

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DERİN NEFES TUTMA TEKNİĞİ İLE
SOL MEME RADYOTERAPİSİ UYGULANAN
MEME KANSERLİ HASTALARDA
DOZ HACİM VE DOZ KÜTLE HİSTOGRAMLARININ
AKCİĞER VE KALP AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**DİLARA KARAKUŞ
000-0002-1626-5164**

MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

MEDİKAL FİZİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**İZMİR
TEMMUZ 2021**

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc- 2018970022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DERİN NEFES TUTMA TEKNİĞİ İLE
SOL MEME RADYOTERAPİSİ UYGULANAN
MEME KANSERLİ HASTALARDA
DOZ HACİM VE DOZ KÜTLE HİSTOGRAMLARININ
AKCİĞER VE KALP AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

DİLARA KARAKUŞ

000-0002-1626-5164

MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

MEDİKAL FİZİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. Dr. LÜTFİYE ZÜMRE ARICAN ALICIKUŞ

ORCID: 0000-0002-5445-6797

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi KADİR AKGÜNGÖR

ORCID: 0000-0003-1071-4405

İZMİR

TEMMUZ 2021

TEZ KABUL ONAYI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı / Medikal Fizik Programı öğrencisi tarafından hazırlanan ‘DERİN NEFES TUTMA TEKNİĞİ İLE SOL MEME RADYOTERAPİSİ UYGULANAN MEME KANSERLİ HASTALARDA DOZ HACİM VE DOZ KÜTLE HİSTOGRAMLARININ AKCİĞER VE KALP AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI’ başlıklı tez çalışması 13.07.2021 günü 10:30 – 13:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri başkanı: Doç. Dr. L. Zümre ARICAN ALICIKUŞ

DEÜ, Radyasyon Onkolojisi AD

Tezi onaylıyorum / onaylamıyorum

ORCID: 0000-0002-5445-6797

Onay Durumu

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Kadir AKGÜNGÖR

DEÜ, Fen Fakültesi Fizik Bölümü

Tezi onaylıyorum / onaylamıyorum

ORCID: 0000-0003-1071-4405

Onay Durumu

Üye: Doç. Dr. Ayşegül YURT

DEÜ, SHMYO Tıbb. Hiz. ve Tek. Bölümü

Tezi onaylıyorum / onaylamıyorum

ORCID: 0000-0001-6512-4950

Onay Durumu

Üye: Prof. Dr. Türkan ERTAY

DEÜ, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD

Tezi onaylıyorum / onaylamıyorum

ORCID: 0000-0003-4206-6836

Onay Durumu

Üye: Prof. Dr. Zeynep ÖZSARAN

EÜ, Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD

Tezi onaylıyorum / onaylamıyorum

ORCID: 0000-0003-4362-3542

Onay Durumu

Tez hakkında alınan jüri kararı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum ‘DERİN NEFES TUTMA TEKNİĞİ İLE SOL MEME RADYOTERAPİSİ UYGULANAN MEME KANSERLİ HASTALARDA DOZ HACİM VE DOZ KÜTLE HİSTOGRAMLARININ AKCİĞER VE KALP AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI’ başlıklı Yüksek Lisans tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Dilara KARAKUŞ

13.07.2021

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca sosyal ve akademik desteğini esirgemeyen başta ailem ve arkadaşlarım olmak olmak üzere; değerli danışmanlarım Doç. Dr. L. Zümre ARICAN ALICIKUŞ ve Dr. Öğretim Üyesi Kadir AKGÜNGÖR hocalarıma, sevgili İsmail ÖZSOYKAL'a, hem eğitimimin klinik ayağında hem de tezimde yardımcı olan Doğukan AKÇAY ile sevgili hocam Barbaros AYDIN'a ve son olarak Volkan SEMİZ'e tüm katkılarından ötürü minnettarım...

İyi ki varsınız..

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
GRAFİKLER DİZİNİ	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. MEME ve AKSİLLA ANATOMİSİ	5
2.1.1. Meme Anatomisi	5
2.1.2. Aksilla Anatomisi	6
2.2. MEME KANSERİ	8
2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	8
2.2.2. Meme Kanseri Yayılma Yolları	9
2.2.3. Meme Kanserinde Tanı Ve Tarama Yöntemleri	9
2.2.4. Meme Kanserinde Histopatolojik Tipler	10
2.2.5. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	11
2.3. MEME KANSERİNDE EVRELEME	11
2.4. MEME KANSERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ	17
2.4.1. Cerrahi	17
2.4.2. Radyoterapi	18
2.4.3. Kemoterapi	19
2.4.4. Hormonaterapi	19
2.5. ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE MEME KORUYUCU CERRAHİ (MKC) SONRASI RADYOTERAPİNİN ROLÜ	20
2.6. MEME KANSERİNDE RADYOTERAPİ YÖNTEMLERİ	21
2.6.1 Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT)	22
2.6.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)	23

2.6.2.1. İleri (Forward) Planlama Tekniği.....	24
2.6.2.2. Tersten (İnverse) Planlama Tekniği.....	25
2.6.3. Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi (VMAT)	26
2.6.4 Parsiyel / akselere parsiyel meme ışınlaması (PMI / APMI)	26
2.6.5. Helikal Tomoterapi ile YART	27
2.6.6. İntraoperatif Radyoterapi (IORT)	27
2.6.7. Brakiterapi	27
2.7. MEME KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE SOLUNUM KONTROLÜ.....	28
2.8.MEME KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE TEDAVİ PLANLAMA BASAMAKLARI	31
2.8.1. Tedavi Kararı	32
2.8.2. Hasta Sabitleme (İmmobilizasyon) ve Simülasyon.....	32
2.8.3. Hedef hacim ve normal dokuların belirlenmesi (Konturlama)	35
2.8.4. Tedavi Planlanının Hazırlanması	36
2.8.5. Tedavi Planının Değerlendirilmesi ve Uygulanması	36
2.8.6. İzlem	36
2.9. EKSTERNAL RADYOTERAPİDE HEDEF HACİM TANIMLAMALARI....	37
2.9.1. Gross Tümör Hacmi (Gross Tumour Volume - GTV)	38
2.9.2. Klinik Tümör Hacim (Clinical Tumour Volume - CTV)	38
2.9.3. Planlanan Tümör Hacmi (Planning Tumour Volume - PTV)	38
2.9.4. Risk Altındaki Organ (Organ at Risk – OAR)	39
2.9.5. Remaining volume at Risk (RVR)	39
2.9.6. Planning organ at Risk Volume (PRV)	39
2.9.7. Internal Target Volume (ITV)	40
2.9.8. Treated Volume (TV)	40
2.9.9. Irradiated Volume (IV)	40
2.10. MEME KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE RİSK ALTINDAKİ ORGANLAR	40

2.10.1. Radyoterapiye Bağlı Akciğer Değişiklikleri ve Etkileyen Dozimetrik Faktörler.....	41
2.10.2. Radyoterapiye Bağlı Kalp Değişiklikleri ve Etkileyen Dozimetrik Faktörler.....	43
2.11. TEDAVİ PLANI KARŞILAŞTIRMADA KULLANILAN PARAMETRELER	46
2.11.1 Doz Hacim Histogramları (DVH).....	47
2.11.2. Konformite İndeksi	50
2.11.3. Homojenite İndeksi	51
2.12. DOZ HESAPLAMA ALGORİTMALARI.....	52
2.12.1 Düzeltme Tabanlı	53
2.12.2. Modelleme Tabanlı	54
2.12.3. Monte Carlo Tabanlı	55
2.13. DOZ KÜTLE HİSTOGRAMI (DMH) ve HESAPLANMASI SIRASINDA KULLANILAN PARAMETRELER.....	57
2.13.1. Doz Kütle Histogramı Tanımı	57
2.13.2. Matlab Programı	57
2.13.3. Hounsfield Unit, Elektron Yoğunluğu ve Kütle Yoğunluğu	58
2.13.4. İlgilenilen Bölge (ROI)	60
2.13.5 İnterpolasyon ve Fit Fonksiyonu	60
2.13.6 Eğri Uyumlama (Curve Fitting)	61
2.14. DOZ HACİM HİSTOGRAMI ve DOZ KÜTLE HİSTOGRAMI İLE DOZİMETRİK DEĞERLENDİRME	63
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	63
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	63
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI.....	64
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ / ÇALIŞMA GRUPLARI	64
3.4. ÇALIŞMA MATERYALİ.....	65
3.4.1. Bilgisayarlı Tomografi.....	65
3.4.2. Solunum Kontrolü (Gerçek Zamanlı Konum Takip Sistemi- Real Time Position Management -RPM)	67

3.4.3. Hedef ve normal doku hacim tanımlamaları	69
3.4.4. Tedavi Planlama Sistemi	69
3.4.5. Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcılar	71
3.4.6. Matlab Programı	72
3.5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ	73
3.5.1. Hastaların Belirlenmesi.....	73
3.5.2. Hasta Pozisyonlama ve Bilgisayarlı Tomografi Çekimi	73
3.5.3. Hasta Hedef ve Kritikorganların Tanımlanması.....	74
3.5.4. Hasta Tedavi Planlaması	75
3.5.5. Matlab ve Fit Fonksiyon Uygulamaları	77
3.5.6. Doz Kütle Histogramının Oluşturulması.....	79
3.5.7. DVH ve DMH'den elde olunan veriler	80
3.6. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ	81
3.7. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	82
3.7.1. Veri Kayıt Formu.....	82
3.8. ARAŞTIRMA PLANI ve TAKVİMİ	82
3.9. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	84
3.10. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI	84
3.11. ETİK KURUL ONAY	84
4. BULGULAR	85
5. TARTIŞMA.....	110
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	116
7. KAYNAKLAR.....	117
8. EKLER.....	126
8.1.EK 1. ETİK KURUL ONAYI.....	126

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. *Anatomik evreleme*

Tablo 2. *Tedavi planlaması sırasında hedef hacim için kullanılan doz sınırlamaları*

Tablo 3. *Tedavi planlaması sırasında normal dokular için kullanılan doz sınırlamaları*

Tablo 4. *FB ile tedavide PTV'ye ait DVH bulguları*

Tablo 5. *DIBH ile tedavide PTV'ye ait DVH bulguları*

Tablo 6. *FB ile tedavide LAD'ye ait DVH bulguları*

Tablo 7. *DIBH ile tedavide LAD'ye ait DVH bulguları*

Tablo 8. *FB ile tedavide kalbe ait DVH bulguları*

Tablo 9. *DIBH'deki KALP'e ait DVH bulguları*

Tablo 10. *FB ile tedavide kalbe ait DMH bulguları*

Tablo 11. *DIBH ile tedavide kalbe ait DMH bulguları*

Tablo 12. *FB ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DVH bulguları*

Tablo 13. *DIBH ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DVH bulguları*

Tablo 14. *FB ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DMH bulguları*

Tablo 15. *DIBH ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DMH bulguları*

Tablo 16. *FB ve DIBH ile tedaviye göre PTV, kalp, LAD, sol akciğere ait DVH ve DMH ortalama değerlerinin değişimi*

Tablo 17. *Kalp için FB ile tedavide DVH - DMH karşılaştırması*

Tablo 18. *Kalp için DIBH ile tedavide DVH - DMH karşılaştırması*

Tablo 19. *Kalp için FB ve DIBH ile tedavide DVH karşılaştırması*

Tablo 20. *Kalp için FB ve DIBH ile tedavide DMH karşılaştırması*

Tablo 21. *Sol akciğer için FB ile tedavide DVH - DMH karşılaştırması*

Tablo 22. *Sol akciğer için DIBH ile tedavide DVH - DMH karşılaştırması*

Tablo 23. *Sol akciğer için FB ve DIBH tedavilerde DVH karşılaştırması*

Tablo 24. *Sol akciğer için FB ve DIBH tedavilerde DMH karşılaştırması*

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Meme anatomisi kesiti

Şekil 2. Meme lenfatik sistemi

Şekil 3. Aksiler lenf nodlar

Şekil 4. Serbest solunum (FB) ve derin nefes tutma (DIBH) tekniklerinin kalp ve akciğer açısından şematik görünümü

Şekil 5. Supin pozisyon

Şekil 6. Prone pozisyon

Şekil 7. Referans noktaların cilt üzerinde işaretlenmesi

Şekil 8. BT simülasyon

Şekil 9. Meme eğik düzlemi

Şekil 10. Vakum yatak

Şekil 11. Transvers kesitte sol meme radyoterapisi için konturlanan yapılar

Şekil 12. ICRU 50 ve 62 raporlarına göre radyoterapide hedef hacimler

Şekil 13. DVH' nda çizilen hedef hacim ve normal doku eğri örnekleri

Şekil 14. PTV ve OAR için Diferansiyel ve Kümülatif Doz hacim histogramlarının şematik gösterimi

Şekil 15. Heterojenite, ışın alanının ve yüzey düzensizliğinin şematik gösterimi

Şekil 16. Aynı foton enerjisi için su ve sudan daha azyoğun ortamda kernell şematik gösterimi

Şekil 17. Hounsfield unit birimi şematik gösterimi

Şekil 18. Matlab eğri uyumlama

Şekil 19. BT simülasyonu

Şekil 20. a) RPM cihazının simülasyon sırasında işaretlenen yeri b) işaretli yere RPM cihazının konularak tedavi uygulanması

Şekil 21. RPM sisteminin monitör de izlenmesi

Şekil 22. Serbest solunum tekniği ile planlama TPS görseli

Şekil 23. Derin nefes tutma tekniği ile planlama TPS görseli

Şekil 24. Serbest sonum tekniği planı doz dağılımlarının DVH görseli

Şekil 25. Derin nefes tutma tekniği planı doz dağılımlarının DVH görseli

Şekil 26. Lineer hızlandırıcı

Şekil 27. Eğri uyumlama Adım 2

Şekil 28. Eğri uyumlama Adım 3

Şekil 29. Eğri uyumlama Adım 4

Şekil 30. Eğri uyumlama Adım 5

Şekil 31. Veri Kayıt Formu

Şekil 32. Araştırmanın Planı ve Takvimi



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1.’ de kalp için FB ve DIBH ile tedavide DVH ve DMH’e göre rölatif, a) Hacim (%) ve Kütle (%), b) Hacim (cm³) ve Kütle (g) değişimleri ve karşılaştırması gösterilmektedir.

Grafik 2.’ de sol akciğer için FB ve DIBH ile tedavide DVH ve DMH’e göre rölatif, a) Hacim (%) ve Kütle (%), b) Hacim (cm³) ve Kütle (g) değişimleri ve karşılaştırması gösterilmektedir.

Grafik 3. Kalp için DVH ve DMH’de V20 ve M20 değerleri arası korelasyon ilişkisi

Grafik 4. Kalp için DVH ve DMH’de Dortalama değerleri arası korelasyon ilişkisi

Grafik 5. Kalp için DVH – DMH arasındaki Dortalama (% cGy) korelasyon ilişkisi grafiği

Grafik 6. Sol Akciğer için DVH ve DMH’de V20 ve M20 değerleri arası korelasyon ilişkisi

Grafik 7. Sol akciğer için DVH-DMH arasında Dortalama değerleri arasındaki korelasyon ilişkisi

Grafik 8. Sol akciğer için DVH – DMH arasındaki Dortalama (% - cGy) korelasyon ilişkisi grafiği

SİMGELER VE KISALTMALAR

MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
RT	: Radyoterapi
DVH	: Doz Hacim Histogramı
DMH	: Doz Kütle Histogramı
HU	: Hounsfield Ünitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
OAR	: Risk altındaki organ / Organ At Risk
FB	: Serbest Solunum / Free Breathing
DIBH	: Derin İnspirium Nefes Tutma / Deep İnspiration Breath Hold
LAD	: Sol İnen Koroner Arter / Left Anterior Descending Coronary Artery
ÇYK	: Çok Yapraklı Kolimatör
YART	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
TPS	: Tedavi Planlama Sistemi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ACR	: American College Of Radiology
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting And Data System Sınıflaması
DCIS	: Duktal Karsinoma İnsitu
LCIS	: Lobüler Karsinoma İnsitu
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
Ki-67	: Proliferasyon İndeksi
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi / American Joint Committee On Cancer
T	: Tümör
N	: Lenf Nodu

M	: Uzak Metastaz
ER	: Östrojen Reseptörü
PR	: Progesteron Reseptörü
HR	: Hormon Reseptörü
2B	: İki Boyutlu
3B	: Üç Boyutlu
LINAK	: Lineer Hızlandırıcı
3B-KRT	: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
VMAT	: Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi
PMI	: Parsiyel Meme Işınlaması
APMI	: Akselere Parsiyel Meme Işınlaması
IORT	: İntraoperatif Radyoterapi
MU	: Monitor Unit
FİF	: Field in Field
GK-YART	: Görüntü Kılavuzluğunda Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
MVBT	: Mega Voltaj Bilgisayarlı Tomografi
Ir	: İridyum
ABC	: Aktif Solunum Kontrolü
RPM	: Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi (Real-Time Position Management)
ICRU	: The International Commission On Radiation Units
HI	: Homojenite İndeks
CI	: Konformite İndeks
GTV	: Gross Tümör Hacmi / Gross Target Volume
CTV	: Klinik Tümör Hacmi / Clinical Target Volume
PTV	: Planning Target Volume

IM	: İnternal Marj
SM	: Set-Up Marjı
RVR	: Remaining Volume At Risk
PRV	: Planning Organ At Risk Volume
ITV	: Internal Target Volume
TV	: Treated Volume
IV	: Irradiated Hacime
RNS	: Reaktif Oksijen (ROS) ve Nitrojen
RF	: Radyasyon Fibrozisi
NTCP	: Normal Doku Komplikasyon Olasılığı
RIHD	: Radyasyonla İlişkili Kalp Hastalığı (Radiation Induced Heart Disease)
DEGRO	: Deutsche Gesellschaft Für Radioonkologie
Cc	: Santimetreküp
Gy	: Gray
g	: Gram
TERMA	: Total Energy Released Per Unit Mass
RTOG	:Radyoterapi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group)
ESTRO	: European Society For Radiotherapy & Oncology
FFF	:Düzleştirici Filtresiz (Flattening Filter Free)
DICOM	: Digital İmaging And Communications in Medicine

**DERİN NEFES TUTMA TEKNİĞİ İLE SOL MEME RADYOTERAPİSİ
UYGULANAN MEME KANSERLİ HASTALARDA DOZ HACİM VE DOZ
KÜTLE HİSTOGRAMLARININ AKCİĞER VE KALP AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Dilara KARAKUŞ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Medikal Fizik Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Erken evre meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi sonrası sol meme radyoterapisi uygulanan hastalarda serbest solunum (Free Breathing-FB) ve derin nefes tutma (Deep İnspirium Breath Hold-DIBH) radyoterapi planlarında akciğer ve kalp açısından doz hacim (DVH) ve doz kütle histogramlarının (DMH) karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Sol meme kanserli 35 hastanın FB ve DIBH’da alınan bilgisayarlı tomografi verileri kullanılarak hedef ve normal doku hacimleri konturlanmıştır. FB ve DIBH’da PTV için toplam doz 50 Gy/25 fx olacak şekilde YART planlanmıştır. Toplam 70 plana ait DVH ile Matlab’da DVH ve elektron yoğunluğuna dayalı DMH alınmıştır. Sol akciğer, kalp için DVH ve DMH karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak T-test/Wilcoxon test, Spearman korelasyon ve SPSS-23.0 kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: FB’de kalp $D_{ortalama}(cGy)$; DVH’de $365,98 \pm 211,88$ iken DMH’de $352,81 \pm 203,05$ ($p=0,791$); DIBH’de DVH’de $125,46 \pm 39,36$ iken DMH’de $121,61 \pm 47,78$ idi ($p = 0,991$). Sol akciğer ortalama hacmi(cc) FB’de $1114,25 \pm 286,92$ iken DIBH’de $2115,48 \pm 380,56$ ’dir. Sol akciğer ortalama total kütlesi(g) FB’de $307,96 \pm 44,64$ iken DIBH’de $335,44 \pm 65,02$ ’dir. FB’de sol akciğer $D_{ortalama}(cGy)$ değeri DVH’de $791,43 \pm 463,50$ iken DMH’de $550,5 \pm 164,19$ ($p<0,005$); DIBH’de DVH’de $689,31 \pm 208,35$ iken DMH’de $505,35 \pm 198,84$ idi ($p<0,005$). FB’de sol akciğer $V_{20}-M_{20}(\%)$ değerleri, DVH’de $13,35 \pm 5,65$ iken DMH’de $9,85 \pm 4,87$ ($p<0,005$); DIBH’de ise DVH’de $11,80 \pm 4,72$ iken DMH’de $8,81 \pm 4,28$ idi ($p<0,005$). Sol akciğer $D_{ortalama}$ ve $V_{20}(\%)$ değerleri sırasıyla DVH’de - 12,9 ve -11,58; DMH’de ise -8,2 ve -10,56

azalmıştır. DVH–DMH arasında akciğer $V_{20}-M_{20}$ ($R^2 = 0.7864$); kalp $V_{20}-M_{20}$ ($R^2 = 0.9982$) ve kalp $D_{ortalama}$ ($R^2=0,9577$) arasında güçlü, akciğer $D_{ortalama}$ ($R^2=0,5316$)’de düşük korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Solunum tekniğine bağlı olarak kalp için değişim gözlenmekte olup FB ve DIBH’da DVH ve DMH benzerdir. Ancak DIBH ile sol akciğer total kütle değişiminde belirgin fark olmaksızın “%” olarak DMH’de DVH’e göre ortalama doz azalmaktadır. Bu nedenle, farklı elektron yoğunluğuna sahip akciğer dokusu için dozimetrik değerlendirmede DMH daha hassas ve DVH’e göre daha anlamlı olabilir. DMH’in avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilebilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Serbest Solunum, Derin Nefes Tutma, Doz Hacim Histogramı, Doz Kütle Histogramı, Matlab

Tezin sayfa adedi: 149

Danışman: Doç. Dr. L. Zümre ARICAN ALICIKUŞ

**COMPARISON OF DOSE VOLUME AND DOSE MASS HISTOGRAMS IN
LUNG AND HEART OF PATIENTS WITH LEFT SIDED BREAST CANCER
WHO UNDERWENT DEEP INSPIRATION BREATH HOLD
RADIOTHERAPY TREATMENT TECHNIQUE**

MASTER THESIS

Dilara KARAKUŞ

DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

DEPARTMENT OF MEDICAL PHYSICS

ABSTRACT

Aim: Comparison of dose volume (DVH) and dose mass histograms (DMH) in terms of lung and heart in free breathing (FB) and Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) radiotherapy plans in patients who underwent left breast radiotherapy after breast conserving surgery due to early stage breast cancer.

Materials and Methods: Target and normal tissue volumes were contoured using computed tomography data from 35 patients with left breast cancer in FB and DIBH. IMRT was planned with a total dose of 50 Gy/25 fx for PTV in FB and DIBH. The DVHs belonging to a total of 70 plans and DMH based on DVH and electron density were taken in Matlab. DVHs and DMHs were compared for left lung, heart. Statistical analysis was performed by t-test, Wilcoxon test, Spearman correlation in SPSS-23.0.

Results: In FB, Heart- D_{mean} (cGy) was 365.98 ± 211.88 in DVH and 352.81 ± 203.05 in DMH ($p=0.791$); in DIBH, it was 125.46 ± 39.36 in DVH and 121.61 ± 47.78 in DMH ($p = 0.991$). The mean volume of the left lung (cc) was 1114.25 ± 286.92 in FB and 2115.48 ± 380.56 in DIBH. The mean total mass of the left lung(g) was 307.96 ± 44.64 in FB and 335.44 ± 65.02 in DIBH. In FB, left lung- D_{mean} (cGy) was 791.43 ± 463.50 in DVH and 550.5 ± 164.19 in DMH ($p<0.005$); in DIBH it was 689.31 ± 208.35 in DVH and 505.35 ± 198.84 in DMH ($p<0.005$). In FB, V_{20} - M_{20} (%) of left lung were 13.35 ± 5.65 in DVH and 9.85 ± 4.87 in DMH ($p<0.005$); in DIBH, it was 11.80 ± 4.72 in DVH and 8.81 ± 4.28 in DMH ($p<0.005$). Left lung- D_{mean} (cGy) and V_{20} (%) values were decreased -12.9 and -11.58 in DVH; they decreased -8.2 and -10.56 in DMH, respectively. The strong correlation were found in V_{20} - M_{20} of left lung ($R^2 = 0.7864$),

V_{20} - M_{20} of heart ($R^2 = 0.9982$) and D_{mean} of heart ($R^2=0.9577$) while D_{mean} of left lung had low correlation ($R^2=0.5316$) between DVH–DMH.

Conclusion: Depending on the breathing technique, the changes were observed for the heart; DVH and DMH are similar in FB and DIBH. However, with no significant difference of total left lung mass in DIBH, the mean dose decreased in "%" in DMH compared DVH. Therefore, DMH may be more sensitive and more meaningful than DVH in dosimetric evaluation for lung tissue with different electron densities. Further studies are needed to evaluate the advantages and disadvantages of DMH.

Keywords: Free Breathing, Deep Inspiration Breath Hold, Dose Mass Histogram, Dose Volume Histogram, Matlab

Page number: 149

Advisor: Doç. Dr. L. Zümre ARICAN ALICIKUŞ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri tedavisindeki son gelişmeler nedeniyle, meme kanserinden ölüm oranları azalmış ve bu da meme kanserinden sağkalanların sayısında anlamlı bir artışa yol açmıştır. Erken evre meme kanserinde, meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası tüm meme radyoterapisi standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Tüm meme radyoterapisi, yerel yineleme ve meme kanseri nedenli ölümleri azaltmaktadır [1]. Güncel tedavilerle sağkalımdaki anlamlı artış nedeniyle tedaviyle ilişkili morbiditeleri en aza indirmek ve yerel kontrol ile sağkalımdaki düzelmeyi sağlarken terapötik oranı optimize etmek daha fazla önem arz etmeye başlamıştır.

Radyoterapide, ısınlanan hedef hacim içerisinde veya çevresinde radyasyona duyarlı normal dokuların bulunması nedeniyle kullanılacak olan teknik, akut ve geç yan etkiler bakımından çok önemlidir. Tüm tedavi tekniklerinde seçilen tedavi ile ısınlama alanına giren normal organ ve dokuların aldığı dozlar düşürülerek akut ve geç yan etkilerin azaltılması ve tümör dokusunda en yüksek, en konformal dozların sağlanarak tümör kontrolünün daha iyi olması hedeflenir. Böylece tedavi sırasında ve sonrasında olası akut veya geç yan etkiler nedeniyle hasta yaşam kalitesinin de mümkün olduğunca etkilenmemesi amaçlanır. Dokulardaki hasar oranı, organın aldığı doz miktarı ile ilişkilidir. Her doku ve organın tolerans doz sınırı mevcut olup planlama sırasında oluşabilecek yan etkileri önlemek açısından bu sınırların aşılmaması ve mümkün olan en az doza maruz kalacak şekilde organın korunmaya çalışılması önemlidir.

Radyoterapi uygulamalarında tümör yerleşimi oldukça önemlidir. Sol meme kanseri tanısı almış hastaların radyoterapi planları tasarlanırken risk altındaki organ olarak korunması gereken organların başında radyoduyarlılıkları nedeniyle akciğer ve kalp gelmektedir. Erken Meme Kanseri Grubu (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group - EBCTCG)'nun yetmişsekiz randomize çalışmadan yaklaşık 40,000 kadını içeren analizinde, radyoterapinin yararlı etkisinin kalp hastalığı ölüm oranında %30'luk bir artışla dengelendiği gözlenmiştir [2]. Bu ölümlerin çoğunun, iskemik kalp hastalığına bağlı olduğu belirtilmiştir.

Onkologların her bir kadının tedavisini planlarken yardımcı olması için radyasyona bağlı iskemik kalp hastalığının mutlak riskini tahmine ihtiyacı vardır. Çünkü, bu riskler daha sonra radyoterapinin mutlak faydalarını dengeleyebilir. Her kadının radyasyona bağlı mutlak kardiyak risk, birim kalp radyasyon dozu başına iskemik kalp hastalığı oranındaki artış yüzdesi, radyoterapi planından tahmini kalp radyasyon dozu ve radyoterapi yokluğunda iskemik kalp hastalığı riski bilgisi kullanılarak tahmin edilmeye çalışılır [1 -4].

Radyasyona bağlı kardiyotoksikite riski, kalbin tüm ve sol ventrikül hacminin yanı sıra kalbi besleyen sol ön inen koroner damarın (Left Anterior Descending Coronary Artery-LAD) aldığı dozlarla ilişkilidir. Darby ve ark'ları meme kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan kadınlarda koroner arter olaylarının insidansında doza bağlı bir artış göstermiştir [3]. Ortalama kalp dozundaki her 1 Gy'lik artış, belirgin bir eşik olmaksızın majör koroner olay riskinde %7,4' lük bir artışla ilişkilendirilmiştir. Bu risk, radyoterapi sonrası ilk 5 yıl içinde başlayarak maruziyetten sonraki otuz yıl boyunca devam etmektedir.

Günümüzde meme kanseri radyoterapisinde, kalbin aldığı radyasyon dozu, önceden var olan kardiyak riske bağlı olarak hastadan hastaya değişmektedir. Örneğin, kardiyak risk faktörü olmayan tipik elli yaşındaki bir kadın için, meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi, ortalama onbeş yıllık mutlak meme kanserinden ölüm riskini yaklaşık %4 oranında azaltabilir [1]. Sol meme radyoterapisinden 2 Gy ortalama kalp dozu alıyorsa, radyasyona bağlı iskemik kalp hastalığından otuz yıllık mutlak ölüm riski <%0,1 olacağı bildirilmişti [3]. Meme radyoterapisinde karşılıklı tanjansiyel alanlarla ışınlama standart teknik olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, meme radyoterapisi uygulanan hastalarda kalp dozlarını azaltmak için bazı teknikler mevcuttur. Bunlar; ışın açılarının optimizasyonu, çok yapraklı kolimatörlerin (ÇYK, Multileaf Collimator - MLC) kullanımı, yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), yüzüstü pozisyonda tedavi, derin inspirasyonda tedavi (nefes tutma ve gating teknikleri), proton tedavisi ve kısmi meme ışınlamasıdır.

Sol meme radyoterapisinde kardiyak komplikasyon riski üzerinde etkili olduğu çalışmalarla desteklenen derin inspiriumda nefes tutma tekniği (Deep Inspiration Breath Hold- DIBH), kalbin radyasyona maruziyetini azaltmak için kullanılmaktadır. Bu teknik sayesinde, hastalar derin nefes alıp tutarak kalbi radyasyon alanından uzaklaştırmaktadır. Bir hasta nefes aldığı anda, diyafram kalbi göğüs duvarından posteriora, mediale ve inferiora doğru çeker. Tanjansiyel meme radyoterapisinde kalbin aldığı ortalama doz, nefes tutmada hastanın serbest solunumdaki planlarına kıyasla yaklaşık olarak yarı yarıya inmektedir [4,5]. Ortalama kalp dozu sadece memeye YART uygulanan Wang ve ark çalışmasında, serbest solunumda 3,2 Gy iken nefes tutmada 1,3 Gy'ye, meme ve periferik lenfatiklere YART uygulanan Nissen ve ark'ın çalışmasında ise 5,2 Gy' den 2,7 Gy' ye düştüğü bildirilmiştir [4,6]. Genel olarak, serbest solunum (Free Breathing- FB) ile karşılaştırıldığında, DIBH'de kalbin ortalama dozunda ($D_{ortalama}$) %31-63 oranında azalma elde edilmektedir [4,7,8].

Bununla birlikte, akciğer hacminin genişlemesi nedeniyle mutlak ışınlanmış akciğer hacmi de artmaktadır. Serbest solunum ile karşılaştırıldığında, DIBH'de aynı taraf akciğerin $D_{ortalama}$ değeri %7-15 oranında azaltılabilir [7][11 - 14]. Ayrıca, belirli bir doz (V_x) alan nispi akciğer hacmi de DIBH'de daha küçüktür.

Akciğer dokusu oldukça radyosensitif bir organ olup radyoterapi kaynaklı akciğer hasarı genellikle yaygın alveol hasarı olarak tanımlanır [10]. Radyasyona bağlı akciğer hasarı genellikle iki farklı klinik ile karşımıza çıkmaktadır: radyasyon pnömonisi (RT'den 1-6 ay sonra) ve fibrozis (6 aydan itibaren) [11]. Erken ve geç akciğer hasarının olasılığı ve şiddeti, toplam akciğer dozu, fraksiyon dozu, ışınlanan hacim ve radyoterapi teknikleri gibi faktörlerle ilişkilidir [17 - 19]. İlgili taraf 20 Gy doz alan akciğer hacmi (V_{20}), 5 Gy doz alan akciğer hacmi (V_5) ve akciğer ortalama dozu radyasyona bağlı akciğer toksisitesini belirlemedeki önemli faktörler olarak bulunmuştur [20 - 23].

Doz hacim histogramları (DVH), tedavi planlarını karşılaştırmak için faydalıdır. Ancak derin inspirasyon nedeniyle akciğer hacmindeki değişiklik, ışınlanan hacmin olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açabilmektedir [15]. Bununla birlikte, kalbin

aksine, akciğerin lokal yoğunluğu FB ve DIBH arasında önemli ölçüde değişmektedir [16 - 18] [16]. Uygulanan radyasyon dozunu değerlendirmek için DIBH’da akciğerin genişlemesiyle yoğunluk azalmakta ve hacim değil, ışınlanmış akciğer dokusu kütlesi teknikten bağımsız olarak baskın parametre haline gelmektedir.

Düşük yoğunluklu dokuda akciğer dozu hesaplamasında, akciğer yoğunluğu düzeltmeleri uygulanmasında akciğer hacminin segmentasyonu, tedavi planlama sisteminin doz hesaplaması ve ışınlanmış akciğer dokusu kütlesini içeren belirsizlikler bulunmaktadır [18,19]. Bu nedenle, doz kütle histogramı (DMH) kavramı akciğer dozunu değerlendirmek için standart olarak kullanılan doz hacim histogramı (DVH) kavramından daha doğru bir model olarak önerilmiştir [17][27 - 29]. Doz hacim histogramları, FB ve DIBH arasında değişmeden kalan hacim öğelerini (vokseller) kullanırken doz kütle histogramları (DMH), voksellerin içindeki yoğunluk değişikliklerini hesaba katmaktadır. Bununla birlikte, günümüzde kullanılan ticari tedavi planlama sistemlerinde (TPS), DMH'yi hesaplama seçeneği bulunmamaktadır.

Bu çalışmada sol meme radyoterapisi alan hastalarda, DIBH tekniği ile akciğer hacmi arttırılıp kalp geriye itilerek kalp, LAD ve akciğer dozlarının düşürülerek olası akut/geç yan etkilerin azaltılmaya çalışılarak planlama yapılan hastalarda DVH parametreleri değerlendirilmiş, elde olunan parametrelerle Matlab programı kullanılarak vokseller yerine vokseller içerisindeki yoğunluk değişimlerini baz alınarak DVH temelli DMH oluşturulmuştur.

Çalışmanın amacı; DVH ile DMH karşılaştırarak, doz dağılımı ve doku yoğunluğu arası ilişkinin değerlendirilmesi ile normal doku dozlarındaki azalmanın DMH ile tahmin edilebilirliğinin araştırılmasıdır. Bir başka deyişle; “Doku yoğunluğuna dayalı doz hesaplaması ve hacime dayalı doz hesaplamasından daha mı güvenilir?”, “DMH ile değerlendirilen tedavi planlarında risk altındaki organ dozlarının, DVH ile değerlendirilen tedavi planlarına göre farkı nedir?” sorularına yanıt aranmaya çalışılmıştır.

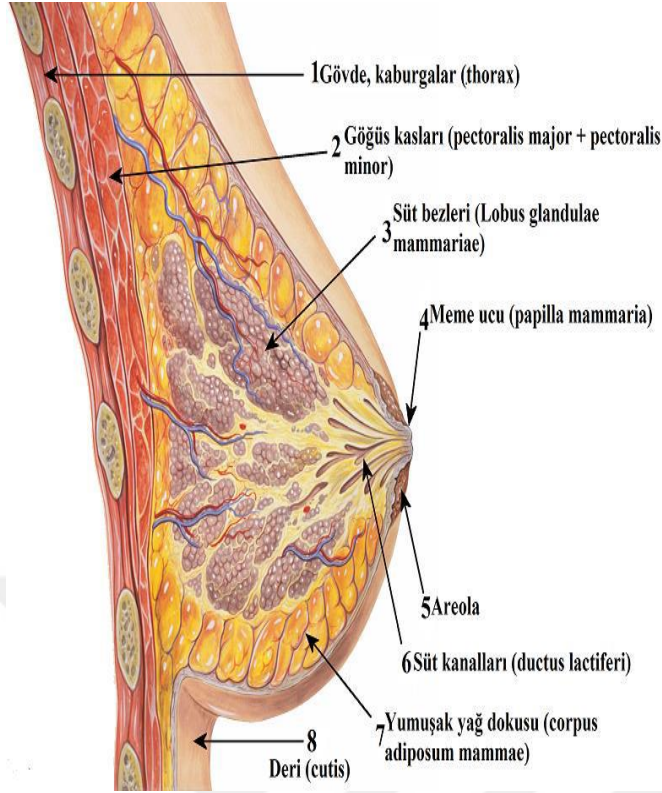
2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME VE AKSİLLA ANATOMİSİ

2.1.1. Meme Anatomisi

Meme, kadınlarda ikincil cinsiyet organıdır. Temel görevi süt üretmek olan modifiye apokrin bezdir. Büyük salgı bezi olan memenin anatomisi kadınlarda hormonal değişikliklerin etkisinde, kadının gereksinimlerine (ergenlik / olgunluk dönemleri, gebelik vb. gibi) göre ömür boyu gelişim ve değişiklik göstermektedir [20]. Bunun yanı sıra meme glandının boyutları kişiden kişiye değişiklik gösterir. Laktasyon döneminde olmayan ortalama bir meme 150-400 g ağırlığında, orta kısımda kalınlığı 5-7 cm ve çapı 10-12 cm'dir. Meme dokusu, pektoral kas fasyası önünde superiorda ikinci ya da üçüncü kosta seviyesinden, inferiorda altıncı ya da yedinci kosta seviyesindeki memealtı kıvrımına (sulkus) kadar uzanır. Medialde sternumun lateral sınırı, lateralde ise anterior ya da mid-aksiller hat arasında ve göğüs duvarı önünde yer alır.

Meme, yağ dokusu, bez dokusu ve bağ dokusu olmak üzere üç temel yapıdan oluşan glandüler bir dokudur. Meme dokusu epitelyal doku (süt bezleri ve kanallarını içerir), farklı oranlarda yağ, kan damarları, lenfatikler ile sinirlerden meydana gelmektedir. Epitelyal doku, 15-20 lob ve 20-40 lobülde oluşmakta ve 10 - 300 arasında değişen miktarlarda her lobül alveol içermektedir. Meme başını çevreleyen pigmentli alana "areola" olarak isimlendirilir. Herbir meme merkezi bir kısma ve dört kadrana ayrılır. Memenin üst dış kadranındaki aksillaya doğru uzanan kuyruk kısmı "spence" olarak isimlendirilir. Laktasyon dönemi dışında memenin büyük bölümü yağ dokusundan oluşmaktadır. Ayrıca, menopoza sırasında apoptoz ile memenin bez dokusunda küçülme ile yağ dokusu artmaktadır. Bu durum mamografi ile meme takibini oldukça kolaylaştırmaktadır. Meme anatomisi **Şekil 1**'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Meme anatomisi kesiti

2.1.2. Aksilla Anatomisi

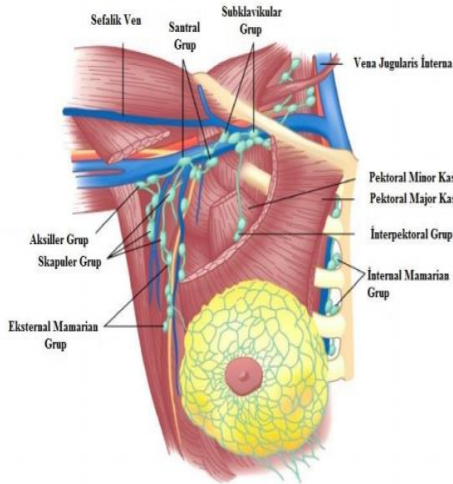
Aksilla, göğüs duvarı ile üst ekstremité arasındaki piramidal boşluk olup anteriorda pektoralis majör ve minör kasları, posteriorda subskapular kas, lateralde korakobrakialis ve biceps kasları, medialde serratus anterior kası tarafından oluşturulur. Taban kısmını aksiller fasya ve cilt oluşturur. Aksillada, aksiller arter-ven, brakial pleksus, lenf nodları ve yağ dokusu bulunmaktadır.

Meme bezinin lenfatik ağı inter / prelobular alandan başlayarak subareolar bölgede sonlanır. Memenin lenfatik drenajının büyük kısmı ipsilateral aksiller ven boyunca yerleşen lenf düğümlerine doğru olmasından dolayı aksilla meme kanserinde asıl lenfatik metastaz alanıdır [20]. Diğer kısmı ise parasternal lenf düğümlerine drene olur. **Şekil 2 ve 3'** de aksilla lenf nodları gösterilmiştir. Aksiller lenf nodları pektoralis minör kasına göre seviyelere ayrılmaktadır:

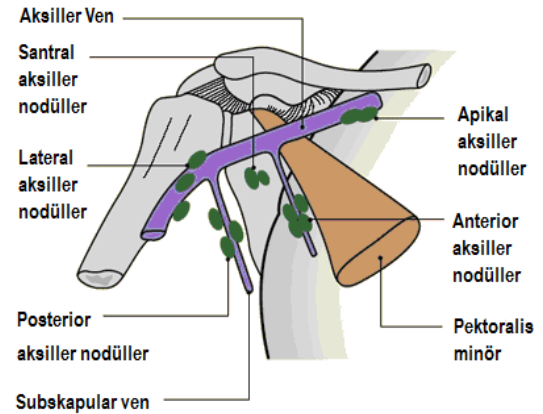
- Seviye I Lenf Bezleri: Pektoralis minör kasının lateral ve inferiorunda yer alan lateral, pektoral ve subskapular lenf bezlerini içerir.
- Seviye II Lenf Bezleri: Pektoralis minör kasının posteriorunda yer alan santral lenf bezlerini içerir.
- Seviye III Lenf Bezleri: Pektoralis minör kasının superior ve medialinde yer alan infraklavikuler lenf bezlerini içerir.

