

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKCİĞER KANSERİ VE SOL MEME
RADYOTERAPİSİNDE KARDİYAK ALTYAPI MARJLARININ
OLUŞTURULMASI VE TEDAVİ PLANI OPTİMİZASYONU

Eylem DALGIÇ

Radyoterapi Fiziği Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA
2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKCİĞER KANSERİ VE SOL MEME RADYOTERAPİSİNDE KARDİYAK
ALTYAPI MARJLARININ OLUŞTURULMASI VE TEDAVİ PLANI
OPTİMİZASYONU

Eylem DALGIÇ

Radyoterapi Fiziği Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa CENGİZ

ANKARA

2023

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AKCİĞER KANSERİ VE SOL MEME RADYOTERAPİSİNDE KARDİYAK ALTYAPI
MARJLARININ OLUŞTURULMASI VE TEDAVİ PLANI OPTİMİZASYONU

Öğrenci: Eylem Dalgıç
Danışman: Prof. Dr. Mustafa Cengiz

Bu tez çalışması 10.04.2023 tarihinde jürimiz tarafından “Radyoterapi Fiziği Programı”nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı	: <i>Prof. Dr. Pervin Hürmüz</i> (<i>Hacettepe Üniversitesi</i>)
Tez Danışmanı	: <i>Prof. Dr. Mustafa Cengiz</i> (<i>Hacettepe Üniversitesi</i>)
Üye	: <i>Prof. Dr. Melis Gültekin</i> (<i>Hacettepe Üniversitesi</i>)
Üye	: <i>Prof. Dr. Özge Petek Erpolat</i> (<i>Gazi Üniversitesi</i>)
Üye	: <i>Doç. Dr. Mete Yeğiner</i> (<i>Hacettepe Üniversitesi</i>)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. (1)
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. (2)
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. (3)

10/04/2023

Eylem DALGIÇ

i

ⁱ“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- 1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine enstitü veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- 2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkânı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- 3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum tarafından** verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan iş birliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından** karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Mustafa CENGİZ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Eylem DALGIÇ

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesine olan katkılarından dolayı,
Planlama ve hazırlama sürecinde değerli bilgileriyle yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Mustafa CENGİZ'e,

Teknik konularda fikir veren Doç. Dr. Mete YEĞİNER'e

ECG kapılı CT görüntülerine erişimime olanak sağlayan "Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı" nda görevli Prof. Dr. Tuncay HAZIROLAN, Öğr. Gör. Dr. Selin ARDALI DÜZGÜN ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa N. ÖZMEN'e

Konturlama yapmayı öğreten Arş. Gör. Dr. Ecem YİĞİT'e,

Klinik tecrübe kazanmama katkı sağlayan Demet YILDIZ, Gözde DÜĞEL İMRAN, Mehmet Nuri ÇATAK, Dr. Fazlı Yağız YEDEKÇİ, Dr. Fatih BİLTEKİN, Hüseyin KIVANÇ, Talip YOLCU, Ali DOĞAN, Bülent ÜNLÜ ve Okan ŞAR'a,

"Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı" nda görev yapan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT, Prof. Dr. Faruk ZORLU, Prof. Dr. Ferah YILDIZ, Prof. Dr. Gözde YAZICI, Prof. Dr. Melis GÜLTEKİN, Prof. Dr. Pervin HÜRMÜZ ve Doç. Dr. Sezin YÜCE SARI'ya,

İçtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Dalgıç, E., Akciğer Kanseri ve Sol Meme Radyoterapisinde Kardiyak Altyapı Marjlarının Oluşturulması ve Tedavi Planı Optimizasyonu, “Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Radyoterapi Fiziği Programı Yüksek Lisans Tezi”, Ankara, 2023. Torasik ışınlamalarda koroner arterler (CA) istemsiz olarak radyasyona maruz kalır ve akabinde kardiyovasküler toksisiteler oluşabilir. Bunu önlemek için CA'nın güvenlik marjları (SM)'ni doğru bir şekilde oluşturmanın ve aldıkları dozları belirlemenin önemi son yıllarda anlaşılmıştır. Bu nedenle çalışmanın ilk kısmında; kanser olmayan hastalardan alınan elektrokardiyografi kapılı intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi (CT) çekilerek oluşturulan kardiyak CT'ler üzerinden, CA (sol koroner arter; LCA, sol anterior desendan arter; LAD, sirkumfleks arter; Cx, sağ koroner arter; RCA) bölümlere ayrılarak, çapları ve yer değiştirmeleri (d) ölçülmek suretiyle SM elde edilmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında ise; hesaplanan bu SM kullanılarak önceden tedavileri yapılmış olan akciğer kanseri (LC) ve sol meme kanseri (LBC) hastalarının tedavi planlarına, LAD'ın konturu eklenerek optimizasyon (Op)'a dahil edilmesi sonucunda ortaya çıkan yeni tedavi planları (NTP), standart tedavi planları (STP) ile karşılaştırılmıştır. LCA, LAD1 ve RCA2'nin maksimum d radyal, Cx2 ve LAD2'nin maksimum d kranyokaudal yönde olurken, diğer kısımlarda bir genelleme yapılamamıştır. SM (mm), sagittal, transversal ve vertikal eksenlerde; nefes tutturularak oluşturulan planlama CT'lerde, **LAD1 (üst bölüm)** 10, 6, 4; **LAD2 (orta bölüm)** 2, 2, 5; **LAD3 (alt bölüm)** 4, 8, 6; internal hedef hacimli veya serbest nefeste oluşturulan planlama CT'lerde, **LAD1** 9, 5, 4; **LAD2** 2, 1, 4; **LAD3** 3, 7, 5 olarak bulunmuştur. NTP'de; hedeflerin ve diğer kritik organların aldıkları dozlarda anlamlı bir fark gözlenemezken, LC vakalarında; LAD V15 Gy, kalp ortalama doz, LBC vakalarında LAD V15 Gy, kalp V25 Gy, kalp V10 Gy anlamlı bir şekilde düşmüştür. Dolayısıyla, LAD'ın SM verilerek Op'a dahil edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: internal risk hacmi, torasik radyoterapi, koroner arter hareketi, risk altındaki organlar, ECG kapılı intravenöz kontrastlı CT.

ABSTRACT

Dalgıç, E., Creating Cardiac Substructures Margins and Treatment Plan Optimization in Lung Cancer and Left Breast Radiotherapy, “Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Msc. Thesis in Radiotherapy Physics Program”, Ankara, 2023. In thoracic irradiations, the coronary arteries (CA) are involuntarily exposed to radiation and subsequent cardiovascular toxicities may occur. To avoid this, the importance of accurately creating the safety margins (SM) of CA and determining the doses they receive has been recognized in recent years. Therefore, in the first part of study; Using electrocardiography-gated intravenous contrast-enhanced computed tomography (CT), CA (left coronary artery; LCA, left anterior descending artery; LAD, circumflex artery; Cx, right coronary artery; RCA) were divided into sections over cardiac CTs obtained from patients without cancer, SM were obtained by measuring their diameter and displacement (d). In the second part of the study; Using calculated this SM, the new treatment plans (NTP) resulting from the inclusion of LAD contour in the optimization (Op) treatment plans of previously treated lung cancer (LC) and left breast cancer (LBC) patients, were compared with the standard treatment plans (STP). While the maximum d of LCA, LAD1 and RCA2 were in the radial, the maximum d of Cx2 and LAD2 were in the craniocaudal direction, no generalization could be made in other parts. SM (mm), sagittal, transversal and vertical axes; In breath-hold planning CTs, **LAD1 (upper section) 10, 6, 4; LAD2 (middle section) 2, 2, 5; LAD3 (lower section) 4, 8, 6;** In planning CTs with internal target volume or free breath; **LAD1 9, 5, 4; LAD2 2, 1, 4; LAD3 is 3, 7, 5** were found. In NTP; While no significant difference can be observed in the doses received by the targets and other critical organs, LAD V15 Gy, heart mean dose in LC cases, LAD V15 Gy, heart V25 Gy, heart V10 Gy in LBC cases, decreased significantly. Hence, it was concluded that LAD should be included in the Op by giving SM.

Keywords: internal risk volume, thoracic radiotherapy, coronary artery motion, organs at risk, ECG gated intravenous contrast enhanced CT.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Radyasyon Tedavisi	3
2.1.1. Modern Radyasyon Tedavisi Teknikleri	4
2.1.2. Hedef Hacimlerin Tanımlanması	6
2.1.3. Risk Altındaki Organ ve Yapıların Tanımlanması	7
2.2. Akciğer Kanseri Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Tedavi	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Risk Faktörleri	9
2.2.3. Tedavi	9
2.3. Meme Kanseri Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Radyoterapi	10
2.3.1. Epidemiyoloji	10
2.3.2. Risk Faktörleri	10
2.3.3. Tedavi	11
2.4. Akciğer ve Meme Kanseri Radyoterapisinde Kullanılan Uluslararası Radyasyon Dozu Kısıtlamaları	11
2.5. Torasik Yerleşimli Tümörlerin Radyoterapisinde Kalbi ve Altyapılarını Korumaya Yönelik Yaklaşımlar	13

2.5.1. Kalbin Anatomisi	13
2.5.2. Kalbi ve Altyapılarını Korumaya Yönelik Yaklaşımlar	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Hasta Seçimi ve Gereçler	17
3.2. Yöntem	21
3.2.1. Kardiyak Altyapı Marjlarının Oluşturulması	22
3.2.2. Tedavi Planı Optimizasyonu	28
3.3. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Kardiyak Altyapı Marjlarının Oluşturulmasıyla İlgili Bulgular	37
4.2. Tedavi Planı Optimizasyonuyla İlgili Bulgular	40
4.2.1. Akciğer Kanseri Hastalarda Optimizasyon	40
4.2.2. Sol Meme Kanseri Hastalarda Optimizasyon	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER	
Ek-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri	
Ek-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

3D	Üç Boyutlu
3DCRT	Üç Boyutlu Konformal Radyasyon Tedavisi
4DCT	Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi
4DMRI	Dört Boyutlu Manyetik Rezonans Görüntüleme
A	Anterior
ABC	Aktif Solunum Koordinatörü
ACE	Kardiyak Yan Etkiler
AO	Aritmetik Ortalama
AveIP	Ortalama Yoğunluk Projeksiyonu
BC	Meme Kanseri
BH	Nefes Tutma
BRCA1	Meme Kanseri 1 Geni
BRCA2	Meme Kanseri 2 Geni
CA	Koroner Arterler
cCT	Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi
cGy	Santi Gray
cm	Santimetre
CT	Bilgisayarlı Tomografi
CTV	Klinik Hedef Hacim
Cx	Sirkumfleks Arter
d	Yer Değişirmeleri
D	Dexter
DVH	Doz Hacim Histogramı
DNA	Deoksiribo Nükleid Asit
DKIS	Duktal Karsinoma In Situ
ECG	Elektrokardiyografi
FB	Serbest Nefes
fx	Fraksiyon

Gy	Gray
GTV	Görüntülenebilir Hedef Hacim
HT	Hormonoterapi
I	Inferior
IDC	Invazif Duktal Karsinoma
IGRT	Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi
ILC	Invazif Lobüler Karsinoma
IM	Internal Marjin
IMRT	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
IRV	Internal Risk Hacmi
ITV	Internal Hedef Hacim
IV	Intravenöz
Kg	Kilogram
KT	Kemoterapi
LA	Lokal İleri
LAD	Sol Anterior Desendan Arter
LBC	Sol Meme Kanseri
LC	Akciğer Kanseri
LCA	Sol Koroner Arter
LKIS	Lobüler Karsinoma In Situ
M	Medyan
MACE	Majör Kardiyak Yan Etkiler
max	Maksimum
mg	Miligram
MHD	Kardiyak Ortalama Doz
MIP	Maksimum Yoğunluğa Dayalı Projeksiyon
min	Minimum
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MI	Mililitre
MLC	Çok Yapraklı Kolimatörler

mm	Milimetre
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
n	Örneklem Sayısı
NSCLC	Küçük Hücreli Dışı Akciğer kanseri
NTP	Yeni Tedavi Planları
OAR	Risk Altındaki Organ ve Yapılar
Op	Optimizasyon
OS	Genel Sağkalım
p	Olasılık
P	Posterior
PCE	Perikardiyal Efüzyon
pCT	Planlama Bilgisayarlı Tomografi
PDA	Sağ Posterior Desendan Arter
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PRV	Risk Altındaki Organ Hacmi
PTV	Planlanan Hedef Hacim
QUANTEC	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
RC-4DMRI	Solunumla İlişkili Navigasyonla Tetiklenen T ₂ Ağırlıklı Dört Boyutlu Manyetik Rezonans Görüntüleme
RCA	Sağ Koroner Arter
RMA	Sağ Marjinal Arter
RT	Radyasyon Tedavisi, Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Stereotaktik Beden Radyoterapisi
SCLC	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
SD	Standart Sapma
Si	Sinister
SM	Güvenlik Marjları
SRS	Stereotaktik Radyocerrahi
STP	Standart Tedavi Planları

Su	Superior
SuM	Setup Marjin
TPS	Tedavi Planlama Sistemi
VMAT	Hacimsel Ayarlı Ark Terapisi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa	
2.1.	Doz hacim histogramı.	5
2.2.	Koroner arterler.	14
3.1.	Somatom Force SW VA50 CT X-ray sistemi.	18
3.2.	Toshiba Aquilion 16 Large Bore CT tarayıcı.	19
3.3.	Elekta Versa HD lineer hızlandırıcı cihazı.	20
3.4.	İş akış şeması.	21
3.5.	Kalp siklusu.	22
3.6.	Koroner arterlerin konturlanması.	23
3.7.	Koroner arterlerin sistol ve diyastol arasındaki yer değiştirmelerinin ölçülmesi.	23
3.8.	Koroner arterlerin sistol ve diyastol görüntülerinin füzyonu.	24
3.9.	Koroner arterlerin üç boyutlu konstrüksiyonu.	24
3.10.	Koroner arterlerin üç boyutlu rekonstrüksiyonu.	25
3.11.	Koroner arterlerin üç boyutlu nihai rekonstrüksiyonu.	26
3.12.	Koroner arterlerin şematik gösterimi.	27
3.13.	LAD1'in kardiyak CT ve planlama CT'lerdeki çaplarının karşılaştırılması ve sistol-diyastol arasında anterior yöndeki yer değiştirmesi.	29
3.14.	LAD1, LAD2 ve LAD3'e altı yönde güvenlik marjı verilmesi.	31
3.15.	Güvenlik marjları verilmiş olan LAD1, LAD2 ve LAD3'ün tek bir LAD altında füzyonu.	32
3.16.	Akciğer kanserli bir hastanın tedavi planına güvenlik marjlı LAD konturu eklenmiş ekran görüntüsü.	33
3.17.	Akciğer kanserli bir hastada standart ve yeni planın klinik hedefler açısından karşılaştırılması.	34
3.18.	Sol meme kanserli bir hastada standart ve yeni planın klinik hedefler açısından karşılaştırılması.	35
4.1.	Koroner arterlerin kalp üzerinde şematik gösterimi.	37

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1. QUANTEC normal doku radyasyon dozu sınırlamaları	12
2.2. RTOG 1005 normal doku radyasyon dozu sınırlamaları.	13
3.1. Kardiyak altyapı marjları grubunun yaş ortalamaları.	17
3.2. Tedavi planı optimizasyonu grubunun yaş ortalamaları.	17
3.3. LAD bölümlerinin çapları.	29
3.4. Kardiyak CT'lerde LAD bölümlerinin sistol-diyastol arasındaki yer değiştirmeleri ve çapları.	30
3.5. LAD'ın PRV marjlarının hesaplanması.	30
4.1. Koroner arterlerin sistol-diyastol arasındaki yer değiştirmeleri ve çapları.	38
4.2. LAD bölümlerinin çapları.	39
4.3. LAD'ın PRV marjı oluşturulmasında hesaplanan güvenlik marjları.	39
4.4. Akciğer kanserli hastalarda standart tedavi planları ile yeni tedavi planlarının karşılaştırılması.	41
4.5. Sol meme kanserli hastalarda standart tedavi planları ile yeni tedavi planlarının karşılaştırılması.	42

1. GİRİŞ

Torasik tümörler için radyasyon tedavisi (radyoterapi, RT) sıklıkla tüm kalbin ve alt yapılarının istemsiz olarak radyasyona maruz kalmasına neden olur. Hodgkin lenfoma ve meme kanserinden kurtulan hastaların geniş kohortları üzerinde yapılan çalışmalarda, torasik RT alan hastalarda artmış kardiyovasküler komplikasyon ve buna bağlı ölümler bildirilmiştir (1, 2). Küratif amaçlı RT gören 1101 LC hastasının dahil edildiği bir çalışmada kalp tabanının aldığı yüksek dozun (>8,5 Gy) kötü sağkalımla ilişkili olduğu ($p < 0,001$), kalp ortalama doz (MHD), V5 Gy ve V30 Gy (5, 30 Gy ve üzeri alan hacim)'in ise ilişkili olmadığı bulunmuştur (3). Doksan dört küçük hücreli dışı LC (NSCLC) hastasında yapılan bir çalışmada ise hem kalbin hem perikardiyumun aldığı dozun perikardiyal efüzyon (PCE) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, perikardiyal V30 Gy ve V55 Gy'in genel sağkalım (OS) üzerinde etkili olduğu, PCE ve kalp dozimetrik faktörlerinin etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (4).

