T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL İZOSENTRİK ALAN TEKNİĞİ, ALAN İÇİNDE ALAN TEKNİĞİ VE YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİĞİNİN DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI

ZELİHA DENİZ GÖBEL

MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR-2013

Tez Kodu: DEU.HSI.MSc-2011970056

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL İZOSENTRİK ALAN TEKNİĞİ, ALAN İÇİNDE ALAN TEKNİĞİ VE YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİĞİNİN DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI

MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ZELİHA DENİZ GÖBEL

DANIŞMANLAR

Prof. Dr. İlknur Bilkay GÖRKEN

Yrd. Doç. Dr. Hakan EPİK

Tez Kodu: DEU.HSI.MSc-2011970056

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans programı öğrencisi ZELİHA DENİZ GÖBEL, **'MEME KANSERİ TEDAVİSİNE ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL İZOSENTRİK ALAN TEKNİĞİ, ALAN İÇİNDE ALAN TEKNİĞİ VE YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİĞİNİN DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI'** konulu Yüksek Lisans tezini 13.01.2014 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

Prof.Dr.İlknur Bilkay GÖRKEN
BAŞKAN

Prof.Dr.Fadime AKMAN
ÜYE

Prof.Dr.H.Feyzi ALANYALI
ÜYE

Prof.Dr.Hatice DURAK
ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Ayşegül YURT
ÜYE

Yard.Doç.Dr.Hakan EPİK
YEDEK ÜYE

Doç.Dr.Lütfiye Zümre ARICAN ALICIKUŞ
YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER i

TABLO LİSTESİ iv

ŞEKİL LİSTESİ vi

KISALTMALAR/SEMBOLLER vii

ÖNSÖZ ix

ÖZET 1

ABSTRACT 3

1. GİRİŞ VE AMAÇ 5

2. GENEL BİLGİLER 8

2.1. Meme Anatomisi 8

2.2. Meme Kanserinde Evreleme 11

2.3. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi 11

2.3.1. Erken Evre Meme Kanserlerinde MKC Sonrası Radyoterapinin Rolü 13

2.3.2. Radyoterapi Yöntemleri 14

2.3.3. Tedavi Planlama Basamakları 14

2.4. Konvansiyonel ve Modern Radyoterapi 17

2.5. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi 18

2.5.1. Üç Boyutlu Konformal İzosentrik Alan Tekniği 19

2.6. Alan İçinde Alan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi 19

2.7. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi 21

2.7.1. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Teknikleri 24

2.7.1.1. Dur ve Işınla (*Step and Shoot*) Tekniği 24

2.7.1.2. Dinamik YART (*Sliding Window*) Tekniği 25

2.8. Tedavi Planlamalarının Karşılaştırılması 25
2.8.1. Doz Hacim Histogramları 25
2.8.2. Doz Homojenliği 26
2.8.3. Doz Konformalitesi 26
2.9. Radyoterapi Toksisiteleri 27
2.9.1. Kalp Toksisitesi 27
2.9.2. Pulmoner Toksisite 29
2.9.3. İkincil Maligniteler 30

3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1. Araştırmanın Tipi 33
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı 33
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları 33
3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri 33
3.3.2. Dışlanma Kriterleri 34
3.4. Çalışma Materyali 34
3.4.1. Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı 34
3.4.2. Bilgisayarlı Tomografi 34
3.4.3. Tedavi Planlama Sistemi 35
3.4.4. Uluslar arası Radyasyon Ölçümleri ve Birimleri Komitesinin 50 ve 62 Numaralı Raporu 35
3.4.5. Meme Atlası 35
3.5. Araştırmanın Değişkenleri 35
3.6. Veri Toplama Araçları 36
3.6.1. Veri Kayıt Formu 40
3.7. Araştırmanın Planı ve Takvimi 40

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi 41
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları 41
3.10. Etik Kurul Onayı 41
4. BULGULAR 42
4.1. Hedef Hacim İçin Elde Edilen Veriler 42
4.2. Kritik Yapılar İçin Elde Edilen Veriler 50
4.2.1. Sol Akciğer İçin Elde Edilen Veriler 51
4.2.2. Kalp İçin Elde Edilen Veriler 56
4.2.3. Karşı Meme İçin Elde Edilen Veriler 61
4.2.4. LAD İçin Elde Edilen Veriler 65
4.3. Tedavi Sürelerinden (MU) Elde Edilen Veriler 68
5. TARTIŞMA 70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 85
7. KAYNAKLAR 86
EK 1: ETİK KURUL ONAYI 98
EK 2: ÖZGEÇMİŞ 101

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: PTV için homojenite indeks değerleri. 47

Tablo 2: PTV için tüm hastaların ortalama homojenite indeks değerleri. 47

Tablo 3: Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında PTV homojenite indekse ait p değerleri. 48

Tablo 4: PTV için konformite indeks değerleri. 49

Tablo 5: PTV için tüm hastaların ortalama konformite indeks değerleri. 49

Tablo 6: Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında PTV konformite indekse ait p değerleri. 50

Tablo 7: Sol akciğer için D_{maks}, D_{ort}, $V_{5,}$ V_{10} ve V_{20} değerleri 52

Tablo 8: Sol akciğer için tüm hastaların D_{maks}, D_{ort}, $V_{5,}$ V_{10} ve V_{20} değerleri 53

Tablo 9: Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında sol akciğer V_5, V_{10} ve V_{20} parametrelerine ait p değerleri. 54

Tablo 10: Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında sol akciğerin D_{maks} ve D_{ort} ait p değerleri. 55

Tablo 11: Kalp için D_{maks}, D_{ort}, V_5, V_{10} ve V_{20} değerleri. 57

Tablo 12: Kalp için tüm hastaların D_{maks}, D_{ort}, V_5, V_{10} ve V_{20} değerleri. 58

Tablo 13: Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında kalp V_5, V_{10} ve V_{20} parametrelerine ait p değerleri. 59

Tablo 14: Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında kalbin D_{maks} ve D_{ort} ait p değerleri. 60

Tablo 15: Karşı meme için D_{maks} ve D_{ort} değerleri 62

Tablo 16: Karşı meme için tüm hastaların D_{maks} ve D_{ort} değerleri 63

Tablo 17: Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında karşı meme için D_{maks} ve D_{ort} ait p değerleri. 64

Tablo 18: LAD için D_{maks} ve D_{ort} değerleri 66

Tablo 19: LAD için tüm hastaların D_{maks} ve D_{ort} değerleri 66

Tablo 20: Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında LAD için D_{maks} ve D_{ort} ait p değerleri. 67

Tablo 21: Tüm hastalara ait MU değerleri 68

Tablo 22: Tüm hastalara ait ortalama MU değerleri 68

Tablo 23: Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında tedavi süresine (MU) ait p değerleri. . 69

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Sagittal Meme Kesiti 9

Şekil 2: Aksilla Anatomisi 10

Şekil 3: Aksilla Lenf Nodları 10

Şekil 4: Bir "veri kayıt formu" örneği 40

Şekil 5: 3BKRT izosentrik planındaki PTV' nin transvers kesitteki doz dağılımları 43

Şekil 6: FIF planındaki PTV' nin transvers kesitteki doz dağılımları 44

Şekil 7: YART planındaki PTV' nin transvers kesitteki doz dağılımları 45

Şekil 8: PTV için farklı planlama tekniklerinden elde edilen DVH eğrisi 46

Şekil 9: Sol akciğer için farklı planlama tekniklerinden elde edilen DVH grafiği 51

Şekil 10: Kalp için farklı planlama tekniklerinden elde edilen DVH grafiği 56

Şekil 11: Karşı meme için farklı planlama tekniklerinden elde edilen DVH grafiği. 61

Şekil 12: LAD için farklı planlama tekniklerinden elde edilen DVH grafiği 65

KISALTMALAR/SEMBOLLER

2B : İki Boyutlu

3B : Üç Boyutlu

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

MKC : Meme Koruyucu Cerrahi

RT : Radyoterapi

SAD : Kaynak-Eksen Mesafeli

3BKİAT : 3 Boyutlu Konformal İzosentrik Alan Tekniği

FIF : Alan İçinde Alan (Field In Field)

YART : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy)

TPS : Tedavi Planlama Sistemi (Treatment Planning System)

BT : Bilgisayarlı Tomografi

ART : Adjuvan Radyoterapi

ICRU : International Commission on Radition Units & Measurements

GTV : Görüntülenen Tümör Volümü (Gross Tumor Volume)

CTV : Klinik Hedef Volüm (Clinical Target Volume)

PTV : Planlanan Hedef Volüm (Planning Target Volume)

MLC : Çok Yapraklı Kolimatör (Multi Leaf Collimator)

LAD : Sol İnen Koroner Arter

Gy : Gray

cGy : Centi (10^{-2}) Gray

DRR : Dijital Oluşturulmuş Radyograf (Digitally Reconstructed Radiograph)

DVH **:** Doz-Volüm Histogramı

D_{min} **:** Minimum Doz

D_{maks} **:** Maksimum Doz

D_{ort} **:** Ortalama Doz

D_2 **:** Hacmin % 2' sinin aldığı doz

D_5 **:** Hacmin % 5' inin aldığı doz

D_{50} **:** Hacmin % 50' sinin aldığı doz

D_{95} **:** Hacmin % 95' inin aldığı doz

V_5 **:** En az 5 Gy radyasyon dozu alan hacmin yüzde değeri

V_{10} **:** En az 10 Gy radyasyon dozu alan hacmin yüzde değeri

V_{20} **:** En az 20 Gy radyasyon dozu alan hacmin yüzde değeri

HI **:** Homojenite İndeks

CI **:** Konformite İndeks

TD5/5 **:** 5 yılda %5 hastada komplikasyon gelişme olasılığı

IAEA **:** International Atomic Energy Agency

MV **:** Mega (10^6) Volt

MU **:** Monitor Unit

QA **:** Kalite Güvenliği (Quality Assurance)

ÖNSÖZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Medikal Fizik Anabilim Dalı'nın kurulmasında, geliştirilmesinde başta Sayın Prof. Dr. Münir Kınay, Prof. Dr. Hatice Durak ve Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Yurt olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma ve öğrencilik hayatımı geçirdiğim DEÜ Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ailesine çok teşekkür ediyorum.

Disiplini ve bilgisiyle bana yol gösteren, ilgisiyle her adımımda bana destek olan tez danışmanım ve çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. İlknur Bilkay Görken'e yürekten teşekkür ediyorum.

Bilgisi, tecrübesi ve samimiyetiyle yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan Epik'e çok teşekkür ediyorum.

Çok kıymetli hocam, çalışma arkadaşım ve ablam Sayın Uzm. Fiz. Şeyda Kınay'a mesleki bilgi ve tecrübelerini sabırla aktardığı için çok teşekkür ediyorum.

Tez çalışmam süresince yardım ve yönlendirmesiyle çok büyük destek olan Sayın Dr. Mehmet Murat Okutan' a çok teşekkür ediyorum.

Tezimin istatistiksel değerlendirmeleri konusundaki yardımları için Sayın Prof. Dr. Hülya Ellidokuz' a çok teşekkür ediyorum.

Herşeyden önemlisi beni bu günlere getiren, her şeyi başarabileceğime inanan ve beni inandıran, sevgi ve özveri ile beni destekleyen, attığım her adımda benim yanımda olan, hep daha iyiye ulaşmamı dileyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Zeliha Deniz GÖBEL

Aralık 2013, İZMİR

ÖZET

MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL İZOSENTRİK ALAN TEKNİĞİ (3BKİAT), ALAN İÇİNDE ALAN TEKNİĞİ (FIF) VE YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ (YART) TEKNİĞİNİN DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI

Zeliha Deniz Göbel

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Medikal Fizik Anabilim Dalı, İnciraltı-İZMİR

gobeldeniz@gmail.com

Amaç: Bu çalışmada, MKC (meme koruyucu cerrahi) sonrası radyoterapi ile tedavi edilen erken evre sol meme kanserli hastaların, 3BKİAT, FIF ve YART olmak üzere üç farklı teknik ile hazırlanan planlarının doz-hacim homojenliği, doz-hacim konformalitesi, MU (monitor unit) sayısı, sol akciğer, kalp, LAD (sol inen koroner arter) ve karşı memenin aldığı dozlar açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, MKC sonrası RT (radyoterapi) uygulanmış erken evre sol meme kanserli hastalardan oluşan, meme volümü 400-650 cc arası olan (ortalama 520 cc) 12 kişilik hasta grubu tedavi planlama sisteminden retrospektif olarak bulundu. Bu hastalara ait planlama amacıyla çekilmiş bilgisayarlı tomografi (BT) verileri kullanılarak Oncentra Masterplan® tedavi planlama sistemi ile hastaların üç farklı teknikteki sanal tedavi planları oluşturuldu: 3BKİAT, FIF ve YART tekniği. PTV' ye (planlanan hedef hacim) 50 Gy/25 fraksiyon toplam doz tanımlandı. Tüm tedavi planları PTV' yi kapsayacak şekilde tanımlanan dozun %95' ine normalize edildi ve inhomojenite düzeltmeleri yapıldı. Planlar, planlanan hedef hacim (PTV), aynı taraf akciğer, kalp, LAD ve karşı meme için doz dağılımları ve doz volüm histogramları (DVH) kullanılarak karşılaştırıldı. Elde edilen veriler SPSS 15.0

istatistiksel analiz programı ile Friedman ve Wilcoxon signed rank test kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Tüm hasta grubu için ortalama sol meme hacmi 520 cc (400-650 cc hacim aralığında) idi. Erken evre meme kanserinin tedavisinde YART tekniği ile 3B konformal izosentrik ve FIF tekniklerine kıyasla, PTV' de anlamlı olarak daha iyi doz konformalitesi ve doz homojenitesi elde edildi (p değerleri her biri için <0.05). YART tekniği; 3BKİAT ve FIF' e kıyasla PTV doz homojenitesini 0.22 ve 0.16 geliştirmiştir. YART tekniği aynı zamanda; 3BKİAT ve FIF' e kıyasla PTV doz konformalitesini 0.13 ve 0.06 geliştirmiştir. Fakat YART tekniğinde, 3BKİAT ve FIF tekniklerine kıyasla, riskli organ dozları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. FIF tekniğinde, 3BKİAT ve YART tekniklerine kıyasla, sol akciğer, kalp, LAD ve karşı meme için anlamlı olarak daha düşük dozlar elde edildi (p<0.05). FIF tekniğinde ayrıca diğer tekniklere kıyasla MU sayısı anlamlı olarak daha düşüktür (p<0.05). FIF tekniği; 3BKİAT ve FIF' e kıyasla MU sayısını 0.37 ve 0.65 azaltmıştır.

Sonuç: Adjuvan meme radyoterapisi için FIF tekniği, 3BKİAT ve YART tekniklerine kıyasla, riskli organlarda anlamlı olarak daha düşük dozlar elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Aynı zamanda özellikle genç meme kanseri hastalarında, tedavi için gerekli olan düşük monitor unit sayısı ve düşük ikincil malignite riskini dikkate alarak FIF tekniği, 3BKİAT ve YART tekniklerine kıyasla tercih edilmiştir. Fakat özellikle komorbid hastalıkları olan, yüksek kardiyak riski olan veya akciğer kapasitesi sınırlı olan yaşlı meme kanseri hastalarında, riskli organlarda 25 Gy ve üzeri dozları azalttığını dikkate alarak YART tekniği 3BKİAT ve FIF tekniklerine kıyasla tercih edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Sol meme kanseri, meme radyoterapisi, 3 boyutlu konformal radyoterapi, alan içinde alan tekniği, yoğunluk ayarlı radyoterapi.

ABSTRACT

DOSIMETRIC COMPARISON OF THREE DIMENSIONAL CONFORMAL ISOCENTRIC TECHNIQUE (3DCIFT), FIELD IN FIELD (FIF) TECHNIQUE AND INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY (IMRT) TECHNIQUES FOR TREATMENT OF BREAST CANCER

Zeliha Deniz Göbel

Dokuz Eylül University Institute of Health Sciences

Medical Physics Department, İnciraltı-İZMİR

gobeldeniz@gmail.com

Objective: The aim of this study was to compare 3DCIFT, FIF and IMRT in three different technical plans in terms of dose-volume homogeneity, dose-volume conformality, the number of MU's (monitor unit), left lung, heart, LAD (left anterior descending artery) and contralateral breast considering the doses in the early stage left breast cancer patients who had been treated with radiotherapy after BCS (breast conserving surgery).

Materials and Methods: In this study, a group of 12 patients with early stage breast cancer treated with RT (radiotherapy) after BCS was found from the treatment planning system retrospectively. It made for planning purposes of the patients using computed tomography (CT) data of patients with Oncentra Masterplan® treatment planning system was created three different virtual treatment plans: 3D conformal isocentric, field in field and intensity modulated radiotherapy technique. The total prescribed dose to PTV (planning target volume) for all plans was 50 Gy/25 fractions. All treatment plans were normalized at 95% of the prescribed dose covered the entire PTV and used inhomogeneity corrections. Plans were compared using dose distribution and DVH (dose volume histogram) for the planning target volume (PTV), ipsilateral lung, heart, LAD and contralateral breast. The obtained data were analyzed with SPSS 15.0 statistical analysis software using Friedman and Wilcoxon signed rank test.

Results: For the entire patient group, the mean left breast volume was 520 cc (in the 400-650 volume range). In the treatment of early stage breast cancer, with IMRT technique, compared to 3D conformal isocentric and FIF, significantly better dose homogeneity and dose conformality were obtained in the PTV (p values were <0.05 for each). IMRT technique improved the PTV dose homogeneity by 0.22 and 0.16 when compared to 3DCIFT and FIF technique. IMRT technique also improved the PTV dose conformality by 0.13 and 0.06 when compared to 3BCIFT and FIF technique. But in IMRT technique, compared to 3D conformal isocentric and FIF, significantly higher doses were found in the organs at risk. In FIF technique, compared to 3D conformal isocentric and IMRT, significantly lower doses for left lung, heart, LAD and contralateral breast were obtained ($p<0.05$). Compared to other techniques, the monitor unit counts were also significantly lower with the FIF technique ($p<0.05$). FIF technique decreased MU counts by 0.37 and 0.65 when compared to 3DCIFT and FIF technique.

Conclusion: The FIF technique, compared to 3D conformal isocentric and IMRT, for adjuvant breast radiotherapy enables significantly lower doses in the organs at risk. Also especially for young breast cancer patients, considering the decreased MU's needed for treatment and decreased risk of secondary malignancies, the FIF technique is preferred over 3D conformal isocentric and IMRT techniques. But especially for old breast cancer patients; who have comorbid diseases, high cardiac risk or limited lung capacity, considering the decreased OAR volumes receiving $\geq$ 25 Gy, the IMRT technique is preferred over 3DCIFT and FIF techniques.

Key Words: Left sided breast cancer, breast radiotherapy, three dimensional conformal radiotherapy, field in field technique, intensity-modulated radiotherapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada üçüncü sıklıkla rastlanan kanserdir ve kadınlarda en sık görülen solid tümördür. Kadınlarda görülen malign tümörlerin %23' ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %14' ünden sorumludur [1]. 40-59 yaş kadın ölümlerinin ana nedeni olup, kanser nedenli ölüm sıralamasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Ülkemizde kadınlarda en sık meme kanseri görülmektedir. Sağlık Bakanlığı 2010 yılı verilerine göre kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı her 100.000 kadında 41.6' dır [2]. Meme kanseri görülme sıklığında artış olmakla birlikte, erken tanı ve tedavi modalitelerindeki gelişmeler sayesinde mortalite oranlarında düşüş görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde erken tanı için yapılan tarama mamografilerinin sonucunda, daha etkin kemoterapi (KT) rejimleri ve daha etkin radyoterapi (RT) yöntemleri uygulanması ile 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesinde %35' e varan azalma sağlanmıştır [3].

Meme kanserinde RT, adjuvan tedavi olarak önemli bir yer tutmaktadır. MKC ya da mastektomi sonrası yapılan RT 'nin, lokal kontrolü artırarak genel sağkalımı uzattığı yapılan randomize çalışmalarda bildirilmektedir [4,5]. MKC' ye eklenen RT' nin tedaviye katkısını inceleyen randomize çalışmalarda bir tedavi kolunu sadece MKC oluştururken, diğer tedavi kolunda MKC sonrası RT oluşturmuştur. Adjuvan RT (ART) uygulanması ile tüm hastalarda meme içi nüks oranının anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir [6,7,8,9].

Radyoterapinin amacı, normal dokuda minimum radyasyon hasarı ile tümörlü dokuya maksimum radyasyon dozunu vermektir. Bu amaç doğrultusunda tümörün hacmi ve yerleşimine göre en uygun teknikle, en uygun tedavi planı oluşturulmaktadır. Memenin anatomik yapısı nedeniyle uygulanan dozun hedef içi dağılımı farklılıklar göstermektedir. Kritik organ ve dokularda ise RT sonrası pek çok değişiklik meydana gelmektedir. Meme ışınlaması sırasında kalp ve akciğer tedavi alanı içine girmekte olup bir miktar doz almaktadır. Yüksek dozlarda radyasyon akciğerlerde fibrozise ve pnömoni' ye (pnoumonia) yol açmaktadır [10,11]. Kalbin yüksek dozda radyasyona maruz kalması sonucu kalp kası ve kalbi besleyen damarlarda hasar görülebilmektedir. Özellikle sol memesi ışınlanan olgularda yüksek doz radyasyon uygulanması sonucu kalp kasında miyokardit, damarlarda ise endarterit sonucu tıkanıklık ve buna bağlı miyokart enfarktüsü gelişebilmektedir. Aynı zamanda endokart etkilenmesine bağlı endokardit, perikart etkilenmesine bağlı olarak sıklıkla

perikardit, perikardiyal efüzyon, perikard adezyonları ve fibrozis oluşmaktadır [12,13,14,15]. Sol meme RT' sinde özellikle mammaria interna lenf nodu ışınlanan hastalarda sol inen koroner arterin (LAD) maruz kaldığı doz artmaktadır. Cuzick ve ark.' nın yaptığı uzun dönem izlem çalışmasında kardiak toksisite; mammaria interna RT' si, RT tekniği ve antrasiklin bazlı KT kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmaya dahil edilen eski tekniklerle yapılan meme ışınlamalarında kardiyak dozların yüksekliğine bağlı olarak hastalar hastalık dışı nedenle kaybedilmişlerdir [4]. Taylor ve ark.' nın çalışmasında sol memesi ışınlanan hastalarda anatomik olarak sol memeye ve mammaria interna lenf noduna yakın olduğu için LAD dozunun, sağ memesi ışınlanan hastalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir [14]. Karşı memede ise ikincil kanser riski artabilmektedir. Hasarın derecesi ve yaygınlığı radyasyonun dozuna bağlıdır [16,17].

Meme kanseri tedavisinde meme dokusuna reçete edilen maksimum ve kritik organlara minimum dozun verilmesini sağlamak için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Günümüzde en sık kullanılan teknikler 3BKİAT, FIF ve YART teknikleridir. Bire bir hedef ve normal doku dozlarını karşılaştırmadan hangi RT tekniğinin daha uygun olduğunu belirleyebilmek mümkün değildir. Tedavi planlamada hedef her zaman tümör dokusunun tanımlanan dozun en az %95' ini almasını, sağlıklı dokuların ise minimum dozu almasını sağlayabilmektir. Tedavi planları sanal ortamda izodoz eğrileri ve doz hacim histogramları (DVH) kullanılarak doğrudan karşılaştırılabilir. Ayrıca planların nicel karşılaştırmaları hedef hacimdeki doz homojenliği indeksi (HI) hesaplanarak yapılabilmektedir. Doz dağılımının izodoz eğrileri şeklinde gösterimi sadece uniform doz, yüksek doz ya da düşük doz bölgelerini göstermek için değil aynı zamanda anatomik yerleşimlerini ve yayılımlarını göstermek için de kullanışlıdır. DVH ise sadece ne kadarlık hacmin ne kadar doz aldığına ilişkin nicel bilgiyi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda ilgili anatomik yapıların her biri için tek bir eğride tüm doz dağılımı özetler. Bu nedenle DVH, verilen bir planı değerlendirmek ve rakip planları karşılaştırmak için oldukça iyi bir araçtır [18]. Bu anlamda yapılması planlanan bu tez çalışması ile; MKC sonrası RT planlanan sol meme kanserli hastaların, üç farklı teknik ile hazırlanan sanal planları, doz-hacim homojenliği, karşı meme, kalp, LAD ve sol akciğerin aldığı dozlar göz önünde bulundurularak değerlendirilecek sağlıklı dokuların aldığı radyasyon doz düzeylerinin tehlikeli boyutlarda olup olmadığı saptanacaktır. Bu değerlendirme sonucunda meme dokusu en uygun doz ile sarılırken (%95 volüm dozun %95' ini alacak

şekilde) normal dokuların aldığı radyasyon doz düzeyleri karşılaştırılacak ve minimum dozu sağlayacak tedavi tekniği ideal teknik olarak belirlenecektir.

Ayrıca, bu çalışmadan elde edilecek sonuçlara göre uygun RT tekniği seçildiğinde meme dokusunda homojen maksimum ve normal dokuda minimum dozlar elde edilmesi ile tümör kontrol olasılığı artarken, normal doku yan etkilerinin azalmasına bağlı olarak yaşam kalitesi artabileceği tahmin edilebilir.

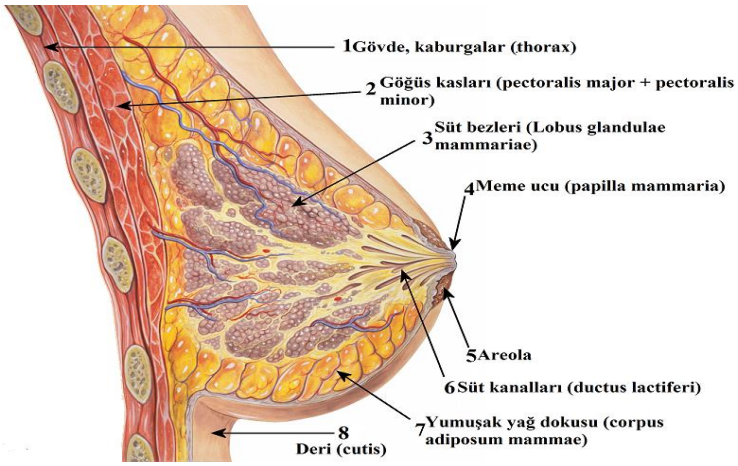
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

Meme süt üretimi gibi özel bir görevi olan modifiye bir apokrin ter bezidir. Ortalama bir meme laktasyon dışında 150-400 g ağırlığında, 10-12 cm çapındadır. Kalınlığı orta kısımda 5-7 cm' dir. Laktasyonda ağırlığı 500 gramın üzerine çıkar [19]. Meme dokusunun gerçek fonksiyonu, laktasyon yani süt sekresyonudur. İnsanlarda meme dokusu meme bezlerinin yanı sıra yağ (büyüklüğü oluşturan asıl komponent) ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Meme bezleri subkutan olarak anterior ve lateral torasik duvarda lokalizedir. Her meme her birinde birçok lobül bulunan 15-20 lobtan oluşmaktadır (Şekil 1). Memenin apeksindeki meme başını çevreleyen pigmentli alana "areola" denmektedir.