Seviye I-II-III lenfatiklerin dışında meme kanseri yayılımında önemli olan lenf nodları da vardır. Bunlar:

- Mammaria Interna Lenf Bezleri: İlk üç interkostal aralık düzeyinde parietal plevra önünde mamaria interna damarları çevresinde yer alan lenf bezleridir. Sıklıkla iç kadran ve santral yerleşimli tümörlerin metastaz bölgesidir.
- Supraklavikular Lenf Bezleri: Aksiller lenf bezlerinin klavikula altında devam edenleridir. Nadir metastaz alanıdır ve tutulumunda uzak organ metastazı olarak değerlendirir.
- Ayrıca, meme kanseri yayılımında önemli olan karaciğere ve karşı memeye giden özel lenf yolları da bulunmaktadır.



Şekil 2. Meme lenfatik sistemi



Şekil 3. Aksiler lenf nodlar

2.2 MEME KANSERİ

2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, 2020 kanser istatistik verilerine göre kadınlarda en sık görülen malign tümör olup, kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır [21]. Meme kanseri gelişmesinde pek çok risk faktörü bilinmektedir. Meme kanseri 20 yaşından küçük olan kadınlarda nadirken insidansı yaşla birlikte artarmaktadır [22]. Genç premenopozal kadınlarda daha az sıklıkla görülmekle birlikte daha agresif olma eğilimindedir.

Meme kanseri gelişiminde erken menarş, geç menopoz, parite sayısı, emzirme ve ekzojen hormonların uzun süreli kullanımı birer risk faktörüdür. Bunun yanı sıra, yağdan zengin beslenme, alkol kullanımı, yetersiz fiziksel aktivite ve obezite gibi yaşam biçimine ait faktörler de meme kanseri gelişimi ile ilişkilidir. Gen mutasyonları (BRCA1 / BRCA2) taşıyan düşük orandaki (%5) hastada ise yaşam boyu % 40 - 85 oranında meme kanseri gelişim riski mevcut olup hastalık genetik özellik taşımaktadır.

Meme kanseri tipik olarak tümör küçük olduğunda ve tedavi edildiğinde semptom üretmez, bu nedenle erken teşhis için tarama önemlidir. Erken tanıda tedavi edilme olasılığının oldukça yüksek olması nedeniyle yaşam beklentisi fazla olup beş yıllık sağ kalım yaklaşık %90 - 95'dir [1]. Meme kanseri ilişkili ölümlerin 1990'dan bu yana düşmesinin tarama sıklığının artması, gelişmiş tedaviler nedeniyle olduğuna inanılmaktadır. Erken tanı ve tedavi yöntemlerindeki hızlı ilerlemeler nedeniyle, meme kanserinde son yirmi yılda sağkalım oranları iyileşmiş olup, tanı sonrası on yılda erken meme kanserinde sağkalım oranları %80'in üzerine çıkmıştır [23]. Etkin tedavilerin bir sonucu olarak meme kanserli hastalarda uzamış sağkalımlar, hasta yaşam kalitesi ve kozmetik sonuçların önemini gündeme taşımıştır.

2.2.2. Meme Kanserinin Yayılma Yolları

Meme kanseri, meme dokusundan kaynaklanmakla birlikte göğüs duvarı yapılarına direkt yolla, bölgesel lenfatiklere (aksilla, mamma interna ve subklavikular lenf nodlarına) lenfojen yolla ve uzak organlara (kemik, karaciğer, akciğer ve beyin vd) hematojen yolla yayılmaktadır.

2.2.3. Meme Kanserinde Tarama ve Tanı

Meme kanseri tanısında meme dokusu ve bölgesel lenf nodlarının elle kontrolü çok önemlidir. Memedeki kitlelerin değerlendirilmesinde anamnez ve fizik muayene sonrası radyolojik inceleme rutin olarak uygulanmaktadır. Meme kitle taramalarında klinik bulgu bulunmayan olgularda mamografi yaygın kullanılan vazgeçilmez bir yöntemdir. Mamografi dışında tanıda, meme ultrasonografisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tomosentez gibi farklı yöntemler de kullanılmaktadır. Çoğunlukla 35-40 yaş altı kadınlarda primer görüntüleme tekniği olan meme ultrasonografisi, mamografiyi tamamlayıcı olarakta kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme ise, dinamik kontrastlı duyarlılığı yüksek bir görüntüleme tekniği olduğundan dolayı genellikle mamografi ve ultrasonografi ile tanımlanamayan olgularda problem çözücü olarak kullanılmaktadır.

Meme görüntüleme, değerlendirme, raporlama ve izlemde standardı yakalayabilmek amacı ile American College of Radiology (ACR) tarafından The Breast Imaging Reporting and Data System sınıflaması (BI-RADS) geliştirilmiştir [24].

BI-RADS sınıflaması ve önerileri aşağıda özetlenmiştir:

BI-RADS sınıflaması:

- BI-RADS 0: Yetersiz tetkik. Karar için ek tetkik gereklidir.
- BI-RADS I: Bulgu negatif. Kitle veya şüpheli kalsifikasyon yok (malignite riski yaklaşık %0). Rutin takip.

- BI-RADS II: Bening bulgular (malignite riski yaklaşık %0). Rutin takip.
- BI-RADS III: Olası benign bulgular (malignite riski yaklaşık %0-2). 6 ay sonra kontrol.
- BI-RADS IV: Şüpheli bulgular. Biyopsi gereklidir.
 - BI-RADS 4a: Düşük risk (yaklaşık %2-10)
 - BI-RADS 4b: Orta derece risk (%10-50)
 - BI-RADS 4c: Yüksek risk (%50-95)
- BI-RADS V: Malignite şüphesi yüksek ($\geq$ %95)
- BI-RADS VI: Varlığı kanıtlanmış (biyopsi ile) malignite.

Tam bir öykü ve kapsamlı klinik muayene sonrası kesin tanı ve tedavi şeklinin belirlenebilmesi için kitleden biyopsi alınması gerekmektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yöntemleri malign kuşkusu bulunan (BI-RADS 4-5) hastalarda histopatolojik tanıda kullanılan yöntemlerdir. Memedeki kitlelerin histopatolojik tanısının konulması o kitleye yaklaşımının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

2.2.4.Meme Kanserinde Histopatolojik Tipler

Meme duktuslarından gelişen tümörler “duktal karsinom”, lobüllerden gelişen tümörler ise “lobüler karsinom” olarak isimlendirilir. Meme kanserleri non-invaziv veya invaziv olarak ikiye ayrılır. En sık görülen non-invaziv tümörler, duktal karsinoma insitu (DCIS) ve lobüler karsinoma insitudur (LCIS). İnvaziv meme kanserlerinin ise “duktal” ve “lobüler” alt tiplerinin yanısıra daha iyi prognoza sahip medüler, tubüler ve müsinöz alt tipleri de bulunmaktadır. İnvaziv tümörlerin aksine non-invaziv meme kanserleri, lenfatik ve uzak organ yayılımı göstermezler.

2.2.5.Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Prognostik ve prediktif faktörler sağkalımı öngörmeye ve kişiye özgü tedavinin planlanmasında yardımcı olan faktörlerdir. Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak tanı anında klinik gidiş ile bilgi sağlarken; prediktif faktörler belirli bir tedaviye alınan yanıtı öngörmeye yardımcıdırlar.

Meme kanseri için birçok prognostik ve prediktif faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında; yaş, hastanın menapoz durumu, evreyi etkileyen faktörler (tümör boyutu, tümör evresi, tümör yerleşim yeri, çevre doku/deri/kas invazyonu, aksiller lenf bezi tutulumu vb), histoloji, diferansiasyon derecesi, hormon reseptör ve human epidermal growth factor receptor-2 (HER2), proliferasyon indeksi (Ki-67) durumu, aile öyküsü gibi faktörler sayılabilir. Özellikle meme kanserlerinde prognostik faktörlerin saptanması sağkalımın belirlenmesinde önemlidir. Bu faktörlerden bazıları, bu nedenle güncel AJCC-TNM evrelemesine de girmiştir [25].

2.3. MEME KANSERİNDE EVRELEME

Meme kanseri hastalığının vücutta yayılım derecesine göre evrelendirilir. Uygulanacak olan tedavi kararı ve prognoz açısından doğru evreleme oldukça önemlidir. En yaygın kullanılan evreleme sistemi, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer - AJCC) tarafından oluşturulan Tümör (T), Lenf Nodu (N) ve Uzak Metastaz (M)' ın gruplandırıldığı ve uluslararası kabul gören TNM sistemidir [26]. Hastalığın anatomik yayılımına ilaveten prognostik belirteçlerin ilave edilmesiyle 2018 yılında AJCC tarafından meme kanseri prognostik evreleme sistemi olarak güncellendi [25]. Anatomik evreleme **Tablo 1.** de gösterilmiştir. Klinik prognostik evre, öykü, fizik muayene, görüntüleme, biopsiye dayanırken T-N-M ve tümör derecesi, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), östrojen ve progesteron reseptör durumu dahil edilmiştir. Patolojik prognostik evrelemeye tüm klinik bilgiler, biyobelirteç, cerrahi dokudan gelen bilgiler dahil edilmiştir.

TNM sistemine göre sınıflama aşağıda özetlenmiştir:

Primer Tümör Sınıflaması:

- Tx – Primer tümör değerlendirilemiyor
- T0 – Primer tümör için kanıt yok
- **Tis (DCIS) / Tis (Paget)** – Duktal karsinoma in-situ / meme başının Paget hastalığı
- T1 – Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm.

T1mi – Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm.

T1a – Tümörün en büyük çapı > 1 mm - ≤ 5 mm.

T1b – Tümörün en büyük çapı > 5 - ≤ 10 mm.

T1c – Tümörün en büyük çapı > 10 mm - ≤ 20 .

- T2 – Tümörün en büyük çapı > 20 mm - ≤ 50 mm.
- T3 – Tümörün en büyük çapı > 50 mm.
- T4 – Tümörün boyut farketmeksizin direkt göğüs duvarı ve/veya cilt uzanımı yapmış (ülserasyon veya makroskopik cilt nodülleri).

T4a – Pektoral kas invazyonu olmaksızın göğüs duvarına uzanım.

T4b – Ciltte ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange).

T4c – T4a ve T4b bulgularının her ikisi birden.

T4d – Enflamatuvar karsinom.

Bölgesel lenf nodlarının klinik sınıflaması:

- cNX – Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (ör; önceden çıkarılmış).

●cN0 – Bölgesel lenf nodu metastazı yok. (klinik / görüntölme ile)

●cN1 – İpsilateral seviye I, II aksiller hareketli lenf nodu/nodları metastazı.

cN1mi – Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, büyüklüğü 0.2 mm - 2.0 mm).

●cN2 – İpsilateral seviye I, II aksiller klinik fikse lenf nodu metastazı veya klinik kanıtlı aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın ipsilateral mamaria interna nod metastazı.

cN2a –İpsilateral seviye I, II aksiller klinik birbirine veya diğer yapılara fikse metastatik lenf nodları.

cN2b – Klinik kanıtlı aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın metastatik ipsilateral mamaria interna nodları.

●cN3 – İpsilateral infraklavikuler (seviye III aksilla) lenf nodu metastazı ve/ veya seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile veya metastatik ipsilateral mamaria interna nodları ve/ veya seviye I,II aksiller lenf nodu metastazı ile veya metastatik ipsilateral supraklavikuler lenf nodları ve/ veya aksiller veya mamaria interna lenf nodu metastazı ile.

cN3a – İpsilateral infraklavikuler lenf nodu/nodları metastazı.

cN3b – İpsilateral mamaria interna ve aksilla lenf nodu/nodları metastazı.

cN3c – İpsilateral supraklavikuler lenf nodu/nodları metastazı.

Bölgesel lenf nodlarının patolojik sınıflaması:

●pNX –Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (ör; önceden çıkarılmış).

●pN0 – Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

pN0 – Bölgesel lenf nodlarında tanımlanan metastaz veya izole tümör hücresi.

pN0(i+) – Bölgesel lenf nodlarında 0.2 mm'den küçük malign hücreler (hematoksilen-eozin veya immunohistokimyasal boyamada saptanan)

pN0(mol+) – Pozitif moleküler bulgular (reverse transcription polymerase chain reaction – RT-PCR da) (İmmunohistokimyasal veya histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamış)

●**pN1** – Micrometastases, or metastases in one to three axillary lymph nodes, and/or clinically negative internal mammary nodes with micro- or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy.

pN1mi – Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm-2.0 mm büyüklüğünde).

pN1a – 1-3 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tümör depoziti >2.0 mm.

pN1b – İpsilateral sentinel mamaria interna nodları.

pN1c – pN1a ve pN1b birlikte.

●**pN2** – 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın görüntülemeye pozitif ipsilateral mamaria interna lenf nodları.

N2a – 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tümör depoziti >2.0 mm.

pN2b – Mikroskopik konfirmasyon olmaksızın klinik saptanmış mamaria interna lenf nodu metastazı, patolojik negatif aksiler lenf nodları ile.

●**pN3** – 10 ve üzeri aksiller lenf nodu metastazı; veya infraklavikuler (seviye III aksilla) lenf nodu metastazı; veya görüntülemeye seviye I, II aksillada, pozitif bir veya daha fazla lenf nodu metastazı ile ipsilateral mamaria interan lenf nodu; veya 3'den fazla aksiller ve mamaria interan lenf nodu, sentinel lenf nodu biopsisinde saptanmış ancak klinik olarak saptanmamış mikro veya makrometastaz; veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları.

N3a – 10 veya üzeri aksiller lenf nodu metastazı (en az bir tümör depoziti >2.0 mm); veya infraklavikuler (seviye III aksilla) lenf nodları.

pN3b – Klinik N2b varlığında pN1a veya pN2a (görüntülemeye pozitif mamaria interna nodları); veya pN1b varlığında pN2a.

pN3c – İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı.

Uzak metastaz (M):

- M0 – Klinik veya radyolojik uzak metastaz yok

cM0(i+) – Klinik veya radyolojik uzak metastaz yok, ancak klinik bulgu olmaksızın kanda / kemik iliğinde / bölgesel olmayan lenfatiklerde moleküler veya mikroskopik 0.2 mm'den büyük tümör hücresi depozitleri saptanması.

- M1 – Klinik veya radyolojik saptanan uzak metastaz ve /veya histolojik kanıtlı 0.2 mm'den büyük metastaz.

Tablo 1. Anatomik evreleme

T	N	M	EVRE
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA

T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Herhangi bir T	N3	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV



2.4. MEME KANSERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Meme kanseri tanı ve tedavisi multidisipliner yaklaşımla planlanmalı ve uygulanmalıdır. Hasta multidisipliner konseylerde radyoloji uzmanı, nükleer tıp uzmanı, meme cerrahı, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog patoloji uzmanı, genetik uzmanı ve gerektiğinde diyetisyen ve psikologdan oluşan kapsamlı bir ekip tarafından değerlendirilmelidir.

Meme kanseri tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde, yerel veya sistemik tedavilere gerek duyulması ve bunların seçiminde, hastaya ve tümöre ait prognostik ve prediktif faktörler rol oynamaktadır. Bunların arasında en önemlileri, hastanın yaşı ve menopoz durumu, primer tümörün patolojik özellikleri (histoloji, derece, hormon reseptör durumu, HER2-neu düzeyi, Ki-67 değeri), aksiller lenf nodu tutulum durumudur. Meme kanserinin başlıca tedavi yöntemleri yerel - bölgesel hastalık kontrolü için cerrahi, radyoterapi ve sistemik hastalık kontrolü için kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedavileridir.

2.4.1. Cerrahi

Meme kanserinde genellikle tümörlü dokunun ve aksiller lenf nodlarının çıkarılması ile tedavi başlar. Meme kanserinde cerrahi teknikler, memenin tamamının alınmasına yönelik veya memenin korunmasına yönelik yaklaşımlar olarak iki ana gruba ayrılır.

- a. Meme Koruyucu Cerrahiler: Memedeki tümörlü dokunun belli bir güvenlik payıyla cerrahi sınırdan hastalık kalmayacak ve kozmezisi bozmayacak şekilde çıkarılmasıdır. Özellikle erken evre meme kanserinde kullanılır ve sonrasında radyoterapi standart tedavi olarak kabul edilir.
 - a. Lumpektomi (Tümörektomi): Küçük ve yeterli bir çevre doku ile birlikte tümörün çıkarıldığı operasyonlardır.

- b. Kadranektomi (parsiyel mastektomi, segmental mastektomi): Daha geniş hatta bir miktar meme altı kaslarının da dahil olduğu bir çevre doku ile tümörün çıkarıldığı operasyonlardır.
- b. Mastektomi: Meme koruyucu cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda uygulanan tüm meme, göğüs kaslarının fasyası ile bazen kasların da dahil olduğu eşzamanlı olarak aksiller lenfatiklerin çıkarıldığı kozmetik sonuç gözetmeksizin memenin tamamının alındığı cerrahi tipidir.
 - a. Radikal Mastektomi: Tüm meme dokusu, aksiller lenf bezlerinin ve göğüs ön duvarı kasının tamamının tümör ile birlikte çıkarıldığı cerrahilerdir.
 - b. Modifiye Radikal Mastektomi: Tüm meme dokusu, aksiller lenf bezleri ve göğüs ön duvarı kaslarının bir kısmının tümör ile birlikte çıkarıldığı cerrahilerdir. Bu yöntem, rekonstrüksiyona uygunluk, kozmetik daha iyi sonuçlar ve düşük morbidite nedeniyle radikal mastektominin yerini almıştır.
 - c. Total Mastektomi (Basit mastektomi): Tüm meme dokusunun tümör ile birlikte çıkarıldığı cerrahilerdir.

Genel olarak, aksillaya ise meme ile eşzamanlı veya ayrı bir seansda, sadece bekçi lenf nodunun çıkarılması veya daha geniş seviye I-II aksiller lenfatikleri içerecek şekilde aksiller disseksiyonla yaklaşılır.

2.4.2. Radyoterapi

Radyoterapi, iyonizan radyasyonun hedef tümör şekline uyacak şekilde farklı planlama teknikleriyle şekillendirilerek hastaya uygulanmasıdır. Her hastanın anatomik yapısına özel oluşu nedeniyle radyoterapi planlaması kompleks ve özel bir tekniktir.

Radyoterapide amaç, hedef tümör hacminde homojen doz dağılımı oluştururken çevre sağlıklı dokuya minimum dozu vermek, böylece yüksek tümör kontrolüne karşı normal dokuda minimum hasara neden olmaktır. Teknolojik gelişmelerle birlikte farklı planlama teknikleri ve teknolojileri sayesinde, hedefte daha uygun doz dağılımı elde etmek ve komşu normal organlara minimum doz verebilmek mümkün olmuştur. Meme kanserinin multidisipliner tedavisinin en önemli komponenti olan radyoterapi, erken ve lokal ileri evre hastalıkta tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından sonra subklinik hastalığın ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynar.

2.4.3. Kemoterapi

Meme kanserli hastalarda meme cerrahisi öncesi veya sonrası lokal ve sistemik hastalık kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılır. Hastaya ve tümöre ait prognostik ve prediktif faktörlere bağlı olarak kullanımı ve cerrahi ile sıralaması belirlenir. Bazı hastaların hiç kemoterapi gereksinimi olmadığı gibi metastatik hastalıkta tek tedavi modalitesi de olabilir. Uzak organ metastazı olmayan hastalara kemoterapi neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanabilir. Cerrahi öncesi uygulanan neoadjuvan kemoterapi ile tümörün küçültülmesi ve daha sınırlı cerrahi uygulanabilmesi yanısıra tümörün cerrahi olarak çıkarılmadan önce kemoterapiye verdiği yanıtının da değerlendirilebilmesi olanağı sağlanır. Cerrahi sonrası uygulanan adjuvan kemoterapi ile cerrahi kalıntı veya görüntüleme teknikleri ile belirlenemeyen subklinik hastalıkla mücadele ederek meme kanserinin tekrarlanma riskini azaltmak amaçlanır. Adjuvan kemoterapiye benzer şekilde neoadjuvan kemoterapi ile de meme kanseri yineleme riskinin azaltılması amaçlanır.

2.4.4. Hormonoterapi

Hormonların meme kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini engelleyerek hormona duyarlı tümörlerin büyümesini yavaşlatması veya durdurması için kullanılır. Amaç, adjuvan olarak subklinik hastalıkla başederek yerel ve uzak hastalık kontrolünü artırmaktır.

Cerrahi ile çıkarılmış tümör dokusunda meme kanseri hücrelerinin hormon reseptörleri bulundurup bulundurmamalarına göre hormonoterapi kullanımına karar verilir. Meme tümör hücreleri östrojen reseptörleri içeriyorsa östrojen reseptörü pozitif (ER pozitif), progesteron reseptörleri içeriyorsa progesteron reseptörü pozitif (PR pozitif) olarak adlandırılır. Meme kanserlerinin yaklaşık %80'i ER pozitif olup östrojen duyarlıdır. Östrojen reseptörü taşımayanlar ise ER negatif olarak isimlendirilir ve bu tümörler östrojen duyarsız olup büyümek için östrojen kullanmazlar. Benzer şekilde progesteron reseptörü taşımayan tümörlere PR negatif tümörler denir. Hem ER hem de PR negatif tümörlere ise hormon reseptörü negatif (HR negatif) denir ve bunlar hormon duyarsız tümörlerdir.

2.5. ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE MKC SONRASI RADYOTERAPİNİN ROLÜ

İnvaziv meme kanserlerinde TNM sınıflandırılmasına göre evre I ve II hastalık “erken evre meme kanseri” olarak tanımlanmaktadır. Erken evre meme kanserinin primer tedavisi cerrahi olup cerrahinin temeli 1884’de Halsted tarafından radikal mastektomi ile atılmıştır. Radikal mastektomi, yerel - bölgesel hastalık kontrolündeki düzelmeye karşın geniş cerrahi nedeniyle ciddi morbidite ve hatta mortaliteye sebep olmasından dolayı sorgulanmıştır. İlerleyen zamanlarda pektoral kasın korunduğu modifiye radikal mastektomi kozmetik ve fonksiyonel açıdan radikal mastektominin yerini almıştır. Daha sonrasında ise, radyoterapi ile geniş eksizyon uygulananlar arasında mastektomiye kıyasla eşdeğer hastaliksız, uzak hastaliksız ve genel sağkalım gösteren Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Barsak Projesi (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - NSABP) B-06 çalışmasının yayınlanmasıyla, meme koruyucu yaklaşım 4 cm altındaki tümörlü hastalar için standart olmuştur [27]. Uzun dönem sonuçlarda da meme koruyucu cerrahiye eklenen adjuvan radyoterapi ile meme kanserinde her dört lokal yinelemenin azaltılması ile hastaların birinde genel sağkalımın da arttığı gösterilmiş ve sağkalım farkı 15 yıl sonrasında daha da belirginleşmiştir [1,31][28]. Erken evre invaziv meme kanserinde, sınırlı cerrahi sonrası tüm meme radyoterapisi ile “meme koruyucu yaklaşım”, onkolojik sonuçların

yanı sıra kozmetik sonuçların da oldukça başarılı olması ile meme kanserinde tercih edilen tedavi stratejisi olmuştur [29].

2.6. MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ YÖNTEMLERİ

Bilgisayar teknolojisinin henüz kullanım alanının genişlemediği, hedef hacim kavramının henüz geliştirilmediği 1960'lı yıllarda simülatör ya da floroskopi cihazları ile elde edilen görüntülerle iki boyutlu (2B) doz planlaması ile konvansiyonel (geleneksel) radyoterapi planları ile hastalar tedavi edilmekteydi. Bu tedavide radyoterapi alanı içinde yer alan normal dokular da hedef hacimler ile birlikte hemen hemen aynı dozu almaktaydı. Tedavi alanı genellikle kare veya dikdörtgen şeklinde olup hasta cildine çizilmekteydi. Zamanla, tedavi alanı hedef hacmin şekline daha uygun ve hastaya özgü tasarlanan bloklar kullanılarak daha spesifik hale getirilmiştir. Tümör hacmi ile normal dokuyu değerlendirme, reçete edilen dozu hesaplama ve tedavi doğruluğunu değerlendirme iki boyutlu (2B) konvansiyonel radyoterapinin en olumsuz yanları idi. Radyoterapi planlama teknikleri, gelişen teknoloji ile her geçen gün ilerlememiştir. Bilgisayar teknolojisinin gelişmesi ile iki boyutlu (2B) konvansiyonel radyoterapinin yerine üç boyutlu (3B) konformal tedavi tekniği almıştır. Bu teknikte, tümör ve normal doku hacimleri bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanılarak çizilip tedavi planlanmaktadır. Böylece, radyoterapi planların doğruluğu tedavi aşamasında değerlendirilebilmektedir. Bu teknikle birlikte, çoklu alanlar kullanılarak hedef hacimlerin reçete edilen dozu daha doğru alabilmesi ve normal dokuların daha iyi korunabilmesi sağlandı. Ayrıca, tedavi planlarının tüm ayrıntıları kayıt altına alınabilmektedir.

Radyoterapi teknikleri eksternal (dışarıdan) ve internal (doku içine/tümör yatağına) olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Yüksek enerjili iyonizan radyasyonun herhangi bir temas olmaksızın hedefe yönlendirilmesi ile vücudun dışından verilmesine “eksternal radyoterapi”, radyasyon kaynağının hasta vücuduna yerleştirilerek verilmesine “internal radyoterapi (brakiterapi) denir.

Erken evre meme kanserinde sıklıkla tüm meme $\pm$ bölgesel lenfatiklere yönelik eksternal radyoterapi teknikleri kullanılmaktadır. Meme koruyucu cerrahi sonrası bazı durumlar hariç hastaların çoğunda primer memeye yönelik tedavi tamamlandıktan

sonra tümör yatağına eksternal foton / elektron veya brakiterapi ile ek doz uygulanır. Eksternal radyoterapi de sıklıkla foton ve elektron ışınları kullanılır. Önceleri radyoaktif Co-60 kaynağından elde edilen gama ışınları kullanılırken günümüzde elektrik enerjisi ile lineer hızlandırıcılarda (LINAK) üretilen yüksek enerjili X ışınları / elektron kullanılmaktadır. İlk lineer hızlandırıcı cihazlarının 1953' de üretiminden bu yana, teknolojinin ilerlemesiyle birlikte LINAK'lar geliştirilmiş ve daha sofistike tedavileri yapabilir noktaya gelmiştir.

Bilgisayar teknolojisinin radyoterapinin işleyişinde henüz kullanım alanının genişlemediği dönemde konvansiyonel radyoterapide simülatör cihazı kullanılarak iki boyutlu (2B) tedaviler yapılmaktaydı. Hedef hacim tanımlanmamakta ve tedavi alanı içindeki normal dokuların aldığı dozlara net olarak bilinmemekteydi. Bilgisayar ve yazılım teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde 2B konvansiyonel radyoterapi yerini kullanılan teknik ve ekipmanlara bağlı olarak tümör ve normal doku hacim tanımlamalarının olduğu daha kompleks tekniklere bırakmıştır.

Günümüzde meme radyoterapisinde kullanılan eksternal ve internal radyoterapi teknikleri aşağıda sıralanmıştır:

- *Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT)*
- *Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)*
- *Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi (VMAT)*
- *Parsiyel / akselere parsiyel meme ışınlaması (PMI / APMI)*
- *Helikal Tomoterapi ile YART*
- *İntraoperatif Radyoterapi (IORT)*
- *Brakiterapi*

2.6.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT)

Hedef tümör ve normal doku hacimleri, geometrik olarak düzensiz şekilli alanlar olup hasta anatomisine göre farklılıklar içermektedir. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT) tekniği, hedef hacmin çevrelenmesi için birden çok demet kullanılması esasına dayanan bir tekniktir. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerinde hedef ve normal doku hacimleri üç boyutlu olarak belirlendikten sonra hedef

hacime en yüksek doz verilirken risk altındaki organları en iyi şekilde korumak ve bu dengeyi homojen olarak sağlayabilmek için üç boyutlu planlama yapılır.

İki boyutlu tedavilerde riskli dokuların korunması koruma blokları ile yapılmaktaydı. Üç boyutlu tedavilerde ise günümüzde yeni tedavi tekniklerinin uygulandığı radyoterapi cihazlarında hedef hacim ve normal dokular gibi farklı alanlarda farklı yoğunluklar elde edebilmek için çok yapraklı kolimatörler kullanılmaktadır. Sabit gantri açısında tek / çok izomerkezli yapılan 3B-KRT’de ÇYK kullanımı, farklı farklı şekillendirilebilen ve ayrı ayrı hareket edebilen çok sayıda yaprak içeren tasarımları nedeniyle tedavi sürelerinin kısalmasına ve doz profillerinin iyileşmesine yardımcı olmuştur.

Üç boyutlu konformal RT, meme kanseri tanılı hastalarda yaygın olarak iki karşılıklı tanjansiyel alan şeklinde kullanılmaktadır. Doz homojenliğini arttırmak için ÇYK’lere ilaveten kama filtreler de kullanılabilmektedir.

2.6.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART- IMRT)

Konformal radyoterapi tekniğinin gelişmiş bir şekli olarak tanımlayabileceğimiz Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) dinamik bir planlama tekniğidir. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi planlama tekniği 3B-KRT ile benzer özellikler göstermesine rağmen daha keskin bir doz düşüşü nedeniyle 3B-KRT’ ye göre hedef hacim ve doz tanımlamalarında hassasiyet gerektirir. Doz dağılımları optimizasyon algoritmaları kullanılarak sağlanmaktadır. Üç boyutlu konformal RT’ye göre risk altındaki organlarda hedef dozlarını düşürmeden daha düşük doz sağlamak mümkündür. Yoğunluk ayarlı RT’de sabit gantride, 3B-KRT’de kullanılan sabit ÇYK’ler yerine hareketli ÇYK’lar kullanılmakta olup hareketleri heterojen olacak şekilde optimizasyon yardımıyla cihaz tarafından belirlenmektedir. Bu ÇYK hareketleri ile doz uygulaması, “dur ve ışınlama (step and shoot)” ve “sürekli (dinamik)” olmak üzere iki şekildedir.

“Statik (Step and shoot)” teknikte, her alan uniform demet şiddetine sahip segmentlerden oluşan cihaz planlayıcı tarafından belirlenen sınırlar ile hedefe dozunu iletmeden hemen önce ÇYK’lar istenen konuma hareket eder ve bu sırada sabit gantri açısında ışınlama yapılmaya başlanır. Tüm bir alt segmentin kendine özgü şekli,

ağırlığı ya da monitor unit (MU) değeri bulunmaktadır. Medikal fizik uzmanı tarafından belirlenen ÇYK'lar, uygun konuma tekrar gelip şekillendiği sırada ışın kesilir ve uygun pozisyona ulaşıldığında ışınlama devam eder. Işınlama ve ÇYK hareketleri farklı zamanlarda gerçekleşir.

“*Dinamik (sliding window)*” teknikte ise, ışınlama süresince ÇYK hareketleri ile ışınlama eşzamanlı olacak şekilde ÇYK'lar sürekli hareketlidir. Statik tekniğin aksine, farklı sabit gantri açıları kullanılarak tek bir segmentten sabit doz hızıyla tedavi uygulanır. Küçük alt alanlar bulunmamaktadır. Çok yapraklı kolimatörlerin hızı değişken olup hareket esnasında ışınlama devam etmektedir. Kompleks planlamalardaki sorunları daha rahat çözebilmesi en önemli avantajıdır.

Tüm bu nedenle; genellikle büyük hedef hacmi içeren, kalbin göğüs duvarı ve tedavi alanına çok yakın olduğu, kalp rahatsızlığı olan, çoklu kemoterapi almış, diğer teknikler ile yeterli normal doku koruması sağlanamayan sol meme kanserli hastalarda YART tercih edilmektedir. YART planlamalarında, radyasyon ışınlarının her ışın yolu boyunca ayrı bir yoğunluk seviyesine sahip heterojen yoğunluk üretilebilmesi iki farklı şekilde yapılabilmektedir. Bunlar “ileri planlama (forward - field in field – FİF)” veya “tersten planlama (inverse)”dır.

2.6.2.1.Forward planlama ile YART (Field in field-FIF)

Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinin temeli kabul edilen bu yöntem, meme radyoterapi planlamasında yaygın olarak kullanılan ileri konformal radyoterapi tekniğidir. İleri planlama YART tekniği diğer adıyla “alan içinde alan (FIF-Field in Field)” tekniği olarak da isimlendirilir. Bu teknikte, 3B-KRT'den farklı olarak iki ana tanjansiyel alana ilaveten aynı gantri açılarında medikal fizik uzmanı tarafından düzenlenen ÇYK'lar ile oluşturulan daha küçük alanlar (segment) eklenmektedir. Böylece, heterojen doz dağılımı bu teknikte, planlama aşamasında ÇYK'ların elle ayarlanması ile sağlanmaktadır. Ayrıca, doku eksikliği olan noktaları doyurabilmek için yoğunluğu ve atom numarası dokuya eşdeğer olan cilt üzerine yerleştirilen bolus malzemesi kullanılabilir. Koruma blokları ve kama filtreler bu teknikte kullanılmaz. Bu teknikte hedef hacimde %95-107 aralığında homojen bir doz dağılımının sağlanabilmesi için; toplam dozun %90-93'ü açık alanlardan, geriye kalan %7-10'luk

kısmı ise oluşturulan ek küçük alanlardan sağlanacak şekilde tedavi planı oluşturulmaktadır. Herhangi bir ışın düzenleyici (kama filtre) kullanılmadan oluşturulan açık alanlar ile hedef hacimler ışınlanır. Koruma alanları ile de risk altındaki normal dokular üzerindeki sıcak noktalar ortadan kaldırılarak dozlarının tolerans seviyelerine veya altına çekilir. Böylece olası yan etkiler azaltılabilmemesi ve hedef tümör hacmin daha iyi doz alabilmesi sağlanabilmektedir.

2.6.2.2. Tersten (Inverse) planlama ile YART

Tersten (inverse) planlama tekniğinde, hedefe reçete edilen dozun normal dokuları koruyacak şekilde homojen şekilde elde edildiği bir plan için, alan sayısı, enerji seviyesi, gantri-kolimatör açısı gibi temel plan parametreler medikal fizik uzmanı tarafından önceden belirlenmektedir. Doz homojenliğini artırmak için ek olarak fiziksel ve dinamik olmak üzere kullanılabilen kama filtreler gibi tedavi planlarını destekleyici araçlar kullanılabilir. Bu teknik ile tedavi planlamaları uygulama sürecindeki kayıplar ve olası set-up hataları en aza indirilmektedir. Doz dağılımını şekillendirmek için medikal fizik uzmanı tarafından belirlenen doz dağılım haritaları oluşturabilen optimizasyon algoritmaları kullanılmaktadır ve optimizasyon istenen en optimal çözümü bulmaya yardımcı olur. Tersten planlama tekniği, optimizasyon sırasında belirlenen sınırlar ile heterojen yapıda doz dağılımı oluşturularak hedef doyurulurken konformal tekniğe göre normal dokular daha iyi korunabilmektedir. Tersten planlama tekniğinde de konformal teknikte olduğu gibi farklı gantri açılarındaki tanjansiyel alanlar kullanılarak hedefi alan içerisinde tutacak aynı zamanda da normal dokuları en iyi şekilde dışlayabilen gantri açıları seçilmelidir. Fakat, bu alanlara ek olarak farklı açılarda tedavi ihtiyacına uygun sayıda tanjansiyel alanlar eklenmektedir. Tüm alanlar için sabit gantri açısı kullanılmaktadır. Tedavi planı sonucunda reçete dozunun hedef için %95- 105 hacimleri gibi ve normal dokular için bazı doz limitleri bulunmaktadır. Tedavi planları değerlendirmesinde tüm bunlar birlikte değerlendirilir.

2.6.3. Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi (VMAT)

Günümüzde meme kanserinin tedavisinde kullanılan YART'ın bir uzantısı olan ve yoğunluk ayarını içeren tekniktir. Cedric Yu (1995) tarafından 90'lı yılların ortalarında ark tedavisi tekniğini bulunmuştur. Hacimsel yoğunluk ayarlı ark tedavisi olarak adlandırılan bu teknikte tedavi rotasyonel bir şekilde uygulanmaktadır. Sabit dönme hızında olan gantri, ÇYK' ler ve doz hızı tedavi boyunca sürekli hareket halinde olacak şekilde uygulanmaktadır. Gantrinin 360 derece tam dönme yeteneği ile üç boyutlu doz dağılımı geliştirilmiş bir radyoterapi tekniğidir. Bu teknik ile belirli bir bölge değil tüm hacim doz aldığından YART ve 3B-KRT'den farklıdır. Alan şekli de gantri hareketine bağlı olarak tedavi süresi boyunca sürekli olarak değişmektedir. Tedavi planı oluşturulurken hedefte reçete edilen doz dağılımını elde edebilmek için tüm açılarda aynı veya farklı düzlemlerde birden fazla, ağırlıkları ve Monitör Unit (MU)'leri birbirlerinden farklı arklar kullanılabilir. Diğer yandan, yüksek doğrulukla planlanan tedavi iki dakikadan az bir sürede tamamlanır. Tedavinin yüksek doğruluğu ise, optimizasyon algoritması ile sağlanmaktadır. Cihaz, optimizasyon sırasında medikal fizik uzmanı tarafından hedef ve normal dokular için girilen değerleri baz alarak tüm dönüş hareketi içindeki farklı gantri açıları ile oluşan farklı alanların ışınlı yoğunluklarını ayarlamaktadır. Optimizasyon ile birden fazla kontrol noktası oluşturularak aşamalı olarak doz hesaplaması yapılır. Her aşamada ilgili ÇYK hızı, maksimum gantri hızı, doz oranı gibi parametreler optimizasyona dahil edilir. İşlem, tüm kontrol noktalarının hesaplanması ile sonuçlanır.

2.6.4. Parsiyel / akselere parsiyel meme ışınlaması (PMI / APMI)

Tümör yatağı çevresinde sınırlı meme dokusuna radyoterapi uygulanmasına “parsiyel meme ışınlaması (PMI)”, aynı işlemin yüksek dozlar kullanılarak toplam tedavi zamanının kısaltılmasına ise “akselere parsiyel meme ışınlaması (APMI)” denir. Uygun hastalarda tüm meme ışınlamaları ile kıyaslanabilir düzeyde PMI / APMI tedavilerle kozmetik sonuçlarda düzelme sağlanabilmektedir. Aslında PMI, brakiterapi, intraoperatif radyoterapi (IORT) veya eksternal radyoterapi tekniklerinde kullanılan bir hiperfraksiyone radyoterapi şeklidir.

2.6.5. Helikal Tomoterapi ile YART

Tomoterapi, sözcüğü yelpaze şeklindeki YART'ı tanımlamakta ve kesit tedavisi anlamına gelmektedir. Kendine özgü tasarımı olan, gantri ve masa hareketi nedeniyle BT cihazına benzeyen ve BT mantığıyla çalışan bir eksternal radyoterapi cihazdır. Halka şeklindeki gantri üzerinde lineer hızlandırıcısı bulunduran, diğer cihazlarda olduğu gibi tedavi ışınının ÇYK ile şekillendirildiği ve görüntü kılavuzluğunda yoğunluk ayarlı radyoterapi (GK-YART) yapabilen bir radyoterapi cihazıdır. Helikal tomoterapide doz, ikili ÇYK kullanımıyla sarmal bir şekilde uygulanır. Tedavi sırasında gantri masa etrafında dönerken, masada gantriye doğru hareket eder. Heterojen yapıdaki doz dağılımını homojen hale getirmek için kullanılan düzleştirici filtreler helikal tomoterapi cihazında bulunmamaktadır. Gantri ve masa açısı yoktur. Ayrıca gantri, 360° sürekli ve sabit bir hızla döner. Sadece ÇYK'lar kullanılarak ışın modülasyonu gerçekleştirilmektedir. LİNAK' larda ışınlama alanı doğrulama, Mega Voltaj Bilgisayarlı Tomografi (MVB T) cihazı ile tedavide kullanılan enerjinin yarısı oranında düşük enerjide görüntüleme ile yapılmakta olup görüntüler simülasyon sırasında alınan görüntüler ile tedavi öncesi karşılaştırılarak karşılaştırılır. Tomoterapi cihazlarında alan ışığı bulunmadığından hasta pozisyonlamasında referans olarak sanal eşmerkezler kullanılmaktadır.

2.6.6. İntraoperatif Radyoterapi (IORT)

Direkt ve tek seans olmak üzere cerrahi sırasında hedef hacime uygulanan radyoterapi tekniğidir. Radyasyon onkoloğu ve medikal fizik uzmanı tarafından doz hesabı, tedavi planı ve değerlendirmesi oldukça hızlı yapılmaktadır. Tedavi sırasında 4-20 MeV elektron ya da ≈ 50 kV enerjili X-ışını kullanılabilir.