Doz-hacimsel parametreler olarak MHD ve maksimum (max) kalp dozu RT Op'u için kullanılmıştır. Ancak bu parametreler, önemli kardiyak altyapılar (CA, kapakçıklar, perikard, miyokard, iletim yolları vs.) tarafından alınan farklı dozları hesaba katmamaktadır. Bu altyapıların aldıkları dozların hesaplanabilmesi için, öncelikle tedavi planlama CT (pCT)'lerinde sabit ve tekrarlanabilir bir şekilde tanımlanmaları gerekir (delineasyon). Delineasyon yapılırken kardiyopulmoner aktivitenin sebep olduğu hareket dikkate alınmalıdır. Aksi takdirde hesaplanan ve iletilen doz arasında farklılığa sebep olur. Bu sebeple respiratuar hareketin yanı sıra, kardiyak hareketler de dikkate alınarak gerekli SM'nin oluşturulması ve hastalık kontrolü ile normal doku toksisiteleri arasındaki dengenin optimize edilmesi gerekir.

Son yıllarda LAD başta olmak üzere kalbin ve altyapılarının SM'sinin doğru bir şekilde belirlenmesi ve RT sırasında aldıkları dozların hesaplanması önem kazanmıştır. Ancak ya kardiyak hareket dikkate alınmamış ya altyapıları ayrı ayrı incelenmemiş; kalp bütün olarak ele alınmış ya da doz kısıtlamaları bakımından test edilmemiştir (5-20).

Bu araştırmada; CA'yı bölümlere ayırarak, anterior (A), posterior (P), sinister (Si), dexter (D), superior (Su), inferior (I) olmak üzere altı yönde, bunların SM'sinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu SM'yi kullanarak LC ve LBC hastalarında, tedavi planlama sistemi (TPS)'nde, CA'nın kontrollanması ve bunların içinde en önemli olan LAD'ın Op'a dahil edilmesi sonucu ortaya çıkan NTP'nin, STP ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Radyasyon Tedavisi

RT, kanserli hücreleri öldürmek veya tümörü küçültmek için kullanılan bir tedavi türüdür. Yüksek dozlarda RT kanser hücrelerinin deoksiribo nükleid asit (DNA)'lerine zarar vererek öldürür veya büyümelerini yavaşlatır. DNA'ları onarılamayacak kadar zarar gören kanser hücrelerinin bölünmesi durur ya da ölür (21). RT uygulanırken, kanserli bölgeye yüksek radyasyon verilirken, normal dokuların da olabildiğince korunması esastır (22).

RT'nin, eksternal ve brakiterapi olmak üzere iki ana türü vardır. Kanser karakteristlik özellikleri, kritik organ ve dokulara yakınlığı, hastanın genel sağlık geçmişi, yaşı ve diğer faktörler gözeticiler tedavinin türüne karar verilir. Eksternal RT'de yüksek enerjili radyasyon vücut dışındaki bir kaynaktan (foton ya da parçacık olarak) kanser bölgesine ve onu çevreleyen normal doku alanına uygulanır, en yaygın RT türüdür, birçok kanser türünü tedavi etmek amacıyla kullanılır. Brakiterapide ise kaynak vücut içine yerleştirilir; vücut boşluklarına, katı radyoaktif kaynakların veya tümöre iğnelerin yerleştirildiği tedavidir, çoğunlukla baş-boyun, meme, serviks, prostat ve göz kanserlerinde kullanılır. Sıvı bir radyasyon kaynağının kullanıldığı tedaviye ise radyonüklid tedavi denir (23).

RT, kanseri tedavi etmek amacıyla kullanılırsa küratif, semptomları hafifletmek için kullanıldığında ise palyatif adını alır. Tek tedavi yöntemi olarak veya cerrahi, kemoterapi ve immünoterapi gibi diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılır. RT, cerrahi öncesinde (neoadjuvan), sonrasında (adjuvan), sırasında (intraoperatif) uygulanabilir. Kemoterapi de benzer şekilde RT uygulamasının farklı zamanlarında verilebilir, eş zamanlı (konkomitan) olarak uygulanabilir (24, 25).

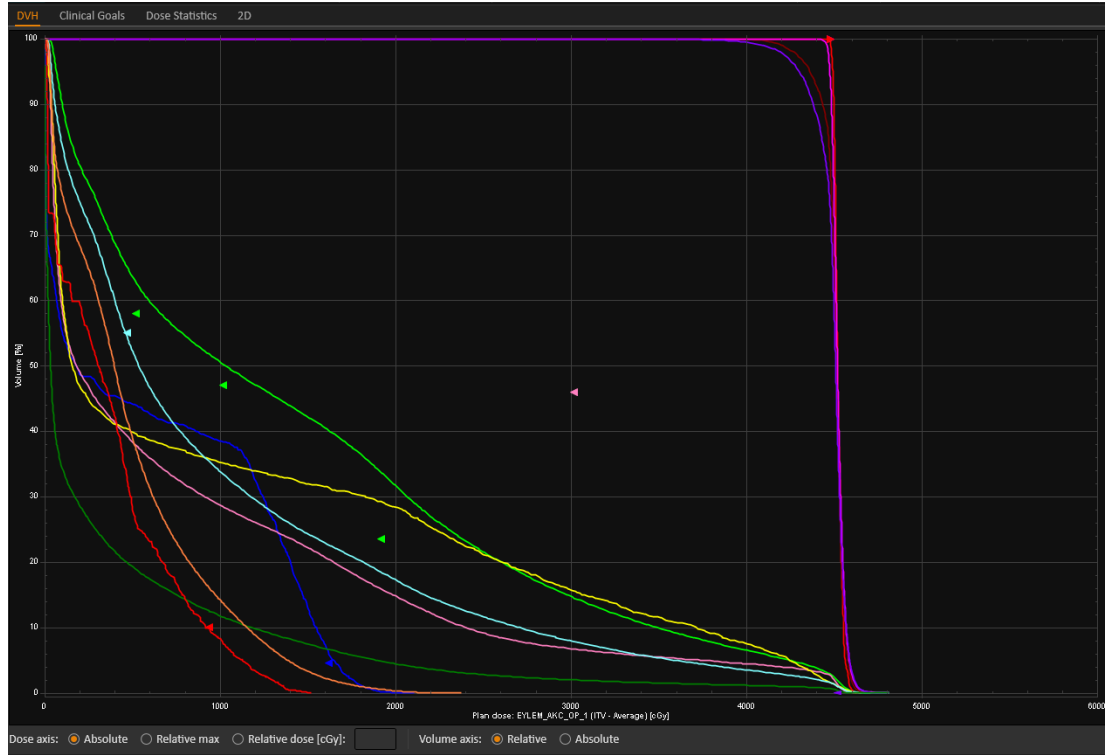
2.1.1. Modern Radyasyon Tedavisi Teknikleri

Üç Boyutlu Konformal Radyasyon Tedavisi

Üç boyutlu (3D) konformal RT (3DCRT), tümör ile yakınındaki kritik organların 3D görüntülerinin elde edilerek tedavinin optimal şekillendirilmesidir. Bunun için CT, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), pozitron emisyon tomografisi (PET), PET-CT vb. görüntüleme teknolojileri kullanılmaktadır. Böylece tümöre daha yüksek radyasyon dozu verilirken, çevredeki sağlıklı dokuların aldığı doz miktarı da önemli ölçüde azaltılabilir.

3DCRT tekniğinde birbirinden bağımsız çok yapraklı kolimatörler (MLC) kullanılarak radyasyon alanı istenildiği gibi ayarlanır (26).

Demet açıları, MLC'nin konumları vs. değiştirilmek suretiyle sonunda arzu edilen doz dağılımı elde edilir (Şekil 2.1.). Hem hedefin hem de kritik organların aldığı dozlar dokümanate edilir ve doz hacim histogramı (DVH) oluşturularak analiz edilir. DVH, hedefler ve risk altındaki organ ve yapılar (OAR)'ın hacimleriyle aldıkları dozlar arasındaki ilişkiyi gösteren bir grafikdir (26).



Şekil 2.1. Doz hacim histogramı.

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

Yoğunluk ayarlı RT (IMRT) tümörün şekline ve kalınlığına uyması için ışın demetlerinin yoğunluğunun manipüle edildiği tekniktir. 3DCRT’de tedavi cihazındaki ince yaprakçıklarla tümörün şekline uygun radyasyon alanı belirlenirken, IMRT’de tümörün kalınlığı da dikkate alınarak değişen intensitelerde çok sayıda demetçik kullanılarak tedavi uygulanır. Işın demetinin içinde her noktada ışının intensitesi kontrol edilir. IMRT’de kısa mesafede hızlı doz düşüşleri gerçekleştiği için, hedefin doğru şekilde belirlenmesi sağlıklı dokuyu korumak açısından çok daha önemlidir. IMRT, 3DCRT’den daha konformal tedavidir. 3DCRT’ye göre en büyük avantajı konkav (içbükey) bölgelerde daha iyi doz dağılımı sağlayabilmesidir (26).

IMRT tedavi planlama algoritmaları, ileri ve ters yönlü olmak üzere ikiye ayrılır. Ters yönlü planlamada, hedef ve OAR’ın doz kısıtlamaları sisteme tanıtılır ve sistem optimal sonucu demet intensitelerini ayarlayarak otomatik olarak bulur. Yani arzu edilen doz dağılımı sisteme girilir ve sistem bunun için gerekli olan ayarlamaları

yaparak mümkün olan en iyi sonucu bulur. İleri yönlü planlamada ise 3DCRT'deki gibi, ayarlamaları kullanıcı yapar ve doz dağılımı en son elde edilir (27, 28).

Hacimsel Ayarlı Ark Terapisi

Hacimsel ayarlı ark terapisi (VMAT) geleneksel RT tekniklerine kıyasla gelişmiş hedef hacim kapsamı ve normal dokuların korunması ile yüksek oranda konformal doz dağılımı sağlayabilen yeni bir radyasyon tekniğidir. Gantri dönerken radyasyon dozunu sürekli olarak ileten birkaç kesintisiz ark vardır. IMRT'ye benzer şekilde çalışır fakat IMRT'ye kıyasla tedavi süresi daha kısadır (29, 30). Bu yöntemde, radyoterapi planlamasında ters yönlü planlama tekniği kullanılır.

2.1.2. Hedef Hacimlerin Tanımlanması

Görüntülenebilir hedef hacim (GTV), görüntüleme cihazlarında görülebilen tümör hacmidir (26, 30).

Klinik hedef hacim (CTV), gözle görülemeyen, mikroskopik düzeyde, tümör hücrelerinin bulunduğu düşünülen yerdir. Bu sebeple GTV'ye güvenlik marjı eklenerek oluşturulur (31).

Planlanan hedef hacim (PTV) ise CTV'ye planlanan radyasyon dozunun verilebilmesi için oluşturulan emniyet hacmini içeren bölgedir.

Tedavi sırasında organ hareketleri (internal marjin (IM)) ve hasta hareketleri (setup marjin (SuM)) CTV'ye eklenerek oluşturulur. PTV'nin doğru bir şekilde belirlenmesi için immobilizasyon ve hareket yönetimi önemlidir. Hedef hareketleri lezyonun yerleşim yerine göre, respiratuar, kardiyak ve gastrointestinal hareketlerden kaynaklanabilir (32). Bu etkileri hafifletmek için nefes tutma (BH), inspiryum-ekspiryum CT tekniği ve solunum izleme gibi çeşitli stratejiler kullanılmıştır. Bu yöntemlerin çoğunda, helikal CT çekimleri sırasında hastaların solunum dalga

biçimlerini izleyen dört boyutlu CT (4DCT) kullanılmaktadır (33-35). Bu yöntem, solunum sırasında tüm hareket aralığını tanımlamak için 4DCT fazının ve türetilmiş görüntülerin kullanılmasını içerir. Tam aralık bir internal hedef hacim (ITV) içindedir (36). Başka bir deyişle CTV'ye organ hareketlerinden kaynaklı bir IM eklenerek ITV oluşturulur. Daha sonra ITV'ye hasta hareketleri ve konumlandırmadaki değişiklikler göz önüne alınarak bir SuM verilerek PTV oluşturulur. PTV'nin elde edilmesindeki bir diğer yöntem ise; IM ve SuM'un toplanarak (birbirleriyle iç içe geçmiş durumda oldukları için lineer olarak toplanmaz) CTV'ye eklenmesidir (26). Bu nedenle PTV klinikten kliniğe değişebilir.

2.1.3. Risk Altındaki Organ ve Yapıların Tanımlanması

OAR, tedavi bölgesine yakın normal organ ve yapılardır. (37-39). Ancak OAR konturlanırken sıklıkla kardiyak, respiratuar ve gastrointestinal hareket dikkate alınmaz, OAR'ın pozisyonlarındaki fraksiyonlar arası (interfraksiyone) varyasyon hesaba katılarak, risk altındaki organ hacmi (PRV) belirlenirken, fraksiyon içi (intrafraksiyone) hareketler göz ardı edilir. Bu nedenle OAR'ın doz tahmini, toksisite değerlendirmesi ve doz-toksisite ilişkisi ile ilgili belirsizlikler vardır (40-42).

Son yıllarda bu belirsizliklerin önüne geçebilmek için OAR, hedef hacimler gibi genişletilerek internal risk hacmi (IRV) elde edilmiştir. Bunun için 4DCT, dört boyutlu manyetik rezonans görüntüleme (4DMRI), solunumla ilişkili navigasyonla tetiklenen T₂ ağırlıklı dört boyutlu manyetik rezonans görüntüleme (RC-4DMRI), ortalama yoğunluk projeksiyonu (AveIP), maksimum yoğunluğa dayalı projeksiyon (MIP), aktif solunum koordinatörü (ABC), BH (ekspirasyon ve inspirasyon fazlarında), elektrokardiyografi (ECG) kapılı intravenöz (IV) kontrastlı CT gibi tekniklerle elde edilen görüntüler retrospektif olarak fazlara ayrılıp, döngü içindeki OAR'ın konturlarının birleşiminden IRV'ler hesaplanmıştır. IRV'ler standart OAR'dan önemli ölçüde büyük ve test edilen çalışmalarda standart OAR doz sınırlamalarına uyarınca,

IRV'ler bu sınırlamalara uymamaktadır. Sonuç olarak tedavilerde IRV'lerin de dikkate alınması gerektiği yönünde bir kanaat ortaya çıkmıştır (5, 7-12, 43).

2.2. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Tedavi

2.2.1. Epidemiyoloji

LC 1985'ten beri hem insidans hem de mortalite açısından dünya çapında en yaygın kanser olmuştur. Küresel olarak LC, yeni kanser tanılarında ve kanserden ölüme en büyük katkıyı sağlayan kanserdir (5 yıllık sağkalım oranı %16). Gelişmekte olan ülkelerde LC vakalarının sayısında büyük bir artış olmuştur. 1980'de vakaların %69'u gelişmiş ülkelerdeyken şu anda yaklaşık yarısı gelişmekte olan ülkelere aittir. Erkeklerde daha sık görülmesine rağmen her iki cinsiyette de ikinci sırada yer almaktadır (erkeklerde prostat, kadınlarda memeden sonra gelir). Her iki cinsiyette de yıllık tahmini ölüm sayısında listenin başında yer almaktadır. Yeni tanı ve tedavi modaliteleriyle, son yıllarda sağkalımında bir miktar iyileşme olmasına rağmen, diğer malignitelerde gerçekleştirilen sağkalım gelişmeleri LC'de henüz elde edilememiştir (44-46).

LC, NSCLC ve küçük hücreli LC (SCLC) olmak üzere iki geniş kategoriye ayrılır. SCLC, akciğer kanserlerinin %15'ini oluşturur ve bulunduğu yerin dışında metastaz yapma olasılığı çok yüksek olan bir tümör grubudur. 5 yıllık sağkalım oranları diğer akciğer kanserlerinden oldukça düşüktür. Geri kalan %85'lik grubu NSCLC oluşturur. NSCLC kendi içinde; adenokarsinom (%50), skuamöz hücreli karsinom (%35) ve büyük hücreli karsinom (%15) olmak üzere üç gruba ayrılır (44-46).

2.2.2. Risk Faktörleri

LC için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Sigara içmek, radon ve asbest gibi diğer kimyasalların solunması, LC'ye yakalanma olasılığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Sigara içen kişilerin LC'ye yakalanma olasılığı 15 ila 30 kat daha fazladır. Genetik yatkınlık da kanser riskini belirlemektedir. LC'nin diğer risk faktörü örneği iyonize radyasyondur. Göğüs kafesine RT gören kişilerde LC'ye yakalanma riski daha yüksektir (47, 48).

2.2.3. Tedavi

Tümörün lokalizasyonu, boyutu, sayısı, lenfatik yayılım ve metastaz varlığı evrelemede kullanılan ana öğelerdir (49).

LC, türü ve evresi göz önünde bulundurularak; cerrahi, kemoterapi (KT) ve RT yöntemlerinin tek başlarına veya kombine olarak kullanılmasıyla tedavi edilebilir. SCLC'de ana tedavi KT'dir, RT'nin yeri tartışılır. NSCLC'de RT, lokal ve lokal ileri (LA) hastalık varlığında, cerrahi yapılamayanlarda definitif, cerrahi olabileceklerde neoadjuvan ve cerrahi sonrası risk faktörleri gözetilerek adjuvan olarak uygulanabilir. KT'yi tolere edebilecek hastalarda eş zamanlı olarak KT de uygulanabilir. Erken evrede komorbid hastalığı olmayanlarda cerrahi rezeksiyon tek başına uygulanabilirken, komorbid hastalığı olanlarda RT cerrahinin yerini alır. Metastatik hastalıklarda RT palyatif ama oligometastatik hastalıklarda stereotaktik radyocerrahi (SRS) küratif amaçlı kullanılabilir (50).

RT'de hedef hacimler; kitle +/- lenf nodlarıdır. OAR ise akciğerler, özefagus, spinal kord, kalp, trakea, ana damarlar ve brakial pleksustur (51).

RT'de, minimum (min) standart 3DCRT olmakla birlikte; IMRT, VMAT, görüntü kılavuzluğunda RT (IGRT), SRS, stereotaktik beden RT'si (SBRT) gibi daha ileri teknikler kullanılabilir.

2.3. Meme Kanserinde Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Tedavi

2.3.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri (BC) 2020 verilerine göre dünya çapında tahmini 2,3 milyon yeni vaka ile şu anda en yaygın teşhis edilen kanserlerden biri ve kansere bağlı ölümlerin beşinci nedenidir. İnsidans oranı gelişmiş ülkelerde daha yüksek olmasına rağmen, BC'ye bağlı ölümlerin %63'ünü Asya ve Afrika ülkeleri oluşturur. Genel olarak önleyici davranışlar ve tarama programları gibi çeşitli prosedürler ile BC insidansının azalması sağlanmaya çalışılırken, erken tanı ile de küratif tedavinin uygulanması amaçlanmaktadır. Kadınlarda en sık görülen kanser türü olmasına rağmen erkeklerde nadir görülmektedir (48).

BC, in situ karsinom ve invazif karsinom olarak ikiye ayrılır. İn situ karsinomun, duktal karsinoma in situ (DKIS) ve lobüler karsinoma in situ (LKIS); invazif karsinomun ise, invazif duktal karsinoma (IDC) ve invazif lobüler karsinoma (ILC) olmak üzere iki ana alt tipi vardır (52).

2.3.2. Risk Faktörleri

BC'de değiştirilemeyen faktörler; kadın cinsiyeti, ileri yaş, aile öyküsü, genetik mutasyonlar (özellikle BRCA1 ve BRCA2'de), etnik köken, üreme öyküsü (geç menopoza, erken menarş, doğum yapmamış olmak, geç doğum yapmış olmak), meme dokusunun yoğunluğu, anne veya kız kardeşte BC öyküsü, yakın akrabalarda birden fazla BC öyküsü, aynı kişide BC öyküsü, iyi huylu meme hastalıkları ve önceki RT öyküsüdür. Değiştirilebilen faktörler ise; kötü ve yetersiz beslenme, dışarıdan hormon alımı, bazı ilaçların fazla tüketilmesi, fiziksel aktivite eksikliği, beden kitle endeksinin yüksek olması, alkol ve sigara tüketimi, yetersiz vitamin takviyesi, kimyasal maddelere maruziyet olarak gösterilebilir (53).

2.3.3. Tedavi

Tümörün lokalizasyonu, boyutu, sayısı, lenfatik yayılım ve metastaz varlığı evrelemede kullanılan ana öğelerdir (54).

BC, alt tipi ve evresine göre; cerrahi [mastektomi veya meme koruyucu cerrahi (MKC)], RT, KT ve hormonoterapi (HT) yöntemlerinin kombinasyonları ile tedavi edilir. RT, MKC sonrası tüm olgularda, mastektomi sonrası tümör 5 cm'den büyükse ve/ veya lenf nodu tutulumu varsa uygulanır. LA evre BC'de tedavi sıklıkla neoadjuvan KT, cerrahi ve adjuvan RT'dir. Kemik, beyin ve akciğer-plevra metastazlarında ise RT, genellikle palyatif olarak uygulanır (55).

BC RT'sinde hedef hacimler, MKC'den sonra tümörün yerleştiği taraftaki tüm meme ve tümör yatağıdır, mastektomiden sonra ise göğüs duvarıdır. Bazı durumlarda, supraklavikular, internal mammari ve aksiller lenf nodları da alana dahil edilir. OAR ise, akciğerler, karşı meme ve kalptir. Lenfatik tedavilerde ayrıca özefagus, brakial pleksus, spinal kord, tiroid bezi ve humerus başı da konturlanır (55).

BC tedavisinde son yıllarda IMRT ve VMAT tekniklerinin kullanımı artmıştır.

2.4. Akciğer ve Meme Kanseri Radyoterapisinde Kullanılan Uluslararası Radyasyon Dozu Kısıtlamaları

RT'de normal organların radyasyon toleranslarına dikkat edilmesi, yan etkilerin önlenmesi için son derece önemlidir. Randomize çalışmalar olmamakla beraber yıllar içerisinde binlerce hasta verileri değerlendirilerek organ toleransları belirlenmiş ve standartlar geliştirilmiştir. Klinik pratikte en sık kullanılanları QUANTEC (*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*) ve RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) kılavuzlarıdır.

QUANTEC doz sınırlamalarına göre LC tedavisinde reçete edilen PTV dozu konvansiyonel fraksiyonizasyonda (1,8-2,0 Gy/fx) 60-66 Gy'dir. OAR'ın doz sınırlamaları ise aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2.1.) (56).

Tablo 2.1. QUANTEC normal doku radyasyon dozu sınırlamaları (56).

Kalp	Akciğerler	Spinal Kord	Özefagus
V30 Gy <%46	V20 Gy <%30	Dmax <50 Gy	V35 Gy <%50
Ortalama <20 Gy	Ortalama <20 Gy		V50 Gy <%40
			V70 Gy <%20
			Ortalama <34 Gy

RTOG 1005 çalışmasına göre LBC tedavisinde MKC sonrası reçete edilen PTV dozu konvansiyonel fraksiyonizasyonda 50 Gy (2,0 Gy/fx) ve 12-14 Gy tümör yatağı boostuyla birlikte toplam 62-64 Gy'dir. OAR'ın doz sınırlamaları ise aşağıdaki gibidir (Tablo 2.2.) (57).

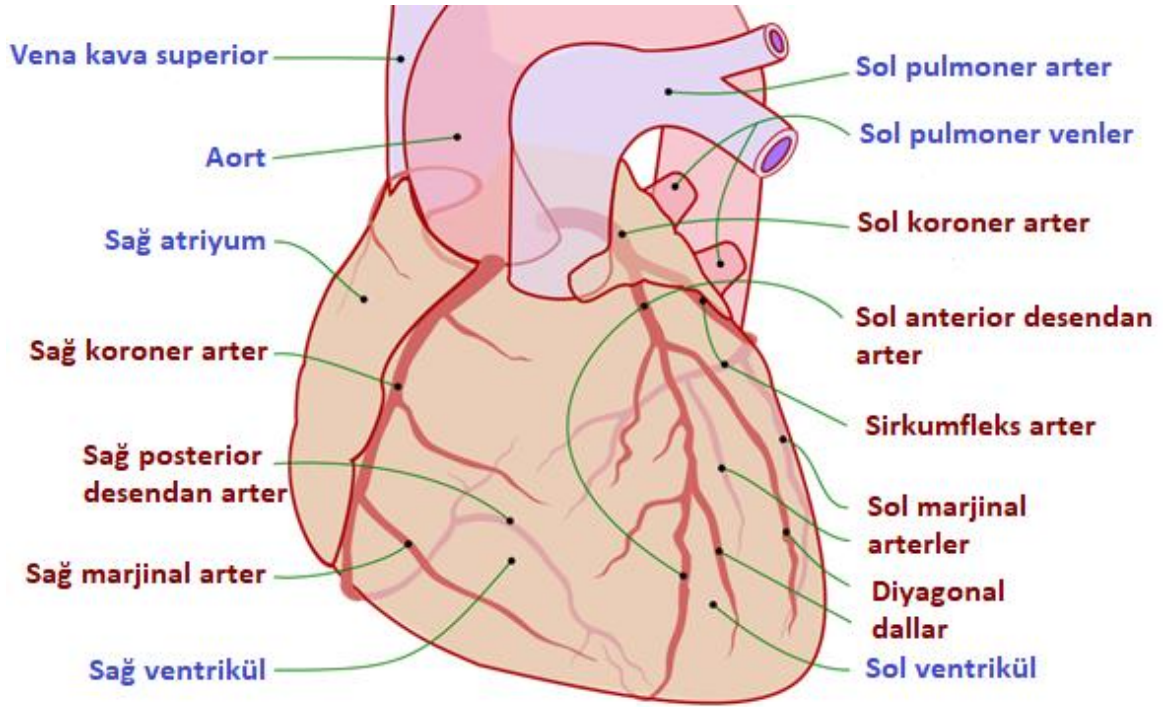
Tablo 2.2. RTOG 1005 normal doku radyasyon dozu sınırlamaları (57).

Kalp	İdeal	V20 Gy ≤%5
	Kabul Edilebilir	V25 Gy ≤%5
	İdeal	V10 Gy ≤%30
	Kabul Edilebilir	V10 Gy ≤%35
	İdeal	Ortalama ≤4 Gy
	Kabul Edilebilir	Ortalama ≤5 Gy
Sol Akciğer	İdeal	V20 Gy ≤%15
	Kabul Edilebilir	V20 Gy ≤%20
	İdeal	V10 Gy ≤%35
	Kabul Edilebilir	V10 Gy ≤%40
	İdeal	V5 Gy ≤%50
	Kabul Edilebilir	V5 Gy ≤%50
Sağ Akciğer	İdeal	V5 Gy ≤%10
	Kabul Edilebilir	V5 Gy ≤%15
Karşı Meme	İdeal	Dmax ≤3 Gy
	Kabul Edilebilir	Dmax ≤3,3 Gy

2.5. Torasik Yerleşimli Tümörlerin Radyoterapisinde Kalbi ve Altyapılarını Korumaya Yönelik Yaklaşımlar

2.5.1. Kalbin Anatomisi

CA Aort'dan iki ana dal halinde çıkarlar; RCA ve LCA. LCA kısa bir mesafeden sonra ikiye ayrılır; LAD ve Cx. RCA kalbin alt kısmında önde sağ marjinal arter (RMA) arkada sağ posterior desendan arter (PDA) olmak üzere iki ana dala ayrılır (Şekil 2.2.) (58).



Şekil 2.2. Koroner arterler (58).

2.5.2. Kalbi ve Altyapılarını Korumaya Yönelik Yaklaşımlar

Eksternal RT günümüzde kanser tedavisi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve sıklıkla standart tedavinin bir parçasıdır. Torasik tümörlerin tedavisinde kalp önemli miktarda radyasyon almaktadır. Eski tekniklerle yapılan RT'lerde, özellikle 1980 öncesi artmış kardiyak mortalite gözlenirken, daha sonra teknik gelişmelerle tümörün lokal kontrolünü azaltmadan, kardiyak korumayı iyileştirmek mümkün olabilmıştır (10). Kardiyak yan etkileri tahmin etmek için kardiyak maruziyetin kesin olarak nasıl değerlendirileceği, bugüne kadar net olarak tanımlanmayan ve yoğun tartışmalara konu olan karmaşık bir sorundur. Günlük pratikte MHD, RT planlanırken kardiyak koruma için hala en yaygın kullanılan dozimetrik parametredir. Geriye dönük epidemiyolojik çalışmalar, MHD ile kardiyotoksisite, özellikle iskemik kalp hastalığı arasındaki korelasyonları göstermiştir (6, 59). Bazı çalışmalarda MHD ile LAD arasında orta ila güçlü korelasyon bulunmuş ve doz kısıtlamaları belirlemeye yönelik olağan yaklaşımda, kalp tek bir organ olarak

tanımlanarak, MHD ana kardiyak kısıtlama olarak kullanılmıştır (60). Ancak son yıllarda başta CA olmak üzere, kardiyak altyapıların aldığı dozların kardiyotoksisiteyi belirlemede daha önemli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ventriküller, atriyumlar, sinoatriyal nod ve CA dahil olmak üzere tüm kardiyak altyapılar test edildiği zaman MHD'ye karşılık gelen doz kısıtlamalarıyla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (61). Bu nedenle kardiyak dozu azaltmak ve bu dozu her kardiyak altyapı (valfler, perikard, miyokard, iletim yolları, CA vs.) için değerlendirmek kritik öneme sahiptir.

Kardiyak altyapı ışınlamalarının uzun vadeli spesifik toksisite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için, bu altyapıların sabit ve tekrarlanabilir bir şekilde tanımlanmaları gerekir. Kardiyak delineasyon yönergeleri bir atlasla düzenlenmiş ve tekrarlanabilirlikleri test edilmiştir (62). LAD ile ilgili olarak, kadınlarda ortalama çap 3,2 mm, erkeklerde ise 3,6 mm olduğu için arter boyunca 4 mm'lik bir silindirin güvenlik marjı olarak kullanılması tavsiye edilmiş, ancak solunum, kalp hareketleri ve artefaktlar dikkate alınmamıştır (63). Bu problemleri önlemek için MRI ve ECG kapılı CT taramaları dahil olmak üzere farklı görüntüleme modalitelerini kullanan birkaç çalışma, kardiyak harekette LAD'ın 5 mm'ye (12, 64-67), solunum hareketinde ise 9 mm'ye kadar yer değiştirebileceğini göstermiştir (5, 67). LAD, göğüs duvarı RT'sinde hedef kadar yüksek doz alabilir. CA RT'de en çok ihmal edilen OAR'dandır. Bu tür ince damarları bulmanın zorluğu nedeniyle tanımlamadaki karmaşıklık, intravenöz uygulama sırasında bile artefakt etkisi, kalp atışıyla ilgili hareketin ölçülmesindeki belirsizlikler, uzun latent klinik toksisite süresi ve hareket hakkındaki yetersiz bilgi sebebiyle kardiyopulmoner aktivite, kardiyak OAR için tahmini ve iletilen doz arasında farklılığa neden olur. Yer değiştirme aralığı, uygun telafi edici marj ve IRV tam olarak bilinmemektedir (12). Bugüne kadar çok az sayıda çalışma koroner stenoz gibi uzun vadeli etkiler ile CA dozu arasındaki korelasyonu araştırmıştır (68, 69). Bununla birlikte iskemik kalp hastalığının torasik RT'den sonra en alakalı kardiyak komplikasyon olduğu ve IMRT gibi ileri tekniklerde yüksek doz gradyanının daha iyi uygulandığı göz önüne alındığında (11), koroner altyapıların doğru bir şekilde tanımlanmasının yanı sıra tedavi planı yapılırken de özellikle LAD olmak üzere CA'nın da Op'a dahil edilerek doz kısıtlamaları bakımından test edilmesi gerekir.