Meme pektoral fasyanın önünde lokalizedir ve normalde submammaryan bir alanla pektoral fasyadan ayrılmaktadır (Şekil 1). Bu alanın varlığı, pektoral fasyanın altında bulunan pektoralis majör, serratus anterior ve eksternal oblik kas gruplarıyla ilişkili olarak memenin rahat mobilitesini sağlamaktadır. Meme laterale doğru, sternumun lateral kenarından orta koltukaltı çizgisine kadar ve yukarıdan aşağıya doğru 2. kottan 6. kota kadar uzanmaktadır. "Spence'in kuyruğu" adı verilen meme kuyruk bölümü koltukaltına dek uzanmaktadır [20].

Meme anatomisi Şekil 1'deki gibidir :

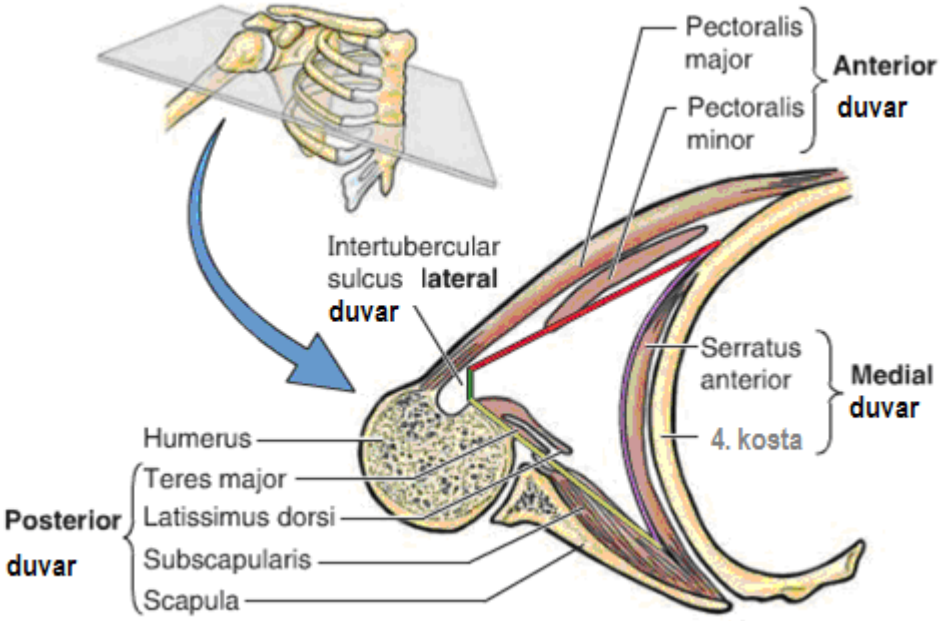


[1]**Şekil 1.** Sagittal Meme Kesiti.

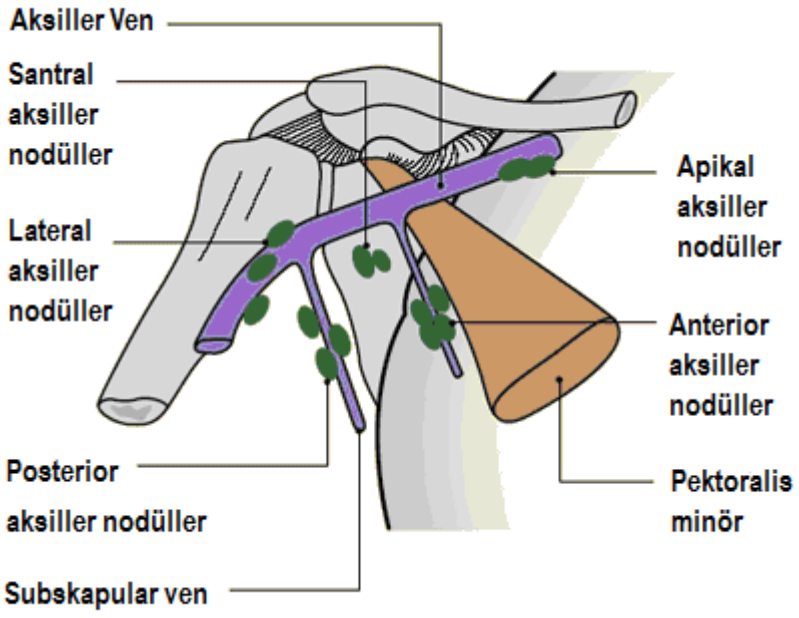
Aksilla

Aksilla, torasik duvar ile üst ekstremite arasındaki piramitsel boşluktur. Aksiller çukurun medial duvarını serratus anterior, kaburgalar ve interkostal kaslar; lateralini ise humerus başında bulunan intertubercular sulcus oluşturur (coracobrachialis ile, biceps brachii kasının kısa kolu aksillanın içindeki yapılardandır). Aksillada, aksiller arter-ven, brakial pleksus, lenf nodları ve yağ dokusu bulunur [21]. Aksilla anatomisi şekil 2 ve şekil 3' te gösterilmektedir.

[1] Medical Illustrations by Patrick Lynch, generated for multimedia teaching projects by the Yale University School of Medicine, Center for Advanced Instructional Media, 1987-2000.



[2]**Şekil 2.** Aksilla Anatomisi.



[3]**Şekil 3. Aksilla Lenf Nodları.**

[2] http://www.frca.co.uk, 27 Haziran 2013.

[3] http://www.medicinepublishing.com/, 27 Haziran 2013.

2.2. Meme Kanserinde Evreleme

Evreleme, hastalığın yerleşim yerine, nerelere yayıldığına ya da vücutta diğer organların etkilenip etkilenmediğine göre yapılan gruplara ayırma işlemidir. Evreleme, hasta için en uygun olan tedavi metodunun seçilmesi ve hastalığın seyrinin (prognozunun) tahmin edilmesinde en güvenilir yöntemdir. Farklı tip kanserler için farklı evre tanımlamaları vardır [22].

Günümüzdeki çeşitli evreleme sistemlerinden en yaygın olarak kullanılanı AJCC (American Joint Commite on Cancer) ve UICC (Union International Cancer Centre) tarafından hazırlanmış TNM evreleme sistemidir. Günümüzde evrelemede en son 2009 yılında yayınlanan 7. versiyon kullanılmaktadır. TNM: T (tümör), N (lenf nodu) ve M (metastaz) kısaltmasıdır. T, N,M sonuçları birleştirilerek kanserin evresi belirlenir. Evre Romen rakamlarıyla 1'den 4'e (I, II, III, IV) kadar yazılır [23,24].

2.3. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi

TNM sınıflandırılmasına göre invaziv meme kanserlerinin erken evresini evre I ve IIIA oluşturmaktadır. Günümüzde erken evre meme kanserinin primer tedavisi cerrahidir [25,26]. Cerrahinin tipi, hastalığın evresi ve tümörün histopatolojik özelliklerine göre hastaya ek tedaviler (adjuvan) uygulamak gerekir. Adjuvan tedaviler lokal veya sistemik olarak uygulanabilir. Lokal adjuvan tedavi radyoterapi iken, sistemik tedaviler; kemoterapi, hormonoterapi ve hedeflenmiş biyolojik ajanlardan oluşmaktadır. Lokal veya sistemik tedavilere gerek duyulması ve bunların seçimi, prognostik ve prediktif faktörlere bağlıdır. Bunlar arasında primer tümörün histopatolojik özellikleri (tümör histolojisi, tümör derecesi, hormon reseptör durumu, HER2-neu düzeyi, Ki-67 değeri) aksiler lenf nodu tutulumu, yaşı ve menopoz durumu yer alır [27].

Meme kanseri cerrahisi mastektomi ve meme koruyucu cerrahi olarak ikiye ayrılır. Meme kanserinin lokal tedavisinde modern cerrahinin temelleri, Halsted tarafından 1884 yılında yapılan radikal mastektomi ile atılmıştır. Radikal mastektominin yerel ve bölgesel

kontrolde etkili olmasına rağmen ciddi fiziksel bozukluklara ve morbiditeye sebep olması böylesi geniş cerrahilerin sorgulanmasına sebep olmuştur. Sonraki dönemlerde kozmetik ve fonksiyonel açıdan çok geniş olan bu cerrahi girişimler bırakılmış ve yerine pektoral kasın korunduğu modifiye radikal mastektomi uygulamasına geçilmiştir. NSABP B-06 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), EORTC (European Organization For Research and Treatment of Cancer) ve diğer randomize çalışmalar, geniş tümör eksizyonu artı aksilla disseksiyonu ve ART' nin lokal kontrol ve sağkalım açısından modifiye radikal mastektomiye eşdeğer olduğunu göstermiştir. Aynı lokal kontrol ve sağkalım oranının yanı sıra memenin korunması ile hastalarda kozmetik sonuç ve beden algısı da olumlu yönde etkilenmektedir. Bu nedenle erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi tercih edilen bir tedavi olmuştur. T1 ve küçük T2 (<3cm) tümörü olan hastalar MKC için uygun adaydır. Birbirinden uzak yerleşimli ve çok odaklı tümörler MKC için uygun değildir ve tercih mastektomi olmaktadır. Günümüzde standart yaklaşım, invaziv olmayan ve erken evre invaziv meme kanserlerinin tedavisinde MKC+RT uygulanmasıdır [7,25,28,29].

Meme radyoterapisinin ise belirli problemleri vardır. Bu problemler aşağıdaki gibidir:

- Hedef geniş bir alandır ve solid değildir. Meme dokusu hareketlidir, yer değiştirebilir,
- Hedef yerleşimi tümör karakteristiğine ve hastaya göre değişiklik gösterir,
- Hedef şekli çok karmaşıktır, bölgesel lenf nodu ışınlaması gerektirebilir,
- Hedef konkav yapılı olup; radyasyondan korunması gereken kalp ve akciğerle çevrilidir,
- Toraks duvarının yapısı hastadan hastaya değişiklik gösterir,
- Tedavi sırasında riskli organlar ve hedef hacim, solunum hareketinden dolayı yer değiştirebilir,
- Karşı meme radyasyondan korunmalıdır.

Meme radyoterapisi tüm bu problemler göz önüne alınarak uygulanmalıdır [30].

2.3.1. Erken Evre Meme Kanserinde MKC Sonrası Radyoterapinin Rolü

Erken evre meme kanserli olgularda standart tedavi yaklaşımı MKC' dir. Organın korunması ve elde edilen kozmetik sonuç ve beden algısı şüphesiz hastanın yaşam kalitesini artırmaktadır [28]. MKC sonrası hastaların radyoterapi uygulanmaksızın takip edildikleri ya da radyoterapi kollarına randomize edildikleri çok hasta sayılı randomize çalışmaların uzun süreli sonuçları yayınlanmış olup bu çalışmaların sonucunda sistemik tedaviye rağmen radyoterapinin lokal yinelemeleri %75 oranında azalttığı ortaya konmuştur [31,32,33,34]. Bu konuda yapılmış randomize çalışmalar teker teker ele alındığında postoperatif radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında lokal kontrol açısından radyoterapi lehine anlamlı farklılık saptanmış, bu da sağkalım artışına neden olmuştur. EBCTCG' nin (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) 2005 yılında yayınladığı metaanalizde, 9933 kadın hastada adjuvan radyoterapi, ganglion metastazlı olanlarda yerel bölgesel nüksleri 15 yılda %29' dan %15' e indirdiği bildirilmiştir. Bu yarar 15 yılda meme kanseri mortalitesini %5 azaltmaktadır [35]. Yine EBCTCG' nin 2010 yılında yayınladığı metaanalizde, 10801 kadın hastada adjuvan radyoterapi, lenf nodu pozitif olanlarda yerel bölgesel nüksleri 15 yılda %63.7' den %42.5' e indirdiği bildirilmiştir. Bu yarar 15 yılda meme kanseri mortalitesini %8.5 azaltmaktadır [36]. Bu analizlere göre meme kanserinde her dört lokal yineleme azalımı gösteren olguların birinde genel sağkalımın da arttığı gösterilmiştir ve sağkalım farkı 15 yıl sonrasında daha belirgindir. Bu durumda MKC uygulanmış olgularda postoperatif radyoterapi mutlaka uygulanmalıdır. Lokal kontrol oranları yineleme üzerindeki farklı prognostik faktörlere de bağlı olarak radyoterapi ile %90' lar civarındadır.

Meme koruyucu cerrahi sonrası aksiller lenf nodu metastazı yapmamış olgularda genel uygulama tüm memeye toplam 45-50 Gy dozun konvansiyonel fraksiyonasyon ile (1.8-2 Gy / fraksiyon / gün toplam 5-6 haftada) uygulanmasıdır. *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*' ın 10 yıllık takip sonuçlarının yayınlandığı randomize çalışmada tümör yatağına 10-16 Gy (Gray) ek dozun rolü irdelenmiş ve tüm yaş gruplarında ek dozun lokal kontrolü artırdığı gösterilmiştir. Ek doz uygulaması için foton, elektron ya da brakiterapi yöntemleri kullanılabilir. Bu üç yöntem arasında lokal kontrol ve kozmetik sonuç açısından belirli bir farklılık bulunmamakla birlikte, günümüzde uygulama kolaylığı açısından en sık olarak elektron ya da elektron-foton kombinasyonları tercih edilmektedir [31,37,38].

2.3.2. Radyoterapi Yöntemleri

Erken evre meme kanserinin tedavisinde eksternal RT kullanılmaktadır. Eksternal RT teknikleri altıya ayrılmaktadır:

- 3 boyutlu konformal radyoterapi
- Inverse planlama YART
- Forward planlama YART (FIF)
- Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi
- Parsiyel meme ışınlaması
- Tomoterapi ile YART

2.3.3. Tedavi Planlama Basamakları

Eksternal radyoterapi uygulanabilmesi için hastanın BT verisi, tedavi planlama yazılımı, tedavi doğrulama sistemleri, hedef ve normal dokuların tanımlanması, tedavi planlaması, tedavi planlamasının geliştirilmesi ve veri transferi gereklidir.

Üç boyutlu tedavi planlama cihazlarının yaygınlaşması ile birçok klinikte sanal simülasyon yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde hasta ilk olarak tedavi pozisyonunda hazırlanır ve immobilize edilir (hareketsizliği sağlanır). Meme sınırları belirlenir ve radyoopak maddeler ile işaretlenir. İyi bir üç boyutlu rekonstrüksiyon sağlamak amacıyla aynı pozisyonda tedavi bölgesi tomografi cihazıyla 3-5 mm' lik kesitlerle taranır ve bu kesitler planlama bilgisayarına aktarılır [39]. Riskli organların volümleri ve hedef volümler radyasyon onkoloğu tarafından konturlanır. Konturlama işlemi yapılırken tedavi volümlerinin doğru belirlenmesi, net ve iyi tanımlanmış hacim parametreleri olması önemlidir.

Hacim Tanımlamaları;

- Tedaviyi tanımlama,
- Tedaviyi kaydetme,
- Tedaviyi raporlama için gereklidir.

Hedef volümler tanımlanırken CTV (klinik hedef hacim) ve PTV cildi yüksek dozdan korumak için 0,5 cm hasta konturundan içeri çekilir. Hedef hacim; hasta hareketlerini ve set-

up belirsizliğini gözeterek posteriordan 7-10 mm marj verilmiş tüm memeyi içermelidir. Bilgisayar kesitleri üzerinden üç boyutlu planlama yapılırken tek izomerkezden alanları ışınlamak pratik ve güvenli olmaktadır. Eğer planlama sonunda çok fazla akciğer ve kalp volümünün ışınlandığı gözlenirse gantry açıları ve diğer parametreler değiştirilerek istenilen sonuca ulaşılıncaya kadar planlama tekrar edilebilir. Doz homojenitesini sağlayabilmek için de 15-30-45-60 derecelik *wedge*ler kullanılabilir. Planlama tamamlandıktan sonra hasta tedaviye alınır. Tedavi sırasında düzenli aralıklarla port filmleri çekilerek alan kontrolü sağlanır [39].

Eksternal Radyoterapide ICRU Hacim Tanımlamaları

Tedavi volümleri ve riskli organlar tanımlanırken *The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)'* ın raporları referans alınır. Bu sayede hem hedef ve hedef dışı doz dağılım belirsizliği minimuma inmekte hem de farklı merkezler arasında ortak bir dil oluşturulmaktadır.

ICRU: Radyoterapi, radyoloji ve nükleer tıpta kullanılan radyasyon birim ve ölçümleri için uluslar arası kabul edilebilir tavsiyeler geliştiren bir komisyondur. Radyoterapi için çeşitli zamanlarda sunulmuş raporları vardır (ICRU 29,50,62,83). Komisyon bu raporlarda doz-hacim kavramları ortaya koymuştur ve bu kavramları güncellemeye devam etmektedir.

1978' de yayınlanan ICRU 29' a göre tedavi planlaması için tanımlanan hacim *"Hedef Hacim"*dir.

1993' te yayınlanan ICRU 50 ve 1999' da yayınlanan ICRU 62 raporlarına göre tanımlanan hacimler :

Görüntülenebilir Tümör Hacmi (GTV: Gross Tumor Volume)

Malign büyümenin fizik muayene ile palpe edilebilen veya görüntüleme yöntemleri ile görülebilen boyutudur. Primer tümörü, metastatik lenfadenopatiyi ve diğer metastazları içerir. GTV, malign büyümenin tümör yoğunluğunun en geniş olduğu bölümünü kapsar. Tümör çıkarılmışsa GTV tanımlanamaz. Erken evre meme kanseri için, cerrahi uygulanmış olguların volüm tanımlamasında GTV yoktur.

Klinik Hedef Hacim (CTV: Clinical Target Volume)

CTV anatomik bir kavramdır. GTV' ye fizik muayene ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan olası subklinik tümör yayılımının eklenmesiyle belirlenir. GTV etrafındaki mikroskopik uzanımları, tümöre özgü olası perivasküler, perinöral, lenfatik yayılımları içermelidir.

Planlanan Hedef Hacim (PTV: Planning Target Volume)

PTV geometrik bir kavramdır. CTV' ye organ, hasta hareketleri ve hasta set-up' ı sırasındaki olası hataların boyutunun eklenmesi ile belirlenir. Tüm bu belirsizlikleri dikkate alarak PTV, uygun demet boyutu ve yerleşimini belirlemekte kullanılır.

1999' da ICRU 50' ye ek olarak yayınlanan ICRU 62' de tedavi süresince hastaların kilo değişikliği, rektum ve mesane doluluğu, hasta hareketleri gibi nedenlerden kaynaklanan değişiklikler için CTV'ye *"İnternal Marjin (Internal Margin-IM)"* eklenerek *"İnternal Hedef Hacim (Internal Target Volume-ITV)"* tanımlanmıştır. Set-up belirsizliklerini hesaba katmak için ITV'ye bir *"Set-up Marjin (Set-up Margin-SM)"* eklenerek PTV elde edilir.

Tedavi Edilen Hacim (TV: Treated Volume)

Radyasyon onkoloğu tarafından tedavinin amacını sağlayacak gerçek tedavi şartlarında en iyi olasılıklı izodoz dağılımı içindeki hacimdir. Başka bir deyişle, bir izodoz yüzeyi tarafından tamamen sarılmış, tanımlanan tedavi dozunu alan hacimdir (Referans izodoz +%7 /- %5). İdeali tedavi edilen hacmin PTV' ye eşit olmasıdır. Ama genellikle daha geniştir.

Işınlanan Hacim (IV: Irradiated Volume)

Normal doku toleransı göz önüne alınarak ışınlanan hacimdir ki tedavi hacminden daha büyüktür. Işının direkt ve saçılarak geçtiği alandır.

Riskli Organ (OAR: Organ at Risk)

Hedef hacmin yanında veya içinde olup tedavi planlamasını ve önceden belirlenen dozu etkileyen normal dokulardır (göz, omurilik vs).

Planlanan Riskli Organ Hacmi (PRV: Planning organ at Risk Volume)

Hasta hareketiyle riskli organlar da hareket eder. Riskli organlarda beklenmedik yüksek dozları önlemek için bu organların PTV içindeki hacmi belirlenmelidir ve bu hacim PRV olarak isimlendirilir. Seri organlarda mutlaka organa sınır eklenmelidir.

Günümüzde YART tekniğinin uygulanmaya başlamasıyla yeni tanımlamalara ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla 2010 yılında ICRU 83 numaralı rapor yayınlanmıştır. Bu raporda tanımlanan hacim;

Risk Altında Kalan Hacim (RVR: Remaining volume at Risk)

Beklenmedik yüksek doz bölgelerini önlemek için tanımlanmıştır (ense, cilt, ciltaltı vb). Özellikle genç hastalarda karsinogenez gibi geç yan etkilerin öngörülebilmesi için önemlidir [40,41,42,43].

2.4. Konvansiyonel ve Modern Radyoterapi

Bilgisayar teknolojisinin henüz kullanım alanının genişlemediği ve konvansiyonel radyoterapinin yapıldığı dönemlerde sıklıkla simülatör cihazı kullanılmakta ve iki boyutlu (2B) doz planlaması yapılmaktaydı. Burada hedef hacim kavramı henüz yoktu ve tedavi alanı içinde tüm kritik organlar tedavi dozunun büyük bir bölümünü almaktaydı. Bu 2B basit radyoterapi yöntemi bilgisayar teknolojisinin radyoterapi alanında yer alması ile yerini 3B konformal radyoterapiye bırakmıştır.

Uygulama aşamasında kullanılan metotlara ve ekipmanlara dayanarak, konformal radyoterapi üç ana başlık altında sınıflandırılabilir. Bunlar radyografi ya da sınırlı BT verisi

ile tespit edilmiş radyasyon alanlarını içeren (2 Boyutlu) konvansiyonel radyoterapi; ICRU 50 ve 62 raporlarının kılavuzluğunda, BT görüntülerinden oluşturulmuş 3 Boyutlu tümör hacmi tanımlanabilen 3 boyutlu konformal radyoterapi; ve daha kompleks bir yöntem olan yoğunluk ayarlı radyoterapidir.

2.5. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

Üç boyutlu konformal radyoterapi, sadece hedef dokuyu içeren tedavi alanlarını garanti etmekle kalmaz, aynı zamanda 3 boyutlu görüntü verisi kullanarak gerçekçi izodoz dağılımı elde edilmesini sağlar. Burada amaç, hedef hacme tanımlanan dozu yüksek doğrulukla verirken kritik yapıları mümkün olduğu kadar korumaktır. Üç boyutlu konformal radyoterapi ile hedefin yakınındaki normal dokuların dozu azaltılırken, hedefe de daha homojen ve daha yüksek doz verilebilmektedir.

Üç boyutlu konformal radyoterapide, bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ile hastanın 3B' lu görüntüleri elde edilmektedir. Elde edilen bu görüntüler ile hedef hacim 3B olarak saptanmakta ve radyobiyolojik açıdan kritik olan dokuların saptanması ve korunması sağlanmaktadır. Tedavi hacimlerinin izodoz eğrisindeki değerler ve bunun yanında korunması gereken riskli organların aldığı dozlarda 3B planlama sisteminin gelişmesi ile hesaplanabilir hale gelmiştir.

Üç boyutlu tedavi planlama cihazlarının yaygınlaşması ile birçok klinikte sanal simülasyon yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde hasta ilk olarak tedavi pozisyonunda hazırlanır ve immobilize edilir (hareketsizliği sağlanır). Meme sınırları belirlenir ve radyoopak maddeler ile işaretlenir. İyi bir üç boyutlu rekonstrüksiyon sağlamak amacıyla aynı pozisyonda tedavi bölgesi tomografi cihazıyla 3-5 mm' lik kesitlerle taranır ve bu kesitler planlama bilgisayarına aktarılır. Planlama ünitesinde konvansiyonel simülatörlere ait her türlü özellik kullanılarak medial ve lateral alan girişleri, uygun gantry açıları belirlenir ve planlanan pozisyonda kalp ve akciğer volümleri hesaplanır. Sanal simülasyonun konvansiyonele göre en büyük avantajı hedef volümde lokalizasyonun kesinliği ve risk altındaki organların volümlerinin ve aldıkları dozların hesaplanabilmesidir. Bilgisayar kesitleri üzerinden üç boyutlu planlama yapılırken tek izomerkezden alanları ışınlamak pratik ve güvenli

olmaktadır. Eğer planlama sonunda çok fazla akciğer ve kalp volümünün ışınlandığı gözlenirse alan girişleri ve diğer parametreler değiştirilerek istenilen sonuca ulaşılıncaya kadar planlama tekrar edilebilir. Doz homojenitesini sağlayabilmek için de 15-30-45-60 derecelik *wedge*ler kullanılabilir. Planlama tamamlandıktan sonra hasta tedaviye alınır. Tedavi sırasında düzenli aralıklarla port filmleri çekilerek alan kontrolü sağlanır [39].

2.5.1. Üç Boyutlu Konformal İzosentrik Alan Tekniği

Üç boyutlu konformal izosentrik alan tekniğinde; 6 MV (Megavolt) X ışını enerjili yarı-huzmeler veya huzmeler kullanılır ve kaynak-eksen mesafesi (SAD) 100 cm olacak şekilde ayarlanır. Merkez kesitte sternum orta noktası, medial tanjansiyel alanın merkez kesit sınırı olarak seçilir. DRR (digitally reconstructed radiograph) görüntüleri kullanılarak tedavi alanından akciğeri, kalbi ve karşı memeyi en fazla dışlayan gantry açısı seçilir. Alan sınırları, PTV' ye 2 cm güvenlik sınırı (marj) eklenerek belirlenir. Lateral tanjansiyel alanın merkezi eksen sınırı, merkez kesitte midaksiller düzlemde olan medial tanjansiyel alana karşı gelmektedir. İzosentır PTV' nin orta noktası olarak belirlenir. Homojen doz dağılımı, her iki tanjansiyel alanda *wedge* filtreler ve doz dağılımın ayarlanması ile sağlanır. Doz, tanjansiyel alanların posterior marjininden merkez kesitte cilt yüzeyine dik mesafenin üçte ikisi kadar bir mesafeye normalize edilir. PTV' nin %95' i tanımlanan dozun en az %95' ini almalıdır. Tedavi tümör yatağına 10-16 Gy ek doz verilerek tamamlanır [44].

2.6. Alan İçinde Alan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

Meme radyoterapisinde alan içinde alan yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniği manuel olarak yapılan yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinin temeli kabul edilir. Günümüzde yoğunluk ayarlı radyoterapi yönteminde ileri planlama olarak da adlandırılmaktadır. Alan içinde alan tekniğinde tedavi volümü açık alan olarak ışınlanır, herhangi bir ışın düzenleyici (kama filtre) kullanılmaz. Tekniğin amacı; doz dağılımındaki sıcak noktaları ortadan kaldırmaktır. Bu tedavi yönteminin avantajı, 3 boyutlu tedavi yöntemlerine göre daha homojen doz sağlaması ve risk altındaki organ dozlarının daha düşük olmasına imkan tanımasıdır. Bu teknik ile elde edilmiş konformal doz dağılımları, kritik organların daha iyi

korunabilmesi ve tümöre yüksek dozlar verilebilmesi nedeni ile lokal kontrolü artırma ve yan etkileri azaltma açısından önemli avantajlar sağlamaktadır.