2.6.7. Brakiterapi

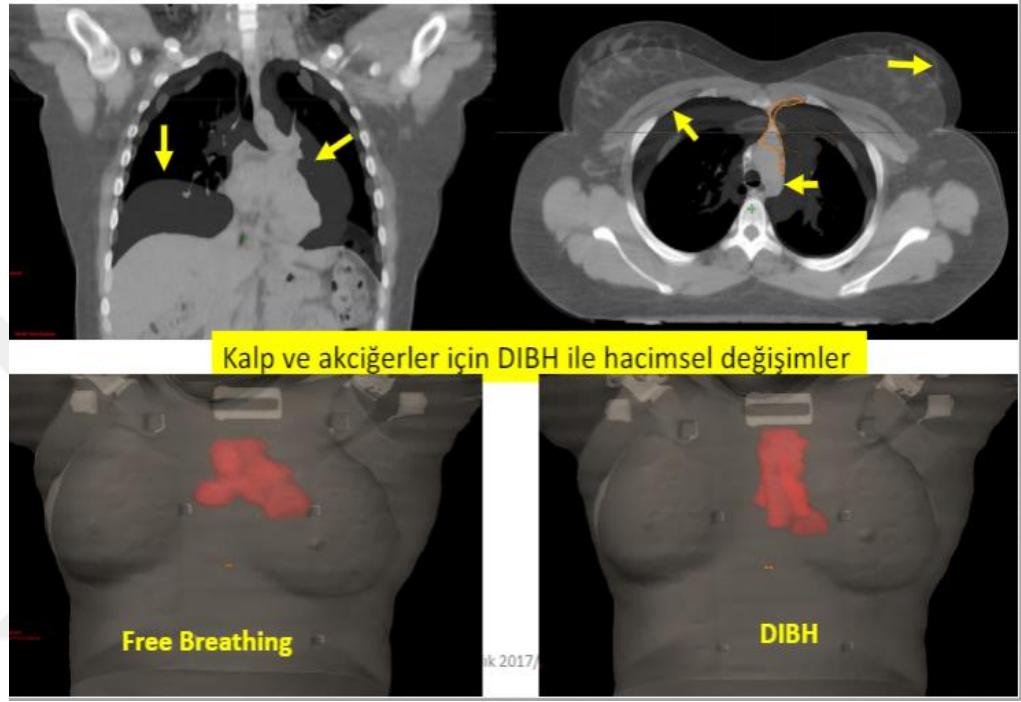
Lumpektomi sonrası veya ayrı bir seansta uygulanan, ultrasonografi veya BT kılavuzluğunda (10-15 kateter ile), yüksek doz kaynağı olarak İridyum (Ir-192) kullanılarak uygulanmaktadır. İki fraksiyon arası en az 6 saat olacak şekilde verilen diğer bir parsiyel meme ışınlaması tekniğidir.

2.7. MEME KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE SOLUNUM KONTROLÜ

Meme koruyucu cerrahi sonrası adjuvan tüm meme ışınlaması ile yerel yineleme oranını yaklaşık %85 azalmaktadır [1,31][28]. Ayrıca, 15 yıl sonra genel mortalitede de %5,3 azalma bildirilmiştir [2]. Bununla birlikte, sol meme kanseri nedeniyle tüm meme ışınlaması yapılan hastalarda radyoterapinin kardiyak toksisitelere yol açabileceğinden şüphelenilmiştir [2,33,34]. Eski çalışmalarda, meme radyoterapisi alan hastalarda, kardiyak ölümlerin sayısında bir artış gözlenmiş olup kardiyak mortalite, sol taraf meme kanseri hastalarında sağ taraf hastalıklılara göre daha yüksek bulunmuştur [38 - 41]. Bu çalışmalarda çoğunlukla iki boyutlu eski radyoterapi teknikleri kullanılmış olup kalp ve özellikle LAD olmak üzere koroner damarlar yüksek doza maruz kalmıştır [40 - 42]. Son 15 – 20 yılda üç boyutlu tedavi planlama tekniklerindeki büyük ilerlemeler sayesinde, kalp ve LAD'nin aldığı dozlar azaltılabilmektedir. Taylor ve ark, sol meme tanjansiyel ışınlamalarında ortalama kalp dozlarının yıllar içinde teknolojiye bağımlı olarak 1970' lerde 13,3 Gy'den 1990' larda 4,7 Gy' ye ve 2006'da 2,3 Gy' ye düşüşler olduğunu bildirmiştir [43 - 45]. Ortalama kalp dozundaki azalmanın kardiyak risk faktörü olmayan kadınlarda radyasyon nedeni kalp hastalığı oluşumuna bağlı ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir [33]. Ancak, sol meme radyoterapisinde kalp hasarını oluşturacak herhangi bir eşik değer saptanamamıştır. Bununla birlikte, düşük ortalama kalp dozlarına rağmen, kalbin bazı bölgelerinin ve LAD'nin 40 – 50 Gy dozlara maruz kalabileceği unutulmamalıdır [39,40][35]. Hem tedavi içi hem de tedaviler arası yapı pozisyonu LAD için değişkendir [36]. Böylece, LAD'nin yerdeğişimi, bir alan çok "derin" olduğunda kalp dozunda önemli artışlarla, alan çok "yüzeysel" olduğunda kalp dozunda küçük düşüşlerle, planlama ile tahmin edilenden farklı kardiyak dozlara neden olabilir. Alan kenarındaki dik doz gradyanları nedeniyle sonuçlar önemli olabilmektedir. LAD dozu, planlamada görülenden sistematik olarak daha yüksek olabilmesinde ötürü doz değerlendirirken LAD'nin 0,5 cm payla oluşturulan PRV hacminin değerlendirilmesi önerilmektedir [36]. Tüm bu nedenlerle, kalp hasarını azaltmaya yönelik teknikler geliştirilmeye çalışılmıştır. Geliştirilen teknikler ile ortalama kalp ve LAD dozu düşürülmesi ve radyoterapiye bağlı kardiyak ölümlerin azaltılabilmesi mümkün olabilmektedir [17]. Bu tekniklere örnek olarak ışınlanan dokuyu kalpten uzaklaştırmak için prone pozisyonda ışınlama, YART teknikleri verilebilir. Ayrıca, kalp dozunu

azaltmak için kullanılabilecek tekniklerden bir diğeri ise solunum kontrollü tedavilerdir.

Serbest solunum genellikle kalbi korumak için etkili bir yöntem değildir. Çünkü standart solunum döngüsünün hiçbir noktasında kalp göğüs veya göğüs duvarından dramatik bir şekilde uzaklaşmaz.



Şekil 4. Serbest solunum (FB) ve derin nefes tutma (DIBH) tekniklerinin kalp ve akciğer açısından şematik görünümü

DIBH ile tedavi planlaması, serbest solunum ile meme planlamasından farklı değildir. Bununla birlikte, birçok dozimetrik karşılaştırma, DIBH'nin özellikle kalp dozu parametreleri ile ilgili faydalarına dikkat çekmiştir [41,42]. Aynı hastanın serbest solunum ve DIBH ile planları karşılaştırıldığında, DIBH ile hem ortalama kalp hem de ortalama LAD dozlarında anlamlı azalma saptanmıştır [37][42,43]. **Şekil 4.**'de serbest solunum ile DIBH'de kalp ve akciğer yerleşimi gösterilmektedir. Tanjansiyel meme radyoterapisinde kalbin aldığı ortalama doz, nefes tutmada hastanın serbest solunumdaki planlarına kıyasla yaklaşık olarak yarı yarıya inmektedir [4,5].

Derin inspiriumda nefes tutma (DIBH) tekniği olarak da isimlendirilen teknikte, hasta simülasyon ve tedavi sırasında derin bir nefes alır ve ardından radyasyonun

uygulandığı süre boyunca nefesini tutar. Bir hasta nefes aldığıında, diyafram düzleşerek akciğer hacmi arttırılır, diyafram kalbi göğüs duvarından posteriora, mediale ve inferiora doğru çeker ve kalbin meme dokusundan uzaklaşması sağlanır. Nefes tutmanın uzunluğu da avantajlı bir durum sağlar. Bu durumda hastanın tedavisi daha az sıklıkla kesilerek daha fazla monitör unit verilebileceği anlamına gelirken, hastaya herhangi bir rahatsızlık vermeyecek kadar sürenin uzun olması yeterlidir. Hastanın bu yöntem ile tedavi edilebilmesi için hastaya çekim öncesi nefes eğitimi mutlaka verilmelidir. Hasta tedavi boyunca tekrarlayabileceği en yüksek fazda nefesini tutmalıdır. Derin nefes tutma tekniğinde hastanın solunum hareketlerinin takibi farklı sistemlerle yapılabilir.

Aktif solunum kontrolünde (ABC), solunum döngüsü boyunca hava akışının izlenmesi ve ayarlanmış bir eşik hacimde hava akışının durdurulmasına izin veren ve hastanın bu hacmi korumak için nefesini tutmasına neden olan balon valfe bağlı dijital spirometre tabanlı bir sistem mevcuttur. Bu sistemde hastalar ağızlıktan nefes alırlar ve burun solunumunu önlemek için burunlarına klips yerleştirilir. Spirometri cihazı yardımıyla solunum bir monitörde görselleştirilir. Nefes önceden belirlenmiş akciğer hacminde tutulur.

Gerçek zamanlı pozisyon yönetiminde ise kızılötesi ışın yansıtan bir cihazın hastanın göğsüne yerleştirilmesi ve solunum döngüsü boyunca dikey yer değiştirmesiyle solunum hareketini izleyen ve hastanın solunum izini oluşturan bir sistem mevcuttur (Gerçek Zamanlı Pozisyon Yönetimi - Real-Time Position Management - RPM). Eğitilen hastanın gönüllü olarak nefesini tutması istenir. Kızılötesi ışın yansıtıcı işaretleyicinin dikey hareketi, bir monitörde gerçek zamanlı olarak görüntülenir. İşaretleyici önceden belirlenmiş bir eşik bölgesine hareket ettiğinde tedavi uygulaması başlar. Tedavi, solunum sinyali önceden belirlenmiş bir eşik dışına çıktığında ise tedavi durur.

Optik izleme sistemleri, DIBH [39][44] daha gelişmiş araçlardır [40]. Optik izleme sistemlerinde stereovizyon, hastanın üç boyutlu yüzeyini yeniden yapılandırmak için kullanılır. Bu sistemlerde, gerçek zamanlı konum izleme sağlamak için referans yüzey ile yeniden yapılandırılmış yüzeyin ilgilenilen bölgede hizalanmasını görselleştirir. Bazı çalışmalarda, optik yüzey izleme sistemi ile DIBH'in

setup düzeltmelerinden sonra, bir tedavi fraksiyonu ve bir tedavi alanı içindeki her nefes tutma için göğüs hareketindeki değişikliklerin çok küçük olduğu ve göğüs duvarının güvenilir düzeyde geometrisini gösterdiği, yüksek hasta setup doğruluğu sağladığı bildirilmiştir[46,47].

DIBH çoğu hasta tarafından iyi tolere edilse de, hastalar, tekniği tolere etme yeteneği, maliyet, hasta rahatlığı ve tümörün boyutu, yeri ve türüne dayalı potansiyel fayda gibi faktörler dikkate alınarak taranmalı ve dikkatlice seçilmelidir. Sol meme kanserli hastalar, hedefin kalbe yakınlığı nedeniyle artmış kardiyak mortaliteye sahip olmaları nedeniyle DIBH tekniğinden en çok yararlanacak gruptur [42]. Sağ meme kanserli hastalar ise azalmış ipsilateral, toplam akciğer ve karaciğer dozlarına bağlı DIBH yararlanabilirler [42][48,49].

Derin nefes tutma tekniğin tolere edilebilirliğine de dikkat edilmelidir. Genel olarak iyi tolere edilmesine karşın DIBH tedavisi serbest solunuma kıyasla daha uzun sürebilir. Bu nedenle, hastalar tedavi süresince rahat bir şekilde sırtüstü yatabilmelidir. Anatomik varyasyonlar gibi hastaya özel faktörler de DIBH için hasta seçiminde rol oynamaktadır. Tedavi alanı içinde kalan tanjansiyel alanın posterior sınırı ve kalp kontörünün anterior sınırı arasındaki maksimum mesafe olarak tanımlanan “maksimum kalp mesafesinin”, ortalama kalp dozu ile ilişkili olduğu ve kalp dozunu tahmin etmek için kullanılabileceği bildirilmiştir [44]. Bu gibi çalışmalar, bu anatomik faktörlere sahip hastaların DIBH'den en çok yararlanabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu mesafelerin serbest nefesde ölçülmesi ve DIBH için seçilmesi gereken hastalar için bunları öngörücü faktörler olarak kullanılması düşünülmelidir. Diğer anatomik faktörler de kardiyak dozları etkileyebilir. Daha sarkık sol meme, tanjansiyel alanların alt sınırını azaltarak kalp dozunu artırabilir. Ek olarak, daha derin yerleşimli tümör yatağı, boost alanlarından gelen dozun kalp dozlarını etkileyebilir.

2.8. MEME KANSERİNDE RADYOTERAPİ PLANLAMA BASAMAKLARI

Teknolojik ilerlemeler, simülasyon, planlama ve tedavi şekillerinin hızlı değişimine neden olmaktadır. Tedavinin doğru uygulanabilmesi hastanın doğru

pozisyonlanması, uygun teknik ile tedavi planının oluşturulması ve tedavi tekniğine uygun cihaz kullanılması ile mümkündür. Uygulanacak olan tedavinin ve tekniğin belirlenmesinde hastanın anatomisi, kritik organların durumu, hastalığın yayılım derecesi gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

Meme kanseri şüphesi ile gelen ve ilk aşama olan klinik değerlendirme sonucunda eksternal radyoterapi kararı alınan hasta için radyoterapi süreci, hasta sabitleme ve uygun set-up pozisyonunun belirlenmesi sonrası sanal simülasyon ile başlayıp, BT görüntülerinin aktarıldığı tedavi planlama sisteminde hedef ve normal dokuların tanımlanarak uygun tedavinin planlanması ve tedavi doğrulama sistemleri sonrasında hastaya yüksek doğrulukta uygulanmasını içermektedir. Bu süreci oluşturan adımlar aşağıda kısaca özetlenmiştir.

2.8.1. Tedavi kararı

Klinik değerlendirme sonrasında radyoterapi kararı, hastanın fizik muayene bulgularının yanısıra kanserin evresi ve patolojik bulgularına, uygulanan cerrahinin tipi ve sistemik tedavilerine bakılarak karar verilmektedir.

2.8.2. Hasta sabitleme (immobilizasyon) ve simülasyon

Tedavi kararından sonraki ilk adım bilgisayarlı tomografi (BT) ile simülasyon görüntülerinin alınmasıdır. Simülasyon, tedavi cihazlarına benzer özelliklere sahip tanısal amaçlı kullanılan X ışını cihazları ile yapılmaktadır. Konvansiyonel simülatör cihazlarıyla yapılan simülasyonlar “gerçek simülasyon”, BT cihazıyla alınan görüntüler üzerinden yapılan simülasyonlar ise dijital ortamda tasarlandığından “sanal simülasyon” olarak adlandırılmaktadır.

Simülasyon sırasında, hasta konforu, ışın giriş-çıkış noktaları, pozisyonun kolay ve tekrarlanabilir olmasına dikkat edilerek hasta pozisyonlandırılır. Hasta simülasyon sırasında tümör yerleşimine bağlı olarak ihtiyaca uygun olarak prone (yüzüstü) veya supin (sırtüstü) şekilde pozisyonlandırılabilir (**Şekil 5-6.**)



Şekil 5. Supin pozisyon



Şekil 6. Prone pozisyon

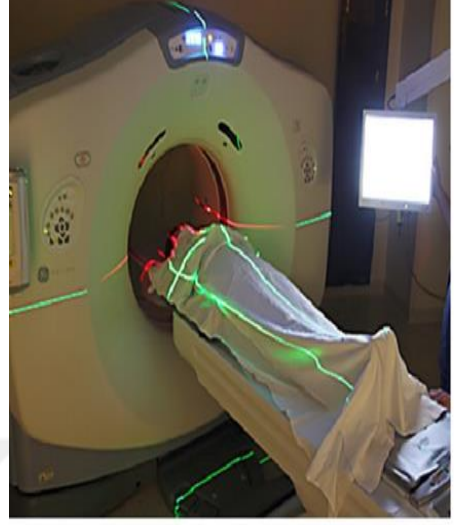
Meme radyoterapisinde genellikle supin pozisyon kullanılmaktadır. Pozisyon belirlendikten sonra çeşitli pozisyon sabitleme aparatları içerisinde kişiye özel olanları seçilerek hasta uygun şekilde sabitlenir. Meme radyoterapisinde genellikle hasta sabitleme araçları olarak meme eğik düzlemi (breastboard), kanatlı eğik düzlem, vakum yatak ve Alpha Cradle kullanılmaktadır (Şekil 7-10.). Tüm tedavi boyunca hasta simülasyon sırasındaki pozisyonunda tedavi edileceğinden simülasyon sırasındaki pozisyonu ve kullanılan hasta sabitleme araçları oldukça önemlidir.

Tedavi sırasında veya tedaviler arasında herhangi bir değişiklik olması durumunda simülasyon ve immobilizasyon mutlaka tekrarlanmalıdır. Ayrıca, klinik sınırlar lazerler yardımıyla belirlenerek hasta cildi üzerinde mutlaka radyoopak tel ile

işaretlenmelidir. Tüm bu işlemler bittikten sonra hastanın BT görüntüleri alınır ve tedavi planlama sistemine (TPS) aktarılır.



şekil 7. Referans noktaların cilt üzerinde işaretlenmesi



şekil 8. BT simülasyon



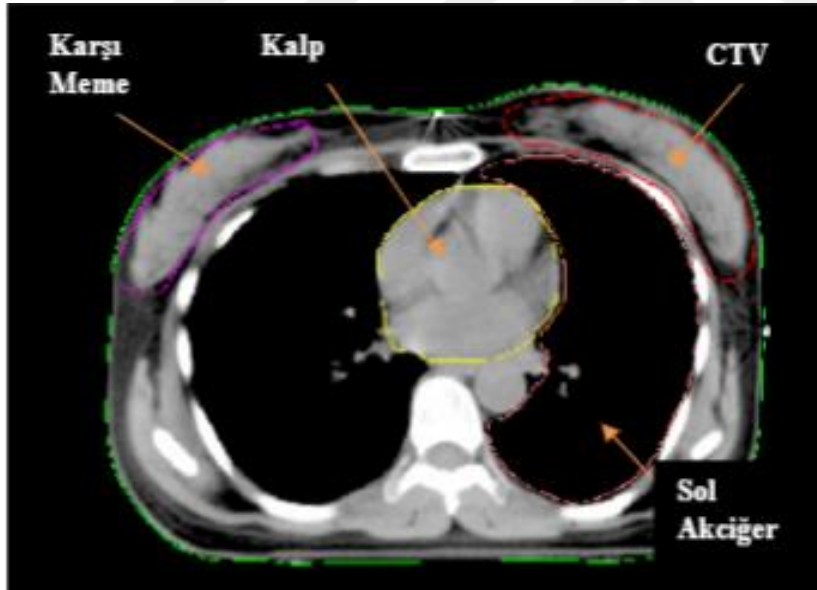
şekil 9. Meme eğik düzlemi



şekil 10. Vakm yatak

2.8.3.Hedef hacim ve normal dokuların belirlenmesi (Konturlama)

Tedavi planlama sistemi (TPS)' ne aktarılan BT görüntüleri üzerinde The International Commission on Radiation Units (ICRU) 50-62 [45] raporlarında belirtildiği üzere radyasyon onkoloğu tarafından hedef hacimler ve korunması gereken normal dokular ayrıntılı olarak çizilir. Hasta özelliklerine göre değişiklik gösteren hedef hacim, set-up ve hasta hareketlerinden kaynaklı tüm hataları minimum seviyeye indirebilmek için posteriordan 5-10 mm marj ile tüm memeyi içerecek şekilde oluşturulmalıdır. Meme kanserinde güncel hedef hacim kılavuzlarına uygun şekilde CTV (klinik hedef hacim) ve PTV hacimleri belirlenir (Şekil 11.). Hedef hacimler dışında korunması gereken normal dokular olarak; ipsilateral ve kontralateral akciğer, kalp, LAD, karşı meme ve lenfatik ışınlama yapılacaklarda ilgili taraf brakial pleksus, tiroid, özefagus, medulla spinalis gibi normal dokular da konturlanmaktadır.



Şekil 11. Transvers kesitte sol meme radyoterapi için konturlanan yapılar

2.8.4.Tedavi planının hazırlanması

Konturlama işleminin ardından, medikal fizik uzmanı tarafından tedavi planlama sistemlerinde, aktarılan BT görüntüleri üzerinde hedef ve normal doku hacim tanımlamaları yapılmışlarda modern ve tümör yerleşimine uygun planlama teknikleri ve enerjiler kullanılarak tedavi planı tasarlanır. Her hasta anatomik, radyobiyojik özellikler açısından farklı olduğundan radyoterapi planları da hastaya özel tasarlanmaktadır. Tedavi planları, klinik olarak belirlenmiş hedef hacimlerin en az %95' nin reçete edilen dozun %95' ini alacak ve normal dokuların ise tolerans seviyelerinde tutularak koruyacak şekilde tasarlanmaktadır. Ayrıca, cihaz hareketini kısıtlamayan ve tekrarlanabilirliği kolay planlar olmalıdır.

2.8.5.Tedavi planının değerlendirilmesi ve uygulanması

Tasarlanan tedavi planı tüm hedef hacim ve normal dokuların 2 ve 3 boyutlu doz dağılımları gibi parametrelere bakılarak radyasyon onkoloğu ile medikal fizik uzmanı tarafından birlikte değerlendirilir. Genel olarak hedef hacmin reçete edilen dozun en az %95'ini aldığı ve hedef hacim içerisindeki doz değişiminin -%5 ve +%7 arasında olduğu planlar uygun planlar olarak kabul edilmektedir.

Genel plan değerlendirme parametreleri olarak; doz dağılımlarının iki boyutlu değerlendirilebildiği doz hacim histogramı (DVH), doz homojenitesini ve konformitesi için homojenite indeks (HI) ve konformite indeks (CI) kullanılmaktadır. Tüm bu parametreler açısından uygun olduğu düşünülen planın tedavi cihazında kalite kontrolünün yapılmasının ardından hasta tedaviye başlar. Kalite kontrolü yapılmış plan, uygun set-up sonrası tedavi LINAK cihazları aracılığıyla uygulanır. Tedavi sırasında mutlaka düzenli aralıklarla görüntüleme alınarak tedavi alanının sürekli kontrolü sağlanır.

2.8.6.İzlem

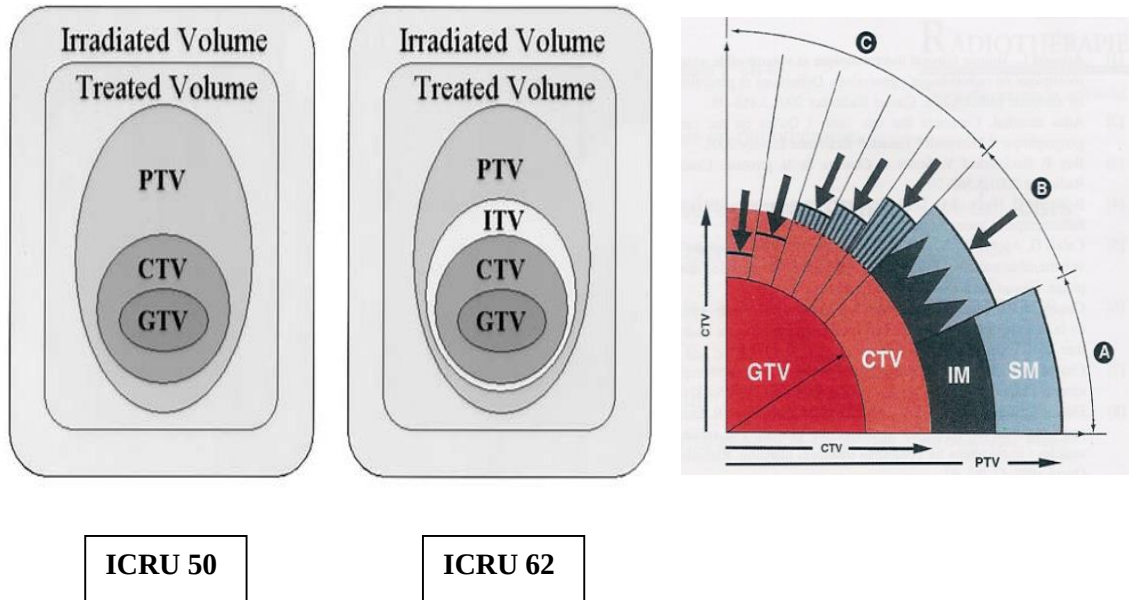
Akut yan etkiler açısından tedavi boyunca hastanın periyodik izlemi oldukça önemlidir. Akut yan etkiler nedeni ile izlem haftalık yapılırken; geç yan etkiler ve

yinelemeler açısından izlem tedavi sonrası ilk iki yıl üç ayda bir ile başlar, iki yıl sonrası altı ayda bir ve beş yıl sonra yılda bir olmak üzere devam eder. İzlem sırasında gerekli ise radyasyon onkoloğu tarafından ek radyolojik, laboratuvar veya patolojik tetkikler istenebilir.

2.9. EKSTERNAL RADYOTERAPİDE HACİM TANIMLAMALARI

The International Commission on Radiation Units (ICRU) raporlarında, radyoterapide hedef hacim tanımlamaları ve korunması gereken risk altındaki normal dokular (organ at risk -OAR) tanımlanmıştır[51,52].

Bu raporlar tüm merkezlerde ortak bir dil haline gelerek merkezler arasında hedef hacim tanımlamaları açısından farklılıklar ortadan kaldırılmıştır. Hedef hacim tanımlamaları, tedaviyi tanımlayabilmek (Prescribing), tedavinin kaydedilerek (Recording) raporlanabilmesi (Reporting) için oldukça önemlidir. Günümüzde radyoterapi planlamaları için kullanılan ICRU rapor 50, 62 ve 83 raporlarında sırasıyla tanımlanan hedef hacimlerin görsel olarak özeti aşağıdaki gibidir (Şekil 12).



Şekil 12. ICRU 50 ve 62 raporlarına göre radyoterapide hedef hacimler

ICRU 50 ve 62'ye göre hedef hacimler ve tanımlamaları aşağıda kısaca özetlenmiştir:

2.9.1. Gross Tümör Hacmi (Gross Tumour Volume - GTV)

Fizik muayene ve / veya görüntüleme teknikleri ile tanımlanabilir, palpe edilebilir tümör hacmini ifade etmektedir. Tümör hücrelerinin kümelenmiş olarak en yoğun olduğu bölgelerdir. Cerrahi işlem ile tümör çıkarılmış ise GTV tanımlanmasına gerek yoktur.

2.9.2. Klinik Tümör Hacmi (Clinical Tumour Volume - CTV)

GTV gibi fizik muayene ve / veya görüntüleme sistemleri ile tanımlanamayan, klinik deneyimler ve bazı patolojik sonuçlar doğrultusunda belli bir marj ile risk durumuna göre GTV'ye eklenerek oluşturulan hacimlerdir. Subklinik / mikroskopik tümör bölgelerini içermektedir. Anatomik bir tanımdır. Birden fazla çizilebilir. (CTV= GTV + Subklinik hastalık bölgesi)

2.9.3. Planlanan Tümör Hacmi (Planning Tumour Volume - PTV)

Hasta ile tedavi kaynaklı değişiklikleri hesaba katmak ve CTV için tanımlanmış tüm dozların alınması amacıyla CTV'ye eklenecek marj ile oluşturulan hacimdir. Verilen marjlar solunum, kalp atışı, barsak / mesane doluluğu gibi fizyolojik değişiklikleri içeren “internal marj (IM)” ile cihaza bağlı mekanik ve hastaya bağlı klinik hataları içeren “set-up marjı (SM)” içermelidir. Klinik Tümör Hacmine bağlı olarak oluşturulan geometrik bir tanımlamadır. (PTV= CTV + Internal Margin (IM) + Setup Margin (SM)).

Internal Margin (IM): Solunum, yutkunma, barsak ve kalp hareketleri, mesane ve rektumun her tedavide farklı dolulukta olması gibi CTV'nin pozisyon, hacim ve şeklinde görülen fizyolojik değişiklikleri içermektedir.

Set-up Margin (SM): Set up sırasında gelişebilecek hastaya bağlı klinik ve cihaza bağlı mekanik değişiklikleri içermektedir. Gantry, masa, kolimatör sistemindeki mekanik hataların yanı sıra BT-Simülatör ile TPS arasında tedavi parametrelerinin uyuşmaması gibi cihaza bağlı; ağrı, solunum zorluğu ve benzeri nedenlerle hasta hareketinin sınırlılığı ise hastaya bağlı klinik hatalara örnek olarak

gösterilebilir. Hasta sabitleme ve sistemler arasındaki bağlantının sağlanması ile bu hatalar en aza indirgenebilmektedir.

2.9.4. Risk Altındaki Organ (Organ at Risk - OAR)

Risk Altındaki Organ (OAR)'lar tedavi sırasında korunması gereken çevre normal dokuları ifade etmektedir. Her OAR için belirlenmiş tolerans seviyeleri bulunmaktadır. Radyasyon duyarlılığı yüksek dokular olmaları nedeniyle akut ve geç yan etkiler yaşanmaması için toleran seviyeleri aşılmamalı mümkünse toleran seviyelerinin altında tutulmalıdır. Bu nedenle, tedavi planı hazırlanırken, hedef hacime reçete dozun uygulanmasını zorlaştıran / sınırlayan yapılardır.

2.9.5. Remaining Volume at Risk (RVR)

Yoğunluk ayarlı radyoterapi tedavi planlamaları için The International Commission on Radiation Units 83 (ICRU-83) raporunda tanımlanan, hedef hacimler ve korunması gereken normal dokuların dışında kalan, ışın alacak olan tüm bölgeleri ifade eder [45]. Herhangi bir kesitte CTV ve OAR'ın hastanın cilt konturunun çevrelediği hacimden çıkarılması ile oluşturulan hacim olup CTV ve OAR dışında oluşabilecek beklenmedik yüksek doz noktalarını ifade edebilmek açısından oldukça önemlidir.

2.9.6. Planning Organ at Risk Volume (PRV)

Ciddi komplikasyonları önlemek için tedavi sırasında OAR pozisyonundaki belirsizlikler ve varyasyonlar dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, PTV ile benzer ilkeleri kullanarak bu belirsizlikleri ve varyasyonları telafi edebilmek amacıyla OAR'lara marjlar eklenmelidir. Planning Target Volume (PTV) içine tedavi sırasında girebilecek OAR hacmini tanımlar. Korunması gereken normal doku seri bir organ ise çevresindeki bir kenar boşluğu, klinik olarak paralel organa kıyasla daha önemlidir. Bu nedenle, kenar boşluklarının dahi tehlikeye atılmaması önerilir. Tedavide anlamlı bir doz alan ve tedavi planlamasını etkileyebilecek bu gibi 'Risk Altındaki Organlar' (RAO) belirlenirken IM ve SM ilave edilmelidir. (PRV= OAR + IM + SM).

2.9.7. Internal Target Volume (ITV)

CTV'ye solunum, kalp atışı, barsak / mesane doluluğu gibi fizyolojik değişiklikleri içeren "internal marj (IM)" 'ın eklenmesi ile oluşturulan hacimdir. (ITV= CTV + IM).

2.9.8. Treated Volume (TV)

Komplikasyon oluşturabilecek minimum referans izodozun kapsadığı hacmi ifade etmektedir. İdealde reçete edilen dozun sadece PTV'yi sarması beklenen hacimdir. Fakat, pratikte verilen dozun PTV'yi sarması istendiğinden PTV'den daha büyük hacim istenen dozu almaktadır. Bu nedenle, reçete edilen dozu alan hacim olarak tanımlanabilir. (Referans izodoz +%7 / -%5). İdeali tedavi edilen hacmin PTV'ye eşit olmasıdır. Ama genellikle daha geniştir.

2.9.9. Irradiated Hacime (IV)

Hedef hacim ve varsa normal doku içeren, normal dokuların tolerans dozlarının aşılmadığı anlamlı oranda doz alan hacmi ifade etmektedir.

2.10. MEME KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE RİSK ALTINDAKİ ORGANLAR

Sol meme kanseri radyoterapisi uygulanacak hastalarda en önemli korunması gereken OAR'lar sol akciğer, kalp ve koroner damarlardır. Diğer yandan karşı ve total akciğer, karşı meme lenfatik ışınlama yapılacaklarda ilgili taraf brakial pleksus, tiroid, özefagus, medulla spinalis gibi normal dokular da tolerans seviyeleri aşılmaması gereken OAR'lardır.

Sol meme kanseri nedeniyle cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda korunması gereken normal dokuların başında radyoduyarlılıkları nedeniyle akciğer ve kalp gelmektedir [10]. Akciğer ve kalp dokusunun radyasyonla ilişkisi aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

2.10.1. Radyoterapiye bağı akciğer değişiklikleri ve etkileyen dozimetrik faktörler

Akciğer dokusu oldukça radyoduyarlı bir organ olup radyoterapi kaynaklı akciğer hasarı genellikle yaygın alveol hasarı olarak tanımlanır [10]. Radyasyon, akciğerde alveolokapiller ünite hücrelerin proliferasyon durumuna göre etki gösterir [47]. Radyoterapi sonrası semptomatik akciğer yan etkilerinin ortaya çıkma riski, akciğerin aldığı doz ve ışınlanmış akciğer dokusunun toplam hacmi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur [48]. Bu nedenle akciğerin aldığı dozların olabildiğince sınırlandırılması hedeflenmektedir. Radyoterapiye bağı akciğer yan etkileri, akut veya geç yan etkiler olarak sınıflandırılır [48]. Tedaviye bağı görülen akut ve geç yan etkiler; kullanılan tedavi yöntemine, radyoterapi dozuna, fraksiyon sayısına, ışınlanan hacme, hastanın akciğer fonksiyonlarına ve eşzamanlı kemoterapi uygulaması gibi çeşitli faktörlere bağı olarak değişmektedir. Bunun yanı sıra olası akciğer toksisite riskini artırabilecek diğer faktörler olarak yaşlanma, sigara öyküsü, azalmış akciğer fizyolojik fonksiyonu, pulmoner hipertansiyon sayılabilir [48].

Radyoterapi sırasında veya radyoterapiden sonraki ilk üç ayda görülebilecek olan akut akciğer toksisitesinin başında göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı gelmektedir. Işınlamadan hemen sonra, etkilenen akciğerde bazı moleküler ve hücresel olaylar dizisi meydana gelir [14,53]. Olaylar, iyonize radyasyon tarafından serbest radikallerin üretilmesiyle başlar. Reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen (RNS) üretimi öncelikle DNA, lipid ve proteinlerin yıkımına, bunun sonucunda da hücre ölümüne neden olur. Hücresel antioksidan kapasitesi ve oksijen kaynaklı serbest radikaller arasında sürekli bir dengesizlik yaratmak için reaktif oksijen ve nitrojenin çoğaltılması gereklidir. Kronik oksidatif stres, bu dengesizliğin bir sonucudur. İyonize radyasyonun oluşturduğu DNA hasarı, pnömositlerin apoptozuna neden olur. Ayrıca akciğerde radyasyona bağı hasar epitelyal ve endotelyal bariyeri de bozar. Bu hasarlanma sonucunda çeşitli inflamatuvar hücreler hasarlanan bölgeye gelir. Akciğere uygulanan RT, damar yoğunluğunu ve akciğer perfüzyonunu azaltarak, hipoksiye de neden olabilir. Doku hipoksisine bağı olarak makrofaj birikimi ve aktivasyonu, oksidatif stres ve profibrojenik ve proanjiojenik sitokin aktivitesi ile kendi kendine devam eden inflamasyon ve fibroproliferasyon döngüsü meydana gelir. Bu moleküler ve hücresel olaylar, ışınlanmış dokularda hücre ölümüne, kollajen birikimine ve

fibrozise yol açar. Işınlanmış akciğerin doz miktarı ve hacmine bağlı olarak, kuru öksürük ve nefes darlığı ile karakterize akut radyasyon pnömonisi gelişebilir. Radyasyon pnömonisi radyoterapi sonrası 6-8 hafta sonra başlayabilen ve hastanın akciğer kapasitesinin yanısıra yaşam kalitesini de etkileyen bir yan etkidir. Yoğun interstisyel inflamasyon ve alveoler eksuda ile karakterizedir [47]. Standart bir doz şeması bulunmamaktadır [47]. Meme radyoterapisi uygulanan hastaların yaklaşık %5’inde klinik anlamlı semptomatik radyasyon pnömonisi görülmektedir [49]. Bu durum pulmoner fonksiyonlarda azalma ve ileride gelişebilecek kardiopulmoner stress ile ilişkilidir [50]. Radyasyon pnömonisi ışınlanan akciğer hacmi ile ilişkili olduğundan daha küçük akciğer hacimlerinin ışınlanması durumunda olası radyasyon pnömonisi daha hafiftir ve kendiliğinden iyileşir. Oksijen veya hastanede kalmayı gerektiren progresif semptomlar nadirdir. Radyasyon pnömonisinin gerçek insidansının anlaşılması, hastalığın tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde kullanılan standartların değişimi nedeniyle güçtür [47]. Semptomatik akut pnömonit için tedavi tipik olarak oral kortikosteroidlerdir.

Belirgin dispneye neden olan radyasyon fibrozisi (RF) ise, kronik akciğer hasarıdır. Fibrozisin radyografik belirtileri, radyoterapi sonrası 6-12 ayda yavaş yavaş gelişir ve genellikle 2 yıl içinde stabilize olur [48]. Radyasyona bağlı akciğer fibrozunun tedavisi için tanımlanmış protokoller veya kılavuzlar yoktur [13]. Radyasyona bağlı pulmoner fibrozisde, enfeksiyon varlığında antibiyotikler, gerekli olduğunda bronkodilatör ve diüretikleri içeren destek tedaviler kullanılmaktadır [47].

Tedavi planlaması sırasında akciğerin alacağı dozlar ve hacimler önem kazanmaktadır. Konvansiyonel radyoterapi uygulamalarında, 20 Gy doz alan ilgili taraf akciğer hacminin %30’un üzerinde olması (V_{20}) ve ortalama akciğer dozunun 20 Gy’den fazla olması semptomatik pnömoni için belirleyici olarak bulunmuştur [13]. Diğer çalışmalarda da benzer şekilde, 20 Gy doz alan akciğer hacminin (V_{20}) miktarı, radyasyona bağlı akciğer hasarı görülme oranını belirlemede en önemli faktör olarak tespit edilmiştir [47].

Normal doku komplikasyon ihtimali (NTCP) ise, dokunun düşük doz alan bölgelerindeki doz-hacim ilişkisini tahmin etmek için kullanılır [47]. Ortalama akciğer dozu ve NTCP, akciğer hasarını tahmin etmek için kullanılan en iyi belirteçlerdir.

Sadece dozimetrik faktörler göz önünde bulundurulduğunda, 5 Gy alan akciğer hacminin (V_5) %50 veya üzerinde olması semptomatik pnömoni gelişmesi için önemli bir faktör olarak tespit edilmiştir [15,53]. Radyasyon dozunu modüle etmek akut ve geç dönem yan etkileri azaltmada önemli bir ayrıntıdır. Literatürdeki bu bilgiler ışığında, akciğer dozlarının kabul edilebilir sınırları genel olarak $V_{20} \leq \%20$, $V_{10} \leq \%40$, $V_5 \leq \%55$ şeklinde kabul görmüştür [14,15,17].

2.10.2. Radyoterapiye bağlı kalp değişiklikleri ve etkileyen dozimetrik faktörler

Toraks yerleşimli malignitelere yönelik radyoterapi uygulamalarında kalp sıklıkla doz almakta olup bu durum çeşitli olumsuz kardiyovasküler etkilere neden olmaktadır [51]. Kardiyak yan etkiler artmış mortalite ile ilişkilidir ve radyasyon tedavisinden sonra yıllarca sürebilmektedir. Radyobiyolojik açıdan bakıldığında, kalp ve koroner damarlar geç cevap veren normal dokulardır. Meme radyoterapi uygulamalarında, kalbin radyasyona maruz kalması bu nedenle geç dönem yan etki olarak tanımlanmaktadır. Kardiyak mortalite, sol meme kanserli hastalarda sağ meme kanserli hastalara göre kalbin anatomik yerleşimi nedeniyle daha yüksek oranda gözlenmektedir [52].

Özellikle sol meme radyoterapisinin neden olduğu geç kardiyak toksisite, nadir görülmesine rağmen risk yapısının tanımlanması ve kalp alt hacimleri için eşik dozların belirlenmesi konusunda araştırmalar yapılmasını gerektirmiştir [52]. İleri konformal ve solunum ayarlı radyoterapi gibi son on yıldaki radyoterapi tekniklerindeki büyük ilerlemeler, kalbin aldığı radyasyon dozunun azaltılabilmesini sağlamıştır [52]. Radyasyonla ilişkili kalp hastalığı (Radiation Induced Heart Disease - RIHD) klinik ve subklinik hastalık olarak kendini göstermektedir. Taylor ve arkadaşları, sol memeye yönelik tanjansiyel radyoterapi uygulamalarında yaklaşık otuz yıl boyunca ortalama kalp dozlarını karşılaştırmalı olarak analiz etmiş ve sonuçta kalp dozlarının uygulanan tekniklere bağlı olarak 1970' lerde ortalama 13.3 Gy' den 1990' larda 4.7 Gy' e ve 2006' da 2.3 Gy'ye düştüğünü bildirmişlerdir [37,58,59]. Ayrıca, kardiyak risk faktörü bulunmayan kadınlarda düşük kalp dozları ile radyasyona bağlı kalp hastalığında ölüm riskinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır [37,58,59]. Modern teknikler ile kalp ve akciğerler daha iyi ve yeterli

korunabilmektedir. Ancak, düşük ortalama kardiyak dozlara rağmen, apeks (kalp tepe noktası) veya sol ön inen koroner arter (left anterior descending coronary -LAD) gibi kalbin bazı bölgeleri tedavi planına göre 40 ile 50 Gy arasında çok daha yüksek dozlara maruz kalabilmektedir [52]. Her durumda kardiyak toksisite riskini güvenilir bir şekilde ifade etmediği düşünülse de, ortalama kalp dozunun, meme kanseri radyoterapi planlamalarında kalp koruması ile ilgili en önemli doz parametresi olduğu kabul edilmektedir [52].

