

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU

**NAZOFARENKS KANSERLİ HASTALARIN
RADYOTERAPİSİNDE KOHLEA DOZUNUN
DOZİMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

SERPİL ALKANLI

Referans no: 10416206

EDİRNE-2024

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU

**NAZOFARENKS KANSERLİ HASTALARIN
RADYOTERAPİSİNDE KOHLEA DOZUNUN
DOZİMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

SERPİL ALKANLI

Destekleyen Kurum:

EDİRNE-2024

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
ETİK BEYAN	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Histopstolojisi	2
2.2. Nazofarenks Anatomisi	3
2.2.1. Nazofarenks Lenfatığı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri.....	4
2.2.2. Evreleme Sistemi.....	6
2.3. Kohlea Anatomisi	8
2.4. Nazofarenks Kanserinde Tedavi	9
2.4.1. Cerrahi.....	9
2.4.2. Kemoterapi.....	10
2.4.3. Radyoterapi	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1. Gereçler	18
3.1.1. Kullanılan Cihazlar	18
3.2. Yöntemler	24
3.2.1. Hasta Seçimi	24
3.2.2. BT-Simülasyon	24
3.2.3. Konturlama	25
3.2.4. Planlama	26
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	36
KAYNAKLAR.....	41
EKLER	I
EK 1:Etik Kurul Kararı.....	I

EK 2: Enstitü Yönetim Kurulu Kararı.....	II
ÖZGEÇMİŞ	IV
BENZERLİK RAPORU	V



ETİK BEYAN

“Nazofarenks kanserli hastaların radyoterapisinde kohlea dozunun dozimetrik değerlendirilmesi” adlı bana ait olan tez çalışmamın bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bütün verileri ve bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, verilerde ve sonuçlarda herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezimin yazımında yapay zeka yazılımları kullanmadığımı, diğer kaynaklardan elde ettiğim bilgi ve yorumlara tezimde uygun şekilde kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Serpil ALKANLI

İmza

İTHAF

“Anneme, babama ve ablama” ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde büyük katkısı olan, değerli bilgileriyle beni bilgilendiren, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU başta olmak üzere, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan Murat ÇALOĞLU'na, Prof. Dr. Mert SAYNAK, Prof. Dr. Zafer Koçak, Prof. Dr. Ruşen Coşar, Dr. Dilek Nurlu ve eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen çalışmalarımnda bilgi ve deneyimlerini bana aktaran değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Şule PARLAR'a, uzman fizikçi arkadaşlarıma, tüm teknisyen arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.



SİMGE VE KISALTMALAR

3BKRT	: Üç Boyutlu Konformal RT
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BT-sim	: BT-Simülatör
CTV	: Clinical Target Volume/Klinik Hedef Hacim
Dmax	: Maksimum Doz
Dmin	: Minimum Doz
DVH	: Doz-Volüm Histogramı
FİF	: Field-in-Field/Alan İçinde Alan
GTV	: Gross Tumor Volume/ Tanımlanabilir Tümör Hacmi
IMRT	: Intensity Modulated Radiation Therapy/Yoğunluk Ayarlı RT
KT	: Kemoterapi
LİNAK	: Lineer Akselatör
MLC	: Multi Leaf Collimator/Çok Yapraklı Kolimatör
PTV	: Planning Target Volume/Planlanan Hedef Hacim
RAO	: Risk Altındaki Organlar
RT	: RT
SIB	: Simültane Integre Boost
SNHL	: Sensörinöral İşitme Kaybı
TPS	: Tedavi Planlama Sistemi
VMAT	: Volumetric Modulated Arc Therapy/Volümetrik Ayarlı Ark Tedavisi

ÖZET

“Nazofarenks Kanserli Hastaların Radyoterapisinde Kohlea Dozunun Dozimetrik Değerlendirilmesi”, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Fiziği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2024.

Giriş ve Amaç: Nazofarenks kanserinin standart tedavi yöntemi RT’dir ve RT ışınlamalarının yan etkilerinden birisi de kohleaya verilen yüksek dozlar sonucu oluşan işitme bozukluğu faktörüdür. Bu çalışmanın amacı, nazofarenks kanseri hastalarda planlanan tedavi hacmindeki doz kapsamından ödün vermeden mümkün olan maksimum kohlea koruyucusunu sağlayarak bu doğrultuda potansiyel bir işitme koruması sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda farklı RT teknikleri ile hedef hacimde (PTV) aynı tedavi dozu uygulanırken, kohleada ve risk altındaki diğer organlarda (RAO) oluşan dozlar karşılaştırıldı. Bu amaçla 3 farklı teknik (VMAT, 3BKRT, IMRT) kullanılarak tedavi planları oluşturuldu. RAO’ların (sol-sağ kohlea, beyin sapı, medulla spinalis, sol-sağ parotisler, sol-sağ lensler) minimum doz alması için tüm planlar optimize edildi. PTV’ler için kohlea dozları, her plan için doz-volüm histogramından (DVH) faydalananarak karşılaştırıldı.

Bulgular: VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT’ye göre anlamlı üstün bulunmuştur. VMAT kohleanın aldığı dozu 3BKRT ve IMRT’ye göre önemli ölçüde azaltmıştır. Diğer RAO’lar için en düşük dozları incelediğimizde; beyin sapı için VMAT, medulla spinalis için VMAT, sol-sağ parotisler için VMAT, sol-sağ lensler için VMAT tekniğinin daha iyi bir doz koruması sağladığı bulunmuştur.

Sonuç: Nazofarenks kanseri hastalarda VMAT tekniği, IMRT ve 3BKRT ile karşılaştırıldığında hedef hacim ışınlamasında daha iyi bir koruma sağlamakla birlikte, kohlea koruması açısından daha avantajlı görünmektedir.

Anahtar kelimeler: 3BKRT, IMRT, VMAT, nazofarenks kanseri, kohlea

ABSTRACT

“Dosimetric evaluation of cochlea dosage in viiatientsviiapy of viiatients with nasopharyngeal cancer”, Trakya University Institute of Health Science, Medical Physics Department, Master Thesis, Edirne, 2024.

Background and Aim: The standard treatment method for nasopharyngeal cancer is radiotherapy, and one of the side effects of radiotherapy irradiation is the factor of hearing impairment resulting from high doses given to the cochlea. The aim of this study is to provide a potential hearing in nasopharyngeal cancer patients by providing the maximum possible cochlea protection without compromising the dose coverage in the planned treatment volume.

Material and Methods: In our study, while the same treatment dose was applied at the target volume (PTV) with different radiotherapy techniques, the doses formed in the cochlea and other organs at risk (RAO) were compared. For this purpose. Treatment plans were created using 3 different techniques (3BKRT, IMRT, VMAT). All schemes were optimized for RAO's (left-right cochlea, Brainstem, medulla spinalis, left-right lenses) to receive a minimum dose. Cochlea doses for PTV's were compared using the dose-volume histogram (DVH) for each plan.

Results: The VMAT technique was found to be significantly superior to 3BKRT and IMRT. VMAT significantly reduced the dose of cochlea compared to 3BKRT and IMRT. When we examine the lowest doses for other RAO's; VMAT for brainstem, VMAT for medulla spinalis, VMAT for left-right parotid and VMAT for left-right were found to provide better dose protection.

Conclusion: In patients with nasopharyngeal cancer, the VMAT technique provides better protection in target volume irradiation compared to IMRT and 3BKRT, and seems to be more advantageous in terms of cochlea protection.

Keywords: 3DCRT, IMRT, VMAT nasopharyngeal cancer, cochlea

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmanın amacı nazofarenks kanseri hastalarda planlanan tedavi hacmindeki doz kapsamından ödün vermeden mümkün olan maksimum kohlea koruyucusunu sağlayarak bu doğrultuda potansiyel bir işitme korumasını sağlamaktır. Nazofarenks kanserine yönelik radyoterapi (RT) ışınlamalarının yan etkilerinden biri de işitme bozukluğu faktörüdür. Bu çalışma ile nazofarenks kanserindeki radyosensitif kohlea üzerindeki doz dağılımları hesaplanarak hedef hacim ve kritik organların aldıkları dozların dozimetrik olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Erken evre nazofarenks kanseri için RT tek başına tedavi seçeneğidir. Lokal ileri evre veya lenf nodu tutulumu olan hastalar için eş zamanlı kemoradyoterapi (KT) önerilir. Nazofarenks kanserinde RT genellikle eksternal tedavi şeklinde uygulanır. Buradaki temel faktör tümörü daha iyi sarmak ve bu yapılırken sağlıklı dokuların en düşük doza maruz kalmasıdır. Nazofarenks kanserinde tümörün yerleşim yeri nedeniyle işitme bozukluğu, tedaviden sonra yaygın görülen bir komplikasyondur. Bu durum çoğunlukla kohleaya verilen radyasyon dozuna bağlıdır. Bu kapsamdaki veriler, işitme kaybının iç kulak tarafından alınan toplam dozla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür.

Kohleanın ışınlanmasından sonra meydana gelebilecek toksisiteler arasında kulak çınlaması ve radyasyona bağlı sensörinöral işitme kaybı bulunur. RT alan nazofarenks hastalarının %50'sine varan önemli bir oranda sensörinöral işitme kaybı (SNHL) görülmektedir. Yoğun araştırmalara rağmen, hala kohlea toksisitesi için net bir doz eşiği sağlayan veri eksikliği bulunmaktadır. Bu çerçevede nazofarenks kanseri hastalarda planlanan tedavi hacmindeki mevcut doz da değişikliğe gitmeden risk altındaki diğer organlar ve kohlea korumasını sağlamak amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda nazofarenks kanser tanısı olan 20 hastanın aynı tedavi dozunda üç boyutlu konformal RT (3BKRT), yoğunluk ayarlı RT (Intensity Modulated Radiation Therapy/IMRT) ve volümetrik ark tedavisi (Volumetric Arc Therapy/VMAT) olmak üzere üç farklı tedavi tekniği ile yapılan planlarındaki, kohleanın mümkün olduğunca az doz alması sağlanarak dozların karşılaştırılması amaçlanmıştır..

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Histopatolojisi

Nazofarenks kanseri nadir görülen tümörlerden olmasına rağmen belirgin bir ırksal ve coğrafi dağılım göstererek Güney Çin, Güneydoğu Asya, Kuzey Kutbu ve Afrika'daki popülasyonlarda endemik olarak uzun yıllardır sık rastlanan bir kanser türüdür. Nazofarenks kanserinin incelenen tüm bu popülasyonlar doğrultusunda 15-25 yaş aralığında görülmeye başlamasıyla birlikte en sık görüldüğü yaş aralığı 40-60 iken, cinsiyet dağılımına göre görülebilme sıklığı ise erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha yüksek olan bir kanser türüdür (1, 2).

Nazofarenks kanserinin gelişim ve yayılımında göç etme önemli bir faktör olarak görülmektedir. Görülebilme sıklığı üzerine yapılan çalışmalara göre nazofarenks kanseri olma olasılığı Çin'de doğan ve Çin'de yaşayan Çinlilerde yüksek olmasına karşın Çin'den başka Batı ülkelerine göç edip yaşayan Çinliler için risk daha düşüktür. Bu durum nazofarenks kanserinin gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin önemini gözler önüne sermektedir. Ancak bu iki temel faktörün dışında *Epstein Barr* virüsünün (EBV) keratinize olmayan nazofarenks kanserinin ortaya çıkışını etkileyen etkenlerden bir diğeri olduğu gösterilmiştir (1, 2). Bununla birlikte, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından nazofarenks kanserinin görülme risk faktörleri incelendiğinde çevresel faktörler ve EBV yanısıra genetik miras, sigara içme ve alkol tüketimi, kömür ve toz soluma, kimyasal dumanlara mesleki olarak maruz kalma, beslenme alışkanlıklarından sıklıkla konserve gıda (ağırlıklı olarak tuzlu balık-tuzlanmış balıklardaki nitrozaminler) tüketilmesinin de önemli olduğu anlaşılmaktadır (1, 2).

Nazofarenks kanserinin histopatolojisi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırılmasına dayanmaktadır (3). Aşağıda WHO tarafından yapılan sınıflandırma görülmektedir (4).

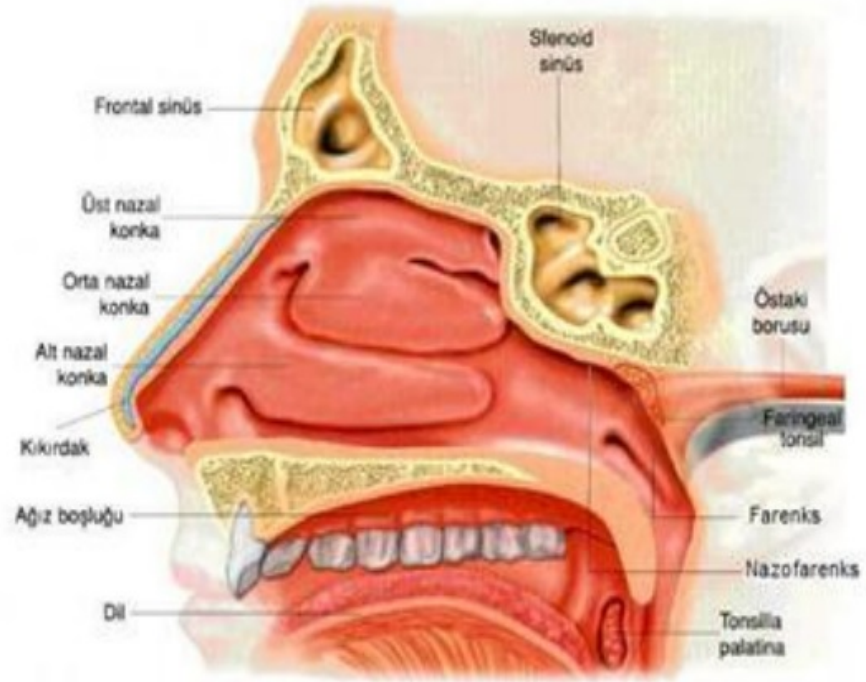
WHO Tip 1: İyi diferansiye, keratinize epidermoid kanserdir ve endemik bölgelerinin dışında da çoğunlukla görülür.

WHO Tip 2: Nonkeratinize epidermoid kanser (diferansiye / indiferansiye).

WHO Tip 3: Nonkeratinize indifferansiye kanserdir. Nazofarenks kanserinin histopatolojisinde EBV virüsü de etkili olurken sıklıkla görülen tümörleri indifferansiye kanserler oluşturmaktadır.