Alan içinde alan tekniğinde, hem hedef hacimlerde homojen doz sağlamak hem de normal doku dozlarını azaltmak için çoklu, statik, çok yapraklı kolimatör (Multi Leaf Collimator-MLC) ile şekillendirilmiş foton alanları kullanılır. Yoğunluğu ve atom numarası dokuya eşdeğer olan ve radyoterapide doku eksikliğini gidermek amacıyla cilt üzerine yerleştirilen bolus malzemesi bu teknikte kullanılabilirken blok kullanılmaz. Karşı meme dozunu artırdığı için de *wedge* filtre tercih edilmez. *Wedge* filtre kullanılmaması teknikerin tedavi odasına ikinci kere girmesine sebebiyet vermez ve hastanın tedavi masasında hareket olasılığını azalttığı gibi iş yükünü de azaltır.

Meme radyoterapisinde lokal kontrolü sağlamak için, hedef hacimlerde dozun homojen olarak dağılması gerekmektedir. ICRU 62' ye göre PTV hacminin %95-%107 doz dağılımın içinde kalması gerekir [42]. Standart *wedge*li tanjansiyel teknikte %7-%22 aralığında sıcak nokta görülmektedir. Bu sıcak noktalar genellikle memenin anterior, superior ve inferior bölümlerinde; bazen de akciğerde görülmektedir. Alan içinde alan yöntemi bu sıcak doz alanlarını kolaylıkla ortadan kaldırmayı sağlar. Bu teknikte %95-%107 aralığında homojen bir doz dağılım elde etmek için; toplam dozun %90-93' lük kısmı açık alanlarda, geriye kalan %7-10' luk kısmı oluşturulan segmentlerden verilir.

Alan içinde alan tekniğinde ilk olarak bir çift konvansiyonel açık tanjansiyel alan oluşturulur ve MLC' ler normal dokuları alanlardan ayıracak biçimde şekillendirilir. Bu düzenli ya da düzensiz açık alanlara PTV' yi %95' lik izodozun saracağı şekilde tedavi planlaması yapılır. Tekniğin püf noktası açık alanlarla aynı gantry açıları ile yeni tanjansiyel alanlar (segmentler) oluşturmaktır. Segmentler dozun % 105' inden fazlasını alan bölgeleri dışlayacak şekilde oluşturulur. Oluşan sıcak alanlar, kademeli olarak ana alanlar içine açılan ve bu sıcak bölgeleri kapatan yeni tanjansiyel alanların –segmentlerin- tedavi alanlarına eklenmesiyle azaltılır. Bu azalma ana alanlar ile alt alanlar arasında ışınların ağırlıkları optimize edilerek sağlanır. Böylece planlamadaki sıcak alanlar ortadan kaldırılarak homojen bir doz dağılımı elde edilir.

Özetle; alan içinde alan tekniğinde iş akışı aşağıdaki gibidir:

- Hastalar supin pozisyonda (eğer gerekli ise prone pozisyonda), her iki kol veya aynı taraf kol baş üzerinde iken BT masasına yatırılır ve bu tedavi pozisyonunda 5mm kesit kalınlığında BT görüntüleri alınır.
- Hedef hacimler, hassas yapılar ve riskli organlar konturlanır.
- CTV ve PTV -cildi yüksek dozdan korumak için- 0,5 cm hasta konturundan içeri çekilir.
- Hedef hacim; hasta hareketlerini ve set-up belirsizliğini gözeterek posteriordan 7-10mm marj verilmiş tüm memeyi içermelidir.
- Tanjansiyel alanlar oluşturulup hesaplama yapıldıktan sonra, hedefte oluşan sıcak noktalar kapatılır ve soğuk bölgelere yeni alanlar eklenir. Bu işlem homojen doz dağılımı elde edilene dek devam eder.

Erken evre meme kanserleri için alan içinde alan tekniği ve standart *wedge*li tanjansiyel tekniği karşılaştıran üç adet faz 3 çalışması vardır. Bunlardan biri olan Kanada çalışmasında randomize seçilen 358 erken evre meme kanserli kadın hastada alan içinde alan tekniği ve standart *wedge*li tanjansiyel teknik karşılaştırılmıştır. Alan içinde alan tekniği uygulanmış hastalarda akut cilt reaksiyonları ile ağrının azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı görülmüştür. Her üç çalışmada alan içinde alan tekniğinin standart *wedge*li tanjansiyel tekniğe göre; PTV içinde doz homojenitesini artırmasının yanı sıra akut radyasyon toksisitesini düşürdüğünü göstermektedir [45,46,47].

2.7. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

Linak tabanlı tersten planlama YART tekniği, 3BKRT' nin gelişmiş bir şekli olup, doz dağılımını şekillendirmek için akı haritaları oluşturan optimizasyon algoritmaları kullanır. Hedef için istenen doz dağılımının yanı sıra riskli organ dozlarının düşürülmesi bu teknik ile elde edilebilir.

Tersten planlama tekniğinde standart tanjansiyel alanlara ek olarak farklı gantry açılı alanlar kullanılır. Bu ek alanlar sabit gantry açılı olmalıdır. MLC hareketleri ışınlama sırasında hedefte homojen doz elde etmek için akı hareketleri oluşturur. Medikal fizikçi istenilen doz dağılımını elde etmek için enerji, gantry açıları, kolimatör açısı vb. rutin

planlama tanımlarını girer. Hedefte sıcak noktaları önlemek ve yeterli cilt dozu sağlamak için 6 MV-X ışını kullanır, hedefi karşılayan ama aynı zamanda riskli organları en iyi şekilde dışarlayan gantry açılarını seçer.

Tersten planlamada, hedef ve organlar için doz tanımlamaları ve doz tanımlamalarının öncelikleri hesaplamadan önce belirlenir. TPS, önerilen plan için bu verileri dikkate alarak hesaplama yapar ve en uygun doz dağılımını ve düzenlemelerini kullanıcıya sunar. TPS' in kullanıcıya sunduğu en uygun doz dağılımı, istenen doz dağılımına en yakın sonuçtur. Demet sayısının çok fazla olduğu YART tekniğinde, tersten tedavi planlama sistemi sayesinde, planlama yaparken deneme yanılma işlemine gerek kalmaz ve mümkün olan en *optimal çözüm* bulunur. Doz sınırlamalarında hedef için de limitler olmalıdır;

- Minimum doz tanımlanan dozun %95' inden az olmamalı,
- Tanımlanan dozun %105' ini alan hacim %14' ten az,
  %110' unu alan hacim %5' ten az,
  %115' ini alan hacim %1' den az olmalıdır [48].

Dikkat edilecek bir diğer nokta da hesaplama algoritmasının, bazen gerçek değerinden daha düşük cilt dozları hesaplayabilmesi ve bu yanlış tahminin cildin yüksek dozlar almasına bağlı cilt yan etkilerine sebebiyet verebilmesidir. Bu yüzden cilt konturu PTV' den dışlanmalıdır.

Planların kalite güvenliği (QA), planın onaylanmasından sonraki aşamadır. Bu işlem için nokta doz hesabı yapacak iyon odası, YART QA fantomu ve hasta tedavi pozisyonunu alınca elektronik portal görüntüleme cihazı (EPID) kullanılır. Tedaviden hemen önce ise set-up pozisyonunun doğruluğunu kontrol etmek için kV, MV ya da cone-beam CT görüntüsü alınır.

YART, BT görüntüleri üzerine çizilen kontur tanımlarına dayanır. Tedavi planlama sistemi (TPS); hedefleri ve riskli organları sabit yapılar olarak kabul edip, hedef etrafında keskin doz gradyenti oluşturur ve riskli organları da olabildiğince korur. Bunlarla birlikte, yapılar ve organların yerleri değişebilir çünkü hastanın tedavi sırasındaki solunum hareketi

hedef ve organ konumlarını değiştirmektedir. Bu durum tedavi öncesinde göz önünde bulundurulmalı ve YART için *"nefes tutma tekniği"* bir seçenek olmalıdır. Eğer tedavi süresince planlamadaki hedef ve organ konturlarının pozisyonları eşleşmezse YART' tan kaynaklanan keskin doz gradyentleri bir dezavantaj olabilir. Bundan dolayı hasta set-up' ı ve immobilizasyonu YART için kritik önem taşır. İstenmeyen hasta hareketlerini önlemek için de hastanın tedavi pozisyonunda konforu zorunludur. Ayrıca hasta ile uyumlu çalışmak da YART için anahtar faktördür.

Özetle; tersten planlama YART tekniğinin adımları;

a. Doğru set-up,

Hastalar supin pozisyonda (eğer gerekli ise prone pozisyonda), her iki kol veya aynı taraf kol baş üzerinde iken BT masasına yatırılır ve bu tedavi pozisyonunda 5mm kesit kalınlığında BT görüntüleri alınır.

b. BT görüntülerinin TPS' ne aktarılması,

c. Hedef ve organların görüntüler üzerine konturlanması,

Hedef hacimler, hassas yapılar ve riskli organlar konturlanır. CTV ve PTV -cildi yüksek dozdan korumak için- 0,5 cm hasta konturundan içeri çekilir. Hedef hacim; hasta hareketlerini ve set-up belirsizliğini gözeterek posteriordan 7-10 mm marj verilmiş tüm memeyi içermelidir.

d. Işın yerleştirimi,

Standart tanjansiyel alanlara ek olarak farklı gantry açılı alanlar kullanılır (4-5-6-7 alan veya daha fazla)

e. TPS' ye hedef ve organlar için doz limitlerinin tanımlanması,

Hedef hacim ve normal dokular için geçerli olacak maksimum, minimum ve ortalama dozlar, limit hacimler, dokuların planlamadaki öncelikleri bilgisayarlı planlama sistemine tanıtılır.

f. Optimizasyon,

Öngörülen doz limitlerine göre TPS en optimal doz dağılımını sunar.

g. Gerekirse ışın yerleşiminin değiştirilmesi,

Optimizasyon işlemi sonrası TPS' nin sunduğu optimum doz dağılım istenen doz dağılıma yakın değilse sorunun çözümü aranır. Işın açılarının yerleri gerekirse değiştirilir.

h. Doz hesaplama işlemi,

Optimizasyon işlemi sonrası TPS' nin sunduğu optimum doz dağılım istenen doz dağılıma yakın ise doz hesaplatılır.

i. Planın onaylanması,

Radyasyon onkoloğu ile birlikte hedef hacmin ve riskli organların aldığı dozlar değerlendirilir, istenilen doz dağılımına uygun olduğu görülüp plan onaylanır.

j. Onaylanan planın nitelik temininin yapılması,

Planların kalite güvenliği (QA), planın onaylanmasından sonraki aşamadır. Bu işlem için nokta doz hesabı yapacak iyon odası, YART QA fantomu ve hasta tedavi pozisyonunu alınca elektronik portal görüntüleme cihazı (EPID) kullanılır.

k. Onaylanan planın tedavi cihazlarına transferi ve set-up işlemidir.

Onaylanan plan tedavi cihazına gönderilir. Tedaviden hemen önce ise set-up pozisyonunun doğruluğunu kontrol etmek için kV, MV ya da cone-beam BT görüntüsü alınır [48,49].

2.7.1. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Teknikleri

Teknolojinin gelişmesi ile birlikte YART teknikleri de artmaktadır. Kullanılan YART tekniği klinikte kullanılan lineer hızlandırıcı modeline göre değişebilir. YART teknikleri statik YART (step and shoot) ve dinamik YART (sliding window) olarak ikiye ayrılır [49].

2.7.1.1. Dur ve Işınla (*Step and Shoot*) Tekniği

Bu teknikte tedavide kullanılan her bir alan *uniform* demet şiddetine sahip küçük alt alanlardan (*segment*) oluşur. *Segment*ler MLC' ler ile şekillendirilir. Şekillendirilen her bir *segment* için doz verilir. Doz tamamlanınca ışınlama durur. MLC' ler hareket ederek aynı alandaki farklı *segment*i oluşturur sonrasında tekrar ışınlama yapılır. Bu işlem bütün tedavi alanlarındaki *segment*ler sona erene kadar devam eder. Bu yöntemde her bir sabit *segment*in doz dağılımı ayrı ayrı ölçülebileceği için bu sistemin doğruluğunun kanıtlanması daha kolaydır [49].

2.7.1.2. Dinamik YART (*Sliding Window*) Tekniği

Bu teknikte lifler ışınlama süresince farklı hızlarda ardışık olarak hareket ederler. Her bir lif çifti bir boyutlu ayarlamayı tanımlamakta olup bu bir boyutlu ayarlama lif çiftleri arasında farklılık gösterebilir. Bununla birlikte kavram olarak tüm lif çiftleri birlikte hareket ederek iki boyutlu şiddet ayarlaması yaratırlar ve bu şekilde şiddeti değiştirilmiş ışın demeti oluşur. Lifler arası açıklık süresi, alanda farklı akı şiddetleri oluşturacak şekilde kullanılan algoritma tarafından ayarlanır. Bu metot aynı zamanda *Sliding Window* tekniği olarak da adlandırılmaktadır.

Dinamik YART' ta kullanılacak lifler motorla hareket etmeli ve saniyede 2 cm' den fazla hareket edebilecek bir hıza sahip olmalıdır. Lif hareketleri bilgisayar kontrollü olup pozisyonları doğrulanmalıdır [49].

2.8. Tedavi Planlarının Karşılaştırılması

Karşılaştırma yapmadan hangi radyoterapi planının daha uygun olduğunu belirleyebilmek mümkün değildir. Tedavi planlamada hedef her zaman tümör dokusunun tanımlanan dozu almasını, sağlıklı dokuların ise minimum dozu almasını sağlayabilmektir. Tedavi planları izodoz eğrileri, doz-hacim histogramları, hedef hacimdeki doz homojenliği ve doz konformalitesi kullanılarak karşılaştırılabilmektedir.

2.8.1. Doz Hacim Histogramları

İlk kez 1979' da kullanılmaya başlanan doz hacim histogramlarının (DVH) amacı üç boyutlu doz dağılımlarını iki boyutlu grafik formatına indirgemektir. Bilgisayarlı tedavi planlama sisteminin oluşturduğu üç boyutlu doz dağılımlarını dozun sarmaladığı hacimle orantılı olarak grafiğe döker. Böylece hedef hacmin ve normal dokuların aldıkları dozları değerlendirmek kolaylaşır.

Doz hacim histogramları görsel olarak iki şekilde kullanılır: diferansiyel DVH ve kümülatif DVH. Diferansiyel DVH' de doz kutuları kullanılır. Kutuların boyut aralığı örneğin

0-1 Gy, 1,001-2 Gy, 2,001-3 Gy, vb. olabilir. Diferansiyel DVH' de çubuk veya sütun yüksekliği kutu tarafından verilen bir dozu alan yapının hacmini gösterir. Kutu dozları yatay eksen boyunca, yapıların hacimleri ise (yüzde veya mutlak hacimleri) dikey eksen boyunca gösterilir.

Kümülatif (toplam) DVH' ler çoğunlukla diferansiyel DVH' den daha fazla kullanılır ve tercih edilir. Kümülatif DVH, radyoterapi planında oluşturulan tüm yapıları ve ilgili hedefleri farklı renklerle temsil ederek içermektedir. Dikey eksen, hemen hemen her zaman yüzde hacim olarak çizilir, yatay eksen ise dozu temsil eder.

2.8.2. Doz Homojenliği

Tanımlanan dozun hedefi sarıp sarmadığı PTV' nin maksimum ve minimum dozlarının yanı sıra PTV' nin %5' inin aldığı doz (D_5) ve %95' nin aldığı dozlara (D_{95}) bakılarak da değerlendirilir. D_5 burada maksimum dozu, D_{95} ise minimum dozu temsil eder. Aşağıdaki formül değerlendirildiğinde, daha düşük homojenite indeks (HI) değerlerinin hedefte daha homojen bir doz dağılımı sağladığı görülmektedir. İdeal olan ise HI değerinin 0 olmasıdır. Formüldeki D_{50} hedefin % 50' sinin aldığı dozdur [50].

$$HI = ((D_5 - D_{95}) / D_{50})$$

2.8.3. Doz Konformalitesi

ICRU 62' ye göre konformite indeks, tedavi edilen volümün, tüm PTV volümüne bölünmesiyle bulunur [42].

$$CI = \text{Tedavi edilen volüm} / \text{PTV}$$

ICRU 83' e göre ise konformite indeks, belirlenen referans doz tarafından sarılan PTV volümünün, tüm PTV volümüne bölünmesiyle bulunur. İdeal olan ise konformite indeks (CI) değerinin 1 olmasıdır. Çünkü referans dozun tüm PTV' yi sarması beklenir [43].

CI = Tanımlanan dozun % 95’ ini alan PTV volümü / PTV

2.9. Radyoterapi Toksisiteleri

Erken evre meme kanserinde MKC sonrası ART standart tedavi yaklaşımıdır. Bu hastalarda ART uygulamasına bağlı yan etkiler görülebilmektedir. Radyasyonun indüklediği komplikasyonlar erken ve geç yan etkiler olmak üzere iki gruba ayrılır. Erken yan etkiler RT sırasında veya tedaviden sonra 4-6 ay zaman diliminde ortaya çıkmaktadır. Genellikle birkaç hafta içinde tamamen iyileşirler. Geç yan etkiler ise tedaviden 4-6 ay sonra hatta yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Geç yan etkiler genellikle geri dönüşümü olmayan yan etkilerdir [51].

2.9.1. Kalp Toksisitesi

Meme radyoterapisinde kalbin yüksek dozda radyasyona maruz kalması sonucu kalp kası ve damarları hasar görebilmektedir. Özellikle sol memesi ışınlanan olgularda yüksek doz radyasyon uygulanması sonucu kalp kasında miyokardit, damarlarda ise endarterit sonucu tıkanıklık ve buna bağlı miyokart enfarktüsü gelişebilmektedir. Aynı zamanda endokart etkilenmesine bağlı endokardit, perikart etkilenmesine bağlı olarak sıklıkla perikardit, perikardiyal efüzyon, perikard adezyonları ve fibrozis oluşmaktadır [12,13,52,53]. En sık görülen kardiyak problemler ise; akut perikardit, perikardiyal efüzyon ve aritmidir. Perikart ve intimal koroner endosit’ te olan akut radyasyon hasarı miyosit iskemi ve fibrozise yol açar. Radyoterapiden sonra 10 yıl içinde kardiyak hastalıkların görülme riski artmaktadır. Perikardiumdaki hasarlar; yaygın fibröz kalınlaşması, perikardiyal adhezyonlar ve aşırı perikardiyal sıvı olarak görülmektedir. Valf (kapakçık) hasarı genellikle kalınlaşma, fibrozis, uç kısımda ve/veya valflerin yaprakçıklarında kalsifikasyon olarak gözlenir. Radyasyonun indüklediği tek bir somatik hücrenin mutasyonuyla başlayan ateroskleroz da bir monoklonal süreç (kanser gibi) kabul edilir. Bu teori düşük radyasyon dozlarıyla oluşan kardiyak hastalıkları mümkün olduğunca açıklamaktadır [51].

1980’ lerden önce, sağ memesi ışınlanan hastalara kıyasla sol memesi ışınlanan hastalarda kardiyak hasarın bariz bir şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. 1950-1970 yıllarını kapsayan EBCTC grubunun yaptığı metaanaliz sonucuna göre post-op RT yapılan yaklaşık 20000 kadını içeren 78 randomize çalışmada kardiyak mortalitede %30 artış bulunmuştur [54,55]. Bu artışa sebep olarak da günümüz tekniklerine göre modası geçmiş sayılan eski radyasyon tekniklerinin kullanılıyor olması gösterilebilir. Eski radyasyon tekniklerinde ışınlanan kalp hacmi çok daha fazladır ve kalp daha fazla doza maruz kalmıştır. Yine birçok çalışma göstermiştir ki; meme kanserli hastalarda görülen kardiyak hasarların sebebi eski RT teknikleri ve ekipmanlarıdır (fraksiyon başına yüksek dozlar, bilateral mammaria interna ışınlaması, ortovoltaj/ ^{60}Co cihazları kullanımı gibi) [51,56,57]. Teknoloji geliştikçe radyoterapide de modern tekniklerin kullanılmaya başlanması ile birlikte toplam kardiyovasküler mortalite, toplam mortalitede bir artış görülmemiştir. Daha modern yaklaşımlarda ise (daha iyi hedefleme, yüksek ışın enerjisi gibi) kardiyak hasar riskinin daha da düşük olacağı bildirilmektedir [51,58,59].

Günümüzde teknik yenilikler kalp ve koroner arterleri gereksiz ışınlamadan koruma olanağı sağlar fakat ışınlamayı takiben gelişebilecek kalp hastalığı riskini tamamen ortadan kaldırmaz. Yüksek doz hala kalbin ön duvarının küçük bir segmentine (kısmen LAD’ yi ve diğer büyük damarları içeren) verilmektedir [51,60]. Gagliardi’ nin çalışmasında kalp dozu ile geç komplikasyonlar arasında doz-cevap ilişkisi tanımlanmıştır. Kalp hacminin %20’ sinin 30 Gy üzerinde doz alması durumunda, riskin belirginleştiğini bildirmişlerdir [12]. Modern meme kanseri radyoterapi tekniklerinin güvenli olup olmadığına ilişkin oluşan endişeler nedeniyle düşük doz radyasyon maruziyetiyle bağlantılı kardiyak mortaliteler hakkında yapılan çalışmalar çoğalmaktadır. Atom bombası kazazedelerinde, kardiyak mortalite ve 0-4 Gy radyasyon dozu maruziyeti arasında kesin bir ilişki olduğu gösterilmiştir [51,61,62]. Yayınlanan birkaç çalışmada mammaria interna lenf nodlarının tedavi alanına dahil edildiği takdirde kardiyak hastalık riskinin arttığı belirtilmiştir [63,64]. Sol meme RT’ sinde özellikle mammaria interna lenf nodu ışınlanan hastalarda sol inen koroner arterin (LAD) maruz kaldığı doz artmaktadır. Cuzick ve ark.’ nın yaptığı uzun dönem izlem çalışmasında kardiak toksisite; mammaria interna RT’ si, RT tekniği ve antrasiklin bazlı KT kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Bu analizde eski tekniklerle yapılan meme ışınlamalarında kardiyak dozların yüksekliğine bağlı olarak hastalar hastalık dışı nedenle (kardiyak ölüm) kaybedilmişlerdir [4].

Taylor ve ark.' nın çalışmasında sol memesi ışınlanan hastalarda anatomik olarak sol memeye yakın olduğu için LAD dozunun, sağ memesi ışınlanan hastalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir [14]. Üç Boyutlu Konformal veya YART teknikleri ile kalbi radyasyonda koruma olanağı da doğmuştur. YART özellikle sol meme tümörlerinde kardiyak morbidite riskini %50 önleyebilmektedir [65]. Fakat yeni tekniklerde de kalbin yüksek doz alan volümü azaltıldığında, düşük doz alan volümü artmaktadır. Bununla birlikte potansiyel kardiyotoksisite ve düşük doz radyasyon sebepli ikincil kanser riski dikkati çekmektedir [66].

Meme radyoterapisi sırasında ve sonrasında kardiyak morbiditeyi etkileyen faktörler; ışınlanan kalp hacminin büyüklüğü, toplam radyasyon dozu, fraksiyonasyon, kardiyotoksik kemoterapi kullanımıdır [51]. Buna rağmen yapılan eski randomize çalışmalarda sol meme ışınlamasının hipertansiyon, yüksek kolesterol, obezite, aile öyküsü gibi diğer risk faktörlerine kıyasla kardiyak hastalık riskine çok daha az bir katkısı olduğu belirtilmektedir [59]. Kardiyak toksisitenin radyoterapinin geç yan etkilerinden olduğu bilinmektedir. Kardiyak mortalite radyoterapiden 10-15 yıl sonra görülmektedir ama RT' den 4-5 yıl sonra da iskemik kalp hastalığı mortalitesi bildirilmektedir [67].

Modern teknikler ile yapılan meme ışınlaması çalışmalarnda takip süreleri kısadır. Kısa takip süreli bu çalışmalara dayanarak modern tekniklerin güvenliği konusunda yorum yapmak zordur. Sonuç olarak meme radyoterapisi uygularken kardiyak dozları minimize etmeye devam edilmeli ve uygulanan her yeni tekniğin uzun dönem etkileri araştırılmalıdır.

2.9.2. Pulmoner Toksisite

Meme kanserinin RT ile tedavisinde akciğerde oluşabilecek RT yan etkileri, erken dönemde radyasyon pnömonisi, geç dönemde ise pulmoner fibrozistir. Radyasyon pnömonisi radyoterapinin tamamlanmasından itibaren 4-12 haftada içinde görülür ve çoğu hastada 6-8 haftada kür sağlanabilir [51]. Erken evre MKC sonrası RT alan olgularda semptomatik pnömoni nadiren görülmektedir. Meme ışınlamasında aynı taraf akciğerin %10 hacmi 20 Gy' den fazla doza maruz kalıyorsa pulmoner komplikasyonlar olabileceği bildirilmiştir [68]. Akciğer 20 Gy' in altında doz alıyorsa radyasyon hasarı nadiren görülür, 30-40 Gy arası doz alıyorsa akciğer hasarı sıklıkla görülür ve akciğer 40 Gy' in üzerinde doz alıyorsa hasar

kaçınılmazdır [68,69,70]. Meme ışınlamasına nodal ışınlama ve kemoterapi de eklendiğinde hasarın görülme sıklığı %3-9 oranında artmaktadır. Radyasyon hasarı olasılığı; toplam doz, fraksiyonasyon ve ışınlanan akciğer hacmi ile orantılıdır [69,71]. Meme veya göğüs duvarı ışınlanırken akciğerin tedavi alanına maksimum 2-3 cm girmesine dikkat edilirse akciğer komplikasyonlarını önlemek için iyi bir önlem alınmış olur [72,73].

Geç dönem yan etkilerden pulmoner fibrozis ise ışınlanan alanla sınırlı olup, RT' den sonra sitokinlerin lokal salınımının bir sonucu olarak görülür. Şiddeti; ışınlanan akciğer hacmi, radyasyon dozu, fraksiyon dozu, elektronla ışınlanan nodal alanların varlığı, bazı konkomitan kemoterapi rejimleri ve tamoxifen kullanımı, sigara alışkanlığı ve yaş ile ilişkilidir. Pulmoner fibrozis RT' den sonra 6-24 ay içinde görülür. Genelde 2 yıldan sonra kalıcı olur ve hasarın geri dönüşümü olmaz [69,74]. Meme radyoterapisinin uzun dönem sonuçlarından pulmoner fibrozis hakkında bilgi veren çok az çalışma vardır, bu çalışmalar da pulmoner fibrozisin nadiren bir klinik yakınmaya neden olduğu bildirilmektedir. Genelde çekilen akciğer grafilerinde akciğerde opaklaşma şeklinde klinik bulgu verilmektedir. [75]. Pulmoner fibrozis tedaviye karşı dirençlidir, bu yüzden gelişme olasılığını minimuma indirmek özellikle önemlidir. Tedavide nefes tutuş tekniği ve 3BKRT tekniği kullanmak akciğerin korunmasını sağlayabilir [51,76].

2.9.3. İkincil Maligniteler

Meme kanserine bağlı radyoterapi uygulanmış hastalarda ikincil malignite görülme sıklığı hakkındaki veriler tutarsızdır. Bu hastalarda gelişen ikincil kanserler, karşı meme kanseri ve meme dışı kanserler olarak ikiye ayrılır [51]. Bazı serilerde radyoterapinin ikincil malignite riskini artırdığı, bazılarında ise risk artışı olmadığı bildirilmektedir [77,78,79,80]. Örneğin meme radyoterapisinin lösemi ve lenfoma riskinin artırdığı ama tiroid kanseri riskini artırmadığı bildirilmektedir [77]. Bazı çalışmalarda da genç kadınlarda RT uygulansın ya da uygulanmasın karşı meme kanseri riskinin arttığı bildirilmektedir [16,81]. Meme RT' si uygulanan ve uygulanmayan hastaların karşılaştırıldığı 6 randomize çalışmadan, bir tanesi ışınlanan grubun karşı meme kanseri riskinin arttığını, iki tanesi artabileceğini diğer üç tanesi ise riskin azaldığını bildirmektedir [82].

