T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NEOADJUVAN RADYOTERAPİ UYGULANAN TORAKAL YERLEŞİMLİ ÖZEFAGUS KANSERLİ HASTALARDA AKCİĞER, KALP ve MEDULLA SPİNALİS DOZLARI AÇISINDAN FARKLI PLANLAMA TEKNİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ADEM EMRE KARAOĞUZ

MEDİKAL FİZİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR – 2016

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2014970069

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NEOADJUVAN RADYOTERAPİ UYGULANAN TORAKAL YERLEŞİMLİ ÖZEFAGUS KANSERLİ HASTALARDA AKCİĞER, KALP ve MEDULLA SPİNALİS DOZLARI AÇISINDAN FARKLI PLANLAMA TEKNİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

MEDİKAL FİZİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ADEM EMRE KARAOĞUZ

DANIŞMANLAR

Doç. Dr. Lütfiye Zümre ARICAN ALICIKUŞ

Yrd. Doç. Dr. Kadir AKGÜNGÖR

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2014970069

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans programı öğrencisi Adem Emre Karaoğuz, **'NEOADJUVAN RADYOTERAPİ UYGULANAN TORAKAL YERLEŞİMLİ ÖZEFAGUS KANSERLİ HASTALARDA AKCİĞER, KALP ve MEDULLA SPİNALİS DOZLARI AÇISINDAN FARKLI PLANLAMA TEKNİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI'** konulu Yüksek Lisans tezini ..... tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

BAŞKAN

Doç. Dr. Lütfiye Zümre ARICAN ALICIKUŞ

(DEÜ Radyasyon Onkolojisi AD)

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Kadir AKGÜNGÖR

(DEÜ Fen Fakültesi Fizik Bölümü)

ÜYE

Prof. Dr. Ayşenur DEMİRAL

(DEÜ Radyasyon Onkolojisi AD)

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül YURT

(DEÜ Sağlık Hizmetleri MYO)

ÜYE

Prof. Dr. Zeynep ÖZSARAN

(EÜ Radyasyon Onkolojisi AD)

YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Emel ADA

(DEÜ Radyoloji AD)

YEDEK ÜYE

Doç. Dr. Senem ALANYALI

(EÜ Radyasyon Onkolojisi AD)

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER i

TABLOLAR DİZİNİ iii

ŞEKİLLER DİZİNİ iv

KISALTMALAR v

ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR) vii

ÖZET 1

ABSTRACT 3

1.GİRİŞ VE AMAÇ 5

2.GENEL BİLGİLER 7

2.1 Özefagus 7

2.2 Özefagus Kanserinde Radyoterapi 7

2.2.1 Primer Küratif Radyoterapi 8

2.2.2 Neoadjuvan Radyoterapi 8

2.2.3 Adjuvan Radyoterapi 8

2.3 Radyasyonun Normal Dokular Üzerine Etkileri 9

2.3.1 Radyasyonun Akciğerler Üzerine Etkisi 9

2.3.2 Radyasyonun Kalp Üzerine Etkisi 10

2.3.3 Radyasyonun Medulla Spinalis Üzerine Etkisi 11

2.4 Tedavi Planlama 11

2.4.1 İleri Planlama 11

2.4.2 Ters Planlama 12

2.5 Radyoterapi Teknikleri 12

2.5.1 Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi Tekniği 12

2.5.2 Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniği 13

2.5.3 Volümetrik Ayarlı Ark Terapi Tekniği 13

3.GEREÇ ve YÖNTEM 15
3.1 Araştırmanın Tipi 15
3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı 15
3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları 15
3.4 Çalışma Materyali 16
3.5 Araştırmanın Değişkenleri 16
3.6 Veri Toplama Araçları 16
3.6.1 Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı 16
3.6.2 Bilgisayarlı Tomografi-Simülatör 17
3.6.3 Tedavi Planlama Sistemi 17
3.6.4 Veri Kayıt Formu 22
3.6.5 Uluslararası Radyasyon Ölçümleri ve Birimleri Komitesinin (International Comission on Radiation Units and Measurements) 50, 62 ve 83 Numaralı Raporları 22
3.7 Araştırma Planı ve Takvimi 23
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi 23
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları 24
3.10. Etik Kurul Onayı 24
4.BULGULAR 25
4.1. Klinik Hedef Hacim ve Planlanan Hedef Hacim 29
4.2. Toplam Akciğer 38
4.3. Kalp 42
4.4. Medulla Spinalis 47
5.TARTIŞMA 50
6.SONUÇ ve ÖNERİLER 55
7.KAYNAKLAR 56
8.EKLER 62

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Veri kayıt formu örneği 22

Tablo 2. CTV hacmine ait ortalama dozların minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri 30

Tablo 3. Yedi farklı planlama için elde edilen CTV'ye ait D_{95} ve D_{98} değerleri 31

Tablo 4. PTV'ye ait ortalama dozların minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri 32

Tablo 5. Yedi farklı planlama için elde edilen PTV'ye ait D_{95} ve D_{98} değerleri 33

Tablo 6. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen PTV'ye ait HI ve KI değerleri 34

Tablo 7. Yedi farklı tekniğin CTV ve PTV %95 ve %98 değerleri, HI ve KI değerleri ile yedili ve ikili karşılaştırmalara ilişkin p değerleri 35

Tablo 8. Farklı planlama tekniklerindeki ortalama toplam akciğer dozu 37

Tablo 9. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen akciğer V_5, V_{10} ve V_{20} değerleri 38

Tablo 10. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen akciğer V_5, V_{10}, V_{20} ve OAD parametrelerinin yedili ve ikili karşılaştırması 39

Tablo 11. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen kalp V_{30} ve V_{40} parametreleri 42

Tablo 12. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen kalp ortalama ve ortanca değerleri ... 43

Tablo 13. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen kalp V_{30}, V_{40} ve OKD parametrelerinin yedili ve ikili karşılaştırması 44

Tablo 14. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen medulla spinalis D_{max} değerleri 46

Tablo 15. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen medulla spinalis D_{max} parametresinin yedili ve ikili karşılaştırması 47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Özefagus ve Kanser 7

Şekil 2. Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı 16

Şekil 3. Bilgisayarlı Tomografi-Simülatör 17

Şekil 4. Hedef volüm ve normal dokular 18

Şekil 5. Konformal planlamada kullanılan alan konfigürasyonu 19

Şekil 6. YART planlamada kullanılan alan konfigürasyonu 19

Şekil 7. VMAT planlamada kullanılan alan konfigürasyonu 20

Şekil 8. Hibrid YART planlamada kullanılan alan konfigürasyonu 20

Şekil 9. Hibrid VMAT planlamada kullanılan alan konfigürasyonu 21

Şekil 10. 3B-KRT tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri 25

Şekil 11. YART tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri ... 26

Şekil 12. VMAT tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri .. 26

Şekil 13. H-$YART_1$ tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri 27

Şekil 14. H-$YART_2$ tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri 27

Şekil 15. H-$VMAT_1$ tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri 28

Şekil 16. H-$VMAT_2$ tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri 28

Şekil 17. Yedi farklı planlama tekniği için PTV'ye ait elde edilen DVH.....30

KISALTMALAR

RT **:**Radyoterapi

KT **:**Kemoterapi

YART **:**Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy)

VMAT **:**Hacim Ayarlı Ark Terapi (Volume Modulated Arc Therapy)

2B-RT **:**İki Boyutlu

3B-KRT **:**3-Boyutlu Konformal Radyoterapi

MLC **:**Çok Yapraklı Kolimatör (Multi-Leaf Collimator)

V_x **:**x Gy Doz Alan Doku Yüzdesi

D_{max} **:**Maksimum Doz

DVH **:**Doz-Volüm Histogramı

OAD **:**Ortalama Akciğer Dozu

OKD **:**Ortalama Kalp Dozu

HI **:**Homojenite İndeks (Homogenity Index)

KI **:**Konformite İndeks (Conformity Index)

GTV **:**Görüntülenen Tümör Volümü (Gross Tumor Volume)

CTV **:**Klinik Hedef Volüm (Clinical Target Volume)

PTV **:**Planlanan Tedavi Hacmi (Planning Target Volume)

TPS **:**Tedavi Planlama Sistemi

BT **:**Bilgisayarlı Tomografi

%DD **:**Yüzde Derin Doz

TAR **:**Doku Hava Oranı (Tissue-Air Ratio)

SAR **:**Saçılma Hava Oranı (Scatter-Air Ratio)

TMR **:**Doku Maksimum Oranı (Tissue-Maximum Ratio)

S_c **:**Kolimatör Saçılma Faktörü

S_p **:**Fantom Saçılma Faktörü

ICRU **:**International Commission on Radition Units & Measurements

OAR **:**Risk Altındaki Organlar (Organ at Risk)

IM **:**İnternal Marjin

ITV **:**İnternal Hedef Hacmi

Gy **:**Gray

TV_{PIV} **:**Tanımlanan izodoz içerisinde bulunan hedef hacim

PIV **:**Tanımlanan izodoz hacmi

FFF **:**Flattening Filter Free (Düzleştirici Filtresiz)

AAA **:** "Analytic Anisotropic Algorithm"

MV **:**Megavolt

MeV **:**Megaelektronvolt

Cc **:**Santimetre küp

ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR)

Tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan, engin bilgisiyle beni her zaman aydınlatan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez hocam Sayın Doç. Dr. Lütfiye Zümre ARICAN ALICIKUŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamdaki destek ve yardımları için başta ikinci danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Kadir AKGÜNGÖR'e; çalışmamın istatistik kısmındaki yardımları için sayın Prof. Dr. Hülya ELLLİDOKUZ'a; çalışmamın klinik kısmında gösterdiği ilgi ve sabır için Uzm. Fiz. Doğukan AKÇAY'a yürekten teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca mesleki deneyimlerini paylaşıp eğitimimde büyük rol oynayan sayın hocalarım Prof. Dr. Fadime AKMAN'a, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül YURT'a, Prof. Dr. Ayşe Nur DEMİRAL'a ve Öğr. Gör. Zafer KARAGÜLER'e çok teşekkür ederim.

Maddi ve manevi her zaman yanımda olan, desteklerini ve güvenleri hiçbir zaman eksik tutmayan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Adem Emre KARAOĞUZ

Kasım, 2016

ÖZET

NEOADJUVAN RADYOTERAPİ UYGULANAN TORAKAL YERLEŞİMLİ ÖZEFAGUS KANSERLİ HASTALARDA AKCİĞER, KALP ve MEDULLA SPİNALİS DOZLARI AÇISINDAN FARKLI PLANLAMA TEKNİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Adem Emre Karaoğuz

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Medikal Fizik Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir
emre.karaoguz@gmail.com

Amaç: Torakal yerleşimli özefagus kanserli hastaların radyoterapisinde 3 boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), volümetrik ayarlı ark terapi (VMAT) ve farklı ağırlıkta iki hibrid YART ve hibrid VMAT tekniklerinin akciğer, kalp ve medulla spinalis doz-volüm parametreleri ile planlanan hedef hacim (PTV) homojenite indeksi (HI) ve konformite indeksi (KI) yönünden birbirleri ile karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Toplam 10 torakal yerleşimli özefagus hastası için "Eclipse v11" marka tedavi planlama sistemi kullanılarak seçilmiş olgu grubunda tedavi hacimleri ve kritik organlar (akciğer, kalp, medulla spinalis) yeniden konturlanarak her olgu için 3B-KRT, YART, VMAT ve iki farklı oranda (%25 ve %50) YART/VMAT bileşeni içeren hibrid planlar olacak şekilde toplamda 7 farklı plan oluşturuldu. Tüm planlar PTV için HI ve KI, toplam akciğer için 5 Gy ve üzeri doz alan hacim (V_5), V_{10}, V_{20} ve ortalama akciğer dozu (OAD) parametreleri; kalp için V_{30}, V_{40} ve ortalama kalp dozu (OKD); medulla spinalis için D_{max} parametresi açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 23.0 ile Friedman ve Wilcoxon Signed Rank testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Tüm hibrid teknikler HI ve KI sonuçları bakımından konformal tekniğe kıyasla daha iyi bulunmuştur ($p<0.05$). Akciğerde en düşük ortalama V_5 değeri h-$YART_1$ (%59), V_{10} değeri (%32) ve V_{20} değeri ise h-$VMAT_1$ (%18)'de iken en yüksek ortalama V_5 $VMAT_{tek}$ (%74), V_{10} h-$YART_2$ (%44), V_{20} ise $YART_{tek}$ (%23) planlamalarında gözlenmiştir. Kalpte en düşük ortalama V_{30} değeri (%39) ve V_{40} değeri (%15) $VMAT_{tek}$'de iken en yüksek ortalama V_{30} değeri (%72) h-$VMAT_1$ ve V_{40} değeri (%32) konformal planlamadadır. Medulla

spinalisde en düşük ortalama D_{max} değeri $VMAT_{tek}$ (40 Gy) planlamasına ait iken en yüksek D_{max} değeri konformal (43 Gy) planlarda elde edilmiştir.

Sonuç: Hibrid VMAT teknikleri ile homojenite ve konformite bakımından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Akciğerleri korumak için yüksek konformal ağırlıklı hibrid VMAT planları, kalp ve medulla spinalis koruması için düşük konformal ağırlıklı hibrid VMAT planlarının kullanımı önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: özefagus kanseri, doz-volüm parametreleri, 3 boyutlu konformal radyoterapi, YART, VMAT, hibrid YART, hibrid VMAT

ABSTRACT

THE COMPARISON OF DIFFERENT PLANNING TECHNIQUES OF NEOADJUVAN IRRADIATON FOR LUNG, HEART AND MEDULLA SPINALIS DOSES IN PATIENTS WITH THORACİC ESOPHAGEAL CANCER

Aim: To compare 3 dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT) and two hybrid IMRT/VMAT plans having different weights in terms of lung, heart, medulla spinalis dose-volume parameters and PTV dose homogeneity index (HI) and conformity index (CI) in patiens with thoracic localized esophageal cancer

Method: A total of 7 different plans which are 3B-CRT, IMRT, VMAT and two hybrid IMRT/VMAT plans having different wights (%25 and %50) were created for a total of 10 esophageal cancer patients using "Eclipse v11" treatment planning system. These plans compared in terms of HI and CI parameters for PTV; V_5, V_{10}, V_{20} and mean lung dose parameters for lungs; V_{30}, V_{40} and mean heart dose parameters for heart and D_{max} parameter for medulla spinalis. Statistical analysis were performed with SPSS 23.0 statistics program using Friedman Test and Wilcoxon Signed Rank Test.

Results: All of the hybrid techniques were found better than the conformal technique in terms of HI and CI results ($p<0,05$). For lungs, lowest mean V_5, V_{10} and V_{20} values were seen in h-$IMRT_1$ (%59) and h-$VMAT_1$ (%32 and %18) plans while highest mean V_5, V_{10} and V_{20} values are achieved with $VMAT_{single}$ (%74), h-$IMRT_2$ (%44) and $IMRT_{single}$ (%23) plans, respectively. For heart, lowest mean V_{30} (%39) and V_{40} (%15) values were seen in $VMAT_{single}$ plans while highest median V_{30} and V_{40} values are seen in h-$VMAT_1$ (%72) and 3B-CRT (%32) plans, respectively. For medulla spinalis, lowest mean spinal cord D_{max} was achieved with h-$VMAT_2$ (40 Gy). The highest medulla spinalis D_{max} value was seen in 3B-CRT (43 Gy) plans. .

Conclusion: Better results were obtained with hybrid VMAT plans in the target in terms of homogeneity and conformity. To protect the lungs, high conformal weighted hybrid VMAT technique could be suggested, while low conformal weighted hybrid VMAT technique could be suggested for the protection of heart and spinal cord.

Key Words: esophageal cancer, dose-volume parameters, 3 dimensional conformal radiotherapy, IMRT, VMAT, hybrid IMRT, hybrid VMAT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2014 yılı kanser istatistik verilerine göre özefagus kanserli yıllık yaklaşık 18.000 yeni olgu sayısı ile en sık görülen 10. kanser türü olup 5 yıllık sağkalım oranları oldukça düşüktür (1). Özefagus kanseri, anatomik bir bariyer görevi gören serozasının olmaması ve zengin lenfatik drenaj ağı nedeniyle hızla çevre dokuya invaze olması ve lenfatik yayılım yapmasından dolayı genellikle ileri evrede yakalanmaktadır (2). Primer tedavi yaklaşımı cerrahi olup lokal ileri evre tümörlerdeki düşük sağkalım ve yüksek yineleme oranları, tek başına cerrahi tedavinin yetersiz kaldığını göstermiştir (3,4,5). Cerrahi tedaviye eklenen radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapi (KT) ile gerek yineleme gerekse de sağkalım sonuçlarında belirgin düzelme gösterilmiştir (6,7,8). Sonuç olarak; özefagus kanserli hastalardaki sağkalımlardaki düzelme ve hastaların yaşam sürelerindeki artış nedeniyle multimodel tedaviler kullanılan hastalarda tedavilere bağlı yan etkiler gittikçe önem kazanmıştır. Bu nedenle, yaşam kalitesini etkileyebilecek yan etkilerin azaltılabilmesi açısından radyoterapi teknikleri ve kritik normal dokuların aldığı dozların önemi ve klinik etkileri değer kazanmıştır.