Bu araştırmanın ilk kısmında; CA'nın kalp ve akciğer hareketlerine bağlı olarak ne kadar yer değiştirdiğinin belirlenerek SM'nin oluşturulması, ikinci kısmında ise LC ve LBC nedeniyle RT uygulanan hastaların tedavi planlamalarında CA kontrol olarak (62, 70), Op yapılması ve dozlarda meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir (19, 56, 57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Gereçler

Çalışmanın “Kardiyak Altyapı Marjlarının Oluşturulması” başlıklı ilk kısmı için, Hacettepe Üniversitesi Radyoloji bölümünde 23.02.2021 ile 23.02.2022 tarihleri arasında kardiyak CT (cCT) çekimleri Somatom Force SW VA50 CT X-ray sisteminde (*Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany*) (Şekil 3.1.) alınmış, kanser olmayan, 18 yaşını doldurmuş ardışık 24 hasta seçilmiştir (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1 Kardiyak altyapı marjları grubunun yaş ortalamaları.

n = 24	Erkek (n = 14)	Kadın (n = 10)
Yaş (AO ± SD)	52,00 ± 18,46	58,10 ± 12,29

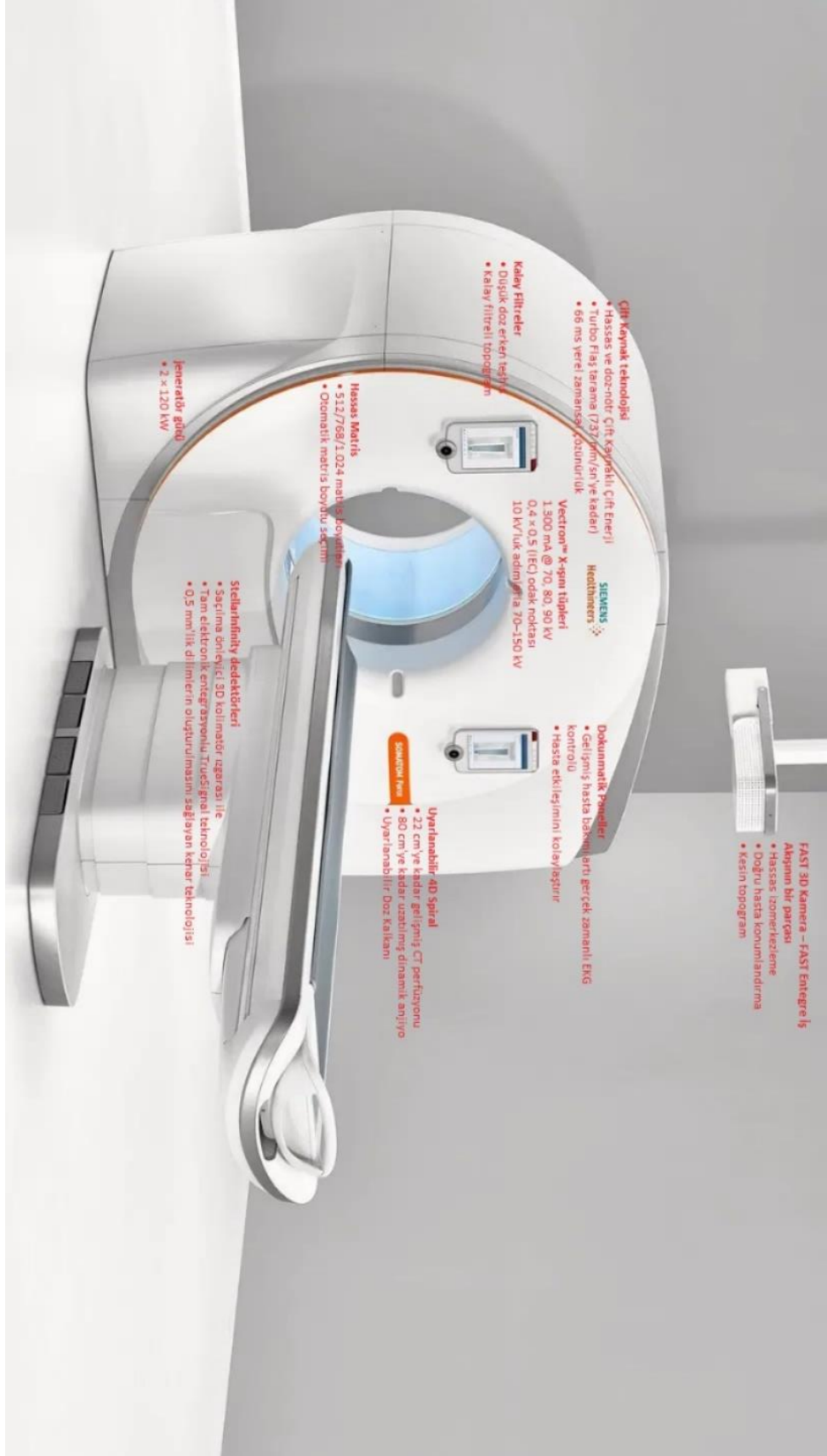
Çalışmanın “Tedavi Planı Optimizasyonu” başlıklı ikinci kısmı için, Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde 23.02.2021 ile 23.02.2022 tarihleri arasında Toshiba Aquilion 16 Large Bore CT (*Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan*) tarayıcıyla (Şekil 3.2.) görüntüleri elde edilmiş, Elekta Versa HD lineer hızlandırıcı (*Elekta Oncology Systems, Crawley, UK*) cihazıyla (Şekil 3.3.) 6 MV enerjili foton ve VMAT tekniği ile tedavi görmüş olan, 18 yaşını doldurmuş;

Konvansiyonel fraksiyonizasyonda (2 Gy x 30 fx), PTV dozu 60 Gy olan, ardışık 10 mediastinal yerleşimli LC hastası ile (Tablo 3.2.),

Konvansiyonel fraksiyonizasyonda (2 Gy x 25 fx) ve 10 Gy tümör yatağı boostuyla birlikte, toplam PTV dozu 60 Gy olan, ardışık 10 LBC hastası seçilmiştir (Tablo 3.2.).

Tablo 3.2 Tedavi planı optimizasyonu grubunun yaş ortalamaları.

n = 20	LC (n = 10)	LBC (n = 10)
Yaş (AO ± SD)	69,40 ± 9,26	56,50 ± 9,77



Şekil 3.1. Somatom Force SW VA50 CT X-ray sistemi.



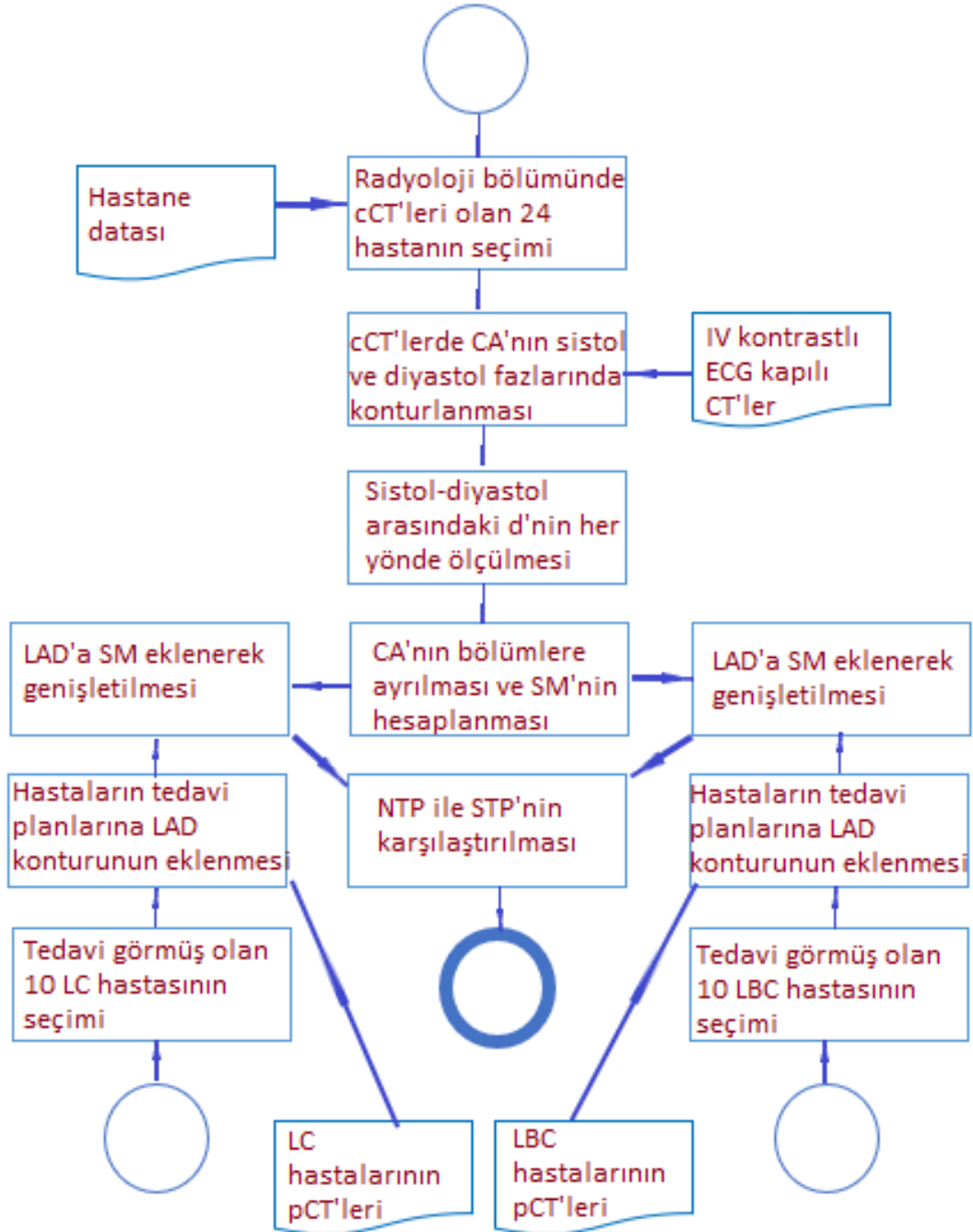
Şekil 3.2. Toshiba Aquilion 16 Large Bore CT tarayıcı.



Şekil 3.3. Elekta Versa HD lineer hızlandırıcı cihazı.

3.2. Yöntem

Çalışmaya ait iş akış şeması Şekil 3.4.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.4. İş akış şeması.

Kısaltmalar; cCT: kardiyak bilgisayarlı tomografi, pCT: planlama bilgisayarlı tomografi, IV: intravenöz, ECG: elektrokardiyografi, d: yer değiştirmeleri, LAD: sol anterior desendan arter, CA: koroner arterler, SM: güvenlik marjları, LC: akciğer kanseri, LBC: sol meme kanseri, NTP: yeni tedavi planları, STP: standart tedavi planları.

3.2.1. Kardiyak Altyapı Marjlarının Oluşturulması

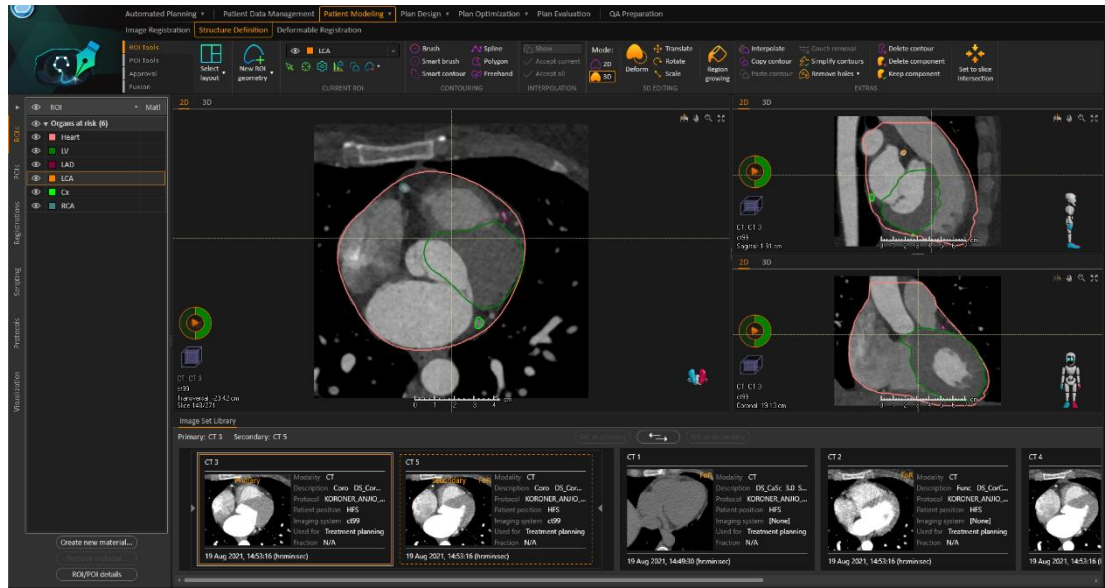
Derin inspirasyonun son fazında, 1024 matrislik, dilimlerin kalınlığı 0,5 mm'ye ayarlanmış, ECG kapılı, saniyede 5 ml akış hızında 18-gauge kateter ile IV olarak enjekte edilen kontrast madde (hastaların beden kitlesinin her kg'ı başına 1 mg düşecek şekilde) kullanılarak cCT çekimleri alınmış olan hastaların görüntülerinden elde edilen tüm rekonstrüksiyonlar, QRS kompleksinin R dalgaları (R-R aralığı) arasındaki bölge olarak tanımlanan tüm kalp siklusu boyunca %10'luk adımlarla oluşturuldu. Tüm fazlar, her siklus için R zirvesine göre ve R-R aralığının yüzdesi olarak belirlenerek, sistol fazı; %30-40 ve diyastol fazı; %70-80 olarak tanımlandı. (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Kalp siklusu.

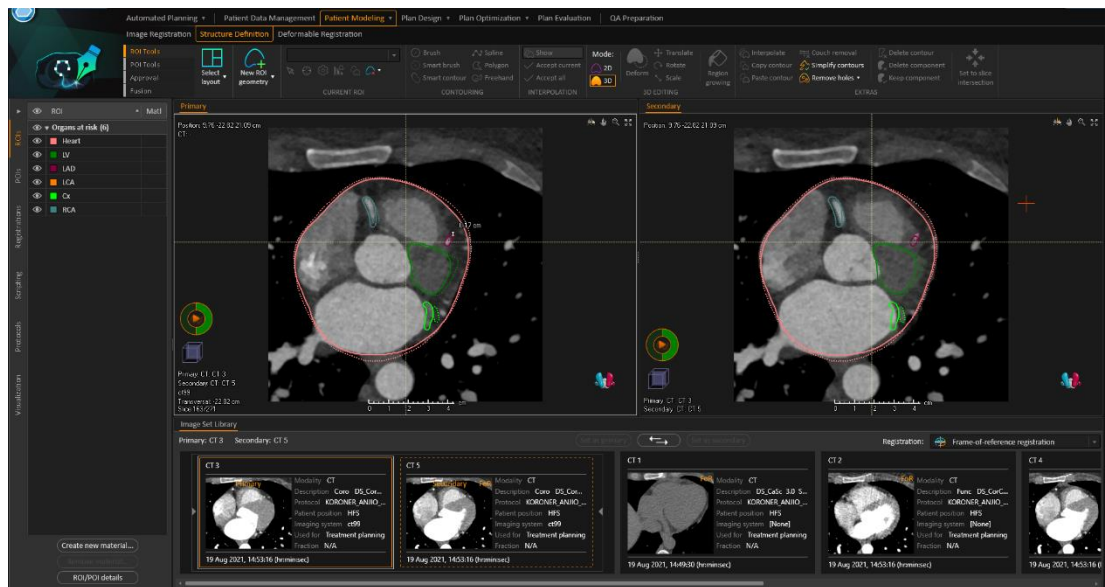
P: Atriyal depolarizasyon, QRS: Ventriküler depolarizasyon, T: Ventriküler repolarizasyon

RayStation® 8A (RaySearch Laboratories AB, Stockholm, Sweden) TPS'de tüm CA her hasta için, tanımlanan sistol ve diyastol fazları üzerinden ayrı ayrı konturlandı (62, 70) (Şekil 3.6.).

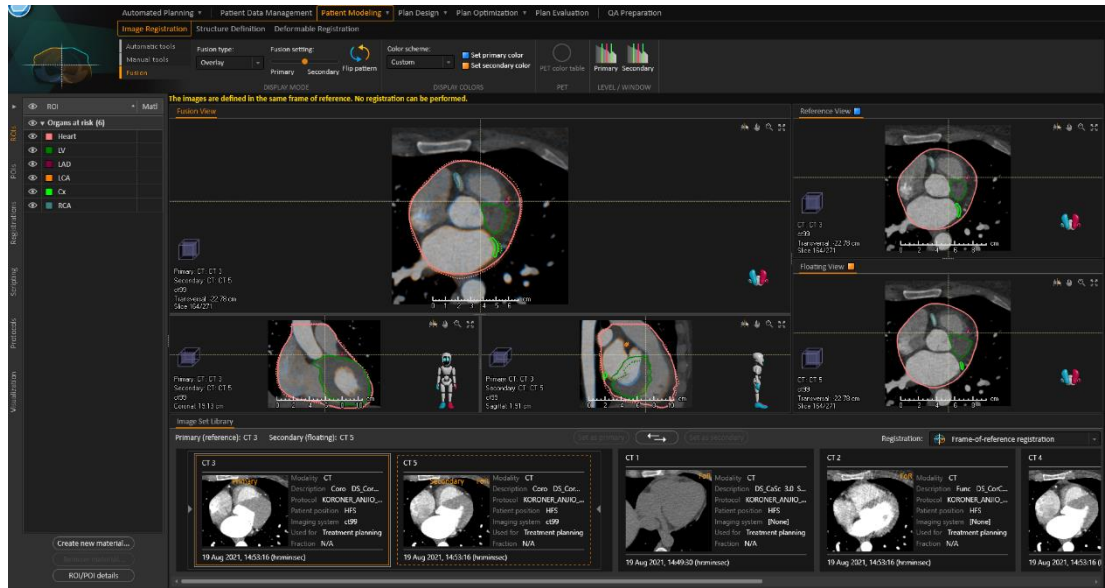


Şekil 3.6. Koroner arterlerin konturlanması.

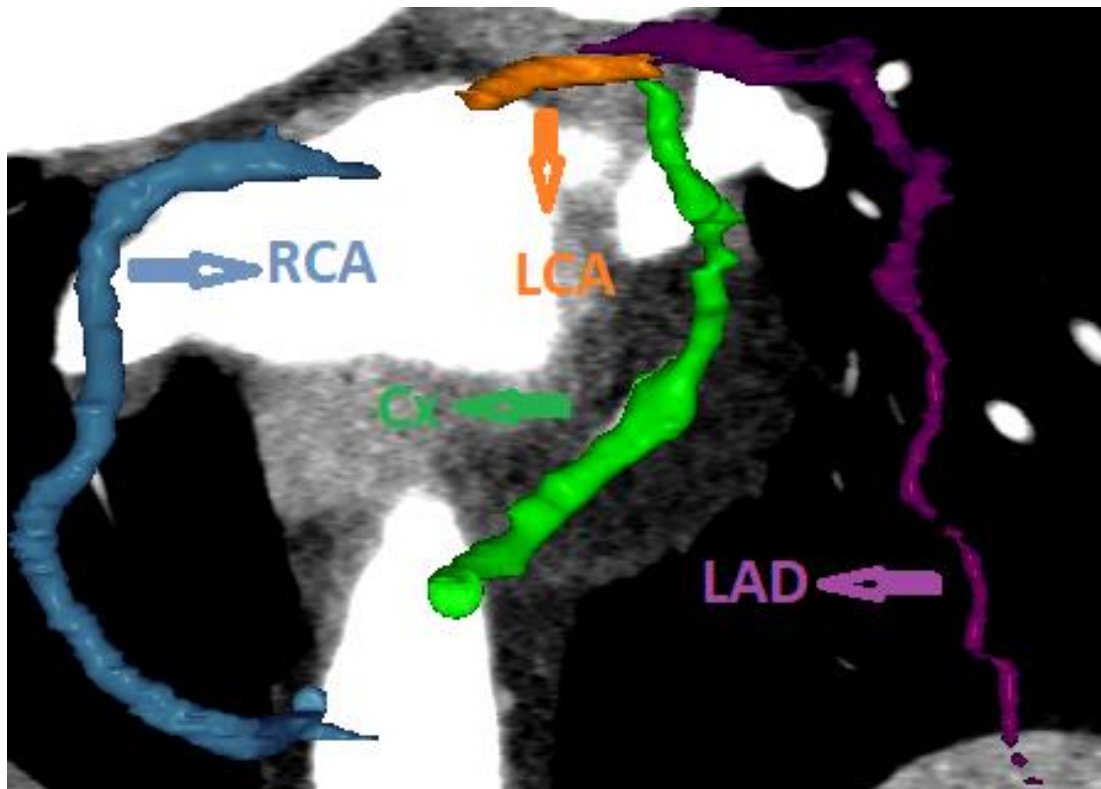
Sonra bu iki görüntü füzyon yapılarak her koroner arterin sistol fazı referans alınarak; sistol ve diyastol fazları arasındaki d , altı serbestlik derecesinde (A, P, Si, D, Su, I), 1cm kesit aralıklarıyla ölçüldü (Şekil 3.7. ve 3.8.) ve konstrüksiyonu oluşturuldu (Şekil 3.9).



Şekil 3.7. Koroner arterlerin sistol ve diyastol arasındaki yer değiştirmelerinin ölçülmesi.

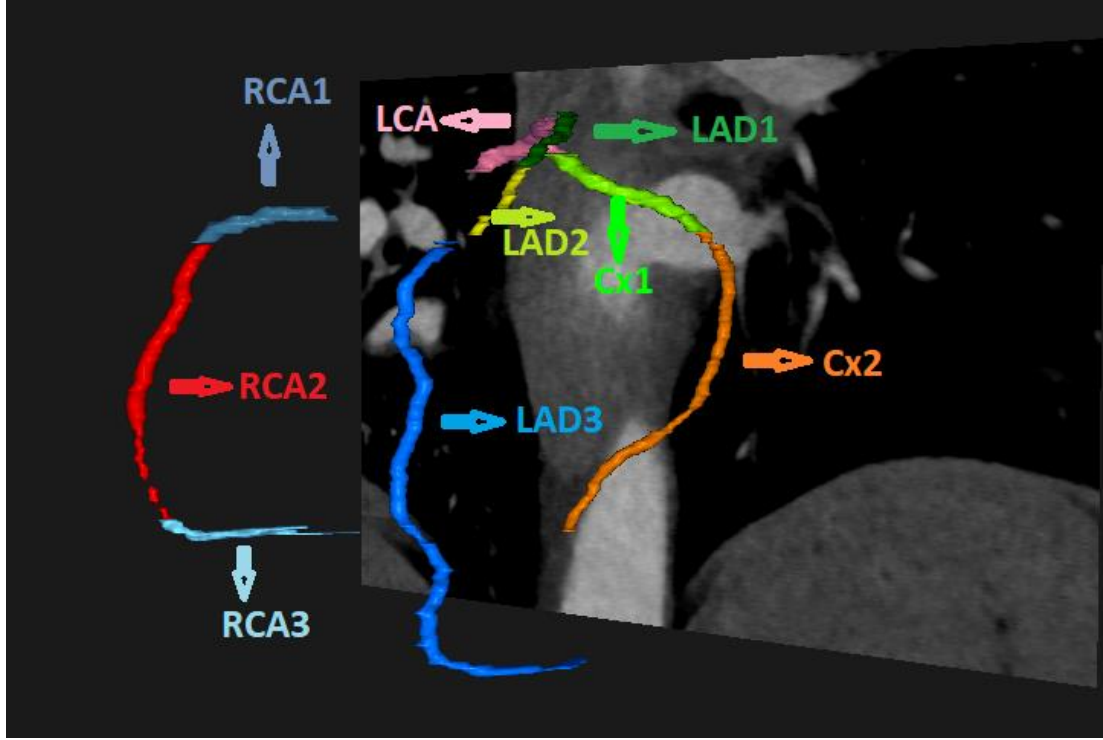


Şekil 3.8. Koroner arterlerin sistol ve diyastol görüntülerinin füzyonu.



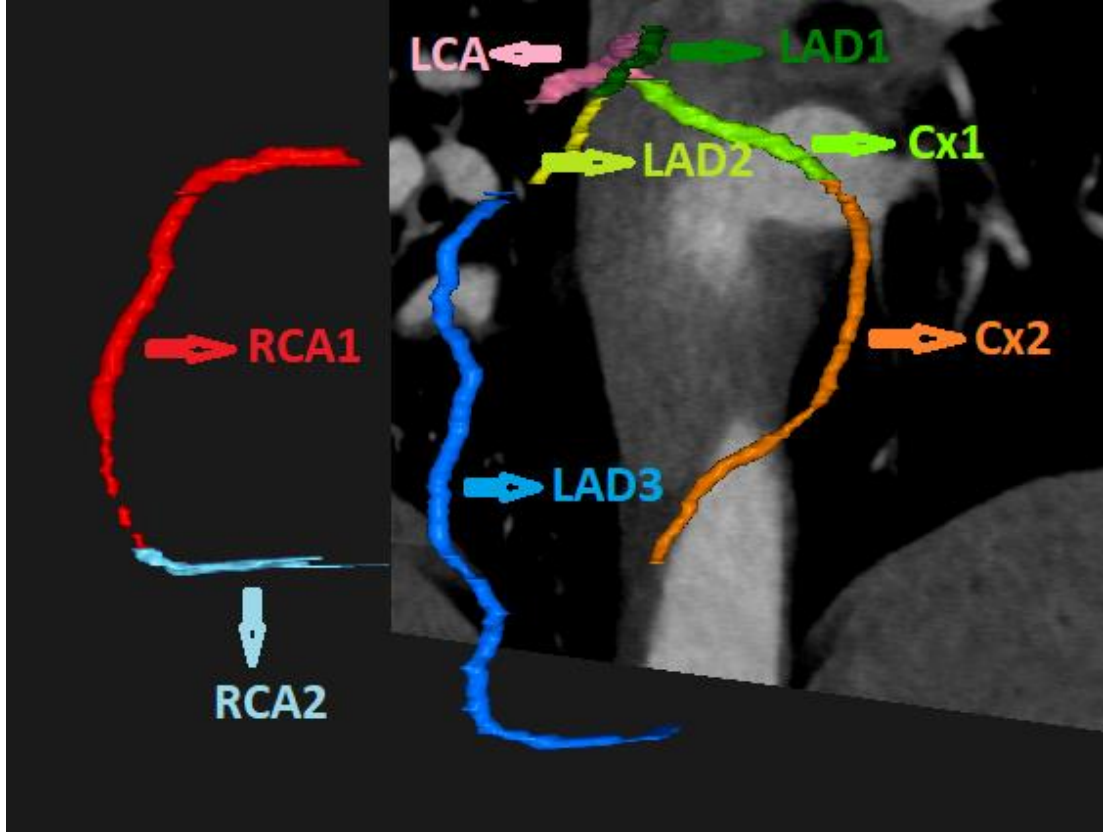
Şekil 3.9. Koroner arterlerin üç boyutlu konstrüksiyonu.

Daha sonra her koroner arter ana bifurkasyonlarından bölümlere ayrılarak (LCA, LAD1, LAD2, LAD3, Cx1, Cx2, RCA1, RCA2, RCA3), bu bölümlerin kendi içlerinde altı yöndeki d karşılaştırıldı (Şekil 3.10.).

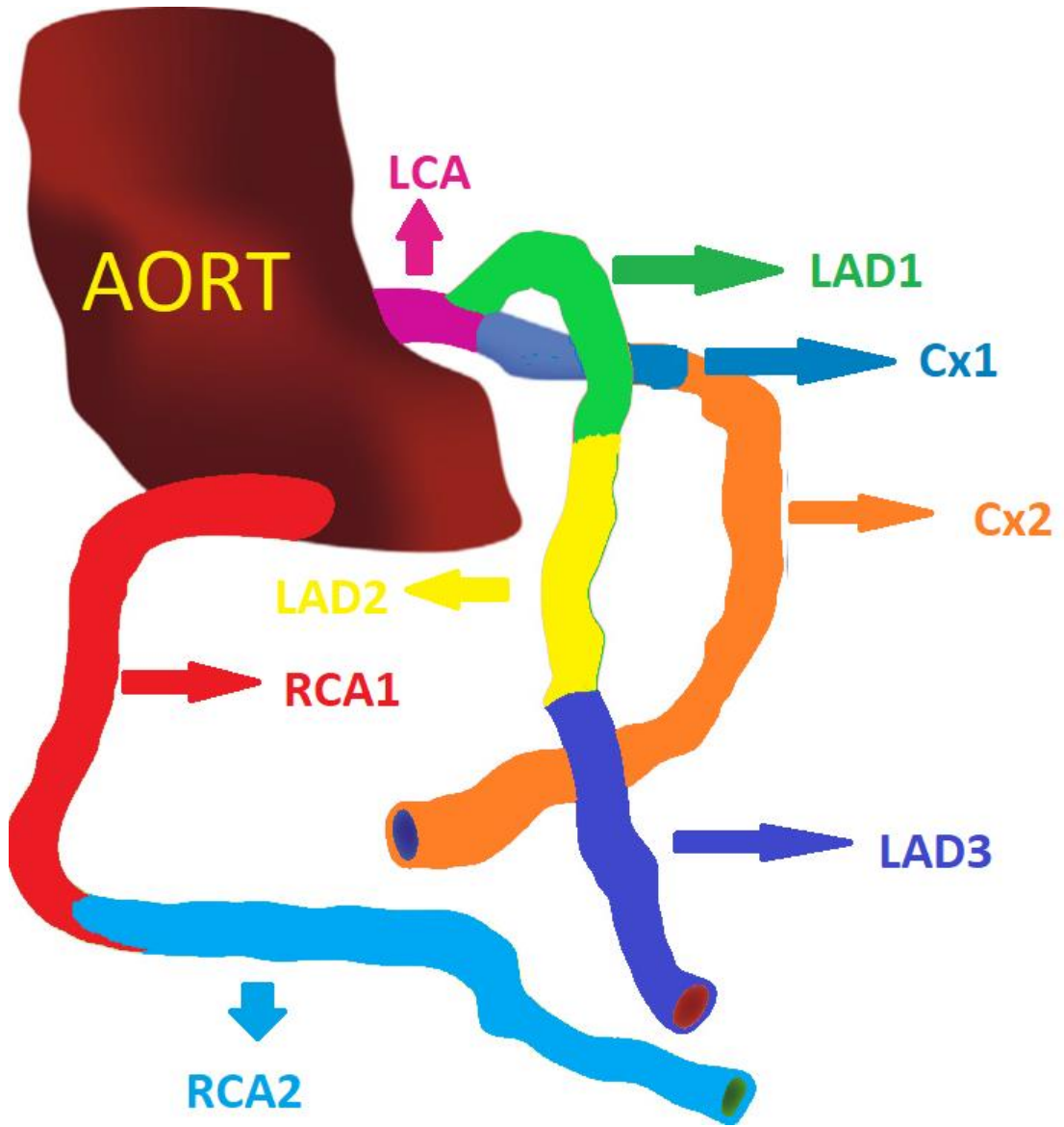


Şekil 3.10. Koroner arterlerin üç boyutlu rekonstrüksiyonu.

Herhangi bir yönde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratanlar, ayrı olarak bırakıldı, anlamlı bir fark yaratmayanlar ise birleştirilerek yeniden isimlendirildiler; RCA1 ve RCA2 arasında anlamlı bir fark bulunamadığı için birleştirilerek RCA1 olarak, RCA3 ise RCA2 olarak yeniden adlandırıldı (LCA, LAD1, LAD2, LAD3, Cx1, Cx2, RCA1, RCA2) (Şekil 3.11. ve 3.12.). Tüm kısımların orta noktalarındaki kesitlerin çapları, sistol ve diyastol fazlarında ölçüldü. CA'nın her kısmı için altı yönde optimal SM önerildi.



Şekil 3.11. Koroner arterlerin üç boyutlu nihai rekonstrüksiyonu.



Şekil 3.12. Koroner arterlerin şematik gösterimi.

3.2.2. Tedavi Planı Optimizasyonu

LC hastalarının pCT'leri ITV ortalama kullanılarak elde edildi. ITV; ekspiryum fazı, inspiryum fazı ve serbest nefes (FB)'te elde edilen görüntülerin füzyonu ile oluşturuldu. LBC hastalarının pCT'leri ise FB modunda oluşturuldu.

pCT'lerinin halihazırda hedef ve OAR'ı konturlanmış olan görüntülerine Raystation® 8A TPS'de, LAD1, LAD2 ve LAD3 konturları da eklenerek çapları ölçüldü.

pCT'lerde ölçülen bu çapların ortalamalarının %95 güven aralığını kapsayan üst sınırı hesaplandı (mm), LAD1: 5,02; LAD2: 3,69; LAD3: 2,72 (Tablo 3.3.).

Bu ortalamalardan, çalışmanın ilk kısmında (cCT'li) %95 güven aralığının üst sınırı baz alınarak elde edilen sistol fazı çaplarının ortalamaları çıkarıldı, LAD1: 3,50; LAD2: 2,21; LAD3: 1,81 (Tablo 3.3.):

- LAD1 çap fark (mm) = 5,02 – 3,50 = 1,52
- LAD2 çap fark (mm) = 3,69 – 2,21 = 1,48
- LAD3 çap fark (mm) = 2,72 – 1,81 = 0,91

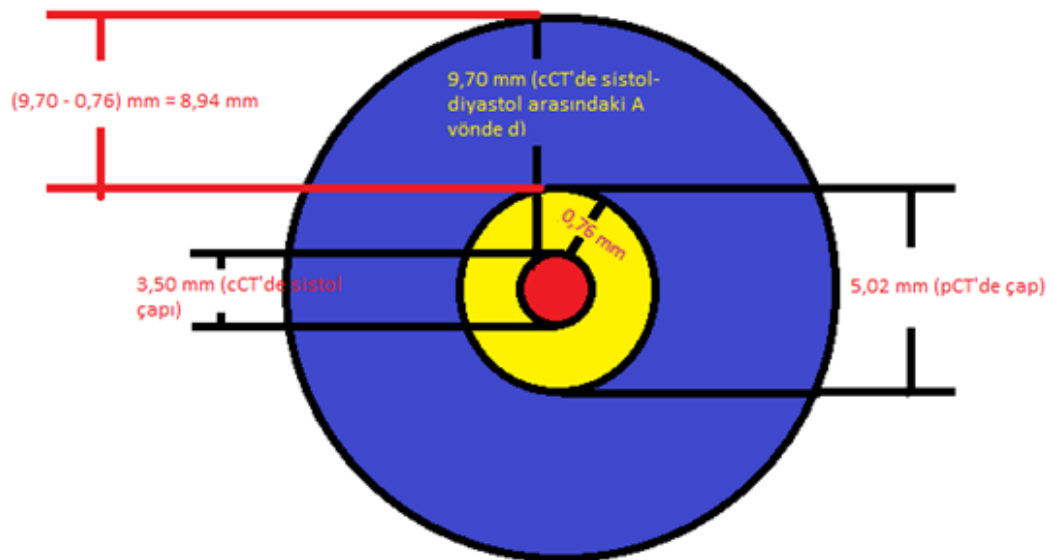
Çıkan sonuçlar ikiye bölündü (yarıçaplar arasındaki farkın hesaplanması için) (Tablo 3.3.):

- LAD1 yarıçap fark (mm) = 1,52/2 = 0,76
- LAD2 yarıçap fark (mm) = 1,48/2 = 0,74
- LAD3 yarıçap fark (mm) = 0,91/2 = 0,46

LAD1 için temsili bir çizim Şekil 3.13.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.3. LAD bölümlerinin çapları.

	LAD1	LAD2	LAD3
	Ortalamaların %95 güven aralığını kapsayan üst sınırı		
pCT'de çap (mm)	5,02	3,69	2,72
cCT'de sistol çapı (mm)	3,50	2,21	1,81
Çaplar arasındaki fark (mm)	1,52	1,48	0,91
Yarıçaplar arasındaki fark (mm)	0,76	0,74	0,46

**Şekil 3.13.** LAD1'in kardiyak CT ve planlama CT'lerdeki çaplarının karşılaştırılması ve sistol-diyastol arasında anterior yöndeki yer değişmesi.

Yine ilk kısımda (cCT'li) hesaplanan LAD1, LAD2 ve LAD3'ün altı yöndeki d'den (Tablo 3.4.) elde edilen sonuç çıkarıldı (Tablo 3.5.).

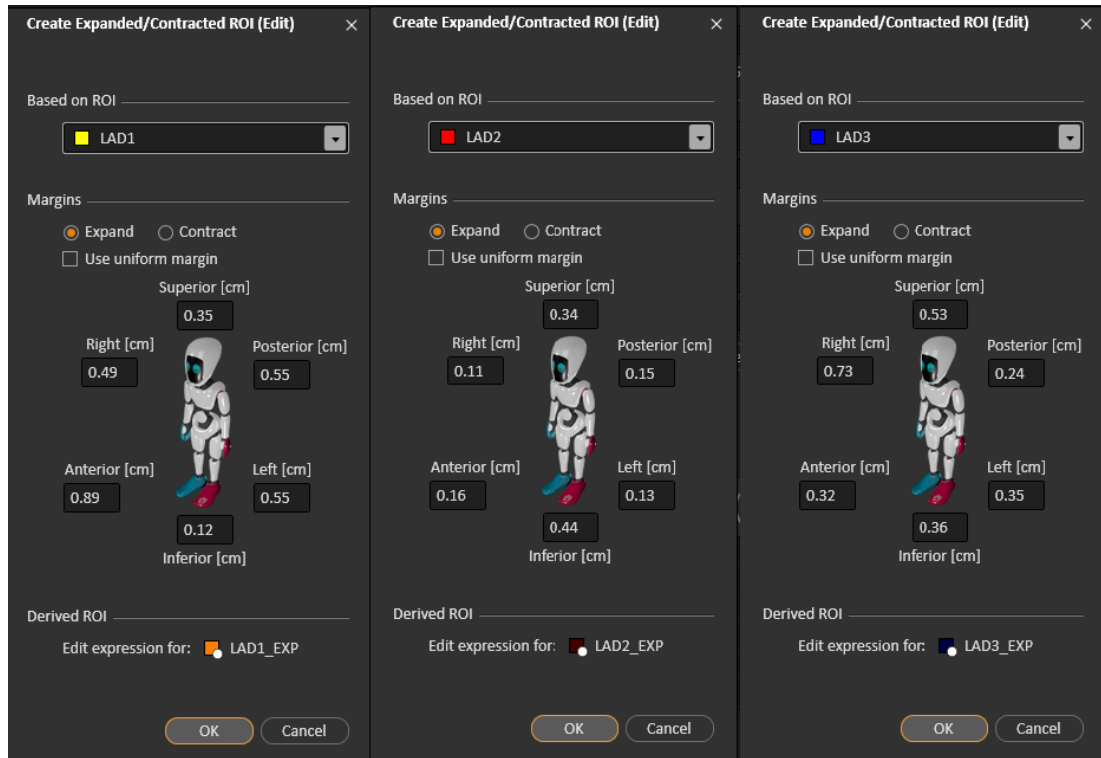
Tablo 3.4. Kardiyak CT’lerde LAD bölümlerinin sistol-diyastol arasındaki yer değiştirmeleri ve çapları.

n = 24	A (mm)	P (mm)	Si (mm)	D (mm)	Su (mm)	I (mm)	Sistol Çap (mm)	Diyastol Çap (mm)
	Ortalamaların %95 güven aralığını kapsayan üst sınırı							
LAD1	9,70	6,25	6,22	5,64	4,26	2,00	3,50	4,02
LAD2	2,38	2,20	2,06	1,82	4,14	5,14	2,21	2,56
LAD3	3,68	2,81	3,92	7,71	5,74	4,04	1,81	2,05

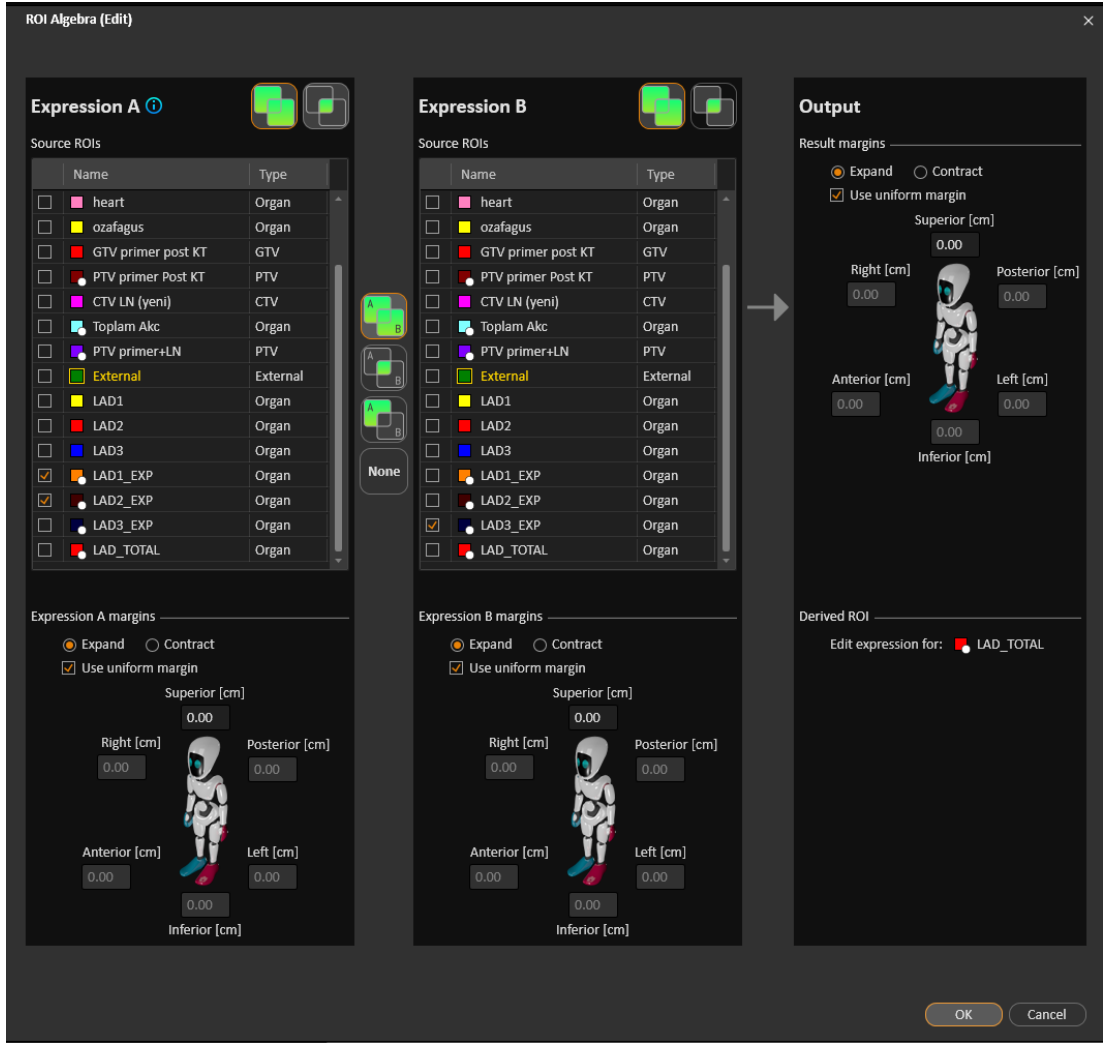
Tablo 3.5. LAD’ın PRV marjlarının hesaplanması.

	LAD1	LAD2	LAD3
	Ortalamaların %95 güven aralığını kapsayan üst sınırı		
A (mm)	$9,70 - 0,76 = 8,94$	$2,38 - 0,74 = 1,64$	$3,68 - 0,46 = 3,22$
P (mm)	$6,25 - 0,76 = 5,49$	$2,20 - 0,74 = 1,46$	$2,81 - 0,46 = 2,35$
Si (mm)	$6,22 - 0,76 = 5,46$	$2,06 - 0,74 = 1,32$	$3,92 - 0,46 = 3,46$
D (mm)	$5,64 - 0,76 = 4,88$	$1,82 - 0,74 = 1,08$	$7,71 - 0,46 = 7,25$
Su (mm)	$4,26 - 0,76 = 3,50$	$4,14 - 0,74 = 3,40$	$5,74 - 0,46 = 5,28$
I (mm)	$2,00 - 0,76 = 1,24$	$5,14 - 0,74 = 4,40$	$4,04 - 0,46 = 3,58$

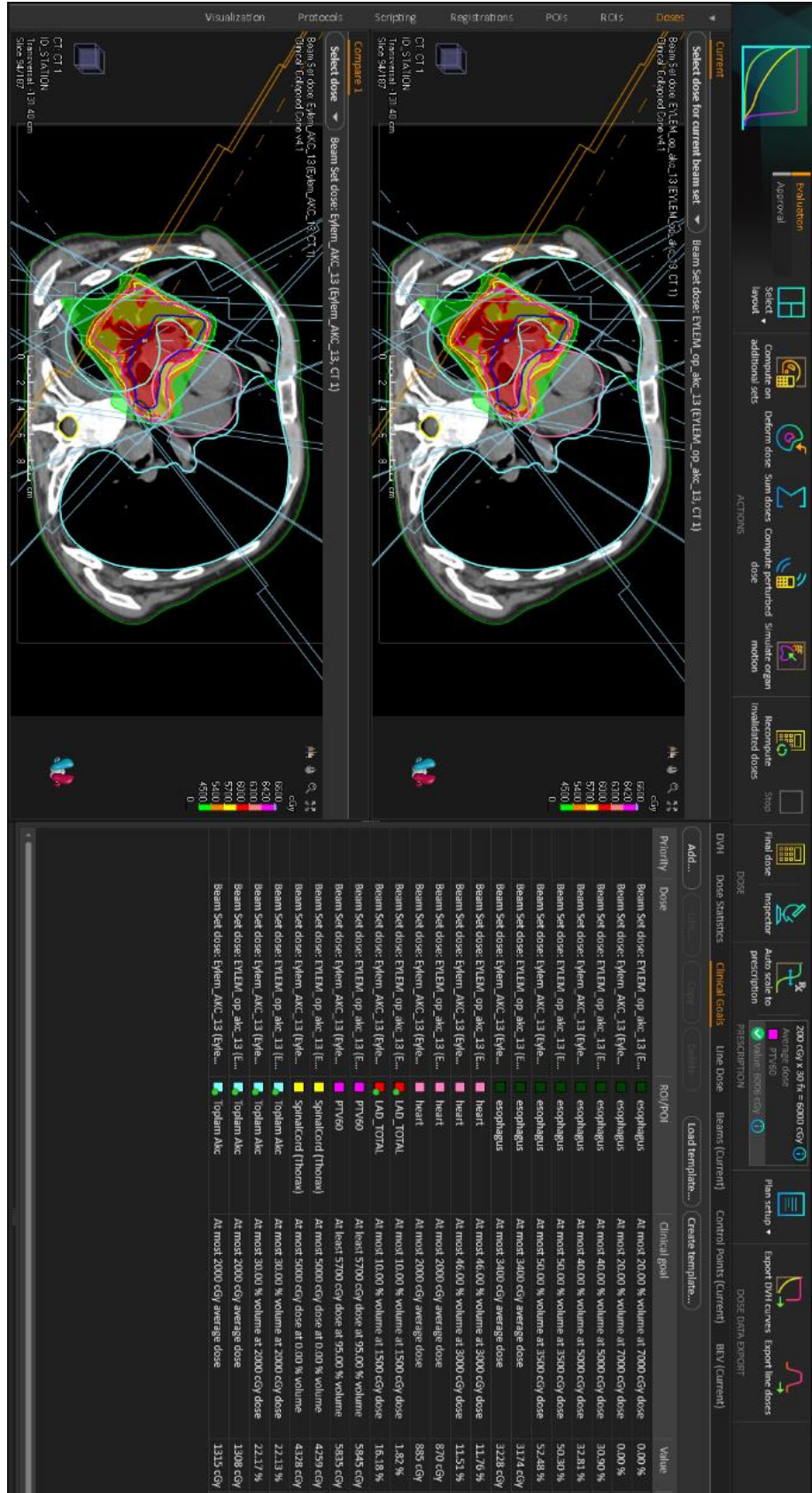
LAD1, LAD2 ve LAD3 konturlarına en son çıkan SM eklendikten sonra (Şekil 3.14.) IRV belirlemek için tek bir LAD altında birleştirildi (Şekil 3.15 ve 3.16.). Op’a LAD da dahil edilerek elde edilen NTP’de, hedef ve OAR doz kısıtlamaları tarafından test edilerek daha önce yapılmış olan STP ile karşılaştırıldı (Şekil 3.17. ve 3.18.).