Modern tekniklerden 3BKRT normal doku dozlarını azaltmaya imkan sunmaktadır. Buna karşın YART' ın karşı meme dahil olmak üzere normal doku dozlarını artırdığı bildirilmektedir. YART' ta toplam vücut dozu, 3BKRT tekniğine göre 2-3 kat daha yüksektir (ışın sayısının fazlalığı ve ışınlama süresinin daha uzun olmasından dolayı artmış sızıntı radyasyon sebebiyle) [82,83]. Bu nedenle YART, radyoterapi sonrası 10 yıl içinde gelişebilecek ikincil tümör riskini artırabilir. Bu artış düşük radyasyon dozları sebebiyle lösemi ve karsinomlar olarak görülebilir [84]. Yapılan üç büyük çalışma meme ışınlaması sonrası aynı taraf akciğerde karşı akciğere kıyasla karsinom gelişme riskinin daha fazla olduğunu onaylamaktadır [83,85,86]. Sigara içicisi olan kadınlarda ise bu risk daha da yüksektir [84]. Sigara içicisi olan ve meme radyoterapisi gören kadınlarda akciğer kanseri riski 19 kat artarken, sigara içmeyen ve meme radyoterapisi görenlerde bu riskin artmadığı bildirilmektedir [87].

Yüksek monitor unit değeri tedavi süresini artırdığı için bir dezavantaj olup, MU değerinin YART' ta 3BKRT SAD' a göre 6-8 kat fazla olması endişe vericidir [88]. Çünkü MU değerinin yüksek olması integral doz değerinin de yüksek olması demektir. Yüksek integral doz değeri, ikincil malignite gelişme olasılığını artırmaktadır. Bu da uzun sağkalım öngörülen meme kanseri teşhisi konmuş genç kadın hastalar için en büyük endişe verici problemdir [89]. Pirzkall ve arkadaşları YART' ta konvansiyonel metotlara göre integral dozun daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [90]. YART' ta çoklu alanlar kullanıldığı için optimizasyon sırasında daha fazla sağlıklı doku volümü ışın alanına dahil edilmektedir. Bu da tedavi süresini (dolayısıyla MU değerini) artırmaktadır. Ayrıca sağlıklı dokuların maruz kaldığı sızıntı radyasyon ve saçılan dozlar MU' nun büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Bazı çalışmalar kullanılan ışın alanları ne kadar fazla ise ışınlanan düşük doz volümünün o kadar arttığını bildirmektedir [66]. Tedavi süresi ne kadar uzun olursa hastanın nefes hareketinden olan dezavantaj o kadar artmaktadır. Planlanan ve hastaya gerçekte verilen doz arasında, hastanın ekspirasyon ve inspirasyon hareketleri sebebiyle farklılık olmaktadır çünkü ışınlama sırasında hedef volümden sapmalar olmaktadır. Bu sebeple de tedavi güvenilirliği açısından tedavi süresinin kısa olması avantajdır.

Sonuç olarak; meme kanseri geçiren kadınların hastalıksız sağkalım şansını artırmak ve ikincil malignite riskini düşürmek için, normal doku doz maruziyetini azaltmaya önem

vermek ve gelişmiş RT teknikleri kullanmak (3BKRT, YART, parsiyel meme ışınlaması gibi) öncelikli olmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu yüksek lisans bitirme çalışması kapsamında çalışmaya dahil edilen hastalara ait arşiv materyali retrospektif olarak tarandı; Oncentra Masterplan marka tedavi planlama sistemi kullanılarak seçilmiş olgu grubunda tedavi volümleri yeniden girilerek yeni planlar oluşturuldu. Oluşturulan planlardan elde edilen yeni veriler analiz edilip sonuçlar değerlendirildi.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma 01.05.2013 – 10.08.2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

MKC uygulanmış erken evre sol meme kanseri tanılı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 3BKRT uygulanmış 12 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir:

3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri

- Erken evre sol meme kanseri tanısı almış olmak,
- MKC uygulanmış olmak,
- 28-60 yaş arasında olmak,
- 400-650 ccm (santimetre küp) arasında sol meme hacmine sahip olmak,
- Benzer toraks duvarı yapısına sahip olmak.

3.3.2. Dışlanma Kriterleri

- Erken evre sol meme kanseri dışında tanısı olmak,
- Mastektomi operasyonu geçirmiş olmak,
- Neoadjuvan ya da palyatif RT endikasyonu konmuş olmak,
- 400 ccm'nin altında ve 650 ccm'nin üzerinde sol meme hacmine sahip olmak.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışmada materyal olarak, Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan Tedavi Planlama Sistemi (TPS) arşivinden 01.05.2013 – 10.08.2013 tarihleri arasında yapılan tarama ile meme karsinomu tanısıyla MKC sonrası RT uygulanmış hastalar arasından, seçim kriterlerine uygun olduğu belirlenen, 12 kişilik hasta grubu ve bu hastalara ait planlama için çekilen bilgisayarlı tomografi verileri kullanıldı.

3.4.1. Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan "Siemens" marka, "Primus" model lineer hızlandırıcı cihazı verileri kullanılmıştır. Cihazda 6-18 MV X-ışını ve 6-9-12-15-18-21 MeV' luk elektron enerjileri mevcuttur. Cihaz, sahip olduğu 1cm genişliğinde, 29 çift lif sayesinde step and shoot (dur ve ışınla) YART yapılabilmektedir. Cihazın sahip olduğu özelliklerle "step and shoot" YART ile konformal tedaviler yapılabilmektedir.

3.4.2 Bilgisayarlı Tomografi

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan "Siemens" marka, "Emotion" model tüm vücut X-ışını bilgisayarlı tomografi tarayıcısından daha önce elde edilmiş görüntüler kullanılmıştır. Cihazda görüntü alınırken kesit kalınlıkları 1-10 mm arasındaki değerler seçilebilmektedir. Görüntü alınırken hastalar meme tahtasında (board) her iki kol baş üstünde veya sol kol yaklaşık 90^0 açı ile yana açılacak

şekilde yatırılmıştır. Hastalar BT masasında tedavi pozisyonunda immobilize edilmiştir. Palpe edilen meme dokusu, alan girişleri radyoopak belirleyici (marker) ile işaretlenerek hastaların görüntüleri elde edilmiştir.

3.4.3. Tedavi Planlama Sistemi

Çalışmada Nucletron firmasına ait "Oncentra Masterplan® (versiyon 3.3)" tedavi planlama sistemi kullanıldı. Bu sistem BT' den aktarılan görüntüleri ve RT aygıtlarının dozimetrik verilerini içerir. 3B konformal, YART, foton ve elektron dahil her tür tedavinin RT planlamasını sağlayan bir sistemdir. Tümör hacminde ve normal dokularda oluşan doz miktarını kontrol edebilme olanağı sağlayan sistem, üç boyutlu doz dağılımı oluşturabilmekte ve bir çok RT tekniğinin uygulanmasına imkan vermektedir. Yapılan planlar tedavi aygıtına aktarılabilmekte ve bire bir uygulanabilmektedir.

3.4.4. Uluslar arası Radyasyon Ölçümleri ve Birimleri Komitesinin 50 ve 62 Numaralı Raporu

Radyoterapide üç boyutlu tedavi planlaması için gerekli olan hedef hacimlerin (Görülebilir tümör hacmi-GTV, Klinik hedef hacim-CTV, planlanan hedef hacim-PTV) ve riskli normal dokuların ayrıntılı olarak tanımlandığı rapor referans alınmıştır [41,42].

3.4.5. Meme Atlası

Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) tarafından hazırlanan, dijital ortamda hedef hacimlerin ve riskli organların meme bölgesi için çekilmiş BT kesitlerinde tek tek konturlandığı referans kaynak konturlama işlemi için kullanılmıştır [91].

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Çalışmada her üç teknikte de 6 MV-X ışın enerjisi kullanılarak, 2 Gy fraksiyon dozuyla, haftada beş fraksiyonda, toplam 50 Gy doz tanımlanarak sanal RT planları oluşturuldu. Olgulara ait farklı planlar üzerinde yapılan hesaplamalar sonucunda kalp, sol

akciğer, karşı meme gibi dokuların ve PTV' nin aldığı maksimum ve minimum dozlar hesaplanmıştır. Sol akciğerin aldığı maksimum ve ortalama dozlar ($D_{maks,}$ D_{ort}) ile 5 Gy, 10 Gy, 20 Gy alan hacimleri (V_5, V_{10}, V_{20}); kalbin aldığı maksimum ve ortalama dozlar ($D_{maks,}$ D_{ort}) ile 5 Gy, 10 Gy, 20 Gy alan hacimleri (V_5, V_{10}, V_{20}); sol inen koroner arterin (LAD) aldığı maksimum ve ortalama dozlar ($D_{maks,}$ D_{ort}) ve karşı memenin aldığı maksimum ve ortalama dozlar ($D_{maks,}$ D_{ort}) bağımlı değişkenler, planlama teknikleri ise bağımsız değişkenlerdir.

3.6. Veri Toplama Araçları

Bu çalışmada MKC sonrası RT planlanan sol meme kanserli hastaların, üç farklı teknik ile hazırlanan planları, doz-hacim homojenliği, karşı meme, kalp, LAD ve sol akciğerin aldığı dozlar göz önünde bulundurularak karşılaştırıldı.

Öncelikle hastaların BT görüntüleri tedavi planlama sistemine aktarıldı. Tüm olgularda meme hedef hacmi ve riskli organlar radyasyon onkoloğu tarafından konturlandı. Çizilen anatomik yapılar bağımsız bir radyolog tarafından doğrulandı. Çalışmada meme dokusu PTV için 400 cc – 650 cc (ortalama 520 cc) olarak sınıflandırıldı.

Meme radyoterapisinde hedef hacme verilmek istenen doz miktarını kısıtlayan kavramlar minimum ve maksimum tolerans dozlarıdır ve normal dokulara tolerans sınırlarının üzerinde doz verilmemelidir. Meme ışınlamasında kritik organlardan biri olan akciğerin tüm organın ışınlanması durumunda (her iki akciğer) TD 5/5 değeri 15 Gy, TD 50/5 değeri 20 Gy iken parsiyal (100 cm^2) ışınlamalarda TD 5/5 30 Gy ve TD 50/5 değeri 35 Gy' dir. Akciğerin %25' inin 20 Gy ve üzerinde doz alması pünomoni riskini artırmaktadır. Kalbin %60' ı için TD 5/5 45 Gy iken TD 50/5 değeri 55 Gy' dir. Kalbin 35 Gy ve üzerinde doz alması kardiyak riski artmaktadır [12]. LAD maksimum 15 Gy doz alabilir ve karşı meme de maksimum 3 Gy' i geçmemelidir. Tüm bu sınırlamalar göz önünde bulundurularak her üç teknikte de 6 MV-X ışın enerjisi kullanılarak, 2 Gy' lik dozlarla ve günlük fraksiyonlar halinde, haftada beş fraksiyonda, tüm memeye toplam 50 Gy doz tanımlanarak sanal RT planları oluşturuldu. Sol akciğerin aldığı maksimum ve ortalama dozlar ($D_{maks,}$ D_{ort}) ile V_5, V_{10}, V_{20} değerleri; kalp için $D_{maks,}$ D_{ort} ile V_5, V_{10}, V_{20} değerleri; LAD için $D_{maks,}$ D_{ort} değerleri ve karşı meme için $D_{maks,}$ D_{ort} değerleri ve toplam MU değerleri incelenmiştir.

Üç Boyutlu Konformal İzosentrik Alan Tekniği

- 3BKİAT' ne göre oluşturulan planlarda ışınlanacak olan tanjansiyel alanlar için kaynak hedef mesafesi (izosentır), hedef yerleşimine ve hastanın kalınlığına göre belli uzaklığa (80-100 cm) ayarlandı.
- Radyasyon onkoloğu tarafından çizilen PTV' ye göre alan boyutu belirlendi.
- Akciğer dokusunun maksimum 2 cm civarında alana girmesine dikkat edildi.
- 6 MV-X ışın enerjisi, uygun *wedge* filtre, uygun gantry ve kolimatör açısı seçilerek sanal planlar oluşturuldu.
- Tüm planlarda PTV' nin %95' inin hedeflenen dozun %100' ünü aldığı izodoz seçildi.

Alan İçinde Alan Tekniği

- Hastaların alan içinde alan tekniğinde oluşturulacak planlarında; ilk olarak bir çift konvansiyonel açık tanjansiyel alan oluşturuldu ve MLC' ler normal dokuları alanlardan ayıracak biçimde şekillendirildi.
- Düzenli ya da düzensiz açık alanlara PTV'yi %95' lik izodozun saracağı şekilde tedavi planlaması yapıldı.
- Açık alanlarla aynı gantry açıları ile yeni tanjansiyel alanlar (segmentler) oluşturuldu.
- Segmentler dozun %105' inden fazlasını alan bölgeleri dışlayacak şekilde oluşturuldu.
- Oluşan sıcak alanlar, kademeli olarak ana alanlar içine açılan ve bu sıcak bölgeleri kapatan yeni tanjansiyel alanların (segmentlerin) tedavi alanlarına eklenmesiyle azaltıldı.
- Sıcak alanların azaltılması ana alanlar ile alt alanlar arasında ışınların ağırlıkları optimize edilerek sağlandı. Böylece planlamadaki sıcak alanlar ortadan kaldırılarak homojen bir doz dağılımı elde edildi.
- 6 MV-X ışını enerjisi kullanıldı.
- Tüm planlarda PTV' nin %95' inin hedeflenen dozun %100' ünü aldığı izodoz seçildi.

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniği

- Hastaların YART tekniği kullanılarak oluşturulacak planlarında; bu tekniğin temel özelliği olan inverse (ters) planlama tekniği uygulandı.

- Planlamada YART' ın özel bir formu olup kliniğimizde de mevcut olan Step&Shoot YART tekniği kullanıldı.
- Step&Shoot YART' ta kullanılan her bir alan homojen demet yoğunluğuna sahip küçük segmentlerden oluşturuldu.
- Segmentler MLC' ler tarafından şekillendirildi ve üst üste gelerek homojen olmayan yoğunluğa sahip demet oluşturuldu.
- Alanların doz yoğunluğu MLC hareketleri ile sağlandı.
- Hedef volümleri sarması istenen dozlar ve normal dokuları korumak için belirlenen tolerans doz sınırlamaları planlama sistemine hesaplama öncesi tanıtıldı ve sistem bu sınırlamaları dikkate alarak kendi oluşturduğu ana alanlar altına açılan segmentler ile her bir alanın doz yoğunluğunu belirlenen sınırlamalara göre hesapladı. Hedef hacim ve riskli organlar için sisteme tanımlanan doz sınırlamaları aşağıdaki gibidir:

Hedef Hacim	**Doz Sınırlamaları**			
	Dmin	**Dmax**	**Duni**	**D95**
CTV	4500 cGy	5250 cGy	4750 cGy	5000 cGy
PTV	4250 cGy	5500 cGy	4750 cGy	5000 cGy

Riskli Organ	Doz Sınırlamaları
Sol akciğer	D15 < 20 Gy D35 < 10 Gy D50 < 5 Gy Dmaks< 52 Gy
Kalp	D50 < 5 Gy D30 < 10 Gy D10 < 20 Gy D3 < 30 Gy Dmaks< 52 Gy
LAD	Dmaks< 15 Gy
Karşı meme	Dmaks< 3 Gy

- Sisteme segment sayısını (80 adet) ve segment başına düşen mümkün monitor unit (minimum 7 cGy/dk) değerleri tanımlandı. Segmentler oluştuktan sonra doz yoğunluk optimizasyonu yapıldı.
- Diğer tekniklerde olduğu gibi 6 MV-X ışını enerjisi kullanıldı.
- Tüm planlarda PTV' nin %95' inin hedeflenen dozun %100' ünü aldığı izodoz seçildi.

Tüm meme dokusuna hedeflenen doz verilirken her üç teknikte de maksimum ve minimum dozlar kabul edilebilir sınırlarda tutulmaya çalışıldı. Karşılaştırma; doz-hacim histogramları kullanılarak doz-hacim homojenliği, doz-hacim konformalitesi, karşı meme, kalp ve sol akciğerin aldığı dozlar ve monitor unit göz önünde bulundurularak yapıldı.

3.6.1. Veri Kayıt Formu

Çalışmada her olgunun verileri, söz konusu olguya ait veri kayıt formuna işlendi.

	Kritik Yapı											
Hastalar	**V_5 (%)**			**V_{10} (%)**			**V_{20} (%)**			**D_{maks}(cGy)**		
1												
2												
3												
.												

Şekil 4. Bir "veri kayıt formu" örneği.

3.7. Araştırmanın Planı ve Takvimi

İŞLEM	BAŞLANGIÇ	BİTİŞ
Literatür Taraması	01.05.2013	15.05.2013
Kullanılacak Arşiv Materyalinin Taranması ve Hasta Seçimi	15.05.2013	31.05.2013
Tedavi Planlarının Yapılması	31.05.2013	15.06.2013
Veri Toplama	15.06.2013	25.06.2013
Analiz ve Değerlendirme	25.06.2013	09.07.2013
Yazım	09.07.2013	10.08.2013

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Her olgu için 3BKİAT, alan içinde alan ve YART ışınlama tekniklerine göre yapılmış tedavi planlarının DVH'leri incelenerek PTV için $D_{\%95}$ ve D_{ort} doz değerleri kaydedildi. Yine bu DVH'lerden sol akciğerin doz-volüm parametrelerinden $V_{5,}$ $V_{10,}$ $V_{20,}$ D_{maks} ve D_{ort} değerleri, kalbin doz-volüm parametrelerinden $V_{5,}$ $V_{10,}$ V_{20} değerleri, sol inen koroner arterin (LAD) aldığı maksimum ve ortalama dozlar ($D_{maks,}$ D_{ort}) ve karşı meme doz-volüm parametrelerinden D_{maks} ve D_{ort} değerleri, monitor unit değerleri belirlendi ve retrospektif olarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada hedef hacim ve kritik yapılara ait parametrelerdeki farklar SPSS 15.0 istatiksel analiz programında Friedman ve Wilcoxon signed rank test kullanılarak analiz edildi.

Olgu sayısı 30' un altında olduğu için non-parametrik bir test kullanıldı. Ayrıca çalışmada üç ilişkili veri karşılaştırılacağı zaman Friedman test tercih edildi. Grupların ikili karşılaştırmasında ise Wilcoxon signed rank test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05' ten küçük olması gerekliliği kabul edildi.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmanın retrospektif olması ve olgu sayısının sınırlı olması çalışmanın güçsüz yanlarıdır.

3.10. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması DEÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.04.2013 tarih 990-GOA protokol numarası ve 2013/15-03 karar numarası ile görüşülmüş ve onaylanmıştır.

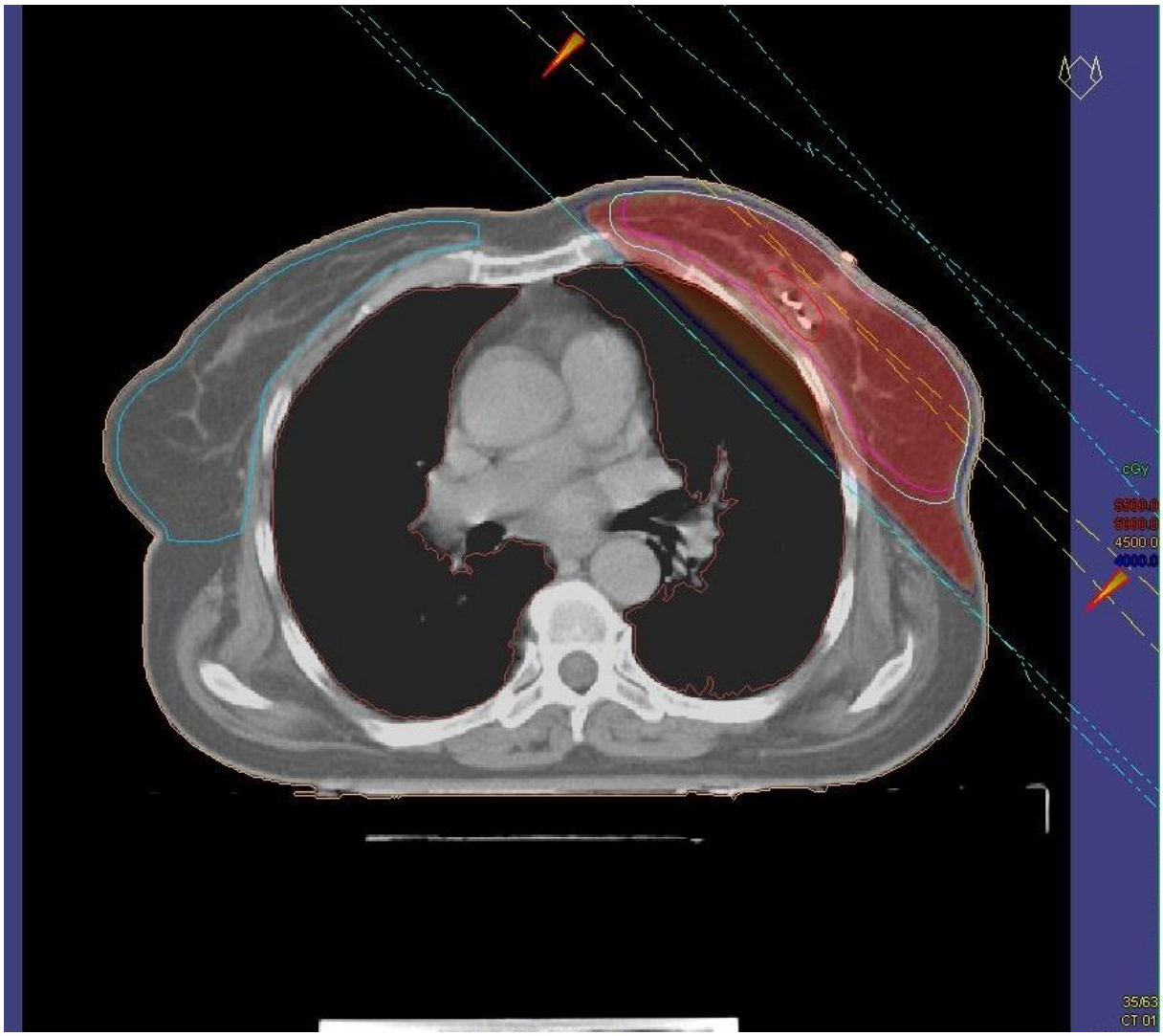
4. BULGULAR

Erken evre sol meme kanseri tanılı 12 hastanın 3BKİAT, FIF Tekniği ve YART ışınlama tekniklerine göre yapılmış tedavi planları hedef hacim ve kritik organların aldığı dozlar açısından karşılaştırıldı. Hedef hacim içindeki doz homojenliği ve doz konformalitesi hesaplandı ve her üç plan tekniği için karşılaştırıldı. Doz hacim histogramlarından yararlanılarak kalp, sol akciğer, LAD ve karşı memenin aldığı dozlar karşılaştırıldı ve dozlar arasındaki farklar hesaplandı. Elde edilen tüm verilerin istatistiksel değeri SPSS 15.0 programı ile analiz edildi. Her üç tekniğin verileri aralarındaki farklar Friedman ve Wilcoxon testleri ile %95 güven aralığı içinde değerlendirildi.

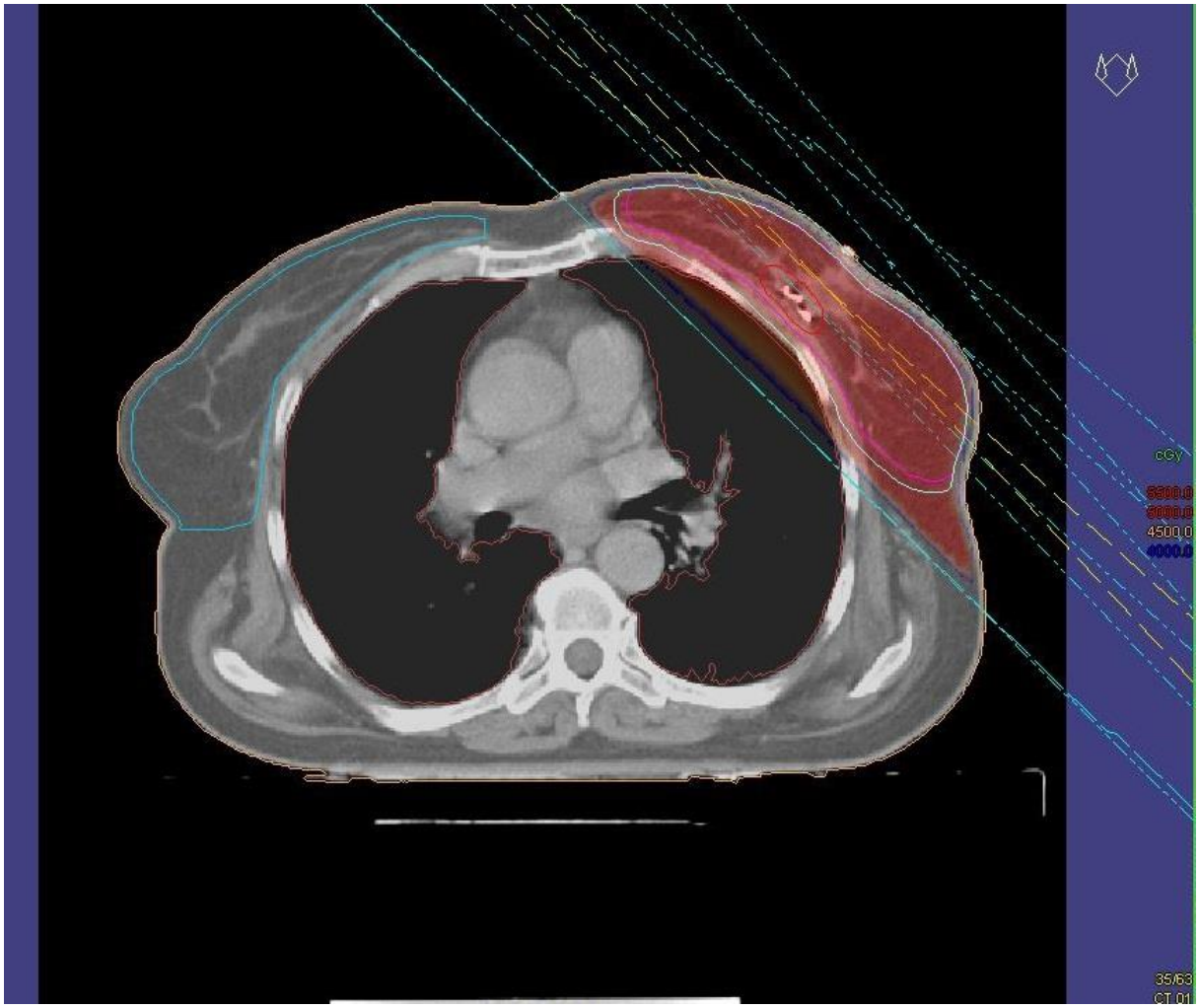
4.1. Hedef Hacim İçin Elde Edilen Veriler

Sol meme kanserli olguların BT görüntüleri Tedavi Planlama Sistemi' ne aktarıldı. Bütün olgularda sol meme hedef hacmi ve riskli organlar radyasyon onkoloğu tarafından konturlandı. Tüm olgularda, CTV hedef hacmine 5 mm marj verilerek PTV hedef hacmi oluşturuldu. Tüm planlarda PTV' nin %95' inin hedeflenen dozun %100' ünü aldığı izodoz seçildi.

