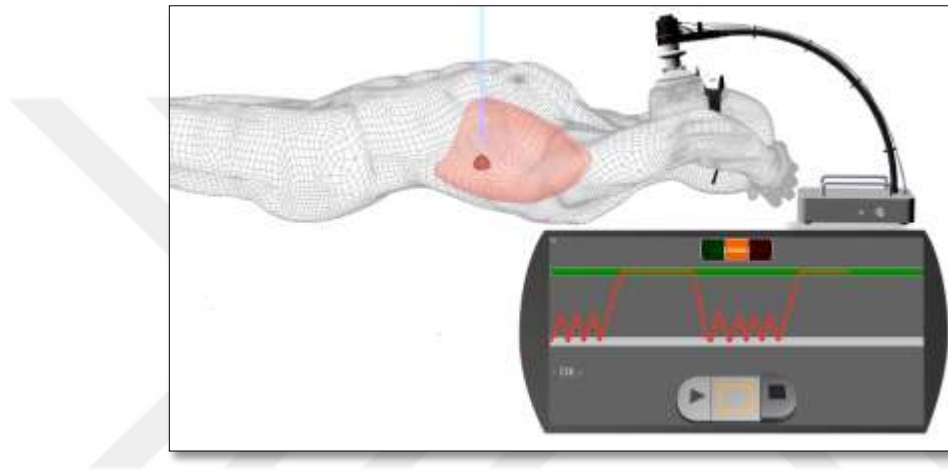
2.9.3. Nefes Tutma Yöntemleri

Derin inspirasyonda nefes tutma (DIBH) tekniğinde, hasta solunum döngüsünün belirli bir aşamasında nefesini tutarken radyasyon verilmektedir. Nefes tutma yöntemleri, ağırlıklı olarak akciğer kanseri ve sol meme radyoterapisinde uygulanır. Kalp ile meme arasındaki mesafe derin nefes alma sırasında artar, böylece ışınlama alanına dahil olan kalp hacmi azaltılmış olur. Tekrarlanabilir bir maksimum nefes tutma durumu torasik tümörlerin tedavisinde de birçok avantaj sağlamaktadır. Nefes tutma tekniği; tümör hareketini önemli ölçüde azaltır ve iç anatomiye, kritik normal dokuları koruyacak şekilde değiştirir. Bu teknik ile PTV marjları azaltılabilir ve böylece önemli miktarda sağlıklı akciğer dokusu tedavi alanı dışında kalır; ayrıca derin nefes alındığından tüm akciğer hacmi artar. Bütün bu değişimler; akciğer ortalama dozu, V20 ve V5 gibi doz parametrelerinde iyileşme sağlar. Bu yöntem, New York'taki Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde geliştirildi ve klinik olarak KHDAK hastalarında uygulandı. Bu tekniğin dezavantajı, tedaviye hazırlık ve tedavi süresinin yaklaşık %30 oranında artmasıdır. Nefes tutma konusunda hastalara eğitim verilmesi gerekmektedir ve hastanın uyumu çok önemlidir. Akciğer rezervi zayıf olan hastaların tedavi sırasında nefeslerini tutmaları mümkün olamamaktadır (54, 71, 76).

DIBH tekniğinde, simülasyon ve tedavi sırasında hastanın nefes alma sinyalini almak ve derin nefes tutmasının tekrarlanabilirliğini ve stabilitesini sağlamak için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Solunum sinyali, radyasyon iletiminin etkinleştirilmesini ve devre dışı bırakılmasını sağlar. İnspirasyon seviyesi amaçlanandan saparsa ışınlama otomatik olarak durur. En yaygın solunum izleme yöntemi, hastanın aldığı ve verdiği hava hacminin spirometrik cihazlar aracılığıyla ölçülmesine dayanır. RPM gibi göğüs duvarı hareketi bilgisini kullanan spirometrik olmayan yöntemler de nefes tutma radyoterapisinde solunum izleme için kullanılır (54, 71, 76).

Radyoterapi tedavilerinde kendi kendine nefes tutma (self-held breath hold) ve aktif solunum kontrolü olmak üzere iki farklı nefes tutma stratejisi uygulanabilir. Kendi kendine nefes tutma yönteminde, hasta gönüllü olarak solunum döngüsünün belirli bir aşamasında nefesini tutar. Tedaviye başlamadan önce, genellikle hastanın yeteneğine göre, aynı miktarda havayı yaklaşık 10-20 saniye boyunca tutabilmesi ve bunu

tekrarlayabilmesi için bir eğitim seansı yapılır. Genellikle SDX Respiratory Gating System (Muret, Fransa) ya da Varian RPM System kullanılır. SDX sisteminde hastanın maksimum inspirasyon kapasitesinin yüzdesi olan bir tolerans aralığı ve bir referans inspirasyon seviyesi belirlenir. Seçilen tolerans aralığını gösteren video gözlüklerin yardımı ile referans inspirasyon seviyesinde hastanın nefesini tutabilmesi için hasta sözlü olarak yönlendirilir. Solunum sinyali tolerans aralığındayken ışınlama yapılır ve tolerans aralığından çıktığında ışınlama durur (Şekil 2-13) (54, 71, 76).



Şekil 2-13: SDX Spirometrik Gating Sistemi. Yeşil bölge radyasyonun iletileceği nefes tutma bölgesidir.

Aktif Solunum Kontrolü (ABC) sistemi, solunum hareketini hasta tarafından rahatça tolere edilebilecek bir süre boyunca, tekrarlanabilir şekilde sabitlemek için kullanılan bir tekniktir. ABC yöntemi William Beaumont Hastanesi'nde geliştirildi ve Elekta Inc (Norcross, GA) tarafından Aktif Solunum Koordinatörü ismi ile ticarileştirildi. ABC cihazı, önceden belirlenmiş herhangi bir pozisyonda solunumu geçici olarak durdurabilir; genellikle orta veya derin inhalasyonda kullanılır. Sistem, solunum izini ölçmek için bir dijital spirometreden oluşur. Bu yöntemde, nazal nefes almayı önlemek için bir burun klipsi kullanılır. Hastanın ağızına bir ağızlık takılır. Hasta normal nefes alıp verir. Akciğer hacmi spirometre aracılığıyla sürekli olarak ölçülür ve sistemin aktif olacağı solunum seviyesi belirlenir. Daha sonra derin nefes alması için hasta sözlü olarak yönlendirilir ve solunum izi belirlenmiş seviyeye geldiğinde ağızlığa bağlı valf kapatılır. Nefes tutma süresi hastaya bağlı olmakla

birlikte, 15-30 saniyedir. Hasta acil bir durumda el düğmesine basarak uygulamayı kontrol edebilir. Derin nefes alma kapasitesinin %75'ine ayarlanan ılımlı bir nefes tutma seviyesinin, hastanın rahatlığını korurken iç organ yer değiştirmesinin iyi bir şekilde tekrarlanabilirliğini sağladığı gösterilmiştir. Şekil 2-14'te ABC sistemi hastaya uygulanmış olarak görülmektedir (54, 71, 77).



Şekil 2-14: Aktif solunum kontrolü

2.9.4. Solunumu Sınırlayan Teknikler (Abdominal Baskı Metodu)

Solunumu sınırlayan yöntem, Stockholm'deki Karolinska Hastanesi'nde Lax ve Blomgren tarafından küçük akciğer ve karaciğer lezyonlarının stereotaktik beden radyoterapisi için geliştirilmiştir. Tipik bir abdominal baskı cihazı, stereotaktik beden çerçevesine takılabilen bir sıkıştırma kemerinden, kemere vidayla bağlanan ve karın bölgesine bastırılan bir sıkıştırma plakasından oluşur (Şekil 2-15). Baskı plakası üçgen göğüs kafesi sınırının 2 ile 3 cm altına yerleştirilir. Vidayı yukarı ve aşağı ayarlayarak, karına uygulanan basınç ayarlanabilir. Uygulanan basınç, diyafram hareketinin büyüklüğünü azaltır ve böylece hasta sık ve kısa dalga boylu nefes alır. Bu sayede, solunuma bağlı hareket mümkün olduğunca minimumda tutulur. Birkaç farklı abdominal baskı cihazı klinik kullanım için ticari olarak üretilmiştir. Abdominal baskı için bir başka seçenek sert sıkıştırma kemeri yerine bir sıkıştırma kayışının

kullanılmasıdır. Kemer, karın üzerinde istenen basınç oluşturmak için şişirilebilen bir hava yastığı ile hastanın etrafına sarılır (54, 78, 79).

Akciğer tümörleri için abdominal baskı metodu kullanımı ortalama hedef hareket aralığını 12,3 mm'den (8-20 mm) 7,0 mm'ye (2-11 mm) kadar düşürebilir. Çoğunlukla mediastinal tutulum veya nodal hastalığı olmayan erken evre akciğer ve karaciğer tümörlerine uygulanmaktadır. Tipik olarak SBRT tedavilerinde kullanılsa da, konvansiyonel akciğer tedavilerinde de kullanılabilir (78).



Şekil 2-15: Abdominal baskı yöntemi

2.9.5. Solunum-Senkronize Teknikler

Solunum hareketi kompensasyonu için en gelişmiş yöntemlerinden biri, tümör izleme veya solunum senkronizasyonudur. Gerçek zamanlı tümör takibi olarak adlandırılan bu yaklaşımda ışınların pozisyonu tümörün değişen pozisyonunu takip edecek şekilde dinamik olarak yeniden ayarlanır. Bu teknikle, tümör hareketi marjına olan ihtiyaç ortadan kalkar ve normal doku ışınlaması azalır. Ayrıca bu teknikte, radyasyon iletiminin periyodik olarak kesilmesi (gating yöntemleriyle) veya hastanın nefes almasına (DIBH yöntemleriyle) izin verilmesi gibi durumların olmaması sayesinde en verimli ışınlama (%100 görev döngüsü) gerçekleştirilir (54, 71, 78).

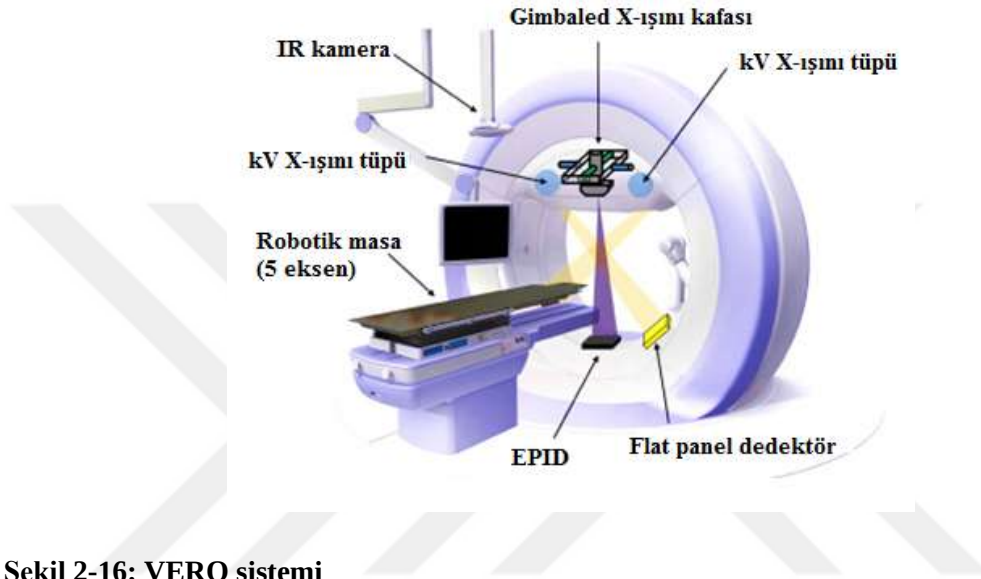
Tümör takibi, birkaç nedenden dolayı teknolojik açıdan zordur. İlk olarak hedefin pozisyonunun gerçek zamanlı olarak doğru bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Hedef hacmin kendisinin veya dahili referans işaretleyicilerin (fiducial marker) doğrudan takip edilmesi ideal olanıdır. Harici işaretleyiciler kullanıldığında bu

işaretleyicilerin konumu ile hedef konumu arasındaki korelasyon solunum döngüleri boyunca doğrulanmalı ve sürekliliği sağlanmalıdır. İkinci olarak, hedef hacmin görüntüsünün alınması ile sistemin pozisyonundaki değişime mekanik olarak cevap vermesi yani ışının yeniden konumlanması arasında zaman gecikmesi olmaktadır ve bu yaklaşımda ışın ayarında zaman gecikmesini hesaba katmak için hedef pozisyonunu önceden tahmin eden güvenilir bir tahmin algoritmasına ihtiyaç vardır. Bu yaklaşımın üçüncü ana gereksinimi, tespit edilen hedef harekete dayalı dinamik ışın ayarlamasıdır. Dördüncü olarak ise, hedef ve kritik yapıların konumlarındaki değişiklikler nedeniyle, tedavi planı dozimetrisinin hareket tahminine göre adaptif (uyarlanabilir) olması gerekmektedir (54, 71, 78).

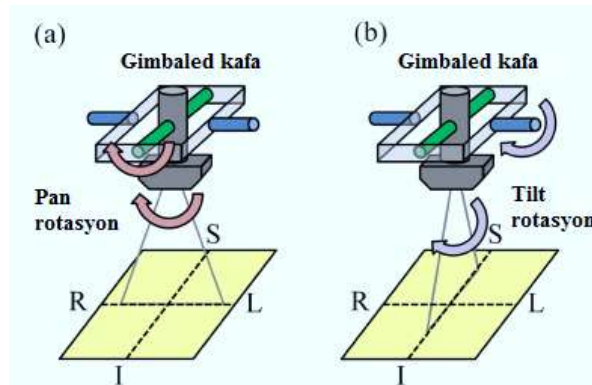
Tümör takibi tekniğinin uygulanmasının üç metodu vardır. Birinci yöntem, ilk olarak VERO sistemi ile UZ Brüksel'de uygulanmıştır. Bu sistem, kV ve MV görüntüleme sistemleri ile kompakt bir 6 MV doğrusal lineer hızlandırıcıyı mekanik olarak rijid bir platformda entegre eden halka biçiminde bir yapıdan oluşmaktadır. VERO sistemi şematik olarak Şekil 2-16'de görülmektedir. Bu halka yapı, 3°/s nominal maksimum hızda dikey eksen etrafında $\pm 60^\circ$ dönebilmektedir; bu da non-coplanar tedavi planlamasına olanak sağlamaktadır. Gantri 7°/s nominal maksimum hızda halka şekilli bir kılavuz şeridi boyunca $\pm 185^\circ$ dönebilmektedir. Linak ve çok yapraklı kolimatör (MLC) sistemi, ortogonal gimballer (gimbal: bir eksen üzerindeki iki noktadan sabitlenmiş ancak dönmesi engellenmemiş halka) üzerine monte edilmiştir; bu tasarım tedavi ışınının pan ve tilt hareketini ($\pm 2,4^\circ$) sağlamaktadır. Pan lateral açıları, tilt ise longitudinal açıları temsil etmektedir (Şekil 2-17). Pan ve tilt genişliği her iki yönde de 4,4 cm'dir ve bu, hareket eden tümörleri izlemek için yeterlidir. Bu özellikler sayesinde, tedavi ışını tümör hareketinin kompensasyonu için yeniden konumlandırılır (54, 71, 80).

VERO, MLC'nin üst kısmına yerleştirilmiş sabit bir birincil kolimatöre sahiptir; hareketli çene bulunmamaktadır. MLC tek fokus bir tasarıma sahiptir; lif kalınlığı izosantırda 5 mm genişliğinde olan 30 çift liften oluşmaktadır. Maksimum alan açıklığı $15 \times 15 \text{ cm}^2$ 'dir. Doz hızı değişebilir olmakla birlikte maksimum 500 MU/dak'dır. Görüntüleme sistemi, MV görüntüleme için bir EPID sistemi ile ortogonal kV X-ışını görüntüleme alt sisteminden oluşmaktadır. Ortogonal kV X-ışını görüntüleme alt sistemi, radyografik, floroskopik ve cone-beam bilgisayarlı tomografi (CBCT)

görüntülerini alabilen iki adet X-ışını tüpü ve düz panel dedektörlerden oluşmaktadır. VERO, 5 serbestlik dereceli (lat, long, vert, roll, pitch) bir robotik tedavi masasına sahiptir. İzosantrik ve izosantrik olmayan, coplanar ve noncoplanar tedaviler yapılabilir. Bu sistemle; konformal, konformal ve dinamik ark; statik ve dinamik IMRT teknikleri ile ışınlama yapılabilir (52, 54, 71, 80, 81).



Şekil 2-16: VERO sistemi



Şekil 2-17: Gimbaled kafa için a) pan ve b) tilt rotasyon hareketlerinin tanımı

Daha yaygın olarak kullanılan ikinci tümör izleme yöntemi, Accuray tarafından geliştirilen Cyberknife sistemidir. Hastaya invaziv bir sabitleme işlemi uygulamaksızın radyocerrahi yapabilen robotik bir sistemdir. CyberKnife sistemi robotik bir kola monte edilmiş 6 MV foton üreten bir lineer hızlandırıcıdan oluşmaktadır. Robotik kol altı

derece serbestliğine sahiptir, bu da birçok açıdan ve yönden radyasyonun verilebileceği anlamına gelmektedir. Görüntüleme sistemi tavana monte edilmiş iki adet kilovoltaj X-ışını tüpü ve zeminde 45° açıyla gelen ışınları dedekte edebilen 40x40 cm² boyutlarında amorf silikon flat panel dedektörlerden meydana gelmektedir. CyberKnife sisteminde gerçek zamanlı solunum hareketini izleme kamerası da bulunmaktadır. Tedavi masası 6 boyutta hareket eder. İkincil kolimasyon için; 0,5 ile 6 cm arasında değişen çaplarda 12 adet sabit kolimatör ve değişebilir kolimatör (IRIS) bulunmaktadır. M6 modellerinde MLC seçeneği de vardır. MLC sistemi, SAD 80 cm mesafede 2,5 mm genişliğinde 41 çift liften oluşmaktadır. Maksimum alan büyüklüğü 12x10 cm²'dir. Doz hızı 1000 MU/dak'dır. Cyberknife sisteminde noncoplanar ve nonizosantrik tedaviler yapılmaktadır. CyberKnife cihazı Şekil 2-18'te görülmektedir (52, 54, 71, 82).

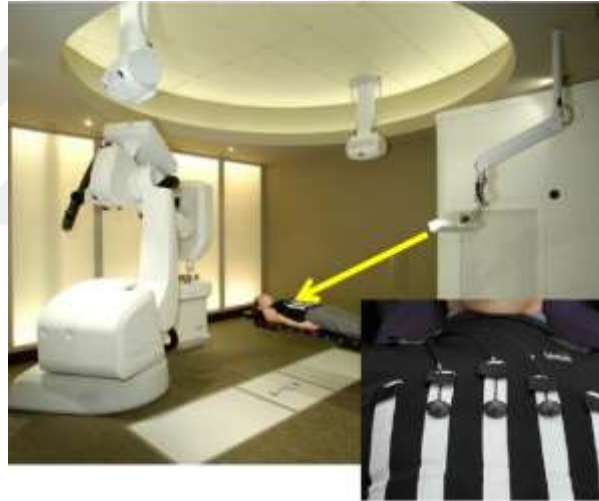
CyberKnife sisteminde; 6D kafatası izleme yöntemi, fiducial (dahili altın işaretleyiciler) izleme, X-Sight akciğer izleme ve X-Sight omurga izleme yöntemi olmak üzere 4 farklı görüntü izleme algoritması vardır.

- ✚ **6D kafatası izleme yöntemi:** Intrakranyal hedeflerin görüntü takibinde kullanılmaktadır.
- ✚ **Fiducial izleme yöntemi:** Prostat, pankreas, karaciğer gibi yumuşak doku lezyonlarında ve XSight akciğer izleme yöntemi için uygun olmayan akciğer tümörlerin takibinde kullanılmaktadır. Hedefin içine ya da yakınına invaziv olarak yerleştirilen altın işaretleyiciler tümörün takibi için kullanılan referanslardır.
- ✚ **XSight akciğer izleme yöntemi:** İnvaziv işaretleyiciler olmaksızın akciğer tümörlerini izlemek için kullanılır.
- ✚ **XSight omurga izleme yöntemi:** Vertebra ışınlamalarında kullanılır.

CyberKnife sisteminde, Synchrony solunum takip sistemi ile solunumla yeri değişen tümörleri gerçek zamanlı olarak takip etmek mümkündür. Bu sistemde hastaya giydirilen bir yeğin üzerine yerleştirilmiş olan üç optik harici markırın konumu kamera ile tespit edilmektedir. Tümör takibi, dahili işaretleyiciler (X-ışınları ile alınan görüntüler yardımıyla yeri tespit edilir) ile harici markırların konumlarının korelasyonuna dayanan bir tahmin modeli kullanılarak yapılmaktadır (Şekil 2-19) (52, 82).



Şekil 2-18: CyberKnife sistemi



Şekil 2-19: Synchrony solunum takip sistemi

İlk iki tümör izleme yönteminden farklı olarak, Dinamik Çok Yapraklı Kolimatör İzleme (DMLC), ek bir cihaz değildir. Tedavi alanını sürekli olarak solunum hareketi ile senkronize etmek için konvansiyonel linaklarda bulunan MLC'ler kullanılır. Günümüze kadar, DMLC sadece prostat vakalarında uygulanmış olup akciğer SBRT'si için klinik kullanımın uygulanabilirliği geliştirilme aşamasındadır. DMLC metodu; tümör MLC'lerin hareketine göre farklı hareket paternleri kombinasyonunda hareket ederken, her bir MLC yaprağının istenen doz dağılımını elde etmek için yeniden konumlanması prensibine dayanmaktadır (54).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde yapılan bu çalışmada kullanılan tüm araç ve gereçler İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'ne aittir.

- Philips Brilliance Big Bore Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi Cihazı
- Varian DHX Lineer Hızlandırıcı
- Varian Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (Real-Time Position Management Systems-RPM)
- CIRS XSight Akciğer İzleme Fantomu ve Kiti
- Varian Eclipse v15.6 Tedavi Planlama Sistemi
- Gafkromik EBT3 Film
- Epson Expression 10000 XL Tarayıcı
- PTW Verisoft Yazılım Programı

3.1.1. Philips Brilliance Big Bore Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Philips Brilliance Big Bore 4B-BT cihazı (Philips Healthcare, Cleveland, OH) ile 3 ve 4 boyutlu olarak hasta anatomisi görüntülenebilmektedir. Cihaz, radyoterapide simülasyon iş akışını kolaylaştırmak için gelişmiş ekipmanlara sahiptir. Gantri açıklığı 85 cm; görüntüleme alanı (FOV- field-of-view) genişliği ise 60 cm'dir. Hasta işaretlemesinde, görüntüleme düzlemi ile lazer işaretleme düzlemi arasında 2 mm'den daha az uzaysal konumlandırma hassasiyeti sağlar. Şekil 3-1'de Philips Brilliance Big Bore 4B-BT cihazı görülmektedir (83).

4B-BT için görüntü elde etmede kullanılan cine aksiyel ve helikal tarama olmak üzere iki ana mod vardır. Helikal modda, çok düşük masa hızı veya çok düşük pitch faktörü ile tarama yapılır. Philips Brilliance 4B-BT düşük pitch sarmal modunu kullanır.

Solunum izleme yöntemlerinin çoğunun temeli, solunum hareketinin neden olduğu dış karın hareketini ölçmeye dayanır. Brilliance Big Bore 4B-BT ile uyumlu olarak çalışan ve en yaygın kullanılan solunum izleme cihazı Varian RPM'dir.



Şekil 3-1: Philips Brilliance Big Bore 4B-BT cihazı

3.1.2. Varian DHX Lineer Hızlandırıcı

DHX lineer hızlandırıcı cihazı (Şekil 3-2), Varian Medical Systems (Palo Alto, CA, ABD) tarafından üretilmektedir. 6 ve 15 MV foton ile 6, 9, 12, 16 ve 20 MeV elektron enerjilerine sahip olan hızlandırıcı ile 3B-KRT, statik ve dinamik IMRT, IMAT, IGRT ve elektron tedavileri yapılmaktadır. Diğer lineer hızlandırıcılardan farklı olarak, bu

cihaz hasta etrafında 360°'lik bir tam rotasyon yaparak ışınlama yapabilmektedir. Mevcut koşullarda en ideal tedavi planının oluşturulması için gereken rotasyon sayısı ve açı aralığı planlayıcı tarafından belirlenmektedir. Bu tedavi tekniği IMAT olarak adlandırılmaktadır.

Foton ışınlamaları için açılabilen maksimum alan boyutu SSD=100 cm mesafesinde 40x40 cm²'dir. Elektron ışınlamaları için alanlar 6x6, 10x10, 15x15, 20x20 ve 25x25 cm² boyutlarındaki aplikatörler ile açılmaktadır. Cihaz, çeneden bağımsız olarak hareket edebilen ve tedavi alan dizaynında kullanılan 120 adet çok yapraklı kolimatör (MLC) yaprağına sahiptir. MLC yapraklarının genişliği merkezde 20x20 cm²'lik alan boyutu içerisinde 0,5 cm; 20x20 cm² lik alan boyutundan sonra ise 1 cm'dir.

Cihaz, hastanın yatış pozisyonunun doğruluğu için Elektronik Portal Görüntüleme Sistemi'ne (EPID) ve kV görüntüleme sistemine sahiptir. Ayrıca cihazda bulunan OBI (On Board Imaging) görüntüleme sistemi sayesinde, CBCT (Cone Beam Computerized Tomography) ile elde edilen volümetrik görüntüler ile set-up'lar yüksek doğrulukla yapılabilir.



Şekil 3-2: Varian DHX lineer hızlandırıcı

3.1.3. Varian Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (Real-Time Position Management Systems-RPM)

Varian gerçek zamanlı pozisyon yönetimi sistemi (Real-time Position Management-RPM) meme, akciğer ve üst abdominal bölgelerin radyoterapisinde tümör hareketi kompensasyonunu sağlayarak kaliteli görüntülerin elde edilmesinde kullanılan video bazlı bir sistemdir. Kullanımı kolay olan bu sistem ile nefes tutma ve periyodik solunum protokolleri ile görüntülüne yapılır (84).

RPM sistemi, hastanın gerçek zamanlı 3B görüntülerinin elde edilmesinin yanında, tümör pozisyonunun hastanın solunum döngüsü ile korelasyonunu sağlar. Solunum döngüsü bilgileri özel bir yazılım ile dalga formunda elde edilir (Şekil 3-3) (84).

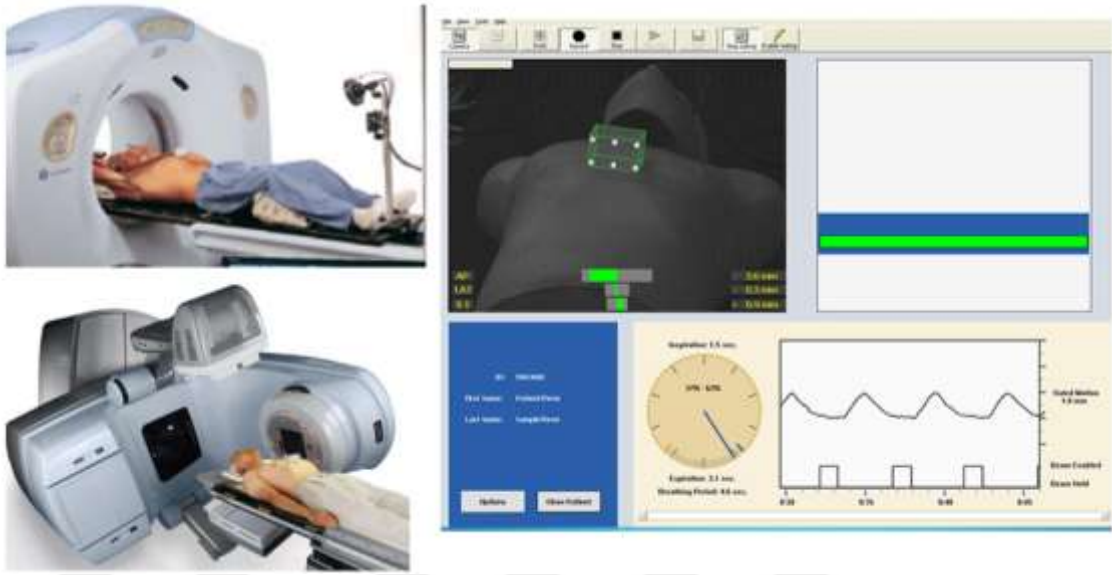
RPM sisteminin üç ana bileşeni vardır.

- ✚ İşaretçi kutu
- ✚ Kızılötesi izleme kamerası
- ✚ Öngörücü Filtre

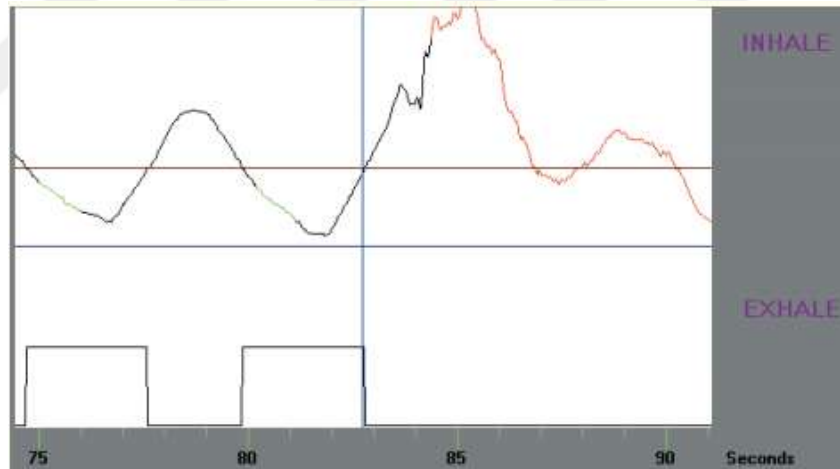
İşaretçi Kutu: Harici referans işaretleyici olarak kullanılan, bir yüzeyinde 6 adet kızılötesi yansıtıcı noktanın bulunduğu plastik bir kutudur. Blok, izleme kamerasında görünecek şekilde genellikle hastanın umbilikus (göbek) ile ksifoid (sternum alt kısmı) arasına yerleştirilir. Simülasyonda alınan görüntü ve tedavi seanslarında kutu aynı yerde olmalıdır.

Kızılötesi İzleme Kamerası: Kızılötesi ışık yayan LED dizisi içeren bir video kameradır. İşaretçi kutuda bulunan noktalar kızılötesi ışığı sinyal alan kameraya geri yansıtır. Bir yazılım programı bu sinyalleri, göğsün veya karnın hareketine karşılık gelen kutudaki noktaların hareketini takip etmek için kullanır.

Öngörücü Filtre: RPM yazılımının önemli bir parçası olan öngörücü filtre (predictive filter), hastanın solunum paternini izler ve tahmin eder. Solunum paterni oluşturulduktan sonra öngörücü filtre, bu paternin izlendiğini sürekli olarak doğrular. Hastanın öksürmesi durumunda veya başka bir nedenden öngörülen solunum paterni bozulursa, filtre bozulmayı tespit eder ve RPM ışınlamayı anında durdurur. Şekil 3-4'teki gibi hastanın öksürmesi sırasında solunum paterni bozulduğunda cihaz ışınlamayı otomatik olarak keser (84).



Şekil 3-3: RPM sisteminde işaretçi kutu ve IR kamera sistemi ile solunum bilgisi elde edilir ve bu bilgiler tedavide kullanılır.