Hedef tümör hacimlerinin radyasyona duyarlı çevre kritik organlarla (akciğer, kalp, medulla spinalis gibi) çevrili olduğu ve özellikle orta yerleşimli tümörlerde radyoterapi tekniği önem kazanmaktadır. Bu noktada ileri radyoterapi teknikleri olan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) ve Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (VMAT), 2-Boyutlu (2B) ve 3-Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT) tekniklerine göre üstünlük göstermektedir (9). Bununla birlikte hem YART hem de VMAT tekniklerinin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları, özefagus kanserinin yerleşim bölgesine göre değişiklik göstermektedir. YART ve VMAT tekniklerini tüm özefagus tümör yerleşimlerinde karşılaştıran bir çalışmada, tüm yerleşimlerde YART tekniğiyle VMAT' a göre akciğerde daha iyi ortalama doz ve V_5 (5 Gy alan akciğer hacmi) değeri elde edildiği gözlenmiştir. Ancak orta ve alt torakal yerleşimli bölgelerdeki YART planlarında, ortalama kalp dozlarında, medulla spinalis maksimum dozunda (D_{max}) ve akciğer V_{20} değerlerinde artış olduğu saptanmıştır (9).

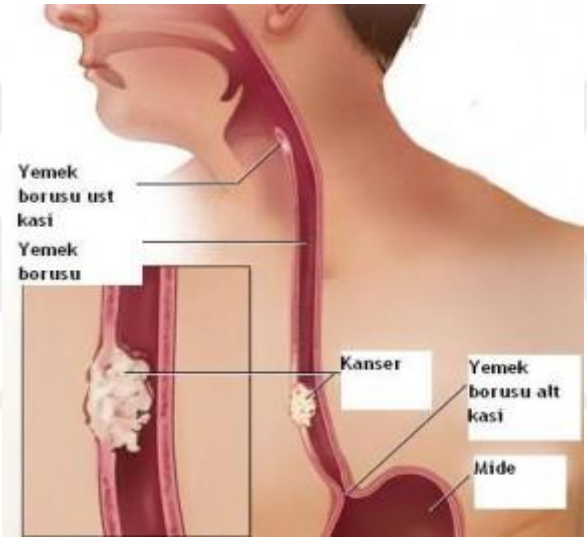
Yukarıda bahsi geçen ileri radyoterapi tekniklerinin özefagus kanser planlamalarında birlikte kullanılıp daha iyi sonuçların elde edildiği çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmaların birinde, dozun 2/3'ü 3B-KRT, kalanın YART tekniği ile verildiği hibrid YART tekniği uygulanmıştır (10). Çalışma sonucunda bu tekniğin düşük doz alan akciğer hacmini azalttığı belirlenmiştir. Bu çalışmalar doğrultusunda tek başına YART ve VMAT ile yapılacak olan planlarda düşük doz alan akciğer hacminin yüksek olması beklenir.

Bu tez çalışmasında torakal yerleşimli özefagus kanserli hastalarda tek başına 3B-KRT, YART, VMAT ve farklı konformal ağırlıklı hibrid-YART / VMAT teknikleri gerek hedef gerekse risk altındaki normal dokular açısından dozimetrik olarak karşılaştırıldı. Hipotezimiz; 3B-KRT planlarında tümör hedef hacminde diğer tekniklere nazaran daha az konformite, daha az düşük doz alan akciğer hacmi; hibrid planlarda ise hemen hemen aynı değerlere sahip PTV homojenitesi ve konformitesine karşılık hibrid YART tekniğinde daha az düşük doz alan akciğer hacminin olması öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Özefagus

Özefagus, yaklaşık 25 cm uzunluğunda farenksten mide girimine kadar uzanan tüp şeklinde bir yapı olup krikoid kıkırdak hizasında 6. servikal vertebra seviyesinde başlar; trakeanın arkasında ve vertebranın önünde toraks içerisinde bulunup 11. torakal vertebra hizasında sonlanır. Özefagus, servikal ve torakal özefagus olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kesici dişlerden itibaren 15-20 cm arası servikal özefagus iken 20-40 cm arası torakal özefagusdur. Torakal özefagusda üst (20-24 cm), orta (24-30 cm) ve alt (30-40 cm) olarak 3 kısma ayrılmaktadır.



Şekil 1. Özefagus ve Kanser

2.2 Özefagus Kanserinde Radyoterapi

Günümüzde cerrahi alanında, radyoterapi teknolojisinde ve sistemik tedavilerdeki gelişmelere rağmen özefagus kanserli hastaların uzun vadeli sağkalımı oldukça düşüktür. Cerrahinin erken evre özefagus kanseri tedavisinde önceliği olmasına rağmen, lokal ileri evre hastalarda multimodel yaklaşım tercih edilmektedir (11).

2.2.1 Primer Küratif Radyoterapi

Özefagus kanserinde primer tedavi yöntemi cerrahi olmakla birlikte tümörün cerrahi tedaviye uygun olmadığı durumlarda yahut palyatif tedavilerde endikasyon radyoterapidir (3).

Tek başına radyoterapi, düşük tümör kontrolü ve sağkalım ile sonuçlanır. Standart fraksiyonasyon ile hastalığın lokal yineleme oranı %52 - 77 arasında, genel sağkalım oranı ise %0 - 21 arasında değişiklik göstermektedir. Toplamda, 49 seriden oluşan tek başına radyoterapi görmüş 8500 hastada gözlenen 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %18, %8 ve %6 şeklindedir. Kemoterapi olmaksızın toplamda 64 Gy ile tedavi edilen hastalarda 5 yıllık genel sağkalım ise %0 olarak bildirilmiştir (12). Newaishy ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ise sadece radyoterapi uygulanan hastaların 5 yıllık sağkalımını %9 olarak göstermiştir. Bu oran, tek başına cerrahi tedavi sonrasında görülen sağkalım ile hemen hemen aynıdır (12,13).

2.2.2 Neoadjuvan Radyoterapi

Cerrahi ile karşılaştırıldığında, yapılan çalışmalar neoadjuvan radyoterapinin R0 rezeksiyon oranını arttırdığını, fakat sağkalımda herhangi bir avantajının olmadığını göstermiştir (11). 1147 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, neoadjuvan radyoterapi ile mortalite oranının %11 oranında azaldığı ve 2 yıllık sağkalımın %3, 5 yıllık sağkalımın ise %4 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir (3).

2.2.3 Adjuvan Radyoterapi

Lokal kontrol ve sağkalımı iyileştirmek adına cerrahi sonrası radyoterapi çalışmaları yapılmıştır (3). Sadece hastaların lenf nodu tutulumunu dikkate alan bir çalışmada, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda daha yüksek sağkalım oranı olduğu gözlenmiş, fakat radyoterapinin her iki grupta hiçbir sağkalım avantajı sağlamadığı, sadece lokal kontrolde avantaj sağladığı belirtilmiştir (12).

Xiao ve ark yaptığı bir çalışmada ise sadece cerrahi tedavi olmuş hastalar ile cerrahi sonrası radyoterapi almış hastalar lenf nodu tutulum oranına göre gruplanmış olup lenf nodu tutulumu yüksek olmasının sağkalım üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Lenf nodu tutulumu fazla olan hastalarda adjuvan radyoterapi ile sağkalımın iyileştiği saptanmış, aynı şekilde cerrahi ile karşılaştırıldığında adjuvan radyoterapi gören hastalarda metastaz oranının az olduğu belirtilmiştir (14).

2.3 Radyasyonun Normal Dokular Üzerine Etkileri

Özefagus, toraks yerleşimli olması nedeniyle riskli dokular olarak komşu organlar (akciğerler, kalp) ve medulla spinalis özellikle radyoterapi planlamalarında yan etkiler açısından önem arz eden risk altındaki normal dokulardır. Bu organlarda erken ve geç dönemde oluşabilecek yan etkiler gerek tedavi uygulanabilirliğini, tedavi uyumunu gerekse de tedavi sonrası yaşam kalitesini etkilemektedir.

2.3.1 Radyasyonun Akciğerler Üzerine Etkisi

Akciğerlerde doz alan hacmin artması, radyasyon nedenli görülen erken ve geç yan etkilerin en önemli sebebidir. Sıklıkla görülen erken yan etkiler kuru ve inatçı öksürük, egzersiz dispnesi ve aralıklı oksijen gereksinimi iken geç yan etkiler ise semptomatik fibrozis ya da radyasyon pnömonisidir (15). Bu nedenle radyasyona bağlı doku hasarının azaltılması kritik öneme sahiptir. Modern radyoterapi teknikleri ile bu organdaki dozlar sınırlandırılmaya çalışılmaktadır.

Akciğerler iyonizan radyasyona en duyarlı organlardan biridir. Radyoterapiye bağlı oluşacak akciğer dokusundaki hasarın temel mekanizması net olarak bilinmemekle beraber, hasarın inflamasyon ve tamir üçlüsünde anormal iyileşme cevabının ve tip I-II alveoler epitelde oluşan DNA hasarının sonucu olarak oluştuğu düşünülmektedir (16). Aynı zamanda azalmış mikrodamar yoğunluğu ve akciğer perfüzyonu nedeniyle oluşan doku hasarı geç dönem yan etkiler için de zemin hazırlamaktadır. Eş zamanlı kullanılan kemoterapötik ajanlar da akciğerlerde oluşabilecek doku hasarı için radyoterapinin yanı sıra artmış risk faktörleridir (15). Dozimetrik parametrelerin, semptomatik radyasyon pnömonisi açısından prediktif önemleri vardır. Yapılan çalışmalar, özellikle düşük doz alan akciğer hacmi, V_5, V_{20} değeri ve ortalama akciğer dozunun (OAD) akciğer pnömonisinde belirleyici etken olduğunu göstermektedir (16,17,18). Toplam akciğer $V_5 \leq$ %65 ve $V_{20} \leq$ %25 olması orta / ciddi pnömoni açısından anlamlı eşik değer olarak bulunmuştur (16). Bir başka çalışmada ise 5 Gy'den daha düşük doz alan akciğer hacminin 2.300 cc'den daha az olması durumunda pulmoner komplikasyon riskinin %10 oranında olduğu raporlanmıştır (19). Asakura ve ark. radyasyon pnömonisi oluşumu açısından sadece akciğer V_{20} değerinin önemli olduğunu bildirmişlerdir (20). Cui Z ve ark. ise radyasyon pnömonisi insidansını V_5 ile ilişkili bulmazken V_{20} < %25 olduğunda %6.41 ve V_{20} > %25 olduğunda %20.37 olarak bildirmişlerdir (21). Schallenkamp ve ark'nın çalışmasında akciğer pnömonisinde V_{13} değerinin V_{20} ve V_{30} değerlerine nazaran daha belirleyici rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmaya göre akciğer V_{13} değerinin %29 - 39 oranında olması %10 - 20 oranında pnömoni riskine sebep olduğu bildirilmiştir. (22).

2.3.2 Radyasyonun Kalp Üzerine Etkisi

Akciğerde olduğu gibi kalp dozlarının da özefagus planlarının sınırlamalarına dahil olması gerekmektedir. Frandsen ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışma, radyoterapi görmüş özefagus kanserli hastalarda, radyoterapi görmemiş hastalara nazaran daha fazla kalp nedenli ölüm gözlendiğini belirtmektedir (23). Kalple ilgili radyoterapiye bağlı hasarın genellikle geç yan etki kabul edilmesi nedeniyle sıklıkla uzun sağkalımlara sahip meme ve lenfoma hastalarında değerlendirilmiş olup erken dönem radyoterapi nedenli oluşan yan etkileri direk olarak değerlendiren datalar daha azdır (24). Halbuki özefagus kanseri radyoterapisinde kardiyak dozlar hedef tümör hacminin kalbe yakın olması nedeniyle sıklıkla yüksektir. Kalpte oluşan radyasyona bağlı yan etkiler subklinikten klinik bulgulara varan yelpazede değişmektedir. Subklinik yan etkiler daha sıklıkla görülmektedir. Akut yan etkiler sıklıkla asemptomatik perikardit şeklinde gelişmiş olup genellikle geçicidir. Geç yan etki ise konjestif kalp yetmezliği, iskemi, koroner arter hastalığı, myokart enfarktüsü gibi radyoterapi sonrası yıllar sonra görülen klinik anlamlı yan etkilerdir (25,26). Yetmişdört özefagus kanserli hastada kardiyak toksisitenin önemli ölçüde kalp V_{20}, V_{30} ve V_{40} değerlerine bağlı olduğu bildirilmiştir (27). Ancak özefagus kanseri radyoterapisinde düşük sağkalım olması nedeniyle kardiyak dozlarının toksisite üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar literatürde yeterli sayıda bulunmamaktadır. Bununla birlikte güncel olarak Ogino ve ark. 11 özefagus kanserli hastada semptomatik kalp hastalığı sıklığını 5 yılda %13.8 olarak bildirmiş ve tüm kalp için V_{45} < %15 olmasını önermişlerdir (28). Sonuç olarak, radyoterapi teknikleri ile kalp dozları hedef tümör dozlarından vazgeçilmeden minimumda tutulması önemlidir.

2.3.3 Radyasyonun Medulla Spinalis Üzerine Etkisi

Medulla spinalis spinal kanal içinde yerleşmiş motor ve sensitif duyuyu ileten seri bir organdır. Seri yapıda bir organ olması nedeniyle organın herhangi bir yerinde oluşabilecek ve kritik eşik değerin üzerindeki doz ile organda tüme varan fonksiyon kaybı gözlenebilmektedir. Radyasyona bağlı medulla spinalis hasarının patogenezinde vasküler, endotelyal, glial hücre hasarı veya tümünün rol oynadığı düşünülmektedir (29-30). Klinik olarak geç dönemde miyelopati gibi ciddi sonuçları varken erken dönemde ağrı, parestezi, duyu defisiti gibi klinik tablolar gözlenebilmektedir (29). Literatürde miyelopati oluşumu 50 Gy'de %0.2 iken dozlar 69 Gy gibi değerlere yükseldiğinde bu oranın %50' lere vardığı bildirilmektedir (31). Bu nedenle, özefagus radyoterapi planlamalarında, anatomik olarak medulla spinalise yakınlık nedeniyle medulla spinalis dozları önem kazanmaktadır.

2.4 Tedavi Planlama

Tedavi planlama sistemi (TPS), eksternal radyoterapide maksimum tümör kontrolü sağlama ve normal doku komplikasyonunu azaltma amacı ile doz dağılımını sanal olarak elde etmek için kullanılan bir bilgisayar programıdır. Programda, bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarından aktarılan 3 boyutlu görüntüler kullanılır. Görüntüler üzerinde tümörün hacmi ve çevre kritik organlar bir radyasyon onkoloğu tarafından çizilir, sonrasında organ kriterlerine göre lineer hızlandırıcıdaki ışın enerjileri, yüzde derin doz (%DD), doku hava oranı (TAR), saçılma hava oranı (SAR), doku maksimum oranı (TMR), kolimatör saçılma faktörü (S_c), fantom saçılma faktörü (S_p), çoklu yaprak kolimatörleri (MLC) geçirgenliği gibi dozimetrik parametreler tedavinin türüne göre seçilip tümör bölgesinde maksimum, normal dokularda minimum doz dağılımı elde edilecek şekilde bir medikal fizikçi tarafından planlama yapılır (32). Fakat gelişen bilgisayar teknolojisi ile daha doğru doz hesaplamaları için artık model tabanlı veya Monte Carlo algoritmaları tercih edilmektedir.

2.4.1 İleri Planlama

Bir tedavi planlamasındaki optimizasyon yalnızca optimal ışın aralığını değil, aynı zamanda uygun ışın yönünü, alan sayısını, ışın ağırlığını ve ışın yoğunluğu modülatörlerini (kama filtreler, kompansatörler, dinamik çoklu yaprak kolimatörleri, vb.) gerektirir. İleri planlama sisteminde, bahsedilen parametreler tekrarlı bir şekilde ya da deneme yanılma yoluyla seçilip uygun optimizasyon elde edilmeye çalışılır. Ancak yüksek kalitedeki optimizasyon için, ileri planlama ile bütün süreç çok kompleks hale gelebilir (33).

2.4.2 Ters Planlama

Tersten planlama tekniği, optimal değerde tedavi planlarının otomatik olarak elde edildiği bir tekniktir. Bu değerler, hedefte, kritik organlarda minimum ve maksimum doz değerleri gibi doz-hacim sınırlamaları veya tümör kontrol komplikasyonu gibi biyolojik indisleri içerebilir. Tersten planlama tekniğinde, dozimetrik yönden heterojen yapıda ışın alanları hesaplanır. Işın alanındaki bu heterojenite, ışın kompansatörleri veya MLC tarafından oluşturulur (34). YART ve VMAT gibi ileri radyoterapi teknikleri, doz hesaplamasında tersten planlama tekniğini kullanır.