Radyasyona bağlı kalp hasarının patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla birlikte birçok etkinin kalp toksitesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Radyasyona bağlı kardiyovasküler hastalığın patafizyolojisi, koroner arterlere doğrudan hasar, perikard ve miyokard fibrozisi, mikrovasküler hasar ve kapak darlığı olarak özetlenebilir. Bu anlamda, aterosklerotik değişiklikler önemli bir rol oynamaktadır [52]. Endotel hücreleri radyasyona ve radyasyon dozlarına duyarlıdır. Aterosklerozla sonuçlanan inflamatuvar etkiler 2 Gy ve üstünde dozlarda görülebilmektedir. Radyasyona bağlı aterosklerotik etkilere dair geçerli bir kanıt bulunmamakla birlikte bu durum koroner hasarı perfüzyon eksikliklerine, iskemi ve miyokard fibrozisine yol açabilir. Radyoterapi kaynaklı perikardiyal hastalık, akut veya kronik olarak ortaya çıkabilir, ancak bu durumun görülme sıklığı ileri kompleks tedavi tekniklerinin kullanımı nedeniyle gittikçe azalmıştır [48].

Radyasyona bağlı kalp hastalığı gelişimini etkileyen tedaviyle ilişkili faktörler; kalp dozunun > 30 Gy olması, radyoterapi alanının hacmi, yüksek fraksiyon dozu (> 2 Gy / gün) ve eşlik eden kemoterapidir [48]. Kalp dozlarının azalmasına karşın düşük kalp dozlarında bile kalp hastalığı riskinin arttığından şüphelenilmektedir [52]. Darby ve arkadaşlarının çalışmasında Gray (Gy) başına majör koroner olaylardaki oransal artış; majör koroner olay riskinin ortalama kalp dozundaki artışla (net bir eşik olmadan) lineer olarak arttığı şeklinde ifade edilmiştir [3,58]. Ayrıca 20 yıl içerisinde majör akut koroner olayların görülme riskinin, ortalama kalp dozu için Gy başına % 7,4 artış ile ilişkili olduğunu da göstermişlerdir [3,58]. Artışın, radyoterapi sonrası ilk 5 yıl içinde başladığını ve radyoterapi sonrası otuz yılda devam ettiğini; her ne kadar radyoterapi öncesi kardiyak risk faktörü bulunan kadınlar, radyoterapi sonrası daha büyük mutlak artış riskine sahip olsalar da, radyoterapi sırasında kardiyak risk faktörleri olan ve olmayan kadınlarda, Gy başına majör koroner olayların oranındaki

orantılı artışın benzer olduğunu ifade etmişlerdir [3][3,58]. Meme radyoterapisinde Darby ve ark' nin sonuçları daha güncel olarak, 2 Gy' in altındaki ortalama kalp dozları için, önemli ölçüde risk bulunmadığı Van den Bogaard ve ark'nın çalışması ile doğrulanmıştır [60,61]. Van den Bogaard ve arkadaşları ortalama kalp dozunun Gy başına % 16,5 oranında 9 yıl içinde akut koroner olay kümülatif insidansında artış ile ilişkili olduğunu; ayrıca, akciğer kanseri, meme kanseri gibi tüm torasik ışınlamalarda radyoterapi tedavileri için, ortalama kalp dozunun, kardiyak toksisitelerin öngörülmesi için uygun bir parametre olduğu ifade edilmiştir [60,61]. Meme radyoterapisi sonrası koroner arter hastalığı riskinin kapsamlı bir değerlendirmesi için ise, zaman faktörü çok önemli görünmekte, ancak bununla ilgili verilerin tamamen tutarlı olmadığı bilinmektedir [52]. Darby ve arkadaşları, meme radyoterapi sonrası koroner arter hastalığı riskinin sürekli arttığını göstermiştir. Riskteki artış radyasyondan sonraki ilk 5 yıl içinde başlamış ve en az 20 yıl boyunca devam etmiştir [36,58].

Sol meme radyoterapisi sonrası radyasyona bağlı kardiyak hasar için risk olduğu bilinmesine rağmen, mutlak doz ve (alt) hacim açısından net bir tanım, sınırlama ve eşik değer tanımlanmamıştır. Yeterli bir kalp koruması sağlamak için kalp ve alt hacimlere uygulanan dozlar mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır. Sol meme kanserli hastalar için 20 Gy alan kalp hacminin %5'e eşit veya altında, 10 Gy alan kalp hacminin %30'un altında veya eşit, ortalama kalp dozunun ise 400cGy'in altında veya eşit olması RTOG protokolu ile belirtilmiştir [62,63]. Sol ön inen koroner arter için ise maksimum kalp dozunun 15 Gy'in, ortalama kalp dozunun ise 5 Gy'in altında olması şeklinde bir kısıtlama söz konusudur. Meme / göğüs duvarı ile birlikte lenfatik ışınlama durumlarında, bu kısıtlamaları aşmak söz konusu olabilir. Ortalama kalp dozunu sınırlamak veya koroner arter gibi kalbin seçilmiş alt hacimlerini spesifik olarak ayırmak için çeşitli teknikler mevcuttur. Radyasyona bağlı kalp hastalığı (Radiation Induced Heart Disease-RIHD)'nin insidansını azaltmaya yönelik olarak nefes kontrollü, yoğunluk ayarlı ve görüntü kılavuzluğunda radyoterapi gibi gelişmiş radyoterapi tekniklerinin yanı sıra yüzüstü pozisyonlama, sınırlı hedef hacim tanımlamaları ile kalp ve alt hacimlerin doz ve/veya hacimleri azaltılarak hasar önlenir. Bu tekniklerden biri olan derin inspiryum nefes tutma (Deep inspiration breath hold-DIBH) bazlı radyoterapi, kalbin göğüs duvarından uzaklaştırılarak kalp ve LAD gibi alt yapıların aldığı dozun azaltılmasına olanak tanır.

Modern teknikler kullanılarak yapılan meme planlamalarında ortalama kalp dozu, 2 Gy' in altında tutulması amaçlanır. Mevcut bilgiler ışığında, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) meme kanseri uzman panelinde ortalama kalp dozunun 2,5 Gy'in, ortalama sol inen koroner arter dozunun ($D_{ortalamaLAD}$) 10 Gy' in ve ortalama sol ventrikül dozunun ($D_{ortalamaLV}$) 3 Gy'in altında olması gerektiği belirtilen sınırlamalar önerilmiştir [52].

Tüm bu hedef hacimlerin ve doz dağılımlarının sınırlamalara uygun, dikkatli bir şekilde oluşturularak normal dokuda mümkün olabildiğince az ve tümör hacminde ise maksimum doz değerlerinin sağlanması hedeflenen bilgisayar destekli radyoterapi planlamaları 1990' ların sonunda başladı ve iki boyutlu planlamadan üç boyutlu, yoğunluk ayarlı planlama tekniklerine geçişe neden olmuştur. Bilgisayarlı Tomografi verileri ile tedavi planı tasarlama olanağı hedef hacmi ışınlama doğruluğunu ve normal dokuları koruyabilme olasılığını önemli ölçüde artırmıştır.

2.11. TEDAVİ PLANLAMALARINI KARŞILAŞTIRMADA KULLANILAN PARAMETRELER

Her radyoterapi planı hastaya özeldir. Plan karşılaştırmalarında her zaman hedef hacmin tanımlanan dozu aldığı ve korunması gereken normal dokuların tolerans dozlarının tedavi amacına göre aşılmadığı veya tolerans seviyesinin altında tutulduğu plan tercih edilmelidir. Birden fazla plan varsa hangi planın daha uygun olduğuna karar verebilmek için plandaki tüm hedef hacim ve normal dokuların aldığı dozlar karşılaştırılmalıdır. Seçilen planda kendi içinde plan değerlendirme parametreleri kullanılarak değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda iyileştirilmelidir. Bu değerlendirme sırasında Doz-Hacim Histogramları (DVH), Konformite İndeksi (CI) ve Homojenite İndeksi (HI) gibi parametreler kullanılmaktadır. Bu parametreler ile farklı tedavi tekniklerinde yapılan planların değerlendirilmesi yapılarak hastaya en uygun tedavi planının seçilebilmektedir.

Konformite indeksi ve homojenite indeksi için farklı tanımları bulunmasına rağmen reçete edilen tedavi dozunun sardığı hacmin PTV ve OAR içindeki yerleşimini CI, PTV içindeki doz dağılımının homojenliğini ise HI ifade etmektedir. DVH ise

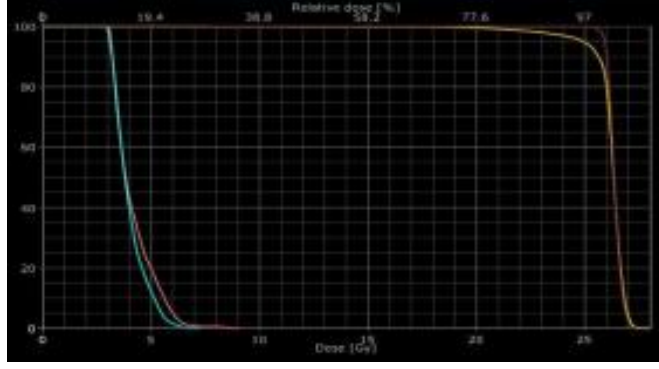
hedefin yeterli dozu alıp almadığını ve OAR'ların doz tolerans sınırlarının aşılp aşılmadığının değerlendirme olanağı sunmaktadır.

2.11.1. Doz Hacim Histogramları (DVH)

Tedavi planlama sistemleri (TPS) yazılım programları, bireysel tedavi planları hazırlamak için kullanılmaktadır. Bu sistemler çoğunlukla klinisyenlerin, hastaları tedavi etmeden önce kullanılan radyasyon ışınlarının ve diğer parametrelerin belirli bir oryantasyonu için hastadaki her dokuya verilen dozun değerlendirilmesini sağlar. Bu değerlendirme Tedavi Planlama Sistemleri (TPS) tarafından sağlanan Doz Hacim Histogramları (DVH) ile yapılmaktadır [36].

İlk kez 1979' da kullanılmaya başlandığından beri Doz Hacim Histogramları (DVH) plan karşılaştırmayı ve değerlendirmeyi kolaylaştıran bir plan değerlendirme aracıdır. Doz Hacim Histogramı, radyoterapi planlamasında dokuların aldığı doz ile ilişkili bir histogramdır.

Üç boyutlu tedavi planlama sistemleri tarafından gerçekleştirilen hacim hesaplamaları, çok sayıda transvers, sagittal ve koronal düzlemde izodoz eğrileri olarak görüntülendiğinde yorumlanması ve değerlendirilmesi zor olan büyük miktarda doz bilgisi sağlar. Doz Hacim Histogramı, üç boyutlu doz dağılım verilerini iki boyutlu grafiğe dönüştürerek karmaşık planların doz dağılımlarını istatistiksel analizle, görselleştirerek daha basit bir değerlendirme tekniği sunmaktadır [37]. Bir tedavi planından, hedef hacimde homojen bir doz dağılımının yanısıra OAR ve risk altında bulunan hacimde (RVR) radyasyona bağlı hasarı en aza indirmesi beklenmektedir [36]. Bu nedenle, iki boyutlu ve görsel yanı ile hedef hacimler ve normal dokuların aldıkları dozları değerlendirmek için oldukça pratik bir araçtır. Bilgisayar teknolojisinin yaygın kullanımıyla birlikte DVH, üç boyutlu tedavi planı değerlendirme aracı olarak birçok kliniğin rutinine girmiştir (**Şekil 13.**).



Şekil 13. DVH’ nda çizilen hedef hacim ve normal doku eğri örnekleri

Doz Hacim Histogramının hesaplanmasındaki en önemli nokta, ışınlanan yapının içindeki voksellerin belirlenmesidir [36]. Vokseller, iki boyutlu görüntü elemanı olan piksellerden oluşan ve bir noktayı üç boyutlu uzayda tanımlayan bir hacim elemanıdır. Her voksel veri gruplama (küçükten büyüğe veya büyükten küçüğe sıralanmış verileri düzeltme) işlemi tarafından, yapının her bir bölümünden alınan dozun istatistiksel bir hesabı olarak belirlenen her bir doz aralığı (bin), tüm doku hacmi boyunca komşu olan doz aralıkları ile ağırlıklandırılarak belirlenebilir. Bu tekrarlamalı ağırlık, doz matrisinin koordinatları olarak adlandırılır. Doz aralıkları isteğe bağlı boyutta olabilir. Herhangi bir 3B doku için DVH’ ler dokudaki her voksel için doz değerine bakılarak ve her farklı doz seviyesini temsil eden vokseller sayılarak oluşturur. Her vokselin hacmi bilindiğinden, her bir doz seviyesini alan dokunun hacmi de bilinmektedir. Hem hacim (dikeyde) hem de doz (yatayda) değerleri, planlayıcının isteğine bağlı olarak mutlak terimlerle (santimetreküp [cc] veya Gray [Gy] olarak) veya göreceli terimlerle (% hacim veya % doz olarak) görüntülenerek sonuçlar analiz edilebilmektedir.

Doz hacim histogramı,

- Diferansiyel
- Kümülatif

olmak üzere iki şekilde kullanılabilmektedir (Şekil 14.).

Diferansiyel doz hacim histogramı:

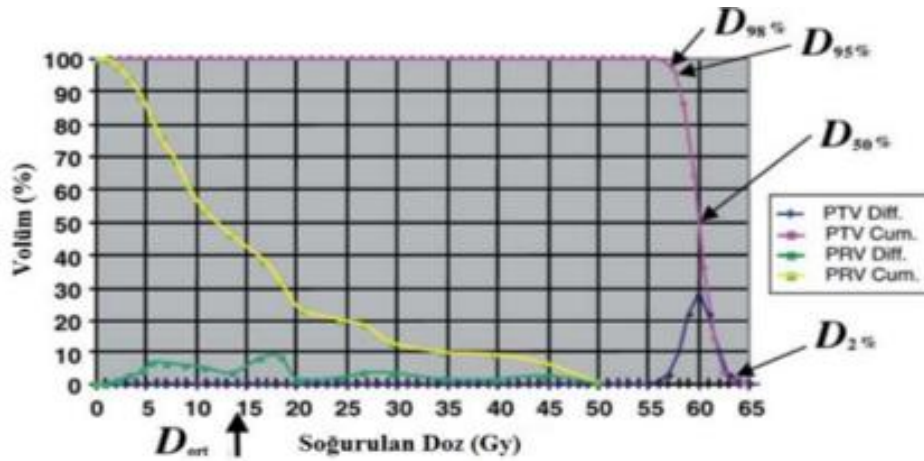
Diferansiyel histogram, herhangi bir histogramın eşdeğer formu olup, her bir doz aralığı o aralıkta doz alan organın doğrudan rölatif ya da mutlak hacmini gösterir. Doz

aralık genişliği genel olarak %1 veya 0.5 ila 1 Gy' dir. Farklı doz aralık genişliği ile oluşturulan DVH' lerde doz aralığı içindeki hacim, doz aralık boyutu değıştikçe değışir. Minimum doz, maksimum doz ve doz ile ilişkili tüm değęerler kolayca görselleştirebildiğı için kullanışlıdır.

Kümülatif doz hacim histogramı:

Kümülatif histogram ise çok küçük, belirli bir doz değeri alan hacimler için çizilir. Bununla birlikte, her doz aralık sütunu, bu doza eşit veya daha fazla doz alan yapının hacmini temsil eder. Kümülatif histogramda, doz hesaplama işlemi her zaman hacimün %100 (organın %100' ünün en az 0 doz aldığı hacim) ile başlar ve reçete edilen maksimum dozda sona erer. Kümülatif histogramlar, her bir doz aralığında biriken hacmi, reçete edilen maksimum doza gelinceye kadar ardarda ve bir sonraki daha yüksek doz aralıklarına karşılık gelen hacmi bir önceki ile toplayarak elde edilir. En genel anlamda verilen bir aralıktaki bilinen değęerlerden faydalanılarak, bu aralık içinde bilinmeyen değęerleri hesaplamak olarak da tanımlanabilen interpolasyon, yapılar üzerinde soğurulan dozun bir integrali olarak üretilir.

Klinik rutinde kullanılan kümülatif histogram, radyoterapi planındaki ilgilenilen tüm normal dokuları ve hedefleri içęir. Her bir eğri, farklı bir normal doku veya hedef hacmi temsil eden farklı bir renk ile çizilir. Dikey eksen genellikle yüzde hacim (mutlak hacim yerine) olarak çizilir.



Şekil 14. PTV ve OAR için Diferansiyel ve Kümülatif Doz hacim histogramlarının şematik gösterimi.

Sonuç olarak; diferansiyel histogram, doz aralığında soğurulan dozu yüzde ya da mutlak hacim olarak gösterirken; kümülatif histogram, doz aralığında soğurulan dozu değerinden daha büyük ya da eşit olan yüzde / mutlak hacim olarak gösterir. Doz hacim histogramları hedef hacime, sağlıklı dokuya ve ilgilenilen bölgelere verilen dozu ve ayrıca hedef içerisinde veya komşu normal dokularda ortaya çıkabilecek sıcak / soğuk noktaları izlemek, karmaşık planları basitçe değerlendirebilmek ve plan karşılaştırmak için kullanılmaktadır.

2.11.2. Konformite İndeksi (Conformity Index - CI)

Tedavi ile ilgili her parametrenin analizi (örneğin klinik, radyolojik, radyobiyojik geometrik, dozimetrik olarak) çok karmaşık ve zaman alıcıdır. Tüm bu verileri birleştiren ve bir tedavi planının kalitesini nicel olarak değerlendiren ek parametrelerden birisi de konformite indeksidir. Konformite indeks, tedavi edilen hacmin planlanan hedef hacime oranıdır. International Commission on Radiation Units and Measurements komisyonunun (ICRU)-83 numaralı raporunda tanımlanan konformite indeks, tedavi planlarının değerlendirmesinde kullanılan ve birden fazla değişik formülasyonları bulunan bir araçtır [45].

Tanımlanan dozun, tedavi edilmek istenen hacmin ne kadarını sardığının bir ölçüsüdür diyebiliriz. Reçete edilen doz bölgesinin hedef hacim ile uyumunu karakterize etmektedir.

$CI = TV / PTV$ olarak tanımlanır.

$$C = (TV_{RI} / TV) * (TV_{RI} / V_{RI})$$

şeklinde formülize edilmektedir. TV_{RI} hedef hacmi saran referans doz, TV hedef hacim ve V_{RI} referans izodozun hacmi olarak tanımlanabilir.

Konformite İndeks'in 0 ile 1 arasında olması ideal değeridir ve 1'e yaklaştıkça CI değeri artmaktadır. İdeal kabul edilecek planlarda CI değerinin 1'e yakın olması beklenmektedir. Konformite İndeksin 1'e eşit olması en ideal durumdur referans dozun tüm PTV'yi sarması anlamına gelmektedir ve nadir olarak elde edilir.

Konformite indeks 1'den büyük ise ışınlanan hacmin hedef hacimden büyük olduğu anlamına gelir. CI'nın 1'den küçük olması ise hedef hacim kısmi olarak

yetersiz ışınlaması anlamına gelmektedir. Konformite indeksi planın uygunluk derecesini tahmin etmede kullanılır.

Bu indeksin büyük sakıncası, iki hacmin uzaysal ayrımını veya şekillerini hesaba katamamasıdır. Bu nedenle konformite indeks tek başına plan hakkında yeterli bir bilgi vermez.

2.11.3. Homojenite İndeksi (HI)

International Commission on Radiation Units and Measurements komisyonunun (ICRU) 83 numaralı raporunda tanımlanan ve RTOG tarafından belirtilen diğer bir tedavi planlarını değerlendirme aracı homojenite indeksidir. Birden fazla formülasyonları bulunmaktadır. Homojenite indeksi, tümör yerleşiminden ve tedavi hacminden bağımsızdır. Hedef hacimdeki doz bütünlüğünü karakterize eden bir parametredir. Hedef hacimdeki doz homojenliği diferansiyel DVH'lerde ani artış (delta fonksiyonu) kümülatif DVH'lerde ise keskin bir düşüş şeklinde gözlemlenir. Farklı formülasyonları aşağıdaki gibidir.

- $HI = D_{maks} / D_{min}$
- $HI = (D_{\%2} / D_{\%98}) / D_{\%50}$
- $HI = D_{\%5} / D_{\%95}$

Bu üç formül için ideal değer 1'dir. Bu değer arttıkça plan homojenlikten uzaklaşmaktadır.

RTOG protokolünün $RTOG = I_{maks} / RI$ tanımına göre; HI parametresi 2 dahil 2'den küçük olduğu durumlarda uygulanan tedavi planının protokole uygun olduğu kabul edilmektedir. Homojenite indeks değeri 2 ile 2.5 arasında olduğunda protokolden minör yani küçük çapta bir sapma olduğu kabul edilmektedir. Ancak HI 2.5 değerini aştığında ise tedavi planının protokolden maksimum derecede saptmış olduğu kabul edilmektedir. Yapılan tedavi planının homojenlikten uzaklaşmasına rağmen yine de tedavi planının uygulanabilirliği öngörülmüştür. International Commission on Radiation Units and Measurements komisyonunun 83 nolu raporunda kullanılması önerilen formül aşağıdaki gibidir [45].

$$HI = (D\%2 / D\%98) / D\%50$$

Burada; **D%2**: Hedefin %2'lik hacminin aldığı maksimum dozu, **D%98**: Hedefin %98'lik hacminin aldığı minimum dozu, **D%50**: Hedefin %50 hacminin aldığı dozu temsil etmektedir (ICRU, 2010).

International Commission on Radiation Units and Measurements komisyonunun 83 nolu raporuna göre; HI'nin 0'a yaklaşması hedef hacimdeki doz dağılımının oldukça homojen olduğunu göstermektedir. Homojenite indeks değerini 0'dan uzaklaşması ise hedef hacim doz homojenitesinin azaldığı anlamına gelmektedir.

2.12. DOZ HESAPLAMA ALGORİTMALARI

Radyoterapide temel amaç; hedef hacim reçete edilen dozu alırken normal dokulara olabildiğince en az doza maruz kalmasıdır. Dolayısıyla uygulanan tedavinin amaca uygunluğu, hedef hacimde ve normal dokularda soğurulan radyasyon doz miktarına bağlıdır. Bu nedenle hastada soğurulan radyasyon dozunun dağılımı, yüksek doğrulukta belirlenmeli, kontrol edilebilmeli ve doğrulanabilmelidir. Herhangi bir lineer hızlandırıcı ile üretilen radyasyonun hasta üzerindeki etkisi ve doz dağılımının hesaplanması; birincil fotonların, saçılan foton ve elektronların fiziksel özellikleri ile enerji spektrumları ile tüm yönlerde dağılımları ve ilerleme eksenine dik düzlemdeki akıları gibi kompleks bilgilerin doğru tahminini gerektirir.

Doz dağılımının kabul edilebilir doğruluk aralığı homojen dokularda $\pm\%3$, akciğer gibi heterojen doku geçişlerinin olduğu dokularda ise $\pm\%5$ aralığındadır. Doz dağılımları, tedavi planlama sistemlerinin doz hesaplama algoritmaları ile belirlenir. Günümüzde modern bilgisayarlı planlama sistemlerinin sunduğu teknolojik imkanlar nedeniyle radyasyon ve doku etkileşimi arasındaki ilişkiyi gerçeğe yakın simüle edebilecek doz hesaplama algoritmaları bulunmaktadır. Yaygın kullanılan doz hesaplama algoritmaları 3 ana başlık altında toplanmaktadır.

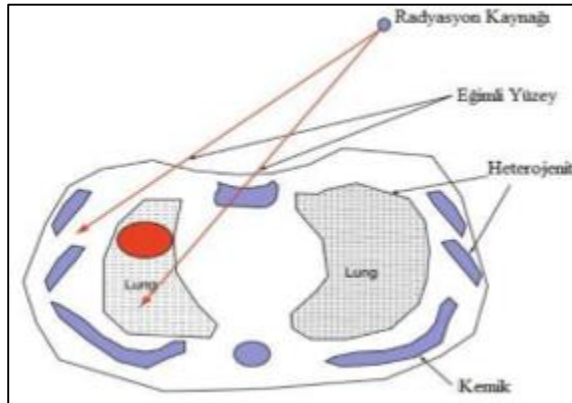
- Düzeltme tabanlı
- Modelleme tabanlı
- Monte Carlo tabanlı

Doz hesaplama algoritmalarında doz hesabı; herhangi bir hacimde ortam ile ışın parçacıkları arasındaki çeşitli etkileşimler sonucunda, parçacıkların ortam içerisinden yüzde kaç oranında geçtiğinin hesabıdır. Hesaplanan doza, ışın demetinin direkt ortam ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkan birincil ışınlardan ve saçılmalar sonucu ortaya çıkan ikincil ışınlardan katkı gelmektedir. İyi bir algoritmanın sadece yüksek doğrulukta doz hesabı yapabilen değil aynı zamanda hızlı hesap yapabilen bir algoritma olması önemlidir.

Radyoterapi planlarının genel olarak optimizasyon gerektirmesi, tekrarlayan hesaplara ihtiyaç duyması ve hastalığın ilerleme hızının genel olarak yüksek olması nedeniyle yoğun klinikler için algoritmaların hesaplama hızı oldukça önemlidir. Hız ve doğruluk bir algoritmanın kullanılabilmesi için aranması gereken en temel iki özelliktir.

2.12.1. Düzeltme – Ölçüm Tabanlı Algoritmalar

Doz algoritmaları yüksek enerjili fotonlar için homojen kabul edilen ortamın su olduğu varsayılarak oluşturulmaktadır. Su fantomundaki doz dağılımının ölçümlerine dayalı doku heterojenitesi ve doku eksiklerinin tahmini olarak hesaplanabilmesi için yarı-ampirik yaklaşımları içeren algoritmalar ‘düzeltme tabanlı’ algoritmalar (Şekil 15). Düzenli tedavi alanları elde etmek için; doku hava oranı, doku fantom oranı, yüzde derin doz (PDD), output faktörü ve eksen dışı oranlar gibi genel doz fonksiyonlarının ölçümleri su fantomu referans alınarak hesaplanmaktadır. Seçilen özel tedavi alanları için bu ölçümler ekstrapole edilerek hasta içindeki doz çeşitli düzeltme algoritmaları uygulanarak hesaplanır.



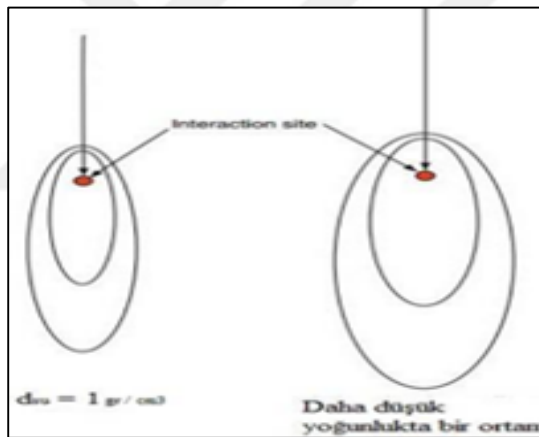
Şekil 15. Heterojenite, ışın alanının ve yüzey düzensizliğinin şematik gösterimi

Tamamen ölçümlere dayalı bu hızlı düzeltme tabanlı algoritmalar ışınlama sırasında oluşan saçılan (ikincil) elektronlar ve saçılmaları ayırt edememektedir.

2.12.2. Model – Tabanlı Algoritmalar

Fiziksel olaylara dayandırılarak dayandırılarak hasta içindeki soğurulan dozun hesaplanması gereken durumda kernel kavramının da hesaba katılmalıdır. Kernel, farklı enerjilerdeki radyasyonun iletimi ile su da soğurulması sırasında gerçekleşen birincil foton – doku etkileşimini tanımlayan bir kavramdır. Doz kernel ve birincil radyasyonun hasta üzerindeki dağılımını hesaplayan algoritmalar ‘model-tabanlı’ algoritmalardır (Şekil 16.).

Kerneller homojen olmayan hasta geometrisinde karşılaştıkları kısmi doku yoğunluklarına göre ölçeklendirilir.



Şekil 16. Aynı foton enerjisi için su ve sudan daha azyoğun ortamda kernell şematik gösterimi

Heterojen ortamlar için gerçekçi sonuçlar veren Model – Tabanlı algoritmalar, heterojen hasta anatomisi, Hounsfield Units (HU) değerleri ile kesitsel yoğunluk ayarlaması yapılarak üç boyutlu hasta BT görüntüleriyle temsil edilmektedir.

Enerji absorpsiyonunun ilk basamağı olan primer fotonların absorpsiyonu birim kütle başına enerji iletimi anlamına gelen TERMA (Total Energy Released Per Unit Mass) ile ifade edilir. Sonrasında, ikincil elektronlar ve fotonlar ile TERMA belirli doz kernel'lerin kullanılması ile hesaba katılır. Primer foton akısı, TERMA ve doz

kernelleri, homojen ve inhomojen ortamlarda doz hesaplamalarında kullanılmaktadırlar.

Superpozisyon metodu model tabanlı algoritmalarındaki en genel yaklaşımdır. Bu metodda prensip birincil fotonların tüm etkileşimlerini içeren doz kernellerinin küresel koordinatlardaki dağılımlarına TERMA' nın da eklenerek üst üste toplanmasıyla hesaplanır. Homojen ortamdaki dozu hesaplaması açısından karmaşık bir uygulama olan Superpozisyon metodu heterojen dokular için daha uygundur. Diğer bir metod olan Convolution yaklaşımında ise etkileşim alanlarının değişmediği varsayılır ve kartezyen koordinatlarda gösterilir. Doz kerneller sadece ilk etkileşimin olduğu nokta ile dozun ölçüldüğü herhangi bir nokta arasındaki uzaklığa bağlı bir fonksiyon olarak hesaplanır.

2.12.3. Monte Carlo Tabanlı Algoritmalar

Diğer doz hesaplama algoritması ise enerjinin iletimi ve soğurulması sırasında hastanın geometrisini de dikkate alarak doz dağılımını hesaplayan bilgisayar tabanlı 'Monte – Carlo' simülasyonlarıdır.

Diğer algoritmalar ile Monte Carlo tekniği arasındaki en temel fark analitik ve sayısal yaklaşımları sağlayabilen ve bir dizi olası doz dağılımını hesaplayabilmek için rastgele sayı üretici kullanılmasıdır. Monte Carlo doz hesaplamasında her bir iyonize parçacığın (RT' de genellikle fotonlar ve elektronlar) ilgili hedef hacimde izlediği yol simüle edilmektedir. Radyasyonun madde içerisinde ilerlerken Compton Saçılması (fotonlar için) ya da Coloumb saçılması (elektronlar için) gibi etkileşimler yapmaktadır. Farklı etkileşimler için olası doz dağılımları ve rastgele sayı üreticisi kullanılarak belli bir yönde ve hıza sahip parçacığın belirlenen konumdaki bir sonraki etkileşimi bu Monte Carlo algoritması ile modellenmektedir. Vokseller içindeki doz hacim içindeki tüm etkileşimleri hesaba katarak birim kütle başına enerji miktarını hesaplamaktadır. Monte Carlo doz hesaplaması; fiziksel modelleme, rastgele sayı üretici, etkileşim veri tabloları, geometri, kaynak tanımı, skorlama, ortam heterojenitesi ve varyans azaltma ve yaklaşımlar gibi temellere dayanmaktadır.

Fiziksel Modelleme: Monte Carlo algoritmalarında fiziksel modeller genellikle değişmemektedir. Yani enerjinin taşınması sırasında öncelikle temel fiziksel yasalar uygulanmaktadır. Fotonlar gerçeğe benzer bir şekilde simüle edilmektedir. Genel olarak foton tipi etkileşimlerde dikkate alınan Monte Carlo algoritmalarında tedavi planlama kodları fotoelektrik etki, Compton saçılması, Rayleigh saçılması ve çift oluşumdur. Madde içinde elektron enerjisinin absorblanmasının modellenmesi sırasında ise; atom çekirdeği tarafından filtrelenen elastik saçılma, atomun yörünge elektronlarıyla etkileşerek ya iyonizasyona ya da uyarılmaya neden olduğu inelastik çarpışmalar, Bremsstrahlung X-ışını ve Auger elektronu üretimi bunu takiben devam eden iyonizasyonlar kodlanmaktadır. Sadece yüksek elektron enerjilerinde meydana gelen nükleer reaksiyonlar genellikle ihmal edilmektedir.

Etkileşim veri tabloları: Monte Carlo algoritması ile her bir element için meydana gelen etkileşim tipinin olasılıklarını içeren etkileşim veri tabloları oluşturulmaktadır.

Rastgele sayı üretici: Monte Carlo yöntemi doğal olarak olasılık örnekleme dağılımları için rastgele sayı üretici gerektirir. Üretilen rastgele sayıların uzunluğu ve dağılımının homojenliği Monte Carlo kodlamasının güvenilirliği için çok önemlidir.

Geometri: Doz dağılımının hesaplanacağı bölgede karmaşık geometrilerde ek bir skorlamaya ihtiyaç duymaktadır. Geometri kullanıcı tarafından belirlenir.

Ortam Heterojenitesi: Ortam özelliklerinin programa tanıtılması gerekmektedir. Çoğu programda etkileşim ortamı, elemental bileşim ve yoğunluk bakımından belirtilmiştir. Genellikle ortam verileri olarak BT görüntülerinin verileri kullanılmaktadır.

Kaynak Tanımı: Parçacıkların enerjilerine göre açısal dağılımlarının bilinmesi ile etkileşimin başlangıç noktası tahmin edilebilmektedir.

Skorlama: Birincil radyasyon ile ikincil soğurulan radyasyonun birbirinden ayrılabilmesi için teorik sayım ya da skorlama fonksiyonu kullanılmaktadır.

Varyans azaltma ve yaklaşımlar: Monte Carlo hesaplamaları varyans azaltma tekniklerinin etkinliğini arttırmak için geliştirilmiştir. Varyans azaltma teknikleri algoritma kalitesini artıran istatistiksel yöntemlerdir.

2.13. DOZ KÜTLE HİSTOGRAMI ve HESAPLANMASI SIRASINDA KULLANILAN PARAMETRELER

2.13.1. Doz Kütle Histogramı (DMH) Tanımı

Doz Kütle Histogramı (DMH), DVH 'in bir uzantısıdır ve doku hacminin değişiminden bağımsızdır [55]. Doz Kütle Histogramı hesaplamalarında, belirli bir dozu soğuran kütle, dolayısıyla voksellerin içindeki yoğunluk değişimleri hesaba katılmaktadır [55]. Kısaca anlatmak gerekirse, Doz Kütle Histogramında amaçlanan Doz Hacim Histogramından farklı olarak; rastgele belirtilen voksel boyutlarının yerine; vokseller içerisindeki doku yoğunluğu göz önüne alınmaya çalışılmaktadır. Böylece anatomik konumun göz önünde bulundurulmakta (yani uzamsal bilgi sağlanabilmekte), ayrıca Doz Hacim Histogramında ilk radyoterapi planlarının başlangıcında dokuya verilen doz bilgisi değerlendirilirken Doz Kütle Histogramında doku değişimine bağlı doz bilgisinin değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Doz Kütle Histogramı, oluşturmak için çeşitli yöntemler geliştirilebilir. Bu çalışmada, TPS'nin elektron yoğunluğu dönüşüm tablosu ile Hounsfield ünitesi (HU) değerleri arasındaki ilişki ile hesapladığımız kütle yoğunluğu değerlerini BT data setlerinin voksellerine matlab yazılımı aracılığı ile atayarak DMH oluşturulmuştur.

2.13.2. Matlab Programı

Matlab, matematiksel hesaplamalar ve analizler yapmaya yönelik tasarlanmış bir bilgisayar programı ve aynı zamanda dördüncü nesil programlama dili olup MATrix ve LABoratory kelimelerinden türetilmiştir. Matlab, büyük ölçüde pozitif bilim, matematik ve mühendislik hesaplamaları için kullanılmakta olan bir

programdır. Kullanıcıya, matris işleme, fonksiyon ve veri çizme, algoritma uygulama, kullanıcı arayüzü oluşturma, C, C++, Java, ve Fortran gibi diğer dillerde yazılmış programlarla arabağlama imkânı tanımaktadır.

Matlab'ın kurucusu kabul edilen Cleve Moler tarafından 1970'lerin sonlarına doğru ortaya atılan fikir sonrasında program, ekibe Jack Little ve Steve Bangert'ında katılımı geliştirilmiş ve Matlab'ı yazılım programı olan "C" ile tekrar yazmışlardır. Sonrasında programa JACKPAC olarak isimlendirilen yazılım kütüphaneleri eklenmiştir. Son olarak LAPACK matris işleme için eklenen yeni kütüphane kümeleri oluşturmak için 2000 yılında Matlab yeniden yazılmıştır.

Matlab, özellikle mühendislik uygulamalarında kullanımı oldukça yaygın olan bir programlama dilidir. Sistemlerin analizinde ve matematiksel hesaplamaların yapıp görselleştirilmesinde sıkça kullanılır. Başlıca kullanım alanları şunlardır:

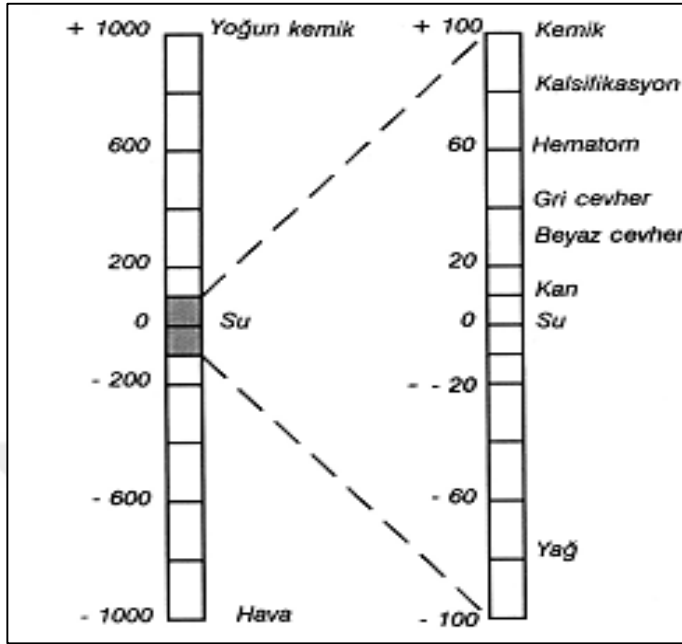
- Sayısal Lineer Cebir Hesaplamaları
- Data Analizi ve Görselleştirme
- Büyük Veriler için Grafikler Oluşturma
- Algoritma Geliştirme
- Makine öğrenmesi
- Data bilimi
- Derin öğrenme
- Grafikselsel Kullanıcı Arayüzü ve Uygulama Programlama Arayüzü oluşturma
- Simülasyon

2.13.3. Hounsfield Unit (Hu), Elektron Yoğunluğu (Ed) Ve Kütle Yoğunluğu

Bir dokunun yoğunluğunu ifade edebilmek için BT görüntülerinin yorumlanmasında kullanılan dünya çapında boyutsuz standart bir birimdir. Hounsfield unit birimi, 1979 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü alan Sir Godfrey Hounsfield'in adını almıştır.

Bir doku içindeki hava ve suyun fiziksel yoğunlukları ile orantılı olarak dönüştürülen x-ışınının lineer emilim / zayıflama katsayılarının eşdeğeri olarak, BT

rekonstrüksiyonu sırasında gri tonlamalı bir görüntü oluşturmak için kullanılırlar (Şekil 17.).



Şekil 17. Hounsfield unit birimi şematik gösterimi

Standart sıcaklık ve basınçta (deniz seviyesi) distile suyun radyoyoğunluğu sıfır HU ve havanın radyoyoğunluğu ise -1000 HU olarak tanımlanır. Hava'dan çok yoğun -1000 HU olan kemik +~2000 HU ve metaller ise 3000'den fazla bir ölçekle tanımlanır. Bu nedenle genel olarak, HU değerleri, -1024 ile 3071 arasındaki değerler arasındadır. Bu değerlerin nasıl görüntüleneceği, belirli pencere ve düzey değerlerinin uygulanmasıyla belirlenir. Daha yoğun doku, daha fazla X-ışını Emilimi ile pozitif değerlere sahip ve parlak/beyaz kabul edilirken; daha az yoğun olan doku, daha az X-ışını Emilimi ile negatif değerlere sahip ve karanlık/siyah olarak kabul edilir. Bu iki uç sakala arasında kalan bölgeler ise grinin tonları şeklinde görülmektedir. Tüm BT tarayıcıları ilgilenilen bölgenin (ROI) yoğunluğunu ölçmek için elektronik görüntüleme yeteneğine sahiptir. Tüm HU değerleri,

$$HU = 1000 * ((\mu - \mu_{su}) / \mu_{su})$$

formülü ile hesaplanır. Burada μ maddenin lineer zayıflama katsayısı, μ_{su} suyun lineer zayıflama katsayısıdır. X-ışınları, yol boyunca karşılaştıkları doku veya organların türüne bağlı olarak enerji düzeylerini etkileyen ve zayıflamalarına neden olan ROI'lardan geçerek dedektöre ulaşırlar. Görüntüleme sisteminde hasta anatomisinin farklı noktalarını temsil eden her piksele ait değer o noktadaki suya göre rölatif radyasyon azaltım oranını temsil ettikleri için aynı zamanda rölatif elektron yoğunluğu ve kütle yoğunluğu hakkında da bilgi taşır. Rölatif elektron yoğunluğu her bir noktanın suya göre sahip olduğu elektron yoğunluğunu ifade eden (elektron/cm³) ve planlama sistemi tarafından doz hesabında kullanılan bir bilgidir. Kütle yoğunluğu ise dokunun birim hacimde kaç gramlık bir kütlesi olduğunu ifade eder (g/cm³). Yapılan çalışmalarda bu iki yoğunluk bilgisi arasındaki farkın özellikle akciğer ve kalp gibi dokular için çok düşük olduğu (<%1) tespit edilmiştir [56]. Her iki yoğunluk bilgisi de bilgisayar tomografi cihazı özelinde bulunan kalibrasyon eğrilerinden elde edilebilmektedir. Bu kalibrasyon eğrileri HU değerine karşılık gelen elektron yoğunluğu veya kütle yoğunluğu bilgisini vermektedir.