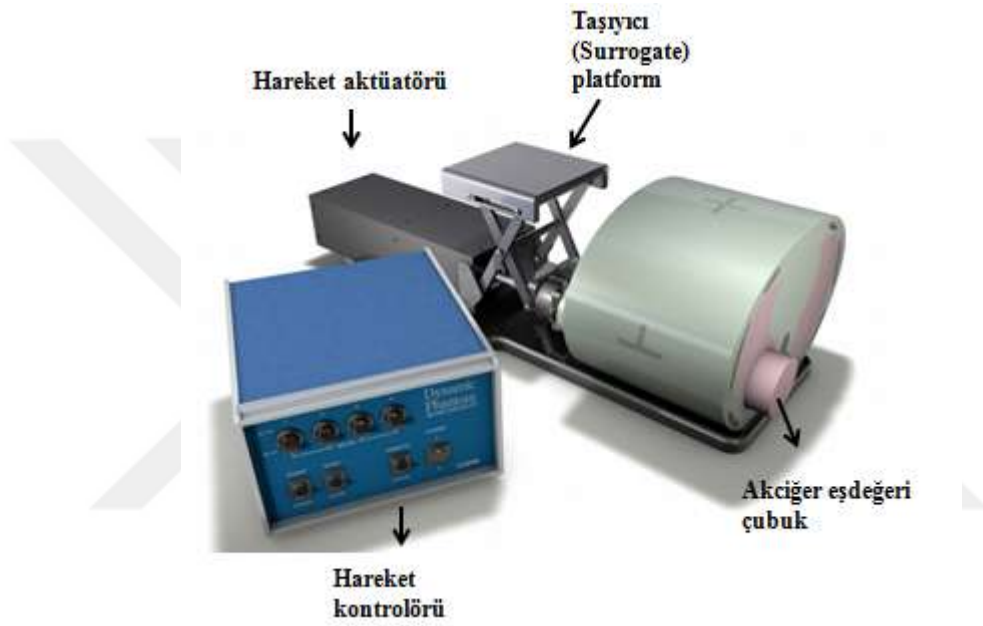
Şekil 3-4: RPM sisteminde solunum izleme monitörü ve hastanın bozulan solunum paterni nedeniyle cihazın ışınlamayı durdurması

3.1.4. CIRS XSight Akciğer İzleme Fantomu ve Kiti (Model 18023)

CIRS XSight akciğer izleme (XLT) fantomu; ortalama boyutlarda bir insan toraksını temsil eder. Kortikal ve trabeküler kemik, kaburgalar ve akciğer lobları olan üç boyutlu antropomorfik bir omurgadan meydana gelir. Akciğer loblarından birinde, fantomdan çıkarılabilen ve fantoma takılabilen akciğer eşdeğeri bir çubuk yer

almaktadır. Bu çubukta dozimetrik film yerleştirilebilecek yapıda olan ve içerisinde 25 mm çapında küresel hedef hacim bulunan küçük bir küp vardır (85).

Fantom, akciğer eşdeğeri çubuğun doğrusal hareketini indükleyen bir hareket aktüatörüne (hareket motoru) bağlanır. Hareket aktüatörünü çalıştırmak için önceden programlanmış bir hareket kontrolörü kullanılır. Fantom bir insan gövdesinin solunum hareketini simüle eder (85). Fantom ve kiti Şekil 3-5'te görülmektedir.



Şekil 3-5: CIRS XSight akciğer fantomu ve kiti

3.1.5. Varian Eclipse v15.6 Tedavi Planlama Sistemi

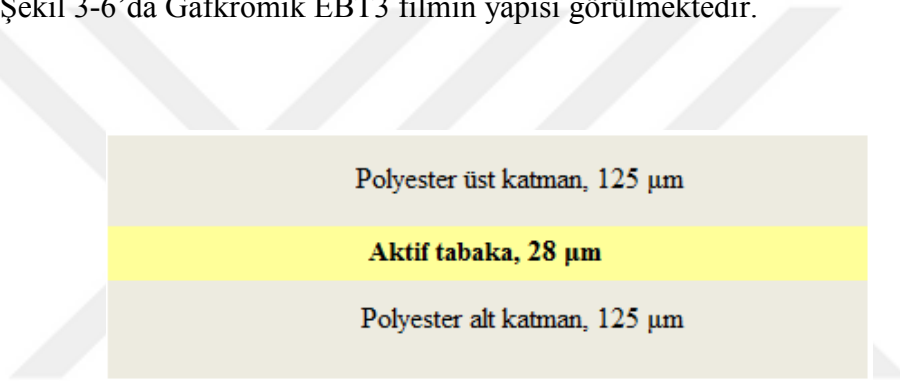
Windows tabanlı olan Varian Eclipse v15.6 tedavi planlama sistemi ile (Varian Headquarters, Palo Alto, California, USA); 3B-KRT, IMRT, IMAT, SBRT, brakiterapi, elektron ve proton tedavi planları yapılmaktadır.

Foton ışınları kullanılarak yapılan planlarda doz dağılımları AAA (Analytic Anisotropic Algorithm) ve Acuros XB algoritma seçenekleri kullanılarak hesaplanır. Brakiterapi tedavilerinde doz hesabı için Acuros BV algoritması kullanılır; elektron tedavilerinde ise elektron Monte Carlo (eMC) algoritması kullanılır.

ARIA (Varian Headquarters, Palo Alto, California, USA) adı verilen network sistemi kullanılarak TPS ile tedavi cihazları arasındaki iletişim sağlanır.

3.1.6. Gafkromik EBT3 Film

Absorbe edilen iyonlaştırıcı radyasyon dozlarının ölçümü için tasarlanan EBT3 film, 2011 yılının sonlarında piyasaya sürüldü. Radyoterapide tedavi planların ve cihazların kalite kontrol ölçümlerinde kullanılır. 28 μm kalınlığındaki aktif tabaka, 125 μm kalınlığındaki polyester iki katman arasındadır. Bu simetrik yapı, filmin hangi tarafının tarayıcının ışık kaynağına bakacağını takip etme ihtiyacını ortadan kaldırır. Polyester tabakalar, tarayıcının cam penceresi ve film yüzeyi arasında boşluk olmasını sağlayacak mikroskobik silika parçacıkları içeren özel bir yüzeye sahiptir. Bu boşluk görünür ışığın dalga boyunun yaklaşık on katı olduğundan, düz yataklı tarayıcılar kullanılarak elde edilen görüntülerde Newton Halkaları artefaktların oluşması önlenir (86). Şekil 3-6'da Gafkromik EBT3 filmin yapısı görülmektedir.



Şekil 3-6: Gafkromik EBT3 filmin yapısı

Film, kırmızı renkli kanalda 0,01-10 Gy, yeşil renkli kanalda ise 0,01->40 Gy doz aralığında duyarlıdır. Enerji bağımlılığı azdır. Film istenilen boyutta kesilip kullanılabilir. Gün ışığından etkilenmemektedir. Işınlama sonrasında banyo ya da herhangi bir kimyasal işleme gerek duyulmaz. Film ışılandıktan 24 saat sonra doygunluğa ulaşır; ardından film taranır ve istenilen değerlendirme yapılır.

3.1.7. Epson Expression 10000 XL Tarayıcı

Epson Expression 10000XL (Epson America, Long Beach, CA, USA); bir düz yataklı renkli görüntü tarayıcısıdır. 2400 dpi optik çözünürlük; 3,8 Dmax optik yoğunluk ve 48 bit renkle yüksek kalitede A3+ ebata kadar geniş tarama alanı sunar. Işık kaynağı Xenon gaz floresan lambadır. Çalışma sıcaklık aralığı 5°C ile 35°C olup nem aralığı ise %10-%80'dir (87). Şekil 3-7'de Epson Expression 10000XL tarayıcı görülmektedir.



Şekil 3-7: Epson Expression 10000XL film tarayıcı

3.1.8. PTW VeriSoft 4.1 Yazılım Programı

PTW VeriSoft 4.1 yazılım programında, (PTW, Freiburg-Germany) fantomda çeşitli dozimetrik ekipmanlarla ölçülen veriler TPS’de aynı fantom için hesaplanan verilerle karşılaştırılır. Bir IMRT ışınının ölçülen ve hesaplanan noktalarının matrisi VeriSoft tarafından okunur ve gösterilir. Profiller, izodozlar ve sayısal değerler karşılaştırılabilir. Gamma indeks yöntemi kullanılarak tedavi planında hesaplanan ile ölçülen huzme arasındaki sapmanın değerlendirilmesi mümkündür.

3.2. Yöntem

Bu tez, fantom ve hasta çalışmaları olarak iki ayrı aşamada yapıldı. Dozimetrik ölçümler fantom üzerinde gerçekleştirildi. Ölçümler İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde bulunan Varian DHX lineer hızlandırıcı cihazında 6 MV enerjili foton ışınları kullanılarak yapıldı. Fantom ölçümlerinden önce, 6 MV foton enerjisi için doz verimi tayini yapıldı. Katı su eşdeğeri fantomda 10x10 cm²'lik alan boyutunda, 5 cm derinlikte SSD=95'te farmer tipi iyon odası ile yapılan ölçümde doz veriminin 1cGy=1 MU olması sağlandı.

İlk olarak akciğer fantomunun 4B-BT görüntüleri kullanılarak elde edilen farklı BT setleri üzerinden ITV tanımlamaları yapıldı. Set-up hatası için gereken marj verilerek PTV hacimleri oluşturuldu. ITV ve PTV hacim değerleri analiz edildi. Oluşturulan bu farklı PTV'ler için SBRT tedavi planları hazırlandı. Planlar doz-volüm histogramı (DVH) yardımıyla karşılaştırıldı. Planların dozimetrik olarak ölçülmesi ve karşılaştırılması film dozimetrisi ile gerçekleştirildi.

Çalışmanın ikinci aşamasında, akciğer kanseri tanısı almış ve SBRT tedavisine uygun 15 hastanın 4B-BT görüntüleri kullanıldı. Fantom çalışmasında olduğu gibi hastaların 4B-BT görüntüleri kullanılarak farklı BT setleri elde edildi ve bu görüntüler üzerinden ITV tanımlamaları yapıldı. Set-up hatası için gereken marj verilerek PTV hacimleri oluşturuldu. ITV ve PTV hacim değerleri analiz edildi. Tanımlanan bu farklı PTV'ler kullanılarak SBRT tedavi planları hazırlandı. Planlar hedef hacim ve kritik organ dozları açısından doz-volüm histogramı yardımıyla karşılaştırıldı.

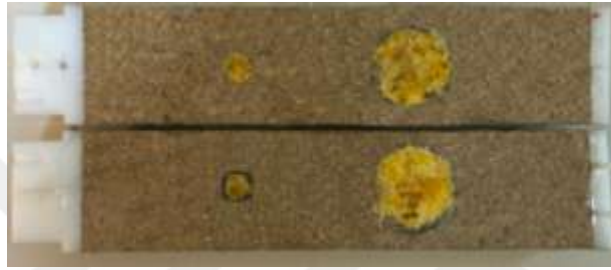
Bu çalışmada, akciğer SBRT tedavilerinde 4B-BT ile elde edilen 10 solunum fazına ait veri setlerinin her birinde GTV konturlamanın getirdiği iş yükünü azaltmak için alternatif hedef tanımlama stratejilerinin uygunluğu ve bu yöntemlerin dozimetrik etkileri araştırıldı.

3.2.1. CIRS XSight Akciğer Fantom Çalışması

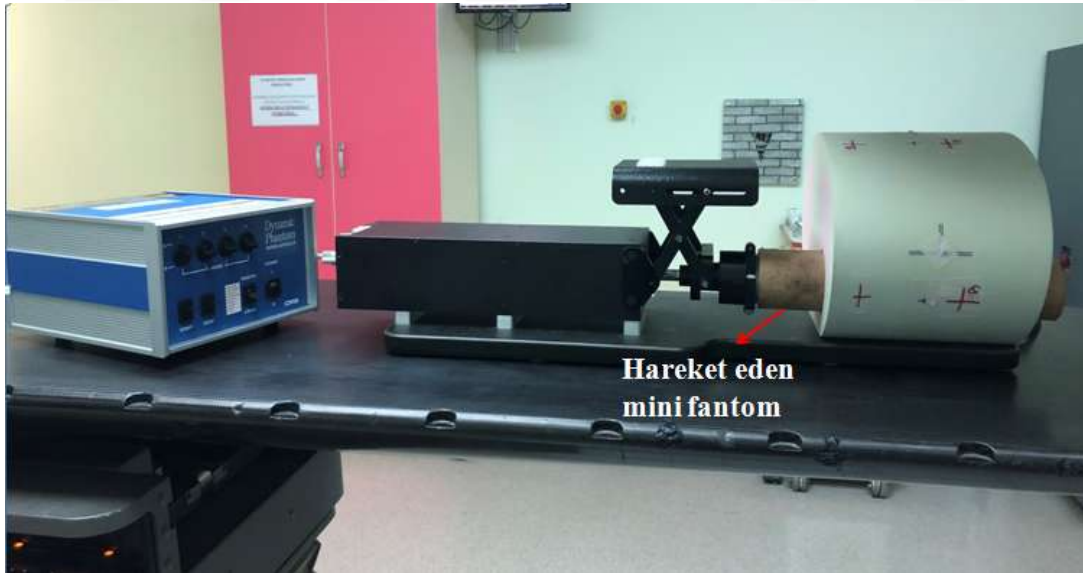
3.2.1.1. Fantom Dizaynı

Çalışmada, CIRS XSight akciğer izleme fantom (Model 18023) kiti kullanıldı. XSight akciğer izleme fantomunda bulunan “insert” boşluğuna uyan ve hareketi sağlayan motor ile bağlantılı olabilen silindir yapıda mini bir fantom tasarlandı. Bu fantom, ortasına dozimetrik araç yerleştirmeye (Gafkromik film) imkan sağlayacak

biçimde iki eş parçadan oluşmaktadır. Akciğer dokusuna benzer hacim elde etmek için düşük yoğunluklu mantar ($g=0,3 \text{ gr/cm}^3$) kullanıldı. Ardından 1 cm ve 4 cm çapında tümörleri temsilen, yoğunluğu mantarın yoğunluğundan daha fazla olan saf balmumundan ($g=0,95 \text{ gr/cm}^3$) hacimler mantarın içine yerleştirildi. Bu mini fantom Şekil 3-8’de görülmektedir. Mini fantom, şekil 3-9’da görüldüğü gibi toraks bölgesini temsil eden fantomun içine yerleştirilerek, bir motor yardımıyla superior-inferior yönde 5 saniye (sn) periyotla $\pm 1,5 \text{ cm}$ genlikte hareket etmektedir.



Şekil 3-8: Akciğer dokusuna benzer mantar yapıdan oluşan fantom ve balmumundan hazırlanan 1 ve 4 cm çapında tümörler



Şekil 3-9: CIRS XSight akciğer fantom seti

3.2.1.2. Fantomun Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Alınması ve Hedef Hacim Tanımlamaları

Philips Brilliance Big Bore 4B-BT cihazı ile fantomun BT görüntüleri fantom hareketli iken elde edildi. Hareket (solunum) eğrisi, Varian Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi Sistemi (RPM) ile tespit edildi. Fantomun BT görüntüleri alınmadan önce, kızılötesi (IR) izleme kamerası sisteminin kalibrasyonu yapıldı. IR yansıtıcı plastik kutu lazerler kullanılarak izosantır konumuna getirildi. BT masasına monte edilen kamera uygun koordinatlara getirilerek kalibrasyon işlemi tamamlandı.

Fantomun 4B-BT taraması sırasında, fantomun taşıyıcı platform üzerine IR yansıtıcı plastik kutu yerleştirildi (Şekil 3-10). RPM sistemi ile fantomun sinüzoidal hareket eğrisi elde edildi. 4B-BT taraması, hareket sinyalleriyle eşzamanlı olarak helikal modda alındı. Tarama parametreleri Tablo 3-1’de görülmektedir. Pitch faktörü için Philips’in önerdiği tablo kullanıldı (Tablo 3-2). Bu tabloda solunum periyoduna göre belirli bir gantri dönüş süresi için pitch değerleri bulunmaktadır. Fantomun solunum periyodu 5 sn olduğu için pitch değeri 0,09 olarak kullanıldı. Görüntü alınmasından sonra hareket eğrisi, faz gruplama yöntemi kullanılarak farklı solunum fazlarına ait üç boyutlu BT görüntü setlerini elde etmek için, 4B-BT görüntülerinin gruplanması ve rekonstrüksiyonu işleminde retrospektif olarak kullanıldı. 4B-BT görüntüleri, solunum döngüsü boyunca her biri solunum döngüsünün %10'unu yansıtan 10 eşit zaman yüzdesi bölmelerine (%0-%90) gruplandı. Böylece hareket (solunum) döngüsünün 10 solunum fazına ait üç boyutlu BT görüntü setleri elde edildi. %0 solunum fazı maksimum inspirasyon ve %50 solunum fazı da maksimum ekspirasyon seviyelerine karşılık gelmektedir. (Şekil 3-11).



Şekil 3-10: Akciğer fantomunun 4B-BT görüntülerinin alınması

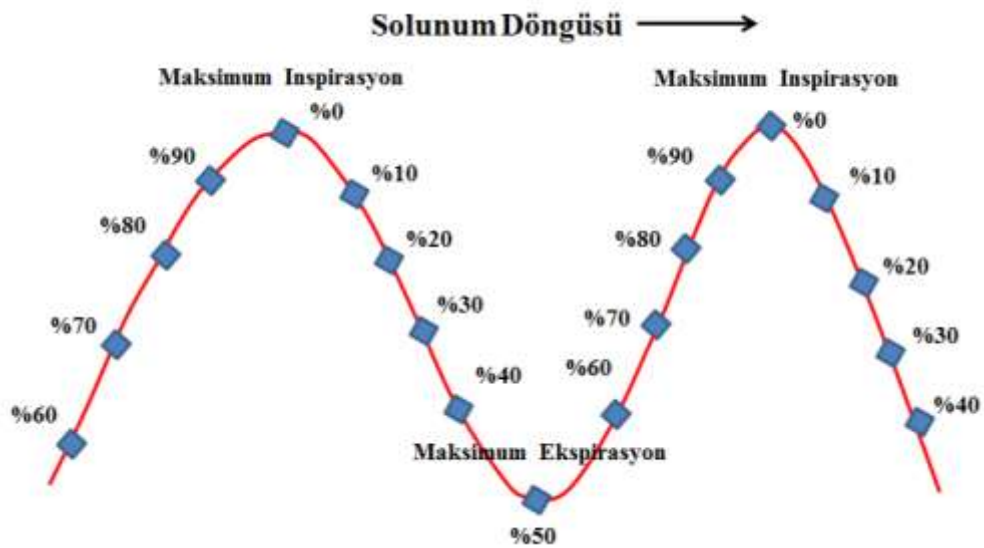
Tablo 3-1: 4B-BT tarama parametreleri

4B-BT Tarama Parametreleri	
Voltaj (kV)	120 Kv
Akım (mAs)	400 mAs
Gantri rotasyon süresi (s)	0,5 s
Kesit kalınlığı (mm)	3 mm
Pitch faktörü	Solunum periyoduna göre, belirli bir gantri rotasyon süresi için Philips'in önerdiği tablodan belirlendi.

Tablo 3-2: Philips Brilliance Big Bore BT cihazı için önerilen pitch değerleri

Breath Rate (in breaths per minute)	For 0.5 sec Rotation Time, use a pitch no higher than:	For 0.44 sec Rotation Time, use a pitch no higher than:
20	0.15	0.12
15	0.11	0.1
14	0.105	0.09
13	0.09	0.085
12	0.09	0.08
11	0.08	0.07
10	0.075	0.065

Note: The concept is that the couch can move no more than 1 detector length (24mm if collimation is 16x1.5) in the time it takes to complete one full breath cycle. The formula is Rot Time (seconds) * Breath Rate (breaths/min) / 60 (seconds/min) = max allowed Pitch Factor. Then decrease slightly to allow for variability of breathing rate during the acquisition.



Şekil 3-11: 10 fazlı gruplama algoritmasına göre sınıflandırılmış solunum eğrisinin şematik gösterimi

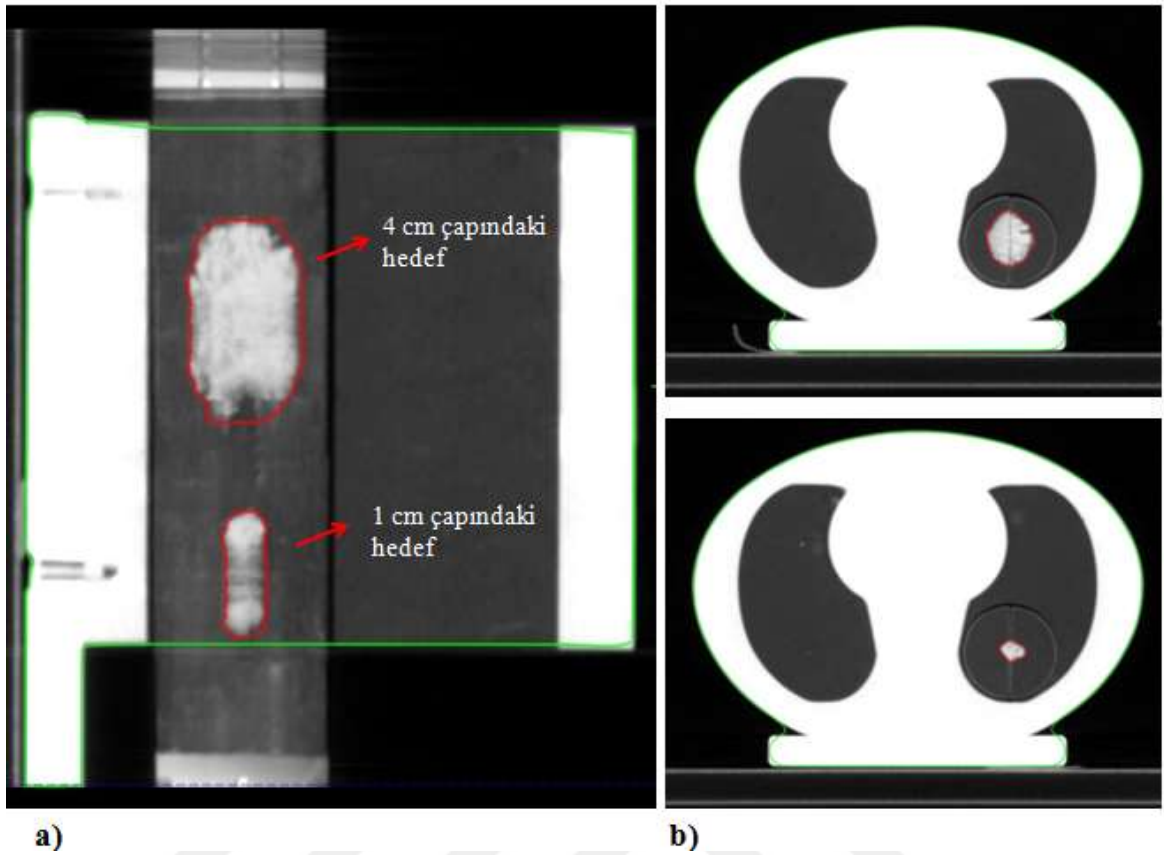
10 solunum fazına ait BT görüntüleri Varian Eclipse 15.6 tedavi planlama sistemine gönderildi. Bu on faza ait görüntüler kullanılarak maksimum yoğunluk projeksiyon (MIP) ve ortalama yoğunluk projeksiyon (AIP) görüntüleri elde edildi. 10 faza ait görüntülerin her bir vokselindeki maksimum yoğunluk değerleri alınarak MIP, ortalama yoğunluk değerleri alınarak da AIP görüntüleri oluşturulur. Böylece MIP BT ve AIP BT olmak üzere yeni birer 3B görüntü setleri elde edildi.

Fantomun 4B-BT görüntülerinin 10 fazına ait GTV'ler, akciğer penceresi ayarında manuel olarak konturlandı (Şekil 3-12). Konturlama gözlemciler arası değişkenliği önlemek için aynı kişi tarafından yapıldı. Daha sonra MIP-BT ve AIP-BT'deki GTV'ler konturlandı. ITV'ler;

- ✚ ITV_10faz; 10 fazda ayrı ayrı konturlanan GTV'lerin birleşimi (altın standart)
- ✚ ITV_2faz; %0 ve %50 solunum fazlarında çizilen GTV'lerin birleşimi,
- ✚ ITV_4faz; %0, %20, %50 ve %70 solunum fazlarında çizilen GTV'lerin birleşimi,
- ✚ ITV_MIP; MIP-BT veri setinde oluşturulan GTV,
- ✚ ITV_AIP; AIP-BT veri setinde oluşturulan GTV,

olarak tanımlandı.

Doz hesapları için AIP-BT görüntüleri kullanıldı. Bundan dolayı tüm ITV'ler AIP-BT görüntüleri üzerinde oluşturuldu. Tüm ITV'lere 5 mm marj verilerek PTV_10faz, PTV_2faz, PTV_4faz, PTV_MIP ve PTV_AIP hacimleri elde edildi. Hedef hacim tanımlamaları yapıldıktan sonra, riskli organ olarak akciğer AIP-BT görüntüleri üzerinde konturlandı. Akciğer konturlaması RTOG SBRT protokolleri (0813, 0915) esas alınarak yapıldı. Buna göre pulmoner pencere ayarında hem sağ hem sol akciğer; GTV, trakea ve bronşlar dahil edilmeden konturlandı.



Şekil 3-12: Fantomda 1 ve 4 cm çapındaki tümörlerin 4B-BT taramasında elde edilen ITV_10faz hacimlerinin a) sagittal b) aksiyel görüntüleri

3.2.1.3. Hacimlerin Analizleri

Bu çalışmada, 10 fazda ayrı ayrı konturlanarak oluşturulan ve hedef hacim tanımlamasında “altın standart” olarak kabul gören ITV_10faz ve PTV_10faz referans hacimler olarak kullanıldı. Oluşturulan diğer ITV ve PTV’ler alternatif hacimlerdir. Alternatif ITV ve PTV hacimlerin, sırasıyla ITV_10faz ve PTV_10faz ile örtüşen (overlap) hacimleri Eclipse TPS’de “Boolean” işlemi kullanılarak belirlendi. Bu hacimler V_{OL} olarak isimlendirildi. Daha sonra, uygunluk numaraları (CN), aşağıdaki formüle göre hem ITV’ler hem de PTV’ler için hesaplandı. Bu çalışmada uygunluk numarası, hacimlerin uyumluluklarını nicel olarak değerlendirmek için kullanıldı. CN değerinin 1 olması hacimlerin hem volümetrik hem de geometrik olarak aynı olduğu anlamına gelir.

$$CN = \frac{V_{OL}}{ALTERNATİF HACİM} \times \frac{V_{OL}}{REFERANS HACİM}$$

1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için konturlanan alternatif ITV ve PTV'lerin gerçek değerleri, referans hacim ile örtüşen hacim değerleri sırasıyla ITV_10faz ve PTV_10faz ile karşılaştırıldı. Alternatif hacimlerin referans hacme göre CN değerleri de analiz edildi ve bu hacimlerin uygunlukları araştırıldı.

3.2.1.4. SBRT Planlarının Yapılması

Hedef hacim ve kritik organ tanımlaması yapıldıktan sonra, AIP BT veri setinde 5 farklı PTV için IMAT-SBRT planları Eclipse TPS'de oluşturuldu. İlk önce PTV_10faz için IMAT planı yapıldı. IMAT planı, iki yarım ark ile 6 MV enerjili foton ışınları kullanılarak hazırlandı. İki yarım ark, gantry saat yönünde 0°-179° ve saat yönünün tersi yönünde 179°-0° açı aralığında rotasyon yapacak şekilde belirlendi. Rotasyon yönü saat yönünde olan ark alanında kolimatör açısı 315°, saat yönünün tersi yönünde olan ark alanında ise 45° seçildi. IMAT uygulamalarında doz hızı değişkendir, planda maksimum doz hızı 600 MU/dk olarak seçildi. MLC marjı 0 olarak belirlendi. Hedef hacim için doz tanımlaması 18 Gyx3 fr (54 Gy) olarak yapıldı. Doz sınırlaması olarak, 20 Gy doz alan akciğer hacminin %15'ten az olması hedeflendi. IMAT plan optimizasyonu Photon Optimizer (PO versiyon 15.6) ile yapıldı. Optimizasyonda intermediate doz hesaplama modülü kullanıldı. Doz hesaplaması, Anizotropik Analitik Algoritması (AAA) kullanılarak gerçekleştirildi. Hesaplama grid büyüklüğü 1 mm olarak belirlendi. PTV_10faz'ın %95'inin reçetelenen dozu almasını [PTV D95= %100 (54Gy)] ve PTV_10faz'ın %99'unun da reçete edilen dozun en az %90'ını [PTV D99 ≥ %90 (48,6 Gy)] almasını sağlayacak şekilde plan normalizasyonu yapıldı. Daha sonra PTV_10faz için yapılan planın optimizasyon parametreleri kaydedildi. Sırasıyla PTV_2faz, PTV_4faz, PTV_MIP ve PTV_AIP hedef hacimler için yapılan IMAT planlarının optimizasyonunda kaydedilen bu parametreler kullanıldı. PTV_10faz için yapılan tüm planlama ve normalizasyon işlemlerinin aynısı, bu 4 alternatif hedef hacim için oluşturulan planlarda uygulandı.

3.2.1.5. SBRT Planlarının Karşılaştırılması

Planlar yapıldıktan sonra, her iki tümör boyutuna ait 4 alternatif PTV hacimleri ile optimize edilen planlarda, PTV_10faz hacminin %99'unun (D99) ve %95'inin (D95)

aldığı doz değerleri DVH yardımıyla elde edildi. Alternatif hedef hacim değerlerinin PTV_10faz hacim değerleriyle karşılaştırılması sonucunda elde edilen veriler ile alternatif hedef hacimlerle optimize edilen planlardaki PTV_10faz hacminin aldığı doz değerleri birlikte analiz edildi. Planlarda PTV hacimlerinden 2 cm uzaklıktaki maksimum doz değerleri ve reçetelendirilen dozun %50'sinin hacminin hedef hacme oranı R50 değerleri kaydedildi. Ayrıca, hedef hacimlerin konformite indeks (CI) ile homojenite indeks (HI) değerleri hesaplandı.

CI değerleri hesaplanırken, RTOG tarafından tanımlanan formül kullanıldı. Bu formülde, V_{r1} referans izodoz hacmi; TV hedef hacimdir. Konformal bir plan için ideal CI değeri 1'dir. RTOG SBRT protokollerinde (0618, 0813, 0915) bu değer 1,2'den küçük olması önerilir; ancak 1,5'ten küçük olan değerler kabul edilebilir.

$$CI = \frac{V_{r1}}{TV}$$

HI değerleri ICRU 83 raporunda tanımlanan formül kullanılarak hesaplandı. Bu formülde, D%2 hedef hacmin %2'sinin aldığı doz; D%98 hedef hacmin %98'inin aldığı doz; D%50 hedef hacmin %50'sinin aldığı doz değerleridir. HI değer 0'a yakın olması demek, ideale yakın homojenitede bir planın elde edildiği anlamına gelir.

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

5 PTV'ye ait 5 IMAT planı için, akciğerin 5 Gy, 20 Gy, 30 Gy (V5, V20, V30) doz olan yüzde hacim değerleri, ortalama doz değerleri (Dmean) ve 1500 cc (D1500cc), 1000 cc (D1000cc) hacminin aldığı doz değerleri elde edildi.

4 alternatif hedef hacim ile yapılan planlardan elde edilen veriler, PTV_10faz için yapılan planın verileri ile karşılaştırıldı.

Tüm bu planlama ve değerlendirme işlemleri hem 1 cm hem de 4 cm çapındaki tümör için yapıldı.

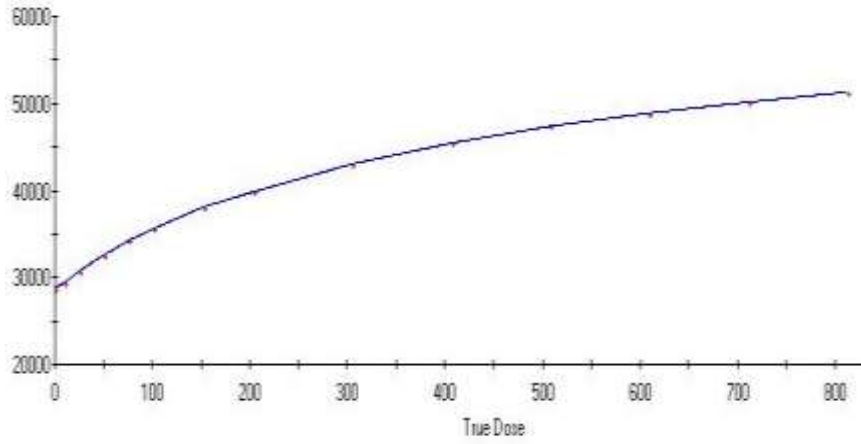
3.2.1.6. SBRT Doz Dağılımlarının Film Dozimetrisi ile Elde Edilmesi

CIRS akciğer fantomun 4B-BT görüntüleri ile elde edilen AIP BT üzerinde hazırlanan SBRT planlarının 2B doz dağılımlarının, fantom hareket halinde iken geçerliliğini kontrol etmek için, fantomun hareket eden kısmında tümör merkezinin olduğu eksene Gafkromik EBT3 film yerleştirilerek doz dağılımları elde edildi. Bu ölçümlerden önce, ışınlanacak filmlerin analizinde kullanmak üzere bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Planlar doğrultusunda ışınlanan tüm filmler bu eğri ile kalibre edildi.