2.5 Radyoterapi Teknikleri

2.5.1 Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi Tekniği

3B-KRT, tümöre ve çevresindeki normal dokulara göre yönlendirilen radyasyon alanının kullanıldığı bir radyoterapi tekniğidir. Daha önceki tekniklerde, radyasyon alanı tümörün boyutlarına göre açılır; bu durum da tümör etrafındaki sağlıklı dokuyu radyasyona maruz bırakırdı. Görüntüleme ve teknoloji alanındaki gelişmeler sayesinde hedef tümör hacmi etrafındaki normal dokuyu koruyabilme olanağı sağlanmıştır. Tümör bölgesine odaklanması ve çevre normal dokulara radyasyon vermekten kaçınması, konformal radyoterapiyi, hedef bölgede daha yüksek dozlara çıkılmasında etkili bir yöntem haline getirmiştir. 3B-KRT, hedef hacmi tedavi ederken çevre dokuyu koruması açısından diğer radyoterapi teknikleri ile benzerlik göstermektedir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülerindeki gelişmeler ile birlikte taranan kesitin 3 boyutlu görüntüsü elde edilebilmiş, bu da tümör hacmi ile normal dokuların birbirinden belirgin bir şekilde ayırt edilmesine olanak sağlamıştır. Gerek 3B-KRT gerekse YART ve VMAT' da hedef ve normal doku hacimlerinin tanımlanmasında ICRU 62 raporu kullanılmaktadır (35-36). Bu rapora göre GTV (görüntülenebilir tümör hacmi) radyolojik ve fizik muayene ile saptanabilen tümör hacmini, CTV (klinik hedef hacim) subklinik hastalık yayılımını tanımlamaktadır. Klinik hedef hacme fizyolojik nedenlere (yutkunma, kalp atımı, solunum vb) bağlı internal hareketleri ve *setup* hatalarını (fizik, yatış pozisyonu, tekniker nedenli vb) kapsayan güvenlik payı eklenerek PTV (planlanan tedavi hacmi) oluşturulur. Çevre normal doku (kalp, akciğer, medulla spinalis vb.) ise risk altındaki normal doku (OAR)

olarak tanımlanır. Klinik hedef hacimle (CTV) fizyolojik harekeleri kapsayan internal marjin (IM) birlikte internal hedef hacmini (ITV) oluşturur. Üç boyutlu konformal radyoterapide planlamalar bahsi geçen hacimler dikkate alınarak yapılır, hedef tümör ve normal doku hacmine göre baştan itibaren sabit açılar kullanılarak ışın demetinin yoğunluğuyla oynamadan MLC ile normal dokular korunarak ve ışın alanı şekillendirilerek radyoterapi uygulanır.

2.5.2 Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniği

Geleneksel eksternal radyoterapi ışınlamalarında, çoğu tedavi planı hedef bölgeye dozimetrik yönden homojen olan ışın demetleri açılarak gerçekleştirilir. Bazı durumlarda, bu heterojen yapıda ışın demetleri elde etmek için "*wedge"* ya da kompansatörler kullanılır. Daha kompozit planlar elde etmek için ışın yoğunluğunun değiştirilmesi, "yoğunluk ayarlama" olarak adlandırılır. Buna göre, kama filtre veya kompansatörlerin her biri, dinamik MLC gibi daha karmaşık yapıdaki bilgisayar kontrollü yoğunluk modülatörleri gibi düşünülebilir. YART tekniği, hedef bölgeye heterojen yapıda ışın demeti göndermek için tedavi sırasında ışının yoğunluğunun değiştirildiği bir radyoterapi tekniğidir. Optimizasyon kriterleri planlamacı tarafından belirlenir ve tedavi için gerekli olan optimal ışın açıları tersten planlama tekniğine göre belirlenir. Bilgisayar aracılığı ile ayarlanan ışın demeti bilgisi elektronik ortamda bir konsol ile yönetilen lineer hızlandırıcıya aktarılır (33).

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi tekniğinin klinik uygulanabilirliği için iki farklı sistem gereklidir. Bunlardan birincisi, hedef dokuda maksimum, normal dokuda minimum doz değeri elde edebilecek, farklı açılarda açılan ışın demetlerinin yoğunluğunu hesaplayacak bir "tedavi planlama sistemi"dir. İkincisi ise, yoğunluğu ayarlanmış ışın demeti hedefe ulaştırabilecek bir sistemdir. Bu sistemlerin klinik uygulamadan önce uygun şekilde test edilip onaylanması gerekmektedir (33). Yoğunluk ayarlı radyoterapi, lineer hızlandırıcılarda statik YART (step and shoot) tekniği ve dinamik YART (sliding window) tekniği ile uygulanmaktadır. Kullanılmak istenen teknik, klinik bünyesinde bulunan cihaz ve donanıma bağlıdır (37).

2.5.3 Volümetrik Ayarlı Ark Terapi Tekniği

Yu ve ark, MLC' lerin dinamik olarak hareket ettiği ve aynı zamanda gantri hareketinin sağlandığı yoğunluk ayarlı terapi yöntemi geliştirdiler. Bu yöntem, her alan içinde homojen yoğunlukta alt alanlar olması ve toplamda elde edilmek istenen yoğunlukta ışının oluşturulması bakımından *"step and shoot"* tekniğine benzerdir. Fakat MLC' ler, tedavi

boyunca gantri hareket halindeyken istenilen doz dağılımını elde etmek için dinamik olarak şekil değiştirir (33).

VMAT tekniği, gantri hareketinin sürekli olması nedeniyle tedavi planında daha fazla çözüm üretebilen bir tekniktir. Böylece hedef bölgeye daha homojen bir doz verilebilmekte, normal dokular da daha iyi korunabilmektedir. Fakat gantri hareketinin sürekliliği, torakal özefagus kanseri tedavisinde düşük doz alan akciğer hacmini arttırmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Neoadjuvan radyoterapi dozu 4500 cGy (180 cGy/fr dozunda, haftada 5 gün, toplam 5 hafta) ve/veya eşzamanlı kemoterapi (5-FU temelli/sisplatin temelli) uygulanan toplam 10 hasta için *"Eclipse v11"* marka tedavi planlama sistemi kullanılarak seçilmiş olgu grubunda tedavi volümleri ve kritik organlar (akciğer, kalp, medulla spinalis) yeniden girilerek toplamda 7 farklı plan oluşturuldu. Yapılan farklı planlardaki elde edilen akciğer, kalp ve medulla spinalis doz verileri analiz edilip sonuçlar değerlendirildi.

3.1 Araştırmanın Tipi

Bu tez çalışmasına dahil edilen olgulara ait arşiv materyali retrospektif olarak tarandı. "*Eclipse"* marka Tedavi Planlama Sisteminde (TPS) seçilmiş olgu grubuna tedavi ve kritik organ volümleri yeniden girilerek sanal planlar oluşturularak veriler analiz edildi.

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Aralık 2015 – Kasım 2016 tarihleri arasında yapıldı.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında radyoterapi planlaması yapılmış özefagus kanserli hastalara ait dosya arşivi ve bilgisayarlı tedavi planlama veri arşivi taranarak çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterleri ışığında 10 hasta belirlendi.

Dahil olma kriterleri:

- ≥18 yaş olma
- Özefagus kanseri tanısı almış olmak
- Torakal yerleşimli özefagus tümörü olmak
- Lokal ileri evre tümörü olmak (T3-4 veya nod pozitif)

Dışlanma kriterleri:

- <18 yaş olma
- Özefagusa yönelik biyopsi dışı majör cerrahi girişim yapılmış olması
- Torakal özefagus dışı yerleşimli tümörü olmak

3.4 Çalışma Materyali

Çalışmada materyal olarak, Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan *"Eclipse"* ve *"Oncentra Masterplan"* TPS (Tedavi Planlama Sistemi) arşivlerinden yapılan taramada özefagus kanseri tanısı ile RT uygulanmış hastalar arasından, seçim kriterlerine uygun olduğu belirlenen, 10 kişilik hasta grubu ve bu hastalara ait planlama için çekilmiş bilgisayarlı tomografi (BT) – simülatör cihazı verileri kullanıldı.

3.5 Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı değişkenler:

Toplam akciğer için 5 Gy ve üzeri doz alan hacim (V_5), V_{10}, V_{20}, OAD; kalp için V_{30}, V_{40}, OKD; medulla spinalis için D_{max} değeri ve PTV için HI, KI parametreleri

Bağımsız değişken:

Planlama tekniği

3.6 Veri Toplama Araçları

3.6.1 Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan "Varian" marka, "Truebeam STx®" model lineer hızlandırıcı cihazı verileri kullanıldı. Cihazda 6, 10, 15, 6-FFF, 10-FFF MV X-ışını ve 6-9-12-15-18-21 MeV elektron enerjileri mevcuttur. Cihazda; sahip olduğu merkezde 2.5 mm, dışta 5 mm genişliğinde 120 dinamik MLC sayesinde YART ve VMAT yapılabilmektedir.



Şekil 2. Yüksek Enerjili Lineer Hızlandırıcı

3.6.2 Bilgisayarlı Tomografi-Simülatör

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan *"Siemens"* marka, *"Emotion"* model tüm vücut X-ışını bilgisayarlı tomografi - simülatör cihazından daha önce elde edilmiş görüntüler kullanıldı. Cihazda görüntü alınırken kesit kalınlıkları 1-10 mm arasındaki değerler seçilebilmektedir. Hastalar BT masasında tedavi pozisyonunda immobilize edilerek hastaların görüntüleri elde edilmiştir.

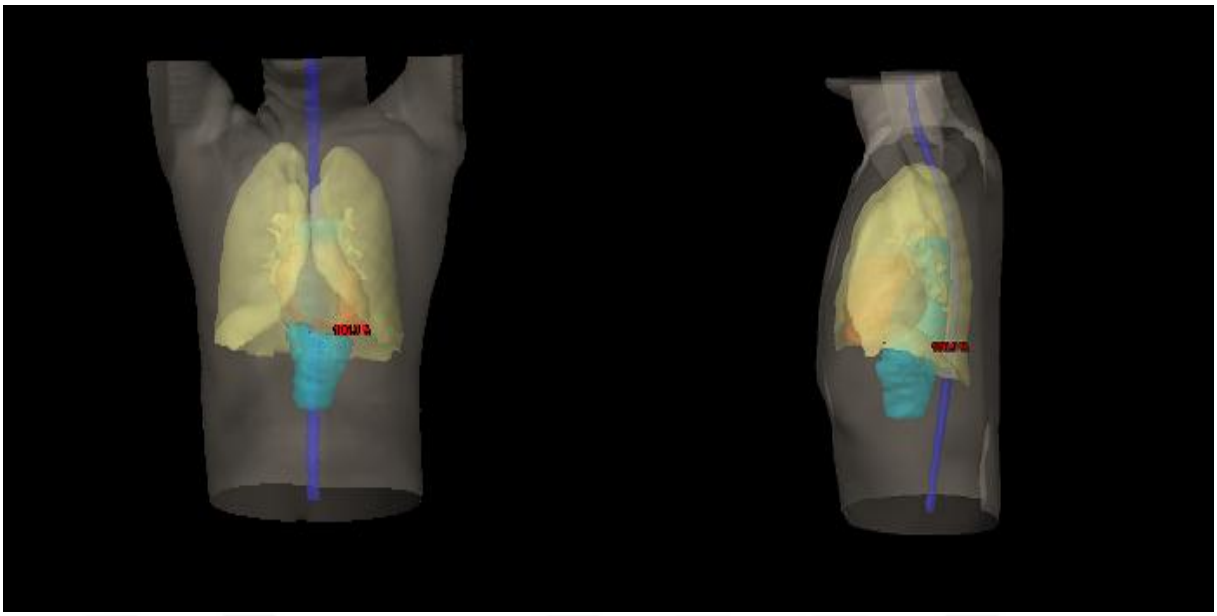


Şekil 3. Bilgisayarlı Tomografi-Simülatör

3.6.3 Tedavi Planlama Sistemi

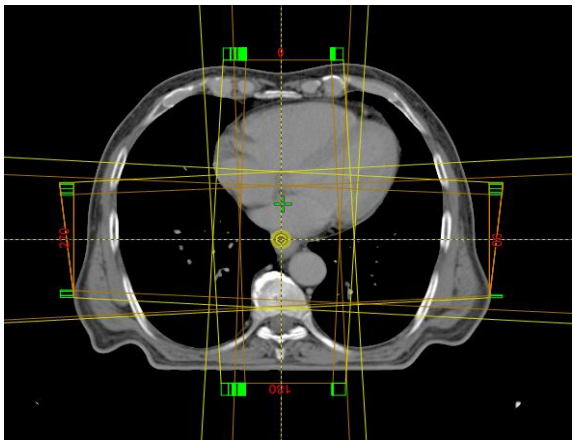
Çalışmada "*Eclipse"* marka (Versiyon 11) TPS kullanıldı. Yüksek enerjili lineer hızlandırıcının dozimetrik verilerini içeren bu sistem BT-Simülatör'den aktarılan görüntüleri kullanarak 3B-KRT, YART, VMAT, Stereotaksik RT, brakiterapi gibi her türlü radyoterapi planlamasını gerçekleştirebilmektedir. Hedef hacim ve normal dokuların almış oldukları dozları doz-volüm histogramında kontrol etme olanağı vererek ideal RT tekniğinin uygulanmasını sağlayabilmektedir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında radyoterapi planlaması yapılmış özefagus kanserli hastalara ait dosya arşivi ve bilgisayarlı tedavi planlama veri arşivi taranarak çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterleri ışığında 10 hasta belirlendi. Ardından her bir hasta için 3B-KRT, YART, VMAT, hibrid $YART_1$, hibrid $YART_2$, hibrid $VMAT_1$ ve hibrid $VMAT_2$ olacak şekilde 7 farklı plan oluşturuldu. Hastalara gerçekte almış oldukları RT toplam dozu ve fraksiyonasyon şemasından bağımsız olarak 180 cGy dozuyla 25 fraksiyonda toplam 4500 cGy doz verilecek şekilde bilgisayarlı tedavi planlamaları yeniden yapıldı.



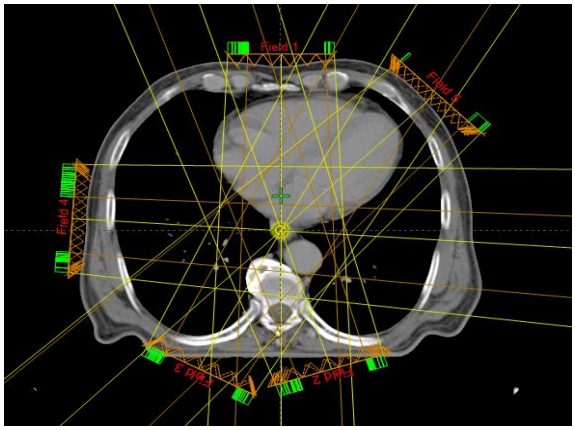
Şekil 4. Hedef volüm ve normal dokular

3B-KRT planlarında bir ön, bir arka, diğer ikisi lateral olacak şekilde, her biri 15 MV X-ışını enerjili 4 alan kullanıldı. Açılan alanlarda PTV' ye otomatik olarak 7 mm MLC marjı verildi. Hedefte daha iyi homojenite elde etmek gerektiğinde uygun "*wedge*"ler kullanıldı. Gerek hibrid-YART planlarında, gerekse hibrid-VMAT planlarında baz alınacak olan konformal bileşende ön ve arka 15 MV X-ışını enerjili iki alan kullanıldı. Hibrid planlarda baz olarak kullanılan konformal planlar PTV' ye verilmek istenen toplam dozun %75 ve %50'sini verecek şekilde oluşturuldu.



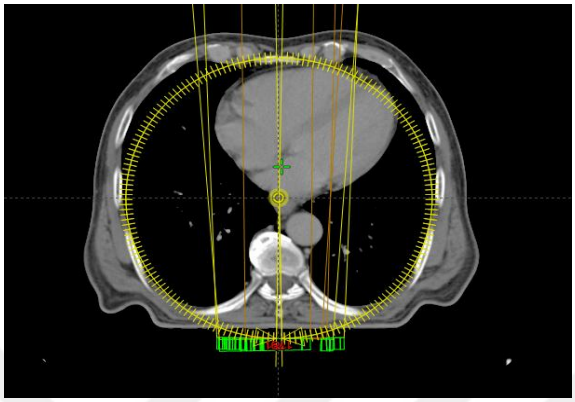
Şekil 5. Konformal planlamada kullanılan alan konfigürasyonu

YART planları PTV hacminin %95'inin toplam dozun %95'ini alacak şekilde ve normal doku dozlarını mümkün olan en düşük seviyede tutacak şekilde optimize edildi. Planların optimizasyonu "*Eclipse v11"* TPS kullanılarak tersten planlama tekniği ile gerçekleştirildi. YART planlarında kullanılan açıların her biri 15 MV X-ışını enerjili olacak şekilde *"geometric optimization tool"* seçeneği kullanılarak otomatik olarak belirlendi. Optimizasyon sonrası dozimetrik olarak uygun görülmeyen açılar BEV görüntüleri değerlendirilerek değiştirildi.



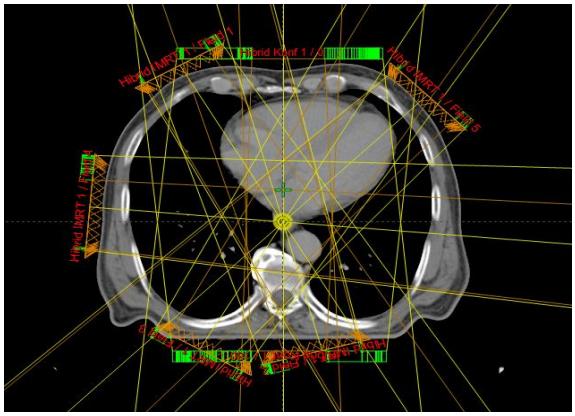
Şekil 6. YART planlamada kullanılan alan konfigürasyonu

VMAT planlarının da aynı şekilde *"Eclipse v11"* TPS kullanılarak optimizasyonu yapıldı. Çalışmadaki tüm olgularda başlangıç ve bitiş açıları 179-181 derece olacak şekilde 15 MV X-ışınlı iki tam ark uygulandı. Planlarda kullanılan gantri açısı olguların PTV şekline göre 10 ile 30 derece arasında değişiklik gösterdi. YART planlarında olduğu gibi VMAT planlarının da PTV hacminin %95'inin dozun %95'ini alacak şekilde optimizasyonu yapıldı.