2.2. Nazofarenks Anatomisi

Nazofarenks geniz olarak adlandırılan ve merkezi kafa tabanının altında, burun boşluğunun arkasında, yanlarda ise östaki tüpü aracılığıyla orta kulağa açılan, yumuşak damak ile orofarinksten ayrılan kübik bir yapıdadır (5, 6). Östaki tüpünün kıkırdak uzantısı üst ve arka yönünde nazofarenksin yan duvarlarında oluşturduğu bir çıkıntı ile, üzerini örten mukoza ile de *torus tubarusunu* oluşturur. *Torus tubarusun* arkasında lateral ve posterior duvarların birleşimiyle *Rosenmüller fossası (faringeal fossa)* yer alır. Bunlarda nazofarenksin yan duvarlarını oluşturur (6, 7). Aşağıda Şekil 2.1’de nazofarenksin anatomisi gösterilmektedir.



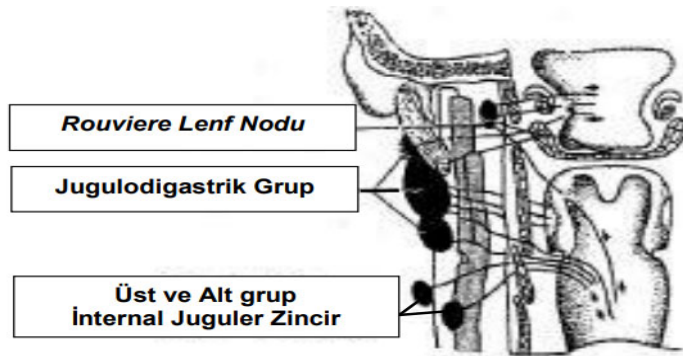
Şekil 2.1.Nazofarenksin anatomisi (8)

Nazofarenks kanserinin yayılım yollarından ilki zengin lenfatik damarlanma özelliğiyle sıklıkla boyundaki lenf bezlerine doğru yayılır. Diğer bir yayılım şekli ise bulunduğu bölgeyle olan komşuluğu sebebiyle üst kısma doğru kafa kemiklerinden

beyine, öne doğru yayılım sonucu burun boşluğuna, alt tarafa doğru yayılım göstererek ağıza doğrudur. Bunların dışındaysa sıklıkla kemik, akciğer ve karaciğer olmak üzere uzak bölgelere de yayılım gösterir (3).

2.2.1. Nazofarenks Lenfatığı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri

Nazofarenksteki zengin *submukozal* lenfatik ağ yüksek orandaki boyun metastazlarının sebebidir. Tüm baş-boyun kanserleri arasında en yüksek boyun metastazı yapma potansiyeline sahip olanıdır. Lindberg'in nazofarenks kanserli hastalarda yaptığı çalışmada %60-85 oranında *lenfadenomati* (LAP) tanısı bulunurken %40-50'sinde bilateral LAP saptanmıştır (9). King ve ark.'larının nazofarenksli hastalarda yapmış olduğu çalışmada *retrofarengeal* alanın en sık tutulan lenf nodu bölgesi olduğunu göstermektedir. Bu hastaların %94'ünü *retrofarengeal* alan tutulumu ile %76'sını bu alanın dışındaki boyun lenfatiklerinde tutulum göstermesi ve en sık tutulan lenf nodu bölgesi sırasıyla düzey II, III ve V oluşturmaktadır (10). Tümör hücreleri *jugulodigastrik* grup, üst-alt grup *internal juguler* zincir ve *rouviere* lenf nodu olmak üzere üç farklı lenf nodu yayılır. *Kapiller pleksustan* gelen lenf nodları önce *rouviere* lenf noduna veya derin servikal lenf nodlarına drene olur. *Parafarengeal* alandan geçen IV, X, XI, XII. kranyal sinirler ile lenf nodlarının bitişiğindedir. Nazofarenksin diğer lenfatik yolları; *juguler* lenf nodu zinciri ile karışan spinal aksesuar nod grupları aracılığı ile derin posterior servikal lenf nodlarına ulaşan *internal juguler* zincir ve *angulus mandibula* bölgesinde olan *jugulodigastrik* lenf nodlarıdır (11). Aşağıda Şekil 2.2'te nazofarenksin lenfatik drenaj bölgeleri gösterilmektedir.



Şekil 2.2.Nazofarenksin lenfatik drenaj bölgeleri (1).

Aşağıda nazofarenksin boyun lenf nodu bölgeleri grupları görülmektedir (1).

Düzy I a lenf nodları: *Submental* lenf nodları.

Düzy I b lenf nodları: *Submandibuler* lenf nodları.

Düzy II lenf nodları: Kafa tabanından başlayıp *hiyoid* kemik seviyesine kadar uzanan bölgede *sternoklavikuler* kasın (SKM) ön ve iç kısmında bulunan lenf nodlarıdır ve bu lenf nodları grubu II a ve II b olacak şekilde ikiye ayrılır.

Düzy II a lenf nodları: *Internal juguleryenin* önünde bulunan lenf nodları.

Düzy II b lenf nodları: *Internal juguleryenin* arkasında bulunan lenf nodları.

Düzy III lenf nodları: *Hiyoid* kemikten *krikoid* kıkırdak seviyesine kadar uzanan bölgede SKM ön ve iç kısmında bulunan lenf nodları.

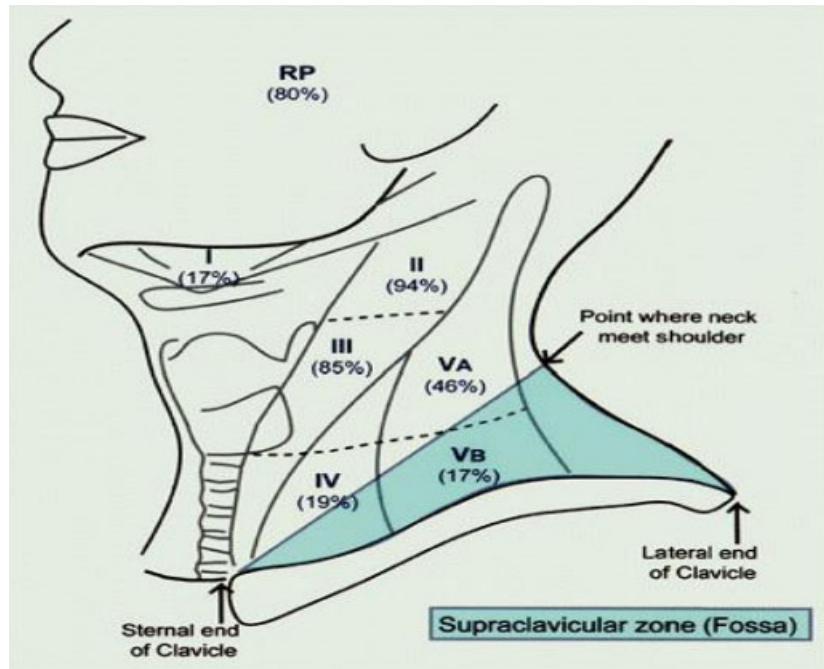
Düzy IV lenf nodları: *Krikoid* kıkırdak düzeyinden *klavikulaya* kadar olan bölgede SKM ön ve iç kısmında bulunan lenf nodlarıdır.

Düzy V lenf nodları: SKM posteriorundan *deltoid* kasa kadar olan kısımda bulunan lenf nodları.

Düzy VI lenf nodları: *Prelarenjeal*, *pretrakeal* ve *paratrakeal* bölgede bulunan lenf nodları.

Düzy VII lenf nodları: *Sternal* çentik altındaki üst mediastinal lenf nodlarıdır.

Aşağıda Şekil 2.3’de nazofarenks kanserinde tutulan lenfatik bölgeler gösterilmektedir.



Şekil 2.3. Nazofarenks kanserinde tutulan lenfatik bölgeler (1).

2.2.2. Evreleme Sistemi

Kanser evrelemesinde çeşitli sistemler mevcuttur. Nazofarenks kanseri evrelemesinde Amerika Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) TNM uyumlu evreleme sistemi kullanılır. Aşağıda nazofarenks kanserlerinde TNM klinik evrelemesi görülmektedir (12).

Primer Tümör (T):

T1: *Parafaringeal* yayılım olmaksızın, tümör nazofarenkse sınırlı ve orofarenks ve/veya nazal kaviteye yayılmakta.

T2: Tümörün nazofarenks dışında *parafaringeal* bölgeye yayılımı var.

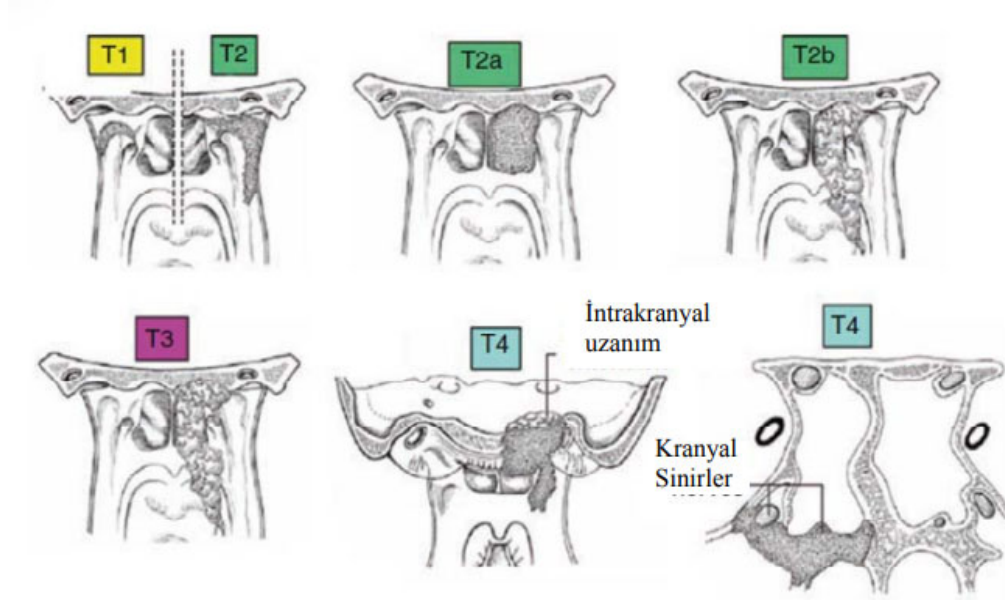
T2a: *Parafaringeal* uzanım yok.

T2b: *Parafaringeal* uzanım var.

T3: Tümör paranasal sinüs ve/veya kemik yapılarına invaze.

T4: Tümörün hipofarenks, kranyal sinir tutulumu, *infratemporal* boşluk, *mastikator* boşluk veya orbitaya yayılım var.

Aşağıda Şekil 2.4’de nazofarenks kanserinde T evresi görülmektedir.



Şekil 2.4. Nazofarenks kanserinde T evresi (8)

Lenf Nodu(N):

N0: Lenf nodu metastazı yok.

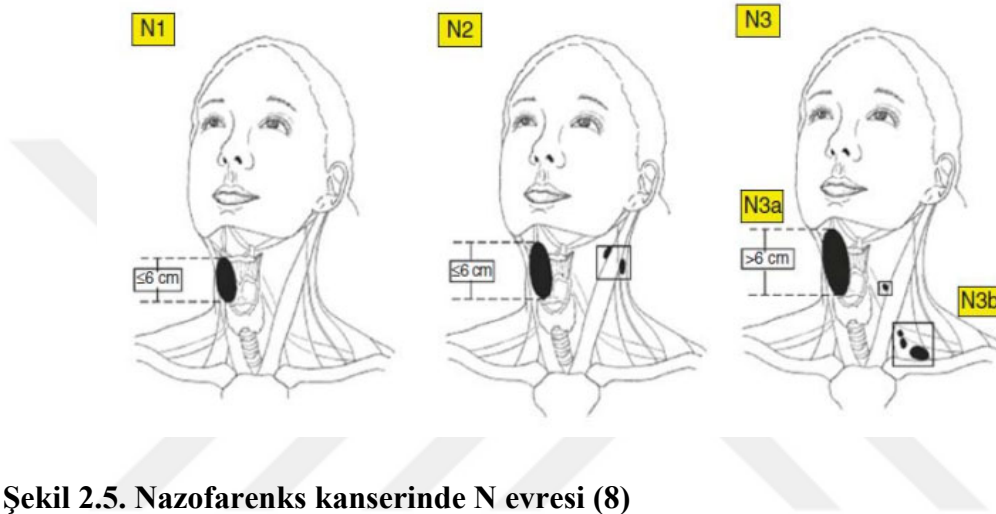
N1: Supraklavikular bölge üstünde 6 cm ve daha küçük olan tek taraflı metastaz olması.

N2: Supraklavikular bölge üstünde ve 6 cm ve daha küçük olan her iki boyunda metastaz olması.

N3a: Boyunda 6 cm ve üstünde metastaz olması.

N3b: Supraklavikular metastaz olması.

Aşağıda Şekil 2.5’de nazofarenks kanserinde N evrelemesi görülmektedir.



Şekil 2.5. Nazofarenks kanserinde N evresi (8)

Uzak Metastaz (M):

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

Aşağıda Tablo 2.11’de nazofarenks kanserinde TNM klinik evreleme gruplaması görülmektedir (12).

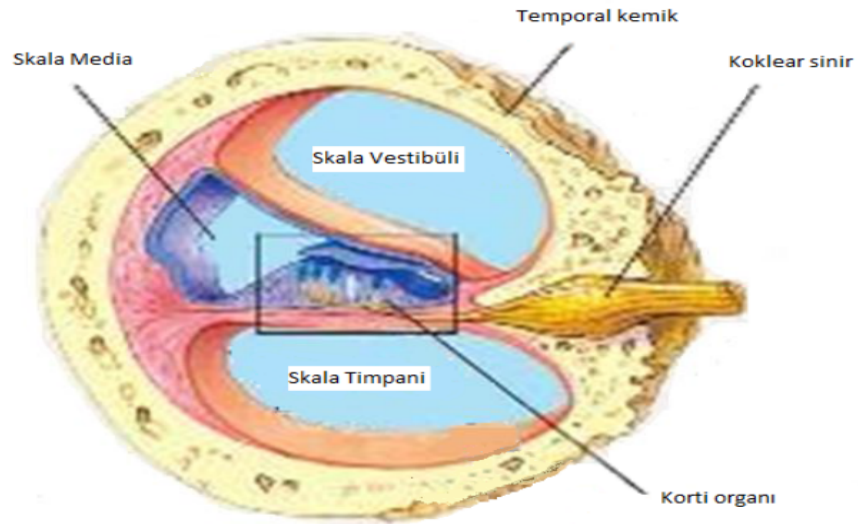
Tablo 2.1. Nazofarenks kanserinde TNM klinik evre grupları (12)

Evreler	
I:	T1 N0 M0
II:	T0-1 N1 M0, T2 N0-1 M0
III:	T0-3 N2 M0, T3 N1-2 M0
IVA:	T4 N0-2 M0, T1-2-3-4 N3 M0
IVB:	T1-2-3-4 N1-2-3 M1

Evreleme amacıyla Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) primer bölgedeki hastalığın uzanımını ve bölgesel lenf nodlarının görüntülenmesinde kullanılır. Erken evre nazofarenks kanseri T1, T2a ve N0, lokal ileri evre nazofarenks kanseri T2b, T3 ve T4 şeklinde sıralanabilir (5).