3.2.1.6.1. Film Kalibrasyonu

Kalibrasyon eğrisi oluşturmak için öncelikle filmler $2,5 \times 2,5 \text{ cm}^2$ boyutunda kesildi. Filmlerin aynı yönde tarayıcıya yerleştirilebilmesi için filmlerin sol üst köşelerine nokta işaret konuldu. Filmlerin kalibrasyon işlemi için ışınlanmasından hemen önce cihazın doz verim ölçümü yapıldı ve cihaz, $10 \times 10 \text{ cm}^2$ alan boyutunda, SSD=95 cm'de 5 cm derinlikte (referans derinlik), $1 \text{ cGy} = 1 \text{ MU}$ olacak şekilde ayarlandı. RW3 katı su fantom plakaların arasına, 5 cm derinliğe (SSD=95 cm), $10 \times 10 \text{ cm}^2$ açık alan merkezine ve ışın eksinine dik olarak yerleştirilen filmler 0° ganyt açısında 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 MU değerlerinde 6 MV enerjili foton ile ışınladı. Kesilen filmlerden bir tanesi ışınlanmayarak, background için ayrıldı.

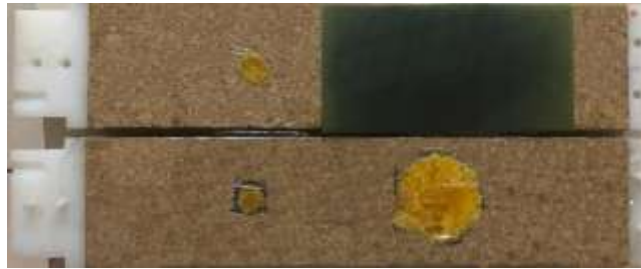
Filmler, maksimum doyuma ulaşmaları için ışınlamadan bir gün sonra tarandı. Tarama yapılırken ışınlanan filmler, ışınlama yönleriyle aynı yönde olacak şekilde Epson 10000 XL flatbed tarayıcıya background için ayrılmış film ile birlikte yanyana dizilerek yerleştirildi. 48 bit renkli ve 150 dpi özelliklerinde filmler tarandı. Filmler ImageJ film programında kırmızı, mavi ve yeşil renklere ayrıldı. Gafkromik filmlerde en büyük kontrast farkı kırmızı renkte görüldüğü için, filmler kırmızı renkte kaydedildi. Daha sonra PTW Mephysto mc² Film Cal programında bu kırmızı renkteki filmler açıldı. Filmlerin merkezindeki optik geçirgenlikler elde edildi. Doz değerlerine karşılık gelen optik geçirgenlik değerlerine göre bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 3-13). Bu eğri, okunan geçirgenlik değerlerini ışınlama dozuna çevirmek için kullanıldı.



Şekil 3-13: Gafkromik EBT3 film için kalibrasyon eğrisi

3.2.1.6.2. SBRT Doz Dağılımlarının Gafkromik EBT3 Film ile Elde Edilmesi ve Karşılaştırılması

Fantomun 4B-BT görüntülerinden oluşturulan AIP BT görüntüleri üzerinde, üç boyutlu olarak hazırlanan SBRT planlarının sagittal eksenindeki doz dağılımları film dozimetrisi ile elde edildi. Filmler, uygun boyutlarda kesilerek sol üst köşelerine nokta işaret konuldu. Tüm ışınlamalarda kullanılan filmler, mantardan hazırlanan ve içine 1 cm ve 4 cm çapında tümörler yerleştirilen iki eş parçanın arasına yerleştirildi (Şekil 3-14). Işınlama dozu 450 cGy'dir. Işınlanan filmler ertesi gün, kalibrasyon eğrisi oluşturmak için ışınlanıp taranan filmler ile aynı yönde olacak şekilde tarayıcıya yerleştirildi ve aynı şartlarda tarandı. Image J programı kullanılarak kırmızı renkteki filmler ayrıldı. Daha sonra bu filmler, Mephysto mc² Film Analyze programında açıldı ve oluşturulan kalibrasyon eğrisi kullanılarak gerçek izodoz eğrileri elde edildi. Kalibre edilen bu filmler kaydedildi. Filmlerin analizlerinde PTW Verisoft 4.1 programı kullanıldı.



Şekil 3-14: Gafkromik EBT3 filmin fantoma yerleştirilmesi

Kliniğimizde mevcut TPS’de tedavi planlarının doz hesabı, solunum hareketi hesaba katılmadan 3B olarak yapılmaktadır. TPS hesaplarının kontrolü için fantom öncelikle hareketsiz iken PTV_10faz optimizeli plan ile ışınladı. Gamma analizi yöntemiyle, film ile ölçülen doz dağılımı TPS’ten alınan doz dağılımı ile karşılaştırıldı. Gamma analizi metodu; üst üste bindirilmiş izodozları doz farkı (DD %) ve doz mesafe uyumu (DTA, mm) parametrelerine göre değerlendirir. %3-3 mm kriterine göre karşılaştırma yapıldı. Daha sonra PTV_10faz, PTV_2faz, PTV_4faz, PTV_MIP ve PTV_AIP optimizeli planlar fantom hareket halindeyken ışınladı. Fantom hareketliken, PTV_10faz optimizeli plan doğrultusunda ışınlanan film ile elde edilen doz dağılımı referans olarak kabul edildi ve diğer 4 alternatif hacimle optimize edilen planlar ile yapılan ışınlamalar bu referans doz dağılımı ile karşılaştırıldı. Merkezi ekseninde Target-Gun ve Left-Right yönünde profiller karşılaştırıldı.

Tüm bu ışınlama ve değerlendirme işlemleri hem 1 cm hem de 4 cm tümör hacmi için gerçekleştirildi.

3.2.2. Hasta Çalışması

Kliniğimizde SBRT ile tedavi edilen akciğer kanseri tanısı almış 15 hastanın 4B-BT görüntüleri çalışmada kullanıldı. 13 hastanın tümörü perifer, 2 hastanın tümörü de merkezi yerleşimlidir. Tümörlerin 6’sı alt lobda, 9’u ise üst lobda yer almaktadır. Tümörlerin 10 tanesi sağ, 5 tanesi ise sol akciğerde bulunmaktadır.

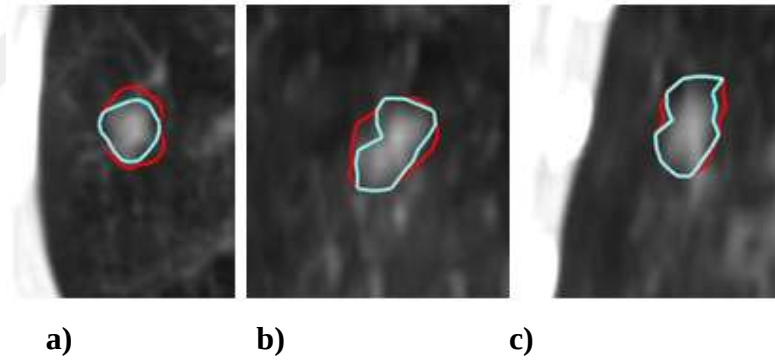
Çalışmamızdaki 15 hasta, tümör yerleşimi bakımından gruplara ayrıldı. Tümörleri alt lobda olan hastalar grup A, üst lobda olanlar ise grup B olarak isimlendirildi.

3.2.2.1. Hastaların Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Alınması ve Hedef Hacim Tanımlamaları

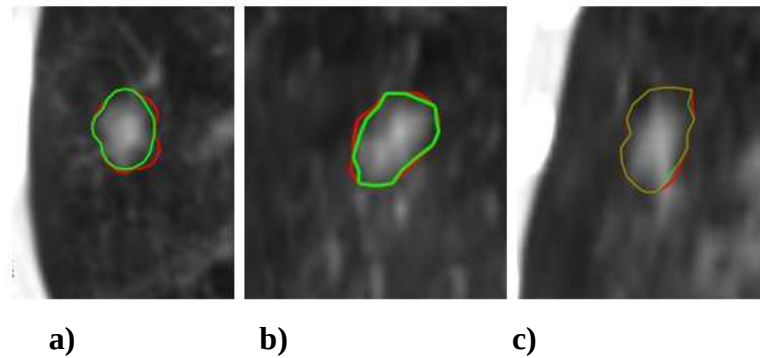
Akciğer kanseri tanılı 15 hastanın 4B-BT görüntüleri alınmadan önce RPM kamerasının kalibrasyonu yapıldı. Hastalara çekim esnasında düzenli bir şekilde nefes almaları söylendi. Görüntüler hastalar serbest nefesli iken elde edildi. Tablo 3-1’deki tarama parametreleri kullanıldı. Hastaların solunum hızlarına göre Philips’in önerdiği pitch değerleri seçildi (Tablo 3-2). Hastalara, kolları yukarıda olacak şekilde pozisyon verildi ve IR yansıtıcı plastik kutu hastaların göbek deliği ile ksifoid arasına yerleştirildi. Solunum sinyalleri ile eş zamanlı olarak tomografi görüntüleri alındı. 4B-BT görüntülerinin gruplanması ve rekonstrüksiyonu işlemi yapılarak, hastaların 10

solunum fazına ait 3B-BT veri setleri oluşturuldu. Bu görüntüler TPS'e aktarıldı. Fantomda olduğu gibi, her hasta için TPS'de MIP-BT ve AIP-BT veri setleri oluşturuldu.

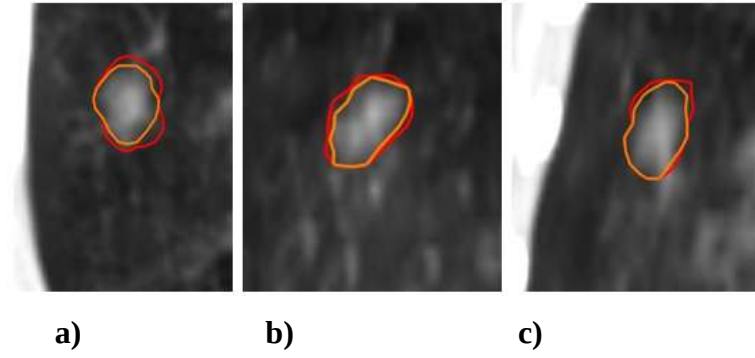
Her hastanın 10 solunum fazına ait her bir GTV, akciğer penceresi ayarında manuel olarak aynı radyasyon onkoloğu tarafından konturlandı. 10 fazda konturlamadan sonra MIP-BT ve AIP-BT'deki GTV'ler konturlandı. Fantom çalışmasında kullanılan hedef hacim tanımlama stratejileri hasta çalışmasında da kullanıldı. Böylece ITV_10faz, ITV_2faz, ITV_4faz, ITV_MIP, ITV_AIP; AIP-BT üzerinde oluşturuldu. Örnek olarak, hasta 8 için konturlanan ITV_10faz ve alternatif ITV'ler Şekil 3-15, Şekil 3-16, Şekil 3-17 ve Şekil 3-18'de görülmektedir. ITV'lere 5 mm marj verilerek PTV_10faz, PTV_2faz, PTV_4faz, PTV_MIP ve PTV_AIP elde edildi. Akciğer, kalp, spinal kord, özofagus, aort, trakea ve bronşlar riskli organlar olarak AIP-BT üzerinde konturlandı. Akciğer konturlaması RTOG SBRT protokolleri (0813, 0915) esas alınarak yapıldı.



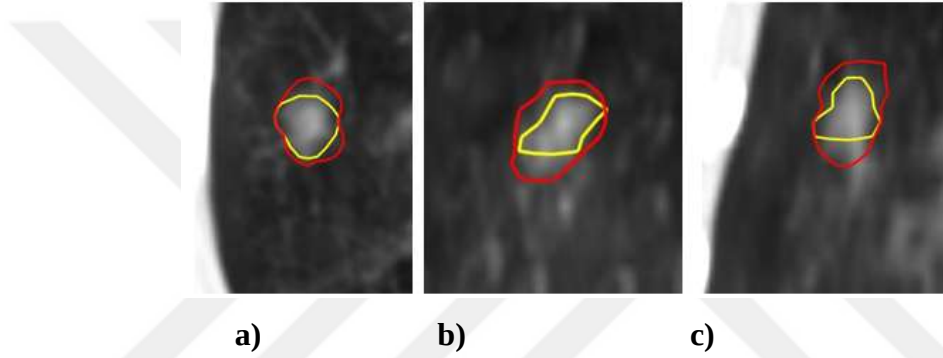
Şekil 3-15: Hasta 8 için konturlanan ITV_10faz (kırmızı) ve ITV_2faz (açık mavi) hacimlerin a) aksiyel b) sagittal c) koronal eksenlerdeki görünüşleri



Şekil 3-16: Hasta 8 için konturlanan ITV_10faz (kırmızı) ve ITV_4faz (yeşil) hacimlerin a) aksiyel b) sagittal c) koronal eksenlerdeki görünüşleri



Şekil 3-17: Hasta 8 için konturlanan ITV_10faz (kırmızı) ve ITV_MIP (turuncu) hacimlerin a) aksiyel b) sagittal c) koronal eksenlerdeki görünüşleri



Şekil 3-18: Hasta 8 için konturlanan ITV_10faz (kırmızı) ve ITV_AIP (sarı) hacimlerin a) aksiyel b) sagittal c) koronal eksenlerdeki görünüşleri

3.2.2.2. Tümör Hareketi Analizi

Tümörlerin sol-sağ (LR), anterior-posterior (AP) ve superior-inferior (SI) yönlerindeki hareketi 4B-BT görüntüleri kullanılarak TPS'ten elde edildi. Üç boyutlu tümör hareketi (M) aşağıdaki formüle göre her hasta için hesaplandı.

$$M = \sqrt{(LR)^2 + (AP)^2 + (SI)^2}$$

3.2.2.3. Hacimlerin Analizleri

Her hasta için konturlanan alternatif ITV ve PTV'lerin gerçek değerleri elde edildi. Bu değerler ITV_10faz ve PTV_10faz değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca alternatif hacimlerin referans hacim ile örtüşen hacim değerleri % olarak hesaplandı. Alternatif hacimlerin referans hacme göre CN değerleri hesaplandı. Hedeflerin hacim değerleri,

alternatif hedeflerin referans hedef ile örtüşen hacim değerleri ve CN değerleri analiz edildi. CN hesabı 3.2.1.3 bölümde detaylı olarak anlatıldı.

3.2.2.4. Hasta SBRT Planlarının Yapılması

15 hastaya ait 4B-BT görüntülerinden oluşturulan AIP BT veri setinde, her hasta için farklı hedef hacim tanımlama yöntemleriyle oluşturulan 5 farklı PTV için IMAT-SBRT planları yapıldı. Perifer yerleşimli tümörler için iki yarım ark, merkezi yerleşimli tümörler için iki tam ark ile 6 MV enerjili ışınlar kullanıldı. Rotasyon açısı aralığı, sağ periferik yerleşimli tümörler için gantry saat yönünde 181° - 0° (üç hasta için 181° - 30° seçildi), saat yönünün tersi yönünde 0° - 181° (üç hasta için 30° - 181° seçildi); sol periferik yerleşimli tümörler için gantry saat yönünde 0° - 179° , saat yönünün tersi yönünde 179° - 0° olarak belirlendi. Merkezi yerleşimli iki hasta için rotasyon açısı aralığı saat yönünde 181° - 179° , saat yönünün tersi yönünde 179° - 181° olarak belirlendi. Rotasyon yönü saat yönünde olan ark alanında kolimatör açısı 315° , saat yönünün tersi yönünde olan ark alanında ise 45° seçildi. Maksimum doz hızı 600 MU/dk olarak seçildi. MLC marjı 0 olarak belirlendi. Hedef hacim için doz tanımlaması 18 Gy x 3 fr (54 Gy) olarak yapıldı. Kritik organ doz sınırlamaları için Tablo 3-3'de yer alan veriler kullanıldı. IMAT plan optimizasyonu Photon Optimizer (PO versiyon 15.6) ile yapıldı. Optimizasyonda intermediate doz hesaplama modülü kullanıldı. Doz hesaplaması, Anizotropik Analitik Algoritması (AAA) kullanılarak gerçekleştirildi. Hesaplama grid büyüklüğü 1 mm olarak belirlendi. PTV_10faz'ın %95'inin reçetelenen dozu almasını [PTV D95=100 (54Gy)] ve PTV_10faz'ın %99'unun da reçete edilen dozun en az %90'ını [PTV D99 $\geq$ %90 (48,6 Gy)] almasını sağlayacak şekilde plan normalizasyonu yapıldı. Daha sonra PTV_10faz hacmi için yapılan planın optimizasyon parametreleri kaydedildi. Sırasıyla PTV_2faz, PTV_4faz, PTV_MIP ve PTV_AIP hedef hacimler için yapılan IMAT planlarının optimizasyonunda kaydedilen bu parametreler kullanıldı. PTV_10faz için yapılan tüm planlama ve normalizasyon işlemlerinin aynısı, 4 alternatif hedef hacim için oluşturulan planlarda uygulandı.

Tablo 3-3: Doz sınırlamaları

Seri organ	Maksimum Doz Kısıtlaması
Spinal Kord	18 Gy
Spinal Kord (D1,2cc)	12,3 Gy
Özofagus	27 Gy
Kalp	30 Gy
Büyük Damalar	39 Gy
Trakea ve Bronşlar	30 Gy
Paralel organ	Doz Kısıtlaması
Akciğer-ITV (V20Gy)	<10%
Akciğer-ITV (1500 cc)	<11,6 Gy
Akciğer-ITV (1000 cc)	<12,4 Gy

3.2.2.5. Hasta SBRT Planlarının Karşılaştırılması

Tüm planlar yapıldıktan sonra, her hastaya ait 4 alternatif PTV hacimleri ile optimize edilen planlarda, PTV_10faz hacminin %99'unun (D99) ve %95'inin (D95) aldığı doz değerleri DVH yardımıyla elde edildi. Alternatif hacim değerlerinin PTV_10faz hacim değerleri ile hem volümetrik hem de geometrik karşılaştırılması sonucunda elde edilen veriler ile alternatif hacimlerle optimize edilen planlardaki PTV_10faz hacminin aldığı doz değerleri birlikte analiz edildi. Bu analiz neticesinde, uygun olan alternatif hacim(ler) her iki hasta grubu için belirlendi. Belirlenen bu hacimlerle optimize edilen planlar PTV_10faz optimizeli planlar ile karşılaştırıldı. PTV'lerin D1, D99, Dmean değerleri ve riskli organlar için; akciğerin 5 Gy, 20 Gy, 30 Gy (V5, V20, V30) doz olan hacim değerleri, ortalama doz değerleri (Dmean) ve 1500 cc (D1500cc), 1000 cc (D1000cc) hacminin aldığı doz değerleri; spinal kordun maksimum aldığı doz (Dmaks.) ve 1,2 cc (D1,2cc) hacminin aldığı doz değerleri ile kalp, özofagus, aort, trakea ve bronşlar gibi diğer kritik organların aldığı Dmaks ve Dmean değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca, PTV hacimlerinden 2 cm uzaklıktaki maksimum doz değerleri, hedef hacimlerin konformite indeks (CI), homojenite indeks (HI) değerleri ve planların R50 değerleri de karşılaştırıldı.

Hasta grupları içerisinde veriler karşılaştırılırken, istatistiksel yöntem olarak Wilcoxon Signed-Rank Test kullanıldı. Tümör hareketi analizinde, veriler hasta grupları arasında da karşılaştırıldı. İki ayrı hasta grubu birbirleriyle karşılaştırıldığı için bu analizde istatistiksel yöntem olarak Mann Whitney U Test kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS (versiyon 20.0, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. $P < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Fantom Çalışması Bulguları

4.1.1. Farklı Hedef Hacim Tanımlama Stratejileri ile Akciğer Fantomunda Oluşturulan ITV ve PTV Değerleri

Tablo 4-1’de fantomda 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için farklı hedef hacim tanımlama yöntemleri ile konturlanan hedef hacimlerin (ITV ve PTV) gerçek değerleri görülmektedir. Tablo 4-2’de 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için 4 alternatif ITV hacimlerin referans hacim olan ITV_10faz’a göre hesaplanan CN değerleri ve ITV_10faz ile örtüşen hacim değerleri % olarak görülmektedir. Tablo 4-3’te ise her iki tümör boyutu için alternatif PTV hacimlerin CN değerleri ve PTV_10faz ile örtüşen hacim değerleri % olarak görülmektedir.

Tablo 4-1: 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için elde edilen ITV ve PTV’lerin gerçek değerleri

Tümör Boyutu	ITV Hacmi (cm ³)				
	ITV_10faz	ITV_2faz	ITV_4faz	ITV_MIP	ITV_AIP
1 cm	6,7	4,0	6,3	5,0	4,7
4 cm	53,3	47,9	50,0	49,9	46,4
Tümör Boyutu	PTV Hacmi (cm ³)				
	PTV_10faz	PTV_2faz	PTV_4faz	PTV_MIP	PTV_AIP
1 cm	24,1	19,6	23,4	20,6	19,7
4 cm	105,3	98,6	100,4	99,8	95,1

Tablo 4-2: 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için elde edilen alternatif hacimlerin ITV_10faz'a göre CN değerleri ve ITV_10faz ile örtüşen % hacim değerleri

Tümör Boyutu	Alternatif hacimlerin ITV_10faz'a göre hesaplanan CN değerleri			
	ITV_2faz	ITV_4faz	ITV_MIP	ITV_AIP
1 cm	0,597	0,940	0,717	0,701
4 cm	0,899	0,938	0,932	0,867
Tümör Boyutu	Alternatif hacimlerin ITV_10faz ile örtüşen hacim değerlerinin % olarak ifadesi			
	ITV_2faz	ITV_4faz	ITV_MIP	ITV_AIP
1 cm	59,7	94,0	73,1	70,1
4 cm	89,9	93,8	93,4	86,9

Tablo 4-3: 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için elde edilen alternatif hacimlerin PTV_10faz'a göre CN değerleri ve PTV_10faz ile örtüşen % hacim değerleri

Tümör Boyutu	Alternatif hacimlerin PTV_10faz'a göre hesaplanan CN değerleri			
	PTV_2faz	PTV_4faz	PTV_MIP	PTV_AIP
1 cm	0,813	0,971	0,846	0,817
4 cm	0,936	0,953	0,946	0,901
Tümör Boyutu	Alternatif hacimlerin PTV_10faz ile örtüşen hacim değerlerinin % olarak ifadesi			
	PTV_2faz	PTV_4faz	PTV_MIP	PTV_AIP
1 cm	81,3	97,1	85,1	81,7
4 cm	93,6	95,3	94,7	90,2

4.1.2. Farklı Hedef Hacim Tanımlama Stratejileri ile Elde Edilen PTV'ler için Yapılan SBRT Planlarının Karşılaştırılması

Tablo 4-4'te fantomda 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için alternatif hedef hacimlerle yapılan SBRT planlarında PTV_10faz'ın D99 ve D95 değerleri görülmektedir. Bu tabloda, reçetelenen doza (%100) göre % olarak ifadeleri parantez

içerisinde belirtilmektedir. Tablo 4-5’te fantomda 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için yapılan SBRT planlarında hedef hacimlerin CI, HI ile planların R50, D2cm değerleri gösterilmektedir.

Tablo 4-4: 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için alternatif hedef hacimlerle optimize edilen planlarda PTV_10faz hacminin aldığı doz değerleri

Alternatif Hedef Hacimlerle Yapılan Planlar	1 cm çapındaki tümör için PTV_10faz doz değerleri		4 cm çapındaki tümör için PTV_10faz doz değerleri	
	D99 (cGy)	D95 (cGy)	D99 (cGy)	D95 (cGy)
PTV_2faz optimizeli plan	4693 (%86,9)	5093 (%94,3)	5059 (%93,6)	5309 (%98,3)
PTV_4faz optimizeli plan	5226 (%96,8)	5371 (%99,4)	5123 (%94,9)	5336 (%98,8)
PTV_MIP optimizeli plan	4703 (%87,1)	5114 (%94,7)	5079 (%94,1)	5325 (%98,6)
PTV_AIP optimizeli plan	4400 (%81,5)	4989 (%92,3)	4887 (%90,5)	5233 (%96,9)

Tablo 4-5: 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için yapılan SBRT planlarında hedef hacimlerin CI, HI değerleri ile planların R50, D2cm değerleri

PLANLAR	1 cm çapındaki tümör için yapılan SBRT planların analizleri				4 cm çapındaki tümör için yapılan SBRT planların analizleri			
	HI	CI	R50	D2cm (%)	HI	CI	R50	D2cm (%)
PTV_10faz optimizeli plan	0,072	1,166	4,99	62,30	0,080	1,100	3,95	67,10
PTV_2faz optimizeli plan	0,070	1,200	5,57	61,30	0,080	1,100	4,01	67,80
PTV_4faz optimizeli plan	0,080	1,160	5,09	63,80	0,080	1,100	4,00	67,40
PTV_MIP optimizeli plan	0,090	1,200	5,12	62,70	0,080	1,090	3,95	67,50
PTV_AIP optimizeli plan	0,120	1,260	5,36	63,90	0,080	1,110	4,00	67,60

Tablo 4-6’da ve Tablo 4-7’de sırasıyla, 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için yapılan SBRT planlarında akciğerin aldığı doz değerleri belirtilmektedir.

Tablo 4-6: 1 cm çapındaki tümör için yapılan SBRT planlarında akciğerin aldığı doz değerleri

Hedef Hacim	Akciğer doz değerleri					
	V5 (%)	V20 (%)	V30 (%)	Dmean (cGy)	D1500cc (cGy)	D1000cc (cGy)
PTV_10faz optimizeli plan	16,05	5,45	2,69	365	32	193
PTV_2faz optimizeli plan	15,92	5,31	2,48	360	31	198
PTV_4faz optimizeli plan	15,80	5,43	2,66	361	32	197
PTV_MIP optimizeli plan	15,90	5,49	2,59	361	30	161
PTV_AIP optimizeli plan	15,06	4,97	2,41	338	28	171

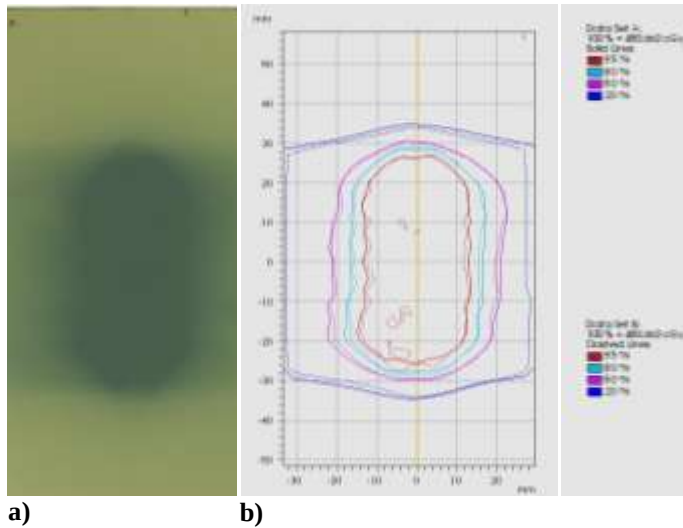
Tablo 4-7: 4 cm çapındaki tümör için yapılan SBRT planlarında akciğerin aldığı doz değerleri

Hedef Hacim	Akciğer'in aldığı doz değerleri					
	V5 (%)	V20 (%)	V30 (%)	Dmean (cGy)	D1500cc (cGy)	D1000cc (cGy)
PTV_10faz optimizeli plan	32,96	13,18	7,93	778	279	535
PTV_2faz optimizeli plan	33,86	12,59	7,68	775	308	557
PTV_4faz optimizeli plan	32,82	12,77	7,74	776	321	527
PTV_MIP optimizeli plan	32,71	12,47	7,71	763	308	527
PTV_AIP optimizeli plan	33,92	12,38	7,73	761	310	550

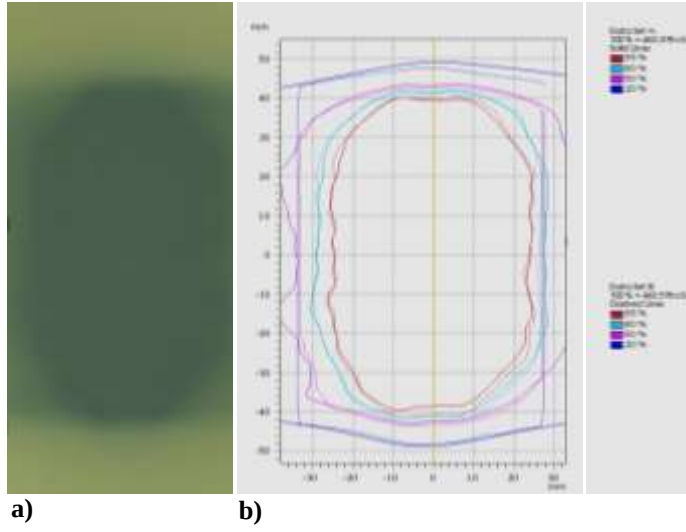
4.1.3. Film Dozimetrisi ile Elde Edilen 2B Doz Dağılımlarının Analizleri

4.1.3.1. TPS Hesaplamaların Kontrolü

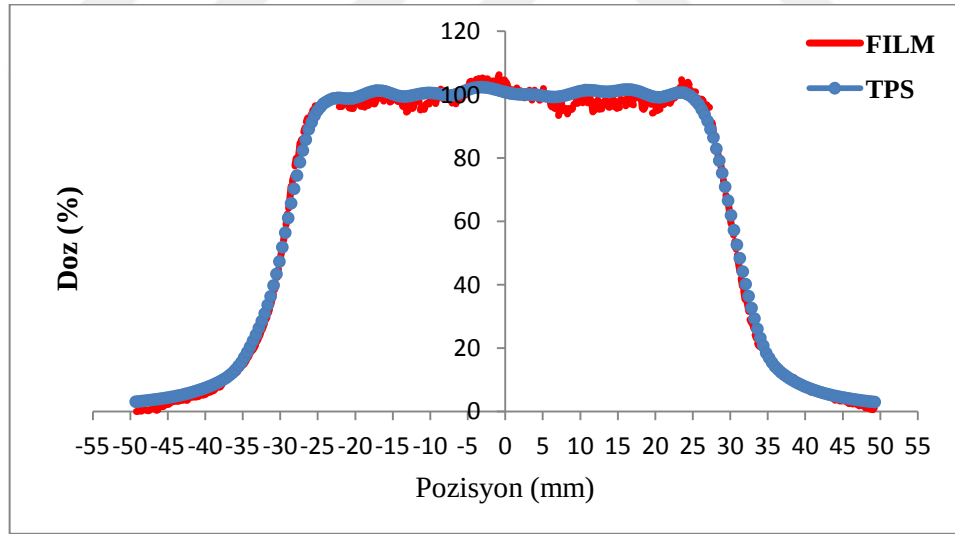
Fantomun 4B-BT görüntülerinden oluşturulan AIP-BT görüntüleri üzerinde, üç boyutlu olarak hazırlanan SBRT planlarının sagittal eksendeki doz dağılımları her iki tümör boyutu için film dozimetrisi ile elde edildi. Öncelikle TPS hesaplamaların doğruluğunun kontrolü yapıldı. Bunun için fantom, hem 1 cm hem de 4 cm çapındaki tümörlerin PTV_10faz optimizeli planları ile hareketsiz iken ışınlandı. Gamma analizi yöntemi kullanılarak, film ile ölçülen doz dağılımları TPS’de hesaplanan doz dağılımları ile karşılaştırıldı. **%3-3 mm** kriterine göre gamma analiz sonucu **1 cm** çapındaki tümör için **%97,3**; **4 cm** çapındaki tümör için ise **%92** olarak bulundu. Şekil 4-1 ve Şekil 4-2’de sırasıyla; 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörlerin PTV_10faz optimizeli planlarının film dozimetrisi ile elde edilen doz dağılımlarının TPS’de hesaplanan doz dağılımları ile karşılaştırılması görülmektedir. Ayrıca merkezi ekseninde Target-Gun ve Left-Right yönünde profiller de karşılaştırıldı. Şekil 4-3, Şekil 4-4 ve Şekil 4-5, Şekil 4-6’da; sırasıyla 1 cm ve 4 cm çapındaki tümörler için sagittal düzlemde merkezi ekseninde Target-Gun ve Left-Right yönünde profiller gösterilmektedir.