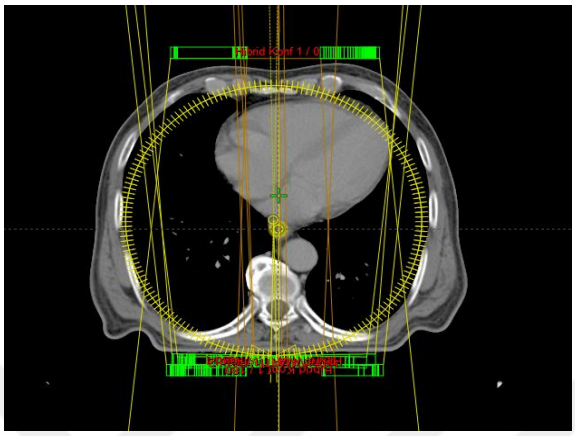
Şekil 7. VMAT planlamada kullanılan alan konfigürasyonu

Hibrid tekniğin YART kısmı planlanırken hibrid tekniğin konformal kısmındaki açılarla çakışmayacak şekilde farklı yönlerde 5 alan kullanıldı. Açıların belirlenmesinde YART planlarında olduğu gibi *"geometric optimization tool"* seçeneği kullanıldı. Tüm ışın alanlarında 15 MV X-ışını enerjisi seçildi ve fraksiyon dozunun %75 ve %50'sini veren konformal planlar baz alınarak geriye kalan fraksiyon dozunun sırasıyla %25 (h-YART$_1$) ve %50'sini (h-YART$_2$) veren YART planları oluşturuldu. Optimizasyon işlemi oluşturulan konformal planlar baz alınarak gerçekleştirildi.



Şekil 8. Hibrid YART planlamada kullanılan alan konfigürasyonu

Hibrid tekniğin VMAT kısmının planlamasında da aynı şekilde VMAT planlarında olduğu gibi başlangıç ve bitiş açıları 179-181 derece 15 MV X-ışını enerjisi ile 2 tam ark uygulandı. YART planlarında olduğu gibi konformal planlar baz alınarak geriye kalan fraksiyon dozunun sırasıyla %25 (h-VMAT$_1$) ve %50'sini (h-VMAT$_2$) veren VMAT planları oluşturuldu. Optimizasyon işlemi aynı konformal planlar baz alınarak gerçekleştirildi.



Şekil 9. Hibrid VMAT planlamada kullanılan alan konfigürasyonu

Hedef ve normal doku doz sınırlamaları PTV için $D_{\%95}$ = 4275 cGy (%95 doz), $D_{\%98}$ = 4185 cGy (%93 doz) ve $D_{\%107}$ = 4815 cGy (%107); kalp için V_{30} < %40, V_{40} < %30, ortalama kalp dozu (OKD) < 3500 cGy; akciğer için V_5 < %65, V_{10} < %45, V_{20} < %20, ortalama akciğer dozu (OAD) < 2000 cGy; medulla spinalis için ise D_{max} = 4500 cGy olacak şekildedir.

Hazırlanan sanal planların hepsinde doz hesaplama algoritması olarak "*Analytical Anisotropic Algorithm" (AAA)* kullanıldı. Yine tüm planlarda PTV'nin %95'inin reçete edilen dozun en az %95'i tarafından kapsanması ($D_{\%95} \geq$ %95) amaçlandı.

Homojenite indeks (HI), hedef hacimdeki doz dağılımının homojenliğini göstermektedir. Farklı tedavi planlarını veya ışınlama tekniklerini karşılaştırırken hedef hacme bağlı olmasından dolayı aynı formülle hesaplanmalıdır. Çalışmamızda hesaplamalarda PTV kullanılmıştır.

$$HI = D_{\%5} / D_{\%95}$$

D_5 PTV'nin %5'inin aldığı minimum doz (maksimum doz), D_{95} PTV'nin %95'inin aldığı minimum dozu (minimum doz) temsil eder. Homojenite indeks değerinin 1'e yakın olması, yapılan planın daha homojen olduğunu gösterir.

Konformite indeks (KI) ise optimizasyon işleminin bir parçası olarak kullanılabilir. Konformite indeksi, reçete edilmek istenen dozun ne kadarının hedef hacim içerisinde

olduğunu gösteren bir değerdir. Bu çalışmada Paddick ve ark.'nın tanımlamış olduğu konformite indeks formülü kullanıldı. Bu formüle göre;

$$KI = (TV_{PIV})^2 / (TV \times PIV)$$

TV_{PIV}, tanımlanan izodoz içerisinde bulunan hedef hacmi, PIV ise tanımlanan izodoz hacmi temsil eder. Bu tanıma göre KI değeri 1'e eşitse ideal bir konformite elde edildiğinden bahsedilir.

Çalışmamızda, bilgisayarlı tedavi planlama sisteminde oluşturulan doz hacim histogramlarından yararlanılarak PTV ve normal dokular için doz-hacim değerleri saptanıp 7 farklı plan arasında, PTV için HI ve KI; akciğer için V_5, V_{10}, V_{20}, OAD; kalp için V_{30}, V_{40}, OKD; medulla spinalis için D_{max} açısından karşılaştırma yapıldı.

3.6.4 Veri Kayıt Formu

Tez çalışmasında her olguya ait toplam akciğer için V_5, V_{10}, V_{20}, OAD; kalp için V_{30}, V_{40}, OKD; medulla spinalis için D_{max} değerleri; CTV için $D_{\%95}$, $D_{\%98}$ ve PTV için ise $D_{\%95}$, $D_{\%98}$, HI ve KI parametreleri veri kayıt formuna işlendi.

Tablo 1. Veri kayıt formu örneği

	KRİTİK ORGAN						
Parametreler	**Teknik 1**	**Teknik 2**	**Teknik 3**	**Teknik 4**	**Teknik 5**	**Teknik 6**	**Teknik 7**
1							
2							
3							

3.6.5 Uluslararası Radyasyon Ölçümleri ve Birimleri Komitesinin (International Comission on Radiation Units and Measurements) 50, 62 ve 83 Numaralı Raporları

3B- Konformal RT planlamada kullanılan hedef hacimler (GTV - Görülebilir Tümör Volümü, CTV - Klinik Hedef Volüm, PTV - Planlanan Hedef Volüm) ve diğer riskli organlar için ICRU 50 ve 62 numaralı raporları referans alındı (35,36). YART ve VMAT planlamalarında ise ICRU 83 numaralı rapor önerileri dikkate alındı (38).

3.7 Araştırma Planı ve Takvimi

Literatür Taraması

03.12.2015 – 15.01.2016

⬇

Kullanılacak Arşiv ve Materyallerin Taranması ve Hasta Seçimi

15.02.2016 – 18.02.2016

⬇

Tedavi Planlarının Yapılması

19.02.2016 – 20.05.2016

⬇

Veri Toplama

21.05.2016 – 15.06.2016

⬇

Analiz ve Değerlendirme

16.06.2016 – 29.07.2016

⬇

Yazım

30.07.2016 – 27.09.2016

⬇

Tez Sunumu

Kasım 2016

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Tez çalışmasına dahil edilen her olgu için 3B-KRT, $YART_{tek}$, $VMAT_{tek}$, h-$YART_1$, h-$YART_2$, h-$VMAT_1$, h-$VMAT_2$ olmak üzere toplam 7 teknik kullanılarak planlar oluşturuldu. Tedavi planlarına ait DVH' lerinden toplam akciğer için $V_{5,}$ V_{10}, V_{20}, OAD; kalp için V_{30}, V_{40} ve OKD; medulla spinalis için D_{max} değeri, CTV için $D_{\%95}$, $D_{\%98}$ değerleri, PTV için $D_{\%95}$, $D_{\%98}$, HI ve KI parametreleri kaydedildi. SPSS istatistik programı ile elde edilen verilerin analizi gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen olgu sayısı 30'un altında olması nedeniyle *"Non-parametrik"* test yapıldı. Ayrıca çalışmada 7 ilişkili veri karşılaştırılmalarında Friedman testi, 2 ilişkili veri karşılaştırmalarında ise *"Wilcoxon Signed Rank"* testi kullanıldı. Friedman testi, tekrarlı ölçümler varyans analizinin parametrik olmayan karşılığıdır. Tesadüf blokları denemesi kullanılarak yapılan çalışmalarda parametrik varyans analizinin gerektirdiği varsayımların geçerli olmaması durumunda kullanılmak üzere Milton Friedman tarafından geliştirilmiştir (39). Bir grubun veya örneğin 2 ilişkili değişkene ait ortalamalarının karşılaştırılarak ortalamalar arasındaki farkın belirli bir güven düzeyinde anlamlı olup olmadığının analizi için Wilcoxon testi kullanılır. Bu testte hipotezler kurularak gruplar arasındaki farklılığın tesadüften kaynaklanma ihtimali belirlenmektedir (40). Bu çalışmada istatistiksel açıdan anlamlılık için Friedman testinde $p < 0,05$ gerekliliği kabul edilmiştir.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

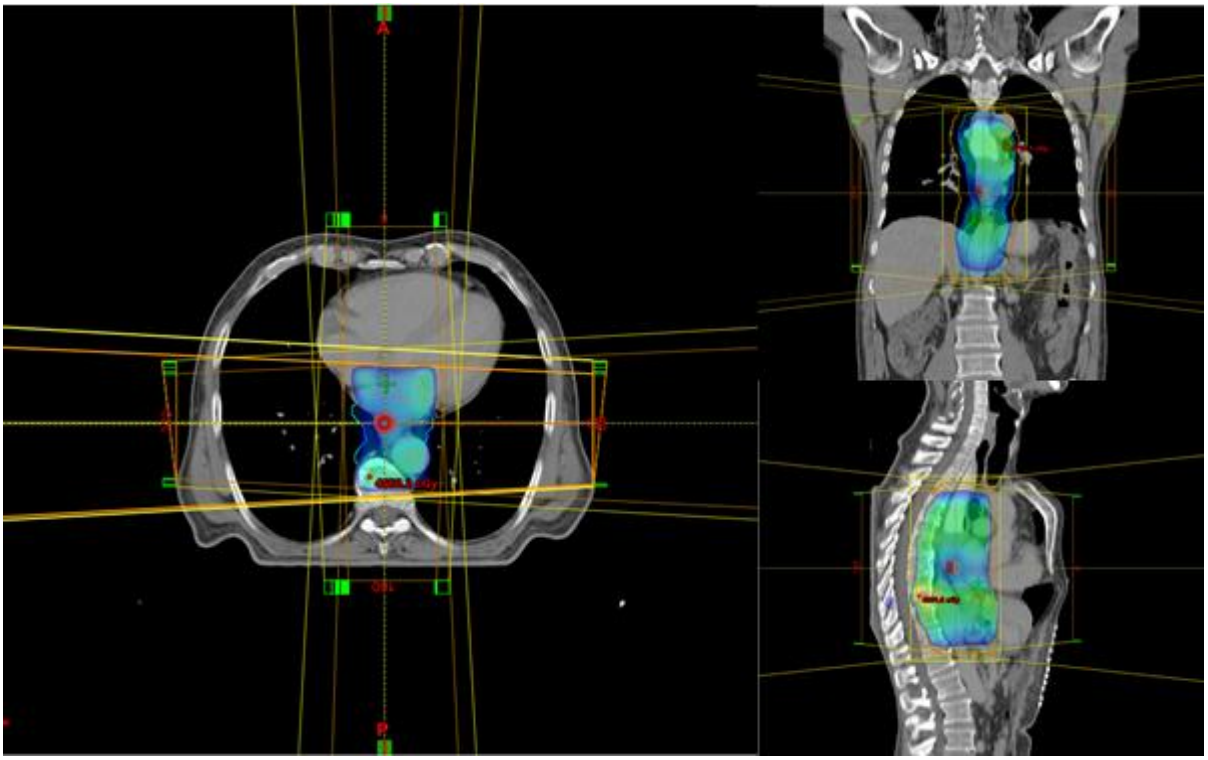
Araştırmada kullanılan olgu sayısının azlığı ve retrospektif olması araştırmanın güçsüz yanlarıdır.

3.10. Etik Kurul Onayı

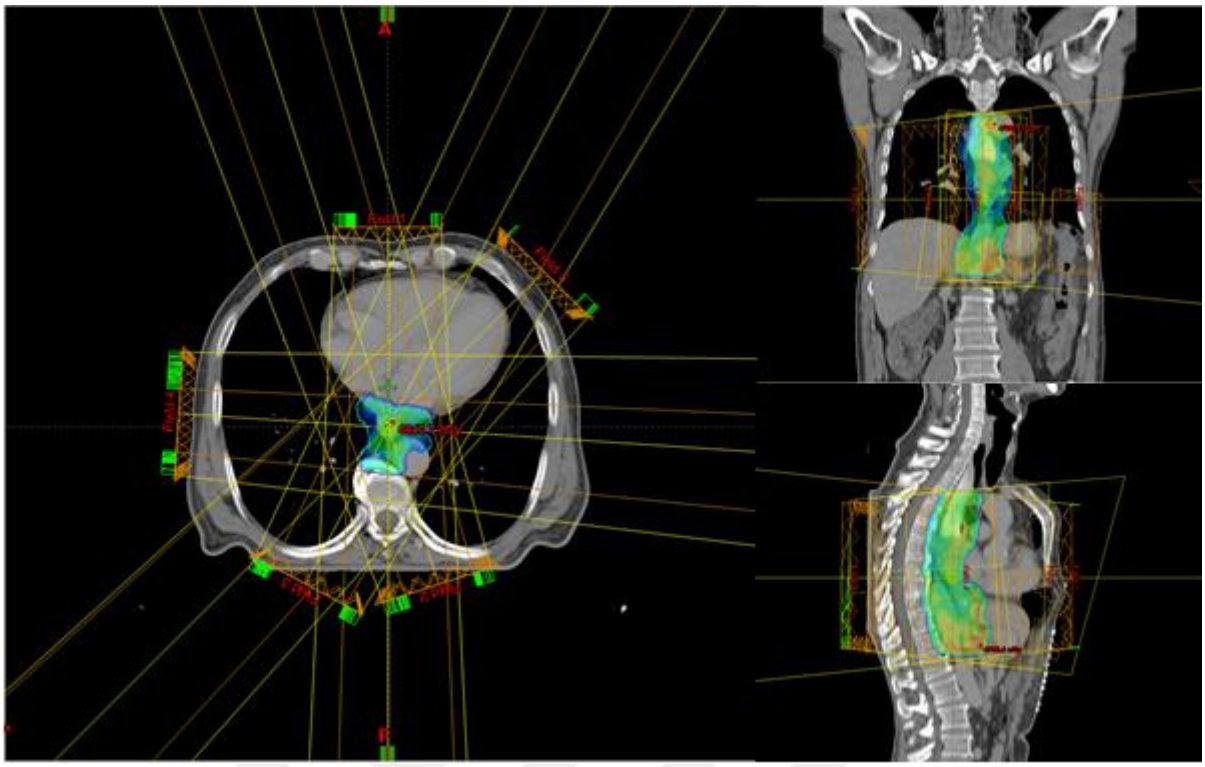
Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 11.02.2016 tarih ve 2016/04-01 karar no.'lu toplantısında "*NEOADJUVAN RADYOTERAPİ UYGULANAN TORAKAL YERLEŞİMLİ ÖZEFAGUS KANSERLİ HASTALARDA AKCİĞER, KALP ve MEDULLA SPİNALİS DOZLARI AÇISINDAN FARKLI PLANLAMA TEKNİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI"* isimli araştırmanın onayı alındı.

4.BULGULAR

Çalışmada, hastaların gerçekte almış oldukları doz-fraksiyonasyon şemasından ve RT tekniğinden bağımsız olarak 7 farklı teknik ile tekrar radyoterapi planlamaları yapılmıştır. Kullanılan doz şeması, 180 cGy fraksiyon dozunda 25 fraksiyonda toplam doz 4500 cGy olarak belirlenmiştir. Şekil 10-16'da çalışmaya dahil edilen hastalardan birine ait yedi farklı teknikle oluşturulan planlamaya ait doz dağılımları ve reçete edilen dozun %95'ini kaplayan hacimleri verilmiştir.



