



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKCİĞER KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE
VOLÜMETRİK ARK TERAPİ (VMAT) TEKNİĞİ İLE
HELİKAL YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ
(HEL-IMRT)TEKNİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve KÜÇÜKÜLÜ

SAĞLIK FİZİĞİ PROGRAMI

Ankara, 2023

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKCİĞER KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE
VOLÜMETRİK ARK TERAPİ (VMAT) TEKNİĞİ İLE
HELİKAL YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ
(HEL-IMRT) TEKNİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve KÜÇÜKULU

SAĞLIK FİZİĞİ PROGRAMI

Ankara, 2023

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Akciğer Kanseri Radyoterapisinde Volümetrik Ark Terapi (VMAT) Tekniğı ile
Helikal Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Hel-IMRT) Tekniğinin Karşılaştırılması

Merve KÜÇÜKULU

Yüksek Lisans Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi: 25.01.2023

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Gonca ALTINIŞIK İNAN

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Yılmaz TEZCAN

Doc. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Gonca ALTINIŞIK İNAN

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Yüksek Lisans derecesi için
gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Doç. Dr. Fatma Elif KILINÇ

Enstitü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim
25/01/2023.

Merve KÜÇÜKULU



İTHAF

Bu tez çalışmasını aileme ithaf ediyorum...



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana her adımda yol gösterici olan değerli danışmanım Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı Öğr. Üyesi Gonca ALTINIŞIK İNAN'na,

Tez çalışmama boyunca deneyimleri ile bana yol gösteren, destek ve yardımını gördüğüm Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinden Dr.İpek Pınar ARALve Zerrin GANI'ye

Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ndeki tüm imkanlardan yararlanmamı sağlayan Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Rektör Yardımcısı Prof. Dr.Yılmaz TEZCAN'a

Çalışmalarım boyunca gerekli bilgi ve desteği sağlayan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Kliniğinden Doç.Dr. Gül KANYILMAZ ve Sağlık Fizikçileri Çağla ÇETİNKAYA'ya ve Hikmettin DEMİR'e

Tezimin her aşamasında yanımda olan, tüm sıkıntılarında yardımlarını esirgemeyen Aileme ve Canım Oğlum Turanşah'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğerin Anatomisi	3
2.2. Akciğer Kanseri.....	4
2.2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi.....	5
2.2.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi	5
2.3. Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme	8
2.3.1. Tanı.....	8
2.3.2. Akciğer Kanserinde Evreleme	11
2.4. Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımı	14
2.4.1. Akciğer Kanserinde Cerrahi	14
2.4.2. Akciğer Kanserinde Kemoterapi	14
2.4.3. Akciğer Kanserinde Radyoterapi.....	15
2.5. Radyoterapi Uygulamaları	16
2.6. Simülasyon Bilgisayarlı Tomografi (simBT).....	18
2.7. Lineer Hızlandırıcıların Yapısı.....	18
2.7.1. Lineer Hızlandırıcının Çalışma Prensipleri	19
2.8. GE Discovery CT Simülatör	20
2.9. Varian TrueBeam STx-HD Cihazı	21

2.9.1. Varian Eclipse™ Tedavi Planlama Sistemi	22
2.10. Tomoterapi Cihazı	22
2.10.1. Helikal Tomoterapinin Genel Özellikleri	22
2.10.2. Teknik Özellikler	24
2.10.3. Serial Tomoterapi	24
2.10.4. Helikal Tomoterapi	24
2.10.5. Tomoterapi Çalışma Prensipleri	25
2.10.6. Helikal Tomoterapide Pitch Kavramı	26
2.11. Helikal Tomoterapi (Hi-Art TM)	26
2.11.1 Accuray®-Tomotherapy® H™ Tedavi Planlama Sistemi	30
2.12. Radyoterapi Teknikleri	32
2.12.1. Konvansiyonel İki Boyutlu Radyoterapi	32
2.12.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi	32
2.12.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)	34
2.12.4. Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy=VMAT) Tekniği	34
2.12.5. Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (IGRT)	35
2.13. Radyoterapide İmmobilizasyon ve Set-up	35
2.14. Akciğer Kanseri Radyoterapisine Bağlı Yan Etkiler	36
2.14.1. Akut Yan Etkiler	36
2.14.2. Kronik Yan Etkiler	36
2.15. Tedavi Planlama Sistemleri (TPS)	36
2.15.1. İleri Planlama	37
2.15.2. Ters Planlama	37
2.16. Doz Hesaplama Algoritmaları	37
2.16.1. Anizotropik Analitik Algoritma (AAA)	38
2.16.2. Yapılandırma Modülü	39
2.16.3. Doz Hesaplama Modülü	40
2.17. Tedavi Planı Değerlendirme Parametreleri	40

2.17.1. İzodoz Dağılımı Gösterimi	41
2.17.2. Doz Volüm Histogramları (DVH).....	41
2.17.3. Doz İstatistikleri.....	43
2.17.4. Konformite İndeksi (Conformity Index=CI)	43
2.17.5. Homojenite İndeksi (HI).....	45
2.17.6. Gradient Index (GI)	46
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	47
3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar.....	47
3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntemler	47
3.2.1. Hastaların BT Simülasyonu.....	48
3.2.2. Hedef Hacim ve Kritik Organ Konturlanması.....	48
3.2.3. Tedavi Planlarının Yapılması	49
3.2.4. Hasta Planlarının Değerlendirilmesi.....	50
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	51
4. BULGULAR	52
4.1. Hel-YART ve VMAT İle Elde Edilen Parametreler	52
4.2. İstatistiksel Bulguların Değerlendirilmesi.....	55
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62
8. EKLER.....	76
Ek-1. Özgeçmiş	76
Ek-2. İntihal Raporu	77
Ek-3. Etik Kurul Onay Belgesi.....	78

ÖZET

Akciğer Kanseri Radyoterapisinde Volümetrik Ark Terapi (VMAT) Tekniği İle Helikal Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi(Hel-IMRT) Tekniğinin Karşılaştırılması

Lokal ileri akciğer kanserinin tedavisinde definitif radyoterapinin önemi büyüktür. Tümör dokusuna yeterli radyasyon dozunu verirken, çevre kritik organları korunmak terapötik indeksi sağlamak ana hedeftir. Bu amaçla farklı radyoterapi teknikleri geliştirilmiştir. Bu çalışmada Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 01.01.2022 ile 01.04.2022 tarihleri arasında lokal ileri akciğer kanseri nedeniyle definitif kemoradyoterapi uygulanmış olan 15 hastanın simülasyon bilgisayarlı tomografi verileri kullanılarak iki farklı radyoterapi tekniği karşılaştırılmıştır. Bu amaçla önceden planlama amacıyla çekilmiş GE Discovery marka bilgisayarlı tomografi (BT) verileri kullanılarak Accuray®-Tomotherapy® H™ tedavi planlama sistemi ile Helikal Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Hel-IMRT) planı, Eclipse™ tedavi planlama sistemiyle Volümetrik Ark Terapi (VMAT) planı oluşturulmuştur. Her iki plan da tez öğrencisi tarafından oluşturulmuş olup PTV D₉₅ değerinin 5700cGy (Hedef hacim volümünün %95'nin prescribe dozun % 95'ini alması) üzerinde almasına özen gösterilerek kritik organlarda istenilen doz sınırlamaları sağlanmaya çalışılmıştır. Hastane elektronik sistem verileri, hasta dosya bilgileri ve DVH bilgileri kullanılmıştır. Hastalık evresi, tümör lateralizasyonu (sağ-sol), karinaya göre yerleşimi (üst-alt) bilgileri kaydedilmiştir.

Tekniklerin karşılaştırılmasında planda oluşan sıcak nokta 0,01cc maksimum doz değeri, kritik organlardan kalp (ortalama dozu), özefagus (ortalama doz, maksimum doz (0,03cc), V_{60Gy}), spinal kord (maksimum doz (0,03cc)) doz bilgileri, hedef hacim sarımı (coverage) değerlerinin yanısıra, gradient index (GI), homojenite index (HI), ve konformalite İndex (CI) değerleri kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS Package Program version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) kullanılmıştır. Aynı hasta için yapılan iki farklı planının doz verileri karşılaştırılmış olup, bağımlı iki grup analizi için Wilcoxon-Signed Rank test kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık sınır 0.05 'in altı kabul edilmiştir.

Hel-YART tekniğinde hedef hacim doz sarımı için bakılan D₉₅ değeri anlamlı olarak daha yüksek (p=0.001) saptanmıştır. CI (p=0.001) açısından VMAT tekniği ile daha optimale yakın değerler bulunmuştur. HI (p=0.916) ve GI (p=0.069) iki teknik açısından anlamlı farklılık yoktur. Kritik organlar için elde edilen verilerde spinal kord maksimum doz Hel-YART tekniğinde istatistiksel anlamlı daha düşük (p=0.011) saptanmış, VMAT tekniğinde akciğer doz parametreleri (V₂₀, V₅ ve ortalama doz) (p=0.002, p=0.01, p=0.01), ve kalp mean dozu daha düşük bulunmuştur (p=0.012). Özefagus dozu ve planda oluşan sıcak nokta dozu için iki teknikte anlamlı farklılık yoktur. İki farklı tekniğin birbirine üstünlük sağladığı farklı noktalar vardır. Bu nedenle tedavi planlamasında teknik seçiminde hastaya ve kliniğe ait faktörler göz önünde bulundurularak tercih yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, helikal tomoterapi, radyoterapi, toksisite, volümetrik ark tedavi.

ABSTRACT

Comparison of Volumetric Arc Therapy (VMAT) Technique and Helical Intensity Modulated Radiotherapy (Hel-IMRT) Technique in Lung Cancer Radiotherapy

Definitive radiotherapy (RT) is the mainstay of treatment for locally advanced lung cancer (LALC). There are different RT techniques for LALC. In this study, Volumetric Arc Therapy (VMAT) and Helical Intensity Modulated RT (Hel-IMRT) were compared dosimetrically. For the study, 15 patients who received definitive RT with the diagnosis of LALC between 01.01.2022 and 01.04.2022 in the Radiation Oncology Clinic of Ankara City Hospital were evaluated retrospectively and dosimetrically. Simulation Computed Tomography (CT) images were obtained using the GE Discovery. Two plans were achieved for each patient: a Hel-IMRT plan with the Tomotherapy® HTM treatment planning system (TPS), and a VMAT plan with the EclipseTM TPS. The value of D 95% (95% of the target volume takes 95% of the prescribed dose) of PTV was intended to receive 5700cGy and above. Additionally, dose limitations have been complied with in critical organs by current guidelines. Using patient electronic system data and patient file information; disease stage, lateralization (right-left), location according to the carina (upper-lower), hot spot doses, gradient index (GI) and homogeneity index (HI), conformity index (CI), heart mean dose, esophageal mean and maximum dose (0.03cc), spinal cord max dose (0.03cc) were noted. The SPSS Package Program version 23.0 was used for data analysis. Non-parametric Wilcoxon-Signed Rank test was used for dependent two-group analysis. The statistical significance limit was ≤ 0.05 . The value of D 95% was significantly higher in the Hel-YART technique than in VMAT ($p=0.001$). In terms of CI ($p=0.001$), more optimal values were found with the VMAT technique. There was no significant difference between HI ($p=0.069$) and GI ($p=0.069$) two techniques. In critical organs data; the spinal cord maximum dose was significantly lower in the Hel-IMRT technique ($p=0.011$). In the VMAT technique, lung V20 ($p=0.002$), lungV5 ($p=0.01$), mean lung dose ($p=0.01$) and mean heart dose ($p=0.012$) were significantly lower than Hel-YART.

There was no significant difference between the two techniques in terms of esophageal mean, esophageal maximum, and hot spot doses. There are different points where the two different techniques are superior. In the choice of treatment technique, patient-based choices are appropriate per the patient, disease, life expectancy, and clinical practice.

Keywords: Helical tomotherapy, lung cancer, radiotherapy, toxicity, volumetric arc treatment.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%DD	: Yüzde Derin Doz
3B-KRT	: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D Conformal Radiotherapy)
3D	: Üç Boyutlu (3-Dimensional)
AJCC	: Amerika Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C	: Karbon
cGy	: Santigray
CI	: Konformalite İndeksi (Conformity Index)
cm	: Santimetre
cm ²	: Santimetre Kare
cm ³	: Santimetre Küp
Co	: Kobalt Commission on Radiation Units and Measurements)
CTV	: Klinik Hedef Hacim (Clinical Target Volume)
D _{%95}	: PTV Hacminin %95'nin aldığı doz
DVH	: Doz Volüm Histogramı (Dose Volume Histogram)
GHz	: Gigahertz
GI	: Gradient İndeksi
GKRT	: Görüntü Kılavuzluunda Radyoterapi
GTV	: Görülebilir Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume)
Gy	: Gray
HD MLC	: Yüksek Çözünürlükte Çok Yapraklı Kolimatörler (High Definition Multi Leaf Collimators)
Hel-YART	: Helikal- Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
HI	: Homojenite İndeksi (Homogeneity Index)
HT	: Helikal Tomoterapi
HU	: Hounsfield Unit
IAEA	: Uluslararası Atom Enerji Ajansı(International Atomic Energy Agency)
ICRU	: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüm Komütesi (The International
IV	: Işınlanan Volüm (Irradiated Volume)
keV	: Kilo Elektron Volt

KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT	: Kemoradyoterapi
LINAC	: Lineer Akseleratör (Linear Accelerator)
mA	: Miliamper
MeV	: Mega Elektron Volt
MHz	: Mega Hertz
MIMiC	: Çok yapraklı yoğunluk ayarlı kolimatör (Multileaf Intensity Collimator)
MLC	: Çok Yapraklı Kolimatör (Multi leaf Collimator)
MLC	: Çok yapraklı kolimatör (Multileaf Collimator)
mm	: Milimetre
mm ²	: Milimetre Kare
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ms	: Milisaniye
MU	: Monitor Unit
MV	: Mega Volt
PDD	: Yüzde Derinlik Doz Eğrisi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PRV	: Planlanan Riskli Organ Volümü (Planning Organs at Risk Volume)
PTV	: Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume)
RAO	: Risk Altındaki Organ (Organs at Risk= OAR)
RT	: Radyoterapi
RYTC	: Robot Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (Robot Assisted Thoracoscopic Surgery)
SRS	: Stereotaktik Radyo Cerrahi (Stereotactic Radio Surgery)
SSD	: Kaynak cilt arası uzaklık (Source to Skin Distance)
TV	: Tedavi Hacmi (Treated Volume)
V ₁₀	: 10 Gy ve Üzerinde Doz alan Akciğer hacminin yüzdesi
V ₂₀	: 20 Gy ve Üzerinde Doz alan Akciğer hacminin yüzdesi
V ₅	: 5 Gy ve Üzerinde Doz alan Akciğer hacminin yüzdesi
VMAT	: Volumetrik Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy)

VYTC	:Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (Video Assisted Thoracoscopic Surgery)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
YART	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiation Therapy = IMRT)
μm	: Mikrometre



RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. GE Discovery CT-Simülatör Cihazı.....	21
Resim 2.2. Varian TrueBeam STx-HD Lineer Hızlandırıcı.....	22
Resim 2.3. Helikal Tomoterapi'nin teknik bileşenleri (87).....	26



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Simülasyon BT üzerinde kesitsel anatomi ile organ yerleşimini gösterilmesi.	3
Şekil 2.2. Lineer hızlandırıcı şematik gösterimi.	19
Şekil 2.3. Sürüklenme tüpünün şematik gösterimi (80, 81, 82).	19
Şekil 2.4. Elektronların mikrodalgalar üzerinde hızlandırılması (80, 81, 82).	20
Şekil 2.5. Tomoterapi cihazı yapısı (84).	23
Şekil 2.6. Tomoterapi gantri tasarımı kolimatör yapısı ve dedektör sistemi (84).	23
Şekil 2.7. Tomoterapi parçaları (84).	27
Şekil 2.8. Tomoterapi tedavi ünitesinde binary kolimatörler ve y-çeneleri (82).	27
Şekil 2.9. (a) Yaprakları açık olan MLC, (b) Birkaç tane yaprağı kapalı konumda olan MLC, (c) Yapraklarının tamamı kapalı olan MLC (82).	28
Şekil 2.10. Yeşil lazer sistemi; 1-cihaz eşmerkezini, 2-sanal eşmerkezini, 3-sanal eşmerkez lazerini, 4-gantri eşmerkez lazerini göstermektedir (82).	29
Şekil 2.11. Kırmızı lazer sistemi; 1-sagittal lazeri, 2- transvers lazeri, 3-koronal lazeri göstermektedir (82).	30
Şekil 2.12. Radyoterapide kullanılan hacimler (90, 92, 93, 94, 95).	33
Şekil 2.13. Tedavi birim bileşenleri (81).	39
Şekil 2.14. Hasta koordinat sistemi ve ışın demeti koordinat sistemindeki koordinatlar (80).	40
Şekil 2.15. Doz dağılımının üç boyutlu gösterimi; a) Beyaz noktalı doz çizgisi, hedef hacim sargısı ve diğer hayati organlar arasındaki ilişkiyi gösterir. b) Akciğer kanseri hastasının üç boyutlu doz dağılımını gösterir.	41
Şekil 2.16. Diferansiyel DVH gösterimi, a) Hedef hacim için b) Kritik organlar için (70).	42
Şekil 2.17. Kümülatif DVH gösterimi, a) Uygulama sırasında elde edilen b) İdeal olması gereken kümülatif DVH gösterimi (70).	42
Şekil 2.18. RTOG CI için oranın 1 olduğu dört olasılık durumu (132).	43
Şekil 2.19. Tanımlanan doz hacmi tarafından sarılan hedef hacim $TV \cap PIV$ (132)...	44
Şekil 2.20. Tanımlanan izodoz hacminin tümör hacminden küçük olduğu durum (132).	45

Şekil 2.21. DVH grafikleriyle düşük kaliteli ve yüksek kaliteli tedavi planları için doz tekdüzeliği ve doz uyumu örnekleri. Mavi çizgiler hedef organları, turuncu çizgiler ise kritik organları göstermektedir (36). 46



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Akciğer kanseri histolojik sınıflandırılması (7).	5
Tablo 2.2. Amerikan Kanser Komitesi 8. evreleme sistemi tablosu.	12
Tablo 2.3. Evre grupları sınıflandırılması (49).	13
Tablo 3.1. Accuray®-Tomotherapy® H TM tedavi planlama sisteminde kullanılan parametreler; Alan Genişliği (Field Width-FW), Pitch (P) ve Modülasyon Faktörü (Modulation Factor-MF).	50
Tablo 3.2. Planlamalarda kullanılan doz sınırlamaları.	50
Tablo 4.1. Hastaların Helikal yoğunluk ayarlı radyoterapi ve Volümetrik ark terapi planlarında hesaplanan V5, V20 ve PTV_Volüm, PTV_Coverage_doz bulguları.	53
Tablo 4.2. Hastaların VMAT ve Hel-YART planlarında HI, GI ve CI değerleri.	54
Tablo 4.3. İki farklı planlama tekniğinde hesaplanan kritik organ doz değerleri.....	55
Tablo 4.4. PTV coverage, HI, CI ve GI açısından iki plan arasındaki fark analizi (PTV: Planlanan target volüm, HI:Homojenite indeksi, CI:Konformite İndeksi,GI:Gradyent İndeksi,SE:Seri organ, Z:Skor değeri,P:olasılık değeri).	56
Tablo 4.5. Kritik organ doz parametreleri açısından iki farklı teknikle yapılan planlarda elde edilen değerlerin farklılık analizi(Hel-YART: Helikal yoğunluk ayarlı radyoterapi, VMAT: Volümetrik ark terapi).....	57

1. GİRİŞ

Kanser, hücre bölünmesinin kontrolsüz olduğu, normal doku ve organları istila ettiği, normal hücre fonksiyonlarını düzenleyen mekanizmaları bozduğu ve tüm vücuda metastaz yapma riski olan ve ölümcül seyredebilen hastalıkların genel adıdır. Tümör, dokuda kontrolsüz bir şekilde büyüyen bir hücre topluluğudur. Tümörler vücuttaki herhangi bir organ veya dokudan gelişebilir. Tümörler iki farklı grupta incelenmektedir.

Benign tümör (İyi huylu): Metastaz yapma eğilimi olmayan tümörlerdir.

Malign tümör (Kötü huylu): Çevre dokulara invazyon ve uzak metastaz kabiliyeti olan tümörler malign olarak kabul edilir.

Tümörler komşu oldukları normal dokularda bası etkisi oluşturabilir, bu dokulara invaze olabilir ve fonksiyon kaybına neden olabilir. Kanser hücrelerinin köken aldığı dokudan farklı bir dokuya çeşitli yollarla (lenfatik, hematojen) yayılmasına metastaz denir. Tümörler köken aldıkları dokuya göre isimlendirilirler (1).

Akciğer kanseri, etkili ve geliştirilen tedavi yöntemlerine rağmen kanser hastalığına bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. GLOBOCAN 2020 verileri 19,3 milyon kişiye kanser teşhisi konulduğunu ve yaklaşık 10 milyon kişinin kanserden öldüğünü göstermektedir(2).

Türk kanser istatistiklerinin yaptığı açıklamaya göre, kadınlarda kanser türüne bağlı ölümler de dördüncü sırayı alırken, erkeklerde en sık görülen kanser akciğer kanseridir(%56,7) (3).

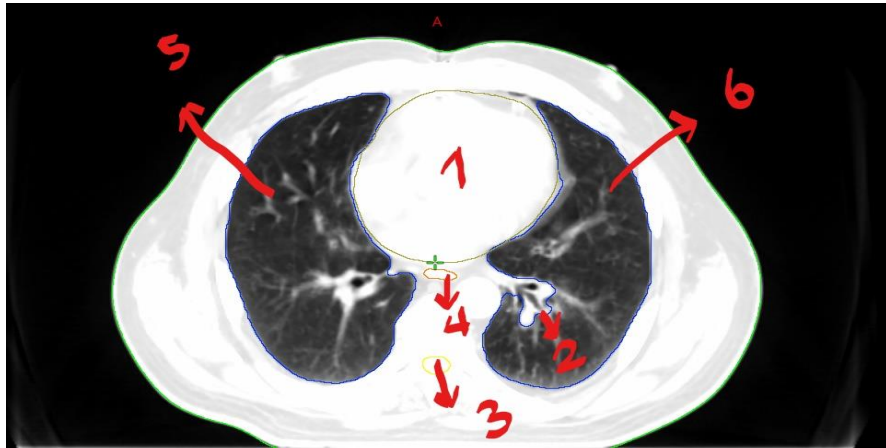
Mevcut akciğer kanseri tedavi modaliteleri, radyoterapi, immünoterapi, hedefe yönelik ilaçlar, kemoterapi ve mevcut cerrahi teknikler dahil olmak üzere geçmişte olduğundan daha karmaşıktır. Moleküler marker ve biyobelirteçlerin geçmişe göre daha iyi tanımlanmasına paralel; immünoterapi ve bireysel tedaviler gelişmiş ve hastaların genel sağkalımında iyileşme görülmüştür (4).

Yeni gelişen ajanlar ve değişen protokollere rağmen RT, KHDAK tedavisinde yerini korumaktadır. RT, KHDAK tedavisinde küratif ve palyatif amaçla uygulanabilmektedir ve tedavinin vazgeçilmez unsurlarından biridir. Tüm akciğer kanserli hastalarının %77'si tedavi süreçleri boyunca RT'ye ihtiyaç duymaktadır (5). RT' de, daha etkin tümör kontrolü ve daha hedefe yönelik tedavi planları elde etmeye doğru ilerlemektedir. Geçmişte kullanılan 2D ve 3D tedaviler güncel tekniklerin gelişmesini sağlamıştır. Bu güncel teknikler; IMRT, IGRT, VMAT, Helikal Tomoterapi ve SRT'dir. Daha iyi RT uygulamaları için aynı zamanda simülasyon BT çekimlerinde de 4D BT, inspiryum nefes tutma gibi teknikler geliştirilmiştir. Modern teknikler sayesinde tümör hareketine dair belirsizlikler tedavi planlamalarında daha kolay hesaplanmaktadır. Bu gelişmeler sayesinde hareketlere bağlı verilen güvenlik marjlarını küçültmek mümkün olmuştur. Buna bağlı olarak kritik organ dozlarında düşüş ve oluşan yan etkilerde azalma sağlanmıştır (6).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğerin Anatomisi

Akciğerler, göğüs kafesi içinde sol ve sağda bulunan bir çift ana solunum organıdır. Akciğer mediastinde kalp, yemek borusu (özefagus), soluk borusu (trakea), timus, büyük damarlar ve bronşlar ile birlikte yer alırlar. Akciğerlerin zarları plevra adı verilen bir yapıyla çevrilir ve bronşiyal vasküler bağlantılarla mediastene bağlanır. Akciğerin geniş kısmına akciğerin tabanı (pulmonis basale) ve akciğerin üst kısmına akciğerin apeksi (apex pulmonis) denir. Hiluslar, her bir akciğerin mediasten yüzeyinde yerleşmiş, akciğerlere gelen ve giden damarlar, bronşlar, lenfatikler ve sinirlerin erişimine izin veren alanlardır. Her ana bronş hilluma girdikten sonra dallara ayrılır. Kalbin apeksi orta düzlemin biraz solunda olduğu için akciğerler boyut ve yapı olarak farklılık göstermektedir. Sağ akciğer, sol akciğerden büyüktür ve üst, orta ve alt lob olarak üç kısma ayrılır. Sol akciğer de benzer şekilde bölünmüştür ve üst ve alt loblar olmak üzere iki kısımdan ayrılmıştır. Sağ akciğer yaklaşık olarak 625 gram ağırlığında olup, sol akciğer 567 gramdır. Loblar lenf ve kan damarlarına bağlı olup bağ dokusuyla çevrilidir. Bağ dokusu ayrıca lobları, her biri alveolar kanalları ve keseleri, alveoller, sinirler ile ilişkili kan ve lenfatik damarlarla birlikte terminal bronşiyolları içeren daha küçük fonksiyonel alt yapılara böler (4).



1.Kalp, 2. Bronşlar, 3.Spinal Kord, 4.Özefagus, 5.Sağ tarafta bulunan Akciğer, 6.Sol tarafta bulunan Akciğer

Şekil 2.1. Simülasyon BT üzerinde kesitsel anatomi ile organ yerleşimini gösterilmesi.

2.2. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, akciğerdeki hücrelerin genetik değişiklikler sonrası fonksiyonlarını kaybettiği ve kontrolsüz çoğalmaya başladığı malign bir hastalığı ifade etmektedir. Bu hastalık, akciğerlerdeki hücrelerin işlevlerini kaybetmeleri yanısıra uzak metastaz yapma riski nedeniyle ölümcül olabilmektedir (5,6).

Akciğer kanseri, ölüm oranı yüksek kanser türlerinden biridir. Dünya sağlık örgütü WHO, akciğer tümörlerini histolojik olarak 2004 yılında sınıflandırmıştır. Akciğer tümörleri patolojik iki ana alt gruba ayrılmaktadır; 1.Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), 2. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK).International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS)'nin 2011 yılında multidisipliner konsensus toplantısı sonucu, akciğer kanseri sınıflamasında değişiklikler yapılmış, histolojik sınıflandırma güncellenmiştir (7).Akciğer kanserlerinin sınıflamasında histolojik özellikler, köken aldığı hücre grubu, büyüme hızı, sıklıkla kullandığı yayılım yolları, metastaz yapma eğilimi ve hızı, kemoterapi ve radyoterapiye verdiği yanıt gibi özellikler göz önünde bulundurulmuştur. Küçük hücre dışı akciğer kanseri genel olarak dört histolojik alt gruba ayrılır; adenokarsinom, yassı hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ve herhengi bir sınıfa girmeyenlerden oluşur (8). Akciğer kanserlerinin yüzde 36'sı cerrahi, yüzde 11'i radyoterapi, yüzde 23'ü kombinasyon tedavisi ve yüzde 9'u destekleyici bakım ile tedavi edilmektedir (9). Akciğer kanseri üç şekilde yayılır;

- Doğrudan yayılım: Tümör hücreleri büyümeye devam ettikçe, tümör boyut değiştirir ve çevredeki organlara yayılır.
- Lenfatik metastaz: Lenfatik sistem yoluyla lenf düğümlerine yayılır.
- Hematojen yayılım: Dolaşım sistemine malign hücrelerin geçmesiyle uzak organ metastazı gelişir.

Tablo 2.1. Akciğer kanseri histolojik sınıflandırılması (7).

1. EPİDERMOİD HÜCRELİ KARSİNOM
İyi diferansiye
Orta derecede diferansiye
Az derecede diferansiye
Spindle cell
2. ADENOKARSİNOM
Asiner tip
Papiller tip
Bronşiolalveolar tip
Musinöz solid karsinom
3. KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM
Yulaf hücreli tip (oat cell)
İntermediyer hücreli tip
Miks tip
4. BRONŞİAL BEZ KARSİNOMLARI
Adenoid kistik karsinom (Silindroma)
Mukoepidermoid karsinom
5. BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM
Dev hücreli (Giant cell) karsinom
Berrak hücreli (Clear cell) karsinom
6. KARSİNOİD TÜMÖR
7. ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM (Mikst Tümörler)
8. DİĞERLERİ

2.2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Bu hastalık 20. yüzyıllarda az görülen bir hastalık iken bu hastalık 1950'lerden sonra artış göstermiştir (10). 2000 yılında dünya çapında 1,2 milyon akciğer kanseri vakası teşhis edilmiş ve akciğer kanseri vakalarının tüm kanserlerin %12,3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Akciğer kanseri kolon, meme ve prostat kanserinin toplamından daha fazla ölüm riski içerir(10,11).

2.2.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi

Bu hastalık büyük çoğunlukla çevresel maruziyetle ilişkilidir, ancak çevresel kanserojenlere duyarlılık bireyler arasında farklılık gösterir. Sigara, asbest ve genetik yatkınlık gibi birden fazla çevresel faktörün bir arada bulunması hastalık gelişiminde sinerjistik etkiye neden olabilmektedir (12).

Sigara

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ının etyopatogenezinde sigara yer almaktadır (12). Sigara içenler, hiç sigara içmemiş kişilere göre akciğer kanseri yakalanma riskine daha fazladır. Sigarayı bırakan kişilerin akciğer kanserine yakalanma riski, sigara içmeye devam edenlere göre daha düşüktür (13). Araştırmalar gösteriyor ki; sigarayı bırakmak, cinsiyet veya kullanılan sigara türü (nikotin oranına göre belirlenen) ne olursa olsun akciğer kanseri riskini azaltır. Bu risk azalması tüm akciğer kanseri türleri için geçerlidir (13). Pasif içicilik; tütün maruziyeti olarak da bilinen çevresel tütün dumanının solunmasıdır. İlk olarak sigara içenlerin eşlerinde bildirilen bu durum, hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserinin nedenini açıklar. Çevresel tütün maruziyeti 1992 yılında kanserojen olarak tanımlanmıştır (14). Boffetta'nın 2002 tarihli meta-analizinde, sigara içen eşleri olan kişilerin, aktif sigara içicisi olmasalar bile, akciğer kanserine yakalanma risklerinin %25 arttığı bildirilmiştir. Pasif işyeri maruziyetleri için bu oran %17'dir (15). Benzer bir risk indeksi Taylor ve arkadaşlarının (16) yaptığı meta-analizde rapor edilmiştir.

Histolojik olarak akciğer kanseri, sigara içiciliğinin özellikle küçük hücreli karsinomaya neden olduğu gösterilmiştir(17). Gelişmiş ülkelerde 1970'li yıllarda en çok görülen histolojik tip yassı karsinom görülürken, günümüzde ise adenokarsinom tipi yönünde değişme göstermektedir (18). Sigara içindeki kanserojenler DNA'ya ulaştığında ve DNA'nın yanlış kodlanmasına ve mutasyonlara neden olur(19,20).

Beslenme

Diyetle ilgili olarak son 30 yıldaki araştırmalara göre, araştırmacılar; özellikle antikanserojenik aktivite gösterebilen belirli mikro (çinko, iyot, demir) madde bulunan yiyeceklerde, akciğer kanseri riskini azalttığını bulmuşlardır (21). Bu çalışmalar, antioksidan içeriği zengin gıdaların oksidatif DNA hasarını azalttığı ve antikanserojenik etkileri olduğu hipotezine dayanmaktadır (21). Antioksidanların meyve ve sebzelerde bulunur. Vaka-kontrol ve ileriye dönük kohort çalışmaları, diyetlerinde daha fazla sebze ve meyve tüketen kişilerin, akciğer kanserine yakalanma riskleri daha düşük olduğu gösterilmiştir (22). Çalışmalar, akciğer kanseri ile yapılan çalışmalarda beta-karoten ile C vitamini arasında koruyucu bir ilişki olduğu kanıt olarak gösterilmektedir(23).

Mesleki maruziyet

Akciğer kanseri birçok meslek alanında gözlemlenmiştir. Risk özellikle katran ve kurum içeren ortamlarda çalışan işçilerde yüksektir. Ayrıca arsenik, krom ve nikel gibi birçok metale mesleki maruziyet riski artmaktadır (24). Vaka kontrol ve kohort çalışmasına göre; kullanılmış dizel yakıtı maruz kalma ile bir meta-analizde silika maruziyetinin riski iki katına çıkardığını bildirmiştir. Sigara içmek çeşitli mesleki akciğer kanserojenlerinin etkilerini artırmaktadır (24,25).

Asbest

Asbestin mesleki bir kanserojen olarak etkisi kanıta dayalıdır. Asbest liflerinin solunması hastalığın oluşumunu sağlar. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, asbest liflerini soluyan işçilerin bu hastalığa yakalanma riskini 10 kat arttırdığını gösterilmiştir (26). ABD’de izolasyon işçilerinde asbest malzemesiyle çalışan işlerde yapılan bir çalışmada ise mesleki karsinojen olma etkisi 7 kat artışa yol açtığı gösterilmiştir (27).

Radyasyon

Yüksek miktarda radyasyona maruz kalan kişilerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, iyonlaştırıcı radyasyonun akciğer kanserine neden olduğunu göstermektedir. Akciğer kanseri, mesleki olarak radyasyona maruz kalan kişilerde izlenen en yaygın kanserlerden biridir(29).

Radon, uranyumun radyoaktif bozunması ile radyuma dönüştüğü sırada oluşur. Radonun oluşturduğu gaz, solunum epitel hücrelerine zarar verdiği bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda uranyum madencilerinde akciğer kanserinin ortaya çıktığını göstermiştir (28,29). Bu risk geçen yüzyılda çok yüksek iken önleyici tedbirler sayesinde günümüzde azaltılmıştır (29). Radon, iç mekân havasını kirletebilen ve binalara girebilen her yerde bulunan bir gazdır. Bununla birlikte, bu iç mekân kirliliğine maruz kalma, genel nüfusta, işçiler gibi mesleki maruziyete sahip olanlardan çok daha düşüktür. Uranyum madencileri, uranyum madenlerindeki radon konsantrasyonları, iç mekan hava kirliliğinden daha fazladır (29).

Genetik duyarlılık

Genetik yatkınlığa bağlı akciğer kanseri uzun süredir araştırılmaktadır. Akciğer kanseri, sigara içmek gibi çevresel faktörlere maruz kalan kişilerin hepsinde olmasa da bazılarında gelişir. Ailesinde akciğer kanseri olan bireylerin incelendiği epidemiyolojik bir çalışmada bu bireylerin genetik risklerinin olduğu gösterilmiştir (30). Genç yaşlarda başlayan akciğer kanseri hastalığının özellikle genetik faktörden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (31).

Geçirilmiş akciğer hastalıkları

Fibrozisle seyreden ve akciğer kapasitesinde azalmaya neden olan hastalıkların, özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akciğer kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir. Sigara içmek, hem KOAH'ın hem de akciğer kanserinin etyopatogenezinde yer almaktadır (32-35).

2.3. Akciğer Kanseri Tanı ve Evreleme

2.3.1. Tanı

Akciğer kanserinde teşhis ve evrelemesi için kullanılan başlıca teknikler şu şekildedir; akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans inceleme, bronkoskopi, balgam sitolojisi, transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi, mediastinoskopi, torakoskopi, torakotomi ve video yardımcı torakoskopi.

Akciğer grafisi

Akciğer kanseri vakalarının insidental olarak tespitinde rol alabilmektedir. Bu tetkikte kitleden şüphelenilmesi durumunda hastalar ileri görüntüleme tetkiklerine ve biyopsiye yönlendirilir (36). Santral tümörler hastaların %40'ında atelektazi veya konsolidasyona yol açabilir (36). Periferik tümörler çoğunlukla soliter pulmoner nodüller şeklindedir ve ayrıca buzlu cam görünümlü olabilir. Kavitasyon izlenen tümörler sıklıkla skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahiptir. Boşluklar eksantrik, kalın duvarlı ve düzensiz şekilde sınırlandırılmıştır. Ortalama duvar kalınlığı 8 mm'dir, ancak 4 mm'den az olabilir. Duvar kalınlığı 15 mm'den fazla olan boşluklar

yüksek bir malignite olasılığını temsil eder. KHAK vakalarında kitlelerin %78'i hilusa bitişik iç kısmında bulunur(36).

Balgam sitolojisi

Tanı yönteminden balgam sitolojisi biyopsiden daha az invazivdir. Tümörün yeri ve boyutuna göre en az üç örnek alınmalıdır. Tümör santral yerleşimli, epidermoid kanser hücre tipinde ve tümör boyutu 2,4 cm ise balgam sitolojisinin tanı koyma olasılığı daha yüksektir. Teşhis hassasiyeti %20-90'dır. Örneklem boyutunun artmasının tanısal verimi artırdığı gösterilmiştir (37). Şüpheli akciğer kanseri ile gözlenen ve balgam sitolojisi kesin olmayan hastalarda ileri tetkikler yapılmalıdır (37).

Bronkoskopi

Bronkoskopi, en etkili tanı yöntemlerinden biridir. Santral hastalığı olan 4507 hastayı inceleyen 35 çalışmanın meta-analizinde, %88'lik bir tanısal duyarlılıkta olduğu bulunmuştur. Görünür lezyonlar için tek başına forseps biyopsisinin tanısal duyarlılığı %74'tür. Görünür lezyonlar için üç numune az olması tavsiye edilmez. Periferik lezyonlar için tanı oranı daha düşüktür, ancak floroskopik transbronşiyal biyopsiler, bronşiyal fırçalar ve lavaj örnekleri %40-80 tanı oranlarına ulaşır. Transbronşial iğne aspirasyonu submukozal tümör yayılımına neden olabilir (38).Floroskopi, elektromanyetik navigasyon veya endobronşiyal ultrasonun bronkoskopi ile birlikte kullanılması, özellikle periferik lezyonlar ve lenf nodu örnekleme için tanısal duyarlılığı büyük ölçüde artırmaktadır. Tüm bu uygulamalar akciğer kanseri evrelemesi için de kullanılmaktadır(39).

Transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA)

Periferik akciğer kanseri için TTİA, ultrason, floroskopi veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile kullanılabilir. Periferik lezyonlar için tanısal duyarlılık, fiberoptik bronkoskopiden daha yüksektir Tanısal duyarlılık, ortalama %90 ile BT rehberliğinde %92 ve floroskopi altında %88 dir. Kanser tanı yöntemlerinden pozitiflik oranı çok düşük (%1-2) olduğu oldukça güvenilirdir (40).

Mediastinoskopi

Ameliyat sırasında genel anestezi altında yapılmakta olup, mediastinoskop veya video mediastinoskop adı verilen bir cihaz kullanılarak mediastendeki lenf düğümlerinden ve kitlelerden biyopsiler alınır. Tanı ve evreleme kullanılan bir yöntemdir (41).

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Akciğer kanserinin tanı ve evrelemesi için en sık kullanılan görüntüleme tekniği toraks BT'dir. Mediastinal lenf düğümleri, akciğer parankimi ve plevral boşluk hakkında bilgi sağlar. Parenkimal nodülleri saptamadaki duyarlılığı yüksektir. Mediastinal lenf nodlarında ve nodüllerde kalsifikasyon farklılıklarının saptanmasında BT'nin kullanımı rutin hale gelmiştir. Mediastinal lenf düğümlerini değerlendirmek için, düğümün yatay ekseninin çapı değerlendirilir. Belirlenen bir nodülün kanserli olma olasılığı çapıyla orantılı olarak artar. Bu nedenle, BT KHDAK hastalığının evrelendirmesi dikkatli değerlendirilmelidir. Metastatik olarak değerlendirilen mediastinal lenf düğümlerinin %40'ı aslında metastatik değildir ve metastaz içermediği düşünülen lenf düğümlerinin %20'si aslında metastaz içerebilmektedir. Bu sebeple BT ile yapılan evrelendirmelerde hata olma ihtimali vardır (41).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG)

Magnetik Rezonans Görüntüleme, mediasteni değerlendirmede sınırlı bilgi sağlar. Kılavuzlarda akciğer kanseri tanısı ve evrelemesinde MRG'nin rutin kullanımı önerilmemektedir (42). Özellikle hastalık yayılımı açısından mediastenin bazı bölgelerinde BT'den üstün olabilir. Bunun nedeni, MRG'nin normal dokuve tümör dokusu arasındaki yoğunluk farklılıklarını saptama yeteneğidir. Göğüs duvarı, mediasten ve diyafram tutulumunu bilgisayar tomografiden daha iyi gösterebilir. Beyin metastazlarını saptamada BT'den üstündür (43).

Pozitron emisyon tomografi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografi görüntülemeleri özel radyoaktif maddelerin görüntülenmek istenen tümöral patoloji bölgesinde seçici olarak daha fazla toplanmasına dayalı olan bir görüntüleme tekniğidir. Radyografik görüntüleme ile PET arasındaki temel fark, fonksiyonel bir görüntüleme tekniği olmasıdır.

Görüntüleme de siklotronlar kullanılmaktadır. Flor-18 etiketli Floro deoksi glukozun (FDG-PET) kullanıldığı, PET çalışmaları kanser tanı ve evrelemede en sık kullanılan çalışmalardandır(44).

Torakoskopi

Lokal anestezi altında hastanın göğüs boşluğuna girilerek bir lezyondan biyopsi alınması ve plevral sıvının boşaltılması gibi amaçlarla kullanılan cerrahi bir işlemdir (45,46).

Video yardımcı torasik cerrahisi (Video Assisted Thoracic Surgery, VATS)

Bu teknikle lobektomi veya pnömonektomi gibi işlemler uygulanmaktadır. Hasta konforu ve ameliyat sonrası ağrı açısından iyi sonuçlar elde edilmiştir(47).

Torakotomi

Daha az invaziv olan diğer yöntemlerle tanı ve tedavinin uygulanamadığı vakalarda uygulanan tekniktir (48).

2.3.2. Akciğer Kanseri Evreleme

KHDAK'de evreleme

Akciğer kanseri hastalarının tedavi prognozunu öngörülmesinde klinik evreleme ilk adımdır. Evreleme, TNM sistemi (T: primer tümör, N: bölgesel lenf nodları, M: uzak metastaz) kullanılarak yapılmaktadır (49). Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Komisyonu, Ocak 2017'de sekizinci evreleme sistemini tanıtmışlardır (50,51,52,53). TNM 8 Evreleme sistemi Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Amerikan Kanser Komitesi 8. evreleme sistemi tablosu.

Primer Tümör(T)		
Tx	Primer tümörün değerlendirilemediği veya balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında malign hücrelerin gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar	
T0	Primer tümöre ait bulgu yok	
Tis	Karsinoma in situ (preinvaziv karsinom)	
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör	
	T1mi	Minimal Invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm ≤ 3 cm
T2	3 < tümör ≤ 5 cm ☐ Ana bronşu tutan, distal karinaya 2 cm'den fazla uzaklıkta, ☐ Visseral plevraya invaze, ☐ Hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri içermeyen atelektazi veya obstrüktif pnömoni	
	T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤ 5 cm
T3	5 < tümör ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan en az birine invazyon; ☐ Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard ☐ Primer tümörle aynı lobda nodül (ler)	
T4	Tümör >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; • Diyafram, vertebra gövdesi, mediasten, karina, trakea, kalp, büyük damarlar, özofagus, rekürren laringeal sinir • Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül (ler)	
Bölgesel Lenf Nodları(N)		
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok	
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon	
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz	
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz	
Uzak Metastaz (M)		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Evreleme grubu

Yeni evre sisteminde T1 kategorisi 1 cm aralıklarla (N0M0) T1a, T1b ve T1c'ye ayrılmıştır. IA1, IA2 ve IA3 için yeni bir evre grupları oluşturulmuştur (51, 52). TNM 8'de T3-T4N3M0 hastalığı evresi için IIIC yeni bir gruba dahil edilmiştir. Hem M1b hem de M1a hastaları benzer prognoza sahip olduğundan evre IVA grubuna dahil edilmiştir. Yeni evreleme sisteminde M1c hastaları evre IVB olarak sınıflandırılmıştır (51). Evreleme grubu Tablo 2.3'te gösterilmiştir (49).

Tablo 2.3. Evre grupları sınıflandırılması (49).

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

KHAK evreleme

KHAK'de TNM sınıflandırmasının kullanımı AJCC tarafından da onaylanmıştır ve son zamanlarda Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (IASLC), TNM sınıflandırma sistemi tarafından sınırlı evre hastalığı TNM.8 evre I-IIIB hastalık olarak tanımlamıştır (54). Ancak Veterans Administration Lung Cancer Group' unun (VALG) önerdiği sınırlı evre ve yaygın evreden oluşan ikili sınıflama, KHAK evrelemesinde daha çok kullanılmaktadır (55,56). Bu evrelemede:

Sınırlı hastalık: Tek taraflı toraksla sınırlı tümör; ipsilateral veya kontralateral hilus, supraklaviküler lenf nodu metastazı ve mediasten; ipsilateral malign plevral efüzyonu olan hastalıktır (TNM ile evre I, II, III tümör). Tarihsel olarak baz alınan durum hastalığın radyoterapi portunda ışınlanabilecek olmasıdır. Günümüz radyoterapi teknikleri için bu sınıflama farklılık arz edebilmektedir (57,58).

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalık dışında kalan hastalık gurubu bu şekilde evrelendirilmektedir (TNM evre IV tümörler) (57,58).

2.4. Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımı

Uygun tedavinin seçilmesi ve uygulanması, tümörün tipine, anatomik yerleşimine, boyutuna ve yaygınlığına (evresine) ve hastanın genel durumuna ve solunum kapasitesine bağlıdır. Akciğer kanserinin farklı tip ve evrelerinde rutin uygulanan tedaviler vardır. Bu tedaviler cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Günümüzde immünoterapiler ve hedefe yönelik ajanlar da giderek artan oranda tedavi şemasında yerini almaktadır (59).

2.4.1. Akciğer Kanserinde Cerrahi

Cerrahi yöntemi dünya çapında en etkili erken evre tedavi yöntemi olarak bilinmesine rağmen, uygulanabilecek hasta grubu sınırlı olabilmektedir. Cerrahinin başarılı olması için tümör dokusunun tamamen rezeke edilebilir olması gerekir. Torakotomi (göğüs duvarının cerrahi olarak açılması), lobektomi (akciğer lobunun rezeksiyonu), pnömonektomi (tek taraflı akciğerlerin tamamen çıkarılması), segmentektomi (akciğer güvenli sınırlarla çıkarılması) ve kama rezeksiyonu (kanseri dokusunun güvenli sınırlarla çıkarılması) gibi farklı büyüklükte cerrahi işlemler uygulanabilmektedir (60).

Teknolojideki gelişmeler, video yardımcı torakoskopi (VYTC) ve robot yardımcı torakoskopi (RYTC) yöntemler minimal invaziv cerrahinin geliştirilmesini sağlamıştır (61, 62).

2.4.2. Akciğer Kanserinde Kemoterapi

Hedefe yönelik ve immünoterapötik ajanların hızla gelişmesine rağmen kemoterapi, KHDK ve KHAK'nin tedavisinde tercih edilir. Ameliyat öncesi cerrahiye kolaylaştırır, RT öncesi veya sırasında kolaylık sağlar ve cerrahi sonrası tümör nüks riskini azaltır ve ileri kanser evrelerinde palyatif bir tedavi seçeneği olarak hastalık semptomlarını azaltmak için kullanılabilir (63). Platin bazlı kemoterapi, akciğer hastalarının sağkalımı üzerindeki etkisini arttırdığı kanıtlanmıştır (64). Platin türevleri yaygın olarak taksanlar ve vinka alkaloidleri gibi mikrotübül inhibitör grubu kemoterapi ajanlarıyla birleştirilir. Etoposide (topoizomera II inhibitörü), gemsitabin (deoksisisitidin analogu) ve pemetrexed (folat antagonisti) kombinasyon halinde

kullanılır. Bu iki platin bazlı ilaç rejimi, özellikle ilerlemiş veya metastatik akciğer kanseri olan hastalar için ilk basamak tedavi seçeneklerinden biridir (64). Bu kombinasyonların KHDAK'deki etkinliğini göstermek ve karşılaştırmak için faz III çalışmalar planlanmıştır. Frank Fossella ve ark (65), sisplatin + docetaxel kombinasyonu ile sisplatin + vinorelbin koluna göre daha yüksek tedavi yanıtı ve genel sağkalım göstermiştir. 1207 KHDAK hastası üzerinde yapılan bir başka çalışmada, sisplatin + gemsitabin/PCX/dosetaksel grupları arasında tedavi yanıtı ve sağkalım açısından diğerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sisplatin + gemsitabin grubunda daha uzun sağkalım gözlemlendi (66). Monoterapiye ek olarak kombinasyon tedavisi, büyük ölçüde azaltılmış toksisitesi, yaş, komorbiditeler veya performans durumu nedeniyle kombinasyon tedavisini tolere edemeyen birçok KHDAK hastası bir seçenek haline gelmektedir. Yaşlı KHDAK de vinorelbin ile tedavi edilen hastanın sağkalım ve yaşam kalitesinde iyileşme gözlemlenmiştir (67). Ayrıca yaşlı KHDAK hastalarında vinorelbin veya gemsitabin monoterapisinin, vinorelbin+gemsitabin tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (68).

2.4.3. Akciğer Kanseri Radyoterapi

RT, diğer tedavilerle kombine olarak veya ameliyatı mümkün olmayan hastalarda ve/veya sistemik tedavi ajanlarının uygun görülmediği hastalarda tedavi seçeneği olarak küratif veya palyatif tedavi önerilmektedir. RT, uygulama yöntemine bağlı olarak eksternal radyoterapi ve internal olmak üzere uygulanmaktadır(69). KHDAK hastalarında cerrahi öncesi tümörlerin cerrahi rezeksiyon oranını arttırmak ve KHAK hastalarında cerrahi sonrası beyin metastazlarını önlemek için eksternal RT kullanılabilir. KHDAK'nin erken evrelerinde primer tedavi olarak cerrahi uygulanamayan vakalarda eksternal radyoterapi uygulanmaktadır (70) ve lokal ileri KHDAK hastalarına verilen kemoradyoterapi tedavisinin bir parçasıdır(71). Davis ve arkadaşları (72) eksternal RT uygulanan santral akciğerkanserli hastalarda lokal kontrolün sağlandığını ve genel sağkalımın uzadığını bulmuştur. Akciğer kanseri hastalarında en sık görülen yöntemlerden biride brakiterapi'dir (73). İridyum-192 (¹⁹²Ir) ve İyot-125 (¹²⁵I) radyoizotopları brakiterapi de en çok tercih edilen ajanlardır. Goldberg ve ark, lokalileri akciğer kanserli 98 hasta üzerinde yapığı çalışmada, endobronşiyal yüksek doz hızlı brakiterapinin etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışma sonunda öksürük, hemoptizi, dispne ve endobronşiyal semptomlara bağlı ağrıların

giderilmesinde etkinli olduğu görülmüştür (74). Başka bir çalışmada 38 KHDAK hastasında BT rehberliğinde ¹²⁵I ile düşük doz hızlı brakiterapinin etkinliği retrospektif olarak değerlendirilmiş olup tedavinin yüksek lokal kontrol oranına sahip olduğu gösterilmiştir (75).

Radyoterapide en sık görülen yan etkileri akut özefajit, akut perikardit, miyelopati, brakial plekropati ve pnömonidir. Yamamoto ve ark, BT ventilasyon görüntüleme rehberliğinde en düşük etkili radyasyon dozunu belirlemiş ve KHDAK hastalarına uygulamıştır. Çalışma da riskli organların maruz kaldığı radyasyon dozu azaltılmış olup pulmonere zararı minimize edilmiştir. BT ventilasyon görüntüleme, dört boyutlu (4D) BT görüntülerinin deforme olabilen görüntü kaydına ve ventilasyonun yerine geçen bölgesel hacim değişikliği için kantitatif (nicel) görüntü analizine dayanır. BT ventilasyonu işlevsel görüntü kılavuzlu radyoterapi planları, hedef kapsamı korurken ve diğer kritik organlara yönelik standart kısıtlamaları karşılarken, işlevsel V₂₀ dahil olmak üzere belirli akciğer dozu işlevi ölçümlerini en aza indirecek şekilde KHDAK hastalarına uygulamıştır. (76).

2.5. Radyoterapi Uygulamaları

Radyoterapi, kanser tedavisini tedavi etmek için yaklaşık 100 yıldır kullanılan yöntemlerden biridir. Radyasyon Onkolojisi ise farklı enerjilerdeki iyonlaştırıcı radyasyon ışınları kullanarak kanser hücrelerini doğrudan veya dolaylı olarak yok etmeyi amaçlayan bilim dalıdır. Radyasyon tedavisinin temel amacı, çevredeki sağlıklı dokuya minimum hasar vererek tümörü yok etmektir. Radyasyon tedavisi uygulamalarının iki ana yöntemi vardır. Bu yöntemler; dıştan (external) ve içten (internal radyoterapi=brakiterapi) radyoterapidir. Eksternal radyoterapi hedef hacmin vücut dışından bir tedavi cihazı ile ışınlanmasıdır. Radyoaktif kaynağın veya kaynak iletme cihazının vücut üzerine, içine veya vücut boşluğa yerleştirildiği teknik brakiterapi tekniğidir. Eksternal radyoterapide lineer hızlandırıcılara da ⁶⁰Co cihazında olduğu gibi radyoaktif kaynağın kullanıldığı cihazlar belirli uzaklıktan genellikle 80-100cm uzaklıktan hastaya uygulanmaktadır.

Brakiterapi, özellikle serviks ve endometrium kanserinde uygulanmaktadır. Brakiterapi iki şekilde uygulanır, intrakaviter ve interstiyerdir. İntrakaviter olarak uygulanabilirliğinin temelinde vücudun bir tümöre bitişik lümen bölgesine radyoaktif

kaynağın yüklenmesini sağlayan kateterin bulunduğu bir aplikatör yerleştirilmesi yer alır. İnterstisyel uygulamada radyoaktif kaynak tümör yatağına yerleştirilir, uygun doz uygulanır ve ardından kaynak çıkarılır (77).

Intraoperatif Radyoterapi (IORT) cerrahi işlemler sırasında, steril koşullarda ameliyathane özel aplikatörler sayesinde çok yakın mesafeden lokal RT uygulanmasıdır.

Stereotaktik radyocerrahi (SRC) ve Stereotaktik radyoterapi (SRT) lokalize primer ve metastatik hastaların tedavisinde oldukça sık kullanılan etkili tedavi tekniğidir. SRC tekniğiyle uzun süredir tedavi gerçekleştirilmesine rağmen günümüzde modern teknoloji atılımlarından faydalanarak vücudun birçok bölgesinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Küçük hacimli tümörlerde, hedef hacim içerisinde heterojen doz dağılımının sağlanmasında ve tümör sınırında keskin doz düşüşlerin elde edilmesinde tedavi doğru artırmaktadır. Radyoterapi uygulamaları, tedavi amacına göre; küratif radyoterapi, palyatif radyoterapi, adjuvan radyoterapi, neoadjuvan radyoterapi ve definitif radyoterapi olarak farklı isimlendirmeler almaktadır(78).

Küratif radyoterapi, tümörleri tedavi etmek ve tümörün yeniden oluşma olasılığını azaltmak için uygulanan radyoterapidir. Küratif radyoterapi, definitif RT, adjuvan RT ve neoadjuvan RT gibi zamanlama ve amaca bağlı olarak farklı isimler alabilir.

Adjuvan radyoterapi, cerrahi sonrası tümör yatağında bulunabilecek mikroskopik kalıntıları gidermek ve metastaz riskini azaltmak için uygulanan radyoterapi uygulamasıdır.

Neoadjuvan radyoterapi, tümörlerin boyutlarını cerrahi boyuta indirmek amacıyla kullanılan bir yöntem olarak tanımlanmıştır.

Definitif radyoterapi, cerrahi uygulaması gerçekleştirilemeyen hastalarda, tek başına radyoterapinin veya radyoterapiyle birlikte kemoterapinin uygulandığı bir tedavi şeklidir (78).

Palyatif radyoterapi, hastalığın yaygınlığına, metastazlara ve tümörün boyutuna bağlı olarak kür sağlanması hedeflenemeyen hastalarda, hastalığa bağlı

semptomları hafifletmek amacıyla uygulanan radyoterapidir. Palyatif tedavi ile hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek, kansere bağlı ağrıyı azaltmak, kanamayı durdurmak ve obstruksiyona bağlı semptomları rahatlatmak amaçlanır.

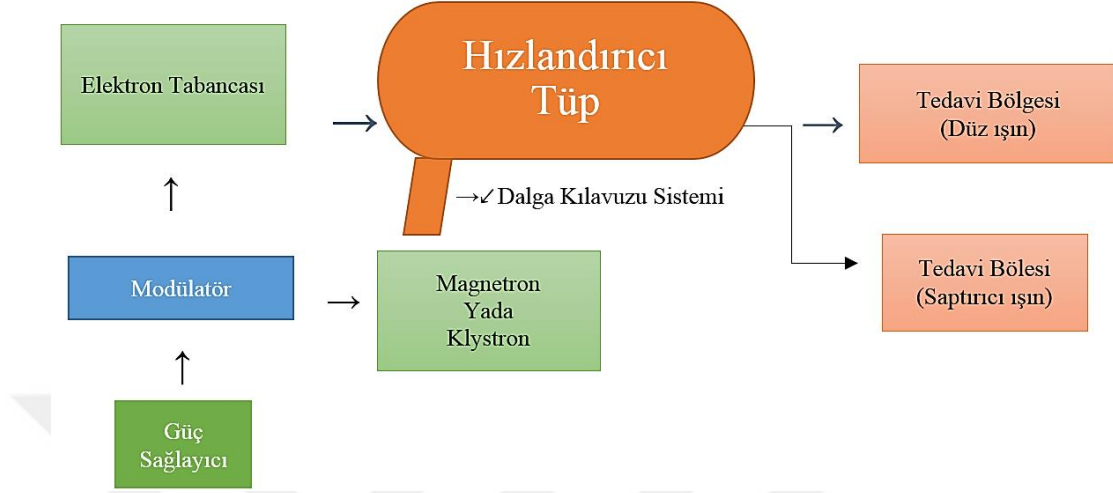
2.6. Simülasyon Bilgisayarlı Tomografi (simBT)

Bilgisayarlı tomografi (BT), alanının kesitsel görüntülerini incelemek için x-ışınlarının kullanıldığı bir radyografik görüntüleme prosedürüdür. Röntgen tüpü ve dedektör dizisi, gantride karşılıklı olarak konumlandırılır ve kesitsel görüntüler oluşturmak için farklı açılardan görüntülerle hasta masasının etrafında döndürülür. Her bir projeksiyonu oluşturan ışınlar, içinden geçtikleri ortam boyunca zayıflatılır ve bir dedektör tarafından yakalanır. Elde edilen kesitsel görüntünün bir vokselindeki X-ışını yoğunluğunu gösteren sayısal cetvelle Hounsfield Ünite (HU) ismi verilmektedir. HU değerleri genellikle -1000 değeri havayı, 0 değeri suyu ve +1000 değeri kemiği temsil etmektedir. BT cihazları, hastanın anatomisini ve tümör bulunan dokuyu enine kesitte gösterebilme özelliği sayesinde radyoterapide geleneksel simülatörlerin yerini almakta ve üç boyutlu radyasyon planlarının oluşturulmasına olanak sağlamaktadır. HU sayıları ile tanımlanan kesitsel görüntüler tedavi sırasında yoğunluğa dönüştürülür. Bunun için bir görüntü-değeri için yoğunluk tablosu kullanılmaktadır. Tablo oluşumu bilgisayar tomografi cihazında kalite kontrol için kullanılan cheese fantomu yardımıyla elde edilir (79).

2.7. Lineer Hızlandırıcıların Yapısı

Modern Lineer hızlandırıcılar, farklı enerjilerde foton ya da elektron üreten cihazlardır. Bu cihazlar genel olarak 4-23 MV enerji aralığında foton ve 5-21 MeV enerji aralığında elektron üretebilmektedirler. Bu cihazlara genelde “Linac” denmektedir. İşlem kabaca elektron tabancası ve enjektör ile sisteme elektron enjekte edilmesi, Klystron/Magnetron ve Modülatör ile enjekte edilen bu elektronlara güç uygulaması ve hızlandırılması esasına dayanır(Şekil 2.2).Elektronlar hızlandırıcı dalga kılavuzu içerisinde hızlandırılırlar.Elektronların burada hem hızları hemde rölativistik kütleleri artmış olur.Hızlandırılan elektronlar ya doğrudan elektron demeti ya da bir hedefe çarptırıldıktan sonra foton demeti olarak kullanılır.Medikal uygulamalarda üretilen ışınların kontrol ve kolüstasyonları önemlidir.Bunlar doz hızı düzenleyiciler

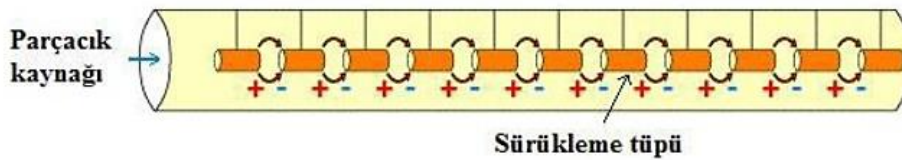
gibi otomatik sistemler;lens bobini,yönlendirici bobin,saptırıcı magnet ve kolimatör gibi sabit bölümler ve kontrol konsülü,dijital sistemler,fonksiyon kontrol ediciler ve ara yüz kartları ile yapılabilmektedir (79,80,81).



Şekil 2.2. Lineer hızlandırıcı şematik gösterimi.

2.7.1. Lineer Hızlandırıcının Çalışma Prensipleri

Hızlandırıcılar, yüksek enerjili X ışınları,ağır iyonlar ve elektron gibi yüklü parçacık üreten cihazlardır. Yüklü parçacıklar hızlandırıcıya sol taraftan girer ve ilk sürüklenme borusu boyunca elektrik alan tarafından hızlandırılır. Sürüklenme tüplerinde parçacıklar elektrik alanından izole edilir ve hızları sabittir (Şekil 2.3). Bir elektron bir sonraki sürüklenme tüpüne girene kadar elektrik alanı tarafından hızlandırılır. Her boşlukta enerjisi biraz daha artar. Bu işlemi, elektron tüpün sağ tarafından fırlatılıncaya kadar devam eder.

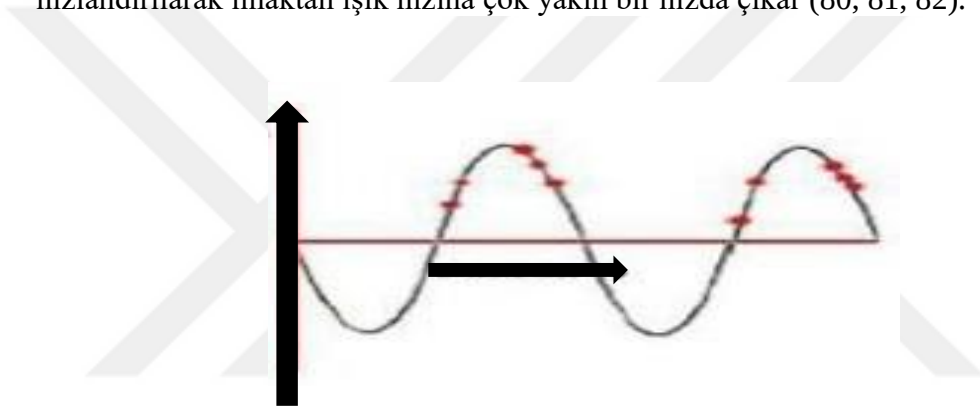


Şekil 2.3. Sürüklenme tüpünün şematik gösterimi (80, 81, 82).

Lineer hızlandırıcılar için bir sürüklenme borusu gereklidir. Bunun nedeni, parçacıkları hızlandırmak için alternatif bir elektrik alanının kullanılmasıdır. Sürüklenme tüpünün yokluğunda, elektrik alanının sinüzoidal doğası nedeniyle

hızlanacak ve yavaşlayacaktır. Sürüklenme tüpleri, alternatif elektrik alanı negatif yönde olduğunda yüklü parçacıkların yavaşlamasını önler.

Elektron tabancası katotları, baryum alüminat ve toryum gibi termiyonik malzemelerden oluşur. Katot, elektriksel olarak negatif yüklüdür. Bir lineer hızlandırıcıda elektron emisyonu, elektron tabancasının katodunun ısıtılmasıyla gerçekleşir. Baryum alüminat termiyonik bir malzemedir ve elektronlar ısıtıldığında atomları birbirinden uzaklaşma eğilimindedir. Elektron tabancasından fırlatılan elektronlar hızlandırılır ve hızlanan bu elektronlar, klystrondan üretilen çok güçlü mikrodalgalarla birlikte hızlanırlar (Şekil 2.4). Lineer hızlandırıcının sahip olduğu ek RF (Radyo frekans) kaynağı sayesinde elektronlar üretilen mikrodalgalarla daha çok hızlandırılarak lınaktan ışık hızına çok yakın bir hızda çıkar (80, 81, 82).



Şekil 2.4. Elektronların mikrodalgalar üzerinde hızlandırılması (80, 81, 82).

Şekilde kırmızı noktalar elektronları ve sinüs dalgaları mikrodalga radyasyonunu temsil etmektedir.

2.8. GE Discovery CT Simülatör

Çalışmamızda Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde kullanılan GE Discovery marka BT simülatör Resim 2.1’de gösterilmiştir. GE Discovery 8 slice görüntüleme cihazı aynı zamanda PET-CT görüntülemesinde kullanılmaktadır. Cihazın gantri boşluğu 70’cmdir. Taranacak kesite göre otomatik kV ve mAs seçimi yapılabılır aynı zamanda kesit aralıkları 1,25 mm ile 7,5 mm aralığında olup görüntü alındıktan sonra kesit aralığını yeniden ayarlanabilmektedir. Gantri sabit olan bir lazer sistemine sahiptir. Bu lazer yardımı ile hasta set up ayarlanır. Cihaz masası üzeri Civco marka karbon-fiberle kaplıdır. CT den alınan görüntüler bağlantılı olan ağ sistemiyle tedavi planlama sistemine (TPS) aktarılır.



Resim 2.1. GE Discovery CT-Simulatör Cihazı.

2.9. Varian TrueBeam STx-HD Cihazı

Ankara Şehir Hastanesi'nde kullanılmakta olan Varian TrueBeam STx lineer hızlandırıcı cihazı (Resim 2.2). Bu tedavi cihazımız 3DCRT, IMRT, VMAT tekniklerini gerektiğinde nefes kontrolü desteğiyle kullanılabilir. 120 yapraklı HD120 MLC donanımlı tedavi cihazında 0.25cm ve 0.5cm kalınlığında lifler bir arada kullanılmıştır. En fazla alan boyutu 40cm x 22cm'dir. 6MV, 6MV FFF, 10MV, 10MV FFF, 15MV foton enerjilerinin yanı sıra, 6MeV, 9MeV, 12MeV, 15MeV elektron enerjileri mevcuttur. FFF enerjilerinin yüksek dose rate değerleri ve hassas MLC yapısı SRS&SBRT tedavilerinin uygulanabilirliğini kolaylaştırmakta ve başarımını artırmaktadır. MV görüntüleme, CBCT donanımı ile 2 veya 3 boyutlu görüntüleme yapabilmektedir. Ayrıca altı eksenli tedavi masası mevcuttur (72,73).



Resim 2.2. Varian TrueBeam STx-HD Lineer Hızlandırıcı.

2.9.1. Varian Eclipse™ Tedavi Planlama Sistemi

Varian'ın Tedavi Planlama Sistemi, 3B konformal RT, elektron, YART, brakiterapi, VMAT dahil tüm iyonlaştırıcı radyasyon tedavileri için geliştirilmiştir (74).

Eclipse™ Windows tabanlıdır ve Varian lineer hızlandırıcılar tedavi planlama sisteminde kullanılır. Planlama sistemi, hedef hacim ve RAO'larda dozu kontrol etme yeteneği sağlarken, aynı zamanda üç boyutlu doz dağılımlarını görüntüleyebilir ve doz hacmi histogramları (DVH) oluşturabilir. Foton demetleri için PBC (Pencil Beam Convolution) ve AAA (Analitik Anizotropi Algoritması) algoritmalarını ve elektron demetleri için MC (Monte Carlo) algoritmasını kullanır.

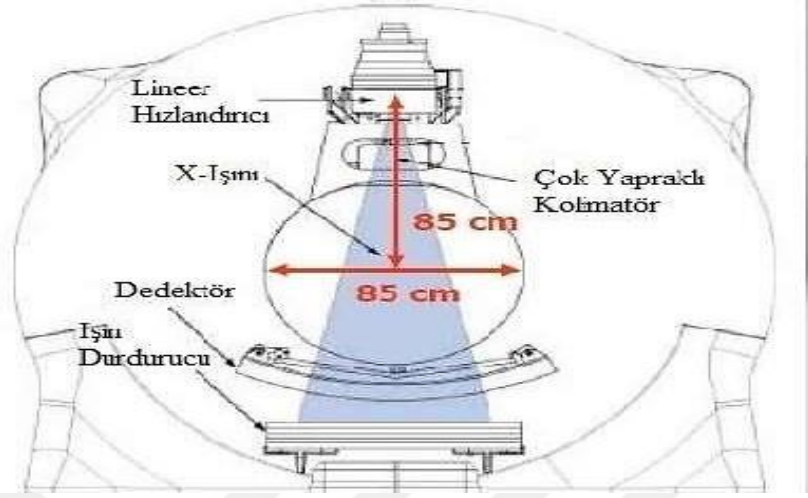
Bir VMAT tedavi planı oluştururken, kullanıcı planı DVH formatında girer. Planı oluşturmak için bir süreç algoritması kullanılırken, optimizasyon sürecini gözlemlenebilir ve gerekirse müdahale de bulunma imkanı sağlar(75).

2.10. Tomoterapi Cihazı

2.10.1. Helikal Tomoterapinin Genel Özellikleri

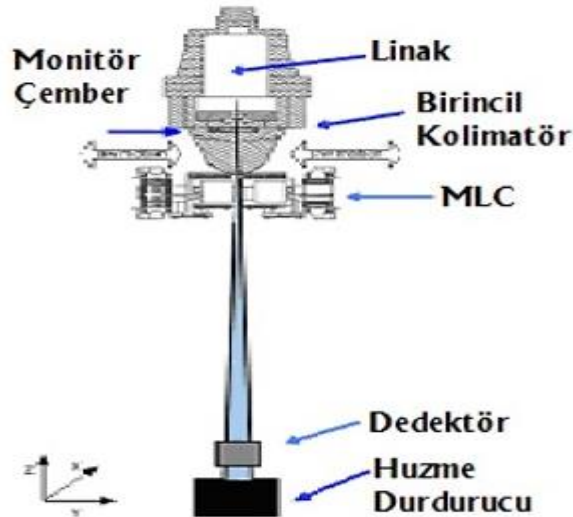
Tomoterapi tedavisi kelime anlamı olarak kesit kesit tedavi anlamına gelmekte olup tomografi kelimesinden türetilmiştir (83). Ana fikir, BT'ye benzer bir halka kızak üzerine lineer bir hızlandırıcı yerleştirmek, tedavi ışın demetini çok yapraklı kolimatör sistemi (MLC) ile modüle etmek bu sayede hasta uzun eksen boyunca gantry içine

hareket ederken hastayı ışınlamaktır. Sistem ayrıca tedavi doğrulaması için kesit görüntüleri alır ve uygun tedavi planlaması için bunları 3D görüntülere dönüştürür.



Şekil 2.5. Tomoterapi cihazı yapısı (84).

Tomoterapi helikal şekilde radyasyon yayan harici bir radyasyon tedavisi cihazıdır. Cihaz, Şekil 2.5 ve Şekil 2.6’da gibi portal kayar halka üzerine yerleştirilir. Geleneksel lineer hızlandırıcıların aksine, cihazın kaynak-cilt arası mesafe (SSD) 100 cm yerine 85 cm’dir. Bu cihaz YART yapmak için tasarlandığından düzleştirici filtre bulunmamaktadır



Şekil 2.6. Tomoterapi gantri tasarımı kolimatör yapısı ve dedektör sistemi (84).

2.10.2. Teknik Özellikler

Helikal Tomoterapide, ışın kaynağı olarak halka şeklindeki bir portal üzerine 6 MV lineer hızlandırıcı yerleştirilir. Ayrıca bu halkada gantri, magnetron, IGRT için ksenon dedektörü, ışın durdurucu ve tüm elektronik elemanlar ışınlama sırasında linac ile hareket eder. Cihaz özellikle YART için üretildiğinden ışın düzeltici filtre kullanılmaz. Portalın 70 cm dışındaki bir noktada sanal bir izomerkez kullanılır. Cihazda, üç farklı boyutta alan açıklığı mevcuttur. Yatay alan boyutu 40 cm'dir. 1.0cm, 2.5cm ve 5.0cm planın sabit aralık boyutlarıdır. Aralık şekillendirme için kullanılan MLC 64 adet olup tungstenden yapılmıştır. MLC'in izomerkez kalınlığı 0.625 cm ve yüksekliği 10 cm'dir (83, 84).

2.10.3. Serial Tomoterapi

Helikal tomoterapi cihazı henüz yokken, seri tomoterapi Mark Carol tarafından geliştirilmiştir (85, 86, 87). Işınlama ünitesi, geleneksel bir lineer hızlandırıcı gantri üzerine monte edilebilir bu sisteme Peacock adı verilmiştir, ancak ikili kolimatör MIMiC'dir ve masa ilerlemesi, Crane adlı bir dış hareket kafesi tarafından sağlanmaktadır. İkili kolimatör sayesinde aynı anda iki kesit ışınlaması mümkündür. Gantri dönerken masayı sürekli hareket ettirmek yerine, seri tomoterapi iki bölümü aynı anda ışınlar.

2.10.4. Helikal Tomoterapi

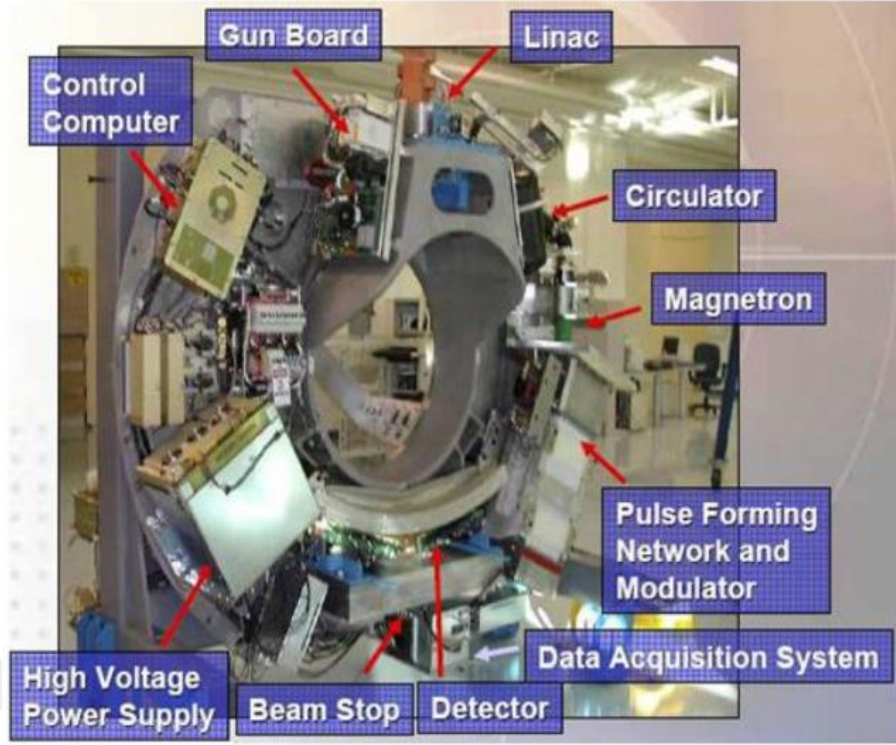
Helikal Tomoterapi kelimesinin ana fikri "kesit tedavisi" 'dir (83). Bu terim yelpaze şeklinde yoğunluk ayarlı radyoterapiyi tanımlamak için kullanılmıştır (88). Helikal tomoterapi, fan-beam ışınlu ışınlama ve masa hareketine dayalı olarak kullanılan yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisinin ilk şeklidir. Gantri ve masanın hareketi, Şekil 2.5'deki gibi bilgisayarlı tomografiye (BT) benzerdir. Helikal Tomoterapide, gantri ve masa sürekli hareketlidir. Seri tomoterapiye özel tasarlanmış kolimatör, çok yapraklı yoğunluk ayarlı kolimatör (MIMiC) ve masa (crane) parçaları takılmış olup, bu sayede cihaz özel kolimatör yapısına ve masa hareketine sahip olmuştur (87).

2.10.5. Tomoterapi Çalışma Prensibi

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi tedavisi için tasarlanmış olup, cihazda düzleştirici filtreye bulunmamaktadır. Bu cihazda düzleştirici filtrenin olmaması demet kalitesiden kaynaklanmaktadır. Tomoterapiden çıkan doz hızını birkaç yolla değiştirilmektedir. Bunlar şu şekildedir;

- i. Lineer hızlandırıcının çıkış dozu değiştirilebilir
- ii. Jaw (çene) açıklığı değiştirilebilir
- iii. Gantri hızı ayarlanabilir
- iv. Masa hızı değiştirilebilir.

Gantrinin bir dönüşünde, cihaz projeksiyon olarak adlandırılan 51 noktada ışınlama yapar. MLC'lerin pozisyonları her projeksiyonda değiştirilebilir. Her 7,06 derece bir modülasyon olmaktadır. Cihazda iki adet lazer mevcut olup bunlar kırmızı ve yeşildir. Gantriden 70 cm uzaklıkta sanal izomerkez mevcuttur. Bu nokta, sabit yeşil lazerler tarafından belirlenir. Yeşil lazerler, cihazın kalite kontrolünde kullanılır. Hareketli olan kırmızı lazerler, planlamadan öncesinde BT çekilirken konmuş olan işaretlerin üzerine ayarlanır. Gantride lineer hızlandırıcıya ek olarak xenon dedektörler, magnetron, ışın durdurucu (beam stopper) ve diğer elemanlardan oluşmaktadır..Bu elemanlar lineer hızlandırıcıyla birlikte hareket etmektedir (87).



Resim 2.3. Helikal Tomoterapi'nin teknik bileşenleri (87).

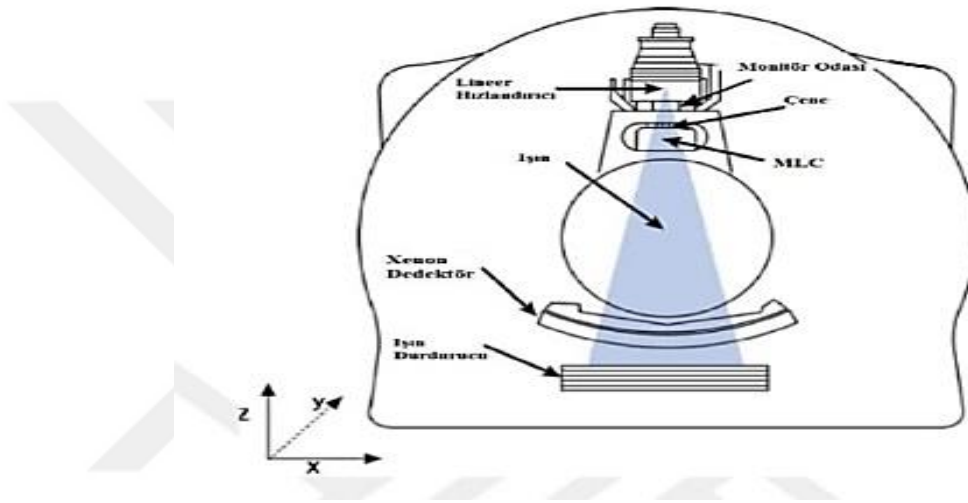
2.10.6. Helikal Tomoterapide Pitch Kavramı

Tomoterapide pitch kavramı önemli olup masanın gantri rotasyonu başına kat ettiği mesafedir. Helikal BT tarayıcılar için pitch aralığı 1 veya 1'den daha büyük iken helikal tomoterapi de bu kavram 1/2 veya daha az olarak ayarlanır. Bunun anlamı masa hareketinin kesit kalınlığına eşit veya büyük olduğu anlamına gelir. Bunun anlamı, her bir voksel ışımının birden çok açıdan yayıldığı anlamına gelir. Pitch 1/2'den azsa, voksel birden çok rotasyondan ışınlanır. Bu, jaw genişliği çözünürlüğünden daha verimli ve daha iyi longitudinal çözünürlük ile sonuçlanır. Bu sonuçlanma ise; daha dar boyutlu hacimlerin kullanılmasına olanak sağlar. Bu şekilde longitudinal yönde hedef büyüklüğü jaw genişliği önemli ölçüde büyük olmayı gerektirir ve bu ışınlama yöntemi daha etkilidir (87, 89).

2.11. Helikal Tomoterapi (Hi-Art TM)

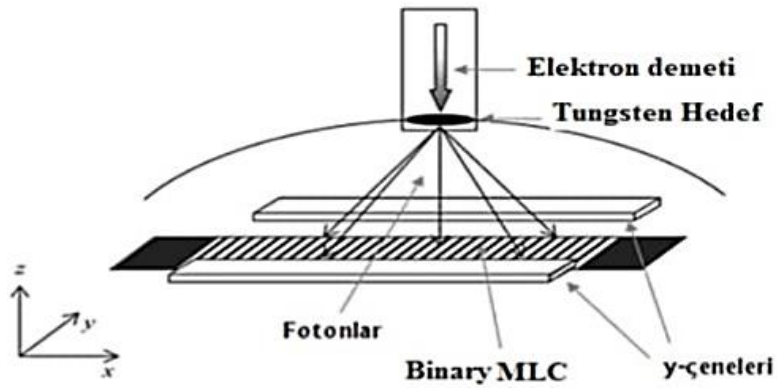
Tomoterapide, lineer hızlandırıcı üzerine monte edilmiş 6 MV foton enerjisi üreten ve onun karşısına yerleştirilmiş her tedavi öncesi CT görüntüsü almaya yarayan bir dizi dedektör sisteminden ve diğer elektronik aletlerden oluşmuştur. Helikal

tomoterapi kısa bir kaynak aks mesefasında (örn.85cm) 360°'lik halka bir gantri dönüşü ve masa hareketine sahiptir. Bu dönüş sayesinde tedaviden hemen önce, tedavi pozisyonunda hacimsel MVCT görüntüleri alınarak hasta pozisyonu ve iç anatomisinin lokalizasyonunun doğrulanması sağlanır. Bu sistemde tedavi ışınının modülasyon sistemi ikili 'binary' kolimatörler tarafından gerçekleştirilir. MVCT 'lerden verilerini elde etmek için lineer hızlandırıcının karşısına 541 adet xenon dedektör yerleştirilmiştir. Xenon dedektörlerin altında odanın zırhlama ihtiyacını azaltmak için ışın durdurucu (beam stopper) kullanılmıştır (81,82,83).



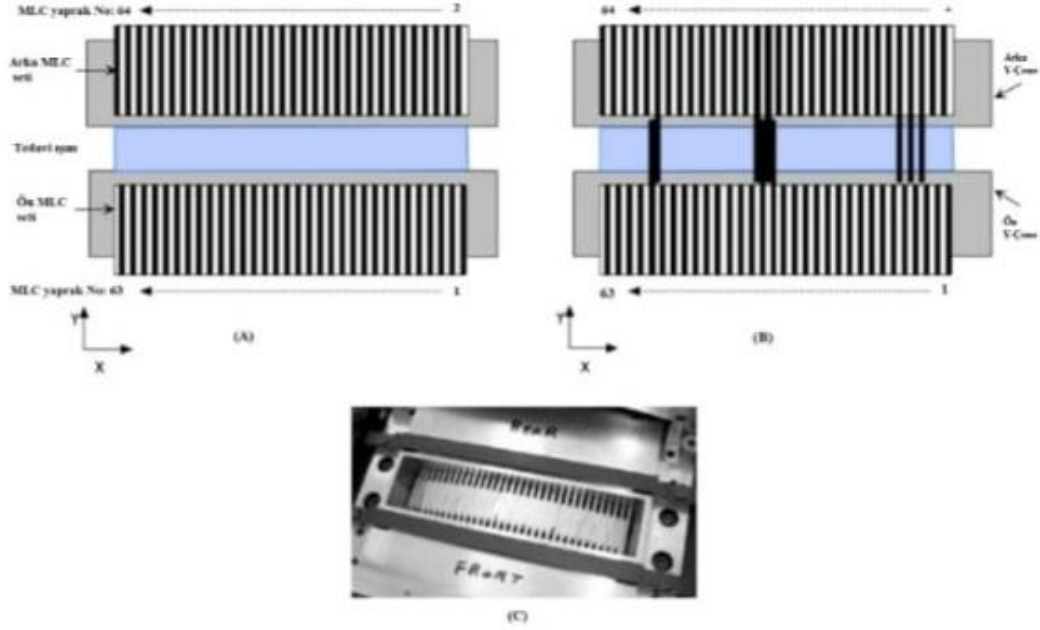
Şekil 2.7. Tomoterapi parçaları (84).

Çene (jaw) açıklığı 1cm, 2,5cm ve 5cm seçilebilmektedir. Çenelerin altında 64 adet ikili (binary) MLC bulunur. Her MLC yaprağı ya tam kapalı ya da tam açık pozisyon da bulunur. Yoğunluk ayarı, yaprağa özgü açılma süresine bağlıdır. İki adet y-çenesi bulunmaktadır.



Şekil 2.8. Tomoterapi tedavi ünitesinde binary kolimatörler ve y-çeneleri (82).

Cihaz da herhangi bir alan genişliğinde yaprakların kapalı konuma gelmesi, tüm yaprakların dilim genişliği boyunca karşı çene altında yaklaşık 20 ms sürede durması ile sağlanır (82).



Şekil 2.9. (a) Yaprakları açık olan MLC, (b) Birkaç tane yaprağı kapalı konumda olan MLC, (c) Yapraklarının tamamı kapalı olan MLC (82).

Cihaz da eş merkezde x-yönündeki her bir yaprağın kalınlığı 0.625 cm dir. Cihazın her rotasyonu 51 bölümden oluşmuş olup ($360^\circ/51=7.06^\circ$), bu bölümler projeksiyon adı verilir. Her projeksiyonda her MLC 'nin kendisine ait açılış süreleri vardır (82).

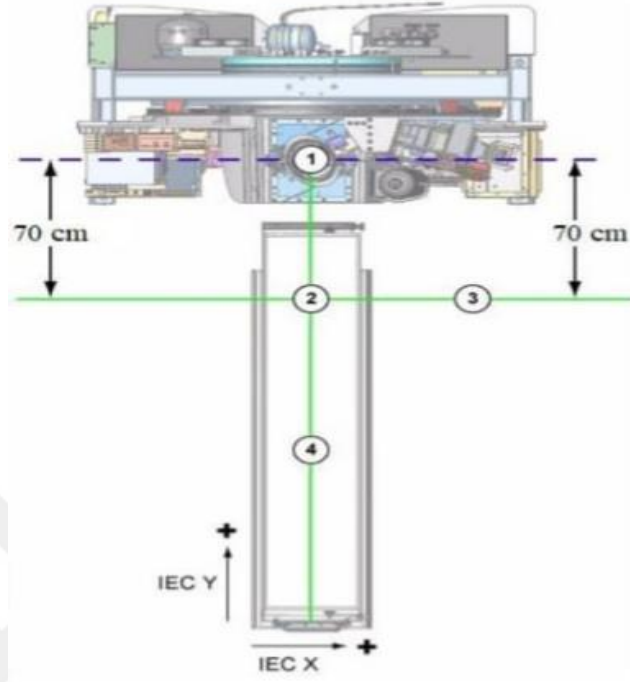
Tedavi odasında bulunan Tomoterapiye ait olan iki adet lazer sistemi mevcuttur. Bunlar; yeşil ve kırmızı olmak üzere ikiye ayrılır.

1.Yeşil lazerler: Bu lazerler sabittirler. Cihazın fizik testleri için kullanılırlar ve iki adet eş merkezi bulunur. Bunlar;

Gantri eşmerkez lazeri: Koronal ve sagittal düzlemde artı göstergiyi yansıtan gantri boşluğunun arkasında duvara monte edilmiştir.

Sanal eşmerkez lazeri: Odanın tavanına monte edilmiş sagittal düzlem üzerinde artı göstergiyi yansıtan lazerdir şekil.2.10'da gösterilmiştir. Sanal eş merkezden tedavi

düzleminin yeri gantriden 70 cm dışarıda bir nokta sanal izosantır olarak tanımlanmıştır.



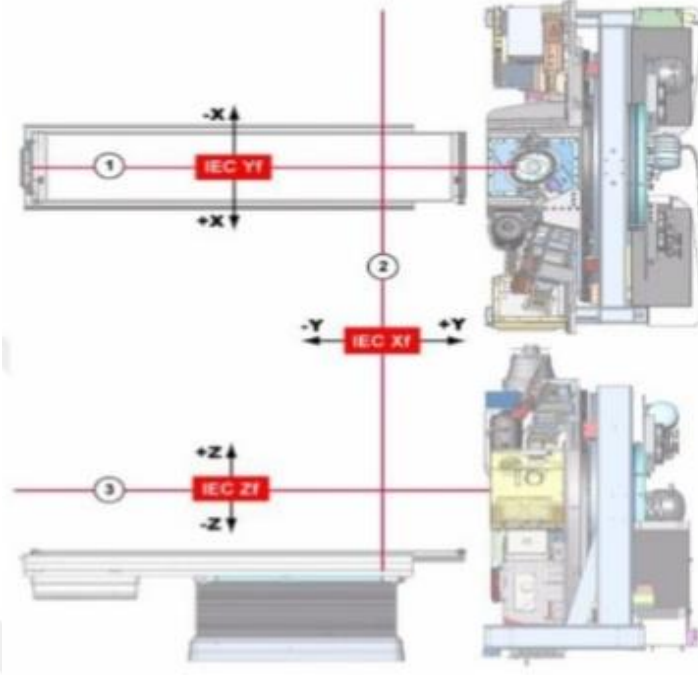
Şekil 2.10. Yeşil lazer sistemi; 1-cihaz eşmerkezini, 2-sanal eşmerkezini, 3-sanal eşmerkez lazerini, 4-gantri eşmerkez lazerini göstermektedir (82).

2. Kırmızı Lazerler: Ray sistemine bağlı olarak hareket eden bir sistemdir. Hastanın tedaviye uygun pozüsyonlamasında kullanılırlar. İki koronal, iki aksiyal ve bir sagittal olmak üzere beş adettir.

Sagittal lazer: Tedavi odasının tavanına monte edilen bu lazer sistemi, sagittal düzlem için kullanılır ve lateral doğrultuda hareket eder.

Transvers lazer: Tedavi odasının yan duvarlarına monte edilmiş yatay olarak hareket edebilen iki adet lazerdir.

Koronal lazer: Bir tedavi odasının yan duvarlarına dikey olarak monte edilen ve dikey olarak hareket ettirilebilen iki adet lazerdir.



Şekil 2.11. Kırmızı lazer sistemi; 1-sagittal lazeri, 2- transvers lazeri, 3-koronal lazeri göstermektedir (82).

2.11.1 Accuray®-Tomotherapy® HTM Tedavi Planlama Sistemi

Helikal Tomoterapi (HT) tedavi planlama sistemi konvolüsyon/süperpozisyon (convolution/superposition, c/s) doz hesaplama algoritmasını kullanmaktadır. c/s algoritması her yapıyı otomatik olarak tanır ve yoğunluğu TPS’de tanımlanan yoğunluk tablosuna göre tanımlar. Bu nedenle, dozlar hesaplanırken bu tanımlama dikkate alınır.

Accuray®-Tomotherapy® HTMtedavi planlama sisteminde tek sayfada beş sekme mevcuttur. İlk sekme çizilmiş anatomiye gösterir. Bu sekme, farklı yapılar oluşturmanıza olanak tanır. Cilt, akciğer ve beyin şekillendirme otomatik olarak yapılabilir. Hedef hacimlerin, hayati organların veya dozların istenen güvenlik limitlerinde değiştirilebileceği bölgelerin yapılarının oluşturulmasını kolaylaştıran araçlar da mevcuttur. Hedef yapılar ve RAO ikinci sekmeye atanır. Anatomik komşuluk, verilecek hedef doz ve RAO’lar için doz sınırlamaları göz önünde bulundurularak önem sırasına göre sıralanır (mesela sol akciğer de bulunan kitleye kalp daha yakın olduğu için önem derecesi sağ akciğere göre daha ön sıralarda seçilir). Hedef yapıların tümü aynı dozu alacaksa yapıların hangisi içerde kalıyorsa onun önem numarası daha küçük seçilmektedir. Kritik organlarda ise üst üste binen yapıların

hangisi daha önemliyse onun önem numarası daha küçük seçilmektedir. Eğer üst üste binme yoksa sıralama kullanıcıya göre değişebilmektedir. Üçüncü sekmede ise, çekilen BT üzerindeki işaretleyicilerin üzerine kırmızı lazer getirilerek hasta set-up hazırlanır. Bu ekranda ayrıca pitch (P), alan genişliği (field width, FW) ve yüklenmiş olan yoğunluk tablosu seçilmektedir. Dördüncü sekmede hedef yapıya reçete edilmek istenen doz, hedef yapının istenilen dozu elde etmek için minimum hacmi, kritik organ toleransı değerleri yer almaktadır. Penaltıları sırasıyla girilir ve optimizasyon başlatılır. Beşinci sekme, planlama sisteminin dört farklı Dose Volume Histogram (DVH) modu hedef hacimleri ve kritik organ dozlarını kolay bir şekilde değerlendirilmesini sağlar ve plan doktorun onayı ile plan cihaza aktarılabilir (82,84,85).

HT tedavi planlaması yapılırken, planlamacı tarafından farklı parametreler girilmektedir. Bu parametreler Alan Genişliği (Field Width-FW), Pitch (P) ve Modülasyon Faktörü (Modulation Factor-MF) dir. FW, makinenin izo merkezindeki tedavi alanının uzunlamasına kalınlığı olarak tanımlanır (85). Cihazın üç FW seçeneği vardır: 1,00 cm, 2,5 cm ve 5 cm. FW ne kadar küçükse, ışınlama süresi o kadar uzun olur. Tedavi planlamasında ışın modifikasyonu yapan bir diğer parametrede pitch faktörüdür. Pitch Faktörü (PF), birim gantri rotasyonuna boylamsal (longitudinal) yöndeki masa yer değiştirme hareketinin, FW 'ye oranı olarak tanımlanır (88). Gantri dönüşleri arasındaki PF değeri 1/2 veya 1/2 'den az olmalıdır. Bu nedenle, doz değişimi olgusu gözlenmez. Cihaz kılavuzu, PF değeri olarak seçilen FW'nin 0,1 katının kullanılmasını önerir. Ancak Kissick ve arkadaşları (89) bu varyasyonları en aza indiren P değerlerini bulmuş ve bu değerleri formüle etmiştir (82). PF formülü $P=0,860/n$ 'dir. MF parametresi, yaprakların maksimum açık kalma süresinin, ortalama açık kalma süresine oranıdır. MF değerini artırmak planlamayı yapan kişiye demetçiklerin ağırlıklarını değiştirebilme imkanı sağlar. MF değerinin artması ile birlikte ÇYK'lerin modülasyonu yani açık kalma süreleri de artacağından tedavi süresi de buna bağlı olarak artacaktır (129,130). MF değeri kullanıcıdan kullanıcıya değişiklik gösterebilmektedir. TPS ilk açıldığında otomatik olarak 2 değeri ile gelir. (82, 85, 86).

2.12. Radyoterapi Teknikleri

2.12.1. Konvansiyonel İki Boyutlu Radyoterapi

1960'lı yıllarda simülatörler ve floroskoplar ile elde edilen görüntülerin kullanıldığı iki boyutlu tedavi yöntemidir. Tedavi alanı hastanın cildine noktasal olarak işaretleniyormuş. İlerleyen zamanlarda ise standart bloklar yardımıyla hastaya özgü oluşturulan bloklarla tedavi alanı daha hedef volümün şekline uygun hale getirilmekteydi. Cihazın ışınlama süresi, alan boyutu, derinliği, % DD'u, cihaz yada kaynak verimine göre elle hesaplanmaktadır. Bu teknikte tedavi planlaması yapıldığı için kullanım alanı kısıtlıydı (90, 91).

2.12.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

Üç boyutlu (3D) konformal tedavi, 1980'lerde BT cihazının keşfiyle başladı. Bu yöntem hasta BT'sinin aksiyel görüntüsü üzerinde iki boyutlu bağımsız kesitler ile hedef hacmi planlayan ve oluşturan bir tedavi yöntemidir. Hedef hacimler ve RAO, tedavi öncesi aksiyel görüntülerden oluşturulan 3 boyutlu görüntüler kullanılarak belirlenir. En uygun terapötik dozu belirlemek için ICRU (Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüleri Komisyonu) raporları kullanılır. Günümüzde eksternal radyoterapi için ICRU50 ve ICRU62 raporlarının kullanılması önerilmektedir (90,92,93,94,95). Raporlara göre hacim tanımlamaları şu şekildedir;

Gros tümör hacim (GTV=Gross Tumor Volume): Sınırları görüntüleme ve muayene bulguları ile belirlenen tümör hacmidir. Genişliği ve yüksekliği, BT ve MR gibi görüntüleme yöntem ve fizik muayene bulgularına göre belirlenir.

Klinik hedef hacim (CTV= Clinical Target Volume): Malign tümör uzanım riski bulunan dokuları içeren hedef hacimdir.

Planlanan hedef hacim (PTV): Tedavi planlamasında kullanılan, set-up hataları ve organa bağlı hareket marjlarının hepsini içeren alandır. Uygun ışın yerleşimini belirlemek için kullanılır.

Tedavi hacmi (TV): Tanımlanan tedavi dozunu alan hacim olarak adlandırılır. Tedavinin amacı tanımlanan dozu alan hacim ile planlanan hedef hacmin aynı olmasıdır.

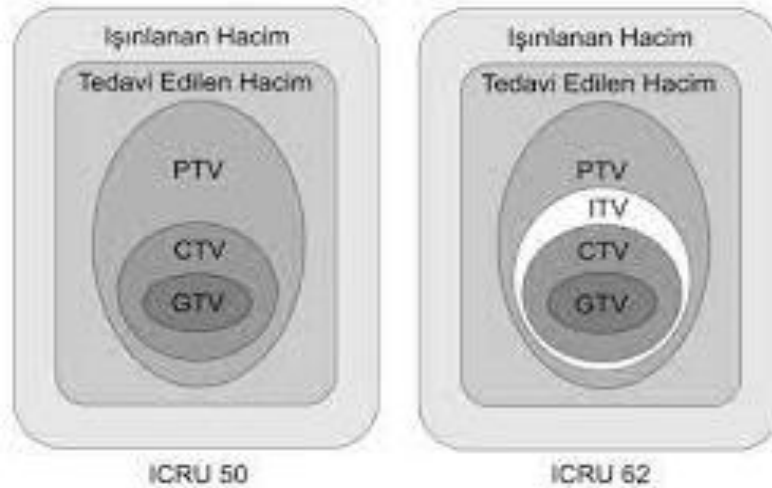
Işınlanan hacim (IV): Normal doku toleransına göre önemli ölçüde doz alması hedeflenen hacmidir.

Riskli Altındaki Organlar RAO (Organ at Risk=OAR): Tedavi alanı içinde kalarak tedavi planlamasını ve dozu etkileyen önemli derecede radyasyon hassasiyeti olan normal dokulardır.

Maksimum Doz: PTV'deki en yüksek doz. Minimum çapı 15 mm'yi aşarsa bir hacim klinik olarak anlamlı kabul edilir; ancak küçük bir organda (örneğin göz, optik sinir, gırtlak) meydana gelirse, 15 mm'den küçük bir boyut dikkate alınmalıdır.

Minimum Doz: PTV'deki en düşük doz. Maksimum Dozun aksine, hacim önerilmez.

Sıcak Noktalar (Hot Spots): Belirtilen PTV dozunun % 100'ünden daha büyük doz alan PTV dışındaki hacim. Genel olarak, yalnızca minimum çap 15 mm'yi aşarsa önemli kabul edilir; Ancak, küçük bir organda (örneğin göz, optik sinir, gırtlak) meydana gelirse, 15 mm'den küçük bir boyut dikkate alınmalıdır. (Şekil.2.7) (96,97).



Şekil 2.12. Radyoterapide kullanılan hacimler (90, 92, 93, 94, 95).

2.12.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)

Bilgisayar teknolojisindeki son gelişmeler, görüntüleme ve radyasyon tedavisinde büyük yankı yaratmıştır (98). 3B-KRT kullanılan ışın yoğunluğu sabit iken, YART de kullanılan ışının yoğunluğu, tümör ve RAO koşullarına bağlı olarak daha uygun bir doz dağılımı sağlar. Bu işlem için lineer hızlandırıcıların gantrisine takılan bilgisayar kontrollü MLC'ler ve Tedavi Planlama Sistemlerinin (TPS) algoritmaları kullanılmaktadır. Optimizasyon algoritmaları kullanılarak en uygun doz dağılımı bulunmaya çalışılır. YART, bir kolimatöre monte edilmiş 50 ila 120 arasında değişen MLC levhaları kullanılarak gerçekleştirilir. Bu levhalar, çubuklara paralel yönde daha kalındır, ancak genişlikleri 5 ila 10 mm arasında değişmektedir (99).

YART, tümöre verilen dozu arttırırken, kompleks ya da konkav şekle sahip tedavi alanlarında hedefi daha iyi kapsayarak, ışınlanan tedavi alanı içerisindeki normal dokuları daha iyi koruyabilir. YART tekniği uygulayabilmek için kullanılan lineer hızlandırıcıların belli donanım ve yazılımlara sahip olması gerekmektedir. (100, 101, 102, 103, 104, 105, 106). YART alanları oluşturmak için iki farklı teknik kullanılır. Bu teknikler, "Step&Shoot" ve dinamik YART teknikleri uygulanmaktadır. "Step&Shoot" tekniğinde; gantri ışınlanacak açılarda sabit dururken yapraklar birden çok üst üste gelen alanların ışınlanması sırasında açılıp kapanmaktadır. Yapraklar yer değiştirirken ışınlama kesilmektedir. Dinamik teknikte ise ışınlama sırasında ÇYK'ler hareket ederek yoğunluk ayarı yapılır. Işınlama yaparken ÇYK hareket halindedir (109).

2.12.4. Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy=VMAT) Tekniği

Volümetrik ayarlı ark terapi tekniğinde, her yoğunluk seviyesi için birden çok ark kullanılır ve her ark birden çok MLC segmenti içerir. MLC segmentleri, gantri döngüsü sırasında dinamik olarak hareket eder (106, 107, 108). VMAT'ı YART'tan farklı kılan durum, ışınlama esnasında gantrinin hasta eksenine etrafında döngüsel bir hareket ile dönmesidir. VMAT'ın YART'a göre en önemli avantajları, tedavinin çok daha kısa sürede tamamlanabilmesi, tedavi hızına bağlı olarak hasta hareketinin en aza indirilmesi ve tedavi doğruluğunun artmasıdır. VMAT, dozu modüle ederken üç değişken kullanır. Bunlar; MLC yapısı, gantri hızı ve doz hızıdır. VMAT ilk olarak

Yu tarafından 1995 yılında, intensity- 14Modülasyon Ark Terapisinin (IMAT) bir modalitesi olarak tanıtıldı. IMAT'ta doz ve gantri hızı sabit tutulur ve hasta bunların etrafında hareket eder. IMAT'ın açısall bir doz hızı değışkeni olmadığından, iyi bir doz dağılımı elde etmek için çoklu ark planları gereklidir. Bu durumda, yoğunluk seviyelerinin sayısı, portal arklarının sayısına eşittir ve daha iyi doz seviyesi çözünürlüğü için arkların sayısı arttırılmalıdır. Gerekenden daha fazla tedavi süresi gerektirir. VMAT, doz hızının gantril hızı ve gantri hareketi ile değışebildiğı IMAT'ın bir evrimidir. VMAT tedavisinin süresi IMRT tedavisine göre %75-80 daha kısadır (108, 107, 110, 111, 112).

Tedavi sürelerindeki bu düşüş, hasta konforu ve sayısındaki artışla birlikte daha dikkatli bir şekilde görüntü kılavuzluğunda tedavilerin yapılmasını gerektirmektedir. VMAT sağladığı diğer bir fayda, geliştirilmiş MU verimliliğidir (113). Bu şekilde verilen doz hastaya daha az MU ile verilebilir. Hedef hacmin iyi bir şekilde kapsanması, gösterilen iki avantaj sayesinde, genellikle kritik organ dozlarının YART 'den daha iyi korunmasını sağlar. VMAT'ın en dikkate değer dezavantajı, YART'ye kıyasla daha uzun optimizasyon süresidir. Bu eksiklik teknolojinin gelişmesiyle azalmış, ancak tamamen ortadan kalkmamıştır (114, 115).

2.12.5. Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (IGRT)

IGRT, tedavinin doğruluğı ve hasasiyeti için radyasyon tedavisi sırasında görüntüleri kullanır. IGRT, özellikle tümöral hareketin öngörüldüğü akciğer gibi organlarda önem kazanmış modern bir RT tekniğidir. Birçok radyoterapi cihazı, artık tümörlerin tedavi öncesinde ve sırasında görüntülenmesine olanak sağlayarak tasarlanmıştır. Görüntüler simülasyon sırasında elde edilen görüntülerle karşılaştırarak, hasta konumu ve ışın demeti hassas bir şekilde tümöre hedeflemek için ayarlanabilir. Böylece hasta bu sayede tedavi sırasında da görüntülenebilmekte ve ışınlanan bölgedeki hataların önüne geçilebilmektedir (116, 117).

2.13. Radyoterapide İmmobilizasyon ve Set-up

Hastaların pozisyonlarını rahatlıkla koruyabilecekleri şekilde simülasyon yapılması önemlidir. Hastalar, tümörün anatomik yerleşimine göre farklı aparat (T-board, meme board'u, maske vb) ve pozisyonlarda simüle edilmektedir. Ayrıca hasta

hareketlerini daha çok azaltmak için ek immobilizasyon (sabitleyici) araçlar da kullanılabilir (vakumlu yatak, alpha cradle) (120).

2.14. Akciğer Kanseri Radyoterapisine Bağlı Yan Etkiler

2.14.1. Akut Yan Etkiler

Yan etkiler, ilk 6 ayda meydana gelmektedir. Genellikle ışınlanmış organ veya dokularda RT uygulaması sırasında veya tedavinin kesilmesinden sonraki kısa bir süre içinde meydana gelen hücre yenilenmesi kaybı, ödem ve hiperemi gibi değişimlere bağlı izlenen etkilerdir. Akut yan etkiler genellikle destekleyici bakım ile azaltılabilir. Ağır vakalarda radyasyon tedavisi kesilmelidir (128).

2.14.2. Kronik Yan Etkiler

12 ay sonra ortaya çıkan değişikliklerdir. Karsinogenez, genetik mutasyon ve kromozom anormallikleri ortaya çıkar. Geç sekeller; pulmoner fibroz ve pnömoni (semptomatik ve radyografik), kardiyak sekeller (perikardiyal effüzyon, kardiomyopati, konstrüktif perikardit), özefagus darlığı, brakiyal pleksopati ve spinal kord miyelopatisini içermektedir. Torasik radyasyonun en korkulan yan etkilerinden biri olan radyasyon miyelitinin sıklığı, radyasyon tedavisi tekniklerinin gelişmesiyle azalmıştır(128).

2.15. Tedavi Planlama Sistemleri (TPS)

Radyasyon tedavisinin en önemli aşamalarından biridir ve klinisyenlerin hasta tedavi verilerini analiz etmek için bilgisayar sistemlerini kullandığı yerdir. Hastanın görüntüleme sisteminden alınan veri setinde tümör ve sağlıklı doku tanımlandıktan sonra bu veriler TPS'ye yüklenir. Enerji, radyasyon türü ve kaynak ile cilt arasındaki mesafe gibi özelliklerin yüklendiği bir sistemdir. TPS'de tümörü en iyi şekilde ışınlarken, kritik organ doz alımlarını düşük seviyede tutmak için gerekli olan doz hesaplama sistemidir. Klinisyenler, bu sistem üzerinde yapılan planlama da hasta anatomik kesitleri üzerinde doz dağılımlarının gösterimi (DVH) sayesinde değerlendirmelerini gerçekleştirirler (80, 118).

Tedavi planlama sistemlerinde ileri (forward) ve ters (inverse) planlama sistemi olarak iki planlama tekniği bulundurmaktadır.

2.15.1. İleri Planlama

Tedavi planlayıcılarının, tedavi planlamasının istenen sonucunu elde etmek için tedavi alanlarının sayısını, şeklini ve ağırlığını ve doz değiştirme araçlarını (wedge, bolus) kullanarak elde etmeye çalıştıkları bir tekniktir. Bu teknikte en iyi tedavi planlama çıktılarını elde etmek için planlayıcı bu parametreleri düzenledikten sonra radyasyon dozunu hesaplatır. Tedavi planlayıcılar, en etkili tedavi planına ulaşana kadar deneme yanılma yöntemini kullanırlar (80, 119).

2.15.2. Ters Planlama

İlk ışın şeklini tasarladıktan sonra, tedavi planlayıcı tüm kritik organlar için hedef hacmi ve gerekli doz ve hacim sınır koşullarını TPS (tedavi planlama sistemi) optimizasyon algoritmasına girilir. TPS optimizasyon algoritmasından sonra her ışın alanını birçok küçük ışın demetine böler ve verilen doz hacmi hedefi için 3B doz dağılımı optimal olana kadar ışın yoğunluğunu yinelemeli olarak değiştirir. Optimum ışın yoğunluğu ve doz dağılımı belirlendikten sonra, TPS bu doz dağılımını sağlayan ÇYK yaprak sırası hareketlerine dayalı olarak dozu hesaplar (119).

2.16. Doz Hesaplama Algoritmaları

Radyoterapide ışın tedavisi uygulanması sırasında göz önünde bulundurulması gereken en önemli faktör, hedef hacme istenilen doz değerini verebilmek ve bu sırada çevre normal dokuların aldığı dozu maksimum düzeyde kısıtlamaktır. Planlanan doz dağılımı ile fiilen uygulanan doz dağılımı arasındaki fark, ya hedef hacim dozunun yeterli olmadığı ya da çevredeki sağlıklı normal dokunun gereksiz yere ışımlandığı anlamına gelir. Bu nedenle, radyoterapinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için modern radyasyon planlama sistemlerinde doz hesaplama algoritmalarının doğruluğu sağlanmalıdır. Dozun doğruluğundan emin olabilmek için ise tedavi cihazının çeşitli parametreler ile karakterize edilmiş ışın demetleri tedavi planlama sistemlerinde kullanılan algoritmalar ile en doğru şekilde modelleme yapması gerekir. Bu sürecin

tamamına tedavi planlaması ya da doz planlaması adı verilir. Radyasyon dozu, birim kütle başına doku veya ortam tarafından emilen toplam radyasyon enerjisi olarak tanımlanır. Doz hesaplama adımı böylece madde veya doku ile fiziksel olarak etkileşime giren ışık huzmesinin ortamı tarafından emilen enerjiyi hesaplar. Gerçek doz değerleri, ışın partikül etkileşimlerinden saçılma veya sızıntı nedeniyle doku veya ortamdaki herhangi bir noktada farklılık gösterebilir. İyi bir doz hesaplama algoritması, bu aşamada ışın-doku etkileşimindeki tüm fiziksel süreçleri doğru bir şekilde hesaplamakla kalmamalı, aynı zamanda klinik kullanım için hızlı hesaplamalar yapmalıdır. Bu nedenle, bir hesaplama algoritmasının sahip olması gereken iki temel özellik; doğruluk ve hızdır. Hesaplanan doz ile hastaya uygulanan doz arasındaki fark normal doku için $\pm\%3$ 'ten, akciğer dokusu gibi heterojen yapılar için $\pm\%5$ 'ten az olmalıdır.

Temelde algoritmalar üçe ayrılmaktadır. Bunlar; Düzeltme–Ölçüm tabanlı algoritmalar, Model tabanlı algoritmalar ve Monte Carlo (MC) tabanlı algoritmalar. Monte Carlo tabanlı algoritmanın gerçeğe en yakın doz hesabı yaptığı kabul edilmektedir. (38, 39, 40).

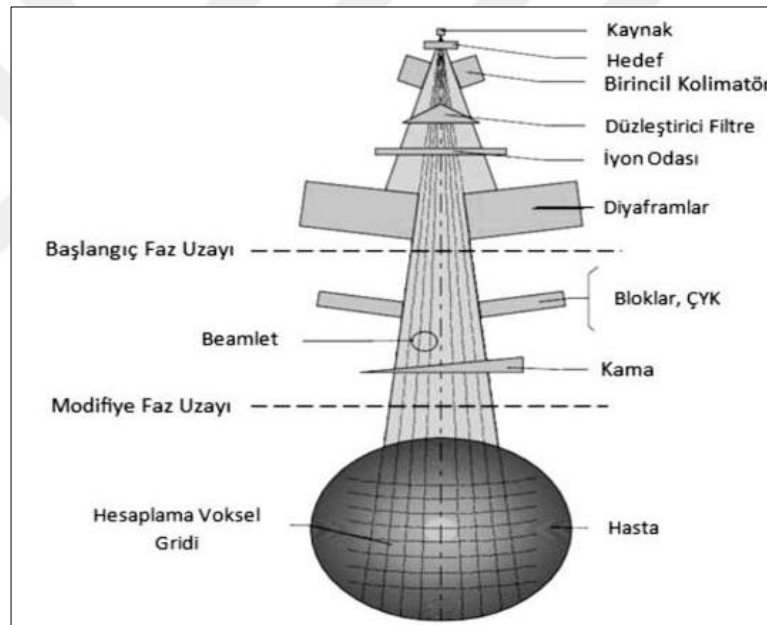
Bu tez çalışması Ecliptedavi planlama sistemi üzerinde gerçekleştirilmiş olup; model tabanlı, Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) doz hesaplama algoritmasına sahiptir.

2.16.1. Anizotropik Analitik Algoritma (AAA)

AAA, Eclipse (Varian Medikal Sistemleri) tedavi planlama sisteminde foton ışınlarının doz dağılımını hesaplarında kullanılmaktadır. Özellikle tek tip olmayan ayarların doz hesaplamalarında kullanıldığı gibi, foton demetleri için karmaşık doku heterojenitelere sahip olan bölgelerde de hızlı ve doğru doz hesaplaması sağlar (78,79).

AAA doz hesaplama modeli birincil fotonlar, saçılan odak dışı fotonlar ve ışın düzenleyici aygıtlardan saçılan elektronlar için ayrı modellerden oluşan bir 3 boyutlu KD ve EÜ algoritmasıdır. Doku heterojeniteleri 3 boyutlu komşulukta 16 lateral doğrultudaki foton saçılma kernellerini kullanarak anizotropik olarak hesaba katılır. Son doz dağılımı foton ve elektron evrişimlerinden gelen katkıların üst üste bindirilmesiyle oluşturulu (79).

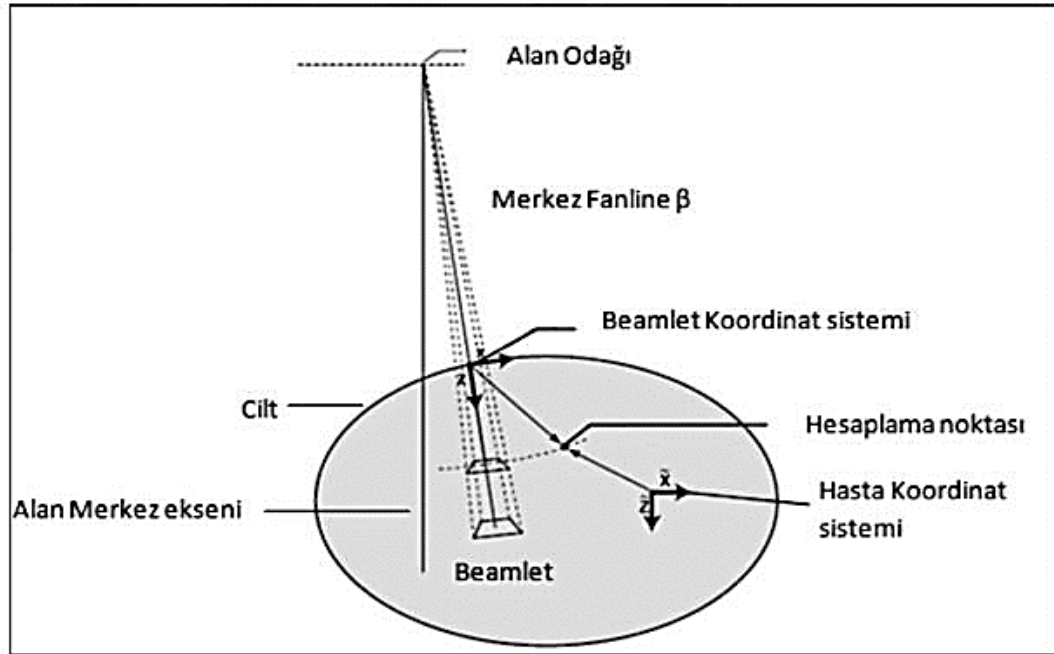
The diagram illustrates the components of a linear accelerator (linac) used for cancer treatment. A particle beam originates from a **Kaynak** (Source) at the top, passes through a **Hedef** (Target), and is then directed by a **Birincil Kolimatör** (Primary Collimator). The beam then passes through a **Düzleştirici Filtre** (Flattening Filter) and an **İyon Odası** (Ion Chamber). The beam is then directed by **Diyaframlar** (Diaphragms) and finally reaches the **Bloklar, CYK** (Blocks, CYK) at the bottom. A dashed line indicates the **Başlangıç Faz Uzaı** (Start Phase Space).



Elektron kontamine kaynak, lineer hızlandırıcı kafası ve havadaki compton saçılmasından kaynaklanan elektronları modeller (78,80,81)

2.16.3. Doz Hesaplama Modülü

Hacimsel doz dağılımının hesaplanması için küçük küçük ışınların bölünmesine verilen ad beamlet'dir. Şekil 2.13'te tek bir beamlet için koordinatların geometrik tanımlarını gösterir. Koordinatlar, hasta koordinat sistemi ve ışın demeti koordinat sistemi olmak üzere iki kısma ayrılır. Hastanın vücut hacmi de bu ışınıklar boyunca bir 3D hesaplamalı voksel matrisine bölünür. Şekil2.14'te bu voksellerin boyutları, seçilen hesaplama tarafından belirlenmesi şematize edilmiştir (80).



Şekil 2.14. Hasta koordinat sistemi ve ışın demeti koordinat sistemindeki koordinatlar (80).

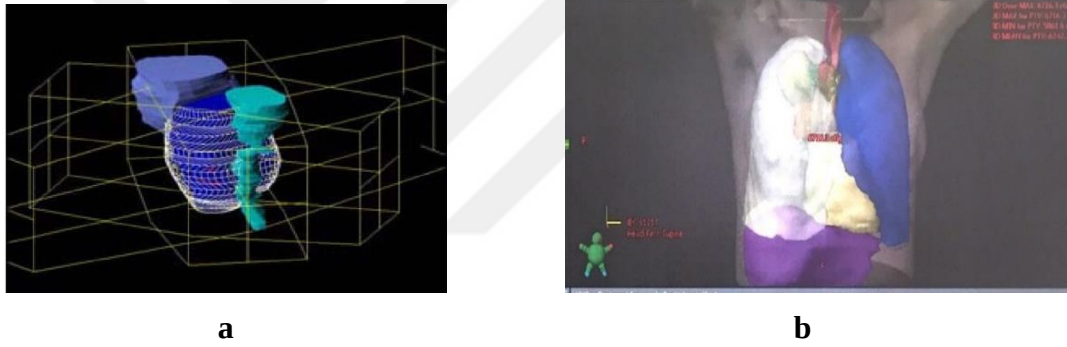
2.17. Tedavi Planı Değerlendirme Parametreleri

Radyoterapi planında, hedef hacim, RAO doz-hacim ilişkisini değerlendirmek ve ideal planı elde etmek için tedavi planının kalitesini belirlemede kullanılan parametreler vardır. Klinisyenler bu parametreleri kullanarak hastalara uygulanacak tedavi planlarını karşılaştırabilir ve ideal plana ulaşabilirler. Medikal fizikçi tarafından oluşturulan tedavi planı, radyasyon onkoloğu tarafından değerlendirilecektir. Bu

parametreler, en optimal planı(en düşük normal doku komplikasyonları ve en yüksek tümör kontrolü) sağlayan tedavi planını seçmek için kullanılır (70).Bunlar;

2.17.1. İzodoz Dağılımı Gösterimi

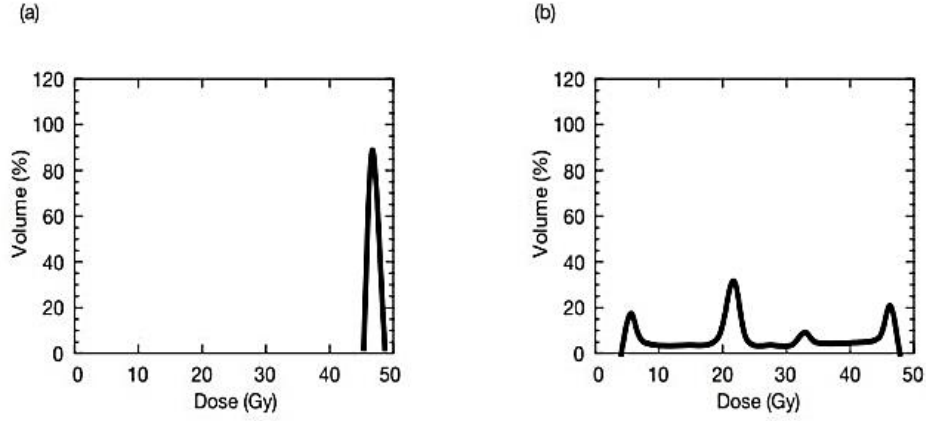
Hastanın anatomik görüntülerinde doz noktalarından geçen çizgilerin birleşiminden elde edilen doz dağılım çizgileri, hastanın kesitleri boyunca iki boyutlu düzlemde (koroner, sagittal ve aksel) gösterimidir. TPS sistemi absorbe edilen dozu (%) ve hasta doz dağılımını gösterir veya bir 3D görüntüleme penceresi aracılığıyla kullanıcı doz dağılımını görüntüler. Bu araç, planlayıcıların radyasyonun hedef hacmi ne kadar kapsadığını veya hedefin tedavi dozu almamış kesitleri olup olmadığını gözlemlmelerini sağlar. Bu doz dağılım göstergeleri, doz ve hedef/kritik organlar arasındaki doz-hacim ilişkisi için nicel değerler sağlamaz (10,70).



Şekil 2.15. Doz dağılımının üç boyutlu gösterimi; a)Beyaz noktalı doz çizgisi, hedef hacim sargısı ve diğer hayati organlar arasındaki ilişkiyi gösterir. b)Akciğer kanseri hastasının üç boyutlu doz dağılımını gösterir.

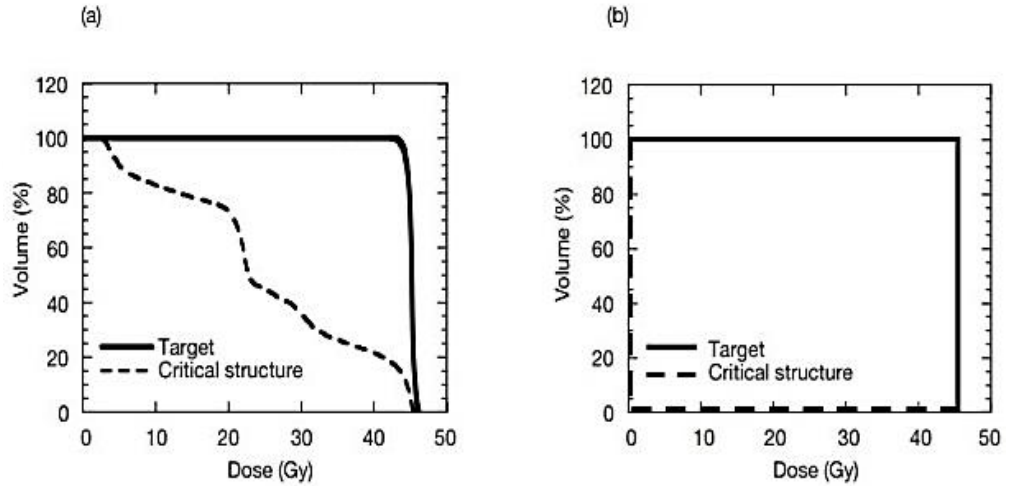
2.17.2. Doz Volüm Histogramları (DVH)

DVH, konformal planın analiz edilmesi için gereken dozimetrik bilgilerin daha kolay anlaşılır bir formatta sunabilmesini sağlar. Yaygın olarak kullanılan diferansiyel (dDVH) ve kümülatif (cDVH) olmak üzere iki türdür. Diferansiyel DVH belirli bir dozu alan fraksiyonel hacmi gösterirken, kümülatif DVH integral bir form olup belirli bir dozu veya daha fazlasını alan fraksiyonel hacmi gösterir (10, 70).



Şekil 2.16. Diferansiyel DVH gösterimi, a) Hedef hacim için b) Kritik organlar için (70).

Hedef hacim için ideal diferansiyel DVH, hacmin %100'ünün reçete edilen dozu aldığını gösteren tek bir sütun olurken kritik organlar için organın farklı bölümlerinin farklı dozlar aldığını gösteren birkaç tepe noktasını içerir (70).



Şekil 2.17. Kümülatif DVH gösterimi, a) Uygulama sırasında elde edilen b) İdeal olması gereken kümülatif DVH gösterimi (70).

Kümülatif DVH'ler en yaygın kullanılan grafiklerdir. Kümülatif DVH 0 gray (Gy) alan hacim %100 olarak gösterilir. İlk doz aralığını örneklemek gerekirse; 0-5 Gy doz alan hacim total hacimden çıkarılarak bu hacim total hacmin yüzdesi olarak gösterilir. Eğrinin her noktasında, verilen doza eşit veya daha büyük bir doz alan hacim görüntülenir. Şekil 2.17'de ideal kümülatif DVH ile dozlama sırasında DVH'yi gösterir (9, 70).

2.17.3. Doz İstatistikleri

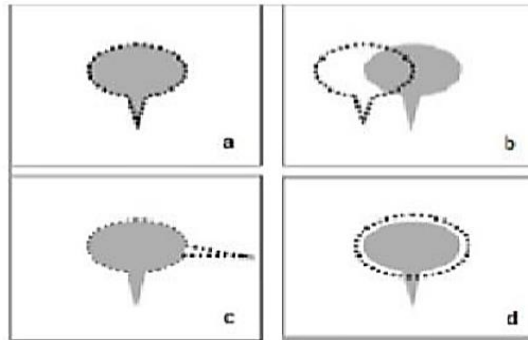
Doz istatistikleri, hedef veya kritik organ hacminin belirli bir hacim fraksiyonundan alınan maksimum, minimum veya dozun sayısal verilerini göstermektedir. Örneğin; $D_v\%$: v% hacminin aldığı doz ($D_{2\%}$ kritik hacmin %2'nin aldığı doz gibi) V_{xD} : D dozunun absorbe edildiği hacmin yüzdesidir (70).

2.17.4. Konformite İndeksi (Conformity Index=CI)

Kesitsel izodoz dağılımlarının ve doz-hacim histogramlarının bir uzantısı olarak geliştirilen, bir tedavi için oluşturulan referans doz çizgisinin bir hedef hacmi ne kadar iyi kapsadığının bir ölçüsü olarak tanımlanabilir. Konformite indeksi aynı hastalara yapılan iki tedavi planı arasındaki karşılaştırmada ya da farklı tedavi planı tekniklerinin karşılaştırılmasında kullanışlı bir parametredir. Bu nedenle CI'e ait birçok tanımlama yapılmıştır. RC çalışmalarında da kullanılan ve tavsiye edilen en son kavram Ian Paddick tarafından tanımlanan izodozu alan hedef hacim (PITV)'den yola çıkılarak elde edilen CI tanımıdır. Paddick geometrik ve matematik kavramları kullanarak CI tanımını oluşturmuştur (132,133). Tedavi uygunluğunun değerlendirilmesinde Shaw ve ekibi PITV oranını önermişlerdir. Shaw ve ekibinin CI hesaplamak için önerdikleri formül 2.1'de verilmiştir (132,134,135,136).

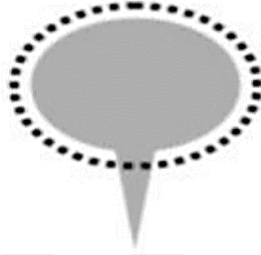
$$CI_{RTOG} = PITV = \frac{PIV}{TV} \quad (2.1)$$

Formülde, PIV: tanımlanan izodoz hacmini, TV ise tümör hacmini ifade eder. Önerilen bu oran pratikte doğru ifadeye sahipken , teorik olarak incelendiğinde birtakım kusurlara sahiptir.



Şekil 2.18. RTOG CI için oranın 1 olduğu dört olasılık durumu (132).

Kesikli siyah çizgi ile gösterilen hacmi tanımlanan doz hacmini (PIV), gri ise hedef hacmi göstermektedir ve hacimlerin hepsi eşittir. Hacimler formül 2.1’de hesaplandığında sonuç her dört olasılıkta da 1’e eşit olmaktadır. Bu durum teorik olarak doğru olsa bile pratikte istediğimiz sonucu doğrulamamaktadır. Hacimleri İki farklı planlama teknikleri açısından düşünüldüğünde hangisinin kabul edileceği çelişki yaratacaktır.



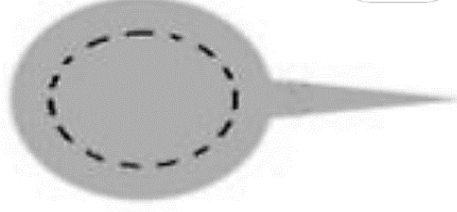
Şekil 2.19. Tanımlanan doz hacmi tarafından sarılan hedef hacim $TV \cap PIV(132)$.

Uygun CI değerini elde etmek için tedavi hacminin, planan izodoz hacmini yeterli oranda sarmış olması gerekir. Bunu ifade etmek için TV_{PIV} parametresi tanımlanmalıdır. Bu durumda yeni oranımız SALT-Lomax tarafından formül 2.2’de belirtilmiştir (137).

$$CI' = \frac{TV_{PIV}}{TV} \quad (2.2)$$

Yeni formül PIV’nin TV’den küçük veya eşit olduğu durum için geçerlidir. PIV’nin TV’den büyük olduğu durumlarda bir durumunu her zaman sağlayacağı için plan karşılaştırılması doğru olmayacaktır. CI’ni hedef dışında sağlıklı doku açısından düşünüldüğünde RTOG ve SALT grubunun tanımladığı CI’’ tanımın kusurlarını düzeltmek için Lomax ve Scheib tarafından aşağıdaki formül ile CI’’ oluşturulmuştur(138).

$$CI'' = \frac{TV_{PIV}}{PIV} \quad (2.3)$$



Şekil 2.20. Tanımlanan izodoz hacminin tümör hacminden küçük olduğu durum (132).

Tanımlanan izodoz hacminin tümör hacminden küçük olduğu durum olabilir. Bu durumda CI, CI' ve CI'' formüllerinin bir anlamı kalmıyacaktır. Hedef hacim ve normal doku değerlendirilmesi dikkate alınarak CI' ve CI'' formülleri birleştirilerek yeni bir CI formüllü oluşturulmuştur. Paddick tarafından oluşturulan yeni formül kendi içinde çözüme kavuşmuştur(132,133,139,140).

$$CI_{\text{Paddick}} = \frac{TV_{\text{PIV}}}{PIV} \times \frac{TV_{\text{PIV}}}{TV} \quad (2.4)$$

$$CI_{\text{Paddick}} = \frac{TV_{\text{PIV}}^2}{PIV \times TV} \quad (2.5)$$

2.17.5. Homojenite İndeksi (HI)

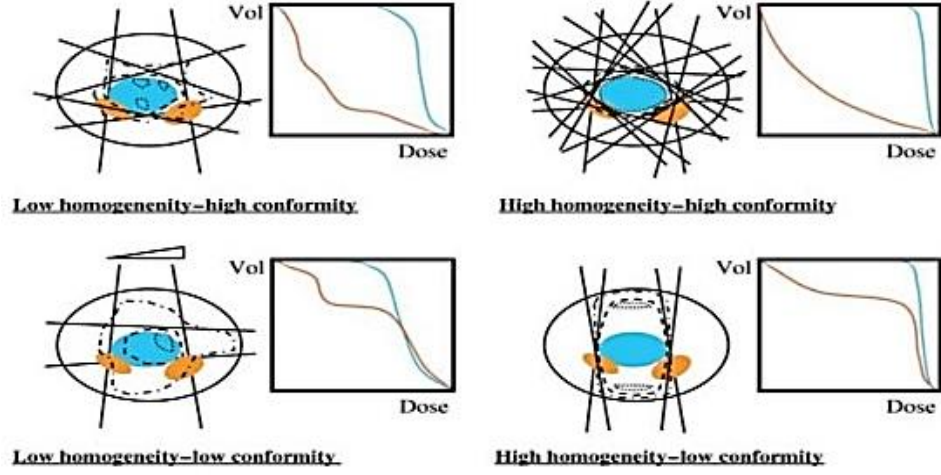
Hedef hacminin tanımlanan doz ile homojen olarak kapsanması, PTV içinde tedavi etkinliğini negatif etkileyecek soğuk noktaların değerlendirilmesi planı klinik etkinliği ile doğrudan ilgilidir. Radyasyon dozunun hedef hacim bölgesinde homojen dağıldığının bir ölçüsü olarak tanımlanabilir. Konveksiyonel planlarda PTV içerisindeki homojenitenin ölçüsü olan 'Homojenite İndeks' (HI) değeri PTV hacmi içindeki maksimum doz değerinin (D_{max}) tanımlanan doz değerine (D_p) oranı olarak ifade edilir. Homojenite indeks hesaplanması farklı ifadeler kullanılmış olsada IMRT, VMAT, SRS, SBRT gibi uygulamalarında en sık kullanılan formül ICRU 83 raporunda tanımlanır. Bu formül;

$$HI = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}}$$

$D_{\%2}$: PTV hacminin %2'sinin aldığı doz,

$D_{\%98}$: PTV hacminin %98'nin aldığı doz,

$D_{50\%}$: PTV hacminin %50'sinin aldığı doz olarak tanımlanır. İdeal HI değeri sıfıra en yakın olandır (36).



Şekil 2.21. DVH grafikleriyle düşük kaliteli ve yüksek kaliteli tedavi planları için doz tekdüzeliği ve doz uyumu örnekleri. Mavi çizgiler hedef organları, turuncu çizgiler ise kritik organları göstermektedir (36).

2.17.6. Gradient Index (GI)

Daha önce plan kalitesini CI ile açıklayan Paddick ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada radyocerrahi uygulamalarında plan kalitesini sadece CI değerine bakarak değerlendirmenin yetersiz olacağını, hedef hacmin hemen bitimindeki doz düşüşünün ve düşük doz içinde kalan sağlıklı doku hacminin de belirlenmesi gerektiğini, özellikle düzensiz konturlu ve kritik organlara çok yakın hedef hacimlerin radyocerrahi tedavisinde ile yüksek CI değerli planlar yapılırken keskin doz düşüşünde plan kalitesinin bir ölçüsü olarak değerlendirilmesinin gerekli olduğunu vurgulamışlardır (36). GI reçete edilen izodozun yarısının hacminin yine reçete edilen izodoz hacmine oranından hesaplanır. Formül aşağıda verilmiştir.

$$GI = \frac{PTV_{\%50}}{PTV_{\%100}}$$

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

Çalışmamız Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 01.01.2022-01.04.2022 tarihleri arasında lokal ileri akciğer kanseri nedeniyle definitif kemoradyoterapi uygulanmış ve tedavisi tamamlanmış 15 hastanın plan ve tomografi verileri kullanılmıştır. Verilerin elde edilmesinde hasta dosyaları ve planlamada kullanılan elektronik sistem bilgileri kullanılmış olup bu hastalara ayrı ayrı sanal planlama yapılmıştır. İki farklı planlama sistemi üzerinden (Eclipse ve Accuray®-Tomotherapy® H™) hastalık evresi, lateralizasyonu (sağ-sol), karinaya göre yerleşimi (üst-alt), hedef hacimlerin coverage bilgileri ve kritik organların doz bilgilerine bakılmıştır.

3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Bu çalışmada kullanılan cihazlar aşağıda belirtilmiştir.

1. General Electric (GE) Discovery 4D CT-simülatör
2. Varian TrueBeam STx-HD Cihazı
3. Varian Eclipse™ Tedavi Planlama Sistemi (TPS)
4. Tomoterapi Hi-Art Cihazı
5. Accuray®-Tomotherapy® H™ Tedavi Planlama Sistemi (TPS)

3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntemler

Çalışmada Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde tedavisini tamamlamış lokal ileri akciğer kanseri tanılı (KHDAK) onbeş hastanın bilgisayar tomografi görüntüleri ve oluşturulan konturları kullanılarak her bir hastaya VMAT ve Hel-YART(Hel-IMRT) teknikleri ile klinik protokollere uygun olarak yeniden tedavi planları yapılmıştır. Tedavi planlama sistemine tanımlanan her hasta için VMAT tekniği planlaması için Eclipse™ planlama sisteminde (Hel-YART) tekniğinin planlaması ise Accuray®-Tomotherapy® H™ planlanlama sisteminde planları oluşturulmuştur.

Tomoterapi planlanırken, hedef hacimlerin ve kritik organların doz değişimlerini sağlanabilmesi için önem sırasına göre sıralanıp hesaplatma(batch beamlet) yapıldı. Daha sonra hedef hacim ve risk altındaki organlar için tablo.3.2'deki protokol doğrultusunda istenilen doz değerlerine göre tedavi planı oluşturuldu. VMAT tedavi planında ise hedef hacim ve hedef hacimle kesişen kritik organlar için gerekli sanal yapılar çizildi. Tümör yerleşim yerlerine göre, iki kısmi ark oluşturuldu. Planlarda 6MV foton kullanılmış olup 200cGy×30fr doz verilmiştir.

3.2.1. Hastaların BT Simülasyonu

Discovery marka BT, hasta konumlandırılması, hasta hareketi ve verimli iş akışı sağlayan bir cihazdır. 100 kW jeneratör ve 0,625 mm kesit kalınlığı ile desteklenen özel MicroVoxel teknolojisine sahip olup, optimum milimetrenin altında kesit kalınlığı ve rekonstrükte edilmiş voksel boyut seçenekleriyle 2D ve 3D görüntüler sağlamaktadır. Cihazın gantri boşluğu 80 cm'dir. Yüksek voltaj jeneratörü tarafından üretilen tüp voltajı 140 kV; akımı 800 mA'dir (131). Çalışmamızda GE Discovery marka bilgisayarlı tomografi (BT) simülasyon cihazı kullanılmış olup, Ankara şehir hastanesi Radyasyon Onkoloji Kliniğinde bulunan bu cihaza hasta supin pozisyonunda, orta hattı düz bir biçimde, midsternal hattı ile masa paralel olacak şekilde t board yatağına yatırılmaktadır. Çekim alanının belirlenmesinde superiorda C₃ vertebra, inferiorda ise L₂ vertebra sınır olarak kabul edilmektedir. Tomografi 2.5 mm kesit aralığında ve kontrast madde kullanılmadan çekilmektedir. Simülasyon çekimlerinde hastanın konforu ön planda tutulmuştur.

3.2.2. Hedef Hacim ve Kritik Organ Konturlanması

Simülasyon BT görüntüleri planlama bilgisayarına aktarıldıktan sonra ilk olarak hastanın body konturu otomatik olarak çizilmektedir. 4DCT ile elde edilen 10 fazlı BT görüntüleri sayesinde hastanın IGTV hacmi oluşturulmuştur. CTV marjı olarak IGTV'ye 5 mm ve PTV marjı olarak da CTV'ye 5 mm marj tanımlanmıştır.

3.2.3. Tedavi Planlarının Yapılması

Hastaların tanımlanan hedef hacim bölgelerine 30 fraksiyon 200cGy/frk doz ile toplamda 6000cGy doz planlanmıştır. Çalışmaya dahil olan hastaların tedaviye alındığı planlamalar Varian (STX) cihazı ile Eclips planlama sistemi kullanılarak (VMAT) tekniği ile planlanmıştır. Planlar oluşturulurken kullanılan doz sınırlamaları tablo 3.2’ de özetlenmiştir. Tez çalışması doğrultusunda hastaların tedavi planlarına ait doz bilgileri SPSS programına kaydedilmiştir. Bakılan ve karşılaştırmada kullanılan parametreler;

Konformite İndeks(CI)

Homojenite İndeksi(HI)

Gradyent İndeksi(GI)

PTV Coverage: Planlanan hedef volümün kapsandığı izodoz eğrisi

V₅: 5Gy alan akciğer hacmi

V₂₀: 20Gy alan akciğer hacmi

Mean lung dose: Ortalama akciğer dozu

Spinal kord _0.03cc ve maksimum doz: Spinal kord’un 0.03cc’de aldığı doz ve spinal kord’un aldığı maksimum doz değeri

Özefagus_mean ve 0.03cc maksimum doz: Özefagusun aldığı ortalama doz ve.03cc’de aldığı doz

Kalp_mean: Kalbin aldığı ortalama doz

İkinci aşamada aynı planlama bilgisayar tomografisi Accuray®-Tomotherapy® HTTMplanlama sistemine yüklenmiştir. Bu sayede aynı plan kriterleri göz önünde bulundurularak aynı hasta grubuna Hel-YART ile yeniden planlama oluşturulmuştur. Planlama Cihazında bulunan parametreler (Tablo.3.1) her hasta için sabit değer girilmiş olup MF değeri 1,8’den başlanıp yavaş yavaş artırılmıştır. Her iki planda PTV için D95 değerinin 5700 cGy ve (Hedef hacim volümünün %95 nin prescribe dozun % 95’ini alması) üzerinde olmasına özen gösterilerek kritik organlarda istenilen doz sınırlamaları

sağlanmaya çalışılmıştır. Yeni oluşturulan planlarda AAA algoritması ile hesaplama yapılmıştır. Her vaka için oluşturulmuş olan iki plan (VMAT vs Hel-YART) yukarıda sayılan parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 3.1. Accuray®-Tomotherapy® HTM tedavi planlama sisteminde kullanılan parametreler; Alan Genişliği (Field Width-FW), Pitch (P) ve Modülasyon Faktörü (Modulation Factor-MF).

FW (cm)	P	MF
5, 00	0, 216	3

3.2.4. Hasta Planlarının Değerlendirilmesi

Yapılan bu çalışmada 15 akciğer kanseri hastasının VMAT ve Hel-YART teknikleri ile oluşturulmuş planları karşılaştırılmıştır.

Tablo 3.2. Planlamalarda kullanılan doz sınırlamaları.

Yapılar	Metrik	Hedef değer
PTV	V60Gy	$\geq 95\%$
	Ortalama doz(D99%)	$\geq 57\%$
	Maksimumdoz(0.03cc)	$\leq 72\%$
Spinalcord	Maksimum doz(0.03cc)	$\leq 50.0\text{Gy}$
Akciğer-GTV	V20Gy	$\leq 34\%$
	V5Gy	$\leq 60\%$
	Ortalama doz	$\leq 18\%$
Kalp	Mean doz	$\leq 20\text{Gy}$
Özefagus	Ortalama doz(0.03cc)	$\leq 60\text{Gy}$
	Ortalama doz	$\leq 34\text{Gy}$
	V60Gy	Tüm duvar boyunca

3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada planlama **verileri** SPSS Package Program version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) kullanılarak girilmiştir. Sürekli (nicel) değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişken sayı (n) ve oran (%) olarak ifade edilmiştir. Aynı hasta için yapılan iki farklı planının doz verileri karşılaştırılmış olup, bağımlı iki grup analizi için Wilcoxon-Signed Rank test kullanılmıştır. Bu testlerden elde edilen sonuçlar için $p \leq 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışma Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde radyoterapi uygulanmış 15 akciğer kanseri tanılı hastanın mevcut simülasyon BT görüntüleri ve plan verileri kullanılmıştır. Aynı hasta grubu için farklı bir YART tekniği olan Hel-YART tekniği ile aynı kriterler sağlanmaya çalışılarak planlar oluşturulmuş olup, VMAT ve Hel-YART teknikleri karşılaştırılmıştır. Hazırlanan planların sonuçları sırası ile hedef hacim (GI, CI, HI, V₅, V₂₀ ve PTV_covarege_volüm), ve riskli organlar için protokolda belirtilen değerlerine göre karşılaştırılmıştır.

4.1. Hel-YART ve VMAT İle Elde Edilen Parametreler

Hel-YART ve VMAT planları yapılmış lokal ileri akciğer kanseri tanısıyla definitif kemoradyoterapi uygulanmış 15 akciğer hastası için hazırlanan tedavi planlarının akciğer V₅, akciğerV₂₀ ve PTV_coverege, Tablo 4.1’de, konformalite indeksi, homojinite indeksi ve gradient indeksi değerleri Tablo 4.2’de, kritik organların plan verilerinden elde edilen değerler Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Helikal yoğunluk ayarlı radyoterapi ve Volümetrik ark terapi planlarında hesaplanan V5, V20 ve PTV_Volüm, PTV_Coverage_doz bulguları.

Hasta No	Yöntem	V5	V20	PTV_Volume	PTV_coverage_Doz
1	Hel-YART	22,30	7,70	484,12	6013,00
	VMAT	3,95	50,55	348,80	5818,00
2	Hel-YART	53,00	25,20	289,32	6015,00
	VMAT	20,85	45,97	1228,20	6000,00
3	Hel-YART	53,00	33,70	406,24	6016,00
	VMAT	17,28	45,90	1067,70	5857,77
4	Hel-YART	49,40	23,10	231,77	6001,00
	VMAT	17,27	45,90	1067,70	5703,09
5	Hel-YART	58,50	23,40	541,87	5965,00
	VMAT	15,96	56,65	1191,00	5705,21
6	Hel-YART	62,70	23,00	271,70	5974,00
	VMAT	17,62	49,87	991,60	5893,00
7	Hel-YART	50,80	23,60	257,76	5918,00
	VMAT	13,86	42,68	827,40	5720,00
8	Hel-YART	72,70	22,60	224,03	6005,00
	VMAT	16,55	65,12	1139,20	5706,20
9	Hel-YART	55,90	18,80	163,04	5967,00
	VMAT	15,90	33,06	886,10	5710,77
10	Hel-YART	51,80	27,10	412,18	6018,00
	VMAT	16,47	45,08	1029,10	5705,19
11	Hel-YART	63,20	19,60	823,91	6028,00
	VMAT	9,90	64,15	1031,00	5696,60
12	Hel-YART	58,90	30,10	696,57	5965,00
	VMAT	23,54	54,62	1425,30	5701,39
13	Hel-YART	58,40	31,60	572,85	5941,00
	VMAT	29,15	60,77	1767,20	5711,79
14	Hel-YART	56,30	23,90	177,19	5938,00
	VMAT	28,74	51,75	1094,00	5718,53
15	Hel-YART	55,40	19,20	225,95	5978,00
	VMAT	19,12	51,98	1110,90	5704,02

Tablo 4.2. Hastaların VMAT ve Hel-YART planlarında HI, GI ve CI değerleri.

Hasta No	Yöntem	CI	GI	HI
1	Hel-YART	1,21	4,44	0,02
	VMAT	0,75	3,1	0,09
2	Hel-YART	1,26	5,10	0,03
	VMAT	1,01	4,7	0,07
3	Hel-YART	1,39	5,03	0,03
	VMAT	0,82	3,2	0,08
4	Hel-YART	1,43	6,81	0,05
	VMAT	1,66	12,0	0,08
5	Hel-YART	1,31	3,76	0,11
	VMAT	1,03	3,2	0,07
6	Hel-YART	1,21	3,97	0,07
	VMAT	0,81	3,5	0,05
7	Hel-YART	1,86	6,80	0,08
	VMAT	0,58	3,4	0,08
8	Hel-YART	1,95	5,30	0,44
	VMAT	0,87	3,7	0,18
9	Hel-YART	1,18	4,20	0,11
	VMAT	1,01	5,2	0,05
10	Hel-YART	1,53	4,97	0,08
	VMAT	1,06	3,8	0,18
11	Hel-YART	1,35	4,05	0,05
	VMAT	0,88	3,8	0,05
12	Hel-YART	1,39	4,52	0,12
	VMAT	1,98	3,4	0,12
13	Hel-YART	1,62	4,78	0,12
	VMAT	1,11	3,7	0,06
14	Hel-YART	1,40	6,13	0,14
	VMAT	1,04	4,3	0,08
15	Hel-YART	1,14	3,71	0,09
	VMAT	1,03	4,3	0,06

Tablo 4.3. İki farklı planlama tekniğinde hesaplanan kritik organ doz değerleri.

Hasta No	Yöntem	Spinal Kord maksimum doz(Gy)	Kalp Ortalama doz(Gy)	Özefagus Maksimum Doz(Gy)	Özefagus Ortalama doz(Gy)	Özefagus V60Gy
1	Hel-YART	3803,00	54,00	5352,00	1454,00	0
	VMAT	4040,00	38,30	5586,50	910,30	0
2	Hel-YART	1486,00	925,00	4500,00	948,00	0
	VMAT	2030,00	739,10	4395,00	1589,80	0
3	Hel-YART	2911,00	365,00	6160,00	1936,00	0
	VMAT	3939,00	176,70	6265,00	1222,90	0
4	Hel-YART	2899,00	112,00	2899,00	1076,00	0
	VMAT	3984,00	176,70	5720,00	880,40	0
5	Hel-YART	3601,00	558,00	6480,00	1955,00	0
	VMAT	4281,00	626,80	6281,00	2114,70	0
6	Hel-YART	4751,00	955,00	6222,00	1453,00	0
	VMAT	3384,00	677,20	6040,00	1836,70	0
7	Hel-YART	1295,00	1716,00	4059,00	1486,00	0
	VMAT	4302,00	1088,40	2517,93	830,70	0
8	Hel-YART	3315,00	1272,00	5991,00	1061,00	0
	VMAT	4472,38	1085,50	5693,03	1482,30	0
9	Hel-YART	2968,00	508,00	5841,00	623,00	0
	VMAT	2989,86	483,00	6210,28	836,10	0
10	Hel-YART	4048,00	153,00	6277,00	3028,00	0
	VMAT	4353,03	119,00	6100,00	2514,10	0
11	Hel-YART	3505,00	1541,00	6303,00	3584,00	0
	VMAT	2894,59	1343,00	6268,73	2013,20	0
12	Hel-YART	929,00	1089,00	5652,00	873,00	0
	VMAT	2386,40	855,10	6066,07	3167,80	0
13	Hel-YART	2891,00	1609,00	6283,00	3069,00	0
	VMAT	4348,17	1163,80	6066,07	3167,80	0
14	Hel-YART	1095,00	306,00	2966,00	572,00	0
	VMAT	2519,76	183,70	5483,41	1210,70	0
15	Hel-YART	1969,00	306,00	5550,00	512,00	0
	VMAT	4042,26	533,90	6289,73	1402,10	0

4.2. İstatistiksel Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmada lokal ileri akciğer kanseri tanısıyla definitif kemoradyoterapi uygulanmış 15 hastanın verileri dozimetrik olarak analiz edilmiştir. Hastaların median yaşı 61 (aralık 52-78) idi. Hastaların cinsiyet açısından dağılımında 4'ünün (%26.7)'si

kadın 11'in (%73.3)'ü erkektir. Hastaların evreleri 4 hastada evre IIB, 5 hastada evre IIIA, 3 hastada evre IIIB, 1 hastada evre IIIC ve 2 hastada evre IVA idi.

Hastaların tümör lateralizasyonu açısından 7'si (%46,7) sol, 8'nin (%53,3) sağ akciğerin de tümör mevcuttur. Karina seviyesi baz alınarak tümör yerleşimi üst ve alt yerleşimli olarak 2 gruba ayrıldı. Tümörlerin büyük çoğunluğunun (13 hasta %86,7) karina seviyesinin üstünde yerleştiği görüldü. Hastaların planlanan hedef tümör hacmi (planning target volume=PTV) median 289.3 cc (aralık 163.0-823.9 cc) dir.

Hedef hacim doz sarımı açısından iki plan karşılaştırıldığında Hel-IMRT tekniğinde D_{95} değeri anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). Öte yandan CI (Konformalite İndeksi) açısından VMAT tekniği daha avantajlı bulunmuştur ($p=0,001$). Plan HI ($p=0.916$) ve GI ($p=0.069$) değerleri açısından iki teknik arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.4. PTV coverage, HI, CI ve GI açısından iki plan arasındaki fark analizi (PTV: Planlanan target volüm, HI: Homojenite indeksi, CI: Konformite İndeksi, GI: Gradyent İndeksi, SE: Seri organ, Z: Skor değeri, P: olasılık değeri).

		Hel-YART Planı		VMAT Planı		P	Z
PTV_coverage_D ₉₅	Mean (SE)	5982,80cGy	33,90	5756	92,13	.001	-3,408
	Median (Range)	5978	5918-6028cGy	5710	5701-6012cGy		
PTV_HI	Mean (SE)	0,10	0,10	0,08	0,33	,916	-,105
	Median (Range)	0,08	0,2-0,44	0,08	0,05-0,18		
PTV_CI	Mean (SE)	1,41	0,24	0,97	0,23	,001	-3,238
	Median (Range)	1,39	1,14-1,95	1,01	0,58-1,66		
Gradient Index	Mean (SE)	4,90	1,00	4,40	2,19	,069	-1,818
	Median (Range)	4,78	3,71-6,81	3,77	3,19-12,06		

Wilcoxon sum rank testi kullanılarak yapılan kritik organ doz parametreleri karşılaştırmasında spinal kord maksimum dozu Hel-YART planlarında istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken ($p=0.011$), akciğer için bakılan doz parametreleri (V20, V5 ve mean doz) ile kalp mean dozları açısından VMAT ile elde edilen dozlar istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür (Sırasıyla $p=0.002$, $p=0,01$, $p=0,01$ ve

p=0,012).Özefagus için bakılan doz parametreleri (maksimum ve ortalama doz) ve planda oluşan sıcak nokta (0.01cc nin aldığı maksimum doz) açısından VMAT ve Hel-IMRT teknikleri açısından bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 4.5. Kritik organ doz parametreleri açısından iki farklı teknikle yapılan planlarda eldilen değerlerin farklılık analizi(Hel-YART: Helikal yoğunluk ayarlı radyoterapi, VMAT: Volümetrik ark terapi).

		Hel-YART Planı		VMAT Planı		P	Z
SpinalKord 0.03cc_ maksimum doz	Mean (SE)	2764cGy	1161	3597	824	0.011	-2,556
	Median (Range)	2911	929-4751	3984	2030- 4472cGy		
Akciğer-PTV V ₂₀	Mean (SE)	23,50%	6,16	17,74%	6,39	0,002	-3,067
	Median (Range)	23,4	7,70- 33,70	17,27	3,95- 29,15		
Akciğerler- PTV V ₅	Mean (SE)	54,86	10,74	49,03	12,15	0,01	-3,181
	Median (Range)	55,9	22,30- 72,70	50,55	17,34- 65,12		
Akciğer-PTV Ortalama	Mean (SE)	1354cGy	303	1080	302	0,01	-3,408
	Median (Range)	1362	558- 1916cGy	1067	348- 1767cGy		
Kalp Ortalama doz	Mean (SE)	777cGy	581	619cGy	424	0,012	-2,499
	Median (Range)	558	54- 1716cGy	626	38- 1343cGy		
özefagus 0,03cc maksimum doz	Mean (SE)	5369cGy	1200	5679	1007	0,478	-,710
	Median (Range)	5841	2899- 6480cGy	6066	2517- 6289cGy		
özefagus ortalama doz	Mean (SE)	1575cGy	968	1601cGy	679	0,820	-,227
	Median (Range)	1453	512- 3584cGy	1482	830- 3167cGy		
Plan sıcak nokta 0.01cc	Mean (SE)	6616cGy	281	6510cGy1	150	0,427	-,795
	Median (Range)	6562	6260- 7268	6500	6302- 6816		

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında Ankara Şehir Hastanesi Radyasyon Onkoloji Kliniğinde tedavisini tamamlamış 15 KHDAK hastasının BT görüntüleri kullanılarak Hel-YART ve VMAT planlama teknikleri ile tez öğrencisi tarafından aynı plan hedefleri amaçlanarak yeniden planlama yapılmıştır. Burada amaç iki farklı tekniğin akciğer kanserine yönelik radyoterapide sağladığı avantaj ve dezavantajların belirlenmesidir. Çalışma sonuçlarına göre iki farklı tekniğin dozimetrik olarak farklı üstünlükleri vardır. Bununla birlikte hedef ve kritik dokulardaki bu dozimetrik farklılığın klinik önemi bilinmemektedir.

Tomoterapi, lineer hızlandırıcıdan farklı bir teknoloji ile ışınlama gerçekleştirir. Tomoterapi ışınlamayı helikal şekilde yapmaktadır. VMAT tekniği, hedef kenarındaki herhangi bir noktadaki dozun, alan merkezindeki doza eşit şekilde tanımlamasına izin veren daha fazla tedavi açısının kullanımından kaynaklanmaktadır. Tedavi süresindeki azalma, ark işlemlerinin uygulanmasındaki daha yüksek doz hızından ve ayrıca matematiksel optimizasyon çözümü ile gereksiz yere karmaşık MLC pozisyonlarının önlenmesinden kaynaklanmaktadır.

Akciğer kanseri tedavisi için yeni tedaviler radyoterapi, immunoterapi, hedefe yönelik ajanlar, kemoterapi, güncel cerrahi tekniklerini içine almaktadır ve geçmişe göre daha komplikedir. Moleküler marker ve biyo belirteçlerin geçmişe göre daha iyi tanımlanmasına paralel; hedefe yönelik tedaviler gelişmiş ve hastaların genel sağ kalımda iyileşme görülmüştür(121).Yeni gelişen ajanlar ve değişen protokollere rağmen RT'nin KHDAK'inde rolü hala önemlidir. RT, KHDAK tedavisinde küratif ve palyatif amaçla uygulanabilmektedir ve tedavinin vazgeçilmez unsurlarından biridir. Tüm akciğer kanserli hastalarının %77'si tedavi süreçleri boyunca RT'ye ihtiyaç duymaktadır (122).Tüm akciğer kanserlerini değerlendiren bir makalede, RT kullanımı ile akciğer kanserinin lokal kontrolünde 5 yılda %8.3 lokal kontrol artışı, %4'lük genel sağ kalım artışı elde edilmektedir (123).

RT, daha az yan etkiye, daha etkili tümör kontrolüne, daha kısa ve daha iyi hedeflenmiş tedavi programlarına doğru hızla ilerliyor. Geçmişte kullanılan 2D ve 3D tedavilerin ardından; teknolojik ilerlemeler sayesinde gelişen yeni ve modern

teknikler bu geleneksel tedavilerin yerini almaya başlamıştır. Başlıca güncel teknikler; YART, IGRT, VMAT, helikal tomoterapi ve SRT'dir. Daha iyi RT uygulamaları için aynı zamanda simülasyon BT çekimlerinde de 4D CT, Derin ins nefes tutma gibi tekniklerde geliştirilmiştir. Modern teknikler, tümör hareketi hakkındaki belirsizliklerin anlaşılmasını kolaylaştırmıştır, bunun sonucunda marjlarda küçülme mümkün olmuştur. Buna paralel normal doku dozlarında düşüş ile yan etkilerde azalma sağlanmıştır (124). Ancak optimal simulasyon ve RT konusu halen güncel bir araştırma konusu olup birçok araştırma yapılmaktadır.

3D tedaviler ile tedavi süreleri daha kısadır ancak doz sarımı ve çevre kritik organ dozları için yetersiz olabilir. YART ile PTV de daha iyi doz sarımı elde edilebilir, ancak tedavi süreleri daha uzundur ve çevre organ düşük doz bölgelerinde artış olmaktadır. Helikal tomoterapi ile uygulanan tedavilerde bir YART türüdür ve Helikal-YART(Hel-IMRT) olarak adlandırılır. Hel-IMRT ile rotasyonel doz uygulanmaktadır. VMAT tekniğinde ise daha düşük tedavi süreleri ile yüksek doz sarımına olanak sağlamaktadır.

Farklı hasta gruplarında hangi tekniğin daha avantajlı olduğunun değerlendirmesine yönelik farklı tekniklerin karşılaştırıldığı dozimetrik çalışmalar yapılmıştır. Akciğer kanseri de bu hasta gruplarından biridir.

Tang ve arkadaşlarının (126) yaptığı bir araştırmaya göre; YART'yi belirli sayıda ışın açısı ile kullanmak faydalı olsada bu açılar ideal ışın açıları olmayabilir. Bu, plan içinde bir doz dağılımı oluşturmak için zorlayıcı MLC hareketlerine yol açabilir. YART tekniğinde doz ayarlaması sadece MLC hareketleri kullanılarak yapılırken, VMAT tekniğinde doz hızı ve gantri hızı parametreleri, doz ayarlaması sırasında MLC üzerindeki yükü azaltarak daha az MLC hareketi sağlar ve böylece hesaplanan planın uygulamadaki doğruluğunu da artırır.

Bu amaçla kullanılan diğer bir çalışma alanı da hibrid tedavi planlaması olarak adlandırılan farklı tekniklerin bir tedavide kombine kullanılmasını içermektedir. 3D-VMAT hibrit plan ile Hel-IMRT'nin karşılaştırıldığı dozimetrik bir çalışmada her iki teknikle de güncel kılavuzlara uygun planlar elde edilmiştir. Ancak hibrit plan ile daha düşük MU ile daha kısa tedaviler; daha iyi karşı akciğer, kalp ve özefagus dozları elde edilmiştir (125).

Bir başka VMAT ve YART plan karşılaştırmasında Zhao ve ark; evre IIIB 15 hastada 3 farklı planı karşılaştırmışlardır. Bunlar; 1. Parsiyel 2 ark ile oluşturulmuş VMAT planı, 2. Farklı 5 alan ile oluşturulmuş YART planı ve son olarak 3. Bu iki planlamanın birleştirilmesi ile oluşturulan hibrit plan (127). Oluşturulan hibrit plan ile beklenildiği gibi VMAT planına göre daha düşük akciğer V_5 , V_{10} , V_{20} ve mean akciğer dozları elde edilmiş; öte yandan YART planına göre daha iyi kritik organ doz koruması ve daha düşük MU değerleri elde edilmiştir. Araştırmacılar YART'ta sağlanan üstünlüğün V_5 ve V_{10} değerlerinde minimal artışla sağlandığını ve bu nedenle hibrit planlamanın bu vakalarda faydalı olabileceğini savunmuşlardır.

Hibrit plan oluşturma rasyonelinde VMAT ile sağlanan doz konformitesi ve kritik organ doz korumasında sağladığı avantajdan faydalanırken YART ile elde edilen düşük doz bölge hacminde azalma avantajının birleştirilmesi yer almaktadır. Zorlayıcı vakalarda bu teknik uygulanabilmektedir. Bizim çalışmamızda ise sürekli ışınlamanın devam ettiği iki farklı teknik karşılaştırılmıştır ve düşük doz bölgelerinde sağlanabilecek avantaj karşılaştırılan iki teknik için de statik alan YART planlarına göre sınırlıdır. Düşük doz alanlarında oluşacak farklılık planlama algoritmalarının farklılığına, helikal ışınlama ile kesit kesit ışınlama yapıyor olmasına ve özellikle planı yapan fizik mühendisinin deneyimine bağlıdır. Fizik mühendisi deneyimine bağlı değişken tez öğrencisi tarafından iki planın da yapılması ve belirli hedeflerin ortaya koyulması yoluyla azaltılmaya çalışılmıştır. Çalışma sonunda VMAT tekniği ile akciğer düşük doz alanı bölgelerinde ve akciğer -kalp ortalama dozlarında anlamlı olarak daha düşük dozlar elde edilmiştir. Bununla birlikte bunların klinik önemine yönelik çıkarım yapılamamaktadır.

Çalışmamızda, her hasta için 30 fraksiyonda toplamda 60 Gy doz uygulanmıştır. Elde ettiğimiz bulgular neticesinde, her iki teknikte de PTV hacminin en az %98'i reçetelendirilen dozun %95'ni aldığı görülmüştür. Doz sarımı açısından iki plan karşılaştırıldığında zaman Hel-IMRT tekniğinde D_{95} değeri anlamlı olarak daha yüksektir. CI açısından VMAT'ın üstün olduğu gözlemlenmiştir. HI ve GI değerleri açısından iki teknik arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan çalışmalar her tekniğin kendine ait avantajları ve dezavantajları mevcuttur.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde ettiğimiz plan verilerinde hedef hacim doz sarımı açısından iki plan karşılaştırıldığında Hel-YART tekniğinde D_{95} değeri anlamlı olarak daha yüksekti. Planın CI açısından VMAT tekniği daha avantajlı bulunmuştur. Plan HI ve GI değerleri açısından iki teknik arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Kritik organ dozları açısından değerlendirildiğinde, Hel-IMRT planlarında spinal kordun maksimum dozu anlamlı olarak daha düşük iken, VMAT planları ile elde edilen akciğer doz parametreleri (V_{20} , V_5 ve ortalama doz) ile kalp ortalama dozları açısından bakıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Özefagus için bakılan doz parametreleri (maksimum ve ortalama doz) ve planda oluşan sıcak nokta (0.01 cc'nin aldığı maksimum doz) açısından iki teknik arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup yapılan çalışmalar elde edilen sonuçlar gösteriyor ki her iki tekniğinde birbirine karşı üstünlüğü vardır. Bu nedenle tedavi planlamasında teknik seçiminde hastaya ve kliniğe ait faktörler göz önünde bulundurularak tercih yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Gani A. Radyoterapide Kullanılan Aynı Marka İki Lineer Hızlandırıcı Cihazının Foton ve Elektron Enerjilerinin Dozimetrisinin Karşılaştırılması, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2005.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021, 71(3):209-249.
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016, 5(3):288-300.
4. Marieb, Elaine Nicpon, & Katja Hoehn. *Human anatomy & physiology.* New York: Pearson Education, 2007.
5. Hyde L, Yee J, Wilson R, Patno ME. Cell Type and the Natural History of Lung Cancer. *JAMA.* 1965, 193(1):52-54.
6. Uluer M. Robotik Kollu Lineer Hızlandırıcı Cihazı Tedavi Planlamasında Kullanılan Monte Carlo ve Ray Tracing Hesaplama Algoritmalarının Karşılaştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul: Acıbadem Üniversitesi, 2014.
7. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011, 6:244-85.
8. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007, 2:706-14.

9. Groome PA, Bolejack V, Crowlwy JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of the malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2007, 2:694-705.
10. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE. Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Research*, 1984, 44: 5940-58.
11. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am*, 2007, 45: 21-43.
12. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health*, 1978, 32:303–313.
13. Wu-Williams A, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*, New York, NY: Marcel Dekker 1994, 71–108.
14. Bayard, SP. *Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders (No. 93)*. New York: DIANE Publishing.
15. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health*, 2002, 28:30–40.
16. Taylor R, Cumming R, Woodward A, et al. Passive smoking and lung cancer: a cumulative metaanalysis. *Aust Z J Public Health*, 2001, 25:203–211.
17. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 1999, 91:1194–1210.
18. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol*, 2002, 3:461–469.
19. Jeffery PK. Cigarette smoke induce damage of airway mucosa. In: Lenfant C, Cheritn J, Dusser D, eds. *Enviromental impact on the airways from injury to repair. Biology of lung cancer*, New York, Marcel Inc 1996, 93(13):299-353.

20. Schuller HM. Effects of tobacco smoke constituents on lung cells. In. Kane MA Bunn PA, eds. *Biology of lung cancer*, New York, Marcel Dekker Inc, 1998:441-464.
21. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer; ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007, 132:29- 55.
22. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*, 2003, 123:21-49.
23. Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtoma J, Albones D. Development of comprehensive dietary antioxidants index and application to lung cancer risk in cohort of male smokers. *Am J Epidemiol*, 2004, 160:68-76.
24. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 1981, 66:1191–1308.
25. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology*, 1995, 6:617–624.
26. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med*, 1955, 12:81–86.
27. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943–1976. *Ann NY Acad Sci*, 1979, 330:91–116.
28. Archer, Victor F. Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters, BEIR. *JAMA*, 1988, 260(1): 102-103.
29. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87:817–827.
30. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*, 2005, 93:825–833.

31. Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Swanson GM, Aston CE. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: heterogeneity by age at diagnosis. *Genet Epidemiol*, 1999, 17:253–273.
32. Maitra A, Kumar V, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Eds. Robbins pathologic basis of disease: 8th ed. Philadelphia: *WB Saunders*, 1994, 529-530.
33. Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994, 397– 412.
34. Ng TP. Silica and lung cancer: a continuing controversy. *Ann Acad Med Singapore*, 1994, 23:752–755.
35. Pairon JC, Brochard P, Jaurand MC, Bignon J. Silica and lung cancer: a controversial issue. *Eur Respir J.*, 1991, 4:730–744.
36. Mcloud TC. Imaging Techniques for Diagnosis and Staging of Lung Cancer, *Clin Chest Med*, 2002, 23:123-35.
37. Spiro SG, JC Porter. *Lung Cancer- Where are we today?* Current advances in staging andnonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166:1166-1196.
38. Gerard A, Silvestri, Michael K, Gould, Mitchell L, Lynn T, Tanoue, Douglas M, Eric T, FrankD. Noninvasive staging of non-smallll cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practiceguidilines (2nd edition). *Chest*, 2007, 132:178-201.
39. Schimmer C, Neukam K, Elert O. Staging of non small cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. *Interact CardioVasc Thorac Surg*, 2006, 5(2): 418-423.
40. RIVERA, M. Patricia; MEHTA, Atul C. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2007, 132(3): 131S-148S.
41. Shulman L. Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13:271–277.

42. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn F, Hendriks LE , Lantuejoul S, Peters S, Reguart N, Rudin C.M ,Ruysscher D.De, Van Schil PE, Vansteenkiste J ve Reck M, on behalf of the ESMO Guidelines Q1 Committee.
43. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. Hastürk S, Yüksel M. Ed. *Akciğer Kanseri*. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000, 57–77.
44. Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21:348-351.
45. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med*, 1991, 114:271-276.
46. Redina EA, Venuta F, De Giacomo T. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for mediastinal biopsy. *Ann Thorac Surg*, 1994, 57:992-995.
47. Murthy S. Video assisted thoracoscopic surgery for the treatment of lung cancer. *Cleve Clin J Med*, 2012, 79(1):23-25.
48. Papiashvili M, Stav D, Cyjon A, Haitov Z, Gofman V, Bar I. Lobectomy for non-small cell lung cancer: differences in morbidity and mortality between thoracotomy and thoracoscopy. *Innovations (Phila)*, 2012, 7(1):15-22.
49. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, TanoueLT. The 8th ed. Lung Cancer Stage Classification. *Chest*, 2017, 151(1): 193-203.
50. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2014, 9:1618-1624.
51. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Onco*, 2016, 11(2):39-51.

52. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al; The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016, 11:300-311.
53. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2015, 10:1515-1522.
54. AJCC, Financial support for 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society American Joint Committee on Lung Cancer Staging, 2009.
55. Altın S. *Akciğer Kanseri Türk Toraks Derneği Okulu*, 2007: 58-73.
56. Simon, GR. and Wagner, H. Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 2003; 123 (1): 259-271.
57. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K. Staging and prognostic factors in small-cell lung carcinoma of the lung. Consensus report. *Lung Cancer*, 1989, 5: 119–126.
58. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classificationfor lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(1):1049-59.
59. Lackey A, Donington JS. Surgical management of lung cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013, 30(2):133-40.
60. Hennon MW, Demmy TL. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for locally advanced lung cancer. *Ann Cardiothorac Surg.*, 2012, 1(1):37-42.
61. Wei S, Chen M, Chen N, Liu L. Feasibility and safety of robot-assisted thoracic surgery for lung lobectomy in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.*, 2017, 15(1):98.

62. Parashar B, Arora S, Wernicke AG. Radiation therapy for early stage lung cancer. *Semin Intervent Radiol.*, 2013, 30(2):185-90.
63. Kim ES. *Chemotherapy Resistance in Lung Cancer*. In: Aamir Ahmad SG, editor. *Lung Cancer and Personalized Medicine Current Knowledge and Therapies. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer International Publishing AG Switzerland: Springer; 2016. p. 189- 209.
64. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.*, 1995, 311(7010):899-909.
65. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, ve ark. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.*, 2003, 21(16):3016-24.
66. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, ve ark. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.*, 2002, 346(2):92-8.
67. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst.*, 1999, 91(1):66-72.
68. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, ve ark. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst.*, 2003, 95(5):362-72.
69. Karpuz M, Silindir-Gunay M, Ozer AY. Current and Future Approaches for Effective Cancer Imaging and Treatment. *Cancer Biother Radio*, 2018, 33(2):39-51.
70. Parashar B, Arora S, Wernicke AG. Radiation therapy for early stage lung cancer. *Semin Intervent Radiol*, 2013, 30(2):185-90.

71. Dinçbaş FÖ. Akciğer Kanserinde Radyoterapi. *Sempozyum Dizisi*. 2007, 58(2), 179-86.
72. Davis JN, Medbery C, Sharma S, Pablo J, Kimsey F, Perry D, ve ark. Stereotactic body radiotherapy for centrally located early-stage non-small cell lung cancer or lung metastases from the RSSearch((R)) patient registry. *Radiat Oncol*. 2015, 10(1): 113.
73. Skowronek J. Brachytherapy in the treatment of lung cancer - a valuable solution. *J Contemp Brachytherapy*, 2015, 7(4):297-311.
74. Goldberg M, Timotin E, Farrell T, Puksa S, Donde B, Sur R. A prospective analysis of high-dose-rate endobronchial brachytherapy in the palliation of obstructive symptoms in lung cancer patients: A single-institution experience. *Brachytherapy*, 2015, 14(5):655-61.
75. Huo X, Wang H, Yang J, Li X, Yan W, Huo B, et al. Effectiveness and safety of CT-guided (125)I seed brachytherapy for postoperative locoregional 173 recurrence in patients with non-small cell lung cancer. *Brachytherapy*. 2016, 15(3):370-80.
76. Yamamoto T, Kabus S, Bal M, Keall P, Benedict S, Daly M. The first patient treatment of computed tomography ventilation functional image-guided radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol.*, 2016, 118(2):227-31.
77. Beyzadeoğlu M, Ebruli C. *Temel Radyasyon Onkolojisi*. Gata Yayınları, Ankara, 2008.
78. Doğanay G. Yemek Borusu Kanseri Tedavisinde Radyoterapi Uygulamasına İlişkin Doz Değerlendirilmesi, Enerji Enstitüsü, Nükleer Araştırmalar Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi, 2019.
79. Willi AK., *Computed Tomography Fundamentals, System Technology*, Image Quality 3rd revised edition, Principles of Computed Tomography Pages, 2011.
80. Khan FM., *Physics of Radiation Therapy*, The 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

81. Ginzton LE, Nunan CS., “History of Microwave Electron Linear Accelerators for Radiotherapy”, *Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1985, 11(2): 205-216.
82. Oommen S, Selvakumar A., *Linac-3: Advances In Medical Linear Accelerator Technology*, Indraprastha Apollo Hospital, New Delhi, India.
83. Mackie TR, Olivera GH, Kapatoes JM, Ruchala KR, Balog JP, Tome WA, Hui S, Kissick M, Wu C, Jeraj R, Reckwerdt PJ, Harari P, Ritter M, Forrest L, Welsh JS, and Mehta MP., *Helical Tomotherapy*, AAPM 2003.
84. Balog J, and Soisson E., Helical tomotherapy quality assurance, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2008, 71(1): 113 – 117.
85. Khan FM., *The Physics of Radiation Therapy*, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
86. Curan B., *IMRT Delivery Using Serial Tomotherapy*, AAPM Summer School published proceedings, Intensity-Modulated Radiation Therapy: The State of the Art, 2003.
87. Mackie TR., “History of tomotherapy”, *Phys. Med. Biol.* 2006, 51(2): R427-R453.
88. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, Paliwal B, Kinsella T., “Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy”, *Med Phys.* 1993, 20 (6): 12–19.
89. Kissick MW, Fenwick J, James JA, Jeraj R, Kapatoes JM, Keller H, Mackie TR, Olivera G, Soisson ET., “The helical tomotherapy thread effect”, *Med. Phys.*, 2005, 32 (5), 122-136.
90. Bucci MK, Bevan A, Roach M, *Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D and Beyond*, *CA Cancer J Clin.*, 2005;55:117-134, American Cancer Society, 2005.
91. Conventional 2D Treatment Planning / 3D Treatment Planning, Washington University in St. Louis School of Medicine, Department of Radiation Oncology, [online] radonc.wustl.edu/pdf/2d3d.pdf

92. Kirby MC, Williams PC. The use of an electronic portal imaging device for exit dosimetry and quality control measurements, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1995, 31(3): 593-603.
93. Podgorsak EB. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, Vienna, 2005.
94. IAEA- TECDOC-1588, *Transition from 2D Radiotherapy to 3D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy*, Austria, 2008.
95. Dogan N. Tools for IMRT. <https://www.aapm.org/meetings/05AM/pdf/18-2603-13434-480.pdf>, 13 Ekim 2015.
96. Kula Z. Lokal İleri Evre Prostat Kanserli Hastalarda Akut ve Subakut Yan Etkiler Açısından Konformal Radyoterapi ve IMRT Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa: Uludağ Üniversitesi, 2014.
97. ICRU, Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), *Journal of the ICRU*, 2010, 10(1): 83.
98. Dyk JV, “Quality assurance of radiation therapy planning systems”, current status and remaining challenges. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2008, 71(1): 23-27.
99. Boyer A, Biggs P, Galvin J, Klein E, Losasso T, Low D, Mah K, Yu C., *Basic applications of multileaf collimators Report of TG 50*, New York: American Association of Physicists in Medicine, 2001.
100. Palta JR, Liu C, Li JG., Quality assurance of intensity modulated radiation therapy, *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.*, 2008, 71(1): 108- 112.
101. Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX., “Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT”, Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee, *Med. Phys.* 30 (8), Ağustos 2003.

102. Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, Yu C, Butler B, Xiao Y, Rosen I, Rosenman J, Sharpe M, Xing L, Xia P, Lomax T, Low DA, Palta J., “Implementing IMRT in clinical practice: A joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicist in Medicine”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 58(5): 1616–1634.
103. Fenwick JD, Tome WA, Soisson ET, Mehta MP, Mackie T., Tomotherapy and Other Innovative IMRT Delivery Systems, *Semin Radiat. Oncol.* 16: 199–208, 2006.
104. Boyer AL., “*Static MLC IMRT (Step and Shoot) AAPM 2003 Summer School published proceedings, Intensity-Modulated Radiation Therapy*”, The State of the Art.
105. Keall P, Wu Q, Wu Y, Oh JK., “*Dynamic MLC IMRT AAPM 2003 Summer School published proceedings, Intensity-Modulated Radiation Therapy*”, The State of the Art.
106. Khan FM. *The Physics of Radiation Therapy*, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilking, Philadelphia, Chapter 4,38-50, Chapter 9,60-170, Chapter 14,300-309 2003.
107. Palma DA, Verkabel WF, Otto K, Senan S. New developments in arc radiation therapy: A review, *Cancer Treatment Reviews*, 2010, 36(5): 393-399.
108. Mans A, Remeijer P, Olaciregui-Ruiz I, Wendling M, Sonke JJ, Mijnheer B, Herk M, Stroom JC. 3D Dosimetric verification of volumetric-modeulated arc therapy by portal dosimetry, *Radiation and Oncology*, 2010, 94(2): 181-187.
109. Hara R, Itami J, Kondo T, Aruga T, Uno T, Sasano N, Ohnishi K, Kiyozuka M, Fuse M, Ito M, Naoi K, Kohno Y. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer*. 106:1347-1352, 2006.
110. Gordon Mark Mancuso BS. Evaluation OF. *Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) Patientspecific Quality Assurance*, Brigham Young University, 2008 May 2011.

111. Webb S. The physical basis of IMRT and inverse planning, *British Journal of Radiology*, 2003, 76 (910): 678-689.
112. Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan, S. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs conventional IMRT in head and neck cancer: A comparative planning and dosimetric study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74: 252-259 .
113. Bortfeld T, Webb S., Single-Arc IMRT?, *Phys. Med. Biol.*, 54 N9-20, 2009.
114. Nutting CM, Can Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) Be Used To Reduce Toxicity And Improve Tumour Control In Patients With Head And Neck Cancer?, The Institute Of Cancer Research, Doktora Tezi ,London: City University Of London,2012.
115. Khan FM. *The Physics of Radiation Therapy*, Third Edition, USA, 2003.
116. IAEA- TECDOC-1588, *Transition from 2D Radiotherapy to 3D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy*, Austria, 2008.
117. Khan FM. *The Physics of Radiation Therapy*, 5th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilking, 2014: 510-511.
118. International Atomic Energy Agency, *Transition from 2-D Radiotherapy to 3-D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy*, IAEATECDOC-1588, IAEA, Vienna 2008.
119. Gunderson, L. L., andTepper JE. Clinical Radiation Oncology. 3rd edition. içinde. *Conformal Therapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy: Treatment Planning, Treatment Delivery, and Clinical Results*. Philadelphia, PA: Saunders 2012; 287-316.
120. Gültekin M. Akçiğer Kanseri. Bilge H., Gökçe Ş.Ç., Özyiğit G., Yıldız O.G.(Ed). *Temel ve Klinik Radyoterapi*, 1. Baskı, İzmir, Hürriyet Matbaa, s.239, 2013.
121. Wang M, Herbst RS, Boshoff C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. 2021, 27(8):1345-1356.

122. Delaney GP, Barton MB. Evidence based estimates of the demand for radiotherapy. *Clin Oncol.*, 2015;27:70-76.
123. Shafiq J, Hanna TP, Vinod SK, Delaney GP, Barton MB. A Population-based Model of Local Control and Survival Benefit of Radiotherapy for Lung Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2016, 28(10):627-38.
124. Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology*, 2020 Nov;25 Suppl 2:61-71.
125. Temelli Ö, Demirtas M, and Ugurlu BT. Dosimetric comparison of helical tomotherapy and hybrid (3DCRT-VMAT) technique for locally advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Radiotherapy*, 2020, 1(6): 12-15.
126. Tang G, Earl MA, Luan S, Wang C. Mohiuddin MM, Yu CX. Comparing radiation treatments using intensity-modulated beams, multiple arcs, and single arcs, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2010;75: 1554-1562.
127. Zhao N, Yang R, Wang J, Zhang X, Li J. An IMRT/VMAT technique for nonsmall cell lung cancer. *BioMed research international*, 2015, 2(3): 26-35.
128. Parlak C. Lokal İleri Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Kemoradyoterapi Öncesi İndüksiyon Kemoterapisi. Uzmanlık Tezi: İstanbul, 2007.
129. Tomotherapy Treatment S. Tomo Planning Guide Version 4.2.x.115-6.
130. Tomotherapy Treatment S. StatRT Guide Version 4.2.x.78,82-3.
131. Radiation Therapy Planning.
<https://www.gehealthcare.com.tr/products/computed-tomography/radiation-therapy-planning/discovery-rt>
132. Feuvert L, Noël G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index: A Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2006, 64(2):333–342.

133. Paddick I. A Simple Scoring Ratio To Index The Conformity Of Radiosurgical Treatment Plans. Technical Note. *J Neurosurg*, 2000, 93 (Suppl 3):219–22.
134. Wu QR, Wessels BW, Einstein DB, Maciunas JR, Kim EY, Kinsella TJ. Quality of coverage: Conformity measures for stereotactic radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys.*, 2003, 4(4):374–381.
135. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Fernan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol. 90–05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2000, 47(2):291–298.
136. Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, Martin L. Radiation Therapy Oncology Group: Radiosurgery Quality Assurance Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 1993, 27(5):1231–1239.
137. Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying The Degree Of Conformity In Radiosurgery Treatment Planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2003, 55(5):1409– 19.
138. Gevaert T, Levivier M, Lacornerie T, Verellen D, Engels B, Reynaert N, Tournel K, Duchateau M, Reynders T, Depuydt T, Collen C, Lartigau E, Ridder MD. Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations and acoustic neuromas. *Radiother Oncol*. 2012 Aug 9. [Epub ahead of print].
139. Stanley J, Breitman K, Dunscombe P, Spencer DP, Lau H. Evaluation of stereotactic radiosurgery conformity indices for 170 target volumes in patients with brain metastases. *J Appl Clin Med Phys.*, 2011, 12(2):3449.
140. Biegała M, Wiczorkowski L, Szych M; Comparative analysis of stereotactic radiosurgery treatment plans in brain cases with one and two tumour changes using conformity indices. *Rep Pract Oncol Radiotherapy*, 2006, 11(4): 197-204.