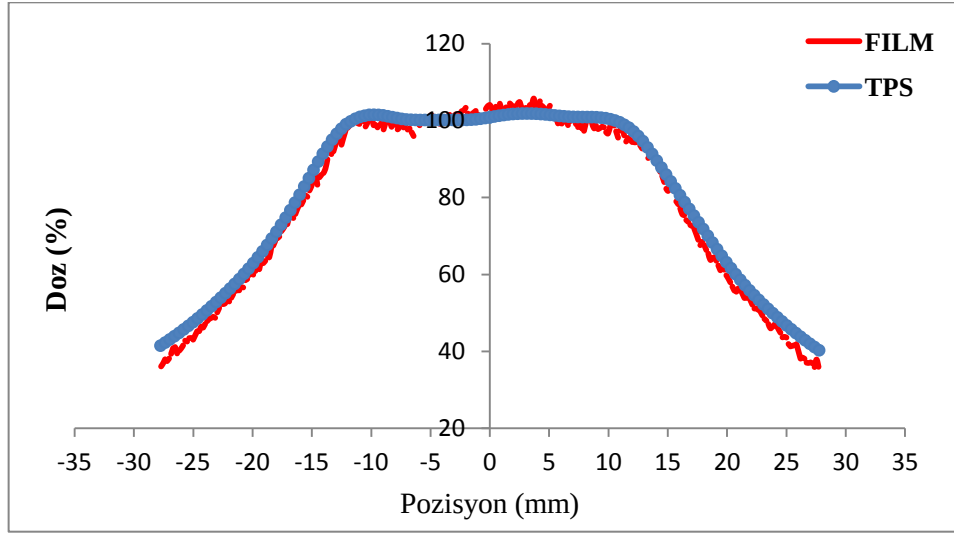
Şekil 4-1: a) 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom hareketsiz durumda iken film dozimetrisi ile elde edilen sagittal eksendeki doz dağılımı b) film ile ölçülen doz dağılımının TPS’de hesaplanan doz dağılımı ile karşılaştırılması (düz çizgiler TPS verilerini, kesikli çizgiler film verilerini temsil eder)



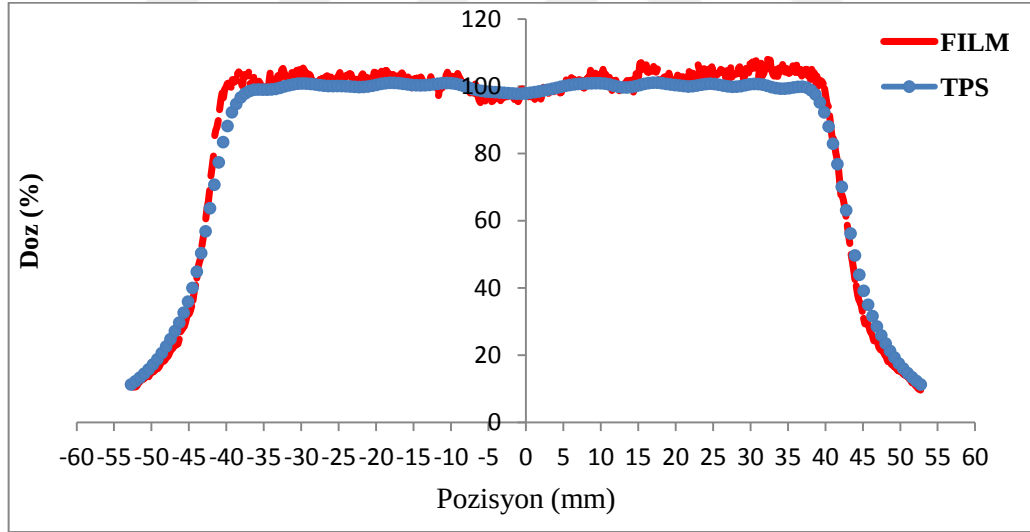
Şekil 4-2: a) 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom hareketsiz durumda iken film dozimetrisi ile elde edilen sagital eksenindeki doz dağılımı b) film ile ölçülen doz dağılımının TPS’de hesaplanan doz dağılımı ile karşılaştırılması (düz çizgiler TPS verilerini, kesikli çizgiler film verilerini temsil eder)



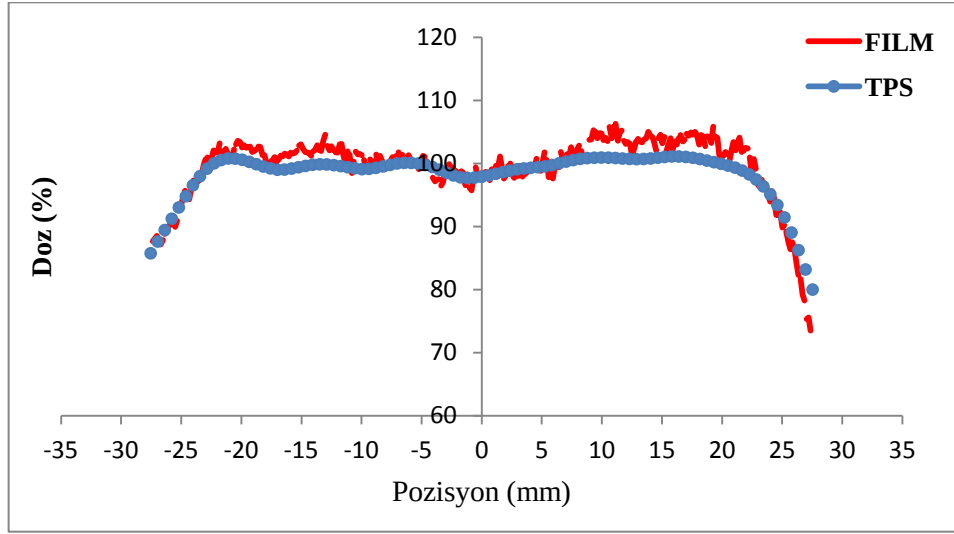
Şekil 4-3: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının sagital düzlemde fantom hareketsiz iken film ile elde edilen ve TPS’de hesaplanan doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması



Şekil 4-4: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının sagital düzlemde fantom hareketsiz iken film ile elde edilen ve TPS’de hesaplanan doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması



Şekil 4-5: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının sagital düzlemde fantom hareketsiz iken film ile elde edilen ve TPS’de hesaplanan doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması



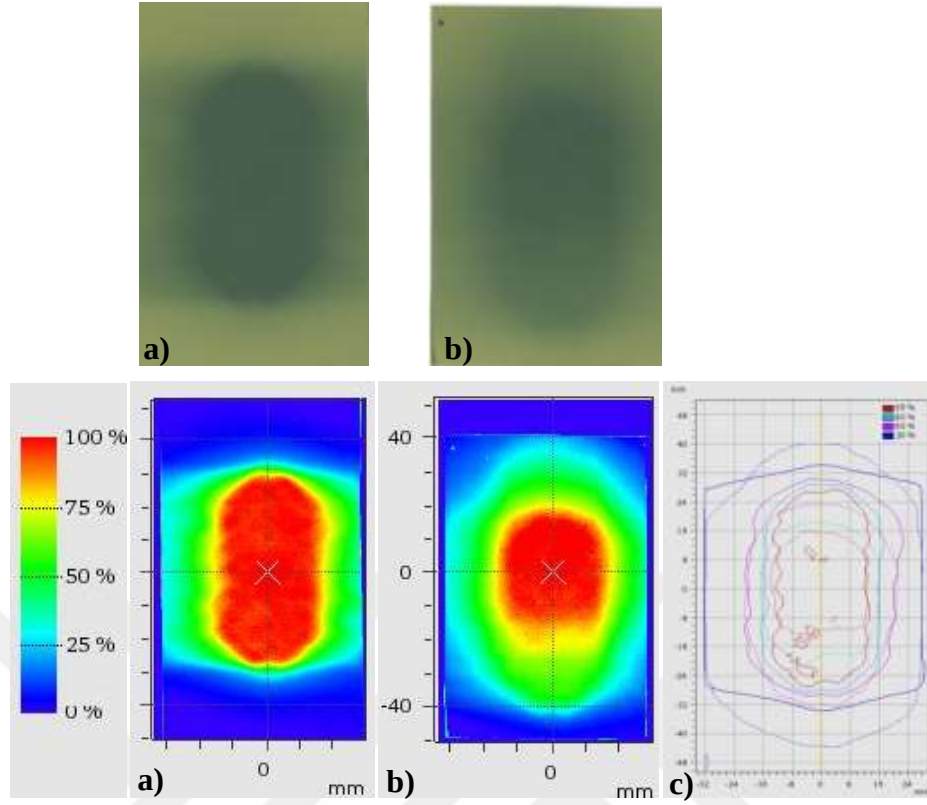
Şekil 4-6: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının sagital düzlemde fantom hareketsiz iken film ile elde edilen ve TPS’de hesaplanan doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması

4.1.3.2. Hareketin Doz Dağılımına Etkisi

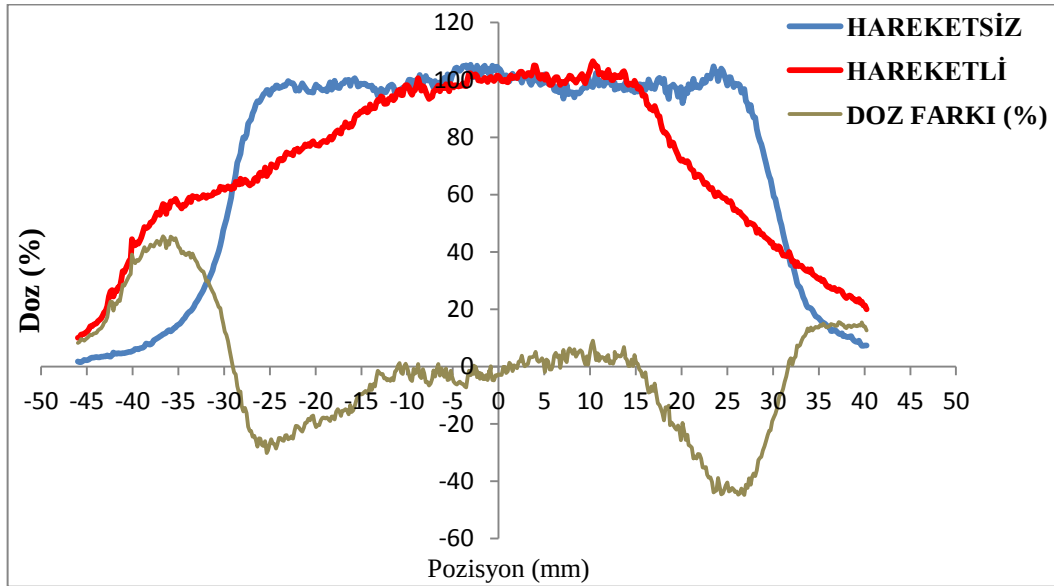
TPS hesaplamasının kontrolü yapıldıktan sonra, her iki tümör boyutu için fantom hareketli (**superior-inferior yönünde $\pm 1,5$ cm genlikle hareket etmektedir**) durumda iken PTV_10faz optimizeli planlar ile ışınladı ve sagital düzlemdeki doz dağılımı film dozimetrisi ile elde edildi. Fantomun hareketli ve hareketsiz durumda ışınlanmasıyla elde edilen doz dağılımları birbirleriyle karşılaştırıldı. **%3-3 mm** kriterine göre gamma analiz sonucu **1 cm** çapındaki tümör için **%62,1**; **4 cm** çapındaki tümör için ise **%63,7** olarak bulundu. Hareketin doz dağılımına etkisi incelendi.

Şekil 4-7’de 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom hareketli ve hareketsiz durumda ışınlanmasıyla elde edilen doz dağılımları görülmektedir. Şekil 4-8 ve Şekil 4-9’da ise sırasıyla; doz dağılımlarının Target-Gun ve Left-Right yönünde profil karşılaştırılması görülmektedir.

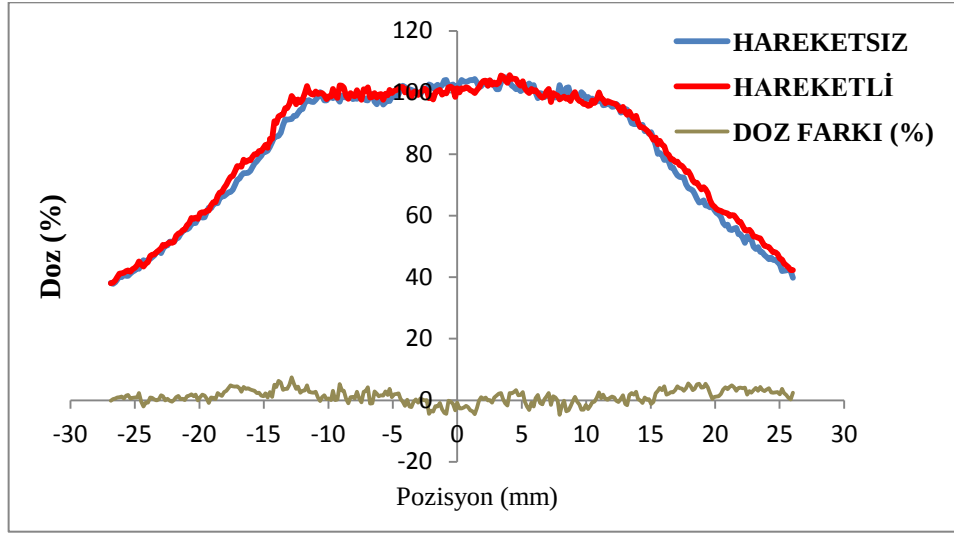
Şekil 4-10’da 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom hareketli ve hareketsiz durumda ışınlanmasıyla elde edilen doz dağılımları görülmektedir. Şekil 4-11 ve Şekil 4-12’de ise sırasıyla; doz dağılımlarının Target-Gun ve Left-Right yönünde profil karşılaştırılması görülmektedir.



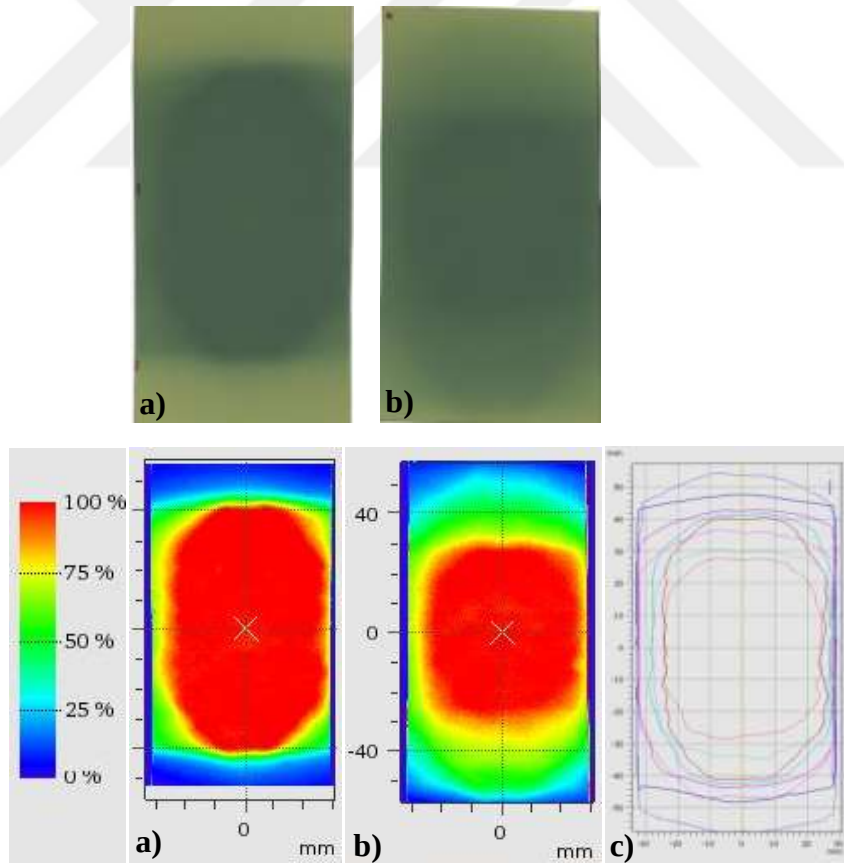
Şekil 4-7: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom a) hareketsiz ve b) hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması (düz çizgiler: hareketsiz durum, kesikli çizgiler: hareketli durum)



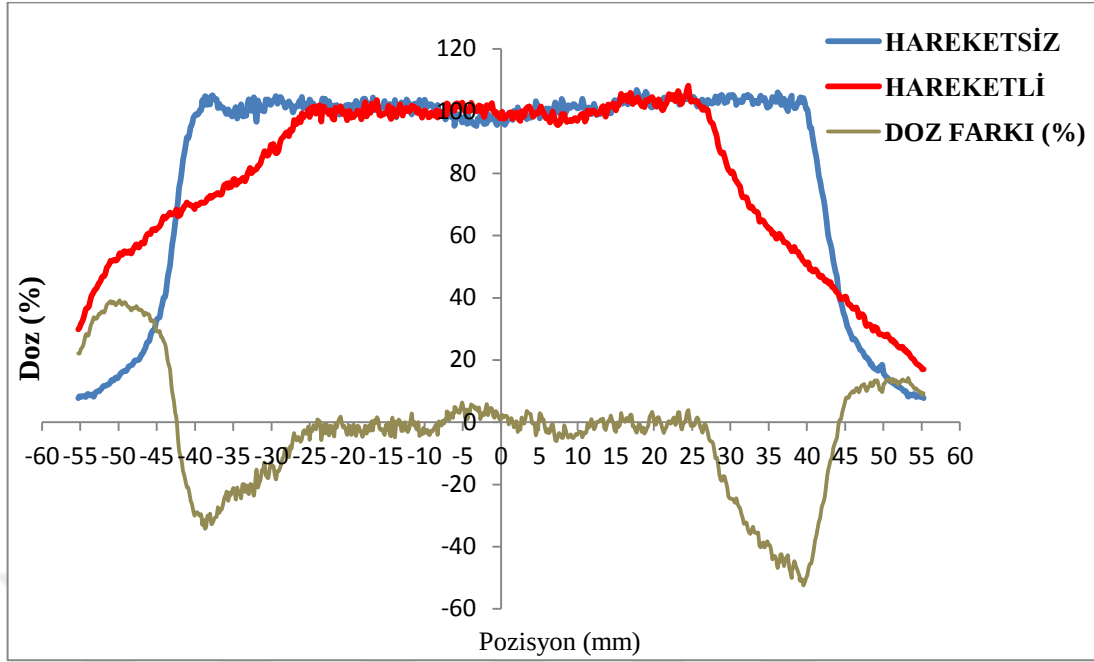
Şekil 4-8: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom hareketsiz ve hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması



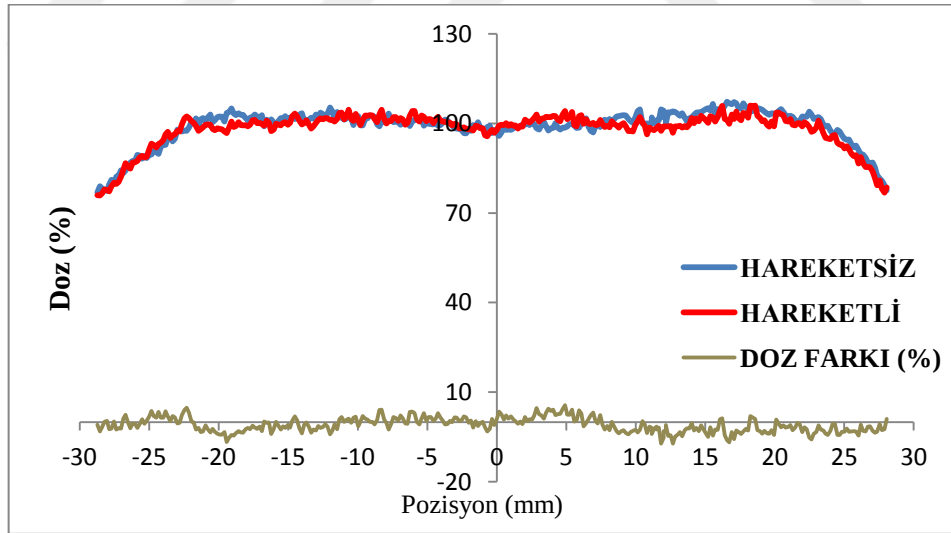
Şekil 4-9: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planın fantom hareketsiz ve hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması



Şekil 4-10: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom a) hareketsiz ve b) hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması (düz çizgiler: hareketsiz durum, kesikli çizgiler: hareketli durum)



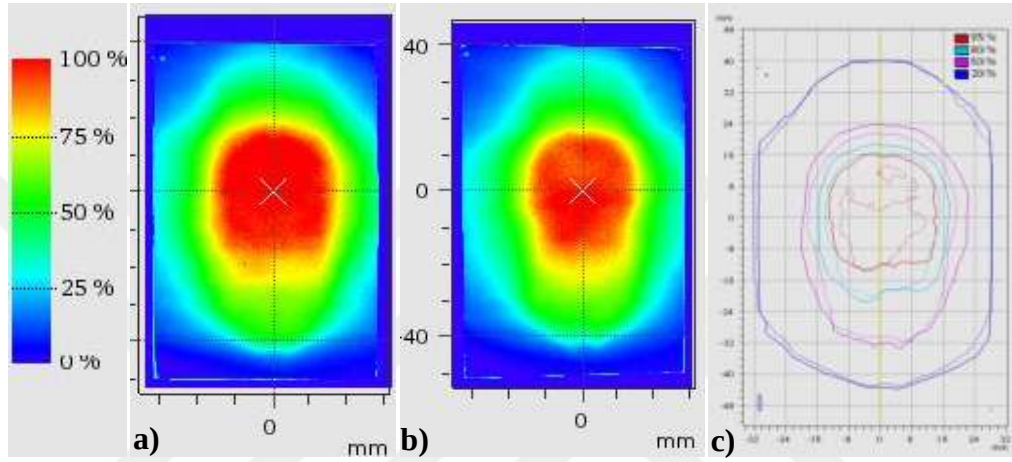
Şekil 4-11: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom hareketsiz ve hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması



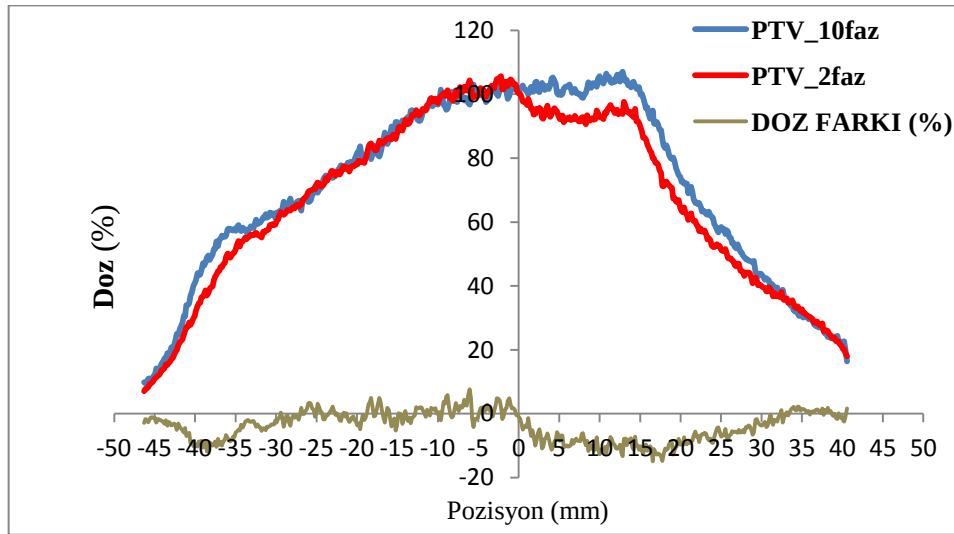
Şekil 4-12: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz optimizeli planının fantom hareketsiz ve hareketli durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması

4.1.3.3. Farklı Hedef Hacim Tanımlama Stratejileri için Yapılan Planların Film Dozimetrisi ile Elde Edilen 2B Doz Dağılımlarının Karşılaştırılması

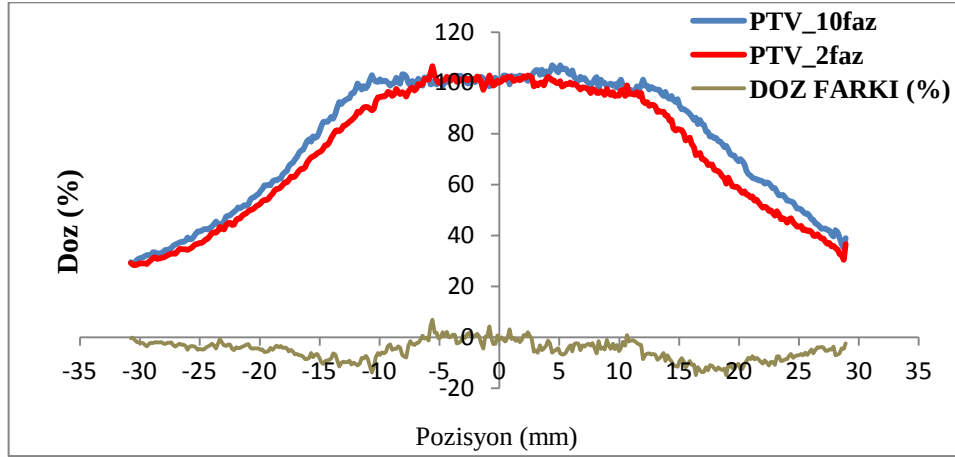
Şekil 4-13'te 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_2faz optimize planların merkezi ekseninde sagittal düzlemdeki doz dağılımlarının film dozimetrisi ile karşılaştırılması görülmektedir. Şekil 4-14 ve Şekil 4-15'te ise sırasıyla Target-Gun ve Left-Right yönünde profil karşılaştırılması yer almaktadır.



Şekil 4-13: 1 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_2faz optimize planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %87,5 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_2faz)

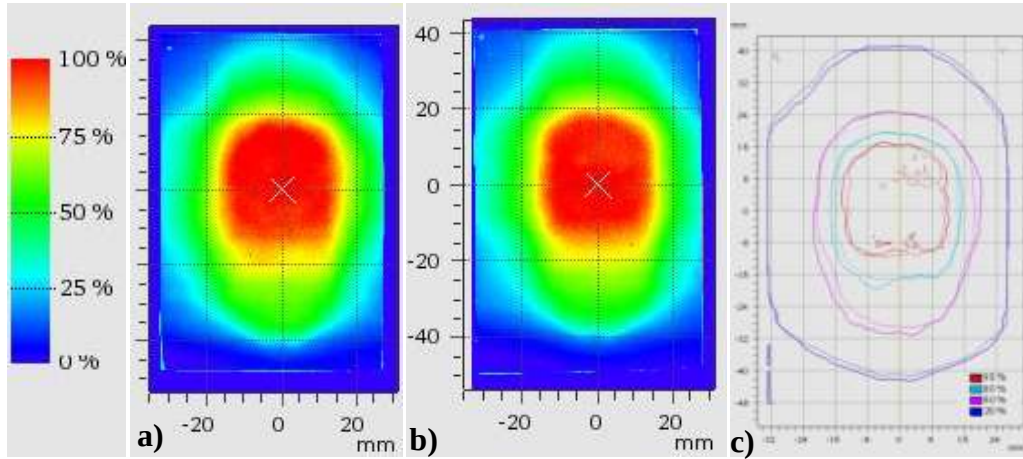


Şekil 4-14: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_2faz optimize planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması

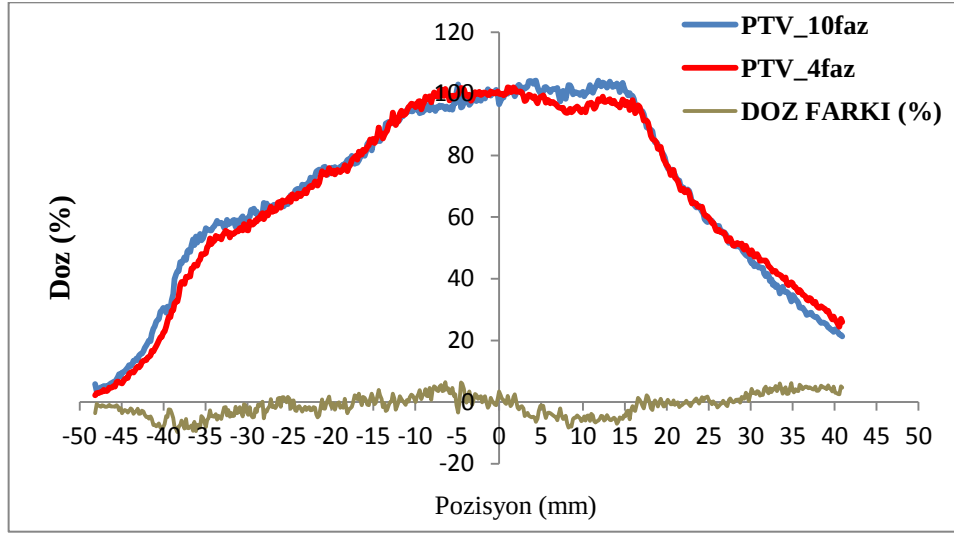


Şekil 4-15: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_2faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması

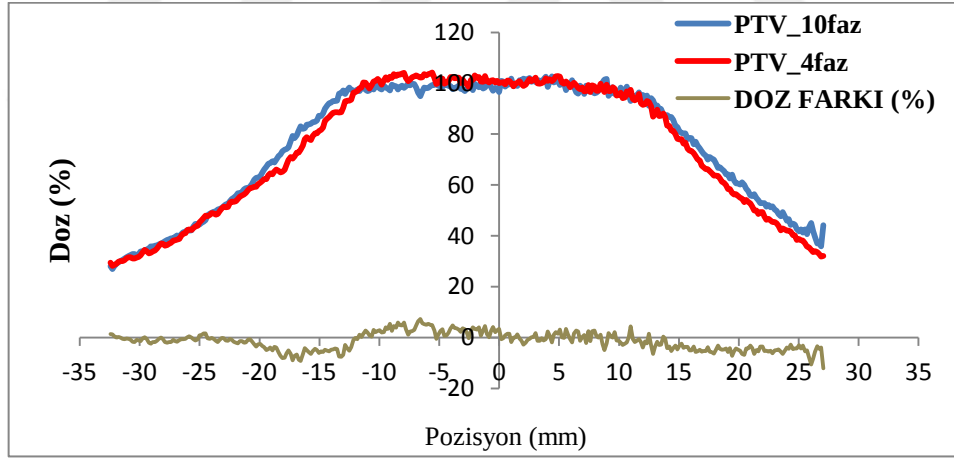
Şekil 4-16'da 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planların merkezi ekseninde sagittal düzlemdeki doz dağılımlarının film dozimetrisi ile karşılaştırılması görülmektedir. Şekil 4-17 ve Şekil 4-18'de ise sırasıyla Target-Gun ve Left-Right yönünde profil karşılaştırılması yer almaktadır.