2.13.4. İlgi Alanı (Region Of Interest (ROI))

İlgi alanı (ROI), taranan anatomik bölgenin genellikle ilgilenilen anlamlı ve önemli bölgelerini ifade etmektedir. Bu alan, ilgilenilen hacim (VOI) olarak adlandırılan bir hacim de olabilir. Görüntüdeki sayısız, istenmeyen noktanın değerlendirilmesini önleyerek çalışmayı hızlandırabilen bir araçtır.

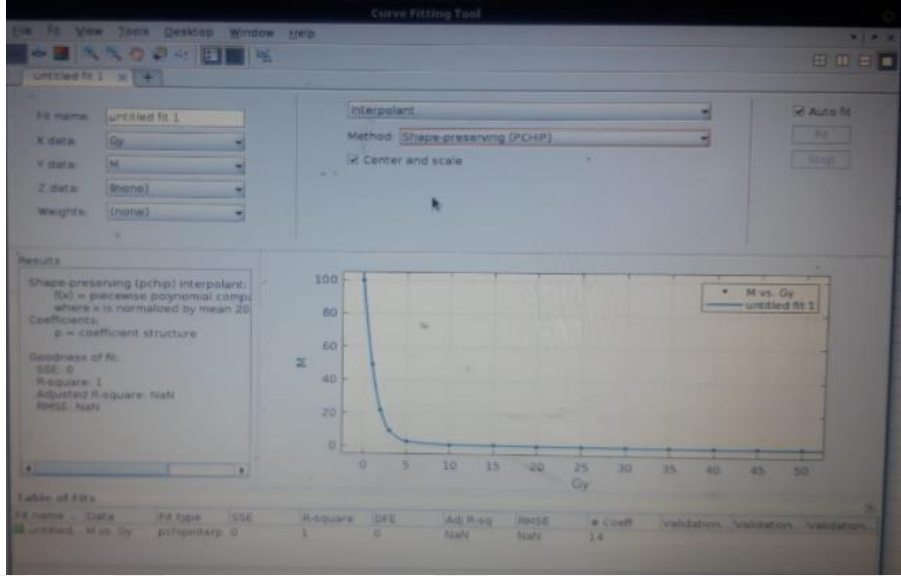
2.13.5. İnterpolasyon ve Fit Fonksiyon

Bilimsel çalışmalarda elde edilen veriler çoğunlukla doğru değil yaklaşık doğrulukta sonuç sunmaktadır. Çünkü, gözlem ya da deneylerde elde edilen her veri ölçüm sırasında kişi, ortam veya aletten; hesaplama sırasında yuvarlama veya kesme işlemlerinden kaynaklanan hataları da içermektedir. Bu hatalar bazen ihmal edilemeyecek kadar büyük olabilmektedir. Bu nedenle, hataları en aza indirebilmek ve verileri doğru kullanabilmek için fiziksel bir sistemin davranışını temsil edebilen matematiksel bir formül kullanılır. Belirli verilerin dağılımına bakarak veri kümesinde

geçerli olacak fonksiyonun bulunması istenir. Her bir veri noktasından geçmesi gerekli olmayan fakat bu noktaların mümkün olduğu kadar yakınından geçen, verilerin genel dağılımına uyan bir eğrinin bulunması gerekmektedir. Bu yaklaşım “en küçük kareler regresyonu” olarak adlandırılır. Eğer veriler çok yüksek doğrulukla elde edilmiş ise bu durumda her bir veri noktasından geçen bir fonksiyon, genellikle bir polinom, aranır. Kesin bilinen veri noktaları arasında kalan noktalardaki değerleri temsil edecek olan polinom/fonksiyon veya eğriyi elde etme, işlemine latince “interpolate” yani “değiştirmek” anlamına gelen “interpolasyon” ve verileri temsil edebilecek en uygun polinomun / fonksiyonun veya eğri bulunması işlemine de “fit fonksiyonu” adı verilir. Basit bir fit fonksiyonu iki belirsiz katsayıdan (a_0 ve a_1) oluşmaktadır, buna örnek olarak “ $y=f(x)=a_0+a_1x$ ” fonksiyonunu verebiliriz. Bu işlem bilinen sınırlı veriler arasındaki bilinmeyen değerleri tahmin ederek gözlemlenen veya deneysel verilerdeki hataları gidermek, eksik verileri tamamlamak ve öngöründe bulunmak için iyi bir yöntemdir. Manuel olarak da hesaplanabilen interpolasyon yöntemi Matlab’da “curve fitting (eğri uyumlama)” aracı ile kolayca kullanılabilmektedir.

2.13.6. Eğri Uyumlama (Curve Fitting)

Deneyisel çalışmalarda elde edilen veriler arasında sürekli bir fonksiyon tanımı bulunmamakta olup genellikle noktasal veriler şeklindedir. Genel olarak veriler; $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$ şeklinde nokta çiftleri olarak tanımlanır ve $j = 1, \dots, n$ için $f(x_j) \approx y_j$ olacak şekilde $f(x)$ fonksiyonunun bulunması istenir. Diğer bir deyişle; interpolasyon ile fit fonksiyonunun belirlenmesi beklenmektedir. Matlab program dilinde bu işlem, “eğri uyumlama (curve fitting)” aracı ile kolayca yapılabilmektedir (Şekil 18.).



Şekil 18. Matlab Eğri Uyumlama

Eğri Uyumlama aracı içinde, farklı fit fonksiyon metodları da bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar ve kullanıldıkları yerler aşağıda belirtildiği şekildedir:

- Custom Equation (Özel denklem) metodu: Özel denklemler oluşturabilir.
- Esponential (üstel) metodu: $f(x) = a \cdot \exp(b \cdot x)$ denklemler elde edilir.
- Fourier metodu: $f(x) = a_0 + a_1 \cdot \cos(x \cdot w) + b_1 \cdot \sin(x \cdot w)$ trigonometrik denklemler elde edilir.
- Gaussian metodu: Tepe noktalarına uyarlanarak $f(x) = a_1 \cdot \exp(-((x-b_1)/c_1)^2)$ denklemleri elde edilir.
- Lineer fitting (doğrusal uydurma) metodu: $a \cdot (\sin(x-\pi)) + b \cdot ((x-10)^2) + c \cdot (1)$ denklemleri elde edilir.
- Power (güç) serisi metodu: $f(x) = a \cdot x^b$ denklemleri elde edilir.
- Rational (rasyonel) metodu: $f(x) = a \cdot x^b$ denklemleri elde edilir.
- Sum of Sine(Sinüs) metodu: $f(x) = a_1 \cdot \sin(b_1 \cdot x + c_1)$ denklemleri elde edilir.
- Weibull metodu: $f(x) = a \cdot b \cdot x^{(b-1)} \cdot \exp(-a \cdot x^b)$ denklemleri elde edilir.
- Polynomial (polinom) metodu ile denklemleri elde edilir.
- İnterpolant (ara değer) denklemleri elde edilir.
- Smoothing spline (eğriyi yumuşatmak) elde edilir.

2.14. DVH ve DMH İLE DOZİMETRİK DEĞERLENDİRME

Doz Hacim Histogramları hedef hacime, sağlıklı dokuya ve ilgilenilen bölgelere verilen dozu ve ayrıca hedef içerisinde veya komşu normal dokularda ortaya çıkabilecek sıcak / soğuk noktaları izlemek, karmaşık planları basitçe değerlendirebilmek ve plan karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Doz Hacim Histogram metodolojisinin avantajlarının yanı sıra dezavantajları da bulunmaktadır. Dezavantajlarından biri hiçbir uzamsal bilgi sunmamasıdır; yani, DVH bir yapının içinde bir dozun nereden alındığı bilgisi içermez. Ayrıca, ilk radyoterapi planlarından elde edilen DVH'ler, radyoterapi başlangıç dozlarını temsil ettiğinden tedavi ilerledikçe ve zaman geçtikçe yaşanan herhangi bir değişiklik (yani eğer hastalar kilo alırsa, tümör küçülürse, organlar şekil değiştirirse vs.) sonucunda orijinal DVH doğruluğunu kaybedebilmektedir. Değişiklik durumunda yeni bir tedavi planının oluşturulması söz konusudur. Ayrıca DVH'nın şekli ile yapılan değerlendirmeler yanıltıcı olabilir. Doz Hacim Histogramları her zaman doz hacim istatistikleri ile birlikte görsel olarak değerlendirilmeli ve kantitatif analiz (maksimum, minimum, doz-hacim vb.) edilmelidir. Bu dezavantajlar nedeniyle; DVH yerine bazı çalışmacılar tarafından “Doz Kütle Histogramı (DMH)” önerilmektedir [27 - 29]. Hasta ya da tedavi kaynaklı değişikliklerin neden olduğu hacim değişiklikleri sonucunda yaşanan doz değişimlerini ve doz konum bilgisini daha iyi ifade edebilmek için bu yeni histogram fikri, “DMH” ortaya atılmıştır. İki histogram; bir organın yoğunluğu ve fonksiyonu, hacmi boyunca homojen olduğunda eşdeğerdir [57]. Ancak, akciğer gibi heterojen yapılar için DMH ile DVH arasında anlamlı bir fark olacağı ifade edilmiştir [58].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu çalışma, metodolojik bir çalışmadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşivinden retrospektif olarak sol meme

korucuyucu cerrahi sonrası nefes tutma tekniği ile radyoterapi planlanan 35 hastanın verileri kullanılmıştır. Hastaların nefes tutma tekniği ile YART planlamalarına DVH değerleri ve DVH parametrelerine dayanarak Matlab tabanlı oluşturulan DMH değerleri akciğer ve kalp açısından karşılaştırılmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2020 - Haziran 2021 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ / ÇALIŞMA GRUPLARI

Retrospektif bir çalışmadır. Kesitsel olarak belirlenen zaman aralığında kriterlere uygun tedavi alan hastaların dosya ve görüntü kayıtları arşivden taranıp kullanılarak bilgisayar ortamında tedavi planlamalarındaki doz hacim ve doz kütle histogramları karşılaştırılmıştır.

Meme koruyucu cerrahi uygulanmış erken evre sol meme kanseri tanılı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda adjuvan radyoterapi uygulanmış 35 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Erken evre sol meme kanseri tanısı almış olmak
- Meme koruyucu cerrahi uygulanmış olmak
- Sadece konvansiyonel fraksiyon şemasıyla tüm meme radyoterapisi almış olmak
- Derin nefes tutma tekniği ile tedavi almış
- 18 yaş üzeri olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise:

- Erken evre sol meme kanseri dışında tanısı olmak
- Serbest solunum tekniği ile tedavi almış olmak

- Mastektomi operasyonu geçirmiş olmak
- Tüm meme ve bölgesel lenfatik ışınlama yapılmış olmak
- Konvansiyonel fraksiyon şeması dışında farksinasyon kullanılmış olmak
- Neoadjuvan ya da palyatif amaçla radyoterapi almış olmak

3.4. ÇALIŞMA MATERYALİ

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşivinde bulunan Ocak 2020 - Haziran 2021 tarihleri arasında erken evre sol meme kanseri nedeniyle sadece sol memeye yönelik derin nefes tutma (DIBH) ile yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanan 35 hastanın serbest solunum-nefes tutmada elde olunan BT görüntüleri, tedavi plan ve DICOM görüntü verileri retrospektif olarak değerlendirilerek yapılmıştır.

3.4.1. Bilgisayarlı Tomografi



Şekil 19. BT simülasyonu

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan "Siemens" marka, "Somatom Definition AS" model BT cihazı ile elde edilmiş görüntüler kullanılmıştır. Bilgisayarlı Tomografiler, temel olarak bir X ışını tüpünün kullanıldığı görüntüleme sistemleri olup, bu tüp karşısındaki dedektör ile eş zamanlı dönüş hareketi gerçekleştirerek tarama yapan bir sisteme sahiptirler. Bu dönüş

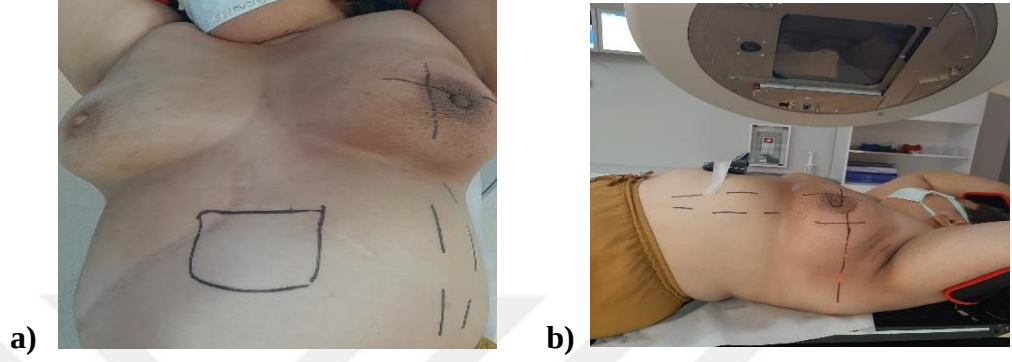
hareketine hareketli masa da katılmaktadır. Helikal şekilde tarama yapan bu sistemlerde X ışını tüpünden gönderilen ışınlar hasta ile etkileşerek dedektöre ulaşmaktadır. Bu etkileşim sırasında gönderilen ışınlar, hastaların farklı yoğunluk bölgelerinden geçerken farklı seviyelerde soğurulmaya uğramaktadır. Etkileşimler sonucunda dedektöre ulaşan veriler analog / dijital çeviriciler sayesinde sayısal verilere dönüştürülmekte ve tüm bu veriler BT'ye ait olan bilgisayar sisteminde çeşitli sayısal hesaplama işlemlerden geçerek simülasyon görüntüleri oluşturulmaktadır. Aksiyel, transvers gibi istenilen düzlemlerde simülasyon görüntüleri görüntülenebilir. Tedavi planlama sistemi üzerindeki tüm işlemler BT'ler sayesinde hastaya ait elde edilen simülasyon görüntüleri üzerinde uygulanmaktadır.

Hasta tedavi planlamasından önce yapılan hedef hacim ve kritik organ gibi yapıların konturlanması sırasında doğru ve yüksek hassasiyetle birbirlerinden ayırt edilebilmesi için simülasyon anında yüksek kalitede görüntü elde edilmesi önem taşımaktadır. Hastalar bu görüntüleme esnasında yüksek radyasyon dozu soğurmasına rağmen, yumuşak dokular için görüntü kalitesi düşüktür. Bu durum bir takım matematiksel ve görüntü işleme yöntemleriyle giderilip, geliştirilmeye çalışılmaktadır. Soğurma katsayılarına bağlı olarak HU değerleri (BT numaraları) üretilmektedir. Gri skala şeklinde kullanılan HU değerleri – 1000 ile + 1000 arasındadır.

Çalışmamızda, cihazda görüntü alınırken kesit kalınlıkları 3 mm olarak seçilmiştir. Görüntü alınırken hastalar meme tahtasında (board) her iki kol baş üstünde veya sol kol yaklaşık 90 derece açı ile yana açılacak şekilde yatırılmıştır. Palpe edilen meme dokusu, alan girişleri radyoopak belirleyici (marker) ile işaretlenerek hastaların görüntüleri elde edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen nefes eğitimi almış 35 hastanın önce serbest solunumda BT görüntüleri, sonrasında ise derin nefes tutma sırasında BT görüntüleri alınmıştır. Serbest solunum ve nefes tutma ile tedavi sırasında akciğer genişlemesine bağlı olarak ışınlama alanına giren normal dokuların doz değerlerini değerlendirebilmek için 35 hastanın hem serbest solunum hem de derin nefes tutmada elde olunan görüntüleri kullanılmıştır.

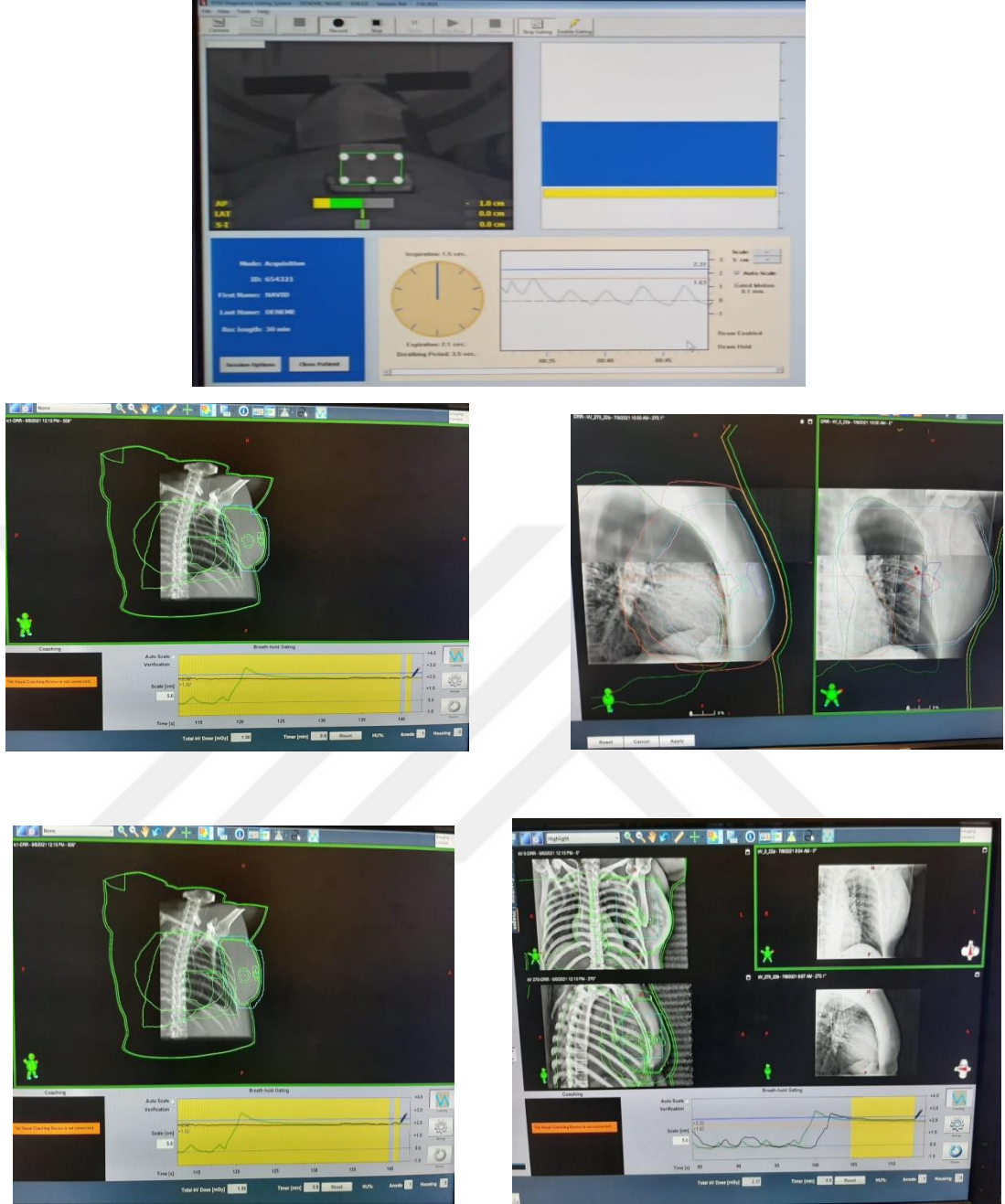
3.4.2. Solunum kontrolü (Gerçek Zamanlı Konum Takip Sistemi- Real Time Position Management -RPM)

Gerçek zamanlı konum takibi olan RPM sistemi, akciğer, meme ve üst karın bölgelerinin görüntülenmesi ve tedavi edilmesine izin veren, invaziv olmayan, video tabanlı bir sistemdir. RPM sistemi doğru, kullanımı kolay ve hızlıdır. Hasta için rahattır, nefes tutma ve serbest solunum protokollerini barındırır.



Şekil 20. a) RPM cihazının simülasyon sırasında işaretlenen yeri **b)** İşaretli yere RPM cihazının konularak tedavi uygulanması

RPM sisteminde ışın, solunum hareketini etkin bir şekilde kontrol etmek için hastanın nefes almasıyla açılıp kapanacak şekilde programlanmıştır. Bu sistemde kızılötesi izleme kamerası ve yansıtıcı bir işaretleyici kullanarak, sistem hastanın solunum takibini yapar ve hareket aralığını ölçer. Bu ölçümleri bir dalga formu halinde sisteme ait olan RPM uygulaması monitöre aktarır (**Şekil 20.a-b.**). Solunum eşikleri, tümör solunum döngüsünün istenen fazına geldiğinde ışınlama yapılacak şekilde ayarlanır. Belirlenen bu aralık, hastanın nefes döngüsüne göre tedavi ışınının ne zaman açılıp ne zaman sonlandırılacağını belirler.



Şekil 21. RPM sisteminin monitör de izlenmesi

Sistem planlama için kaliteli görüntüler sağlar, böylece klinisyenler hedef ve diğer yakın kritiklerde nefes farkından oluşabilen değişiklikleri gözlemleyebilmektedir (Şekil 21.) Hastalar için uygulama rahatlığı yüksek olup hem nefes tutma hem de serbest solunum yöntemleri ile tedavi imkanı sağlamaktadır. Çalışmamıza dahil edilen 35 hastanın tümünde RPM sistemi kullanılmış ve derin nefes

tutma sırasında eşik değeri seviyesinde alınan görüntüler üzerinde planlama yapılmıştır.

3.4.3. Hedef ve normal doku hacim tanımlamaları

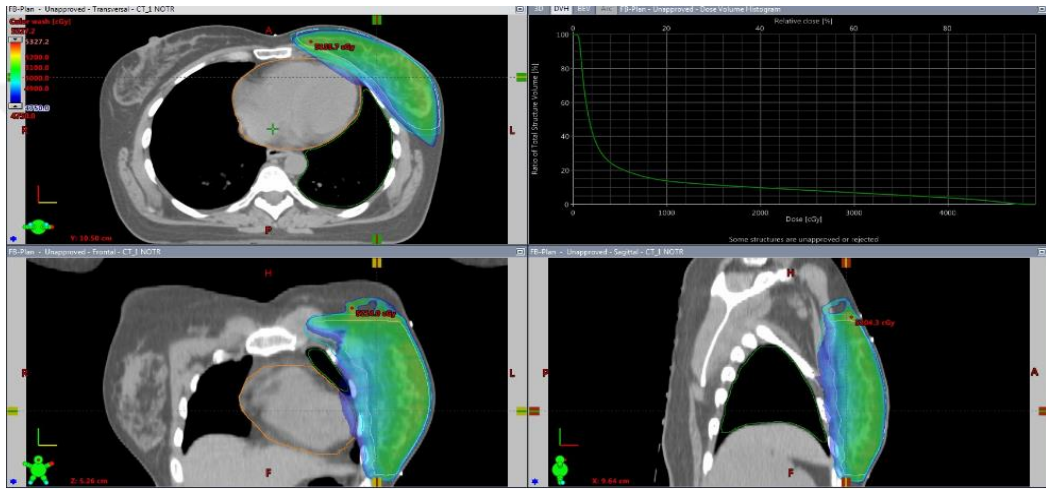
Radyoterapide YART tedavi planlaması için gerekli olan hedef hacimlerin (GTV, CTV, PTV) ve riskli normal dokuların ayrıntılı olarak tanımlandığı ICRU 50-62-83 raporları referans alınmıştır [45].

Erken evre meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi sonrası sadece tüm meme ışınlanması yapılacak olan hastalarda memeye ait hedef hacim tanımlamaları için Radyoterapi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group - RTOG) ve Avrupa Radyasyon Onkolojisi Derneği (European Society for Radiotherapy & Oncology – ESTRO) meme kanseri konturlama kılavuzları kullanılmıştır [59][60]. Tüm meme ışınlanması yapılan hasta grubunda risk altındaki organlar olarak ipsilateral akciğer, kontralateral akciğer, kalp, karşı meme, LAD konturlamasında yine aynı grupların önerileri dikkate alınmıştır. Tüm kalp ve LAD konturlanmasında Feng ve ark. tarafından kalp için geliştirilen konturlama kılavuzu kullanılmıştır [61].

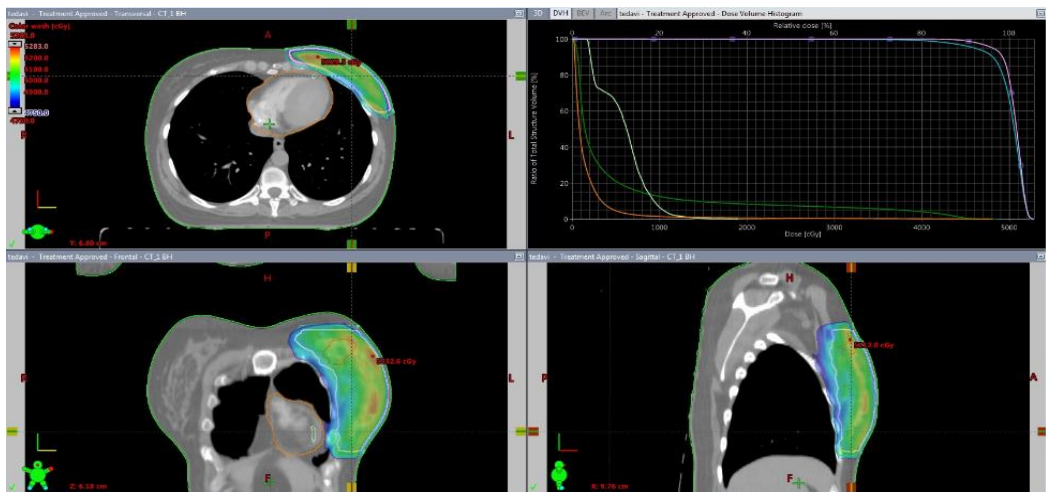
3.4.4. Tedavi Planlama Sistemi

Tedavi Planlama Sistemi (TPS), radyoterapi hastalarının tedavisini simüle etmek, gerekli organ ve hedef hacim dozlarını hesaplamak ve uygun yöntemlerle optimize etmek için kullanılan bilgisayar tabanlı bir sistemdir. Bu sistem BT'den aktarılan görüntüleri ve RT aygıtlarının dozimetrik verilerini içerir. Bilgisayarlı tomografilerden elde edilen TPS'e uyumlu görüntüler üzerinde hastanın üç boyutlu doz dağılım modelleri oluşturulmaktadır. Her türlü tedavinin radyoterapi planlamasını sağlayan bir sistemdir. Tümör hacminde ve normal dokularda oluşan doz miktarını kontrol edebilme olanağı sağlayan sistem, üç boyutlu doz dağılımı oluşturabilmekte ve birçok RT tekniğinin uygulanmasına imkan vermektedir. Yapılan planlar tedavi aygıtına aktarılabilen ve birbir uygulanabilmektedir. Bu nedenle, TPS'ler radyasyon tedavisinin merkezindedir.

Görüntü verileri TPS'lerde işleme yüklendikten ve tümör, kritik organ tanımlamaları yapıldıktan sonra, bu sistemlerde radyasyonu istenilen hacime verecek şekilde bir ışın hattı yönlendirmesi için medikal fizik uzmanları tarafından kompleks planlar geliştirilir. Yazılım, aynı zamanda, ışınların ulaştıkları doku tiplerine göre doz oranlarını hesaba katarak sonuçlar sunmaktadır (kemik, kas vb.). TPS ortamında farklı enerjilerde, farklı mesafelerde, istenilen alan boyutlarında foton ya da elektron demetleri oluşturularak ve bu demetleri farklı planlama teknikleri yardımıyla hastaya yöneltmek ve ışınlanan bölgedeki doz dağılımlarını elde etmek mümkündür (Şekil 22-25.).



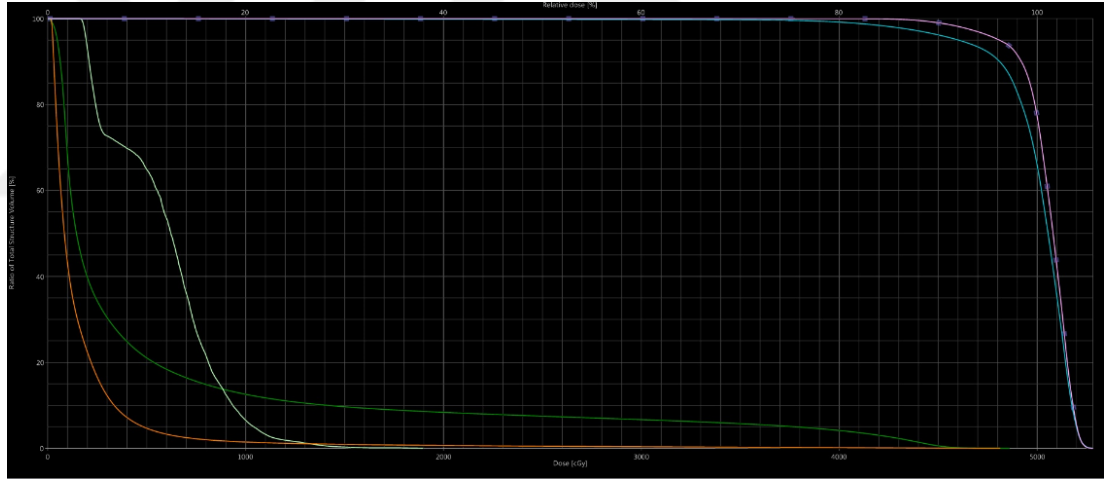
Şekil 22. Serbest solunum tekniği ile planlama TPS görseli



Şekil 23. Derin nefes tutma tekniği ile planlama TPS görseli



Şekil 24. Serbest sonum tekniği planı doz dağılımlarının DVH görseli



Şekil 25. Derin nefes tutma tekniği planı doz dağılımlarının DVH görseli

Çalışmamızda Varian marka “Eclipse planlama sistemi versiyon 15.5”® kullanılarak hasta planlamaları ve optimizasyonları yapılmıştır.

3.4.5. Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı

Çalışmada radyoterapi uygulaması, Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda bulunan “Varian” marka “TrueBeam v.2.7”® model

lineer hızlandırıcı cihazı ile yapılmıştır (Şekil 19). Cihaz Varian tarafından en son patentli teknolojiyi, birden fazla tedavi tekniği ile tedavi imkanı sunmaktadır. Cihazda, düzleştirici filtresiz (Flattening Filter Free-FFF) modunda 6-10 MV ile birlikte 6-10-15 MV-X ışınları ve 6, 9, 12, 18, 20 MeV' luk elektron enerjileri mevcuttur. Cihaz, hacimsel ark tedavisinin yanısıra 3B-KRT, statik ve dinamik YART gibi tüm güncel tedavi modalitelerini yapabilme kapasitesindedir. Maksimum alan boyutu 40x40 cm alan olup 0.5 cm kalınlığında 120 adet ÇYK sayesinde tümörde maksimum dozu sağlarken normal dokuları en fazla şekilde koruyabilmektedir. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz lineer hızlandırıcı ile eş zamanlı kullanılabilen RPM sistemi, solunum takibi yapılabilmektedir.



Şekil 26. Lineer hızlandırıcı

3.4.6. Matlab Programı

Çalışmamızda sistemden DICOM üzerinden alınan HU değerleri ile sistem içerisindeki elektron yoğunluğu - HU değerleri arasındaki ilişki kullanılarak sol akciğer ve kalp için yoğunluğu her bir parametre için kütle değerlerinin hesaplanabilmesi için “Matlab” prrogramı kullanıldı.

3.5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu çalışma için gerekli hasta verilerinin ve radyoterapi sisteminin kullanım izni, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı'ndan alınmıştır.

Hastaların tedavi aldıkları primer DIBH tedavi planları ve verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Primer tedavi simülasyon aşamasında standart olarak serbest solunumda alınan BT görüntüleri arşivden elde olunmuştur. Bu görüntüler üzerinden tüm hedef ve normal doku hacimleri aynı radyasyon onkologu tarafından konturlanmıştır. Derin inspirium nefes tutmada kullanılan hedef hacim ve normal doku doz kısıtlamalarına uygun şekilde serbest solunumda yeni tedavi planları oluşturulmuştur. Elde olunan bu FB planları ile primer tedaviye ait DIBH tedavi planları DVH ve DMH açısından karşılaştırılmıştır.

3.5.1 Hastaların Belirlenmesi

Çalışmamıza retrospektif olarak kesitsel zaman aralığında hasta alım kriterlerine uygun MKC sonrası erken evre sol meme kanseri tanısı almış ve derin nefes tutma tekniği ile radyoterapi uygulanmış ve serbest solunumda BT görüntüleri olan 35 ardışık hasta dahil edilmiştir.

3.5.2 Hasta Pozisyonlaması ve Bilgisayarlı Tomografi çekimi

Hastalar, standart olarak meme eğik düzlemi, uygun dizaltı destek kullanılarak, sol kol yukarıda ve başı sağa dönük olacak şekilde supin pozisyonunda yatırılmıştır. Kliniğimizde rutin olarak hastanın DIBH ile tedavi ediliyor olması için solunum kontrolünü yapabiliyor ve her seansta tekrar edebiliyor olması gerektiğinden, DIBH ile tedavi alması planlanan hastalara simülasyon öncesi eğitim verilmektedir. DIBH ile tedavi için pozisyonlama sonrası hastalar en az 1 cm fark yaratacak şekilde derin nefes komutu ile yönlendirilmiş ve 3 mm kesit kalınlığına sahip BT görüntüleri alınmıştır. Derin nefes tutma, RPM sistemi üzerinden hastanın anlık nefes takibini

yapabilen mini yansıtıcılara sahip işaretleyiciden alınan nefes takip sinyalleri yardımıyla yapılarak bu sinyaller tedavide kullanılmak üzere kaydedilmiştir. Serbest solunumda görüntü alımı esnasında herhangi bir komut verilmeden hastanın normal nefes alma döngüsünde görüntüleri alınmıştır.

Çalışmamızda, sol meme kanseri tanılı hastaların serbest solunum ve derin inspiriumda nefes tutarken elde olunmuş bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılmıştır.

3.5.3. Hasta Hedef ve Kritik Organlarının Tanımlanması

Bilgisayarlı tomografi cihazında serbest solunum ve derin inspiriumda nefes tutarken elde olunan BT görüntüleri kullanılmıştır.

Derin inspirium nefes tutma ile uygulanan primer tedavideki hedef ve normal doku hacimleri kıdemli bir radyasyon onkologu tarafından kontrol edilmiştir. Serbest solunumda elde olunan BT görüntüleri üzerinde aynı radyasyon onkologu tarafından hedef ve normal dokular konturlanmıştır.

Tüm meme ışınlaması yapılacak olan hastalarda göğüs duvarı ve kasları önündeki sol memenin tüm glandüler yapısı “CTV-meme” olarak konturlanmıştır. Oluşturulan “CTV-meme” hacmine her yönde 5 mm pay verilerek “PTV-meme” elde olunmuştur. Cilt dozlarındaki artışı engellemek için PTV-meme hacmi vücut konturundan 5 mm içeri çekilmiştir. Risk altındaki organlar olarak ipsilateral sol akciğer, kontralateral sağ akciğer, kalp, karşı meme, LAD, medulla spinalis konturlanmıştır. Büyük damarlar, kalp odacık ve kapakçıkları, dolaşım sistemi ve ana arterleri kapsayacak şekilde tüm kalp konturlanmıştır. Sağ ve sol kalp ventrikülleri arasında yer alan ve kontrast madde tutan sol koroner arter “LAD” olarak konturlanmıştır.

Hedef hacim olarak PTV-meme ve kritik organ olarak sol akciğer, kalp, LAD parametreleri çalışmamızda kullanılmıştır.

3.5.4. Hasta Tedavi Planlaması

Çalışmamızda hastaların tedavi aldıkları primer DIBH tedavi planları ve verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Primer tedavi simülasyon aşamasında standart olarak serbest solunumda alınan BT görüntüleri arşivden elde olunmuştur. Bu görüntüler üzerinden tüm hedef ve normal doku hacimleri aynı radyasyon onkologu tarafından konturlandıktan sonra derin inspirium nefes tutmada kullanılan hedef hacim ve normal doku doz kısıtlamalarına uygun şekilde serbest solunumda yeni tedavi planları (FB) oluşturulmuştur.

Çalışmamızda tedavi planlamaları için kullanılan alanların açış değerleri hastanın anatomisine, hedef hacim ve kritik organlara uzaklığına göre optimize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların primer DIBH ve yeni FB tedavi planları ileri planlama-YART tekniği ile 6-10-15 MV enerjiler kullanılarak yapılmıştır. Planlarda homojen bir doz dağılımı elde edebilmek için kliniğimizin standart uygulamaları dahilinde uygun enerji ve ışın ağırlıkları kullanılmıştır. Çalışmamızda serbest solunum ve DIBH tekniklerinde olmak üzere her hasta için iki, toplamda 70 plan kullanılmıştır.