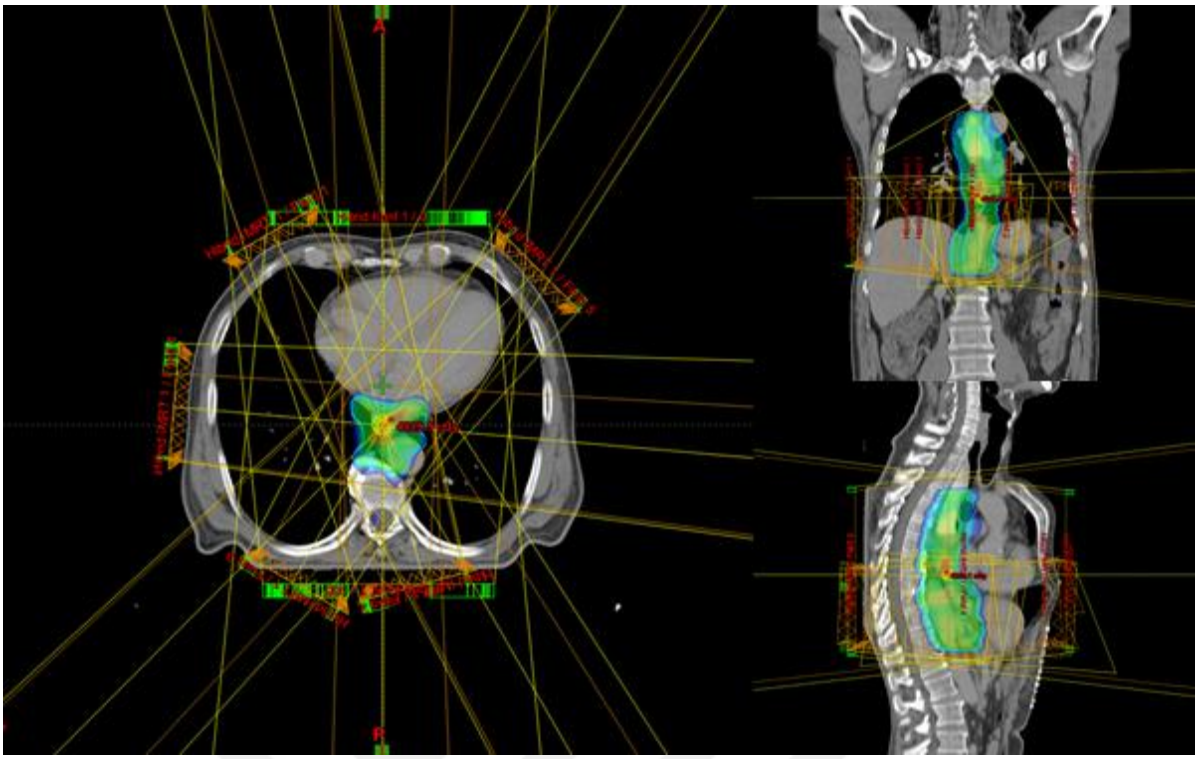
Şekil 10. 3B-KRT tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri



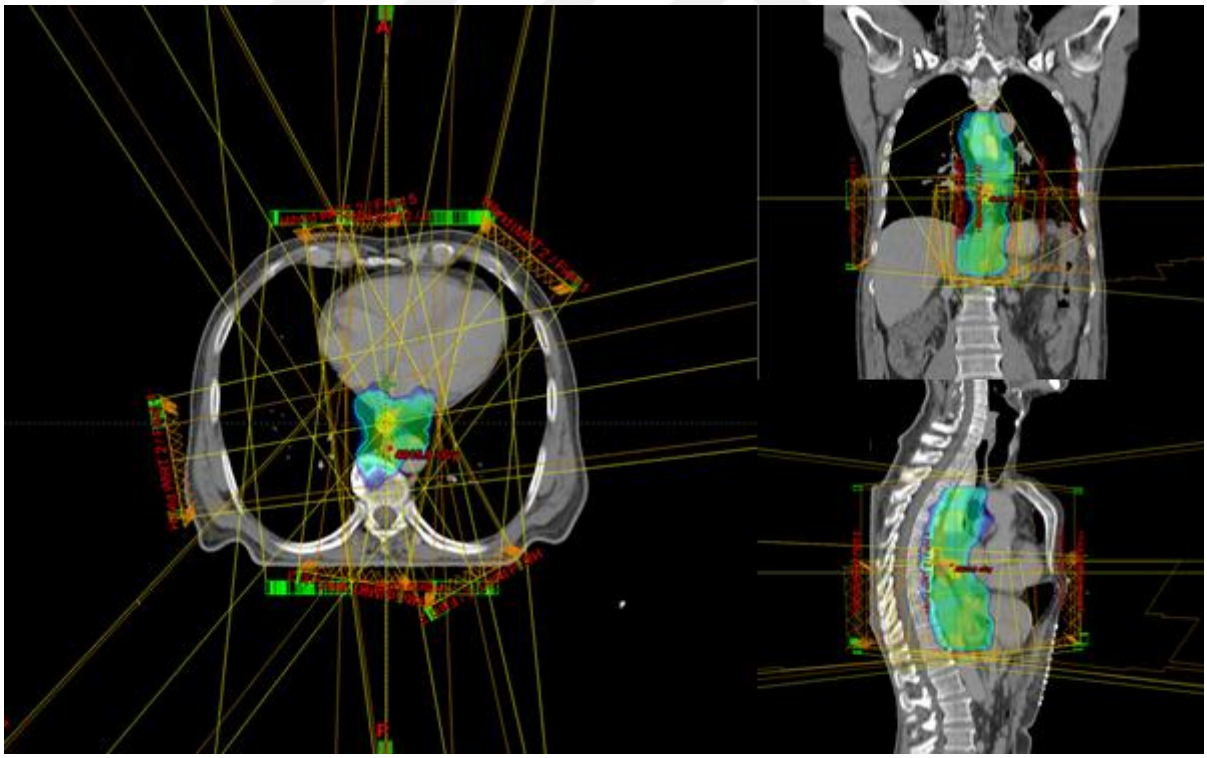
Şekil 11. YART tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri



Şekil 12. VMAT tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri



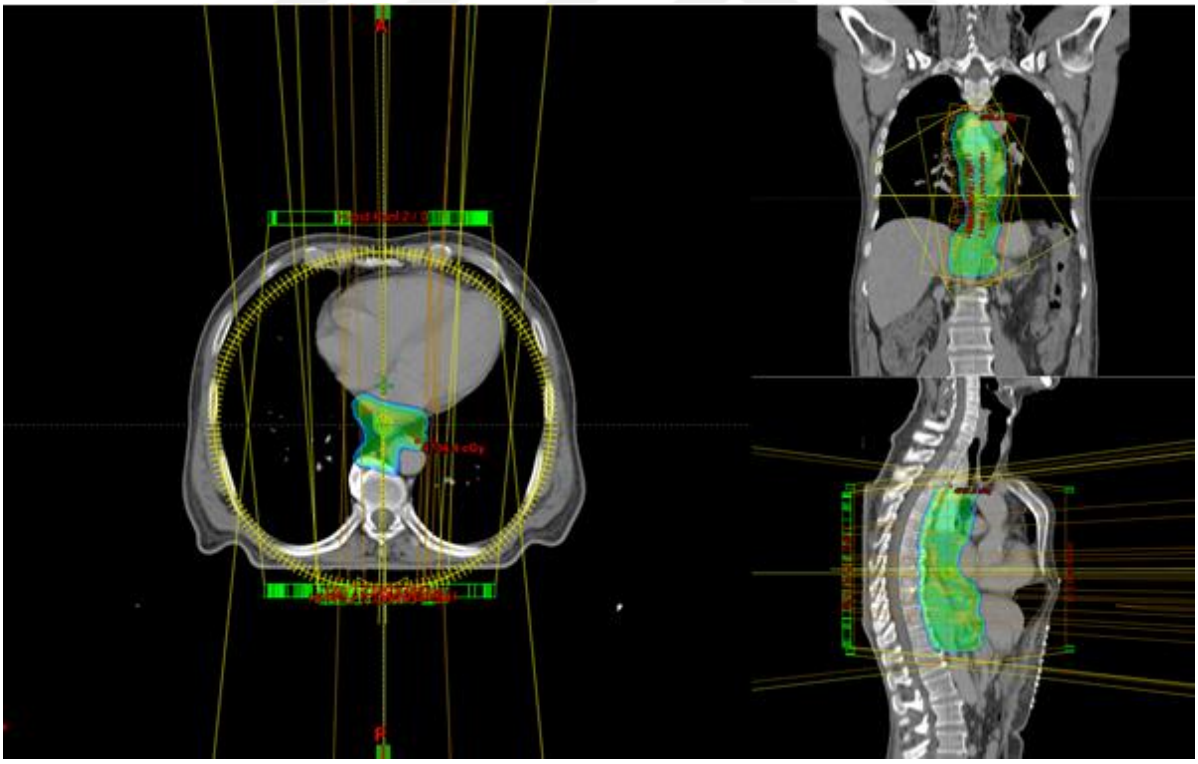
Şekil 13. H-YART$_1$ tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri



Şekil 14. H-YART$_2$ tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri



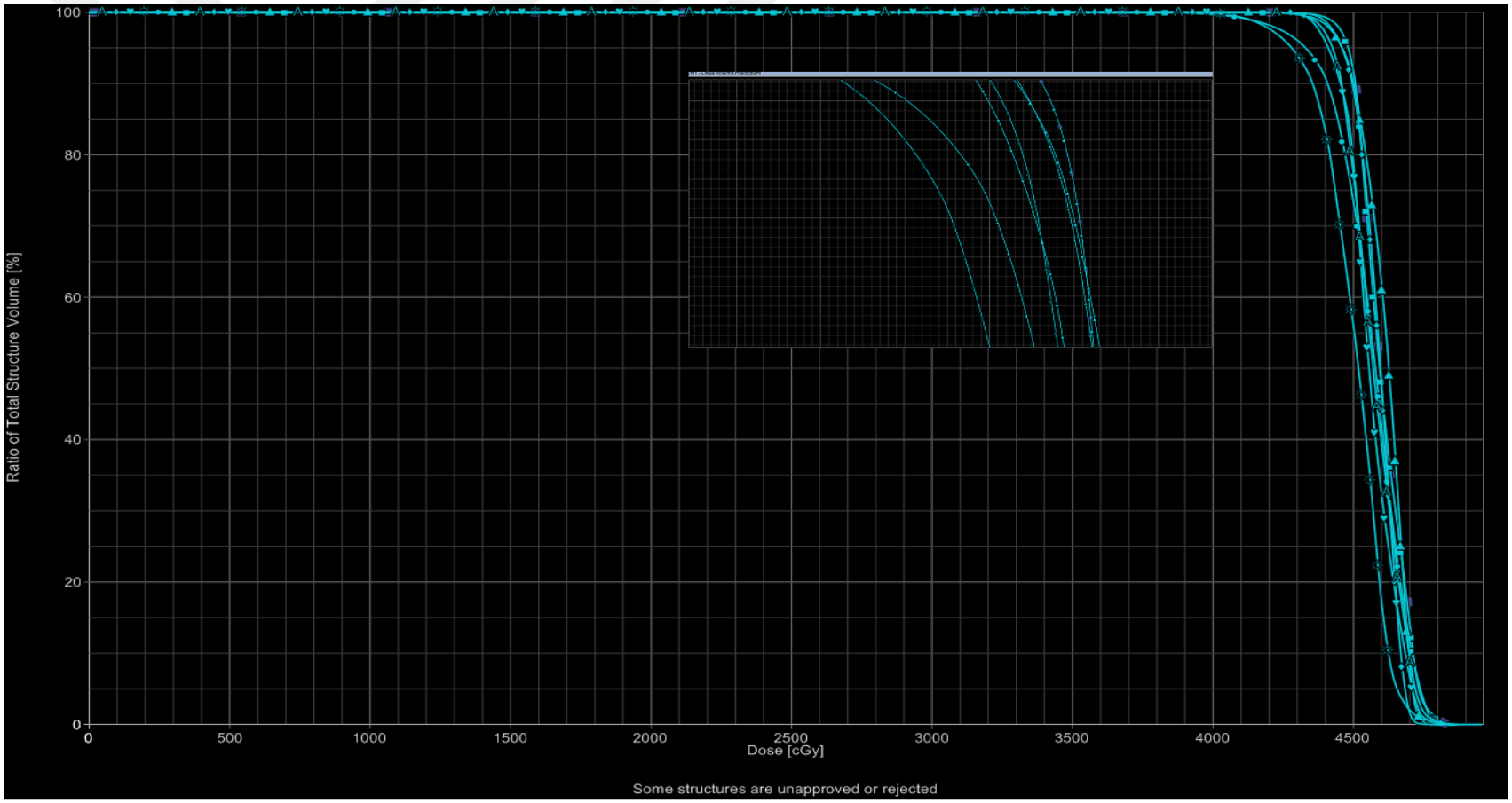
Şekil 15. H-VMAT$_1$ tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri



Şekil 16. H-VMAT$_2$ tekniği ile planlanmış bir olgunun aksiyel, koronal ve sagital görüntüleri

4.1. Klinik Hedef Hacim ve Planlanan Hedef Hacim

Yedi farklı teknikte PTV'ye ait DVH Şekil 17'de verilmektedir.



Şekil 17. Yedi farklı planlama tekniği için PTV'ye ait elde edilen DVH

Tüm olgularda 7 farklı tedavi planlamasında CTV hacminde ortalama minimum doz 41.45-44.89 Gy ve ortalama maksimum doz 47.59–49.37 Gy'dir. CTV hacmine ait ortalama dozların minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri Tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2. CTV hacmine ait ortalama dozların minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri

	ORTALAMA						
	3B-KRT	**YART**	**VMAT**	**h-YART$_1$**	**h-YART$_2$**	**h-VMAT$_1$**	**h-VMAT$_2$**
Ortanca (Min-Maks)	45.11 (45.01-45.18)	46.65 (45.90-48.65)	46.03 (45.39-46.42)	46.12 (45.48-46.59)	46.07 (45.37-46.79)	46,19 (45,55-49,23)	45,81 (45,66-46,30)
Ortalama	45.11	46.89	45.96	46.15	46.04	46,61	45,90
SS*	0.05	0.80	0.35	0.40	0.50	1.20	0.23
p	0.000						

*SS: Standart Sapma

Yedi farklı planlamada CTV için %95, %98 parametrelerinin minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen CTV' ye ait D_{95} ve D_{98} değerleri

	D_{95} (Gy)							**D_{98} (Gy)**						
	3B-KRT	**YART**	**VMAT**	**h-YART$_1$**	**h-YART$_2$**	**h-VMAT$_1$**	**h-VMAT$_2$**	**3B-KRT**	**YART**	**VMAT**	**h-YART$_1$**	**h-YART$_2$**	**h-VMAT$_1$**	**h-VMAT$_2$**
Ortanca (Min-Maks)	43.62 (43.19-43.97)	45.47 (44.17-46.98)	45.05 (43.99-45.32)	45.10 (44.00-45.70)	45.13 (44.44-45.48)	45.23 (44.94-48.03)	45.05 (44.65-45.62)	43.30 (42.37-43.86)	45.32 (43.66-46.46)	44.88 (43.63-45.06)	44.93 (43.61-45.60)	44.94 (44.30-45.26)	45.06 (44.85-47.79)	44.89 (44.37-45.40)
Ortalama	43.57	45.55	44.95	45.06	45.03	45.74	45.05	43.24	45.27	44.72	44.85	44.84	45.58	44.88
SS*	0.30	0.74	0.39	0.53	0.36	1.08	0.30	0.45	0.74	0.42	0.61	0.33	1.05	0.29
p	0.000							0.000						

*SS: Standart Sapma

Tüm olgularda 7 farklı tedavi planlamasında PTV' de ortalama minimum doz 37.49-41.00 ve ortalama maksimum doz 47.70-49.66 Gy'dir. PTV' ye ait ortalama dozların minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri Tablo 4'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4. PTV' ye ait ortalama dozların minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri

	ORTALAMA						
	3B-KRT	**YART**	**VMAT**	**h-YART$_1$**	**h-YART$_2$**	**h-VMAT$_1$**	**h-VMAT$_2$**
Ortanca (Min-Maks)	45.00 (45.00-45.00)	46.45 (45.61-48.23)	45.67 (45.09-46.09)	45.89 (45.28-46.59)	45.82 (45.16-46.63)	45.83 (45.46-48.85)	45.58 (45.25-45.95)
Ortalama	45.00	46.63	45.66	45.93	45.82	46.31	45.65
SS*	0	0.77	0.31	0.41	0.43	1.15	0.23
p	0.000						

*SS: Standart Sapma

Tablo 5. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen PTV' ye ait D_{95} ve D_{98} değerleri

	D_{95} (Gy)							**D_{98} (Gy)**						
	3B-KRT	**YART**	**VMAT**	**h-YART$_1$**	**h-YART$_2$**	**h-VMAT$_1$**	**h-VMAT$_2$**	**3B-KRT**	**YART**	**VMAT**	**h-YART$_1$**	**h-YART$_2$**	**h-VMAT$_1$**	**h-VMAT$_2$**
Ortanca (Min-Maks)	43.09 (43.25-43.35)	45.19 (43.32-46.04)	43.99 (42.88-44.58)	44.53 (43.47-45.40)	44.66 (43.76-45.04)	44.54 (43.88-47.09)	44.50 (43.02-44.73)	42.35 (41.22-42.68)	44.68 (42.10-45.68)	43.28 (41.90-44.07)	43.92 (42.77-45.10)	44.03 (43.20-44.61)	44.18 (42.80-46.38)	44.00 (41.87-44.28)
Ortalama	43.99	45.03	43.93	44.53	44.52	44.93	44.24	42.24	44.44	43.22	44.03	44.00	44.45	43.68
SS*	0.32	0.87	0.52	0.67	0.42	1.04	0.52	0.44	1.02	0.67	0.81	0.56	1.05	0.71
p	0.000							0.000						

*SS: Standart Sapma

Tablo 6. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen PTV' ye ait HI ve KI değerleri