Şekil 4-16: 1 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %95,4 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_4faz)

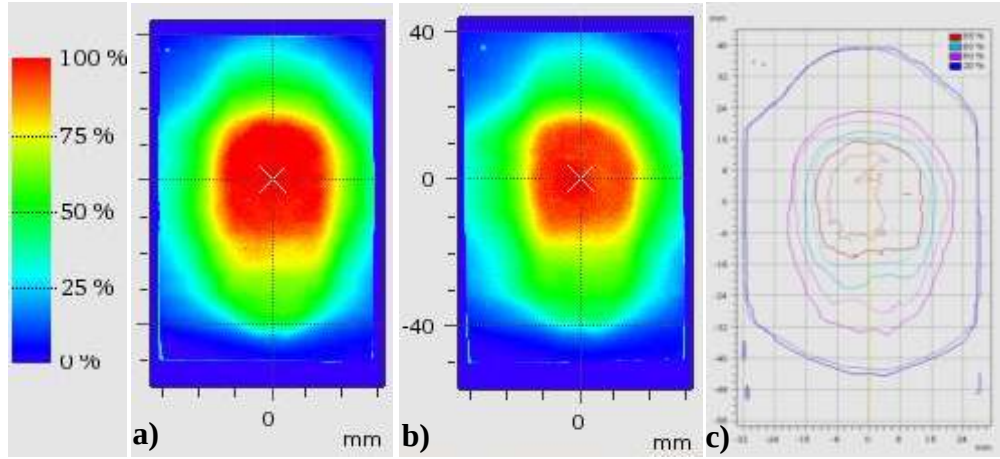


Şekil 4-17: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması

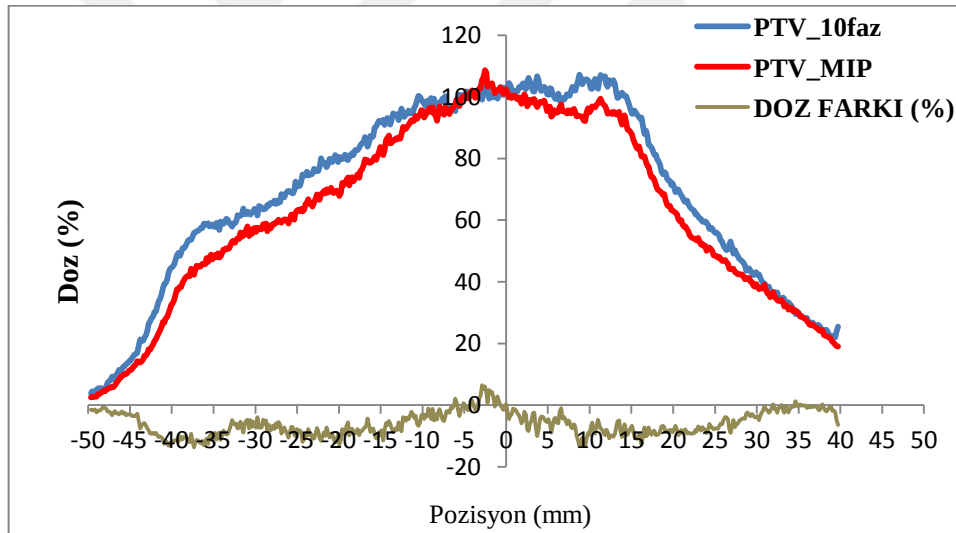


Şekil 4-18: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması

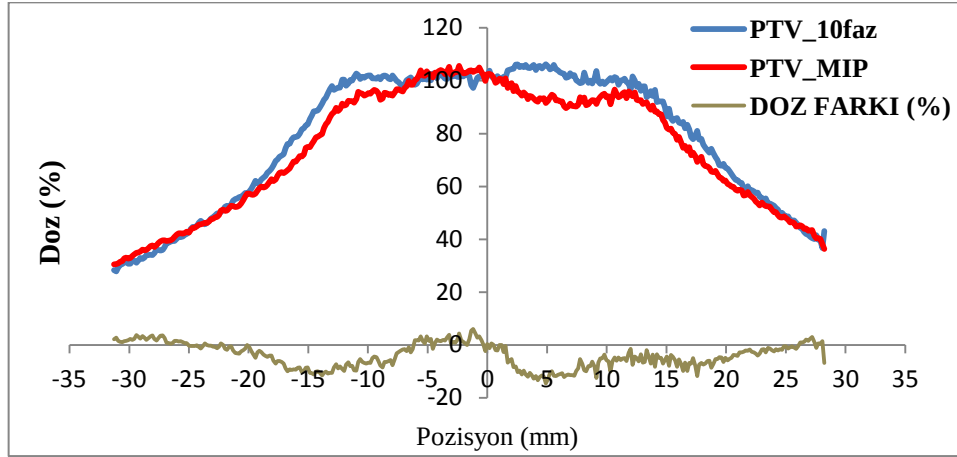
Şekil 4-19'da 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_MIP optimizeli planların merkezi ekseninde sagittal düzlemdeki doz dağılımlarının film dozimetrisi ile karşılaştırılması görülmektedir. Şekil 4-20 ve Şekil 4-21'de ise sırasıyla Target-Gun ve Left-Right yönünde profil karşılaştırılması yer almaktadır.



Şekil 4-19: 1 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %80,2 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_MIP)

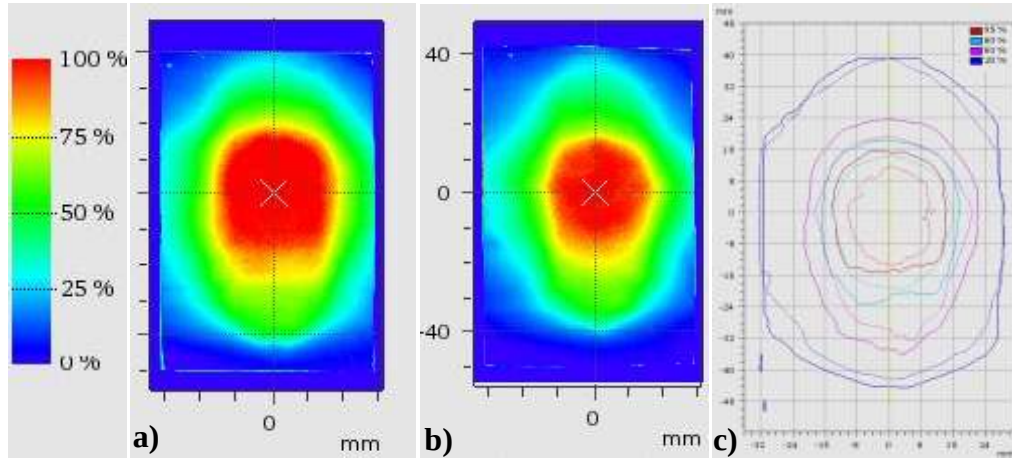


Şekil 4-20: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması

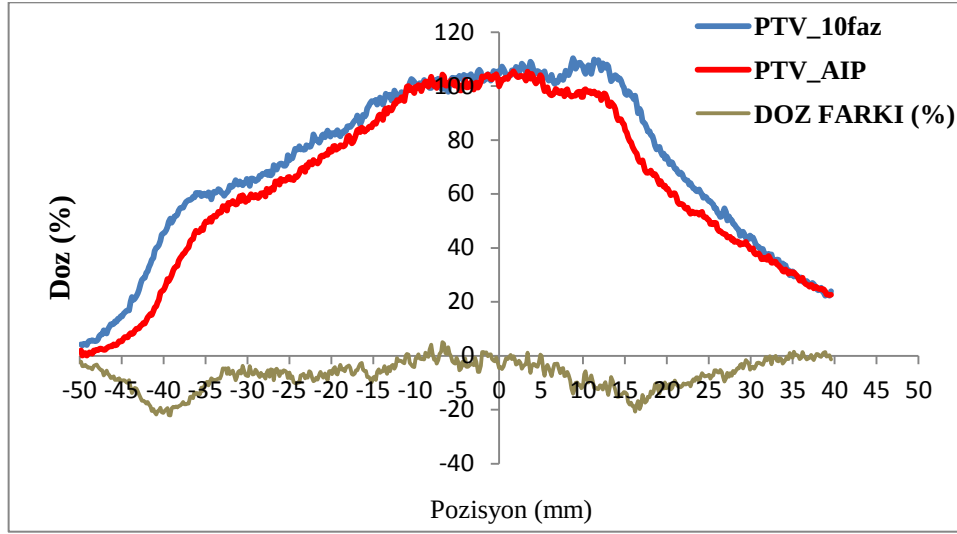


Şekil 4-21: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması

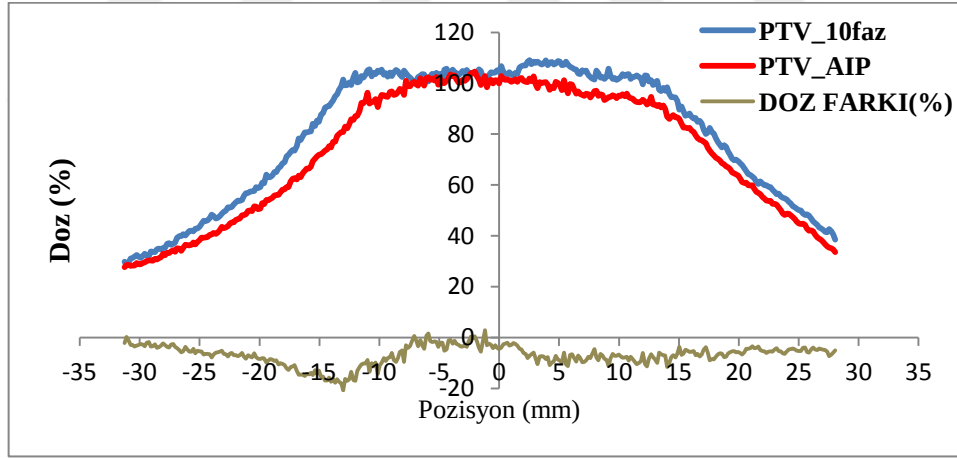
Şekil 4-22’de 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_AIP optimizeli planların merkezi ekseninde sagittal düzlemdeki doz dağılımlarının film dozimetrisi ile karşılaştırılması görülmektedir. Şekil 4-23 ve Şekil 4-24’te ise sırasıyla Target-Gun ve Left-Right yönünde profil karşılaştırılması yer almaktadır.



Şekil 4-22: 1 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %59,8 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_AIP)

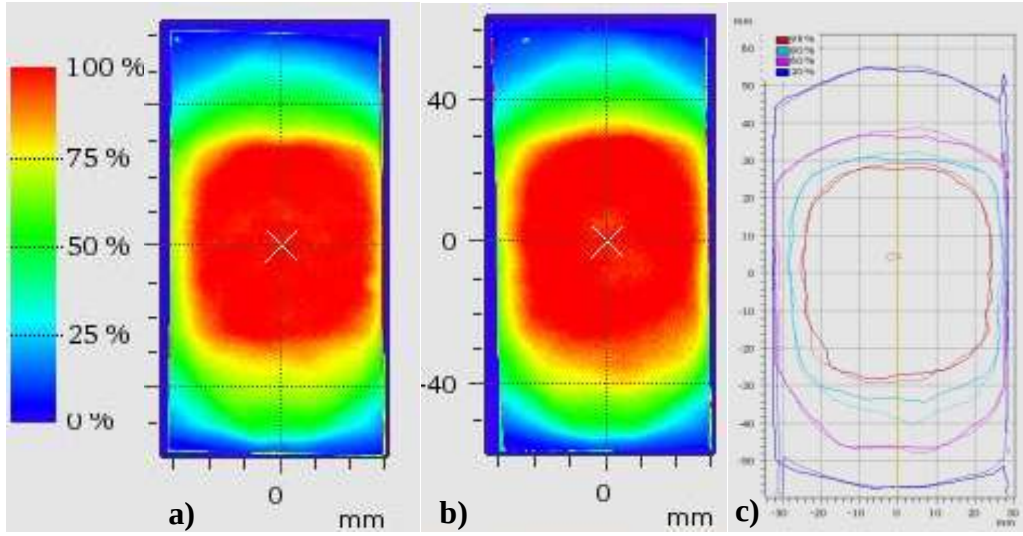


Şekil 4-23: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması

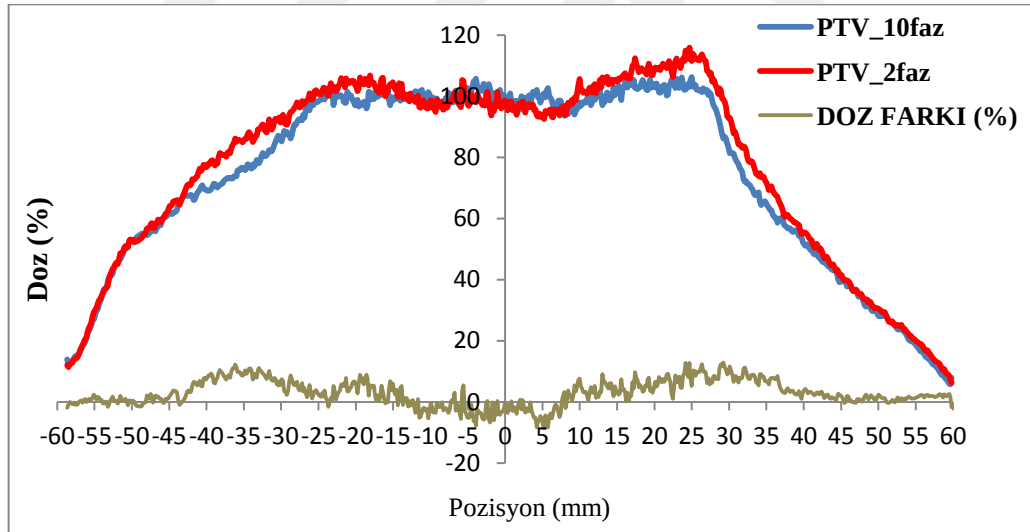


Şekil 4-24: 1 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması

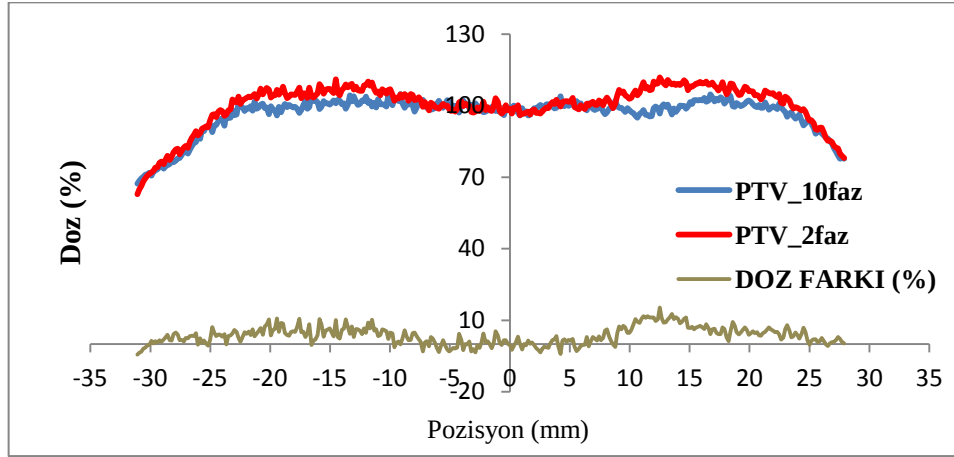
Şekil 4-25'te 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_2faz optimizeli planların merkezi ekseninde sagittal düzlemdeki doz dağılımlarının film dozimetrisi ile karşılaştırılması görülmektedir. Şekil 4-26 ve Şekil 4-27'de ise sırasıyla Target-Gun ve Left-Right yönünde profil karşılaştırılması yer almaktadır.



Şekil 4-25: 4 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_2faz optimize planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %90,1 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_2faz)

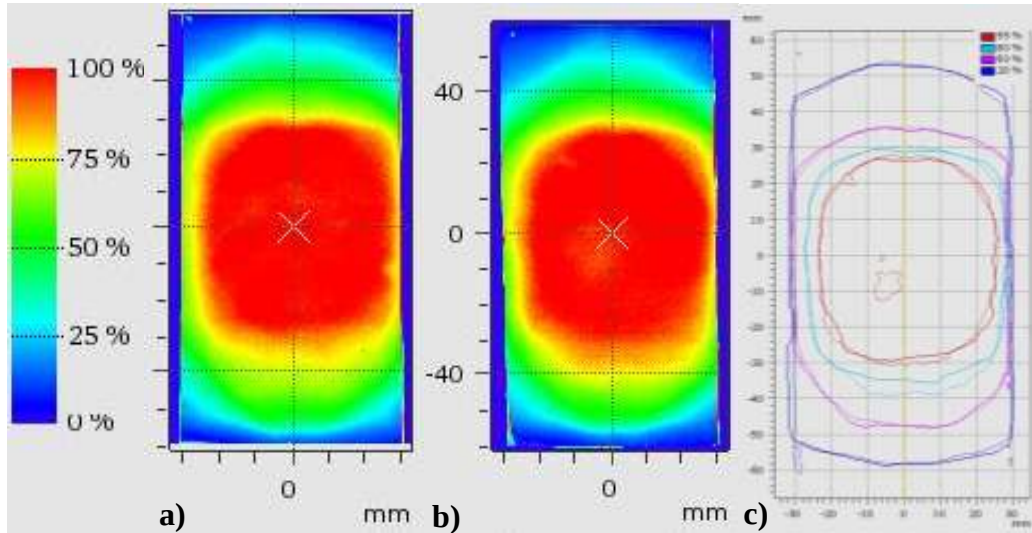


Şekil 4-26: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_2faz optimize planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması

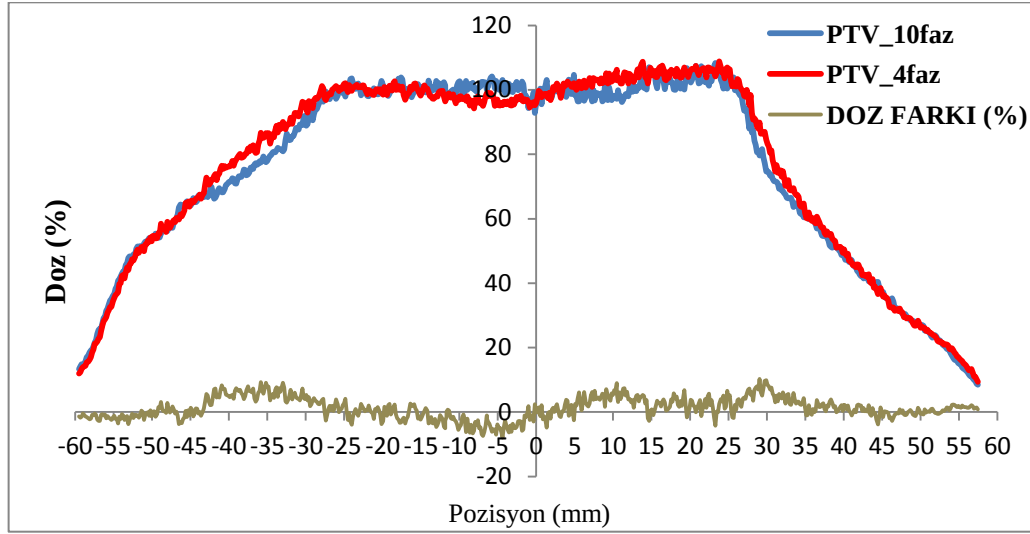


Şekil 4-27: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_2faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması

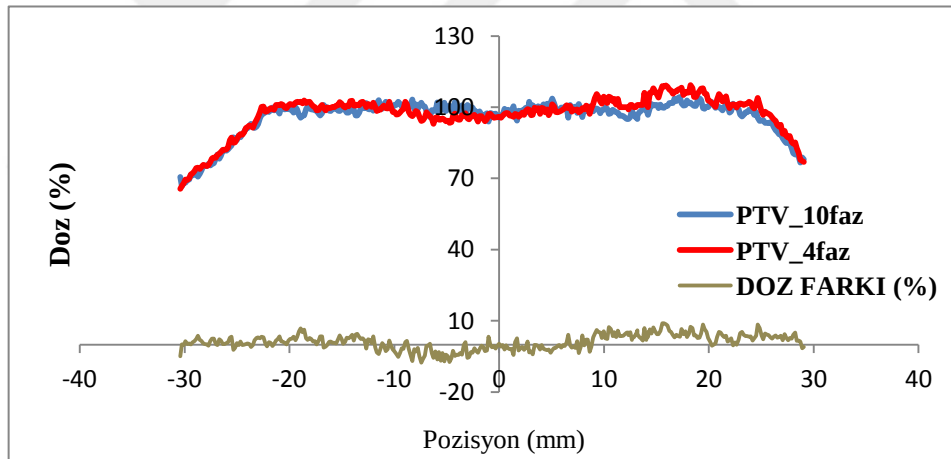
Şekil 4-28’de 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planların merkezi ekseninde sagittal düzlemdeki doz dağılımlarının film dozimetrisi ile karşılaştırılması görülmektedir. Şekil 4-29 ve Şekil 4-30’da ise sırasıyla Target-Gun ve Left-Right yönünde profil karşılaştırılması yer almaktadır.



Şekil 4-28: 4 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %97,4 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_4faz)

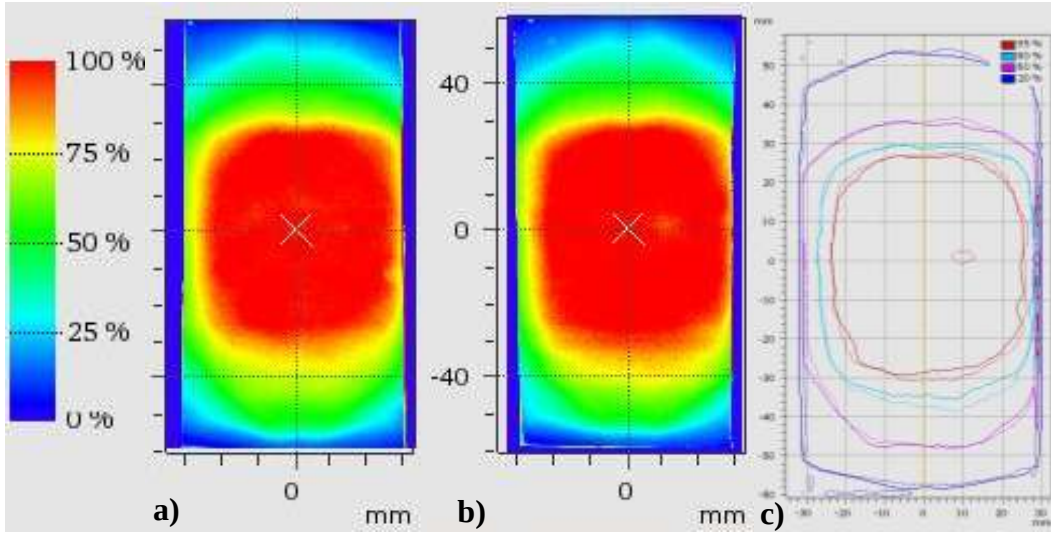


Şekil 4-29: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması

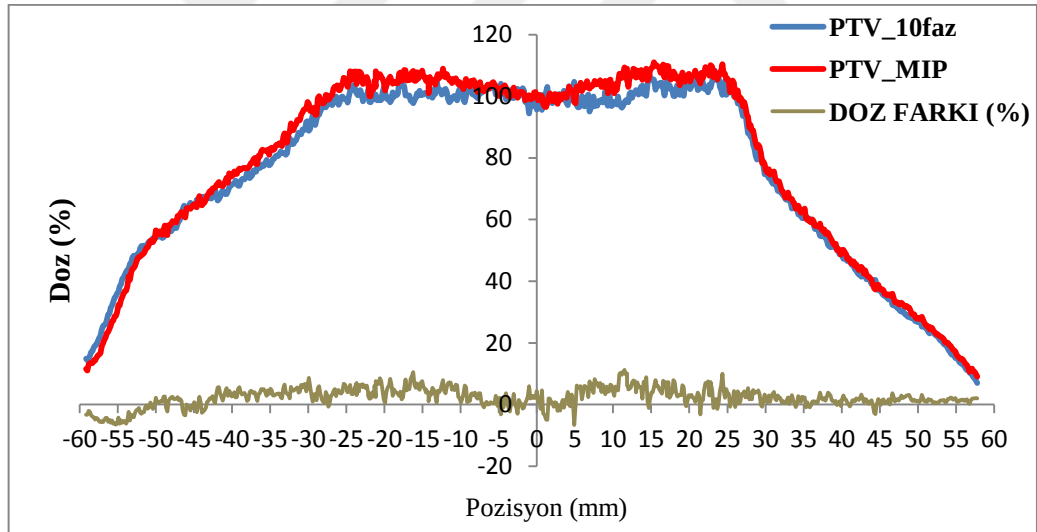


Şekil 4-30: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması

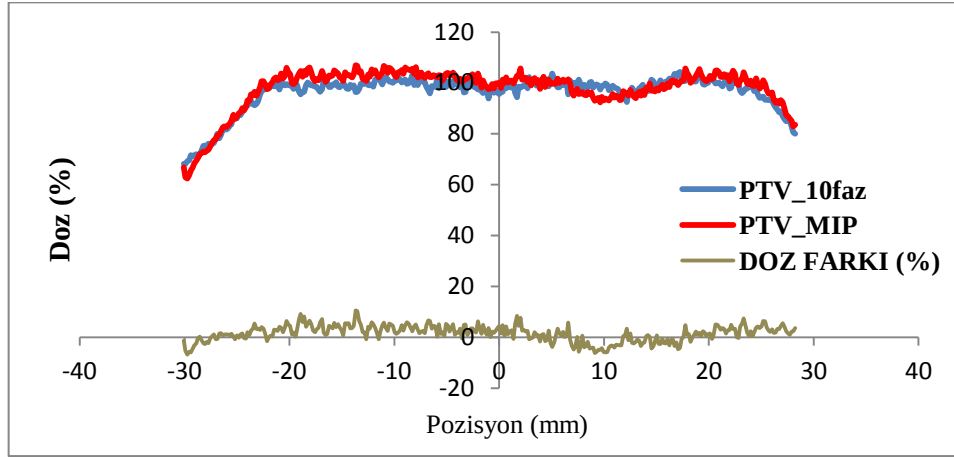
Şekil 4-31'de 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_MIP optimizeli planların merkezi ekseninde sagittal düzlemdeki doz dağılımlarının film dozimetrisi ile karşılaştırılması görülmektedir. Şekil 4-32 ve Şekil 4-33'te ise sırasıyla Target-Gun ve Left-Right yönünde profil karşılaştırılması yer almaktadır.



Şekil 4-31: 4 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %97,6 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_MIP)

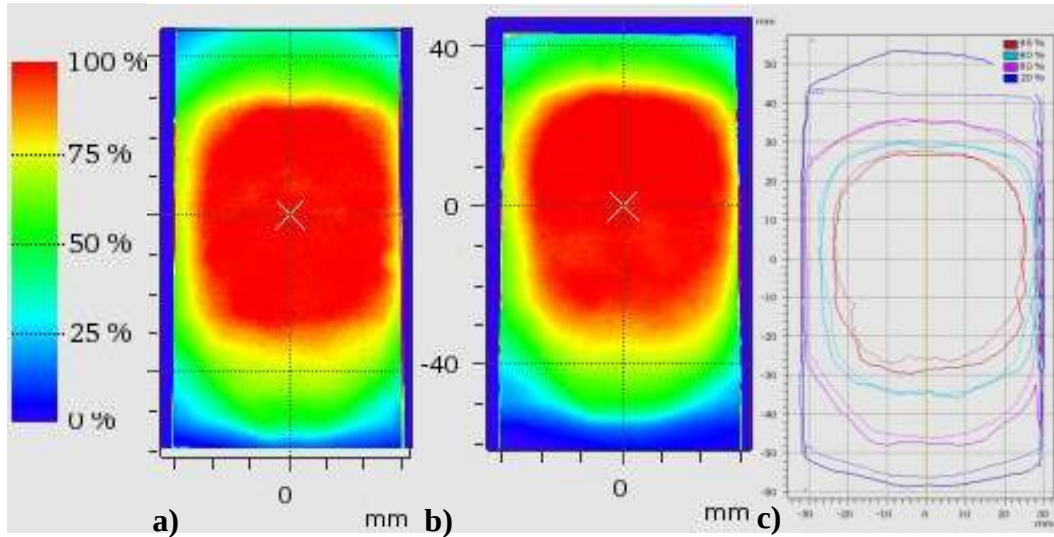


Şekil 4-32: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması

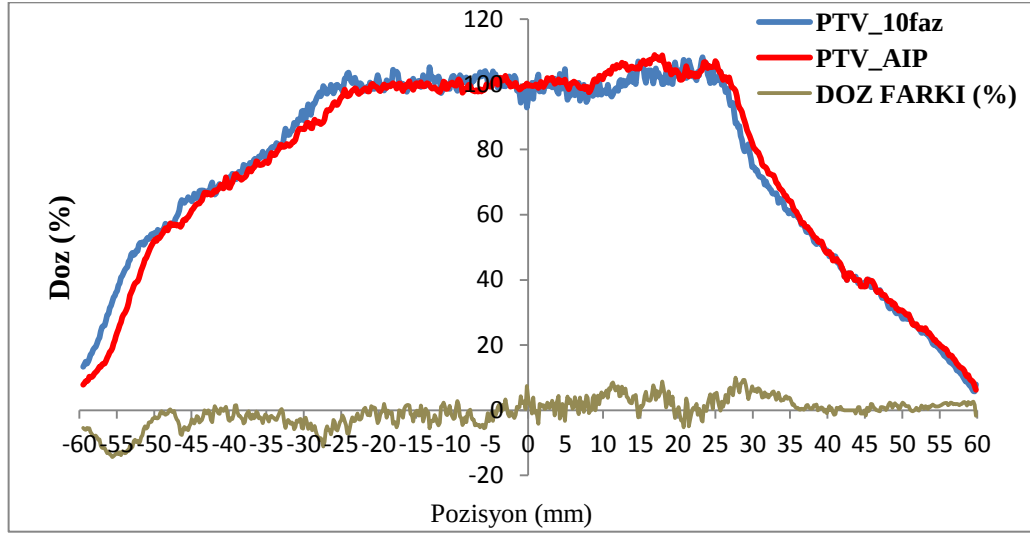


Şekil 4-33: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_MIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması

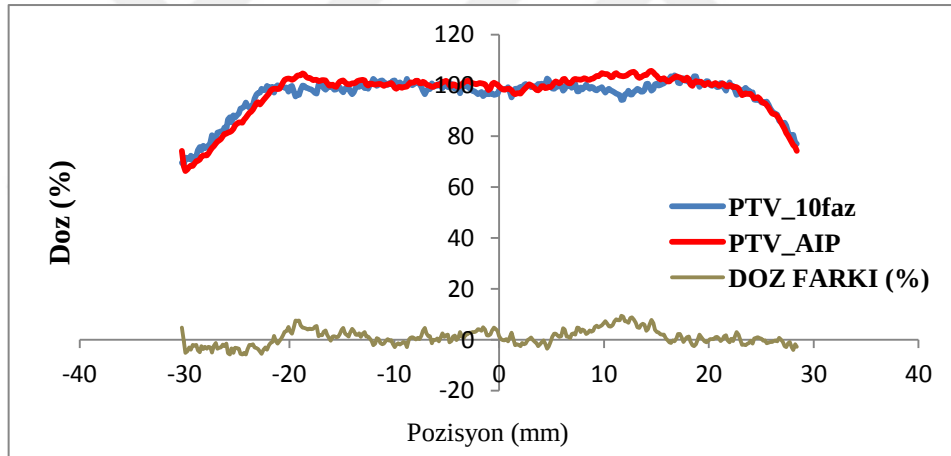
Şekil 4-34'te 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_AIP optimizeli planların merkezi ekseninde sagittal düzlemdeki doz dağılımlarının film dozimetrisi ile karşılaştırılması görülmektedir. Şekil 4-35 ve Şekil 4-36'da ise sırasıyla Target-Gun ve Left-Right yönünde profil karşılaştırılması yer almaktadır.



Şekil 4-34: 4 cm çapındaki tümörün a) PTV_10faz ve b) PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımları; c) dağılımların karşılaştırılması sonucunda gamma index değeri: %94,9 (düz çizgiler: PTV_10faz, kesikli çizgiler: PTV_AIP)



Şekil 4-35: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Target-Gun yönünde profil karşılaştırılması



Şekil 4-36: 4 cm çapındaki tümörün PTV_10faz ve PTV_AIP optimizeli planlarının film ile elde edilen doz dağılımlarının merkezi ekseninde Left-Right yönünde profil karşılaştırılması

4.2. Hasta Çalışması Bulguları

4.2.1. Tümör Özellikleri ve Hareket Analizi Verileri

Tablo 4-8’de çalışmadaki hastaların tümör özellikleri ve hareket bilgileri gösterilmektedir. Tablo 4-9’da hareket büyüklüklerin Wilcoxon Signed-Rank testi ile karşılaştırılma sonuçları görülmektedir.