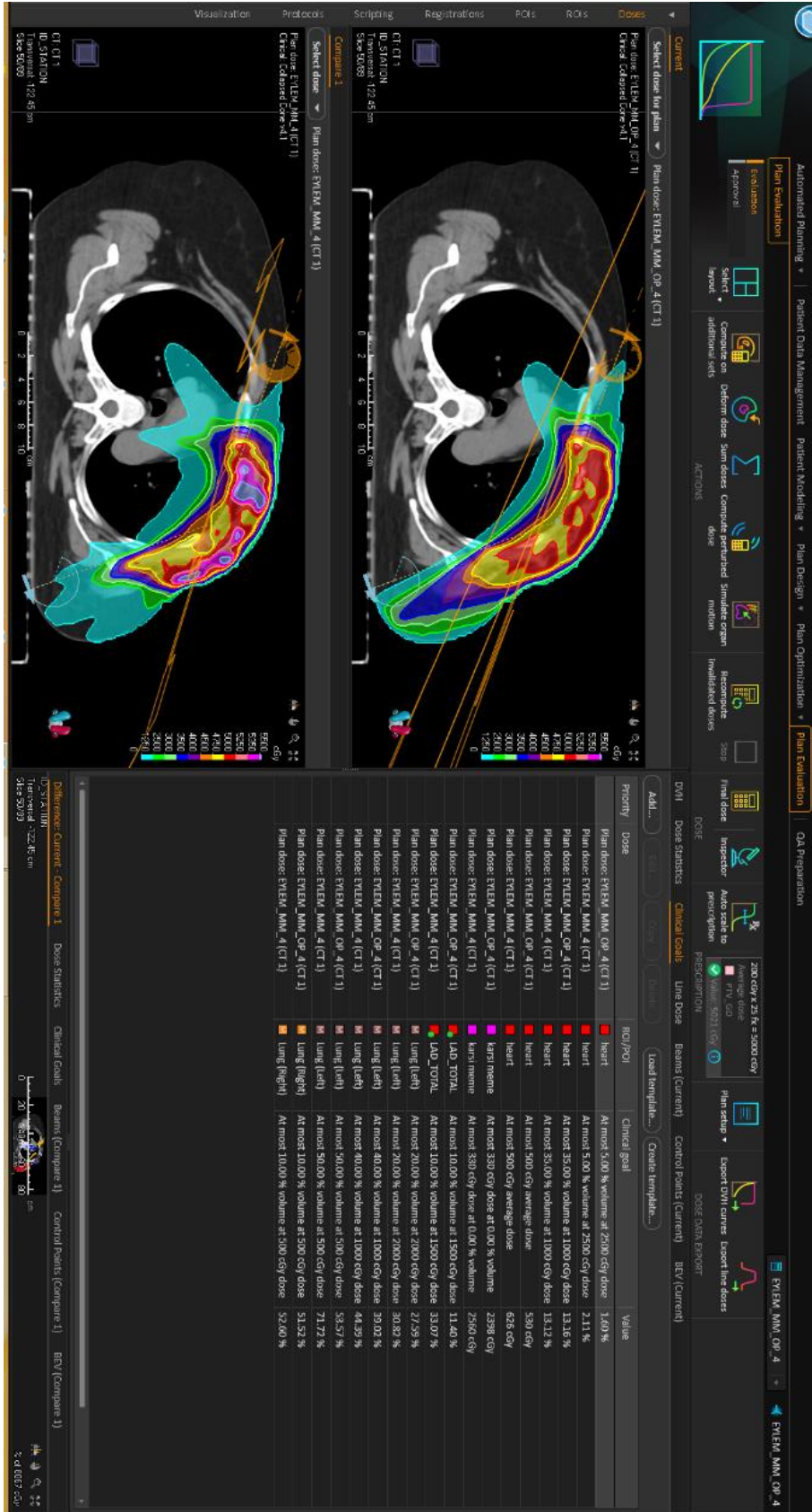
Şekil 3.14. LAD1, LAD2 ve LAD3'e altı yönde güvenlik marjı verilmesi.



Şekil 3.15. Güvenlik marjları verilmiş olan LAD1, LAD2 ve LAD3'ün tek bir LAD altında füzyonu.



Şekil 3.17. Akciğer kanserli bir hastada standart ve yeni planın klinik hedefler açısından karşılaştırılması.



Şekil 3.18. Sol meme kanserli bir hastada standart ve yeni planın klinik hedefler açısından karşılaştırılması.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu ulaşılan veriler IBM SPSS 24.0 (*Statistical Package for the Social Sciences, Newyork, USA*) istatistik programı kullanmak suretiyle değerlendirilmiştir.

Çalışmanın ilk kısmında CA'nın kısımlarını karşılaştırırken, parametrik verilerde iki kısım varsa "İki Eş Arası Fark Testi", ikiden fazla kısım varsa "Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi", anlamlı bir fark bulunmuşsa hangi parametrelerin etkili olduğunu anlamak için "İkili Karşılaştırmalar" kullanılmış ve "Bonferroni Düzeltmesi" yapılmıştır. Non-parametrik verilerde ise iki kısım varsa "Wilcoxon Eş Testi", ikiden fazla kısım varsa "Friedman Testi" kullanılmış, anlamlı bir fark bulunmuşsa ikili karşılaştırmalar için yine "Wilcoxon Eş Testi" kullanılmıştır. Cinsiyete göre kıyaslamalar için; parametriklik varsayımları sağlandığında "İki Ortalama Arası Fark Testi", sağlanmadığında ise "Mann Whitney U Testi" uygulanmıştır.

Çalışmanın ikinci kısmında LAD Op'a dahil edildikten sonra elde edilen YTP'de OAR'ın aldığı dozlar, STP ile karşılaştırılırken parametriklik varsayımları sağlandığında "İki Eş Arası Fark Testi", sağlanmadığında ise "Wilcoxon Eş Testi" kullanılmıştır.

Çalışmanın her iki kısmında da arter çapları ve SM hesaplanırken ortalamaların %95 güven aralığını kapsayan üst sınırları baz alınmıştır.

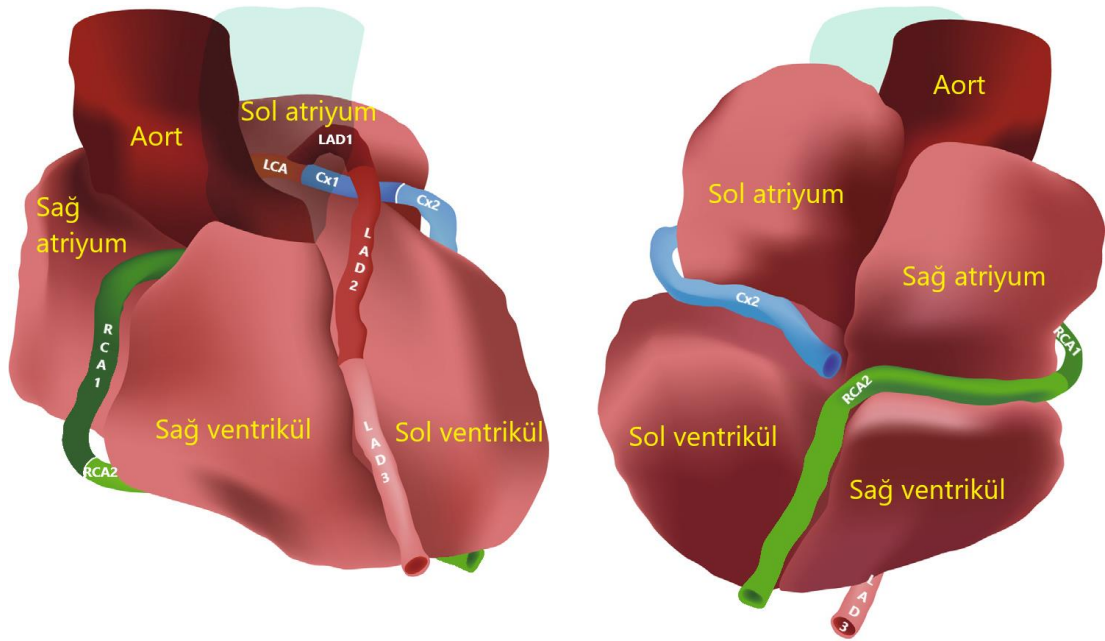
Sonuçlar parametrik testlerde aritmetik ortalama \pm standart sapma (AO \pm SD) şeklinde, non-parametrik testlerde medyan (minimum-maksimum) [M (min-max)] şeklinde verilmiştir. $p < 0,05$ 'i sağlayan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma, 21.06.2022 tarihinde T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 2022/11-21 karar numarasıyla onaylanmıştır (GO 22/453).

4. BULGULAR

4.1. Kardiyak Altyapı Marjlarının Oluşturulmasıyla İlgili Bulgular

LAD'ın organ hareketlerine bağlı yer değiştirmesi Tablo 4.1.'de özetlenmiştir. Sonuçları ortalama bazında hesaplamak hastaların %50'sini dışarıda bırakacağı için, %95 güven aralığını kapsayan üst sınırı baz alınmıştır. LAD'ın kısımlarının d arasında A ($p = 0,49$) ve Si ($p = 0,000411$) yönlerde, RCA'nın kısımlarının d arasında P ($p = 0,042$) yönde, Cx'in kısımlarının d arasında D ($p = 0,003$) yönde anlamlı farklar bulunmuştur. Böylece doğru noktalardan kısımlara ayrıldıkları teyit edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Koroner arterlerin kalp üzerinde şematik gösterimi.

- ❖ LCA: Sol atriyoventriküler sulkusun anteriorunda bulunur. Aort'un sol dala ayrıldığı kısımdan, LAD ve Cx'e ayrıldığı ilk bifurkasyona kadar olan bölüm.
- ❖ LAD1: LAD'ın başlangıcından ilk bifurkasyona ayrıldığı (düşey konuma geçtiği) kısma kadar olan bölüm.
- ❖ LAD2: İlk bifurkasyondan ikinci bifurkasyona kadar olan bölüm.
- ❖ LAD3: Anterior interventriküler sulkusta bulunur. İkinci bifurkasyondan kalbin apeksine kadar olan bölüm.

- ❖ Cx1: Sol atriyoventriküler sulkusun anteriorunda bulunur. Cx'in başlangıcından kalbin sol kenarına kadar olan bölüm.
- ❖ Cx2: Sol atriyoventriküler sulkusun posteriorunda bulunur. Kalbin sol kenarından arka ve sağa doğru ayrılan dalı.
- ❖ RCA1: Sağ atriyoventriküler sulkusun anteriorunda bulunur. Aort'un sağ dala ayrıldığı kısımdan kalbin tabanına kadar olan bölüm.
- ❖ RCA2: İlk kısmı sağ atriyoventriküler sulkusun posteriorunda, ikinci kısmı posterior interventriküler sulkusta bulunur. Kalbin tabanından arka ve sola doğru ayrılan dalı.

Tablo 4.2.'de LAD bölümlerinin çapları, Tablo 4.3.'de LAD'ın PRV marjı oluşturulmasında hesaplanan %95 güven aralığı SM özetlenmiştir.

Kadınlar ve erkekler arasında CA'nın d ve çapları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4.1. Koroner arterlerin sistol-diyastol arasındaki yer değiştirmeleri ve çapları.

n = 24	A (mm)	P (mm)	Si (mm)	D (mm)	Su (mm)	I (mm)	Sistol Çap (mm)	Diyastol Çap (mm)
	Ortalamaların %95 güven aralığını kapsayan üst sınırı							
LCA	8,40	5,11	9,07	7,49	4,95	3,47	4,54	5,25
LAD1	9,70	6,25	6,22	5,64	4,26	2,00	3,50	4,02
LAD2	2,38	2,20	2,06	1,82	4,14	5,14	2,21	2,56
LAD3	3,68	2,81	3,92	7,71	5,74	4,04	1,81	2,05
Cx1	3,47	8,28	1,90	3,27	8,93	7,29	3,04	3,51
Cx2	4,67	5,32	2,05	7,29	9,78	4,49	2,56	2,99
RCA1	1,84	6,56	3,61	9,18	4,35	7,77	4,06	4,69
RCA2	3,47	13,88	3,22	10,74	4,29	5,88	2,65	3,25

Tablo 4.2. LAD bölümlerinin çapları.

	LAD1	LAD2	LAD3
	Ortalamaların %95 güven aralığını kapsayan üst sınırı		
pCT'de çap (mm)	5,02	3,69	2,72
cCT'de çap (mm)	3,50	2,21	1,81
Çaplar arasındaki fark (mm)	1,52	1,48	0,91
Yarıçaplar arasındaki fark (mm)	0,76	0,74	0,46

Tablo 4.3. LAD'ın PRV marjı oluşturulmasında hesaplanan güvenlik marjları.

	LAD1	LAD2	LAD3
	Ortalamaların %95 güven aralığını kapsayan üst sınırı		
A (mm)	8,94	1,64	3,22
P (mm)	5,49	1,46	2,35
Si (mm)	5,46	1,32	3,46
D (mm)	4,88	1,08	7,25
Su (mm)	3,50	3,40	5,28
I (mm)	1,24	4,40	3,58

Çalışmanın ilk kısmındaki bulgular özetlenecek olursa;

CA'nın sistol-diyastol fazları arasındaki d (mm), hastaların %95'ini kapsayacak şekilde A, P, Si, D, Su, I yönlerinde sırasıyla **LCA** 8,40; 5,11; 9,07; 7,49; 4,95; 3,47, **LAD1** 9,70; 6,25; 6,22; 5,64; 4,26; 2,00, **LAD2** 2,38; 2,20; 2,06; 1,82; 4,14; 5,14; 2,21, **LAD3** 3,68; 2,81; 3,92; 7,71; 5,74; 4,04, **Cx1** 3,47; 8,28; 1,90; 3,27; 8,93; 7,29, **Cx2** 4,67; 5,32; 2,05; 7,29; 9,78; 4,49, **RCA1** 1,84; 6,56; 3,61; 9,18; 4,35; 7,77, **RCA2** 3,47; 13,88; 3,22; 10,74; 4,29 5,88 olarak bulunmuştur.

LAD'ın PRV marjı oluşturulmasında hesaplanan %95 güven aralığı SM (mm) A, P, Si, D, Su, I yönlerinde sırasıyla **LAD1** 8,94; 5,49; 5,46; 4,88; 3,50; 1,24, **LAD2** 1,64; 1,46; 1,32; 1,08; 3,40; 4,40, **LAD3** 3,22; 2,35; 3,46; 7,25; 5,28; 3,58 şeklindedir.

4.2. Tedavi Planı Optimizasyonu İlgili Bulgular

4.2.1. Akciğer Kanserli Hastalarda Optimizasyon

LC hastalarında; LAD V15 Gy, STP'de $41,19 \pm 32,39$ iken NTP'de $8,06 \pm 5,21$ 'e düşmüştür, aradaki $33,14 \pm 28,57$ 'lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,005$).

MHD, STP'de 1400,50 (795,00-2156,00) cGy iken NTP'de 1164,00 (766,00-2109,00) cGy'e düşmüştür, aradaki 236,5 (29,00-47,00) cGy'lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,011$).

Özefagus V50 Gy, STP'de $3,82$ (0,00-35,26) iken NTP'de $1,81$ (0,00-34,83)'e düşmüştür, aradaki $2,01$ (0,00-0,43)'lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,043$). Özefagus için özel bir çaba harcanmamıştır, LAD'ın aldığı doz düşürülünce onun dozu da kendiliğinden düşmüştür.

Geri kalan OAR'ın aldıkları dozlar bakımından iki yöntem kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4.4. Akciğer kanserli hastalarda standart tedavi planları ile yeni tedavi planlarının karşılaştırılması.

n = 10	STP	NTP	Aradaki Fark	p
	AO ± SD / M (min-max)*			
LAD V15 Gy (%)	41,19 ± 32,39	8,06 ± 5,21	33,14 ± 28,57	0,005
Kalp V30 Gy (%)	14,66 (5,82-26,18)*	13,78 (5,76-25,12)*	0,88 (0,06-1,06)*	0,092
MHD (cGy)	1400,50 (795,00-2156,00)*	1164,00 (766,00-2109,00)*	236,5 (29-47)*	0,011
Akciğerler V20 Gy (%)	23,16 (14,79-27,63)*	23,10 (14,70-29,52)*	0,06 (0,09-1,89)*	1,000
Akciğerler Ortalama (cGy)	1239,50 (932,00-1548,00)*	1239,50 (933,00-1595,00)*	0,00 (1,00-47,00)*	0,944
Spinal Kord Dmax (cGy)	3623,00 ± 958,32	3608,10 ± 960,89	14,90 ± 79,34	0,567
Özefagus V35 Gy (%)	29,34 (11,54-52,82)*	29,57 (11,58-52,95)*	0,23 (0,04-0,13)*	0,838
Özefagus V50 Gy (%)	3,82 (0,00-35,26)*	1,81 (0,00-34,83)*	2,01 (0,00-0,43)*	0,043
Özefagus V70 Gy (%)	0,00	0,00	0,00	-----
Özefagus Ortalama (cGy)	1985,90 ± 727,97	1979,10 ± 724,55	6,80 ± 13,52	0,146

* Non-parametrik verilerde sonuçlar M (min-max) şeklinde verilmiştir.