2.3. Kohlea Anatomisi

Kohlea iç kulağın ön kısmında bulunan ve sarmal kemik yapısıyla salyangoza benzeyen primer işitme organıdır. Kohlea, kendi ekseninde çapı giderek azalacak şekilde yaklaşık 2.5-3 tur kıvrılarak dönen ve kör olarak sonlanan işitmenin reseptör organını taşıyan sarmal bir kemik sistemidir. Kohleanın yaklaşık olarak çapı 9 mm, yüksekliği 5 mm'dir (13). Aşağıda Şekil 2.6'da kohleanın anatomisi görülmektedir.



Şekil 2.6. Kohlea anatomisi (14)

Kohleanın merkezinden boyuna bir kesit alınarak incelendiğinde; içi sıvı ile dolu üç adet tüp şeklinde yapı olan *skala vestibuli*, *skala media*, *ductus koklerias* ve *skala timpani* sıralanmaktadır. *Skala media* ve içindeki korti organına bağlı sinirler bütün kohlea boyunca ganglionlarla kohleadan ayrılırken ganglionların uzantıları kohleanın ortasında sarı renkte kalın bir sinir lifi demeti olan koklear siniri (işitme siniri) burada oluşturmaktadır. Oluşan bu sinir kohlea aktivitesini düzenlemek amacıyla merkezi sinir sisteminden gelen sinyalleri merkezden kohleaya ileten sinir liflerini içerirken aynı

zamanda bir diğer göreviyse kohleadan gelen sese bağlı duyu sinyalleri beyine ve ilişkili olduğu diğer merkezlere taşımaktır. *Skala vestibuli* ve *skala timpani* en üst kısmı birleşerek *helikoterma* oluşturarak *skala media* ile kapalı bir uç halinde sonlanır. *Skala media* ile *skala vestibuli* arasında *Reissner's membranı* adı verilen üçgen şeklinde görülen *ductus cochlearis* vardır. Bu membran aracılığıyla endolenf ve perilenf arasında iyon ve metabolit alışverişi sağlanır. *Skala media* ve *skala timpani* arasında bulunan *baziller membran* üzerinde iç ve dış saçlı hücreler olmak üzere sensörial hücreler vardır (13, 15).

Nazofarenks kanserinde RT'ye bağlı işitme kaybı, kohlea veya kohlear sinirde hasar sonucu oluşmaktadır. İşitme kaybının sebepleri iletim tipi veya sensörinöral tip hasardır. İletim tipinde görülen hasarın en sık rastlanan nedeni orta kulak iltihabı iken sensörinöral tip hasarın en sık rastlanan nedeni ise kohlea hasarıdır. Sensörinöral işitme kaybı kalıcı olduğu gibi progresif ve doza bağımlıdır (6, 15).

2.4. Nazofarenks Kanserinde Tedavi

2.4.1. Cerrahi

Nazofarenks kanserli hastaların tedavisinde, bölgenin riskli organlar ile olan komşuluğu sebebiyle cerrahi olarak ulaşımın güçlüğü ve cerrahinin getirdiği postoperatif güçlükler ile yüksek oranda erken dönemde yaşanan lenf nodu yayılımı görülmesinden dolayı cerrahi müdahale ile tedavi edilmesi zor olduğundan RT neredeyse standart tedavi yaklaşımıdır.

Cerrahi tedavi yaklaşımı ise nazofarenkste, primer tümörlerde uygulanan cerrahi ve boyun metastazları için yapılan cerrahi olarak ikiye ayrılmaktadır. Cerrahi tedavisi primer tümörler olarak Wei ve ark.'nın yaptığı çalışmada T1 tümörler için kullanılırken (16), Edward WH ve ark.'nın yaptığı çalışmasındaysa çoğunlukla primer RT sonrası nüks oluşan yada küçülen ancak tümörün tam olarak iyileşmediği vakalarda uygulanmıştır (17). Bununla birlikte nazofarenks kanseri genellikle lenf nodlarında tutulum gösterdiği için sıklıkla RT'ye olumlu cevap verir. Eğer RT sonrası tümör bu lokasyonda kalmış ise boyun diseksiyonu ile lenf nodları çıkarılabilir (18).

2.4.2. Kemoterapi

Kemoterapi tümöre karşı ağız yoluyla veya damar yoluyla alınan ilaçlarla uygulanır. Bu ilaçlar kan yoluyla vücuttaki her yere ulaşabilirler. Baş boyun bölgesindeki uzanımları bu tedaviyi mümkün kılmaktadır. Kemoterapi RT ile birlikte daha ileri kanser evreleri için kullanılmaktadır. Günümüzde RT'deki gelişmeler ile yeni kemoterapötik ajanların RT ile birlikte kullanılması radyasyon tedavisinde olumlu sonuçlar ortaya koymaktadır. RT tümör tedavisinde lokorejyonel düzeyde etki ederken KT, RT'nin etkisini artırırken, metastatik hastalığı önlemede yardımcı olmaktadır. Kemoterapi; ardışık KT, eşzamanlı KT veya adjuvan KT şeklinde uygulanmaktadır. Ardışık KT uygulamasında ana tedaviden önce KT uygulanırsa *indüksiyon* KT adını alır. Bu uygulama neticesinde tümör hacminde küçülme veya gerileme görülürken tümörün çevre dokulara yaptığı yayılmada gerileme oluşabilir. Eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT)'de aynı zamanda iki tedavide uygulanmaktadır ve bu durumda KT tümör hücrelerini RT'ye duyarlı hale getirir. Bu durum KT'nin radyoduyarlastırıcı özelliği ile avantaj sağlarken, normal dokularda ise daha fazla yan etki oluşabildiği için dezavantajlı gibi görülebilmektedir.

2.4.3. Radyoterapi

Radyoterapi baş-boyun tümörlerinin tedavisinde ve genellikle nazofarenks kanserinde önemli bir yere sahiptir. Baş-boyun kanserlerinde primer tedavi sıklıkla cerrahi iken nazofarenks için standart tedavi yaklaşımı genellikle RT'dir. Bununla birlikte bulunduğu riskli organların varlığı sebebiyle bölgedeki alanların çakışması durumuna karşılık uygun RT tekniği seçimi önemli rol oynamaktadır. Radyoterapi nazofarenks kanseri için temel tedavi yaklaşımı olmakla birlikte erken evre nazofarenks kanseri (T1, T2a, N0) için tek başına tedaviyi oluşturabiliyorken, lokal ileri evre (T2b, T3, T4) veya lenf nodu metastazı olan hastalar için ise eşzamanlı KRT yaklaşımı sıklıkla kullanılır (3). Nazofarenksin TR'sinde en uygun yatış pozisyonu kollar iki yanda supin (dekübitüsdorsalis) pozisyonudur. Tedavide hastanın planlama için çekilmiş olan Bilgisayarlı Tomografi Simülatöründeki (BT-Sim) pozisyonunda yatırılması, tedavinin güvenilirliği için çok önemlidir. Bu pozisyonun güvenli bir şekilde tekrarlanabilmesi için, BT-Sim görüntüleri alınmadan önce immobilizasyon amacı ile hastaya özel baş-boyun termoplastik maske kullanılır. Lineer akseleratör (linak) cihazında tedavinin ilk günü set-up, aynı düzenek kullanılarak planlamada belirlenen izomerkez noktasının, cihazın

izomerkezine hatasız bir şekilde getirilmesi çok önemlidir. Bunun için cone-beam BT (CBCT) görüntülemesi yardımıyla (eğer bu düzenek cihazda bulunmuyorsa 1 ön-1 yan port görüntüsü üzerinden) planlama DRR (digitally reconstructed radiography) görüntüleri karşılaştırılarak, izomerkez çakıştırılması (X, Y, Z koordinatlarında masa hareketleri ile düzeltmeler yoluyla) yapılır. Yeni nesil linaklardaki 6 boyutlu masa hareketi sayesinde rotasyonel düzeltmeler de yapılabilmektedir. Maske üzerinde 2 yan-1 ön lazer işaretlemesi yapılarak, günlük set-up işlemi kolaylaştırılmış olur. Özellikle baş boyun hastalarında bu işlem mümkünse her gün tekrarlanmalıdır.

Konvansiyonel radyoterapi:

Konvansiyonel radyoterapi (KRT)'de korunması gereken sağlıklı dokular kişiye özel bloklarla korunmaktadır. Zaman içinde yaşanan gelişen teknoloji ile birlikte Co-60 tedavi cihazlarının yerine linakların kullanılması ve KRT yönteminde blok yerine çok yapraklı kolimatörlerin (Multi Leaf Collimator/MLC) kullanılmasına olanak sunarken istenilen homojen doz dağılımına ulaşabilmek için farklı gantri açıları ve bu açılarda kama filtreler kullanılmaktadır.

Nazofarenks karşılıklı paralel eş merkezli 2 yan alan ve 1 ön alan kullanılarak tedavi edilir. Burada yan alan sınırlarını oluştururken primer tümör ve üst boyun, süperiorda *sfenoid* sinüsü sararak kafa tabanı içeren, inferiorda vokal kordları kapsayan, posteriorda vertebraların spinoz proçesini dahil eden, anteriorda tümörün 2-3 cm yakınından geçecek şekilde *pterigoid* plak ve maksiller sinüsün 1/3 arka tarafını kapsamaktadır. *Supraklavikular* alanda superiorda yan alanlara masa açısı kolimasyon ya da masa açısı verildiyse, yan alanların bitim noktası, kolimasyon verilmediyse yan alanların bitim noktasında 0.3-0.5 cm altından inferiorda *sternoklavikuler* eklemin altından yan taraflarda *klavikula* orta noktalarından geçmektedir.

Kafa tabanı tutulumu gösteren tümörde üst seviye belirlenirken hipofiz çukurunun 1 cm üstü, ön tarafa doğru uzanım gösteren tümörlerdeyse ön sınır olarak tümör uzantısını kapsayacak şekilde belirlenmelidir. Yan alanlardaki alt sınırı belirlenirken çoğunlukla *tireoid* çentik ya da *hyoid* kemik seviyesinde olmalıdır. Bu alt sınır tutulu servikal lenf nodun ya da *parafarengeal* tümörün yayılımına göre değişiklik gösterebilir. Nazofarenks için bulundu riskli bölge itibariyle KRT tekniklerinde

komşuluğunda bulunan riskli organların dozlarının artmasından dolayı hedef hacimde doz arttırılmasına engel olmaktadır (19).

KRT teknikleri ile ağız kuruluğu, dokuda kalınlaşma, iştme kaybı gibi yaşam kalitesini olumsuz şekilde etkileyebilecek advers etkilerin oluşması önlenememiştir. Teknolojinin gelişimiyle birlikte her bir CT kesitinde doz dağılımlarının gözlenebildiği ve çoklu alanların içerdiği üç boyutlu konformal RT (3BKRT) tekniği (19, 20) ve optimizasyonu daha özelleşmiş teknikler geliştirilmiştir (15).

3 Boyutlu konformal radyoterapi tekniği:

3BKRT’de üç boyutlu anatomik yapı kullanılarak planlanan volümde homojen doz dağılımı çalışılırken normal dokuların en iyi şekilde korunması hedeflenmektedir.

3BKRT’de öncelikle hastaya tedavi bölgesine uygun pozisyon verilerek immobilizasyon sağlanmalıdır. 3BKRT, ışınların daha iyi bir şekilde yönlendirilmesine, hastaya özel koruma bloklarının yerine MLC sistemli aygıtların kullanımına, ışın ağırlıkları ve kama filtreler kullanılmasına imkan vererek daha homojen doz dağılımlarına ulaşarak günümüzde en sık kullanılan tekniklerdendir. BT veya üç boyutlu olarak planlanan hedef hacmine verilerek en yüksek tedavi dozunun verilmesinin getirdiği avantajlar vardır. Bu avantajların ilk BT, MRI gibi görüntüleme sistemlerinin kullanılmasıyla hedef hacmin uygun şekilde belirlenebilmesidir. Diğer bir avantajı 3BKRT tekniğinin tedavi planlama sisteminin klinikte kullanılmasıyla, her hastanın RT uygulanacak tedavi volümüne uygun alan oluşturarak ve doğru bir şekilde üç boyutlu doz dağılımlarının hesaplanabilmesi ve iyonlaştırıcı radyasyonun şekillendirilmiş demetler halinde daha doğru bir tekrarlanabilirliğini sağlayarak verilebilmesidir. Bunlara ek avantajı yoğun kalite güvenilirliği programlarının uygulanabilmesi olarak gösterilebilir (21). Konturlama bilgisayarına aktarılan görüntülerde ilk olarak hedef hacim (GTV, CTV, PTV) uygun marjlar verilerek her kesitte ayrı ayrı konturlanır. Daha sonra risk altındaki organ (RAO) hacimleri konturlanarak tedavi planlama sistemine (TPS) aktarılır. BEV hedef hacim ile risk altındaki organlara blokların ve kolimatörlerin doğru bir şekilde yerleştirilmesini mümkün kılar. DRR, üç boyutlu tedavi planını klinik set-up’a uygulanmasında simülasyon benzeri referans görüntüyü oluşturur ve aynı zamanda bu DRR görüntüleri hasta dosyasında saklanarak ve tedavi planında kullanılan alanlar, DRR’dan kontrol

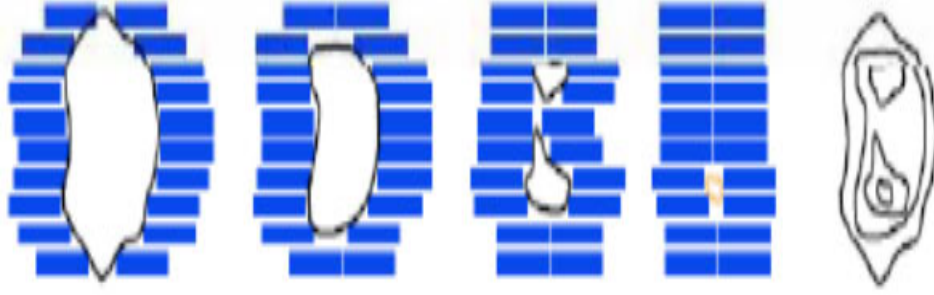
edilebilir. 3BKRT’de homojen doz dağılımı oluşturabilmek için gerekli durumlarda kama filtreler kullanılarak uygun ışın ağırlıkları saptanarak oluşturulan tedavi plan sonrası doz hesaplarının düzenlenmesine forward planlama (ileri planlama) denilmektedir. Doz dağılımları, oluşan izodoz eğrileri ve doz-volüm histogramının (DVH) yardımıyla değerlendirilir. Gerekli görüldüğü taktirde ilgili parametrelerde tekrar değişikliğe gidilerek optimum bir tedavi planı elde edilmeye çalışılır (22).