Tablo 4-8: Tümör özellikleri ve hareket bilgileri

Hasta No	Tümör Yerleşimi	Lokasyonu (Komşuluğu)	Tümör Çapı (cm)	Tümör Hareketi (cm)			
				LR	AP	SI	M
1	RUL-P	Akciğer parankim	3,2	0,2	0,2	0,2	0,35
2	LUL-P	Akciğer parankim	4,4	0,1	0,2	0,2	0,30
3	LLL-P	Akciğer parankim	5,4	0,3	0,3	2,2	2,24
4	RUL-P	Göğüsduvarı	3,1	0,0	0,1	0,2	0,22
5	RUL-P	Göğüsduvarı	5,0	0,1	0,0	0,1	0,14
6	LLL-P	Diyafram	4,3	0,1	0,5	1,4	1,49
7	RUL-P	Akciğer parankim	3,6	0,2	0,3	0,2	0,41
8	RLL-P	Akciğer parankim	2,0	0,2	0,7	1,0	1,27
9	RUL-P	Akciğer parankim	2,8	0,2	0,2	0,3	0,41
10	RLL-M	Akciğer parankim	1,9	0,4	0,4	1,2	1,33
11	RLL-P	Akciğer parankim	4,1	0,1	0,8	1,1	1,36
12	LUL-P	Akciğer parankim	3,2	0,1	0,1	0,1	0,18
13	LLL-M	Akciğer parankim	2,2	0,1	0,1	1,0	1,01
14	RUL-P	Göğüsduvarı	3,0	0,1	0,2	0,2	0,30
15	RUL-P	Akciğer parankim	1,2	0	0,2	0,2	0,28
ORTALAMA±SD			3,2±1,2	0,15±0,11	0,29±0,23	0,64±0,64	0,75±0,64

Tablo 4-9: 15 hasta için hareket büyüklüklerin istatistiksel olarak karşılaştırması

Karşılaştırma	SI vs LR	SI vs AP	AP vs LR
p değeri	0,003	0,010	0,019

Tablo 4-10’da grupların kendi içlerindeki hareket büyüklüklerinin medyan ve ortalama değerleri ile gruplar arasındaki hareket büyüklüklerinin Mann-Whitney U testi ile yapılan karşılaştırılma sonuçları görülmektedir. Gruplar içerisindeki değerler Wilcoxon Signed-Rank testi ile karşılaştırılmıştır (Tablo 4-11).

Tablo 4-10: Grup A ve Grup B için hareket bilgileri

Grup (n)	Tümör Hareketi (cm)			
	LR	AP	SI	M
Grup A (6)				
Ortalama $\pm$ SD	0,20 $\pm$ 0,13	0,47 $\pm$ 0,26	1,32 $\pm$ 0,46	1,45 $\pm$ 0,42
Medyan (min.-maks.)	0,15 (0,1-0,4)	0,45 (0,1-0,8)	1,15 (1,0-2,2)	1,35 (1,01-2,24)
Grup B (9)				
Ortalama $\pm$ SD	0,11 $\pm$ 0,08	0,17 $\pm$ 0,09	0,19 $\pm$ 0,06	0,29 $\pm$ 0,09
Medyan (min.-maks.)	0,10 (0-0,2)	0,20 (0-0,3)	0,20 (0,1-0,3)	0,30 (0,14-0,41)
p değeri (Grup A-Grup B)	0,187	0,019	0,001	0,001

Tablo 4-11: Grup A ve Grup B için hareket büyüklüklerin istatistiksel olarak karşılaştırması

Karşılaştırma	SI vs LR	SI vs AP	AP vs LR
GRUP A			
p değeri	0,027	0,027	0,109
GRUP B			
p değeri	0,027	0,317	0,096

4.2.2. Farklı Hedef Hacim Tanımlama Stratejileri ile Elde Edilen ITV ve PTV Değerleri

Tablo 4-12’de 15 hastaya ait ITV değerleri görülmektedir. Alternatif ITV hacim değerlerinin her biri ayrı ayrı ITV_10faz ile karşılaştırıldı.

Tablo 4-12: ITV hacim değerleri

Hasta No	Referans Hacim (cm ³)	Alternatif Hacimler (cm ³)			
	ITV_10faz	ITV_2faz	ITV_4faz	ITV_MIP	ITV_AIP
1	20,9	18,0	19,5	17,2	16,7
2	16,2	13,7	14,9	14,9	11,4
3	69,6	59,5	64,0	55,0	54,3
4	10,8	10,2	10,2	10,3	9,3
5	22,0	21,0	21,3	23,3	22,1
6	63,5	54,2	58,3	47,2	42,0
7	13,9	12,7	13,2	11,1	10,4
8	3,4	2,3	2,9	2,5	1,4
9	8,2	7,8	8,0	5,3	5,0
10	4,7	2,8	3,7	3,5	3,3
11	20,4	15,9	19,1	17,5	16,3
12	25,4	22,2	24,3	21,1	20,2
13	10,7	7,9	8,8	9,1	6,0
14	10,2	9,2	9,5	8,5	9,1
15	1,0	0,8	0,9	1,3	0,7
ORTALAMA±SD	20,1±20,2	17,1±17,4	18,6±18,6	16,5±15,6	15,2±15,0
Medyan (Min.-Maks.)	13,9 (1,0-69,6)	12,7 (0,8-59,5)	13,2 (0,9-64,0)	11,1 (1,3-55,0)	10,4 (0,7-54,3)
		*p=0,001	*p=0,001	*p=0,002	*p=0,001

*, alternatif hacimlerin ayrı ayrı referans hacim ile istatistiksel olarak karşılaştırması sonucu p değeri (Wilcoxon Signed-Rank Test)

Tablo 4-13’de Grup A ve Grup B hastaları için ITV hacim değerleri görülmektedir. Gruplar içinde, alternatif ITV hacim değerleri her biri ayrı ayrı ITV_10faz ile karşılaştırıldı. Tablo 4-14’de 15 hasta ve Grup A, Grup B hastaları için

alternatif hacimlerin ITV_10faz'a göre CN değerleri ve alternatif hacimlerin ITV_10faz ile örtüşen hacim değerlerinin yüzdeleri görülmektedir.

Tablo 4-13: Grup A ve Grup B için ITV hacim değerleri

Grup (n)	ITV_10faz (cm ³)	ITV_2faz (cm ³)	ITV_4faz (cm ³)	ITV_MIP (cm ³)	ITV_AIP (cm ³)
Grup A (6)					
Ortalama ±SD	28,7±30,0	23,8±26,1	26,1±27,8	22,5±22,9	20,6±22,3
Medyan	15,6	11,9	14,0	13,3	11,2
Min.- Maks.	3,4-69,6	2,3-59,5	2,9-64,0	2,5-55	1,5-54,3
p değeri (ITV_10faz ile karş.)	—	0,028	0,028	0,028	0,028
Grup B (9)					
Ortalama ±SD	14,3±7,7	12,8±6,8	13,5±7,3	12,6±7,2	11,7±6,9
Medyan	13,9	12,7	13,2	11,1	10,4
Min.- Maks.	1,0-25,4	0,8-22,2	0,9-24,3	1,3-23,3	0,7-22,1
p değeri (ITV_10faz ile karş.)	—	0,008	0,007	0,033	0,011

Tablo 4-14: ITV CN değerleri ve alternatif ITV'lerin ITV_10faz ile örtüşen hacim yüzdeleri

Grup (n)	Alternatif hacimlerin ITV_10faz'a göre hesaplanan CN değerleri (ortalama±SD)			
	ITV_2faz	ITV_4faz	ITV_MIP	ITV_AIP
Tüm tümörler (15)	0,836±0,103	0,914±0,054	0,735±0,075	0,695±0,110
Grup A (6)	0,750±0,102	0,873±0,061	0,731±0,081	0,633±0,132
Grup B (9)	0,894±0,053	0,942±0,024	0,738±0,075	0,736±0,074
Grup (n)	Alternatif hacimlerin ITV_10faz ile örtüşen hacim değerlerinin % olarak ifadesi (ortalama± SD)			
	ITV_2faz	ITV_4faz	ITV_MIP	ITV_AIP
Tüm tümörler (15)	83,6±10,3	91,4±5,4	79,1±7,8	71,4±12,2
Grup A (6)	75,0±10,2	87,3±6,1	75,8±6,6	64,3±13,9
Grup B (9)	89,4±5,3	94,2±2,4	81,3±8,1	76,2±8,7

Tablo 4-15'te 15 hastaya ait PTV hacim değerleri görülmektedir. Alternatif PTV hacim değerlerinin her biri ayrı ayrı PTV_10faz ile karşılaştırıldı.

Tablo 4-15: PTV hacim değerleri

Hasta No	Referans Hacim (cm ³)	Alternatif Hacimler (cm ³)			
	PTV_10faz	PTV_2faz	PTV_4faz	PTV_MIP	PTV_AIP
1	52,7	47,7	50,5	46,5	45,5
2	43,6	39,2	41,2	40,7	34,6
3	134,2	121,7	127,3	110,7	110,0
4	35,3	33,6	33,6	34,8	31,5
5	59,5	57,4	58,0	61,7	59,8
6	128,8	115,9	120,8	101,7	95,9
7	36,8	34,7	35,4	31,1	29,1
8	13,7	11,5	12,5	11,4	8,3
9	25,6	24,6	24,9	19,5	18,1
10	17,5	13,4	15,4	14,9	14,3
11	50,2	41,8	47,5	44,8	42,1
12	59,3	53,6	56,8	51,2	50,3
13	30,8	24,8	27,6	27,4	19,9
14	28,9	27,0	27,8	25,4	26,8
15	6,3	5,8	6,0	7,4	5,2
ORTALAMA±SD	48,2±37,4	43,5±34,0	45,7±35,4	41,9±30,3	39,4±30,1
Medyan (Min.-Maks.)	36,8 (6,3-134,2)	34,7 (5,8-121,7) *p=0,001	35,4 (6,0-127,3) *p=0,001	34,8 (7,4-110,7) *p=0,002	31,5 (5,2-110,0) *p=0,001
*, alternatif hacimlerin ayrı ayrı referans hacim ile istatistiksel olarak karşılaştırması sonucu p değeri (Wilcoxon Signed-Rank Test)					

Tablo 4-16'da Grup A ve Grup B hastaları için PTV hacim değerleri görülmektedir. Gruplar içinde, alternatif PTV hacim değerleri her biri ayrı ayrı PTV_10faz ile karşılaştırıldı. Tablo 4-17'de 15 hasta ve Grup A, Grup B hastaları için

alternatif hacimlerin PTV_10faz'a göre CN değerleri ve alternatif hacimlerin PTV_10faz ile örtüşen hacim değerlerinin yüzdeleri görülmektedir.

Tablo 4-16: Grup A ve Grup B için PTV hacim değerleri

Grup (n)	PTV_10faz (cm ³)	PTV_2faz (cm ³)	PTV_4faz (cm ³)	PTV_MIP (cm ³)	PTV_AIP (cm ³)
Grup A (6)					
Ortalama ±SD	62,5±55,0	54,9±50,7	58,5±52,3	51,8±43,8	48,4±44,0
Medyan	40,5	33,3	37,6	36,1	31,0
Min.- Maks.	13,7-134,2	11,5-121,7	12,5-127,3	11,4-110,7	8,3-110,0
p değeri (PTV_10faz ile karşı.)	—	0,028	0,028	0,028	0,028
Grup B (9)					
Ortalama ±SD	38,7±17,4	36,0±16,0	37,1±16,7	35,4±16,8	33,4±16,7
Medyan	36,8	34,7	35,4	34,8	31,5
Min.- Maks.	6,3-59,5	5,8-57,4	6,0-58,0	7,4-61,7	5,2-59,8
p değeri (PTV_10faz ile karşı.)	—	0,008	0,008	0,038	0,011

Tablo 4-17: PTV CN değerleri ve alternatif PTV'lerin PTV_10faz ile örtüşen hacim yüzdeleri

Grup (n)	Alternatif hacimlerin PTV_10faz ile geometrik kapsama bilgisi için hesaplanan CN değerleri (ortalama±SD)			
	PTV_2faz	PTV_4faz	PTV_MIP	PTV_AIP
Tüm tümörler (15)	0,896±0,059	0,944±0,027	0,815±0,057	0,782±0,082
Grup A (6)	0,842±0,054	0,920±0,028	0,798±0,076	0,730±0,088
Grup B (9)	0,931±0,025	0,959±0,011	0,827±0,043	0,816±0,059
Grup (n)	Alternatif hacimlerin PTV_10faz ile örtüşen hacim değerlerinin % olarak ifadesi (ortalama± SD)			
	PTV_2faz	PTV_4faz	PTV_MIP	PTV_AIP
Tüm tümörler (15)	89,5±5,9	94,4±2,7	85,4±6,7	79,5±8,9
Grup A (6)	84,2±5,4	92,0±2,9	82,2±5,7	73,8±9,3
Grup B (9)	93,2±2,5	95,9±1,0	87,5±6,7	83,3±6,8

4.2.3. Farklı Hedef Hacim Tanımlama Stratejileri ile Elde Edilen PTV'ler için Yapılan SBRT Planlarının Karşılaştırılması

Tablo 4-18, Tablo 4-19 ve Tablo 4-20’de sırasıyla 15 hastanın tamamı, Grup A ve Grup B hastaları için alternatif PTV hacimleri ile optimize edilen planlarda PTV_10faz hacminin %99’unun ve %95’inin aldığı doz değerleri görülmektedir. Tüm hastalar için alternatif hacimlerden PTV_4faz en uygunu olsa da gruplara bakıldığında Grup A için PTV_4faz, Grup B için ise hem PTV_2faz hem de PTV_4faz uygun olmaktadır.

Grup A tümörleri için PTV_4faz optimizeli planlara ait veriler PTV_10faz optimizeli planlara ait verilerle karşılaştırıldı.

Grup B tümörleri için ise PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planlara ait veriler PTV_10faz optimizeli planlara ait verilerle karşılaştırıldı.

Tablo 4-18: Tüm hastalar için alternatif PTV hacimleri ile optimize edilen planlarda PTV_10faz’ın D95 ve D99 değerleri (=tanımlanan dozun % değeri)

Tüm Hastalar	PTV_2faz optimizeli plan	PTV_4faz optimizeli plan	PTV_MIP optimizeli plan	PTV_AIP optimizeli plan
D95 (cGy)				
Ortalama	5135 (%95,1)	5308 (%98,3)	4832 (%89,4)	4631 (%85,8)
SD	343,9	57,9	1192,8	850,8
Medyan (Min.-Maks.)	5255 (3989-5354)	5322 (5189-5359)	5166 (577-5524)	4996 (2231-5279)
D99 (cGy)				
Ortalama	4662 (%86,3)	4974 (%92,1)	4303 (%79,7)	3830 (%70,9)
SD	809,7	208,8	1184,3	1238,0
Medyan (Min.-Maks.)	4943 (1868-5173)	5083 (4457-5161)	4473 (336-5320)	4303 (903-4931)

Tablo 4-19: Grup A hastaları için alternatif PTV hacimleri ile optimize edilen planlarda PTV_10faz'ın D95 ve D99 değerleri (=tanımlanan dozun % değeri)

Grup A (6)	PTV_2faz optimizeli plan	PTV_4faz optimizeli plan	PTV_MIP optimizeli plan	PTV_AIP optimizeli plan
D95 (cGy)				
Ortalama	4888 (%90,5)	5252 (%97,3)	4344 (%80,4)	4072 (%75,4)
SD	454,7	54,0	1849,5	1140,7
Medyan (Min.-Maks.)	5067 (3989-5194)	5243 (5189-5329)	5125 (577-5194)	4227 (2231-5179)
D99 (cGy)				
Ortalama	4117 (%76,2)	4782 (%88,6)	3706 (%68,6)	3017 (%55,9)
SD	1109,7	212,0	1717,8	1641,2
Medyan (Min.-Maks.)	4519 (1868-4790)	4771 (4457-5095)	4375 (336-4863)	3054 (903-4931)

Tablo 4-20: Grup B hastaları için alternatif PTV hacimleri ile optimize edilen planlarda PTV_10faz'ın D95 ve D99 değerleri (=tanımlanan dozun % değeri)

Grup B (9)	PTV_2faz optimizeli plan	PTV_4faz optimizeli plan	PTV_MIP optimizeli plan	PTV_AIP optimizeli plan
D95 (cGy)				
Ortalama	5300 (%98,1)	5345 (%99,0)	5157 (%95,5)	5004 (%92,7)
SD	37,8	13,7	234,4	249,9
Medyan (Min.-Maks.)	5306 (5242-5354)	5348 (5317-5359)	5247 (4820-5524)	5053 (4596-5279)
D99 (cGy)				
Ortalama	5025 (%93,1)	5103 (%94,5)	4701 (%87,1)	4372 (%81,0)
SD	79,7	40,4	406,1	416,1
Medyan (Min.-Maks.)	4990 (4928-5173)	5109 (5045-5161)	4735 (4210-5320)	4410 (3467-4884)

Tablo 4-21'de, Grup A hastaları için yapılan PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planların PTV hacminin doz değerleri ve plan parametreleri görülmektedir.

Tablo 4-21: Grup A hastaları için PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda PTV doz değerleri ve plan parametreleri

Grup A (6)	PTV_10faz	PTV_4faz	PTV10faz vs PTV4faz
			p değeri
D1 (cGy)			
Ortalama ±SD	5808±42,6	5782±69	0,043
Medyan (Min.-Maks.)	5794 (5767-5887)	5774 (5681-5887)	
D99 (cGy)			
Ortalama ±SD	5225±75,3	5230±84,5	0,600
Medyan (Min.-Maks.)	5248 (5079-5287)	5248 (5073-5318)	
Dmean (cGy)			
Ortalama ±SD	5603±39,9	5596±42,3	0,588
Medyan (Min.-Maks.)	5586 (5574-5678)	5590 (5541-5665)	
HI			
Ortalama ±SD	0,084±0,014	0,082±0,017	0,136
Medyan (Min.-Maks.)	0,078 (0,075-0,111)	0,078 (0,056-0,107)	
CI			
Ortalama ±SD	1,162±0,096	1,161±0,077	0,345
Medyan (Min.-Maks.)	1,128 (1,081-1,343)	1,141 (1,086-1,296)	
R50			
Ortalama ±SD	4,26±0,62	4,43±0,81	0,080
Medyan (Min.-Maks.)	4,14 (3,64-5,14)	4,33 (3,63-5,65)	
D2cm (%)			
Ortalama ±SD	66,02±2,29	65,25±2,42	0,173
Medyan (Min.-Maks.)	65,61 (63,02-69,89)	65,44 (62,35-68,28)	

Tablo 4-22’de, Grup B hastaları için yapılan PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planların PTV hacminin doz değerleri ve plan parametreleri görülmektedir.

Tablo 4-22: Grup B hastaları için PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda PTV doz değerleri ve plan parametreleri

Grup B (9)	PTV_10faz	PTV_2faz	PTV_4faz	PTV10faz vs PTV2faz	PTV10faz vs PTV4faz
				p değeri	p değeri
D1 (cGy)					
Ortalama ±SD	5908±117,9	5898±103,8	5909±110,3	0,594	0,678
Medyan (Min.-Maks.)	5917 (5710-6112)	5899 (5778-6077)	5898 (5798-6171)		
D99 (cGy)					
Ortalama ±SD	5220±61,0	5230±40,8	5224±36,8	0,594	0,944
Medyan (Min.-Maks.)	5246 (5112-5287)	5248 (5150-5268)	5237 (5167-5269)		
Dmean (cGy)					
Ortalama ±SD	5638±52,5	5633±51,3	5640±40,9	0,515	0,314
Medyan (Min.-Maks.)	5634 (5547-5720)	5621 (5575-5728)	5623 (5590-5707)		
HI					
Ortalama ±SD	0,101±0,024	0,099±0,020	0,100±0,020	0,594	0,858
Medyan (Min.-Maks.)	0,102 (0,063-0,143)	0,095 (0,077-0,131)	0,094 (0,081-0,145)		
CI					
Ortalama ±SD	1,249±0,100	1,190±0,075	1,238±0,045	0,859	0,953
Medyan (Min.-Maks.)	1,242 (1,122-1,465)	1,220 (1,148-1,387)	1,241 (1,183-1,297)		
R50					
Ortalama ±SD	4,51±0,51	4,56±0,50	4,48±0,47	0,109	0,528
Medyan (Min.-Maks.)	4,54 (3,61-5,53)	4,53 (3,72-5,62)	4,48 (3,68-5,47)		
D2cm (%)					
Ortalama ±SD	65,03±4,86	64,80±4,32	66,29±2,81	0,953	0,139
Medyan (Min.-Maks.)	65,43 (55,72-72,76)	65,04 (55,5-70,61)	67,28 (60,06-68,93)		

Tablo 4-23'te Grup A hastaları için yapılan PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğere ait doz değerleri görülmektedir.

Tablo 4-23: Grup A hastaları için PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğere ait doz değerleri

Grup A (6)	PTV_10faz	PTV_4faz	PTV10faz vs PTV4faz
			p değeri
V5 (%)			
Ortalama ±SD	21,66±4,18	21,30±4,55	0,116
Medyan (Min.-Maks.)	20,06 (15,70-26,48)	20,62 (14,68-26,83)	
V20 (%)			
Ortalama ±SD	5,18±3,74	5,08±3,70	0,249
Medyan (Min.-Maks.)	3,46 (2,01-10,97	3,43 (1,83-10,56)	
V30 (%)			
Ortalama ±SD	3,05±2,41	2,96±2,36	0,080
Medyan (Min.-Maks.)	1,83 (1,17-7,03)	1,81 (1,01-6,74)	
Dmean (cGy)			
Ortalama ±SD	433,5±167,3	424,5±169,8	0,043
Medyan (Min.-Maks.)	356 (290-659)	347 (274-6479	
D1500cc (cGy)			
Ortalama ±SD	201,8±136,2	196,1±133,5	0,225
Medyan (Min.-Maks.)	143 (89-404)	141 (88-408)	
D1000cc (cGy)			
Ortalama ±SD	381,5±163,3	379,2±163,6	0,752
Medyan (Min.-Maks.)	338 (190-597)	341 (171-604)	

Tablo 4-24'te Grup B hastaları için yapılan PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğere ait doz değerleri görülmektedir.

Tablo 4-24: Grup B hastaları için PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğere ait doz değerleri

Grup B (9)	PTV_10faz	PTV_2faz	PTV_4faz	PTV10faz vs PTV2faz	PTV10faz vs PTV4faz
				p değeri	p değeri
V5 (%)					
Ortalama ±SD	15,06±3,26	14,88±3,27	14,86±3,35	0,139	0,260
Medyan (Min.-Maks.)	15,60 (7,40-18,92)	15,87 (7,28-19,00)	16,03 (6,96-18,95)		
V20 (%)					
Ortalama ±SD	4,75±2,10	4,53±2,01	4,59±2,02	0,008	0,018
Medyan (Min.-Maks.)	4,66 (1,01-8,74)	4,54 (0,97-8,44)	4,57 (0,98-8,39)		
V30 (%)					
Ortalama ±SD	2,45±0,97	2,32±0,87	2,36±0,94	0,008	0,008
Medyan (Min.-Maks.)	2,57 (0,57-3,96)	2,41 (0,54-3,69)	2,42 (0,54-3,84)		
Dmean (cGy)					
Ortalama ±SD	346,2±97,6	337,5±93,8	340,0±96,0	0,007	0,007
Medyan (Min.-Maks.)	353 (142-504)	347 (140-491)	348 (140-496)		
D1500cc (cGy)					
Ortalama ±SD	118,5±84,5	114,0±80,7	115,2±82,7	0,018	0,017
Medyan (Min.-Maks.)	116 (12-237)	113 (11-228)	111 (12-237)		
D1000cc (cGy)					
Ortalama ±SD	247,3±124,8	244,4±124,7	246,2±126,8	0,122	0,461
Medyan (Min.-Maks.)	305 (34-376)	298 (33-377)	305 (34-381)		

Tablo 4-25 ve Tablo 4-26’da Grup A hastaları için yapılan PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğer dışındaki diğer kritik organlara ait maksimum [Dmax (cGy)] ve ortalama [Dmean (cGy)] doz değerleri görülmektedir.

Tablo 4-25: Grup A hastaları için PTV_10faz ve PTV_4faz optimize edilmiş planlarda akciğer dışındaki diğer kritik organlara ait Dmax (cGy) değerleri

Grup A (6)	PTV_10faz	PTV_4faz	PTV10faz vs PTV4faz
			p değeri
Spinal Kord			
Ortalama ±SD	1092,1±351,5	1167,3±455,2	0,463
Medyan (Min.-Maks.)	1159 (558-1469)	1236 (477-1730)	
Spinal Kord 1,2 cc			
Ortalama ±SD	863,0±285,4	875,5±311,0	0,917
Medyan (Min.-Maks.)	937 (393-1169)	984 (351-1170)	
Kalp			
Ortalama ±SD	1881,5±964,7	1801,3±1009,8	0,08
Medyan (Min.-Maks.)	1894 (710-3011)	1826 (557-2952)	
Özofagus			
Ortalama ±SD	1610,8±745,9	1532,8±763,3	0,345
Medyan (Min.-Maks.)	1654 (726-2638)	1554 (442-2462)	
Aort			
Ortalama ±SD	2241,5±1181,6	2126,8±1169,8	0,116
Medyan (Min.-Maks.)	2944 (590-3069)	2743 (378-3026)	
Trakea			
Ortalama ±SD	210,3±274,8	177,3±223,9	0,593
Medyan (Min.-Maks.)	50 (17-624)	50 (17-512)	
Sağ Bronş			
Ortalama ±SD	1028,2±883,7	981,0±904,0	0,600
Medyan (Min.-Maks.)	760 (282-2604)	691 (272-2679)	
Sol Bronş			
Ortalama ±SD	975,5±1184,2	949,8±1193,1	0,172
Medyan (Min.-Maks.)	378 (73-2809)	315 (68-2753)	

Tablo 4-26: Grup A hastaları için PTV_10faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğer dışındaki diğer kritik organlara ait Dmean (cGy) değerleri

Grup A (6)	PTV_10faz	PTV_4faz	PTV10faz vs PTV4faz
			p değeri
Kalp			
Ortalama ±SD	392,0±233,0	380,2±229,9	0,058
Medyan (Min.-Maks.)	380 (78-739)	368 (74-740)	
Özofagus			
Ortalama ±SD	297,3±190,9	294,8±203,2	0,674
Medyan (Min.-Maks.)	306 (82-561)	301 (75-588)	
Aort			
Ortalama ±SD	390,2±298,1	372,8±289,5	0,043
Medyan (Min.-Maks.)	356 (68-838)	336 (57-808)	
Trakea			
Ortalama ±SD	33,5±35,8	30,0±29,6	0,180
Medyan (Min.-Maks.)	17 (6-94)	17 (6-74)	
Sağ Bronş			
Ortalama ±SD	425,5±534,3	434,6±554,0	0,450
Medyan (Min.-Maks.)	180 (45-1385)	183,0 (42-1438)	
Sol Bronş			
Ortalama ±SD	435,8±546,4	433,0±548,7	0,344
Medyan (Min.-Maks.)	138 (26-1170)	131 (25-1144)	

Tablo 4-27 ve Tablo 4-28’de Grup B hastaları için yapılan PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğer dışındaki diğer kritik organlara ait maksimum [Dmax (cGy)] ve ortalama [Dmean (cGy)] doz değerleri görülmektedir.

Tablo 4-27: Grup B hastaları için PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimize edilmiş planlarda akciğer dışındaki diğer kritik organlara ait Dmax (cGy) değerleri

Grup B (9)	PTV_10faz	PTV_2faz	PTV_4faz	PTV10faz vs PTV2faz	PTV10faz vs PTV4faz
				p değeri	p değeri
Spinal Kord					
Ortalama ±SD	1186,5±329,4	1229,6±396,6	1187,1±324,1	0,260	0,953
Medyan (Min.-Maks.)	1115 (791-1608)	1191 (744-1751)	1155 (707-1626)		
Spinal Kord 1,2 cc					
Ortalama ±SD	871,4±189,8	912,5±217,6	865,6±201,4	0,208	0,767
Medyan (Min.-Maks.)	880 (592-1124)	990 (592-1270)	937 (511-1074)		
Kalp					
Ortalama ±SD	264,8±497,6	294,1±578,7	286,2±559,7	0,865	0,778
Medyan (Min.-Maks.)	69 (26-1563)	66 (25-1808)	68 (25-1751)		
Özofagus					
Ortalama ±SD	1541,5±762,4	1532,3±645,4	1578,4±660,4	0,767	0,314
Medyan (Min.-Maks.)	1497 (7632581)	1323 (795-2598)	1512 (840-2586)		
Aort					
Ortalama ±SD	1350,4±795,8	1272±732,3	1381,1±743,7	0,441	0,515
Medyan (Min.-Maks.)	1153 (627-3213)	1272 (736-3157)	1300 (715-3218)		
Trakea					
Ortalama ±SD	1731,5±982,9	1743,9±982,7	1730,9±955,2	0,678	1,000
Medyan (Min.-Maks.)	2070 (94-2688)	1977 (95-2798)	1913 (91-2897)		
Sağ Bronş					
Ortalama ±SD	1153,0±816,9	1086,7±836,7	1143,2±829,8	0,066	0,441
Medyan (Min.-Maks.)	1043 (193-2372)	1005 (192-2416)	1240 (191-2404)		
Sol Bronş					
Ortalama ±SD	912,8±768,3	910,1±826,8	933,4±799,4	0,677	0,484
Medyan (Min.-Maks.)	741 (119-2658)	716 (115-2801)	738 (112-2778)		

Tablo 4-28: Grup B hastaları için PTV_10faz, PTV_2faz ve PTV_4faz optimizeli planlarda akciğer dışındaki diğer kritik organlara ait Dmean (cGy) değerleri

Grup B (9)	PTV_10faz	PTV_2faz	PTV_4faz	PTV10faz vs PTV2faz	PTV10faz vs PTV4faz
				p değeri	p değeri
Kalp					
Ortalama ±SD	30,1±41,4	31,1±45,7	30,8±43,8	0,527	0,763
Medyan (Min.-Maks.)	20 (5-138)	19 (5-151)	19 (5-145)		
Özofagus					
Ortalama ±SD	210,1±116,1	205,1±108,7	208,7±110,7	0,213	1,000
Medyan (Min.-Maks.)	205 (55-401)	200 (52-386)	195 (58-384)		
Aort					
Ortalama ±SD	165,0±134,5	165,4±137,4	162,4±134,1	0,859	0,441
Medyan (Min.-Maks.)	125 (55-494)	127 (66-509)	122 (71-498)		
Trakea					
Ortalama ±SD	433,1±333,6	434,8±318,2	436,0±326,2	0,944	0,484
Medyan (Min.-Maks.)	320 (17-964)	337 (17-910)	331 (17-944)		
Sağ Bronş					
Ortalama ±SD	361,0±261,3	343,4±267,2	349,4±265,9	0,038	0,260
Medyan (Min.-Maks.)	282 (70-840)	251 (69-815)	286 (63-891)		
Sol Bronş					
Ortalama ±SD	256,1±231,2	241,4±227,8	246,6±228,9	0,018	0,173
Medyan (Min.-Maks.)	187 (39-768)	190 (38-738)	163 (37-737)		

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri SBRT planlaması için, hastaya özgü tümör hareketi belirlenerek her hasta için kişiselleştirilmiş ITV tanımlanmasında 4B-BT taramasının kullanılması önerilmektedir. 4B-BT ile 10 solunum fazlarında çoklu BT görüntüleri elde edilir. Bireyselleştirilmiş ITV oluşturmak için 4B-BT verilerini kullanmanın birkaç yöntemi vardır. Altın standart yöntem, tüm solunum fazlarına ait BT görüntülerinde GTV hacimlerinin konturlanarak birleştirilmesidir. 10 fazda GTV konturlamanın zaman alıcı olması, artan iş yükü nedeniyle özellikle yoğun kliniklerde dezavantaj olmaktadır. Diğer yöntemler ise, 4B-BT görüntülerinden elde edilen ortalama yoğunluk projeksiyon (AIP) ve maksimum yoğunluk projeksiyon (MIP) 3B-BT veri setlerinde ITV tanımlanmasıdır. Bu yöntemlerden başka, farklı birkaç solunum fazlarında, örneğin maksimum inspirasyon (%0 solunum fazı) ve maksimum ekspirasyon (%50 solunum fazı) fazlarında konturlanan GTV'lerin birleştirilmesiyle ya da bu iki uç solunum fazına ek olarak %20 ve %70 solunum fazlarında çizilen GTV'ler de dahil edilerek ITV oluşturulabilir. Günümüze kadar, az sayıda çalışma alternatif ITV tanımlama yöntemlerini altın standart yöntemine göre karşılaştırmıştır.

Bu çalışmada, akciğer SBRT tedavilerinde 4B-BT ile elde edilen 10 solunum fazına ait veri setlerinin her birinde GTV konturlamanın getirdiği iş yükünü azaltmak için alternatif hedef tanımlama stratejilerinin uygunluğu ve bu yöntemlerin dozimetrik etkileri araştırıldı.