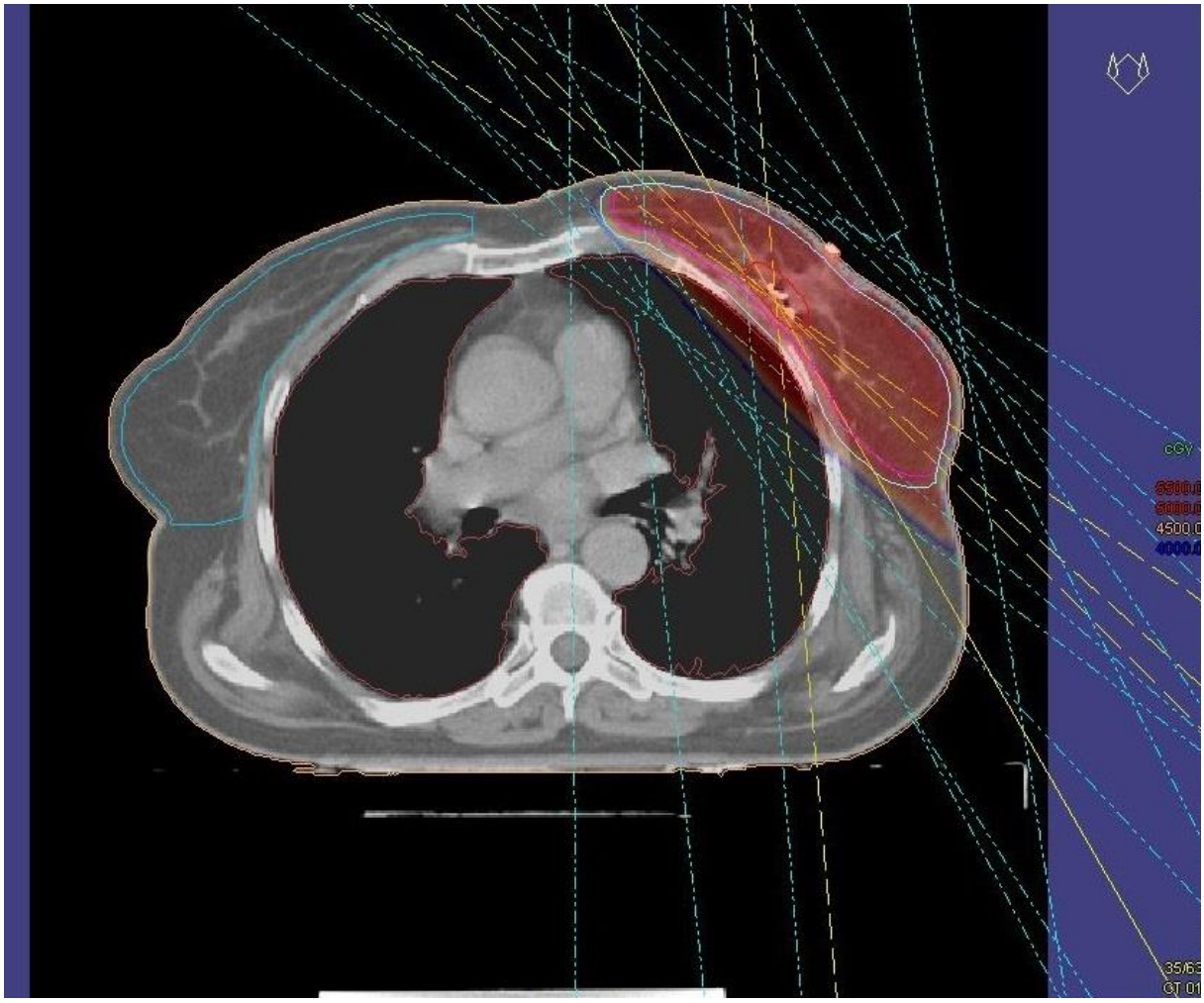
Şekil 16-17-18' de MKC sonrası RT planlanmış sol meme kanserli hastanın 3BKİAT, FIF Tekniği ve YART teknikleriyle oluşturulmuş planlarının transvers kesitteki doz dağılımları gösterilmiştir. Tüm veriler PTV' ye 25 gün uygulanan, günlük fraksiyon dozu 2 Gy' lik tedavi sonucunda elde edilmiştir.



Şekil 5. 3BKİAT planındaki PTV' nin transvers kesitteki doz dağılımları.

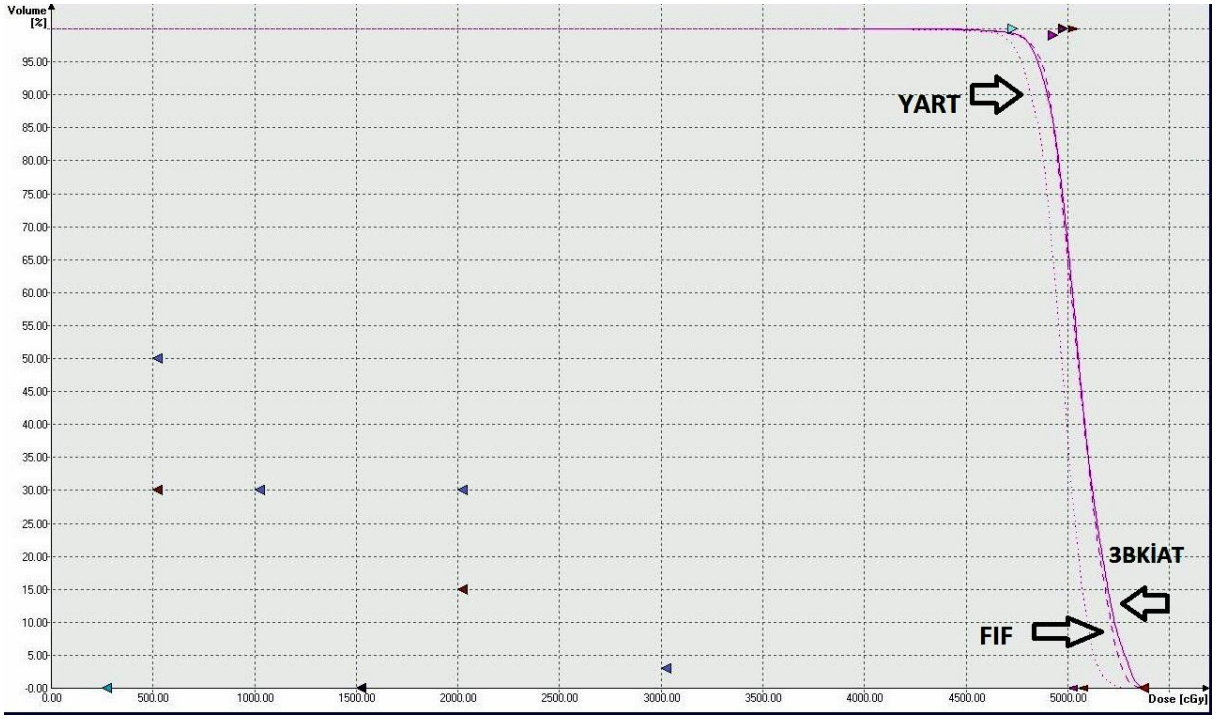


Şekil 6. FIF planındaki PTV' nin transvers kesitteki doz dağılımları.



Şekil 7. YART planındaki PTV' nin transvers kesitteki doz dağılımları.

MKC sonrası RT planlanmış sol meme kanserli hastaya ait PTV için 3BKİAT, FIF ve YART teknikleriyle oluşturulmuş planlarına ait DVH eğrileri Şekil 8’ de verilmiştir.



Şekil 8. PTV için farklı planlama tekniklerinden elde edilen DVH grafiği.

Hedef hacim içindeki doz homojenliği D_5, D_{95} ve D_{50} kullanılarak hesaplanmıştır. PTV için;

$$HI = ((D_5-D_{95}) / D_{50})$$

Bağıntısıyla hesaplanan homojenite indeksi (en uygunu = 0) değerleri tüm hastalar ve her bir planlama tekniği için Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. PTV için homojenite indeks değerleri.

Homojenite İndeks (HI)			
Hasta No	**3BKİAT**	**FIF**	**YART**
1	0.091	0.090	0.063
2	0.095	0.090	0.086
3	0.099	0.092	0.080
4	0.121	0.111	0.088
5	0.099	0.085	0.079
6	0.106	0.099	0.087
7	0.098	0.089	0.073
8	0.109	0.104	0.069
9	0.087	0.086	0.076
10	0.094	0.088	0.085
11	0.109	0.105	0.096
12	0.106	0.099	0.069

Tablo 2. PTV için tüm hastaların ortalama homojenite indeks değerleri.

PTV	**3BKİAT (Ort ± Std Sapma)**	**FIF (Ort ± Std Sapma)**	**YART (Ort ± Std Sapma)**	**p değeri**
HI	0.101±0.009	0.094±0.008	0.079±0.009	0.000

Tablo 2' de görüldüğü üzere, YART tekniğinde, 3BKİAT ve FIF tekniklerine kıyasla HI parametresi anlamlı olarak sıfıra daha yakın değerde hesaplandı dolayısıyla YART tekniğinin HI açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü. HI ile ilgili 3BKİAT, FIF ve YART planlarının karşılaştırılması amacıyla Friedman test ile yapılan istatistiksel analizin sonuçlarına göre planlamalar arasında fark anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 3. Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında PTV homojenite indekse ait p değerleri.

PLANLAMA TEKNİĞİ	3BKİAT / FIF		3BKİAT / YART		FIF / YART	
PTV HI	0.101± 0.009	0.094± 0.008	0.101± 0.009	0.079± 0.009	0.094± 0.008	0.079± 0.009
p değeri	0.002		0.002		0.002	

Tablo 3' te ise planlamaların ikili gruplar halinde karşılaştırıldığı görülmektedir. Grupların ikili karşılaştırılmasında Wilcoxon signed rank test kullanıldı. Verilerin analizi sonucunda doz homojenliği açısından her üç tekniğin kendi aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). HI, FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla anlamlı olarak sıfıra daha yakın değerde bulundu. YART tekniği ise FIF ve 3BKİAT teknikleri ile ikili karşılaştırıldığında, her iki tekniğe kıyasla anlamlı olarak sıfıra daha yakın değerde bulundu dolayısıyla YART tekniğinin HI açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü.

Hedef hacim içindeki doz konformalitesi tanımlanan dozun (5000 cGy) %95' ini alan PTV hacmi ve tüm PTV hacmi kullanılarak hesaplanmıştır. PTV için;

CI = Tanımlanan dozun % 95' ini alan PTV volümü / PTV

Bağıntısıyla hesaplanan konformite indeksi (en uygunu = 1) değerleri tüm hastalar ve her bir planlama tekniği için Tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4. PTV için konformite indeks değerleri.

Konformite İndeks (CI)			
Hasta No	**3BKİAT**	**FIF**	**YART**
1	1.466	1.392	1.377
2	1.550	1.456	1.450
3	1.529	1.371	1.230
4	1.473	1.470	1.184
5	1.685	1.401	1.388
6	1.566	1.382	1.377
7	1.527	1.471	1.465
8	1.632	1.552	1.536
9	1.326	1.215	1.211
10	1.319	1.260	1.257
11	1.863	1.600	1.297
12	1.838	1.646	1.493

Tablo 5. PTV için tüm hastaların ortalama konformite indeks değerleri.

PTV	**3BKİAT (Ort ± Std Sapma)**	**FIF (Ort ± Std Sapma)**	**YART (Ort ± Std Sapma)**	**p değeri**
CI	1.565±0.170	1.434±0.127	1.355±0.118	0.000

Tablo 5’ te görüldüğü üzere, YART tekniğinde, 3BKİAT ve FIF tekniklerine kıyasla CI parametresi anlamlı olarak bire daha yakın değerde hesaplandı dolayısıyla YART tekniğinin CI açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü. CI ile ilgili 3BKİAT, FIF ve

YART planlarının karşılaştırılması amacıyla yapılan istatistiksel analizin sonuçlarına göre planlamalar arasında fark anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 6. Planlamalar ikili karşılaştırıldığında PTV konformite indekse ait p değerleri.

PLANLAMA TEKNİĞİ	3BKİAT / FIF		3BKİAT / YART		FIF / YART	
PTV CI	1.564± 0.170	1.434± 0.126	1.564± 0.170	1.355± 0.118	1.434± 0.126	1.355± 0.118
p değeri	0.002		0.002		0.002	

Tablo 6' da ise planlamaların ikili gruplar halinde karşılaştırıldığı görülmektedir. Grupların ikili karşılaştırılmasında CI, FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla anlamlı olarak bire daha yakın değerde hesaplandı. YART tekniğinde ise FIF ve 3BKİAT teknikleri ile ikili karşılaştırıldığında, her iki tekniğe kıyasla anlamlı olarak bire daha yakın değerde hesaplandı dolayısıyla YART tekniğinin CI açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü. Verilerin analizi sonucunda doz konformitesi açısından her üç tekniğin kendi aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$).

4.2. Kritik Yapılar İçin Elde Edilen Veriler

MKC sonrası RT planlanan sol meme kanserli örnek hastalardan birinin doz hacim histogramlarından elde edilen kritik organların DVH eğrileri Şekil 9, Şekil 10, Şekil 11 ve Şekil 12' de gösterilmektedir.

4.2.1. Sol Akciğer İçin Elde Edilen Veriler



Şekil 9. Sol akciğer için farklı planlama tekniklerinden elde edilen DVH grafiği.

Tablo 7. Sol akciğer için maksimum doz (D_{maks}), ortalama doz (D_{ort}), V_5, V_{10} ve V_{20} değerleri.

	SOL AKCİĞER														
HASTALAR	V_5 (%)			V_{10} (%)			V_{20} (%)			D_{maks}(cGy)			D_{ort}(cGy)		
	3BKİAT	FIF	YART	3BKİAT	FIF	YART	3BKİAT	FIF	YART	3BKİAT	FIF	YART	3BKİAT	FIF	YART
1	19,54	18,40	36,70	12,64	12,10	26,35	8,87	8,18	19,11	4911,00	4855,00	5082,00	534,00	488,00	976,00
2	17,26	16,55	36,97	11,40	11,13	27,07	7,86	7,65	14,04	4910,00	4889,00	5053,00	484,00	451,00	867,00
3	12,93	11,57	31,99	7,93	7,25	22,28	5,34	4,84	10,89	4810,00	4730,00	5024,00	370,00	335,00	695,00
4	26,69	26,65	37,34	19,00	18,94	23,58	14,14	14,45	16,77	5215,00	5239,00	5021,00	785,00	777,00	887,00
5	17,65	14,03	36,35	11,61	9,74	25,15	8,27	7,10	16,87	5189,00	5067,00	5327,00	515,00	420,00	934,00
6	20,51	18,38	39,15	15,08	13,40	27,20	11,92	10,12	19,18	5246,00	5073,00	5233,00	675,00	570,00	1023,00
7	26,51	25,75	41,12	18,10	17,74	28,35	13,49	13,19	19,63	5177,00	5096,00	5236,00	773,00	746,00	1075,00
8	25,70	24,02	36,96	18,38	16,80	25,74	14,49	13,34	16,34	5068,00	5047,00	5389,00	814,00	744,00	981,00
9	9,50	8,63	34,14	4,67	4,31	23,45	2,25	2,00	11,18	4242,00	3993,00	4766,00	239,00	210,00	716,00
10	20,07	19,53	33,94	13,82	13,75	22,24	10,53	10,30	15,82	5010,00	4918,00	5339,00	619,00	597,00	888,00
11	29,10	28,33	27,70	21,34	21,17	18,36	17,11	16,83	9,18	4909,00	4735,00	5153,00	913,00	877,00	666,00
12	26,73	25,82	34,41	19,32	19,12	26,05	15,3	15,03	18,49	5130,00	5040,00	5218,00	832,00	794,00	960,00

Tablo 8. Sol akciğer için tüm hastaların ortalama D_{maks}, D_{ort}, V_5, V_{10} ve V_{20} değerleri.

Sol Akciğer	3BKİAT (Ort ± Std Sapma)	FIF (Ort ± Std Sapma)	YART (Ort ± Std Sapma)	p değeri
V_5 (%)	21.015±6.098	19.805±6.392	35.564±3.481	0.001
V_{10} (%)	14.440±5.047	13.787±5.162	24.651±2.794	0.000
V_{20} (%)	10.797±4.421	10.252±4.475	15.625±3.550	0.000
D_{maks}(cGy)	4984.750±274.290	4890.167±320.857	5153.417±175.020	0.001
D_{ort} (cGy)	629.416±205.736	584.083±207.820	889.000±132.608	0.000

Tablo 8' de görüldüğü üzere, 3BKİAT ve FIF tekniklerine kıyasla YART ile sol akciğer için tüm hastaların D_{maks}, D_{ort}, V_5, V_{10} ve V_{20} değerlerinde anlamlı olarak daha yüksek sonuçlar elde edildi. Beklenildiği gibi FIF tekniğinde D_{maks}, D_{ort}, V_5, V_{10} ve V_{20} için 3BKİAT ve YART tekniklerine göre anlamlı olarak daha düşük sonuçlar elde edildi. Riskli organ doz maruziyeti açısından sol akciğerin korunması amacıyla üstün tekniğin FIF tekniği olduğu görüldü. Sol akciğer D_{maks}, D_{ort}, V_5,V_{10}, ve V_{20} değerleri ile ilgili 3BKİAT, FIF ve YART planlarının karşılaştırılması amacıyla yapılan istatistiksel analizin sonuçlarına göre planlamalar arasında fark anlamlı bulundu (V_5, $V_{10,}$ V_{20} , D_{ort} ve D_{maks} için $p<0.05$).

Tablo 9. Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında sol akciğerin V_5, V_{10} ve V_{20} parametrelerine ait p değerleri.

PLANLAMA TEKNİĞİ	3BKİAT / FIF		3BKİAT / YART		FIF / YART	
V_5 (%)	21.015± 6.098	19.805± 6.392	21.015± 6.098	35.564± 3.481	19.805± 6.392	35.564± 3.481
p değeri	0.002		0.003		0.003	
V_{10} (%)	14.440± 5.047	13.787± 5.162	14.440± 5.047	24.651± 2.794	13.787± 5.162	24.651± 2.794
p değeri	0.002		0.003		0.003	
V_{20} (%)	10.797± 4.421	10.252± 4.475	10.7975± 4.421	15.625± 3.550	10.252± 4.475	15.625± 3.550
p değeri	0.012		0.019		0.015	

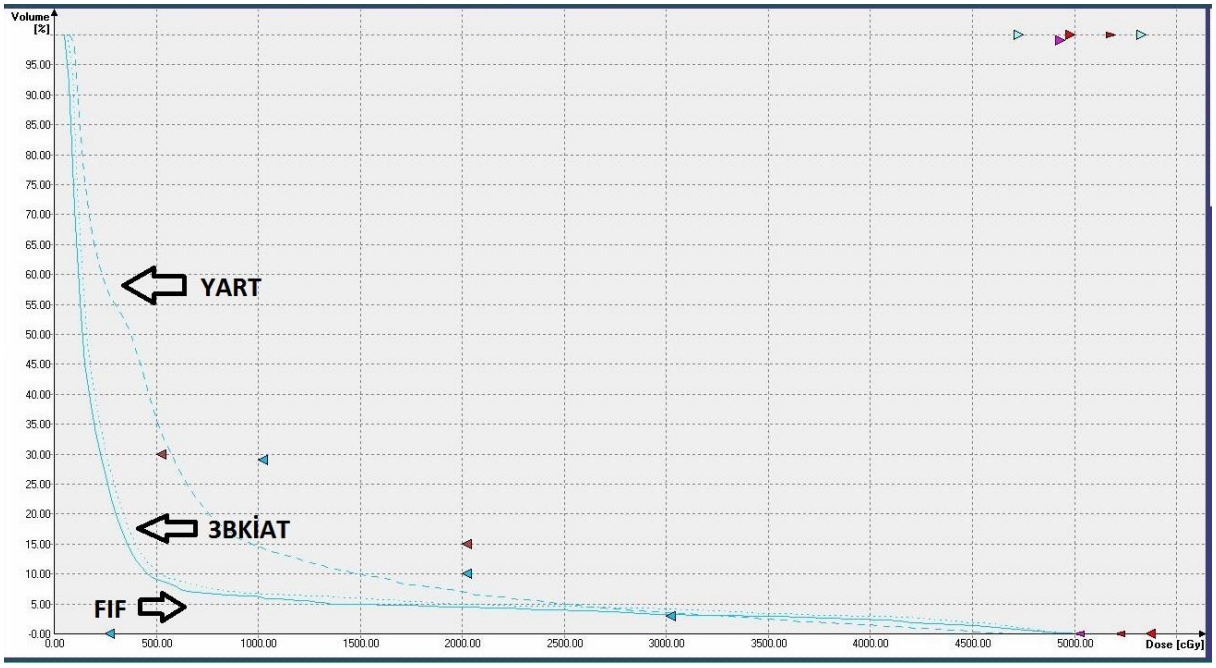
Tablo 9' da ise planlamaların ikili gruplar halinde karşılaştırıldığı görülmektedir. Grupların ikili karşılaştırılmasında V_5 ve V_{10} parametreleri, FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu (V_5 ve V_{10} için $p<0.05$). YART tekniğinde ise FIF ve 3BKİAT teknikleri ile ikili karşılaştırıldığında, her iki tekniğe kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (V_5 ve V_{10} için $p<0.05$). V_{20} parametresi; en yüksek YART tekniğinde, en düşük FIF tekniğinde hesaplandı ve 3BKİAT ile FIF, FIF ile YART ve YART ile 3BKİAT planları arasında fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Verilerin analizi sonucunda FIF tekniğinin sol akciğer V_5, V_{10} ve V_{20} parametreleri açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü.

Tablo 10. Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında sol akciğerin D_{maks} ve D_{ort} parametrelerine ait p değerleri.

PLANLAMA TEKNİĞİ	**3BKİAT / FIF**		**3BKİAT / YART**		**FIF / YART**	
D_{maks} (cGy)	4984.750± 274.290	4890.167± 320.857	4984.750± 274.290	5153.417± 175.020	4890.167± 320.857	5153.417± 175.020
p değeri	0.005		0.015		0.008	
D_{ort} (cGy)	629.416± 205.736	584.083± 207.820	629.416± 205.736	889.000± 132.608	584.083± 207.820	889.000± 132.6081
p değeri	0.002		0.006		0.005	

Tablo 10’ da planlamaların ikili gruplar halinde karşılaştırıldığı görülmektedir. Grupların ikili karşılaştırılmasında D_{maks} parametresi; FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla daha düşük hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). D_{maks} parametresi; YART tekniğinde ise FIF ve 3BKİAT teknikleri ile ikili karşılaştırıldığında, her iki tekniğe kıyasla daha yüksek hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). D_{ort} parametresi FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla anlamlı olarak daha düşük hesaplandı ($p<0.05$). D_{maks} parametresi; FIF tekniğinde YART tekniğine kıyasla daha düşük hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). D_{maks} parametresi; YART tekniğinde 3BKİAT tekniği ile ikili karşılaştırıldığında daha yüksek hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Verilerin analizi sonucunda FIF tekniğinin sol akciğer D_{maks} ve D_{ort} parametreleri açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü.

4.2.2. Kalp İçin Elde Edilen Veriler



Şekil 10. Kalp için farklı planlama tekniklerinden elde edilen DVH grafiği.

Tablo 11. Kalp için D_{maks}, $D_{ort,}$ V_5, V_{10} ve V_{20} değerleri.

HASTALAR	KALP														
	V_5 (%)			V_{10} (%)			V_{20} (%)			D_{maks}(cGy)			D_{ort}(cGy)		
	3BKİAT	FIF	YART	3BKİAT	FIF	YART	3BKİAT	FIF	YART	3BKİAT	FIF	YART	3BKİAT	FIF	YART
1	2,63	1,72	24,46	0,99	0,63	6,08	0,49	0,16	1,86	3767	2665	4080,00	164	130	363,00
2	3,30	2,89	22,27	0,99	0,91	9,98	0,33	0,30	2,54	3814	3521	4163,00	187	158	452,00
3	13,97	13,30	34,07	9,14	8,64	23,12	6,72	6,39	9,71	4859	4787	5194,00	471	435	723,00
4	13,80	13,64	30,54	10,05	10,10	21,84	8,00	7,87	10,40	5095	4707	5135,00	515	499	668,00
5	7,49	6,60	47,85	3,91	3,96	21,17	2,44	2,31	7,36	5058	4797	4845,00	277	238	701,00
6	10,40	8,26	46,86	6,79	5,45	19,34	4,83	3,74	8,81	5269	4874	4904,00	393	306	729,00
7	0,16	0,16	15,89	0,00	0,00	3,74	0,00	0,00	0,31	650	623	2288,00	113	97	265,00
8	10,44	9,11	36,30	6,70	6,12	14,52	4,98	4,55	7,10	5032	4691	4993,00	389	338	601,00
9	3,54	2,93	35,17	1,13	0,92	13,14	0,32	0,31	4,97	3319	3082	4451,00	173	147	539,00
10	7,57	7,50	41,52	4,89	4,84	23,23	3,45	3,44	8,90	4893	4559	4816,00	299	279	697,00
11	23,64	23,17	32,51	17,33	16,97	17,39	14,17	13,77	8,05	5003	4842	4921,00	879	789	660,00
12	11,92	11,27	36,98	7,68	7,41	14,15	5,15	5,23	7,07	4957	4742	4891,00	412	381	615,00

Tablo 12. Kalp için tüm hastaların D_{maks}, D_{ort}, V_5, V_{10} ve V_{20} değerleri.

KALP	3BKİAT (Ort ± Std Sapma)	FIF (Ort ± Std Sapma)	YART (Ort ± Std Sapma)	p değeri
V_5 (%)	9.071±6.466	8.379±6.433	33.701±9.529	0.001
V_{10} (%)	5.800±4.987	5.495±4.912	15.641±6.565	0.000
V_{20} (%)	4.240±4.125	4.005±4.036	6.423±3.278	0.000
D_{maks}(cGy)	4309.667±1316.862	3990.833±1308.202	4556.750±796.971	0.000
D_{ort} (cGy)	356.000±209.996	316.416±195.336	584.416±151.037	0.000

Tablo 12' de görüldüğü üzere, 3BKİAT ve FIF tekniklerine kıyasla YART ile kalp için tüm hastaların D_{maks}, D_{ort}, V_5, V_{10} ve V_{20} değerlerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçlarına göre planlamalar arasında anlamlı olarak daha yüksek sonuçlar elde edildi ($p<0.05$). Beklenildiği gibi FIF tekniğinde D_{maks}, D_{ort}, V_5, V_{10} ve V_{20} için 3BKİAT ve YART tekniklerine göre anlamlı olarak daha düşük sonuçlar elde edildi ($p<0.05$). Verilerin analizi sonucunda riskli organ doz maruziyeti açısından kalbin korunması amacıyla üstün tekniğin FIF tekniği olduğu görüldü.