Yoğunluk ayarlı rt (intensity modulated therapy):

Algoritmaların gelişmesiyle beraber fiziki planlamalara dahil olmuştur ve ışının yoğunluğunu değiştirerek, farklı ışınlar için farklı yoğunluklar vermeyi mümkün kılmıştır. Bununla birlikte TPS’de her ışın demetini birçok alt alana ayırarak bunlar için en uygun yoğunluğu ayarlama imkânı vermiştir.

IMRT planları yapılırken TPS’ne ilk olarak PTV’de elde edilmesi istenen tedavi dozu sonra riskli organlarda aşılmaması gereken doz limitlerinin (dose constraints) girilmesi gerekmektedir. IMRT planlaması yapılırken birbirini karşılamayan ve 5-9 alan gantri açıları arasında sıklıkla 6 MV foton yeterli olurken, bazı özel durumlarda yüksek enerjiler seçilebilmektedir. IMRT planlama tekniği kullanılarak 3BKRT’de sağlanamayan kritik organlarda istenilen doz düşüşleri sağlanırken, komplike yapıda olan bir hedef volümde oluşacak doz toplamı homojen bir şekilde oluşturmak için her gantri açısından yapılacak olan ışınlamada, hedef volümde küçük birçok ışın alanından (segment) ışınlanmasıyla, doz yoğunluğunun ayarlanabildiği (modüle edildiği) uniform olmayan bir ışınlama gerçekleşir.

TPS’de optimizasyon sonucunda hesaplanan plandaki doz dağılımı, RAO’lar ve PTV dozu uygunsa, TPS elde edilen akı haritalarını esas alarak, tedavi cihazının MLC yapısına göre her bir alan için uygun segmentleri oluşturur (segmentasyon) (23). IMRT uygulaması teknikleri linaklarda Statik/Segmented IMRT step and shoot (dur-ışınla), dynamic IMRT sliding window şeklindedir. Step and shoot mode ile yoğunluğu ayarlamak için küçük segmentler veya alt alanlar arka arkaya ışınlanır ve her bir alt alan üniformdur. Segmentler oluşurken ise ışınlama durur, segment şekli oluşunca ışınlama başlar. Aşağıda Şekil 2.7’de statik IMRT yönteminle dur-ışınla ışınlamasında doz dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 2.7. Statik IMRT tekniğinde step and shoot ışınlama izodoz dağılımı (24)

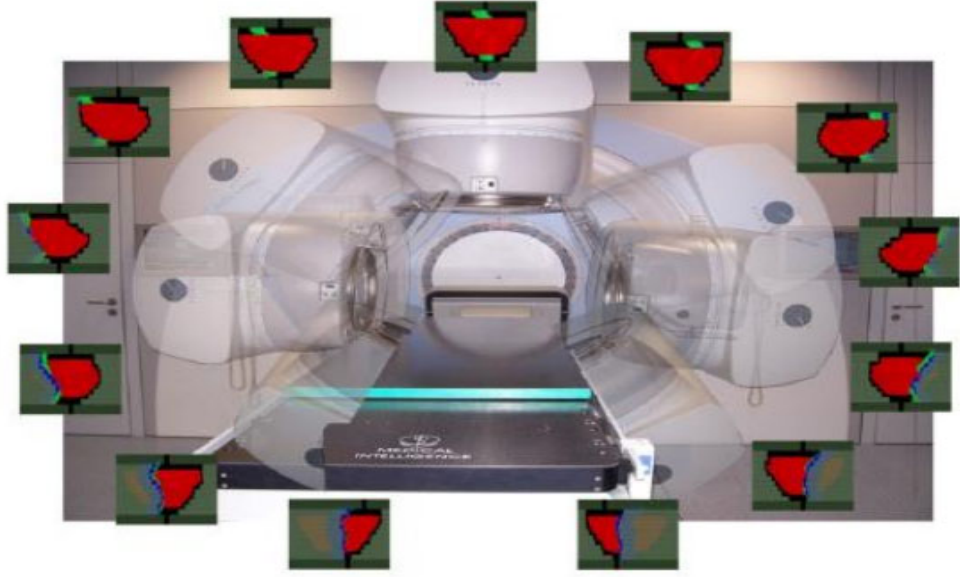
Sliding window mode yoğunluğu ayarlamak için hastanın ışınlanması esnasında MLC'ler hareket eder, gantri sabit kalır velif hızları değişir. MLC'ler hareket ederken gantri ile doz hızı sabit ışınlamanın devam ettiği bir moddur. Her fraksiyon başına düşen beam on time'ın (ışınlama süresi) monitör unit'in (MU) azalması önemlidir (25, 26). Aşağıda Şekil 2.8'de dinamik IMRT tekniğinde window ışınlama izodoz dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 2.8. Dinamik IMRT tekniğinde sliding window ışınlama izodoz dağılımı (24)

Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy):

VMAT tekniğinde doz aralıksız verilerek her bir yoğunluk seviyesi için çok sayıda ark gantri rotasyonu boyunca segmentleri oluştururken dinamik olarak hareket etmektedir. VMAT tekniğinde, ışınlamanın sabit gantri açılarında yapıldığı IMRT tekniğinden ayrılarak ışınlama sırasında gantri hareket halinde ark rotasyonu yapmasına ek özelliğiye ışınlama doz hızının sabit olmamasıdır (22). Aşağıda Şekil 2.9'da VMAT tekniği gösterilmektedir.



Şekil 2.9. VMAT tekniği (24)

VMAT tekniğinde segmentler, tedavi esnasında gantri rotasyonu boyunca dinamik MLC hareketleriyle sağlanmaktadır. Tedavide tek bir ark yada ters yönde 2 ark; RAO konumuna göre birden fazla parsiyel ark (saat yönünde veya tersinde olabilen, üst üste gelebilen arklar) gibi özellikleriyle hedef hacme göre düzenlenebilir. VMAT ile ışınlama süreleriyle toplam MU değerleri en aza inmektedir. VMAT tekniği kullanılması ile ışınlama süresi kısalmış, hasta hareketlerinin ve iç organ yer değişikliklerinin tedaviye kattığı etkiler en aza indirilir. Bunun dışındaki avantajı ise, MU değerindeki azalma sayesinde hastanın maruz kaldığı alan dışı ikincil radyasyon miktarının azalmasıdır. Linak cihazlarında VMAT ve IMRT tedavilerinde küçük alanlardan (segmentlerden) ışınlama yapıldığı için, doz hızı artışını sağlamak için düzleştirici filtresiz (flatness filter free/FFF) foton opsiyonları kullanılarak izodozlar içbükey olduğundan TPS daha önce verileri girilmiş bu doz dağılımları üzerinden planlama gerçekleşir (21, 22).

Doz, Zaman, Fraksiyonasyon:

Nazofarenks kanserlerinde uygulanan RT'de genellikle önerilen doz-fraksiyonasyon, 7 hafta boyunca büyük tümöre toplam yaklaşık 70 Gy ve potansiyel riskli bölgelerin elektif tedavisi için gereken doz 50 ila 60 Gy'dir. Ancak temporal lob nekrozu ciddi bir risk faktörü olduğundan dolayı 2 Gy'den büyük fraksiyon dozlardan kaçınılmalıdır. T1-2 tümörü olan hastalarda lokal tümör kontrol oranının 70 Gy verilenlerde %100 olduğu, T3-4 tümürlü hastalar için tümör lokal kontrol oranının 70 Gy'de %55'in üzerine çıkmadığı görülmüştür (1).

Hedef Hacimler:

RT'nin temel amaç ve tedavi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilebilmesi için Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüm Komitesi (ICRU) tarafından yayınlanan dozimetri protokolleri kullanılmaktadır. Günümüzde RT'de foton tedavilerinde ICRU tarafından yayınlanan ICRU62 ve ICRU83 kullanılmaktadır (27, 28).

Görüntülenebilir Tümör Hacim (Gross Tümör Volüme/GTV): Malign büyümenin elle hissedilen yada görülebilecek olarak yayılmış büyüklüğüdür. Nazofarenks kanserinde GTV, primer tümörü ve klinik radyolojik tetkikler sonucu görülen lenf nodlarını oluşturur. Bununla birlikte, Kemoterapi verilen hastalarda hedef KT öncesi kapsamına da dayandırılmalıdır (22).

Klinik Hedef Hacim (Clinical Target Volume/CTV): Bilgisayarlı Tomografi kesitlerinde görünen GTV'nin beraberinde subklinik yayılımları da içeren hacim olarak tanımlanır (22).

Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume/PTV): Hedef hacim için tanımlanmış dozun tedavisi sırasında set-up (düzenek) hatalarından kaynaklanan diğer belirsizliklerden dolayı CTV içinde dozun tamamen absorblanmasını sağlamak için CTV'ye bir pay bırakılmasını kapsayan bir hacimdir (22).

Tedavi Edilen Hacim (Treated Volume/TV): Tanımlanmış olan tedavi dozu alan hacimdir (22).

Işınlanan Hacim (Irradiated Volume/IV): RT sırasında kullanılan tekniğe bağlı olarak sağlıklı doku toleransına göre anlamlı doz alan hacimdir (22).

Risk Altındaki Organlar (Risk At Organs/RAO): bulunduğu lokalizasyona göre değişiklik gösterebilen hedef volüm yakınında yada içerisinde bulunan radyoduyarlılığı nedeniyle tedavi planlamasını ve planlanan toplam dozu etkileyen organdır (22).

Geriye Kalan Risk Altındaki Hacim (Remaining Volume at Risk/PRV): Tedavi sırasında oluşabilecek organ hareketleri ve hasta hareketlerinin de hesaba katılmasıyla bırakılan güvenlik payıdır (22).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

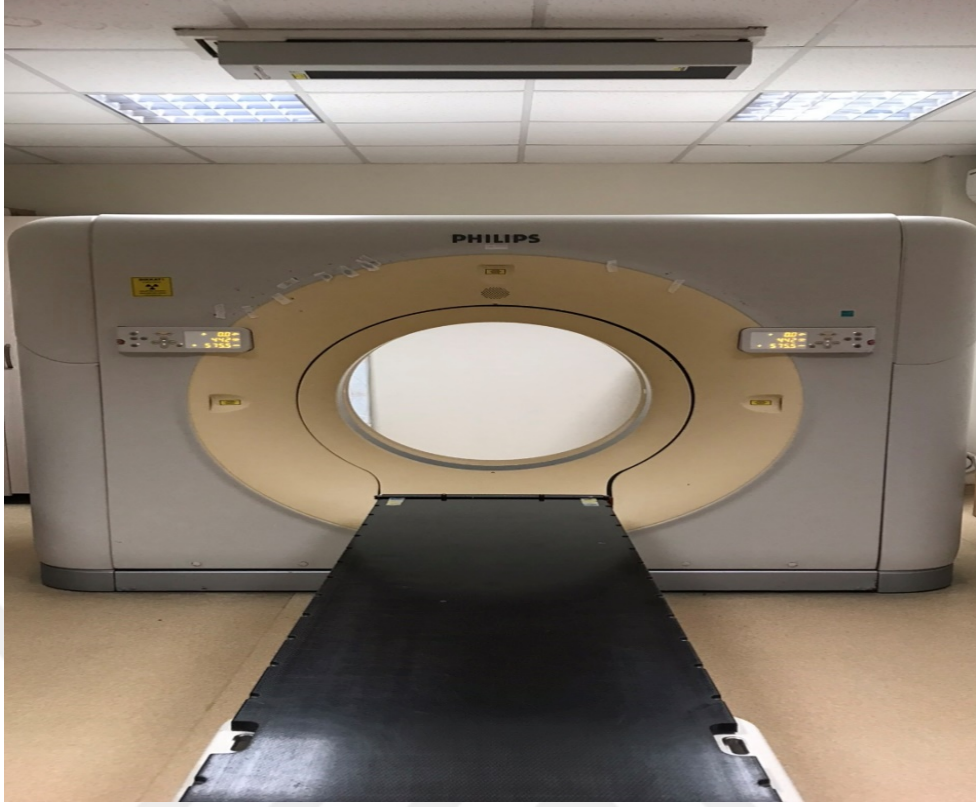
Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda daha önceden tedaviye girmiş olan nazofarenks kanseri tanısına sahip olan 20 adet hastanın BT-sim görüntüleri kullanılarak, her bir hasta için PTV ve RAO hacimleri her aksiyal kesitte yeniden konturlandı. 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleri kullanılarak her hasta için yeniden planlama yapılarak DVH karşılaştırması ile dozimetrik değerlendirme yapıldı. Çalışmamızda kullanılan cihaz ve malzemeler aşağıdaki gibidir;

3.1.1. Kullanılan Cihazlar

- Brilliance Big Bore; Philips Bilgisayarlı Tomografi Cihazı
- Elekta Infinity Lineer Hızlandırıcı
- Focal Konturlama Programı
- Monaco Tedavi Planlama Sistemi

Philips Brilliance Bilgisayarlı Tomografi Cihazı:

Çalışmamızda kullanılan Philips Brilliance BT cihazı, tümörün görüntülenmesi amacıyla yoğun bir iş akışına sahip olan onkoloji için özel olarak tasarlanmış, kullanımı kolay ve hızlı olduğu gibi görüntüleme performansı da yüksek bir cihazdır. Cihazın gantri açıklığı 85 cm olup gerçek tarama açıklığı 60 cm'dir. Cihazın röntgen tüpü 120 kV enerji ile 200 mA akım değerinde 1-10 mm aralığında kesit kalınlığı seçimi yapabilen, vücudun istenilen bölgesine ait aksiyal kesitleri oluşturup görüntüleme sırasında ise helikal biçimde kraniyalden kuadele hızlı hareket eden bir masası mevcuttur. Aşağıda Şekil 3.1'de Philips BT cihazı gösterilmektedir.