Araştırmamız, öncelikle **5 sn periyotla superior-inferior yönde $\pm 1,5$ cm genlikle hareket eden, 1 cm ve 4 cm çapında** doku eşdeğeri tümörler içeren akciğer fantomu kullanılarak yapıldı. Klinik çalışmada ise akciğer kanseri tanılı **15 hastanın** 4B-BT görüntüleri kullanıldı.

5.1. Fantom Çalışması

Fantomda 1 cm çapındaki tümör için oluşturulan ITV_10faz ve PTV_10faz hacimlerinin gerçek değerleri sırasıyla; **6,7 cm³** ve **24,1 cm³**'tür. Bu değerlere en yakın olan alternatif hacimler ise **6,3 cm³** ve **23,4 cm³** değerleri ile ITV_4faz ve PTV_4faz'dır. 4 cm çapındaki tümör için oluşturulan ITV_10faz ve PTV_10faz hacimlerinin gerçek değerleri ise sırasıyla; **53,3 cm³** ve **105,3 cm³**'dir. Bu değerlere en yakın olan alternatif hacimler ise **50,0 cm³** ve **100,4 cm³** değerleri ile ITV_4faz ve PTV_4faz'dır. ITV_MIP

ve PTV_MIP değerleri, her iki tümör boyutu için referans hacim değerlerine ikinci olarak yakındır. 1 cm çapındaki tümör için elde edilen ITV ve PTV hacimlerinin gerçek değerlerinin sıralaması 10faz>4faz>MIP>AIP>2faz şeklinde olup; 4 cm çapındaki tümör için ise bu sıralama 10faz>4faz>MIP>2faz>AIP şeklindedir.

1 cm çapındaki tümöre ait **2faz, 4faz, MIP, AIP** görüntülerinden elde edilen alternatif ITV hacimlerin ITV_10faz'a göre CN değerleri sırasıyla 0,597; 0,940; 0,717; 0,701; alternatif PTV hacimlerinin PTV_10faz'a göre CN değerleri ise sırasıyla **0,813; 0,971; 0,846; 0,817** olarak hesaplandı. 4 cm çapındaki tümöre ait **2faz, 4faz, MIP, AIP** görüntülerinden elde edilen alternatif ITV hacimlerin ITV_10faz'a göre CN değerleri sırasıyla 0,899; 0,938; 0,932; 0,867; alternatif PTV hacimlerinin PTV_10faz'a göre CN değerleri ise sırasıyla **0,936; 0,953; 0,946; 0,901** olarak hesaplandı. Her iki tümör boyutu için, alternatif hacimlerin referans hacimler ile örtüşen hacimlerin % olarak hesaplanan değerleri CN ile paralellik göstermekte olup, CN değerlerinin sıralaması gerçek hacim değerleri sıralamasıyla aynıdır. PTV hacimlerinin CN değerleri, ITV hacimlerinin CN değerlerinden daha yüksek bulundu. Set-up marjı, alternatif hacimlerin referans hacim ile uyumluluğunu artırarak, bu hacimlerin kullanılabilirliğini olumlu yönde etkilemektedir. 2faz, MIP ve AIP görüntülerinde konturlanan alternatif hacimlerin CN değerleri hedef çapı arttıkça artmaktadır. **Artan hedef çapı ile birlikte, bu alternatif hacimler referans hacim ile daha iyi uyum göstermektedirler.**

Mohatt ve ark. (88)'nin çalışmasında 4B-BT görüntüleri ile elde edilen 10 fazda çizilen altın standart PTV ile 4 alternatif PTV'leri karşılaştırmışlardır. 4 sn periyotla superior-inferior yönde $\pm 0,5$ ile ± 2 cm arasında 4 farklı genlikte hareket edebilen, 3 cm çapında tümör içeren fantom kullanmışlardır. Çalışmada; 4 alternatif PTV; 1) 3 boyutlu helikal BT taramasıyla tanımlanan GTV'ye aksiyel düzlemde 5 mm, superior-inferior yönde 10 mm marj verilerek (FB); 2) %0 ve %50 fazlardaki GTV'ler ile FB hacminin füzyonu yapılarak elde edilen ITV'ye 5 mm marj verilerek (FBAug); 3) AIP ve 4) MIP üzerinden oluşturulan ITV'ye 5 mm marj verilerek oluşturulmuştur. $\pm 1,5$ cm genlikle hareket için; fantomda 10fazda çizilen altın standart PTV'ye göre hacim oranları FB, FBAug, AIP ve MIP için sırasıyla 0,52; 0,95; 0,86 ve 1,02 olarak bulunmuştur. Hacim sıralaması ise MIP>10faz> FBAug>AIP>FB'dir. $\pm 1,5$ cm genlikle hareket için, iki hacmin örtüşme boyutunu veren "Dice" analizi sonucunda, Dice benzerlik katsayısı AIP için 0,864; MIP için 0,894 olarak bulunmuştur. MIP hedef tanımlama yönteminin, altın

standart ile %2 uyum içerisinde olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda, 4 cm tümör için 10fazda çizilen altın standart PTV'ye göre hacim oranları AIP ve MIP için sırasıyla 0,90 ve 0,95 olarak bulundu. AIP ve MIP için hesaplanan PTV-CN değerleri sırasıyla 0,901 ve 0,946 olarak bulundu. MIP yöntemi ile çizilen hacmin, altın standart hacme göre farkını %5 bulduk.

Borm ve ark. (89); hedef hacim tanımlamada MIP-BT ve AIP-BT görüntülerinin 10faza göre kullanılabilirliğini hem hasta hem de fantom çalışması yaparak araştırmışlardır. 3 boyutlu olarak hareket edebilen, mantardan oluşan programlanabilir fantoma 1 ve 2 cm çapında su eşdeğeri (RW3) maddeden tümörler yerleştirilmiştir. 5 mm'den büyük tümör hareketi olan 10 hastanın solunum paternleri fantomda simüle edilmiştir. ITV_{MIP} ve ITV_{AIP} hacimleri ITV_{10} ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az bulunmuştur. 1 cm çapındaki tümör boyutu için MIP ve AIP için hesaplanan CN değerleri ortalaması sırasıyla 0,77 ve 0,77; 2 cm çapındaki tümör boyutu için ise 0,89 ve 0,89 olarak hesaplanmıştır. CN değerleri hedef çapı arttıkça artmıştır. Araştırma sonucumuzda, 1 cm çapındaki tümör için MIP ve AIP için hesaplanan $ITV-CN$ değerleri sırasıyla 0,717 ve 0,701; 4 cm çapındaki tümör için ise 0,932 ve 0,867 olarak bulundu. Çalışmamızda da artan tümör çapı ile birlikte CN değerlerinin arttığı gözlemlendi.

Underberg ve ark (90); ITV elde etmek için MIP kullanımını araştırmışlardır. 3 cm çapında silikon yapı tümör olarak belirlenmiş ve insan benzeri fantomun sol tarafına yerleştirilmiştir. Fantom superior-inferior yönde yaklaşık 1,5 cm hareket etmektedir. Fantomun 4B-BT görüntüleri aksiyel cine modda elde edilmiştir. Tümör MIP görüntülerinde konturlanmış ve manuel olarak 10 fazda konturlanan ITV_{10faz} ile karşılaştırılmıştır. ITV_{10FAZ} ve ITV_{MIP} , hacimleri sırasıyla 22,8 cc ve 21,9 cc olarak bulunmuştur. ITV_{10FAZ} ve ITV_{MIP} oranı 1,04'tür. Çalışmamızda, 4 cm tümör için ITV_{10FAZ} ve ITV_{MIP} oranı 1,07 olarak bulundu.

1 cm çapındaki tümör için PTV_2faz, PTV_4faz, PTV_MIP, PTV_AIP optimizeli planlarda **PTV_10faz**'ın aldığı **D99** ve **D95** değerleri sırasıyla; %86,9; **%96,8**; %87,1; %81,5 ve %94,3; **%99,4**; %94,7; %92,3 olarak bulundu. PTV_4faz optimizeli planda PTV_10faz'ın D95'i ile RTOG protokollerinde PTV'nin almasını önerdiği değer (%100) arasında %0,6 fark vardır. Ancak; PTV_2faz, PTV_MIP, PTV_AIP optimizeli planlar için bu fark %3'ten fazla olmaktadır. PTV_4faz optimizeli planda, PTV_10faz'ın D99'u protokolde önerilen minimum değerden (%90) fazla doz

olarak kriteri sağlamaktadır. PTV_2faz, PTV_MIP, PTV_AIP optimize planlarda bu kriter sağlanamamaktadır. **Bu sonuçlar CN değerleri ile birlikte analiz edildiğinde; 1 cm çapındaki tümör için, PTV_4faz'ın PTV_10faz'a en uygun alternatif hacim olduğu görülmektedir.**

4 cm çapındaki tümör için PTV_2faz, PTV_4faz, PTV_MIP, PTV_AIP optimize planlarda **PTV_10faz'ın aldığı D99 ve D95 değerleri** sırasıyla; %93,6; **%94,9** %94,1; %90,5 ve %98,3; **%98,8**; %98,6; %96,9 olarak bulundu. 4 alternatif hacim ile optimize edilen planlarda PTV_10faz'ın D95'i ile RTOG protokollerinde PTV'nin almasını önerdiği değer (%100) arasında fark %3,1'den fazla olmamaktadır. PTV_AIP optimize planda %3,1 ile en fazla fark elde edilirken; PTV_4faz optimize planda %1,2 ile en az fark elde edildi. 4 alternatif hacim ile optimize edilen planlarda PTV_10faz'ın D99'u protokolde önerilen minimum değerden (%90) fazla doz olarak kriteri sağlamaktadır. **Bu sonuçlar CN değerleri ile birlikte analiz edildiğinde; 4 cm çapındaki tümör için, 4 alternatif hedef hacmin de PTV_10faz'a uygun olduğu görülmektedir.**

1 cm çapındaki tümör için yapılan SBRT planlarında HI değerleri (aralık: 0,072-0,120) benzer bulundu. CI (aralık:1,160-1,260) ve R50 (aralık:4,99-5,57) değerlerinin hedef hacim küçüldükçe arttığı görülmekle birlikte benzer olduğu söylenebilir. D2cm değerleri (aralık: %61,3-%63,9) ise benzerdir. 4 cm çapındaki tümör için ise HI (tümü için 0,080); CI (aralık:1,090-1,110); R50 (aralık:3,95-4,01) ve D2cm (aralık: %67,1-%67,8) değerleri oldukça benzer bulundu.

1 cm ve 4 cm çapındaki tümör için yapılan alternatif hedef hacim optimize 4 SBRT planlarındaki akciğerin V5, V20, V30 değerleri ile referans hacim optimize plandaki bu değerler karşılaştırıldığında fark %1'den az olmaktadır. Dmean, D1500cc ve D1000cc değerleri ise birbirine yakın bulundu.

Alternatif hedef hacim tanımlama stratejileri ile oluşturulan PTV'lerle optimize edilen planlarda dozimetrik parametreler benzerdir.

Fantom çalışmasına göre, tümör çapı arttıkça, alternatif hacimlerin altın standarda göre uyumlulukları artmaktadır. Ancak; 2faz, MIP ve AIP'in hedef hacim tanımlamada kullanılması güvenilir olarak önerilemez. **Her iki tümör boyutu için 4 faz'ın kullanımı, altın standarda göre en uyumlu sonuçları vermektedir.**

Her iki tümör için; alternatif hacim optimizeli SBRT planlarının 2B doz dağılımlarının fantom hareket halinde iken geçerliliğini kontrol etmek için, film dozimetrisi yöntemiyle tümör merkezi boyunca elde edilen doz dağılımları referans hacim optimizeli SBRT planlarının ölçülen dağılımlarıyla karşılaştırıldı. Bu analizden önce TPS hesaplarının kontrolü ve hareketin doz dağılımına etkisi araştırıldı. PTV_10faz optimizeli planın fantom hareketsiz iken ışınlanmasıyla film ile elde edilen doz dağılımının TPS’te hesaplanan dağılımla karşılaştırılması sonucunda, **1 cm** çapındaki tümör için **%3-3 mm** kriterine göre gamma index değeri **%97,3**; **4 cm** çapındaki tümör için ise **%92** olarak bulundu. Ölçülen ve hesaplanan dağılımların Target-Gun (TG) ve Left-Right (LR) yönünde profilleri birbirleriyle uyum içinde olduğu görüldü.

PTV_10faz optimizeli planların fantom hareketli ve hareketsiz durumda ışınlanmasıyla film ile elde edilen dağılımların birbirleriyle karşılaştırılması sonucunda **1 cm** çapındaki tümör için **%3-3 mm** kriterine göre gamma index değeri **%62,1**; **4 cm** çapındaki tümör için ise **%63,7** olarak bulundu.

1 cm çapındaki tümör için, fantom hareketli ve hareketsiz iken ölçülen doz dağılımlarının TG yönünde profil karşılaştırılmasında; merkezden 10 mm’ye (hedef yarıçapı+0,5 mm setup marjı=10 mm) kadar, hareketli ve hareketsiz koşullar altında alınan dozlar uyum içindedir. 10 mm’den 25 mm’ye (10 mm+hareket genliği) kadar; hareketli koşullar altında alınan doz, hareketsiz koşullar altında olduğundan daha düşüktür. Hareket genliği mesafesinde olan bu doz düşüklüğünde en fazla fark **%40** olmaktadır. PTV (25 mm’den sonrası) dışında, hareketli koşullar altında alınan doz, hareketsiz koşullar altında alından daha fazla olmaktadır. Hareketli ve hareketsiz koşullarda, LR yönünde profiller birbirleriyle uyumludur.

4 cm çapındaki tümör için, fantom hareketli ve hareketsiz iken ölçülen doz dağılımlarının TG yönünde profil karşılaştırılmasında; merkezden 25 mm’ye (hedef yarıçapı+0,5 mm setup marjı=25 mm) kadar, hareketli ve hareketsiz koşullar altında alınan dozlar uyum içindedir. 25 mm’den 40 mm’ye (25 mm+hareket genliği) kadar; hareketli koşullar altında alınan doz, hareketsiz koşullar altında olduğundan daha düşüktür. Hareket genliği mesafesinde olan bu doz düşüklüğü bölgesinde en fazla fark **%49,1** olmaktadır. PTV (40 mm’den sonrası) dışında, hareketli koşullar altında alınan

doz, hareketsiz koşullar altında alınandan daha fazla olmaktadır. Hareketli ve hareketsiz koşullarda, LR yönünde profiller birbirleriyle uyumludur.

Yang ve ark. (91) superior-inferior yönde ± 2 , ± 5 ve ± 10 mm genliklerde hareket eden CIRS dinamik toraks fantom (008A) kullanarak solunum hareketinin neden olduğu belirsizlikleri araştırmışlardır. Çalışmada, 4B-BT-MIP ile 3 cm çapındaki hedef için ITV tanımlandıktan sonra IMRT, VMAT ve tomoterapi planları oluşturulmuştur. Hareketli ve hareketsiz koşullarda Gafkromik EBT3 film ile elde edilen doz dağılımlarının birbirleriyle karşılaştırılması sonucunda, 10 mm genlikteki harekette tomoterapi, IMRT ve VMAT planları için ITV marjında doz farkı sırasıyla; %18,03; %11,57 ve %15,02 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, 4 cm çapındaki tümör için yapılan IMAT planının EBT3 film ile elde edilen sonucuna göre, hareket marjında doz farkı %49,1 olarak bulundu.

Hareket genliği fazla olduğunda, ITV marjında doz düşüklüğü fazla olmaktadır. Doz farkı, “interplay” etkiden ya da doz bulanıklığından kaynaklanabilir. Amaç GTV (0,5 mm set-up marjıyla)’yi ışınlamak olduğundan GTV’de bir doz düşüşü olmamaktadır. Eğer hareket büyüklüğü belirlenmeyip, hareket için sadece popülasyon marjı verilerek oluşturulan PTV ile plan yapıp ışınlansaydı, doz düşüklüğü GTV bölgesinde de olabilirdi. Boopathy ve ark. (92); akciğer tümörü hareketinin, VMAT tedavi tekniği ile verilen doz dağılımına etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın neticesinde, solunum yönetimi teknikleri uygulanmazsa, akciğer kanseri için VMAT tekniğinde hedef hacimde doz düşüklüğünün olabileceği gösterilmiştir. Büyük hareket varlığında, çalışmamızda elde ettiğimiz doz dağılımlarda görüldüğü gibi PTV dışında doz planlandığından fazla olmaktadır. Solunumdan kaynaklanan büyük hareket genliği varlığında, sağlıklı dokuları korumak için “gating” yöntemi tercih edilebilir.

1 cm çapındaki tümör için; PTV_2faz, **PTV_4faz**, PTV_MIP, PTV_AIP optimizeli planların film ile elde edilen doz dağılımının her birisinin ayrı ayrı PTV_10faz optimizeli planın film ile elde edilen doz dağılımı ile karşılaştırılması sonucunda; **%3-3 mm** kriterine göre gamma index değerleri sırasıyla; %87,5; **%95,4**; %80,2; %59,8 olarak bulundu. **Merkezi ekseninde TG ve LR yönünde profil karşılaştırılmasında, PTV_10faz ile en uyumlu sonuçlar PTV_4faz ile elde edildi.**

4 cm çapındaki tümör için; **PTV_2faz, PTV_4faz, PTV_MIP, PTV_AIP** optimizeli planların film ile elde edilen doz dağılımının her birisinin ayrı ayrı

PTV_10faz optimize edilmiş planın film ile elde edilen doz dağılımıyla karşılaştırılması sonucunda; **%3-3 mm** kriterine göre gamma index değerleri sırasıyla; **%90,1; %97,4; %97,6; %94,9** olarak bulundu. **Merkezi ekseninde TG ve LR yönünde profil karşılaştırılmasında, PTV_10faz ile en uyumlu sonuçlar PTV_4faz ve PTV_MIP ile elde edilmekle birlikte, PTV_2faz ve PTV_AIP sonuçları da PTV_10faz ile uyumludur.**

Fantom çalışmasına göre her iki tümör boyutu için 4faz'ın kullanımının, altın standarda göre en uyumlu olduğu sonucu, film dozimetrisi yöntemiyle doğrulandı.

5.2. Hasta Çalışması

Çalışmamızdaki 15 hasta için left-right (LR), anterior-posterior (AP), superior-inferior (SI) yönünde ortalama tümör hareketi sırasıyla; $0,15 \pm 0,11$ cm; $0,29 \pm 0,23$ cm; $0,64 \pm 0,64$ cm; 3 boyutlu hareketi (M) ise $0,75 \pm 0,64$ cm olarak bulundu. Hareket SI yönünde, LR ($p=0,003$) ve AP ($p=0,010$) yönündeki hareketten büyüktür. AP yönündeki tümör hareketi ise LR yönündeki tümör hareketinden istatistiksel olarak büyüktür ($p=0,019$). Tümörleri alt lobda olan hastalar grup A, üst lobda olanlar ise grup B olarak isimlendirildi.

Grup A hastaları için LR, AP, SI yönünde ortalama tümör hareketi sırasıyla; $0,20 \pm 0,13$ cm; $0,47 \pm 0,26$ cm; $1,32 \pm 0,46$ cm; 3 boyutlu hareketi (M) ise $1,45 \pm 0,42$ cm olarak bulundu. SI yönündeki tümör hareketi, hem LR ($p=0,027$) hem de AP ($p=0,027$) yönündeki tümör hareketinden istatistiksel olarak büyüktür. AP yönündeki tümör hareketi ise LR yönündeki tümör hareketinden büyüktür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,109$).

Grup B hastaları için LR, AP, SI yönünde ortalama tümör hareketi sırasıyla; $0,11 \pm 0,08$ cm; $0,17 \pm 0,09$ cm; $0,19 \pm 0,06$ cm; 3 boyutlu hareketi (M) ise $0,29 \pm 0,09$ cm olarak bulundu. Grup B hastaları için, SI yönündeki tümör hareketi LR ($p=0,027$) yönündeki hareketten istatistiksel olarak büyüktür. SI yönündeki tümör hareketi AP ($p=0,317$) yönündeki tümör hareketinden büyüktür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. AP yönündeki tümör hareketi ise LR yönündeki tümör hareketinden büyüktür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,096$).

Grup A hastalarının SI, AP yönündeki tümör hareketi ile 3 boyutlu hareketinin büyüklüğü, Grup B hastalarının hareketinden büyüktür. Fark istatistiksel olarak

anlamlıdır ($p=0,001$; $p=0,019$; $p=0,001$). Ancak, iki grup arasında LR yönündeki hareket farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,187$).

Li ve ark. (93), KHDAK'lerinde 3B-BT ve 4B-BT ile elde ettikleri PTV'lerin konumsal ve hacimsel farklılıklarını karşılaştırdıkları çalışmada, hastaları tümör yerleşimi bakımından iki gruba ayırmışlardır. Çalışmada, alt ve orta lob yerleşimli tümörlerde (16); LR, AP, kranial-kaudal (CC) yönündeki ortalama tümör hareketi ve 3 boyutlu tümör hareketi sırasıyla $2,0\pm1,6$ mm; $2,3\pm0,8$ mm; $7,1\pm4$ mm ve $8,1\pm3,6$ mm olarak bulunmuştur. CC yöndeki tümör hareketi LR ($p=0,002$) ve AP ($p=0,001$) yöndeki hareketten anlamlı olarak büyüktür. Üst lob yerleşimli tümörlerde (12) ise; LR, AP, CC yönündeki ortalama tümör hareketi ve 3 boyutlu tümör hareketi sırasıyla; $1,4\pm0,8$ mm; $2,0\pm1,3$ mm; $1,7\pm1,6$ mm ve $3,2\pm1,8$ mm olarak bulunmuştur. AP yöndeki tümör hareketi LR ($p=0,119$) ve CC ($p=0,079$) yöndeki hareketten büyüktür. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada, alt-orta yerleşimli tümörlerin CC yöndeki hareketi, üst lob yerleşimli tümörlerin CC yöndeki hareketinden anlamlı olarak büyük bulunmuştur ($p>0,001$). LR ($p=0,486$) ve AP ($p=0,089$) yöndeki hareket büyüklükleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Ge ve ark (94), 'nın farklı yöntemlerle tanımlanan ITV'lerin karşılaştırıldığı çalışmada 20 hastaya ait tümörlerin SI, AP, medial-lateral (ML) yöndeki ortalama tümör hareketleri ve 3 boyutlu tümör hareketi sırasıyla; 7,6 mm (2-18mm); 4,0 mm (2-8 mm); 3,3 mm (0-7,5 mm) ve 9,9 mm (4,1-18,7 mm) olarak bulunmuştur.

Jang ve ark (95), 'nın akciğer SBRT tedavisinde 4B-BT görüntülerinden iki uç solunum fazı ile elde edilen hedef hacmin kullanılabilirliğini araştırıldığı çalışmada, 17 hastaya ait tümörlerin SI, AP, LR yöndeki ortalama hareketleri ve 3 boyutlu hareketi sırasıyla; $7,7\pm5,9$ mm; $4,9\pm3,8$ mm; $4,4\pm3,6$ mm ve $10,2\pm7,7$ mm olarak bulunmuştur. SI yöndeki hareket büyüklüğü, AP ve LR yönlerindeki hareket büyüklüğünden 1,6-1,8 kat daha büyüktür. Çalışmada, alt lob tümörlerinin 3 boyutlu hareketi 10 mm'den fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda, SI yönündeki hareket AP ve LR yönündeki hareketten büyük bulundu. Alt lob tümörlerinde, SI yönündeki hareketin ve 3 boyutlu hareketin 1 cm'den fazla olduğu görüldü.

15 hasta için elde edilen ITV_10faz, ITV_2faz, ITV_4faz, ITV_MIP ve ITV_AIP hacimlerinin gerçek değerlerinin ortalaması sırasıyla; $20,1 \pm 20,2 \text{ cm}^3$; $17,1 \pm 17,4 \text{ cm}^3$; $18,6 \pm 18,6 \text{ cm}^3$; $16,5 \pm 15,6 \text{ cm}^3$; $15,2 \pm 15 \text{ cm}^3$ 'tür. Tümörleri alt lobda olan hastaları içeren Grup A için bu değerler sırasıyla; $28,7 \pm 30,0 \text{ cm}^3$; $23,8 \pm 26,1 \text{ cm}^3$; $26,1 \pm 27,8 \text{ cm}^3$; $22,5 \pm 22,9 \text{ cm}^3$; $20,6 \pm 22,3 \text{ cm}^3$ olup, tümörleri üst lobda olan hastaları içeren Grup B için ise; $14,3 \pm 7,7 \text{ cm}^3$; $12,8 \pm 6,8 \text{ cm}^3$; $13,5 \pm 7,3 \text{ cm}^3$; $12,6 \pm 7,2 \text{ cm}^3$; $11,7 \pm 6,9 \text{ cm}^3$ 'tür. 15 hasta, Grup A ve Grup B için alternatif hacimlerin her birisinin ayrı ayrı ITV_10faz ile karşılaştırılması sonucunda elde edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,005$).

15 hasta için elde edilen PTV_10faz, PTV_2faz, PTV_4faz, PTV_MIP ve PTV_AIP hacimlerinin gerçek değerlerinin ortalaması sırasıyla; $48,2 \pm 27,4 \text{ cm}^3$; $43,5 \pm 34,0 \text{ cm}^3$; $45,7 \pm 35,4 \text{ cm}^3$; $41,9 \pm 30,3 \text{ cm}^3$; $39,4 \pm 30,1 \text{ cm}^3$ 'tür. Tümörleri alt lobda olan hastaları içeren Grup A için bu değerler sırasıyla; $62,5 \pm 55,0 \text{ cm}^3$; $54,9 \pm 50,7 \text{ cm}^3$; $58,5 \pm 52,3 \text{ cm}^3$; $51,8 \pm 43,8 \text{ cm}^3$; $48,4 \pm 44,0 \text{ cm}^3$ olup, tümörleri üst lobda olan hastaları içeren Grup B için ise; $38,7 \pm 17,4 \text{ cm}^3$; $36,0 \pm 16,0 \text{ cm}^3$; $37,1 \pm 16,7 \text{ cm}^3$; $35,4 \pm 16,8 \text{ cm}^3$; $33,4 \pm 16,7 \text{ cm}^3$ 'tür. 15 hasta, Grup A ve Grup B için alternatif hacimlerin her birisinin ayrı ayrı PTV_10faz ile karşılaştırılması sonucunda elde edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,005$).

15 hasta, Grup A ve Grup B için elde edilen ITV ve PTV hacimlerinin gerçek değerlerinin sıralaması 10faz>4faz>2faz>MIP>AIP'dir. Fantom sonuçlarına göre benzerlik göstermekte olup; fantom çalışmasında MIP ile 2faz'a göre daha büyük hacim elde edilirken hasta çalışmasında ise MIP ile 2faz'a göre daha küçük hacim elde edildi.

15 hasta için; **2faz, 4faz, MIP, AIP** görüntülerinden elde edilen alternatif ITV hacimlerin ITV_10faz'a göre CN değerleri sırasıyla $0,836 \pm 0,103$; **$0,914 \pm 0,054$** ; $0,735 \pm 0,075$; $0,695 \pm 0,110$ 'dur. Grup A (6) ve Grup B (9) için bu değerler sırasıyla; $0,750 \pm 0,102$; **$0,873 \pm 0,061$** ; $0,731 \pm 0,081$; $0,633 \pm 0,132$ ve **$0,894 \pm 0,053$** ; **$0,942 \pm 0,024$** ; $0,738 \pm 0,075$; $0,736 \pm 0,074$ 'tür. 15 hasta için alternatif PTV hacimlerinin PTV_10faz'a göre CN değerleri ise sırasıyla; **$0,896 \pm 0,059$** ; **$0,944 \pm 0,027$** ; $0,815 \pm 0,057$; $0,782 \pm 0,082$ 'dir. Grup A (6) ve Grup B (9) için bu değerler sırasıyla; $0,842 \pm 0,054$; **$0,920 \pm 0,028$** ; $0,798 \pm 0,076$; $0,730 \pm 0,088$ ve **$0,931 \pm 0,025$** ; **$0,959 \pm 0,011$** ; $0,827 \pm 0,043$; $0,816 \pm 0,059$ 'dur. 15 hasta, Grup A ve Grup B için, alternatif hacimlerin referans hacimler ile örtüşen hacimlerin % olarak hesaplanan değerleri CN ile benzer olup, CN

değerlerinin sıralaması gerçek hacim değerleri sıralamasıyla aynıdır. Fantom çalışmasının sonuçlarına benzer olarak, PTV hacimlerinin CN değerleri, ITV hacimlerinin CN değerlerinden daha yüksek bulundu. Set-up marjı, alternatif hacimlerin referans hacim ile uyumluluğunu arttırmaktadır.

15 hasta için PTV_2faz, **PTV_4faz**, PTV_MIP, PTV_AIP optimize planlarda PTV_10faz'ın aldığı ortalama D99 ve D95 değerleri sırasıyla; %86,3; %92,1; %79,7; %70,9 ve %95,1; %98,3; %89,4; %85,8 olarak bulundu. Grup A için, bu planlarda PTV_10faz'ın aldığı ortalama D99 ve D95 değerleri sırasıyla; %76,2; **%88,6**; %68,6; %55,9 ve %90,5; **%97,3**; %80,4; %75,4 olarak bulundu. Grup B için, bu planlarda PTV_10faz'ın aldığı ortalama D99 ve D95 değerleri sırasıyla; %93,1; **%94,5**; %87,1; %81,0 ve %98,1; **%99,0**; %95,5; %92,7 olarak bulundu. Grup A için RTOG protokollerinde PTV'nin almasını önerdiği ($D99 \geq \%90$, $D95 = \%100$) değerlere ile 2faz, MIP ve AIP planlarında PTV_10faz'ın D99 ve D95 değerleri arasında fark kabul edilemeyecek ($>\%3$) kadar fazladır. Ancak, 4faz planında PTV_10faz'ın D99 ve D95 değerleri ile kriterler arasında sırasıyla; **%1,4** ve **%2,7** fark vardır. **Alt lob tümörleri için PTV_10faz ile uyumlu alternatif hacim PTV_4faz olmaktadır.** Grup B için ise; RTOG protokollerinde PTV'nin almasını önerdiği ($D99 \geq \%90$, $D95 = \%100$) değerlere ile AIP planında PTV_10faz'ın D99 ve D95 değerleri arasında fark kabul edilemeyecek ($>\%3$) kadar fazladır. 2faz ve 4faz planlarında PTV_10faz'ın D99'u önerilenden fazla doz olarak kriteri sağlamaktadır; D95 değerleri ile kriterler arasındaki fark sırasıyla; **%1,9** ve **%1,0**'dir. MIP planında ise PTV_10faz'ın D99 ve D95 değerleri ile kriterler arasındaki fark sırasıyla; **%2,9** ve **%4,5** olup, D95 için %3'ten büyük fark elde edildi. Hasta sayısı arttıkça bu fark azabilir. MIP'in üst lob tümörler için kullanılabilir olduğunu söyleyebilmemiz için daha güvenilir sonuçlar elde edilmelidir. **Üst lob tümörleri için PTV_10faz ile en uyumlu alternatif hacimler PTV_4faz ile PTV_2faz olmaktadır.**

Grup A hastaları için, PTV_10faz ile PTV_4faz planlarının karşılaştırılmasında; PTV hacimlerinin D99, Dmean arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). PTV'nin D1 değeri PTV_4faz'da daha düşük bulundu, fark az oranda anlamlıdır ($p=0,043$). Planların HI, CI, R50 ve D2cm parametreleri arasında da anlamlı bir fark elde edilemedi ($p>0,05$). Akciğerin V5, V20, V30, D1500cc, D1000cc değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Dmean PTV_4faz'da

daha düşük bulundu, fark az oranda anlamlıdır ($p=0,043$). Spinal kord, kalp, özofagus, trakea ve bronşlar gibi diğer kritik organların Dmax ve Dmean değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Aortun Dmax için farklar anlamlı olmamakla beraber; Dmean değeri PTV_4faz planlarında daha düşük bulundu, fark az oranda anlamlıdır ($p=0,043$).