Tablo 13. Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında kalbin V_5, V_{10} ve V_{20} parametrelerine ait p değerleri.

PLANLAMA TEKNİĞİ	**3BKİAT / FIF**		**3BKİAT / YART**		**FIF / YART**	
V_5 (%)	9.071± 6.466	8.379± 6.433	9.071± 6.466	33.701± 9.529	8.379± 6.433	33.701± 9.529
p değeri	0.003		0.002		0.002	
V_{10} (%)	5.800± 4.987	5.495± 4.912	5.800± 4.987	15.641± 6.565	5.4958± 4.912	15.641± 6.565
p değeri	0.01		0.002		0.002	
V_{20} (%)	4.240± 4.125	4.005± 4.036	4.240± 4.125	6.423± 3.278	4.005± 4.036	6.423± 3.278
p değeri	0.01		0.034		0.034	

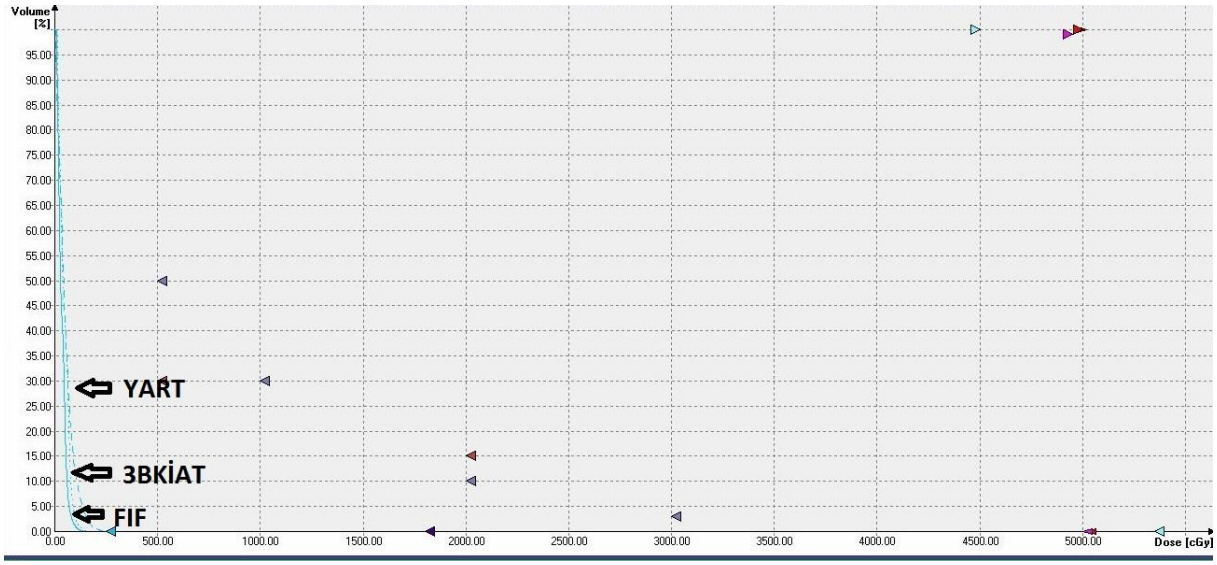
Tablo 13' de ise planlamaların ikili gruplar halinde karşılaştırıldığı görülmektedir. Grupların ikili karşılaştırılmasında V_5 parametresi, FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). V_{10} parametresi FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla daha düşük hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). V_5 ve V_{10} parametreleri, YART tekniğinde ise FIF ve 3BKİAT teknikleri ile ikili karşılaştırıldığında, her iki tekniğe kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). V_{20} parametresi; en yüksek YART tekniğinde, en düşük FIF tekniğinde hesaplandı ve FIF ile YART, FIF ile 3BKİAT ve YART ile 3BKİAT planları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Verilerin analizi sonucunda FIF tekniğinin kalp V_5, V_{10} ve V_{20} parametreleri açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü.

Tablo 14. Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında kalbin D_{maks} ve D_{ort} parametrelerine ait p değerleri.

PLANLAMA TEKNİĞİ	**3BKİAT / FIF**		**3BKİAT / YART**		**FIF / YART**	
D_{maks} (cGy)	4309.667± 1316.862	3990.833± 1308.202	4309.667± 1316.862	4556.750± 796.971	3990.833± 1308.202	4556.750± 796.971
p değeri	0.002		0.433		0.002	
D_{ort} (cGy)	356.000± 209.996	316.416± 195.336	356.000± 209.996	584.416± 151.037	316.416± 195.336	584.416± 151.037
p değeri	0.002		0.01		0.003	

Tablo 14' de planlamaların ikili gruplar halinde karşılaştırıldığı görülmektedir. Grupların ikili karşılaştırılmasında D_{maks} ve D_{ort} parametreleri; FIF tekniğinde 3BKİAT ve YART tekniklerine kıyasla anlamlı olarak daha düşük hesaplanmıştır ($p<0.05$). D_{maks} parametresi; YART tekniğinde 3BKİAT tekniği ile ikili karşılaştırıldığında, daha yüksek hesaplanmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı bulunamadı ($p>0.05$). D_{ort} parametresi; YART tekniğinde 3BKİAT tekniği ile ikili karşılaştırıldığında, daha yüksek hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Verilerin analizi sonucunda FIF tekniğinin kalp D_{maks} ve D_{ort} parametreleri açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü.

4.2.3. Karşı Meme İçin Elde Edilen Veriler



Şekil 11. Karşı meme için farklı planlama tekniklerinden elde edilen DVH grafiği

Tablo 15. Karşı meme için D_{maks} ve D_{ort} değerleri.

KARŞI MEME						
HASTALAR	**D_{maks} (cGy)**			**D_{ort} (cGy)**		
	3BKİAT	**FIF**	**YART**	**3BKİAT**	**FIF**	**YART**
1	237	202	242	96	66	88
2	590	542	416	107	76	84
3	168	144	172	60	44	51
4	217	198	377	62	47	74
5	248	212	315	77	53	75
6	283	240	245	68	49	56
7	225	205	330	63	48	67
8	224	192	233	57	42	51
9	298	262	297	80	53	61
10	163	144	267	45	34	49
11	350	311	498	97	65	105
12	263	227	310	76	50	64

Tablo 16. Karşı meme için tüm hastaların D_{maks} ve D_{ort} değerleri.

KARŞI MEME	3BKİAT (Ort ±Std Sapma)	FIF (Ort ±Std Sapma)	YART (Ort ± Std Sapma)	p değeri
D_{maks}(cGy)	272.166±112.864	239.916±105.680	308.500±89.089	0.000
D_{ort} (cGy)	74.000±18.532	52.250±11.616	68.750±17.194	0.000

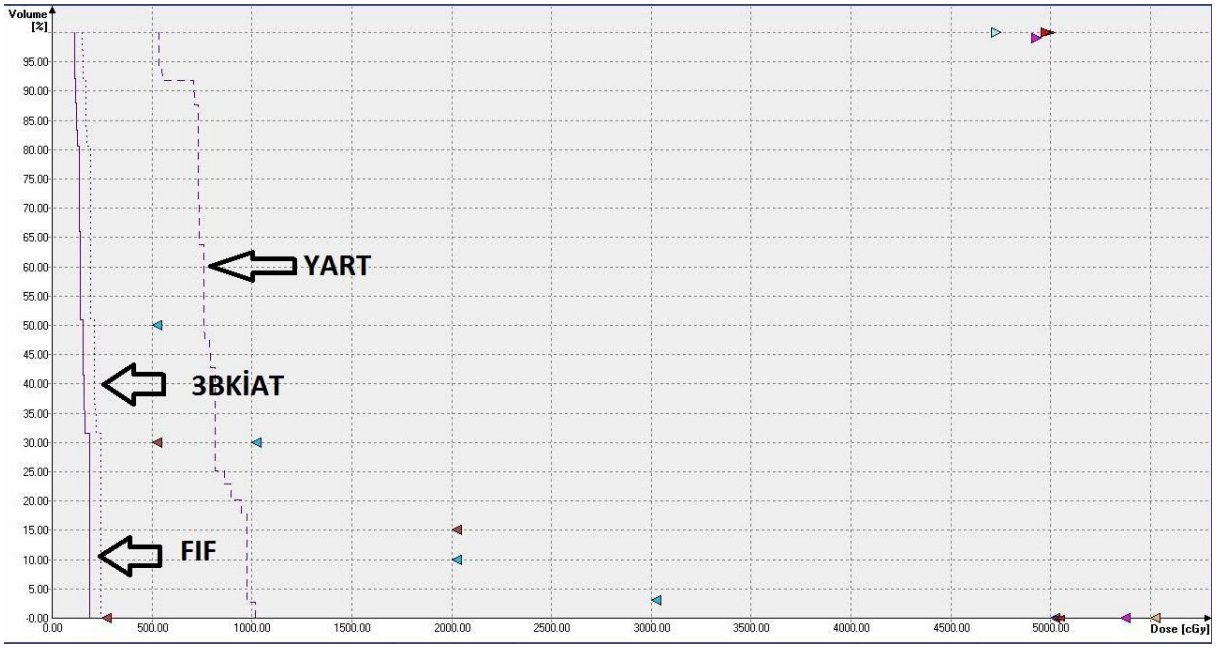
Tablo 16' da görüldüğü üzere, karşı meme D_{maks} ve D_{ort} değerleri ile ilgili 3BKİAT, FIF ve YART planlarının karşılaştırılması amacıyla yapılan istatistiksel analizin sonuçlarına göre planlamalar arasında fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu istatistiksel sonuca göre 3BKİAT ve FIF tekniklerine kıyasla YART ile karşı meme için tüm hastaların D_{maks} değerlerinde anlamlı olarak daha yüksek sonuçlar elde edildiği görüldü. Beklenildiği gibi FIF tekniğinde D_{maks} ve D_{ort} doz değerlerinin 3BKİAT ve YART tekniklerine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Riskli organ doz maruziyeti açısından karşı memenin korunması amacıyla üstün tekniğin FIF tekniği olduğu görüldü.

Tablo 17. Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında karşı memenin D_{maks} ve D_{ort} parametrelerine ait p değerleri.

PLANLAMA TEKNİĞİ	**3BKİAT / FIF**		**3BKİAT / YART**		**FIF / YART**	
D_{maks} (cGy)	272.166± 112.864	239.916± 105.680	272.166± 112.864	308.500± 89.089	239.916± 105.680	308.500± 89.089
p değeri	0.002		0.099		0.023	
D_{ort} (cGy)	74.000± 18.532	52.250± 11.616	74.000± 18.532	68.750± 17.194	52.250± 11.616	68.750± 17.194
p değeri	0.002		0.125		0.002	

Tablo 17' de planlamaların ikili gruplar halinde karşılaştırıldığı görülmektedir. Grupların ikili karşılaştırılmasında D_{maks} ve D_{ort} parametreleri; FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla daha düşük hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). D_{maks} parametresi; YART tekniğinde 3BKİAT tekniği ile ikili karşılaştırıldığında daha yüksek hesaplanmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı bulunamadı ($p>0.05$). D_{maks} parametresi; YART tekniğinde FIF tekniği ile ikili karşılaştırıldığında daha yüksek hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). D_{ort} parametresi; FIF tekniğinde YART tekniğine kıyasla anlamlı olarak daha düşük hesaplandı ($p<0.05$). D_{ort} parametresi; YART tekniğinde 3BKİAT tekniği ile ikili karşılaştırıldığında daha düşük hesaplanmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı bulunamadı ($p>0.05$). Verilerin analizi sonucunda FIF tekniğinin karşı meme D_{maks} ve D_{ort} parametreleri açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü.

4.2.4. LAD İçin Elde Edilen Veriler



Şekil 12. LAD için farklı planlama tekniklerinden elde edilen DVH grafiği.

Tablo 18. LAD için D_{maks} ve D_{ort} değerleri.

LAD						
HASTALAR	**D_{maks} (cGy)**			**D_{ort} (cGy)**		
	3BKİAT	**FIF**	**YART**	**3BKİAT**	**FIF**	**YART**
1	526	472	1198	467	421	1126
2	1038	996	1900	497	465	695
3	3294	2998	3515	1299	1123	2570
4	416	404	982	364	351	676
5	246	191	996	211	157	746
6	472	398	779	328	280	744
7	353	332	1136	293	274	878
8	286	252	670	246	216	637
9	1011	981	1503	468	428	1267
10	1348	1309	1475	962	932	1380
11	587	561	489	515	489	474
12	291	265	651	266	240	602

Tablo 19. LAD için tüm hastaların D_{maks} ve D_{ort} değerleri.

LAD	**3BKİAT (Ort ± Std Sapma)**	**FIF (Ort ± Std Sapma)**	**YART (Ort ± Std Sapma)**	**p değeri**
D_{maks}(cGy)	842.333±853.921	763.250±786.523	1274.500±815.105	0.000
D_{ort} (cGy)	493.000±322.958	448.000±292.739	982.916±572.295	0.000

Tablo 19’ da görüldüğü üzere, 3BKİAT ve FIF tekniklerine kıyasla YART ile LAD için tüm hastaların D_{maks} ve D_{ort} değerlerinde anlamlı olarak daha yüksek sonuçlar elde edildiği görüldü ($p<0.05$). Beklenildiği gibi FIF tekniğinde D_{maks} ve D_{ort} doz değerlerinin 3BKİAT ve YART tekniklerine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Verilerin analizi sonucunda riskli organ doz maruziyeti açısından LAD’ nin korunması amacıyla üstün tekniğin FIF tekniği olduğu görüldü.

Tablo 20. Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında LAD’ nin D_{maks} ve D_{ort} parametrelerine ait p değerleri.

PLANLAMA TEKNİĞİ	**3BKİAT / FIF**		**3BKİAT / YART**		**FIF / YART**	
D_{maks} (cGy)	842.333± 853.921	763.250± 786.523	842.333± 853.921	1274.500± 815.105	763.250± 786.523	1274.500± 815.105
p değeri	0.002		0.003		0.003	
D_{ort} (cGy)	493.000± 322.958	448.000± 292.739	493.000± 322.958	982.916± 572.295	448.000± 292.739	982.916± 572.295
p değeri	0.002		0.003		0.003	

Tablo 20’ de planlamaların ikili gruplar halinde karşılaştırıldığı görülmektedir. Grupların ikili karşılaştırılmasında D_{maks} ve D_{ort} parametreleri; FIF tekniğinde 3BKİAT ve YART tekniklerine kıyasla daha düşük hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Verilerin analizi sonucunda FIF tekniğinin LAD D_{maks} ve D_{ort} parametreleri açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü.

4.3. Tedavi Sürelerinden (MU) Elde Edilen Veriler

Tablo 21. Tüm hastalara ait MU değerleri.

TOPLAM MU			
Hasta No	**3BKİAT**	**FIF**	**YART**
1	432,00	240,43	595,00
2	452,72	248,26	547,00
3	344,64	241,32	898,00
4	322,79	232,27	775,00
5	397,46	237,77	721,08
6	372,22	239,15	773,00
7	327,92	229,39	698,75
8	331,20	239,79	505,51
9	436,91	238,34	548,02
10	323,79	229,68	775,82
11	387,94	234,69	681,12
12	388,75	238,48	595,80

Tablo 22. Tüm hastalara ait ortalama MU değerleri.

PLANLAMA TEKNİĞİ	**3BKİAT (Ort ± Std Sapma)**	**FIF (Ort ± Std Sapma)**	**YART (Ort ± Std Sapma)**	**p değeri**
MU (cGy/dk)	376.530±47.067	237.460±5.316	676.180±119.131	0.000

Tablo 22’ de görüldüğü üzere, 3BKİAT ve FIF tekniklerine kıyasla YART ile MU değerlerinde anlamlı olarak daha yüksek sonuçlar elde edildiği görüldü ($p<0.05$). Beklenildiği gibi FIF tekniğinde ise MU değerlerinin 3BKİAT ve YART tekniklerine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Verilerin analizi sonucunda ikincil malignite riski ve tedavi süresi gözönüne alınarak MU değeri açısından üstün tekniğin FIF tekniği olduğu görüldü.

Tablo 23. Planlamalar ikili olarak karşılaştırıldığında tedavi süresine (MU) ait p değerleri.

PLANLAMA TEKNİĞİ	**3BKİAT / FIF**		**3BKİAT / YART**		**FIF / YART**	
MU (cGy/dk)	376.530± 47.067	237.460± 5.316	376.530± 47.067	676.180± 119.131	237.460± 5.316	676.180± 119.131
p değeri	0.002		0.002		0.002	

Tablo 23’ te planlamaların ikili gruplar halinde karşılaştırıldığı görülmektedir. Grupların ikili karşılaştırılmasında MU değeri; FIF tekniğinde 3BKİAT ve YART tekniklerine kıyasla daha düşük hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Verilerin analizi sonucunda FIF tekniğinin MU değeri açısından diğer tekniklere üstün olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri geçmişten beri postoperatif olarak tanjansiyel alanlarla göğüs duvarına veya tüm memeye 45-50 Gy yanı sıra tümör yatağına 10-16 Gy ek doz verilerek tedavi edilmektedir. Ama memenin karmaşık geometrisi ve bölgesel lenf nodlarının farklı derinliklerde olması nedeniyle iki veya üç boyutlu konvansiyonel tanjansiyel alanlarla hedef hacimde homojen doz elde etmek güçtür. Tanjansiyel meme ışınlaması sırasında özellikle meme ucunda, ışın giriş ve çıkış noktalarında, alanların superior ve inferior kısımlarında heterojen doz dağılımı görülmekte; bu durum meme boyutu, *wedge* açıları ve ışın enerjisi gibi faktörlerle birleşince istenmeyen kozmetik sonuçlara yol açmaktadır [92,93]. Tedavi alanlarına giren kalp ve akciğer hacmi ise bazen kabul edilemez büyüklükte olabilmektedir. Bölgesel lenf nodları da ışınlanacaksa özellikle (mammaria interna alana dahil ediliyorsa) kalp, akciğer ve karşı meme yüksek doza maruz kalabilmektedir.

Birçok öncü çalışmada YART planlarında, üç boyutlu konformal tekniğe göre hedefte daha iyi doz homojenitesi ve iyileştirilmiş doz sarmalaması elde edildiği; kalp, akciğer ve karşı memenin de maruz kaldığı yüksek dozun daha düşük olduğu kanıtlanmıştır [94,95]. Vicini ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmada meme YART' ının akut cilt reaksiyonlarını azalttığı bildirilmektedir [96]. Almberg ve arkadaşlarının film tabanlı fantom çalışmasında 0-5mm arası yüzey dozları araştırılmış ve standart tanjansiyel tekniğe göre yedi alan YART' ın cilt dozlarını %20 azalttığı görülmüştür [97]. McDonalds ve arkadaşlarının adjuvan meme tedavisinde standart tanjansiyel teknik ile YART' ın uzun dönem sonuçlarını izledikleri çalışmalarında benzer şekilde; standart tanjansiyel tekniğe kıyasla YART ile cilt reaksiyonlarının %52' den %39' a düştüğünü bildirmişlerdir [98].

Sol meme kanserinin tedavisinde YART; hastada büyük kalp hacmi olması, göğüs duvarına yakın anatomik yapıların varlığı ya da üç boyutlu konformal radyoterapi ile düşürülemeyen riskli organ dozları gibi sebeplerden dolayı tercih edilmektedir. Yine birçok çalışma YART' ın göğüs duvarı gibi konkav yapılarda avantajlı olduğunu bildirmektedir ve YART özellikle derin nefes tutma tekniği ile birlikte uygulandığında radyasyon alanına giren ortalama aynı taraf akciğer hacmini ve maksimum kalp dozunu azalttığı bildirilmektedir [49,99,100].

Meme kanseri tedavisinde meme koruyucu cerrahi sonrası post-op radyoterapi günümüzde bir standart olarak uygulanmaktadır. Memeye uygun doz dağılımı vermek ve kalp, akciğer, karşı meme gibi riskli organları korumak için gelişen teknolojinin de yardımıyla her geçen gün yeni radyoterapi planlama teknikleri geliştirilmekte ve uygulanmaktadır.

Bu farklı planlama tekniklerinin hangisinin tedavide daha etkin olduğunu belirlemek amacıyla birbirleriyle karşılaştırılmaları gereklidir. Karşılaştırmada tümör dokusuna hedeflenen dozu en homojen bir şekilde dağıtan ve riskli organların en iyi şekilde korunduğu teknik optimum olarak seçilir ve rutinde kullanılması yönünde önerilir.

Bu doğrultuda MKC uygulanmış, ART planlanan sol meme kanserli hastaları içine alan bu retrospektif çalışma ile; üç boyutlu konformal tedavi planlamada izosentrik alan tekniği, FIF tekniği ve YART tekniği uygulanması; üç ayrı tekniğin doz-volüm homojenliği, doz-volüm konformitesi, MU değerinin büyüklüğü, ışınlanan meme ve kritik organların (kalp, LAD, sol akciğer, karşı meme) aldığı dozlar göz önünde bulundurularak karşılaştırılması hedeflendi. Bu değerlendirme sonucunda hedef meme dokusu en uygun doz ile sarılırken (%95 volüm dozun %95' ini alacak şekilde) normal dokuların aldığı radyasyon doz düzeyleri karşılaştırıldı ve minimum dozu sağlayacak tedavi tekniği ideal teknik olarak belirlendi.

Ercan ve arkadaşlarının MKC sonrası RT uygulanan 20 hasta ile yaptığı çalışmada, alan içinde alan tekniği ile yapılan radyoterapi planına ait doz homojenite indeksinin bilateral ve lateral *wedge* filtre kullanılarak yapılan 3BKRT planlarının doz homojenite indeksine göre sırasıyla %7 ve %5.7 daha iyi çıktığı belirtilmiştir. Bu sonuca göre alan içinde alan tekniğine göre yapılan RT planlarında hedeflenen dozun hedefe daha homojen bir şekilde verildiği görülmektedir. Yine alan içinde alan tekniği ile yapılan radyoterapi planlarında %105' ten fazla doz alan meme volümünün bilateral ve lateral *wedge* filtre kullanılarak yapılan 3BKRT planlarına göre sırasıyla %74.8 ve %81.6 daha az çıktığı belirtilmiş olup, %110' dan fazla doz alan meme volümünün ise bilateral ve lateral *wedge* filtre kullanılarak yapılan 3BKRT planlarına göre sırasıyla %96.9 ve %99.3 daha az çıktığı belirtilmiştir [101].

Baycan ve arkadaşlarının MKC sonrası RT uygulanan 18 hasta ile yaptığı çalışmada, alan içinde alan tekniği ile yapılan radyoterapi planlarında ortalama konformite indeksi

1.31±0.3 iken, 3BKRT tekniğine göre oluşturulan planlarda 1.45±0.33 bulunmuştur. Bu sonuca göre alan içinde alan tekniğine göre yapılan RT planlarında hedeflenen dozun hedefi daha iyi sarmaladığı görülmektedir. Yine bu çalışmada alan içinde alan tekniği ile %105' ten ve %110' dan fazla doz alan meme volümünün 3BKRT tekniğine göre %4 azaldığı bulunmuştur [102].

Moorthy ve arkadaşlarının MKC sonrası RT uygulanan 27 hasta ile yaptığı çalışmada Simultaneous Integrated Boost (SIB)-YART ile SIB-3BKRT teknikleri karşılaştırılmış ve boost harici tüm meme volümünün aldığı dozlar değerlendirildiğinde SIB-YART ile yapılan radyoterapi planlarında ortalama konformite indeksi 1.018 iken SIB-3BKRT tekniğine göre oluşturulan planlarda 1.033 bulunmuştur. Yine SIB-YART ile yapılan radyoterapi planlarında ortalama homojenite indeksi 0.201 iken SIB-3BKRT tekniğine göre oluşturulan planlarda 0.233 bulunmuştur. Bu sonuca göre SIB-YART tekniğine göre yapılan RT planlarında hedeflenen dozun hedefi daha iyi sarmaladığı ve daha homojen dağıldığı görülmektedir [103].

Al-Rahbi ve arkadaşlarının MKC veya mastektomi sonrası RT uygulanan 20 hasta ile yaptığı çalışmada, 3BKRT, alan içinde alan tekniği ve YART teknikleri karşılaştırılmış ve yapılan radyoterapi planlarının ortalama homojenite indeksleri arasında bir fark bulunmasa da YART tekniğinin daha iyi konformiteye sahip olduğu bildirilmiştir (YART CI: 0.76, alan içinde alan tekniği CI: 0.57 3BKRT CI: 0.57). Bu sonuca göre YART tekniğine göre yapılan RT planlarında hedeflenen dozun hedefi daha iyi sarmaladığı görülmektedir. Yine bu çalışmada YART tekniği ile %105' ten fazla doz alan meme volümünün alan içinde alan tekniği ve 3BKRT tekniğine göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (YART %1.7, alan içinde alan tekniği %1.9, 3BKRT %3.7) [104].

Herrick ve arkadaşlarının MKC sonrası RT uygulanan 43 hasta ile yaptığı çalışmada, orta boyutlu meme kategorisi için (976-1600 cc) alan içinde alan tekniği ile yapılan radyoterapi planlarında ortalama global sıcak nokta değerinin, 3BKRT planlarının ortalama global sıcak nokta değerine göre %6 daha az çıktığı belirtilmiştir. Bu sonuca göre alan içinde alan tekniğine göre yapılan RT planlarında hedeflenen dozun hedefe daha homojen bir şekilde verildiği görülmektedir. Alan içinde alan tekniği ile yapılan radyoterapi planlarında %105'

ten ve %110' dan daha fazla doz alan meme volümünün 3BKRT planlarına göre sırasıyla %12 ve %3 daha az çıktığı belirtilmiştir [105].

Bu tez çalışmasında da beklenildiği gibi YART ile yapılan radyoterapi planına ait doz homojenite indeksi, 3BKİAT ve FIF planlarının doz homojenite indeksine kıyasla sıfıra daha yakın bir değerde bulundu (ideali HI=0). YART ile yapılan radyoterapi planına ait doz homojenite indeksinin 3BKİAT ve FIF planlarının doz homojenite indeksine göre sırasıyla %22 ve %16 daha iyi çıktığı hesaplandı. Ortalama doz konformite indeksi açısından ise yine beklenildiği gibi YART ile yapılan radyoterapi planına ait doz konformite indeksi, 3BKİAT ve FIF planlarının doz konformite indeksine kıyasla bire daha yakın bir değerde bulundu (ideali CI=1). YART ile yapılan radyoterapi planına ait doz konformite indeksinin 3BKİAT ve FIF planlarının doz konformite indeksine göre sırasıyla %13 ve %6 daha iyi çıktığı hesaplandı. Her üç tekniğin aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (HI ve CI için $p<0.05$) olup, YART ile yapılan planlarda planlanan dozun hedef volüme diğer planlara göre daha homojen dağıldığı ve hedef volümü diğer planlara göre daha iyi sarmaladığı literatür ile uyumlu olarak bulundu. Bu sonuçlara göre HI ve CI açısından bu tez çalışmasında da YART tekniğinin 3BKİAT ve FIF tekniklerine üstün olduğu görüldü.