Serbest solunum ve derin inspirium nefes tutmada tedavi için reçete edilen doz şeması; PTV_{meme} için konvansiyonel olarak 2 Gy fraksiyon dozu ile 25 fraksiyonda toplam 50 Gy'dir. Yöntem olarak alan içi alan tekniği ile ileri planlama -YART kullanılmıştır. Alan açıları mutlaka karşı memeyi dışlayacak şekilde oluşturularak tanjansiyel iki ana alan kullanılmıştır. Çok fazla alt alan, MU (monitör unit) değerini düşüreceğinden verimsiz plan elde etmemek için genelde ana alanlara paralel 2 adet subalan oluşturulmuştur. Su eşdeğeri düşük olan derinlikler daha çok ışınlanarak sıcak noktalar oluşması muhtemel bölgeler olduğundan subalanlar bu bölgelere eklenmiştir. Karşı meme ve karşı akciğeri dışlayacak şekilde; risk altındaki organlar olan kalp, LAD, ipsilateral akciğer için doz sınırlamalarına uygun olarak korumayı ve PTV hedefinin minimum 50 Gy almasını amaçlayan iki ana alan ile; sıcak ve soğuk noktaları dengelemeyi amaçlayan alt alanlardan oluşan bir planlama yapılmıştır. Alan içi alan tekniğinde nokta doz değerinin maksimum 55 Gy'i geçmemesine dikkat edilmiştir. Tümör yatağı olan PTV alanında 49 Gy'in altına düşmeden 50 Gy' de tutulmaya çalışılmıştır. PTV hacminin %95'inin mutlaka hedeflenen 50 Gy'in %95'ini alması sağlanmıştır. Hedef hacmin maksimum dozun %105'i geçmemesine dikkat

edilmiştir. Korunması gereken normal dokular genel olarak tolerans seviyelerinde ve altında tutulmaya çalışılmıştır. Sağ ve sol akciğerlerin toplam hacminin ortalama değerinin 20 Gy altında olması, ipsilateral 20 Gy alan akciğer hacminin %35'in altında olması sağlanmıştır. Kalp ortalama doz değeri 2 Gy'in, maksimum doz değerinin ise 5 Gy'in altında olması ve karşı meme nokta doz olarak 3 Gy'i geçmeyecek şekilde planlar oluşturulmuştur. LAD için ortalama doz 5 Gy'in, maksimum doz ise 15 Gy'in altında olacak şekildedir. Homojenite indeksi için sıfıra yakın, konformite indeksi için 1'e yakın olan planlar kabul edilmiştir. Tedavi planlaması sırasında kullanılan diğer doz sınırlamaları tablo 2 ve tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. Tedavi planlaması sırasında hedef hacim için kullanılan doz sınırlamaları

Hedef Hacim	Doz Sınırlamaları			
	D_{min}	D_{maks}	D_{98}	D_{95}
CTV	4500 cGy	5250 cGy	4750 cGy	5000 cGy
PTV	4250 cGy	5500 cGy	4750 cGy	5000 cGy

* Minimum doz (D_{min}), Maksimum doz (D_{maks}), ilgili hacmin “%x”inin aldığı doz (D_x)

Tablo 3. Tedavi planlaması sırasında normal dokular için kullanılan doz sınırlamaları

Normal Doku	Doz Sınırlamaları
Sol Akciğer	$D_{15} < 20 \text{ Gy}$ $D_{35} < 10 \text{ Gy}$ $D_{50} < 5 \text{ Gy}$ $D_{maks} < 52 \text{ Gy}$
Kalp	$D_{50} < 5 \text{ Gy}$ $D_{30} < 10 \text{ Gy}$ $D_{10} < 20 \text{ Gy}$ $D_3 < 30 \text{ Gy}$ $D_{maks} < 52 \text{ Gy}$
LAD	$D_{maks} < 15 \text{ Gy}$
Karşı Meme	$D_{maks} < 3 \text{ Gy}$

* Maksimum doz (D_{maks}), ilgili hacmin “%x”inin aldığı doz (D_x)

3.5.5. Matlab ve Fit Fonksiyonun Uygulanması

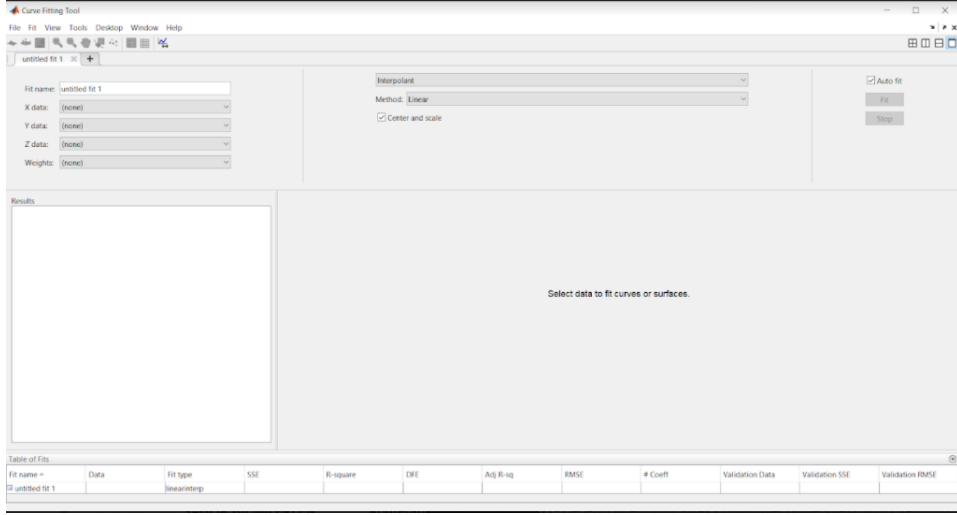
Tedavi planlama sisteminden DICOM üzerinden alınan HU değerleri ile sistem içerisindeki elektron yoğunluğu - HU değerleri arasındaki ilişki kullanılarak sol akciğer ve kalp için yoğunluk, her bir parametre için kütle değerleri Matlab ile hesaplanmıştır. Sonrasında, Matlab’da eğim uyumlama (curve fitting) aracı ile değerler arasında interpolasyon yapılarak DMH grafikleri elde edilmiştir. Grafiklerden D_{maks} , D_{med} ve D_{min} değerleri okunarak interpolasyon sırasında fit fonksiyonları kullanılmıştır. Kullanılan bu fit fonksiyonun integralini alarak $D_{ortalama}$ değerleri hesaplanmıştır. Eğim uyumlama aşamaları şunlardır ;

- **Adım 1:** Elimizde bulunan doz, hacim ve kütle gibi verilerin excel programına girilmesi
- **Adım 2:** verilerin Matlab’a import edilmesi (Şekil 27)

	VarName1	VarName2	VarName3	VarName4	VarName5	VarName6	VarName7	VarName8	VarName9	VarName10	VarName11	VarName12	VarName13	VarName14
1	Number	Number	Number	Text	Number	Number	Text	Text	Number	Number	Number	Text	Number	Number
2		M	V	kalp	M	V			M	V		sol	M	V
3	0	100	100		100	100			0	100	100		100	100
4	5	18.11	41.43383573		38.75931096	38.26463232			1	46.13283114	57.38971029		26.48929567	34.58410351
5	10	12.1	18.87939048		17.04450076	16.78396698			2	24.57885253	30.98404064		14.31452512	19.36440454
6	15	10.23	8.237749817		8.702072383	8.619034517			3	17.19122611	21.71257578		10.31023116	13.83633483
7	20	8.81	2.406214727		2.625545696	2.595872936			5	9.856832023	13.93891831		5.299086341	8.807446528
8	25	7.64	0.243479849		0.282862423	0.280052526			10	4.847517352	7.443567132		2.546976278	4.515484552
9	30	6.97	0.028207622		0.087878309	0.087524262			15	3.591248351	5.553167909		1.825135117	3.317227357
10	35	5.95	0.000780418		0.022081344	0.021931341			20	3.49682665	4.713360571		1.666839536	2.784140481
11	40	4.49	0		0	0			25	3.348546258	4.138398313		1.604795224	2.398959599
12	45	1.6							30	2.458461813	3.568096858		1.553717897	2.047029311
13	50	0							35	1.700562756	2.83136637		1.254512184	1.663670452
14	General mo...								40	1.218178556	1.728211641		0.665617938	1.093710061
15	f(x) = (p...								45	0.24702097	0.478025928		0.101227945	0.103325588
16	Coefficients...													
17	p1 =													
18	p2 =													
19	q1 =													
20	q2 =													
21														
22														
23														
24	4.8													

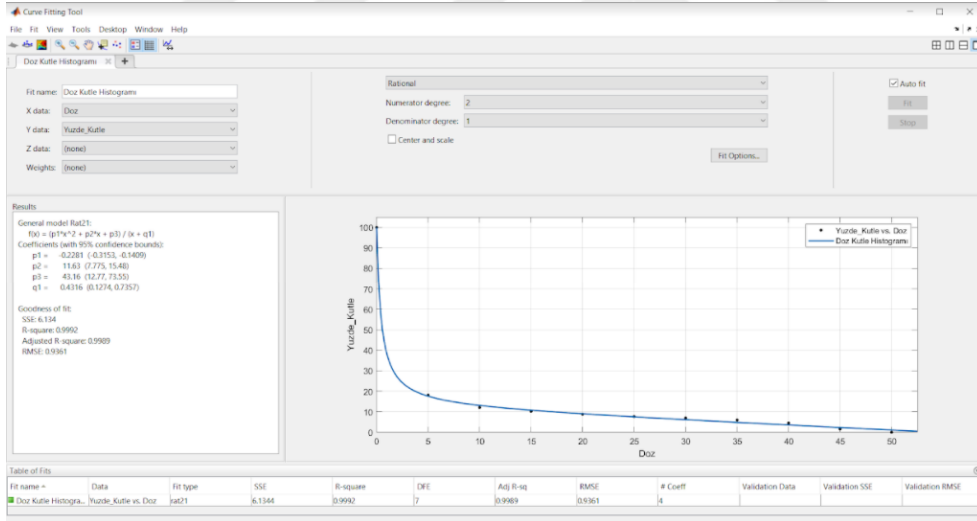
Şekil 27. Eğri uyumlama Adım 2

- **Adım 3:** Matlab’a uygun uygulama arayüzlerinden biri olan Curve Fitting Toolbox’ un açılması (Şekil 28)



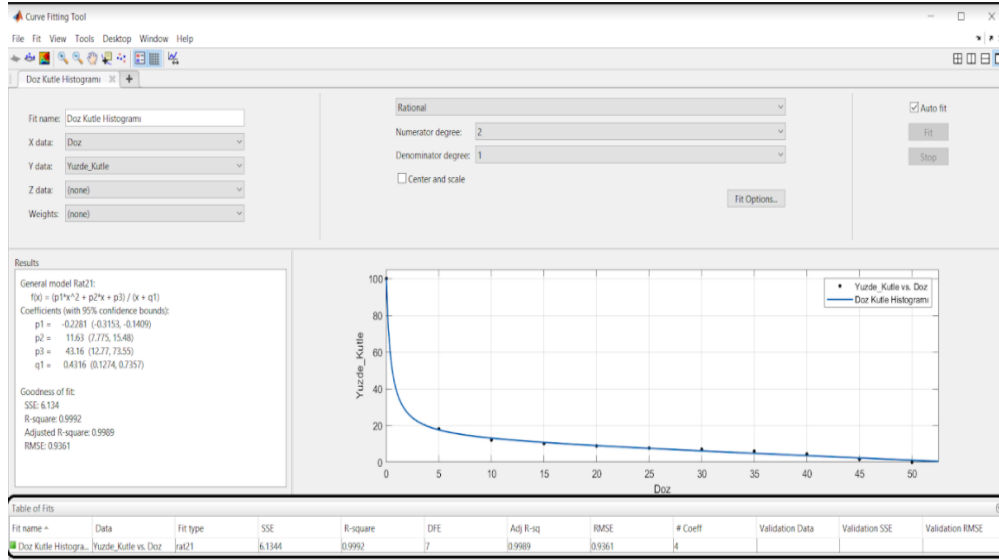
Şekil 28. Eğri uyumlama Adım 3

- **Adım 4:** Verilerin Curve Fitting Toolbox'a import edilmesi ve amaca uygun fit fonsiyonunun ve derecesinin tanımlanması (Şekil 29)



Şekil 29. Eğri uyumlama Adım 4

- **Adım 5:** Fonksiyonun çalıştırılması ve uyum grafiğinin elde edilmesi (Şekil 30)



Şekil 30. Eğri uyumlama Adım 5

- **Adım 6:** Deneysel veri noktaları ve curve fitting işlemi sonucunda bulunan eğri arasındaki uyumu gösteren grafik ve fonksiyonun rakamsal sonuçlarının elde edilerek birlikte değerlendirilmesi
- **Adım 7:** Fonksiyon ile veri arasındaki uyumun değerlendirilebilmesi için, doğrusal modelde kullanılan denklem ve denklemin güven aralığı (%) ile hesapladığı $p1$ ve $p2$ katsayılarına bakılır. Uyum iyiliği (Goodness of fit) için hata kareler toplamı (SSE-) ve regresyon katsayısının (R-Square) $0 < r \leq 1$ aralığında değer alması beklenir. Regresyon katsayısının 1'e yakın olması fonksiyonun uygunluğunu göstermekte olup $R=0$ kullanılan fonksiyonun uyumlu olmadığı, $R \approx 1$ ise fonksiyonun veriler ile uyumlu olduğunu gösterir. "R" değerinin sıfıra yakın olduğu durumlarda kullanılan fit fonksiyonun derecesinin artırılması veya fit fonksiyonun değiştirilmesi
- **Adım 8:** İstatistiksel olarak tüm verilerin, Table of Fits kısmında toplu bir şekilde görülmesi

3.5.6. Doz Kütle Histogramının Oluşturulması

Çalışmamızda nefes tutma ve serbest solunumla tedavi planlamalarına ait DVH temelli DMH oluşturulmuştur. DMH oluşturulması sırasında izlenen basamaklar aşağıda özetlenmiştir. Bunlar sırasıyla,

- Hastanın BT görüntülerinde PTV, CTV, akciğer ve kalp üzerinde belirli bir ROI (Region of interest) alanı seçildi.
- HU değerleri okundu.
- Eclipse TPS version 15.6'da var olan HU-ED dan kalibrasyon tablolarından değerler alındı.
- Kalibrasyon tablolarından alınan HU-ED ile HU-RED değerleri kullanılarak, HU değerlerinin ortalaması ve kalp ile sol akciğer dokularının HU karşılığı olan yoğunluk değerleri Matlab' da elde edildi.
- Kalp ve sol akciğer için toplam ve ayrı ayrı tüm 5 Gy adımlarla V_{5-50} değerlerinin DVH eğrisinden karşılığı olan hacim (cm^3) değerleri Matlab ile elde edilen yoğunluk (g/cm^3) değerleriyle çarpılarak kütle (g) değerleri elde edildi.
- Rölatif (%) kütle değerleri kullanılarak Matlab - curve fitting (eğri uyumlama) aracı ile Doz Kütle Histogramı (DMH) grafiği oluşturuldu.
- Doz Kütle Histogramı (DMH) üzerinden kalp ve sol akciğer için D_{maks} , D_{median} , D_{min} değerleri okundu.
- Curve fitting ile DMH grafikleri oluşturulurken kullanılan fit fonksiyon değerlerinin integralleri hesaplanarak D_{ortalama} değeri elde edildi.
- Ardından FB-DIBH planları arasında PTV, LAD, kalp ve sol akciğer; DVH - DMH verileri arasında ise kalp ve sol akciğerin doz dağılımlarını karşılaştırıldı.

3.5.7. DVH ve DMH'den elde olunan veriler

FB planları ile primer tedaviye ait DIBH tedavi planlarının DVH ve DMH açısında karşılaştırılması için bazı kullanılan parametreler aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tüm hastaların planlama sonrası TPS sisteminin sunduğu DVH değerlerinden CTV, PTV, ipsilateral akciğer ve kalp için ilgili hacimdeki maksimum doz (D_{maks}), minimum doz (D_{min}), ortalama - ortalama doz (D_{ortalama}), ortanca - medyan doz (D_{med}), ilgili hacmin “%x”inin aldığı doz (D_x), Doz “x” Gy alan hacim yüzdesi (V_x) elde olunmuştur. Hedef ve normal dokular için kullanılan veriler aşağıda belirtilmiştir.

- **PTV için;** D_{maks} , D_{min} , D_{ortalama} , D_{med} , D_{105} , D_{98} , D_{95} , D_2 ,

- ***İpsilateral akciğer için;*** D_{maks} , D_{min} , $D_{ortalama}$, D_{med} , V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} , V_{25} , V_{30} , V_{35} , V_{40} , V_{45} , V_{50}
- ***Kalp için;*** D_{maks} , D_{min} , $D_{ortalama}$, D_{med} , V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} , V_{25} , V_{30} , V_{35} , V_{40} , V_{45} , V_{50}
- ***LAD için;*** D_{maks} , D_{min} , $D_{ortalama}$, V_5 , V_{10} , V_{20} , V_{30}

Tüm hastaların planlama sonrası TPS sisteminin sunduğu DVH'e dayalı elde ettiğimiz DMH'den aşağıdaki değerler alındı. CTV, PTV, ipsilateral akciğer ve kalp için ilgili hacimdeki maksimum doz (D_{maks}), minimum doz (D_{min}), ortalama - ortalama doz ($D_{ortalama}$), ortanca - medyan doz (D_{med}), ilgili kütlenin “%x”inin aldığı doz (D_x), Doz “x” Gy alan kütle yüzdesi (V_x) elde olunmuştur. Hedef ve normal dokular için kullanılan veriler aşağıda belirtilmiştir.

- ***PTV için;*** D_{maks} , D_{min} , $D_{ortalama}$, D_{med} , D_{105} , D_{98} , D_{95} , D_2
- ***İpsilateral akciğer için;*** D_{maks} , D_{min} , $D_{ortalama}$, D_{med} , M_5 , M_{10} , M_{15} , M_{20} , M_{25} , M_{30} , M_{35} , M_{40} , M_{45} , M_{50}
- ***Kalp için;*** D_{maks} , D_{min} , $D_{ortalama}$, D_{med} , M_5 , M_{10} , M_{15} , M_{20} , M_{25} , M_{30} , M_{35} , M_{40} , M_{45} , M_{50}

3.6. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

Çalışmamızda yer alan bağımlı ve bağımsız değişkenler şu şekilde özetlenebilir:

Bağımsız değişkenler: Hounsfield Unit (HU) den okunan elektron yoğunluğu değerleri ve planlama tekniği.

Bağımlı değişkenler:

- PTV'nin total hacmi ve aldığı ortalama doz ($D_{ortalama}$)
- Sol akciğerin total hacmi ve kütlesi, aldığı maksimum ve ortalama dozlar (D_{maks} , $D_{ortalama}$) ile 5 Gy, 10 Gy, 20 Gy alan hacimleri (V_5 , V_{10} , V_{20})
- Kalbin total kütlesi ve hacmi, aldığı maksimum ve ortalama dozlar (D_{maks} , $D_{ortalama}$) ile 5 Gy, 10 Gy, 20 Gy alan hacimleri (V_5 , V_{10} , V_{20})
- LAD'nin aldığı maksimum ve ortalama dozlar (D_{maks} , $D_{ortalama}$) ve 5 Gy alan hacmi
- DVH ve DMH parametreleri

3.7. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşivinden retrospektif olarak alınan tedavi planlarının kümülatif DVH değerleri, Matlab yazılım programı, fit fonksiyonu ve BT görüntülerinden elde edilen HU değerleri kullanılmıştır.

3.7.1. Veri Kayıt Formu

Veri Kayıt Formu örneği şekil 31’de verilmiştir.

	D_{maks}	D_{min}	D_{ortalama}	D₉₈	D₉₅	D₂	D₁₀₅	D_{med}	V₅	V₁₀	V₁₅
PTV											
Sol akciğer											
Kalp											
LAD											

Şekil 31. Veri Kayıt Formu örneği

3.8. ARAŞTIRMANIN PLANI VE TAKVİMİ

LİTERATÜR TARAMASI
(OCAK- NİSAN 2020)

SERBEST SOLUNUM (FB) TEDAVİ PLANLARIN OLUŞTURULMASI
(NİSAN- TEMMUZ 2020)

**DIBH ve FB TEDAVİ PLANLARINA AİT
DVH PARAMETRELERİNİN ELDE OLUNMASI
(TEMMUZ- AĞUSTOS 2020)**

**MAT-LAB PROGRAMI İLE ELEKTRON YOĞUNLUK ve HU
DEĞERLERİNE DAYALI KÜTLE DEĞERLERİNİN OLUŞTURULMASI
(AĞUSTOS 2020-ARALIK 2020)**

**DVH TABANLI DMH OLUŞTURULMASI
(ARALIK 2020-NİSAN 2021)**

**VERİLERİN ANALİZİ
(NİSAN 2021 -MAYIS 2021)**

**VERİLERİN LİTERATÜR DAYALI TARTIŞILMASI
(MAYIS- HAZİRAN 2021)**

**SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ
(MAYIS- HAZİRAN 2021)**

Şekil 32. Araştırmanın Planı Ve Takvimi

3.9. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Her hasta için FB ve DIBH tedavi planlarında DVH'leri incelenerek PTV için total hacim ve $D_{ortalama}$; sol inen koroner arter (LAD) için D_{maks} , $D_{ortalama}$ ve V_5 doz değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca, FB-DIBH tedavi planlarında ve DVH-DMH arasında sol akciğerin V_5 , V_{10} , V_{20} , D_{maks} ve $D_{ortalama}$ değerleri, kalbin V_5 , V_{10} , V_{20} , D_{maks} ve $D_{ortalama}$ değerleri, karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler, SPSS 23.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Ölçüm ile belirlenen değişkenlerle bağımlı grup testlerinden normal dağılım uygunluğuna göre bağımlı gruplar t-testi ya da Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizi ise Pearson ya da Spearman testi ile yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

3.10. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmanın retrospektif olması, olgu sayısının sınırlı olması, HU değerlerinin okunması / tahmini sırasında yaşanan belirsizlikler ile DMH hesabının DVH tabanlı olması çalışmamızın güçsüz yanlarıdır.

3.11. ETİK KURUL ONAYI

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 17.02.2020 tarihli toplantıda 2020/04-31 karar numarası ile “Derin nefes tutma tekniği ile sol meme radyoterapisi uygulanan meme kanserli hastalarda doz hacim ve doz kütle histogramlarının akciğer ve kalp açısından karşılaştırılması” başlıklı tez çalışmamıza etik kurul onayı verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2020 - Haziran 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı' na adjuvan radyoterapi için başvuran sol meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi ± KT / HT sonrası derin nefes tutma tekniği ile sol memeye radyoterapi uygulanan 35 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların FB planları ile primer tedaviye ait DIBH tedavi planlarında PTV, kalp ve akciğer DVH ve DMH açısından karşılaştırılmış ve aşağıda özetlenmiştir.

4.1. FB ve DIBH tedavide PTV bulguları

Otuzbeş hastanın ortalama PTV hacmi FB'de $1016 \pm 451,69 \text{ cm}^3$ iken DIBH' de $1045,18 \pm 456,13 \text{ cm}^3$ dür. PTV'nin D_{ortalama} değeri ise, FB' de $5018,77 \pm 43,10 \text{ cGy}$ iken DIBH' de $4993,45 \pm 22,29$ dir. FB ile DIBH arasında PTV hacimlerinde (cm^3) sadece $+ \%2,8$; D_{ortalama} dozun da ise $- \%0,5$ oranında bir fark tespit edilmiştir. Her iki tedavi planından ortalama PTV hacimleri ve dozları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

4.1.a. FB ile tedavide PTV' ye ait DVH bulguları

FB ile tedavide total PTV hacmi 1016 cm^3 , D_{maks} $5365,58 \text{ cGy}$, D_{ortalama} $5018,77 \text{ cGy}$, D_{min} $3843,01 \text{ cGy}$ idi. Detaylar Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4. FB ile tedavide PTV' ye ait DVH bulguları

FB			Ortalama $\pm$ SD	Medyan (Maksimum - Minumum)
PTV	Hacim	cm^3	$1.016 \pm 451,69$	934,5 (2407,5 - 460,5)
	V ₁₀₅	cGy	$5100,48 \pm 887,53$	5251,98 (5258,78 - 0)
		cm^3	$13,30 \pm 25,29$	5,44 (133,07 - 0)
		%	$1,26 \pm 1,90$	0,55 (7,27 - 0)

	D₉₈	cGy	4635,87 ± 49,12	4627,64 (4751,05 - 4564,56)
		%	92,72 ± 0,98	92,55 (95,02 - 91,29)
	D₉₅	cGy	4741,72 ± 101,12	4744,51 (4860,49- 4224,11)
		%	94,77 ± 1,93	94,89 (97,07 - 84,82)
	D₂	cGy	5203,97 ± 53,78	5194,33 (5346,87 - 5136,9)
		%	104,07 ± 1,07	103,887 (106,94 - 102,74)
	D_{maks}	cGy	5365,58 ± 76,83	5345,20 (5574,40 - 5224,70)
		%	107,32 ± 1,54	106,90 (111,50 - 104,50)
	D_{ortalama}	cGy	5018,77 ± 43,10	5000,00 (5121,60 - 4971,10)
		%	100,37 ± 0,87	100,00 (102,40 -99,40)
	D_{min}	cGy	3843,01 ± 210,10	3883,30 (4242,20 - 3279,00)
		%	76,87 ± 4,21	77,70 (84,80 - 65,60)

4.1.b. DIBH ile tedavide PTV' ye ait DVH bulguları

DIBH ile tedavide total PTV hacimi 1045,18 cm³, D_{maks} 5344,92 cGy, D_{ortalama} 4993,45 cGy, D_{min} 2274,06 cGy idi. Detaylar Tablo 5' de gösterilmiştir.

Tablo 5. DIBH ile tedavide PTV' ye ait DVH bulguları

DIBH			Ortalama ± SD	Medyan (Maksimum - Minumum)
PTV	Hacim	cm³	1045,18 ± 456,13	965,40 (2318,60 - 446,40)
	V₁₀₅	cGy	5255,20 ± 16,59	5252,29 (5349,99 - 5250,07)
		cm³	33,23 ± 34,27	24,62(120,86 - 0,01)
		%	3,27 ± 3,30	2,57 (10,94 - 0,0001)
	D₉₈	cGy	4391,91 ± 220,00	4446,08 (4664,08 - 3612,31)
		%	87,83 ± 4,42	89 (93,28 -72,25)
	D₉₅	cGy	4616,19 ± 95,56	4633,13 (4762,63 - 4349,10)
		%	92,35 ± 1,84	92,66 (95,25 - 87,88)
	D₂	cGy	5261,58 ± 48,43	5258,12 (5365,91 - 5157,31)

		%	105,23 ± 0,97	105,16 (107,32 - 103,15)
	D_{maks}	cGy	5344,92 ± 60,21	5324,70 (5501,60 - 5254,10)
		%	106,90 ± 1,21	106,50 (110,00 - 105,10)
	D_{ortalama}	cGy	4993,45 ± 22,29	5000,00 (5000,00 - 4901,20)
		%	99,87 ± 0,45	100,00 (100,00 - 98,00)
	D_{min}	cGy	2274,06 ± 1386,68	2395,90 (4140,00 - 348,20)
		%	45,48 ± 27,73	47,90 (82,80 - 7,00)

4.2. FB ve DIBH ile tedavide LAD'ye ait DVH bulguları

LAD için D_{ortalama} dozu FB' de 1701,90 ± 993,23 cGy iken DIBH' de 441,72 ± 239,56 ile %74 oranında oldukça anlamlı azalma saptanmıştır (p<0,05). Benzer şekilde V₅ değerinde FB' de 53,37 ± 22,61 cGy iken DIBH' de 33,16 ± 27,57 cGy ile %37,8 oranında anlamlı azalma saptanmıştır (p<0,05).

4.2.a. FB ile tedavide LAD'ye ait DVH bulguları

FB ile tedavide total LAD hacmi 1,51 cm³, D_{maks} 3953,89 cGy, D_{ortalama} 1701,9 cGy, D_{min} 95,28 cGy idi. Detaylar Tablo 3 de gösterilmiştir. LAD'ye ait hacim ve dozimetrik değerlerin medyan ve ortalama değerleri Tablo 6' de gösterilmiştir.

Tablo 6. FB ile tedavide LAD'ye ait DVH bulguları

FB			Ortalama ± SD	Medyan (Maksimum - Minumum)
LAD	Hacim	cm³	1,51 ± 0,41	1,40 (2,7 - 0,9)
	V₅	%	53,37 ± 22,61	54,15 (93,41 – 0,001)
		cm³	0,80 ± 0,46	0,76 (2,49 – 0,001)
	V₁₀	%	44,99 ± 23,35	47,45 (88,64 – 0,001)
		cm³	0,68 ± 0,46	0,72 (2,37 – 0,001)
	V₂₀	%	38,29 ± 23,75	37,74 (86,33 – 0,001)
		cm³	0,58 ± 0,46	0,59 (2,30 – 0,001)
	V₃₀	%	29,83 ± 23,74	27,64 (79,86 - 0,001)
		cm³	0,46 ± 0,45	0,41 (2,13 - 0,001)

	D_{maks}	cGy	3963,89 ± 1430,24	4671,80 (5024,90 - 441,50)
		%	77,21 ± 31,59	93,40 (100,50 - 0,001)
	D_{ortalama}	cGy	1701,90 ± 993,23	1657,00 (3495,00 - 216,70)
		%	35,40 ± 19,47	34,60 (69,90 - 4,30)
	D_{min}	cGy	95,28 ± 36,57	89,00 (260,40 - 50,20)
		%	1,91 ± 0,73	1,80 (5,20 - 1,00)

4.2.b. DIBH ile tedavide LAD'ye ait DVH bulguları

DIBH ile tedavide total LAD hacimi 1,39 cm³, D_{maks} 1313,88 cGy, D_{ortalama} 441,72 cGy, D_{min} 107,89 cGy idi. LAD'ye ait hacim ve dozimetrik değerlerin medyan ve ortalama değerleri Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. DIBH ile tedavide LAD'ye ait DVH bulguları

DIBH			Ortalama ± SD	Median (Maksimum - Minumum)
LAD	Hacim	cm³	1,39 ± 0,72	1,20 (3,40 - 0,50)
	V₅	%	33,16 ± 27,57	33,40 (88,06 - 0,00)
		cm³	0,48 ± 0,55	0,32 (2,50 - 0,00)
	V₁₀	%	4,80 ± 8,74	1,90 (47,43 - 0,00)
		cm³	0,09 ± 0,27	0,02 (1,60 - 0,00)
	V₂₀	%	0,91 ± 5,01	0,00 (29,68 - 0,00)
		cm³	0,03 ± 0,17	0,00 (1,00 - 0,00)
	V₃₀	%	0,50 ± 2,89	0,00 (17,13 - 0,00)
		cm³	0,02±0,10	0,00 (0,58 - 0,00)
	D_{maks}	cGy	1313,88 ± 935,53	1091,20 (4408,50 - 241,50)
		%	33,12 ± 37,20	29,80 (218,00 - 6,00)
	D_{ortalama}	cGy	441,72 ± 239,56	433,40 (1463,50 - 156,90)
		%	8,81 ± 4,78	8,70 (29,30-3,10)
	D_{min}	cGy	107,89 ± 58,16	102,80 (381,30 - 47,50)
		%	2,16 ± 1,16	2,10 (7,60 - 1,00)

4.3.FB ve DIBH ile tedavide kalbe ait DVH bulguları

Kalp medyan $D_{ortalama}$ değeri, tüm hastalar için FB' de $365,98 \pm 111,79$ cGy' den DIBH' de $125,46 \pm 39,36$ cGy' ye anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,05$). Rölatif hacim azalması V20 [%] ve V40 [%] için sırasıyla % 95,19 ve % 97,91' dir.

4.3.a.FB ile tedavide kalbe ait DVH bulguları

FB ile tedavide total kalp hacmi 614,89 cm³, Dmaks 4624,91 cGy, Dortalama 365,98 cGy, Dmedyan 99,61 cGy, Dmin 11,33 cGy idi. Kalbe ait hacim ve dozimetrik değerlerin medyan ve ortalama değerleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8. FB ile tedavide kalbe ait DVH bulguları

FB-DVH			Ortalama $\pm$ SD	Median (Maksimum - Minumum)
KALP	Hacim	cm ³	614,89 $\pm$ 111,79	597,10 (957,90 - 389,10)
	V ₅	%	11,46 $\pm$ 6,74	11,50 (28,51 - 0,07)
		cm ³	71,86 $\pm$ 48,55	60,49 (217,88 - 0,36)
	V ₁₀	%	7,99 $\pm$ 5,58	7,77 (23,57 - 0)
		cm ³	50,49 $\pm$ 40,12	43,94 (180,04 - 0)
	V ₁₅	%	6,88 $\pm$ 5,16	6,58 (21,63 - 0)
		cm ³	43,69 $\pm$ 37,09	35,72 (165,21 - 0)
	V ₂₀	%	5,92 $\pm$ 4,74	5,15 (19,57 - 0)
		cm ³	37,8 $\pm$ 34,06	29,59 (149,47 - 0)
	V ₂₅	%	4,72 $\pm$ 4,27	3,91 (17,41 - 0)
		cm ³	31,52 $\pm$ 30,73	24,34 (132,94 - 0)
	V ₃₀	%	4,05 $\pm$ 3,74	3,29 (15,66 - 0)
		cm ³	26,11 $\pm$ 26,65	19,06 (119,64 - 0)

	V₃₅	%	3,19 ± 3,21	2,39 (14,20 - 0)
		cm³	20,68 ± 22,70	14,85 (108,47 - 0)
	V₄₀	%	2,33 ± 2,70	1,36 (12,77 - 0)
		cm³	15,24 ± 19,16	9,30 (97,51 - 0)
	V₄₅	%	1,44 ± 2,14	0,47 (10,66 - 0)
		cm³	9,40 ± 15,39	2,56 (81,26 - 0)
	V₅₀	%	0,00 ± 0,01	0,00 (0,04 - 0)
		cm³	0,02 ± 0,10	0,00 (0,53 - 0)
	D_{maks}	cGy	4624,91 ± 771,80	4858,60 (5041,90 - 637,50)
		%	92,50 ± 15,43	97,20 (100,80 - 12,80)
	D_{ortalama}	cGy	365,98 ± 211,88	347,80 (996,30 - 64,00)
		%	7,33 ± 4,24	7,00 (19,90 - 1,30)
	D_{median}	cGy	99,61 ± 34,38	92,60 (168,50 - 44,70)
		%	1,94 ± 0,66	1,80 (3,40 - 0,90)
	D_{min}	cGy	11,33 ± 7,87	10,20 (29,70 - 0,80)
		%	0,23 ± 0,15	0,20 (0,60 - 0,00)

4.3.b. DIBH ile tedavide kalbe ait DVH bulguları

DIBH ile tedavide total kalp hacmi 590,32 cm³, D_{maks} 2731,51 cGy, D_{ortalama} 125,46 cGy, D_{medyan} 70,20 cGy, D_{min} 10,09 cGy idi. Kalbe ait hacim ve dozimetrik değerlerin medyan ve ortalama değerleri Tablo 9' de gösterilmiştir.

Tablo 9. DIBH' deki KALP' e ait DVH bulguları

DIBH-DVH			Ortalama ± SD	Medyan (Maksimum - Minimum)
KALP	Hacim	cm³	590,32 ± 114,99	580,70 (926,00 - 369,00)
	V₅	%	2,61 ± 1,97	2,40 (9,74 - 0,01)
		cm³	15,81 ± 13,17	14,44 (66,87 - 0,06)
	V₁₀	%	0,71 ± 1,09	0,34 (5,77 - 0,00)
		cm³	4,45 ± 7,39	1,89 (39,67 - 0,00)
	V₁₅	%	0,43 ± 0,82	0,08 (4,38 - 0,00)

		cm³	$2,77 \pm 5,64$	0,38 (30,08 - 0,00)
	V₂₀	%	$0,28 \pm 0,54$	0,01 (2,67 - 0,00)
		cm³	$1,83 \pm 3,73$	0,03 (18,39 - 0,00)
	V₂₅	%	$0,19 \pm 0,37$	0,00 (1,63 - 0,00)
		cm³	$1,26 \pm 2,55$	0,00 (11,20 - 0,00)
	V₃₀	%	$0,14 \pm 0,28$	0,00 (1,18 - 0,00)
		cm³	$0,91 \pm 1,94$	0,00 (8,10 - 0,00)
	V₃₅	%	$0,09 \pm 0,19$	0,00 (0,72 - 0,00)
		cm³	$0,61 \pm 1,37$	0,00 (5,18 - 0,00)
	V₄₀	%	$0,05 \pm 0,12$	0,00 (0,47 - 0,00)
		cm³	$0,34 \pm 0,86$	0,00 (3,83 - 0,00)
	V₄₅	%	$0,01 \pm 0,04$	0,00 (0,22 - 0,00)
		cm³	$0,10 \pm 0,38$	0,00 (2,07 - 0,00)
	V₅₀	%	$0,00 \pm 0,00$	0,00 (0,00 - 0,00)
		cm³	$0,00 \pm 0,00$	0,00 (0,00 - 0,00)
	D_{maks}	cGy	$2731,51 \pm 1516,23$	2320,70 (4989,70 - 549,40)
		%	$54,63 \pm 30,32$	46,40 (99,80 - 11,00)
	Dortalama	cGy	$125,46 \pm 39,36$	121,00 (267,90 - 67,90)
		%	$2,51 \pm 0,79$	2,40 (5,40 - 1,40)
	D_{median}	cGy	$70,20 \pm 16,21$	69,90 (104,70 - 44,20)
		%	$1,40 \pm 0,32$	1,40 (2,10 - 0,90)
	D_{min}	cGy	$10,09 \pm 5,52$	8,80 (20,90 - 0,00)
		%	$0,21 \pm 0,12$	0,20 (0,40 - 0,00)

4.3.c. FB İle tedavide kalbe ait DMH bulguları

Kalp kütlesi (g), tüm hastalar için FB’de $624,90 \pm 111,19$ g iken DIBH’de $627,5 \pm 122,29$ g’dir, anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,005$). Kalp Dortalama (DMH) değeri, tüm hastalar için FB’ de $352,81 \pm 203,05$ cGy’ den DIBH’ de $121,61 \pm 47,78$ cGy’ ye anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,05$). Detaylar Tablo 10. gösterilmiştir.

Tablo 10. FB İle tedavide kalbe ait DMH bulguları

FB-DMH			Ortalama $\pm$ SD	Medyan (Maksimum - Minimum)
KALP	Kütle	g	624,90 $\pm$ 111,19	603,99 (956,05 - 400,71)
	M ₅	%	11,58 $\pm$ 6,78	11,28 (27,89 - 0,07)
		g	73,66 $\pm$ 49,17	62,31 (217,31 - 0,36)
	M ₁₀	%	8,04 $\pm$ 5,59	7,67 (23,11 - 0,00)
		g	51,55 $\pm$ 40,53	44,92 (180,05 - 0,00)
	M ₁₅	%	6,93 $\pm$ 5,14	6,45 (20,96 - 0,00)
		g	44,57 $\pm$ 37,36	35,87 (163,35 - 0,00)
	M ₂₀	%	5,96 $\pm$ 4,72	5,19 (19,08 - 0,00)
		g	38,50 $\pm$ 34,32	30,60 (148,66 - 0,00)
	M ₂₅	%	4,99 $\pm$ 4,25	4,19 (16,91 - 0,00)
		g	32,40 $\pm$ 30,84	24,96 (131,81 - 0,00)
	M ₃₀	%	4,07 $\pm$ 3,71	3,23 (15,26 - 0,00)
		g	26,50 $\pm$ 26,83	19,24 (118,90 - 0,00)
	M ₃₅	%	3,20 $\pm$ 3,16	2,37 (13,71 - 0,00)
		g	20,95 $\pm$ 22,72	15,56 (106,80 - 0,00)
	M ₄₀	%	2,34 $\pm$ 2,63	1,73 (12,22 - 0,00)
		g	15,39 $\pm$ 19,01	9,34 (95,23 - 0,00)
	M ₄₅	%	1,42 $\pm$ 2,10	0,47 (10,53 - 0,00)
		g	9,51 $\pm$ 15,48	2,45 (82,04 - 0,00)
	M ₅₀	%	0,00 $\pm$ 0,02	0,00 (0,13 - 0,00)
		g	0,03 $\pm$ 0,17	0,00 (0,98 - 0,00)
	D _{maks}	cGy	4707,60 $\pm$ 384,24	4774,00 (5405,00 - 3661,00)
		%	94,15 $\pm$ 7,68	95,48 (108,10 - 73,22)
	D _{ortalama}	cGy	352,81 $\pm$ 2 03,05	321,45 (916,42 - 68,35)
		%	7,06 $\pm$ 4,06	6,43 (18,33 - 1,37)
	D _{median}	cGy	0,90 $\pm$ 0,36	0,80 (1,69 - 0,34)
		%	0,02 $\pm$ 0,01	0,02 (0,03 - 0,01)
	D _{min}	cGy	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 (0,04 - 0,00)
		%	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)

4.3.d. DIBH ile tedavide kalbe ait DMH bulguları

DIBH ile tedavide total kalp hacmi 627,55 cm³, Dmaks 1907,38 cGy, Dortalama 121,61 cGy, Dmedyan 0,69 cGy, Dmin 0,01 cGy idi. Kalbe ait hacim ve dozimetrik değerlerin medyan ve ortalama değerleri Tablo 11’ de gösterilmiştir.

Tablo 11. DIBH ile tedavide kalbe ait DMH bulguları

DIBH-DMH			Ortalama $\pm$ SD	Median (Maksimum - Minumum)
KALP	Kütle	g	627,55 $\pm$ 122,29	612,00 (975,24 - 395,87)
	M ₅	%	2,53 $\pm$ 1,94	2,41 (9,77 - 0,01)
		g	16,20 $\pm$ 13,63	14,48 (70,50 - 0,06)
	M ₁₀	%	0,68 $\pm$ 1,06	0,31 (5,65 - 0,00)
		g	4,50 $\pm$ 7,54	1,89 (40,75 - 0,00)
	M ₁₅	%	3,14 $\pm$ 15,96	0,08 (94,74 - 0,00)
		g	2,89 $\pm$ 5,97	0,38 (31,34 - 0,00)
	M ₂₀	%	0,27 $\pm$ 0,52	0,01 (2,61 - 0,00)
		g	1,83 $\pm$ 3,78	0,09 (18,86 - 0,00)
	M ₂₅	%	0,18 $\pm$ 0,35	0,00 (1,58 - 0,00)
		g	1,25 $\pm$ 2,55	0,00 (11,37 - 0,00)
	M ₃₀	%	0,13 $\pm$ 0,26	0,00 (1,14 - 0,00)
		g	0,90 $\pm$ 1,93	0,00 (8,21 - 0,00)
	M ₃₅	%	0,09 $\pm$ 0,18	0,00 (0,68 - 0,00)
		g	0,60 $\pm$ 1,34	0,00 (4,94 - 0,00)
	M ₄₀	%	0,05 $\pm$ 0,11	0,00 (0,46 - 0,00)
		g	0,34 $\pm$ 0,84	0,00 (3,66 - 0,00)
	M ₄₅	%	0,01 $\pm$ 0,04	0,00 (0,21 - 0,00)
		g	0,10 $\pm$ 0,36	0,00 (2,00 - 0,00)
	M ₅₀	%	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)
		g	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)
	Dmaks	cGy	1907,38 $\pm$ 1508,91	247,00 (4673,00 - 411,50)
		%	38,15 $\pm$ 30,18	24,90 (93,46 - 8,23)

	Dortalama	cGy	121,61 ± 47,78	117,85 (266,57 - 4,17)
		%	2,43 ± 0,96	2,36 (5,33 - 0,08)
	Dmedian	cGy	0,69 ± 0,17	0,67 (1,06 - 0,36)
		%	0,01 ± 0,00	0,01 (0,02 - 0,01)
	Dmin	cGy	0,01 ± 0,01	0,00 (0,06 - 0,00)
		%	0,00 ± 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)

4.4.FB ve DIBH ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait bulgular

Otuzbeş hastanın ortalama sol akciğer hacmi FB'de $1114,25 \pm 286,92 \text{ cm}^3$ ve DIBH'de $2115,48 \pm 380,56 \text{ cm}^3$ 'dür.

Sol akciğerin DVH' de Dortalama değeri FB' de $791,43 \pm 463,50 \text{ cGy}$ iken DIBH' de $689,31 \pm 208,35 \text{ cGy}$ olarak tespit edilmiştir. Sol akciğer açısından DVH parametrelerinde FB' ye göre DIBH'de Dortalama değeri azalmıştır. FB' ye göre DIBH' de sol akciğer rölatif V5–45 [%] değerleri, her iki tedavi tekniğinde aynı iken hacim bazında bakıldığında V5–45 [cm^3] değerleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

4.4.a. FB ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DVH bulguları

FB ile tedavide total sol akciğer hacimi $1114,25 \text{ cm}^3$, Dmaks $4843,37 \text{ cGy}$, Dortalama $791,43 \text{ cGy}$, Dmedyan $299,06 \text{ cGy}$, Dmin $31,07 \text{ cGy}$ 'dir. Sol akciğere ait hacim ve dozimetrik değerlerin medyan ve ortalama değerleri Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12. FB ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DVH bulguları

FB-DVH			Ortalama ± SD	Medyan (Maksimum - Minimum)
SOL AKCİĞER	Hacim	cm^3	$1114,25 \pm 286,92$	1083,20 (2172,70 - 584,20)
	V₅	%	$24,78 \pm 6,72$	25,61 (41,73 - 10,77)
		cm^3	$280,30 \pm 113,29$	279,18 (589,83 - 95,82)
	V₁₀	%	$17,62 \pm 6,19$	17,24 (34,34 - 7,00)
		cm^3	$198,39 \pm 87,21$	194,45 (405,76 - 62,34)

V₁₅	%	15,12 ± 5,99	14,76 (31,91 - 5,77)
	cm ³	169,67 ± 78,59	162,27 (363,03 - 51,45)
V₂₀	%	13,35 ± 5,65	12,93 (28,96 - 4,96)
	cm ³	149,69 ± 72,23	139,55 (328,71 - 44,17)
V₂₅	%	11,53 ± 5,15	11,25 (24,75 - 4,23)
	cm ³	129,00 ± 65,14	117,07 (294,43 - 37,31)
V₃₀	%	9,67 ± 4,56	95,52 (19,38 - 3,35)
	cm ³	108,63 ± 57,86	9,31 (266,22 - 28,64)
V₃₅	%	8,59 ± 6,06	7,86 (35,01 - 2,16)
	cm ³	87,84 ± 50,97	72,77 (237,68 - 19,69)
V₄₀	%	5,81 ± 3,47	4,82 (14,86 - 0,94)
	cm ³	65,98 ± 44,46	54,09 (202,50 - 8,48)
V₄₅	%	2,71 ± 2,58	1,79 (9,25 - 0,01)
	cm ³	30,28 ± 31,34	19,71 (124,75 - 0,05)
V₅₀	%	0,005 ± 0,02	0,00 (0,00 - 0,00)
	cm ³	0,06 ± 0,23	0,00 (1,23 - 0,00)
D_{maks}	cGy	4843,37 ± 167,49	4869,50 (5064,00 - 4116,70)
	%	97,21 ± 2,25	97,40 (101,30 - 91,30)
D_{ortalama}	cGy	791,43 ± 463,50	721,10 (3124,20 - 314,60)
	%	15,83 ± 9,28	14,40 (62,50 - 6,30)
D_{median}	cGy	299,06 ± 737,71	181,20 (4530,70 - 61,70)
	%	5,98 ± 14,75	3,60 (90,60 - 1,20)
D_{min}	cGy	31,07 ± 18,72	26,50 (119,70 - 7,80)
	%	0,75 ± 0,83	0,60 (5,00 - 0,20)

4.4.b. DIBH ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DVH bulguları

DIBH ile tedavide total sol akciğer hacimi 2115,48 cm³, D_{maks} 4874,09 cGy, D_{ortalama} 689,31 cGy, D_{medyan} 166,07 cGy, D_{min} 10,83 cGy idi. Sol akciğere ait hacim ve dozimetrik değerlerin medyan ve ortalama değerleri Tablo 13' de gösterilmiştir.

Tablo 13. DIBH ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DVH bulgula

DIBH-DVH			Ortalama $\pm$ SD	Medyan (Maksimum - Minimum)
SOL AKCİĞER	Hacim	cm ³	2115,48 $\pm$ 380,56	2101,60 (3200,30 - 1421,50)
	V ₅	%	24,48 $\pm$ 6,32	24,45 (37,71 - 8,79)
		cm ³	525,15 $\pm$ 191,05	475,34 (878,27 - 166,73)
	V ₁₀	%	16,05 $\pm$ 5,34	15,77 (27,65 - 4,50)
		cm ³	346,62 $\pm$ 147,21	310,96 (627,17 - 85,28)
	V ₁₅	%	13,19 $\pm$ 4,94	12,60 (24,60 - 3,31)
		cm ³	285,31 $\pm$ 131,52	245,76 (547,49 - 62,74)
	V ₂₀	%	11,80 $\pm$ 4,72	10,90 (23,15 - 2,78)
		cm ³	255,65 $\pm$ 123,63	222,16 (507,81 - 52,67)
	V ₂₅	%	10,79 $\pm$ 4,53	9,59 (22,05 - 2,40)
		cm ³	233,96 $\pm$ 117,36	205,92 (478,16 - 45,39)
	V ₃₀	%	9,84 $\pm$ 4,34	8,73 (20,95 - 2,05)
		cm ³	213,56 $\pm$ 110,83	186,87 (449,92 - 38,72)
	V ₃₅	%	8,71 $\pm$ 4,06	7,45 (19,45 - 1,66)
		cm ³	189,08 $\pm$ 102,29	168,44 (410,86 - 31,46)
	V ₄₀	%	6,68 $\pm$ 3,44	5,37 (16,46 - 1,09)
		cm ³	136,54 $\pm$ 79,48	118,85 (334,08 - 20,63)
	V ₄₅	%	10,79 $\pm$ 51,44	1,50 (306,18 - 0,05)
		cm ³	45,62 $\pm$ 44,07	30,85 (178,75 - 0,92)
	V ₅₀	%	0,00 $\pm$ 0,01	0,00 (0,06 - 0,00)
		cm ³	0,03 $\pm$ 0,15	0,00 (0,89 - 0,00)
	D _{maks}	cGy	4874,09 $\pm$ 119,85	4881,70 (5111,10 - 4625,60)
		%	97,49 $\pm$ 2,40	97,60 (102,20 - 92,50)
	D _{ortalama}	cGy	689,31 $\pm$ 208,35	668,40 (1197,80 - 237,20)
		%	13,78 $\pm$ 4,18	13,05 (24,00 - 4,70)
	D _{median}	cGy	166,07 $\pm$ 48,41	153,40 (291,20 - 60,50)
		%	3,31 $\pm$ 0,95	3,10 (5,80 - 1,20)
	D _{min}	cGy	10,83 $\pm$ 9,47	8,30 (48,80 - 0,00)
		%	0,23 $\pm$ 0,19	0,20 (1,00 - 0,00)

4.4.c. FB ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DMH bulguları

FB ile tedavide total sol akciğer kütle 307,96 cm³, D_{maks} 4802,20 cGy, D_{ortalama} 550,5 cGy, D_{medyan} 1,55 cGy, D_{min} 0,05 cGy idi. Sol akciğere ait hacim ve dozimetrik değerlerin medyan ve ortalama değerleri Tablo 14' de gösterilmiştir.

Tablo 14. FB ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DMH bulguları

FB-DMH			Ortalama ± SD	Median (Maksimum - Minumum)
SOL AKCİĞER	Kütle	g	307,96 ± 44,64	296,77 (398,21 - 223,63)
	M ₅	%	19,51 ± 5,30	19,55 (33,18 - 9,61)
		g	60,13 ± 17,89	62,65 (92,41 - 25,93)
	M ₁₀	%	13,96 ± 5,27	13,09 (30,53 - 5,79)
		g	43,08 ± 17,08	42,13 (85,03 - 15,63)
	M ₁₅	%	11,42 ± 5,12	10,73 (29,74 - 3,82)
		g	35,27 ± 16,17	32,99 (82,83 - 10,31)
	M ₂₀	%	9,85 ± 4,87	9,32 (27,31 - 3,70)
		g	30,43 ± 15,50	27,80 (76,05 - 9,99)
	M ₂₅	%	8,19 ± 3,72	7,99 (18,01 - 3,13)
		g	25,34 ± 12,01	23,39 (53,23 - 8,76)
	M ₃₀	%	6,99 ± 3,31	6,63 (14,70 - 2,31)
		g	21,64 ± 10,75	19,10 (46,55 - 6,23)
	M ₃₅	%	5,35 ± 2,69	5,20 (12,66 - 1,31)
		g	16,66 ± 9,06	15,27 (40,07 - 3,54)
	M ₄₀	%	3,87 ± 2,24	3,75 (9,31 - 0,52)
		g	12,09 ± 7,50	9,73 (30,57 - 1,40)
	M ₄₅	%	1,78 ± 1,53	1,25 (5,81 - 0,00)
		g	5,64 ± 5,08	3,47 (20,09 - 0,00)
	M ₅₀	%	0,00 ± 0,02	0,00 (0,09 - 0,00)
		g	0,01 ± 0,06	0,00 (0,29 - 0,00)
	D _{maks}	cGy	4802,20 ± 153,78	4814,00 (5054,00 - 4249,00)

		%	96,04 ± 3,08	96,28 (101,08 - 84,98)
	Dortalama	cGy	550,5 ± 164,19	546,97 (973,74 - 224,64)
		%	11,01 ± 3,28	10,94 (19,47 - 4,49)
	Dmedian	cGy	1,55 ± 0,47	1,57 (2,79 - 0,45)
		%	0,03 ± 0,01	0,03 (0,06 - 0,01)
	Dmin	cGy	0,05 ± 0,05	0,04 (0,22 - 0,00)
		%	0,00 ± 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)

4.4.d. DIBH ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DMH bulguları

DIBH ile tedavide total sol akciğer kütlesi 335,44 cm³, Dmaks 505,35 cGy, Dortalama 118,46 cGy, Dmedyan 0,02 cGy, Dmin cGy idi. Sol akciğere ait hacim ve dozimetrik değerlerin medyan ve ortalama değerleri Tablo 15’ de gösterilmiştir

Tablo 15. DIBH ile tedavide ipsilateral (sol) akciğere ait DMH bulguları

DIBH-DMH			Ortalama ± SD	Median (Maksimum - Minumum)
SOL AKCİĞER	Kütle	g	335,44 ± 65,02	328,92 (513,37 - 185,87)
	M₅	%	18,11 ± 6,22	16,72 (35,16 - 5,30)
		g	60,60 ± 23,76	52,88 (119,31 - 17,00)
	M₁₀	%	12,10 ± 4,82	11,83 (24,64 - 2,55)
		g	40,56 ± 17,33	41,03 (84,14 - 8,17)
	M₁₅	%	10,23 ± 4,53	8,96 (23,56 - 1,83)
		g	34,13 ± 15,14	31,26 (67,03 - 5,86)
	M₂₀	%	8,81 ± 4,28	7,51 (22,48 - 1,67)
		g	29,44 ± 14,51	25,75 (66,25 - 5,35)
	M₂₅	%	7,64 ± 4,03	6,47 (20,92 - 1,60)
		g	25,36 ± 12,99	22,80 (55,33 - 5,15)
	M₃₀	%	6,97 ± 3,67	5,85 (19,67 - 1,55)
		g	23,04 ± 11,40	19,44 (49,05 - 4,98)
	M₃₅	%	5,95 ± 3,37	4,96 (17,83 - 1,25)
		g	19,78 ± 10,78	15,91 (45,14 - 4,02)

	M₄₀	%	4,49 ± 2,80	3,76 (16,00 - 0,67)
		g	14,90 ± 8,56	12,83 (39,90 - 2,14)
	M₄₅	%	1,60 ± 1,58	1,04 (7,66 - 0,06)
		g	5,25 ± 4,67	3,89 (19,10 - 0,19)
	M₅₀	%	0,00 ± 0,01	0,00 (0,06 - 0,00)
		g	0,01 ± 0,03	0,00 (0,17 - 0,00)
	D_{maks}	cGy	4817,11 ± 557,39	4934,00 (1692,00 - 5140,00)
		%	96,34 ± 11,14	98,68 (102,80 - 33,84)
	Dortalama	cGy	505,35 ± 198,84	469,37 (1135,00 - 168,44)
		%	10,11 ± 3,98	9,39 (22,70 - 3,37)
	D_{median}	cGy	118,46 ± 47,88	111,90 (293,10 - 38,02)
		%	2,37 ± 0,96	2,24 (5,86 - 0,76)
	D_{min}	cGy	0,02 ± 0,02	0,01 (0,11 - 0,00)
		%	0,00 ± 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)

4.5. PTV, KALP, LAD, İPSİLATERAL (SOL) AKCİĞERE AİT DVH VE DMH ORTALAMA DEĞERLERİNİN FB VE DIBH İLE TEDAVİYE GÖRE DEĞİŞİMİ

FB ve DIBH ile tedavi tekniklerinde PTV ve LAD için hacim, kütle, Dortalama; kalp ve sol akciğer için ise hacim, kütle, Dortalama, V₂₀ ve M₂₀ değerleri ve teknikler arasındaki farklar standart sapma değerleri ile birlikte tablo 16’ de gösterilmiştir. Tüm parametreler delta (Δ) değerleri DIBH değerlerinden FB değerleri çıkarılarak elde edilmiştir.

Tüm akciğerin FB’ deki elektron yoğunluğu 0,28 g/cm³, DIBH’ de ise 0,16 g/cm³’ tür. Sol akciğere ait V₅ elektron yoğunluğu FB’ de 0,23 g/cm³ iken DIBH’ de 0,12 g/cm³’ tür. FB tekniği ile V₅ de %42’ lik bir azalma saptanırken DIBH ile V₅ %50 oranında bir azalma saptanmıştır.

Tablo 16. FB ve DIBH ile tedaviye göre PTV, kalp, LAD, sol akciğere ait DVH ve DMH ortalama değerlerinin değişimi

	DIBH ortalama	FB ortalama	Δ ortalama ± SD	Δ (%) ortalama ± SD
PTV - Hacim	1045,18	1016,00	29,18 ± 54,31	2,87 ± 5,84
PTV Dortalama (cGy)	4993,45	5018,77	-25,32 ± 42,68	-0,50 ± 0,84
Sol Akc- Hacim	2115,48	1114,25	1001,23 ± 214,44	89,86 ± 28,83
Sol Akc - Kütle	335,44	307,96	27,47 ± 48,81	8,92 ± 15,73
Sol Akc - Yoğunluk	0,17	0,29	-0,13 ± 0,04	-43,70 ± 10,26
Sol Akc - Dortalama (cGy - DVH)	689,31	791,43	-102,11 ± 491,05	-12,90 ± 27,08
Sol Akc -Dortalama (cGy - DMH)	505,35	550,48	-45,13 ± 200,30	-8,20 ± 30,34
Sol Akc- V₂₀ (%)	11,80	13,35	-1,55 ± 4,65	-11,58 ± 30,21
Sol Akc- V₂₀ (cm³)	255,65	149,69	105,96 ± 88,29	70,79 ± 64,96
Sol Akc-M₂₀ (%)	8,81	9,85	-1,04 ± 4,90	-10,56 ± 38,60
Sol Akc- M₂₀ (g)	29,44	30,43	-0,99 ± 13,98	-3,26 ± 41,99
Kalp-Dortalama (cGy - DVH)	125,46	365,98	-240,52 ± 189,09	-65,72 ± 22,19
Kalp- V₂₀ (%)	0,28	5,92	-5,64 ± 4,54	-95,19 ± 20,05
Kalp -V₄₀ (%)	0,05	2,33	-2,28 ± 2,68	-97,91 ± 31,88
LAD-Dortalama (cGy - DVH)	441,72	1701,90	-1260,17 ± 852,20	-74,05 ± 31,78
LAD-V₅ (%)	33,16	53,37	-20,21 ± 22,19	-37,87 ± 42,38

* Delta (Δ); DIBH değeri - FB değeri, Akc; akciğer.

4.6. KALP İÇİN DVH VE DMH DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİMLER

Kalp için, istatistiksel olarak hem FB ve DIBH arasında hem de DVH ile DMH arasında dozimetrik karşılaştırma sonuçlarının yanısıra hacim ve kütlelerin %, cm³ ve g olarak karşılaştırma sonuçları aşağıdaki tablo ve grafiklerde verilmiştir.

Tablo 17’ de kalp için FB ile tedavide ve Tablo 18’ de DIBH ile tedavide DVH - DMH karşılaştırması gösterilmektedir.

Tablo 17. Kalp için FB ile tedavide DVH - DMH karşılaştırması

KALP	FB				
			DVH	DMH	p
			Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
	V ₅ - M ₅	%	11,46±6,74	11,58±6,78	0,942
	V ₁₀ - M ₁₀	%	7,99±5,58	8,04±5,59	0,969
	V ₂₀ - M ₂₀	%	5,92±4,74	5,96±4,72	0,991
	D _{maks}	cGy	4624,91±771,80	4707,60±384,24	0,356
	D _{ortalama}	cGy	365,98±211,88	352,81±203,05	0,791

Tablo 18. Kalp için DIBH ile tedavide DVH - DMH karşılaştırması

KALP	DIBH				
			DVH	DMH	p
			Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
	V ₅ - M ₅	%	2,61±1,97	2,53±1,94	0,765
	V ₁₀ - M ₁₀	%	0,71±1,09	0,68±1,06	0,786
	V ₂₀ - M ₂₀	%	0,28±0,54	0,27±0,52	0,985
	D _{maks}	cGy	2731,51±1516,23	1907,38±1508,91	0,765
	D _{ortalama}	cGy	125,46±39,36	121,61±47,78	0,883

Kalp için, Tablo 19’de FB ve DIBH ile tedavi tekniklerinin DVH ve Tablo 20’ de DMH parametreleri açısından karşılaştırması gösterilmektedir.

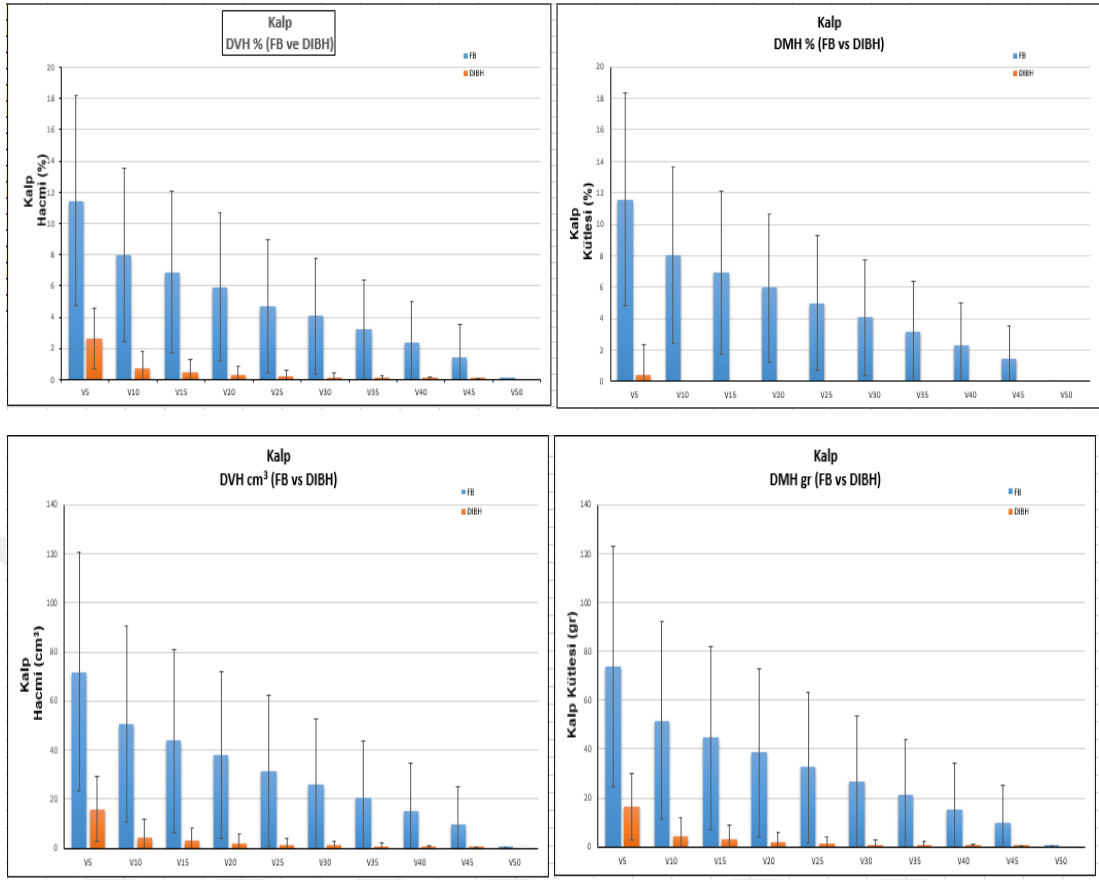
Tablo 19. Kalp için FB ve DIBH ile tedavide DVH karşılaştırması

KALP	DVH				
			FB	DIBH	p
			Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
	Hacim	cm ³	614,89 $\pm$ 111,79	590,32 $\pm$ 114,99	0,368
	V ₅	%	11,46 $\pm$ 6,74	2,61 $\pm$ 1,97	< 0,05
		cm ³	71,86 $\pm$ 48,55	15,81 $\pm$ 13,17	< 0,05
	V ₁₀	%	7,99 $\pm$ 5,58	0,71 $\pm$ 1,09	< 0,05
		cm ³	50,49 $\pm$ 40,12	4,45 $\pm$ 7,39	< 0,05
	V ₂₀	%	5,92 $\pm$ 4,74	0,28 $\pm$ 0,54	< 0,05
		cm ³	37,85 $\pm$ 34,06	1,83 $\pm$ 3,73	< 0,05
	D _{maks}	cGy	4624,91 $\pm$ 771,80	2731,51 $\pm$ 1516,23	< 0,05
	D _{ortalama}	cGy	365,98 $\pm$ 211,88	125,46 $\pm$ 39,36	< 0,05

Tablo 20. Kalp için FB ve DIBH ile tedavide DMH karşılaştırması

KALP	DMH				
			FB	DIBH	p
			Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
	Kütle	g	624,90 $\pm$ 111,19	627,55 $\pm$ 122,29	0,925
	M ₅	%	11,58 $\pm$ 6,78	2,53 $\pm$ 1,94	< 0,05
		g	73,66 $\pm$ 49,17	16,20 $\pm$ 13,63	< 0,05
	M ₁₀	%	8,04 $\pm$ 5,59	0,68 $\pm$ 1,06	< 0,05
		g	51,55 $\pm$ 40,53	4,50 $\pm$ 7,54	< 0,05
	M ₂₀	%	5,96 $\pm$ 4,72	0,27 $\pm$ 0,52	< 0,05
		g	38,50 $\pm$ 34,32	1,83 $\pm$ 3,78	< 0,05
	D _{maks}	cGy	4707,60 $\pm$ 384,24	1907,38 $\pm$ 1508,91	< 0,05
	D _{ortalama}	cGy	365,98 $\pm$ 211,88	121,61 $\pm$ 47,78	< 0,05

Grafik 1. de kalp için FB ve DIBH ile tedavide DVH ve DMH'e göre rölâtif hacim (%) ve kütle (%) ile hacim (cm³) ve kütle (g) değişimleri karşılaştırması olarak gösterilmektedir.



Grafik 1. Kalp için FB ve DIBH ile tedavide DVH ve DMH'e göre (a) hacim (%) ve kütle (%), (b) hacim (cm³) ve kütle (g) değişimleri

4.7. İPSİLATERAL (SOL AKCİĞER) İÇİN DVH VE DMH DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİMLER

Toplam akciğer kütlesi FB' de $307,96 \pm 44,64$ g ve DIBH' de $335,44 \pm 65,02$ g idi. Toplam akciğer kütlesinde FB' ye göre DIBH' de %9 artış gözlenmiştir. DMH' de ise Ortalama değeri FB' de $550,5 \pm 164,19$ cGy iken DIBH' de $505,35 \pm 198,84$ cGy' dir. Sol akciğer açısından DMH parametrelerinde DIBH ile genel olarak FB' ye göre Ortalama değeri %8 azalmıştır. Total akciğer kütlesi FB' de $307,96 \pm 44,64$ g iken DIBH' de $335,44 \pm 65,02$ g olarak %9' luk bir artış göstermesine rağmen ısınlanmış akciğer (M5-45) kütleleri her iki planda hem rölatif [%] hem de mutlak olarak [g] değişmediği gözlenmiştir.

Sol akciğer için, istatistiksel olarak hem FB ve DIBH arasında hem de DVH ile DMH arasında dozimetrik karşılaştırma sonuçlarının yanısıra hacim ve kütlenin %, cm³ ve g olarak karşılaştırma sonuçları aşağıdaki tablo ve grafiklerde verilmiştir.

Tablo 18’ de sol akciğer için FB ile tedavide ve Tablo 19’ da DIBH ile tedavide DVH - DMH karşılaştırması gösterilmektedir.

Tablo 21. Sol akciğer için FB ile tedavide DVH - DMH karşılaştırması

SOL AKCİĞER	FB				
			DVH	DMH	p
			Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
	V ₅ -M ₅	%	24,78±6,72	19,51±5,30	< 0,05
	V ₁₀ -M ₁₀	%	17,62±6,19	13,96±5,27	0,01
	V ₂₀ -M ₂₀	%	13,35±5,65	9,85±4,87	< 0,05
	D _{maks}	cGy	4843,37±167,49	4802,20±153,78	0,115
	D _{ortalama}	cGy	791,43±463,50	550,5±164,19	< 0,05

Tablo 22. Sol akciğer için DIBH ile tedavide DVH - DMH karşılaştırması

SOL AKCİĞER	DIBH				
			DVH	DMH	p
			Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
	V ₅ - M ₅	%	24,48±6,32	18,11±6,22	< 0,05
	V ₁₀ - M ₁₀	%	16,05±5,34	12,10±4,82	< 0,05
	V ₂₀ - M ₂₀	%	11,80±4,72	8,81±4,28	< 0,05
	D _{maks}	cGy	4874,09±119,85	4817,11±557,39	0,186
	D _{ortalama}	cGy	689,31±208,35	505,35±198,84	< 0,05

Sol akciğer için FB ve DIBH tedavilere ait DVH’lerin karşılaştırması Tablo 24, DMH’lerin karşılaştırması, Tablo 25’de gösterilmektedir.

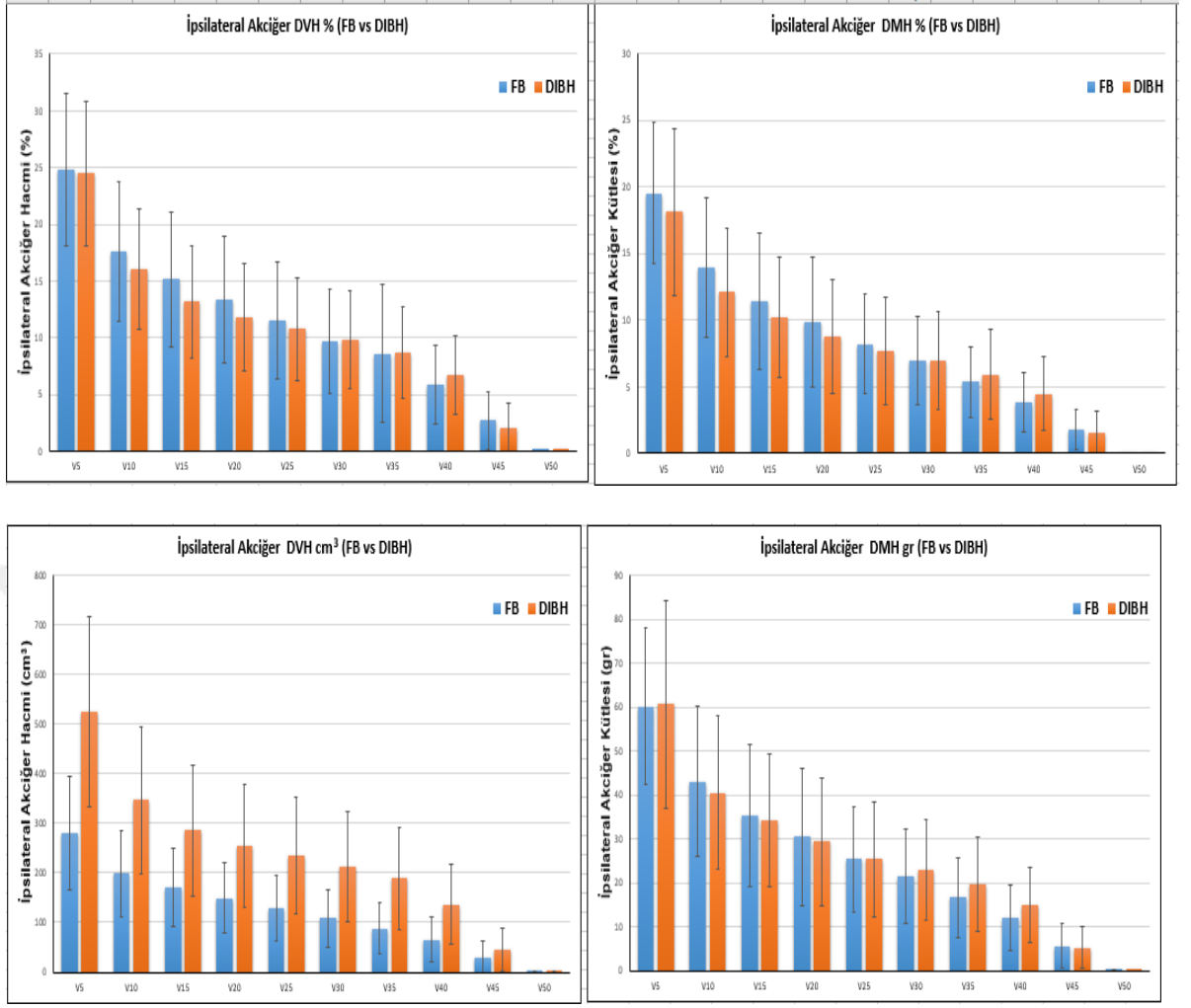
Tablo 23. Sol akciğer için FB ve DIBH tedavilerde DVH karşılaştırması

SOL AKCİĞER	DVH				
			FB	DIBH	P
			Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
	Hacim	cm ³	1114,25±286,92	2115,48±380,56	< 0,05
	V ₅	%	24,78±6,72	24,48±6,32	0,845
		cm ³	280,30±113,29	525,15±191,05	< 0,05
	V ₁₀	%	17,62±6,19	16,05±5,34	0,261
		cm ³	198,39±87,21	346,62±147,21	< 0,05
	V ₂₀	%	13,35±5,65	11,80±4,72	0,218
		cm ³	149,69±72,23	255,65±123,63	< 0,05
	D _{maks}	cGy	4843,37±167,49	4874,09±119,85	0,609
	D _{ortalama}	cGy	791,43±463,50	689,31±208,35	0,431

Tablo 24. Sol akciğer için FB ve DIBH tedavilerde DMH karşılaştırması

SOL AKCİĞER	DMH				
			FB	DIBH	p
			Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
	Kütle	g	307,96±44,64	335,44±65,02	0,043
	M ₅	%	19,51±5,30	18,11±6,22	0,312
		g	60,13±17,89	60,60±23,76	0,729
	M ₁₀	%	13,96±5,27	12,10±4,82	0,127
		g	43,08±17,08	40,56±17,33	0,542
	M ₂₀	%	9,85±4,87	8,81±4,28	0,363
		g	30,43±15,50	29,44±14,51	0,874
	D _{maks}	cGy	4802,20±153,78	4817,11±557,39	< 0,05
	D _{ortalama}	cGy	550,5±164,19	505,35±198,84	0,304

Grafik 2.’ de sol akciğer için FB ve DIBH ile tedavide DVH ve DMH’e göre rölatif hacim (%) ve kütle (%) ile hacim (cm³) ve kütle (g) değişimleri karşılaştırması olarak gösterilmektedir.

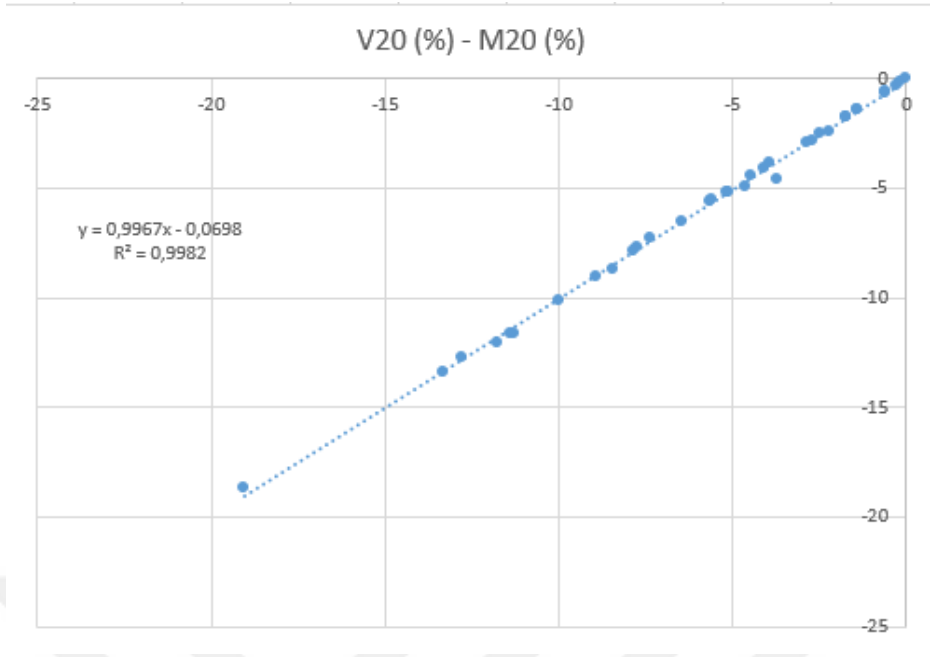


Grafik 2. Sol akciğer için FB ve DIBH ile tedavide DVH ve DMH'e göre (a) hacim (%) ve kütle (%), (b) hacim (cm³) ve kütle (g) değişimleri

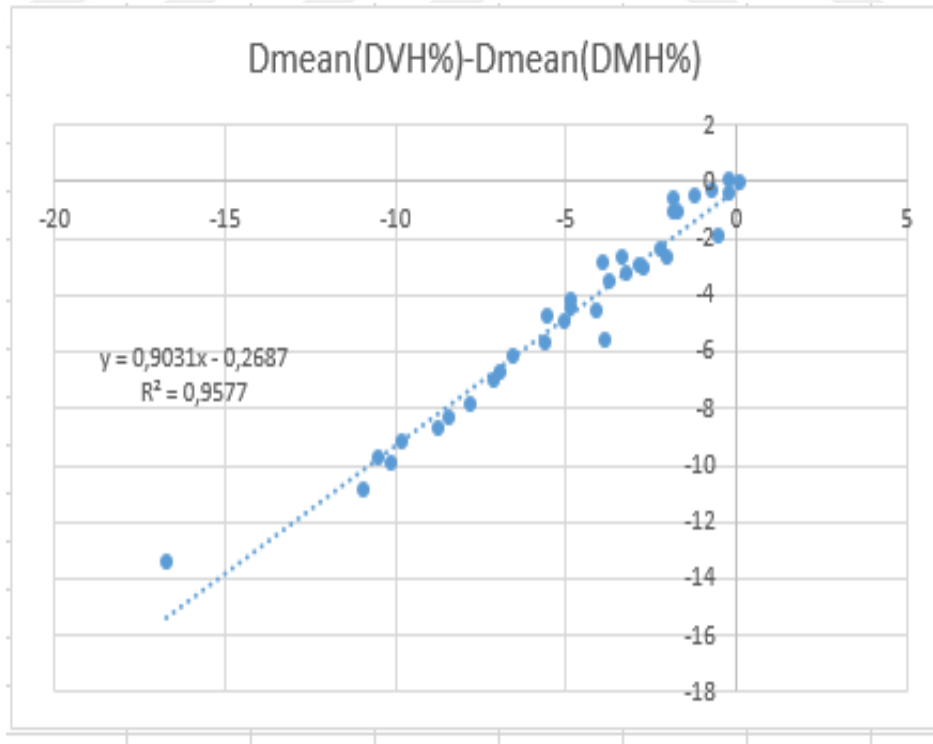
4.8. KALP İÇİN DVH İLE DMH ARASINDAKİ KORELASYON İLİŞKİSİ

Kalp için $D_{ortalama}$ ve V_{20} değerleri için DVH ve DMH arasındaki korelasyon ilişkisi regresyon analizi ile yapılmıştır. Grafik 3' de kalp için DVH ve DMH'de V_{20} ve M_{20} değerleri; grafik 4'de ise $D_{ortalama}$ arasındaki korelasyon ilişkisi gösterilmektedir.

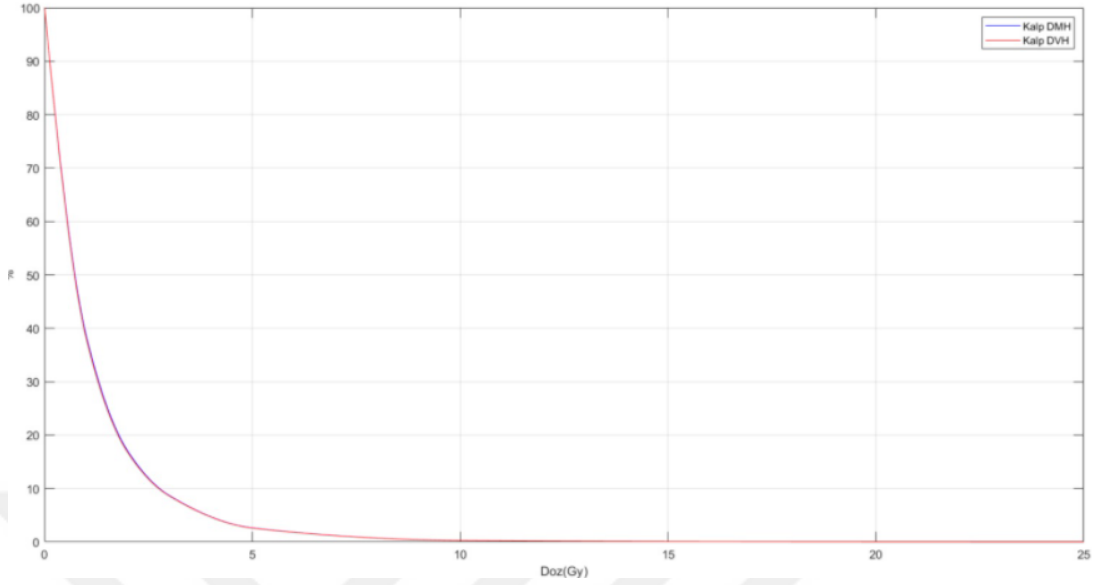
Kalp için DVH – DMH arasındaki $D_{ortalama}$ (% cGy) korelasyon ilişkisi üst üste gelmiş olup Grafik 5'de gösterilmiştir.



Grafik 3. Kalp için DVH ve DMH’de V_{20} ve M_{20} değerleri arası korelasyon ilişkisi



Grafik 4. Kalp için DVH ve DMH’de $D_{ortalama}$ değerleri arası korelasyon ilişkisi

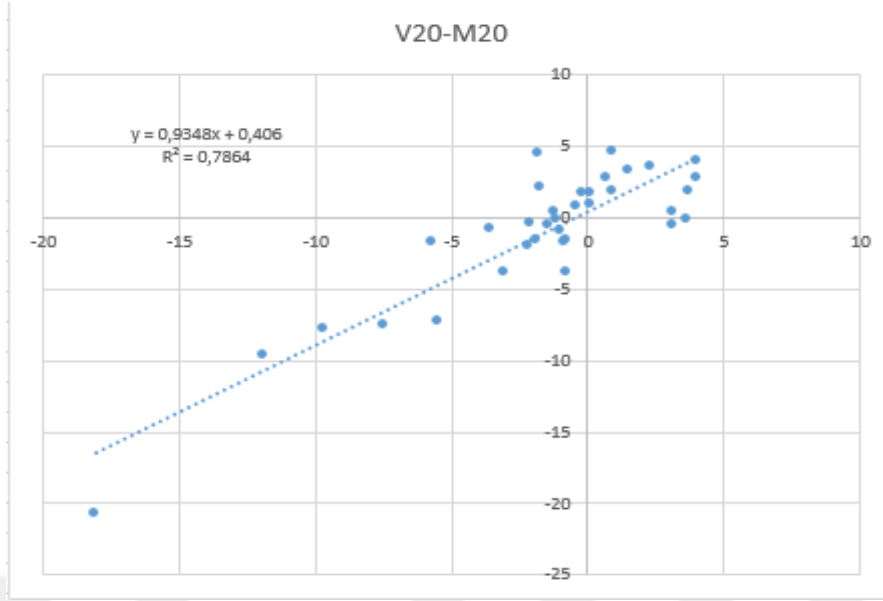


Grafik 5. Kalp için DVH – DMH arasındaki $D_{ortalama}$ (% cGy) korelasyon ilişki grafiği

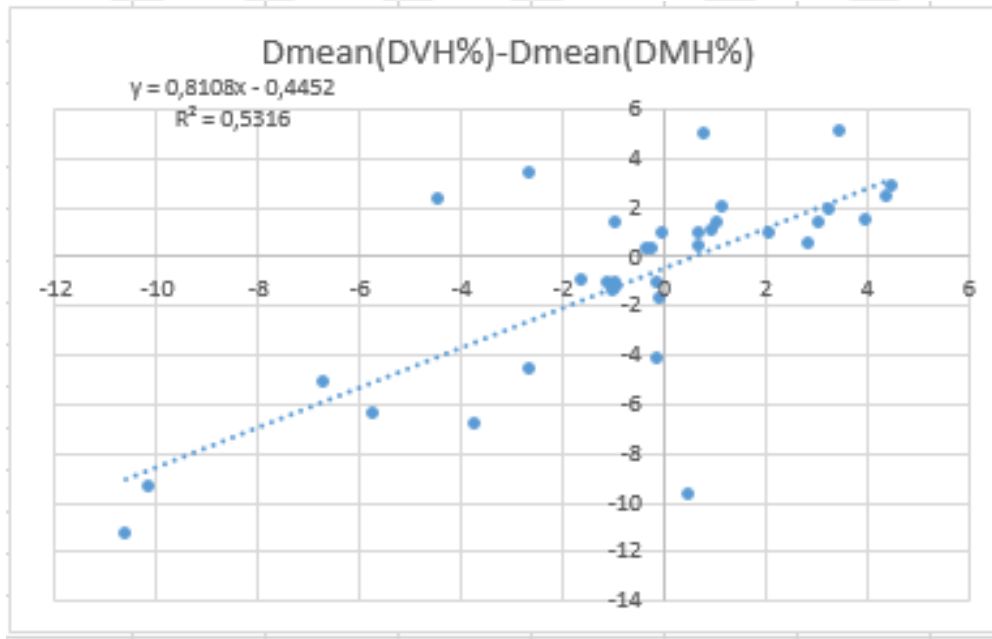
4.10. SOL AKCİĞER İÇİN DVH İLE DMH ARASINDAKİ KORELASYON İLİŞKİSİ

Sol akciğer için $D_{ortalama}$ ve V_{20} değerleri için DVH ve DMH arasındaki korelasyon ilişkisi regresyon analizi ile yapılmıştır. Grafik 6' da sol akciğer için DVH ve DMH'de V_{20} ve M_{20} değerleri; grafik 7'de ise $D_{ortalama}$ arasındaki korelasyon ilişkisi gösterilmektedir. Sol akciğer için DVH – DMH arasındaki $D_{ortalama}$ (% cGy) korelasyon ilişkisi ayrı olup aralarındaki ilişki Grafik 8'de gösterilmiştir.