	HI							**KI**						
	3B-KRT	**YART**	**VMAT**	**h-YART$_1$**	**h-YART$_2$**	**h-VMAT$_1$**	**h-VMAT$_2$**	**3B-KRT**	**YART**	**VMAT**	**h-YART$_1$**	**h-YART$_2$**	**h-VMAT$_1$**	**h-VMAT$_2$**
Ortanca (Min-Maks)	1.08 (1.07-1.10)	1.08 (1.05-1.55)	1.07 (1.06-1.44)	1.06 (1.03-1.09)	1.06 (1.02-1.09)	1.06 (1.04-1.07)	1.05 (1.04-1.08)	0.36 (0.32-0.42)	0.83 (0.70-0.88)	0.83 (0.58-0.88)	0.73 (0.43-0.88)	0.77 (0.47-0.87)	0.83 (0.68-0.91)	0.84 (0.66-0.90)
Ortalama	1.08	1.12	1.10	1.06	1.06	1.06	1.05	0.36	0.80	0.80	0.73	0.74	0.82	0.80
SS*	0.01	0.15	0.12	0.02	0.02	0.13	0.12	0.03	0.06	0.09	0.14	0.13	0.06	0.09
p	0.001							0.000						

*SS: Standart Sapma

Tablo 7. Yedi farklı tekniğin CTV ve PTV %95 ve %98 değerleri, HI ve CI değerleri ile yedili ve ikili karşılaştırmalara ilişkin p değerleri

CTV / PTV						
Karşılaştırma Tipi	**CTV 95**	**CTV 98**	**PTV 95**	**PTV 98**	**HI**	**KI**
KONF / VMAT	**0.005**	**0.005**	**0.005**	**0.017**	0.110	**0.005**
KONF / YART	**0.005**	**0.005**	**0.005**	**0.005**	0.308	**0.005**
VMAT / YART	0.059	0.059	**0.028**	**0.028**	0.678	0.575
KONF / h-VMAT$_1$	**0.005**	**0.005**	**0.005**	**0.005**	**0.008**	**0.005**
KONF / h-VMAT$_2$	**0.005**	**0.005**	**0.005**	**0.007**	**0.005**	**0.005**
KONF / h-YART$_1$	**0.005**	**0.005**	**0.005**	**0.005**	**0.007**	**0.005**
KONF / h-YART$_2$	**0.005**	**0.005**	**0.005**	**0.005**	**0.009**	**0.005**
h-YART$_1$ / h-VMAT$_1$	0.114	0.093	0.386	0.308	0.285	0.114
h-YART$_2$ / h-VMAT$_2$	0.683	0.838	0.114	0.093	0.575	**0.012**
h-YART$_1$ / h-VMAT$_2$	0.959	0.959	0.415	0.445	0.201	0.086
h-YART$_2$ / h-VMAT$_1$	**0.047**	**0.028**	0.445	0.386	0.546	0.123
VMAT / h-VMAT$_1$	0.059	0.575	**0.028**	**0.009**	0.050	0.634
VMAT / h-VMAT$_2$	0.508	0.507	0.114	0.047	0.052	0.721
VMAT / h-YART$_1$	0.541	**0.017**	0.093	0.092	0.575	0.308
VMAT / h-YART$_2$	0.878	0.123	**0.008**	**0.005**	0.173	0.284
YART / h-YART$_1$	0.059	**0.047**	**0.047**	0.139	0.103	0.114
YART / h-YART$_2$	0.093	0.074	0.059	0.126	**0.011**	0.092
YART / h-VMAT$_1$	0.799	0.646	0.678	0.878	**0.014**	0.507
YART / h-VMAT$_2$	0.114	0.092	**0.047**	0.092	**0.012**	0.678

Yedi farklı planlamada elde olunan CTV ve PTV ye ait $D_{\%95}$, $D_{\%98}$ ve HI, KI parametrelerinin arasında istatistiksel anlamlı olarak fark bulunmuştur (p=0.005). Homojenite bakımından konformal planlamalar ile YART ve VMAT teknikleri arasında anlamlı fark gözlenmemekle birlikte CTV_{95}, CTV_{98}, PTV_{95}, PTV_{98} ve KI açısından konformal planlama $VMAT_{tek}$ veya $YART_{tek}$ planlamaya kıyasla anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur ($p<0.05$). $VMAT_{tek}$ planlama, PTV 95 ve PTV 98 açısından $YART_{tek}$ planlamaya kıyasla anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur. Konformal planlamalar ise hibrid YART/IMRT planlamalarına karşılık tüm parametreler açısından istatistiksel anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur (p=0.05). Konformal %50 ve YART %50 kullanılan hibrid planlama CTV_{95} ve CTV_{98} açısından konformal %75 ve VMAT %25 kullanılan hibrid planlamaya kıyasla anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur. VMAT ile yapılan konformal ağırlığı %50 olan hibrid planlama YART ile yapılan hibrid planlamalara kıyasla KI açısından anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır (p=0.012) Planlamaların birbirleriyle CTV_{95}, CTV_{98}, PTV_{95}, PTV_{98}, HI ve KI parametreleri açısından istatistiksel karşılaştırılması Tablo 7'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

4.2. Toplam Akciğer

Yedi farklı planlamada elde olunan ortalama toplam akciğer dozları Tablo 8'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Medyan ortalama akciğer dozu en düşük h-$VMAT_1$ (11.24 Gy) ve en yüksek h-$YART_2$ (12.35 Gy)'de bulunmuştur.

Tablo 8. Farklı planlama tekniklerindeki ortalama toplam akciğer dozu

	ORTALAMA						
	3B-KRT	**YART**	**VMAT**	**h-$YART_1$**	**h-$YART_2$**	**h-$VMAT_1$**	**h-$VMAT_2$**
Ortanca (Min-Maks)	12.14 (11.07-22.23)	12.05 (9.87-17.14)	11.77 (10.01-17.59)	11.40 (9.51-17.36)	12.35 (9.45-17.07)	11.24 (7.99-16.11)	11.28 (9.26-15.87)
Ortalama	13.68	12.40	12.64	12.10	12.54	11.93	12.02
SS*	3.50	2.00	2.20	2.30	2.30	2.50	2.10
p	0.000						

*SS: Standart Sapma

En düşük medyan V_5 değeri h-$YART_1$ (60.10 Gy), medyan V_{10} değeri (30.80 Gy) ve V_{20} değeri ise h-$VMAT_1$ (16.35 Gy)'de elde olunurken en yüksek medyan V_5 $VMAT_{tek}$ (69.40 Gy) V_{10} h-$YART_2$ (44.20 Gy), V_{20} ise $YART_{tek}$ (21.34 Gy) planlamalarında gözlenmiştir. Yedi farklı planlamada toplam akciğer V_5, V_{10}, V_{20} değerleri Tablo 9'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 9. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen akciğer V_5,V_{10} ve V_{20} değerleri

	V_{5Gy} (%)							V_{10Gy} (%)							V_{20Gy} (%)						
	3B-KRT	YART	VMAT	h-YART 1	h-YART 2	h-VMAT 1	h-VMAT 2	3B-KRT	YART	VMAT	h-YART 1	h-YART 2	h-VMAT 1	h-VMAT 2	3B-KRT	YART	VMAT	h-YART 1	h-YART 2	h-VMAT 1	h-VMAT 2
Ortanca (Min – Maks)	65.05 (60.60-85.90)	67.17 (56.70-79.80)	69.40 (63.40-90.00)	60.10 (45.90-68.27)	68.35 (56.70-78.70)	68.91 (52.00-87.21)	63.00 (59.90-94.80)	41.50 (30.51-74.90)	41.95 (36.32-59.30)	44.13 (38.40-68.20)	33.10 (26.00-52.90)	44.20 (31.90-55.60)	30,80 (19,80-43,60)	37.77 (26.50-49.30)	17.50 (13.87-51.90)	21.34 (19.57-33.20)	17.85 (12.50-35.90)	16.55 (11.90-32.50)	17.59 (12.40-33.27)	16.35 (11.40-30.80)	16.55 (11.60-30.10)
Ortalama	68.18	63.64	74.04	59.22	68.42	68.68	70.00	44.76	42.38	47.25	35.13	43.51	31,97	38.32	21.84	22.69	20.00	18.60	19.27	18.03	18.04
Standart Sapma	8.30	7.09	9.32	6.08	6.79	10.93	12.40	15.37	6.59	9.10	7.66	7.86	7,49	7.38	11.41	4.16	6.94	6.63	6.79	6.24	5.86

*SS: Standart Sapma

Tablo 10. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen akciğer V_5, V_{10}, V_{20} ve OAD parametrelerinin yedili ve ikili karşılaştırması

Karşılaştırma Tipi	V_{5Gy} (%)	V_{10Gy} (%)	V_{20Gy} (%)	OAD
KONF / YART	**0.028**	0.878	0.445	0.066
KONF / VMAT	**0.009**	0.203	0.386	**0.047**
VMAT / YART	**0.005**	**0.038**	0.092	0.575
KONF / h-YART$_1$	**0.005**	**0.022**	0.051	**0.009**
KONF / h-YART$_2$	0.959	0.878	0.103	0.074
KONF / h-VMAT$_1$	0.878	**0.014**	**0.013**	**0.017**
KONF / h-VMAT$_2$	0.767	0.203	**0.005**	**0.005**
YART / h-YART$_1$	0.241	**0.005**	**0.028**	0.333
YART / h-YART$_2$	0.053	0.610	0.059	0.959
YART / h-VMAT$_1$	0.241	**0.005**	**0.022**	0.386
YART / h-VMAT$_2$	0.059	0.114	**0.017**	0.241
VMAT / h-YART$_1$	**0.005**	**0.005**	0.093	**0.047**
VMAT / h-YART$_2$	**0.047**	0.074	0.414	0.721
VMAT / h-VMAT$_1$	**0.047**	**0.005**	**0.028**	**0.037**
VMAT / h-VMAT$_2$	**0.038**	**0.005**	**0.017**	**0.007**
h-YART$_1$ / h-VMAT$_1$	**0.017**	0.059	0.203	0.646
h-YART$_2$ / h-VMAT$_2$	0.878	**0.009**	0.059	0.103
h-VMAT$_1$ / h-YART$_2$	0.799	**0.005**	**0.022**	0.074
h-VMAT$_2$ / h-YART$_1$	**0.015**	0.059	0.358	0.919

Tüm akciğer parametreleri açısından yedi farklı planlama arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Planlamaların ikili karşılaştırmalarında ise ortalama akciğer dozları, konformal planlamalara kıyasla $VMAT_{tek}$ ($p=0.047$), h-$VMAT_{1-2}$ ($p=0.017$ ve 0.005), h-$YART_1$ ($p=0.009$) planlamalarında anlamlı olarak daha iyi iken $VMAT_{tek}$ planlamalarına kıyasla h-$YART_1$ ($p=0.047$), h-$VMAT_{1-2}$ ($p=0.037$ ve 0.007) istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.

Akciğer V_5 değeri, konformal planlamada $YART_{tek}$ ($p=0.028$), ve $VMAT_{tek}$ ($p=0.009$), planlama tekniğine kıyasla $YART_{tek}$ ($p=0.005$) planlamada ise $VMAT_{tek}$' e kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Farklı konformal ağırlıklı hibrid VMAT planlamalara kıyasla $VMAT_{tek}$ planlamalarda V_5 değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Konformal ağırlığı %75 olan YART hibrid planlamalarda ise VMAT ile yapılan tüm hibrid planlamalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.017$ ve 0.015).

Konformal planlamalarda akciğer V_{10} değerleri, $VMAT_{tek}$ ve $YART_{tek}$ planlamalarda farklılık göstermezken %75 konformal ağırlıklı hibrid planlamalarda konformal tek planlara kıyasla hibrid planların lehine anlamlı fark göstermiştir ($p=0.022$ ve 0.014). Benzer durum $YART_{tek}$ ve $VMAT_{tek}$ planlara kıyasla %75 konformal ağırlıklı hibrid planlamalarda da gözlenmiştir ($p=0.005$). Akciğer V_{10} değerleri $YART_{tek}$ planlamalarda $VMAT_{tek}$ planlamalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.038$).

Tek başına konformal planlamaya kıyasla $VMAT_{tek}$, $YART_{tek}$ planlamaları ve $VMAT_{tek}$' e kıyasla $YART_{tek}$ planlamaları arasında akciğer V_{20} değerleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. VMAT ile yapılan tüm hibrid planlamalarda, konformal, $VMAT_{tek}$, $YART_{tek}$ planlamalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük V_{20} değerlerinin olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Konformal ağırlığı %75 olan YART ile yapılan hibrid planlamalarda ise $YART_{tek}$' e kıyasla anlamlı olarak daha düşük V_{20} değerleri bulunmuştur ($p=0.028$). Akciğer V_{20} değerleri, konformal ağırlığı %75 olan hibrid VMAT planlamalarında %50 konformal ağırlıklı hibrid YART planlarına kıyasla daha düşük bulunmuştur ($p=0.022$).

4.3. Kalp

En düşük medyan V_{30} değeri $YART_{tek}$ (43.00 Gy) ve medyan V_{40} değeri $VMAT_{tek}$ (18.95 Gy)'de elde olunurken en yüksek medyan V_{30} değeri h-$VMAT_1$ (80.35 Gy) ve V_{40} değeri h-$YART_1$ (41.82 Gy) planlarına aittir. Yedi farklı planlamada kalp V_{30} ve V_{40} değerleri Tablo 11'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 11. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen kalp V_{30} ve V_{40} parametreleri

	V_{30} (%)							**V_{40} (%)**						
	3B-KRT	**YART**	**VMAT**	**h-YART$_1$**	**h-YART$_2$**	**h-VMAT$_1$**	**h-VMAT$_2$**	**3B-KRT**	**YART**	**VMAT**	**h-YART$_1$**	**h-YART$_2$**	**h-VMAT$_1$**	**h-VMAT$_2$**
Ortanca (Min-Maks)	74.84 (20.36-81.20)	43.00 (26.60-75.60)	44.03 (19.60-51.63)	78.67 (49.40-81.60)	72.77 (40.20-81.60)	80.35 (49.10-80.90)	75.42 (33.90-78.90)	32.50 (12.95-45.00)	21.35 (10.18-30.80)	18.95 (6.40-23.30)	41.82 (6.84-61.40)	26.49 (11.70-31.80)	30.92 (6.96-68.20)	27.82 (6.54-36.40)
Ortalama	68.85	46.00	38.81	70.12	63.03	71.55	56.56	31.62	21.23	15.35	30.47	20.64	26.29	19.74
SS*	18.00	13.15	8.55	10.26	13.91	10.63	16.19	10.19	7.19	5.17	17.13	6.56	17.25	10.07
p	0.000							0.000						

*SS: Standart Sapma

Yedi farklı planlamada elde olunan ortalama ve ortanca kalp dozları Tablo 12'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Medyan ortalama kalp dozu en düşük $VMAT_{tek}$ (28.81 Gy) ve en yüksek konformal (32.99 Gy) planlarda bulunmuştur.

Tablo 12. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen kalp ortalama değerleri

	ORTALAMA						
	3B-KRT	**YART**	**VMAT**	**h-$YART_1$**	**h-$YART_2$**	**h-$VMAT_1$**	**h-$VMAT_2$**
Ortanca **(Min-Maks)**	32.99 (21.32-35.33)	29.31 (21.78-35.61)	28.81 (19.60-30.02)	31.39 (22.40-36.25)	29.97 (22.92-34.89)	32.44 (22.92-36.78)	29.35 (21.16-34.86)
Ortalama	31.61	29.13	27.60	31.33	29.92	31.37	29.23
SS*	4.10	3.80	3.20	4.10	3.30	4.20	4.50
p	0.000						

*SS: Standart Sapma

Tablo 13. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen kalp V_{30}, V_{40} ve OKD parametrelerinin yedili ve ikili karşılaştırması

Karşılaştırma Tipi	V_{30} (%)	V_{40} (%)	OKD
KONF / VMAT	**0.005**	**0.005**	**0.005**
KONF / YART	**0.009**	**0.005**	**0.022**
VMAT / YART	0.114	**0.005**	0.114
KONF / h-VMAT$_1$	0.646	0.074	0.799
KONF / h-VMAT$_2$	**0.022**	**0.005**	0.083
KONF / h-YART$_1$	0.594	0.721	0.646
KONF / h-YART$_2$	0.169	**0.005**	**0.022**
h-YART$_1$ / h-VMAT$_1$	0.386	0.285	0.959
h-YART$_2$ / h-VMAT$_2$	0.203	0.721	0.445
h-YART$_1$ / h-VMAT$_2$	**0.022**	0.037	**0.037**
h-YART$_2$ / h-VMAT$_1$	**0.007**	0.139	0.051
VMAT / h-VMAT$_1$	**0.005**	**0.005**	**0.005**
VMAT / h-VMAT$_2$	**0.007**	**0.007**	0.241
VMAT / h-YART$_1$	**0.005**	**0.005**	**0.005**
VMAT / h-YART$_2$	**0.005**	**0.007**	**0.013**
YART / h-YART$_1$	**0.005**	0.074	**0.005**
YART / h-YART$_2$	**0.007**	0.646	0.074
YART / h-VMAT$_1$	**0.005**	0.285	**0.007**
YART / h-VMAT$_2$	**0.005**	0.386	0.646

Kalp parametreleri bakımından karşılaştırıldığında yedi teknik arasında V_{30}, V_{40} ve OKD açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). Planlamaların kalp parametreleri açısından ikili karşılaştırılmalarında OKD dozları açısından konformal planlara kıyasla $VMAT_{tek}$ ($p=0.005$), $YART_{tek}$ ($p=0.022$) ve h-$YART_2$ ($p=0.022$) planları anlamlı olarak daha iyi iken $YART_{tek}$ ve $VMAT_{tek}$ planları h-$YART_1$ ve h-$VMAT_1$ planlarına kıyasla daha iyi bulunmuştur ($p=0.005$ ve 0.007). Buna ek olarak $VMAT_{tek}$ planlarında OKD' leri h-$YART_2$ planlarına kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düşüktür ($p=0.013$). Hibrid planların kendi aralarında karşılaştırılmasında ise sadece h-$YART_1$ ve h-$VMAT_2$ arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. OKD bakımından h-$VMAT_2$ planı h-$YART_1$ planına üstün gelmiştir ($p=0.037$).