Meme karsinomunda post-operatif radyoterapinin etkin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Mastektomi veya meme koruyucu cerrahiden sonra uygulanan radyoterapi, lokal yineleme oranını %75 azaltmaktadır [31,32,33,34]. Buna rağmen post-operatif radyoterapi, hastanın yaşam kalitesini etkileyecek bazı komplikasyonlara sebebiyet verebilir. Meme kanserinde oluşan akciğer radyoterapi toksisiteleri, erken dönemde radyasyon pnömonisi, geç dönemde ise pulmoner fibrozis olarak görülmektedir [51,69,74]. Meme boyutunun ve hastanın göğüs kafesinin hastadan hastaya değişiklik göstermesi nedeniyle ışınlanan sol akciğer hacmi hastadan hastaya değişiklik göstermektedir.

Ercan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol akciğerin 10, 20 ve 30 Gy alan hacimleri karşılaştırılmış ve alan içinde alan tekniğine göre yapılan planlardaki V_{10}, V_{20} ve V_{30} parametreleri, lateral ve bilateral *wedge* filtre kullanılan 3BKRT planlarına göre daha düşük bulunmuştur [101].

Baycan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol akciğerin 5, 10 ve 20 Gy alan hacimleri karşılaştırılmış ve alan içinde alan tekniğine göre yapılan planlardaki V_5, V_{10} ve V_{20} parametreleri, 3BKRT planlarına göre daha düşük bulunmuştur [102].

Moorthy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol akciğerin 20 ve 30 Gy alan hacimleri karşılaştırılmış ve SIB-YART tekniğine göre yapılan planlardaki V_{20} ve V_{30} parametreleri, SIB-3BKRT planlarına göre sırasıyla %31.8 ve %50.1 daha düşük bulunmuştur [103].

Guang-Hua ve arkadaşlarının çalışmasında yedi alan-YART, Tanjansiyel-YART, FIF ve 3BKRT teknikleri karşılaştırılmış. Aynı taraf akciğerin V_5 ve V_{10} değerleri en düşük Tanjansiyel-YART tekniğinde hesaplanmış. Sonra düşükten yükseğe FIF, 3BKRT ve yedi alan-YART' nin bu sıralamayı izlediği bildirilmiştir [106].

Al-Rahbi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sekiz alan-YART, FIF ve 3BKRT teknikleri karşılaştırılmış. Sol akciğerin ortalama doz değeri, alan içinde alan tekniğinde 3BKRT tekniğine göre %11.1, YART tekniğine göre %90.9 daha düşük bulunmuştur [104].

Jagsi ve arkadaşlarının farklı planlama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmasında, dokuz alan- YART, Tanjansiyel-YART ve FIF teknikleri karşılaştırılmış. Aynı taraftaki akciğerin V_5 ve V_{10} parametreleri FIF tekniğine göre yapılmış planlarda daha düşük bulunmuş iken, V_{20} değeri Tanjansiyel-YART tekniğinde daha iyi bulunmuştur [107].

Borges ve arkadaşlarının farklı planlama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmasında yapılan planlamalar hem *pencil beam* hem de *Monte Carlo* hesaplama algoritmalarıyla hesaplanmış. Buna göre *pencil beam* ile hesaplanan planlarda, beş alan-YART tekniğine göre yapılan RT planlarında aynı taraftaki akciğerin V_5 değeri %82.09±6.03, V_{10} değeri %52.04±6.16, V_{20} değeri %19.50±0.81, aynı taraf ortalama akciğer dozu 28.40±1.25 Gy bulunmuştur. İki alan-YART tekniğine göre yapılan RT planlarında aynı taraftaki akciğerin V_5 değeri %27.57±6.03, V_{10} değeri %23.08±2.07, V_{20} değeri %18.61±1.69, aynı taraf ortalama akciğer dozu 18.93±1.53 Gy bulunmuştur. Alan içinde alan tekniğine göre yapılan RT planlarında aynı taraftaki akciğerin V_5 değeri %23.54±1.34, V_{10} değeri %18.92±1.36, V_{20} değeri %16.34±1.24, aynı taraf ortalama akciğer dozu 17.94±1.16 Gy bulunmuştur. Aynı taraftaki akciğerin V_5, $V_{10,}$ V_{20} değerleri ve ortalama aynı taraf akciğer dozu FIF tekniğine göre yapılmış planlarda daha düşük bulunmuştur [108]. *Monte Carlo* ile hesaplanan planlarda ise beş alan-YART tekniğine göre yapılan RT planlarında aynı taraftaki akciğerin V_5 değeri

%81.83±19.02, V_{10} değeri %51.44±5.76, V_{20} değeri %20.59±0.76, aynı taraf ortalama akciğer dozu 18.43±1.4 Gy bulunmuştur. İki alan-YART tekniğine göre yapılan RT planlarında aynı taraftaki akciğerin V_5 değeri %30.71±6.3, V_{10} değeri %24.1±1.88, V_{20} değeri %18.69±1.67, aynı taraf ortalama akciğer dozu 28±1.15 Gy bulunmuştur. Alan içinde alan tekniğine göre yapılan RT planlarında aynı taraftaki akciğerin V_5 değeri %26.46±5.44, V_{10} değeri %20.99±1.35, V_{20} değeri %16.3±1.22, aynı taraf ortalama akciğer dozu 27.32±0.96 Gy bulunmuştur. Aynı taraftaki akciğerin V_5, V_{10}, V_{20} değerleri ve ortalama aynı taraf akciğer dozu FIF tekniğine göre yapılmış planlarda daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara göre *pencil beam* ve *Monte Carlo* algoritmalarıyla hesaplanan dozlarda anlamlı fark olduğu bildirilmektedir [108].

Bu tez çalışmasında da beklenildiği gibi YART ile yapılan radyoterapi planında aynı taraf akciğerin (sol akciğer) V_5 değeri, 3BKİAT ve FIF planlarının V_5 değerine kıyasla daha yüksek bir değerde bulundu. Aynı taraf akciğerin V_5 değeri en düşük FIF tekniğinde elde edilmiş olup, V_5 parametresi açısından her üç tekniğin aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Aynı taraf akciğer V_{10} değeri, YART ile yapılan radyoterapi planlarında 3BKRT ve FIF planlarına kıyasla daha yüksek bir değerde bulundu. Aynı taraf akciğerin V_{10} değeri en düşük FIF tekniğinde elde edilmiş olup, V_{10} parametresi açısından her üç tekniğin aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Sonuçların genel olarak literatür ile uyumlu olduğu yalnız Guang-Hua ve ark.' nın çalışmasında İki alan YART tekniğinin FIF tekniğine sol akciğer V_5 ve V_{10} değeri açısından üstün olduğu bildirilmektedir. Fakat bu tez çalışmasında ve bu tez çalışması ile uyumlu olan literatürdeki çalışmalarda YART tekniğinde çoklu alanlar kullanılmıştır. Bu sonuçlara göre riskli organ doz maruziyetini dikkate alarak sol akciğer V_5 ve V_{10} değeri açısından bu tez çalışmasında da FIF tekniğinin 3BKİAT ve YART tekniklerine üstün olduğu görüldü.

Bu tez çalışmasında aynı taraf akciğer V_{20} değeri, YART ile yapılan radyoterapi planlarında 3BKİAT ve FIF planlarına kıyasla daha yüksek bir değerde bulundu. Aynı taraf akciğerin V_{20} değeri en düşük FIF tekniğinde elde edildi ve her üç tekniğin aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Aynı taraf akciğer V_{20} parametresi istatistiksel sonuçları, Moorthy ve ark.' nın ve Jagsi ve ark.' nın çalışmalarıyla uyumlu bulunamazken; Ercan ve ark.' nın, Al-Rahbi ve ark.' nın ve Borges ve ark' nın çalışmalarıyla uyumlu bulundu. Bu duruma YART tekniğinde çoklu alanlar kullanılması sebep gösterilebilir. YART

tekniğinde beşten fazla alan kullanımı, ışınlanan sağlıklı doku alanının genişlemesine sebep olmaktadır. Örnek olarak Jagsi ve ark.' nın çalışmasında, dokuz alan kullanılan YART planında V_{20} değeri, FIF planına kıyasla yüksek iken; iki alan kullanılan YART planında V_{20} değerinin, FIF planına kıyasla düşük olduğu bildirilmektedir. Bu tez çalışmasında da altı alan kullanılan YART tekniği, ışınlanan akciğer alanının genişlemesine sebep olmuştur dolayısıyla V_{20} parametresi YART tekniğinde diğer tekniklere kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasıyla uyumlu olan Ercan ve ark.' nın, Al-Rahbi ve ark.' nın ve Borges ve ark' nın çalışmalarında da beş veya daha fazla alanlı YART tekniği kullanıldığı bildirilmektedir. Uyumlu bulunmayan Moorthy ve ark.' nın ve Jagsi ve ark.' nın çalışmalarında ise 2-3-4 alan ile YART planı yapıldığı bildirilmektedir. Çoklu alan kullanılan YART planlarında riskli organların 25 Gy ve üzerinde alan dozlarda avantaj sağladığı (memenin konkav yapısı ve tanjansiyel alanların meme geometrisini tam olarak kapsayamaması nedeniyle) yapılan çalışmalarda bildirilmektedir [107,108]. Tüm bu verileri dikkate alarak genç meme kanserli hastalarda özellikle ikincil kanser gelişimi riski açısından düşük doz alan normal doku hacminde avantaj sağladığı için FIF tekniği kullanılması ve özellikle komorbid hastalıkları olup, akciğer kapasitesi sınırlı olan ve kardiyak riski daha yüksek yaşlı meme kanseri hastalarında sol akciğerde 25 Gy ve üzeri dozları azaltması sebebiyle YART tekniği kullanılması önerilir.

Bu tez çalışmasında aynı taraf akciğer D_{maks} parametresi; FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla daha düşük hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). D_{maks} parametresi; YART tekniğinde ise FIF ve 3BKİAT teknikleri ile ikili karşılaştırıldığında, her iki tekniğe kıyasla daha yüksek hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). D_{ort} parametresi FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla anlamlı olarak daha düşük hesaplandı ($p<0.05$). D_{maks} parametresi; FIF tekniğinde YART tekniğine kıyasla daha düşük hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). D_{maks} parametresi; YART tekniğinde 3BKİAT tekniği ile ikili karşılaştırıldığında daha yüksek hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Sonuçların literatür ile uyumlu olduğu ve bu sonuçlara göre riskli organ doz maruziyetini dikkate alarak sol akciğer D_{ort} değeri açısından bu tez çalışmasında da FIF tekniğinin 3BKİAT ve YART tekniklerine üstün olduğu görüldü.

Meme radyoterapisinde kalbin yüksek dozda radyasyona maruz kalması sonucu kalp kası ve damarları hasar görebilmektedir. Özellikle sol memesi ışınlanan olgularda yüksek doz

radyasyon uygulanması sonucu kalp kasında miyokardit, damarlarda ise endarterit sonucu tıkanıklık ve buna bağlı miyokart enfarktüsü gelişebilmektedir. Aynı zamanda endokart etkilenmesine bağlı endokardit, perikart etkilenmesine bağlı olarak sıklıkla perikardit, perikardiyal efüzyon, perikard adezyonları ve fibrozis oluşmaktadır [12,13,52,53]. Yine birçok çalışma göstermiştir ki; meme kanserli hastalarda görülen kardiyak hasarların sebebi eski RT teknikleri ve ekipmanlarıdır [51,56,57]. Teknoloji geliştikçe radyoterapide de modern tekniklerin kullanılmaya başlanması ile birlikte toplam kardiyovasküler mortalite, veya toplam mortalitede bir artış görülmemiştir. Günümüzde teknik yenilikler kalp ve koronerleri gereksiz ışınlamadan koruma olanağı sağlar fakat ışınlamayı takiben gelişebilecek kalp hastalığı riskini ortadan kaldırmaz. Yüksek doz hala kalbin ön duvarının küçük bir segmentine (kısmen sol inen koroner arteri -LAD- ve diğer büyük damarları içeren) verilmektedir [41,60]. LAD' nin yüksek doza maruz kalması sonucu miyokart enfarktüsü gelişebilmektedir. Taylor ve ark.' nın çalışmasında sol memesi ışınlanan hastalarda anatomik olarak sol memeye yakın olduğu için LAD dozunun, sağ memesi ışınlanan hastalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir [14]. Üç Boyutlu Konformal veya YART teknikleri ile kalbi radyasyonda koruma olanağı da doğmuştur. Fakat yeni tekniklerde de kalbin yüksek doz alan volümü azaltıldığında, düşük doz alan volümü artmaktadır. Bununla birlikte potansiyel kardiyotoksisite ve düşük doz radyasyon sebepli ikincil kanser riski dikkati çekmektedir [66].

Ercan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalbin 5, 10, 20 ve 30 Gy alan hacimleri karşılaştırılmış ve alan içinde alan tekniğine göre yapılan planlardaki V_5, V_{10}, V_{20} ve V_{30} parametreleri lateral ve bilateral *wedge* filtre kullanılan 3BKRT planlarına göre daha düşük bulunmuştur. Kalbin ortalama doz değeri ise, bilateral ve lateral *wedge* filtre kullanılan 3BKRT planlarına göre sırasıyla %14 ve %12 daha düşük bulunmuştur [101].

Ercan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde Baycan ve arkadaşlarının çalışmasında da kalbin 5, 10, 20 ve 30 Gy alan hacimleri karşılaştırılmış ve alan içinde alan tekniğine göre yapılan planlardaki V_5, V_{10}, V_{20} ve V_{30} parametreleri 3BKRT planlarına göre daha düşük bulunmuştur [102].

Moorthy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalbin 30 ve 40 Gy alan hacimleri karşılaştırılmış ve SIB-3BKRT tekniğine göre yapılan planlardaki kalp V_{30}, V_{40} parametreleri SIB-YART planlarına göre sırasıyla 1.5 ve 2.8 kat daha yüksek bulunmuştur [103].

Guang-Hua ve arkadaşlarının çalışmasında, yedi alan-YART, Tanjansiyel-YART, FIF ve 3BKRT teknikleri karşılaştırılmış. Kalbin V_5, V_{10}, V_{20} ve ortalama kalp dozu değerleri en düşük Tanjansiyel-YART tekniğinde hesaplanmış. Sonra düşükten yükseğe sırasıyla FIF, 3BKRT ve yedi alan-YART' ın bu sıralamayı izlediği bildirilmiştir [106].

Al-Rahbi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sekiz alan-YART, FIF ve 3BKRT teknikleri karşılaştırılmış. Kalbin V_5 ve ortalama doz parametreleri alan içinde alan tekniğine göre yapılmış planlarda daha düşük bulunmuş iken, Kalbin V_{30} parametresi YART tekniğine göre yapılmış planlarda daha düşük bulunmuştur [104].

Jagsi ve arkadaşlarının farklı planlama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmasında dokuz alan-YART, Tanjansiyel-YART ve FIF teknikleri karşılaştırılmış. Kalbin V_5, V_{10} parametreleri FIF tekniğine göre yapılmış planlarda daha düşük bulunmuş iken, V_{20} ve ortalama akciğer doz değeri Tanjansiyel-YART tekniğinde daha iyi bulunmuştur [107].

Borges ve arkadaşlarının farklı planlama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmasında yapılan planlamalar hem *pencil beam* hem de *Monte Carlo* hesaplama algoritmalarıyla hesaplanmış. Buna göre *pencil beam* ile hesaplanan planlarda, beş alan-YART tekniğine göre yapılan RT planlarında kalbin V_{10} değeri %68.76±20.51, V_{25} değeri %13.58±6.12, ortalama kalp dozu 30.79±2.24 Gy bulunmuştur. İki alan-YART tekniğine göre yapılan RT planlarında kalbin V_{10} değeri %20.44±6.25, V_{25} değeri %13.24±4.63, ortalama kalp dozu 16.86±1.7 Gy bulunmuştur. Alan içinde alan tekniğine göre yapılan RT planlarında kalbin V_{10} değeri %14.69±5.65, V_{25} değeri %10.62±4.72, ortalama kalp dozu 14.82±1.92 Gy bulunmuştur. Kalbin V_{10}, V_{25} değerleri ve ortalama kalp dozu FIF tekniğine göre yapılmış planlarda daha düşük bulunmuştur [108].

Moon ve arkadaşlarının farklı planlama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmasında kalbin V_{10} değeri, FIF tekniğinde üç alan ve beş alan YART tekniklerine göre yapılmış planlara göre sırasıyla 4.1 ve 5.6 kat daha düşük bulunmuştur. Kalbin V_{20} değeri, FIF tekniğinde üç alan ve beş alan YART tekniklerine göre yapılmış planlara göre sırasıyla 2.1 ve 2.3 kat daha düşük bulunmuştur [109].

Fong ve arkadaşlarının farklı planlama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmasında kalbin V_5 değeri, 3BKRT tekniğinde iki alan ve dört alan YART tekniklerine göre yapılmış planlara göre sırasıyla 1.03 ve 1.06 kat daha düşük bulunmuştur. Kalbin V_5 değeri göz önünde

bulundurulduğunda, 3BKRT tekniğinin, iki alan ve dört alan YART tekniklerine göre üstün olduğu bildirilmektedir [110].

Bu tez çalışmasında da beklenildiği gibi YART ile yapılan radyoterapi planında kalbin V_5 değeri, 3BKİAT ve FIF planlarının V_5 değerine kıyasla daha yüksek bir değerde bulundu. Kalbin V_5 değeri en düşük FIF tekniğinde elde edilmiş olup, V_5 parametresi açısından her üç tekniğin aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kalbin V_{10} değeri, YART ile yapılan radyoterapi planlarında 3BKRT ve FIF planlarına kıyasla daha yüksek bir değerde bulundu. Kalbin V_{10} değeri en düşük FIF tekniğinde elde edilmiş olup, V_{10} parametresi açısından her üç tekniğin aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Sonuçların genel olarak literatür ile uyumlu olduğu yalnız Guang-Hua ve ark.' nın çalışmalarında iki alan YART tekniğinin FIF tekniğine kalp V_{10} değeri açısından üstün olduğu bildirilmektedir. Fakat bu tez çalışmasında ve bu tez çalışması ile uyumlu olan literatürdeki çalışmalarda YART tekniğinde çoklu alanlar kullanılmıştır. Tüm bu sonuçlara göre riskli organ düşük doz maruziyetini dikkate alarak kalp V_5 ve V_{10} değerleri açısından bu tez çalışmasında da FIF tekniğinin 3BKİAT ve YART tekniklerine üstün olduğu görüldü.

Bu tez çalışmasında kalp V_{20} değeri, YART ile yapılan radyoterapi planlarında 3BKİAT ve FIF planlarına kıyasla daha yüksek bir değerde bulundu. Kalbin V_{20} değeri en düşük FIF tekniğinde elde edildi ve her üç tekniğin aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kalbin V_{20} parametresi istatistiksel sonuçları, Guang-Hua ve ark.' nın ve Jagsi ve ark.' nın çalışmalarıyla uyumlu bulunamazken; Moon ve ark.' nın çalışmalarıyla uyumlu bulundu.

Bu tez çalışmasında kalp D_{maks} değeri, YART ile yapılan radyoterapi planlarında 3BKİAT ve FIF planlarına kıyasla daha yüksek bir değerde bulundu. Kalbin D_{maks} değeri en düşük FIF tekniğinde elde edildi. D_{maks} ve D_{ort} parametreleri; FIF tekniğinde 3BKİAT ve YART tekniklerine kıyasla anlamlı olarak daha düşük hesaplanmıştır ($p<0.05$). D_{maks} parametresi; YART tekniğinde 3BKİAT tekniği ile ikili karşılaştırıldığında, daha yüksek hesaplanmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı bulunamadı ($p>0.05$). D_{ort} parametresi; YART tekniğinde 3BKİAT tekniği ile ikili karşılaştırıldığında, daha yüksek hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Sonuçların literatür ile uyumlu olduğu yalnız Guang-Hua ve ark.' nın ve Jagsi ve ark.' nın çalışmalarında iki alan YART tekniğinin FIF tekniğine kalp D_{ort} değeri açısından üstün olduğu bildirilmektedir. Bu tez çalışmasında ve bu

tez çalışması ile uyumlu olan literatürdeki çalışmalarda YART tekniğinde çoklu alanlar kullanıldı. Tüm bu sonuçlara göre riskli organ düşük doz maruziyetini dikkate alarak kalp D_{ort} değeri açısından bu tez çalışmasında da FIF tekniğinin 3BKİAT ve YART tekniklerine üstün olduğu görüldü.

Kalp ile ilgili olarak sonuçların genel olarak uyumlu bulunduğu sadece iki alan YART tekniğinin FIF tekniğine kıyasla V_{10} ve D_{ort} değerinde üstün görülmektedir. Bizim çalışmamızda ve bizim çalışmamızla uyumlu olan çalışmalarda da YART' ta çoklu alanlar kullanılmış olup, buna bağlı olarak YART tekniğinde $V_{5,}$ V_{10} ve V_{20} ve ortalama kalp dozları yüksek bulunmuştur. YART tekniğinde çoklu alan kullanıldığında düşük doz alan riskli organ hacmi artmaktadır. Bunun tersi olarak riskli organların maruz kaldığı yüksek dozlarda (25 Gy ve üzeri) ise; çoklu alan kullanılan YART planlarında avantaj sağlandığı (memenin konkav yapısı ve tanjansiyel alanların meme geometrisini tam olarak kapsayamaması nedeniyle) yapılan çalışmalarda bildirilmektedir [107,108]. Bir diğer dikkat edilmesi gereken durum ise bu tez çalışmasında YART tekniğinde *pencil beam* hesaplama algoritması ile doz hesabı yapılmasıdır. Literatürdeki çalışmalarda kullanılan hesaplama algoritmaları değişiklik göstermektedir.

Baycan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, LAD' nin V_5, V_{10}, V_{20} ve V_{30} parametreleri, alan içinde alan tekniğine göre yapılmış planlarda 3BKRT' ye göre sırasıyla %15.7, %6, %4.7 ve % 2.3 daha düşük bulunmuştur [102].

Pili ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LAD' nin $D_{2\%}$ ve ortalama doz parametreleri alan içinde alan tekniğine göre yapılmış planlarda 3BKRT' ye göre sırasıyla %12.7 ve % 20.4 daha düşük bulunmuştur [111].

Jagsi ve arkadaşlarının farklı planlama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmasında dokuz alan-YART, Tanjansiyel-YART ve FIF teknikleri karşılaştırılmış. LAD' nin ortalama doz parametresi iki alan YART tekniğine göre yapılmış planlarda en düşük bulunmuş, sonra düşükten yükseğe FIF ve dokuz alan-YART tekniği bu sıralamayı takip etmiştir[107].

Reardon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nefes tutma yöntemi ile uygulanan 3BKRT tekniği ile YART tekniği karşılaştırılmış olup yapılan RT planlarında LAD' nin ortalama doz değeri, nefes tutma yöntemi ile uygulanan 3BKRT tekniğinde YART tekniğine göre daha düşük bulunmuştur [112].

Bu tez çalışmasında LAD D_{maks} değeri, YART ile yapılan radyoterapi planlarında 3BKİAT ve FIF planlarına kıyasla daha yüksek bir değerde bulundu. LAD' nin D_{maks} değeri en düşük FIF tekniğinde elde edildi. D_{maks} parametresi açısından her üç tekniğin aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu sonuçlara göre riskli organ doz maruziyetini dikkate alarak LAD D_{maks} değeri açısından FIF tekniğinin 3BKİAT ve YART tekniklerine üstün olduğu görülmüştür. LAD D_{ort} değeri, YART ile yapılan radyoterapi planlarında 3BKİAT ve FIF planlarına kıyasla daha yüksek bir değerde bulundu. LAD' nin D_{ort} değeri en düşük FIF tekniğinde elde edildi. D_{ort} parametresi açısından her üç tekniğin aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). LAD' nin D_{ort} değeri istatistiksel sonuçları, Jagsi ve ark.' nın çalışmalarıyla uyumlu bulunamazken; Baycan ve ark.' nın, Pili ve ark.' nın ve Reardon ve ark.' nın çalışmalarıyla uyumlu bulundu. Bu duruma YART tekniğinde çoklu alanlar kullanılması sebep gösterilebilir. YART tekniğinde beşten fazla alan kullanımı, ışınlanan sağlıklı doku alanının genişlemesine sebep olmaktadır. Jagsi ve ark.' nın çalışmasında dokuz alan YART tekniğinde LAD dozlarının iki alan YART ve FIF tekniklerine göre yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu tez çalışmasında da altı alan YART tekniği kullanılmıştır. Bir diğer önemli sebep ise bu tez çalışmasında YART tekniğinde *pencil beam* hesaplama algoritması ile doz hesabı yapılmasıdır. Borges ve ark.' nın çalışmasında *Monte Carlo* hesaplama algoritmasına kıyasla *pencil beam* algoritmasının özellikle yüksek doz bölgelerinde daha yüksek doz hesapladığını bildirmişlerdir. Bu doz farklılığının 4 Gy' e kadar çıkabildiği bildirilmektedir. Literatürde uyumlu bulunamayan çalışmalarda da *Monte Carlo* ile ya da *AAA* ile hesaplama yapıldığı bildirilmektedir [108]. Hesaplama algoritmalarından kaynaklanan bu doz farklılığının sebebi *pencil beam* ile hesaplama yaparken hava kaviteleri ve build-up bölgelerinde (elektron dengesi olmayan bölgelerde) doz kesinliğini ve heterojenite düzeltmelerini *Monte Carlo* ya da *AAA* kadar net sağlayamamasıdır. Özellikle akciğer ve yumuşak doku ara yüzeylerinde *pencil beam* elektron iletimini hesaba katmamaktadır [108]. YART ile ilgili literatürdeki çalışmalar çoğunlukla *Monte Carlo* ile ya da *AAA* hesaplama algoritması ile yapılmaktadır. Karşılaştırma yaparken çalışmalarda kullanılan hesaplama algoritması da dikkate alınmalıdır.

Literatürde *"nefes tutma tekniği"* ile yapılan YART planlarında LAD dozlarının düşürüldüğü bildirilmektedir [113]. Bu durum tedavi öncesinde göz önünde bulundurulmalı ve YART için *"nefes tutma tekniği"* bir seçenek olmalıdır. Eğer tedavi süresince planlamadaki hedef ve organ konturlarının pozisyonları eşleşmezse YART' tan kaynaklanan

keskin doz gradyentleri LAD için bir dezavantaj olabilir. Tüm bu verileri dikkate alarak genç meme kanserli hastalarda özellikle ikincil kanser gelişimi riski açısından düşük doz alan normal doku hacminde avantaj sağladığı için FIF tekniği kullanılması ve özellikle komorbid hastalıkları olup, akciğer kapasitesi sınırlı olan ve kardiyak riski daha yüksek yaşlı meme kanseri hastalarında kalpte 25 Gy ve üzeri dozları azaltması ve hedefte daha iyi HI ve CI sonuçları elde edilmesi sebebiyle YART tekniği kullanılması önerilir.