Grup B hastaları için, PTV_2faz ve PTV_4faz planlarının PTV_10faz planları ile karşılaştırılmasında; PTV hacimlerinin D1, D99, Dmean arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Her iki karşılaştırmada da planların HI, CI, R50 ve D2cm parametreleri arasında da anlamlı bir fark elde edilemedi ($p>0,05$). Her iki karşılaştırmada akciğerin V5 ve D1000cc değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Akciğerin V20, V30, Dmean ve D1500cc değerleri açısından PTV_10faz ile PTV_2faz planlarının ve PTV_10faz ile PTV_4faz planlarının karşılaştırılmasında PTV_2faz ve PTV_4faz'da elde edilen değerler daha az bulunmuştur ($p<0,05$). PTV_10faz ile PTV_2faz planlarında elde edilen akciğer V20 değerlerinin farklarının ortalaması %0,26 olup; PTV_10faz ile PTV_4faz planlarında bu ortalama değer %0,16'dır. Farklar istatistiksel olarak anlamlı olsa da çok azdır. Her iki karşılaştırmada; spinal kord, kalp, özofagus, aort, trakea ve bronşlar gibi diğer kritik organların Dmax değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Bu kritik organların Dmean değerleri bakımından PTV_4faz ile PTV_10faz planların karşılaştırılmasında; farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bronşlar dışında kalan diğer kritik organların Dmean değerleri bakımından PTV_2faz ile PTV_10faz planların karşılaştırılmasında; farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Sağ ve sol bronşların Dmean değerleri PTV_2faz planlarında PTV_10faz planlarına göre anlamlı daha düşük bulundu ($p=0,038$ ve $p=0,018$).

Bradley ve ark (96)'nın, inoperabl periferik evre I akciğer kanseri tanılı 20 hastada helikal, 4B-BT MIP ve AIP görüntülerinde mobil tümör hedef hacmi (mGTV) konturlayarak yaptıkları karşılaştırmada mGTV tanımlamada iyi yöntem araştırılmıştır. Tümör hareketi 5 mm'den fazla olan 8 hastada abdominal baskı plakası kullanmışlardır. Her hasta için, simülasyon sürecinde hem hasta hem de tümör hareketinin en aza indirilmesi ve derin olmayan solunum sırasında tümör yörüngesini kapsayan bir hedef hacmin elde edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, her hasta için serbest solunumda hem helikal hem de 4B-BT görüntü setleri elde edilmiştir. Helikal, MIP ve AIP

görüntülerinde konturlanan mGTV hacimleri sırasıyla $7,6 \text{ cm}^3$; $10,2 \text{ cm}^3$ ve $9,0 \text{ cm}^3$ olarak bulunmuştur. MIP mGTV hacmi, helikal ve AIP mGTV hacimlerinden istatistiksel olarak büyüktür. Çalışmamızda 15 hasta için ortalama MIP-ITV hacmi ($16,5 \pm 15,6 \text{ cm}^3$), AIP-ITV hacminden ($15,2 \pm 15,0 \text{ cm}^3$) büyük bulundu.

Muirhead ve ark (97); KHDAK tanılı 14 hastaya ait ITV_MIP ve ITV_10faz hacimlerini karşılaştırmışlardır. Tüm hastalarda ITV_10faz, ITV_MIP'e eşit veya daha büyük bulunmuştur. ITV_10faz / ITV_MIP ortalama oranı $1,23 \pm 0,17$ 'dir. ITV_MIP'in kapsamadığı ITV_10faz hacmi %19,0 (aralık, %5,5-35,4) olarak bulunmuştur. Çalışmaya göre, yüksek yoğunluklu tümörün düşük yoğunluklu akciğer dokusuna bitişik olduğu bölgelerde her iki hacim arasında iyi bir uyum olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, tümörün mediastene veya diyaframla birleştiği, yani dokunun tümörle benzer bir yoğunluğa sahip olduğu durumda her iki hacim arasında önemli farklılıklar ortaya çıktığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda 15 hasta için ITV_10faz / ITV_MIP ortalama oranı $1,19 \pm 0,19$ olarak bulundu. ITV_MIP'in kapsamadığı ITV_10faz hacmi %20,9 (aralık, %5,5-35,4) olarak bulundu.

Ezhil ve ark (98); akciğer kanserleri için 4B-BT veri setlerinden hastaya özgü "internal" GTV tanımlanmasında en iyi yaklaşımı araştırmışlardır. 27 KHDAK tanılı hasta (evre I:17, evre III:10) için $IGTV_{\text{tüm faz}}$; $IGTV_{\text{MIP}}$; $IGTV_{2\text{ faz}}$ ve $IGTV_{\text{MIP-Modified}}$ hacimleri oluşturulmuştur. $IGTV_{2\text{ faz}}$ iki uç solunum fazlarındaki (%0+%50) GTV'lerin toplamı; $IGTV_{\text{MIP-Modified}}$ ise 4B-BT görüntülerinin her bir fazında $IGTV_{\text{MIP}}$ hacminin, görsel olarak doğrulanması ile birlikte bu konturların değiştirilmesi ile elde edilmiştir. Çalışmada tüm hastalarda SI hareketinin büyüklüğünden bağımsız olarak, $IGTV_{\text{MIP}}$ ve $IGTV_{2\text{ faz}}$, $IGTV_{\text{tüm faz}}$ 'dan anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur (evre I için $p < 0,006$ ve evre III için $p < 0,002$). Bununla birlikte, $IGTV_{\text{MIP-Modified}}$ değerleri $IGTV_{\text{tüm faz}}$ 'a daha yakın bulunmuştur ($p = 0,08$). Çalışmada akciğer kanserinde GTV tanımlamasında iş yükünü azaltmak için $IGTV_{\text{MIP-Modified}}$ önerilir. Çalışmamızda, ITV_MIP ve ITV_2faz, ITV_10faz'dan küçük bulundu. İş yükünü azaltmak için, 4faz kullanımını önermekteyiz.

Yeo ve ark. (99) erken evre KHDAK tanılı 15 hasta için elde ettikleri $ITV_{2\text{ faz}}$ (%0+%50) ve $ITV_{4\text{ faz}}$ (%0+%20+%50+%70) hacimlerini $ITV_{10\text{ faz}}$ hacmi ile karşılaştırmışlardır. $ITV_{10\text{ faz}}$, $ITV_{4\text{ faz}}$ ve $ITV_{2\text{ faz}}$ hacimlerinin ortalaması sırasıyla; $23,0 \pm 16,1 \text{ cm}^3$; $21,3 \pm 22,4 \text{ cm}^3$ ve $20,1 \pm 21,8 \text{ cm}^3$ olarak bulunmuştur. Her bir çift ITV

arasındaki farklar istatistikler olarak anlamlıdır: 1) ITV_{10faz} vs. ITV_{4faz} , $p=0,002$; 2) ITV_{10faz} vs. ITV_{2faz} , $p=0,001$ ve 3) ITV_{4faz} vs. ITV_{2faz} , $p<0,001$. ITV_{4faz} 'ın "matching index"(MI)'si ($0,92\pm0,04$), ITV_{2faz} 'inkinden ($0,84\pm0,08$; $p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. ITV 'lere 5 mm marj verilerek elde edilen PTV_{10faz} , PTV_{4faz} ve PTV_{2faz} hacimlerinin ortalaması sırasıyla; $53,0\pm46,5\text{ cm}^3$; $49,6\pm43,1\text{ cm}^3$ ve $47,5\pm42,3\text{ cm}^3$ olarak bulunmuştur. PTV_{4faz} 'ın MI değeri ($0,94\pm0,02$), PTV_{2faz} 'inkinden ($0,89\pm0,04$, $p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada ITV_{4faz} , az tümör hareketi olan erken evre KHDAK SBRT'si için optimal ITV_{10faz} 'a alternatif olarak etkili bir yaklaşım olabilir sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda, 15 hasta için ITV_{10faz} , ITV_{4faz} ve ITV_{2faz} hacimlerinin ortalaması sırasıyla; $20,1\pm20,2\text{ cm}^3$; $18,6\pm18,6\text{ cm}^3$ ve $17,1\pm17,4\text{ cm}^3$ olarak bulundu. ITV_{10faz} ile ITV_{4faz} ve ITV_{10faz} ile ITV_{2faz} arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). ITV_{4faz} ve ITV_{2faz} için CN değerleri sırasıyla; $0,914\pm0,054$ ve $0,836\pm0,103$ olarak bulundu ($p<0,05$). PTV_{10faz} , PTV_{4faz} ve PTV_{2faz} hacimlerinin ortalaması sırasıyla; $48,2\pm37,4\text{ cm}^3$; $45,7\pm35,4\text{ cm}^3$ ve $43,5\pm34,0\text{ cm}^3$ olarak bulundu. PTV_{4faz} ve PTV_{2faz} için CN değerleri sırasıyla; $0,944\pm0,027$ ve $0,896\pm0,059$ olarak bulundu ($p<0,05$). Araştırmamızda, optimal ITV_{10faz} 'a en yakın yaklaşımın ITV_{4faz} olduğu sonucuna vardık.

Borm ve ark. (89); MIP-BT ve AIP-BT görüntülerinin hedef hacim tanımlamaların 10faza göre kullanılabilirliğini hem hasta hem de fantom çalışması yaparak araştırmışlardır. 50 hasta için, ITV_{MIP} ($21,0\pm29,7\text{ cm}^3$) ve ITV_{AIP} ($19,2\pm27,7\text{ cm}^3$) hacimleri ITV_{10faz} ($27,6\pm36,3\text{ cm}^3$) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az bulunmuştur ($p<0,001$). CN değerleri ortalaması MIP için $0,69\pm0,13$ ve AIP için $0,63\pm0,12$ 'dir. Büyük tümör hareketlerinde, yoğunluk projeksiyon BT'leri ve ITV_{10} arasında uyumluluk azalmaktadır. Çalışmamız literatür ile uyumludur.

Jang ve ark (95), akciğer SBRT tedavisinde 4B-BT görüntülerinden iki uç solunum fazı ile elde edilen hedef hacmin kullanılabilirliğini araştırmışlardır. 17 hasta için ITV_{10faz} ve ITV_{2faz} elde edilmiştir. ITV 'lere hem 3 mm hem de 5 mm marj vererek PTV 'ler oluşturulmuştur. Bu PTV 'ler ile SBRT planları yapıp akciğer dozları açısından karşılaştırılmıştır. Set-up marjları ITV 'lere eklendikçe, PTV_{2faz} hacimlerin PTV_{10faz} hacimlerle örtüşen hacim yüzdesi artmıştır (ITV 'ler için $\%85,1\pm6,3$; PTV_{3mm} 'ler için $\%89,8\pm5,1$; PTV_{5mm} 'ler için $\%91,3\pm4,6$). Tümör hareketi $>1\text{ cm}$

olan 7 hasta için $ITV_{tüm}$ ile örtüşen ITV_{2faz} hacmi $\%81,9 \pm 7,9$; $PTV_{tüm_5mm}$ ile örtüşen PTV_{2faz_5mm} hacmi $\%90,1 \pm 6,6$ olarak bulunmuştur. Tümör hareketi <1 cm olan 10 hastada ITV için bu değer $\%87,4 \pm 3,9$; PTV için ise $\%92,1 \pm 2,5$ olarak bulunmuştur. 15 hasta için; $PTV_{tüm_5mm}$ ve PTV_{2faz_5mm} planlarında akciğer V20 değerlerinin ortalaması sırasıyla; $\%6,77 \pm 2,65$ ve $\%6,54 \pm 2,63$ olarak bulunmuştur. Her iki plan için elde edilen V20 değerleri arasındaki farkların ortalaması $\%0,22$ (0,04-0,99) olarak bulunmuştur. Çalışmada, tümör özelliklerinden bağımsız olarak, PTV_{2faz_5mm} 'nin, akciğer kanseri SBRT'sinde hedef tanımlamada klinik iş yükünü azaltmak için yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda, 15 hasta için ITV_{10faz} ile örtüşen ITV_{2faz} hacmi $\%83,6 \pm 10,3$; PTV_{10faz} ile örtüşen PTV_{2faz} hacmi $\%89,5 \pm 5,9$ olarak bulundu. Tümör hareketi >1 cm olan 6 hasta için ITV için bu değer $\%75,0 \pm 10,2$; PTV için $\%84,2 \pm 5,4$ olarak bulundu. Tümör hareketi <1 cm olan 9 hastada ITV için bu değer $\%89,4 \pm 5,3$; PTV için $\%93,1 \pm 2,5$ olarak bulundu. Tümör hareketi <1 cm olan 9 hasta için PTV_{10faz} ve PTV_{2faz} planlarında akciğer V20 değerlerinin ortalaması sırasıyla; $\%4,75 \pm 2,10$ ve $\%4,53 \pm 2,01$ olarak bulundu. Her iki plan için elde edilen V20 değerleri arasındaki farkların ortalaması $\%0,26$ (0,12-0,33) olarak bulundu. Çalışmamızda, tümör hareketi az olan hastalarda PTV_{2faz} 'ın kullanılabileceği görüldü.

Payungkulan ve ark (100), KHDAK tanılı 7 hastanın 4B-BT veri setlerini kullanarak ITV_{10faz} , ITV_{3faz} ($\%0 + \%20 + \%50$) ve ITV_{MIP} oluşturmuşlardır. Ardından 5 mm marj ile PTV 'ler elde edilmiştir. Araştırmada, 3 farklı PTV için yapılan tomoterapi planlarının karşılaştırılmasında dozimetrik parametreler için anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda, alternatif hedef hacim tanımlama stratejileri ile oluşturulan PTV 'lerle optimize edilen IMAT-SBRT planlarında kritik organ dozları benzer bulundu.

Çalışmamızda, akciğer kanseri SBRT tedavilerinde hedef hacim tanımlamasında iş yükünü azaltmak için, altın standart olarak kabul edilen 10faz uygulamasına en yakın alternatif hedef hacim tanımlama stratejisinin 4 faz olduğu; hareketi az olan tümörlerde 2faz kullanımının güvenilir olduğu görüldü. AIP ve MIP kullanımının hedef hacim tanımlamada yeterli olmadığı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1.Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68(6): 394-424.
- 2.T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015. Ankara.2018.
https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf
- 3.Orun Y. Türkiye’de Yaşam Boyu Kansere Yakalanma Riski. *Sosyal Güvence*. 2017; 12: 108-124.
- 4.Pierce G. Assessing and Improving 4D-CT Imaging for Radiotherapy Applications. *The University of Western Ontario*. Doctoral Thesis. Canada, 2011. <https://ir.lib.uwo.ca/etd/197>
- 5.Chang JY, Komaki R, Roth JA, Herbst R, Cox JD. Image Guidance of Screening, Staging, and Combined Modality Management of Non–Small Cell Lung Cancer. İçinde Cox JD, Chang YJ, Komaki R, editörler, *Image-Guided Radiotherapy of Lung Cancer*. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2008. pp. 1-17.
- 6.Chang YJ. Guidelines and Techniques for Image-Guided Radiotherapy for Non–Small Cell Lung Cancer. İçinde Cox JD, Chang YJ, Komaki R, editörler, *Image-Guided Radiotherapy of Lung Cancer*. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2008. pp. 19-37.
- 7.Martel MK. Treatment Planning and Conformal Radiotherapy. İçinde Jeremic B, editor. *Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer*. Germany: Springer; 2005. pp.77-95.
- 8.<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 9.TUIK, Ölüm Nedeni İstatistikleri. Ankara. 2017.
<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27620>
- 10.Kılıç C. Akciğerlerin Anatomisi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2011. doi: 10.4328/JCAM.964

- 11.Chang YJ, Bradley JD, Govindan R, Komaki R. Lung. İçinde Perez CA, Brady LW, Halperin EC, editörler. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 1077-1105.
- 12.Arseven O, editör. *Akciğer Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
- 13.Ögetürk M. Plevra Anatomisi ve Histolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(32):1-5.
- 14.Ergelen R, Çimşit NC. Akciğer Tümörleri. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahi Bülteni*. 2013; 4(3): 178-188.
- 15.Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016; 5(3): 288-300.
- 16.Altınbaş M, Dikilitaş M, Özkan M, Doğu GG, Er Ö. Küçük hücreli akciğer kanserine yaklaşım. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2007; 22(1): 44-53.
- 17.Akkoçlu, A. Akciğer kanserleri. Türk Toraks Derneği.
- 18.Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *The Lancet*. 2005; 366(9494): 1385-1396.
- 19.Yıldırımcan Ş. Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserlerinde Fluoresan *in-situ* Hibridizasyon _le HER-2/*neu* Amplifikasyonun Saptanması. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. İzmir, 2006.
- 20.Topuz E, Aydın A. Akciğer Kanseri. İçinde Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN, editörler. *Klinik Onkoloji*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2006. pp. 82-9.
- 21.Kini SR. Large Cell Undifferentiated Carcinoma. İçinde Kini SR, editör. *Color Atlas of Pulmonary Cytopathology*. New York: Springer; 2002. pp: 117-122.
- 22.Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett*. 2016;13(2):535-542.
- 23.Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(4): 412-441.

- 24.Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O. Tütün Kontrolü. *Toraks Dergisi*. 2006; 7(1): 51-64.
- 25.Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016; 48(3): 889-902.
- 26.Mustafa M, JamalulAzizi AR, IIIzam EL, Nazirah A, Sharifa AM, Abbas SA. Lung cancer: risk factors, management, and prognosis. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*.2016; 15(10): 94-101.
- 27.Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):703-40.
- 28.Zeeb H, Shannoun F, editorler. *WHO handbook on indoor radon: a public health perspective*. World Health Organization; 2009.
- 29.Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584-94.
- 30.Yüce D, Kılıçkap S. Epidemiyoloji ve Etiyoloji. *Türkiye Klinikleri Journal of Radiation Oncology-Special Topics*. 2018; 4(1): 1-7.
- 31.Cassidy A, Myles JP, Duffy SW, Liloglou T, Field JK. Family history and risk of lung cancer: age-at-diagnosis in cases and first-degree relatives. *Br J Cancer*. 2006; 95(9): 1288-90.
- 32.Ergüney S, editör. *AJCC Kanser Evreleme Atlası*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
- 33.Saltürk C. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Klinil ve Patolojik Evrelerin Karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2008.
- 34.TÜSAD Akciğer Kanseri Çalışma Grubu. *Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Sekizinci Evreleme Özet Kitabı*. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği; 2016.
- 35.Köksal D. Semptomlar ve Tanı. *Türkiye Klinikleri Journal of Radiation Oncology-Special Topics*. 2018; 4(1): 8-14.

- 36.Aydın G. Akciğer kanserlerinde tanı yöntemleri. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. 2007; 58: 141-152.
- 37.Kumbasar U, Dikmen E. Cerrahi Evreleme ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Radiation Oncology-Special Topics*. 2018;4(1): 45-51.
- 38.Lackey A, Donington JS. Surgical management of lung cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(2):133-40.
- 39.Baltayiannis N, Chandrinos M, Anagnostopoulos D, et al. Lung cancer surgery: an up to date. *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl 4):S425-39.
- 40.Demir G. Akciğer Kanserlerinde Kemoterapi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. 2007; 58: 175-178.
- 41.Oztop I. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedavi. *International Journal of Hematology & Oncology/UHOD: Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 2009; 19(3): 184-194.
- 42.Meert AP. Berghmans T. Çeviri Evman S. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler: Rutin Uygulamalardaki Yeri. <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/6112012162211-167172.pdf> Erişim 23.03.2019.
- 43.Grosu AL, Sprague LD, Molls M. Definition of Target Volume and Organs at Risk. Biological Target Volume. İçinde Schlegel W, Bortfeld T, Grosu L, editörler, *New Technologies in Radiation Oncology*. Germany: Springer; 2006. pp.167-177.
- 44.International Comission on Radiation Units and Measurements. *Report No.62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy* (Supplement to ICRU Report 50). 1999.
- 45.Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. In: *Seminars in radiation oncology*. WB Saunders. 2004;14(1): 27-40.
- 46.Maciejczyk A, Skrzypczyńska I, Janiszewska M. Lung cancer. Radiotherapy in lung cancer: Actual methods and future trends. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014; 19(6):353-60.
- 47.Chan C, Lang S, Rowbottom C, Guckenberger M, Faivre-Finn C, & IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Intensity-modulated radiotherapy

- for lung cancer: current status and future developments. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014; 9(11): 1598-1608.
- 48.Jiang ZQ, Yang K, Komaki R, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(1):332–9.
 - 49.Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010; 37(8): 4078-101.
 - 50.Aznar MC, Warren S, Hoogeman M, Josipovic M. The impact of technology on the changing practice of lung SBRT. *Phys Med*. 2018; 47:129–138.
 - 51.Ayata HB, Ceylan C. Stereotaktik Beden Radyoterapisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Radiation Oncology-Special Topics*. 2016; 2(3): 172-184.
 - 52.Becerir HB. Stereotaktik Beden Radyoterapi Sistemleri. *Turkiye Klinikleri Radiation Oncology-Special Topics*. 2018; 4(2): 1-11.
 - 53.Knöös T, Wieslander E, Cozzi L, Brink C, Fogliata A, Albers D, et al. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51(22): 5785-5807.
 - 54.Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*. 2006; 33(10): 3874-900.
 - 55.Shirato H, Seppenwoolde Y, Kitamura K, Onimura R, Shimizu S. Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin Radiat Oncol*. 2004; 14(1):10-8.
 - 56.Dhont J. A comparison of two clinical correlation models for dynamic tumor tracking with a focus on geometrical accuracy. Vrije Universiteit Brussel. Master of Science Thesis. Brussel. 2014.
 - 57.Giraud P, De Rycke Y, Dubray B, Helfre S, Voican D, Guo L, et al. Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer: analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51(4):1081-92.
 - 58.Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rosenzweig K, et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 45(3):603-11.

59. Stevens CW, Munden RF, Forster KM, Kelly JF, Liao Z, Starkschall G, et al. Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51(1):62-8.
60. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque JV, Miyasaka K. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53(4):822-34.
61. Aichinger H, Dierker J, Joite-Barfuss S, Sabel M. Principles of X-Ray Imaging. İçinde *Radiation exposure and image quality in x-ray diagnostic radiology: physical principles and clinical applications*, 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. pp.3-7.
62. Kalender WA. *Computed Tomography*, 2nd ed. Germany: Publicis Corporate Publishing; 2005.
63. Brandner ED, Chetty IJ, Giaddui TG, Xiao Y, Huq MS. Motion management strategies and technical issues associated with stereotactic body radiotherapy of thoracic and upper abdominal tumors: A review from NRG oncology. *Med Phys.* 2017; 44(6):2595–2612.
64. Bortfeld T, Jiang SB, Rietzel E. Effects of motion on the total dose distribution. *Semin Radiat Oncol.* 2004 Jan;14(1):41-51.
65. Chui CS, Yorke E, Hong L. The effects of intra-fraction organ motion on the delivery of intensity-modulated field with a multileaf collimator. *Med Phys.* 2003; 30(7):1736-46.
66. Jiang SB, Pope C, Al Jarrah KM, Kung JH, Bortfeld T, Chen GT. An experimental investigation on intra-fractional organ motion effects in lung IMRT treatments. *Phys Med Biol.* 2003; 48(12):1773-84.
67. Bortfeld T, Jokivarsi K, Goitein M, Kung J, Jiang SB. Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation. *Phys Med Biol.* 2002; 47(13):2203-20.
68. Seco J, Sharp GC, Turcotte J, Gierga D, Bortfeld T, Paganetti H. Effects of organ motion on IMRT treatments with segments of few monitor units. *Med Phys.* 2007; 34(3):923-34.

- 69.Court L, Wagar M, Berbeco R, Reisner A, Winey B, Schofield D, Ionascu D, Allen AM, Popple R, Lingos T. Evaluation of the interplay effect when using RapidArc to treat targets moving in the craniocaudal or right-left direction. *Med Phys*. 2010; 37(1):4-11.
- 70.West JB. *Respiratory Physiology - The essentials*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
- 71.Abdul Ghani MNH, Ng WL. Management of respiratory motion for lung radiotherapy: a review. *Journal of Xiangya Medicine*. 2019; 3(27):1-14.
- 72.He T, Xue Z, Teh BS, Wong ST. Reconstruction of four-dimensional computed tomography lung images by applying spatial and temporal anatomical constraints using a Bayesian model. *J Med Imaging*. 2015;2(2):024004.
- 73.Thengumpallil S, Germond JF, Bourhis J, Bochud F, Moeckli R. Impact of respiratory-correlated CT sorting algorithms on the choice of margin definition for free-breathing lung radiotherapy treatments. *Radiother Oncol*. 2016;119(3):438-43.
- 74.Goharian M, Khan RF. Measurement of time delay for a prospectively gated CT simulator. *J Med Phys*. 2010; 35(2):123–127.
- 75.Cole AJ, Hanna GG, Jain S, O'Sullivan JM. Motion management for radical radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014; 26(2): 67-80.
- 76.SDX Respiratory Gating System
<http://www.sdx-gating.com/voluntary-breath-hold-method/>
- 77.Elekta Active Breathing Coordinator
<https://www.elekta.com/radiotherapy/treatment-solutions/motion-management/active-breathing-coordinator.html>
- 78.Abbas H, Chang B, Chen ZJ. Motion management in gastrointestinal cancers. *J Gastrointest Oncol*. 2014; 5(3): 223–235.
- 79.Mampuya WA, Nakamura M, Matsuo Y, Ueki N, Iizuka Y, Fujimoto T, et al. Interfraction variation in lung tumor position with abdominal compression during stereotactic body radiotherapy. *Med Phys*. 2013;40(9):091718-1-7.
- 80.Akimoto M, Nakamura M, Miyabe Y, et al. Long-term stability assessment of a 4D tumor tracking system integrated into a gimbaled linear accelerator. *J Appl Clin Med Phys*. 2015; 16(5): 373–380.

- 81.Solberg TD, Medin PM, Ramirez E, Ding C, Foster RD, Yordy J. Commissioning and initial stereotactic ablative radiotherapy experience with Vero. *J Appl Clin Med Phys*. 2014; 15(2): 4685.
- 82.Adler JR Jr, Muacevic A, Romanelli P. CyberKnife Radiosurgery. İçinde Chin LS, Regine WF, editörler. *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*. New York: Springer; 2008. pp. 171-178.
- 83.Philips Big Bore CT
<https://www.usa.philips.com/healthcare/product/HCNCTB107/ct-big-bore-ct-simulator>
- 84.Varian Medical Systems, Real-Time Position Management System- Comprehensive system for Total Motion Management:
https://www.varian.com/sites/default/files/resource_attachments/RPMSystemProductBrief_RAD5614B_August2007.pdf
85. Xsight Lung Tracking Phantom Kit & 4D Planning Phantom Brochure, 2016.
86. Casanova Borca V, Pasquino M, Russo G, et al. Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification. *J Appl Clin Med Phys*. 2013; 14(2): 158-171.
- 87.Epson Expression 10000XL Color Flatbed Scanner
<http://files.support.epson.com/pdf/ex10kg/ex10kgsl.pdf>
- 88.Mohatt DJ, Keim JM, Greene MC, Patel-Yadav A, Gomez JA, Malhotra HK. An investigation into the range dependence of target delineation strategies for stereotactic lung radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):166.
- 89.Borm KJ, Oechsner M, Wiegandt M, Hofmeister A, Combs SE, Duma MN. Moving targets in 4D-CTs versus MIP and AIP: comparison of patients data to phantom data. *BMC Cancer*. 2018;18(1):760.
- 90.Underberg RW, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Cuijpers JP, Senan S. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):253-60.
- 91.Yang SN, Lin CW, Chang MB, Zhang GG, Chou KT, Chiou YR. Dose Verification for Tumor Motion with Different Treatment Planning Systems: A Dynamic Thorax Phantom Study. *J. Med. Biol. Eng*. 2018;38:46-54.

- 92.Boopanthi R, Padmanaban S, Nagarajan V, Sukumaran P, Jeevanandam P, Kumar S, et al. Effects of lung tumor motion on delivered dose distribution during RapidArc treatment technique. *J Med Biol Eng*. 2010;30(3):189-92.
- 93.Li FX, Li JB, Zhang YJ, Liu TH, Tian SY, Xu M, et al. Comparison of the planning target volume based on three-dimensional CT and four-dimensional CT images of non-small-cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2011;99(2):176-80.
- 94.Ge H, Cai J, Kelsey CR, Yin FF. Quantification and minimization of uncertainties of internal target volume for stereotactic body radiation therapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(2):438-43.
- 95.Jang SS, Huh GJ, Park SY, Yang PS, Cho E. Usefulness of target delineation based on the two extreme phases of a four-dimensional computed tomography scan in stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Thorac Cancer*. 2015;6(3):239–246.
- 96.Bradley JD, Nofal AN, El Naqa IM, Lu W, Liu J, Hubenschmidt J, et al. Comparison of helical, maximum intensity projection (MIP), and averaged intensity (AI) 4D CT imaging for stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning in lung cancer. *Radiother Oncol*. 2006;81(3):264-8.
- 97.Muirhead R, McNee SG, Featherstone C, Moore K, Muscat S. Use of Maximum Intensity Projections (MIPs) for target outlining in 4DCT radiotherapy planning. *J Thorac Oncol*. 2008;3(12):1433-8.
- 98.Ezhil M, Vedam S, Balter P, Choi B, Mirkovic D, Starkschall G, et al. Determination of patient-specific internal gross tumor volumes for lung cancer using four-dimensional computed tomography. *Radiat Oncol*. 2009;4:4.
99. Yeo SG, Kim ES. Efficient approach for determining four-dimensional computed tomography-based internal target volume in stereotactic radiotherapy of lung cancer. *Radiat Oncol J*. 2013;31(4):247–251.
100. Payungkulanan K, Klunklin P, Wanwilairat S. Volumetric and dosimetric comparison of helical tomotherapy treatment planning using different strategies of four dimensional computed tomography images for target volume definition in non-small cell lung cancer patients. *Journal of Associated Medical Sciences* 2018; 51(1):51-56.

ETİK KURUL KARARI

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	LÜ.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	iffetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Akciğer Kanserlerinde Solunum Hareketlerinin İç Hedef Hacmine Etkisinin Araştırılması"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yard. Doç. Dr. Murat OKUTAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Sağlık Fiziği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
Yüksek Doz Araştırması		☐			
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ■	ÇOK MERKEZLİ □	ULUSAL ■	ULUSLAR ARASI □	



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



Sayı : 1398

Tarih : 01.12.2017

Konu: Yard. Doç. Dr. Murat OKUTAN hk.

Sayın Yard. Doç. Dr. Murat OKUTAN
Onkoloji Enstitüsü

İlgi : Onkoloji Enstitüsünün 27/10/2017 gün ve 403648 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Araş. Gör. Canan KÖKSAL' ın yürüteceği 2017/1358 dosya numaralı "Akciğer Kansерlerinde Solunum Hareketlerinin İç Hedef Hacmine Etkisinin Araştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 24/11/2017 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşölerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Akciğer Kanserlerinde Solunum Hareketlerinin İç Hedef Hacmine Etkisinin Araştırılması"		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.11.2017		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEBİLİR DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLÖJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
Diğer:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
KARAR BELGELERİ	Karar No:19	Tarihi: 24/11/2017		
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsünde görevli Yard. Doç. Dr. Murat OKUTAN' ın sorumluluğunda ve Arş. Gör. Canan KÖKSAL' ın yöneteceği yukarıda bilgileri verilen araştırmaya bizzatı dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereği, amacı, yöntem ve yönetimleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI			19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oguzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyostatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* -Araştırma ile ilişkisi

** -Toplantıya Katılımı

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

AKCİĞER KANSERLERİNDE SOLUNUM HAREKETLERİNİN İÇ HEDEF HACMİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLIK RAPORU

% 4 BENZERLİK ENDEKSİ	% 2 İNTERNET KAYNAKLARI	% 1 YAYINLAR	% 3 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
---------------------------------	--------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
3	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.ctf.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
8	www.science.gov İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Canan	Soyadı	Köksal
Doğ.Yeri	Sivas	Doğ.Tar.	06.12.1986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	16595473280
Email	canan.koksall@istanbul.edu.tr	Tel	05542115950

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İ.Ü. Sağlık Bilimleri Ens. Sağlık Fiziği Doktora Programı	
Yük.Lis.	İ.Ü. Sağlık Bilimleri Ens. Tıbbi Radyofizik Programı	2012
Lisans	İTÜ Fizik Mühendisliği	2009
Lise	Şehremini Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Sağlık Fizikçisi (Araş. Gör.)	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü	2011-...
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok İyi	Çok İyi	66,250	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	-	-	
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi	Çok İyi
Elekta CMS XiO Tedavi Planlama Sistemi	Çok İyi
Microsoft Office	Çok İyi

Yayınlari/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Kitap okumak, tiyatroya gitmek.