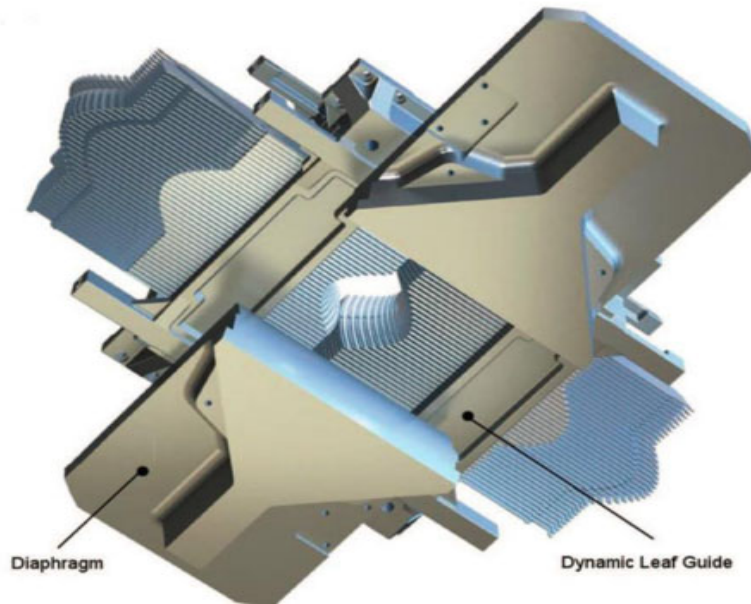


Şekil 3.1. Philips Brilliance Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Elekta Infinity Lineer hızlandırıcı:

Çalışmamızda kullanılan Elekta Infinity marka (Elekta AB, Stockholm, Sweden) linak cihazı; 6 ve 15 MV enerjili iki foton, 6, 9, 12, 15 ve 18 MeV enerjili beş elektron huzmesine sahiptir. Linak cihazının kafası içinde diğer linaklara benzer olarak sırasıyla sabit birincil (primer) kolimatör, foton ışınlarında devreye giren düzleştirici filtre, monitör iyon odası ve elektron ışınlamalarında devreye giren saçıcı filtre, motorize kama filtre ve ışık alan aynası bulunmaktadır. X yönünde hareket eden ve izomerkezde 0,5 cm kalınlığında iki tarafta toplam 160 adet MLC (Agility Head) bulunmaktadır. Back-up kolimatörü bulunmayan MLC sisteminde her bir lif 3.5 cm/sn hızında olup, 9 cm kalınlığındadır (29). Onun altında ise Y yönünde maksimum 9 cm/sn hız ile hareket edebilen 7,7 cm kalınlığında kolimatör bulunmaktadır. Y kolimatörü, arkasına 3 cm kalınlığında bir diyafram eklenerek alan dışına doğru daraltılmış bir yapıdadır. Bu sayede kolimatörün toplam ağırlığı azaltılmış, hareket kabiliyeti artmış ve özellikle dinamik tedavilerde daha kısa tedavi süresi sağlanmıştır.

Elekta Infinity cihazına ait MLC'lerin her bir taraftaki lif grubu, liflerle eş zamanlı harekete olanak sağlayan hareketli lif klavuzuna (dynamic leaf guides/DLG) monte edilmiştir. Lifler DLG içinde 20 cm hareket mesafesine sahipken, DLG ise 15 cm hareket mesafesine sahiptir. Her bir lifin alan içine bakan uç kısmı tüm alan genişliklerinde penumbrayı azaltabilmek amacı ile yarıçapı 17 cm olan bir daireyi tamamlayacak şekilde yuvarlatılmıştır. Lifler arası kaçağı oldukça düşük tutabilmek için küçük girinti çıkıntılara (tongue and groove) sahip olup aralıkları 0,09 mm'dir (30). Tüm lif hareketlerinin optik olarak bir kamera ile yapılır. Her bir lifin üzerine yerleştirilmiş sentetik yakutlar ultraviyole ışına maruz kaldığında floresan ışık yayar. Elde edilen kamera görüntüsü linak kontrol sistemi tarafından kontrol edilerek MLC pozisyon doğruluğu sağlanmış olur. Aşağıda Şekil 3.2'de Elekta Infinity linak MLC yapısı gösterilmektedir.



Şekil 3.2. Elekta Infinity Linak MLC yapısı şematik gösterimi (31)

Linak cihazının ışın demeti boyutları izomerkezde minimum 0,5×0,5 cm ile maksimum 40×40 cm arasında seçilebilmektedir. Cihaz ayrıca 3BKRT, IMRT ve VMAT teknikleriyle ışınlama yapabilme özelliğine sahip olup cihazda elektronik portal görüntüleme (EPID) ile görüntüleme amacı ile kullanılan düşük enerjili X-ışını tüpü ve karşısın da dedektör sistemi CBCT bulunmaktadır. Aşağıda Şekil 3.3'de Elekta Infinity lineer hızlandırıcı cihazı gösterilmektedir.



Şekil 3.3. Elekta Infinity Lineer Hızlandırıcı Cihaz

Focal Konturmalama Programı:

Çalışmamızda Focal 5.11.02 versiyon konturlama programı kullanıldı. Focal konturlama programı CT kesitlerini konturlama, 3-B plan değerlendirme, PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) ve CT görüntülerini füzyon etme ve DICOM 3 (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatıyla kesitleri TPS'ye aktarma özelliğine sahiptir.

Monaco Tedavi Planlama Sistemi:

Çalışmamızda tüm tedavi teknikleri için Monte Carlo algoritmasını kullanan Monaco TPS'nin 5.11.03 sürümü kullanılmıştır. Monaco, IMRT tekniğinde biyolojik tabanlı hesaplamalar yapan ilk tedavi planlama sistemidir. Hem PTV hem de RAO'lar için farklı özelliklerde değer fonksiyon (cost function) seçeneklerine sahiptir. Planlama sistemi iki aşamalı bir optimizasyon sürecinde gerçekleşmektedir. Tedavi planlamasının

ilk aşamasında PTV ve RAO'lar için tanımlanan değer fonksiyonları doğrultusunda doz yoğunluk haritası oluşturulur. Oluşturulan bu haritadan elde edilen veriler ulaşılmak istenen değerlerde ise ikinci aşama olan segment oluşturmaya (segmentasyon) geçilir. Segmentasyon işleminde MLC'ler kullanılarak oluşturulan doz yoğunluk haritaları sardırılır. Birinci optimizasyon aşamasında Pencil Beam algoritması kullanılırken, ikinci optimizasyon aşamasında ise Monte Carlo algoritması kullanılmaktadır (32).

Monaco Değer Fonksiyonları:

Monaco TPS'de biyolojik ve fiziksel tabanlı olmak üzere iki temel değer fonksiyonu vardır.

Biyolojik tabanlı değer fonksiyonları:

Target EUD (Equivalent Uniform Dose): Hedef hacim için tanımlanan dozu hedef hacim içinde oluşmasını sağlarken oluşan doz dağılımının da homojen olması için, 0,5-1 arasında bir fonksiyon değeri (cell sensitivity value, alpha) kullanılan biyolojik tabanlı bir değer fonksiyonudur (32).

Serial: RAO volümleri için kullanılan tanımlanan seri yapıdaki organlardaki yüksek doz bölgelerinin oluşmasını engellemek için girilen EUD ve Power Law Exponent (k) değerlerinden oluşan biyolojik tabanlı bir değer fonksiyonudur (32).

Parallel: RAO volümleri için kullanılan paralel yapıdaki organlardaki DVH kısıtlamalarının ayarlandığı biyolojik tabanlı değer fonksiyonudur. Burada DVH kısıtlamalarını oluşturmada üç parametre atanır. Öncelikle Reference Dose için volümün en fazla alacağı maksimum değeri yazılır. İkinci parametre Mean Organ Damage için volümün belirlenen dozu alabileceği en büyük hacim yazılır. Üçüncü parametreye ise Power Law Exponent için ise DVH üzerinde bir kırılmaya neden olarak istenilen doz bölgelerinde çalışmasını sağlar (32).

Doz tabanlı (fiziksel) değer fonksiyonları:

Target Penalty: Hedef hacim için tanımlanarak reçete edilen dozun saracağı en az hedef volüm miktarı (%95 veya %98 gibi) belirlenerek çalışan bir fiziksel değer fonksiyonudur. DVH tabanlı bir fonksiyon olduğundan Target EUD ile birlikte veya tek başına çalışabilir (32).

Quadratic Overdose: Hedef hacim ve RAO için kullanılabilen yüksek dozun tanımlanan eşik dozunun altında tutmak için kullanılan ve doz aşım değeri (Root Mean Square/RMS Dose Excess) ile tanımlanan doz için verilecek üst limit dozu tanımlayan bir fiziksel değer fonksiyonudur (32).

Quadratic Underdose: Hedef volüm için tanımlanan ve RMS değeri ile birlikte istenilen doz için limit sağlayarak dozun üstünde tutmaya çalışan bir fizik değer fonksiyonudur (32).

Maksimum Dose: Hedef volüm ve RAO için kullanılabilen tanımlanan eşik doz değeri geçildiği anda çalışmaya başlayarak, ilgili volümün tüm voksellerinde çalışmaya başladığı için zaman alıcı olduğundan dolayı yerine küçük doz limit değeri (ör. $RMS=0,1$ Gy) Quadratic Overdose tercih edilebilen bir fiziksel değer fonksiyonudur (32).

Overdose DVH: RAO volümleri için tanımlanan ilgili volümün belirli bir oranının istenilen dozun üzerinde almamasını sağlamak için kullanılan fiziksel değer fonksiyonudur (32).

Underdose DVH: Hedef hacim için tanımlanan ilgili volümün belirli bir oranının istenilen dozun altında almamasını sağlamak için kullanılan fiziksel değer fonksiyonudur (32).

Conformality: RAO için kullanılan bir veya birden fazla hedef volüm çevresinde oluşan yüksek dozlarda dozu azaltmak için kullanılan bir fiziksel değer fonksiyonudur. Quadratic Over yerine de kullanılabilen, 0,01-1 aralığında değişen rölatif (Relative Isoconstraint) doz sınırlaması verilerek hedef volüm çevresinde doz düşülmesi sağlanır. Bu fonksiyonun tüm voksellerde çalışması istenmiyorsa (optimize over all voksel) Monaco TPS hedef volümden itibaren 4 cm mesafeye kadar bu fonksiyonu çalıştırırken, tüm vokselleri istiyorsak 8cm'ye kadar fonksiyon çalışır (32).

Monaco TPS'de ilk aşamada dozlar Pencil Beam algoritması ile hesaplanır. Bu sayede optimizasyon sırasında daha hızlı fakat daha az doğrulukla hesaplama yapılarak doz yoğunluk haritası (fluence map) elde edilmiş olur. Ortaya çıkan doz yoğunluk haritası final doz hesabı hakkında yaklaşık bir sonuç çıkarır ve değerlendirmeyi gerektirir. Tüm doz dağılımları uygun görüldükten sonra yapılan son doz hesaplaması ise Monte Carlo algoritması kullanılarak yapılır. Bu aşamada elde edilen doz yoğunluk haritalarına göre MLC şekillendirmeleri yani segmentler oluşturulur (segmentasyon). Monte Carlo algoritmasının kullanımı ile tedavi cihazının bütün özellikleri yansıtılmış ve böylece de tedavi doğru biçimde modellenmiş olur.

3.2. Yöntemler

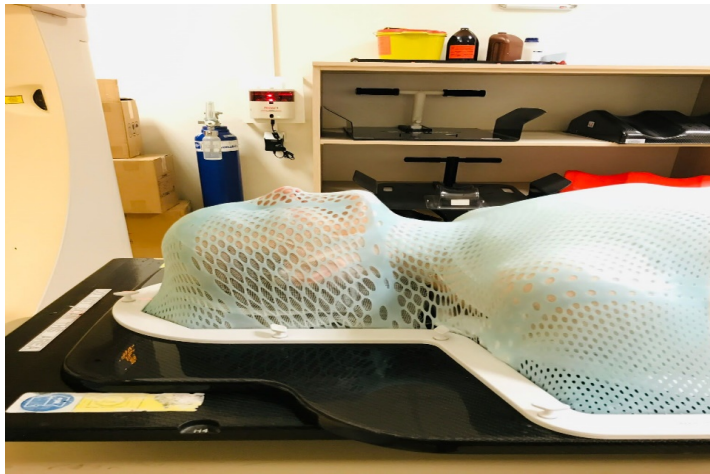
Araştırmanın yürütülebilmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurulu Tarafından 20.09.2021 tarihinde TÜTFK-BAEK 2021/359 protokol numarası ile onaylanmıştır (Ek-1).

3.2.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmamızdaki farklı planlama tekniklerindeki dozimetrik karşılaştırmalarda kullanılmak üzere, daha önce Trakya Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda VMAT tekniği ile tedavi edilmiş nazofarenks tanılı 20 hasta seçilerek, tedaviye başlamadan önce çekilen BT-sim görüntüleri kullanılmıştır.

3.2.2. BT-Simülasyon

Her hasta için BT-sim cihazın supin pozisyonunda yatırılır. Daha sonra immobilizasyon için hastanın anatomik yapısına uygun olan, tüm tedavileri boyunca aynı konforu sağlayabilmesi ve solunumunu da bozmayacak şekilde başaltı köpüğü seçilerek sonrasında omuz retraktörü kullanılarak termoplastik maske uygulanır. Hastaların planlamasında ve ilk set-up'ında referans olarak kullanılmak üzere; bir tanesi önde orta hatta tiroid kıkırdak üzerinde ve diğer ikisi iki yanda genellikle C4-C5 vertebra seviyesinde ilk hizasına denk düşecek şekilde bu üç noktaya işaretleme yapılır. Hastaların planlama görüntüleri aksiyal olarak 3 mm kesit aralığı ile konturlama bilgisayarına aktarılır. Aşağıda Şekil 3.4'de BT-sim set-up pozisyonu gösterilmektedir.



Şekil 3.4. BT-sim set-up pozisyonu

3.2.3. Konturlama

Çalışmamızda aksiyal BT-sim kesitleri üzerinde tüm konturlar (GTV, CTV, PTV, RAO) aynı radyasyon onkolojisi uzman hekimi tarafından tekrar konturlanır. RAO'lar olarak sağ ve sol kohlea, beyin sapı, sağ ve sol parotis, medulla spinalis, sağ ve sol göz, sağ ve sol lens konturlanır.

Hedef Hacimler:

GTV70p: Kulak burun boğaz (KBB) bakışı, radyoloji ve nükleer tıp görüntülemeleri ile tespit edilen tümörün kendisidir.

GTV70n: Radyoloji ve nükleer tıp kararı ile patolojik olduğu (nazofarenks lenf nodu metastazı) kararı verilen lenf düğümleridir.

CTV70p: GTV70p + 3-5 mm

CTV70n: GTV70n + 3-5 mm

PTV70p: CTV70p + 3-5 mm

PTV70n: CTV70n + 3 mm

CTV60p: GTV70p + 10 mm + tüm nazofarenks (aşağıda yumuşak damak, posterior nazal kavite (koanadan en az 5mm), posterior maksiller sinüsler (V2'nin bulunduğu pterygopalatin fossanın kapsanmasını sağlayarak), endike olduğunda posterior etmoid sinüs, kafa tabanı (foramen ovale, rotundum, lacerum), kavernoöz sinüse (sadece T3 - T4 ise yalnızca ilgili taraf), pterygoid fossa/parafaringeal boşluklara , sfenoid sinüs (T1 – T2 ise alt yarı, T3 – T4 ise bütün), klivus invazyon yoksa 1/3 invazyon varsa tamamı.

CTV54: Bilateral retrofaringeal düğümler, seviye IB, II, III, IV ve V çizilmiştir.

PTV60: CTV60n + 3-5 mm

PTV54: CTV54 + 3mm

Doz Sınırlamaları :

Çalışmamızdaki tüm planlamaların doz değerlendirilmesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda kullanılan doz sınırlamaları esas alındı. Bu doğrultuda yapılan tüm planlarda normalizasyon yapılarak PTV'nin %95'inin dozun %95'ini alması ve maksimum dozun ise %110'un altında kalması hedeflendi. Aşağıda Tablo 3.1'de PTV ve RAO'lar için doz sınırlamaları gösterilmektedir.

Tablo 3.1. Hedef hacim ve kritik organlar için doz sınırları

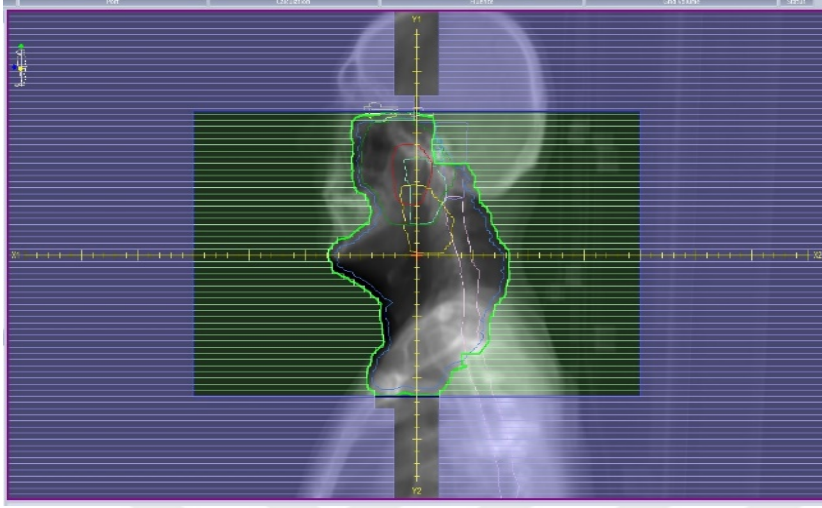
PTV	Hacmin %95'i dozun %95'ini almalı
Sağ-Sol Kohlea	Dmin <45 Gy
Beyin Sapı	Dmaks <54 Gy
Sağ-Sol Parotis	Dmin <26 Gy
Medulla Spinalis	Dmaks <45 Gy
Sağ-Sol Lens	Dmaks <6 Gy

3.2.4. Planlama

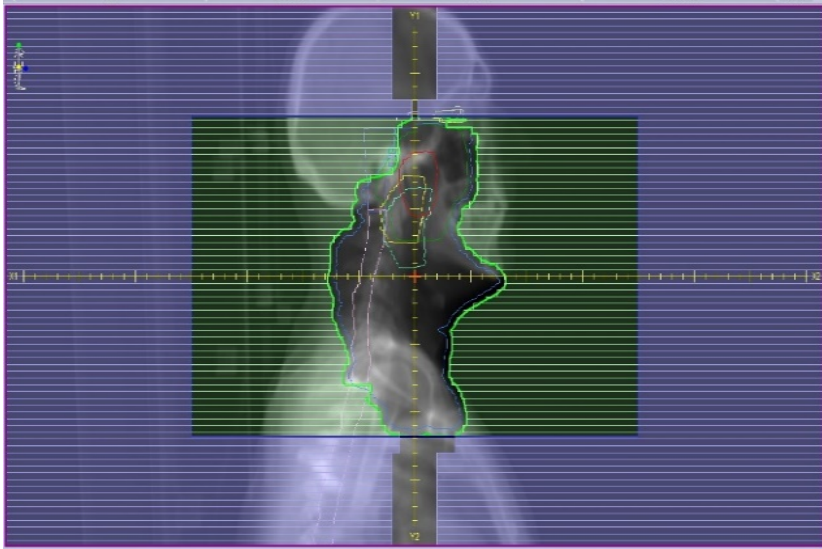
Çalışmamıza dahil ettiğimiz nazofarenks tanısı konmuş 20 hastanın dozları primer tümör için reçete edilen doz 70 Gy olarak tanımlandı. Planlamalar her hasta için aynı konturlamalar üzerinden 3BKRT, IMRT ve VMAT tedavi tekniklerinde, 6 MV foton enerjisi kullanılarak yapıldı. Monaco TPS kullanılarak 3 ayrı teknikte oluşturulan toplam 60 planda, PTV'nin %95 tanımlanan dozun %95'ini alacak şekilde normalizasyon yapıldı ve DVH değerleri karşılaştırıldı. IMRT ve VMAT planlamaları için PTV'ye 54 Gy, CTV'ye 60 Gy ve GTV'ye (primer tümör) 70 Gy doz 33 fraksiyonda, 3BKRT planları için PTV'ye 25 fraksiyonda 50 Gy, boost1 CTV'ye 5 fraksiyonda 10 Gy, boost2 olarak 5fraksiyonda 10 Gy primer tümör GTV'ye de toplamda 70 Gy doz 35 fraksiyonda planlandı.

5 alan konformal RT tekniği kullanılmıştır. 5 alan konformal tekniğinde PTV için; sol ve sağ lateralden verilen ışınlar için omuz başlarını alan dışında tutmak için birkaç derece masa açısı verilir. 3BKRT planları için gantri açıları sol yan için $90^{\circ} \pm 10^{\circ}$ ve sağ yan için $270^{\circ} \pm 10^{\circ}$ olurken diğer iki alan için ise gantri açıları sağ arka oblik 210° ve sol arka oblik 150° 'dir. Beşinci alanın gantri açısı 180° olup sağ arka ve sol arka olmak üzere iki ayrı yarım demetten oluşmaktadır. Her gantri açısındaki MLC'lere 0.7 marj verildi, sonra alan içinde alan (Field-in-Field/FIF) tekniği ile oluşan sıcak noktaları azaltmak hedeflendi. Doz dağılımları Monaco TPS'nde Monte Carlo algoritması kullanılarak hesaplandı. PTV60 ve PTV70 için ise 90° - 270° açıları ile iki yan alandan yüklemeli, tümör yerleşim yeri değerlendirilerek kord ve beyinsapı korumalı çeşitli alanlar kullanılarak boost planları yapıldı. Doz dağılımları Monaco TPS'nde Monte Carlo algoritması ile hesaplandı. Aşağıda Şekil14., Şekil15., Şekil 16., Şekil 17., Şekil

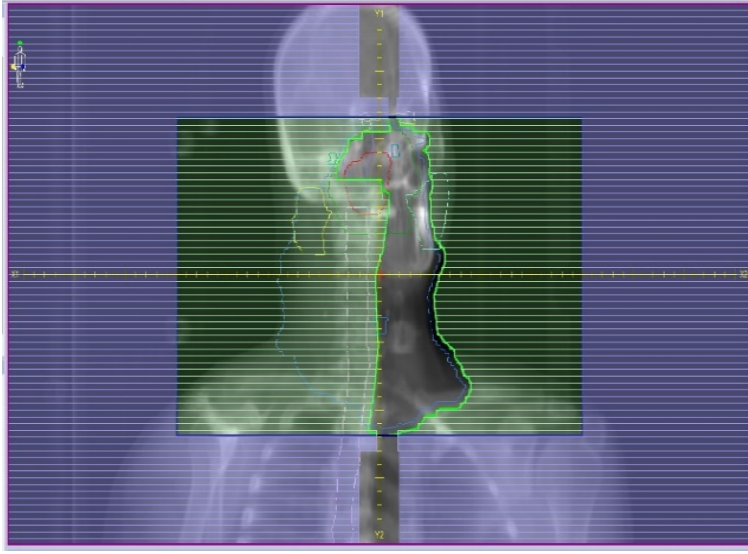
18., ve Şekil 19.'da 3BKRT için 5 Alan FIF tekniği ve Şekil 3.5'den 3.11'e kadar 3BKRT için doz volüm histogramı gösterilmektedir.



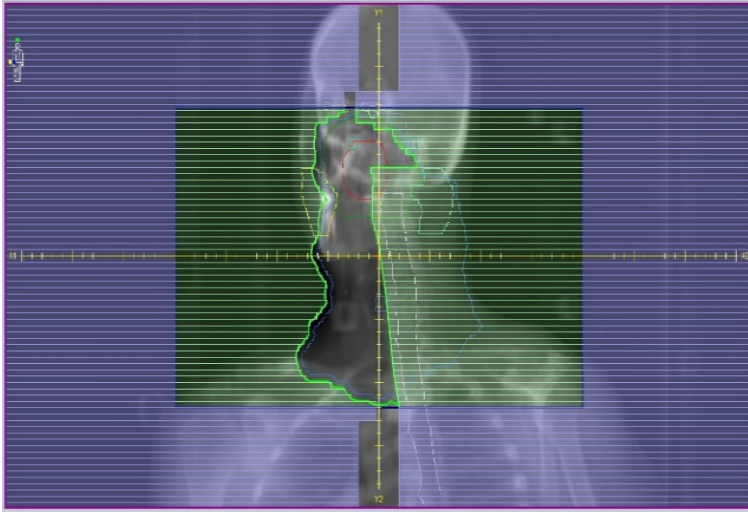
Şekil 3.5. 3BKRT-90



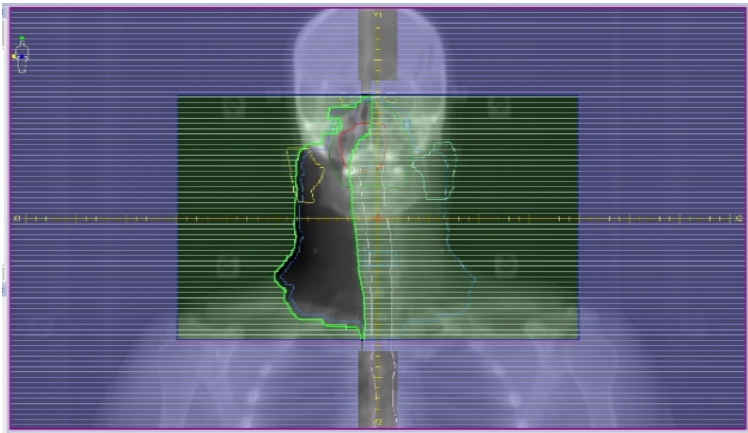
Şekil 3.6. 3BKRT-270



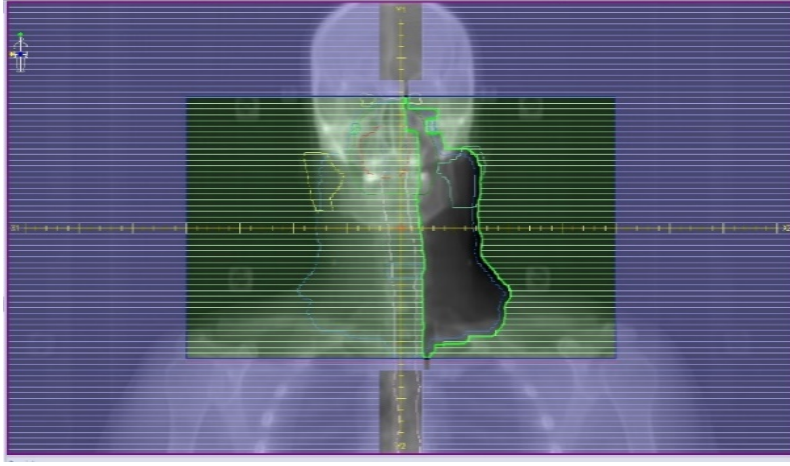
Şekil 3.7. 3BKRT-210



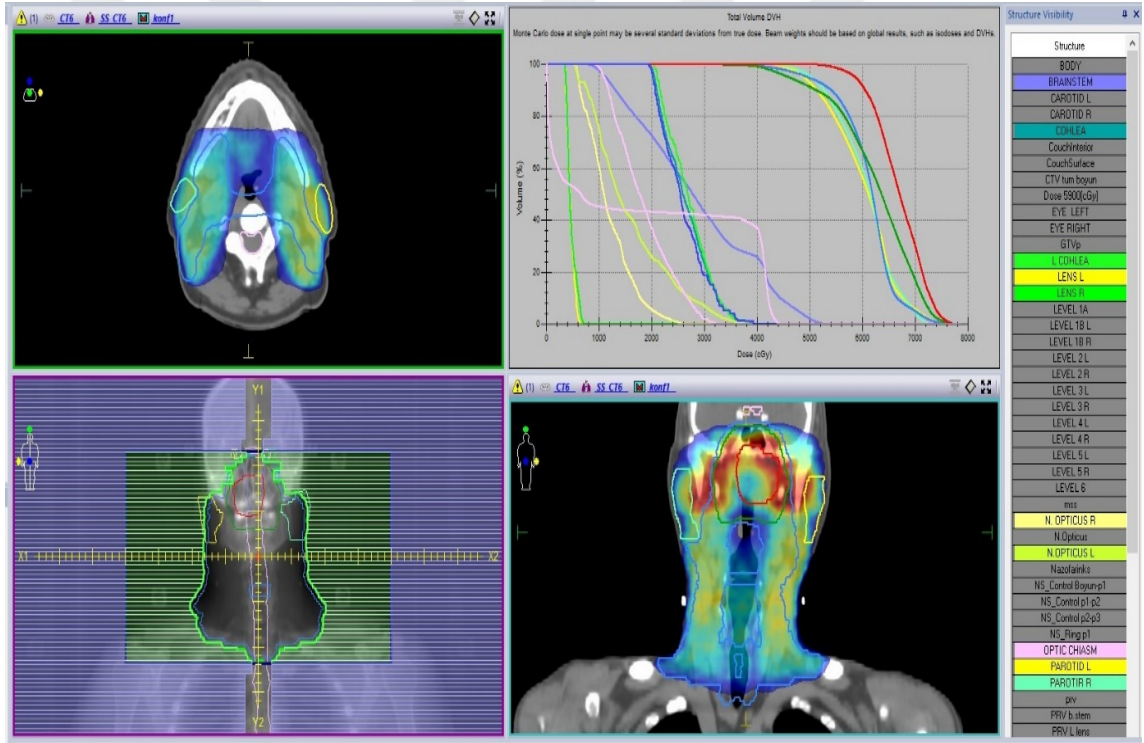
Şekil 3.8. 3BKRT-150



Şekil 3.9.3BKRT-180 (1.yarım demet)



Şekil 3.10. 3BKRT-180 (2,yarım demet)



Şekil 3.11. 3BKRT ve doz volüm histogramı

IMRT planlama tekniğinde ışın merkezleri aynı transvers kesitte olacak şekilde, 9 farklı gantri açısında (0° , 40° , 80° , 120° , 160° , 200° , 240° , 280° , 320°) alanlar oluşturuldu. Her alan için 6 MV foton enerjisi, 0° kolimatör açısı kullanıldı ve doz optimizasyonu içinse PTV'ye Target Penalty, Quadratic Overdose değer fonksiyonları, RAO'lar içinse genel olarak paralel ve serial fonksiyonları kullanıldı. Hesaplama

Çalışmamızda karşılaştırma için aynı parametreler üzerinden yapılabilmesi için, 3 planlama tekniği içinde normalizasyon işlemi yapılarak %95'lik dozun PTV'nin en az %95'ini sarması sağlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi. Pearson çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

Nazofarenks kanseri tanılı 20 hastanın 3BKRT, IMRT ve VMAT planları, hedef hacimlerin ve risk altındaki normal dokuların aldığı dozlar açısından karşılaştırılmıştır. Tüm planlamalarda PTV D95 değeri sabittir.

Hedef hacim için VMAT tekniğinin IMRT ve 3BKRT'ye göre daha avantajlı olduğu ve anlamlı bir fark oluşturduğu gözlemlenmiştir. Aşağıda Tablo 4.1 ile sol-sağ kohlea için elde edilen değerlerin istatistiksel karşılaştırma sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 4.1.Sol kohlea (LK), sağ kohlea (RK) için değerlerin istatistiksel karşılaştırma sonuçları

					Çoklu karşılaştırmalara ilişkin p değerleri		
		3BKRT	IMRT	VMAT	V-I	V-C	I-C
LK	Dmin	32,80±2,84	28,09±4,44	25,20±4,03	<0.005	<0.005	<0.005
	Dmaks	37,76±4,33	34,48±5,56	31,77±6,17	<0.005	<0.005	<0.005
RK	Dmin	31,35±2,32	26,94±3,83	24,22±3,54	<0.005	<0.005	<0.005
	Dmaks	37,14±3,64	32,38±5,00	30,40±5,33	<0.005	<0.005	<0.005

C: 3BKRT, I: IMRT, V: VMAT

Sol kohlea Dmin değerleri 3 teknik değerleri için karşılaştırıldığında VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT'ye göre anlamlı farklı olduğu, IMRT ve 3BKRT tekniklerindeki değerler karşılaştırıldığında IMRT'nin 3BKRT'ye göre anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

Sol kohlea Dmaks değerleri 3 teknik değerleri için karşılaştırıldığında VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT'ye göre anlamlı farklı olduğu, IMRT ve 3BKRT tekniklerindeki değerler karşılaştırıldığında IMRT'nin 3BKRT'ye göre anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

Sağ kohlea Dmin değerleri 3 teknik değerleri için karşılaştırıldığında VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT'ye göre anlamlı farklı olduğu, IMRT ve 3BKRT tekniklerindeki değerler karşılaştırıldığında IMRT'nin 3BKRT'ye göre anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

Sağ kohlea Dmaks değerleri 3 teknik değerleri için karşılaştırıldığında VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT'ye göre anlamlı farklı olduğu, IMRT ve 3BKRT tekniklerindeki değerler karşılaştırıldığında IMRT'nin 3BKRT'ye göre anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

Aşağıda Tablo 4.2 ile elde edilen planlar için beyin sapı, medulla spinalis, sol-sağ parotis ve sol-sağ lens için istatistiksel karşılaştırma sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Tüm planların beyin sapı, medulla spinalis, sol-sağ parotis, sol-sağ lens için istatistiksel karşılaştırma sonuçları

	3BKRT	IMRT	VMAT
Beyin Sapı Dmaks	55,24±1,89	52,17±3,49	47,89±3,58
Medulla Spinalis Dmaks	47,48±2,71	43,99±2,59	41,44±1,12
Sol Parotis Dmin	62,15±2,00	26,24±1,89	24,75±1,74
Sağ Parotis Dmin	61,83±3,08	26,39±1,76	24,50±1,64
Sol Lens Dmaks	6,21±0,57	4,98±0,40	4,46±0,31
Sağ Lens Dmaks	6,70±0,52	4,80±0,19	4,53±0,35

Beyin sapı Dmaks değerleri her 3 teknik için karşılaştırıldığında VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT tekniğine göre anlamlı farklı olduğu, 3BKRT ve IMRT teknikleri değerleri karşılaştırıldığında IMRT tekniğinin 3BKRT'ye göre anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

Medulla spinalis değerleri her 3 teknik için karşılaştırıldığında VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT tekniğine göre anlamlı farklı olduğu, 3BKRT ve IMRT teknikleri değerleri karşılaştırıldığında IMRT tekniğinin 3BKRT'ye göre anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

Sol parotis Dmin değerleri her 3 teknik için karşılaştırıldığında VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT'ye göre anlamlı farklı olduğu, 3BKRT ve IMRT teknikleri değerleri karşılaştırıldığında IMRT tekniğinin 3BKRT'ye göre anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

Sağ parotis Dmin değerleri her 3 teknik için karşılaştırıldığında VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT'ye göre anlamlı farklı olduğu, 3BKRT ve IMRT teknikleri değerleri karşılaştırıldığında IMRT tekniğinin 3BKRT'ye göre anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

Sol lens Dmaks değerleri her 3 teknik için karşılaştırıldığında VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT'ye göre anlamlı farklı olduğu, 3BKRT ve IMRT teknik değerleri karşılaştırıldığında IMRT tekniğinin 3BKRT'ye göre anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

Sağ lens Dmaks değerleri her 3 teknik için karşılaştırıldığında VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT'ye göre anlamlı farklı olduğu, 3BKRT ve IMRT teknik değerleri karşılaştırıldığında IMRT tekniğinin 3BKRT'ye göre anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Nazofarenks kanseri hastalarını hem lokal hem de sistemik tedavi içinde değerlendirdiğimizde, nazofarenks kanserinden kurtulma oranının son yıllarda artmakta olmasında RT önemli bir yere sahiptir. Yaşam kalitesinde gözlenen bu artış da geç tedaviye bağlı oluşan toksisitelerin de kontrol edilmesindeki önemini belirtmektedir. Nazofarenksin anatomisini incelediğimizde kompleks oluşu ve komşuluğunda birçok RAO barındırması RT planını güçleştirmektedir.

Nazofarenksin RT'sinde başlıca geç yan etkilerden birinin işitme bozukluğu olduğu ayrıca fraksiyon, yaş ve KT gibi birçok faktörden etkilenmesinde verilen dozla orantılı olmasının sebeplerinden birinin de kohleanın radyasyona duyarlı bir kısım olmasından kaynaklandığı bilinmektedir (33, 34). Nazofarenkse yönelik RT sırasında kohleanın da ışınlanması sonucu ortaya çıkan toksisiteler kulak çınlaması ve SNHL içerirken, bu hastalarda görülen SNHL'nin %50'lik bir oranda ortaya çıktığını yapılan odyolojik testlerle gösterilmiştir(34). Ortaya çıkan bu durum sonucunda da korti organın işitsel duyuşal tüylü hücrelerinin geri dönüşümsüz olarak yıkımı gerçekleşirken(34), SNHL'nin kalıcı, ilerleyici ve verilen toplam dozla da ilişkili olduğu yapılan araştırmalar sonucu belirtilmesine rağmen kohlea toksisitesi için net doz eşiğini belirten veri eksiklikleri mevcuttur(35).

Çalışmamızda hedef hacimlerde yüksek dozların tanımlanarak, hedef volüm civarında korunması gereken birçok normal dokuyu içeren nazofarenks kanserinde 20 hasta grubunda, PTV'de tanımlanan doz kapsamından ödün vermeden kohlea koruyucu RT planlaması ile daha iyi işitme korumasının sağlanabilirliği VMATi IMRT ve 3BKRT olmak üzere 3 farklı RT planlama tekniğinde QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic), RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), doz sınırlama tavsiyeleri ile karşılaştırılmıştır. Bu amaçla 3 tedavi tekniğinin kohleada oluşan doz açısından karşılaştırılmasına dayanan çalışmamız sonucunda VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu, 3BKRT ve IMRT teknikleri arasında IMRT'nin 3BKRT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda RAO'lar incelendiğinde; beyin sapı için QUANTEC verilerinde maksimum doz toleransı 54 Gy sınırlandırılmıştır. Çalışmamızda beyin sapı 3BKRT tekniğinde 55,24 Gy değerinde bulunurken IMRT tekniğinde 52,17 Gy ve VMAT tekniğinde 47,89 Gy bulunduğu için beyin sapının her 3 teknik açısından karşılaştırıldığında VMAT tekniğinde 3BKRT ve IMRT'ye göre daha iyi korunduğu, 3BKRT ve IMRT için değerlendirildiğinde IMRT tekniğinde olduğu görülmektedir.

Medulla spinalis için QUANTEC verilerinde maksimum tolerans dozunun 50 Gy olarak sınırlandırmıştır. Çalışmamızda bulunan medulla spinalis 3BKRT'de 47,48 Gy bulunurken IMRT tekniğinde 43,99 Gy ve VMAT tekniğinde 41,44 Gy bulunduğu için medulla spinalin her 3 teknik açısından karşılaştırdığımızda VMAT tekniğinde 3BKRT ve IMRT'ye göre daha iyi korunduğu, 3BKRT ve IMRT için değerlendirildiğinde IMRT tekniğinde olduğu görülmektedir.

Lensler için maksimum doz toleransını 7 Gy olarak sınırlandırmıştır. Çalışmamızda sol lens için 3BKRT'de 6,21 Gy, IMRT tekniğinde 4,98 Gy ve VMAT tekniğinde 4,46 Gy bulunduğu için her 3 teknik açısından değerlendirildiğinde VMAT tekniğinde daha iyi korunduğu, 3BKRT ve IMRT için değerlendirildiğinde IMRT tekniğinde olduğu görülmektedir. Sağ lens için 3BKRT'de 6,70 Gy, IMRT tekniğinde 4,80 Gy ve VMAT tekniğinde 4,53 Gy bulunduğu için her 3 teknik açısından değerlendirildiğinde VMAT tekniğinde daha iyi korunduğu, 3BKRT ve IMRT için değerlendirildiğinde IMRT tekniğinde olduğu görülmektedir.

Parotis bezleri için QUANTEC verilerinde ortalama doz toleransı 26 Gy olarak sınırlandırılmıştır. Çalışmamızda sol parotis 3BKRT'de 62,15 Gy bulunurken IMRT tekniğinde 26,24 Gy ve VMAT tekniğinde 24,75 Gy bulunduğu için her 3 teknik açısından değerlendirildiğinde VMAT tekniğinde daha iyi korunduğu, 3BKRT ve IMRT için değerlendirildiğinde IMRT tekniğinde olduğu ve 3BKRT'de korunmadığı ve tolerans dozun üzerinde olduğu görülmüştür. Sağ parotis 3BKRT'de 61,83 Gy bulunurken IMRT tekniğinde 26,39 Gy ve VMAT tekniğinde 24,50 Gy bulunduğu için VMAT tekniğinde 3BKRT ve IMRT'ye göre daha iyi korunduğu, 3BKRT ve IMRT için değerlendirildiğinde IMRT tekniğinde olduğu ve 3BKRT'de korunmadığı ve tolerans dozunun üzerinde olduğu görülmüştür. 3BKRT'de bu durumun oluşmasının sebebi de parotisin ışınlanan PTV içerisinde kalması sonucu MLC'ler ile kapatılamamasından kaynaklanmaktadır. RT uygulamasındaki temel amaç tedavi

etkinliğini arttırmak ve hastanın tedavi edilebilmesi için tümör kontrolünü sağlamak olduğu için burada görüldüğü gibi bu gibi durumlarda öncelik hedef hacim olduğu için PTV içine dahil olan parotisler için doz sınırlarının aşılması gerekli görülmüştür.

Kohlea için QUANTEC verilerinde Dmin 45 Gy olarak sınırlandırılmıştır. Grau ve ark.(36) yaptığı çalışmada hastaların RT aldıktan sonra belirgin bir SNHK yaşadığını, RT sonrası yaşanan kohlear hasarın gelişmesi için ise en az 12 ay geçmesi gerektiği sonucuna varmış, buna ek olarak 50 Gy'in üzerindeki kohlea dozunun RT kaynaklı kulak toksisitesi için ortalama %21 SNHL insidansı olarak tanımlarken, bu çalışma sonuçları Pan ve ark.(37) tarafından yapılan çalışmada RT sonrası artan işitme kaybını iç kulakta oluşan radyasyon dozundaki artış sonucu olduğu ve Grau ve ark.(36) aksine RT sonrası kohlear hasarın gelişmesi için net zamanın belirsiz olduğunu, bu sürenin bazı hastalarda birkaç ay bazı hastalardaysa 1,5-2 yıl olarak değişebileceğini öne sürmüştür. Pan ve ark.(37) 3BKRT sonrasında korti organında oluşan hücresel kaybı ve işitme kaybını alınan radyasyon ile ilişkilendirirken, 45 Gy'lik kohlea dozuna bağlı olarak RT kaynaklı kulak toksisitesinde önemli işitme kaybı yaşandığı ve yaşlı hastaların işitme kaybına daha yatkın olduğu sonucuna varmıştır. Van der Putten ve ark.(38) yapmış olduğu çalışmada RT'den sonraki 1 yıllık süreç içerisinde ilerleyici ve kalıcı SNHL oluşacağını, ortalama 50 Gy kohlea dozunun eşik doz olduğunu ve RT kaynaklı kulak toksisitesi için %32 işitme kaybı ve %39 kulak çınlaması yaşandığı sonucuna varmıştır. Bhandare ve ark.(39) yaptığı çalışmada RT toksisitesinin işitme sisteminin tüm bölümlerinde yaşandığını, 60-66 Gy arasında değişen dozlarda görüldüğü ve %15,1 SNHL insidansı yaşandığı sonucuna varmıştır. Chan ve ark.(40) yapmış olduğu çalışmada RT sonrasında kohlear hasarın yaşandığını, KT sonrası SNHL'yi azaltmak için kohlea dozunu ortalama 47 Gy'e indirmeyi önermekte ve RT kaynaklı kulak toksisitesini %9,4 düşük frekanslı SNHL ile %51,2 yüksek frekanslı SNHL olarak bulmuştur. Hitchcock ve ark.(41) yaptığı çalışmada tek başına RT alan hastalarda 40 Gy den düşük dozlarda önemli bir işitme kaybının yaşanmadığını ancak eşzamanlı KT uygulamasındaysa SNHL için eşik dozun 10 Gy olduğu sonucuna varmıştır. Nutting ve ark.(42) yaptığı çalışmada RT kaynaklı kulak toksisitesini SNHL için 3BKRT'de %39 ve IMRT'de %35 olduğu sonucuna vardığı gibi çeşitli formlarda yapılan çalışmaların çoğu 3BKRT olduğu gibi Nutting ve ark. gibi, Peng ve ark.(43)'da 3BKRT ve IMRT çalışmaları yaparak nazofarenks kanseri için IMRT standart tedavi

olarak öne sürmüştü ve farklı çalışmalarda desteklenmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda da görüldüğü gibi araştırmaların çoğu 3BKRT ve IMRT tekniklerinden oluşmaktadır. Ancak hastaların tamamı nazofarenks kanserinden oluşan kohleanın korunması için doz sınırlarını araştıran VMAT tekniğinde yapılan çalışma Lamaj ve ark.(44) yapmış olduğu çalışmadır ve Lamaj ve ark.(44) çalışmasında kohlea için ortalama 45 Gy'in yüksek olduğunu öne sürmektedir.

Çalışmamızda sol kohlea için Dmin 3BKRT'de 32,80 Gy bulunurken IMRT tekniğinde 28,09 Gy ve VMAT tekniğinde 25,20 Gy bulunduğu için her 3 teknik açısından değerlendirildiğinde VMAT tekniğinde 3BKRT ve IMRT'ye göre daha iyi korunduğu, 3BKRT ve IMRT için değerlendirildiğinde IMRT tekniğinde korunduğu görülmektedir.

Sol kohlea için Dmaks 3BKRT'de 37,76 Gy bulunurken IMRT tekniğinde 34,48 Gy ve VMAT tekniğinde 31,76 Gy bulunduğu için her 3 teknik açısından değerlendirildiğinde VMAT tekniğinde 3BKRT'ye göre daha iyi korunduğu, 3BKRT ve IMRT için değerlendirildiğinde IMRT tekniğinde korunduğu görülmektedir.

Sağ kohlea için Dmin 3BKRT'de 31,25 bulunurken IMRT tekniğinde 26,94 Gy ve VMAT tekniğinde 24,22 Gy bulunduğu için her 3 teknik açısından değerlendirildiğinde VMAT tekniğinde 3BKRT ve IMRT'ye göre daha iyi korunduğu, 3BKRT ve IMRT için değerlendirildiğinde IMRT tekniğinde korunduğu görülmektedir.

Sağ kohlea Dmaks için 3BKRT'de 37,14 Gy bulunurken IMRT tekniğinde 32,38 Gy ve VMAT tekniğinde 30,40 Gy bulunduğu için her 3 teknik için değerlendirildiğinde VMAT tekniğinde 3BKRT ve IMRT'ye göre daha iyi korunduğu, 3BKRT ve IMRT için değerlendirildiğinde IMRT tekniğinde korunduğu görülmektedir.

Sonuç olarak nazofarenks kanseri hastalarda tüm parametreler değerlendirildiğinde her 3 teknik içinde VMAT tekniğinin 3BKRT ve IMRT'ye göre daha iyi bir doz koruması sağlayarak avantaj sunarken, 3BKRT ve IMRT tekniğinin ikili karşılaştırılmasında ise 3BKRT tekniğinin IMRT'ye nazaran daha iyi doz koruması sağladığı görülmektedir. Sadece kohleanın en iyi korunduğu teknik olarak değerlendirildiğimizde 3 teknikte de kohlea dozunun belirlenen doz sınırlarının altında kaldığı anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ve her 3 teknik içinde en düşük doz değerinin elde edildiği teknik olarak VMAT tekniğinde olduğu, 3BKRT ve IMRT tekniğinin ikili

karşılaştırılmasında ise IMRT tekniğinin 3BKRT'ye göre daha iyi doz koruması sağladığı görülmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları açısından değerlendirmek gerekirse de kohlea koruyucu VMAT çalışmalarının eksikliği olduğu görülmüştür. Çalışmamız sonucunda tüm bu analizler değerlendirildiğinde kohlea için tanımlanan tolerans doz değerinin yüksek olduğu görülmüştür ve bu konuda tanımlanan doz kısıtlamalarında yapılan çalışmaların devam etmesi gerekli görülmüştür ve yeni düzenlemelerin gerekli olduğu önerilmektedir.



KAYNAKLAR

1. Lee A, Perez C, Law S, Chua D, Chong V. Nasopharynx. Editor: Halperin, C. E, Perez C, A. C, Brady, W. L. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition. ed.: Wolters Kluwer; 2008. p.820-53.
2. Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO. The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021;30:1035-47. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-1702.
3. Özyar E. Nazofarenks Kanseri. Editor: Bilge H, Gökçe Ş, Özyiğit G, Yıldız G. Temel ve Klinik Radyoterapi. ed. Istanbul: Türk radyasyon onkolojisi Derneği; 2018. p.169-75.
4. Marks JE, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 1998;83:582-8. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980801)83:3<582::aid-cnrcr29>3.0.co;2-r.
5. Çelik D. Nazofarenks Kanseri. Editor: Becerir H, Alkaya F. Radyoterapi Fiziği. ed. Ankara: Nobel; 2019. p.553-60.
6. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. Head & neck surgery--otolaryngology. ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
7. Lee N, Laufer M, Ove R, Foote R, Bonner J. Nasopharyngeal Carcinoma. Editor: Gunderson L, Tepper J. Clinical Radiation Oncology Third Edition. ed.: Elsevier; 2007. p.619-37.
8. Beyzadeoglu M, Ozyiğit G, Ebruli C. Nasopharyngeal Cancer. ed.: Springer; 2010. p.212-24.
9. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer. 1972;29:1446-9.
10. King AD, Ahuja AT, Leung SF, Lam WW, Teo P, Chan YL, et al. Neck node metastases from nasopharyngeal carcinoma: MR imaging of patterns of disease. Head Neck. 2000;22:275-81. doi:10.1002/(sici)1097-0347(200005)22:3<275::aid-hed10>3.0.co;2-n.
11. KS. CC. Yogunluk Ayarlı Radyoterapinin Uygulamalı Esasları. ed. Ankara: Dünya Tıp Kitapevi; 2015.
12. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz A, Greene F. AJCC cancer staging manual. ed.: Springer; 2010.
13. Driver EC, Kelley MW. Development of the cochlea. Development. 2020;147. doi:10.1242/dev.162263.

14. Bağlı BS. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin İşitme Fonksiyonları Üzerine Etkisi. Uzmanlık tezi. 2015.
15. Belgin E. Periferik İşitme Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi. Editor: Belgin E, Şanlı S. Temel Odyoloji. ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2015. p.31-2.
16. To EW, Lai EC, Cheng JH, Pang PC, Williams MD, Teo PM. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 31 patients and prognostic factors. *Laryngoscope*. 2002;112:1877-82. doi:10.1097/00005537-200210000-00033.
17. Wei WI, Kwong DL. Current management strategy of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2010;3:1-12. doi:10.3342/ceo.2010.3.1.1.
18. Şahin C, Yılmaz Y, Özcan M. Nazofarenks Kanserlerinde Cerrahi Tedavi Yöntemleri. *Dirim Tıp Gazetesi*. 2008:50-5.
19. Pan XB, Chen KH, Huang ST, Jiang YM, Ma JL, Liang ZG, et al. Comparison of the efficacy between intensity-modulated radiotherapy and two-dimensional conventional radiotherapy in stage II nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8:78096-104. doi:10.18632/oncotarget.17481.
20. Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, Fass DE, Burman CM, Hunt MA, et al. Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20:823-33. doi:10.1016/0360-3016(91)90030-8.
21. Bilge H. Tedavi Planlama. Editor: Bilge H, Gökçe Ş, Özyigit G, Yıldız G. Temel ve Klinik Radyoterapi. ed. İstanbul: Temel Radyasyon Onkolojisi Derneği; 2018. p.71-83.
22. Alkaya F, Olacak N. Modern Radyoterapi Teknikleri. Editor: Becerir H, Alkaya F. Radyoterapi Fiziği. ed. Ankara: Nobel; 2019. p.331-88.
23. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:312-21. doi:10.1016/s0360-3016(02)03940-8.
24. Küçük N. Modern Radyoterapi Teknikleri. Editor: Becerir H, Alkaya F. Radyoterapi Fiziği. ed. Ankara: Nobel; 2019. p.404.
25. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*. 2008;35:310-7. doi:10.1118/1.2818738.
26. Popovtzer A, Eisbruch A. Advances in radiation therapy of head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8:633-44. doi:10.1586/14737140.8.4.633.
27. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report:62. . *Journal of the ICRU* 1999;32.

28. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report:83. Journal of the ICRU. 2010;10.
29. Bedford JL, Thomas MD, Smyth G. Beam modeling and VMAT performance with the Agility 160-leaf multileaf collimator. J Appl Clin Med Phys. 2013;14:4136. doi:10.1120/jacmp.v14i2.4136.
30. Thompson CM, Weston SJ, Cosgrove VC, Thwaites DI. A dosimetric characterization of a novel linear accelerator collimator. Med Phys. 2014;41:031713. doi:10.1118/1.4866228.
31. Thompson C, Weston S, Cosgrove V, Thwaites D. A dosimetric characterization of a novel linear accelerator collimator. Medical physics. 2014;41:031713.
32. Elekta CMS Software Monaco Training Guide 5.0. 2015. [Online Database]. [Cited Date. Available from.
33. Ho WK, Wei WI, Kwong DL, Sham JS, Tai PT, Yuen AP, et al. Long-term sensorineural hearing deficit following radiotherapy in patients suffering from nasopharyngeal carcinoma: A prospective study. Head Neck. 1999;21:547-53. doi:10.1002/(sici)1097-0347(199909)21:6<547::aid-hed8>3.0.co;2-y.
34. Raaijmakers E, Engelen AM. Is sensorineural hearing loss a possible side effect of nasopharyngeal and parotid irradiation? A systematic review of the literature. Radiother Oncol. 2002;65:1-7. doi:10.1016/s0167-8140(02)00211-6.
35. Mujica-Mota M, Waissbluth S, Daniel SJ. Characteristics of radiation-induced sensorineural hearing loss in head and neck cancer: a systematic review. Head Neck. 2013;35:1662-8. doi:10.1002/hed.23201.
36. Grau C, Moller K, Overgaard M, Overgaard J, Elbrond O. Sensori-neural hearing loss in patients treated with irradiation for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21:723-8. doi:10.1016/0360-3016(91)90692-w.
37. Pan CC, Eisbruch A, Lee JS, Snorrason RM, Ten Haken RK, Kileny PR. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head-and-neck cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:1393-402. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.08.019.
38. van der Putten L, de Bree R, Plukker JT, Langendijk JA, Smits C, Burlage FR, et al. Permanent unilateral hearing loss after radiotherapy for parotid gland tumors. Head Neck. 2006;28:902-8. doi:10.1002/hed.20426.
39. Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, Malayapa RS, Mendenhall WM. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67:469-79. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.017.
40. Chan SH, Ng WT, Kam KL, Lee MC, Choi CW, Yau TK, et al. Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73:1335-42. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.07.034.

41. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:779-88. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.05.040.
42. Nutting CM, Morden JP, Beasley M, Bhide S, Cook A, De Winton E, et al. Results of a multicentre randomised controlled trial of cochlear-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with parotid cancer (COSTAR; CRUK/08/004). *Eur J Cancer.* 2018;103:249-58. doi:10.1016/j.ejca.2018.08.006.
43. Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2012;104:286-93. doi:10.1016/j.radonc.2012.08.013.
44. Lamaj E, Vu E, van Timmeren JE, Leonardi C, Marc L, Pytko I, et al. Cochlea sparing optimized radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol.* 2021;16:64. doi:10.1186/s13014-021-01796-4.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Belgesi

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/359	
	PROTOKOL ADI	Nazofarenks Kanseri Hastaların Radyoterapisinde Kohlea Dozunun Dozimetrik Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:18/01		
	Tarih:20.09.2021		
Fakültemiz Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Serpil ALKANLI'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcutun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz UZUNOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÖTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye		T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye		T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet
Dekan a.
Dekan Yrd

EK 2: Enstitü Yönetim Kurulu Kararı

Evrak Tarih Sayısı: 09.08.2021-99707



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı :E-37864143-302.14.01-99707
Konu :Konu Belirleme, Değişirme ve Onama

09.08.2021

SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 03/08/2021 tarih ve E.95532 sayılı yazınız.

Anabilim Dalınız yüksek lisans programı öğrencisi Serpil ALKANLI'nın tez konusu ve tez danışmanı ile ilgili alınan 06/08/2021 tarih ve 25/06 sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ektedir.

Adı geçen öğrencinin tez konusu Enstitü Yönetim Kurulu tarafından onaylandığı için öğrencinin <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/sistemGiris.jsp> adresinde bulunan "Tez Veri Giriş Formu"nu doldurmasının sağlanması ve 1 (bir) nüshasının da Enstitü Müdürlüğümüze gönderilmesini rica ederim.

Prof. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

Ek:Enstitü Yönetim Kurulu Kararı. (1 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÖNETİM KURULU KARARLARI

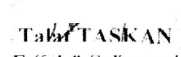
TOPLANTI TARİHİ :06.08.2021
TOPLANTI SAYISI :25

KARAR 06:

Sağlık Fiziyi Anabilim Dalı Başkanlığının 03.08.2021 tarih ve E-95532 sayılı yazısı ile yüksek lisans öğrencisi Serpil ALKANLI için önerilen tez önerisi görüşüldü.

Enstitümüz Sağlık Fiziyi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Serpil ALKANLI için önerilen **“Nazofarenks Kanserli Hastaların Radyoterapisinde Kohlea Dozunun Dozimetrik değerlendirmesi”** konulu tez ve tez planının aynen kabulüne ve tez danışmanlığına Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Vuslat YÜRÜK ÇALOĞLU'nun atanmasına mevcudun oy birliği ile karar verildi.

ASLİ GİBİDİR


Tuba TASKAN
Enstitü Sekreteri

ÖZGEÇMİŞ



BENZERLİK RAPORU

NAZOFARENKS KANSERLİ HASTALARIN RADYOTERAPİSİNDE KOHLEA DOZUNUN DOZİMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 16	% 16	% 1	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%5
2	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%4
3	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	%3
4	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	%2
5	9lib.net İnternet Kaynağı	%1
6	kilavuzu.com İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Baskent University Öğrenci Ödevi	<%1
8	www.kanservakfi.com İnternet Kaynağı	<%1
9	www.uppsatser.se İnternet Kaynağı	<%1