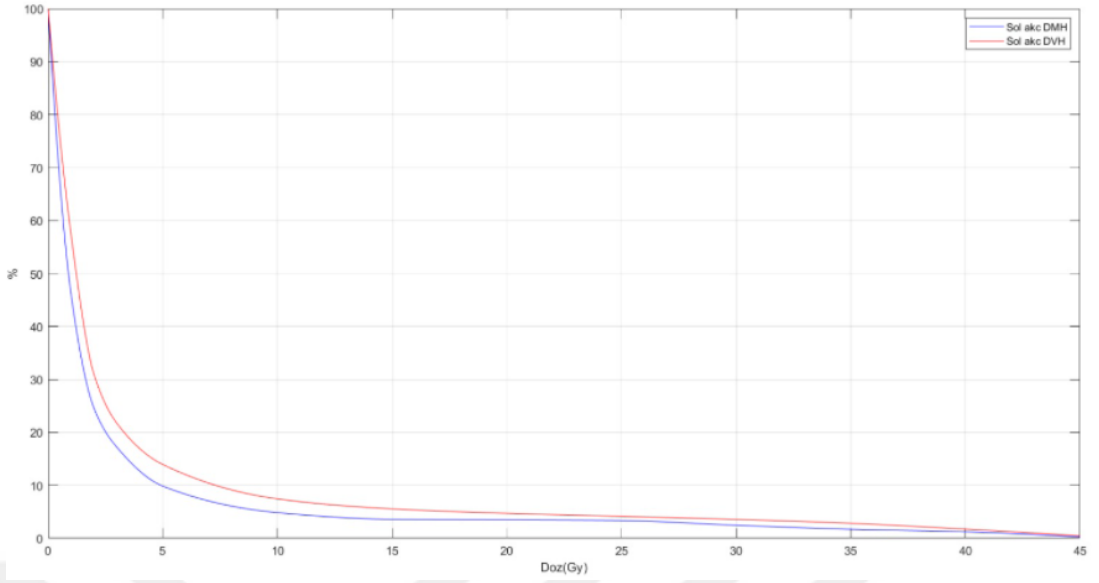
Şekil 16'da $\Delta D_{ortalama}$ (DVH'ye karşı DMH) ve ΔV_{20} 'ye karşı ΔM_{20} [%] için korelasyonları göstermektedir. Sol akciğer V_{20} [%] parametresi açısından DVH ve DMH arasında iyi korelasyon elde edildi ($R^2=0,7864$). $D_{ortalama}$ açısından ise korelasyon ilişkisi bulunamadı; ancak korelasyon katsayısı $R^2=0,5316$ olduğundan, $D_{ortalama}$ (DVH) en az %7 oranında azaltılırsa DIBH'nin $D_{ortalama}$ 'de (DMH) bir azalmaya yol açtığı tahmin edilebilir. ΔV_{20} [%] değerimiz ≤ 9.3 olduğundan DIBH'de ıslanmış akciğer kütlesi ΔM_{20} [%] açısından bir yarar elde edildiğini söylenebilir. Grafik 7, sol akciğer için DVH-DMH arasında V_{20} ve M_{20} değerleri arasındaki, grafik 8 ise $D_{ortalama}$ değerleri arasındaki korelasyon gösterilmektedir.



Grafik 6. Sol akciğer için DVH ve DMH’de V20 ve M20 değerleri arası korelasyon ilişkisi



Grafik 7. Sol akciğer için DVH-DMH arasında Dortalama değerleri arasındaki korelasyon ilişkisi



Grafik 8. Sol akciğer için DVH – DMH arasındaki Ortalama (% - cGy) korelasyon ilişkisi grafiği

TARTIŞMA

Meme kanserinde güncel tedaviler ile sağlanan uzun sağkalımlar ile başta kalp ve akciğer olmak üzere uzun dönem risk altındaki organlarda geç dönem yan etkilerin değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Tedavide kullanılan teknolojilerin gelişmesi ile başta kalp olmak üzere komşu organlardaki normal doku dozları azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla genellikle sol meme kanserli hastaların tedavisinde, akciğer hacmi genişletilerek kalp ve özellikle LAD' ye iletilen dozların azaltılmaya çalışıldığı DIBH tekniği önerilmektedir. Ancak bunu yaparken FB'ye kıyasla DIBH'de genişleyen akciğer hacminin dozimetrik olarak nasıl etkileneceği akla takılan en önemli sorulardandır. Güncel TPS' lerde hedef ve normal doku dozları değerlendirilirken standart olarak kullanılan DVH' ler ile hacmin yüzdesine göre ilgili dokuların aldığı dozlar hesaplanmaktadır. Ancak DVH' ler akciğer genişlemesine bağlı kütle ve elektron yoğunluğu değişikliklerini değerlendirememektedir. Bu nedenle bu değişimlerin değerlendirilebildiği DMH kavramı gündeme gelmiştir [21,22] .

Doz hacim histogramlarının hesaplanması için tedavi planlama sistemine tanımlanan tüm konturlar eşit hacimli elemanlara (vokseller) bölünür. Voksellerin içindeki akciğer kütle yoğunluğu DIBH ile azaltılır ve ancak bu DVH hesaplamasında dikkate alınmaz [42]. Çünkü DVH konseptinde yoğunluk her vokselde sabit olup her organ üniform olarak kabul edilir. Mavroidis ve ark. tarafından üniform ve non-üniform yoğunluğa sahip akciğerler üzerinde yapılan teorik doz dağılımı çalışmasında bu görüş desteklenmiş, DVH'in non-üniform yapıları tam olarak ifade edemediği, organ dozunu hesaplayabilmek için DVH' lere göre DMH kavramının üstün olduğu belirtilmiştir [40]. Mavroidis ve ark. tarafından radyobiyolojik modeller kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada DVH ve DMH arasındaki farkların, komplikasyon olasılıklarını etkilediği sonucuna varılmıştır [42]. DIBH tekniğinde nefes tutma nedeniyle akciğerler genişler ve ışınlama alanında kalan akciğerlerin yoğunluğu azalır [43]. Bu durumun, normal doku komplikasyon oranında (NTCP) azalma ile sonuçlandığı bildirilmiştir.

Radyoterapide ışının solunum döngüsü içinde önceden belirlenmiş bir noktaya iletilmesi, hem ITV (ışınlanan tedavi hacimü)'nin boyutunu küçültmek hem de radyasyondan dolayı risk altında bulunan normal doku miktarını azaltmak için etkin bir yöntem olarak tanımlanmıştır [17]. Bu yöntem ile FB ve DIBH teknikleri kullanılarak yapılan torasik ışınlamalarda akciğerdeki voksellerin içerisindeki akciğer yoğunluğu açısından bir farklılık söz konusudur. Dolayısıyla, kalbin aksine DIBH ile tedavi edilen hastalarda akciğerin genişlemesi sonucunda, FB'ye kıyasla önemli ölçüde daha büyük mutlak akciğer hacimleri ışınlanırken, göreceli olarak ışınlanan hacim azalmaktadır. Vokseller içindeki kütle yoğunluğunun DIBH ile azalması ve TPS sistemlerinde DVH hesaplaması sırasında yoğunluk değişiminin dikkate alınmaması nedeniyle Butler ve ark.'doku yoğunluğundaki bu tür değişiklikleri hesaba katan DMH konseptini önermişlerdir [28]. Günümüzde DMH konsepti mevcut TPS' ler de rutin olarak kullanılmamaktadır. Zurl ve ark., TPS' de tanımlanmış konturları kullanarak FB ve DIBH arasındaki ışınlanmış akciğer kütlelerini analiz etmiş ve V_{20} 'nin hacmini bu yapı içindeki ortalama yoğunlukla çarparak M_{20} 'yi hesaplamışlardır [23]. Biz de çalışmamızda benzer bir yöntem kullanarak kalp ve akciğer için DMH değerlerini hesaplayarak DIBH ve FB tedavi planlarına ait DVH değerleriyle karşılaştırdık.

Çalışmamıza sol meme kanserli, DIBH modunda kişisel solunum döngülerine göre en rahat nefes tutabildikleri aralıkta doz iletimini sağlayan RPM sistemi ile tedavi edilmiş 35 hasta dahil edildi. PTV hacmi her iki planlamada sadece %2 değişiklik göstermiş olup her iki planda PTV'lerin benzer olduğu söylenebilir. Hem FB hem de DIBH tedavi planlarına ait PTV $D_{ortalama}$ dozu açısından her iki planda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu veriler eşliğinde, normal dokuları koruyabilmek için her iki teknikte total PTV hacmi ile $D_{ortalama}$ dozunun değişmediğini ve normal dokuları korumak açısından kullanılan DIBH tekniğinde de hedeflerin yeterli dozu aldığını söyleyebiliriz.

Ayrıca, FB' de $1701,90 \pm 993,23$ cGy olan LAD- $D_{ortalama}$ dozunun, DIBH'de $441,72 \pm 239,56$ olarak bulduk. LAD için de yarar sağladığı düşünülen DIBH tekniğinde $D_{ortalama}$ dozunun FB'ye göre %74 anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Benzer şekilde V_5 değerinde FB' de $53,37 \pm 22,61$ cGy iken DIBH' de $33,16 \pm 27,57$ cGy ile % 37,8 oranında azalma saptanmıştır. Çalışmalarda LAD ortalama dozunun < 10 Gy, ≥ 30 Gy alan hacminin < %2 ve ≥ 40 Gy alan hacminin <%1 olması önerilmektedir [58,70]. Bu nedenle literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da DIBH tedavi tekniğinin LAD' yi koruma açısından anlamlı olduğunu söyleyebiliriz [58,70].

Temel olarak DIBH tekniği ile kalbe verilen dozun azaltılması da amaçlanmaktadır. DIBH tekniği ile tedavi edilen hastalarda kalbin $D_{ortalama}$ değerinin %31-63 oranında azaltılabildiği gösterilmiştir [63][15]. Çalışmamızın sonuçlarına göre FB' ye göre DIBH de ortalama kalp dozu %65,7 oranında azalmış olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak elde ettiğimiz sonuçlar DIBH'nin FB'ye göre kalp dozları açısından avantaj sağladığı gösterilmiştir. DIBH' de hesaplanan kalp dozu farklılıkları, akciğerin genişlemesi ile kalbin tedavi alanından uzaklaştırılmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, akciğer genişlemesi ve kalp dozunun azaltılması arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, kalp dozunu azaltmak için hastanın DIBH ile tedavi edilmesinin yanısıra tedavi sırasında göğüs solunumu yapmasının faydalı olduğu bildirilmektedir [15].

Akciğer açısından baktığımızda DIBH' de, sol akciğerin ısınlanan hacmin mutlak artışına rağmen, FB'ye göre ısınlanmış akciğer kütlesinin de teorik olarak

herhangi bir artışı beklenmemektedir. Ancak literatürde %1 oranında artış bildirilmiştir [15]. Bizim çalışmamızda ise %9 oranında bir artış hesaplanmıştır. Bu artışa rağmen çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak akciğer yoğunluğu %43,7 oranında azalmış ve sol akciğerin $D_{ortalama}$, V_{20} gibi değerinde bir değişiklik tespit edilmiştir. Walston ve ark. V_{20} ile $D_{ortalama}$ için önemli bir doz azalmasının olmadığını bildirmesine rağmen çalışmalar arası bildirilen akciğer dozu azalmalarında büyük bir değişkenlik söz konusudur [64][65].

Literatürde $D_{ortalama}$ (DVH) ve V_{20} değerlerinde %7 – 15 ve %9 – 18 doz azalmaları bildirilmiştir [74,75]. Biz de literatür ile uyumlu olarak $D_{ortalama}$ (DVH)' de %12 ve V_{20} de ise %11 azalma saptadık.

Akciğer yoğunluğu tabandan apekse doğru azalır heterojen bir dağılım göstermektedir. Sol akciğer hacmi FB'ye kıyasla DIBH ile neredeyse iki kat anlamlı artış yapmışken ve DVH'de V_5 , V_{10} , V_{20} parametrelerinde yüzde olarak anlamlı bir değişiklik olarak yansımamışken hacimsel bazda bakıldığında tümünde yaklaşık iki kat anlamlı bir artış saptanmıştır. Kütle olarak baktığımızda ise sol akciğer kütlesi FB'ye kıyasla DIBH ile minimal sınırdan anlamlı bir artış saptanmıştır. Bununda elektron yoğunluğu hesabı için gereken ölçümlerdeki belirsizlikle nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Zurl ve ark. akciğerin tanjansiyel kısmını V_5 (%) içinde ilgilenilen bölge (ROI) olarak tanımlamamış ve DIBH'de akciğer genişlemesi ile tüm akciğerin ortalama yoğunluğunun FB'deki tanjansiyel kısım ile arasında yaklaşık %42, DIBH'de ise %43 olduğunu belirtmişlerdir [17]. Bizim çalışmamızda ise bu fark daha belirginleşmiş ve tüm akciğerin ortalama yoğunluğu ile FB'deki tanjansiyel alan arasında yaklaşık %42'lik bir fark, DIBH'de ise bu fark %50' ye çıkmıştır. Bu da akciğerde, FB'ye göre DIBH de neredeyse iki katına kadar akciğer hacim artışı (cm^3) olmasının aslında M_5 için sabit kalarak, elektron yoğunluğundaki azalmayı net olarak gösterdiğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, FB ye kıyasla DIBH tekniği ile ışınlanmış total akciğer kütlesinin %9 artışına oranla yoğunluğunun %42 azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, 20 Gy alan kütlenin (M_{20}) %10 oranında azaldığı ve literatürde belirtilen %17' lik azalmaya benzer olduğu saptandı. V_{20} 'nin DIBH' de FB'ye göre hacimsel olarak %67 arttığını, rölatif olarak %11 azaldığı tespit edilmiş olup M_{20} ile arasında pozitif yönde doğrusal

korelasyon olduğu görüldü. Literatürde; DIBH'de FB'ye göre D_{ortalama} (DVH) değerindeki azalma %8 ise (V₂₀ için %9) DIBH' ten akciğer dokusunu korumada herhangi bir fayda beklenmemesi gerektiği ifade edilmiştir [15]. Bizim çalışmamızda DIBH' de FB'ye göre D_{ortalama} (DVH)'de %12, D_{ortalama} (DMH)'de ise %8 oranında bir azalma tespit edilmiştir. DVH ile DMH arasındaki bu azalma farkı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da FB ile DIBH arasındaki karşılaştırma açısından önemlidir. Standart sapma değerimizin iyileştirilmesi halinde DVH ile DMH arasında pozitif korelasyon sağlanabileceğini düşünmekteyiz ($R^2=0,5316$).

Akciğer gibi düşük yoğunluklu dokularda doz hesaplamasının uygulanan doz hesaplama algoritmasına bağlı olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, algoritma çalışmayı sınırlandırabilen bir parametredir. Bu çalışmada doz hesaplama algoritması olarak AAA algoritması kullanılmıştır. Akciğer dokusu, yani elektron yoğunluğunda yüksek gradyanlara sahip alanlar için, modern Monte Carlo tabanlı algoritmalar veya Acuros XB algoritmasının kullanımı AAA'ye göre daha yüksek doğruluk sağlamaktadır [76,77]. Fogliata ve ark. AAA ve Monte Carlo tabanlı algoritmaları karşılaştırdıkları bir çalışmada, iki algoritma arasında FB'de %2 ve DIBH' de %4'lük fark bulmuşlardır. Bu fark, AAA algoritmasının bu bölgelerdeki dozu hesaplamada diğer algoritmalara oranla nispeten artırma eğiliminden kaynaklanmaktadır [67].

Çalışmamız kullanılan tekniğin sınırlılıklarına rağmen FB ve DIBH arasındaki doz azaltımı ilişkisini değerlendirmede yardımcı olmaktadır. En önemli olumlu yanı ise DMH kavramı ile ilgili fazlaca kaynak veya örnek çalışma olmamasıdır.

Bu nedenle, ortalama yoğunluğu ve diğer sonuçları etkileyen (kütle artışı gibi) olumsuz sonuçlar, ışınlanan akciğer hacmini artırmanın sonuçlarının henüz yeterince araştırılmamış olmasından ileri gelmektedir. Olumsuz ve çalışmamızı sınırlandıran en önemli nedenlerden biri akciğer dozu hesaplamalarının karmaşıklığıdır. Bu karmaşıklık; akciğer dokularında -960 HU ile -190 HU arasında değişen, geniş yoğunluk aralığından da anlaşılacağı gibi akciğer dokusunun farklı yapılar içermesi nedeniyle HU değerlerinin tahmini / okunması, HU ile kütle yoğunluğu arasındaki dönüşümden veya konturlama ve segmentasyon sürecindeki değişkenlikten kaynaklı belirsizliklerin olması ile verilerin kayıt sürecindeki hatalardır. Diğer yandan, BT ile tarama sırasında, akciğer yapılarının çok düşük yoğunluklu bölgeleri ışınlamadan

etkilenirken, akciğer hacmindeki değişimin buna nispeten duyarsız olmasıdır. Akciğer gibi düşük yoğunluklu dokularda DMH hesaplamaları, tüm bu belirsizliklerden ve hatalardan DVH hesaplamalarına göre daha güçlü şekilde etkilenir. Çalışmamızın en önemli sınırlılığı bu belirsizliklerdir. Bu belirsizlikler ile birlikte kütle artışı ve sol akciğer açısından DVH ile DMH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamış olmamız bizim yöntemimiz de akciğer dokusunun piksel piksel her bir noktasından HU değerlerini eksiksiz okuyamayıp standart sapma değerimizin normalden oldukça yüksek çıkmasından kaynaklanmış olduğunu düşünmekteyiz. Diğer bir neden ise, DMH oluşturulmasında kullanılan klinik verilerin tamamının DVH parametrelerine dayanmasıdır. Veriler sonucunda saptanan ışınlanmış akciğer kütlelerinin artışı hastaların özel anatomik durumu ile de açıklanabilir.

Tüm bu nedenlerle birlikte, Doz-hacim histogramları tedavi sırasında faza bağımlıyken, doz-kütle histogramları fazdan bağımsızdır ve daha iyi bir biyolojik anlama sahiptir [57]. Ancak, DMH' in DVH' ye göre teorik avantajlarının hastalar için henüz kanıtlanmadığını belirtmemiz gerekmektedir.

Bu nedenle, hastaların hangi teknik ile tedavi edilmelerinin kararını vermek, DMH' in tedavi planı değerlendirme noktasında yararını doğrulamak için; DMH' in DVH bağımlı hesaplanması, HU değerlerini okuma sırasında yaşanan belirsizliklerin yanısıra hasta anatomisi, yaş gibi demografik özellikleri de göz önünde bulundurarak klinik ve bilimsel deneyimleri arttırmak önemlidir.

Tüm bunlara ek olarak, DIBH ve FB doz parametreleri arasındaki farklılıklarla ilişkili başka anatomik faktörlerin de etki ettiğini söyleyebiliriz. Özellikle, meme büyüklüğüne karşılık gelen PTV hacmi, DIBH' de sol akciğer de doz azaltımında olumsuz bir etkiye sahiptir. DIBH' de kalp $D_{ortalama}$ dozundaki azalmaya etkisi, daha büyük akciğer hacimlerinde zayıf olduğu söylenebilir. Tanguturi ve ark. genç hasta, yüksek vücut kitle indeksi ve büyük akciğer hacminin DIBH' de azalmış kalp dozu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [26]. Bizim çalışmamızda, büyük akciğer hacminin benzer olarak DIBH' de azalmış kalp dozu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmalarda, bu anatomik faktörlerin yanı sıra, olumlu tümör prognozu, yüksek ortalama kalp dozu veya iskemik kalp hastalığı açısından yüksek riskli hastaların

DIBH tekniği ile tedaviden yüksek fayda gördüğünü DIBH tekniğinin sol meme kanserli tüm hastalara önerilmesi gerektiği belirtilmiştir [39].

Sonuç olarak, çalışmamızda DVH' den elde edilen kalp ve akciğer dozları değerlendirildiğinde hastaların büyük bir kısmının, kalp ve LAD açısından DIBH tedavisinden dozimetrik olarak faydalandığı tespit edilmiştir. Bu açıdan bakıldığında, DIBH ile tedaviden fayda görmeyecek olan hastaların belirlenmesi ve buna etki eden faktörlerin tespiti önem arz etmektedir. Kalp açısından sol meme kanseri hastalarının tedavi planlarının değerlendirilmesinde DMH ile DVH arasında anlamlı bir fark saptanmamış olmasına rağmen sol akciğer açısından yöntemimizin iyileştirilmesi halinde Ortalama açısından DVH ile DMH arasında daha anlamlı farkların bulunabilmesi söz konusudur. Bu nedenle, yeni bir konsept olan DMH'nin avantaj ve dezavantajlarının ortaya konulabilmesi açısından yöntemimizin iyileştirmesine ve farklı yöntemler veya değişkenler kullanılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Güncel tedavilerle uzun sağkalımları olan meme kanserli hastalarda kardiyak geç yan etkileri azaltmak amacıyla uygulanan DIBH ile FB tekniğine göre hedef hacim dozunda kayıp olmadan ortalama sol akciğer ve kalp dozu azaltılmaktadır. Çalışmamızda güncel TPS'lerde bulunmayan bir seçenek olan ve literatüre yeni bir kavram olarak giren DMH'da kalp ve akciğerin değerlendirilmesinde kullanılabilirliği tartışılmıştır. Solunum tekniğine bağlı olarak kalbin dozimetrik parametrelerinde anlamlı değişim gözlenmekte olup FB ve DIBH'da DVH ve DMH benzerdir. Ancak DIBH ile sol akciğer total kütle değişiminde gram bazında belirgin fark olmaksızın “%” olarak DMH'de DVH'e göre ortalama dozun daha da azaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle, farklı elektron yoğunluğuna sahip akciğer dokusu için dozimetrik değerlendirmede DMH daha hassas ve DVH'e göre daha anlamlı olabilir. DMH'nin tüm avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKÇA:

- [1] S. Darby *et al.*, “Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials,” *Lancet*, vol. 378, no. 9804, pp. 1707–1716, 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
- [2] O. Abe *et al.*, “Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials,” *Lancet*, vol. 366, no. 9503, pp. 2087–2106, 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
- [3] S. C. Darby *et al.*, “Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 11, pp. 987–998, 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
- [4] H. D. Nissen and A. L. Appelt, “Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients,” *Radiother. Oncol.*, vol. 106, no. 1, pp. 28–32, 2013, doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.016.
- [5] G. R. Borst *et al.*, “Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 78, no. 5, pp. 1345–1351, 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.006.
- [6] W. Wang, T. G. Purdie, M. Rahman, A. Marshall, F. F. Liu, and A. Fyles, “Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for active breathing control to achieve cardiac dose reduction,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 82, no. 1, pp. 386–393, 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.026.
- [7] J. Vikström, M. H. B. Hjelstuen, I. Mjaaland, and K. I. Dybvik, “Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage,” *Acta Oncol. (Madr.)*, vol. 50, no. 1, pp. 42–

50, 2011, doi: 10.3109/0284186X.2010.512923.

- [8] S. Johansen, J. Vikström, M. H. B. Hjelstuen, I. Mjaaland, K. I. Dybvik, and D. R. Olsen, “Dose evaluation and risk estimation for secondary cancer in contralateral breast and a study of correlation between thorax shape and dose to organs at risk following tangentially breast irradiation during deep inspiration breath-hold and free breathing,” *Acta Oncol. (Madr)*, vol. 50, no. 4, pp. 563–568, 2011, doi: 10.3109/0284186X.2010.541933.
- [9] J. H. Joo *et al.*, “Cardiac dose reduction during tangential breast irradiation using deep inspiration breath hold: A dose comparison study based on deformable image registration,” *Radiat. Oncol.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–9, 2015, doi: 10.1186/s13014-015-0573-7.
- [10] V. Jain and A. T. Berman, “Radiation pneumonitis: Old problem, new tricks,” *Cancers (Basel)*, vol. 10, no. 7, pp. 1–16, 2018, doi: 10.3390/cancers10070222.
- [11] A. Niemierko, J. C. M. Theuws, Y. Seppenwoolde, and J. V. Lebesque, “Prediction of overall pulmonary function loss in relation to the 3D dose distribution for patients with breast cancer and malignant lymphoma (multiple letters),” *Radiother. Oncol.*, vol. 52, no. 2, pp. 195–197, 1999, doi: 10.1016/S0167-8140(99)00078-X.
- [12] M. Krengli *et al.*, “Pulmonary Changes After Radiotherapy for Conservative Treatment of Breast Cancer: A Prospective Study,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 70, no. 5, pp. 1460–1467, 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.050.
- [13] P. Giridhar, S. Mallick, G. K. Rath, and P. K. Julka, “Radiation induced lung injury: Prediction, assessment and management,” *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 16, no. 7, pp. 2613–2617, 2015, doi: 10.7314/APJCP.2015.16.7.2613.
- [14] A. K. Bhatnagar *et al.*, “Intensity modulated radiation therapy (IMRT) reduces the dose to the contralateral breast when compared to conventional tangential fields for primary breast irradiation,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 96, no. 1, pp. 41–46, 2006, doi: 10.1007/s10549-005-9032-8.

- [15] M. Oechsner, M. Düsberg, K. J. Borm, S. E. Combs, J. J. Wilkens, and M. N. Duma, “Deep inspiration breath-hold for left-sided breast irradiation: Analysis of dose-mass histograms and the impact of lung expansion,” *Radiat. Oncol.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–10, 2019, doi: 10.1186/s13014-019-1293-1.
- [16] L. J. Pierce, K. A. Griffith, J. A. Hayman, K. R. Douglas, and A. S. Lichter, “Conservative surgery and radiotherapy for stage I/II breast cancer using lung density correction: 10-year and 15-year results,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 61, no. 5, pp. 1317–1327, 2005, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.004.
- [17] B. Zurl, H. Stranzl, P. Winkler, and K. S. Kapp, “Quantitative assessment of irradiated lung volume and lung mass in breast cancer patients treated with tangential fields in combination with deep inspiration breath hold (DIBH).,” *Strahlenther. Onkol.*, vol. 186, no. 3, pp. 157–162, 2010, doi: 10.1007/s00066-010-2064-y.
- [18] L. E. Butler *et al.*, “Dosimetric benefits of respiratory gating: a preliminary study.,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 5, no. 1, pp. 16–24, 2004, doi: 10.1120/jacmp.26.146.
- [19] P. Mavroidis, G. A. Plataniotis, M. A. Górka, and B. K. Lind, “Comments on ‘Reconsidering the definition of a dose-volume histogram’ - Dose-mass histogram (DMH) versus dose-volume histogram (DVH) for predicting radiation-induced pneumonitis,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, no. 24, 2006, doi: 10.1088/0031-9155/51/24/L01.
- [20] F. Hassiotou and D. Geddes, “Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge,” *Clin. Anat.*, vol. 26, no. 1, pp. 29–48, 2013, doi: 10.1002/ca.22165.
- [21] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, “Cancer statistics, 2020,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 70, no. 1, pp. 7–30, 2020, doi: 10.3322/caac.21590.
- [22] E. L. Davies, “Breast cancer,” *Med. (United Kingdom)*, vol. 44, no. 1, pp. 42–46, 2016, doi: 10.1016/j.mpmed.2015.10.002.
- [23] M. Akram, M. Iqbal, M. Daniyal, and A. U. Khan, “Awareness and current

- knowledge of breast cancer,” *Biol. Res.*, vol. 50, no. 1, pp. 1–23, 2017, doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.
- [24] M. Eghtedari, A. Chong, R. Rakow-Penner, and H. Ojeda-Fournier, “Current status and future of BI-RADS in multimodality imaging, from the AJR special series on radiology reporting and data systems,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 216, no. 4, pp. 860–873, 2021, doi: 10.2214/AJR.20.24894.
- [25] A. E. Giuliano, S. B. Edge, and G. N. Hortobagyi, “Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 25, no. 7, pp. 1783–1785, 2018, doi: 10.1245/s10434-018-6486-6.
- [26] M. B. Amin *et al.*, “The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more ‘personalized’ approach to cancer staging,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 67, no. 2, pp. 93–99, 2017, doi: 10.3322/caac.21388.
- [27] B. Fisher and S. Anderson, “Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials,” *World J. Surg.*, vol. 18, no. 1, pp. 63–69, 1994, doi: 10.1007/BF00348193.
- [28] B. Fisher *et al.*, “Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, no. 16, pp. 1233–1241, 2002, doi: 10.1056/NEJMoa022152.
- [29] J. Boyages, “Radiation therapy and early breast cancer: Current controversies,” *Med. J. Aust.*, vol. 207, no. 5, pp. 216–222, 2017, doi: 10.5694/mja16.01020.
- [30] R. Roychoudhuri, D. Robinson, V. Putcha, J. Cuzick, S. Darby, and H. Møller, “Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: A population-based study,” *BMC Cancer*, vol. 7, pp. 5–9, 2007, doi: 10.1186/1471-2407-7-9.
- [31] S. C. Darby, P. McGale, C. W. Taylor, and R. Peto, “Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer:

- Prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries,” *Lancet Oncol.*, vol. 6, no. 8, pp. 557–565, 2005, doi: 10.1016/S1470-2045(05)70251-5.
- [32] C. W. Taylor, A. Nisbet, P. McGale, and S. C. Darby, “Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s-1990s,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 69, no. 5, pp. 1484–1495, 2007, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.034.
- [33] J. Weberpals, L. Jansen, O. J. Muller, and H. Brenner, “Long-term heart-specific mortality among 347 476 breast cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: A registry-based cohort study,” *Eur. Heart J.*, vol. 39, no. 43, pp. 3896–3903, 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy167.
- [34] N. Andratschke, J. Maurer, M. Molls, and K. R. Trott, “Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention,” *Radiother. Oncol.*, vol. 100, no. 2, pp. 160–166, 2011, doi: 10.1016/j.radonc.2010.08.010.
- [35] M. Becker-Schiebe, M. Stockhammer, W. Hoffmann, F. Wetzel, and H. Franz, “Spiegelt die mittlere Herzdosis im Rahmen der Radiotherapie beim linksseitigen Mammakarzinom die Dosisbelastung der Koronararterien ausreichend wider?: Einfluss der Atemtriggerung,” *Strahlentherapie und Onkol.*, vol. 192, no. 9, pp. 624–631, 2016, doi: 10.1007/s00066-016-1011-y.
- [36] X. Wang *et al.*, “Cardiac motion during deep-inspiration breath-hold: Implications for breast cancer radiotherapy,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 82, no. 2, pp. 708–714, 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.035.
- [37] L. M. Smyth, K. A. Knight, Y. K. Aarons, and J. Wasiak, “The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: A systematic review,” *J. Med. Radiat. Sci.*, vol. 62, no. 1, pp. 66–73, 2015, doi: 10.1002/jmrs.89.
- [38] J. C. Hong *et al.*, “Radiation dose and cardiac risk in breast cancer treatment: An analysis of modern radiation therapy including community settings,” *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 8, no. 3, pp. e79–e86, 2018, doi: 10.1016/j.prro.2017.07.005.

- [39] C. Bergom, A. Currey, N. Desai, A. Tai, and J. B. Strauss, "Deep inspiration breath hold: Techniques and advantages for cardiac sparing during breast cancer irradiation," *Front. Oncol.*, vol. 8, no. APR, pp. 1–10, 2018, doi: 10.3389/fonc.2018.00087.
- [40] A. Betgen, T. Alderliesten, J. J. Sonke, C. Van Vliet-Vroegindewei, H. Bartelink, and P. Remeijer, "Assessment of set-up variability during deep inspiration breath hold radiotherapy for breast cancer patients by 3D-surface imaging," *Radiother. Oncol.*, vol. 106, no. 2, pp. 225–230, 2013, doi: 10.1016/j.radonc.2012.12.016.
- [41] V. M. Remouchamps *et al.*, "The use of magnetic sensors to monitor moderate deep inspiration breath hold during breast irradiation with dynamic MLC compensators," *Radiother. Oncol.*, vol. 82, no. 3, pp. 341–348, 2007, doi: 10.1016/j.radonc.2006.11.015.
- [42] O. Mohamad *et al.*, "Deep inspiration breathhold for left-sided breast cancer patients with unfavorable cardiac anatomy requiring internal mammary nodal irradiation," *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 7, no. 6, pp. e361–e367, 2017, doi: 10.1016/j.prro.2017.04.006.
- [43] O. N. Vassiliev, T. A. Wareing, J. McGhee, G. Failla, M. R. Salehpour, and F. Mourtada, "Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 3, pp. 581–598, 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/3/002.
- [44] N. Rochet *et al.*, "Deep inspiration breath-hold technique in left-sided breast cancer radiation therapy: Evaluating cardiac contact distance as a predictor of cardiac exposure for patient selection," *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 5, no. 3, pp. e127–e134, 2015, doi: 10.1016/j.prro.2014.08.003.
- [45] H. G. Menzel, "The international commission on radiation units and measurements," *J. ICRU*, vol. 10, no. 1, pp. 1–106, 2010, doi: 10.1093/jicru/ndq001.
- [46] Z. Li, "Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 73, no. 5, p. 1602, 2009, doi:

10.1016/j.ijrobp.2008.10.084.

- [47] E. Arguder, B. Akkus Yildirim, and H. C. Hasanoglu, “Pulmonary Toxicities and Treatment of Radiation Therapy,” *Eurasian J. Pulmonol.*, vol. 16, no. 3, pp. 150–158, 2015, doi: 10.5152/ejp.2014.39206.
- [48] M. F. Benveniste *et al.*, “Recognizing radiation therapy– related complications in the chest,” *Radiographics*, vol. 39, no. 2, pp. 344–366, 2019, doi: 10.1148/rg.2019180061.
- [49] V. Mehta, “Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 63, no. 1, pp. 5–24, 2005, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.047.
- [50] S. Ø. M. B. Entzen *et al.*, “(QUANTEC): AN INTRODUCTION TO THE SCIENTIFIC ISSUES,” vol. 76, no. 3, pp. 3–9, 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.
- [51] E. Weiss, “Lung and Heart Dose Variability during Radiotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer,” vol. 98, no. 3, pp. 683–690, 2018, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.227.Lung.
- [52] M. D. Piroth *et al.*, “Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention,” *Strahlentherapie und Onkol.*, vol. 195, no. 1, 2019, doi: 10.1007/s00066-018-1378-z.
- [53] T. Mulliez *et al.*, “Heart dose reduction by prone deep inspiration breath hold in left-sided breast irradiation,” *Radiother. Oncol.*, vol. 114, no. 1, pp. 79–84, 2015, doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.038.
- [54] G. P. Chen *et al.*, “A planning comparison of 7 irradiation options allowed in RTOG 1005 for early-stage breast cancer,” *Med. Dosim.*, vol. 40, no. 1, pp. 21–25, 2015, doi: 10.1016/j.meddos.2014.06.007.
- [55] S. Milz, J. J. Wilkens, and W. Ullrich, “A dose error evaluation study for 4D dose calculations,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 21, pp. 6401–6415, 2014, doi: 10.1088/0022-3727/59/21/6401.

- [56] N. Kanematsu, T. Inaniwa, and M. Nakao, "Modeling of body tissues for Monte Carlo simulation of radiotherapy treatments planned with conventional x-ray CT systems," *Phys. Med. Biol.*, vol. 61, no. 13, pp. 5037–5050, 2016, doi: 10.1088/0031-9155/61/13/5037.
- [57] E. Nioutsikou, S. Webb, N. Panakis, T. Bortfeld, and U. Oelfke, "Reconsidering the definition of a dose-volume histogram," *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 11, 2005, doi: 10.1088/0031-9155/50/11/L01.
- [58] L. Cella *et al.*, "Modeling the risk of radiation-induced lung fibrosis : Irradiated heart tissue is as important as irradiated lung," *Radiother. Oncol.*, 2015, doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.051.
- [59] M. S. Gentile, A. A. Usman, E. I. Neuschler, V. Sathiseelan, J. P. Hayes, and W. Small, "Contouring guidelines for the axillary lymph nodes for the delivery of radiation therapy in breast cancer: Evaluation of the RTOG breast cancer atlas Presented in abstract form at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Atlanta, GA, Sept 22-25, 2013.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 93, no. 2, pp. 257–265, 2015, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.002.
- [60] B. V. Offersen *et al.*, "ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1," *Radiother. Oncol.*, vol. 118, no. 1, pp. 205–208, 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.027.
- [61] M. Feng *et al.*, "Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 79, no. 1, pp. 10–18, 2011, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.058.
- [62] M. D. Piroth *et al.*, "Heart toxicity from breast cancer radiotherapy," *Strahlentherapie und Onkol.*, vol. 195, no. 1, pp. 1–12, 2019, doi: 10.1007/s00066-018-1378-z.
- [63] B. Czeremczyńska, S. Drozda, M. Górzyński, and L. Kępka, "Selection of patients with left breast cancer for deep-inspiration breath-hold radiotherapy

technique: Results of a prospective study,” *Reports Pract. Oncol. Radiother.*, vol. 22, no. 5, pp. 341–348, 2017, doi: 10.1016/j.rpor.2017.05.002.

- [64] S. Walston, A. M. Quick, and K. Kuhn, “Dosimetric Considerations in Respiratory-Gated Deep Inspiration Breath-Hold for Left Breast Irradiation,” 2016, doi: 10.1177/1533034615624311.
- [65] P. Browne *et al.*, “Identifying breast cancer patients who gain the most dosimetric benefit from deep inspiration breath hold radiotherapy,” *J. Med. Radiat. Sci.*, vol. 67, no. 4, pp. 294–301, 2020, doi: 10.1002/jmrs.415.
- [66] V. M. Remouchamps, F. A. Vicini, M. B. Sharpe, L. L. Kestin, A. A. Martinez, and J. W. Wong, “Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 55, no. 2, pp. 392–406, 2003, doi: 10.1016/S0360-3016(02)04143-3.
- [67] P. S. Kroon, S. Hol, and M. Essers, “Dosimetric accuracy and clinical quality of Acuros XB and AAA dose calculation algorithm for stereotactic and conventional lung volumetric modulated arc therapy plans,” *Radiat. Oncol.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–8, 2013, doi: 10.1186/1748-717X-8-149.

8.EKLER

8.1.EK 1. ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr.Lütfiye Zümre Arıcan Alıcıkuş

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43
	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DCSYA NO:	[REDACTED]	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐	
		YÜKSEKLİSANS ☒ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Derin Nefes Tutma Tekniği ile Sol Meme Radyoterapisi Uygulanan Meme Kanserli Hastalarda Doz Volüm ve Doz Kütle Histogramlarının Akciğer ve Kalp Açısından Karşılaştırılması	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Lütfiye Zümre Arıcan Alıcıkuş Radyasyon Onkolojisi A.D.	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No [REDACTED]	Tarih: 17.02.2020				
	Doç.Dr.Lütfiye Zümre Arıcan Alıcıkuş'un sorumlusu olduğu "Derin Nefes Tutma Tekniği ile Sol Meme Radyoterapisi Uygulanan Meme Kanserli Hastalarda Doz Volüm ve Doz Kütle Histogramlarının Akeğer ve Kalp Açısından Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
[REDACTED] (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED] (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	[REDACTED]
[REDACTED]	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	[REDACTED]

ÖZGEÇMİŞ



DİLARA KARAKUŞ

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

01 Eylül 2010 - 01 Temmuz 2017 (6 yıl 11 ay)

Lisans, Anadal/Normal Öğretim, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
FEN FAKÜLTESİ, FİZİK BÖLÜMÜ

Diploma Numarası: 1975

Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.27 / 4.0

01 Ekim 2003 - 01 Haziran 2006 (2 yıl 9 ay)

MİLLÎ EĞİTİM BAKANLIĞI İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜKLERİ VE OKULLAR ANTALYA
İLİNDEKİ OKULLAR MURATPAŞA İLÇESİNDEKİ OKULLAR NECATİ DÖLEN LİSESİ,
TÜRKİYE

Diploma Numarası: 1175

Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.84 / 4.0

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Ekim 2017 - 01 Haziran 2018 (9 ay) (Tam Zamanlı)

ÖĞRETMEN, MİLLÎ EĞİTİM BAKANLIĞI İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜKLERİ VE
OKULLAR İZMİR İLİNDEKİ OKULLAR KONAK İLÇESİNDEKİ OKULLAR ÇINARLI
TEKNİK VE ENDÜSTRİ MESLEK LİSESİ, DENİZCİLİK MESLEK LİSESİ

01 Şubat 2017 - 01 Ağustos 2017 (7 ay) (Yarı Zamanlı)

ÖĞRETMEN, MİLLÎ EĞİTİM BAKANLIĞI İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜKLERİ VE
OKULLAR ADANA İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜĞÜ ÖZEL ÖĞRETİM KURUMLARI
BÖLÜMÜ ÖZEL OKULLAR

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: Orta, Konuşma: Orta)

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0