Kalp V_{30} değeri, konformal planlamalarda $YART_{tek}$, $VMAT_{tek}$ ve h-$VMAT_2$ planlama tekniklerine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek iken ($p=0.009$, 0.005 ve 0.022), $YART_{tek}$ ve $VMAT_{tek}$ planlamaları tüm hibrid planlamalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük sonuç vermiştir ($p=0.005$ ve 0.007). Hibrid planların kendi aralarında kıyaslanmasında ise h-$VMAT_2$ planları h-$YART_1$ planlarına h-$YART_2$ planları ise h-$VMAT_1$ planlarına göre anlamlı olarak daha iyi sonuç vermiştir ($p=0.022$ ve 0.007).

Kalp V_{40} parametresinde de konformal teknik $YART_{tek}$, $VMAT_{tek}$, %50 ağırlıklı hibrid VMAT / YART planlamalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.005$). $YART_{tek}$ planlama ise $VMAT_{tek}$ planlamaya kıyasla istatistiksel olarak daha kötüdür ($p=0.005$). $VMAT_{tek}$ planlama ise tüm hibrid planlara kıyasla anlamlı olarak daha düşük sonuçlar gözlenmiştir ($p=0.005$ ve 0.007). Hibrid tekniklerin birbirleri ile kıyaslamasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

4.4. Medulla Spinalis

Yedi farklı planlamada medulla spinalis D_{max} değeri Tablo 14'de ayrıntılı olarak verilmiştir. En düşük medyan D_{max} değeri h-$VMAT_2$ (40.09 Gy) planlamasına ait iken en yüksek D_{max} değeri konformal (44.63 Gy) planlarda elde edilmiştir.

Tablo 14. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen medulla spinalis D_{max} değerleri

	D_{max}						
	3B-KRT	**YART**	**VMAT**	**h-$YART_1$**	**h-$YART_2$**	**h-$VMAT_1$**	**h-$VMAT_2$**
Ortanca (Min-Maks)	44.63 (30.67-47.86)	43.43 (39.25-47.69)	41.54 (35.59-43.52)	43.77 (40.68-47.08)	43.01 (40.30-47.69)	41.47 (40.13-46.43)	40.09 (35.56-44.41)
Ortalama	43.02	42.84	40.50	43.94	43.09	42.26	40.70
SS*	5.10	2.90	2.70	2.10	2.10	2.20	2.90
p	0.001						

*SS: Standart Sapma

Tablo 15. Yedi farklı planlama tekniği için elde edilen medulla spinalis D_{max} parametresinin yedili ve ikili karşılaştırması

MEDULLA SPINALIS	
Karşılaştırma Tipi	**p Değeri**
KONF / VMAT	0.074
KONF / YART	0.721
VMAT / YART	0.074
KONF / h-VMAT$_1$	0.386
KONF / h-VMAT$_2$	0.074
KONF / h-YART$_1$	0.878
KONF / h-YART$_2$	0.646
h-YART$_1$ / h-VMAT$_1$	**0.017**
h-YART$_2$ / h-VMAT$_2$	**0.017**
h-YART$_1$ / h-VMAT$_2$	**0.005**
h-YART$_2$ / h-VMAT$_1$	0.114
VMAT / h-VMAT$_1$	0.059
VMAT / h-VMAT$_2$	0.445
VMAT / h-YART$_1$	**0.007**
VMAT / h-YART$_2$	0.059
YART / h-YART$_1$	0.386
YART / h-YART$_2$	0.594
YART / h-VMAT$_1$	0.575
YART / h-VMAT$_2$	0.059

Medulla spinalis D_{max} parametresi bakımından karşılaştırıldığında yedi farklı teknik arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir (p=0.002).

İkili karşılaştırmalarda konformal ve $YART_{tek}$ planlamaları diğer planlama teknikleri ile istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermemiştir. Medulla spinalis D_{max} parametresi $VMAT_{tek}$ planlamalarında h-$YART_1$ planlarına göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır (p=0.007). Hibrid planların kendi aralarında karşılaştırmasında ise h-VMAT planlamalarında medulla spinalis D_{max} değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0.017 ve 0.005).

5. TARTIŞMA

Özefagus kanseri radyoterapi planlamaları, hedefin orta hat yerleşimli olması ve etrafında farklı yoğunluklara sahip kalp, akciğer, medulla spinalis gibi çok sayıda kritik organ olması nedeniyle oldukça zor planlamalardır. Radyoterapi alanındaki güncel gelişmelere paralel olarak tedavilerde PTV içinde yüksek konformite ile birlikte akciğer, kalp gibi normal dokuları korumada 3B-KRT'den YART ve VMAT planlamalarına doğru kaymalar olmuştur. İleri radyoterapi teknikleri PTV konformitesi bakımından konformal tekniğe göre üstün gelse de, normal doku koruması bakımından her tekniğin bir diğerine göre farklı üstünlükleri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, YART tekniğiyle hedef hacimde daha homojen ve akciğerde düşük doz sağlanabilmekle beraber ikincil kanserler açısından önem taşıyan daha uzun monitör üniteli tedavi uygulamalarına neden olduğu gösterilmiştir (41). VMAT tekniğinde ise bir veya birden fazla ark kullanılarak hacimsel tedavi ile YART tekniğine benzer dozimetrik sonuçlar elde edilebilmektedir (42). Özefagus radyoterapi planlamalarında, hangi tekniğin daha faydalı olacağı tartışma konusu olup bu konuyla ilgili birçok çalışma ve teknik karşılaştırılmıştır.

Radyoterapi planlamalarının karşılaştırılmasında, PTV dozları değerlendirilirken konformite indeksine (KI) ilave olarak homojenite indeksi (HI) tanımının da kullanılması önerilmektedir (38). Homojenite indeksi, belirlenen PTV hacmi için verilen dozun hacim içerisinde ne kadar homojen, eşit oranlarla dağıldığının göstergesidir. Konformite indeksi ise tedavi optimizasyon işleminin bir parçası olup, reçete edilen toplam tedavi hacminin ne kadarının hedefe ait olduğunu göstermektedir. Radyoterapi tedavi planlamalarında yüksek homojenite ve yüksek konformite ile reçete edilen dozun hedef hacme verilmesi amaçlanır. Çalışmamızda, 3B-KRT, $YART_{tek}$ ve $VMAT_{tek}$ planlamaları arasında homojenite açısından herhangi bir fark gözlenmezken en iyi konformite $VMAT_{tek}$ ve $YART_{tek}$ planlamalarında gözlenmiştir. Hibrid planlamalarda ise homojenite 3B-KRT, $VMAT_{tek}$ ve $YART_{tek}$ planlara kıyasla daha iyi bulunmuştur. 3B-KRT, tüm tekniklere kıyasla en kötü konformiteye sahipken farklı konformal ağırlıklı hibrid planlamalar arasında bir fark gözlenmemiştir.

Chandra ve ark.'nın çalışmasında 4, 7 ve 9 alan YART planları 3B-KRT ile karşılaştırıldığında, YART tekniği PTV heterojenitesini iyileştirdiği ve 7-9 alanlı YART planlarında konformitenin daha iyi olduğu gözlenmiştir (43). Vivekanandan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, 10 özefagus kanserli hastada 3B-KRT, 4-alanlı YART, tek ark ve çift ark olmak üzere 4 farklı teknikle yapılan planlamalar karşılaştırılmış ve çalışmamıza benzer şekilde, konformite en kötü 3 boyutlu konformal planlarda, en iyi ise çift ark VMAT

planlarında elde edilmiştir (42). Mayo ve ark.'nın 18 akciğer ve özefagus kanserli hastada yaptıkları çalışmada ise, tüm hastalara dozun 2/3' ü 3B-KRT ve kalanın YART ile verildiği hibrid YART, 3B-KRT, 5 ve 9 alan YART planları yapılmıştır (10). 3B-KRT planlarının konformitesi, YART planlarına kıyasla kötü bulunurken 9 alan YART planları en iyi konformiteye sahip plan olarak bulunmuştur. Bununla birlikte hibrid YART planlamalarda çevre normal doku dozları açısından avantaj gözlenmiştir.

Radyoterapi uygulamalarında hedef hacimlerde en iyi doz dağılımını sağlamak amaçlanırken risk altındaki normal dokularda gerek erken gerekse geç yan etkiler açısından da planlar dikkatle incelenmelidir. Özefagus kanseri radyoterapi planlamalarında, hedef hacimde homojen ve konformal bir tedavi planının yanı sıra radyasyona en duyarlı dokulardan olduğu bilinen akciğerlerde toksisite için prediktörler akciğer doz dağılımları ile ilişkilidir. Literatürde, ortalama akciğer dozu, akciğer V_5, V_{10}, V_{20} değerlerinin radyasyon pnömonisi riski ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (19,22,44,45,46). Schallenkamp ve ark.'nın 99 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada akciğerde düşük doz alan hacmin yüksek olması, radyasyon pnömonisinde akciğer V_{20} ve V_{30} değerlerinden daha belirleyici olduğu bildirilmiştir (22). Her ne kadar akciğer pnömonisi için tek bir DVH değeri asıl belirleyici olmasa da, düşük doz alan hacmin yüksek olması kötü bir göstergedir. Bu nedenle hedef hacmi kapsamak açısından eklenen her bir alanın toplam akciğer dokusunda düşük doz banyosuna sebep olacağı unutulmamalıdır.

Çalışmamızda akciğer V_5 parametresi VMAT planlamasında 2 tam ark kullanılması nedeniyle diğer tekniklere kıyasla daha yüksek (%74) çıkmıştır. 3B-KRT tekniğinde ise hedefte homojenitenin düzeltilebilmesi ve diğer normal dokuların tolerans dozları dikkate alınarak eklenen iki lateral alan nedeniyle ortalama V_5 değeri %68 olarak elde edilmiştir. Bununla birlikte, sabit açıların kullanıldığı $YART_{tek}$ tekniğinde akciğer V_5 değeri %63 olarak gelmiştir. Çalışmamızın aksine Mayo ve ark.'nın yaptığı çalışmada akciğer V_5 değeri YART'a kıyasla 3B-KRT'de kullanılan sabit açıların ön ve arka ağırlıklı olması nedeniyle daha düşük çıkmıştır (10). Lin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 20 özefagus kanserli hastada farklı özefagus tümör yerleşimlerinde YART ve VMAT teknikleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda üst torakal bölgede YART tekniği ile daha düşük V_5 ve ortalama akciğer dozu elde edilirken, PTV konformitesinde belirgin bir fark gözlenmemiştir (9). Orta torakal bölgede aynı şekilde YART planları ile daha düşük V_5 ve ortalama akciğer dozu elde edilirken; V_{20}, medulla spinalis maksimum dozu ile ortalama kalp dozunda artış görülmüştür. Ancak bu bölgede PTV bakımından YART tekniği VMAT tekniğine göre üstün gelmiştir. Alt torakal

bölgede ise akciğer, kalp ve medulla spinalis bakımından orta torakal bölgede elde edilen sonuçlarla aynı olmasına karşın PTV genelinde iki teknik arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (9). Bu sonuçlar, orta torakal yerleşimli özefagus radyoterapisinde teknikleri değerlendiren çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Çalışmamızda, 3B-KRT tekniği ile hibrid planlamalar karşılaştırıldığında V_5 değeri konformal ağırlığı daha fazla olan hibrid YART planlamalarında daha düşük bulunmuştur. Hibrid teknikler arasında ise konformal ağırlığı yüksek olan hibrid YART, tüm hibrid VMAT planlamalarına kıyasla V_5 açısından daha iyidir. Mayo ve ark.'nın özefagus radyoterapisinde hibrid planlamaların dahil olduğu 4 farklı tekniğin kıyaslandığı çalışmasında, en düşük V_5 değeri çalışmamızın aksine ön arka alanların ağırlıklı kullanıldığı 3B-KRT planlamalarında iken en düşük V_{13}, V_{20} değerleri hibrid planlamalarda elde edilmiştir (10).

Akciğer V_{10} parametresi bakımından çalışmamızda, konformal teknik ile tek başına YART ve VMAT teknikleri arasında istatistiksel fark gözlenmese de $YART_{tek}$ planlamada daha iyi sonuç elde edilmiştir. Chandra ve ark.'nın 3B-KRT ile 4-9 alan YART planlamaları karşılaştırdıkları çalışmasında ise YART ile V_{10} dozları %10, V_{20} dozları %5 ve ortalama akciğer dozunun 2.5 Gy azaldığı bildirilmiştir (43). Akciğer V_{10} değeri bakımından YART planlarının 3 boyutlu konformal tekniğe üstün gelmesinin nedeni YART planlarında tercih edilen açıların ön ve arka ağırlıklı olmasıdır. Bu durum akciğer dozlarını düşürdüğü halde kalp dozlarının yükselmesine sebep olmuştur. Çalışmamızda, tüm hibrid planlamalarda V_{10} değeri, 3B-KRT, $YART_{tek}$ ve $VMAT_{tek}$ planlamalara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Mayo ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde en düşük V_{10} (V_{13}) değerleri hibrid planlamalarda elde edilmiştir (10).

Çalışmamızda akciğer ortalama V_{20} değeri, 3B-KRT'de %22, $VMAT_{tek}$' de %20 $YART_{tek}$' de %23 hibrid planlamalarda ise %18-19 olarak bulunmuştur. Öte yandan, 3B-KRT tekniği V_{20} değeri sadece hibrid VMAT tekniklerine kıyasla istatistiksel farklı olarak daha yüksektir. Mayo ve ark.'nın yaptığı çalışmada 4-5 alan YART tekniklerinde V_{20} değeri, konformal tekniğe göre %2'lik bir artış göstermiştir (10). Hibrid planlamalarda ise V_{20} değeri tüm tekniklere kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç, çalışmamızın sonucunu destekler niteliktedir. Öte yandan Fu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya göre 5 alan YART planları, V_{20} bakımından konformal tekniğe göre %2'lik bir düşüş göstermektedir (47). Bununla birlikte, Vivekanandan ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 10 özefagus hastasında 3B-KRT, 4 alan YART, tek ve çift ark VMAT ile 4 farklı teknikte hedef konformitesi VMAT tekniğinde

diğerlerine göre iyi çıkmakla birlikte VMAT planları YART ile karşılaştırıldığında ışınlanan akciğer V_{20} ve V_{30} değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (42). Lin ve ark.'nın çalışmasında da orta torakal yerleşimli özefagus tümörlerinde $VMAT_{tek}$ planlamada akciğer V_{20} değeri YART tekniğine kıyasla daha düşük bulunmuştur (9).

Çalışmamızda ortalama akciğer dozu, tek başına 3B-KRT' de (13.6 Gy) $YART_{tek}$ ve $VMAT_{tek}$ planlamalarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Tüm hibrid planlamalarda (11.9-12.5 Gy) OAD daha düşük olup hibrid teknikler arasında fark gözlenmemiştir. Lin ve ark.'larının çalışmasında ise OAD, $YART_{tek}$ planlamada $VMAT_{tek}$ planlamaya kıyasla anlamlı daha düşük bulunmuştur (9). Aksine, Zhang ve ark.'nın çalışmasında ise $YART_{tek}$ çift ark $VMAT_{tek}$ planlamaya kıyasla daha yüksek bulunmuştur (48). Literatürdeki bu farklı sonuçların seçilen tümör yerleşimine, kullanılan açılara, tek veya çift ark kullanımına ve optimizasyon farklılıklarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kalp V_{30} değerleri açısından çalışmamızda konformal, $YART_{tek}$ ve $VMAT_{tek}$ planları arasında en yüksek değerler konformal planlamalarda gözlenmiştir. $YART_{tek}$ ve $VMAT_{tek}$ planlamaları arasında herhangi bir fark görülmemiştir. Hibrid teknikler ile karşılaştırıldığında ise konformal planlamanın genel olarak konformal ağırlığı düşük olan hibrid planlamalara göre daha yüksek sonuç verdiği, ancak tek başına YART ve VMAT planlamalarının kalp V_{30} değeri bakımından hibrid tekniklere üstün geldiği gözlenmiştir. Hibrid planlamaların kendi aralarında karşılaştırılmasında konformal ağırlığı yüksek olan hibrid tekniklerde daha yüksek kalp V_{30} değeri elde edilmiştir. Münch ve ark.'nın çalışmasında kalp V_{30} değerleri 3B-KRT'ye kıyasla VMAT planlarında daha düşük bulunmuştur (ortalama % 17.7 ve %50.4) (49). Mayo ve ark.'nın çalışmasında ise kalp V_{30} parametresi bakımından 4 ve 9 alan YART tekniği ile hibrid YART tekniği konformal tekniğe üstün gelmiştir (10). Çalışmamızda, benzer şekilde YART tekniği hem konformal planlamaya hem de hibrid planlamaya kıyasla daha iyi sonuçlar ortaya koymuştur. Konformal tekniğin yüksek oranlı konformal bileşeni olan hibrid tekniklere üstün gelmesinin nedeni, hedef hacmi daha iyi kapsayabilmek için eklenen 2 lateral alan ve bu alanların ağırlıklarından kaynaklıdır.

Kalp V_{40} değeri çalışmamızda 3B-KRT'de %32, $YART_{tek}$' de %21, $VMAT_{tek}$' de ise %15 olup en iyi sonuçlar VMAT tekniği ile elde edilmiştir. Hibrid tekniklerde ise (%19-30) konformal ağırlığı düşük olan hibrid planlarda daha iyi V_{40} değeri elde edilmiştir. Ortalama kalp dozu bakımından karşılaştırıldığında konformal teknik (32 Gy) diğer tüm tekniklere kıyasla daha yüksek sonuçlar ortaya koymuştur. Tek başına YART (29 Gy) ve VMAT (28

Gy) planlamaları arasında anlamlı fark olmamasına karşın VMAT planları ile daha düşük ortalama kalp dozu elde edilmiştir. Öte yandan YART ve VMAT tekniklerinin her ikisi de, hibrid planlamalara (29-31 Gy) kıyasla daha iyi sonuçlar ortaya koymuştur. Lin ve ark.'nın çalışmasında kalp V_{40} değeri $VMAT_{tek}$ planlarında $YART_{tek}$' e kıyasla yaklaşık 2 Gy daha düşük çıkmıştır. Benzer bulgu OKD' de de izlenmiştir (9). Aynı şekilde Vivekanandan ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucu çift ark VMAT tekniğinin OKD bakımından konformal ve YART planlamalarına göre daha iyi sonuç vermesi çalışmamızı destekler niteliktedir (42). Dolayısıyla VMAT tekniğinin özefagus tedavisinde kalbi koruma avantajı olduğu söylenebilir.

Medulla spinalis D_{max} parametresi açısından konformal, $YART_{tek}$ ve $VMAT_{tek}$ teknikleri arasında herhangi fark bulunmazken, aralarında en yüksek maksimum doz değerleri konformal planlamaya aittir (43 Gy). Aynı şekilde Lin ve ark. tarafından yapılan çalışmada da VMAT ve YART arasında medulla spinalis D_{max} parametresinde fark gözlenmemiştir. (9). Buna ek olarak Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışma, çift ark VMAT planlarının YART planlarına göre benzer D_{max} değeri verdiğini göstermiştir (48). Hibrid planlamalarla karşılaştırıldığında konformal planlama ile aralarında bir fark görülmezken, YART ve VMAT teknikleri ile daha düşük medulla spinalis D_{max} değeri elde edilmiştir. Hibrid planlamaların kendi aralarında karşılaştırılmasında ise hibrid VMAT tekniği ile hibrid YART tekniğine göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Torakal yerleşimli özefagus kanseri radyoterapisinde standart konformal teknik ile ön/arka alanlar kullanmak akciğer dozunu düşürdüğü oranda kalp ve medulla spinalis dozlarını arttırmakta ve istenilen düzeyde konformite sağlayamamaktadır. İleri radyoterapi teknikleri olan YART ve VMAT tekniklerinin kullanımı ile konformal teknikteki dozimetrik eksiklikler giderilmekte, PTV bakımından daha konformal planlar elde edilebilmektedir.

Çalışmamızda konformal, YART ve VMAT tekniklerinin torakal yerleşimli özefagus kanseri radyoterapisinde avantajları kullanılıp hibrid planların da istatistiksel karşılaştırılması yapılmıştır. Hibrid tekniklerde benzer homojenite değerleri elde edilse de, hibrid VMAT tekniği ile daha iyi konformite değeri elde edilmiştir. Düşük konformal bileşenli hibrid VMAT planlarında daha yüksek akciğer V_5 ve V_{10} değerleri elde edilirken daha düşük kalp V_{30} ve V_{40} değerleri elde edilmiştir.

Sonuç olarak bu veriler ışığında, hastaya ait diğer komorbiditilere (kronik akciğer hastalığı, kalp yetmezliği vb.) bağlı normal doku koruması önceliğine göre hedefte daha homojen ve konformal bir doz dağılımı elde etmek ve dozimetrik belirsizlikleri azaltmak için torakal yerleşimli özefagus kanseri radyoterapisinde hibrid VMAT tekniği tercih edilebilir. Daha iyi akciğer koruması için hibrid planda konformal ağırlığın %75 oranında tutulması önerilebilir. Bunun yanı sıra kalp ve medulla spinalis koruması için daha düşük konformal ağırlıklı hibrid VMAT tekniği tercih edilebilir.

7. KAYNAKLAR

[1] Desantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics , 2014. 2014.

[2] Faik M. Özofagus Kanseri : Tanı ve Cerrahi Tedavi. 2001:241-251.

[3] Adas YG, Andrieu MN. Esophagus Cancer Radiotherapy. *Toraks Cerrahisi Bul*. 2013:53-57.

[4] Badwe RA, Sharma V, Bhansali MS, et al. The quality of swallowing for patients with operable esophageal carcinoma: a randomized trial comparing surgery with radiotherapy. *Cancer*. 1999;85(4):763-768.

[5] Yu, J, Ren, R, Sun, X, Yin, Y and F. A randomized clinical study of surgery versus radiotherapy in the treatment of resectable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24 4013.

[6] Cooper JS. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA J Am Med Assoc*. 1999;281(17):1623-1627.

[7] Street E. NRG Oncology RTOG 1010 A Phase III Trial Evaluating the Addition of Trastuzumab to Trimodality Treatment of HER2-Overexpressing Esophageal.1818:1-80.

[8] Stahl M. Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2310-2317.

[9] Lin J-C, Tsai J-T, Chang C-C, Jen Y-M, Li M-H, Liu W-H. Comparing Treatment Plan in All Locations of Esophageal Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(17)

[10] Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald TJ, Ding L, Lo YC, Bogdanov M. Hybrid IMRT for Treatment of Cancers of the Lung and Esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(5):1408-1418.

[11] Fokas E, Rödel C. Definitive, Preoperative, and Palliative Radiation Therapy of Esophageal Cancer.Viszeralmedizin. 2015 Oct;31(5):347-53. doi: 10.1159/000440638. Epub 2015 Oct 6.

[12] Shridhar, R., Almhanna, K., Meredith, K. L., Biagioli, M. C., Chuong, M. D., Cruz, A., & Hoffe, S. E. (2013). Radiation therapy and esophageal cancer. *Cancer Control, 20*(2), 97–110.

[13] Newaishy GA, Read GA, Duncan W, et al. Results of radical radio-therapy of squamous cell carcinoma of the oesophagus. Clin Radiol. 1982; 33(3):347-352.

[14] Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ et al. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 May 1;62(1):82-90.

[15] Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, Movsas B. Radiation pulmonary toxicity: From mechanisms to management. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(3):201-207.

[16] Shen WB, Zhu SC, Gao HM, Li YM, Liu ZK, Li J, Su JW, Wan J, Low dose volume histogram analysis of the lungs in prediction of acute radiation pneumonitis in patients with esophageal cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2013 Jan;35(1):45-9.

[17] Shaikh T, Churilla TM, Monpara P, Scott WJ, Cohen SJ, Meyer JE. Risk of radiation pneumonitis in patients receiving taxane-based trimodality therapy for locally advanced esophageal cancer. Pract Radiat Oncol. 2016 Feb 27. pii: S1879-8500(16)00073-4.

[18] Cui Z, Tian Y, He B, Li H, Li D, Liu J, Cai H, Lou J, Jiang H, Shen X, Peng K. Associated factors of radiation pneumonitis induced by precise radiotherapy in 186 elderly patients with esophageal cancer. Int J Clin Exp Med. 2015 Sep 15;8(9):16646-51.

[19] Tucker L, Liu H, Wang S. Dose–volume modeling of the risk of postoperative pulmonary complications among esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:754–761.

[20] Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, Harada H, Hirakawa K, Mizumoto M, Furutani K, Hironaka S, Fuji H, Murayama S, Boku N, Nishimura T. Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophagealcancer. Radiother Oncol.2010;95:240–244.)

[21] Cui Z, Tian Y, He B, Li H, Li D, Liu J, Cai H, Lou J, Jiang H, Shen X, Peng K. Associated factors of radiation pneumonitis induced by precise radiotherapy in 186 elderly patients with esophageal cancer. Int J Clin Exp Med. 2015 Sep 15;8(9):16646-51.

[22] Schallenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH, et al. Incidenceof radiation pneumonitis after thoracic irradiation: Dose–volume correlates. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:410–416.

[23] Frandsen, J., Boothe, D., Gaffney, D. K., Wilson, B. D., & Lloyd, S. (2015). Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, *6*(5), 516–523.

[24] Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013 Mar 14;368(11):987-98.

[25] Beukema JC, van Luijk P, Widder J, Langendijk JA, Muijs CT. Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer? *Radiother Oncol*. 2015;114(1):85-90.

[26] Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76(3):S77-S85.

[27] Konski A, Li T, Christensen M, Cheng JD, Yu JQ, Crawford K, et al. Symptomaticcardiac toxicity is predicted by dosimetric and patient factors rather than changes in 18F-FDG PET determination of myocardial activity after chemoradiotherapy for esophageal cancer. Radiother Oncol 2012;104:72–7.

[28] Ogino I, Watanabe S, Iwahashi N, Kosuge M, Sakamaki K, Kunisaki C, Kimura K. Symptomatic radiation-induced cardiac disease in long-term survivors of esophageal cancer. Strahlenther Onkol. 2016 Jun;192(6):359-67. doi: 10.1007/s00066-016-0956-1. Epub 2016 Feb 16.

[29] Schultheiss, T.E., Kun, L.E., Ang KK et al. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1093–11.

[30] Coderre JA, Morris GM, Micca PL et al. Late effects of the radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat Res*. 2006;166:495-503.

[31] Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation Dose–Volume Effects in the Spinal Cord. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76(3):S42-S49.

[32] Pelagade, S., Thakur, K., Bopche, T., Bhavsar, D., Patel, D., Shah, R., & Vyas, R. (2007). Commissioning and quality assurance of a commercial intensity modulated radiotherapy (IMRT) treatment planning system PrecisePLAN. *Turkish Journal of Cancer*, *37*(1), 22–26.

[33] Khan F. M. The Physics of Radiation Therapy. 4th ed. Lippincott Williams & Wilking, 2010; 430-433.

[34] Schlegel, W., & Kneschaurek, P. (1999). Inverse radiotherapy planning. *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Röntgengesellschaft*

[35] International Commission On Radiation And Measurements. (ICRU) Report 50. *Prescribing, Recording And Reporting Beam Therapy*.; 1995.

[36] International Commission On Radiation And Measurements. (ICRU) Report 62. *Prescribing, Recording And Reporting Beam Therapy*.; 1999.

[37] Acun, H. The effect of segment numbers on dosimetric verification of IMRT fields obtained by the static IMRT (step and shoot) method. *Turkish Journal of Oncology*, 2011. *26*(1), 18–25.

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

[39] Sheskin D. J. Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures, Chapman & Hall/CRC, 2. Edition. Boca Raton London New York Washington, D.C.; 2000. 595-681.

[40] http://www.istatistikanaliz.com/t-testi.asp (15.08.2016)

[41] Nutting, C.M.; Bedford, J.L.; Cosgrove, V.P.; *et al.* A comparison of conformal and intensity- modulated techniques for oesophageal radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 61:157–63; 2001

[42] Vivekanandan N, Sriram P, Kumar S a S, Bhuvaneswari N, Saranya K. Volumetric modulated arc radiotherapy for esophageal cancer. *Med Dosim*. 2011;37(1):108-113. doi:10.1016/j.meddos.2011.01.008.

[43] Chandra A, Guerrero TM, Liu HH, et al. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2005;77(3):247-253.

[44] Graham M, Purdy J, Emami B, et al. Clinical dose–volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non–small cell lung cancer (NSCLL). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:323–329.

[45] Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose–volume histogram parameters for predictingradiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:110–115.

[46] Yorke ED, Jackson A, Rosenweig KE, et al. Correlation ofdosimetric factors and radiation pneumonitis for non–smallcell lung cancer patients in a recently completed doseescalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:672–682.

[47] Fu WH, Wang LH, Zhou ZM, Dai JR, Hu YM, Zhao LJ. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004;10(8):1098-1102.

[48] Zhang, W.-Z., Zhai, T.-T., Lu, J.-Y., Chen, J.-Z., Chen, Z.-J., Li, D.-R., & Chen, C.-Z. (2015). Volumetric modulated arc therapy vs. c-IMRT for the treatment of upper thoracic esophageal cancer. *PloS One*, *10*(3), e0121385.

[49] Münch S, Aichmeier S, Hapfelmeier A, Duma MN, Oechsner M, Feith M, Combs SE, Habermehl D. Comparison of dosimetric parameters and toxicity in esophageal cancer patients undergoing 3D conformal radiotherapy or VMAT Strahlenther Onkol. 2016 Oct;192(10):722-9

8. EKLER

EK 1: İZİN BELGELERİ

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI

BİRİM / BÖLÜM: Radyasyon Onkolojisi AD.
SAYI : 29512294/ 11
KONU :

14/01/2016
İZMİR

ETİK KURUL BAŞAKANLIĞINA

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi Adem Emre KARAOĞUZ "Neoadjuvan Radyoterapi Uygulanan Torakal Yerleşimli Özefagus Kanserli Hastalarda Akciğer, Kalp ve Medulla Spinalis Dozları Açısından Farklı Planlama Tekniklerinin Karşılaştırılması" konu başlıklı tez çalışması için Anabilim dalımızda bulunan planlama ve hasta arşivini kullanmak üzere gerekli izin verilmiştir. Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Saygılarımla.

Prof.Dr. Fadime AKMAN
Radyasyon Onkolojisi AD. Bşk.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi / Inciraltı 35340-İZMİR

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

SAYI : 86700236/80356575/01
KONU : Proje çalışma izni.

İnciraltı / İZMİR
05/01/2016

D.E.Ü.
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ETİK KURUL BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalı öğretim üyemiz Doç.Dr. Lütfiye Zümre ARICAN ALICIKUŞ, un yürütücüsü olduğu "Neoadjuvan Radyoterapi Uygulanan Torakal Yerleşimli Özefagus Kanserli Hastalarda Akciğer, Kalp ve Medulla Spinalis Açısından Farklı Planlama Tekniklerinin Karşılaştırılması " tez konusu bilgimiz dahilinde gerçekleştirilebilmesi için gerekli iznin verilmesi hususunda gereğini bilgilerinize sunarım.

Prof.Dr. Emel ADA
Anabilim Dalı Başkanı

☎ :+90 232 4122600-01 Faks:+90 232 2776584
Elektronik Posta: saglikbil@deu.edu.tr

Web: http//:www.deu.edu.tr/saglikbil

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2016/04-01**	**Tarih:11.02.2016**
	Doç.Dr.Lütfiye Zümre ARICAN ALICIKUŞ'un sorumlusu olduğu **"Neoadjuvan Radyoterapi Uygulanan Torakal Yerleşimli Özefagus Kanserli Hastalarda Akciğer, Kalp ve Medulla Spinalis Dozları Açısından Farklı Planlama Tekniklerinin 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.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KİRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

EK 3: ÖZGEÇMİŞ

Adem Emre KARAOĞUZ

ÖZGEÇMİŞ



TC Kimlik No / Pasaport No:	28783039932
Doğum Yılı:	1989
Yazışma Adresi :	6753/11 Sok. No:69/14 Deniz Apt. Esin Sitesi Karşıyaka/İzmir
Telefon :	(+90) 506 945 5420
Faks :	
e-posta :	emre.karaoguz@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Medikal Fizik Yüksek Lisans	Yüksek Lisans	Devam ediyor
Türkiye	ODTÜ	Fen-Edebiyat Fakültesi	Fizik	Lisans	2014

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi	Türkiye	İzmir	Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	Radyoterapi Uygulamaları	2015-2016
Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi	Türkiye	İzmir	Radyoloji Anabilim Dalı	Radyoloji Uygulamaları	2015-2016

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi	Türkiye	İzmir	Nükleer Tıp Anabilim Dalı	Nükleer Tıp Uygulamaları	2015-2016

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Medikal Fizik, Radyoterapi Fiziği, Radyoloji Fiziği, Radyasyon Fiziği, Nükleer Tıp Fiziği, Dozimetri, Radyasyondan Korunma ve Radyasyon Güvenliği, Radyobiyoloji

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.)	Radyoterapide İmplant Dozimetrelerin Üretilmesi ve Geliştirilmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD ve EMUM (Dokuz Eylül Üniversitesi Elektronik Malzemeler Üretim ve Uygulama Merkezi), TÜBİTAK 1003 Projesi Bursiyeri, (2014- 2015) Radyoterapi Teknikerleri Derneği'nin Dokuz Eylül Üniversitesi AD'da gerçekleştirdiği "Eğitim Semineri-IV"de katılımcı(22.11.2014) Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından gerçekleştirilen "ORPHEUS Danışmanlık ve Öğrenci Çalıştayı" başlıklı programda katılımcı(09.11.2015) Radyasyondan Korunma Uzmanları Derneği ve İş Sağlığı ve Güvenliği Profesyonelleri Derneği'nin Dokuz Eylül Üniversitesi Sürekli Eğitim

	Merkezi'nde gerçekleştirdiği "İş Sağlığı ve Güvenliğinde Radyasyondan Korunmanın Yeri ve Önemi" konulu çalıştayda katılımcı (03.06.2016)

ÖDÜLLER

YAYINLARI
SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar