

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

# **MEZOTELYOMALI OLGULARDA 3BKRT ve IMRT SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Neriman BİLEN**

**SAĞLIK FİZİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç.Dr. Hasan Suat ARSLANTAŞ**

**ADANA-2016**

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

# **MEZOTELYOMALI OLGULARDA 3BKRT ve IMRT SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Neriman BİLEN**

**SAĞLIK FİZİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç.Dr. Hasan Suat ARSLANTAŞ**

**ADANA-2016**

## KABUL ve ONAY

**Medikal fizik Anabilim Dalı**

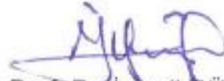
**Sağlık fiziği** Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan  
“Mezotelyomalı Olgularda 3BKRT ve IMRT Sonuçlarının Karşılaştırılması”  
adlı çalışma, aşğıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

**Tarihi:** 30 / 05 / 2016

### TEZ SINAV JÜRİSİ



Yrd. Doç. Dr. H. Suat ARSLANTAŞ  
Çukurova Üniversitesi  
**Başkan**



Prof. Dr. İsmail GÜNAY  
Çukurova Üniversitesi  
**Üye**



Prof. Dr. Necmettin YAZICI  
Gaziantep Üniversitesi  
**Üye**



Prof. Dr. Zehra YEĞENİL  
Çukurova Üniversitesi  
**Üye**



Prof. Dr. Haniye KAVAK  
Çukurova Üniversitesi  
**Üye**

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve  
edilmiştir.

sayılı kararı ile kabul

Prof. Dr. Behice DURGUN  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, proje konumun belirlenmesinde, çalışmamın planlanmasında, gerçekleştirilmesinde ve sonuçlandırılmasında her türlü katkı ve yardımlarını esirgemeyen, değerli danışman hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Hasan Suat ARSLANTAŞ'a; Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, deneyimleriyle bana her zaman yol gösteren, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan Prof.Dr. Zehra YEĞİNGİL'e, projeme destek ve yardımlarını esirgemeyen Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. İsmail GÜNAY'a, tez dönemim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren Öğr.Gör.Dr. Ayşe Gülbin ÖZGER KAVAK'a, manevi desteğini her zaman hissettiğim, tez çalışmam boyunca yüzümün gülmesini sağlayan sevgili arkadaşım Arş. Gör. Ziyafer Gizem PORTAKAL'a Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı çalışanları ve Nergiz AYBAT'a; çalışmam süresince yanımda olan arkadaşlarım Cemile DELİBAŞ ve Meltem ÖZBAY'a

Bu günlere ulaşmama vesile olan ve tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen annem Şenay TÜRKSEVER, yakın zamanda kaybettiğim babam Murat TÜRKSEVER ve değerli eşim Ali BİLEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Neriman Bilen

ADANA 2016

# İÇİNDEKİLER

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| KABUL ve ONAY .....                                                | i    |
| TEŞEKKÜR .....                                                     | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                  | iii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                              | vi   |
| ÇİZELGELER DİZİNİ .....                                            | vii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                      | viii |
| ÖZET .....                                                         | x    |
| ABSTRACT .....                                                     | xi   |
| 1. GİRİŞ .....                                                     | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                            | 2    |
| 2.1. Radyoaktivite .....                                           | 2    |
| 2.2. Radyasyon .....                                               | 3    |
| 2.2.1. İyonizan Olmayan Radyasyonlar .....                         | 3    |
| 2.2.2. İyonizasyon ve İyonizan Radyasyon .....                     | 3    |
| 2.2.2.1. X-Işınları .....                                          | 5    |
| 2.2.2.2. Gama ( $\gamma$ ) Işınları .....                          | 6    |
| 2.3. Radyasyonun Madde ile Etkileşimi .....                        | 6    |
| 2.3.1. Fotoelektrik Etki .....                                     | 7    |
| 2.3.2. Compton Etkisi .....                                        | 7    |
| 2.3.3. Çift Oluşum .....                                           | 8    |
| 2.3.4. Koherent Etki (Rayleigh saçılması -Thomson saçılması) ..... | 9    |
| 2.4. İyonize Edici Radyasyonun Biyolojik Etkileri .....            | 9    |
| 2.5. Radyasyon Hasarları .....                                     | 10   |
| 2.5.1. Direkt Etki (Hedef Teorisi) .....                           | 10   |
| 2.5.2. İndirekt Etki .....                                         | 11   |
| 2.6. Hücrelerin İyonize Radyasyona Duyarlılığı .....               | 12   |
| 2.7. Radyasyonun Doku ve Organ Düzeyindeki Etkileri .....          | 13   |
| 2.7.1. Deterministik (Kesin) Etkiler .....                         | 14   |
| 2.7.2. Stokastik (Kesin Olmayan) Etkiler .....                     | 14   |
| 2.8. Radyoterapide Kullanılan Birimler .....                       | 14   |

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.9. Radyoterapi Nedir? .....                                                    | 16        |
| 2.9.1. Hacim Tanımlamaları (ICRU 50-62).....                                     | 18        |
| 2.9.1.1. Tanımlanabilir Tümör Hacmi (GTV).....                                   | 18        |
| 2.9.1.2.Klinik Hedef Hacmi (CTV) .....                                           | 18        |
| 2.9.1.3.Planlanan Hedef Hacim (PTV) .....                                        | 19        |
| 2.9.1.4. Tedavi Hacmi .....                                                      | 19        |
| 2.9.1.5. Işınlanan Hacim .....                                                   | 19        |
| 2.9.1.6.Risk Altındaki Organ (OAR) .....                                         | 19        |
| 2.10. Doğrusal Hızlandırıcılar.....                                              | 20        |
| 2.10.1.Doğrusal Hızlandırıcıların Temel Çalışma İlkesi .....                     | 20        |
| 2.10.2. Tedavi Kafası (Gantry) Yapısı.....                                       | 21        |
| 2.10.3. Kolimasyon .....                                                         | 22        |
| 2.10.3.1. Birincil sabit kolimatörler .....                                      | 22        |
| 2.10.3.2. İkincil kolimatörler.....                                              | 23        |
| 2.10.3.3. Çok yapraklı kolimatörler .....                                        | 23        |
| 2.11. Üç boyutlu konformal radyoterapi .....                                     | 23        |
| 2.12.Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART= IMRT) .....                              | 25        |
| 2.13. Tedavi Planlama Sistemi (TPS) .....                                        | 25        |
| 2.13.1. İleri (forward) planlama .....                                           | 26        |
| 2.13.2. Ters (inverse) planlama.....                                             | 26        |
| 2.14. Doz-Hacim Histogramları (DVH: Dose-Volume Histogram) .....                 | 27        |
| 2.15. Mezotolyama.....                                                           | 28        |
| 2.15.1. Tanım .....                                                              | 28        |
| 2.15.2. Tarihçe .....                                                            | 29        |
| 2.15.3. Evreleme .....                                                           | 29        |
| 2.15.4. Radyoterapi ile Tedavi.....                                              | 31        |
| 2.15.4.1. Ekstraplevral Pnöminektomi Eşliğinde Radyoterapi<br>Uygulamaları ..... | 31        |
| 2.15.4.2.Pnöminektomi Yapılmamış Hastalarda Radyoterapi .....                    | 32        |
| 2.15.4.3.Palyatif Amaçlı Radyoterapi .....                                       | 32        |
| 2.15.4.4.Proflaktik Radyoterapi .....                                            | 32        |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>                                                  | <b>34</b> |

|                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.1. Gereç .....                                             | 34        |
| 3.1.1. Varian 600 C (Clinac DBX) Doğrusal Hızlandırıcı ..... | 34        |
| 3.1.2. Eclipse Tedavi Planlama Sistemi .....                 | 35        |
| 3.1.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) Simülasyon .....          | 36        |
| 3.2. Yöntem .....                                            | 37        |
| 3.2.1. Hasta Grubu .....                                     | 37        |
| 3.2.2. Hasta Tedavi Planlarının Yapılması .....              | 38        |
| 3.2.3. Doz Hacim Histogramı (DVH) Analizi .....              | 39        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                     | <b>41</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                     | <b>46</b> |
| <b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....</b>                         | <b>50</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                       | <b>52</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>                                        | <b>57</b> |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|             |                                                                                                                  |    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1.  | İyonizan Radyasyon alt tipleri.....                                                                              | 4  |
| Şekil 2.2.  | Elektromagnetik Spektrum.....                                                                                    | 4  |
| Şekil 2.3.  | X-ışın tüpü şeması.....                                                                                          | 5  |
| Şekil 2.4.  | Gama ışını oluşumu.....                                                                                          | 6  |
| Şekil 2.5.  | Fotoelektrik Etki.....                                                                                           | 7  |
| Şekil 2.6.  | Compton Etkisi.....                                                                                              | 7  |
| Şekil 2.7.  | Çift oluşum.....                                                                                                 | 8  |
| Şekil 2.8.  | Koherent Saçılma .....                                                                                           | 9  |
| Şekil 2.9.  | A.Nonstokastik radyasyon etkisi. B. Stokastik radyasyon etkisi (16).....                                         | 10 |
| Şekil 2.10. | Radyasyonun direkt etkisi (16).....                                                                              | 11 |
| Şekil 2.11. | Radyasyonun indirekt etkisi (16) .....                                                                           | 11 |
| Şekil 2.12. | ICRU 50-62'ye göre volüm tanımlamaları .....                                                                     | 19 |
| Şekil 2.13. | Doğrusal hızlandırıcının şematikgösterimi (52).....                                                              | 21 |
| Şekil 2.14. | Doğrusal hızlandırıcı ışınlama kafasında (a) x-ışını, (b) elektron üretimi sırasında kullanılan bileşenler ..... | 22 |
| Şekil 2.15. | Çok yapraklı kolimatör (MLC) .....                                                                               | 23 |
| Şekil 2.16. | Doz-Hacim Histogramı .....                                                                                       | 27 |
| Şekil 3.1.  | Varian Marka DBX-600C Doğrusal Hızlandırıcı Cihazı .....                                                         | 35 |
| Şekil 3.2.  | Siemens Marka Bilgisayarlı Tomografi .....                                                                       | 37 |
| Şekil 3.3.  | MPM kanserli bir hastaya uygulanan IMRT planı sonrasında elde edilen doz dağılımı.....                           | 39 |
| Şekil 4.1.  | MPM kanserli bir hastaya uygulanan IMRT planı sonrasında elde edilen doz dağılımı.....                           | 45 |



## ÇİZELGELER DİZİNİ

|                   |                                                                                                       |    |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> | Radyasyon ağırlık faktörü .....                                                                       | 16 |
| <b>Tablo 2.2.</b> | Tüm organ ışınlamada tolerans dozları( $TD_5/5$ - $TD_{50/5}$ ).....                                  | 28 |
| <b>Tablo 2.3.</b> | IMIG Evreleme Sistemi (39).....                                                                       | 30 |
| <b>Tablo 2.4.</b> | Malign plevral mezotelyoma için önerilen konvansiyonel radyoterapi dozları.....                       | 33 |
| <b>Tablo 3.1.</b> | Hasta Grubu .....                                                                                     | 38 |
| <b>Tablo 4.1.</b> | 10 Hastanın kritik organlarının maruz kaldığı ortalama doz değerleri .....                            | 41 |
| <b>Tablo 4.2.</b> | 10 hastanın kritik organlarının Median değerleri .....                                                | 41 |
| <b>Tablo 4.3.</b> | 10 hastanın hedef hacimlerinin maruz kaldığı min, max ve ortalama doz değerleri .....                 | 42 |
| <b>Tablo 4.4.</b> | 3BKRT ve IMRT’de PTV 30 hedef hacimli hastaların ICRU 62 ye göre homojenite<br>indeks çizelgesi. .... | 43 |
| <b>Tablo 4.5.</b> | 3BKRT ve IMRT’de PTV 30 hedef hacimli hastaların ICRU 83’e göre homojenite<br>indeks çizelgesi. ....  | 43 |
| <b>Tablo 4.6.</b> | 3BKRT ve IMRT’de PTV 30 hedef hacimli hastaların ICRU 62’ye göre konformite<br>indeks çizelgesi. .... | 44 |
| <b>Tablo 4.7.</b> | 3BKRT ve IMRT’de PTV 30 hedef hacimli hastaların ICRU 83’ye göre konformite<br>indeks çizelgesi. .... | 44 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                |                                                                                                        |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3BKRT</b>   | : Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi                                                                     |
| <b>AAA</b>     | : Analytical Anisotropic Algorithm                                                                     |
| <b>AJCC</b>    | : American Joint Commission on Cancer                                                                  |
| <b>AP</b>      | : Anterio-Posterior (Ön-Arka)                                                                          |
| <b>Bq</b>      | : Becquerel                                                                                            |
| <b>BT</b>      | : Bilgisayarlı Tomografi (CT: Computed Tomography)                                                     |
| <b>CI</b>      | : Konformite İndeks                                                                                    |
| <b>Ci</b>      | : Curie                                                                                                |
| <b>CTV</b>     | : Klinik Hedef Hacim (Clinical Target Volume)                                                          |
| <b>ÇYK</b>     | : Çok Yapraklı Kolimatör (MLC: Multileaf Collimator)                                                   |
| <b>D2</b>      | : Hedef hacmin %2'sinin aldığı doz                                                                     |
| <b>D50</b>     | : Hedef hacmin %50'sinin aldığı doz                                                                    |
| <b>D98</b>     | : Hedef hacmin %98'inin aldığı doz                                                                     |
| <b>DICOM</b>   | : Digital Imaging and Communications in Medicine                                                       |
| <b>DNA</b>     | : Deoksiribo Nükleik Asit                                                                              |
| <b>DVH</b>     | : Doz Hacim Histogramı (Dose Volume Histogram)                                                         |
| <b>EPP</b>     | : Ekstrapleural Pnöminektomi                                                                           |
| <b>Fr</b>      | : Fraksiyon                                                                                            |
| <b>GTV</b>     | : Görülebilir Hedef Hacmi (Gross Target Volume)                                                        |
| <b>Gy</b>      | : Gray                                                                                                 |
| <b>HI</b>      | : Homojenite İndeks                                                                                    |
| <b>IASLC</b>   | : International Association for the Study of Lung Cancer                                               |
| <b>ICRU 50</b> | : International Commission on Radiation Units and Measurements No:50                                   |
| <b>ICRU 62</b> | : International Commission on Radiation Units and Measurements No:62                                   |
| <b>ICRU 83</b> | : International Commission on Radiation Units and Measurements No:83                                   |
| <b>ICRP</b>    | : International Commission on Radiological Protection<br>(Radyolojik Korunmada Uluslararası Komisyon ) |
| <b>IM</b>      | : İç Marj (Internal Margin)                                                                            |
| <b>IMRT</b>    | : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy)                                       |
| <b>IR</b>      | : Işınlanan Hacim (Irradiated Volume)                                                                  |

|               |                                                                   |
|---------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>ITV</b>    | : İç Hedef Hacim (Internal Target Volume)                         |
| <b>MeV</b>    | : Milyon elektron volt                                            |
| <b>MPM</b>    | : Malign Plevral Mezotelyoma                                      |
| <b>MRG</b>    | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                                   |
| <b>OAR</b>    | : Risk Altındak                                                   |
| <b>PTV</b>    | : Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume)                  |
| <b>PRV</b>    | : Planlanan Riskli Organ Hacmi (Planning Organ at Risk Volume)    |
| <b>R</b>      | : Röntgen                                                         |
| <b>Rad</b>    | : Radyasyon Absorbe Dozu (Radiation Absorbed Dose)                |
| <b>REM</b>    | : Doz Eşdeğer Birimi (Röntgen Equivalent Man)                     |
| <b>RNA</b>    | : Ribo Nükleik Asit                                               |
| <b>RT</b>     | : Radyoterapi                                                     |
| <b>RTOG</b>   | : Radyoterapi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group)   |
| <b>SAR</b>    | : Saçılma Hava Oranı (Scattering Air Ratio)                       |
| <b>Sc</b>     | : Saçılma Faktörü (Scattering Factor)                             |
| <b>Sp</b>     | : Fantom Saçılma Faktörü (Phantom Scattering Factor)              |
| <b>SM</b>     | : Plan Marjı (Set up Margin)                                      |
| <b>SSD</b>    | : Kaynak Cilt Mesafesi (Source Skin Distance)                     |
| <b>Sv</b>     | : Sievert                                                         |
| <b>TAR</b>    | : Doku Hava Oranı (Tissue Air Ratio)                              |
| <b>TD 5/5</b> | : 5 yılda popülasyonun %5'inde ciddi komplikasyona neden olan doz |
| <b>TMR</b>    | : Doku Maksimum Oranı (Tissue Maximum Ratio)                      |
| <b>TNM</b>    | : Tümör Nod Metastaz                                              |
| <b>TPS</b>    | : Tedavi Planlama Sistemi                                         |
| <b>TV</b>     | : Tedavi Hacmi (Treated Volume)                                   |
| <b>UICC</b>   | : Union International Centre le Cancer                            |
| <b>VRI</b>    | : Tanımlanan Dozun Kapsadığı Hacim                                |
| <b>WT</b>     | : Ağırlık Faktörü                                                 |
| <b>%DD</b>    | : Yüzde Derin Doz                                                 |

## ÖZET

### Mezotelyomalı Olgularda Imrt Sonuçları

Mezotelyoma, akciğerleri ve akciğerlerin etrafındaki yapıları dōşeyen zar olan plevra'dan köken alan tümörlere verilen addır. Mezotelyoma kanserlerinin tedavi yöntemlerinden birisi olan radyoterapinin kullanılmasının üç temel amacı vardır. Bunlardan ilki ağrı kontrolü amacı, ikincisi tümörün lokal yayımını engellemek, üçüncüsü ise cerrahi ve kemoterapiye kombine olarak kullanılmasını sağlamaktır. Çalışmanın amacı mezotelyoma kanserli hastaların “Yoğunluk ayarlı radyoterapi” (IMRT) tekniğı ile tedavi edilebilirliklerini göstererek, bu tekniğı klinik rutinine aktarmak ve dolayısıyla hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasını sağlamaktır.

Çalışmada,Çukurova Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2009 – 2016 yılları arasında üç boyutlu konformal radyoterapi(3BKRT) yöntemiyle tedavi edilmiş 10mezotelyoma kanserli hastanın IMRT tekniğıile yeni tedavi planları hazırlanarak değerdendirilmiştir. Mezotelyoma kanserinin tanımlanan hedef hacimleri ve kritik organlarının maruz kaldıkları doz değeri Gray (Gy) olarak incelenerekIMRT tekniğinin klinik rutinine uygulanabilirliğı değerdendirilmiştir.

Bu amaç doğrultusunda her bir hastaya 5 alanlı( $0^0 - 50^0 - 100^0 - 150^0 - 200^0$ ) IMRT planı uygulanarak 30 Gy doz verilmiş ve kritik organ olarak tanımlanan kalp, kontralateral akciğer, özefagus ve spinal kordun maruz kaldığı doz değeriinin önerilen tolerans doz seviyelerini aşmadığı görülmüştür. Ayrıca hedef hacimlerin minimum ve maksimum doz değeriinin ICRU kriterleriyle uyumlu iken 3BKRT plan sonuçları ile karşılaştırıldığında da daha başarılı oldukları bulunmuştur.

Sonuç olarak IMRT tekniğinin amacı doğrultusunda hedef hacme tanımlanan doz tam olarak verilirken, çevre sağlıklı dokuların maruz kaldıkları dozlar en aza indirgenmiş ve böylelikle hastaların yaşam kalitelerinin artırılabilceğı bulunmuştur. Malign mezotelyoma hastalarının radyoterapi ile tedavilerinde IMRT tekniğinin klinik rutinine uygulanabilirliğı de gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** IMRT, Kanser, Mezotelyoma, Radyoterapi, TPS.