Meme kanserine bağlı radyoterapi uygulanmış hastalarda ikincil malignite görülme sıklığı hakkındaki veriler tutarsızdır. Bu hastalarda gelişen ikincil kanserler, karşı meme kanseri ve meme dışı kanserler olarak ikiye ayrılır [51]. Meme RT' si uygulanan ve uygulanmayan hastaların karşılaştırıldığı altı randomize çalışmadan bir tanesi ışınlanan grubun karşı meme kanseri riskinin arttığını, iki tanesi artabileceğini diğer üç tanesi ise riskin azaldığını bildirmektedir [82]. Modern tekniklerden 3BKRT normal doku dozlarını azaltmaya imkan sunmaktadır. Buna karşın YART' ın karşı meme dahil olmak üzere normal doku dozlarını arttırdığı bildirilmektedir [82,83]. Bazı serilerde radyoterapinin ikincil malignite riskini artırdığı, bazılarında ise risk artışı olmadığı bildirilmektedir [77,78,79,80]. İkincil kanserler hakkında yorum yapabilmek için uzun takip süreli çalışmalar gerekmektedir. Düşük doz maruziyeti ve ikincil kanser ilişkisi ile ilgili olarak düşük doz alan normal doku hacimlerinin fazla olduğu hastalarda ikincil kanser riski olabileceği yorumu yapılabilir.

Baycan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karşı memenin V_1 ve $V_{2.5}$ parametreleri alan içinde alan tekniğine göre yapılan RT planlarında 3BKRT' ye göre sırasıyla 6.6 ve 4.2 kat daha düşük bulunmuştur. Karşı memenin V_1 ve $V_{2.5}$ parametreleri alan içinde alan tekniğine göre yapılmış planlarda daha düşük bulunmuştur [102].

Guang-Hua ve arkadaşlarının farklı planlama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmada, 3BKRT, Alan içinde alan ve Tanjansiyel-YART ile yapılan RT planlarında karşı memenin ortalama doz değeri ile V_2 ve V_4 parametreleri birbirine yakın değerler olup, yedi alan-YART ve VMAT tekniklerine göre daha düşük bulunmuştur. Karşı memenin V_5 parametresinin ise en yüksek VMAT tekniğine göre yapılmış planlarda olduğu bildirilmiştir [106].

Al-Rahbi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, YART, FIF ve 3BKRT teknikleri karşılaştırılmış. Karşı memenin $V_{0.01}$, $V_{0.6}$, V_1, V_2, V_5 ve ortalama doz parametreleri alan içinde alan tekniğine göre yapılmış planlarda en düşük bulunmuştur [104].

Borges ve arkadaşlarının farklı planlama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmada, beş alan YART, iki alan YART ve alan içinde alan tekniği ile yapılan RT planlarında karşı memenin ortalama doz değeri, iki alan YART ve alan içinde alan tekniğinde birbirine yakın değerler olup, beş alan-YART tekniğine göre daha düşük bulunmuştur [107].

Jagsi ve arkadaşlarının farklı planlama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmada, dokuz alan YART, iki alan YART ve alan içinde alan tekniği ile yapılan RT planlarında karşı memenin ortalama doz değeri iki alan YART ve alan içinde alan tekniğinde birbirine yakın değerler olup, dokuz alan YART tekniğine göre daha düşük bulunmuştur [108].

Bu tez çalışmasında karşı meme D_{maks} değeri, YART ile yapılan radyoterapi planlarında 3BKİAT ve FIF planlarına kıyasla daha yüksek bir değerde bulundu. Karşı memenin D_{maks} değeri en düşük FIF tekniğinde elde edildi. Grupların ikili karşılaştırılmasında D_{maks} ve D_{ort} parametreleri; FIF tekniğinde 3BKİAT tekniğine kıyasla daha düşük hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). D_{maks} parametresi; YART tekniğinde 3BKİAT tekniği ile ikili karşılaştırıldığında daha yüksek hesaplanmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı bulunamadı ($p>0.05$). D_{maks} parametresi; YART tekniğinde FIF tekniği ile ikili karşılaştırıldığında daha yüksek hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). D_{ort} parametresi; FIF tekniğinde YART tekniğine kıyasla anlamlı olarak daha düşük hesaplandı ($p<0.05$). D_{ort} parametresi; YART tekniğinde 3BKİAT tekniği ile ikili karşılaştırıldığında değerlerin birbirine yakın olduğu görüldü ve daha düşük hesaplanmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı bulunamadı ($p>0.05$). Beklenildiği gibi YART' ta çoklu alanlar kullanılmasının ve 3BKİAT' de *wedge* filtre kullanılmasının karşı meme dozunu arttırdığı görüldü. Sonuçların literatür ile uyumlu olduğu ve bu sonuçlara göre riskli organ doz maruziyetini dikkate alarak karşı meme D_{maks} ve D_{ort} değerleri açısından bu tez çalışmasında da FIF tekniğinin 3BKİAT ve YART tekniklerine üstün olduğu görüldü.

Yüksek Monitor unit değeri tedavi süresinin artırdığı için bir dezavantaj olup MU değerinin YART' ta 3BKRT' ye göre 6-8 kat fazla olması endişe vericidir [88]. Çünkü MU değerinin yüksek olması integral doz değerinin de yüksek olması demektir. Yüksek integral doz değeri, ikincil malignite gelişme olasılığını artırmaktadır. Bu da uzun sağkalım öngörülen meme kanseri teşhisi konmuş genç kadın hastalar için en büyük endişe verici problemdir [89]. Ayrıca tedavi süresi ne kadar uzun olursa hastanın nefes hareketinden olan dezavantaj o kadar

artmaktadır. Bu sebeple de tedavi güvenilirliği açısından tedavi süresinin kısa olması avantajdır.

Ahunbay ve arkadaşları YART' ta MU değerinin FIF tekniğine göre %60 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir [114]. Ercan ve arkadaşları FIF tekniğinde MU' nun 3BKRT tekniğine göre %23 daha az olduğunu bildirmişlerdir [101]. Moorthy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SIB-3BKRT tekniğinde ortalama MU değeri 281 cGy/dk iken SIB-YART tekniğinde ortalama MU değeri 1531 cGy/dk olarak bildirilmiştir [103]. Moon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alan içinde alan tekniğinde ortalama MU değeri 228.1 cGy/dk iken, üç alan-YART tekniğinde ortalama MU değeri 500.8 cGy/dk, beş alan-YART tekniğinde ortalama MU değeri 761.6 cGy/dk olarak bildirilmiştir [109].

Bu tez çalışmasında da MU için bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur. YART ile yapılan radyoterapi planına ait MU değerinin 3BKİAT ve FIF planlarının MU değerlerine göre sırasıyla 1.8 ve 2.9 kat daha yüksek çıktığı hesaplandı. Ortalama MU değerleri ile ilgili 3BKİAT, FIF ve YART planlarının karşılaştırılması amacıyla yapılan istatistiksel analizin sonuçlarına göre planlamalar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Planlama tekniklerinin ikili karşılaştırılması sonucunda MU parametresi açısından 3BKİAT ile FIF, FIF ile YART ve 3BKİAT ile YART planları arasında fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu sonuçlara dayanarak uzun sağkalım öngörülen meme kanseri teşhisi konmuş genç kadın hastalar için ikincil malignite riski açısından, aynı zamanda tedavi süresini dikkate alarak MU değeri açısından bu tez çalışmasında da FIF tekniğinin 3BKİAT ve YART tekniklerine üstün olduğu görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri tedavisinde ideal tekniğin bulunması amacıyla teknikler arası karşılaştırma yapılırken meme gibi kişiden kişiye anatomik yapıları (meme boyutu, toraks duvarı yapısı) birbirinden farklı olduğundan her iki parametre açısından benzer yapıda olanların çalışma grubuna seçilmesi önemlidir. Aynı zamanda riskli organların ışınlanan memeye mesafesinin değişiklik göstermesi ve lokalizasyonlarının kişiden kişiye farklı olması da meme kanseri tedavisinde dikkat edilmesi gereken unsurlardır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde bu kriterleri dikkate alan çalışmaların yeterli sayıda olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamızın üstün yanları seçilen hastaların meme boyutlarının birbirine yakın olması ve orta boyutta seçilmesi (400-650 cc hacim aralığı), çalışma grubundaki hastaların göğüs kafesi yapılarının birbirlerine benzer seçilmesi olmuştur. Aynı zamanda, hedef hacim ve riskli organ konturlarının tek bir radyasyon onkoloğu tarafından çizilmesi ve çizilen anatomik yapıların bağımsız bir radyolog tarafından doğrulanması da çalışmamızın diğer üstün yanlarıdır. Konturları tek bir radyasyon onkoloğunun çizmesi önemlidir çünkü; farklı radyasyon onkologları aynı hastada aynı volümü farklı girebilmektedir.

Çalışmamız ile literatür arasında görülen farklılıklara YART tekniğinde kullanılan alan sayılarının, gantry açılarının, doz sınırlamalarının ve kullanılan hesaplama algoritmalarının çalışmalarda değişkenlik göstermesi, kalbin ve akciğerin ışınlanan memeye mesafesinin değişkenlik göstermesi, çalışmalarda kullanılan hastaların meme boyut aralığının çok geniş seçilmesi ve hastadan hastaya değişen toraks duvarı yapıları sebep gösterilebilir.

Tüm bu verileri dikkate alarak genç meme kanserli hastalarda özellikle ikincil kanser gelişimi riski açısından düşük doz alan normal doku hacminde avantaj sağladığı için FIF tekniği kullanılması ve özellikle komorbid hastalıkları olup, akciğer kapasitesi sınırlı olan ve kardiyak riski daha yüksek yaşlı meme kanseri hastalarında riskli organlarda 25 Gy ve üzeri dozları azaltması sebebiyle YART tekniği kullanılması önerilir. Literatürde 25 Gy ve üzeri alan riskli organ dozlarında çoklu alan kullanılan YART tekniğinin avantajlı olduğu bildirilmektedir [103]. Bizim çalışmamızda da 25 Gy ve üzeri alan riskli organ dozlarında YART tekniğinin avantajları görülmekle beraber, yüksek doz değerleri her üç teknikte de saptanamadığı için çalışmamızda ayrıca incelenmemiş olup tez kapsamının sınırları içinde kalınmıştır.

7. KAYNAKLAR

[1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108. (PMID: 15761078).

[2] http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-72577/h/saglikistatistikleriyilligi2010.pdf

[3] Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, Alexander FE *et al*. Comparative pathology of breast cancer in a randomized trial of screening. Br J Cancer 1991;64:108-113. (PMID: 1854609).

[4] Cuzick J, Stewart H, Peto R, Houghton *et al*. Cause spesific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. J Clin Oncol 1994; 12: 447-53.

[5] Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrida S. Conservation approaches for the management of stage I-II carcinoma of the breast. Milan Cancer Instute Trials. World J Surg 1994; 18:70-5.

[6] Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J *et al*. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. Semin Oncol. 2001;28:400-18.

[7] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG *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. 2002;347:1233-41.

[8] EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J *et al*. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in situ: ten-year results of European organisation for research and treatment of cancer randomised phase II-I trial 10853- a study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy group. J Clin Oncol. 2006;24:3381-7.

[9] Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A *et al*. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol 2008;26:1247-52.

[10] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer. Lancet 2000; 355: 1757-1770.

[11] Bornstein BA, Cheng CW, Rhodes TM *et al*. Can simulation measurements be used to predict the irradiated lung volume in the tangential fields in patients treated for breast Cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18: 181-187.

[12] Gagliardi G, Lax İngmar, Soderstrom S, Gynes G. Prediction of excess risk of longterm cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. Radiotherapy and Oncology 1998; 46:63-71.

[13] Rutqvist LE, Lax I, Fornander T. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiotherapy versus surgery alone in primary breast cancer. Int J Radiat OncolBiol Phys. 1992; 22:887-896.

[14] Taylor CW, Brønnum D *et al*. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977–2001. Radiotherapy and Oncology 2011; doi:10.1016/j.radonc.2011.01.020.

[15] Taylor CW, Nisbet A *et al*. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. Radiotherapy and Oncology 2008; doi:10.1016/j.radonc.2008.09.029.

[16] Boice Jr JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M *et al*. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 1992;326:781-5.

[17] Unnithan J, Macklis RM. Contralateral breast cancer risk. Radiother Oncol. 2001;60:239-46.

[18] Khan FM. The physics of radiation therapy. In: Pine J, Standen M, Kairis LR, Boyce T. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003; 42,231,467,481.

[19] Topuz E, Aydıner A, Dincer M. Meme kanseri. Nobel Tıp Kitabevi. 2003 Syf:1.

[20] MHDF meme hastalıkları kitabı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri. 2012, Syf:3.

[21] Topuz E, Aydıner A, Dincer M. Meme kanseri. Nobel Tıp Kitabevi. 2003 Syf:6-8.

[22] Özmete S. Cerrahi tedavi uygulanan meme kanseri hastaların erken dönem sonuçları. uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 2007.

[23] Harris JR. Natural history and staging of breast cancer. In: Haris JR et al, editors. breast diseases. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1996.

[24] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, editors. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York. Springer; 2009. p. 419-60.

[25] Göçen E. Meme koruyucu cerrahi uygulanmış meme kanserli hastalarda konvansiyonel radyoterapi ile konformal radyoterapi tekniğinin doz dağılımı açısından değerlendirilmesi. uzmanlık tezi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, 2008.

[26] Topuz E, Aydıner A. Meme kanseri tanı-tedavi takip İstanbul konsensusu. Nobel Tıp Kitabevi. 2006;Syf:18.

[27] Topuz E, Aydıner A. Meme kanseri tanı-tedavi takip İstanbul konsensusu. Nobel Tıp Kitabevi. 2006;Syf:12-13.

[28] Alicikus ZA, Gorken IB, Sen RC, Kentli S *et al*. Psychosexual and body image aspects of quality of life in Turkish breast cancer patients: a comparison of breast conserving treatment and mastectomy. Tumori. 2009 Mar-Apr;95(2):212-8.

[29] Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS *et al*. Long term results of a randomized trial comparing breast conserving therapy with mastectomy: EORTC 10801 Trial. J Natl Cancer lnst; 2000;92: 1143-50.

[30] Haydaroglu A, Ozyigit G, editors. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer. New York. Springer; 2013. p. 209-210.

[31] MHDF meme hastalıkları kitabı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri. 2012, Syf:517.

[32] Rose MA, Olivotto I, Cady B *et al*. Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. long term results. Arch Surg. 1989; 124: 153-7.

[33] Cuzick J, Stewart H, Peto R, *et al*. Overview of randomized trials of postoperative radiotherapy in breast cancer. Cancer Treat. 1987;71:15-29.

[34] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer. Lancet. 2000;355:1757-70.

[35] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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 randomized trails. Lancet. 2005;366:2087-106.

[36] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011;378:1707-16.

[37] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H *et al*. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10 year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol. 2007;25:3259-3265.

[38] Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H *et al*. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Group. the influence of the boost technique on local control in breastconserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomized trial. Radiother Oncol.2004;72:25-33.

[39] MHDF meme hastalıkları kitabı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri. 2012, Syf:12-13.

[40] International Commission of Radiation Units and Measurements, (ICRU) Report 29. Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons. 1978.

[41] International Commission of Radiation Units and Measurements, (ICRU) Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy 1993.

[42] International Commission of Radiation Units and Measurements, (ICRU) Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). 1999.

[43] International Commission of Radiation Units and Measurements, (ICRU) Report 83. Prescribing, recording, and reporting intensity-modulated photon-beam therapy (IMRT). 2010.

[44] Haydaroglu A, Ozyigit G, editors. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer. New York. Springer; 2013. p. 186-188.

[45] Haydaroglu A, Ozyigit G, editors. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer. New York. Springer; 2013. p. 229-239.

[46] Yürekli Ö. Meme kanseri tedavisinde farklı radyoterapi planlama tekniklerinin kritik organ dozları açısından karşılaştırılması. yüksek lisans tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.

[47] Pignol JP. Olivotto I, Rakovitch E *et al*. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to acute radiation dermatitis. J Clin Oncol. 2008;26:2085-92.

[48] Haydaroglu A, Ozyigit G, editors. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer. New York. Springer; 2013. p. 205-223.

[49] Işıktaş E. Yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulamaları için kullanılan doz ölçüm doğrulama sistemlerinin karşılaştırılması. yüksek lisans tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.

[50] Claus F, Mijnheer B, Rasch C, Bortfeld T *et al*. Report of a study on IMRT planning strategies for ethmoid sinus cancer. Strahlenther Onkol 2002;178:572- 576.

[51] Haydaroglu A, Ozyigit G, editors. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer. New York. Springer; 2013. p. 321-337.

[52] Perez C, Brady L. Principles and practice of radiation oncolog. 4th edition. Raven-Lippincott, 2004.

[53] De Vita, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of radiation oncolog. 4th edition. Philadelphia, JB Lippincott, 2004.

[54] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer. Lancet. 2000;355:1570-757.

[55] Harris EE. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. Cancer Control.2008;15(2):120-9.

[56] Demirci S, Nam J, Hubbs JL, Nguyen T *et al*. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast: interaction between treatment era and follw-up duration. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2009;73(4):980-7.

[57] Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer. long term results from the Oslo study. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1986;12:727-32.

[58] Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF *et al*. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:7475-82.

[59] Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ *et al*. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet. 1999;354:1425-30.

[60] Magné N, Chargari C, MacDermed D *et al*. Tomorrow's targeted therapies in breast cancer patients: what is the risk for increased radiation-induced cardiac toxicity? Crit Rev Oncol Hematol.2010;76(3):186-95.

[61] Rutqvist LE, Liedberg A, Hammar N *et al*. Myocardial infarction amaong with early-stage breast cancer treated with conservative surgery and breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1998;40:359-63.

[62] Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12,part II. Noncancer mortality:1950-1990.Radiat Res.1999;152:374-89.

[63] Cox JD, Stetz J, Pazak TF. Toxicity criteris of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys.1995;31(5):1341-6.

[64] Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat Res.2003;160:381-407.

[65] Canney PA, Deehan C, Glegg M, Dickson J. Reducing cardiac dose in post-operative irradiation of breast cancer patients: the relative importance of patient positioning and CT scan planning. Br J Radiol. 1999;72:986-93.

[66] Cho BCJ, Schwarz M, Mijnheer BJ, Bartelink H. Simplified intensity-modulated radiotherapy using pre-defined segments to reduce cardiac complications in left-sided breast cancer. Radiother Oncol. 2004;70:231-41.

[67] Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. J Clin Oncol. 1997;15:1348-53.

[68] Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. Breast Cancer Res Treat. 2001;68(3):199-210.

[69] Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. Clin Oncol(R Coll Radiol). 2006;18(3):229-35.

[70] Park KJ, Chung JY, Chun MS, Suh JH. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. Radiographics. 2000;20:83-98.

[71] Lingos TI, Recht A, Vicini F *et al*. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative breast surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1991;21(2):355-60.

[72] Lind PA, Rosfors S, Wennberg B *et al*. Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning. Radiother Oncol. 1998;49:245-54.

[73] Wennberg B, Gagliardi G, Sundbom L, Svane G, Lind P. Early response of lung in breast cancer irradiaiton: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2002;52:1196-206.

[74] Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH *et al*. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local C/_regional radiation therapy for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2002;52:137-43.

[75] Coles CE, Moody AM, Wilson CB, Burnet NG. Reduction of radiotherapy-induced late complications in early breast cancer: the role of intensity-modulated radiation therapy and partial breast irradiation. part II-radiotherapy strategies to reduce radiotherapy-induced late effects. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005;17(2):98-110.

[76] Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. Radiother Oncol. 2004;72:53-60.

[77] Houghton J, Baum M, Haybittle JL. Role of radiotherapy following total mastectomy in patients with early breast cancer. The Closed Trials Working Party of the CRC Breast Cancer Trials Group. World J Surg. 1994;18:117-22.

[78] Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, Shamsaldin A *et al*. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. Breast Cancer Res Treat. 2000;61:183-95.

[79] Woodward WA, Strom EA, McNeese MD *et al*. Cardiovascular death and second non-breast cancer malignancy after postmastectomy radiation and doxorubicin-based chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2003;57:327-35.

[80] Lavey RS, Eby NL, Prosnitz LR. Impact of radiation therapy and/or chemotherapy on the risk for a second malignancy after breast cancer. Cancer. 1990;66:874-81.

[81] Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. Am J Epidemol. 1992;136:925-36.

[82] Unnithan J, Macklis RM. Contralateral breast cancer risk. Radiother Oncol. 2001;60:239-46.

[83] Hall EJ, Wuu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2003;56:83e88.

[84] Neugut AI, Murray T, Santos J *et al*. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. Cancer. 1994;73:1615-20.

[85] Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N *et al*. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2001;51:679-90.

[86] Zablotska LB, Neugut AI. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. Cancer. 2003;97:1404-11.

[87] Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M *et al*. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26:392-398.

[88] Jothybasu KS, Bahl A, Subramani V, Rath GK *et al*. Static versus dynamic intensity-modulated radiotherapy: profile of integral dose in carcinoma of the nasopharynx. J Med Phys 2009;34:66-72.

[89] Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1997;78:667-672.

[90] Pirzkall A, Carol M, Lohr F, Hoss A *et al*. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for complex-shaped tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2000;48:1371-1380.

[91] http://www.rtog.org/hnatlas/main.html/

[92] Gray JR, McCormick B, Cox L *et al*. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1983;21:347-54.

[93] Solin L, Chu J, Sontag M *et al*. Three-dimensional photon treatment planning of intact breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1991;21:193-203.

[94] Hong L, Hunt M, Chui C *et al*. Intensity modulated tangential beam irradiation of intact breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1999;44:1336-44.

[95] Offersen B, Hojris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer-is it stil an issue? Radiother Oncol. 2011;100:157-9.

[96] Vicini FA, Sharpe M, Kestin L *et al*. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2002;54:1336-44.

[97] Almberg SS, Lindmot T, Frengen J. Superficial doses in breast cancer radiotherapy using conventional and IMRT techniques: a film-based phantom study. Radiother Oncol. 2011;100:259-64.

[98] Mc Donalds MW, Godette K, Butker E *et al*. Long-term outcomes of IMRT for breast cancer: a single institution cohort analysis. Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(4):1031-40.

[99] Bortfelt T. Optimized planning using physical objectives and constraints. Semin Radiat Oncol. 1999;9:20-34.

[100] Remoucamps VM, Vicini F, Sharpe M *et al*. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiaiton therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55(2):392-406.

[101] Ercan T, İğdem Ş, Alço G, Zengin F *et al*. Dosimetric comparison of field in field intensity-modulated radiotherapy technique with conformal radiotherapy. techniques in breast cancer. JPN J Radiol 2010;28:283-289.

[102] Baycan D, Karacetin D, Balkanay A, Barut Y. Field-in-field IMRT versus 3D-CRT of the breast. cardiac vessels, ipsilateral lung, and contralateral breast absorbed doses in patients with left-sided lumpectomy: a dosimetric comparison. Jpn J Radiol (2012) 30:819–823.

[103] Moorthy S, Murthy N, Das Majumdar SK, El Hateer H *et al*. Dosimetric characteristics of IMRT for intact breast irradiation with simultaneous integrated boost. Austral-Asian Journal of Cancer. 2012;11(3):221-230.

[104] Al-Rahbi ZS, Al Mandhari Z *et al*. Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy isocentric field plans and field in field (FIF) forward plans in the treatment of breast cancer. J Med Phys 2013;38(1):22-29.

[105] Herrick JS, Neill CJ, Rosser PF *et al*. A comprehensive clinical 3-dimensional dosimetric analysis of forward planned IMRT and conventional wedge planned techniques for intact breast radiotherapy. Medical Dosim 2008;33(1):62-70.

[106] Guang-Hua J, Chen L, Deng X, Liu X *et al*. A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, field-in-field, tangential-IMRT, multi-beam IMRT and VMAT. Radiation Oncology 2013, 8:89. http://www.ro-journal.com/content/8/1/89.

[107] Jagsi R, Phil D, Moran J, Marsh R *et al*. Evaluation of four techniques using intensity-modulated radiation therapy for comprehensive locoregional irradiation of breast cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 2010;78(5):1594-1603.

[108] Borges J, Cunha G, Monteiro-Grillo I, Vaz P *et al*. Comparison of different breast planning techniques and algorithms for radiation therapy treatment. Physica Medica 2013:1-11.

[109] Moon S, Kim Y, Kim S, Lee M *et al*. A dosimetric analysis of imrt and multistatic fields techniques for left breast radiotherapy. Medical Dosimetry 2011;36(3):276-283.

[110] Fong A, Bromley R, Beat M, Vien D *et al*. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2009;53:92-99.

[111] Pili G, Grimaldi L, Fidanza C, Florio E *et al*. Geometric and dosimetric approach to determine probability of late cardiac mortality in left tangential breast irradiation: comparison between wedged beams and field-in-field technique. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 2011;81(3):894-200.

[112] Reardon K, Read P, Morris M, Reardon M *et al*. A comparative analysis of 3D conformal deep inspiratory-breath hold and free-breathing intensity-modulated radiation therapy for left-sided breast cancer. Medical Dosimetry 2013;38(2):190-195.

[113] Hayden AJ, Rains M, Tiver K. Deep inspiration breath-hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancerbreast cancer. J Med Imaging Radiat Oncol. 2012;56(4):464-72.

[114] Ahunbay EE, Chen GP, Thatcher S, Jursinic PA *et al*. Direct aperture optimization based intensity modulated radiotherapy for whole breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2007;67:1248-58.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 792 29.04.2013

Sayın Prof.Dr.İlknur Bilkay Görken

Kurulumuz tarafından 25.04.2013 tarih ve 990-GOA protokol numaralı 2013/15-03 karar numarası ile görüşülen **"Meme Kanseri Tedavisinde 3-Boyutlu Konformal İzosentrik Alan Tekniği, Alan İçindeki Alan Tekniği ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırılması"** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	990 -GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Meme Kanseri Tedavisinde 3-Boyutlu Konformal İzosentrik Alan Tekniği, Alan İçindeki Alan Tekniği ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırılması**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.İlknur Bilkay Görken Radyasyon Onkolojisi A.D Dr.Zeliha Deniz GÖBEL	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	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:2013/15-03**	**Tarih: 25.04.2013**
	Prof.Dr.İlknur Bilkay Görken'in sorumlusu olduğu **"Meme Kanseri Tedavisinde 3-Boyutlu Konformal İzosentrik Alan Tekniği, Alan İçindeki Alan Tekniği ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniğinin Dozimetrik 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 İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Psikiyatri Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Işıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Müge KİRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	

ÖZGEÇMİŞ

ZELİHA DENİZ GÖBEL

TC Kimlik No / Pasaport No:	35227740910
Doğum Yılı:	07.07.1987
Yazışma Adresi :	Kısıklı Mah. Alemdağ Cd. Karadut Sk. No: 9/3 34696 Üsküdar İstanbul
Telefon :	555-6806197
Faks :	
e-posta :	gobeldeniz@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Yıldız Teknik Üniversitesi	FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ	FİZİK	Lisans	2011
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ	MEDİKAL FİZİK	Y.Lisans	Halen devam etmekte

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
İÜ Çapa Tıp Fakültesi	Türkiye	İstanbul	Onkoloji Enstitüsü	Stajyer	Eylül-Aralık 2010
MÜ Tıp Fakültesi	Türkiye	İstanbul	Nörolojik Bilimler Enstitüsü	Stajyer	Temmuz-Eylül 2012
DEÜ Tıp Fakültesi	Türkiye	İzmir	Radyasyon Onkolojisi ABD	Stajyer	Eylül 2012-Temmuz 2013
MNT Sağlık Hizmetleri ve Ticaret A.Ş.	Türkiye	Konya	Radyasyon Onkolojisi Bölümü	Stajyer	Ağustos 2013-Halen devam etmekte

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		**Tamamlanan**	**Devam Eden**
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/ sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

	Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
☐			

YAYINLARI
SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar
