

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ UYGULANAN LOKAL
İLERİ REKTUM KANSERLİ HASTALARDA SİMULTANEOUS
INTEGRATED BOOST (SIB) VE KONVANSİYONEL
RADYOTERAPİ DOZ PLANLARININ DOZİMETRİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Mehmet Ali KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZİK ANABİLİM DALI

DIYARBAKIR

Haziran 2019

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ UYGULANAN LOKAL
İLERİ REKTUM KANSERLİ HASTALARDA SİMULTANEOUS
INTEGRATED BOOST (SIB) VE KONVANSİYONEL
RADYOTERAPİ DOZ PLANLARININ DOZİMETRİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Mehmet Ali KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZİK ANABİLİM DALI

DIYARBAKIR

Haziran 2019

T.C
DİCLE UNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DİYARBAKIR

Mehmet Ali KAYA tarafından yapılan “Neoadjuvan Kemoradyoterapi Uygulanan Lokal İleri Rektum Kanserli Hastalarda Simultaneous Integrated Boost (SIB) Ve Konvansiyonel Radyoterapi Doz Planlarının Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Fizik Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin

Ünvanı

Adı Soyadı

Başkan: Prof.Dr. Şemsettin OSMANOĞLU

Üye : Prof.Dr. Ali Ercan EKİNCİ

Üye : Prof.Dr. M. Halim BAŞKAN

Ş. O. Osmanoglu
A. E. Ekin
M. H. Başkan

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 19/06/2019

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

.../...../20

Prof. Dr. Sevtap SÜMER EKER

ENSTİTÜ MÜDÜR

(MÜHÜR)

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim almama imkan sunan Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü Anabilim Dalı Başkanlığı'na, tez verilerini oluşturmama imkan sunan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığı'na,

Tez çalışmamı takip eden, çalışma süresince yardımını ve desteğini hiç esirgemeyen, yol gösterici olan danışmanım Sayın Prof. Dr. Şemsettin OSMANOĞLU'na,

Bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimi yazma konusunda büyük yardımları dokunan Radyasyon Onkoloğu olan eşim Uzm. Dr. Pınar KAYA'ya,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Fizik departmanında mesai arkadaşlarım Öğr. Gör. Mehmet Hakan DOĞAN'a, Öğr. Gör. Yunus Emre OSMANOĞLU'na,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. S. Burhaneddin ZİNCİRCİOĞLU'na, Dr. Öğr. Gör. Fatma TEKE'ye,

Bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimi yazma konusunda büyük yardımları dokunan Radyasyon Onkoloğu Uzm. Dr. Savaş TOPUK'a,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda görev yapan bütün çalışanlara,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, eğitimim ve geleceğim için büyük fedakarlıklarda bulunan, hayatımın her alanında beni destekleyen çok kıymetli aileme,

Sevinç, mutluluk ve huzur kaynağım olan biricik kızım Berfin'e,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET.....	V
ABSTRAC	VI
ÇİZELGE LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
EK LİSTESİ.....	IX
KISALTMA VE SİMGELER.....	X
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Rektum Anatomisi.....	3
1.2. Rektum Lenf Yolları.....	6
1.3. Belirtiler ve Tanı.....	7
1.3.1. Belirtiler.....	7
1.3.2. Tanı.....	7
1.4. Risk Faktörleri.....	9
1.5. Histopatolojik Sınıflandırma ve Evreleme.....	10
1.6. Tedavi.....	12
1.6.1. Cerrahi Yaklaşımlar.....	12
1.6.2. Kemoterapi.....	13
1.6.3. Neoadjuvan Tedavi.....	14
1.6.4. Radyoterapi.....	15
1.6.4.1. Akut Etkiler.....	15
1.6.4.2. Subakut Etkiler.....	16
1.6.4.3. Geç Etkiler.....	16
1.7. Neoadjuvan Tedavinin Etkileri.....	17

1.8.	Radyasyon Kaynakları.....	18
1.8.1.	Doğal Radyasyon Kaynakları.....	18
1.8.2.	Yapay Radyasyon Kaynaklar.....	19
1.8.3.	Radyasyon Birimleri.....	19
1.8.4.	Radyasyonun Maddeyle Etkileşimi.....	21
1.8.4.1.	Fiziksel Evre.....	22
1.8.4.2.	Fizikokimyasal Evre.....	22
1.8.4.3.	Kimyasal Evre.....	23
1.8.4.4.	Biyolojik Evre.....	23
2.	KAYNAK ÖZETLERİ.....	27
3.	MATERYAL ve METOT.....	31
3.1.	Bilgisayarlı Tomografi.....	32
3.2.	Mim Konturlama İstasyonu.....	32
3.3.	Tedavi Planlama Sistemi (TPS).....	33
3.4.	Helikal Tomoterapi.....	40
3.5.	Radyoterapide ICRU Raporlarının Gelişimi.....	47
3.5.1.	ICRU 50 (1993).....	47
3.5.2.	CRU 62 (1999).....	48
3.5.3.	ICRU 62 Konformite İndeks (Conformity Indeks).....	48
3.5.4.	ICRU 83 Homojenite İndeks (Homogeneity Indeks).....	48
3.5.5.	Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) 0822.....	48
3.6.	İstatistiksel Analiz.....	50
4.	ARAŞTIRMA BULGULARI.....	51
4.1.	Konvansiyonel PTV _{50,4} ile SIB PTV ₅₀ %95 Doz Değerleri.....	51
4.2.	Konvansiyonel PTV _{50,4} ile SIB PTV ₅₀ Konformite İndeksleri.....	52
4.3.	Konvansiyonel PTV _{50,4} ile SIB PTV ₅₀ Homojenite İndeksleri.....	52
4.4.	Konvansiyonel PTV _{50,4} ile SIB PTV ₅₀ İnce Barsak V ₃₅	53

4.5.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ İnce Barsak V ₄₀	54
4.6.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ İnce Barsak V ₄₅	54
4.7.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ Mesane V ₄₀	55
4.8.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ Mesane V ₄₅	56
4.9.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ Mesane V ₅₀	56
4.10.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ Sağ Femur Başı V ₄₀	57
4.11.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ Sağ Femur Başı V ₄₅	58
4.12.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ Sağ Femur Başı V ₅₀	59
4.13.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ Sol Femur Başı V ₄₀	59
4.14.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ Sol Femur Başı V ₄₅	60
4.15.	Konvansiyonel PTV _{50.4} ile SIB PTV ₅₀ Sol Femur Başı V ₅₀	61
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	63
6.	KAYNAKLAR	69
	EKLER	77
	ÖZGEÇMİŞ	85

ÖZET

NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ UYGULANAN LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ HASTALARDA SİMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB) TEKNİĞİ İLE KONVANSİYONEL RADYOTERAPİ DOZ PLANLARININ DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Ali KAYA

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZİK ANABİLİM DALI

2019

Bu çalışmada, lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın konvansiyonel YART ve SIB YART tekniklerinde tedavi doz planları HT cihazının TPS'nde oluşturulup dozimetrik olarak karşılaştırılmış, hangi tekniğin hastalar için daha iyi olduğu araştırılmıştır.

Yapılan doz planları PTV ve kritik organ (KO) dozları açısından analiz edildi. Analizler SPSS 23.0 istatistiksel yazılımı (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Bütün veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Karşılaştırmalar Wilcoxon signed ranks test ve Paired samples T test uygulanarak analiz edildi. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Yapılan analizler sonucunda sırasıyla konvansiyonel YART ve SIB YART PTV'leri için, CI = 0.99 standart sapma 0.01, CI = 0.99 standart sapma 0.01 $p = 0.243$, HI = 0.04 standart sapma 0.02, HI = 0.06 standart sapma 0.02 $p = 0.0001$ olarak bulundu. YART ve SIB YART için KO doz değerleri sırasıyla, ince barsak V_{35} (15.7 ± 12.40 , 17.58 ± 8.65 $p = 0.206$), V_{40} (10.49 ± 20.11 , 4.18 ± 3.82 $p = 0.442$), V_{45} (5.28 ± 7.37 , 5.02 ± 5.30 $p = 0.790$), mesane V_{40} (36.00 ± 15.84 , 35.47 ± 11.63), V_{45} (24.49 ± 14.46 , 24.76 ± 12.73 $p = 0.843$) V_{50} (6.77 ± 7.56 , 4.68 ± 4.75 $p = 0.01$) olarak belirlendi.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, HT cihazında hastaların hem konvansiyonel YART, hem de SIB YART teknikleriyle benzer dozimetrik sonuçlar elde edilerek tedavi edilebileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, preoperatif lokal ileri rektum kanseri, YART, SIB YART, Tomoterapi, TPS

ABSTRACT

DOSIMETRIC COMPARISON OF SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB) AND CONVENTIONAL RADIOTHERAPY DOSE PLANS IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER PATIENTS WHO UNDERWENT CHEMORADIOTHERAPY

Msc THESIS

Mehmet Ali KAYA

DEPARTMENT OF PHYSICS
INSTITUTE OF SCIENCES
UNIVERSITY OF DICLE

2019

In this study, the treatment dose plans of conventional IMRT and SIB IMRT techniques of 42 patients with locally advanced rectal cancer were determined in HT TPS and compared with dosimetric methods.

Dose plans were analyzed for PTV and critical organs. The analyzes were performed using SPSS 23.0 statistical software (IBM SPSS Inc. Chicago, IL, USA). All data were expressed as mean $\pm$ standard deviation. The comparisons were analysed by using Wilcoxon signed ranks test and Paired samples T test. A p value of <0.05 was considered significant for all statistical evaluations. As a result of the analysis, CI = 0.99 standard deviation 0.01 CI = 0.99 standard deviation 0.01 p = 0.243, HI = 0.04 standard deviation 0.02 HI = 0.06 standard deviation 0.02 p = 0.0001 was found for conventional IMRT and SIB IMRT PTVs, respectively. Critical organ doses for IMRT and SIB IMRT, small bowel V₃₅ (15.7 $\pm$ 12.40, 17.58 $\pm$ 8.65 p = 0.206) V₄₀ (10.49 $\pm$ 20.11, 4.18 $\pm$ 3.82 p = 0.442) V₄₅ (5.28 $\pm$ 7.37, 5.02 $\pm$ 5.30 p = 0.790), bladder V₄₀ (36.00 $\pm$ 15.84, 35.47 $\pm$ 11.63) V₄₅ (24.49 $\pm$ 14.46, 24.76 $\pm$ 12.73 p = 0.843) V₅₀ (6.77 $\pm$ 7.56, 4.68 $\pm$ 4.75 p = 0.01) were found, respectively.

The findings of this study showed that patients with HT could be treated in both conventional IMRT and SIB IMRT techniques by achieving similar dosimetric results.

Keywords: Radiotherapy, preoperative local advanced rectal cancer, IMRT, SIB IMRT, Tomotherapy, TPS

ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge No</u>		<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.5.1.	Kolorektal kanser evrelemesi (AJCC 8) T Evresi	11
Çizelge 1.5.2.	Kolorektal kanser evrelemesi (AJCC 8) N Evresi	11
Çizelge 1.5.3.	Kolorektal kanser evrelemesi (AJCC 8) M Evresi	11
Çizelge 1.5.4.	Kolorektal kanser evrelemesi (AJCC 8) Anatomik Evre	12
Çizelge 4.1.1.	PTV'lerin % 95 değerleri	51
Çizelge 4.2.1.	PTV'lerin CI değerleri	52
Çizelge 4.3.1.	PTV'lerin HI değerleri	52
Çizelge 4.4.1.	İnce barsak V ₃₅ değerleri	53
Çizelge 4.5.1.	İnce barsak V ₄₀ değerleri	54
Çizelge 4.6.1.	İnce barsak V ₄₅ değerleri	54
Çizelge 4.7.1.	Mesane V ₄₀ değerleri	55
Çizelge 4.8.1.	Mesane V ₄₅ değerleri	56
Çizelge 4.9.1.	Mesane V ₅₀ değerleri	56
Çizelge 4.10.1.	Sağ femur başı V ₄₀ değerleri	57
Çizelge 4.11.1.	Sağ femur başı V ₄₅ değerleri	58
Çizelge 4.12.1.	Sağ femur başı V ₅₀ değerleri	59
Çizelge 4.13.1.	Sol femur başı V ₄₀ değerleri	59
Çizelge 4.14.1.	Sol femur başı V ₄₅ değerleri	60
Çizelge 4.15.1.	Sol femur başı V ₅₀ değerleri	61

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1.1.	Rektumun anatomik bölümleri	4
Şekil 1.1.2.	Rektum duvar katlarının elektron mikroskopik görünümü	4
Şekil 1.1.3.	Rektum fasyaları ve peritoneal refleksiyonları	5
Şekil 1.1.4.	Rektumun koronal kesiti	5
Şekil 1.2.1.	Rektum lenfatik drenaj sistem	6
Şekil 1.5.1.	Hastalığın oluşma evreleri	10
Şekil 1.8.4.1.	Radyasyonun direkt ve indirekt etkisi	24
Şekil 1.8.4.2.	Fraksiyonlar arasında hücrelerin yeniden çoğalması	25
Şekil 5.1.4.3.	Terapötik oran. Tümör kontrol ve normal doku hasar olasılığı	26
Şekil 3.1.	Rektum kanserinde RT alanları	32
Şekil 3.3.1.	Konvansiyonel YART tedavi planı doz volum histogramı (DVH)	34
Şekil 3.3.2.	Konvansiyonel YART tedavi planının renklendirme yöntemi ile doz dağılımı	34
Şekil 3.3.3.	Konvansiyonel YART tedavi planının sayısal verileri	35
Şekil 3.3.4.	SIB YART tedavi planının DVH	36
Şekil 3.3.5.	SIB YART tedavi planının renklendirme yöntemi ile doz dağılımı	36
Şekil 3.3.6.	SIB YART tedavi planının sayısal verileri	37
Şekil 3.3.7.	Tomohelikal YART (a)ve pitch (b)	39
Şekil 3.4.1.	Tomoterapi cihazı ve tedavi odası	41
Şekil 3.4.2.	Tomoterapi cihazı kaynak cilt mesafesi	42
Şekil 3.4.3.	Tomohelikal sarmal tedavi görüntüsü	43
Şekil 3.4.4.	Tomohelikal üzerinde bazı ekipmanların yerleşimi	44
Şekil 3.4.5.	ÇYK tam kapalı olduğu durum	45

Şekil 3.4.6.	Tomoterapi cihazında ÇYK açık durumu	45
Şekil 3.4.7.	İkili ÇYK'ların ışınlama esnasındaki durumu	46
Şekil 3.4.8.	MVBT görüntüsü	46



KISALTMA VE SİMGELER

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
3B-KRT	: Üç boyutlu konformal radyoterapi
Bq	: Becquerel
BT	: Bilgisayarlı tomografi
C	: Coulomb
c	: Işık hızı
c/s	: Convolution/Superposition
cc	: Santimetre küp (cubic centimeter)
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
cm	: Santimetre
CI	: Uyumluluk sayısı (conformity index)
Co	: Cobalt
Ci	: Curie
CTV	: Clinical Target Volume
C-14	: Karbon Elementinin Simgesi
ÇYK	: Çok yapraklı kolimatör
DNA	: Deoksi Ribonükleik Asit
D₂	: Hedef hacmin %2'sinin aldığı doz değeri
D₉₈	: Hedef hacmin %98'zinin aldığı doz değeri
D₉₅	: Hedef hacmin %95'inin aldığı doz değeri
Dk	: dakika
D_p	: Reçete edilen doz
DVH	: Doz volüm histogramı (dose volume histogram)
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ERT	: Eksternal Radyoterapi
ERUS	: Endorectal Ultrasound
e⁻	: Elektron
FU	: Fluorourasile
FW	: Alan genişliği (field width)
GK-YART	: Görüntü kılavuzluğunda yoğunluk ayarlı radyoterapi
GTV	: Gross Tumor volume
Gy	: Gray
HT	: Helical Tomoterapi
HI	: Homojenlik indeksi
KRT	: Kemoradyoterapi
KSRT	: Kısa Süreli Radyoterapi
KT	: Kemoterapi
K-40	: Potasyum Elementi
LET	: Lineer Enerji Transferi
LQ	: Lineer Quadratic Model
MF	: Modülasyon faktörü (modulation factor)
msn	: Milisaniye
MRG	: Manyetik rezonans Görüntüleme
MV	: Mega voltaj, milyonvolt
MVBT	: Mega voltaj bilgisayarlı tomografi
NTCP	: Normal doku komplikasyon olasılığı
P	: Pitch
PET-CT	: Pozitron emision tomografi
PRV	: Planning organ at risk volum

PTV	: Planlanan hedef hacim (planning target volüme)
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radiation Teherapy Onkology Group
Ra-226	: Radium Elemnti
Sn	: Saniye
SD	: Standart sapma
SM	: Set-up margin
SIB	: Simultaneous integrated boost
Sv	: Sievert
SRC/SRS	: Stereotaktik radyocerrahi (stereotactic radiosurgery)
TCP	: Tümör kontrol olasılığı
Th-232	: Toryum
TPS	: Tedavi planlama sistemi (treatment planning system)
USG	: Ultrasound görüntüleme
USRT	: Uzun Süreli Radyoterapi
U-238	: Uranyum Elementi
VMAT	: Volumetrik Modulated Ark Terapi
V₃₅	: 35 Gy almış kritik organ hacim değeri
V₄₀	: 40 Gy almış kritik organ hacim değeri
V₄₅	: 45 Gy almış kritik organ hacim değeri
V₅₀	: 50 Gy almış kritik organ hacim değeri

1. GİRİŞ

Radyasyon; enerjinin parçacık veya dalga şeklinde boşlukta ilerlemesidir. Radyasyon maddeden geçerken iyon oluştuyorsa bu tür radyasyonlara iyonizan radyasyon denir. Radyoterapi (RT) iyonize radyasyonların maddede iyon oluşturma özelliği kullanarak hastalar tedavi edilir. RT'nin temel amacı hedef hacme maksimum doz verilirken sağlıklı dokulara minimum dozu vermektir. Gelişen teknoloji ile birlikte üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), Intensity Modulated Radiation Therapy/Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT/YART) ve volumetrik ark terapi (VMAT) gibi birçok tedavi tekniği ortaya çıkmıştır. Kliniğimizde kullandığımız YART tekniğiyle rektum kanserli hastaların konvansiyonel YART ile SIB YART doz planları hazırlanıp KO tolerans dozları, PTV'lerin konformite indeks (Conformity Indeks, CI) ve homojenite indeks (Homogeneity Indeks, HI) değerleri dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır.

Rektum kanseri en çok Amerika ve Avrupa'da görülen kötü (malign) hastalıklardan biridir (Jemal ve ark. 2003). Kanser hastalarının yaklaşık yarısı tedavi süreçlerinin bir parçası olarak RT almaktadır (Bloomer ve Helman 1975). Rektuma RT uygulaması sırasında mesane, ince barsak, sağ ve sol femur başı tedavi dozunu sınırlayıcı organlardır. Tedaviye başlamadan önce bilgisayarlı tomografi (BT) çekilirken bazı teknikler kullanılarak kritik organların tedavi edilecek alandan uzaklaştırılması gerekmektedir. Böylece KO dozlarının belirlenmiş tolerans dozlarının içinde kalması mümkün olabilmektedir. RT'ye bağlı olarak kritik organlar da etkilenecektir. Özellikle ince barsağın etkilenmesi sonucu ishal, kabızlık, şişkinlik ve kramplar görülebilmektedir. Gelişen tarama programlarının etkili bir şekilde kullanımı ile rektum kanserlerinin ilk aşamada belirlenmesi sonucu ölüm oranı (mortalite) ve hastalıklı durumda (morbidity) azalma sağlanmasının mümkün olabileceği bildirilmiştir (Yamaç 2003).

Günümüzde kanser hastalığı her geçen gün artmaktadır. Kanser, kalp damar hastalıklarından sonra ikinci sırada ölüme sebebiyet veren bir hastalık durumundadır. Kolon ve rektum kanserleri dünya çapında kadın ve erkeklerde tanı konulma sıklığı açısından üçüncü sıradadır (Yu ve ark. 2013). Görüntüleme manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasound görüntüleme (USG), pozitron yayan bilgisayarlı tomografi (Pozitron Emission Computer Tomografi, PET-CT) ve tarama alanındaki gelişmeler risk teşkil eden kişilerde erken tanı konulmasını sağlamıştır. Yeni tedavi

olanaklarının gelişmesi sayesinde kanser hastalığı günümüzde cerrahi, RT ve kemoterapi/hormonoterapinin birlikte kullanıldığı tedaviler ile daha başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Cerrahi ve RT lokal kontrolü artırırken, kemoterapi/hormonoterapi sistemik bir tedavi olup metastazlar üzerinde etkili olmaktadır. RT’de yeni cihazlar ve tedavi planlamasındaki gelişmeler; uygulamalardaki hassasiyeti arttırmış, sağlam dokulara daha az doz verilirken tümöre ve/veya yeniden ortaya çıkma riski olan bölgeye daha yüksek doz verilebilir hale gelmiştir.

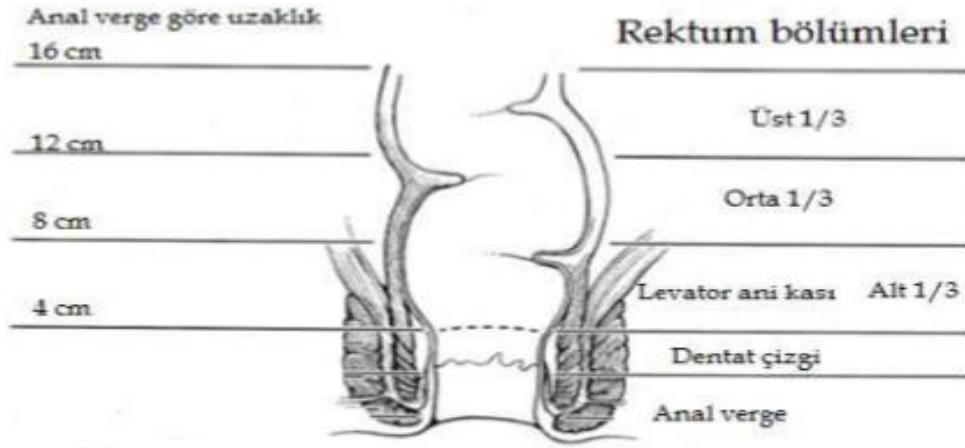
RT’de preoperatif (neoadjuvan) lokal ileri rektum kanseri tedavisinde dünyada en çok araştırma yapılan ve kabul edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir. Preoperatif tedavi alanında iki metot kullanılmaktadır; kısa süreli (5fraksiyonda 25 Gy) RT (KSRT) ve uzun süreli (28fr da 50.4 Gy) RT ile eşzamanlı KT (kombine tedavi (USKRT) (Kılıç ve Demircioğlu 2014). Preoperatif KRT tedavi yöntemini uygulayanlar, evre veya tümör hacmini düşürüp, hastalığın bulunduğu doku ile çevresindeki diğer dokuların cerrahisini arttırdıklarını ve preoperatif dönemde tümör oksijenlenmesi daha iyi olması nedeni ile RT’nin preoperatif dönemde daha etkili olabileceğini savunmaktadırlar (Holm ve ark.1996, 7 Dahl ve ark. 1990, Hyams ve ark. 1997, Minsky ve ark.1997).

Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalar preoperatif KRT’nin lokal ileri rektum kanseri tedavisinde yararını kanıtlamıştır (Yu ark. 2013). Preoperatif KRT ile daha iyi bir tümör kontrolü sağlandığı, bunun yanında normal organlardaki yan etkilerin azaldığı belirtilmektedir (Yu ve ark. 2013). Geline son noktada lokal ileri T3/T4 ve/veya lenf nodu pozitifliği olan rektum kanserli hastaların tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) kabul gören tedavi yöntemi haline gelmiştir. Bu tedavi yönteminde amaç; tümör dokusunu tedavi ederken kritik organları da olabildiğince korumaktır. Buradaki zorluk ise tümör dokusu kritik organlara çok yakın ise veya kompleks bir şekle sahipse lokal kontrolü sağlamak adına yüksek dozlara çıkmak mümkün olmayabilir. Karşılaşılan bu güçlükler çeşitli ekipmanlar kullanılarak aşmaya çalışılmıştır. Gelişen teknoloji ile birlikte RT cihazlarının gantri başlarına çok yapraklı kolimatörler (ÇYK) yerleştirilmiştir. Bu kolimatörler bir bilgisayar programı aracılığıyla kontrol altına alınarak karşılaşılan zorluklar minimuma indirgenmeye çalışılmıştır. Bu şekilde tasarlanan lineer hızlandırıcılar ve bunların doz planlama sistemleri ile birlikte daha yüksek dozlara çıkılması mümkün olabilmektedir.

Bu çalışmada preoperatif KRT almasına karar verilen lokal ileri evre rektum kanserili 42 hastanın farklı hedeflere farklı dozların eşzamanlı verilmesi (Simultaneous Integrated Boost, SIB) ve konvansiyonel YART doz planları Tomoterapi Tedavi Planlama Sistemi (TPS) kullanılarak yapıldı. Ocak 2016-Ocak 2018 yılları arasında lokal ileri evre rektum kanseri tanısı alan ve kliniğimizde tedavi edilen 42 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların mevcut olan Konvansiyonel YART doz planlarına ek olarak SIB YART doz planları hazırlandı ve bu iki doz planı KO tolerans dozları ile PTV'ler hedef hacmin %95 aldığı doz, CI ve HI'leri açısından dozimetrik olarak karşılaştırıldı. KO'lar; mesane, ince barsak, sağ femur başı, sol femur başı ve bu organların RTOG 0822 tedavi protokolünde belirtilen hacim ve bu hacimlerdeki tolerans dozları karşılaştırıldı. Yapılan tedavi doz planları karşılaştırılarak iki tedavi planının birbirine üstünlükleri dozimetrik olarak araştırıldı.

1.1. Rektum Anatomisi

Rektum, kalın bağırsağın merkezden uzak (distal) ucu olup genelde anatomik ve fizyolojik açıdan kolondan ayrı bir yapı olarak değerlendirilir. Kolonun rektum içine boşaldığı nokta (sigmoid kolon) ile anal kanal üst sınırı arasında yer alır. Anatomiştlere göre rektum 3.sakral vertebra seviyesinden başlarken cerrahlar genellikle sakral çıkıntıdan (promontorium) başladığını kabul ederler. Sakrum ve koksiks eğriliği boyunca aşağı iner ve levator ani kaslarını geçince anal kanala dönüşerek sonlanır (Philip 2007). Rektum gastrointestinal sistemde dışkılamayı düzenleyen kalın barsakların son kısmını oluşturmaktadır. Rektum uzunluğu 15-16 cm olup 4-5 cm'lik kısımlar halinde üst, orta ve alt rektum olarak üç eşit parçaya ayrılır. Dentat çizgiden itibaren 1/3'lük 4-5 cm'lik segment alt bölüm, orta 1/3'lük segment orta ve bu seviyeden sigmoid sınırına kadarki bölüm üst bölüm olarak adlandırılır (Şekil 1.1.1.).



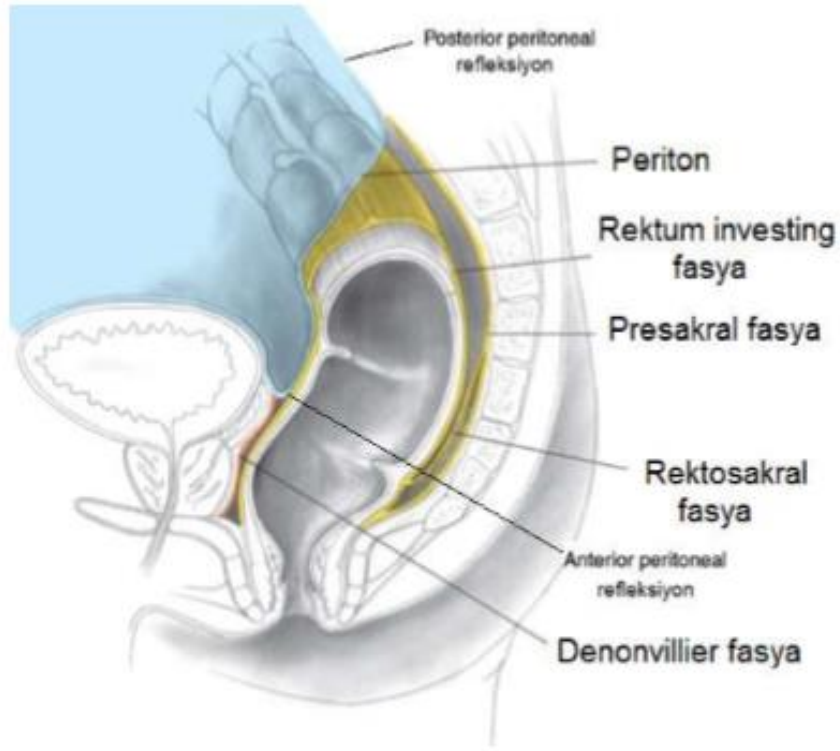
Şekil 1.1.1. Rektumun anatomik bölümleri

Mikroskopik incelemede ise içten dışa mukoza, submukoza, müskülaris ve seroza tabakalarından oluşur (Şekil 1.1.2.) (Cotterell ve ark. 1992, Rosai ve ark. 1996).

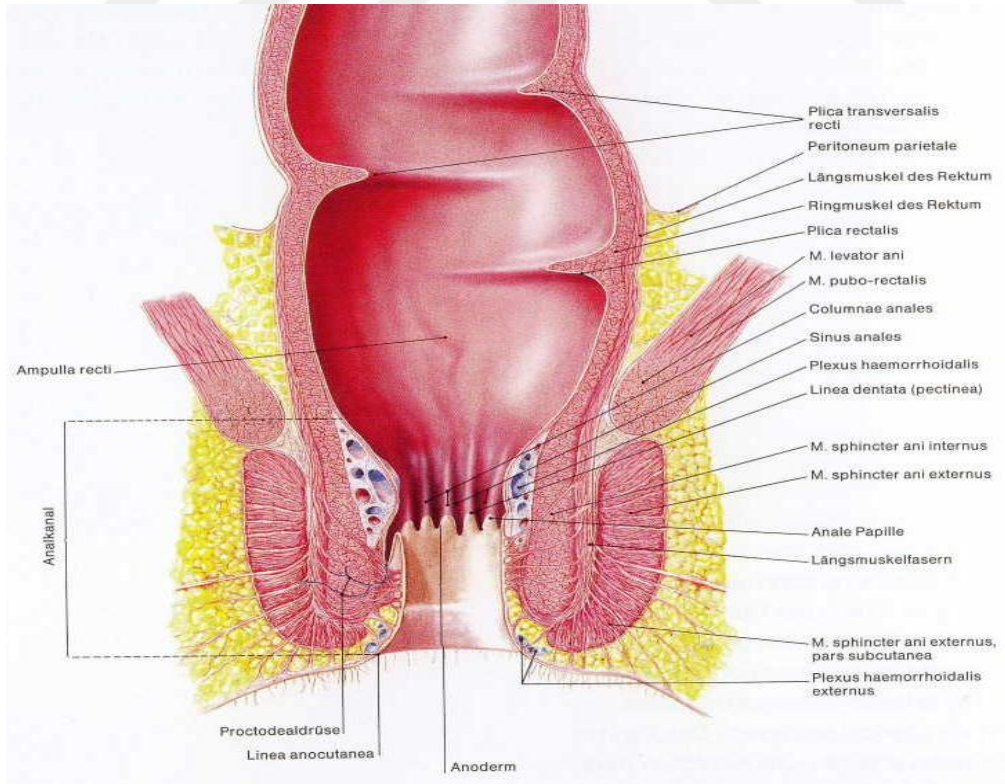


Şekil 1.1.2. Rektum duvar katlarının elektron mikroskopik görünümü

Rektumun alt, orta ve üst olmak üzere üç bölümde incelenir. En üst bölümün önü ve her iki yanal yüzü ile orta bölümün ön yüzü peritonla örtülüdür. Genellikle rektal ampulla olarak bilinen en alt kısmında periton bulunmaz. Ancak peritonun olmadığı bölgeler ise, anterior fasya propria veya investing fasya denen pelvik fasyanın ince bir tabakası ile kaplıdır (Şekil 1.1.3.).



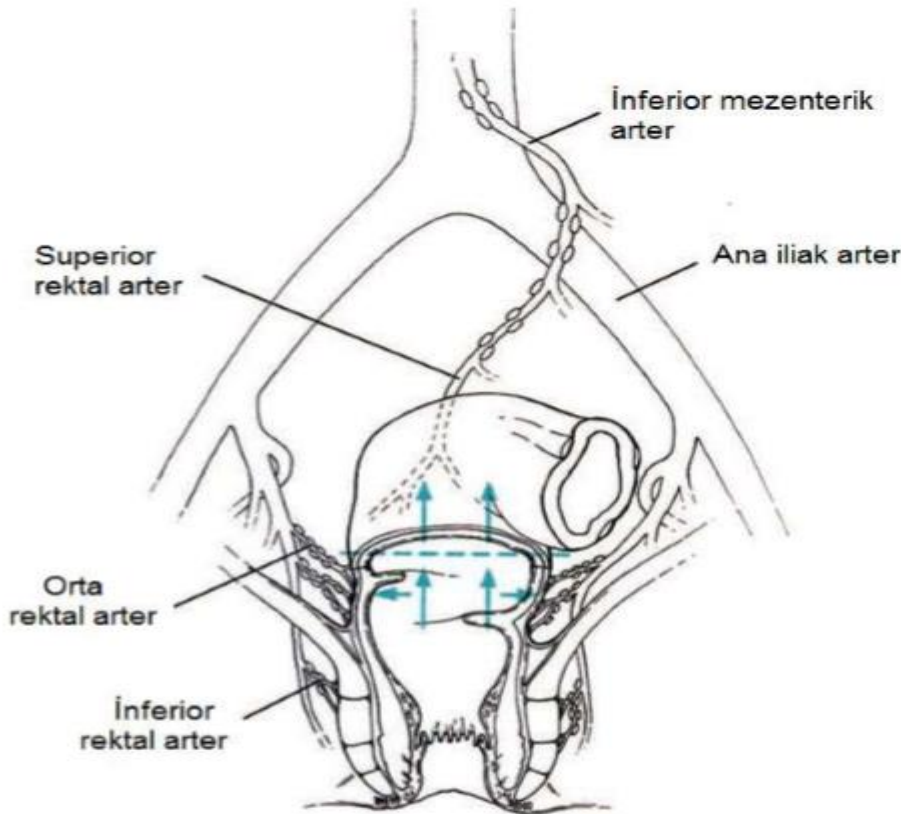
Şekil 1.1.3. Rektumun fasyaları ve peritoneal refleksiyonları



Şekil 1.1.4. Rektumun koronal kesiti

1.2. Rektum Lenf Yolları

Lenf ağlarından biri pektinat çizginin üstünde, diğeri de altında olmak üzere iki duvar dışı lenf ağı oluşturur. Üst lenf ağı, arka rektum düğümlerinden üst rektal arter boyunca bir düğüm zincirine ve alta mezenterik arter boyunca aortik ganglionlara dökülür. Orta ve alt rektal damarı takip eden lenf ganglionları ise hipogastrik ganglionlara ve pelvis yan duvarlarında iç kalça kemiği lenf ganglionlarına dökülür. (Şekil 1.2.1.). Rektum alt, anal kanal ve perineal derinin lenfatik drenajı her iki taraf kasık bölgesindeki lenf bezleri ve iç kalça kemiğinin damarı etrafındaki lenf bezlerine doğru olmaktadır (Gordon ve Nivatvongs 2007, Lindsey ve ark. 2000). Üst rektumun lenfatik yolları; üst rektal damarları takip ederek inferior mezenterik lenf nodlarına, rektuma orta ve alt bölge lenf yolları orta rektal damarlar boyunca devam ederek internal iliak lenf nodlarına dökülür.



Şekil 1.2.1. Rektum lenfatik drenaj sistem

Rektumun alt kısmı ve anal kanal üst kısmı, inferior rektal ve internal pudental kan damarlarına eşlik eder ve sonunda internal iliak lenf nodlarına drene olurlar.

1.3. Belirtiler ve Tanı

1.3.1. Belirtiler

Rektum kanserinde belirti ve bulgular tümörün lümene doğru büyümesi veya diğer organlara yayılımı ile ilişkilidir. Rektal kanama, dışkılama güçlüğü, dışkı çapında incelmeye, kabızlık, dışkılama alışkanlığında değişiklik (kabızlığı takip eden ishal), şişkinlik, halsizlik, ileri hastalıkta kilo kaybı, barsağın kısmi ya da tam tıkanıklığına bağlı perforasyon, ileus ve fistül oluşumu görülebilir. Hafif abdominal ağrı olabilir, ancak şiddetli anal ağrı ileri lokal hastalığın ve anal kanal invazyonunun göstergesidir (Cooper ve Slimmer 1991, MAO 1989, Shackleford ve Zuidema 1995).

Yorgunluk ve demir eksikliği anemisi, sağ kolon tümörlerinde daha belirgindir. Parlak kırmızı renkli kan, kabızlık ve kramp şeklinde ağrı varlığı ise genellikle sol taraf lezyonları düşündürmektedir (Van Schaeybroeck 2014).

Rektum kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %20'sinde tanı anında metastaz saptanmaktadır (Siegel ve ark. 2016). Bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve periton en fazla hastalığın sıçradığı bölgeleridir. İlerlemiş lezyonlarda komşu organlara invazyona ilişkin bulgular bulunabilir.

1.3.2. Tanı

Rektum kanseri tanısında yapılacak ilk iş hasta veya yakınından hastalığın öyküsü alındıktan sonra fizik muayene mutlaka rektal tuşe ile sonlandırılmalıdır (Gordon ve Nivatvongs 1999, Winchester ve ark.1999). Özellikle rektal kanama, kilo kaybı ve anemi tanı açısından önemlidir. Rektal tuşede kitle, mobilitesi, pozisyonu ve büyük lenf nodları fark edilebilir.

Hastaların aile hikayelerinde kolorektal kanser olması genetik yatkınlık açısından önemlidir. Birinci derece akrabalarda (Anne, Baba, kardeşler) kolorektal kanser bulunması ile risk 1.8 kat artarken bu aile fertlerinde ikiden fazla kolorektal kanser bulunduğu ise risk 2.7 kat artar. Kolorektal kanserlerin % 6- 10 kadarında genetik yatkınlık olduğu belirlenmiştir (Terdiman ve ark. 1999).

Kolorektal kanserler uzak organlara yayılmada ilk sırada karaciğer ikinci sırada akciğer yer almaktadır. Bu nedenle cerrahi girişim öncesi ve kontroller sırasında akciğer filmi çekilip değerlendirilmesi tedavi seyri açısından önem taşımaktadır.

Baryumlu kolon grafisi 1 cm çap üzerindeki poliplerin belirlenmesinde yüksek duyarlılığı (>%90) olduğu bildirilmiştir (Shwartz 2005). Barsak temizliği gerektirir ve düzensiz doku (lezyon) belirlenir ise kolonoskopi yapmak gerekir.

Kolonoskopi; tüm kolon hakkında bilgi verir. Lezyonların gözle görülmesine olanak sağlar. Günümüzde kolonoskopi kalın bağırsağın en kesin ve yeterli muayene yöntemidir (Shwartz 2005).

Rektosigmoidoskopi: Anal kanal sınırından itibaren 25 cm uzaklıktaki düzensiz dokuların tanınmasına yardımcı olur. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %40'ının 25 cm mesafede yer aldığı akıldan çıkarılmaması gerekir. Barsak içi görüntüleme yöntemi ile yaklaşık 40-60 cm mesafedeki doku düzensizlikleri görülebilir. Esnek kolonoskopi ile 5 yılda bir yapılan düzenli taramalarda yüksek risk teşkil eden hastalar belirlenip kolorektal kanserden ölüm riski %60-70 azaltılabilir.

Ultrasonografi batındaki tümörlerin değerlendirilmesinde, hastalığın karaciğere sıçrayıp sıçramadığını saptanmasında ve rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde kullanılabilir.

Endorektal ultrason rektum duvarı tabakalarının değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntemdir. Yüzeysel rektum tümörlerinin hangi aşamada olduğunu belirlemede etkili bir yöntem ancak lokal ileri rektum kanseri evresini belirlemede etkili değildir. ERUS submukozada sınırlı (T1 evre) ve muskularis propriaya uzanım gösteren (T2 evre) tümörlerin ayırımında oldukça güvenilir olup T evrelemesi için ERUS' un doğruluk oranları % 69-97 arasında değişmektedir (Beets-Tan ve Beets 2011).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) cerrahi girişim öncesi batin içi organların değerlendirilmesinde, uzak metastazları göstermede güvenilir ve etkin bir yöntemdir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) hem yüzeysel, hem de lokal ileri kanserlerin evrelemesinde kullanışlıdır. Cerrahi öncesi tümör evrelendirmesi yanında metastaz varlığının saptanması ve nükslerin tespitinde kullanılabilir.

Rutin kan tetkiklerinden hemogram, kan biyokimyası ve özellikle karaciğer fonksiyon testleri, karsinoembriyonik antijen (CEA), CA19-9 tanıda bakılabilir. CEA aynı zamanda hastalığın seyrinde önem taşımaktadır. Cerrahi sonrası kandaki CEA değeri referans aralığında olmalıdır. Hastaların düzenli kontrollerinde CEA değerleri yeniden

yükselmeye başlar ise hastalığın yeniden ortaya çıktığının hatırlanması gerektiğini bildirmişlerdir (Cooper ve Slimmer 1991, Gorden ve ark. 1985, Woolfson ve ark. 1986). Laboratuvar tetkiklerinde ayrıca gaitada gizli kan bakılabilir.

Pozitron Yayan Tomografisi (PET) özellikle pelvik bölgede yeniden ortaya çıkan tümör ile düzensiz dokuyu ayırt etmede kullanılır. Kanseri hücrelerin metabolizması hızlı olması sebebiyle tümör hücrelerinin yerleştiği bölgelere aktivite birikmesi mantığına dayalı bir tarama yöntemidir.

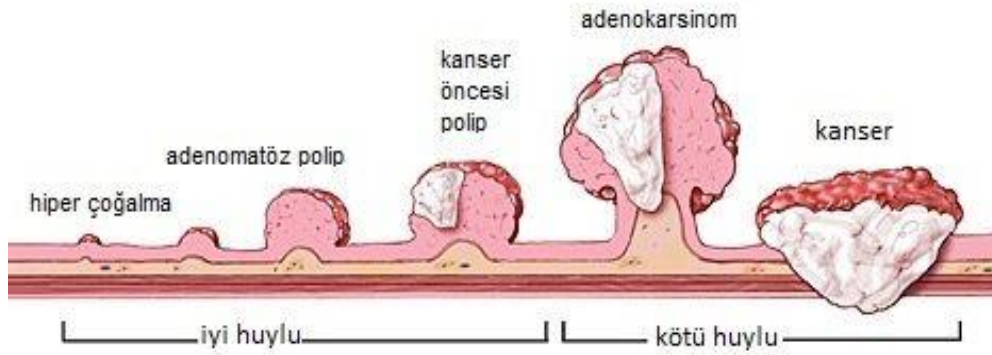
1.4. Risk Faktörleri

Rektum kanseri sıklığı gelişmiş ülkelerde hızla artmaktadır. Rektum kanserinin dünya üzerindeki dağılımı bölgeler arasında farklılıklar gösterir. Kuzey Amerika ve Yeni Zelanda'da sık görülürken Afrika ve Orta Amerika'da daha az görülür (Correa ve Haenszel 1978). T.C Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Daire Başkanlığı'nın yaptığı istatistiklere göre akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4. Sıradadır (T.C.S.B 582). Kolorektal kanser görülme sıklığı 40 yaşından sonra artar. Ortalama tanı yaşı 62'dir (Landis ve ark. 1999). Ailede kolorektal kanser bulunması rektum kanseri riskini artırır. Anne, baba ve kardeş gibi birinci derece yakınlarında kolorektal kanser bulunması risk faktörünü 1.7 kat artırdığını bu aile fertlerinde ikiden fazla kolorektal kanser bulunduğunda risk 2.7 kat artırdığını bildirmiştir (Fuchs ve ark. 1994). Aşırı kilo, yağ oranı yüksek ve posalı yiyeceklerin az tüketilmesi rektum kanserinde risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Giovannucci ve ark. 1995, Willet ve ark. 1999). Pelvik bölgeye radyasyon uygulama rektum kanseri riskini artırır (Kalble ve ark. 1990, Otchy ve ark. 1993).

İnflamatuvar barsak hastalıkları (Ülseratif kolit gibi) ve bazı genetik geçişli barsak hastalıklarında (Familiyal polipozis koli, Herediter non polipozis kolorektal kanser) rektum kanseri riski artmıştır (Vasen ve ark. 1996). Kolorektal kanser hastalarının %75'ini herhangi bir riski bulunmayan olguların oluşturduğunu bildirmiştir (Shelton ve Wong 1999).

1.5. Histopatolojik Sınıflandırma ve Evreleme

Birkaç istisna dışında rektum histolojik yapısı ince ve kalın barsak yapısı ile aynıdır (Cummings 1992, Perez ve ark. 1998). Rektum duvar katmanları içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria (iç sirküler ve dış longitudinal kaslar) ve perirektal yağlı dokudan oluşmaktadır. Hastalığın oluşum evreleri Şekil 1.5.1.)’de gösterilmiştir.



Şekil 1.5.1. Hastalığın oluşma evreleri

- Rektum kanserlerinin büyük kısmı adenokarsinomlardır.
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Nöroendokrin tümörler
- Skvamöz diferansiasyon gösteren karsinom
- Bazaloid karsinomlar

şeklinde sınıflandırılmaktadır (Rosai ve ark. 1996, Topuz ve ark. 1999).

Evreleme; lokal invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı değerlendirilerek AJCC (American Joint Committee on Cancer) kriterlerine göre yapılmaktadır (Amin ve Greene 2017).ukes ve Modifiye Astler-Coller de kullanılan diğer sınıflandırmalardır (Benson 2017).

Çizelge 1.5.1. Kolorektal kanser evrelemesi, T evresi (AJCC 2017)

Primer Tümör-T Evresi	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina propria invazyonu
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör muskularis propria boyunca perikolorektal dokulara invaze
T4a	Tümör visseral periton yüzeyine nüfuz etmiştir
T4b	Tümör direkt olarak diğer organ ve yapılara invaze ya da yapışık

Çizelge 1.5.2. Kolorektal kanser evrelemesi, N evresi (AJCC 2017)

Bölgesel Lenf Nodları-N Evresi	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
N1a	Bir bölgesel lenf nodunda metastaz
N1b	2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da peritonsuz perikolik veya perirektal dokuda tümör depozit(ler)i
N2	4 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
N2a	4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

Çizelge 1.5.3. Kolorektal kanser evrelemesi, M evresi (AJCC 2017)

Uzak Metastaz-M Evresi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır (örneğin; karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan nod)
M1b	Periton metastazı olmadan birden fazla organ/bölgede metastaz
M1c	Peritoneal yüzeyde metastaz (Tek başına veya ek bir bölge veya organ metastazı ile)

Çizelge 1.5.4. Kolorektal kanser evrelemesi, anatomik evre (AJCC 2017)

Anatomik Evre/Prognostik Gruplar					
Evre	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a	D	D
	Herhangi T	Herhangi N	M1b	D	D
IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1c	D	D

AJCC: American Joint Committee on Cancer, **MAC:** Modifiye Astler-Coller

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada AJCC'ye göre lokal ileri evre rektum kanserli 42 hasta T3/T4 ve/veya lenf nodu pozitifliği olan hastalar dahil edildi.

1.6.Tedavi

1.6.1. Cerrahi Yaklaşımlar

Rektum kanserli hastaların tedavi yöntemlerinden biri cerrahidir. Cerrahi tedavide tümör ve tutulu lenf nodları çıkarılır.

Rektum kanserli hastalarda yalnız cerrahinin uygulanması 5 yıllık sağkalıma katkısı %40-50'dir. Hastalığın evresine bağlı olarak tek başına cerrahi uygulanan

hastalarda, hastalığın aynı bölgede yeniden ortaya çıkması yaygındır. Lokal nüksün tedavi edilmesi güçtür ve hastanın yaşam kalitesini bozmaktadır (Miller ve ark. 1993, MRCRCWP 1996). Küratif cerrahi rezeksiyon, rektum kanserinde standart tedavi haline gelmiştir. Cerrahi tedavisi tek uygulanan hastalarda lokal ve bölgesel nüks oranları %40'ın üzerindedir. Bu nüks oranlarını düşürmek için, lokal ileri evre rektum kanserlerinde cerrahi tedaviye adjuvan tedavilerin (RT ve KT) ilave edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Adjuvan tedavi ile pelvik bölgede hastalığın yeniden ortaya çıkması %33-50 azalma sağlandığı gösterilmiştir (Dahl ve ark. 1990, Rubin ve ark. 1995, Leod ve ark. 1997, Tveit ve ark. 1997).

Cerrahi yaklaşım temelde iki kısımda incelenir;

-Low anterior rezeksiyon (LAR, Sfinkter koruyucu ameliyat)

-Abdominoperineal rezeksiyon (APR, sfinkter fonksiyonları korunamaz, hasta kalıcı kolostomi torbası taşır) şeklindedir.

Rektum kanserlerinde tümör 1/3 alt rektum yerleşimli ise yapılan cerrahi APR olup cerrahi sonrası komplikasyonlar (kanama, enfeksiyon, barsak tıkanıklığı, komşu organ hasarı) fazladır. Parmakla rektal muayenede ele gelen tümörler için halen APR yapılmaktadır.

Orta ve üst rektum yerleşimli tümörlerde sfinkter koruyucu ameliyatlar güvenle uygulanabilmektedir (Enker ve ark. 1995, Heald ve ark. 1995).

Rektum kanserinde lokal kontrolün sağlanması önemlidir. Lokal olarak hastalığın yeniden ortaya çıktığı hastalarda 5 yıl süreyle sağkalım %5'ten az ve ortalama sağkalım 7 ay civarındadır.

1.6.2. Kemoterapi

RT ile eşzamanlı olarak hem RT'nin tümör hücrelerinde duyarlılığını arttırmak hem de eşzamanlı kullanımla erken dönemde hastalığın sistemik yayılımını engellemek için çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Günümüzde yaygın olarak kapesitabin, 5-FU, oksaliptin, folinik asit en sık kullanılan ajanlar olmakla birlikte bu ajanlar tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır.

Çalışmamızda tüm hastalarda tek ajan olarak kapesitabin kullanılmıştır. Kapesitabin oral yolla uygulanabilen bir ön ilaçtır. Alındıktan sonra 5-Fluorourasil'e

(5-FU) dönüşmektedir (Miwa ve ark. 1998). Kullanımı kolay ve toksisitesi düşüktür. 5-FU tedavisi ile eşit genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları elde edildiği gösterilmiştir (Hoff ve ark. 2001, Cutsem ve ark. 2004). Lokal ileri evre rektum kanserlerinin neoadjuvan tedavisinde RT ile eşzamanlı uygulandığında yüksek cevap oranları gösterilmiştir (Dunst ve ark. 2002). Neoadjuvan ve adjuvan tedavide RT ile eş zamanlı olarak 825 mg/m²/gün günde iki kez uygulamanın etkin olduğu bildirilmiştir (Dunst ve ark. 2002, Jin ve ark. 2006).

1.6.3. Neoadjuvan Tedavi

Kliniklerde T3 ya da daha ileri T evresi ve/veya lenf nodu pozitifliği saptanan lokal ileri evre rektum kanserli hastalara neoadjuvan tedavi uygulanır. (Horisberger ve ark. 2008, Moser ve ark. 2008). Neoadjuvan tedavi ameliyat öncesi dönemde rektum kanserli hastalara uygulanan KRT protokolünü içermektedir. Söz konusu hastalar ameliyat sonrası dönemde de KT'ye devam ederler. Bu tedavinin mümkün olmadığı durumlarda patolojik evreleme sonrası adjuvan tedavi yapılmalıdır.

Ameliyat öncesi RT; kısa ve uzun süreli RT olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. USRT tedavisinde verilen toplam 40-50 Gy doz 1,8 Gy'lik dozlar halinde dört-beş haftada uygulanmakta, tedavi bitiminden dört-sekiz hafta sonra da ameliyat planlanmaktadır. Bu protokolde RT'nin evre geriletilici ve tümör küçültücü etkisinden yararlanılmaktadır. Sonrasında sfinkter koruyucu ameliyatlar yapılabilmektedir.

KSRT uygulamasında 30 Gy doz bir haftada verilmekte ve tedavi bittikten bir hafta sonra ameliyat planlanmaktadır. Bu protokolde RT'nin tümör hücrelerinin canlılığını azaltıcı etkisinden yararlanılmaktadır. Her iki yöntemde de uygulanan RT dozları biyolojik etkinlik yönünden eşittir. RT tedavisine KT tedavisinin eklenmesi ile lokal kontrol ve sağkalım açısından daha başarılı sonuçlar elde edilmiş ve RT tedavisiyle birlikte KT tedavinin verilmesi standart bir yöntem haline gelmiştir (Ruo ve ark. 2002, Moser ve ark. 2008). Bu tedavide kapasitabin bazlı bir KT protokolü uygulanır. Genel olarak neoadjuvan tedavinin en önemli iki avantajı; adjuvan tedavi toksisitesini azaltması ve sfinkterlerin korunma olasılığını arttırmasıdır. (Haber- Gama ve ark. 1998, Guillem ve ark. 2000).

1.6.4. Radyoterapi

Rektum kanserlerinde ERT ilk olarak tümör ve tümörün bulunduğu bölgedeki lenf nodlarını içine alacak şekilde konturlama istasyonunda hedef hacimler çizilir, 45 Gy'den sonra hedef hacim küçültülerek ilk tümörün meydana geldiği bölgeye yüksek doz RT verilir.

Yapılan randomize çalışmalarda T3/T4 evre rektum kanserlerinde tek başına cerrahi tedavi ile yerel ve bölgesel noktalarda hastalığın yeniden ortaya çıkma oranları oldukça yüksektir. Yapılan cerrahi tedavisine ek tedaviler eklenmesi ile lokal olarak hastalığın yeniden ortaya çıkması ve sağkalım açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Ruo ve ark. 2002, Horisberger ve ark. 2008). Bu sebeple preoperatif ya da postoperatif tedavi seçenekleri standart tedavi haline gelmiştir. Neoadjuvan KRT ve adjuvan KRT seçenekleri karşılaştırıldığında lokal olarak hastalığın yeniden ortaya çıkma oranını düşürmesi, tedavi süresini ve dozu azaltması, sfinkter koruyucu cerrahi oranını arttırması nedeniyle preoperatif KRT gelinen noktada kabul gören tedavi yöntemi haline gelmiştir.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center'de 50 Gy neoadjuvan RT uygulanmış alt rektum yerleşimli kanser hastalarının %77'sinde sfinkter koruyucu cerrahi yapıldığı ve sfinkter fonksiyonlarının %85 oranında sağlandığı bildirilmiştir (Wagman ve ark. 1998).

Kentucky Üniversitesi'nde Mohiuddin ve iş arkadaşları tarafından uzak (distal) 2 cm'de yerleşmiş tümörü olan hastalarda yapılan çalışmada neoadjuvan olarak toplam 55-60 Gy RT verilen hastalara sfinkter koruyucu cerrahi uygulanmış ve lokal kontrol, sağkalım ve yaşam kalitesinin korunması sağlanmıştır. Bu çalışmada 5 yıllık sağkalım %91 ve lokal olarak hastalığın yeniden ortaya çıkma oranı %4 olarak bildirilmiştir (Mohiuddin ve ark. 1998).

Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) çalışmasında KRT'nin sağkalıma katkısı açıkça gösterilmiştir.

Radyasyonun etkileri çıkış zamanına göre farklılık göstermektedir. RT esnasında veya RT sonrasındaki ilk altı ay içinde akut etkiler, RT sonrasında 6-12 ay içerisinde görülen subakut etkiler ve RT sonrası birkaç ay ile birkaç yıl içinde görülen geç etkiler olarak üç şekilde görülmektedir.

1.6.4.1. Akut Etkiler

RT devam ettiği anda veya birkaç ay içinde görülen değişikliklerdir. Daha az diferansiye, daha fazla üreme kapasitesi olan ve daha hızlı bölünen hücreler daha sensitiftir (“Bergonié-Tribondeau” kanunu) (Bergonié ve Tribondeau 2003) ve bu nedenle akut etkiler daha fazla görülmektedir. Akut etkiler hücreleri hızlı çoğalan Kemik iliği, gastrointestinal sistem, orofaringeal ve özofageal mukoza ve cildin bazal tabakası gibi dokularda en çok görülür. Tolerans dozları (TD) aşılmadığı sürece tamiri mümkün hasarlar oluşur.

1.6.4.2. Subakut Etkiler

RT’den 6-12 ay sonra meydana gelir. Radyasyonun akut ve subakut etkilerinin doku ve organlarda meydana gelmesine deterministik etki denir. Deterministik etkinin oluşması için belirli eşik dozlarına ulaşmak gerekir. Deterministik etkinin meydana gelmesi doz ile orantılıdır.

1.6.4.3. Geç Etkiler

RT bittikten kısa bir süre sonra veya birkaç yıl içinde ortaya çıkan, ilerlemesi yavaş olan ve sıklıkla kalıcı hasarlardır. Fibrozis, ülserasyon ve nekroz tipik bulgularıdır. Geç etkiler hiç bölünmeyen ya da hücre bölünmesi uzun süren kemik, yumuşak doku, sinir sistemi gibi hücrelerde ortaya çıkmaktadır. Özellikle vasküler hasar ve parankim kaybı kombinasyonuna bağlıdır. Fraksiyone RT dozları, kök hücreleri tamir için gerekli kritik sayı altına indirirse, erken etkiler kalıcı hasar şeklinde olabilir. Radyasyona bağlı toksisite sıklığı ve şiddeti; verilen toplam radyasyon dozu, RT fraksiyon dozu, doku hücrelerinde çoğalması, doku içindeki hücrelerin işbirliği, tedavi hacmi, tedavi tekniği ve sistemik kemoterapi veya cerrahi gibi eşzamanlı tedavi modalitelerinin varlığı ya da yokluğuna bağlıdır. Tolerans doz, kabul edilebilir yan etkileri oluşturan doz ifade eder (Withers ve Peters 1980). Organlar, hücresel yapı özelliklerine göre seri ve paralel olarak iki gruba ayrılır. Seri organlar (spinal kord, özofagus, intestinal sistem gibi) bir bölümde oluşan hasar en uzak uçta fonksiyon kaybına neden olurken, paralel organlarda (akciğer, böbrek gibi) herhangi bir noktadaki hasar, zarar görmemiş diğer bölüm tarafından hasarın büyüklüğüne göre kısmen veya tamamen telafi edilebilir. RT ve KT etkilerini anlamak için hedef organdaki hücrelerin hızlı çoğalmasının yanında, organın seri veya paralel bir organ olması da göz önünde bulundurulmalıdır (Perez ve ark. 2003, Withers ve ark.

1988). Rektum intestinal sistemin bir parçası olarak seri organize yapı ve dizilişte bir organdır. Radyasyonun 12 aydan sonra meydana gelen bu etkilerine stokastik etki denir. Stokastik etki için belirli bir eşik dozu yoktur. Stokastik etki için ikincil kanserler ve genetik mutasyonlar örnek verilebilir.

1.7. Neoadjuvan Tedavinin Etkileri

Bu tedavi yöntemi ile % 23-30 vakada tam yanıt alındığı ve tümörün tamamen kaybolduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. (Valentini ve ark. 1998, Medich ve ark. 2001, Moore ve ark. 2004, Guillem ve ark. 2005). Bu tedavi yöntemi ile lokal nüks kontrolünün belirgin şekilde arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak tedavinin sağkalım üzerine etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Neoadjuvan ve adjuvan tedaviler birbirleriyle kıyaslandığında ortalama sağkalım açısından fark görülmemiştir (Sauer ve ark. 2004).

Hasta seçimi, doz ve süre konusunda pek çok farklı görüş olsa da bu tedavi ile hastalarda sfinkter koruma konusunda çok daha yüksek bir oran sağlanması, tümör kitlesinde anlamlı bir küçülme olması ve post-op KRT'ye oranla çok daha az toksisiteye maruz kalınması bu tedavinin bilinen avantajlarıdır. Bununla birlikte tedavinin bazı istenmeyen yan etkileri olduğu bilinmektedir. Bu tedavinin akut etkileri hematolojik ve dermatolojik yan etkiler olarak kabaca sınıflandırılırken, gastrointestinal yan etkiler, anastomoz bölgesinde striktürler ve mesane problemleri uzun dönem yan etkileri olarak bilinmektedir (Sauer ve ark. 2004, Moser ve ark. 2008).

Neoadjuvan RT geleneksel fraksiyon dozları 1.8-2 Gy olacak şekilde toplam 45-60 Gy uygulanabilir.

Neoadjuvan RT uygulama amaçları;

- Cerrahi ile tümörün çıkarılması esnasında kanser hücrelerinin pelvis içine dökülüp lokal olarak hastalığın yeniden ortaya çıkması veya uzak organlara sıçraması oranını azaltmak,

- Cerrahi öncesi bölgesel lenf nodu tutulumlarını ve tümör hacminin küçülmesini sağlamak,

- Cerrahiden sonra damar yapışması bozulacağından dolayı tümör hücrelerinin oksijenlenmesi azalır buda kanser hücrelerinin radyasyon cevabını azaltır, cerrahi öncesi

damar yapılarının bozulmaması hücrelerin daha iyi oksijenlenip radyasyon etkisinin artması ile tümörde daha iyi yanıt alınmasının mümkün hale getireceğini bildirmiştir (Cummings 1992).

Adjuvan RT lokal nüks olasılığı yüksek olan;

-T3 ve T4 tümörlerde,

-Lenf nodu tutulumu olan,

-Tamamen çıkarılamamış, cerrahi sınırdaki tümör olan hastalarda uygulanabilir.

1.8. Radyasyon Kaynakları

Kararsız çekirdeklerin kararlı hale geçebilmek için dışarı yaydıkları enerjilerinin boşlukta ilerlemesi; radyasyon olarak tanımlanır. Radyasyon parçacık ve elektromanyetik dalga şeklinde ortamda ilerlemektedir. Radyasyonun enerjisi, türü ve kaynağı radyasyonu sınıflandırmada kullanılan parametrelerdir. Radyasyonun enerjisi, etkileştiği ortamdaki bir atoma veya moleküle enerji aktararak atomu veya molekülü uyarır. Eğer aktarılan enerji elektron koparabilecek seviyede ise yüksek enerjili veya iyonize radyasyon olarak adlandırılır. Alfa, beta ve nötron parçacık türü radyasyonlar ile yüksek enerjili morötesi ışınlar, gama ışınları ve x-ışınlarını içeren elektromanyetik dalga türündeki radyasyonlar iyonize özelliğe sahiptirler. İyonize olmayan düşük enerjili radyasyonlar ise etkileştiği madde içindeki atomlardan elektron koparamazlar. Elektromanyetik spektrumda yer alan mikrodalgalar, görünür ışık, kızılötesi ve düşük enerjili morötesi ışık iyonize olmayan radyasyonlardır. Radyasyon kaynakları doğal ve yapay olmak üzere iki gruba ayrılır.

1.8.1. Doğal Radyasyon Kaynakları

Doğal radyasyon, dışardan herhangi bir katkı olmadan doğada kendiliğinden oluşan radyasyonlardır. Yeryüzündeki canlı ve cansız bütün varlıklar havada, suda, toprakta, hatta kendi vücutları içerisindeki doğal radyasyon kaynaklarından etkilenmektedir. Düşük atom numaralı elementlerin çekirdeklerinde genellikle proton ve nötron sayıları birbirine eşit olduğundan çekirdek kararlı yapıdadır. Yüksek atom numaralı elementlerin çekirdeğindeki proton nötron dengesi nötron yönünde bozulur ve çekirdek kararsız hale gelir. Çekirdekte proton sayısının artması sonucu Coulomb etkisi ile atomu oluşturan parçacıkları bir arada tutan kuvvet azalır ve atom bozulmaya başlar. Yüksek atom numaralı elementlerin genellikle çekirdekleri kararsızdır. Doğal radyasyonun iki ana

kaynağı vardır. Bunlar atmosfere giren yüksek enerjili kozmik ışın parçacıkları ve yer kabuğunda bulunan radyoaktif çekirdeklerdir. Dış uzaydan gelen yüksek enerjili parçacıklardan kaynaklanan doğal radyasyon kozmik radyasyon olarak adlandırılır. Yerküre kaynaklı doğal radyasyon kaynakları granitik, volkanik ve fosfat kayaçları içeren topraklardan üretilen çevresel malzemelerde ve insanların kendi vücutlarının içinde bulunabilir. Uranyum-238 (U-238) ve toryum-232 (Th-232) doğal radyoaktif serilerinde yer alan radyoizotoplar ile potasyum-40 (K-40) radyoizotopundan yayınlanan gama ışınları buna örnektir. Vücut içi radyasyon ise canlıların vücudunda doğal olarak bulunan K-40, karbon-14 (C-14), radyum-226 (Ra-226) gibi radyoaktif izotoplar tarafından yayılan radyasyondur.

1.8.2. Yapay Radyasyon Kaynakları

Günümüzde doğal olarak bulunan radyoaktif elementler dışında nükleer reaktörlerde kararlı olan elementlerin çekirdeklerine nötron bombardımanı ile nötron ilave edilip yapay radyoaktif madde elde edilmektedir. Cobalt-59 (Co-59) elementine nötron bombardımanı ile bir nötron ilave edilip Cobalt-60 (Co-60) yapay radyoaktif maddesi elde edilmektedir. Yapay iyonizan radyasyonların bir diğer elde edilme yöntemi de röntgen tüpleri ve parçacık hızlandırıcılarından elde edilen radyasyonlardır. İyonizan radyasyonlar çeşitli alanlarda (tıp, sanayi, tarım) kullanılmaktadır. Örneğin sterilizasyon, güvenlik, tıbbi görüntüleme ve kanser tedavisi radyasyonun kullanıldığı alanlardan bazılarıdır.

1.8.3. Radyasyon Birimleri

Radyasyonun ölçülmesinde ilk başlarda kullanılan birimlerde zaman içerisinde değişiklikler olmuştur. İyonizan radyasyonun birimlendirmesi kaynakta aktivite, transferde fulence, etkileşim noktasında kinetik energy released in matter (KERMA) ve maddede absorbe doz olmak üzere dört aşamada sıralanabilir.

Radyoaktivite Birimi: Bir atomun çekirdeğinde birim zamanda meydana gelen parçalanmadır. Eski birimi Curie (Ci), yeni birimi ise Becquerel (Bq) dir. Radyoaktif bir maddenin bir saniyede meydana getirdiği 3.7×10^{10} parçalanmaya Ci denir. Bq ise saniyede 1 parçalanma yapan çekirdeğin aktivitesidir.

$$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$$

1. GİRİŞ

$$1 \text{ Bq} = 2.7 \times 10^{-11} \text{ Ci}$$

Kerma: Kerma birimi Gray (Gy) dir. Yüksüz bir parçacığın bir maddenin birim kütlesi başına serbest hale getirilen yüklü iyonlaştırıcı parçacıkların meydana geldiği esnada sahip olduğu kinetik enerjilerinin toplamıdır. $1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joul/kg}$ dır.

Absorbe Doz: Bir maddenin birim kütlesi başına bir radyasyon demetinden absorbe edilen enerji miktarına denir. Eski birimi Rad yeni birimi Gy'dir. SI birim sisteminde doz birimi Gray'dir.

Rad: Parçacık veya foton enerjisine maruz kalan 1 kilogramlık bir maddenin 10^{-2} joule'lük enerji soğurduğunda aldığı radyasyon miktarıdır.

Gray: Radyoaktif bir ışımaya maruz kalan 1 kilogramlık bir madde bir joule'lük enerji soğurduğunda aldığı radyasyon miktarıdır.

$$1 \text{ Rad} = 10^{-4} \text{ Gy}$$

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ Rad}$$

İşnlama Birimi: Fotonlar tarafından havada oluşturulan iyon miktarıdır. Eski birimi Röntgen, yeni birimi ise Coulomb/kg (C/kg)'dır.

$$1 \text{ R} = 2.58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$$

$$1 \text{ C/kg} = 3.88 \times 10^3 \text{ R}$$

Eşdeğer Doz: Farklı radyasyonların insan dokusundaki hasarları farklı olmaktadır.

Özel birim: Rem

SI birimi: Sievert (Sv)

Farklı özellikteki radyasyonlardan soğurulan enerjiler eşit olsa bile biyolojik etkileri farklı olabilir.

$$\text{Rem} = \text{Soğurulan Doz (rad)} \times \text{Radyasyon etkinlik Faktörü (W}_R\text{)}$$

Sievert: 1 Gray'lık X ve gama ışını ile aynı biyolojik etkiyi meydana getiren radyasyon miktarıdır.

$$1 \text{ Rem} = 10^{-2} \text{ Sv}, \quad 1 \text{ Sv} = 100 \text{ Rem} = 1 \text{ J/kg}$$

$$\text{Sivert} = \text{Soğurulan doz (Gray)} \times \text{Radyasyon etkinlik Faktörü (W}_R\text{)}$$

1.8.4. Radyasyonun Maddeyle Etkileşimi

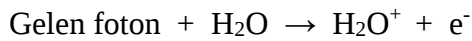
RT kanser hastalıkları tedavisinde en önemli tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kanser hastalarının neredeyse 50%'si hastalık süresince RT almaktadır (Bloomer ve Hellman 1975). RT tek başına küratif tedavi olarak uygulanabildiği gibi malign hastalıkların tedavisinde cerrahi ya da KT ile birlikte uygulanabilmektedir. RT küratif veya palyatif amaçlı olarak uygulanabilir. Eksternal RT ve brakiterapi olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. RT uygulaması esnasında normal dokuların doz alması organ fonksiyonlarında bozulmaya neden olabildiğinden yüksek dozlara çıkılamamaktadır. Konformal RT, YART, görüntüleme kılavuzluğunda radyoterapi (GKRT), proton tedavisi gibi tedavi yöntemlerinin kullanılması ile KO'ların ışınlanan hacmi artırılan doza rağmen büyük oranda azaltılmaktadır. Ancak bu yeniliklere rağmen kanser ve çevresindeki KO'ların yakınlığı, tümör çevresindeki potansiyel mikroskobik hastalık varlığı nedeni ile ışınlanması gereken normal doku hacmine bağlı olarak görülen yan etkilerden dolayı RT'de verilmek istenen doz kısıtlanabilmekte ve önemli morbiditelere neden olabilmektedir. Bu nedenle normal dokuların toksisitesi doz sınırlayıcı ana faktördür (Kennedy ve Heise 2007). RT, pelvik malignitelerin tedavisinde önemli bir tedavi yöntemidir. Özellikle jinekolojik, ürolojik ve rektal kanserlerde RT'nin sık kullanımı akut ve geç yan etkilere neden olabilmektedir. Abdominal ve pelvik bölgeye RT uygulanan hastaların yaklaşık % 0,5-5,2'sinde gastrointestinal sistemde istenmeyen yan etkiler gelişmektedir (Poddar ve ark. 1982, Fischer ve ark. 1989). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ve European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) toksisite kriterlerine göre bunların % 90-95'i grad 2 veya daha az alt gastrointestinal sisteme ait semptomlardır (Potish ve Dusenbery 1990, Delaney ve ark.1996). RT sonrası görülen hafif akut intestinal etkilerin oranı % 6-37,5 iken şiddetli akut (tedaviyi sonlandıracak şiddette) etkilerin görülme oranı % 0-10 civarındadır (Devit ve ark. 1983).

Tedavi amaçlı kullanılan foton, elektron veya proton bazlı iyonizan radyasyon, maddeden geçtiğinde maddeye enerji aktarır. Bu enerji aktarımını yaparken maddenin moleküller bağlarını koparıp maddenin yapısında değişikliklere sebep olur. Radyasyon canlı hücre deoksiribonükleik asit (DNA) molekülüne iki yolla etki eder. Bunlar direkt ve indirekt etkilerdir. Direkt etki; canlı hücre DNA moleküllerine radyasyon etkisidir. Madde tarafından alınan enerji moleküldeki elektronu bulunduğu konumdan ayırmak için

yeterli ise bağ kopmaları meydana gelir. Bu bağ kopmaları tek veya çift bağ kopmaları şeklindedir. Hücre tarafından tek bağ kopmaları genellikle tamir edilebilirken, çift bağ kopmaları hücrenin ölümüyle sonuçlanır. RT'de kullanılan tedavi dozları hücre DNA'sında hasar meydana getirir, meydana gelen bu hasar hücre tarafından tamir edilir ve hücre normal fonksiyonlarını yerine getirir. Ancak meydana gelen hasar hücre tarafından tamir edilemiyorsa hücre fonksiyonlarını yerine getiremez ve ölür. Yüksek dozlu radyasyonlarda DNA tamir mekanizması zarar gördüğünden tamir yapılamaz, hasarlı bölge tamir edilemediğinden dolayı hücre bölünme yeteneğini kaybeder ve ölür. İndirekt etkide ise radyasyonun enerjisini moleküllere aktarması sonucunda serbest radikaller oluşur. Bu serbest radikallerin DNA'ya etki etmesi sonucu molekül hasar görür. İnsan vücudunun yaklaşık %75'i su içerdiğinden dolayı bu etki su molekülleri aracılığıyla olmaktadır. Radikaller oldukça reaktiftirler. Bu etkileşme fiziksel, fiziko-kimyasal, kimyasal ve biyolojik olmak üzere dört evrede meydana gelir. DNA sentezini etkileyerek hücre çoğalmasını durdurur böylece biyolojik cevabın oluşmasını sağlar. İndirekt etkide bu evrelerin meydana geliş sırasına göre;

1.8.4.1. Fiziksel Evre

İyonlaştırıcı radyasyonun atom ve moleküllerle ilk etkileşimini kapsar. İyonlaştırıcı radyasyon ortam içinden geçerken ortamdaki atomun veya molekülün elektronuyla etkileşime girerek iyonlaşma veya uyarılma meydana getirir. Bu evre 10^{-16} – 10^{-12} saniye gibi kısa bir sürede meydana gelir.



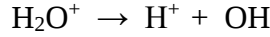
Bu etkileşimde pozitif yüklü su iyonu ile negatif yüklü serbest elektron meydana gelir. Meydana gelen serbest elektron başka bir su molekülü ile tepkimeye girerek;



şeklinde negatif bir su molekülü oluşturur.

1.8.4.2. Fizikokimyasal Evre

İyonlaştırıcı radyasyon, canlı dokularda yaygın olarak bulunan su molekülüne etki ederek serbest radikaller olan OH^- radikallerini oluşturur. Serbest radikaller DNA hasarına sebep olur. Bu evrenin meydana gelmesi 10^{-12} – 10^{-2} saniye sürer. Fiziksel evrede meydana gelen pozitif ve negatif yüklü su molekülleri;



şeklinde iyon ve serbest radikaller meydana getirir.

1.8.4.3. Kimyasal Evre

Serbest radikallerin dış yörüngesindeki eşleşmemiş elektronlar ile diğer moleküllerin dış yörüngelerindeki eşleşmemiş elektronlar birleşerek kararlı moleküller meydana getirir. Bu moleküllerde değişiklikler meydana gelir. Serbest radikallerin hücre DNA zincirinde oluşturduğu hasarlar DNA da bulunan polimeraz enzimler aracılığı ile tamir edilebilir. DNA hasarının tamir edilemediği veya yanlış tamir edildiği durumlar da hücre bölünme özelliğini kaybeder. Bu durumda hücrede mutasyon ve ölüm gibi sonuçlar ortaya çıkar. Bu evrenin meydana gelmesi birkaç saniye ile birkaç saat arasında devam edebilir. Fizikokimyasal evrede meydana gelen serbest radikaller birleşerek;

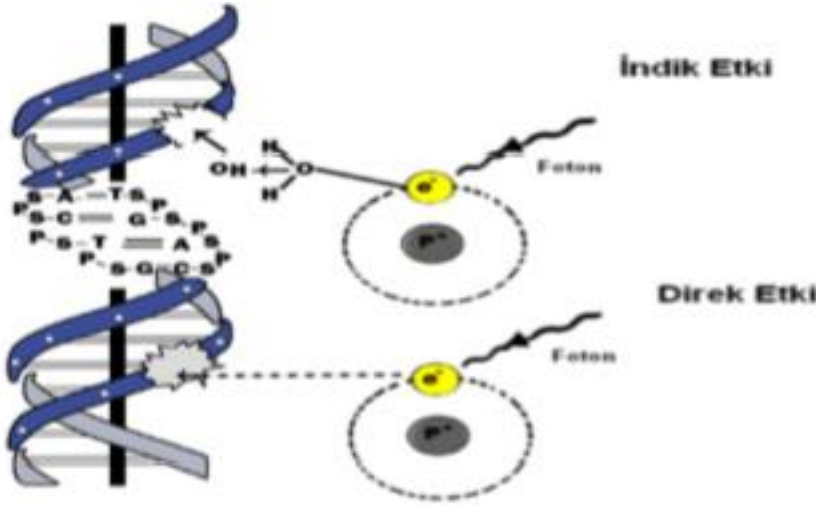


şeklinde tepkimeye girerek H_2O_2 hidrojen peroksit ile H_2 hidrojen gazını meydana getirir. H ve OH serbest radikalleri çok kısa ömürlü oldukları için, H hücredeki O_2 molekülü ile birleşerek hidrojen dioksit (HO_2) oluşur.

1.8.4.4. Biyolojik Evre

İkincil kanser oluşumu, düzeltilemez mutasyonlar, hücre ölümü, dokulardaki erken ve geç etkilerin oluşumu ve radyasyon ile tümör kontrolü gibi hayati olayların meydana geldiği evredir. Tedaviye başladıktan birkaç saat içinde görülmeye başlar ve yıllarca devam eder.

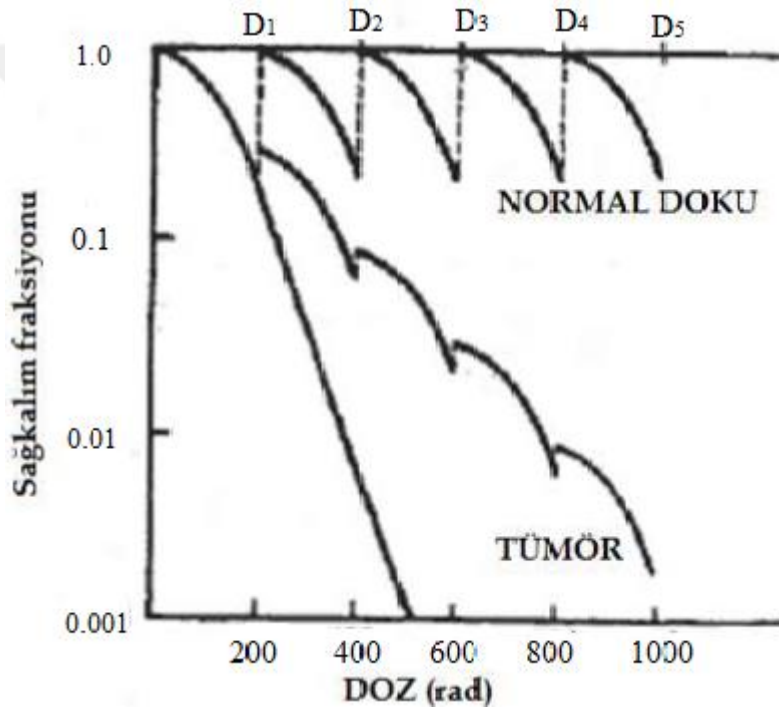
Radyasyonun hücredeki su molekülüne etki etmesi sonucu oluşan serbest radikallerden HO_2 'nin DNA'ya etki etmesi, hidrojen peroksit (H_2O_2)'in bulunduğu bölgede hücrenin beslenmesini engellemesi radyasyonun indirekt etkisi olarak açıklanır. Direk ve indirek etki (Şekil 1.8.4.1.)'de verilmiştir.



Şekil 1.8.4.1. Radyasyonun direkt ve indirekt etkisi

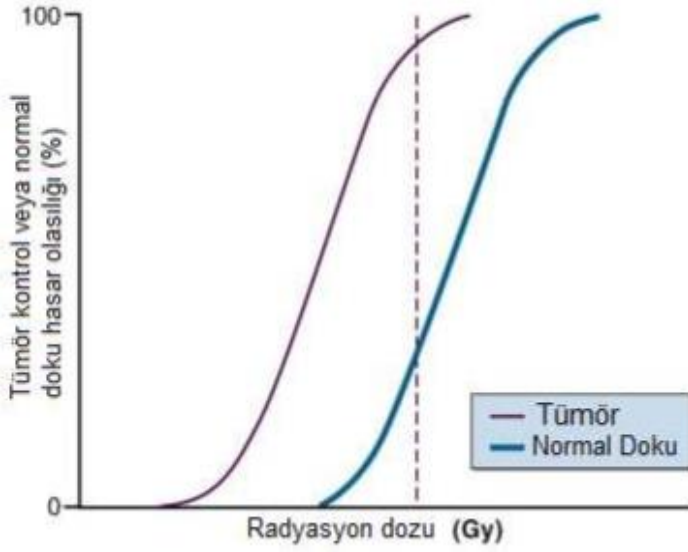
Hücrede radyasyona bağlı gelişen hasarlar letal, subletal ve potansiyel letal hasar olmak üzere üçe ayrılır. Letal hasar, geri dönüşümü olmadığından dolayı hücreyi ölüme götüren hasarlardır. Genellikle radyasyonun direkt etkisi ile meydana gelen hasarlardır. Subletal hasar, radyasyonun indirekt etkisi ile meydana gelen hasarlardır. Bu hasarlar DNA zincirinde tek sarmalın kopması sonucu ortaya çıkan ve saatler içerisinde onarımı yapılan hasarlardır. Potansiyel letal hasar ise normal şartlarda mitoz giden hücre için öldürücü iken, hücre mitozu gitmeyip hasar meydana gelen bölgeyi tamir eder. Radyasyona karşı oluşan tümör yanıtı; her bir hücrenin radyasyona duyarlılığı, bir bütün olarak doku yapısı, dokuyu meydana getiren hücrelerin organize olma şekli gibi özelliklere bağlıdır. Bu özelliklerden dolayı farklı dokularda farklı radyasyon cevabı olduğunu gösterir. Bu da aynı dozlarda farklı dokularda oluşan farklı tümör yanıtını açıklar. Radyasyon sadece tümör hücresine uygulanabilir olsaydı dozlar yükseltilerek tümörleri tamamen yok edecek seviyelere çıkmak mümkün olacaktı. Ancak normal dokulardan ayrı bir şekilde RT uygulamak mümkün değildir. Bu nedenle RT'nin amacı normal sağlıklı dokulara minimum doz vermek; tümör hücrelerine maksimum etki oluşturacak dozu vererek hastalığı lokal olarak kontrol altına almaya çalışmaktır. Günümüzde modern RT tekniklerinin yaygın olarak kullanılmasına rağmen radyasyonun normal dokularda oluşturduğu hasarlar tamamen ortadan kaldırılabilmiş değildir. Ancak normal doku hücrelerine kıyasla tümör hücrelerinin DNA sarmalında meydana gelen bağ kopmalarını tamir etme yetenekleri azalmıştır. Bunun bir sonucu olarak çevre normal

dokular daha radyo-rezistan olarak kabul edilmektedir (Hall 1988). Küratif RT’de tümör hücreleri ve normal dokular arasındaki onarım farklılıklarından yararlanmak için toplam radyasyon dozu fraksiyone tedavi şeklinde uygulanır (Hall 1988). (Şekil 5.1.4.2.) Fraksiyonasyon, hasta tedavisinde daha iyi tümör kontrolü sağlamak ve normal dokudaki geç yan etkileri en aza indirmek için geliştirilmiştir. Klasik lineer-kuadratik modele göre tedavinin fraksiyone verilmesi ile iki fraksiyon arasında geçen zamanda subletal hasar tamirinin gerçekleştiği kabul edilir. Tedavinin başarılı olması için tümör tipine uygun fraksiyon şemasını seçmek ve bu fraksiyon şemasına göre tedaviyi planlanan sürede tamamlamak önemlidir.



Şekil 1.8.4.2. Fraksiyonlar arasında hücrelerin yeniden çoğalması

Tümör ve normal doku arasındaki direnç farkı radyasyon tedavisi için sınırlama ve olanakları belirler ve bu da “terapötik oran” olarak tanımlanır. Barsaklar gibi yüksek proliferasyon kapasitesine sahip normal dokular RT alanına dahil edildiğinde bu oran azalır ve yan etkilerde artış izlenir. İdeal tedavi uygulanabilmesi için (Şekil 1.8.4.3.)’ki iki eğri arasındaki mesafenin artması gereklidir.



Şekil 1.8.4.3. Terapötik oran. Tümör kontrol ve normal doku hasar olasılığı

Kanser hücrelerinin radyasyondan etkilenmesi, günlük uygulanan radyasyon dozu, doz hızı, dokuya aktarılan enerji, oksijenlenme ve toplam verilen doz gibi bazı önemli etkenlere bağlıdır. Doz miktarının artmasıyla tümör kontrolü artar, ancak normal dokularda yan etkinin artmasında sebep olur. RT uygulamalarında tümör kontrolü ve normal doku hasar görme miktarı çok iyi dengelenmesi gerekir. Uygulanan doz miktarı ile ilişkili olarak (Şekil 1.8.4.3.)’teki iki eğri arasındaki mesafe ne kadar artarsa o kadar iyi olur. Tümör kontrol eğrisi sola, normal doku hasar eğrisi sağa çekilmesini sağlayarak terapötik oran büyütülmüş olur. Bu iki eğri birbirine ne kadar yakın olursa tümör RT’ye o kadar dirençli, ne kadar uzak olursa o kadar RT’ye duyarlı olduğunu gösterir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Preoperatif lokal ileri rektum kanserli hastaların tedavisinde çeşitli RT teknikleri kullanılmaktadır. Bu tekniklerden en sık tercih edilenleri 3BKRT, YART, IG-YART, SIB YART şeklindedir. Lokal ileri rektum kanseri tedavisinde RT kendi içerisinde USRT ve KSRT olmak üzere ikiye ayrılır. USRT 25 fraksiyon 1.8 Gy'den haftada 5 gün, günlük 1 fraksiyon olacak şekilde toplam 45 Gy doz; lenf nodu ve tümör veya tümör lojuna verildikten sonra tümör lojuna 3 gün, günlük 1 fraksiyon 1.8 Gy den toplam 5.4 Gy ek doz verilerek toplamda 50.4 Gy'e tamamlanır. KSRT'de 5 gün, günde 1 fraksiyon, fraksiyon dozu 5 Gy olacak şekilde toplam 25 Gy doz; lenf nodu ve tümör veya tümör lojuna yönelik uygulanır. RT'nin etkinliğini artırmak ve mikroskopik düzeyde metastazları engellemek için KT eşzamanlı uygulanabilir. KRT cerrahi öncesi uygulanırsa preoperatif/neoadjuvan, cerrahi sonrası uygulanırsa postoperatif/adjuvan olarak adlandırılır. Bizim çalışmamızda lokal ileri rektum kanseri tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelendi. Preoperatif olarak Helikal Tomoterapi (HT) cihazında konvansiyonel YART tekniği ile tedavi edilmiş hastalara TPS'de SIB YART planları yapıp dozimetrik karşılaştırmalar yapıldı. Çalışmamızda kullandığımız teknikler ile ilgili bazı kaynaklar incelendi, bu kaynaklar;

Simson ve ark. (2018) çalışmalarında son on yılda, lokal ileri rektum kanserli hastaların tedavileri eşzamanlı KRT'den altı hafta sonra cerrahi olduğunu bildirmişlerdir. Preoperatif RT'nin faydaları olmasına rağmen, bazı durumlarda geniş alan tanımlaması veya yanlış tedavi teknikleriyle ilgili toksisitelerin önemli bir sorun olduğunu bildirmişlerdir. Son iki yılda, geleneksel RT tekniklerinin aşamalı olarak değiştiği ve YART tekniğinin ortaya çıktığını bildirmişlerdir. YART tekniğiyle birlikte KO'lardan ince barsak ve mesaneye verilen dozun düşürüldüğünü, pelvise ait tümörleri içeren çalışmalarda servikal, endometrial ve prostat gibi kanserlerde hem akut hem de geç toksisiteleri azalttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada konvansiyonel YART tekniği kullanılarak haftada 5 gün, günlük 1.8 Gy'den toplam 50.4 Gy doz 43 lokal ileri rektum kanserli hastalara uyguladıklarını bildirmişlerdir. Bulgularında hedef hacmin % 95'i tarafından alınan ortalama doz 50.17 ± 0.39 Gy, ince bağırsağın ortalama hacminin aldığı doz $V_{45} = 78.79 \pm 48.38$ cc, mesanenin ortalama hacminin aldığı doz $V_{50} = 24.73 \pm 7.93$ cc olduğunu bildirmişlerdir.

Cilla ve ark. (2011) 3BKRT’de PTV’ye istenilen doz verilemediğini ve ince bağırsağın doz alan hacminin düşürülemediğini belirtmişlerdir. Bu nedenden lokal ileri rektum kanseri için YART teknikleri uygun görülmekte ve ince barsağın ışınlanan hacminde önemli bir azalma sağlandığı belirtilmektedir. Konvansiyonel YART teknikleri eşzamanlı olarak tek fraksiyonda farklı dozları farklı hedef hacimlere verme olanağı sağladığını, bu tekniğe SIB adı verildiğini bildirmişlerdir. Cilla ve arkadaşları rektal kanserde YART tekniğinin tedavide kullanılmasının hem PTV’de doz dağılımları hem de KO tolerans dozları açısından avantajlarının olduğunu belirtmişlerdir.

Jhaveri ve ark. (2009) en sık kullanılan RT tekniğinin 3BKRT olduğunu bildirmişlerdir. Ancak RT cihazları ve tedavi planlamasındaki son gelişmeler YART’nin kullanımını daha yaygın hale getirmiştir. YART tekniğinin çeşitli hastalık bölgelerinde risk altındaki organların daha iyi korunmasına izin verdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada HT ile 3BKRT cihazları dozimetrik olarak PTV ve KO dozları açısından karşılaştırılmış olup HT cihazının PTV’ye daha homojen bir doz dağılımı sağladığını, KO’ları daha iyi koruduğunu belirtmişlerdir.

Huang ve ark. (2014) risk altındaki tüm organlar içinde ince barsağın radyosensitif bir organ olduğunu bildirmişlerdir (Baglan ve ark. 2002, Tho ve ark. 2006). Daha önce yapılmış çalışmalarda ışınlanmış ince barsak hacminin gastrointestinal (GI) toksisiteler için önemli bir faktör olarak göstermiştir. HT lokal ileri rektum kanserinin tedavisinde geleneksel RT teknikleri ile karşılaştırıldığında normal dokulardaki ışınlanmış doku hacminin azaldığı gösterilmiştir (Jhaveri ve ark. 2009). Bu çalışma, tomohelikal SIB YART tekniği ile tedavi edilen lokal ileri rektum kanserli hastalarda RT ile eş zamanlı kapesitabin uygulanabileceği gösterilmiştir. PTV'nin at nalı şeklinde olduğu göz önünde bulundurulduğunda, ortada ince barsak ve mesanenin bulunması, YART’nin tercih edilme nedeni olarak bildirilmiştir.

Tey ve ark. (2017) preoperatif lokal ileri rektum kanserli hastalar için SIB YART tekniği kullanarak tedavi planlarını ters TPS’de ICRU 83’e göre oluşturduklarını bildirmişlerdir. Bu planları oluştururken haftada 5 gün, günlük 1.8 Gy’den 25 fraksiyonda toplam 45 Gy, günde 2 Gy’den 25 fraksiyonda 50 Gy, günde 2.2 Gy’den 25 fraksiyonda toplam 55 Gy dozu aynı plan üzerinden farklı üç bölgeye verdiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada KO doz sınırlamasını RTOG 0822 protokolüne göre oluşturduklarını ve

dozimetrik çalışmalar sonucu YART tedavi tekniğinde ince bağırsağın 3BKRT tekniğine göre daha iyi korunduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak tedaviye tam yanıt durumunda cerrahiye gerek olmayabileceğini bildirmişlerdir.

Brezilya ve Holanda çalışmalarında KRT sonrası takiplerde mükemmel sonuçlar elde edildiğini (Habr-Gama ve ark. 2004, Maas ve ark. 2011), YART ile artan doz miktarında daha iyi tümör kontrolü sağlandığını ve KO'ların daha iyi korunduğunu, tedavi sonrası tam yanıt alınan hastalarda cerrahi tedaviye gerek kalmayabileceğini bildirmişlerdir.

Lin ve ark. (2017) çalışmasında farklı pozisyonlarda Tomo, Vmat ve YART'de yapılan planlar dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. PTV için HI ve CI değerleri her üç teknik için kıyaslanarak KO'ların aldığı dozlar ve bu dozların hangi hacimlerde olması gerektiği belirtilmiştir. Lin ve ark bu çalışmasında sırt üstü pozisyonda tomoterapi cihazının TPS'de tedavi planı yapılan hastaların PTV sarmalaması için $CI = 0.89 \pm 0.05$ ve $HI = 1.04 \pm 0.02$ olduğunu belirtmişlerdir.

Bae ve ark. (2017) preoperatif lokal ileri rektum kanseri tedavisinde 3BKRT ile SIB YART tekniklerini karşılaştırmışlardır. YART tekniği normal doku toksisitelerini azaltmak için birçok kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup rektum kanseri tedavisinde de kullanılabileceğini bildirmişlerdir. SIB-YART ile tedavi edilen hastalarda 3BKRT ile tedavi edilen hastalara kıyasla benzer veya azalmış tedavi toksisiteleri olduğunu bildirmişlerdir. KO'dan mesane ve ince barsak V_{15} ve V_{45} karşılaştırmışlardır. İnce barsak V_{45} 'i SIB-YART grubunda anlamlı derecede daha küçük olmasına rağmen, ince barsağın V_{15} 'leri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada SIB YART tekniğinde 50 Gy'lik doz 25 fraksiyonda verilmiştir. Bu çalışmada ince barsak için ortalama doz 24.7 Gy, $V_{15} = 223 \text{ cm}^3$ ve $V_{45} = 8.5 \text{ cm}^3$ olarak bildirilmiş, mesane için ortalama doz 33.6 Gy, $V_{15} = 140 \text{ cm}^3$ ve $V_{45} = 15.6 \text{ cm}^3$ olarak bildirilmiştir.

Yamashita ve ark. (2017) retrospektif çalışmasında rektal kanserlerin preoperatif KRT'sinde 25 fraksiyonda 45 Gy / 55 Gy SIB-VMAT ile konvansiyonel RT karşılaştırılmıştır. Pelvik bölgedeki kanserler için ameliyat öncesi veya sonrası RT uygulamalarında gelişmeler devam etmektedir (NCCN 2017). Pek çok randomize çalışma, rektum kanserinde preoperatif RT'ye KT eklemenin tedavi etkinliğini artırdığını göstermiştir (Gerard ve ark.2006). RT'ye KT eklemenin avantajları; KT'nin RT duyarlılığında bir artışa neden olması ve mikroskopik uzak metastazları ortadan

kaldırarak sistemik hastalığın daha iyi kontrol altına alınmasını sağlamasıdır. Ek olarak neoadjuvan KRT uygulanan hastalarda sfinkter fonksiyonları korunabilmekte ve / veya patolojik tam yanıt oranlarında artış sağlanabilmektedir. GKRT/IGRT tekniği kullanıldığında sağlam dokular daha iyi korunabilmekte, toplam tümör hacmine eşzamanlı entegre radyasyon (SIB) vermek mümkün olabilmektedir (Picardi ve ark. 2017). Yapılan çalışmalarda tümör yanıtı, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım süresi gibi faktörlerde anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Ancak YART ve SIB YART tekniklerinde CTV ve PTV marjlarının düşük olması sebebiyle mesane ve ince barsağın ışınlanan hacminin düşürülerek yan etkilerin azaltılabileceği belirtilmiştir.

Gevaert ve ark. (2012) DVH'daki birkaç parametrenin farklı sistemler arasındaki karşılaştırmalarını yapmak için TPS'ni kullandıklarını, PTV için ortalama hedef dozu ve hedef hacim için % 95 doz sarmalamalarını analiz ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada HybridArc, RapidArc ve HT TPS'leri kullanılarak SIB YART planlar oluşturulmuş ve değerlendirilmiştir. Ayrıca KO'lar mesane ve ince barsak için de karşılaştırmalar yapılmış, mesane için ortalama dozlar arasında belirgin bir fark olmazken, ince barsak V₁₅ ortalama dozları arasında HT'nin belirgin bir doz düşüşü sağladığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada HT PTV_{55.2} % 95 doz sarmalamaları % 99.6 olarak bildirilmiştir.

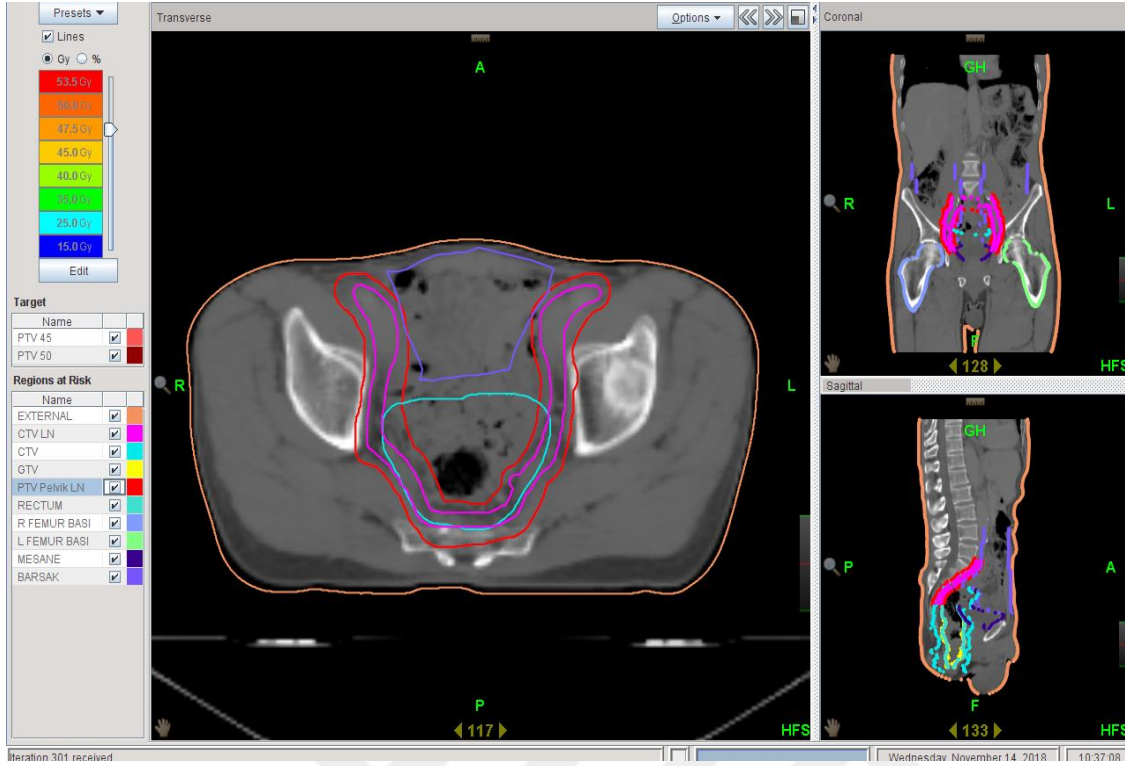
Lupattelli ve ark. (2017) lokal ileri rektum kanserli hastalara YART ve SIB YART tekniklerinin tedavi doz planlarını hazırlamış, kapesitabin ile eşzamanlı olarak uygulamışlardır. Bu çalışmada RT dozları ile tümör yanıtı arasında bir ilişki olduğu, RT'de fraksiyon dozunu artırarak lokal ileri rektum kanserinde tedavi sonuçlarının iyileştirilebileceği belirtilmiştir. Yoğunlaştırılmış bir RT programı olan SIB YART ve eşzamanlı kapesitabin uygulaması ile organ koruyucu cerrahi oranlarında artış sağlanabileceği bildirilmiştir.

3. MATERYAL ve METOT

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında lokal ileri rektum kanseri tanısı alarak başvuran ve KRT uygulanan 42 hasta yaş, cinsiyet, tümör evresi, histopatolojik inceleme, PTV'lerin % 95 doz sarmalaması, CI, HI ve KO'ların tolerans dozları açısından retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı 59.6 (25 – 85) olup 22'si erkek, 20'si kadın hastalardı. Çalışmamıza lokal ileri rektum kanserli T3/T4 ve/veya lenf nodu pozitifliği olan hastalar dahil edildi. Bu hastalara eksternal radyoterapi (ERT) uygulama kararı alınmasının ardından tedavi için gerekli olan hazırlıklar yapıldı.

ERT; tüm hastalara tomoterapi cihazında 6 MV foton enerjisi kullanılarak günlük 1.8 Gy fraksiyon dozu ile günde tek fraksiyon, haftada 5 fraksiyon olacak şekilde 45 Gy 25 fraksiyonda uygulandıktan sonra tümör yatağına 5.4 Gy, günlük 1.8 Gy fraksiyon dozu ile günde tek fraksiyon toplamda 3 fraksiyon ek doz uygulandı. Böylece uygulanan toplam doz 50.4 Gy'e tamamlanmış oldu. Tedavi öncesi Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile 3 mm aralıklı aksiyel kesit taraması yapılarak kesitler üzerinde hedef hacim, femur başları, ince barsak ve mesane belirlendi. Normal doku tolerans dozları dikkate alınıp tomohelikal YART tekniği kullanılarak tedavi planları hazırlandıktan sonra hastalar tedaviye alındı. Retrospektif olarak bu çalışmaya dahil edilen 42 hastanın var olan konvansiyonel YART planlarına ek olarak tomoterapi cihazının TPS'nin tomohelikal YART özelliği kullanılarak SIB YART planları hazırlandı. SIB YART planları oluşturulurken toplamda 45 Gy ve 50 Gy doz alacak şekilde iki hedef hacim belirlendi. Bu iki hedef hacim SIB YART tekniği kullanılarak günlük farklı iki alana farklı iki doz tek fraksiyonda ve toplamda 25 fraksiyon olacak şekilde hazırlandı. HT cihazının TPS'nde konvansiyonel YART planları hazırlanırken PTV₄₅ için 42 plan, PTV_{50.4} için 42 plan ve SIB YART için 42 plan toplamda 126 plan hazırlandı. ERT doz planlamalarının amacı; hedef hacme homojen olarak maksimum dozu vermek, aynı zamanda KO'ları maksimum düzeyde korumaktır. Tedavi edilecek hedef hacimlerin ve korunacak KO'ların TPS'de görüntüsü (Şekil 3.1.)'de verilmiştir. HT cihazının TPS'nde bulunan tomohelikal YART özelliği kullanılarak tamamlanan bu planlar birleştirilerek toplam doz dağılımı renklendirme yöntemiyle ve grafiksel olarak gösterildi.



Şekil 3.1. Rektum kanserinde RT alanları

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bu çalışmada kullanılan Bilgisayarlı tomografi (BT), konturlama istasyonu, tedavi planlama sistemi (TPS) ve HT cihazı gibi ekipmanlar mevcuttur.

3.1. Bilgisayarlı Tomografi

Hastanın tedavi kararı alındıktan sonra tedavi edilecek bölgeyi görüntülemek için çeşitli ekipmanlar kullanılarak hastaya uygun pozisyon verilmesinin ardından radyoterapi planlaması için BT'si çekilir. Hastaya tedavi pozisyonu verilirken hastanın hareket etmeyeceği rahat bir pozisyon tercih edilmelidir. Tedavi esnasında hastanın olabildikçe hareketsiz olması önemlidir. Tedavi görüntüleri elde edilirken Toshiba marka Activion model ve 1AA1012624/TAEK11106 seri numaralı BT cihazı kullanıldı. Kesit aralığı 3mm olacak şekilde görüntüleme yapıldı. BT'deki görüntüler mim konturlama istasyonuna aktarıldı.

3.2. Mim Konturlama İstasyonu

Mim konturlama (version 6.4) istasyonuna aktarılan BT görüntüleri üzerinde Radyasyon Onkoloğu tarafından hedef hacim ve kritik organlar belirlendi. Tedavi için

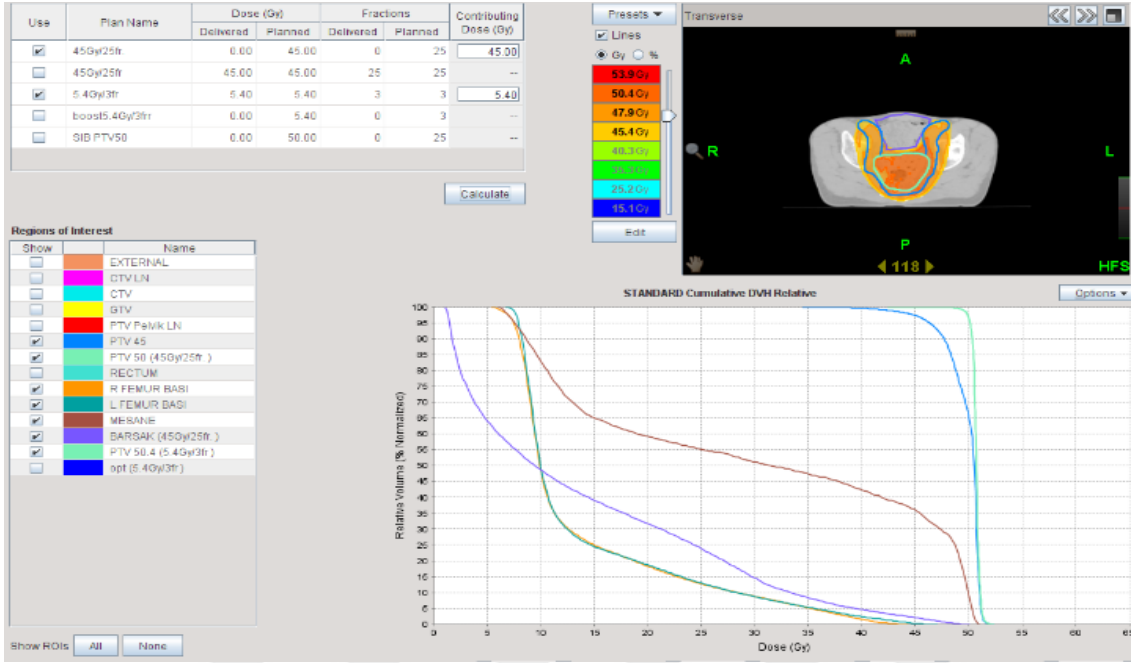
çekilen BT, MRG ve PET –CT ile füzyon yapıldı. Tedavi planlama amaçlı çekilen BT, daha önce çekilen eski bir BT ile karşılaştırılarak hastalık boyutunda herhangi bir farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Çizimleri tamamlanan hastanın BT görüntüleri ve Radyasyon Onkoloğu tarafından belirlenen hedef volümler tedavi planlama sistemine aktarıldı.

3.3. Tedavi Planlama Sistemi (TPS)

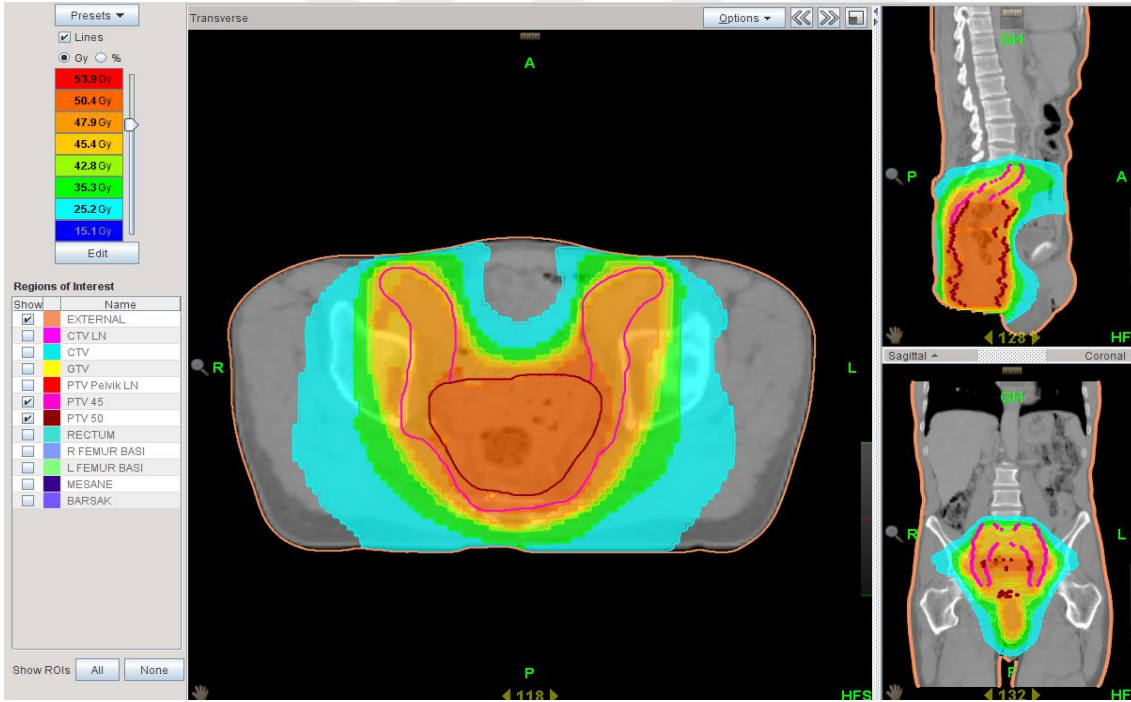
Tedavi planlama sistemi (TPS), çeşitli tekniklerde hasta doz planlaması yapabilen bir bilgisayar programıdır. Tomoterapi için tedavi planlama sistemi oluşturulurken tamamen ters planlama fikrinden faydalanılmaktadır (Holmes ve ark. 1995, Brahme 1988). Ters TPS’de demet sayısı ve ışının verileceği açılar tanımlanmamıştır. Ancak kullanıcı tarafından sarmal sıklığı (pitch, P), alan genişliği (field width, FW) ve Modülasyon Faktörü (Modulation Factor-MF) gibi doz verme yöntemini belirleyen parametreler tanımlanır. P ve FW değerleri optimizasyona başlamadan önce sisteme tanımlanmalıdır. HT cihazının TPD’de doz hesaplama algoritması olarak convolution/superpozisyon (C/S) kullanılmaktadır. TPS’ne tanımlanan yoğunluk tablolarına göre C/S algoritması otomatik olarak belirlenir, bu yapıların yoğunluklarına göre tanımlamasını yapar. TPS doz hesaplaması yaparken yapılan bu tanımlamalar algoritma tarafından otomatik olarak kullanılır. PTV ve KO’lar için istenilen doz şeması sisteme girilir, TPS’ ki yazılım bunun için gerekli ışın demet dizilişlerini, sayısını ve hesaplamalarını yapar.

HT TPS (version 5.1.1.6) ticari firmanın hasta doz planlarının yapılması için ürettiği bu sistem oldukça kullanışlı bir ara yüze sahiptir. Tedavi planı optimizasyon işlemi, geleneksel lineer hızlandırıcıları işleten bilgisayarlı tedavi planlama sistemlerinde kullanılanlarla benzerdir. Plan değerlendirilmesinde DVH kullanılır. Bu sistemlerde DVH hastanın tedavi edilecek olan hedef hacimlerinin ve korunması gereken kritik organlarının alacağı dozları bir grafik üzerinde gösterilmesi şeklindedir. DVH’da gösterilen sonuçlara göre kritik organların tolerans değerleri veya bu değerlere verilen önemlilik sayı değerleri değiştirilerek istenilen sonuç elde edinilmeye çalışılır. Konvansiyonel YART tedavi planı için, DVH’larının grafiksel görüntüsü (şekil 3.3.1)’de, renklendirme yöntemi ile ilgili görüntüsü (şekil 3.3.2)’de ve bu görüntülere ait sayısal veriler (şekil 3.3.3.)’te gösterilmiştir. SIB YART tedavi planı için, DVH görüntüsü (Şekil 3.3.4.)’te, renklendirme yöntemi ile ilgili görüntüsü (Şekil 3.3.5.)’te ve bu görüntülere ait sayısal veriler (Şekil 3.3.6.)’da verilmiştir.

3. MATERYAL ve METOT



Şekil 3.3.1. Konvansiyonel YART tedavi planı doz volum histogramı (DVH)

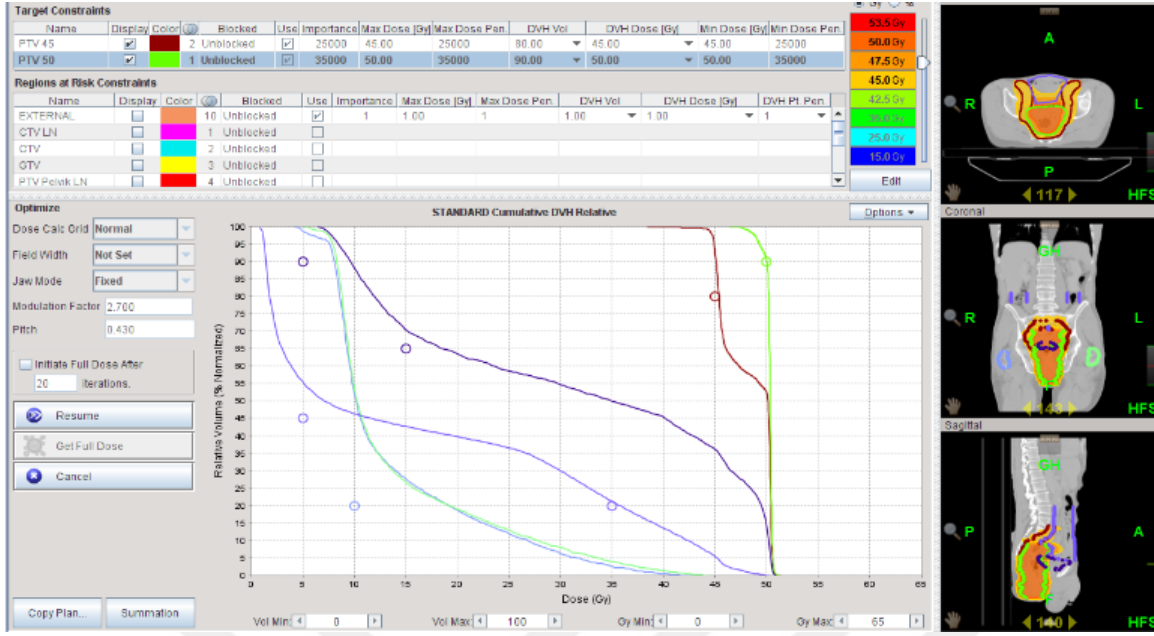


Şekil 3.3.2. Konvansiyonel YART tedavi planının renklendirme yöntemi ile doz dağılımı

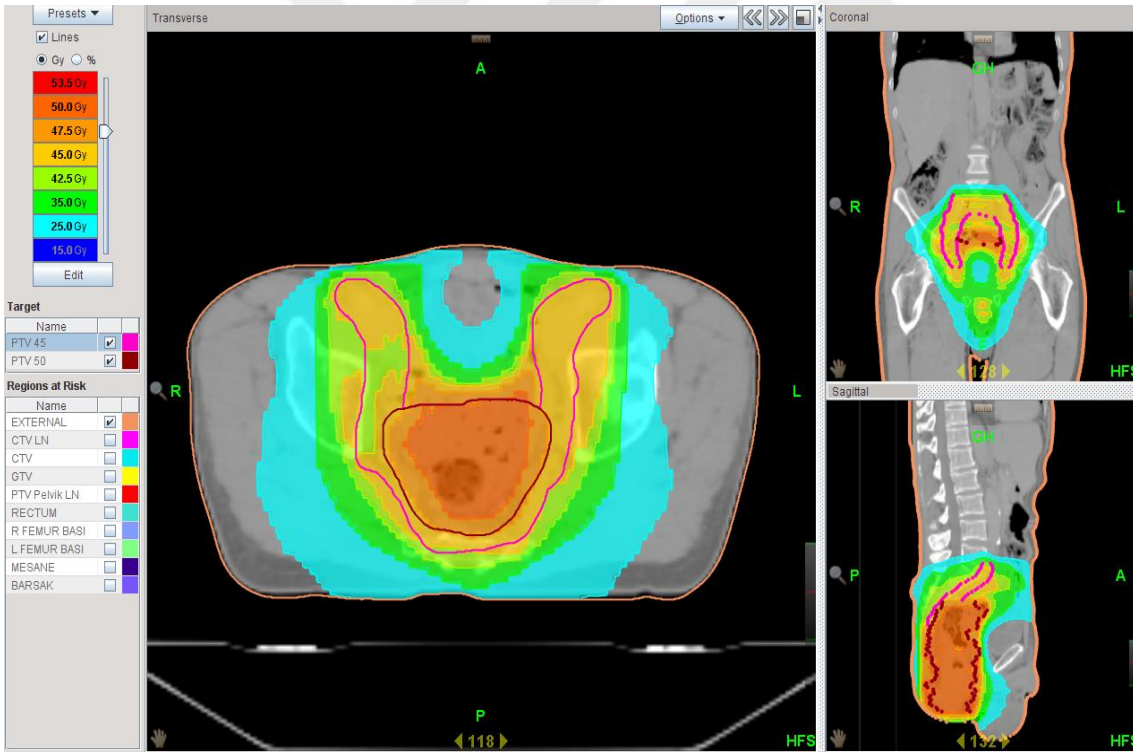
ROIs	Plans	Max Dose [Gy]	Min Dose [Gy]	Median Dose [Gy]	Average Dose [Gy]	Standard Deviation of Dose [Gy]	Physical Volume [cm ³]
EXTERNAL	45Gy/25f	49.64	0.05	4.33	11.27	13.94	30,641.66
	5.4Gy/3f	5.65	0.00	0.16	0.96	1.37	
	Summation	52.45	0.05	4.58	12.23	15.20	
CTV LN	45Gy/25f	48.16	41.93	45.42	45.46	0.76	228.61
	5.4Gy/3f	5.64	0.31	3.92	3.75	1.49	
	Summation	51.59	42.25	49.40	49.22	1.43	
CTV	45Gy/25f	47.08	37.83	45.29	45.29	0.33	701.18
	5.4Gy/3f	5.64	4.12	5.42	5.40	0.11	
	Summation	52.35	42.43	50.71	50.69	0.39	
GTV	45Gy/25f	46.18	44.82	45.27	45.29	0.16	104.61
	5.4Gy/3f	5.51	5.23	5.43	5.43	0.04	
	Summation	51.62	50.14	50.70	50.72	0.17	
PTV Pelvik LN	45Gy/25f	48.16	34.18	45.31	45.16	1.15	602.45
	5.4Gy/3f	5.65	0.24	3.82	3.66	1.56	
	Summation	52.01	34.43	49.24	48.83	2.13	
PTV 45	45Gy/25f	48.16	34.18	45.30	45.23	0.85	1,210.99
	5.4Gy/3f	5.65	0.24	5.37	4.54	1.40	
	Summation	52.35	34.43	50.51	49.76	1.79	
PTV 50 (45Gy/25f.)	45Gy/25f	47.08	37.83	45.29	45.29	0.33	701.18
	5.4Gy/3f	5.64	4.12	5.42	5.40	0.11	
	Summation	52.35	42.43	50.71	50.69	0.39	
RECTUM	45Gy/25f	46.33	44.61	45.28	45.29	0.19	153.82
	5.4Gy/3f	5.53	5.19	5.42	5.42	0.04	
	Summation	51.85	49.90	50.70	50.71	0.21	
R FEMUR BASI	45Gy/25f	41.49	5.10	9.19	12.90	8.10	234.67
	5.4Gy/3f	3.10	0.27	0.75	0.92	0.48	
	Summation	44.32	5.38	9.89	13.82	8.55	
L FEMUR BASI	45Gy/25f	44.86	6.20	9.23	13.11	8.31	242.44
	5.4Gy/3f	2.77	0.30	0.75	0.89	0.42	
	Summation	47.07	6.67	9.97	14.00	8.71	
MESANE	45Gy/25f	46.32	4.74	28.59	26.92	15.95	121.99
	5.4Gy/3f	5.41	1.25	2.70	3.09	1.31	
	Summation	50.94	5.99	31.43	30.02	17.17	
BARSAK (45Gy/25f.)	45Gy/25f	46.78	0.94	8.87	13.55	12.11	1,774.89
	5.4Gy/3f	5.23	0.05	0.16	0.72	0.97	
	Summation	50.10	0.99	9.42	14.27	12.80	
PTV 50.4 (5.4Gy/3f)	45Gy/25f	47.08	37.83	45.29	45.29	0.33	701.18
	5.4Gy/3f	5.64	4.12	5.42	5.40	0.11	
	Summation	52.35	42.43	50.71	50.69	0.39	
opt (5.4Gy/3f)	45Gy/25f	44.45	4.40	20.24	20.31	8.83	578.60
	5.4Gy/3f	5.04	0.12	1.17	1.28	0.90	
	Summation	48.68	4.53	21.65	21.59	9.22	

Şekil 3.3.3. Konvansiyonel YART tedavî planının sayısal verileri

3. MATERYAL ve METOT



Şekil 3.3.4. SIB YART tedavi planının DVH



Şekil 3.3.5. SIB YART tedavi planının renklendirme yöntemi ile doz dağılımı

PTV 45

☒

PTV 50

☒

Regions at Risk

Name

Display

Color

EXTERNAL

☐

CTV LN

☐

CTV

☐

GTV

☐

PTV Pelvik LN

☐

RECTUM

☐

R FEMUR BASI

☒

Finalize

Dose Calc Grid

Normal

Final Dose

Final Accept

Generate Plan Report

Target Constraints and Statistics

Name	Blocked	Use?	Importance	Overlap Priority	Max Dose Constr. [Gy]	Max Dose Pen.	DVH Val [%]	DVH Dose [Gy]	Min Dose Constr. [Gy]	Min Dose Pen.	Max Dose [Gy]	Min Dose [Gy]	Median Dose [Gy]	Avg Dose [Gy]	StdDev Dose [Gy]	Physical Val [Gy]
PTV45	None	yes	25,000	2	45.00	25,000	80.00	45.00	45.00	25,000	51.53	39.71	49.66	48.07	2.42	1,210.99
PTV50	None	yes	25,000	1	50.00	25,000	80.00	50.00	50.00	25,000	51.53	45.26	50.22	50.03	0.68	701.18

Regions at Risk Constraints and Statistics

Name	Blocked	Use?	Importance	Overlap Priority	Max Dose Constr. [Gy]	Max Dose Pen.	DVH Val [%]	DVH Dose [Gy]	DVH Pt. Pen.	Max Dose [Gy]	Min Dose [Gy]	Median Dose [Gy]	Avg Dose [Gy]	StdDev Dose [Gy]	Physical Val [Gy]
EXTERNAL	None	yes	1	10	1.00	1	1.00	1.00	1	51.53	0.07	5.25	12.43	15.07	30,641.66
CTV LN		no								50.84	43.57	45.53	45.95	1.26	228.61
CTV		no								51.53	45.26	50.22	50.03	0.68	701.18
GTV		no								51.08	49.57	50.24	50.25	0.17	104.61
PTV Pelvik LN		no								50.88	39.71	45.44	45.92	1.56	602.45
RECTUM		no								51.16	49.39	50.23	50.23	0.20	153.82
R FEMUR BASI	None	yes	1,000	6	45.00	2,000	20.00	10.00	2,000	42.96	5.13	9.34	13.21	8.40	234.67
L FEMUR BASI	None	yes	1,000	7	45.00	2,000	20.00	10.00	2,000	44.20	6.21	9.41	13.28	8.29	242.44
MESANE	None	yes	5,000	8	50.00	5,000	90.00	5.00	5,000	50.66	5.93	32.56	30.37	16.27	121.99
							65.00	15.00	5,000						
BARSAK	None	yes	10,000	9	50.00	10,000	45.00	5.00	10,000	50.32	1.05	12.49	18.37	15.35	1,774.89
							20.00	35.00	5,000						

Şekil 3.3.6. SIB YART tedavi planının sayısal verileri

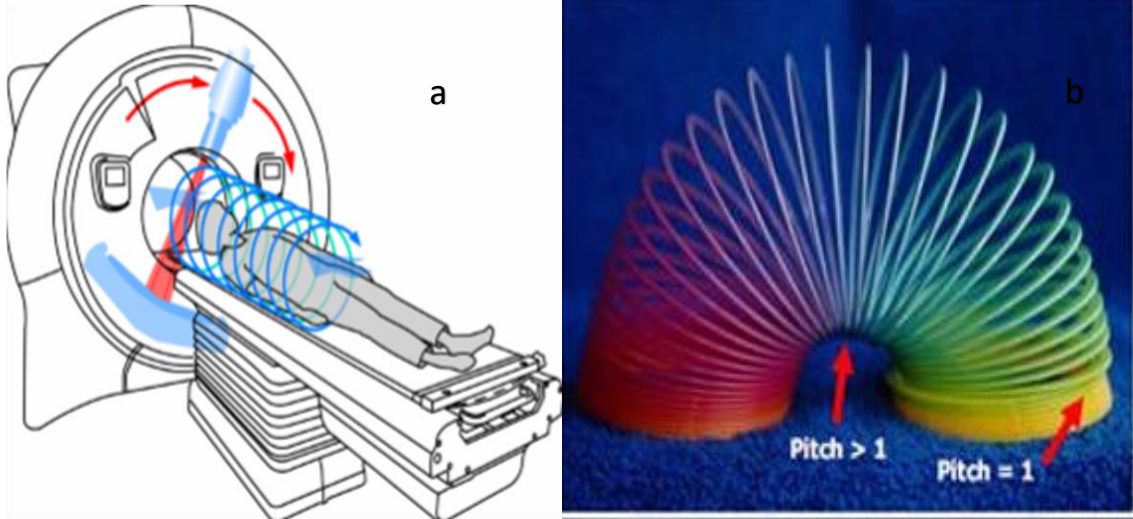
Planlamada ilk sayfada kullanılacak olan altı adet buton bulunmaktadır. Bu butonlardan tomohelikal YART doz planı yapıldığında beş tanesi aktif hale gelmektedir. Tomodirect YART özelliği kullanılırsa altı buton da aktif halde bulunmaktadır.

Konturlama (Contouring): İlk butonda Doktor tarafından BT üzerine çizilen anatomik yapılar ve medikal fizik uzmanının eklemek istediği ek çizimler veya çıkarmak istediği yapılar görülebilir. Bazı organları (Eksternal, akciğer, beyin) otomatik olarak konturlama özelliğine sahiptir. Bu bölümde radyasyon onkoloğu tarafından konturlanmamış yumuşak doku veya kemik dokusu varsa bu yapıların gereksiz doz almasını engellemek adına medikal fizik uzmanı tarafından yeni kontur çizilebilir. Radyasyon onkoloğu PTV veya KO'lar üzerinde yapacağı küçük değişiklikleri konturlama istasyonu mim'e dönmeden bu bölümde yapabilir.

İlgili Organlar (Rols): İkinci buton ise PTV'lerin KO'lardan ayrıldığı bölümdür. Burada eğer birden fazla PTV varsa en yüksek doza çıkılacak PTV'ye en küçük numara verilir. PTV'ler belirlenirken içeride kalan PTV numarası küçük seçilir böylece hedef hacme istenilen doz verilerek homojen doz dağılımını sağlanmış olur. Numaralandırma doğru yapılmaz ise iki sonuç karşımıza çıkar; birincisi TPS doz dağılımı yaparken belirlemiş olduğumuz hedef hacme doğru dozu veremeyebilir, ikincisi ise TPS hata verip hiç işlem yapmayabilir. PTV'lerde olduğu gibi KO'larda da numaralandırma sırası önemlidir.

KO'larda çakışan veya içeride kalan organ en küçük numara ile numaralandırılır. Eğer numaralandırma doğru yapılmamış ise TPS doz dağılımını yapar ancak içeride kalan küçük organların dozları dşrlmek istenildiğinde dşrlemeyebilir. Doğru plan yapılabilmesi için numaralandırmaya dikkat edilmesi gerekir. Hedef hacim ve kritik organlar için bir çakışma veya i ie girme durumu yok ise numaralandırma kişiden kişiye değişebilir. Her iki durumda da eksternal (dış hat veya cilt) en yüksek numara olarak seçilmelidir.

Plan Ayarları (Plan Settings): Bu butonda tedavi için çekilen BT görüntüleri üzerindeki işaretleyicilere kırmızı lazerler sağ, sol ve orta hatta yerleştirilir. Hasta tedaviye alınırken belirlenen bu lazerlere göre alınır. Hasta set-up'ında bu lazerler doğru oturtulamaz ise cihaz hata verir ve tedaviye geçilemez. Bazı zel durumlarda yeşil lazerlerin maksimum 1.5 cm kadar X ve Z boyutunda yeri değiştirilebilir. Lazer konumu belirlendikten sonra tedavi için gerekli olan diğer değerler belirlenir. Bu değerler P, FW, yoğunluk tablosu, tomohelikal YART ve tomodirect YART şeklindedir. Tomohelikal YART tedavi planı seçilirse FW, P ve yoğunluk tablosu seçilir. FW; makine izomerkezindeki tedavi alanının boylamsal (longitudinal) kalınlığı olarak tanımlanır (TPS versiyon 4.2.x.115-6). TPS'nin bu bölümde 1.048 cm, 2.512 cm ve 5.048 cm gibi üç farklı seçeneği mevcuttur. Büyük FW değeri kısa süreli ışınlamaya olanak sağlarken, küçük FW değeri daha uzun ışınlanma süresine sebep olur. TPS'de ışın düzenlemesini yapan bir diğer faktör P'dir. P; birim gantri rotasyonuna boylamsal (longitudinal) yönde ki masa yer değiştirme hareketinin, FW 'ye oranı olarak tanımlanır (TPS versiyon 4.2.x.115-6). Doz dalgalanmaları oluşmaması için gantri rotasyonları arasında ($P < 1$) olmalıdır. Cihaz kitapçığında, seçilen FW' nin 0.1 katının P değeri olarak alınması önerilmiştir (TPS versiyon 4.2.x.115-6). Kissick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu doz dalgalanmalarının en az olduğu P değerlerini belirlenmiştir ve bu değerler formülüze edilmiştir. Doz dalgalanmalarını en aza indirmek için kullanılan P formülü ($P = 0.860/n$) şeklinde ifade edilmiştir. Burada 'n' tam sayıdır. Helikal YART ve P parametresi görsel olarak (şekil 3.3.7.)'de verilmiştir.



Şekil 3.3.7. Tomohelikal YART (a) ve pitch (b)

Eğer tomodirect YART doz planlama özelliği seçilirse tomohelikal YART özelliğinde sözü geçen bütün özellikler tomdirect YART için de geçerli olup, farklı olarak beam angles sekmesi aktif hale gelir. Çalışmamızdaki 42 hastanın hem konvansiyonel hem de SIB doz planları tomohelikal YART kullanılarak yapılmıştır.

Işın Açıları (Beam Angles): Işın açılarının belirlendiği bölümdür. Tomoterapi cihazı dönerek (sarmal) tedavinin yanında durarak da ışınlama yapabilmektedir. Tomoterapinin dönerek yaptığı tedavi tomohelikal YART, durarak yaptığı tedavi tomodirect YART'dir. Tomoterapinin hangi açılarda durup ışınlama yapacağı bu bölümde belirlenir.

Optimization: TPS'nde hedef hacim, KO'lar, grafiksel doz dağılımları, BT üzerinde renklendirme, yüzdelik oranları, nokta dozları, maksimum dozlar, minimum dozlar, ortalama dozlar gibi pek çok hesaplama tekniği ve görseller bu bölümde yer almaktadır. Ayrıca yazılımın sunduğu diğer bir özellik, kritik organların kısmen ya da tamamen korumasına imkan sağlamaktadır. Kısmen bloklanan yapılar gelen ışın demetinin çıkış dozunu alırken tam bloklanan yapılar ise gelen demetin giriş ve çıkış dozuna maruz kalmamaktadır. Bu koruma işlemini yapmak için kritik yapının önündeki kutucuğa sağ tıklamak yeterli olmaktadır. Aynı zamanda hedef yapıya verilmek istenen doz miktarı ve kaç fraksiyonda verileceği bilgileri bu bölümde yer almaktadır. PTV ve KO tolerans değerleri, her yapı için belirlenen önem sayısı ve doz penaltıları gibi önemli veriler girilmektedir. Ayrıca MF değeri bu bölümde belirlenmektedir. MF değeri yaprakların

açık kalma süresini sınırlayarak ışın düzenlemesi yapmaktadır. TPS ilk açıldığında MF = 2 değeri ile başlamakta olup kullanıcının tercihiine göre bu değeri azaltılıp artırılabilir. MF değeri 2'den küçük olduğu durumlarda tedavi süresi kısalmakta, MF değeri 2'den büyük olduğu durumda ise tedavi süresi uzamaktadır. Arttırılan MF değeri, planlamayı yapan kişiye demetçiklerin ağırlıklarını değiştirebilmesi için daha çok olanak sağlayabilir (Tomotherapy Guide Version 4.2.x.78,82-3). MF değeri artması ile ÇYK'lerin açık kalma süreleri artacağından tedavi süresi buna bağlı olarak artmaktadır. MF değeri kullanıcıdan kullanıcıya değişiklik gösterebilmektedir. Hedef hacme radyasyon onkoloğunun belirlediği doz homojen bir şekilde dağıtılıp, KO'lar protokollerde belirtilen limitlere çekildikten sonra fizik doz planı son aşamaya geçmiş olmaktadır.

Fraksiyonasyon (Fractionation): Bu bölümde ise tamamlanan doz planının kaç fraksiyon olduğu, fraksiyon başına ne kadar doz verildiği ve günlük bir fraksiyon uygularken ne kadar sürede tamamlandığı bir tablo halinde gösterilir. Planı yapan medikal fizik uzmanı bu tabloyu değerlendirerek uygunluğuna karar verirse final doz deyip TPS algoritmasının tedavi planına son şekli verilmiş olur. Bu işlemler bittikten sonra tedavi planının son hali plandan sorumlu olan hekimin onayına sunulur. Hekim doz volum histogram (DVH) modu ile hedef hacim ve KO dozlarını değerlendirir uygunluğuna karar verirse kendi şifresi ile onaylar. Böylece hasta planı tamamlanmış olur ve hastanın planı tedavi cihazı olan tomoterapiye aktarılır.

3.4. Helikal Tomoterapi

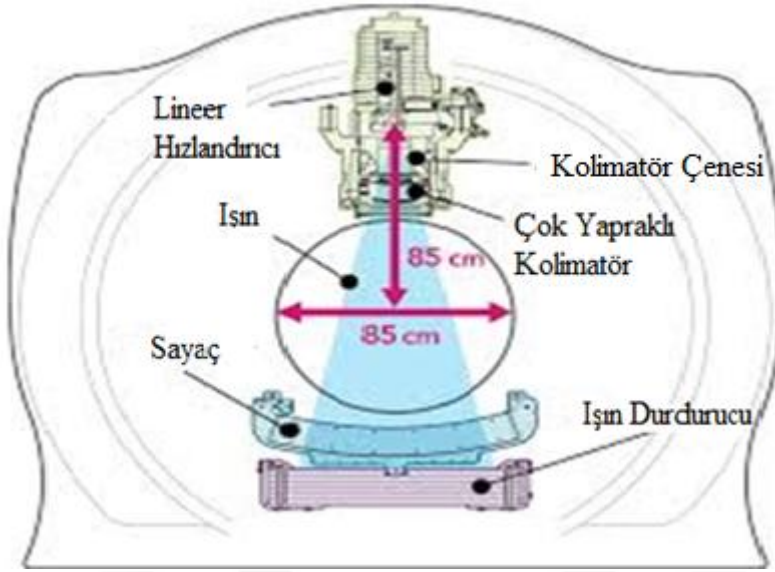
Tomoterapi sözcük anlamı olarak kesit tedavisi anlamına gelir (Mackie ve ark. 1993). Tomoterapi, bilgisayar tomografi mantığıyla çalışan, kendine özgü tasarımı olan (Mackie 2006) lineer hızlandırıcısı, magnetronu, kontrol bilgisayarı, yüksek voltaj kaynağı, dedektörleri ve ışın durdurucu sistemleri ile bir halka gantri üzerinde bulunduran tedavi ışınının ÇYK ile şekillendirildiği ve görüntü kılavuzluğunda yoğunluk ayarlı radyoterapi (GK-YART) yapabilen bir RT cihazıdır. Tomoterapi cihazı ve tedavi odasının genel görüntüsü (Şekil 3.4.1.)'de verilmiştir.



Şekil 3.4.1. Tomoterapi cihazı ve tedavi odası

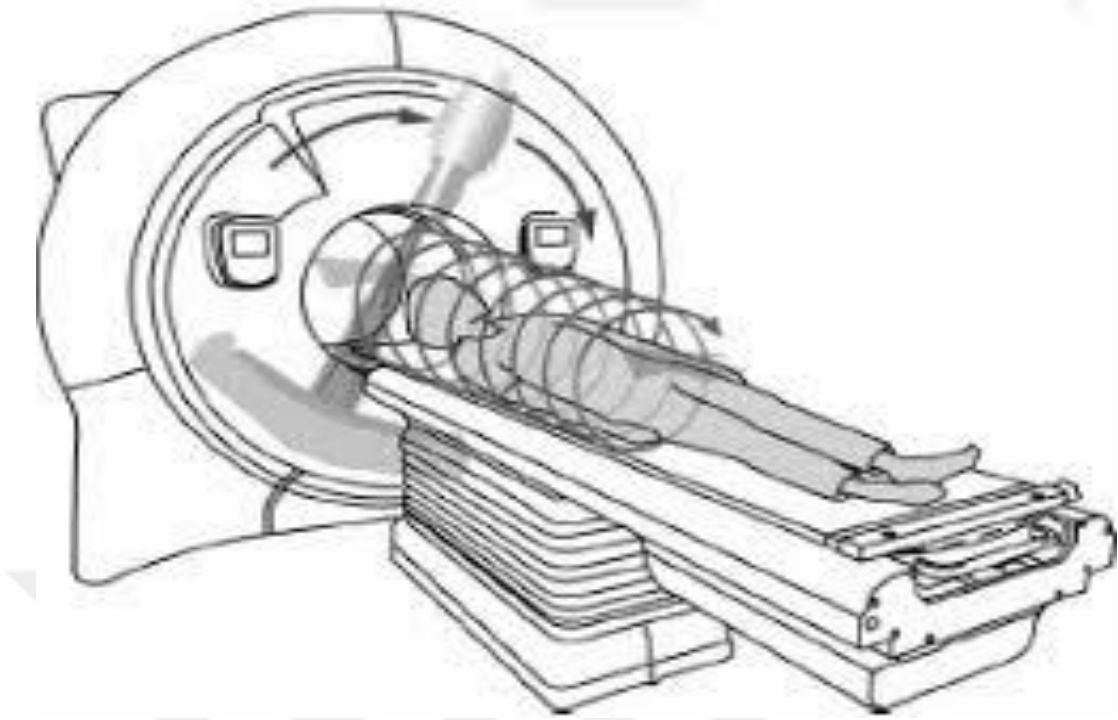
HT’de doz, birçok demetçik (beamlet) ile hedef hacmin ışınlanmasını sağlayan ikili ÇYK kullanımıyla sarmal bir şekilde yapılarak verilir. Bu düşünce geleneksel lineer hızlandırıcılar ile uygulanan klasik YART teknikleriyle karşılaştırıldığında daha hassas doz verilmesine katkıda bulunur (Sheng ve ark. 2006). KO dozlarının tolerans sınırlar içerisinde kalmasına ve hedef hacme maksimum doz verilmesine imkan sağlamış olur.

Gantri dönerek hareket ettiği esnada cihaz tedavi masasının da gantriye doğru hareket etmesiyle tedavi edilmesi gereken alan ışınlanmış olur. Cihaz 40 cm yatay (lateral) ve 160 cm boylamsal (longitudinal) olmak üzere 40x160 cm² bir alanı hiç duraksamadan tedavi edebilir. Bunu yaparken yan yana farklı alanlar açmadığından alan çakışması olmadan, sıcak veya soğuk doz bölgesi oluşturmada tedavi dozunu verebilmektedir. Tek seferde bu genişlikte bir alanı ile tedavi edebilme özelliğinin olması özellikle kraniospinal ve tüm beden ışınlaması gibi tedavi seçeneklerinde büyük avantaj sağlamaktadır. Aynı zaman da birden çok hedefi aynı anda ışınlama avantajı sağlamaktadır. HT cihazının kaynak cilt mesafesi, gantri genişliği ve bazı parçaların cihaz üzerinde yerleşimi (Şekil 3.4.2.)’deki gibidir.



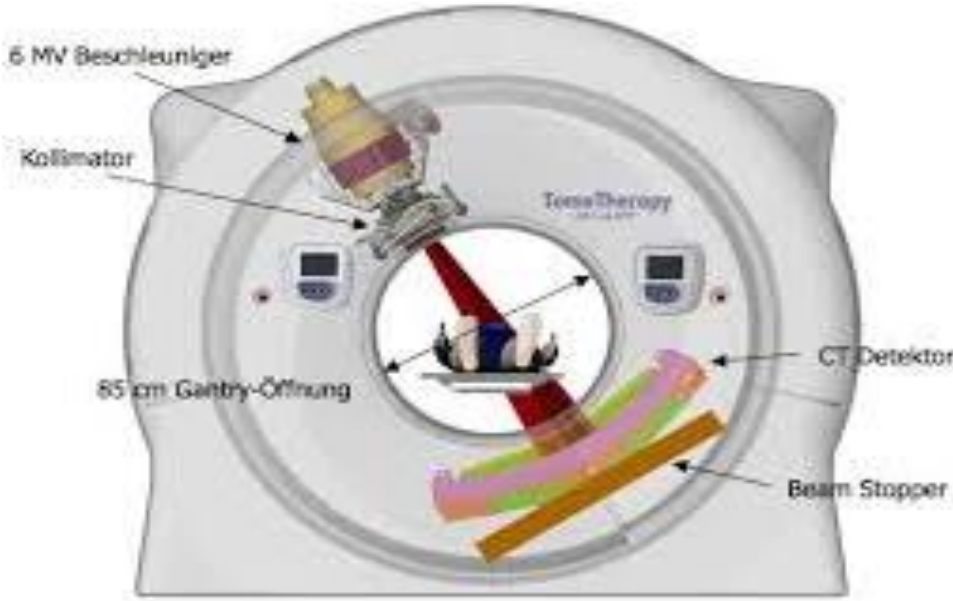
Şekil 3.4.2. Tomoterapi cihazı kaynak cilt mesafesi

Tomoterapi cihazının standart olarak kullanılan lineer hızlandırıcılardan farklılıkları vardır. Lineer hızlandırıcılarda kaynak cilt mesafesi 100 cm iken tomoterapi cihazında 85 cm'dir. Tomoterapide sadece 6 MV'lık foton enerjisi vardır. Elektron ışınlaması bulunmamaktadır. ÇYK'lerin çok hızlı hareket etmesi, sürekli olarak dönen bir gantri ve gantriye doğru hareket eden bir tedavi masasının bulunması tomohelical YART tedavi yapma imkanı sağlamaktadır. Aynı zamanda yine ÇYK'lerin hızlı hareketi, gantrinin sabit durması ve tedavi masasının sürekli hareketi ile tomodirect YART tedavi olanağı sunmaktadır. Blok, filtre veya kompensatör gibi ışın şekillendiriciler bulunmamaktadır. Gantri açısı, kolimatör veya masa açısı kavramları yoktur. Lineer hızlandırıcı cihazlarında olan alan ışı ışığı ve odimetri bulunmamaktadır. Bunların yerine alan oturtması yapmak için sanal eşmerkez tanımlanmıştır. Ayrıca düzleştirici filtre de bulunmamaktadır ki bu özellik YART tekniğini uygulamak için tasarlanan cihazlarda avantaj sağlamaktadır (Papanikolaou ve ark. 2010). Helikal (sarmal) tedavide gantri dönme yönü, hasta pozisyonu ve masa hareketinin görüntüsü (Şekil 3.4.3.)'te verilmiştir.



Şekil 3.4.3. Tomohelikal sarmal tedavi görüntüsü

HT’de birincil kolimatör ve çeneler %95 tungsten içeren bir alaşımdan yapılmıştır. Kolimatörlerin kalınlığı 22 cm civarındadır. Yapılan bazı çalışmalarda sızıntıların çok az olduğu belirlenmiştir (Lissner ve ark 2013). Alan genişliği FW 1.048 cm, 2.512 cm ve 5.048 cm gibi üç farklı seçenek sunmaktadır. Bunlardan 1.048 cm’lik ve 2.512 cm’lik alan genişlikleri Stereotaktik Radyocerrahi (SRC) tedavi imkanı vermektedir. Alan genişliği arttıkça, aynı boyuttaki tümörün tedavi süresi azalmakta, boylamsal yönde %50’lik izodoz dağılımında artış görülmektedir (Mackie 2006). Cihaz üzerinde 6 MV’lik enerjinin çıkış noktası, ÇYK, gantri genişliği, MVBT dedektörü ve ışın durdurucu parçaların dizilişi (Şekil 3.4.4.)’te verilmiştir.



Şekil 3.4.4. Tomoterapi cihazı üzerinde bazı ekipmanların yerleşimi

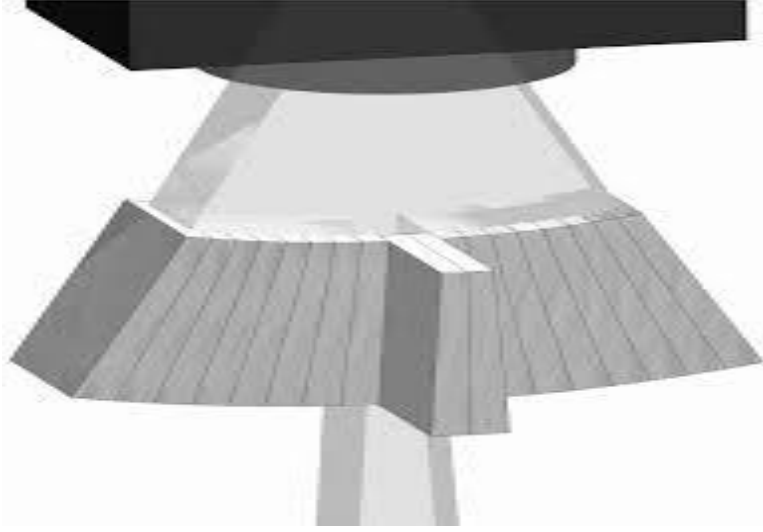
HT cihazında, gantri üzerinde 64 adet hava basıncı ile hareket ettirilen ikili (binary) ÇYK'ler mevcuttur. Bu ÇYK'lerin yaprak kalınlığı 0.625 cm yüksekliği 10 cm olan %95 tungsten malzemeden üretilmiştir. Yapraklar arasındaki sızıntı % 0.5'ten daha azdır. Bu sızıntı değeri, YART yapabilen cihazlar içindeki en düşük ÇYK sızıntı değeridir (Mackie 2006, Frenwick ve ark.2004). Yapraklar belirlenen alan genişliğini 20 msn gibi çok küçük bir sürede geçerler. Her bir yaprak TPS'nde hazırlanan doz planına göre bağımsız olarak kontrol edilir. Tedavi süresince sadece yapraklar kullanılarak ışın modülasyonu yapılmaktadır. Cihaz bir tam turda 51 farklı noktadan ışınlama yapabilmektedir. Bu da $360/51 = 7.06$ derecede bir modülasyon demektir. Bu noktalardan her biri projeksiyon olarak adlandırılmaktadır. Bir projeksiyonun başında ve sonunda tüm yapraklar kapalıdır. Her bir projeksiyonda ÇYK'lerin pozisyonları değişmektedir. Böylece homojen bir doz dağılımı sağlanmış olur. ÇYK'lerin pozisyonları (Şekil 3.4.5.), (Şekil 3.4.6.) ve (Şekil 3.4.7.)'de verilmiştir.



Şekil 3.4.5. ÇYK'lerin tam kapalı olduğu durum

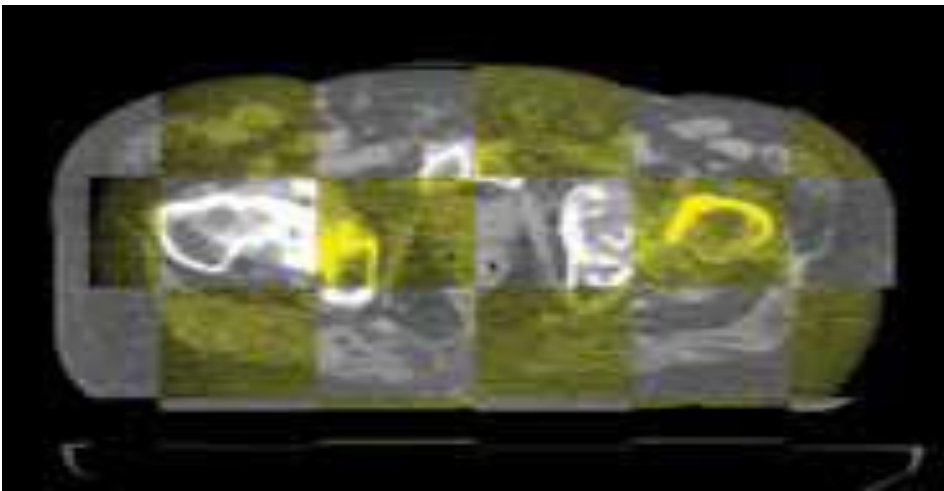


Şekil 3.4.6. Tomoterapi cihazında ÇYK açık olma durumu



Şekil 3.4.7. İkili ÇYK'lerin ışınlama esnasındaki durumu

RT, ışınlanacak olan alanın doğru bir şekilde belirlenmesi ve belirlenen alana doğru dozu verme esasına dayanmaktadır. Tomoterapi cihazında doğru alanın belirlenmesi için tedavide kullanılan ışının enerjisi düşürülerek mega voltaj bilgisayarlı tomografi (MVBT) modunda gerçek görüntü alınmaktadır. Bu işlemi yaparken cihazın enerjisi 6 MV'den 3MV'ye otomatik olarak düşmektedir. Işınlanacak olan alanın doğru tespit edilmesi doğru tedaviye olanak sağlar. Radyasyon çıkış noktasının karşısına yerleştirilmiş olan 541 adet xenon dedektör her tedavi öncesi görüntü alınarak görüntü kılavuzluğunda tedavi imkanı sağlanmış olur. Hastalar tedaviye girmeden önce bu görüntü (Şekil 3.4.8.) hergün alınarak tedavinin doğruluğu değerlendirilebilir.



Şekil 3.4.8. MVBT görüntüsü

Alınan görüntüler transvers, sagittal ve koronal düzlemde ekrana gelmektedir. Daha önce planlama için çekilen BT ile karşılaştırma yapmak için iki görüntü üst üste çakıştırılır. Böylece setup hataları en aza indirgenip her gün doğru hacmin ışınlanması sağlanmaktadır (Mackie ve ark. 1993, Mackie 2006).

3.5. Radyoterapide ICRU Raporlarının Gelişimi

RT'de karışıklığı ortadan kaldırmak için planlama ve kayıtlarda farklı merkezler arasında ortak bir dil geliştirmek amacıyla uluslararası radyasyon ölçümleri komisyonunun (International Commission on Radiation and Measurements, ICRU) belirlediği tanımlar kullanılır. ERT ve intrakaviter tedavilerde kullanılmak üzere geliştirilmiştir ve gelişen teknoloji ile değişiklikler yapılmıştır.

- 1973 ICRU 23 : Tek yönlü fotonla fantom ışınlaması
- 1976 ICRU 24 : Fotonla hasta ışınlamasında doz tanımlamaları
- 1978 ICRU 29 : Foton ve elektron ışınlamaları doz tanımlaması
- 1984 ICRU 35 : 1-50 MeV elektron dozimetrisi
- 1985 ICRU 38 : Jinekolojik brakiterapi
- 1987 ICRU 42 : Yüksek enerji foton elektron ışınlamada bilgisayar kullanımı
- 1993 ICRU 50 : Fotonla hasta ışınlamada doz tanımlamaları
- 1999 ICRU 62 : Fotonla hasta ışınlamada doz tanımlamaları
- 2004 ICRU 71 : Elektronla hasta ışınlamada doz tanımlamaları
- 2007 ICRU 78 : Protonla hasta ışınlamada doz tanımlamaları
- 2010 ICRU 83 : Fotonla YART ışınlamada doz tanımlamaları

3.5.1. ICRU 50 (1993)

- GTV : Görüntülenebilir tümör hacmi (Gross tumor volüme)
- CTV : Klinik hedef hacim (Clinical target volüme)
- PTV : Planlanan hedef hacim (Planning target volüme)
- TV : Tedavi edilen hacim (Treated volüme)
- IV : Radyasyon verilen hacim (Irradiated volüme)
- OAR : Kritik organ (Organ at risk)

3.5.2. ICRU 62 (1999)

- IM : Fizyolojik hareketler (Internal Margin)
- ITV : Klinik hedef hacim fizyolojik hareket (Internal Target Volume)
- SM : Hasta pozisyon değişikliği (Set-up margin)
- PRV : Riskli organ hareketleri (Planning organ at risk volüm)

Günümüzde ERT’de ICRU 50, 62 ve 83 jinekolojik vücut boşlukları (intrakaviter) uygulamalarda da ICRU 38 kullanımı önerilmektedir.

3.5.3. ICRU 62 Konformite İndeksi (Conformity Indeks)

$$CI = \frac{\text{Tedavi edilen hacim}}{\text{PTV Hacmi}}$$

PTV’de tedavi edilen hedef hacmin tamamen kapsanıp kapsanmadığını gösterir.

CI = 1 uygun doz dağılımı

CI > 1 sağlam doku doz almaktadır

CI < 1 belirlenen hedef hacim doz kaçırmaktadır (ICRU raporu No:62, 1999).

3.5.4. ICRU 83 Homojenite İndeksi (Homogeneity Indeks)

$$HI = \frac{D2 - D98}{DP} \times \%100$$

Formülü ile HI hesaplanır.

HI değeri sıfıra yakın olması dozun homojen dağıldığını gösterir.

D₂, seçilmiş hacmin %2’sinin aldığı dozdur.

D₉₈, seçilmiş hacmin %98’inin aldığı dozdur.

D_p, tanımlanan dozdur (ICRU raporu No:83, 2010).

3.5.5. Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) 0822

YART’de tüm hastalar için riskli pelvik lenfatikler ve tümör yatağı pelvik alana dahil edilmek zorundadır. Burada hastaların dozları iki aşamalı olarak belirlenir. Birinci aşamada ters planlama ile YART tekniği kullanılarak rektum ve risk altındaki lenfatiklere toplam 45 Gy, günlük 1.8 Gy’den, haftada beş gün, toplamda 25 gün verilir. İkinci aşama da ise tümör yatağına 2 cm marj verilip oluşturulan alana toplamda 5.4 Gy, günlük 1.8

Gy'den, üç fraksiyon ek doz verilir. Bu tedavi protokolünü uygulamak için en az 6 MV'luk enerji, durarak YART, hareket ederken YART ve ters planlama yapabilen cihazlara ihtiyaç vardır.

Bu protokolde PTV ve KO'lar için hacim doz ilişkisi şu şekilde belirlenmiştir;

PTV için:

- PTV'nin %98'lik hacminin dozun en az %90'nını alması gerekir ($\geq$ %98 of the PTV receives $\geq$ %90 of the prescribe döşe)
- PTV'nin %15'lik hacminin dozun %105'ini geçmemesi gerekir ($\leq$ %15 of the PTV receives $\geq$ %105 of the prescribe döşe)
- PTV'nin %10'luk hacminin dozun %110'unu geçmemesi gerekir ($\leq$ %10 of the PTV receives $\geq$ %110 of the prescribe döşe)

İnce Barsak (Small Bowel):

- 35 Gy doz alan hacim 230cc'yi geçmemelidir (No more than 230 cc above 35 Gy)
- 40 Gy doz alan hacim 130cc'yi geçmemelidir (No more than 130 cc above 40 Gy)
- 45 Gy doz alan hacim 90 cc'yi geçmemelidir (No more than 90 cc above 45 Gy)

Femur Başları (Femoral Heads):

- 40 Gy dozu alan femur başları %65'i geçmemelidir (No more than 65% volume above 40 Gy)
- 45 Gy dozu alan femur başları %40'ı geçmemelidir (No more than 40% volume above 45 Gy)
- 50 Gy dozu alan femur başı hacmi olmaması gerekir (No femoral head volume should receive 50 Gy)

Mesane (Bladder)

- 40 Gy dozu alan hacmin %55'i geçmemesi gerekir (No more than 55% volume above 40 Gy)
- 45 Gy dozu alan hacmin %30'u geçmemesi gerekir (No more than 30% volume above 45 Gy)
- 50 Gy dozu alan mesane hacmi olmaması gerekir (No bladder volume should receive 50 Gy)

3.6. İstatistiksel Analiz

Yapılan doz planlarında PTV'lerin % 95 doz sarmalamaları, CI ve HI değerleri ile KO tolerans dozları açısından analiz edildi. Analizler SPSS 23.0 istatistiksel yazılımı (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Elde veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. İkili gruplar oluşturulurken konvansiyonel PTV_{50.4} % 95 sarmalama ile SIB PTV₅₀ % 95 sarmalama, konvansiyonel PTV_{50.4} CI ile SIB PTV₅₀ CI ve konvansiyonel PTV_{50.4} HI ile SIB PTV₅₀ HI karşılaştırıldı. Konvansiyonel doz planında mesanenin 40 Gy, 45 Gy ve 50 Gy alan hacimleri (V₄₀, V₄₅, V₅₀) ile SIB doz planında mesanenin 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy alan hacimleri (V₄₀, V₄₅, V₅₀) karşılaştırıldı. Konvansiyonel doz planında ince bağırsağın 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy (V₃₅, V₄₀, V₄₅) alan hacimleri ile SIB doz planında ince bağırsağın 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy alan hacim (V₃₅, V₄₀, V₄₅) karşılaştırıldı. Konvansiyonel doz planında sağ femur başı ve sol femur başının 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy (V₄₀, V₄₅, V₅₀) alan hacimleri ile SIB doz planında sağ femur başı ve sol femur başının 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy alan hacimleri (V₃₅, V₄₀, V₄₅) karşılaştırıldı. Karşılaştırmalar SPSS de bulunan Wilcoxon signed ranks test ve Paired samples T test uygulanarak yapıldı. Yapılan istatistiksel analizler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Preoperatif/neoadjuvan KRT uygulanan lokal ileri rektum kanseri tanısı alan 42 hastanın konvansiyonel YART ve SIB YART doz planları tomoterapi cihazının TPS'nde bulunan tomohelikal YART özelliği kullanılarak oluşturuldu. Konvansiyonel YART doz planında pelvik lenf nodları ve tümör yatağı için 84 adet plan yapıldı. SIB YART doz planında ise, iki alan eşzamanlı olarak ışınladığı için 42 plan yapıldı. Konvansiyonel YART doz planları ile SIB YART doz planlarının PTV kapsayıcılığı incelenirken PTV 50.4 Gy ile PTV 50 Gy hedef hacmin % 95'nin aldığı doz, CI ve HI açısından karşılaştırıldı. KO tolerans dozları açısından karşılaştırmalar yapılırken her iki doz planının RTOG 0822'de belirtilen KO tolerans dozlardaki hacimler referans alındı.

4.1. Konvansiyonel PTV_{50.4} ile SIB PTV₅₀ %95 Doz Değerleri

Çizelge 4.1.1. PTV'lerin % 95 değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel PTV _{50.4} %95	50.10 Gy	0.58	0.001
SIB PTV ₅₀ %95	48.94 Gy	0.42	

HT cihazının TPS'nde bulunan tomohelikal YART özelliği kullanılarak konvansiyonel ve SIB YART doz planları yapıldı. Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planları %95 hedef hacmi sarmalama açısından değerlendirildi.

Yapılan istatistiksel analizde konvansiyonel PTV_{50.4} % 95 sarmalamanın ortalama değerinin 50.10 olduğu, standart sapmanın ise 0.58 olduğu görüldü. SIB PTV₅₀ %95 sarmalama değerinin 48.94 olduğu, standart sapmanın ise 0.42 olduğu görüldü. Konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy'den 28 fraksiyon (PTV_{50.4}) ve SIB olarakta günde 2 Gy'den 25 fraksiyon (PTV₅₀) planlanan tümör volümünün PTV_{50.4} % 95 ile SIB PTV₅₀ % 95 arasında istatistiksel anlamlı fark konvansiyonel YART lehine olduğu (p = 0,001) görülmüştür.

4.2. Konvansiyonel PTV_{50.4} ile SIB PTV₅₀ Konformite İndeksleri

Çizelge 4.2.1. PTV'lerin CI değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel PTV _{50.4} CI	0.99	0.01	0.243
SIB PTV ₅₀ CI	0.99	0.01	

Belirlenen hedef hacme reçete edilen doz uygulanırken hedef hacmin tamamen kapsanıp kapsanmadığı CI olarak ifade edilir. Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planları CI açısından değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizde CI ortalama değerlerinin 0,99 olduğu, yapılan her iki tedavi doz planlarının hedef hacmi sarmalama açısından uygun olduğu görülmüştür. Bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy'den 28 fraksiyon (PTV_{50.4}) ve SIB olarak günde 2 Gy'den 25 fraksiyon (PTV₅₀) planlanan tümör volümünün PTV_{50.4} CI ile SIB PTV₅₀ CI arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını ($p = 0,243$) göstermiştir.

4.3. Konvansiyonel PTV_{50.4} ile SIB PTV₅₀ Homojenite İndeksleri

Çizelge 4.3.1. PTV'lerin HI değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel PTV _{50.4} HI	0.04	0.02	0.0001
SIB PTV ₅₀ HI	0.06	0.02	

Hazırlanan tedavi planlarında uygulanmak istenilen doz hedef hacme uygulandığında hedef hacmin her bölgesine eşit olarak dağılıp dağılmadığı HI olarak ifade edilir. Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planları HI açısından değerlendirildi. İstatistiksel analizde HI ortalama değerlerine bakıldığında PTV_{50.4} HI = 0.04 standart sapmasının 0.02 ve SIB PTV₅₀ HI = 0.06 standart sapmasının 0.02 olduğu, bu değerlerin HI = 0 değerine yakın olduğu görülmüştür. HI değeri sıfıra (0) yakın olursa doz dağılımının daha iyi olduğunu gösterir. Elde edilen bu sonuçlar konvansiyonel olarak

günde 1.8 Gy'den 28 fraksiyon ($PTV_{50,4}$) ve SIB olarakta günde 2 Gy'den 25 fraksiyon (PTV_{50}) oluşturulan tedavi doz planlanlarında tümör volümünün $PTV_{50,4}$ HI ile PTV_{50} HI arasında istatistiksel anlamlı fark konvansiyonel YART lehine olduğunu ($p = 0,0001$) göstermiştir.

4.4. Konvansiyonel $PTV_{50,4}$ ile SIB PTV_{50} İnce Barsak V_{35}

Çizelge 4.4.1.İnce barsak V_{35} değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	p
Konvansiyonel $PTV_{50,4}$ ince barsak V_{35}	15.71	12.40	0.206
SIB PTV_{50} ince barsak V_{35}	17.58	8.65	

HT cihazının TPS'nde hazırlanan tedavi planlarına tedavi dozu uygulanırken KO'ların doz alan hacimleri tolerans doz sınırlarına çekilmeye çalışıldı. Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planları ince barsağın 35 Gy doz alan hacimleri değerlendirilerek RTOG 0822'de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı ve hazırlanan konvansiyonel $PTV_{50,4}$ ile SIB PTV_{50} planlarında bu değerler karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde ince barsak için V_{35} ortalama değerlerine bakıldığında $PTV_{50,4} V_{35} = 15.71$ standart sapması 12.40 ve SIB $PTV_{50} V_{35} = 17.58$ standart sapması 8.65 olduğu saptandı. RTOG 0822 de belirtilen tolerans (35 Gy doz alan hacim 230 cc'yi geçmemeli) dozunu sağladığı görülmüştür. İnce barsak V_{35} açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy'den 28 fraksiyon ($PTV_{50,4}$) ve SIB olarakta günde 2 Gy'den 25 fraksiyon (PTV_{50}) planlanan tümör volümünün yakınında bulunan ince barsağın 35 Gy doz alan hacminin (V_{35}) $PTV_{50,4} V_{35}$ ile $PTV_{50} V_{35}$ arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını ($p = 0.206$) göstermiştir.

4.5. Konvansiyonel PTV_{50.4} ile SIB PTV₅₀ İnce Barsak V₄₀

Çizelge 4.5.1. İnce barsak V₄₀ değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	p
Konvansiyonel PTV _{50.4} ince barsak V ₄₀	10.49	10.11	0.442
SIB PTV ₅₀ ince barsak V ₄₀	4.18	3.82	

Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planları ince barsağın 40 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel PTV_{50.4} ile SIB PTV₅₀ planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde ince barsak için V₄₀ ortalama değerlerine bakıldığında PTV_{50.4} V₄₀ = 10.49 standart sapması 10.11 ve SIB PTV₅₀ V₄₀ = 4.18 standart sapması 3.82 olduğu saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozunu (40 Gy doz alan hacim 130 cc geçmemeli) sağladığı görüldü. İnce barsak V₄₀ açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel planların hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Çalışmamızda elde edilen bu veriler konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon (PTV_{50.4}) ve SIB olarakta günde 2 Gy’den 25 fraksiyon (PTV₅₀) planlanan tümör volümü yakınında bulunan ince barsağın 40 Gy doz alan hacimleri (V₄₀) PTV_{50.4} V₄₀ ile SIB PTV₅₀ V₄₀ arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını (p = 0.442) göstermektedir.

4.6. Konvansiyonel PTV_{50.4} ile SIB PTV₅₀ İnce Barsak V₄₅

Çizelge 4.6.1. İnce barsak V₄₅ değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	p
Konvansiyonel PTV _{50.4} ince barsak V ₄₅	5.28	7.37	0.790
SIB PTV ₅₀ ince barsak V ₄₅	5.02	5.30	

Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planları ince barsağın 45 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde ince barsak için V₄₅ ortalama değerlerine bakıldığında PTV_{50,4} V₄₅ = 5.28, standart sapması 7.37 ve SIB PTV₅₀ V₄₅ = 5.02, standart sapması 5.30 olarak saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozlarını (45 Gy doz alan hacim 90 cc geçmemeli) sağladığı görüldü. İnce barsak V₄₅ açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel planların hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu belirlendi. Bu değerlendirme sonuçları konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon (PTV_{50,4}) ve SIB olarakta günde 2 Gy’den 25 fraksiyon (PTV₅₀) planlanan tümör volümü yakınında bulunan ince bağırsağın 45 Gy doz alan hacimleri (V₄₅) PTV_{50,4} V₄₅ ile SIB PTV₅₀ V₄₅ arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını (p = 0.790) göstermiştir.

4.7. Konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ Mesane V₄₀

Çizelge 4.7.1. Mesane V₄₀ değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	p
Konvansiyonel PTV _{50,4} mesane V ₄₀	36.00	15.84	0.730
SIB PTV ₅₀ mesane V ₄₀	35.47	11.63	

Aynı tedavi sisteminde oluşturulan planlarda mesanenin belirlenen hacimlerdeki tolerans dozlarına bakıldı. Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planları mesane 40 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde mesane için V₄₀ ortalama değerlerine bakıldığında PTV_{50,4} V₄₀ = 36.00, standart sapması 15.84 ve SIB PTV₅₀ V₄₀ = 35.47, standart sapması 11.63 olduğu saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozunu (40 Gy doz alan hacmin %55’i geçmemesi gerekir) sağladığı görüldü. Mesane V₄₀ açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel planlar hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon (PTV_{50,4}) ve SIB olarak günde 2 Gy’den 25 fraksiyon (PTV₅₀) planlanan tümör

volümü yakınında bulunan mesanenin 40 Gy doz alan hacminin (V_{40}) $PTV_{50,4}$ V_{40} ile SIB PTV_{50} V_{40} arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını ($p = 0.730$) göstermiştir.

4.8. Konvansiyonel $PTV_{50,4}$ ile SIB PTV_{50} Mesane V_{45}

Çizelge 4.8.1. Mesane V_{45} değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel $PTV_{50,4}$ mesane V_{45}	24.49	14.46	0.843
SIB PTV_{50} mesane V_{45}	24.76	12.73	

Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın mesane 40 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel $PTV_{50,4}$ ile SIB PTV_{50} planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde mesane için V_{45} ortalama değerlerine bakıldığında $PTV_{50,4}$ $V_{40} = 24.49$, standart sapması 14.46 ve SIB PTV_{50} $V_{40} = 24.76$, standart sapması 12.73 olduğu saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozlarını (45 Gy dozu alan hacim %30’u geçmemesi gerekir) sağladığı belirlendi. Mesane V_{45} açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel planların hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon ($PTV_{50,4}$) ve SIB olarakta günde 2 Gy’den 25 fraksiyon (PTV_{50}) planlanan tümör volümü yakınında bulunan mesanenin, 45 Gy doz alan hacminin (V_{45}) $PTV_{50,4}$ V_{45} ile SIB PTV_{50} V_{45} arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını ($p = 0.843$) göstermiştir.

4.9. Konvansiyonel $PTV_{50,4}$ ile SIB PTV_{50} Mesane V_{50}

Çizelge 4.9.1. Mesane V_{50} değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel $PTV_{50,4}$ mesane V_{50}	6.77	7.56	0.01
SIB PTV_{50} mesane V_{50}	4.68	4.75	

Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planları mesane 50 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde mesane için V₅₀ ortalama değerlerine bakıldığında PTV_{50,4} V₄₀ = 6.77, standart sapması 7.56 ve SIB PTV₅₀ V₅₀ = 4.68, standart sapması 4.75 olduğu saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozunu (50 Gy dozu alan hacmin olabildiğince küçük olması gerekir) sağladığı belirlendi. Mesane V₅₀ açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon (PTV_{50,4}) ve SIB olarak günde 2 Gy’den 25 fraksiyon (PTV₅₀) planlanan tümör volümü yakınında bulunan mesanenin 50 Gy doz alan hacmi (V₅₀) PTV_{50,4} V₅₀ ile SIB PTV₅₀ V₅₀ arasında istatistiksel anlamlı fark SIB YART lehine olduğunu (p = 0.01) göstermiştir.

4.10. Konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ Sağ Femur Başı V₄₀

Çizelge 4.10.1. Sağ femur başı V₄₀ değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel PTV _{50,4} sağ femur başı V ₄₀	2.61	4.37	0.007
SIB PTV ₅₀ sağ femur başı V ₄₀	4.18	3.82	

HT TPS’de oluşturulan konvansiyonel YART ve SIB YART tedavi planlarında sağ ve sol femur başları için belirlenen hacimlerdeki tolerans dozlarına bakıldı. Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planlarında sağ femur başı 40 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde sağ femur başı için V₄₀ ortalama değerlerine bakıldığında PTV_{50,4} V₄₀ = 2.61, standart sapması 4.37 ve SIB PTV₅₀ V₄₀ = 4.18, standart sapması 3.82 olduğu saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozunu (40 Gy dozu alan sağ femur başı hacim olarak %65’i geçmemelidir) sağladığı belirlendi. Sağ femur başı V₄₀ açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel planlar hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Ancak bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon (PTV_{50,4}) ve SIB olarak günde 2 Gy’den 25

fraksiyon (PTV_{50}) planlanan tümör volümü yakınında bulunan sağ femur başı 40 Gy doz alan hacminin (V_{40}) $PTV_{50,4}$ V_{40} ile SIB PTV_{50} V_{40} arasında istatistiksel anlamlı fark konvansiyonel YART lehine olduğunu ($p = 0.007$) göstermiştir.

4.11. Konvansiyonel $PTV_{50,4}$ ile SIB PTV_{50} Sağ Femur Başı V_{45}

Çizelge 4.11.1. Sağ femur başı V_{45} değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel $PTV_{50,4}$ sağ femur başı V_{45}	0.66	2.11	0.415
SIB PTV_{50} sağ femur başı V_{45}	0.90	1.78	

Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planlarında sağ femur başı 45 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel $PTV_{50,4}$ ile SIB PTV_{50} planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde sağ femur başı için V_{45} ortalama değerlerine bakıldığında $PTV_{50,4}$ $V_{45} = 0.66$, standart sapması 2.11 ve SIB PTV_{50} $V_{45} = 0.90$, standart sapması 1.78 olduğu saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozunu (45 Gy dozu alan sağ femur başı hacim olarak %40’ı geçmemelidir) sağladığı belirlendi. Sağ femur başı V_{45} açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel planlar hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon ($PTV_{50,4}$) ve SIB olarak günde 2 Gy’den 25 fraksiyon (PTV_{50}) planlanan tümör volümü yakınında bulunan sağ femur başı 45 Gy doz alan hacminin (V_{45}) $PTV_{50,4}$ V_{45} ile SIB PTV_{50} V_{45} arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını ($p = 0.415$) göstermiştir.

4.12. Konvansiyonel PTV_{50.4} ile SIB PTV₅₀ Sağ Femur Başı V₅₀

Çizelge 4.12.1 Sağ femur başı V₅₀ değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel PTV _{50.4} sağ femur başı V ₅₀	0.01	0.06	0.226
SIB PTV ₅₀ sağ femur başı V ₅₀	0.001	0.001	

Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planlarında sağ femur başı 50 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel PTV_{50.4} ile SIB PTV₅₀ planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde sağ femur başı için V₅₀ ortalama değerlerine bakıldığında PTV_{50.4} V₅₀ = 0.01, standart sapması 0.06 ve SIB PTV₅₀ V₅₀ = 0.001, standart sapması 0.001 olduğu saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozunu (50 Gy dozu alan sağ femur başı hacminin olmaması gerekir) sağladığı belirlendi. Sağ femur başı V₅₀ açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel planlar hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon (PTV_{50.4}) ve SIB olarak günde 2 Gy’den 25 fraksiyon (PTV₅₀) planlanan tümör volümü yakınında bulunan sağ femur başı 50 Gy doz alan hacminin (V₅₀) PTV_{50.4} V₅₀ ile SIB PTV₅₀ V₅₀ arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını (p = 0.226) göstermiştir.

4.13. Konvansiyonel PTV_{50.4} ile SIB PTV₅₀ Sol Femur Başı V₄₀

Çizelge 4.13.1. Sol femur başı V₄₀ değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel PTV _{50.4} sol femur başı V ₄₀	2.60	4.41	0.003
SIB PTV ₅₀ sol femur başı V ₄₀	4.29	3.89	

Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planlarında sol femur başı 40 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde sol femur başı için V₄₀ ortalama değerlerine bakıldığında PTV_{50,4} V₄₀ = 2.60, standart sapması 4.41 ve SIB PTV₅₀ V₄₀ = 4.29, standart sapması 3.89 olduğu saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozunu (40 Gy dozu alan sağ femur başı hacim olarak %65’i geçmemelidir) sağladığı belirlendi. Sol femur başı V₄₀ açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Ancak bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon (PTV_{50,4}) ve SIB olarak günde 2 Gy’den 25 fraksiyon (PTV₅₀) planlanan tümör volümü yakınında bulunan sol femur başı 40 Gy doz alan hacminin (V₄₀) PTV_{50,4} V₄₀ ile SIB PTV₅₀ V₄₀ arasında istatistiksel anlamlı fark konvansiyonel YART lehine olduğunu (p = 0.003) göstermiştir.

4.14. Konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ Sol Femur Başı V₄₅

Çizelge 4.14.1. Sol femur başı V₄₅ değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel PTV _{50,4} sol femur başı V ₄₅	0.82	3.07	0.556
SIB PTV ₅₀ sol femur başı V ₄₅	1.04	2.24	

Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planlarında sol femur başı 45 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde sol femur başı için V₄₅ ortalama değerlerine bakıldığında PTV_{50,4} V₄₅ = 0.82, standart sapması 3.07 ve SIB PTV₅₀ V₄₅ = 1.04, standart sapması 2.24 olduğu saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozunu (45 Gy doz alan sol femur başı hacim olarak %40’ı geçmemelidir) sağladığı belirlendi. Sol femur başı V₄₅ açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel planlar, hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon (PTV_{50,4}) ve SIB olarak günde 2 Gy’den 25 fraksiyon (PTV₅₀) planlanan tümör volümü yakınında bulunan sol femur başı 45 Gy doz alan hacminin (V₄₅)

PTV_{50,4} V₄₅ ile SIB PTV₅₀ V₄₅ arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını ($p = 0.556$) göstermiştir.

4.15. Konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ Sol Femur Başı V₅₀

Çizelge 4.15.1. Sol femur başı V₅₀ değerleri

Grup	Ortalama	Standart sapma	P
Konvansiyonel PTV _{50,4} sol femur başı V ₅₀	0.11	0.75	0.311
SIB PTV ₅₀ sol femur başı V ₅₀	0.19	0.12	

Preoperatif lokal ileri rektum kanserli 42 hastanın planlarında sol femur başı 50 Gy doz alan hacminin RTOG 0822’de belirtilen tolerans doz sınırlarında olup olmadığı hazırlanan konvansiyonel PTV_{50,4} ile SIB PTV₅₀ planlarında bu değerler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde sol femur başı için V₅₀ ortalama değerlerine bakıldığında PTV_{50,4} V₅₀ = 0.11, standart sapması 0.75 ve SIB PTV₅₀ V₅₀ = 0.19, standart sapması 0.12 olduğu saptandı. RTOG 0822’de belirtilen tolerans dozunu (50 Gy doz alan sol femur başı hacminin olmaması gerekir) sağladığı belirlendi. Sol femur başı V₅₀ açısından değerlendirildiğinde hem konvansiyonel planlar hem de SIB planlarının hasta tedavisi için uygun olduğu görüldü. Bu sonuç bize konvansiyonel olarak günde 1.8 Gy’den 28 fraksiyon (PTV_{50,4}) ve SIB olarak günde 2 Gy’den 25 fraksiyon (PTV₅₀) planlanan tümör volümü yakınında bulunan sağ femur başı 50 Gy doz alan hacminin (V₅₀) PTV_{50,4} V₅₀ ile SIB PTV₅₀ V₅₀ arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını ($p = 0.311$) göstermiştir.



5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Rektum kanserinin görülme sıklığı giderek artan, erken tanı ve tedavi yöntemleriyle başarılı sonuçlar alınabilen bir tümör olduğu bildirilmektedir (Bosset ve ark. 1986, Cohen ve ark. 1997). Uzun dönem sağkalım sonuçlarının ve hastalığa bağlı ilerleme olmadan sağkalım sonuçlarının iyileşmesiyle birlikte tedavinin önemli bir parçası olan RT uygulamalarında teknolojinin gelişmesiyle birlikte yenilikler meydana gelmektedir. Hedef yapılar için belirlenen dozlar uygulanırken çevre normal doku ve organlarda dozların azaltılarak terapötik fayda temel amaç olmaya devam etmektedir.

RT alanında gelişen teknoloji ile birlikte 2 boyutludan 3 boyutluya ve ardından yoğunluk modülasyonlu RT tekniklerine doğru değişimler olmuştur. Görüntü kılavuzluğunda uygulanan YART tekniği rektum kanseri dahil olmak üzere birçok kanser radyoterapisinde standart uygulama haline gelmiştir. Primer tümör ve düşük riskli alanlar için belirlenen dozların konvansiyonel YART tekniğiyle ardışık iki plan şeklinde veya primer tümörler ile düşük risk alanlarına aynı anda farklı fraksiyon dozlarıyla uygulama sağlayan SIB YART tekniği günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda lokal ileri rektum kanserli hastalarda konvansiyonel YART tekniğinin tedavi için uygun olduğu, GK-YART yapabilen sistemlerde SIB YART tekniğinin de kullanılabileceği bildirilmiştir. Preoperatif lokal ileri rektum kanseri hastalarında SIB YART tekniğinin kullanılmasının çeşitli avantajları olduğu belirtilmiştir.

Bu avantajlardan birkaçı;

- Rektum kanserinde SIB YART tekniği ile preoperatif eşzamanlı KRT uygulanmasının toplam tedavi süresinde kısalma sağlaması.
- SIB YART tekniği ile primer tümöre yönelik daha yüksek fraksiyon dozu (2 Gy/fraksiyon) ile radyobiyolojik avantaj sağlanması.
- SIB YART tekniği ile eşzamanlı olarak tek fraksiyonda farklı dozları farklı hedef hacimlere verme olanağı sağlaması.
- SIB YART tekniği ile Fizik doz planlarının hazırlık aşamasında iş yükünde azalma sağlaması gibi avantajlar sıralanabilir.

Cilla ve ark. (2012) yaptığı çalışmada 3BKRT’de PTV’ye istenilen doz verilememekte ve ince barsağın doz alan hacmi düşürülemediğini bildirmişler. Bu nedenden, lokal ileri rektum kanseri için YART teknikleri uygun görülmekte ve ince barsağın ışınlanan hacminde önemli bir azalma sağlanmaktadır. Dahası konvansiyonel YART teknikleri eşzamanlı olarak tek fraksiyonda farklı dozları farklı hedef hacimlere verme olanağı sağladığı ve bu tekniğe de SIB adı verildiği bildirilmektedir. Cilla ve arkadaşları rektal kanserde YART’nin hastalarda kullanılmasının hem PTV, hem de KO tolerans dozları açısından avantajlarının olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hasta doz planları YART tekniği kullanılarak HT cihazının TPS’nde hazırlandı.

Jhaveri ve ark. (2009) çalışmasında en sık kullanılan RT tekniğinin 3BKRT olduğunu bildirmişlerdir. Ancak RT cihazları ve tedavi planlamasındaki son gelişmeler YART’nin kullanımını daha yaygın hale getirmiştir. YART’nin çeşitli hastalık bölgelerinde risk altındaki organların daha iyi korunmasına izin verildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada HT ile 3BKRT teknikleri dozimetrik olarak PTV ve KO tolerans dozları açısından karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda HT cihazının PTV’ye daha homojen bir doz dağılımı sağladığını, KO’ları daha iyi koruduğunu bildirmişlerdir.

Huang ve ark. (2014) lokal ileri rektum kanseri hastalarının RT uygulamasında risk altındaki tüm organlar içinde, ince barsağın radyasyona duyarlı bir organ olduğunu bildirmişlerdir. Önceki çalışmalar, ışınlanmış ince barsak hacminin gastrointestinal (GI) toksisiteler açısından önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. HT lokal ileri rektum kanseri için geleneksel RT ile karşılaştırıldığında HT ile yapılan tedavilerde yüksek dozlu RT sırasında normal dokudaki ışınlanmış hacmin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, lokal ileri rektum kanserli hastalarda tomohelikal SIB YART ile kapesitabin eşzamanlı uygulanabileceği bildirilmiştir. PTV’nin at nalı şekli göz önünde bulundurularak, ortada ince barsak ve mesanenin bulunması nedeniyle YART tekniğinin tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda tomohelikal YART ve tomohelikal SIB YART teknikleri kullanılarak KO ve PTV dozlarının tolerans doz sınırları içerisinde olduğu görülmüştür. Bu nedenle her iki tedavi tekniğinin de kullanılabileceği söylenebilir.

Tey ve ark. (2017) preoperatif lokal ileri rektum kanserli hastalar için SIB YART tekniğini kullanarak tedavi planlarını ters TPS'nde ICRU 83'e göre oluşturduklarını bildirmişler. Bu planları oluştururken haftada 5 gün, günde 1.8 Gy'den, 25 fraksiyonda, toplam 45 Gy, günde 2 Gy'den, 25 fraksiyonda, toplam 50 Gy, günde 2.2 Gy'den, 25 fraksiyonda, toplam 55 Gy dozu aynı plan üzerinden farklı üç bölgeye verdiklerini ve bu çalışmada KO doz sınırlamasını RTOG 0822 protokolüne göre oluşturduklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmada SIB YART tekniğinde artan doz miktarına rağmen, ince barsağın 3BKRT tekniğine göre daha iyi korunduğunu göstermiştir. Dahası KRT'ye tam yanıt verme durumunda cerrahi tedaviye gerek kalmayabileceğini bildirmişlerdir. Brezilya ve Hollanda çalışmalarında KRT sonrası takiplerde mükemmel sonuçlar gösterilmiştir. YART ile artan doz miktarında daha iyi tümör kontrolü sağlandığını, KO'ların daha iyi korunduğunu ve tedavi sonrası tam yanıt alınan hastalarda cerrahiye gerek kalmayabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda PTV ve KO tolerans dozları RTOG 0822 protokolü referans alınıp konvansiyonel YART ve SIB YART şeklinde planlar oluşturulmuştur.

Lin ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada farklı pozisyonlarda TOMO, Vmat ve YART yapabilen TPS'lerinde SIB tekniği kullanılarak hazırlanan tedavi planlarını dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır. PTV için HI ve CI değerleri her üç teknik için karşılaştırılmış, KO'ların aldığı dozlar ve bu dozların hangi hacimlerde olması gerektiği belirtilmiştir. Lin ve arkadaşları bu çalışmada sırt üstü pozisyonda tomoterapi cihazının TPS'nde tedavi planı yapılan hastaların PTV sarmalaması için $CI = 0.89 \pm 0.05$ ve $HI = 1.04 \pm 0.02$ olduğunu belirlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise, sırt üstü pozisyonda tomoterapi cihazının TPS'nde planı yapılan lokal ileri rektum kanserli 42 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Konvansiyonel YART ve SIB YART tekniklerinde PTV'lerin sarmalaması için sırasıyla $CI = 0.99 \pm 0.01$ ve $HI = 0.04 \pm 0.02$, $CI = 0.99 \pm 0.01$ ve $HI = 0.06 \pm 0.02$ olduğu görüldü. KO'lar açısından bakıldığında ise RTOG 0822 protokolünde belirtilen KO tolerans dozlarını her iki tekniğin de sağladığı ve tedavi için uygun olduğu görüldü.

Bae ve ark. (2017) preoperatif lokal ileri rektum kanserli hastaların tedavisinde 3BKRT ile SIB YART tekniklerini karşılaştırmışlar. YART tekniğini normal doku toksisitelerini azaltmak için rektal kanser tedavisinde uyguladıklarını bildirmişlerdir. RT

sırasında SIB YART ile tedavi edilen hastalar, 3BKRT ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırılmış, SIB YART tekniği ile tedavi edilen hastalarda diğer hasta grubu ile benzer veya azalmış tedaviyle ilişkili toksisiteler olduğunu bildirmişlerdir. KO'lardan mesane ve ince barsağın V_{15} ve V_{45} tolerans dozlarını karşılaştırmış, ince barsağın V_{45} 'i SIB YART grubunda anlamlı derecede daha küçük olmasına rağmen, ince barsağın V_{15} 'leri açısından iki grup arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada SIB YART tekniğinde 50 Gy'lik doz 25 fraksiyonda verilmiş olup bizim çalışmamıza benzer niteliktedir. Bu çalışmada ince barsak için ortalama doz 24.7 Gy, $V_{15} = 223 \text{ cm}^3$ ve $V_{45} = 8.5 \text{ cm}^3$, mesane için ortalama doz 33.6 Gy, $V_{15} = 140 \text{ cm}^3$ ve $V_{45} = 15,6 \text{ cm}^3$ olarak bildirmiştir. Bizim çalışmada SIB YART planlarda ince barsak için ortalama (mean) doz 16.05 Gy $V_{15} = 46 \text{ cm}^3$ ve $V_{45} = 5.02 \text{ cm}^3$ olarak, mesane için ortalama (mean) doz 31 Gy, $V_{15} = 70 \text{ cm}^3$ ve $V_{45} = 24.76 \text{ cm}^3$ olarak değerlendirilmiştir.

Yamashita ve ark. (2017) retrospektif çalışmasında rektal kanserlerin preoperatif KRT'nde 25 fraksiyonda 45 Gy / 55 Gy SIB-VMAT ile konvansiyonel RT tekniklerini karşılaştırmışlar. Pelvik bölgedeki kanserler için cerrahi öncesi veya sonrası RT uygulamalarında gelişmeler devam etmekte olduğunu bildirmişler. Pek çok randomize çalışma, rektum kanserinde preoperatif RT'ye KT eklenmesinin tedavi etkinliğini artırdığını göstermiştir. RT'ye KT eklenmesinin tahmini avantajları; lokal RT duyarlılığında bir artış ve mikroskopik uzak metastazları ortadan kaldırarak sistemik hastalığın daha iyi kontrol edilebilmesini içermektedir. Ek olarak, neoadjuvan KRT sfinkter korunması ve / veya patolojik tam yanıt elde etme imkanı sunması açısından tercih edilen tedavi tekniği haline gelmiştir. GKRT tekniği kullanıldığında sağlam dokular daha iyi korunabilmektedir. Dahası bu tekniğin başka bir avantajı da, toplam tümör hacmine eşzamanlı ek bir radyasyon dozu (SIB) verebilmenin mümkün olmasıdır. Bu çalışmada; patolojik tam yanıt, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım süresi gibi faktörlerde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Ancak YART ve SIB YART tekniklerinde CTV ve PTV marjlarının düşük olması sebebiyle KO'lardan mesane ve ince barsağın ışınlanan hacminin düşürüldüğünü, toksisitenin azaltıldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda konvansiyonel YART ve SIB YART tekniklerinde KO dozlarının belirlenen tolerans doz sınırlarının içinde olduğunu görülmüştür. HT cihazında tomohelical YART ve tomohelical SIB YART tekniklerinin tedavide kullanılmasının KO ve PTV dozları açısından daha faydalı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir;

Gevaert ve ark. (2012) DVH'ndaki birkaç parametrenin farklı sistemler arasındaki karşılaştırmalarını yapmak için TPS'ni kullandıklarını bildirmişlerdir. PTV için ortalama hedef dozu ve hedef hacim için % 95 doz sarmalamalarını analiz ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada HybridArc, RapidArc ve HT TPS'lerini kullanarak SIB YART planlar oluşturulmuş ve değerlendirilmiştir. Ayrıca KO'lardan mesane ve ince barsak için de karşılaştırmalar yapılmış, mesane ortalama dozları arasında belirgin bir fark bulunamazken, ince barsak V_{15} ortalama dozları arasında HT'nin belirgin bir doz düşüşü sağladığı bildirilmiştir. HT'deki SIB YART planları bizim çalışmamıza benzer niteliktedir. Bu çalışmada HT $PTV_{55.2}$ % 95 doz sarmalamaları % 99.6 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise % 95 doz sarmalamaları % 100.2 olduğu görülmüştür.

Lupattelli ve ark. (2017) lokal ileri rektum kanserli hastalara YART ve SIB YART teknikleri ile tedavi planlarını hazırladıklarını, hastalara RT ile eşzamanlı olarak kapesitabin uyguladıklarını bildirmişler. Bu çalışmada SIB YART tekniği ile verilen dozun tümör yanıtı üzerinde bir etkisi olduğunu göz önünde bulundurulmuş, SIB YART uygulamalarında fraksiyon dozunu artırmanın lokal ileri rektum kanserinde klinik sonuçları iyileştirdiği kabul edilmiştir. SIB YART ve eş zamanlı kapesitabin uygulaması sonucu, cerrahide organların korunması oranında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Simson ve ark. (2018) çalışmalarında geçtiğimiz on yılda, lokal ileri rektum kanserli hastaların tedavileri eşzamanlı KRT'den altı hafta sonra cerrahi olduğunu bildirmişlerdir. Preoperatif RT'nin faydaları olmasına rağmen, bazı durumlarda geniş alan tanımlaması veya yanlış tedavi teknikleriyle ilgili toksisitelerin önemli bir sorun olduğunu bildirmişlerdir. Son iki yılda, geleneksel RT tekniklerinin aşamalı olarak değiştiği ve YART tekniğinin ortaya çıktığını bildirmişlerdir. YART tekniğiyle birlikte KO'lardan ince barsak ve mesaneye verilen dozun düşürüldüğünü bildirmişlerdir. Pelvik tümörleri içeren çalışmalarda servikal, endometrial ve prostat gibi kanserlerde hem akut hem de geç toksisiteleri azalttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada konvansiyonel YART tekniği kullanılarak haftada 5 gün, günlük 1.8 Gy'den toplam 50.4 Gy doz 43 lokal ileri rektum kanserli hastalara uyguladıklarını bildirmişlerdir. Bulgularında hedef hacmin % 95'i tarafından alınan ortalama doz 50.17 ± 0.39 Gy, ince barsağın ortalama hacminin aldığı doz $V_{45} = 78.79 \pm 48.38$ cc, mesanenin ortalama hacminin aldığı doz $V_{50} = 24.73 \pm 7.93$ cc olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamıza referans olmuş bazı kaynaklarda konvansiyonel YART, SIB YART ve 3BKRT tekniklerinde KO'ların doz alan hacimleri karşılaştırılmış konvansiyonel YART ile SIB YART lehine önemli dercede düştüğünü, PTV % 95 doz sarmalamasının daha iyi ve homojen olduğunu belirtmişler. Bu nedenle akut ve geç yan etkilerin azaltıldığını savunmaktadır. Ancak bazı durumlarda geniş alan veya yanlış tekniklerin seçilmesi istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabileceğinin de belirtmişler. Lin ve ark.'nın yaptığı çalışmada HT, Vmat ve lineer hızlandırıcı cihazlarının TPS'lerinde SIB YART tekniği kullanılarak yapılan planlar dozimetrik olarak karşılaştırılmış, HT sonuçlarının genel anlamda daha iyi olduğu verilerle gösterilmiştir. HT sonuçları çalışmamızdaki verilerle karşılaştırıldığında, bizdeki verilerin beyan edilen sonuçlardan daha iyi olduğu görülmüştür. Dahası verilerimizin çalışmadaki HT cihazının sonuçlarından daha iyi olması diğer cihazların verilerinden çok daha iyi olduğunu gösterir. Bizim çalışmamızda konvansiyonel YART ile SIB YART planlarında belirgin farkların olmayışının sebebi planların aynı TPS'de hazırlanmasından kaynaklanabilir.

Hem konvansiyonel doz şemalı YART'nin, hem de SIB YART tekniğinin hedef hacim doz dağılımları ve kritik organ tolerans dozları günümüz standart PTV kapsayıcılığı ve KO tolerans dozları açısından uygulanabilir olduğu görünmektedir. Bu nedenle lokal ileri rektum kanseri RT'de her iki teknikte güvenle uygulanabilir. Ancak % 95 doz sarmalaması, HI, sağ femur V_{40} , sol femur V_{40} parametreleri konvansiyonel YART lehine anlamlı olduğu ve mesane V_{50} parametresi ise SIB YART lehine anlamlı olduğu yapılan istatistiksel analizde görülmüştür. Bireyselleştirilmiş tedavi kararları alınırken her iki tedavi tekniğinin birbirlerine üstün oldukları parametreler göz önüne alınarak hasta için en iyi olan planlamanın tercih edilmesi uygun olacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Amin MB, ES., Greene, FL. 2017. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer.
- Bae, BK., Kang, MK., Kim, JC., Kim,MIY., Choi, GS., Kim, JG., Kang, BW., Kim, HJ., Park, SY. 2017. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol J*, 35(3):208-216.
- Baglan, K.L., Frazier, R.C., Yan, D., Huang, R.R., Martinez, A.A., Robertson, J.M. 2002. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol.52,no.1,pp. 176–183.
- Beets-Tan, RG., Beets, GL. 2011. Local staging of rectal cancer: a review of imaging. *J Magn Reson Imaging*, 33: 10121019.
- Benson, AB. 2017. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 15(3): p. 370-398.
- Bergonié J., Tribondeau L. 2003. Interpretation of some results from radiotherapy and an attempt to determine a rational treatment technique 1906. *Yale J Biol Med*, 76(4-6):181-2.
- Bloomer, WD., Hellman, S. 1975. Normal tissue responses to radiation therapy. *N Engl J Med*, 293:80-3.
- Bosset, JF., Arbez-Glindre, F., Pelissier, E. 1986. Facteurs anatomopathologiques de pronostic des cancers du rectum. Etude momo et multifactorielle. *Gastroenterol Clin Biol*, 10:728-735.
- Brahme, A. 1988. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother Oncol*, 12(2) : 129-40.
- Cilla, S., Caravatta, L., Picardi, V., Sabatino, D., Macchia, G., Digesù, C., Deodato, F., Massaccesi, M., De Spirito, M., Piermattei, A., Morganti, A.G. 2012. Volumetric modulated arc therapy with simultaneous integrated boost for locally advanced rectal cancer. *Clinical oncology*, 24: 261-268.
- Cohen, AM., Minsky, BD., Scchilsky, RL. 1997. Cancer of gastrointestinal tract. In: De Vita VT. Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer Principles and practice of oncology, chapter 32-Philadelphia. J. B. Lippincott-Raven publishers, 971-1251
- Cooper, HS., Slimmer, JR. 1991. Surgical pathology of carsinoma of the colon and Rectum. *Seminars in Oncology* 18(4): 367-80.
- Correa, P., Haenszel, W. 1978. The epidemiology of large bowel cancer. *Adv Cancer Res*, 26:1-141.
- Cottrell, BJ. 1992. Sternberg SS: Colon, Chapter 29, in: Histology for Pathologists, ed Sternber SS, Raven Pres, 573-588, New York.
- Cummings, BJ. 1992. Adjuvant radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer*, 70 (5 Suppl): 1372-1383.
- Dahl, O., Horn, A., Morild, I., Halvorsen, JF., Odland, G., Reinertsen, S., Reisaeter, A., Kavli, H., Thunold, J. 1990. Low dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer; Results of a randomized multicenter trial in Western Norway. *Cancer*, 66 (11): 2286-2294.

- DeLaney TF., Afridi N., Taghian AG., Sanders DA., Fuleihan NS., Faller DV., Nogueira CP. 1996. 13-cis-retinoic acid with alpha-2a-interferon enhances radiation cytotoxicity in head and neck squamous cell carcinoma in vitro. **Cancer Res**, 56: 2277-2280.
- Dewit L., Kian A.K., Scheuren V.d.E. 1983. Acute side effects and late complications after radiotherapy of localized carcinoma of the prostate. **Cancer Treat Rev**, 10:79-89, IN1,83-89.
- Dunst, J., Reese, T., Sutter, T., Zühlke, H., Hinke, A., Kölling-Schlebusch, K., Frings, S. 2002. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. **J Clin Oncol**, 20(19): 3983-91.
- Enker, WE., Thaler, HT., Cranor, ML., Polyak, T. 1995. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. **J Am Coll Surg**, 181(4):335-346.
- Fenwick, JD., Tomé, WA., Jaradat, HA., Hui, SK., James, JA., Balog JP., DeSouza, C.N., Lucas D.B., Olivera, G.H., Mackie T.R., Paliwal B.R. 2004. Quality assurance of a helical tomotherapy machine. **Phys Med Biol**, 49(13):2933-53.
- Fischer L., Kimose HH., Spjeldnaes N., Wara, P. 1989. Late radiation injuries of the small intestine management and outcome. **Acta Chir Scand**, 155(1): 47-51.
- Fuchs, CS., Giovannucci, E.L., Colditz, GA., Hunter, D.J., Speizer F.E., Willett W.C. 1994. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. **N Engl J Med**, 331(25): 1669-74.
- Gérard, J.P., Conroy, T., Bonnetain, F., Bouché, O., Chapet, O., Closon-Dejardin, M.T., Untereiner, M., Leduc, B., Francois, E., Maurel, J., Seitz, J.f., Buecher, B., Mackiewicz, R., Ducreux, M., Bedenne, L. 2006. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. **J Clin Oncol**, 24(28):4620–4625.
- Gevaert, T., Engels, B., Garibaldi, C., Verellen, D., Deconinck, P., Duchateau, M., Reynders, T., Tournel, K., Ridder, M.D. 2012. Implementation of HybridArc treatment technique in preoperative radiotherapy of rectal cancer: dose patterns in target lesions and organs at risk as compared to helical Tomotherapy and RapidArc. **Radiat oncol**, 7: 120.
- Giovannucci, E., Ascherio, A., Rimm, E.B., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C. 1995. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in man. **Ann intern Med**, 122(5):327-34.
- Gorden D., Luk M.D., Tusar K., Desai M.D., Chris N., Contreas M.D., Jeffrey A., Moshier M.D. 1985. Biochemical Markers in Colorectal Cancer Diagnostik and Therapeutic Implications. North American Clinics: Colorectal Cancer, 831-839.
- Gordon, P.H., Nivatvongs S. 1999. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus. 2nd Edition, 605-612.
- Gordon, PH., Nivatvongs, S. 2007. Gordon Principles and Practise of Surgery for the Colon Rectum and Anus. 3rd Ed. Infofarma, New York.
- Guillem, J.G., Calle Jr, J.P.L., Akhurst, T., Tickoo, S., Ruo, L., Minsky, B.D., Gollub, M.J., Klimstra, D.S., Mazumdar, M., Paty, P.B., Macapinlac, H., Yeung, H., Saltz, L., Finn, R.D., Erdi, Y., Humm, J., Cohen, A.M., Larson, S. 2000. Prospective assesment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. **Dis Colon Rectum**, 43: 18-24.

- Guillem, J.G., Chessin, D.B., Cohen, A.M., Shia, J., Mazumdar, M., Enker, W., Paty, P.B., Weiser, M.R., Klimstra, D., Saltz, L., Minsky, B.D., Wong, W.D. 2005. Long term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg*, 241(5): 829-838.
- Habr-Gama, A., DeSouza, P.M., Ribeiro, U.J.R., Nadalin, W., Gansl, R., Sousa, A.H. Jr., Campos, F.G., Gama-Rodrigues, J. 1998. Low rectal cancer. Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum*, 41(9): 1087 -1096.
- Habr-Gama, A., Perez, R.O., Nadalin, W., Sabbaga, J., Ribeiro, U.Jr., Silva e Sousa, A.H.Jr., Campos, F.G., Kiss, D.R., Gama-Rodrigues, J. 2004. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*, 240(4):711-7.
- Hall E.J. 1988. Time, dose and fractionation in radiotherapy. In: Hall E.J (ed). Radiobiology for the radiologist. Philadelphia; JB Lippincott Company, 240-259.
- Heald, R.J. 1995. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer; A Scandinavian consensus. *Br J Surg*, 82 (10): 1297-1299.
- Hoff, P.M., Ansari, R., Batist, G., Cox, J., Kocha, W., Kuperminc, M., Maroun, J., Walde, D., Weaver, C., Harrison, E., Burger, H.U., Osterwalder, B., Wong, A.O., Wong, R. 2001. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 19(8): 2282-92.
- Holm, T., Singnomklao, T., Rutqvist, L.E., Cedernark, B. 1996. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with carcinoma: Adverse effects long term follow-up of two randomised trials. *Cancer*, 78: 968-976.
- Holmes, T.W., Mackie, T.R., Reckwerdt, P. 1995. An iterative filtered backprojection inverse treatment planning algorithm for tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32(4): 1215-25.
- Horisberger, K., Hofheinz, R.D., Palma, P., Volkert, A.K., Rothenhoefer, S., Wenz, F., Hochhaus, A., Post, S., Willeke, F. 2008. Tumor response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: predictor for surgical morbidity? *Int J Colorectal Dis*, 23(3): 257-264.
- Huang, M.Y., Chen, C.F., Huanng, C.M., Tsai, H.L., Yeh, Y.S., Ma, C.J., Wu, C.H., Lu, C.Y., Chai, C.Y., Huang, C.J., Wang, J.Y. 2014. Helical Tomotherapy Combined With Capecitabine in the Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *Biomed Res Int*, ID:352083, 12 pages.
- Hyams, D.M., Mamounas, E.P., Petrelli, N., Rockette, H., Jones, J., Wieand, H.S., Deutsch, M., Wicjerham, L., Fisher, B., Wolmark, N. 1997 A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: A progress report of national adjuvant breast and bowel project protocol R-03. *Dis Colon Rectum*, 40(2): 131-139.
- Jemal, A., Murray, T., Samuels, A., Ghafoor, A., Ward, E., Thun, M.J. 2003. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*, 53(1):5-26.
- Jhaveri, P. M., Teh, B. S., Paulino, A. C., Smiedala, M. J., Fahy, B., Grant, W., McGary, J., Butler, E. B. 2009. Helical Tomotherapy Significantly Reduces Dose to Normal Tissues When Compared to 3D-CRT for Locally Advanced Rectal Cancer. *Technol Cancer Res Treat*, 8(5): 379-385.

- Jin, J., Li, Y.X., Liu, Y.P., Wang, W.H., Song, Y.W., Li, T., Li, N., Yu, Z.H., Liu, X.F. 2006. A phase I study of concurrent radiotherapy and capecitabine as adjuvant treatment for operable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(3): 725-9.
- Kalble, T., Tricker, AR., Friedl, P., Walherr, R., Hoang, J., Staehler, G., möhring, K. 1990. Ureterosigmoidostomy: Long-term results, risk of carcinoma, and etiological factors for carcinogenesis. *J Urol*, 144(5):1110-4.
- Kennedy, G.D., Heise, C.P. 2007. Radiation colitis and proctitis. *Clin Colon Rectal Surg*, 20(1):64–72.
- Kılıç, D., Demircioğlu, F. 2014. Rektum Kanseri Neoadjuvant Tedavisinde Uzun ve Kısa Süreli Radyoterapi Rejimlerinin Karşılaştırılması. *Dis Colon Rectum*, 24:1-13.
- Landis, S.H., Murray, T., Bolden, S., Wingo, P.A. 1999. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 49(1):8-31.
- Leod, R.S. 1997. Symposium on rectal cancer; 2. Local recurrence after surgery for rectal cancer. *Can J Surg*, 40:353-357.
- Lin, J. C., Tsai, J. T., Chen, L.J., Li, M. H., Liu, W.H. 2017. Compared planning dosimetry of TOMO, VMAT and IMRT in rectal cancer with different simulated positions. *Oncotarget*, 8 (26): 42020 – 42029.
- Lindsey, I., Guy, R.J., Warren, B.F., Mortensen, N.J. 2000. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotena, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg*, 87:1288–1299.
- Lissner, S., Schubert, K., Wiezorek, T., Sterzing, F., Herfarth, K, Sroka-Perez, G. 2013. Investigations of peripheral dose for helical tomotherapy. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 23(4):324-31.
- Lupattelli, M., Matrone, F., Gambacorta, A., Osti, M., Macchia, G., Palazzari, E., Nicosia, L., Navarria, F., Chiloiro, G., Valentini, V., Aristei, C., Paoli, A. 2017. Preoperative intensity-modulated radiotherapy with a simultaneous integrated boost combined with Capecitabine in locally advanced rectal cancer: Short-term results of a multicentric study. *Radiat oncolo*, 12(1): 139.
- Maas, M., Beets-Tan, R.G., Lambregts, D.M. 2011. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 29:4633-40.
- Mackie T.R. 2006. History of tomotherapy. *Phys Med Biol*, 51(13):427-53.
- Mackie, T.R., Holmes, T., Swerdloff, S., Reckwerdt, P., Deasy, J.O., Yang, J. 1993. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*, 20(6):1709-19.
- Maingot Abdominal operasyonlar. 1989. Rektum ve anal kanal tümörleri. 8. baskı İstanbul, 2:1149-97.
- Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. 1996. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet*, 348(9042): 1610-1614.
- Medich, D., McGinty, J., Parda, D., Karlovits, S., Davis, C., Caushaj, P., Lembersky, B. 2001. Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma: Pathologic findings and clinical implications. *Dis Colon Rectum*, 44: 1123-1128.

- Miller, M.J., Kagan, R., Rao, A.R. 1993. An evaluation of efficacy of postoperative irradiation in rectal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*, 16 (5) : 402-406.
- Minsky, B.D., Cohen, A.M., Enker, W.E., Bass, J. 1997 Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Oncol Biol Phys*, 37: 289-295.
- Miwa, M., Ura, M., Nishida, M., Sawada, N., Ishikawa, T., Mori, K., Shimma, N., Umeda, I., Ishitsuka, H. 1998. Design of a novel oral fluoropyrimidine capecitabine, which generates 5-Fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*, 34(8): 1274-81.
- Mohiuddin, M., Regine, W.F., Marks, G.J., Marks, J.W. 1998. High dose preoperative radiation and the challenge of sphincter preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Oncol Biol Phys*, 40 (3): 569-574.
- Moore, H.G., Gittleman, A.E., Minsky, B.D., Wong, D., Paty, P.B., Weiser, M., Temple, L., Saltz, L., Shia, J., Guillem, J.G. 2004. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum*, 47(3): 279-286.
- Moser, L., Ritz, J.P., Hinkelbein, W., Höcht, S. 2008. Adjuvant and neoadjuvant chemoradiation or radiotherapy in rectal cancer- a review focusing on open questions. *Int J Colorectal Dis*, 23: 227-236.
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines, Rectal Cancer, Version 3. 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
- Otchy, D.P., Nelson, H. 1993. Radiation injuries of the colon and rectum. *Surg Clin North Am*, 73:1017-35.
- Papanikolaou, N., He, W., Vazquez, L.A., Gutierrez, A., Stathakis, S., Alkhatib H. 2010. MU-Tomo: Independent Dose Validation Software for Helical Tomotherapy. *Journal of Cancer Science & Therapy*, 02(5):145-52.
- Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., Schmidt-Ullrich R.K. 2003. Principles and practice of radiation oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 357-60.
- Perez, C.A., Brady, L.W. 1998. In: Principles and Practice of Radiation Oncology. Third edition. Chapter 54, colon and rectum, 1489-1510.
- Picardi, V., Macchia, G., Guido, A., Giaccherini, L., Deodato, F., Farioli A. 2017. Preoperative chemoradiation with VMAT-SIB in rectal cancer: a phase II study. *Clin Colorectal Cancer*, 16(1):16-22.
- Poddar P.K., Bauer J., Gelerent I. 1982. Radiation injury to the small intestine. *Mt Sinai J Med*, 49(2): 144-9.
- Potish R.A., Dusenbery K.E. 1990. Enteric morbidity of postoperative pelvic external beam and brachytherapy for uterine cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 18(5): 1005-1010.
- Rosai, J. 1996. Large Bowel, Chapter 11. In Ackerman's Surgical Pathology, ed Rosai J. St Louis. Mosby; 729-799, New York.
- Rubin, P. 1995. Special issue: late effects of normal tissues LENT consensus conference; including RTOG/ EORTC SOMA scales, San Francisco, California August 26-28, 1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31:1035-1360.

- Ruo,L., Tickoo S., Klimstra, D.S., Minsky, B.D., Saltz, L., Mazumdar, M., Paty, P.B., Wong, W.D., Larson, S.M., Cohen, A.M., Guillem, J.G. 2002. Long term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg*, 236(1): 75-81.
- Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rödel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C.F., Karstens, J.H., Liersch, T., Schmidberger, H., Raab, R. 2004. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 351(17): 1731-1740.
- Shackleford and Zuidema. 1995. Surgery of the Alimentary tract. Second edition Volume IV, 124-140.
- Shelton, A.A., Wong, W.D. 1999. Colorectal cancer. In Current Surgical Therapy, Cameron SL (ed). St Louis, Mosby, 217-228.
- Sheng, K., Molloy, J.A., Read, P.W. 2006. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dosimetry of the head and neck: A comparison of treatment plans using linear accelerator-based IMRT and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(3):917-23.
- Shwartz's Principles of Surgery 8th Edition. 2005. Colon, Rectum and Anus: 1095-1160.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. 2016. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 66(1): 7-30.
- Simson, D.K., Mitra, S., Ahlawat, P., Saxena, U., Sharma, M.K., Rawat, S., Singh, H., Bansal, B., Sripathi, L.K., Tanwar, A.T. 2018. Prospective study of neoadjuvant chemoradiotherapy using and 5 fluorouracil for locally advanced rectal cancer – toxicities and response assessment. *Cancer manag res*, 10: 519-526.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı 1993-1994 Yılı Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi. 1997. Yayın no: 582. Ankara
- Terdiman, J.P., Conrad, P.G., Sleisenger, M.H. 1999. Genetic testing in hereditary colorectal cancer: indications and procedures. *Am J Gastroenterology*, 94(9): 2344- 56.
- Tey, J., Leong, C.N., Cheong, W.K., Sze, T.G., Yong, W.P., Tham, I.W.K., Lee, K.M. 2017. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy and dose escalated intensity modulated radiotherapy (IMRT) for locally advanced rectal cancer. *J Cancer*, 6;8(16):3114-3121.
- Tho, L.M., Glegg, M., Paterson, J. 2006. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66(2): 505–513.
- Tomotherapy Treatment S. StatRT Guide Version 4.2.x.78,82-3.
- Tomotherapy Treatment S. Tomo Planning Guide Version 4.2.x.115-6.
- Topuz, E., Aykan, FN. 1998. Sindirim Sistemi Kanserleri. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 373-475.
- Tveit, KM., Gulduog, I., Hagen, S., Trondsen, E., Harbitz, T., Nygaard, K., Nilsen, JB., Wist, E., Hannisdal, E. 1997. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short term time-scheduled 5-FU against surgery alone in the treatment of Duke's B and C rectal cancer. *Br J Surg*, 84(8):1130-1135.

- Valentini, V., Coco, C., Cellini, N., Picciocchi, A., Genovesi, D., Mantini, G., Barbaro, B., Cogliandolo, S., Mattana, C., Ambesi-Impimbato, F., Tedesco, M., Cosimelli, M. 1998. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: Acute toxicity, tumor response and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40: 1067-1075.
- Van Cutsem, E., Hoff, P.M., Harper, P., Bukowski, R.M., Cunningham, D., Dufour, P., Graeven, U., Lokich, J., Madajewicz, S., Maroun, J.A., Marshall, J.L., Mitchell, E.P., Perez-Manga, G., Rougier, P., Schmiegel, W., Schoelmerich, J., Sobrero, A., Schilsky, R.L. 2004. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: Integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomized, phase III trials. *Br J Cancer*, 90(6): 1190-7.
- Van Schaeybroeck, S., Lawler, M., Johnston, B. 2014. Colorectal cancer. In: Niederhuber J.E, Armitage J.O, Doroshow J.H, Kastan M.B, Tepper J.E, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; chap 77.
- Vasen, H.F., Wijnen, J.T., Menko, F.H., Kleibeuker, J.H., Taal, B.G., Griffioen, G., Nagengast, F.M., Meijers-Heijboer, E.H., Bertario, L., Varesco, L., Bisgaard, M.L., Mohr, J., Fodde, R., Khan, P.M. 1996. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*, 110(4):1020-7.
- Wagman, R., Minsky, B.D., Cohen, A.M., Guillem, J.G., Paty, P.P. 1998. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42 (1):51-57.
- Willet, W.C. 1999. Goals for nutrition in the year 2000. *CA Cancer J Clin*, 49:331-52.
- Winchester, D.P., Jones, R.S., Murphy, G.P. 1999. Cancer Surgery for Genral Surgeon, Lippincott Williams&Wilkins, 235-236.
- Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B. 1988. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14(4): 751-9.
- Withers, H.R., Peters, L.J. 1980. Biological aspects of radiation therapy. In *Textbook of Radiotherapy*, 3rd edition, Fletcher, G.H. (Ed.). Philadelphia, Lea and Febiger, 103- 180.
- Woolfson N., Fisher B., Wieand H.S. 1986 The Prognostic Value of the Modifications of the Dukes' C Class of Colorectal Cancer. *Ann.Surg*, 203(2):115-22.
- Yamaç, D. 2003. Kolorektal kanserinde epidemiyoloji, tarama ve korunma. *Hematoloji-Onkoloji güncel derleme dergisi*, 5(3):122-126.
- Yamashita, H., Ishihara, S., Nozawa, H., Kawai, K., Kiyomatsu, K., Okuma, K., Abe, O., Watanabe, T., Nakagawa. 2017. Comparison of volumetric-modulated arc therapy using simultaneous integrated boosts (SIB-VMAT) of 45 Gy/55 Gy in 25 fractions with conventional radiotherapy in preoperative chemoradiation for rectal cancers: a propensity score case-matched analysis. *Radiat Oncol*, 12:156.
- Yu, M., Jang, H.S., Jeon, D.M., Cheon G.S., Lee, H.C., Chung, M.J., Kim, S.H., Lee, J.H. 2013. Dosimetric evaluation of Tomotherapy and four-box field conformal radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol J*, 31(4):252-9



EKLER

EK 1. Radyoterapi Uygulama Teknikleri

Radyoterapide amaç hastalıklı bölgeyi tedavi edip sağlıklı dokulara zarar vermemektir. Gelişen teknolojiyle birlikte farklı RT yöntemleri geliştirilmiştir. Geline bu aşamada uygulanan üç yöntem mevcuttur. Bunlar;

1. Dıştan (Eksternal) Tedavi

Bu RT yönteminin kolay uygulanabilir olması sebebiyle en çok uygulanan tekniktir. Bu yöntemde kaynak cilt mesafesi (SSD) ve kaynak tümör mesafesi (SAD) gibi radyasyon kaynağı ile hasta arasındaki mesafeler tanımlanmıştır. RT tümöre tek bir açıdan verilebildiği gibi, karşılıklı iki açıdan veya üç-dört ve daha fazla açıdan verilebilir. Dıştan RT için üretilen cihazlar teleterapi Co-60, Lineer hızlandırıcılar ve orto-voltaj-yüzeysel röntgen gibi radyasyon üreten cihazlardır. Bazı yerlerde nötron, proton ve ağır iyon üreten cihazlar azda olsa bu tedavi için kullanılmaktadır.

2. Yakından Tedavi (Brakiterapi)

Radyasyon kaynağı (gamma, alfa veya beta) hastalarda lokal olarak ışınlanacak yere konularak tedavi uygulanır. Bu tedavide amaç lokal olarak ışınlanacak bölgeye yüksek doz vermektir. Bu tür tedaviler;

a) Doku İçi (Interstisyer) Radyoterapi

Radyoaktif madde silindirik tüpler aracılığıyla doku veya tümöre yerleştirmeye yapılan bir RT yöntemidir. Bu uygulama için tedavide en fazla kullanılan radyoaktif kaynaklar Iridium 192, Radium 226, I-125, Altın -198, Co-60, Sezyum 137'nin katı radyoizotoplarıdır. Materyalin aktivitesine ve verilmek istenen doza bağlı olarak tedavi süresi değişebilir. Bu tedavide süre dakikalar (dk) sürebildiği gibi bazı durumlarda birkaç gün sürebilir.

b) Vücut Boşluğu (İntrakaviter) Radyoterapi

Bu tedavi yönteminde kaynak hastanın vücut boşluğuna yerleştirilip tümörde ve yakınıda bulunan dokularda yüksek doz dağılımı sağlanır. Bu radyoaktif kaynaklar genellikle bilye, tel, şeklindedir. Bu uygulaman genellikle jinekolojik tümörlerin

tedavisinde kullanılır. Sezyum-137, Co-60 ve Radyum'un radyoaktif izotopları bu tedavide kullanılan maddelerdir.

c) Temas (Kontakt) Radyoterapi

Bu tedavide radyoaktif metaller kullanılmaktadır. Bu radyoaktif metal direk tümörün olduğu yere konularak uygulanmaktadır. Bu uygulamada kullanılan radyoaktif maddeler Cobalt-60, Stronsyum-90, Radyum ve İridyum gibi metallerdir. Göz ve cilt tümörleri için genellikle bu yöntem kullanılır.

3. Sistemik Selektif Radyoterapi

Bu yöntemde hazırlanan radyoaktif çözelti damar yoluyla verilip, aktif çözeltinin kanserli bölgede birikmesi ve ışınlama yapması sağlanır. Sıvı ve kolloid şeklinde kullanılan beta parçacıkları ve gama ışınları açık kaynaklar kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi genellikle Troid kanserlerinde (I-131), kemik tümörlerinde (Sr-90) ve over tümörlerinde (P-32) uygulanmaktadır.

EK 2. Radyoterapide Gelişen Yeni Yöntemler

Klasik 3B-KRT: Geleneksel RT yöntemi olarak bilinen bu teknik adından da anlaşılacağı gibi belirlenen hedef hacim ve çevresindeki dokular üç boyutlu olarak belirlenir. Bu özelliğinden dolayı hedef hacme maksimum doz verilirken sağlam dokularında en az doz alması sağlanır.

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART/IMRT): Yüksek hassasiyette radyasyon dozunu hedef hacme uygulayan, sağlam dokuları da aynı hassasiyetle koruyan gelişmiş bir RT yöntemidir.

Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (GKRT veya IGRT): Yüksek hassasiyette radyasyon dozu hedef hacme uygulanırken alınan gerçek görüntülerle tümörün yerini ve hastanın pozisyonunu doğru olarak oturtmaya yardımcı olur.

Stereotaktik RT: Tedavi edilecek hedef hacme fraksiyon başına yüksek doz verilerek 1 veya birkaç fraksiyonda yapılan tedavi yöntemidir. Bu yöntemle tedavi yapabilen cihazlar KO'ların en az doz alması için farklı açılardan aynı merkeze ışın göndermeyi sağlar.

Gamaknife: Sadece beyinde oluşmuş ve boyutu 3 cm'nin altında olan tümörlerde kullanılır.

Tomoterapi: Tomoterapi sözcük anlamı olarak kesit tedavisi anlamına gelir. Tomoterapi, bilgisayar tomografi mantığıyla çalışan, kendine özgü tasarımı olan lineer hızlandırıcısı, magnetronu, kontrol bilgisayarı, yüksek voltaj kaynağı, dedektörleri ve ışın durdurucu sistemleri ile bir halka gantri üzerinde bulunduran tedavi ışınının ÇYK ile şekillendirildiği ve görüntü kılavuzluğunda yoğunluk ayarlı radyoterapi (GK-YAR) yapabilen bir radyoterapi cihazıdır..

Proton-Terapi: ERT'de radyasyon tedavisi foton, elektron ışınlarıyla yapılabildiği gibi proton ışınlarıyla da yapılabilmektedir. Protonlar pozitif elektronlar negatif yüklü, protonun kütlesi elektronun kütlesinin 1836 katı kadardır. Fotonların proton ve elektrondan farkı yüksüz olmasıdır. Protonun maddeyle etkileşimi elektronunkine benzerdir. RT'de proton enerjisini büyük kısmını hedef hacimde biriktirir (Buna Bragg zirvesi denir). Bu durum kanser tedavisinde hedef hacme yüksek doz verilmesini sağlar.

Novalis: Beyin tümörlerine için üretilen bu tedavi cihazları diğer tümör çeşitlerini tedavi etmek için masa ve lineer hızlandırıcı özellikleri olanak sağlamıştır.

ÇYK özelliğine sahip olan bu cihaz diğer cihazların ÇYK'larından farklı olarak mikro ÇYK'lara sahiptir. Mikro ÇYK'lar sayesinde hem stereotaktik radyo cerrahi hem de YART tedavi yapılabilir.

Cyberknife: GKRT yapabilen 6 MV enerjiye sahip bir RT cihazıdır. KO'ların en az dozu alması için farklı açılardan aynı merkeze ışın göndermeyi sağlar. Yüksek doz radyasyonun hedef hacme 1mm'nin altında doğrulukla ulaşmasını sağlar.

Dört Boyutlu Radyoterapi (4BRT): Gelişen teknolojiyle birlikte GKRT'ye zaman boyutu ilave edilip, nefes alıp vermeyle hareketli organların hareketlerini algılayan dedektörler aracılığıyla konum değişikliği belirlenip planlamaya dahil edilerek 4BRT hazırlanmış olur. Organ hareketine bağlı olarak tümörün yer değiştirme miktarı belirlenip hedef hacim buna göre çizilir. Böylece çok küçük değişikliklerde bile tümör hacminin doz kaçırması engellenebilir.

Hipertermi: Hipertermi; sıcaklıkla kanser hücrelerini durdurup programlı olarak hücre ölümünü sağlar. Sıcaklık ile yapılan kanser tedavisidir. Hipertermi kanser hücrelerini yok ederken bağışıklık hücrelerini de uyarır. Hipertermi tek başına kanser tedavisinde kullanılabildiği gibi diğer tedavi yöntemleri KT, RT ve cerrahi ile birlikte uygulanabilir. Diğer tedavilerle eşzamanlı uygulandığında tedavi etkinliği artmış olur. Hipertermi için 42-45 derece sıcaklık bölgesel ve sistematik olarak uygulanır.

Lokal Hipertermi: Tümörün boyutuna ve yerleşim yerine bağlı olarak lokal hipertermi kararı alınır. Mikrodalga, radyo dalgası ve ultrason hipertermi için kullanılan bazı tekniklerdir.

Tüm Vücut Hipertermisi: Bu teknikte vücut ısısını 41 dereceye çıkarmak için termal odalar ve sıcak su battaniyeleri kullanılır. Tüm vücut hipertermisi vücuda yayılmış tümörlerin tedavisinde kullanılır.

EK 3. Radyoterapide Fraksiyonasyonun Gerekliiği

Radyoterapide amaç normal dokuda en az yan etki ile hedef hacimde maksimum kontrolü sağlamaktır. Hedef hacme maksimum doz verilirken normal dokuya zarar vermemek mümkün değildir. Normal doku ve tümörün radyasyona verdiği yanıt sayesinde, daha az normal doku hasarı ile tümör kontrolü sağlamak mümkün olabilmektedir. Yürütülen radyobiyojik çalışmalar tümör dozunun bölünerek (fraksiyonasyon) verilmesiyle normal dokuda ciddi bir hasar oluşturmada hedef hacimde yüksek dozlara çıkılabileceğini göstermiştir. Tümör dozunu bölerek vermenin RT’de faydalarını ‘4R’ kavramıyla açıklanır. 1) Tamir (Repair), 2) Tekrar Düzenlenme (Reassortment / Redistribution), 3) Tekrar Çoğalma (Repopulation), 4) Tekrar Oksijenlenme (Reoxygenation).

1. Tamir (Repair)

Her radyasyon dozundan sonra hücrelerde potansiyel ve subletal hasar meydana gelir. Normal dokular tümör dokusuna göre daha yüksek subletal hasar tamiri kapasitesine sahiptir. Bu özelliğinden dolayı fraksiyonlar arasına gerekli olan aralık verilerek normal dokunun korunması sağlanmış olur. İnsan hücrelerinde tamir süresi 4-6 saat arası olduğu belirlenmiş ve buna göre fraksiyon aralıkları 6-8 saat önerilir.

2. Tekrar Düzenlenme (Reassortment / Redistribution)

Hücre döngüsü; bir hücrenin bölünerek aynı özellikte iki hücre meydana getirmesi, dış uyarıcıların etkisiyle biyokimyasal olarak başlatılan bir seri fazdan geçer ve hem dış hem de iç büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. G0 aşamasında dinlenme aşamasında denir ve bu süreçte hücreler genellikle belirli bir görevi yerine getirmek için programlanır. G1 aşamasında hücrenin canlılığını devam ettirebilmesi için gereken proteinler ve RNA sentezlenir. Ayrıca DNA oluşumu için gerekli birçok enzim bu aşamada üretilir. S fazı DNA sentez fazıdır ve bu fazda hücredeki DNA miktarı iki katına çıkar. G2 aşamasında DNA oluşumu durur protein ve RNA üretimi devam eder. Mitozun gerçekleştiği M aşaması ise protein ve RNA oluşum hızı aniden yavaşlar bir hücrede olması gereken bütün oluşumlar iki kat olduğundan hücre bölünerek yeni iki hücre meydana getirir. Böylece Mitoz (M), senteze hazırlık (G1), DNA sentez (S) ve mitoz hazırlık (G2) fazlardan radyasyona en duyarlı faz G2 ve M fazlarıdır

en dirençli faz ise S'dir. İlk RT dozundan sonra sağ kalan hücrelerin dirençli fazda olduğu, birkaç saat sonra G2 ve M fazına doğru ilerlediği kabul edilir. Böylece fraksiyonlar arasında hücrelerin dirençli fazdan duyarlı faza geçmesi bir sonraki fraksiyonda etkilenecekleri tahmin edilir. Normal doku hücrelerindeki döngü tümör dokusundaki hücre döngüsünden daha hızlı olduğundan, fraksiyonla daha fazla tümör hücresi yok edilir. Tek doz uygulamalarında dirençli fazdaki hücrelerin yok edilmesi mümkün görülmemektedir.

3. Tekrar Çoğalma (Repopulation)

Radyasyonla hücre sayısında azalma olması hormonal ve/veya homeostatik yanıt ile hücre yapımında artış meydana gelir. Bu özellikten dolayı normal dokuda onarıma katkı sunarken tümör hücrelerinde artış meydana gelir. RT'ye başladıktan sonraki haftalarda homeostatik mekanizmanın hızlanması akselere repopülasyon (hızlanmış çoğalma) daha da hızlanarak hücrelerin çoğalma kapasitesini artırmaktadır. Buda tümörde RT yanıtını olumsuz etkilemektedir. Tümördeki akselere repopülasyonla baş etmek için tedaviye ara vermeden tamamlanmalıdır. Eğer beklenen zorunlu aralar varsa tedaviye geç başlamak tedavi esnasında ara vermekten daha mantıklıdır.

4. Tekrar Oksijenlenme (Reoxygenation)

Radyoterapide etki genellikle indirekt yolla olmakta ve bunun içinde ortamda oksijene ihtiyaç vardır. RT sırasında ışınlama sonrası iyi oksijenlenmiş hücreler daha fazla etkilenmekte, aynı zamanda tümör içinde daha az etkilenen hipoksik hücrelerin oranı, göreceli olarak artmış olur. Bununla birlikte fraksiyonlar arasında, oksijenlenmiş hücrelerin RT ile ortamdaki eksilmesi sonucunda tümörde hacim küçülmesi meydana gelir ve daha önce hipoksik konumdaki hücreler yeniden oksijenlenerek radyasyona daha duyarlı hale gelirler. Her fraksiyon sonrası yeniden oksijenlenen ve gitgide azalan hipoksik bileşenlerini yok olmasıyla da tümörün radyasyona yanıtı artar

EK 4. Fraksiyonasyon Şemaları

Konvansiyonel Fraksiyon: Klinik deneyimlerle oluşturulmuş ve tanımlanmış bir şemadır. Diğer fraksiyonasyon şemaları konvansiyonel şemalara göre daha iyi tümör kontrolü sağlamak ve normal doku geç yan etkilerini azaltmaya yönelik olarak geliştirilmiştir.

Fraksiyon dozu : 1.8 – 2 Gy

Fraksiyon sayısı/günde : 1

Fraksiyon sayısı/haftada : 5

Toplam fraksiyon sayısı : 25 – 35

Toplam doz : 45 – 70 Gy

Hiperfraksiyonasyon: Hiperfraksiyonda fraksiyon dozu azaltıp, toplam tedavi dozunu artırarak, normal doku geç yan etkilerini artırmadan kontrol oranlarını iyileştirmek hedeflenir.

Fraksiyon dozu : 1.1 – 1.2 Gy

Fraksiyon sayısı/günde : 2

Fraksiyon sayısı/haftada : 10

Toplam fraksiyon sayısı : 60 – 70

Toplam doz : yaklaşık %10 daha yüksek

Akselere Fraksiyon: Akselere fraksiyondan beklenen toplam tedavi süresini kısaltıp, repopülasyon riskini azaltmaktır. Ancak erken doku yan etkileri nedeniyle toplam dozun azaltılması veya tedavinin erken sonlandırılması gibi problemler ortaya çıkmıştır. Yerel kontrol oranlarında istenen artış her şemada sağlanamayabilir.

Fraksiyon dozu : Konvansiyonele aynı veya daha düşük

Fraksiyon sayısı/günde : 1'den fazla

Fraksiyon sayısı/haftada : 5'ten fazla

Toplam fraksiyon sayısı : Konvansiyonele benzer

Toplam doz : Konvansiyonele aynı veya daha düşük

Hipofraksiyonasyon: Hipofraksiyone şemalarda erken yan etkilerde belirgin fark izlenmezken geç yan etkilerin artması beklenir. RT’de yavaş çoğalan tümörlerde hipofraksiyone şemalar uygundur. Tümör türüne ve klinik altyapıya göre fraksiyon şemaları seçilir ve tedavi protokolleri belirlenir. Günlük pratikte planlanan bu şemalara uyum, tedavi başarısı için önemli bir faktördür.

Fraksiyon dozu	: Konvansiyonele göre daha yüksek
Fraksiyon sayısı/günde	: Konvansiyonelle aynı veya daha kısa
Fraksiyon sayısı/haftada	: Konvansiyonelle aynı veya daha az
Toplam fraksiyon sayısı	: Konvansiyonelden daha az
Toplam doz	: Konvansiyonelden daha düşük

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mehmet Ali Kaya

Doğum Tarihi ve Yeri: 01.04.1979 Ergani / Diyarbakır

Eğitimi

2012– 2019 Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans

2003– 2005 İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü T. Yüksek Lisans

1999– 2003 Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü (LİSANS)

1993– 1996 Ergani Lisesi

Çalıştığı Kurumlar

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında Fizikçi
(2004)

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında Uzman Fizikçi
(2006)

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında Öğretim
Görevlisi Fizikçi (2018)

Öğretim Görevlisi olarak görevime Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon
Onkolojisi Anabilim Dalında devam etmekteyim.

Kullandığı Cihazlar

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında Mayıs 1997
tarihinde kurulmuş olan;

- Saturne 43F model lineer hızlandırıcı
- Target 2D bilgisayarlı tedavi planlama sistemi
- Alcıon II model Cobalt-60 teleterapi F
- Nucletron marka Simülatör

Cihazlarını Kasım 2004 - Eylül 2014 tarihleri arasında kullandım.

Eylül 2014 tarihinden bu yana merkezimize yeni kurulan, YART ve görüntü
klavuzluğunda radyoterapi yapabilen;

- Acuray marka Tomoterapi cihazı
- Tomoterapi cihazı tedavi planlama sistemi volo
- Mim konturlama istasyonu

gibi cihazları halen kullanmaktayım.





DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ SAVUNABİLİRLİK VE ORJİNALLİK BEYAN
FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

ADI VE SOYADI	MEHMET ALİ KAYA
ÖĞRENCİ NO	12802010
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2018 - 2019
YARIYIL	☐ Güz ☒ Bahar
ANABİLİM DALI/BİLİM DALI	
PROGRAM	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora
TEZ BAŞLIĞI	NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ UYGULANAN LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ HASTALARDA SİMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB) VE KONVANSİYONEL RADYOTERAPİ DOZ PLANLARININ DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ

RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	99
BENZERLİK ORANI	% 23
RAPORLAMA TARİHİ	24/06/ 2019

Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 99 sayfalık kısmına ilişkin, 24/06/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 23 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- ☐ Kabul/Onay sayfaları hariç,
☐ Kaynakça hariç
☒ Alıntılar hariç/dâhil
☐ Diğer

Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu Uygulama Esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

ÖĞRENCİ
Mehmet Ali KAYA
İMZA/TARİH

25.06.2019
[Signature]

Yukarıda bilgileri verilen tezi bilimsel, şekilsel ve etik kurallar çerçevesinde inceledim. Tezin Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği ve Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olduğunu onaylarım. Jüri karşısında savunabilir olduğumu bilgilerinize arz ederim.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şemsettin OSMANOĞLU
İMZA/TARİH

25-06-2019

[Signature]

Formdaki bilgiler bilgisayar ortamında doldurulmalıdır. El yazısı ile doldurulan formlar geçersiz sayılmaktadır.