## **ABSTRACT**

### **Imrt Results In Mesothelioma Cases**

**Mesothelioma is a name of a tumour originated from pleura which is a layer of lung and the structures around the lung. There are three main purposes to be used the radiotherapy for the treatment of mesothelioma cancer as one of the techniques. First one is the purpose of palliative treatment, second one is to prevent the tumour's local dissemination and the third one is to provide it to be used with a combination of surgery and chemotherapy. The purpose of the study is to practice to clinical routine by showing the treatability of mesothelioma cancer patients with IMRT technique and, therefore to supply to be increased their life qualities.**

**In the study, new plans of 10 mesothelioma cancer patients planned by IMRT technique were created and evaluated who were treated by three dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) between 2009 - 2016 in Çukurova University, Department of Radiation Oncology. Dose values of exposed critical organs and defined target volumes of mesothelioma cancer were determined as Gray (Gy) and the applicability of IMRT technique into clinical routine was evaluated.**

**In this purpose, 5 field IMRT plans were applied to each patient with 30 Gy and it was observed that the dose values of heart, contralateral lung, oesophagus, and spinal cord which were defined as critical organs were in tolerance limits. Besides, minimum and maximum dose values of the target volumes of IMRT plans were in agreement with ICRU criteria and were found as having advantages by comparing with 3DCRT plan results.**

**Consequently, defined dose to target volume was applied totally while the doses of critical organs were decreased as a purpose of IMRT technique so it was found out that the life quality of the patients could be increased. It was shown that IMRT technique could be applied in clinical routine for the treatment of malignant mesothelioma cancer patients.**

**Key words: Cancer, IMRT, Mesothelioma, Radiotherapy, TPS.**

# 1. GİRİŞ

Mezotelyoma, mezotel hücrelerinden köken alan, plevra, periton ve perikardi döşeyen mezotelyal örtünün primer tümörüdür. Malign plevral mezotelyoma (MPM) normal populasyon için nadir görülen klinik olarak agresif ve fatal seyirli bir tümördür. Malign plevral mezotelyoma nedeniyle her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000-3000 insan hayatını kaybetmektedir. Mesleksi asbest maruziyetine bağlı olarak daha sıklıkla erkeklerde görülmekte ve yaşın artmasıyla risk daha fazla artmaktadır (1-3).

MPM tüm dünyada hızla yaygınlaşmakta olup bu da mezotelyoma tedavisi yönündeki çabaları son yıllarda önemli bir biçimde arttırmıştır. Halen standart bir tedavisi olmayan malign plevral mezotelyomada cerrahi, kemoterapi, radyoterapi tek başlarına veya kombine şekilde kullanılarak denenmektedir. Günümüzde cerrahi tedavi ile kombine uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin genel sağkalımı arttırdığı yönündeki düşünceler, yapılan çalışmalarda seçilmiş bir hasta grubunda bu kombinasyonun yararlı olabileceği yönündedir.

Bu çalışmanın amacı Çukurova Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi A.B.D.'na konformal radyoterapinin uygulanmadığı MPM tanısıyla başvuran olgularda IMRT tekniği ile radyoterapinin uygulanabilirliğini göstermek, elde edilen sonuçların değerlendirilmesiyle standart bir tedavi yönteminin ne şekilde oluşturulabileceğini incelemek ve fiziksel parametreleri belirlemektir. Ayrıca, bu sonuçların klinik rutinine aktarılması, dolayısıyla da bahsi geçen hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasını sağlamaktır. Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Radyoaktivite

Radyoaktivite 1896 yılında Henri Becquerel'in fluoresan maddelerin güneş ışığında aktiflenerek yaydıkları ışığı inceleme deneyleri sırasında rastlantı sonucu keşfedilmiştir. Karanlık odadaki bir çekmecede uranyum tuzları yanında bırakılan fotoğraf plağında izler gözlenmesi sonucu uranyumdan bazı ışınların salındığı fikri düşünülmüş, daha sonra bu ışınların havayı iyonlaştırdığı gözlenmiştir. Önce bu ışınlara "Becquerel Işınları" adı verilmiş, daha sonra benzer ışınların başka elementlerden de yayıldığı gözlenmiştir. 1989'da Bay ve Bayan Curie, polonyum ve radyumu keşfetmişler ve birkaç yıl içerisinde benzer özellik gösteren toryum, aktinyum gibi diğer elementler keşfedilmiştir. Bu tür atomlara "radyoaktif atom", olaya da "radyoaktivite" adı verilmiştir. Radyoaktif çekirdeklerin ışın veya parçacık salarak fazla enerjilerini atmaları ve başka çekirdeğe dönüşmeleri olayına "radyoaktif bozunma", salınan ışın veya parçacıklara da "radyasyon" denilmektedir (4).

Radyasyonlar madde veya biyolojik ortamdan geçtiklerinde çarpıştığı atom ve molekülleri iyonize ederek biyolojik (tümör ve normal hücrelerin tahribi) ve fiziksel etkileri meydana getirirler. Bu olaylar sonucunda canlı ortamdaki hücrelerin çeşitli organelleri, hayati parçaları ve özellikle kromozomlar üzerindeki DNA moleküllerinde hasarlar oluşturarak kromozomlarda kopma, kırılma, gen mutasyonları ve çeşitli hasarlar gelişir. Hasar gören hücrelerin bir kısmı hasarı tamir ederek yaşamına devam ederken, diğer bir kısmı ise hasarı tamir edemediğinden yeniden bölününceye kadar yaşar ve bölünme sırasında ölür. İyonize edici radyasyonların tümör ve diğer hücreleri öldürücü veya bölünmeleri sırasında öldürücü etkileri olması nedeniyle radyoterapi, modern kanser tedavisinde kullanılmış, hatta tedavinin temel taşlarından biri haline gelmiştir (5).

Tümör tipine ve başlangıçta mevcut klonojenik hücre (kendi kendini yenileyebilen, çok yönlü farklılaşabilen kök hücre) sayısına bağlı olarak, verilen tümör kontrol ihtimalleri için, farklı ışınlama dozları gereklidir. Değişen radyasyon dozları tümörün belli bölgelerine ya da tümörün cerrahi olarak çıkarıldığı durumlarda tümör yatağına uygulanabilir (6).

## **2.2. Radyasyon**

Bir kaynaktan çevreye enerji taşınımıdır. Bu taşınım partiküler veya elektromagnetik dalga şeklinde olabilir. Atomlardan çeşitli şekillerde ortaya çıkan enerji türleri ve bunların yayılma şekilleri elektromagnetik radyasyon olarak adlandırılır. İçinde X ve  $\gamma$  ışınlarının ve görülebilir ışığın da bulunduğu radyasyonlar, dalga boyları ve frekanslarına göre bir elektromanyetik radyasyon spektrumu oluştururlar (7). Bu spektrumun bir ucunda dalga boyları en büyük, enerjileri ve frekansları ise en küçük olan radyo dalgaları bulunur. Diğer ucunda ise; dalga boyları çok küçük, fakat enerji ve frekansları büyük olan X ve  $\gamma$  (gama) ışınları bulunur. Elektromanyetik radyasyonlar iyonizan ve iyonizan olmayan olarak ikiye ayrılır.

### **2.2.1. İyonizan Olmayan Radyasyonlar**

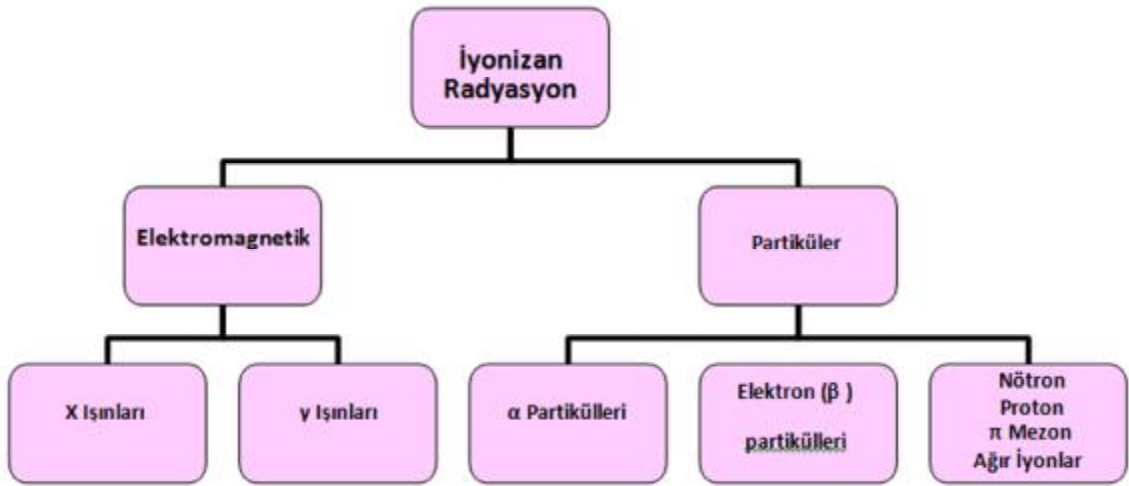
İyonizan olmayan radyasyonlar dalga boyu  $10^{-7}$  metre'ye eşit veya daha yukarı olanlardır. İyonizan olmayan radyasyonların foton enerjileri 12 elektron volt'tan daha düşüktür ve iyonizan radyasyonun sınırı olarak kabul edilir (8).

İyonizan olmayan elektromagnetik radyasyonlar; radyo dalgaları, mikrodalgalar, kızılötesi ışınlar, görünür ışık, morötesi ışınlar ve ultraviyole ışıklardan meydana gelmektedir.

### **2.2.2. İyonizasyon ve İyonizan Radyasyon**

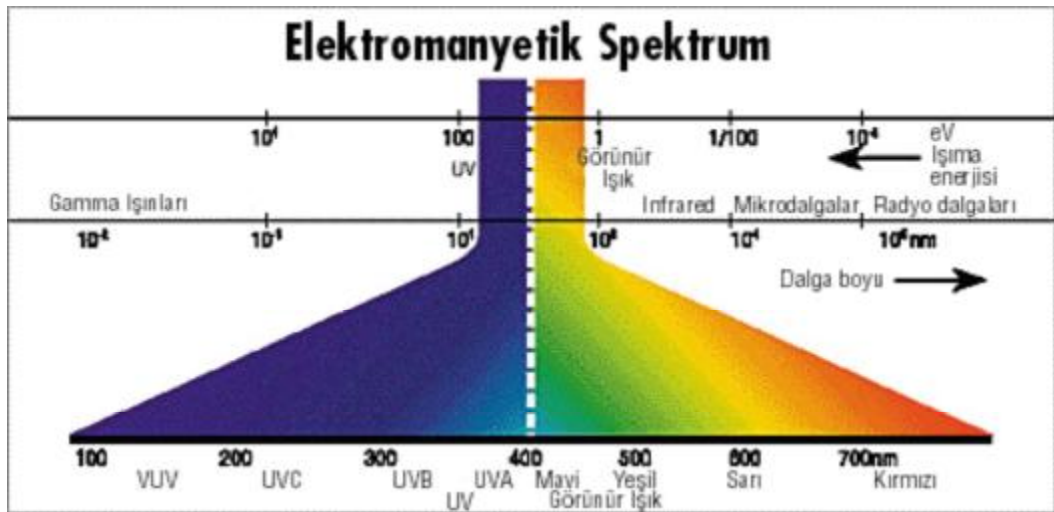
Yüksek enerjili radyasyon iyonize radyasyon olarak da tanımlanır ve atomdan elektron koparabilen dolayısıyla atomu iyonize edebilen radyasyon türüdür. İyonizan radyasyon elektromagnetik ve partiküler radyasyondan oluşur. Klinik radyasyon onkolojisi; fotonlar gibi elektromagnetik; elektronlar gibi partiküler radyasyonları malignitelerin tedavisinde kullanır (9).





Şekil 2.1. İyonizan Radyasyon alt tipleri (9)

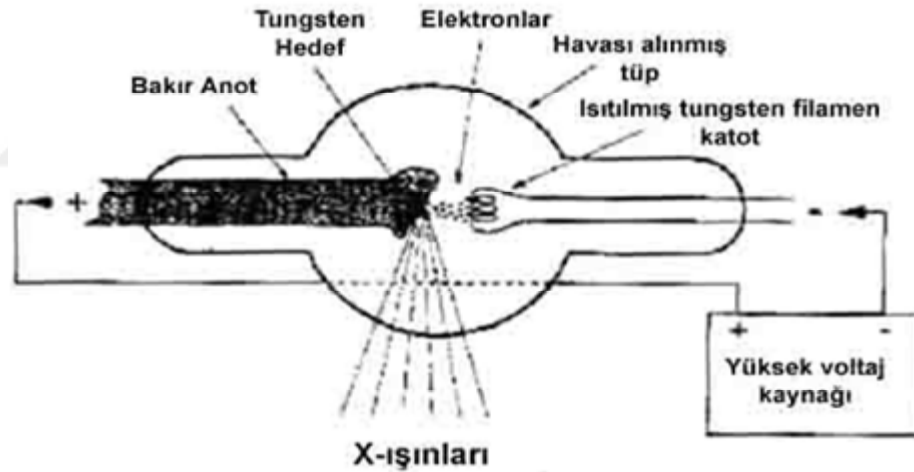
Elektromagnetik spektrum (Şekil 2.2) düşük enerjili (uzun dalga boyu – düşük frekans) radyo dalgaları ile yüksek enerjili (kısa dalga boyu – yüksek frekans) iyonizan radyasyon (Şekil 2.1) arasındadır.



Şekil 2.2. Elektromagnetik Spektrum(9)

### 2.2.2.1. X-Işınları

Alman fizikçi Wilhelm Conrad Röntgen tarafından 1895’de keşfedildi (9). William David Coolidge (1913) tarafından geliştirilen sıcak katodlu Röntgen tüpleri ile, basıncı 10<sup>-3</sup> mmHg’ya kadar düşürülmüş cam bir tüpün içine yerleştirilmiş anod ve katod levhalar arasına, çok yüksek enerjili elektriksel gerilim (10<sup>6</sup>- 10<sup>8</sup> volt) uygulanır. Katodu terkeden hızlı elektronlar, anod üzerine yerleştirilmiş erime sıcaklığı yüksek bir metal hedefe çarpar ve frenleme (bremmsstrahlung) sonucunda X-ışınları oluşur. Temel mekanizma, hızlandırılmış elektronların hedef metalin atom çekirdeklerince yavaşlatılmasıdır. Oluşan X-ışınlarının enerji ve dalga boyu, metal hedefin atom numarası ile elektronların enerji ve hızlarına bağlıdır. Bu işlem X-ışını üniteleri, doğrusal hızlandırıcılar ve betatronlardan, medikal radyasyonun büyük bir kısmının elde edilme yöntemidir.

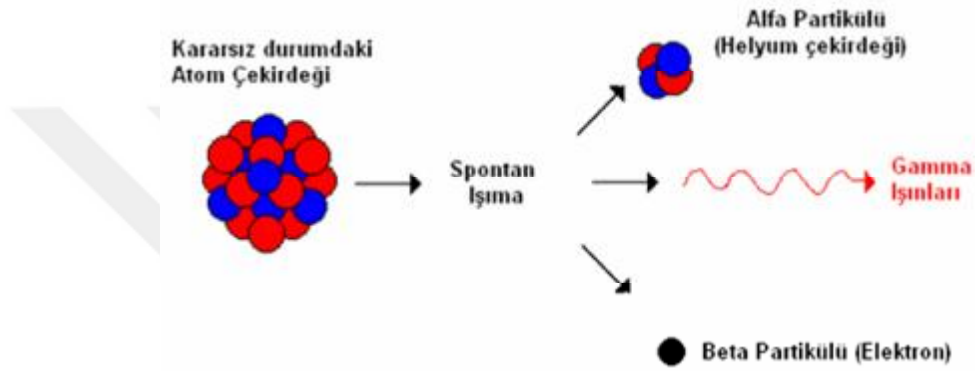


Şekil 2.3. X-ışın tüpü şeması (9)

X-ışınları ekstra nükleer işlemler sonucu elde edilir. X-ışını tüpleriyle 2 çeşit x-ışını elde edilir. Elektronun, çekirdekle etkileşip yavaşlamasıyla açığa çıkan enerjiyle Bremsstrahlung x-ışını; iç yörüngedeki bir elektronu sökmesi ve boşta kalan yörüngenin dış yörüngeden gelen elektronla doldurulmasıyla açığa çıkan enerjiyle karakteristik x-ışını ortaya çıkar (10-12). Karakteristik x-ışınının enerjisi, elektronun çarptığı metale özgü olduğu için karakteristik adını almıştır.

### 2.2.2.2. Gama ( $\gamma$ ) Işınları

Fiziksel açıdan x-ışınları ile idantik yapıda olan gama ışınları; radyoaktif bozunma sırasında atom çekirdeğinden salınırlar (intranükleer). Kararsız durumdaki bir atom çekirdeği; fazla enerjisini bir elektron ( $e^-$ ) (beta partikülü) veya bir helyum çekirdeği (alfa partikülü) çıkararak, kararlı duruma geçmeye çalışır, ancak enerjisi hala fazla olduğu için gama ışıması yaparak kararlı duruma geçmeye çalışır(12) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Gama ışıması oluşumu (12)

### 2.3. Radyasyonun Madde ile Etkileşimi

Radyasyon dokudan geçerken saçılır ve doku tarafından absorbe edilir. Monoenerjitik X-ışınları veya Gama ışınlarının intensitesi, dokuda eksponansiyel atenuasyon gösterir. Bir diğer deyişle doku içinde ilerledikçe sabit bir şekilde azalma gösterir. Bu azalma dokunun cinsine ve kalınlığına bağlıdır. Dalga boyu sabit kalırsa, dokuda geçen ışının şiddeti aşağıdaki formülle hesaplanabilir (13,14).

$$I = I_0 e^{(-\mu t)}$$

$I$ = Çıkan ışın demetinin şiddeti

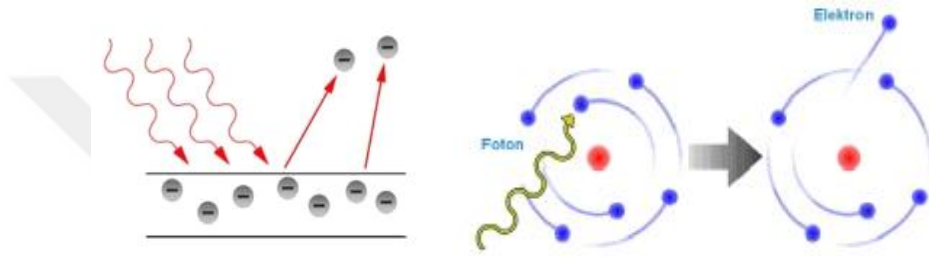
$I_0$ = Gelen ışın demetinin şiddeti

$\mu$ = Absorbsiyon katsayısı (Katedilen dokunun atom numarasının dördüncü ve ışın dalga boyunun üçüncü kuvveti ile doğru orantılıdır.)

$t$  = Doku kalınlığı

### 2.3.1. Fotoelektrik Etki

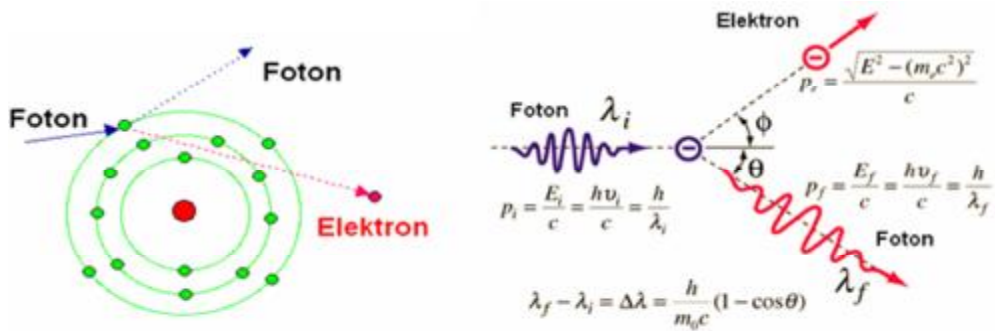
1905'te Albert Einstein tarafından doğruluğu tanımlanan bu olay, 1887'de Heinrich Rudof Hertz tarafından gözlemlenmiş ve "Hertz etkisi" olarak da bilinmektedir. Basitçe tanımlanırsa, herhangi bir elektromagnetik dalga (ki genellikle fotondur) bir yüzeye çarptığı zaman (genellikle metal bir yüzey) enerjisini elektronlara aktarır ve yüzeyden dışarı elektron saçılır (Şekil 2.5). Atomik düzeyde bakılırsa; gelen foton en iç yörüngedeki elektronu, atomdan dışarı fırlatmaktadır (15).



Şekil 2.5. Fotoelektrik Etki (15)

### 2.3.2. Compton Etkisi

Foton, atomun dış yüzeyindeki elektrona çarpar, elektron ve foton farklı yönlerde aradaki bir teta ( $\theta$ ) açısıyla saçılırlar. Gelen fotonun enerjisinin bir kısmı elektrona kinetik enerji olarak transfer edilir. Saçılan elektronlar da, diğer atomların en dış yüzündeki gevşek elektronlarla etkileşime girer. Şekil 2.6'de görüldüğü gibi, gelen foton da daha az enerjili bir şekilde dışarı saçılır (15).



Şekil 2.6. Compton Etkisi (15)

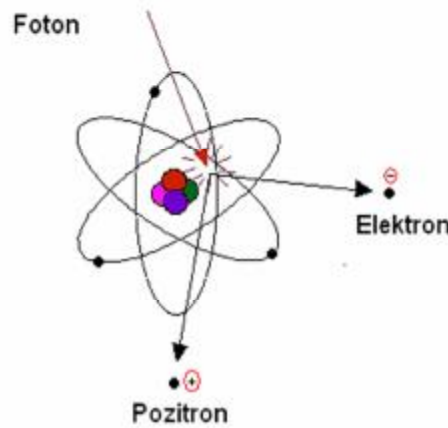
### 2.3.3. Çift Oluşum

Nadiren meydana gelen bir olaydır. Bu olayda gelen foton, maddenin atom çekirdeği yakınında bir negatif ve bir pozitif elektrona dönüşmek suretiyle kaybolmaktadır. Böylece bir elektron çifti oluşur (15).

Negatif elektron, daha önceki olaylarda olduğu gibi bütün enerjisini harcayarak absorblanır. Pozitif elektron (pozitron) ise iyonizasyon yaparak ilerler, enerjisi artık yol almasına yetmeyecek derecede azalınca, kendisine en yakın olan bir serbest negatif elektron tarafından çekilir ve ikisinin birleşmesiyle ikisi de yok olur: Buna “Anihilasyon” (yokolma) denir (Şekil 2.7). Ancak bu yok oluştan 0,511 MeV’luk bir çift foton oluşur. Bu yok olma fotonları da, Fotoelektrik veya Compton olayları ile absorblanırlar.

Çift Oluşum;

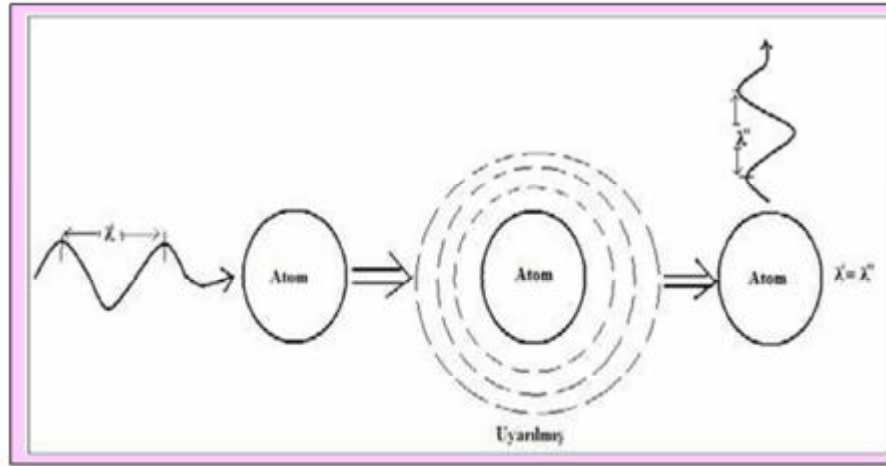
- Ø Oluşumunda eşik değer 1,02MeV
- Ø Gelen fotonun enerjisi  $< 1,02$  MeV ise, çift oluşum görülmez.
- Ø Atom numarasına bağlıdır, Z arttıkça çift oluşum görülme olasılığı artar.
- Ø  $> 10$  MeV’lik enerjilerde fotoelektrik ve Compton etkisinden çok, çift oluşum görülür.



Şekil 2.7. Çift oluşum (15)

#### 2.3.4. Koherent Etki (Rayleigh saçılması -Thomson saçılması)

Elektromagnetik dalga veya fotonun elektronun yakınından geçerken elektronu titreştirmesi olayıdır. Bu saçılma elektromanyetik radyasyonun dalga şekliyle açıklanır. İki tip Koherent saçılma vardır. Bunlar Thomson saçılması ve Rayleigh saçılmasıdır. Thomson saçılmasında etkileşme bir elektronla, Rayleigh saçılmasında ise atomun tüm elektronları ile olur. Rayleigh saçılmasında ise düşük enerjili radyasyon bir atomun elektronları ile etkileşir ve elektronlar kendi frekansında titreşmeye başlar. Titreşen elektronlar ivmeli bir hareket yaptıklarından dolayı, atom radyasyon yayar ve kararlı hale döner. Bu tip etkileşimde atoma enerji transferi olmadığı için, iyonizasyon oluşmaz. Koherent saçılma yüksek atom numaralı madde ve düşük enerjili fotonlarda olasıdır (15).



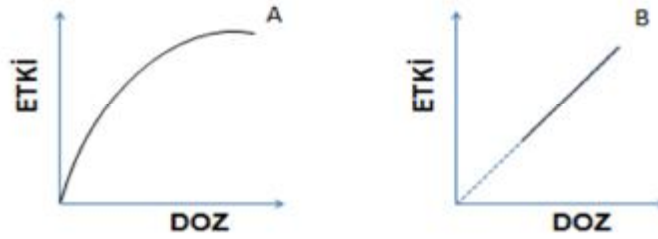
Şekil 2.8. Koherent Saçılma (15)

#### 2.4. İyonize Edici Radyasyonun Biyolojik Etkileri

Energileri 10 eV'dan fazla olan radyasyonlar iyonize edici radyasyon olarak nitelendirilir. İyonize edici radyasyon biyolojik bir sistem ile karşılaştığında enerjisini etkileşim ortamına aktararak hasar yaratır. Biyolojik sistemlerdeki hasarlar kısa sürede etki gösterebilir, bu tür etkilere radyasyonun akut etkileri denir. Ya da hasar daha sonra ortaya çıkabilir, bu tür etkilere ise kronik (gecikmiş) etkiler denir.

Radyoterapide radyasyon ile tedavilerde akut radyasyon etkisi ile kanserli dokuların yok edilmesi sağlanır. Radyasyonun bu tip uygulamaları ile ortaya çıkan

etkilere nonstokastik etkiler denir. Bu tip etkilerin görülmesi uygulanan doz ile artış göstererek belli bir seviyeden sonra doyuma uğrar. Şekil 2.9’da nonstokastik etkinin grafiğinde de görüldüğü gibi biyolojik etki daha yüksek dozlarda doyuma ulaşmaktadır, saturasyon (doyum) bölgesinde, kaza sonucu canlılarda akut radyasyon sendromu gözlenir.



Şekil 2.9. A. Nonstokastik radyasyon etkisi. B. Stokastik radyasyon etkisi (16)

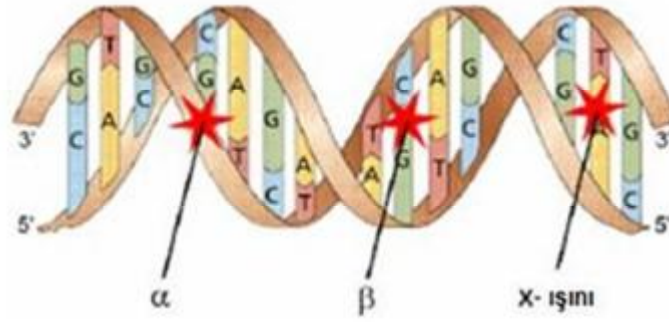
Kronik ışınlamalarda uzun sürede (birkaç haftadan birkaç yıla kadar) alınan düşük radyasyon dozlarının (birkaç milirem) açığa çıkardığı biyolojik etkiler stokastik radyasyon etkileridir. Yani, radyasyon miktarı arttıkça gözlenen etkiler de artmaktadır. Şekil 2.9’da gösterildiği gibi, stokastik etkide doz-etki cevabı belli bir eşik değerden sonra doğrusal olarak değişir(16).

## 2.5. Radyasyon Hasarları

Radyasyonun meydana getirdiği hasarların oluşum yollarına ait iki teori vardır. Bunlar direkt ve indirekt etkilerdir(16).

### 2.5.1. Direkt Etki (Hedef Teorisi)

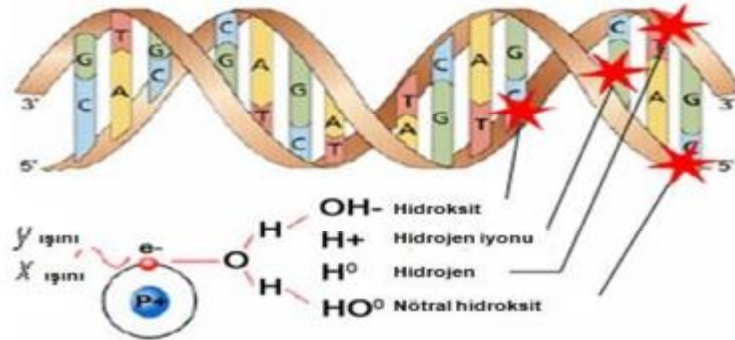
Hücrede hayati önem taşıyan organellerin radyasyona doğrudan hedef olması durumunu açıklar. Bu durumda radyasyon hedefleri; DNA, RNA, enzimler, hormonlar, organeller (mitokondri, ribozom, lizozom), iç ya da dış membranlardır. Radyasyonun direkt etkileri maruz kalınan dozla eksponansiyel olarak değişir, doz hızından bağımsızdır ve iyon yoğunluğu ile orantılıdır(16). Şekil 2.10’de radyasyonun direkt etkisi gösterilmektedir.



Şekil 2.10. Radyasyonun direkt etkisi (16)

### 2.5.2. İndirekt Etki

Radyasyonun hücre içerisinde fazla miktarda bulunan su molekülleri, su molekülü fragmentleri, radikaller ve iyonlar ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan olaylar zinciridir. Serbest radikaller ve hidrojen peroksit gibi bazı rekombinant ürünler hücre içindeki spesifik hedeflere kuvvetli oksidant ve toksik etki yaparlar. Bu etkiler fiziksel ve kimyasal olaylar zincirini başlatır ve 1 mikro saniyeden daha kısa sürede sonlanır. Şekil 2.11’de indirekt etkileşim gösterilmiştir.



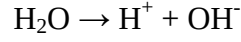
Şekil 2.11. Radyasyonun indirekt etkisi (16)

Vücut ağırlığının yaklaşık 2/3’ü, hücrelerin de yaklaşık %70’i sudur. Bu nedenle radyasyonun hücrede duyarlı moleküllere isabet etme ihtimali düşük, su moleküllerine isabet etme ihtimali daha yüksektir. Ayrıca DNA’nın hasarı sonucunda, tamir mekanizmaları devreye girerek onarım işlevini gerçekleştirirler.

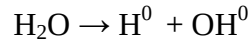
Radyasyonun su molekülüne çarpıp, parçalaması sonrasında meydana gelen



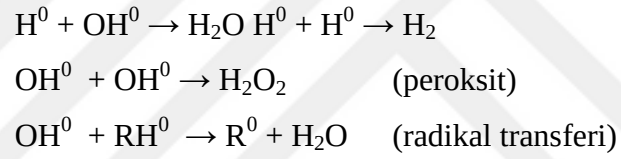
olaylar zinciri řu şekilde olur;



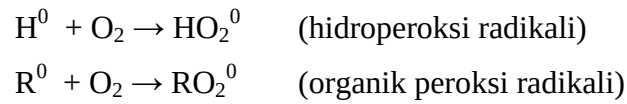
İyonizasyon ile su molekülü parçalanır, parçalanan su molekülünden sonra serbest radikaller oluşur.



Serbest radikaller oldukça reaktiftir, çift oluşturma eğiliminde olduklarından ya kendi aralarında ya da diğer su moleküllerini parçalayarak çiftlerini oluştururlar. Serbest radikaller oldukça reaktiftir, çift oluşturma eğiliminde olduklarından ya kendi aralarında ya da diğer su moleküllerini parçalayarak çiftlerini oluştururlar(16).



Ortamda çözünmüş oksijen varlığı, yaşam süresi ve etkinliği daha fazla olan diğer radikallerin oluşmasına yol açar(16).



## 2.6. Hücrelerin İyonize Radyasyona Duyarlılığı

Bir organizmada çeşitli hücre cinsleri arasında farklılıklar vardır ve duyarlılıkları 3 grup altında incelenebilir(17).

### A.Çok Duyarlı Hücreler (Radyosensitif)

- Lenfositler
- Kan ve kemik iliğindeki ana hücreler
- Mide, barsak epiteli

- Ovaryum, testisin germ hücreleri

25 Gy ve daha az dozlarda bu hücreler zarar görürler.

#### B.Orta Duyarlı Hücreler (Radioresponsive)

- Epidermis ve deri eklenti yerleri
- Damar endoteli (iç zarı)
- Tükürük bezleri
- Kollajen ve elastik dokular
- Göz dokuları (kornea, lens)
- Gelişmekte olan kemik ve kıkırdak

25-50 Gy arası dozlarda bu hücreler zarar görürler.

#### C. Dirençli Hücreler (Radioresistance)

- Karaciğer
- Böbrek
- Olgun kemik ve kıkırdak
- Kaslar
- Endokrin bezler
- Beyin
- Diğer sinirsel dokular

50 Gy ve üzeri dozlarda bu hücreler zarar görürler .

### **2.7. Radyasyonun Doku ve Organ Düzeyindeki Etkileri**

İyonize radyasyonun insan sağlığına zararlı etkilerinin olabileceğinin anlaşılması üzerine radyasyondan korunmak amacıyla “Uluslararası Radyasyondan Korunma Komitesi” oluşturulmuştur. 1928 yılında faaliyete geçen bu komite, 1950 yılında Radyolojik Korunmada Uluslararası Komisyon (ICRP) adı altında şekillendirilerek günümüze kadar gelmiştir. Bu komisyon yaptığı çalışmalar neticesinde teşhis ve tedavi amaçlı kullanılan radyasyonun deterministik ve stokastik etkilere yol açtığını belirtmiştir (17). Bireyde radyasyon dozunun soğurulması ile ortaya çıkan somatik etkiler deterministik (kesin) ve stokastik (kesin olmayan) etkiler olmak üzere ikiye ayrılır.

### 2.7.1. Deterministik (Kesin) Etkiler

Belli bir eşik doz değerinden sonra biyolojik etkiler görülmeye başlar. Eşik doz aşıldığında görülen etkiler doz miktarındaki artışa bağlıdır. Kesin etkiler erken ve geç etkiler olmak üzere iki türlü ortaya çıkar. Erken etkiler dozdan sonra ilk yıl içinde ortaya çıkar ve ölen hücre sayısı, hasarın onarılması hasarlanmış hücre sayısı ile orantılıdır. Erken etkilere örnek olarak eritem (kılcal damarlarda kan toplanması sonucunda derinin kızarması), akciğer pnömonisi ve radyasyon hastalığı verilebilir. Geç etkiler genellikle dozdan 1 yıl sonra ortaya çıkar. Örnek olarak cilt kalınlaşması, katarakt ve kan damarlarındaki anomaliler gösterilebilir(16).

### 2.7.2. Stokastik (Kesin Olmayan) Etkiler

Radyasyona maruz kalan bireyde değil, toplumda ortaya çıkan etkilerdir. Bu etkiler lösemi ve kanser oluşumu ile ilgilidir. İyonize radyasyona maruz kalan toplum değerlendirme için yeterli büyüklükte ise, düşük dozlarda bile bazı etkilerin görülebileceği kabul edilir (16).

## 2.8. Radyoterapide Kullanılan Birimler

**Aktivite:** Radyoaktif bir maddenin birim zamanda bozunma miktarına “aktivite” denir.

Özel Birim: Curie ( Ci )

SI Birimi: Becquerel ( Bq )

**Curie:** Saniyede  $3,7 \times 10^{10}$  parçalanma veya bozunma gösteren maddenin aktivitesidir.

**Becquerel:** Saniyede 1 parçalanma n yapan çekirdeğin aktivitesidir.

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$$

$$1 \text{ Bq} = 2,7 \times 10^{-11} \text{ Ci}$$

**Işınlama Birimi:** Havada, birim kütlede fotonlar tarafından oluşturulan elektronların soğurulmasıyla oluşan aynı yüklü iyonların toplam yükünün mutlak değeridir.

$$X = dQ / dm$$

Özel birim: Röntgen(R)

SI birimi: Coulomb/kg

**Röntgen:** Normal hava şartlarında havanın 1 kg'ında  $2,58 \times 10^{-4}$  C' luk elektrik yükü değerinde pozitif ve negatif iyonlar oluşturan foton miktarıdır.

C/kg ise; normal şartlarda 1 kg'lık havada 1C'luk elektrik yükü değerinde pozitif ve negatif iyon oluşturan foton miktarıdır.

$$1 R = 2,58 \times 10^{-4} C/kg$$

$$1 C/kg = 3876 R$$

**Işınlama Doz Şiddeti:** Birim zamanda açığa çıkan ışınlama dozu miktarıdır.

**Absorblanmış Doz:** Birim kütle tarafından soğurulan enerji miktarıdır.

Özel birim: rad ( radiation absorbed dose )

SI birimi: Gray (Gy)

**Rad:** Işınlanan maddenin 1 kg'ına 0,01 Joule'lük enerji veren radyasyon miktarıdır.

**Gray :** Işınlanan maddenin 1 kg'ına 1 Joule'lük enerji veren radyasyon miktarıdır.

$$1 Gy = 1 J/kg = 100 rad$$

**Eşdeğer Doz:** Radyasyon ağırlık faktörü ile soğurulan dozun çarpımıdır.

Özel birim: rem ( röntgen equivalent man )

SI birimi: Sievert (Sv)

$$1 Sv = 1 J/kg = 100 rem$$

**Radyasyon Ağırlık Faktörü:** Farklı radyasyonların biyolojik etkilerindeki farklılıkları hesaba katmak ve aynı zamanda radyasyondan korunma hesaplarını basitleştirmek için kullanılan bir faktördür(18).

**Tablo 2.1. Radyasyon ağırlık faktörü (18)**

| Radyasyon tipi           | Enerjisi | $W_R$ | Radyasyon tipi | Enerjisi    | $W_R$ | Radyasyon tipi | Enerjisi | $W_R$ |
|--------------------------|----------|-------|----------------|-------------|-------|----------------|----------|-------|
| X ve $\gamma$            | bütün    | 1     | nötron         | Termal<1keV | 2     | nötron         | 7 MeV    | 7     |
| $\beta$ parçacığı        | >30 keV  | 1     | nötron         | 10 keV      | 2.5   | nötron         | 10 MeV   | 6.5   |
| $\beta$ parçacığı        | <30 keV  | 1.7   | nötron         | 100 keV     | 7.5   | nötron         | 14 MeV   | 7.5   |
| Doğal $\alpha$ parçacığı | bütün    | 10    | nötron         | 500 keV     | 11    | nötron         | 20 MeV   | 8     |
| Ağır çekirdek            | bütün    | 20    | nötron         | 1 MeV       | 11    | nötron         | tanımsız | 10    |
| Proton                   | <10 MeV  | 10    | nötron         | 2.5 MeV     | 9     | -              | -        | -     |
| Yapay $\alpha$           | bütün    | 20    | nötron         | 5 MeV       | 8     | -              | -        | -     |

**Efektif Doz:** İnsan vücudunda ışınlanan organ ve dokular için hesaplanmış eşdeğer dozların doku ağırlık faktörü (WT) ile çarpılmış durumlarının toplamı ile bulunan değerdir (18).

## 2.9. Radyoterapi Nedir?

İyonizan radyasyon, tıpta 1895'te Röntgen'in x-ışınlarını ve 1898'de Curie'nin Radium'u keşfinden bu yana kullanılmaktadır. Ancak ilk uygulamalar sıklıkla yan etkiler nedeni ile başarılı olamamış ve 1920'li yıllara dek radyoterapi etkin bir şekilde kullanılamamıştır.

İlk kez 1922'de Coutard ve Hautant tarafından lokal ileri evre larenks kanserinin, radyoterapi ile önemli komplikasyonlar olmadan iyileşebildiği gösterilmiştir (19). 1934'de ise Coutard günümüzdeki radyoterapinin temelini teşkil eden doz-zaman ilişkisi kavramını içeren uzun süreli fraksiyonel bir tedavi metodu geliştirmiştir.

Bunu izleyen dönemlerde radyasyon fiziği açısından önemli gelişmeler olmuş, tedavi protokolleri belirlenmiştir. 1943 yılında Betatron, 1951'de Co-60 teleterapi ünitesi, 1952 yılında doğrusal hızlandırıcı geliştirilmiştir. Günümüzde ise gelişen teknoloji ile yoğunluk ayarlı ve multileaf kolimatörlü radyoterapi cihazları yaygın olarak kullanılmaktadır (19).

Radyoterapinin ilk 5 yılı süresince teknolojik gelişmeler oldukça yavaş ilerlemiş ve temelde X-ışın tüpleri, Van de Graaff jeneratörleri ve betatronlara dayanmıştır. 1950'lerin başlarında Kanada'da H.E.Johns tarafından Co-60 teleterapi ünitesinin

bulunması yüksek foton enerjileri için yapılan araştırmalarda büyük bir artış sağlamıştır ve kobalt ünitesinin yıllarca radyoterapinin ön saflarında kalmasını sağlamıştır. Aynı zamanlarda geliştirilen medikal linaklar radyoterapi jenerasyonunu gitgide artarak donanımlı hale gelen bir seviyeye taşımış ve modern radyoterapide en yaygın olarak kullanılan radyasyon kaynakları olmuşlardır. Linaklar yoğun ve etkin tasarımı ile izosentrik destek vasıtasıyla çok yönlülük göstermekte ve geniş enerji aralığı ile megavolt X- ışını terapisi ve/veya elektron terapisi sağlamaktadır. Linaklara ek olarak, elektron ve X-ışını radyoterapisi ayrıca betatron ve mikrotron gibi diğer hızlandırıcı türlerinde de yürütölmektedir. Protonlar, nötronlar, ağır iyonlar ve negatif pi-mezonlar gibi parçacıklar da özel hızlandırıcılarda üretilerek radyoterapide kullanılabilirler fakat en yaygın ve tercih edilen radyoterapi linaklarla uygulanmaktadır.

Radyoterapi; kanser tedavisinde x-ışınları, gama ışınları ve elektronlar gibi iyonize edici radyasyonun kullanıldığı bir tedavi yöntemidir.

Radyoterapinin amacı; tanımlanmış bir tümör kitlesine, çevresindeki sağlıklı dokuda olabildiğince az zarar oluşturarak mümkün olan en yüksek dozu vermek, kür şansını arttırırken iyi bir yaşam kalitesi sağlamaktır (20-21). Tüm kanserli hastaların %60-80'i hastalık tanısı alındıktan sonra geçen süreçte en az bir kez radyoterapi görmekteirler.

Radyoterapi genel olarak 'harici (external) radyoterapi' ve 'dahili (internal) radyoterapi' olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Harici demet konformal radyoterapi, normal doku ışınlanmasını azaltarak tümör dozunu arttırmak için farklı açılarda verilen radyasyon demetleri ile 3 boyutlu planlamayı kullanmaktadır. Görüntöleme teknikleri "Görüntölenebilir Tümör Hacmi (GTV)"tanımını yapmak için kritik organlar ve tümörü belirlemede kullanılmaktadır. Hasta tedavisi için hazırlanan plan, radyasyon demetinin fiziksel etkileşimleri ile ilgili durumlar ve vücut ya da organ hareketleri nedeniyle belirlenen tümör sınırının ötesindeki mikroskopik hastalığı hesaba katmak için kısmen daha büyük hacme (planlanan hedef hacim, PTV) maksimum radyasyon dozunu verecek şekilde hazırlanır. Plan, radyasyon demetlerinin sayısı ve enerjisine bağlı olarak bilgisayar simölasyonu vasıtasıyla hazırlanmaktadır. Her bir demet sayesinde alanın farklı bölgelerine dağılan doz, bir izodoz kontur haritası yaratmak için hesaplanır ve toplanır.

Radyoterapide iyi bir tedavi planlaması yapılabilmesi için çeşitli tümör hacim kavramları tanımlanmıştır, bu kavramlar ICRU 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements) ve ICRU 62 (1999) protokollerine göre ifade edilir(22).

### **2.9.1. Hacim Tanımlamaları (ICRU 50-62)**

Radyoterapide malign hastalığı olan bir hastanın tedavisi için farklı doku, organ ve hacimler için üç boyutlu sınırların belirlenmesi gerekmektedir. Bu hacimler (Şekil 2.13);

#### **Ø 1993 ICRU 50'ye göre hacim tanımları;**

Tanımlanabilir Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume, GTV)  
Klinik Hedef Hacmi (Clinical Target Volume, CTV)  
Planlanan Hedef Hacmi (Planning Target Volume, PTV)  
Tedavi Hacmi (Treated Volume)  
Işınlanan Hacmi (Irradiated Volume)  
Riskli Organ (Organ at Risk, OAR)

#### **Ø 1999 ICRU 62'ye göre hacim tanımları;**

İç Marj (Internal Margin, IM)  
İç Hedef Hacmi (Internal Target Volume, ITV)  
Plan Marjı (Set-up Margin, SM)  
Planlanan Riskli Organ Hacmi (Planning Organ at Risk Volume, PRV)

### **2.9.1.1. Tanımlanabilir Tümör Hacmi (GTV)**

Sınırları belirgin kitlenin bulunduğu ve malign büyümenin olduğu yerdir. Şekli, boyutu ve lokalizasyonu BT, MR, endoskopi ile belirlenebilir. GTV, primer tümörü ve tetkikler sonucu metastatik şüpheli lenf nodları içerir(23).

### **2.9.1.2. Klinik Hedef Hacmi (CTV)**

Tanımlanabilir tümör hacmi ve/veya mikroskopik tümör uzanımı içeren doku hacmidir (23).

#### 2.9.1.3. Planlanan Hedef Hacim (PTV)

Tedavi planlaması için kullanılan geometrik bir kavramdır. CTV'ye belirlenen dozun verilmesini sağlamak için, uygun ışın boyutu ve kiriş düzenlemeler seçmek için tanımlanır. Klinik hacme set up ve organ hareketlerinden kaynaklanacak hatalardan dolayı verilen emniyet marjını içerir (23).

#### 2.9.1.4. Tedavi Hacmi

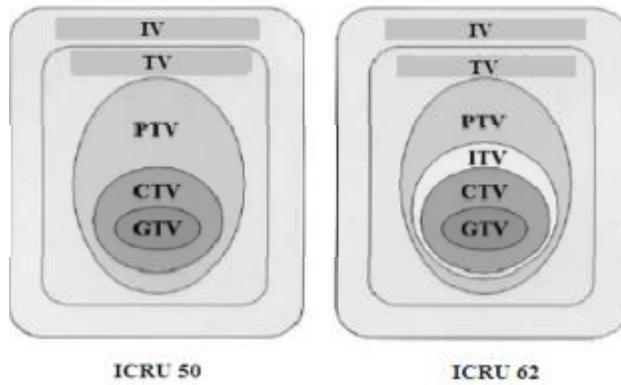
Tedavi teknikleri sınırlı olduğundan verilmek istenilen dozu sadece planlanan hacme vermek imkansızdır. Planlanan volüm absorbe doz değerlerindeki izodoz eğrisiyle (genellikle % 95'lik izodoz) çevrilmiş volümdür (23).

#### 2.9.1.5. Işınlanan Hacim

Işınlanan hacim normal doku toleransına göre önemli sayılabilecek doz alması beklenen hacimdir. % 50'lik izodoz alan hacimdir (23).

#### 2.9.1.6. Risk Altındaki Organ (OAR)

Riskli organ (kritik organ), radyasyon hassasiyeti olan, tedavi planlamasını ve/veya önceden belirlenen dozu etkileyen normal dokulardır (23).



Şekil 2.12. ICRU 50-62'ye göre volüm tanımlamaları (23)

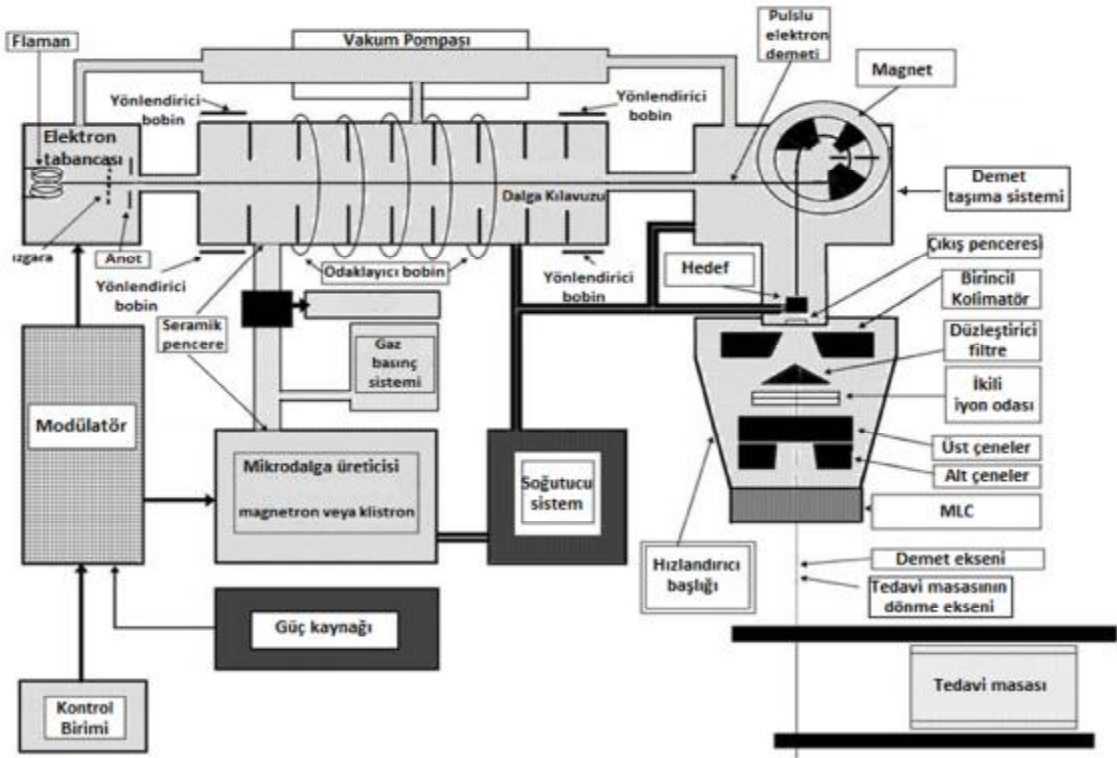


## 2.10. Doğrusal Hızlandırıcılar

Doğrusal hızlandırıcılar, elektronlar gibi yüklü parçacıkların bir tüp boyunca yüksek frekanslı elektromagnetik dalgalar kullanılarak hızlandırıldığı yüksek enerjili elektron ve x-ışınlarının elde edildiği cihazlardır. Yüksek enerjili elektronlar yüzeysel tümörlerin tedavisinde kullanılmakta ya da hedefe (hedef metale) çarptırılarak elde edilen x-ışınları derin yerleşimli tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. İlk medikal doğrusal hızlandırıcı 1952 yılında Londra'daki Hammersmith Hastanesinde kurulmuştur ve bu cihazla ilk tedavi 1953 yılında 8 MV'luk x-ışınlarıyla yapılmıştır(24).

### 2.10.1. Doğrusal Hızlandırıcıların Temel Çalışma İlkesi

Doğrusal hızlandırıcıda güç kaynağı, modülatöre doğru akım güç sağlar. Modülatördeki yüksek gerilim birkaç mikrosaniye gibi kısa bir sürede doğru akım sinyallerine dönüştürülür. Bu sinyaller magnetron ya da klystrona, aynı zamanda da elektron tabancasına gönderilir. Magnetron mikro dalga üreten bir cihazdır, yüksek güçlü bir osilatör gibi çalışır ve birkaç mikrosaniyede mikrodalga sinyalleri oluşturabilir. Klystron ise mikrodalga üretmez, var olan dalganın genliğini yükseltir. Magnetron oluşturulan yüksek güçteki mikrodalga sinyaller dalga kılavuzu sistemi ile hızlandırıcı tüpe girerler. Her sinyal içindeki mikrodalganın frekansı 3000 MHz dir. Elektronlar hızlandırıcı tüpe girdiklerinde başlangıç enerjileri 50 keV civarındadır. Tüp içerisinde mikrodalganın elektromanyetik alanı ile etkileşen elektronlar dalga üzerindeki bir sörfçü gibi sinüsel elektrik alandan enerji kazanırlar. Enerji kazanan yüksek enerjili elektronlar, hızlandırıcı yapının çıkış penceresinden çıktıklarında yaklaşık 3mm çaplı bir kalem ışın şeklindedirler. Düşük enerjili doğrusal hızlandırıcılarda (6 MV'e kadar) nispeten daha kısa hızlandırma tüpü vardır. Yüksek enerjili doğrusal hızlandırıcılarda yatay olarak yerleşmiş uzun hızlandırıcı tüp bulunmaktadır. Hızlandırılmış elektronlar, hızlandırıcı tüp ile target arasında saptırıcılar ile 90° veya 270° saptırılarak target üzerine ya da doğrudan doğruya hızlandırıcı tüpün dışına gönderilmektedirler. Bu yolla enerjileri 4-25 MV olan x-ışınları ve 4-25 MeV olan elektronlar üretilir (şekil 2.13) (24).

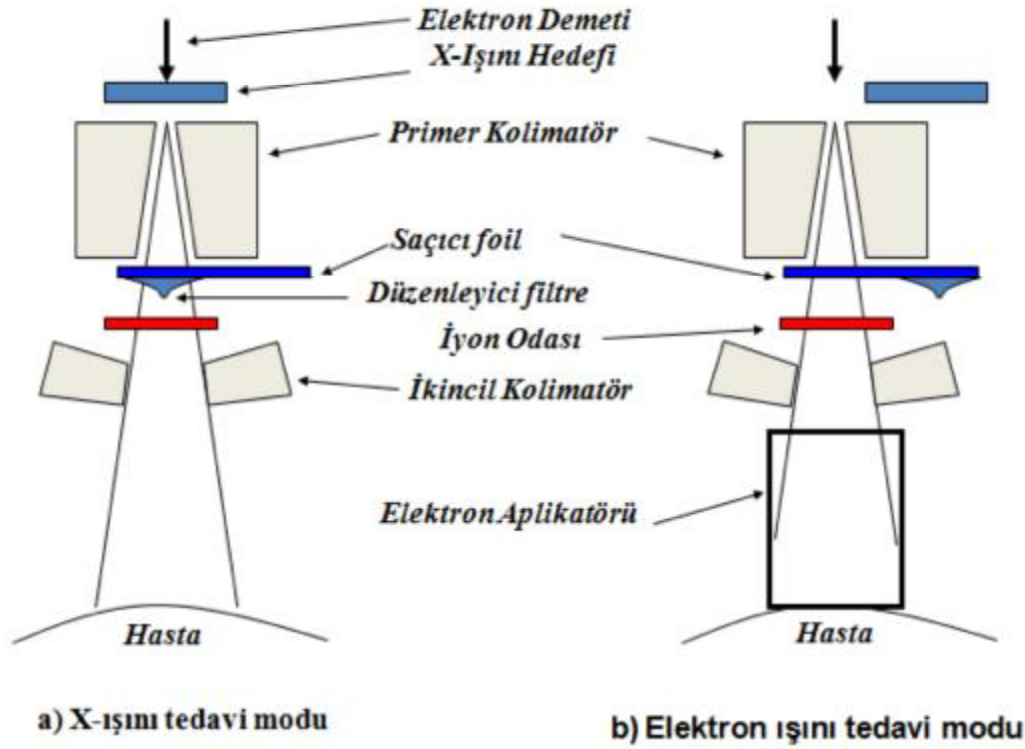


Şekil 2.13. Doğrusal hızlandırıcının şematik gösterimi(52)

### 2.10.2. Tedavi Kafası (Gantry) Yapısı

Tedavi kafası kurşun, tungsten veya kurşun tungsten karışımından yapılmış kalın koruyucu tabaka içermektedir. Tedavi kafası içinde x-ışını hedefi, saçıcı tabaka, düzleştirici filtre, iyon odası, sabit ve hareketli kolimatör ve ışık lokalizasyonu sistemi bulunmaktadır. Kafanın, kurşun bloklama ile radyasyondan korunma kurallarına uygunluğu sağlanmaktadır (Şekil 2.14).

Elektronların targete çarpmasından sonra oluşan x-ışınlarının yoğunluğunu homojen hale getirmek için düzleştirici filtre kullanılmaktadır. Bu filtre sıklıkla kurşundan yapılmaktadır. Fakat tungsten, çelik, uranyum, alüminyum veya bunların kombinasyonlarından da üretilmektedir(24).



Şekil 2.14. Doğrusal hızlandırıcı ışınlama kafasında (a) x-ışını, (b) elektron üretimi sırasında kullanılan bileşenler (24)

### 2.10.3. Kolimasyon

Tipik bir modern doğrusal hızlandırıcıda iki veya üç kolimatör cihazı bulunur:

- 1) Birincil sabit kolimatör (fixed primary collimators)
- 2) İkincil kolimatörler (secondary collimators-diaphragms)
- 3) Çok yapraklı kolimatörler (multileaf collimators, MLC)

#### 2.10.3.1. Birincil sabit kolimatörler

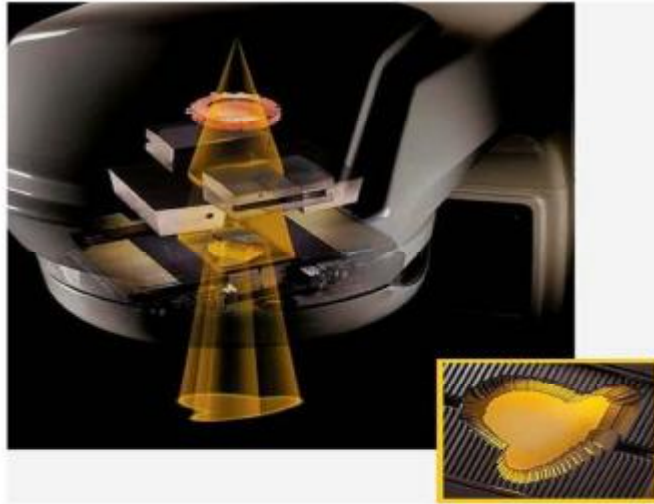
Bir birincil sabit kolimatör (genellikle tungsten) hedefin altına, düzleştirici filtrenin üzerine monte edilir. İki ucu açık küçük eğimli bir koni şeklindeki bu cihaz, sadece ileri doğru saçılan x-ışınlarının doğrusal hızlandırıcı dışına çıkmasına izin verir. Bu kolimatör kafa sızıntısından yani tedavi kafasından saçılan fotonlardan kaçınmaya yardımcı olur (24,25).

### 2.10.3.2. İkincil kolimatörler

Bir ikincil kolimatör sistemi genellikle yaklaşık 8cm kalınlığında tungsten veya kurşundan yapılmış iki çift metal bloktan oluşur. Bu cihazlara kolimatör çenesi adı verilir. Çene içinden sızan doz, zırhlanmamış demetten kaynaklanan dozun yaklaşık % 0,4'ü kadardır. Hastada her çene için kolimatörler 0'dan 40cm'ye kadar farklı dikdörtgensel alanlar oluşturmak için ayarlanabilirler (24,25).

### 2.10.3.3. Çok yapraklı kolimatörler

Blok kullanmadan düzensiz alanlara şekil vermek için kullanılan yaprak kolimatörlerdir (Şekil 2.15). Yaprak olarak adlandırılan çok sayıda ışın engelleyiciden oluşan MLC'ler ışını; her hastaya, alana ve tümöre göre şekillendirerek gönderebilmektedir. Yaprak kalınlıkları modellere göre değişmekle beraber yaygın olarak eşmerkezde 0,5-1cm'dir. Üç boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi ve stereotaktik tedaviler gibi gelişmiş radyoterapi teknikleri için gereklidir (24,25).



Şekil 2.15. Çok yapraklı kolimatör (MLC)(24)

### 2.11. Üç boyutlu konformal radyoterapi

Radyoterapinin amacı, en az yan etki ile kanseri lokal olarak tedavi etmektir. Bu amaca ulaşmanın en uygun yolu, radyasyon dozunu hedef hacme vermek ve normal

dokuların radyasyondan minimum derecede etkilenmesini sağlamaktır. Bugüne kadar bu alanda birçok teknoloji geliştirilmiştir. Brakiterapi ve operasyon sırasında uygulanan radyoterapi (intraoperatif radyoterapi) bu amaca uygun geliştirilmiş teknikler olsa da, klinik uygulamalarda bazı sınırlamalar olmuştur. Eksternal radyoterapi uzun yıllardır Radyasyon onkologları tarafından hemen hemen bütün kanser tipleri için esas tedavi şeklini oluşturmuştur. Ancak iki boyutlu radyoterapinin bazı eksiklikleri mevcuttur.

- 1) Gözlenen tümör hacmi ve klinik hedef hacmi değerlendirmede yetersizlik
- 2) Normal doku ve organların boyutunu değerlendirmede yetersizlik
- 3) Verilen dozun hesaplanmasında hatalar
- 4) Tedavinin koplanar (karşılıklı paralel, ışın çiftleri) ışınlarla sınırlandırılması
- 5) Tedavi doğruluğunun değerlendirilmesinde yetersizlik.

Üç boyutlu konformal radyoterapi normal dokulara verilen radyasyon dozunu azaltırken, tümör dozunu arttırarak iki boyutlu radyoterapiye belirgin üstünlük sağlar. Modern görüntüleme yöntemleri olan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve pozitron emisyon tomografi (PET) ile kanser ve hasta anatomisinin üç boyutlu olarak gözlenebilmesi, tümörün normal doku ile ilişkisinin daha net ortaya konulmasıyla üç boyutlu konformal radyoterapi günümüzde iki boyutlu radyoterapinin yerini almıştır. Bloklar ya da multilif kolimatörler ve izodoz eğrileri dijital olarak tedavi planlama sisteminden görülebilir (24,26,27,28).

Üç boyutlu planlamalarda BT simülatör kullanılarak ICRU 50 ve 62'ye göre hedef hacimlerin ve riskli organların tanımlanması ve planlamada doz dağılımları doz hacim histogramlarında (DVH) görülerek tedavi kararının verilmesi uygundur. Konformal tedavi çoklu alan girişleri, farklı enerjiler, kama filtreler, kompensatör bloklar kullanarak riskli organlarda tolerans doz aşılmadan, daha yüksek dozların hedef hacime verilebilmesine ve ikinci seri radyoterapi uygulamalarının da daha güvenli yapılabilmesine izin verir. Birden fazla bölümlenmiş alan veya alanların ağırlıklarının modifikasyonu ile doz homojenitesi daha uygun hale getirilebilir (24,29).

### **2.12.Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART= IMRT)**

IMRT, üç boyutlu planlama ve konformal tedavide yeni bir yaklaşım olup kompleks, ileri veya ters tedavi planlaması ve birçok foton ışın profillerinin ayarlanan akışına yol açan dinamik ışın dağıtımı sayesinde, düzensiz şekilli hacimlere ışın verilmesini en ideal hale getirir. Ters planlama, ideal bir doz dağılımı ile başlar ve ışın özellikleri (akış profilleri), deneme yanılma veya tekrarlamalar yoluyla bulunur. Daha sonra, iki boyutlu sıralar şeklinde düzenlenmiş üç boyutlu doz voksel (hacimsel nokta) dizinlerinde tarif edilen ideal doza en iyi tahmini verir (30).

IMRT'nin temeli, hedef hacme yüksek doz verirken civardaki normal yapılara mümkün olan en az dozu verebilmek için farklı doğrultularda uniform olmayan akılardaki demetlerle hasta tedavisi yapmaya dayanmaktadır. Tedavi planlamasında her bir demet birkaç demetçiğe bölünmekte ve bu demetçiklerin ağırlıkları ya da akılarının en uygun ayarları belirlenmektedir (31).

### **2.13. Tedavi Planlama Sistemi (TPS)**

Tedavi planlama sistemleri bilgisayar, film tarayıcı, yazıcı ve çizgisi gibi donanımlardan oluşan iki ya da üç boyutta planlama yapabilen ve belirli bir program altında çalışabilen yazılımdan oluşan iki ya da üç boyutta planlama yapabilen ve belirli bir program altında çalışabilen yazılımdan oluşan bir sistemdir.

Tedavi planlama sisteminde doz hesaplamaları yapmak için, kullanılan doğrusal hızlandırıcıya ait birçok parametre, planlama sistemine girilmelidir. Bunlar; doğrusalhızlandırıcıya ait demet enerjileri, doz verimi, derin doz yüzdesi (%DD), doku-hava oranı (TAR), saçılma-hava oranı (SAR), doku-maksimum oranı (TMR), kolimatör saçılma faktörü (Sc) ve fantom saçılma faktörü (Sp) gibi dozimetrik parametrelerdir.

Planlama sistemi, içerdiği doz hesaplama algoritmalarıyla her hastanın tedavisinde kullanılacak foton ya da elektron enerjisi, alan boyutu, derinlik ve kullanılan aksesuarlara (kama filtre, blok tepsisi, koruma bloğu, bolus vb.) ait parametrelerle doz hesabı yapmaktır. Bu hesaplamalar sonunda, radyasyonun hedef içindeki doz dağılımı, komşu doku ve organlar ile tümörün alacağı doz oranı belirlenebilmektedir.

Tedavi planlama sistemleri ileri (forward) ve ters (inverse ) yaklaşımlı planlama teknikleri içerir(32).

### **2.13.1. İleri (forward) planlama**

İleri tedavi planlamasında planlayıcı, önce demet parametrelerini (demet yönü, sayısı, genişliği), çok yapraklı kolimatör ayarlarını (yaprak pozisyonunu), her bir demetin ağırlığını, kullanılacak kama filtre oranlarını, koruma bloğu ve bolus gibi malzemeleri tanımlar. Daha sonra, izodozlar ya da noktasal doz hesabı yapılır. Doz dağılımından, planın kabul edilip edilmeyeceğine karar verilmektedir. İstenilen doz dağılımını elde etmek için, planlayıcı, planın bazı parametrelerini değiştirerek planı optimize edebilmektedir (32).

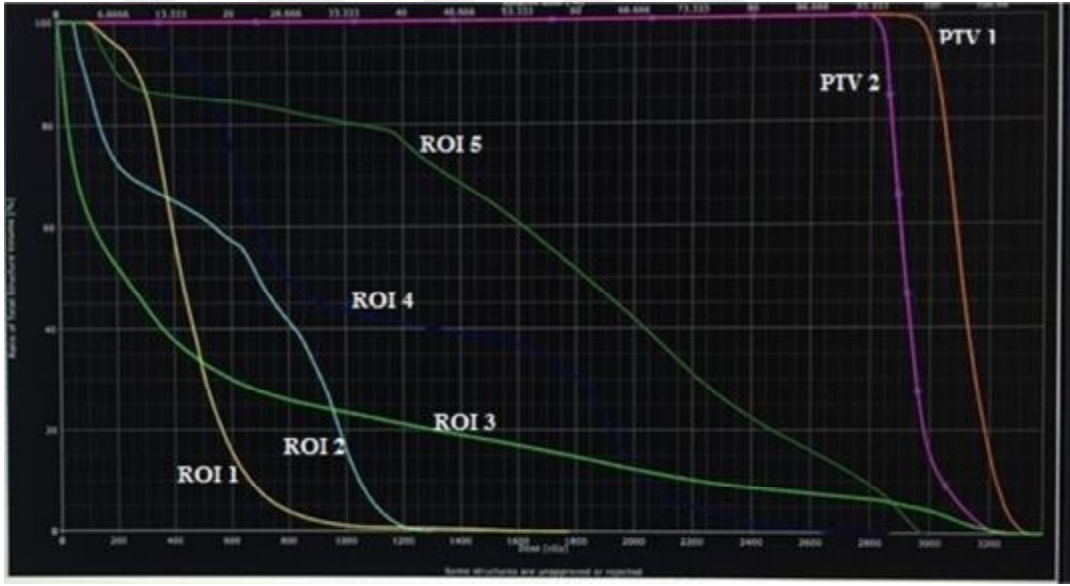
### **2.13.2. Ters (inverse) planlama**

Tersten tedavi planlama işleminde, hedef hacim, kritik organlar ve istenilen doz dağılımı tedavi planlama bilgisayarına tanıtılmakta ve çeşitli demet kombinasyonları ile istenen optimal doz dağılımı elde edilmeye çalışılmaktadır. Bir başka deyişle kullanıcı arzu ettiği amacı tanımlamakta, planlama sistemi de optimal çözüm bulmaktır. Optimal çözüm istenen doz dağılımına en yakın sonuçtur. Demet sayısının çok fazla olduğu IMRT tekniğinde, tersten tedavi planlama tekniği sayesinde, planlama yaparken deneme yanılma işlemine gerek kalmaz ve mümkün olan en optimal çözüm bulunur. Böylece zaman kullanımı daha etkin olur. Bu amaçla heterojen yoğunluktaki ışınlar çok sayıda farklı açı ile hedef üzerine yönlendirilir. TPS, her bir açıdaki tedavi alanını segment adı verilen ışın demetçiklerine ayırır ve her biri için en uygun yoğunluğu ayarlar. Bir başka deyişle ana demeti çok fazla sayıda küçük demetçiklere böler ve her bir demetçiğin %0-100 arasında bir yoğunluğu vardır. Tersten planlamada, tedavi alanlarının sayısı, açıları ve uygulanacak ışının enerjisi seçildikten sonra optimasyon algoritmasının çalışabilmesi için hedef hacim ve normal dokular için geçerli olacak maksimum, minimum ve ortalama dozlar, limit hacimler, dokuların planlamadaki öncelikleri bilgisayarlı planlamadaki öncelikleri bilgisayarlı planlama sisteminde belirtilir ve öngörülen bir DVH oluşur. Algoritmada daha iyi bir doz dağılımı elde etmek için demet parametrelerini başlangıçta belirtilen amaçlar doğrultusunda daha etkin kullanılmaktadır. IMRT’ da planlama yapan kişi blok, kama ya da demetlerin yönünü seçmez sadece riskli bölgeleri ve sınırlamaları belirler. Plan elde etmek daha çok doz hacim histogramlarına dayanarak yapılmaktadır. Bilgisayar kontrollü çok yapraklı kolimatörler IMRT’ de alan demetini sınırlamak ve demet şiddetinin modülasyonunu sağlamakta

kullanılır. Doz optimasyonu ile hastaya en uygun plan oluşturulmaktadır. Ters planlama sistemi, ileri planlama sisteminden daha etkilidir. Fakat tedavi doğrulama tekniklerinde çok dikkatli olunmalıdır (32).

#### 2.14. Doz-Hacim Histogramları (DVH: Dose-Volume Histogram)

DVH; ne kadar hacimde ne kadar doz soğurulduğunu gösterir. Aynı zamanda ilgili her bir anatomik yapı için tek bir eğri ile tüm doz dağılımını özetler. Doz hacim histogramı, üç boyutlu konformal radyoterapi planının en önemli parametrelerinden biridir. Doz hacim histogramında; bir plan için GTV, PTV, risk altındaki organların (ROI) aldıkları doz bir ekranda değerlendirilmektedir (şekil 2.16). Bu değerlendirmeler yapılırken Tablo 2’de gösterilen tolerans dozları dikkate alınmaktadır(33).



Şekil 2.16. Doz-Hacim Histogramı



**Tablo 2.2. Tüm organ ışınlamada tolerans dozları(TD<sub>5</sub>/5- TD<sub>50</sub>/5)**

| Organ             | Tek doz TD <sub>5</sub> /5-TD <sub>50</sub> /5 (Gy) | Organ             | Fraksiyone doz TD <sub>5</sub> /5-TD <sub>50</sub> /5 (Gy) |
|-------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------|
| Lenfoid           | 2-5                                                 | Testis            | 1-2                                                        |
| kemik iliği       | 2-10                                                | Over              | 6-10                                                       |
| Over              | 2-6                                                 | Göz (lens)        | 6-12                                                       |
| testis            | 2-10                                                | Akciğer           | 20-30                                                      |
| Göz (lens)        | 2-10                                                | Böbrek            | 20-30                                                      |
| Akciğer           | 7-10                                                | Karaciğer         | 35-40                                                      |
| Gastrointestinal  | 5-10                                                | Deri              | 30-40                                                      |
| Kolorektal        | 10-20                                               | Tiroid            | 30-40                                                      |
| Böbrek            | 10-20                                               | Kalp              | 40-50                                                      |
| Kalp              | 1-20                                                | Lenfoid           | 40-50                                                      |
| Karaciğer         | 15-20                                               | Kemik iliği       | 40-50                                                      |
| Mukoza            | 5-20                                                | Gastrointestinal  | 50-60                                                      |
| VCTS              | 10-20                                               | VCTS              | 50-60                                                      |
| Deri              | 15-20                                               | Spinal kord       | 50-60                                                      |
| Periferik sinir   | 15-20                                               | Periferik sinir   | 65-77                                                      |
| Spinal kord       | 15-20                                               | Mukoza            | 65-77                                                      |
| Beyin             | 15-25                                               | Beyin             | 60-70                                                      |
| Kemik ve kıkırdak | >30                                                 | Kemik ve kıkırdak | >70                                                        |
| Kas               | >30                                                 | Kas               | >70                                                        |

VCTS: Vaskülokonnektif doku sistemi

TD 5/5: 5 yılda popülasyonun %5'inde ciddi komplikasyona neden olan doz

TD 50/5: 5 yılda popülasyonun %50'sinden ciddi komplikasyona neden olan doz

## 2.15. Mezotelyoma

### 2.15.1. Tanım

Plevral tümörlerin büyük bir kısmı metastatik neoplazilerden kaynaklanmakta olup, primer tümörlerinin oranı %2-3'ü geçmemektedir. En sık gözlenen primer plevra tümörü malign plevral mezotelyomadır(34).

Plevranın primer tümörleri; ortaya çıkış, klinik seyir, histopatolojik ve prognostik özelliklere göre "mezotelyoma" genel başlığı altında "Malign mezotelyoma", "fibröz mezotelyoma (soliter fibröz mezotelyoma)" olmak üzere iki gruba ayrılır. "Fibröz mezotelyoma" veya "plevranın benign soliter fibröz tümörü" olarak tanımlanan tümör plevrada lokal başlayıp gelişir ve yavaş seyirlidir. Malign mezotelyoma, aynı anda birkaç yerden başlayıp gelişmesi ve komşuluk yoluyla çepeçevre yayılması nedeniyle difüz malign mezotelyoma (MPM) olarak adlandırılır. MPM, mezotelyoma olgularının büyük kısmından sorumludur. Klinik olarak agresif ve fatal seyirli bir tümördür(34).

### 2.15.2. Tarihçe

Mezotelyoma, mezotel hücrelerinden köken alan, plevra, periton ve perikardi döşeyen mezotelyal örtünün primer tümörüdür. Mezotelyoma terimi ilk olarak 1921 yılında Eastwood ve Martin tarafından, plevranın primer tümörlerini tanımlamak için kullanılmıştır. Mezotelyomalar, plevranın en sık görülen primer tümörleri olup, %80 olguda plevra kaynaklı iken, %20 olguda peritoneal kaviteler, perikard veya testiste tunika vajinalisten kaynaklanabilir (34).

İlk olarak Eski Yunanistan'da Pliny adındaki bir filozof, asbest madeninde çalışan kölelerin diğer kölelere göre daha sağlıksız olduklarını gözleyerek, asbest maruziyeti ile akciğer hastalığı arasındaki ilişkiyi kurmuştur. 1960 yılında Wagner ve arkadaşlarının, Güney Afrikalı asbest madeni işçileri üzerinde yaptıkları çalışma sonucu, asbestin mezotelyoma etyolojisinde yer aldığı kabul edilmiştir. Mezotelyoma terimi 1924 yılında, plevranın primer tümörü olarak 33 yaşında bir tekstil işçisinde tanımlanmıştır (34).

### 2.15.3. Evreleme

Malign plevral mezotelyoma (MPM)'da klinik evreleme öykü, fizik muayene, direkt grafi ve temel laboratuvar testleri ile başlar. Başlangıç aşamasında elde edilen bulgular, doğrudan evreleme hakkında ölçü vermese de, performans durumu, komorbiditelerin varlığı gibi durumların öğrenilmesi ile tedavi şekli ve prognozun belirlenmesine katkı sağlayıcı olabilirler.

MPM'da evre, tedavi şekli ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Bugüne kadar birçok evreleme sistemi önerilmiş olmasına karşın prognozla olan uyumları yeterli bulunmadığından evreleme konusundaki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (35-38).

MPM için günümüzde en yaygın kullanılan evreleme sistemi 1994'te International Mesothelioma Interest Group (IMIG) ve International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) sponsorluğunda yapılan bir workshop'da tartışılıp üzerinde fikir birliğine varıldıktan sonra American Joint Commission on Cancer (AJCC) ve Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından da onaylanan tümör-nod- metastaz (TNM) bazlı IMIG evreleme sistemidir (39)(Tablo 2.3).

**Tablo 2.3. IMIG Evreleme Sistemi (39)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T1:</b><br><b>1a:</b> Tümör ipsilateral mediastinal ve diyafragmatik plevra da dahil olmak üzere paryetal plevraya sınırlı; visseral plevra tutulumu yok.<br><b>1b:</b> Tümör ipsilateral mediastinal ve tik plevra da dahil olmak üzere paryetal plevrayı tutmuş ve aynı zamanda visseral plevrada seyrek tümör tutulumu var.                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>T2:</b> Tümör ipsilateral plevrall yüzeylerin birini tutacak (paryetal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak:<br>Diyafram kasında tutulum,<br>Bir araya gelmiş, bütünleşmiş visseral tümörler (fissürler dahil),<br>Tümörün visseral plevradan akciğer parankimine uzanması.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>T3:</b> Lokal ileri, ancak potansiyel rezektabl tümör. Tümör ipsilateral plevrall yüzeylerin tümünü tutacak (paryetal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak:<br>Endotorasik fascia tutulumu,<br>Mediastinal yağ dokusuna yayılım,<br>Göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılan ancak tam olarak rezektabl soliter tümör,<br>Perikardın transmural olmayan tutulumu.                                                                                                                                                                                                 |
| <b>T4:</b> Lokal ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümör. Tümör ipsilateral plevrall yüzeylerin tümünü tutacak (paryetal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak:<br>Göğüs duvarına diffüz yayılım veya multifokal tümör odakları (kosta destrüksiyonu var veya yok),<br>Peritona direkt transdiyafragmatik yayılım,<br>Karşı taraf plevraya direkt yayılım,<br>Bir veya birden fazla mediastinal organa direkt yayılım,<br>Vertebral kolona direkt yayılım,<br>Perikardiyal sıvıyla birlikte ya da değil perikardın iç yüzeyine yayılım veya myokard tutulumu. |
| <b>Nx:</b> Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>N0:</b> Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>N1:</b> Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf bezi metastazı.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>N2:</b> Subkarinal ya da aynı taraf mediastinal veya internal mammarian lenf bezlerine metastaz.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>N3:</b> Karşı taraf mediastinal, internal mammarian; aynı veya karşı taraf supraklavikular lenf bezlerine metastaz.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Mx:</b> Uzak metastaz değerlendirilemiyor.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>M0:</b> Uzak metastaz yok.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>M1:</b> Uzak metastaz var.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Evre I:</b><br><b>Ia:</b> T1aN0M0<br><b>Ib:</b> T1bN0M0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Evre II:</b><br>T2N0M0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Evre III:</b><br>T3N0-2M0<br>T1-3N1M0<br>T1-3N2M0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Evre IV:</b><br>T4N0-3M0-1<br>T1-4N3M0-1<br>T1-4N0-3M1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

#### **2.15.4. Radyoterapi ile Tedavi**

MPM tedavisinde ve hasta yönetiminde radyoterapi uygulamaları bugüne değin sınırlı ölçüde yer almış olmasına karşın, özellikle yeni geliştirilen tekniklerle gittikçe artan araştırmalara konu olmakta ve yeni protokollerin kurulmasına imkan vermektedir.

MPM’deradyoterapi uygulamalarını multimodal tedavide adjuvan veya neo-adjuvan uygulamalar, palyatif amaçlı uygulamalar ve profilaktik uygulamalar olarak başlıklandırabiliriz.

##### **2.15.4.1. Ekstraplevral Pnöminektomi Eşliğinde Radyoterapi Uygulamaları**

Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi’nde yapılmış olan faz II çalışma sonucunda ekstraplevral pnöminektomi (EPP) sonrası konvansiyonel fraksiyonasyon ile 54 Gy hemitorasik radyoterapi (RT) uygulaması sonucu lokal kontrolün arttığı gösterilmiş, az oranda görülen rekürrenslerin hepsi RT alan kenarında gözlenmiştir(35). Bu çalışmada RT genelde iyi tolere edilmiş ve sadece 1 hastada Derece 4 bronkoplevral fistül görülmüştür. Fakat bu çalışmada görülen iyi lokal kontrol oranları başka bazı çalışmalarda gösterilememiştir. Bu çalışmaların çoğunda konvansiyonel radyoterapi teknikleri kullanılmıştır. Ancak genel olarak trimodalite tedavi ile ortalama  $\geq 20$  ay genel sağkalım oranları sağlamak mümkün olabilir(36).

Gupta ve ark.(37)’nın yapmış olduğu bir çalışmada ise konvansiyonel teknikle adjuvan RT uygulanan EPP hastalarında %41 oranında lokal rekürrensler bildirilmiştir. Bu rekürrenslerin bir kısmı RT dozunun düşük olduğu bölgelerdedir. Konvansiyonel RT tekniği ile bu mümkündür çünkü hedef volümün boyutu, şekli ve yakınındaki kritik organların varlığı (kalp, spinal kord, özefagus, kontrlateral akciğer ve karaciğer) konvansiyonel teknikle üstesinden gelinemeyecek zorluklar doğurur. Doz düşmeleri IMRT ile düzeltilebilir. Bu sayede hedef volümde konformal bir doz dağılımı sağlamak mümkün olur.

IMRT ile yapılan adjuvan RT çalışmalarında lokal kontrol oranları daha iyidir. MD Anderson grubu %5 oranında alan içi nüks bildirirken, van Sandick ve ark.(40)%9 oranında lokal nüks bildirmişlerdir. Aynı zamanda neoadjuvan KT ve EPP yapılan hastalarda da postoperatif IMRT ile konvansiyonel RT tekniğine göre daha iyi lokal kontrol oranları bildirilmiştir.(41) Ancak bu sonuçları değerlendirirken örneklem sayısının az olduğuna dikkat etmek gerekir.

#### **2.15.4.2.Pnömonektomi Yapılmamış Hastalarda Radyoterapi**

Bu grup hastalardaki en önemli kısıtlama ipsilateral akciğerdir. Bu hastalarda tedavi edici dozlara çıkılamadığından yüksek tedavi başarılarından bahsetmek mümkün olamamaktadır. Ancak yeni teknolojilerin etkin bir biçimde kullanılması ile bu grup hastalara da RT uygulaması gündeme gelmektedir. İlk olarak İtalya'dan Cilla verk.(42)'nin yayınladığı pnömonektomi yapılmamış bir vakada radyoterapi etkin bir şekilde uygulanmış ve toksiste gözlenmemiştir. Yine Çağlar ve ark.(43)'nin yaptığı 10 hastalık bir çalışmada da 10 pnömonektomisiz hastanın sadece 1 tanesinde pulmoner toksisteye rastlanmış ve bu hastanın normal doku doz değerlerinin kabul sınırlarının üzerine olduğu gözlenmiştir. Buna göre sıkı doz sınırlamalarına sadık kalındığı takdirde bu hastalara da RT uygulaması gündeme gelebilir. Bu konuyla ilgili çalışmalar yapılması teşvik edilmelidir.

#### **2.15.4.3.Palyatif Amaçlı Radyoterapi**

Radyoterapi, genel prensibine uygun olarak primer hastalığa bağlı ağrının kontro- lünde, ayrıca basıya (yutma güçlüğü, vena kava süperior sendromu, spinal kord basısı vb) ve metastaza (beyin, kemik, cilt vb) bağlı semptomların palyasyonunda kullanılabilir. Sağkalıma katkısı olmasa da palyatif radyoterapi yaşam kalitesine anlamlı katkı sağlayabilir. Metastatik hastalık varlığında diğer tümörlerde olduğu gibi 30 Gy (3Gyx10 fraksiyon) uygun bir tedavi seçeneğidir.

Plevral kaynaklı ağrının palyasyonunda, farklı fraksiyon şemalarını içeren çalışmaların incelendiği bir derlemenin sonucu, hiç palyasyonun olmayışından %70'lere varan etkinliği içermesi bakımından çelişkilidir(44).Literatürde ayrıca günlük dozun yükseltilmesiyle (4 Gy/fraksiyon) palyasyon oranlarının arttığı bildirilmektedir(45). Bu gibi durumlarda ağrının palyasyonu için dahi olsa toksisteyi göz önünde bulundurarak tedavinin modern radyoterapi teknikleriyle gerçekleştirilmesi önerilir.

#### **2.15.4.4.Proflaktik Radyoterapi**

Boutin ve ark, cerrahi işlem sonrası izlem ve insizyon/drenbölgelerine 21 Gy radyoterapi uygulamasını karşılaştırdıkları randomize çalışmalarında ekilmeye bağlı lokal nüks oranının radyoterapiyle azaldığını göstermişlerdir(46). Bu çalışmayı destekleyen(47,48) çalışmaların yanında herhangi bir yarar gösterilemeyen(49,50)

çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda uygulanan doz ve seçilen enerji daha düşüktür. Bu nedenle bazı merkezler girişim bölgesi nükslerini önlemek üzere uygun enerji (12-15 MeV elektron) ve fraksiyonasyon (7 Gy x 3 fraksiyon) seçimiyle proflaktik radyoterapi yapmaktadır. Proflaktik radyoterapi verilmeden izlenen bir hasta grubunda proflaktik radyoterapi için uygun hastaların sadece destek tedavisi alan hastalar, multimodal tedavi uygulanmayan torakotomili hastalar, sarkomatöz ve miks hücre tipi olan hastalar olduğu belirtilmiştir(51).

Sonuç olarak proflaktik radyoterapi için bir öneri geliştirmek bugünkü verilere göre zordur. Merkezlerin kendi deneyimlerine göre karar vermeleri uygun görünmektedir. MPM’de konvansiyonel fraksiyon şeması ile radyoterapi önerileri Tablo 2.4’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.4. Malign plevral mezotelyoma için önerilen konvansiyonel radyoterapi dozları(39)**

| <b>Tedavi Zamanı</b>                                              | <b>Total Doz (Gy)</b> | <b>Fraksiyon Dozu (Gy)</b> | <b>Tedavi Süresi (hafta)</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|
| Preoperatif                                                       | 45 – 50               | 1,8 – 2                    | 4 – 5                        |
| Ameliyat sonrası negatif cerrahi sınır                            | 50 – 54               | 1,8 – 2                    | 4 – 5                        |
| Ameliyat sonrası mikroskopik-makroskopik pozitif cerrahi sınır    | 54 – 60               | 1,8 – 2                    | 5 – 6                        |
| Reküren nodüler nedeniyle oluşan göğüs ağrısı nedeniyle palyasyon | 20 – 40               | 3 – 4                      | 1 – 2 veya 2                 |
| Çok sayıda beyin ve kemik metastazı                               | 30                    | 3                          | 2                            |
| Girişim bölgesi rekürenslerini önlemek için profilaksi amaçlı     | 21                    | 7                          | 1                            |

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

Tez çalışmasında Çukurova Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi A.B.D.'da bulunan Varian 600 C (Clinac DBX) çoklu yaprak kolimatörlü (MLC) doğrusal hızlandırıcı (Linak) cihazı,Eclipse tedavi planlama sistemi,Siemes marka Somatom Emotional Duo BT Simülatör cihazı kullanılmıştır.

##### 3.1.1.Varian 600 C (Clinac DBX) Doğrusal Hızlandırıcı

Bu çalışmada Varian 600 C (CLINAC DBX) marka tekli foton enerjisinde (monoenerjetik, 6 MV) 80 tanesi 0,5 cm ve 40 tanesi 1 cm kalınlıkta 120 adet MLC'ye sahip doğrusal hızlandırıcı kullanılmıştır. Bu cihazın hızlandırıcı tüpü “duran dalga” prensibine göre çalışmakta olup radyofrekans kaynağı olarak “magnetron” kullanılmaktadır. Tungstenden yapılan ve potansiyel farkı uygulanarak ısıtılan bir flamandan salınan 50 keV enerjili elektronların, magnetron tarafından üretilen ortalama 3000 MHz frekanslı elektromanyetik dalgalar kullanılarak hızlandırılması prensibi ile çalışmaktadır.

Varian 600 C doğrusal hızlandırıcı tedavi cihazının ışınlama kafası içinde sırayla tungsten hedefi, hareketsiz birincil kolimatör, düzleştirici filtre, iki tane monitör iyon odası, motorize kama filtre (wedge), 60 çift liften oluşan çok yapraklı kolimatör ve ayna sistemi bulunur.

Cihaz 360° gantri, - 180° ile + 180° arası kolimatör, tedavi masası rotasyonu yeteneğine sahiptir. Ayrıca tedavi masası düşey, ileri-geri ve yatay doğrultularda hareket edebilmektedir. Hastanın tedavi konumunu sabitlemede kullanılan iki ayrı doğrultuda (düşey – yatay) üç lazer ve kaynak cilt mesafesini gösteren ışıklı bir gösterge mevcuttur. Lazerlerin kalınlığı en fazla 2 mm'dir ve lazer izomerkezlerinin ve alan sınırlarının hasta cildine doğru bir şekilde örtüşmesi en çok  $\pm 1$  mm hassasiyetle ayarlanabilmektedir. Birbirinden bağımsız 2 adet çene (jaws) sistemine sahiptir.

Radyasyon alan boyutları izomerkezde  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  ile  $40 \times 40 \text{ cm}^2$  arasındadır. Ayrıca  $15^\circ$ ,  $30^\circ$ ,  $45^\circ$  ve  $60^\circ$ 'de statik ve dinamik wedge (kama) filtreye sahiptir.

Kullanılan doğrusal hızlandırıcı ile 3 boyutlu konformal tedavinin yanı sıra yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi de yapılabilmektedir. Doz hızı 400 MU/min'e kadar çıkabilmektedir. Düşük dozda, yüksek çözünürlükte PortalVision™ otomatik tarayıcılı görüntüleme sistemine sahiptir. Detektör tipi amorf silikon olan tedavi bölgesini doğrulamada gerçek zamanlı olarak çalışan elektronik portal görüntüleme cihazı (Electronic Portal Imaging Device, EPID) DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) standardını desteklemektedir. Şekil 3.1'de cihazın bir görüntüsü yer almaktadır.



**Şekil 3.1. Varian Marka DBX-600C Doğrusal Hızlandırıcı Cihazı**

### **3.1.2. Eclipse Tedavi Planlama Sistemi**

Eclipse™ 3 boyutlu konformal, yoğunluk ayarlı radyoterapi, elektron, proton ve brakiterapi ile birlikte modern radyoterapi planlamasında oldukça yaygın bir şekilde kullanılan bir tedavi planlama sistemidir. Bu tedavi planlama sistemi, birbirinden farklı birçok tedavi planının tek bir planlama sisteminde birleştirilmesine, birbirleriyle kıyaslanmasına veya değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır Portal dozimetri özelliği sayesinde tedavi planının tedavi öncesi değerlendirilmesi sağlanmaktadır.



Eclipse Version 8.6 doz hesaplama yazılımı ile Analitik Anizotropik Algoritma (Analytical Anisotropic Algorithm, AAA) doz hesaplama algoritması kullanılmıştır. AAA algoritması kullanılarak 3B KRT ile birlikte IMRT tedavi planları da yapılabilmekte olup bu planlar ‘Sliding Window’ yöntemi ile oluşturulmuştur.

### **3.1.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) Simülasyon**

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’ndaki Siemens marka Somatom Emissional Duo model BT simülatör cihazının gantri açıklığı 70 cm, tarama alanı 50 cm’dir. X-ışını tüpünde 80, 110, 130 kV voltaj seçeneklerine, 240 mA maksimum akıma ve tüpte 40 kW maksimum güce sahiptir. Vücudun istenilen bölgesinin 1 – 10 mm arasında değişen kesit kalınlığında tomografi görüntüsü alınabilir.

Hasta BT odasında tedavi masasının üstüne uyumlu, düzleştirilmiş kendisi için yapılmış immobilizasyon sistemi ile yatırılır. BT odasındaki lazerler kullanılarak hasta set-up’ı yapılır. BT’si alınacak bölge için hazırlanmış protokole göre BT kesitleri alınır. BT çekilirken hasta cildine veya maske üzerine yerleştirilen radyoopak işaretleyiciler planlamada koordinatların belirlenmesi için gereklidir. Demet şekillendirici olarak özel blok hazırlanacak veya multilif kolimatör kullanılacaksa, özellikle planlanan hedef hacim (PTV) bölgesinde 2-5 mm aralıkla kesit alınması tavsiye edilmektedir.

BT, üç boyutlu konformal radyoterapi için veri görüntüsünün temel kaynağıdır. Bununla beraber, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)’den elde edilen bilgilerde, BT bilgilerini tamamlayan bilgiler olarak önem kazanmaya başlamıştır. MRG, BT’den daha iyi yumuşak doku ve normal doku görüntüsü verir. Tedavi planlamasında BT’nin tercih edilmesinin nedeni, BT’nin x-ışınları ile oluşturulması, her vokselin (bilgi setinde bir hacim elementi) bir Hounsfield sayısı ile karakterize edilebilmesidir. BT ayrıca kemik-hava farklarını net şekilde ortaya koyar (24).

**Şekil 3.2. Siemens Marka Bilgisayarlı Tomografi**



### **3.2. Yöntem**

#### **3.2.1. Hasta Grubu**

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2009-2016 yıllarında 3 boyutlu konformal radyoterapi yöntemi ile tedavi edilen 10 malign plevral mezotelyoma kanser tanılı hastaların tedavi planları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamız hedef volümlerin ve bu volümleri çevreleyen sağlıklı dokuların almış olduğu dozlar DVH incelenerek yapılmıştır. Hastalara ait cinsiyet, yaş, tanıları ve tedavi alan sayıları Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1. Hasta Grubu**

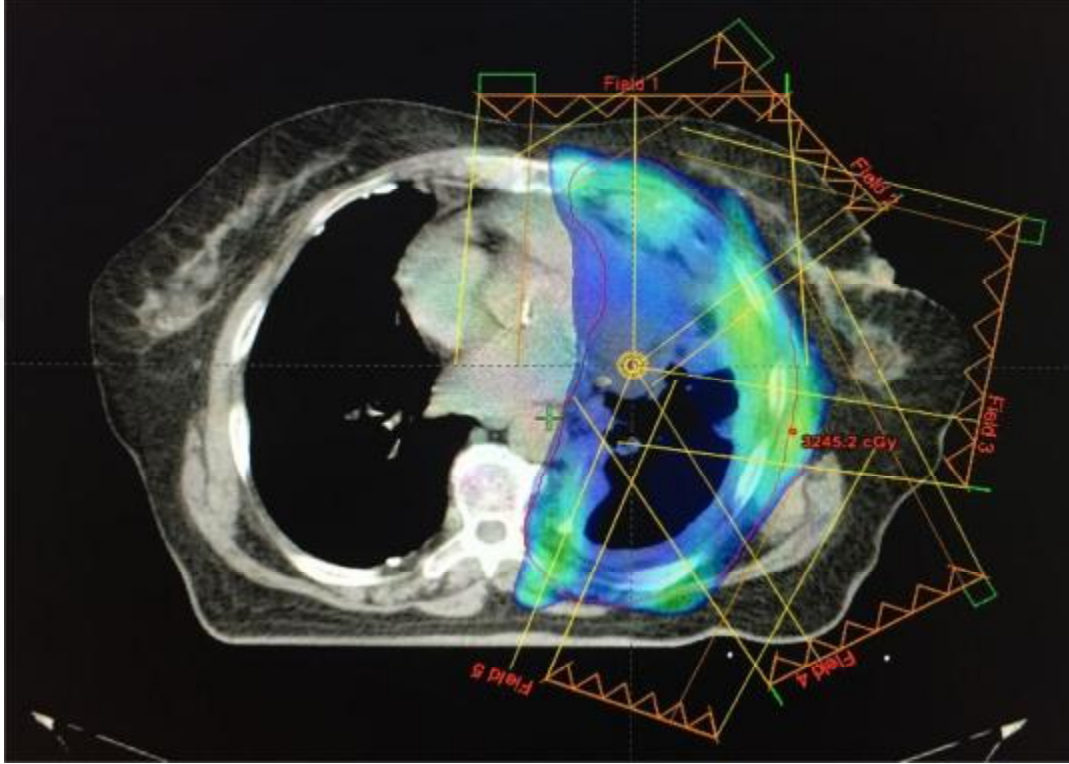
| <b>Hasta No</b> | <b>Tanı/Evre</b>   | <b>Cinsiyet</b> | <b>Yaş</b> | <b>Tedavi Alan Sayısı</b> |
|-----------------|--------------------|-----------------|------------|---------------------------|
| 1               | Malign mezotelyoma | Erkek           | 48         | 5                         |
| 2               | Malign mezotelyoma | Kadın           | 45         | 5                         |
| 3               | Malign mezotelyoma | Kadın           | 69         | 5                         |
| 4               | Malign mezotelyoma | Kadın           | 62         | 5                         |
| 5               | Malign mezotelyoma | Erkek           | 56         | 5                         |
| 6               | Malign mezotelyoma | Erkek           | 60         | 5                         |
| 7               | Malign mezotelyoma | Kadın           | 62         | 5                         |
| 8               | Malign mezotelyoma | Kadın           | 49         | 5                         |
| 9               | Malign mezotelyoma | Erkek           | 50         | 5                         |
| 10              | Malign mezotelyoma | Erkek           | 57         | 5                         |

### **3.2.2. Hasta Tedavi Planlarının Yapılması**

Malign plevral mezotelyoma tanılı 10 hastanın görüntüleri BT ile 3mm kesitlerle taranmıştır. Her hastanın taranan görüntüleri hedef volümler ve bu volümleri çevreleyen riskli organların konturlanması için tedavi planlama bilgisayarına aktarılmıştır. Hastaların GTV, CTV, PTV tanımlamaları ve bu hacimlere komşu riskli organlar radyasyon onkologları tarafından RTOG atlasının önerileri doğrultusunda ve ICRU 62 kriterlerine göre konturlanmıştır. Hedef hacim dozları radyasyon onkologları tarafından hastalığın evresine göre belirlenmiştir. 30 Gy doz verilmesi planlanan hedef hacimler, PTV30 olarak tedavi planlama sisteminde tanımlanmıştır.

Riskli organlar spinal kord, kontralateral akciğer, kalp ve özefagusu içermektedir. Akciğer konturlarında TPS'in otomatik konturlama özelliği kullanılmış, her hasta için IMRT planları oluşturulurken hedef hacimlere homojen olarak maksimum doz verilirken, bu hacimlere komşu organlara ise mümkün olduğunca az doz verilmesi sağlanmıştır. Bu TPS sisteminde AAA doz hesaplama algoritması ile dozlar hesaplanarak hasta tedavi planlarının DVH'leri elde edilmiştir. Bu planlar radyasyon onkologları tarafından değerlendirilip onaylandıktan sonra tedavi için kabul edilmektedirler. Tüm hasta grubumuzun planları 3 Gy / Fr haftada 5 gün tedaviedilecek

şekilde planlanmıştır. IMRT planları 5 alan ve  $0^0 - 50^0 - 100^0 - 150^0 - 200^0$  olacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanmış olan plan örneklerinden bir tanesi Şekil 3.3’de gösterilmektedir.



Şekil 3.3. MPM kanserli bir hastaya uygulanan IMRT planı sonrasında elde edilen doz dağılımı

### 3.2.3. Doz Hacim Histogramı (DVH) Analizi

DHV incelenerek öncelikle hastaların hedef hacimleri analiz edilmiştir. Hedef hacimlerin almış olduğu ortalama dozlar ve bu dozlar hedef hacimlere verilmek istenen dozun yüzde kaçı olduğu hesaplanarak çizelge haline getirilmiştir. Hedef hacimlerin homojenite indeks değerleri ve komformite indeks değerleri ICRU 62 ve ICRU 83 raporlarına göre hesaplanmış, elde edilen sonuçlar bu raporların tavsiye ettiği uygun değerlerle karşılaştırılmıştır.

· **ICRU 62'ye göre**

Hedef hacimlerin homojenite indeks (HI) değerleri ICRU 62 raporuna göre; PTV30'un maksimum dozu ve hedef hacme verilmek istenen doz kullanılarak hesaplanmıştır.

$$HI = \frac{\text{Maksimum PTV dozu}}{\text{verilmek istenen doz}}$$

Eşitliğe göre hesaplanan HI değerlerinden çizelge ve grafik oluşturulmuştur. En uygun HI değeri ICRU 62'ye göre HI=1,0 olarak belirtilmiştir.

Konformite indeks (CI) değeri ICRU 62'ye göre; tanımlanan dozun %95'inin kapsadığı hacmin (VRI) toplam hedef hacme (TV) oranıdır. ICRU 62'ye göre konformite indeks değeri 1,0'dır(32).

$$CI = \frac{VRI}{TV}$$

· **ICRU 83'e göre**

Hedef hacimlerin homojenite indeks (HI) değerleri ICRU 83 raporuna göre; HI=(D2-D98)/D50 eşitliğine göre hesaplanmıştır.

D2; hedef hacmin %2'sinin aldığı doz, D98'inin aldığı doz ve D50; hedef hacmin %50 'sinin aldığı dozdur. En uygun HI değeri ICRU 83'e göre HI=0,0 olarak belirtilmiştir.

Konformite indeks (CI) değeri ICRU 83'e göre; tanımlanan dozun %98'inin kapsadığı hacim (VRI) toplam hedef hacme (TV) oranıdır. ICRU 83'e göre konformite indeks değeri 1,0'dır(32).

$$CI = \frac{VRI}{TV}$$

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızdaki hastaların doz hacim histogramları incelenerek elde ettiğimiz;üç boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi ile tedavi planı yapılmış 10 hastanın tedavi alanına giren riskli organların dozları ile ilgili çizelge Tablo 4.1’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. 10 Hastanın kritik organlarının maruz kaldığı ortalama doz değerleri**

|          | Kontralateral Akciğer |       | Kalp               |        | MS                 |        | Özefagus           |        |
|----------|-----------------------|-------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
|          | Ortalama Doz (cGy)    |       | Ortalama Doz (cGy) |        | Ortalama Doz (cGy) |        | Ortalama Doz (cGy) |        |
|          | 3BKRT                 | IMRT  | 3BKRT              | IMRT   | 3BKRT              | IMRT   | 3BKRT              | IMRT   |
| 1.Hasta  | 225.7                 | 456.0 | 1119.9             | 1062.9 | 254.2              | 210.6  | 1216.2             | 1108.7 |
| 2.Hasta  | 285.5                 | 377.3 | 2415.5             | 1837.3 | 510.4              | 483.7  | 1692.9             | 1508.8 |
| 3.Hasta  | 340.3                 | 422.6 | 2243.7             | 1784.5 | 285.1              | 213.2  | 1182.3             | 1086.5 |
| 4.Hasta  | 160.0                 | 310.0 | 2821.9             | 1856.1 | 1310.6             | 1176.6 | 2613.7             | 1860.7 |
| 5.Hasta  | 177.1                 | 266.5 | 1900.2             | 1150.2 | 906.9              | 886.0  | 1676.2             | 1315.9 |
| 6.Hasta  | 215.2                 | 410.1 | 2101.6             | 1764.5 | 1102.3             | 1074.6 | 1796.3             | 1494.6 |
| 7.Hasta  | 202.3                 | 322.9 | 2546.3             | 1695.6 | 746.5              | 655.6  | 1534.7             | 1525.9 |
| 8.Hasta  | 150.8                 | 200.2 | 2418.3             | 1650.7 | 1204.6             | 1165.5 | 1396.5             | 1284.7 |
| 9.Hasta  | 350.4                 | 232.8 | 2235.4             | 1774.2 | 684.9              | 590.6  | 2237.5             | 1764.5 |
| 10.Hasta | 175.2                 | 367.2 | 2322.5             | 1620.5 | 935.8              | 786.5  | 1685.6             | 1654.8 |

**Tablo 4.2. 10 hastanın kritik organlarının Median değerleri**

|        | Kontralateral Akc. |       | Kalp   |        | MS    |       | Özefagus |        |
|--------|--------------------|-------|--------|--------|-------|-------|----------|--------|
|        | 3BKRT              | IMRT  | 3BKRT  | IMRT   | 3BKRT | IMRT  | 3BKRT    | IMRT   |
| MEDIAN | 208.7              | 345.0 | 2283.1 | 1695.6 | 826.7 | 721.0 | 1680.9   | 1501.7 |

**Tablo 4.3. 10 hastanın hedef hacimlerinin maruz kaldığı min, max ve ortalama doz değerleri**

|          |           | Hacim (cm <sup>3</sup> ) | Min.Doz<br>(cGy) | Maks.Doz<br>(cGy) | Ort. Doz<br>(cGy) |
|----------|-----------|--------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 1. HASTA | PTV IMRT  | 940.3                    | 2704.3           | 3176.7            | 3090.0            |
|          | PTV 3BKRT | 940.3                    | 2632.5           | 3379.1            | 3112.6            |
| 2. HASTA | PTV IMRT  | 1537.2                   | 2690.4           | 3303.0            | 3105.3            |
|          | PTV 3BKRT | 1537.2                   | 2521.2           | 3384.2            | 3130.8            |
| 3. HASTA | PTV IMRT  | 973.4                    | 2783.8           | 3391.0            | 3138.7            |
|          | PTV 3BKRT | 973.4                    | 2582.3           | 3273.6            | 3096.4            |
| 4. HASTA | PTV IMRT  | 2789.0                   | 2792.0           | 3224.6            | 3012.8            |
|          | PTV 3BKRT | 2789.0                   | 2812.8           | 3397.1            | 3065.3            |
| 5. HASTA | PTV IMRT  | 1316.6                   | 2742.6           | 3254.5            | 3087.6            |
|          | PTV 3BKRT | 1316.6                   | 2667.6           | 3194.6            | 3124.5            |
| 6. HASTA | PTV IMRT  | 1790.6                   | 2814.8           | 3388.5            | 3142.6            |
|          | PTV 3BKRT | 1790.6                   | 2644.8           | 3222.6            | 3090.8            |
| 7. HASTA | PTV IMRT  | 2390.5                   | 2678.5           | 3158.6            | 3078.7            |
|          | PTV 3BKRT | 2390.5                   | 2570.6           | 3342.5            | 3050.4            |
| 8. HASTA | PTV IMRT  | 1190.7                   | 2806.7           | 3345.7            | 3106.7            |
|          | PTV 3BKRT | 1190.7                   | 2761.6           | 3356.9            | 3115.4            |
| 9. HASTA | PTV IMRT  | 1540.6                   | 2785.4           | 3226.5            | 3089.1            |
|          | PTV 3BKRT | 1540.6                   | 2580.5           | 3387.2            | 3070.2            |
| 10.HASTA | PTV IMRT  | 2040.6                   | 2699.8           | 3261.5            | 3069.9            |
|          | PTV 3BKRT | 2040.6                   | 2600.1           | 3186.9            | 3110.2            |

**Tablo 4.4. 3BKRT ve IMRT’de PTV 30 hedef hacimli hastaların ICRU 62 ye göre homojenite indeks çizelgesi.**

| Hasta no | Homojenite İndeksi(ICRU 62) |      |
|----------|-----------------------------|------|
|          | 3BKRT                       | IMRT |
| 1        | 1.10                        | 1.07 |
| 2        | 1.13                        | 1.08 |
| 3        | 1.10                        | 1.06 |
| 4        | 1.10                        | 1.07 |
| 5        | 1.08                        | 1.05 |
| 6        | 1.12                        | 1.07 |
| 7        | 1.07                        | 1.06 |
| 8        | 1.10                        | 1.08 |
| 9        | 1.07                        | 1.05 |
| 10       | 1.08                        | 1.06 |
| ORT.     | 1.09                        | 1.06 |

**Tablo 4.5. 3BKRT ve IMRT’de PTV 30 hedef hacimli hastaların ICRU 83’e göre homojenite indeks çizelgesi.**

| Hasta no | Homojenite İndeksi(ICRU 83) |      |
|----------|-----------------------------|------|
|          | 3BKRT                       | IMRT |
| 1        | 0.09                        | 0.07 |
| 2        | 0.10                        | 0.08 |
| 3        | 0.08                        | 0.06 |
| 4        | 0.04                        | 0.04 |
| 5        | 0.07                        | 0.06 |
| 6        | 0.08                        | 0.07 |
| 7        | 0.06                        | 0.04 |
| 8        | 0.09                        | 0.06 |
| 9        | 0.04                        | 0.04 |
| 10       | 0.08                        | 0.05 |
| ORT.     | 0.07                        | 0.06 |

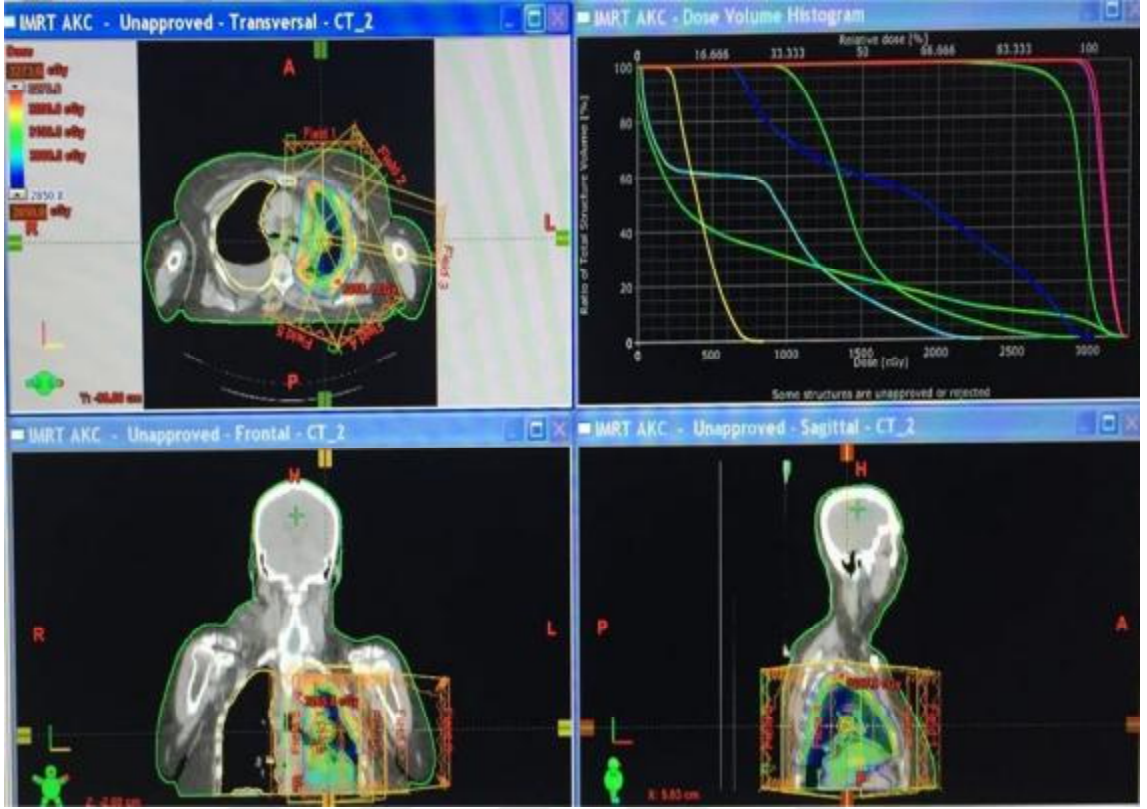


**Tablo 4.6. 3BKRT ve IMRT’de PTV 30 hedef hacimli hastaların ICRU 62’ye göre konformite indeks çizelgesi.**

| <b>Hasta no</b> | <b>Konformite İndeksi (ICRU 62)</b> |             |
|-----------------|-------------------------------------|-------------|
|                 | <b>3BKRT</b>                        | <b>IMRT</b> |
| <b>1</b>        | 0.98                                | 0.99        |
| <b>2</b>        | 0.99                                | 0.99        |
| <b>3</b>        | 0.99                                | 0.99        |
| <b>4</b>        | 0.98                                | 0.99        |
| <b>5</b>        | 0.99                                | 0.99        |
| <b>6</b>        | 0.97                                | 0.98        |
| <b>7</b>        | 0.96                                | 0.97        |
| <b>8</b>        | 0.99                                | 0.99        |
| <b>9</b>        | 0.97                                | 0.98        |
| <b>10</b>       | 0.98                                | 0.98        |
| <b>ORT.</b>     | 0.99                                | 0.99        |

**Tablo 4.7. 3BKRT ve IMRT’de PTV 30 hedef hacimli hastaların ICRU 83’ye göre konformite indeks çizelgesi.**

| <b>Hasta no</b> | <b>Konformite İndeksi (ICRU 83)</b> |             |
|-----------------|-------------------------------------|-------------|
|                 | <b>3BKRT</b>                        | <b>IMRT</b> |
| <b>1</b>        | 0.82                                | 0.87        |
| <b>2</b>        | 0.99                                | 0.98        |
| <b>3</b>        | 0.99                                | 0.98        |
| <b>4</b>        | 0.99                                | 0.99        |
| <b>5</b>        | 0.97                                | 0.87        |
| <b>6</b>        | 0.95                                | 0.91        |
| <b>7</b>        | 0.96                                | 0.94        |
| <b>8</b>        | 0.99                                | 0.98        |
| <b>9</b>        | 1.00                                | 0.95        |
| <b>10</b>       | 0.98                                | 0.93        |
| <b>ORT.</b>     | 0.96                                | 0.94        |



Şekil 4.1. MPM kanserli bir hastaya uygulanan IMRT planı sonrasında elde edilen doz dağılımı

## 5. TARTIŞMA

MPM da eksternal radyoterapinin verileceği alanın sınırlarını belirlemek, hedef alana radyoterapi uygularken tümör dokusunun çevrelediği vital organları alan dışında bırakmak mümkün olmamaktadır.

Bununla beraber radyoterapi sıklıkla cerrahi sonrası lokal rekürrensin önlenmesinde, cerrahi tedaviye adjuvan olarak ve ağrının palyasyonunda kullanılmaktadır. Ağrı, tümörün göğüs duvarı ve kostalara direkt invazyonu ile oluşuyorsa, radyoterapi oldukça etkili iken; ağrı, göğüs duvarındaki çekilmeler sonucu interkostal sinirlerin sıkışmasıyla oluşmaktaysa, radyoterapi daha az etkilidir.

Çalışma grubumuzdaki olguların tamamı hiçbir cerrahi girişim görmemiş ve sadece biopsi ile patolojik tanı almışlardır. Klinik yakınmaları ve ileri evre olmaları nedeniyle olgulara palyatif amaçla yaklaşıldı. Bunun için de hipofraksiyone –palyatif dozlar uygulandı.(30Gy/3Gy/fr/gün)

IMRT, konformal tedavide yeni bir yaklaşım olup kompleks, ileri veya ters tedavi planlaması ve birçok foton ışın profillerinin ayarlanan akışına yol açan dinamik ışın dağıtımı sayesinde, düzensiz şekilli hacimlere ışın verilmesini en ideal hale getirir. Ters planlama, ideal bir doz dağılımı ile başlar ve ışın özellikleri, deneme yanılma veya tekrarlamalar yoluyla bulunur. Daha sonra, iki boyutlu sıralar şeklinde düzenlenmiş üç boyutlu doz voksel dizinlerinde tarif edilen ideal doza en iyi tahmini verir (30).

IMRT'nin temeli, hedef hacme yüksek doz verirken civardaki normal yapılara mümkün olan en az dozu verebilmek için farklı doğrultularda uniform olmayan akılardaki demetlerle hasta tedavisi yapmaya dayanmaktadır. Tedavi planlamasında her bir demet birkaç demetçiğe bölünmekte ve bu demetçiklerin ağırlıkları ya da akılarının en uygun ayarları belirlenmektedir (31).

MPM'de Pnömonektomi sonrasında destekleyici tedavi olarak IMRT kullanımı, foton ve elektron ışını kombinasyonu kullanan diğer teknikler ile karşılaştırıldığında, verilen doz değerlerinde belirsizlik riskini en aza indirmesi ve hedefi daha iyi kapması yönünden avantajlıdır (53).

Geleneksel yöntemlere göre IMRT'nin bir avantajı da doz dağılımının olmasıdır (54).

Allen A.M. ve ark. (55), Dana-Farber Kanser Enstitüsü, Brigham ve Kadın Hastanesi'nde yaptıkları çalışma ile kemoterapi ve pnömonektomi sonrasında destekleyici tedavi olarak IMRT tekniğinin kullanılabilirliğini incelemişlerdir. 1,8 Gy günlük doz ile toplamda 54 Gy doz vererek uyguladıkları IMRT tedavisi sonucunda, bu tekniğin oldukça başarılı olduğunu belirtmişlerdir.

IMRT ile görülen mükemmel lokal kontrol oranlarına rağmen ciddi pulmoner toksisiteye rastlanmıştır. Riceve ark.'nın (56) yapmış olduğu bir çalışmada 6 hastada pulmoner toksisite nedeniyle ölüm görülmüştür. Pulmoner toksisiteye yönelik analizlerde kontrateral akciğerin 20 Gy alan volümü (V20), 10 Gy alan volümü (V10), 5 Gy alan volümü (V5) ve ortalama akciğer volümü (mean lung dose\_MLD)'nin önemli kriterler olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada gözlenen pulmoner ölümlerin hepsinde 5Gy ve üzerinde alan akciğer volümü yüksek oranda saptanmıştır (>%80). Trimodalite tedavi uygulanan yani tedaviye KT'nin eklendiği durumlarda ciddi pulmoner toksisite bildirilmesine rağmen bu durumu etkileyen en önemli etmen normal doku doz sınırlamalarına sadık kalmaktır.

Bizim olgularımızda da verilen doz 30Gy olmasına bağlı kontrateral akciğer dozu tolere edilebilir düzeyde olup median kontrateral akciğer dozu ;IMRT için 3,45Gy ve 3BKRT içinse 2.08 Gy idi. Doz artışına bağlı kontrateral akciğer dozundaki artış kaçınılmazdı. DVH analizlerine göre IMRT tekniğinde diğer organların ortalama dozlarının medianları; Kalp 16.95Gy ,medulla spinalis 7.21 Gy ve Özafagus içinde 15.01Gy idi. 3BKRT tekniğinde ise diğer organların ortalama median dozlarının IMRT tekniğine göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. 3 BKRT Kalp ;22.83Gy, medulla spinalis ;8.26Gy ve özafagus 16.80 Gy idi. Küratif dozlarda radyoterapi uygulanmış olsaydı riskli organ dozlarının artması kaçınılmazdı.

Allen A.M. ve ark. (57), mezotelyoma kanseri hastalar için IMRT tekniği uygulayarak hedef hacim ve tümörü çevreleyen sağlıklı doku tanımlamalarını geliştirmek için yaptıkları çalışmada daha önceden IMRT tekniği ile tedavi edilmiş olan 13 hastanın planlarını yeni bir planlama tekniği kullanarak incelemişlerdir. Bu yöntem ile kritik organ olarak tanımlanan kalp ve karaciğer dozlarına dikkat ederek ortalama akciğer dozu <9.5 Gy ve <55% hacmin aldığı doz ise için  $\geq 5$  Gy olarak tanımlanmıştır. Uyguladıkları IMRT tekniği ile hedef hacmin %97'sinin tanımlanan dozu olarak oldukça başarılı bir doz dağılımına sahip olduğunu göstermişler ve kalp, böbrek,

özefagus'un tolerans sınırlamalarının altında doza maruz kaldıklarını belirtmişlerdir. Böylece mezotelyoma kanseri hastaların IMRT ile başarılı şekilde tedavi edilebileceklerini göstermişlerdir.

MPM olgularda yüksek oranda görülen pulmoner toksisite nedeniyle farklı RT teknikleri denenmiş ve bildirilmiştir. Allen ve ark.'ı (57) sınırlı alan IMRT tekniğinitanıtılarak tüm hemitorasik kaviteyi iki alana bölmüş ve karşı akciğerin olduğu seviyelerdeki IMRT alan açılarını sınırlamıştır. Bu teknik sayesinde karşı akciğer MLD, V5 ve V20 oranlarını istenen seviyenin altına düşürmek mümkün olmuştur, ancak bu bir dozimetrik çalışmadır, hasta tedavi edilmemiştir.

Maria F. C. ve ark.(58) MPM hastalığını tedavi etmede statik elektron alanları ile elektronların doza olan katkılarını hesaba katarak optimize edilen foton ışın demetlerinin (IMRT) bir kombinasyonu olan yeni bir yöntemin dozimetrik analizlerini göstermek istemiştir. IMRT genel dozimetrik avantaj gösterirken, toplam akciğer dozu IMRT ile karşılaştırıldığında IMRT +e(elektron) grubunda azalmış ve pulmoner toksisitesi riski de düşük bulunmuştur.

Forster KM ve ark. (59), MPM kanserli hastaların küratif tedavileri için konformal radyoterapinin yeterli olmadığını belirterek IMRT tekniği ile tanımlanan hedef hacme yüksek doz verilmesini sağladıkları yöntemi kullanmışlardır. 7 hasta kullanıkları çalışmada uyguladıkları IMRT tekniği ile daha başarılı ve küratif tedaviye yönelik sonuçlar elde ettiklerini göstermişlerdir.

Ahamad A ve ark. (60), MPM kanserli hastalarda kombine tedavi yöntemleri kullanılsa dahi lokal yayılım nedeniyle ölümlerin gerçekleştiğini konvansiyonel radyoterapi ile lokal kontrolün sağlanamadığını bunun temel nedeninin de hedef hacme oldukça düşük doz verildiğinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. IMRT ile hedef hacme yüksek doz uygulayarak kliniksel hedef hacim bölgesine 50 Gy ve boost alanına 60 Gy doz uygulamışlardır.

Kliniğimizde önceden 3BKRT uygulanan 10 olgunun IMRT tekniği ile yeniden oluşturulan tedavi planlarında ICRU 62 ve 83'e göre IMRT için Konformite İndeksi Median değerleri; 0,99 ve 0,94 , Homojenite İndeksi Median değerleri ise; 1,06 ve 0,06 bulunmuştu. 3BKRT içinse ICRU 62 ve 83'e göre Konformite İndeksi Median değerleri; 0,99 ve 0,96 Homojenite İndeksi Median değerleri de ;1,09 ve 0.07 bulundu. Bu bulgular doz homojenitesi açısından IMRT 'nin etkinliğini göstermekteydi.

Tonoli ve ark.(61) tarafından yapılan çalışmada, pnömonektomi sonrasında destekleyici tedavi olarak 3D-CRT, helikal tomoterapi 50 Gy dozunda verilmiş, sonucunda ise lokal kontrolün hastaların %90'ında sağlandığını bildirmişler.

MPM kanserinin 3 boyutlu konformal radyoterapi ile tedaviedilmesiyle alakalı yapılan çalışmalar incelendiğinde, tümör etrafındaki kritik organlar (sağlıklı akciğer, kalp, karaciğer, mide, böbrek) olabildiğince korunmaya çalışılmış fakat bu teknik ile lokal hatanın yaklaşık %10-15 civarında olarak hesaplandığı ve riski arttırdığı gözlenmiştir.

Krayenbuehl ve arkadaşları (62)tarafından yapılan çalışmada, IMRT ve 3D-CRT tekniklerinin, planlanan hedef hacm tanımlamayı sağladığını ancak organlara fazla doz ulaşmasına sebep olduğunu bildirmişlerdir. Bu riski ortadan kaldırma amaçlı akciğere gönderilen dozun sabitlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

MPM radyoterapisi oldukça büyük ve konkav şekilde olan hedef hacmin kalp, akciğerler, karaciğer, omurilik, özefagus, eş taraftaki böbrek ile P/D hastaları için eş taraftaki akciğeri kısmen kapsaması ve bitişik olması nedeniyle teknik olarak zor bir yöntemdir. Hedef hacim plevra yüzeyinin tamamını, diyaframı, mediasten (göğüste iki akciğerin plevral keseleri arasında bulunan bölüm), aynı taraftaki göğüs kafesinin bölümünü içermektedir. Ancak hedef hacme temas eden normal dokuların tolerans dozlarına dikkat edilmelidir. Foton ve elektron eşleştirmesi, IMRT ve yoğunluk ayarlı ark yöntemlerini içeren çeşitli radyasyon tekniklerinin detayları yayınlanmakta ve ilk üç teknik klinik rutininde kullanılmaktadır.

Bu hastalarda IMRT ilk kullanılmaya başlandığında oldukça iş gücüne neden olan ve optimizasyon süreci uzun ve zahmetli olan planlamalar olmaktaydı. Bunun en önemli nedeni büyük tedavi volümü ve çok yakın ve pek çok sayıda normal kritik organ olması idi. Halendiğer tedavi planlamalarına göre daha uzun ve zahmetli olmasına rağmen yeni tedavi planlama algortimaları ile (Pinnacle veya Eclipse gibi) veya gelişmiş multilifler sayesinde mezotelyoma RT'si eskisine göre daha konforlu olarak yapılmaktadır. Özellikle V5 gibi düşük doz alan akciğer volümü IMRT uygulamalarında giderek daha önem kazanmaktadır. Bu nedenle bu dozların doğru hesaplanması ve ölçülmesi de son derece önemlidir. Düşük doz bölgelerinin normalden daha düşük olarak hesaplanması beraberinde ciddi sıkıntılar getirir ve bazı planlama sistemlerinde rapor edilmiştir. Pinnacle sistemi ile yapılan planlamalarda

10Gy altında alan volüm hesaplamalarında %25'lik hatalar bildirilmiştir (63).

Bunun en önemli nedeni multilif kolimatörlerden saçılan dozlardır. Bu nedenle özellikle MPM hastalarında postop RT uygulaması yapılırken düşük doz volümünün sağlıklı olarak hesaplanabilmesi için Monte-Carlo veya AAA gibi komplike algortimaların kullanılması gereklidir. MPM tanılı cerrahi uygulanmamış hastalarda tedavi edici dozlara çıkılamadığından tedavi başarılarından bahsetmek mümkün olamamaktadır. Ancak yeni teknolojilerin etkin bir biçimde kullanılması ile bu grup hastalara da RT uygulaması gündeme gelmektedir

Sonuç olarak kliniğimizde tedavi gereksinimi olan MPM olgulara uygulanan 3BKRT 'nin yerine IMRT tekniği bazlı uygulamaların yapılabileceği gösterilmiş

olup,özellikle bu deneyim adjuvan tedavilerde küratif dozlara ulaşabilmemize yardımcı olacaktır.





## KAYNAKLAR

1. **Larson T, Melnikova N, Davis SI, et al:** Incidence and descriptive epidemiology of mesothelioma in the United States, **1999-2002**. Int J Occup Environ Health 13:398-403, 2007
2. National Institute for Occupational Safety and health: Occupational Respiratory Disease Surveillance: National Statistics, Work-Related Lung Disease Surveillance Report. Atlanta, GA, United States Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and health, **2002**
3. **J Clin Onco.**lBy American Society of Clinical Oncology 27:4(**2009**)
4. **Yener, G., 2006.** Nükleer Radyasyon Fiziği I Ders Notları. Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, İzmir. 68s.
5. **Topuz, E., Aydın, A. ve Karadeniz A. N., 2006.** Baş-Boyun ve Tiroit Kanseri. Klinik Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 161-162.
6. **Brahme, A., 1988.** Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. Radiotherapy and Oncology, 12:129-140.
7. **E. B. Podgorsak ;** Radiation oncology physics : a handbook for teachers and students, Vienna : International Atomic Energy Agency, **2005.** 3-7
8. **W. Potzel, U. van Bürck, P. Schindelmann, H. Hagn, G. V. Smirnov, S. L. Popov, E. Gerdau, Yu. V. Shvyd'ko, J. Jäschke, H. D. Rüter, A. I. Chumakov and R. Rüffer.** Interference effects of radiation emitted from nuclear excitons. Hyperfine Interactions, Volume 151-152, Numbers **1-4 / December, 2003**
9. **H. Smith and J. Stather,** 2 Biological effects of ionising radiation. Landolt- Börnstein - Group VIII Advanced Materials and Technologies, Radiological Protection
10. **Müller RP, Bischof M.** Tumoren des Lymphatischen Systems. In: Strahlentherapie. Wannenmacher, Michael; Debus, Jürgen; Wenz, Frederik (Eds.), Springer, **2006,** 658-93
11. **M. Barouni, L. Bakos, É. Papp Zemplén, G. Keömléy.** Reactor neutron activation analysis followed by characteristic X-ray spectrometry. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Volume 131, Number 2 / **June, 1989**
12. **Khan, Faiz M.** Physics of Radiation Therapy, 3rd Edition. Lippincott Williams &Wilkins, **USA.** 560p. **2003.**
13. **G. Dietze.** Radiological Protection In: A. Kaul,D. Becker. Radiological Protection Springer, 355-368
14. **Stabin, Michael G.** Radiation Protection and Dosimetry. Springer, **2008,** 244-308
15. **Fasso, K. Göbel, M. Höfert, J. Ranft, G. Stevenson.** Shielding Against High Energy Radiation. Springer, **2006,** 265-266
16. **Portakal Z.Gizem,T.C Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı,Baş Boyun Kanserlerinin Tedavisinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi Tedavi Planlarının Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, 2012**
17. **White, S. C. and Pharoah, M. J., 2004.** Oral Radiology, principles and Interpretation. Fifth edition. Mosby Inc, St Louis, Missouri. 760p.

18. **Ergen R.**, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 3-Boyutlu Konformal Radyoterapi Planlama Yapılan Rekonstrüksiyonlu ve Rekonstrüksiyonsuz Meme Kanseri Hastalarının Hedef Volüm ve Çevre Organ Dozlarının Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Programı Dönem Projesi, **ADANA-2014**
19. **Edward C.H., Carlos A.P., Luther W.B.** Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition. S; 2,3-151,152-189-284-221,225-253-289.
20. AAPM Code of Practice for Radiotherapy Accelerators: Report of AAPM Radiation Therapy Task Group No:45 S;7(1096)
21. **Khan F.M. (2010).** Treatment Planning in Radiation Oncology. 4th Edition. S;39,40-214,215-431,435-414,415.
22. **Podgorsak, E. B., 2005.** Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teacher and Students. Printed by the IAEA, Austria, S;148,263-264,536,657,722-723.
23. ICRU 62, Internal Commission on Radiation Units and Measurements Report 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy.
24. **Arslan Yakup**, Baş Boyun Kanseri Hastalarının Radyoterapisinde 5 Alan Segmentli Konformal Radyoterapi ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapinin (Yart) Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, **2012**
25. **Podgorsak E.B.** Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students **(2005)**. S;148,263-264,536,722-723.
26. **Beyzadeoğlu M., Özyiğit G., Ebruli C. (2010).** Basic Radiation Oncology. S;30,148,155-169,209-222.
27. **Jatin P.S.** American Cancer Society. Atlas of Clinical Oncology, Cancer of the Head and Neck. **(2001)**. S; 401,433
28. **K.S. Clifford C., Carlos A. Perez & Luther W. Brady.** Radiation Oncology: Management Decisions, 2nd Edition. S-48,49.
29. **Alfred E.C., Patricia A.G., Daniel F.H., Timothy J.K., Harvey I.P., Joan H.S., Richard M.S., Victor S. (2006).** Oncology, An Evidence-Based Approach. S;531-532.
30. **Chao, K. S. C., Perez, C. A. and Brady, L. W., 2004.** Radyasyon onkolojisi tedavi kararları. (C. Gemici, A. Mayadağlı, C. Parlak, çevirmenler). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 706s.
31. **Khan, F.M., 2003.** The Physics of Radiation Therapy. 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. 560p.
32. **Körköse Murat**, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Baş Boyun Kanseri Tanısı Konmuş Hastalarda Yoğunluk Ayarlı Radyoterapinin Doz Dağılımının Araştırılması, **2013**
33. **Podgorsak, E. B., 2005.** Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teacher and Students. Printed by the IAEA, Austria, S;148,263-264,536,657,722-723.
34. **Dr. Oruç A. Fatih**, Malign plevral mezotelyomada sağkalımı etkileyen faktörler, Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, **İSTANBUL, 2009**
35. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. Chest 1995;108:1122-1128.

36. **Metintaş M, Metintaş S, Uçgun İ, et al.** Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med* **2001**;95:829–835.
37. **Ruffie PA.** Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* **1991**; 3: 328–34.
38. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Malignant Pleural Mesothelioma. Version **2.2012**.
39. Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. Eskişehir: ESOGÜ-APKAM; **2014**.
40. **Haas AR, Stermann DH.** Malignant pleural mesothelioma update on treatment options with a focus on novel therapies. *Clin Chest Med* **2013**; 34: 99–111.
41. **Hillerdal G.** Malignant mesothelioma 1982: review of 4,710 published cases. *Br J Dis Chest* **1983**; 77: 321–43.
42. **Lopez-Rios F, Chuai S, Flores R, et al.** Global gene expression profiling of pleural mesotheliomas: overexpression of aurora kinases and P16/CDKN2A deletion as prognostic factors and critical evaluation of microarray-based prognostic prediction. *Cancer Res* **2006**; 66: 2970–9.
43. **Linton A, Zandwijk N, Reid G, et al.** Inflammation in malignant mesothelioma - friend or foe? *Ann Cardiothorac Surg* **2012**; 1: 516–22.
44. **Gonlugur TE, Gonlugur U.** Pleural fluid findings as prognostic factors for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Lab Anal* **2008**; 22: 334–336.
45. **Zahorec R.** Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* **2001**; 102: 5–14.
46. **Basu S, Saboury B, Torigian DA, Alavi A.** Current Evidence Base of FDG-PET/CT Imaging in the Clinical Management of Malignant Pleural Mesothelioma: Emerging Significance of Image Segmentation and Global Disease Assessment. *Molecular Imaging and Biology* **2011**; 13: 801–11.
47. **Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, et al.** Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med* **2007**; 48: 1449–58.
48. **Nowak AK, Francis RJ, Phillips MJ, et al.** A novel prognostic model for malignant mesothelioma incorporating quantitative FDG-PET imaging with clinical parameters. *Clinical Cancer Research* **2010**; 16: 2409–17.
49. **Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al.** Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* **2003**; 362: 1612–6.
50. **Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al.** Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* **2005**; 353: 1564–73.
51. **Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, et al.** Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* **2007**; 13: 2928–35.
52. **Podgorsak, E.B., 2005.** Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teacher and Students. Printed by the IAEA, Austria, 657 p.
53. **Tonoli S: Paola Vitali, et al.** Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-institutional series. *Radiotherapy and Oncology* **101** (2011) 311–315.

54. **David C. Rice, w. roy smythe, et al.** Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 69, No. 2, pp. 350–357, **2007**
55. **Allen AM, Czerminska M, Janne PA, et al.** Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2006**; 65:640–645.
56. **Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al.** Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2007**; 69: 350-7.
57. **Allen AM, Schofield D, Hacker F, et al.** Restricted field imrt dramatically enhances imrt planning for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2007**; 69(5): 1587–1592.
58. **Maria F. C.** A novel radiation therapy technique for malignant pleural mesothelioma combining electrons with intensity-modulated photons *Radiation Therapy and Oncology* 79 (**2006**) 218–223.
59. **Forster KM, Smythe WR, Starkschall G, et al.** Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: Clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003**;55:606–616.
60. **Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, et al.** Intensity-modulated radiation therapy: A novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003**;55:768 –775.
61. **Sandro Tonoli , Paola Vitali , Vieri Scotti ;** Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-institutional series **2011**
62. **Krayenbuehl J.M, Susanne O.;** combined photon and electron three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy with integrated boost for adjuvant treatment of malignant pleural mesothelioma after pleuropneumectomy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **2007**. Vol. 69, No. 5, pp. 1593–1599.
63. **Jang SY, Liu HH, Wang X, et al.** Underestimation of low dose radiation in treatment planning of intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2008**; 71:(5):1537-46

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

|                 |  |              |
|-----------------|--|--------------|
| Toplantı Sayısı |  | Tarih        |
| 45              |  | 4 Eylül 2015 |

KARAR NO 8- Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı Sağlık Fiziği Programı'nda, Yrd. Doç. Dr. Hasan Suat Arslantaş yönetiminde, Neriman Bilen tarafından yürütülmesi öngörülen, "Mezotelyomalı Olgularda IMRT Sonuçları" başlıklı yüksek lisans tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

|               |                                                                                |                                                                                       |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BAŞKAN</b> | <b>Doç Dr Selim Kadioğlu</b><br>Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı               |  |
| <b>ÜYELER</b> | <b>Prof Dr Davut Alptekin</b><br>Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı                  | Toplantıya Katılmadı                                                                  |
|               | <b>Prof Dr Dinçer Yıldızdaş</b><br>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı |  |
|               | <b>Prof Dr Mehmet Kanadaşı</b><br>Kardiyoloji Anabilim Dalı                    | Toplantıya Katılmadı                                                                  |
|               | <b>Prof Dr Gülşah Seydaoğlu</b><br>Biyostatistik Anabilim Dalı                 |  |
|               | <b>Prof Dr Gürhan Sakman</b><br>Genel Cerrahi Anabilim Dalı                    |  |
|               | <b>Doç Dr Suat Gezer</b><br>Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı                      | Toplantıya Katılmadı                                                                  |
|               | <b>Av. Zehra Bulut</b><br>Hukukçu Üye                                          |  |
|               | <b>Dr Neşe Kayrın</b><br>Kurum Dışı Üye                                        | Toplantıya Katılmadı                                                                  |

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana  
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Adana’da doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimlerini Adana’da tamamladı. Lisans eğitimini 2007 – 2011 yılları arasında Çukurova Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü’nde tamamladı. 2012 – 2013 yılları arasında Çukurova Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Fakültesi’nden pedagojik formasyon olarak tezsiz yüksek lisans mezuniyetini aldı. 2014 yılında Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nükleer Fizik programında Tezli Yüksek Lisans Eğitimine başladı. 2014 yılında Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Fizik Anabilim Dalı, Sağlık Fiziği programında Tezli Yüksek Lisans Eğitimine başladı.