4.2.2. Sol Meme Kanserli Hastalarda Optimizasyon

Sol meme kanserli hastalarda; LAD V15 Gy, STP'de %24,93 ± 12,12 iken NTP'de %12,10 ± 3,26'ya düşmüştür, aradaki %12,82 ± 11,22'lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0,006).

Kalp V25 Gy, STP'de $1,13 \pm 0,74$ iken NTP'de $0,43 \pm 0,50$ 'ye düşmüştür, aradaki $0,69 \pm 0,61$ 'lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,006$).

Kalp V10 Gy, STP'de $6,00 \pm 3,59$ iken NTP'de $5,39 \pm 3,78$ 'e düşmüştür, aradaki $0,61 \pm 0,66$ 'lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,018$).

Sol akciğer V20 Gy, STP'de $13,56 (7,15-30,82)$ iken NTP'de $12,82 (7,07-28,36)$ 'ye düşmüştür, aradaki $0,74 (0,08-2,46)$ 'lük fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,047$). Sol akciğer için özel bir çaba harcanmamıştır, LAD'ın aldığı doz düşürülünce onun dozu da kendiliğinden düşmüştür

Geri kalan OAR'ın aldıkları dozlar bakımından iki yöntem kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4.5. Sol meme kanserli hastalarda standart tedavi planları ile yeni tedavi planlarının karşılaştırılması.

n = 10	STP	NTP	Aradaki Fark	p
	AO \pm SD / M (min - max)*			
LAD V15 Gy (%)	24,93 \pm 12,12	12,10 \pm 3,26	12,82 \pm 11,22	0,006
Kalp V25 Gy (%)	1,13 \pm 0,74	0,43 \pm 0,50	0,69 \pm 0,61	0,006
Kalp V10 (%)	6,00 \pm 3,59	5,39 \pm 3,78	0,61 \pm 0,66	0,018
MHD (cGy)	354,50 (221,00-626,00)*	342,50 (221,00-530,00)*	12,00 (0,00-96,00)*	0,050
Sol Akciğer V20 Gy (%)	13,56 (7,15-30,82)*	12,82 (7,07-28,36)*	0,74 (0,08-2,46)*	0,047
Sol Akciğer V10 Gy (%)	26,02 (15,94-44,39)*	26,67 (16,39-42,12)*	0,65 (0,45-2,27)*	0,878
Sol Akciğer V5 Gy (%)	42,23 (29,84-71,72)*	42,83 (29,50-60,90)*	0,60 (0,34-10,72)*	0,203
Sağ Akciğer V5 Gy (%)	8,29 (0,00-52,60)*	10,21 (0,00-51,52)*	1,92 (0,00-1,08)*	0,066
Karşı Meme Dmax (cGy)	1577,80 \pm 832,52	1568,20 \pm 769,85	9,60 \pm 122,46	0,810

* Non-parametrik verilerde sonuçlar M (min-max) şeklinde verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Torasik RT, birden fazla yolu içeren ve aterosklerotik birikintiler, tromboz, endotelial fibroz ve koroner spazmlarla sonuçlanan enflamatuvar, hücrenel, moleküler ve genetik değişikliklere yakınsayan çok faktörlü bir mekanizma yoluyla, uzun süreli CA hastalığı riskinde artış ile ilişkili olabilmektedir (71, 72). Radyasyonun neden olduğu iskemik hastalıktan sorumlu olan bu uzun süreli süreçlerin ortaya çıkması genellikle 15-20 yıl gerektirmekte, ancak klinik evrim hızlı olabilmektedir. Özellikle mediastinal lenfomalar için RT alan hastalarda ostial lezyonlara sık rastlanmaktadır (73), çünkü hedef hacimlere yakın olan proksimal CA segmentleri sıklıkla radyasyona en çok maruz kalan bölümlerdir (69). Stenotik plakların bu karakteristik konumu, ilk belirtiler olarak akut koroner sendromun veya ani ölümün ortaya çıkması yoluyla potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olabilmektedir (74).

Bazı yazarlar; stabil olmayan anjina, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış veya acil ziyaret, miyokard enfarktüsü, koroner revaskülarizasyon ve kardiyak ölüm gibi majör kardiyak yan etkiler (MACE)'in görülme olasılığını MHD ile ilişkilendirmiş, MHD'deki her 1 Gy artış için bir hastanın 20 yıl içinde MACE'de yaklaşık %7,4'lük bir artış saptamışlar, bazıları ise; MHD ile LAD arasında orta ila güçlü bir korelasyon bulmuş ve MHD'nin her 1 Gy'i için LAD ortalama dozunun 4,82 Gy arttığını belirtmişlerdir (59, 60).

Temel kardiyovasküler riski açıklayan yakın tarihli bir çalışmada, V15 Gy \geq 10 alan LAD hacminin, MACE ve tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gözlemlenmiş ve tümü RT ile tedavi edilen LA-NSCLC hastalarında diğer kardiyak altyapı dozimetrik değişkenlerinden daha iyi performans gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak, bu doz kısıtlaması bağımsız ve/veya prospektif veri setlerinde doğrulanmamıştır (19). Başka bir çalışmada, yine LA-NSCLC hastalarında, RTOG 0617'nin yeniden analizi yapılmış, LAD V15 Gy \geq 10'un tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış ve LAD V15 Gy $<$ 10'a karşı \geq 10 ile 2 yıllık genel sağkalım (OS)'da %20 mutlak artış ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (75).

cCT anjiyografi uygulanan, metastatik olmayan 94 BC hastasının retrospektif analizinde LAD ortalama dozundaki her 1 Gy'lik artışın, LAD hastalığının (stenoz veya yüksek riskli plak oluşumu dahil) saptanma ihtimalini %21 arttırdığını ve CA hastalığında anjiyografi ile tespit edilen artışların RT'den sonra M 3,6 yıl gibi nispeten erken dönemde gözlenebileceğini göstermişlerdir (76). Başka bir çalışmada LAD içinde önceden var olan aterosklerotik plak alanlarına verilen ortalama LAD dozunun da MACE ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır (77). BC hastaları üzerinde yapılan çok değişkenli bir analizde ise, artan LAD ortalama, LAD Dmax ve MHD, kardiyak yan etkiler (ACE) ve MACE riskinde artışla ilişkilendirilmiş ve LAD ortalama dozundaki 1 Gy'lik artışın ACE'yi %9, MACE'yi %8 arttıracığı tespit edilmiştir (78).

Kas, ince arterler ve kapakçıklardan oluşan karmaşık kardiyak anatomi, MHD'nin radyasyona bağlı tüm kalp hastalıkları için yetersiz kalabileceğinin bir göstergesidir. Bu, her iki meme ve akciğer üzerinde kabul edilebilir bir "düşük doz banyosu" korunurken daha düşük bir MHD'ye ulaşılabilirdiği IMRT gibi yüksek doz gradyanlı teknikler kullanıldığında özellikle doğrudur (79-81). Ancak CA gibi kritik ve küçük altyapılarda sıcak noktalar sıktır. Stenoz olasılığı arasındaki iyi belgelenmiş korelasyon göz önüne alındığında ve her iki BC (68) ve Hodgkin lenfoma (69) hastaları için yüksek doz sıcak noktaları düşünüldüğünde; CA, özel bir ilgiyi hak eden OAR olarak görülmelidir. Potansiyel bir strateji, CA'yı planlamada Op sürecine dahil etmektir, ancak; özellikle CT taramalarında CA konturlamadaki zorluklar ve doz Op'u için kullanılacak uygun kısıtlamaların olmaması gibi birkaç faktör pratikte bu olasılığı engellemektedir. CA da dahil olmak üzere doğru bir kalp tanımlaması için modern atlaslar yakın zamanda yayınlanmış (62, 70), konturlama sürecini ve CA'nın dozimetrik çalışmalara dahil edilmesini kolaylaştırmıştır. Kalp hareketi, potansiyel olarak hesaplanan ve gerçekte iletilen doz arasında tutarsızlıklara yol açmakta ve doğru tanımlama için ciddi bir engel teşkil etmektedir.

Bu nedenle, kardiyak hareket göz önünde bulundurularak, kalp ve altyapılarının SM'sini ve kardiyovasküler toksisiteyle yakından ilişkili oldukları için aldıkları dozları doğru bir şekilde belirlemenin önemi gün geçtikçe artmıştır.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda; LC ve LBC olan hastalara önce cCT çekip kardiyak altyapılara verilecek SM'yi hesapladıktan sonra aynı hastaların verileri üzerinde bu SM'yi kullanarak planlama yapılmasını içeren prospektif bir çalışma tasarlanmıştı, fakat etik kuruldan prospektif çalışma için gerekli olan izinler alınamadığı için, çalışma iki kısma ayrılarak farklı hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılabilmektedir.

Çalışmanın ilk kısmında, cCT'de ECG kapılı CT kullanılarak tüm kalp döngüsü boyunca CA'nın tüm yönlerdeki d'yi telafi edecek SM'yi oluşturmak üzerine odaklanılmıştır. Önceki çalışmalarda 5 mm ile 1 cm arasında değişen ampirik CA marjları uygulanmıştır (6). Ancak bu damarlar, özellikle deneyimli hekimler ve/veya yayınlanmış kılavuzlara uygun olarak şekillendirilmediğinde, gözlemciler arasındaki değişkenlikten dolayı muhtemelen CA'nın doz tahmininde önemli farklılıklara yol açacaktır. Bu çalışmada, kardiyak aktivitenin CA'nın hareketi üzerindeki etkisini değerlendirmek ve yeterli SM'yi oluşturmak amacıyla CA'nın tüm yönlerdeki max d ölçülmüştür, sonuçlar büyükten küçüğe doğru (mm); **RCA2** 13,88 P; **CX2** 9,78 Su; **LAD1** 9,70 A; **RCA1** 9,18 D; **LCA** 9,07 Si; **Cx1** 8,93 Su; **LAD3** 7,71 D; **LAD2** 5,14 I yönlerde bulunmuştur. Genel olarak LCA, LAD1 ve RCA2'nin max d radyal yönde, Cx2 ve LAD2'nin max d kranyokaudal yönde olurken, diğer kısımlarda herhangi bir genelleme yapılamamış, heterojen hareketlerden kardiyak aktivitenin sorumlu olduğu gözlemlenmiş ve CA'nın farklı miktarlarda ve yönlerdeki d, kalp siklusu boyunca asimetric olan kardiyak hareketle doğrulanmıştır (66). Ayrıca, RCA2'nin LAD3 ve LAD2'den daha fazla hareket aralığına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Benzer bir sonuç RCA'nın (5-7 mm) diğer CA'dan (4-6 mm) daha fazla yer değiştirdiği bazı çalışmalarda da görülmektedir (11, 12, 66). Bunun sebebi muhtemelen RCA2'nin önemli bir kısmının kalbin tabanındaki sağ posterior atriyoventriküler sulkusta, LAD2 ve LAD3'ün ise sol anterior interventriküler sulkusta bulunmasıdır. Kardiyak hareket kalbin apeksinden tabanına doğru arttığı için RCA'nın 3D pozisyonlarını kapsayan hacminin LAD2 ve LAD3'e kıyasla daha büyük olması beklenen bir durumdur. Ayrıca RCA2'nin kardiyak hareket eksenine dikey, LAD2 ve LAD3'ün paralel oryantasyonu da bu farklılığa katkı sağlar. Sol koroner damarlar arasında CX2'nin diğerlerinden daha

büyük deplasmana sahip olması posterior atriyoventriküler sulkusta bulunmasıyla açıklanabilir (12) (Bkz. Şekil 4.1.). Çalışmalar, LAD'ın yer değiştirmesinin BH sırasında yaklaşık 3 mm ila 7 mm ve FB'de ise 8 mm ila 13 mm olduğunu göstermiştir (5, 10-12, 65, 66). Bu çalışmada ise BH sırasında LAD2'nin 5,14 mm, LAD3'ün 7,71 mm, LAD1'in 9,70 mm'ye kadar yer değiştirdiği görülmüştür. Aradaki bu fark ortalama yerine hastaların %95'ini kapsayan üst sınırın baz alınmasından kaynaklanır. Sonuçları ortalama bazında hesaplamak hastaların %50'sini dışarıda bırakacağı için, %95 güven aralığını kapsayan üst sınırın alınması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca kardiyak hareketin kalbin tüm bölümlerinde asimetrik oluşu ve koroner damarların her bölümünün, kalbin farklı yerlerinde ve farklı oryantasyonlarda bulunması, CA'ya tüm yapı boyunca aynı marjı vermenin yanlış hesaplamalara yol açacağını göstermektedir (Bkz. Şekil 4.1.).

Çalışmanın ikinci kısmında pCT'de aynı koşulları sağlamanın mümkün olmamasından ötürü ve özellikle kontrast madde kullanmadan çekim yapıldığından tüm arterlerin her kısmını tam olarak tespit edememenin verdiği zorlukla, literatür çalışmaları da göz önünde bulundurularak en fazla doza maruz kalan arter olan LAD'ın kısımları konturlanabilmiştir. Ayrıca pCT'lerde sistol fazını tespit etmek imkânsız olduğu için, bu sorunu aşabilmek için pCT'de ölçülen yarıçaplarla, cCT'de sistol fazında ölçülen yarıçaplar arasındaki farklar alınmış, bu farklar altı yöndeki d'den çıkartılmış, böylece iki koşul arasındaki farklılık kompanse edilmiştir.

Bugüne kadar yapılmış olan LAD'ın aldığı dozu hesaplayan çalışmalarda marjlar ampirik olarak verilmiş ve LAD Op'a alınmamıştır (6, 13-20). Bu çalışmada LAD Op'a dahil edildikten sonra OAR'ın aldıkları dozlar PTV dozu düşürülmeksizin ya istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüş, ya da fark etmemiştir.

Çalışmanın kısıtlılığı; cCT'lerin eldesi sırasında ECG kapılı CT'ler BH'de çekilmiş, tedavi ise FB'de gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla kardiyak hareketlere bağlı marjlar tam olarak hesaplanabilirken nefes hareketlerine bağlı marjlar tam olarak belirlenememiştir. Aradaki koşul farkları gözetilerek bu farkların doğurduğu sonuçlar hesaplama yöntemleri kullanılarak telafi edilmiştir. İleride yapılacak olan prospektif

çalışmalarda ECG kapılı CT'lerin FB modunda çekilerek ölçüm yapılması ya da tedavinin BH modunda gerçekleştirilmesi doğruluğu arttıracaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ❖ Kardiyak hareket kalbin tüm bölümlerinde asimetriktir ve koroner arterlerin her bölümü, kalbin farklı yerlerinde ve farklı oryantasyonlarda bulunur. Bu nedenle, arterlerin her yerine aynı güvenlik marjını vermek doğru değildir.
- ❖ Güvenlik marjları belirlenirken %95 güven aralığının üst sınırı alınmalıdır.
- ❖ Planlama CT'lerin, mümkünse güvenlik marjlarının ölçüldüğü görüntülerin eldesi sırasındaki yani; kardiyak CT taramalarının alındığı koşullarda çekilmesi önerilir. Bu tam olarak mümkün olmasa bile aradaki koşul farklarının doğurduğu sonuçların kompanse edilmesi gerekir.
- ❖ Nefes tutmanın mümkün olduğu gruplarda tedavinin nefes tutturularak gerçekleştirilmesi, özellikle akciğer kanserli hastalar gibi tedavi sırasında uzun süre nefes tutmanın mümkün olmadığı gruplarda, solunumun da etkisi hesaba katılmalıdır. Bunun için planlama CT'lerde ITV'li çekim yapılması ya da tedavi sırasında solunum takip sistemlerinin kullanılması gerekir.
- ❖ Tüm koşullar göz önünde bulundurularak elde edilen planlama CT'lerde, güvenlik marjları (mm) sagittal, transversal ve vertikal eksenlerde, nefes tutturularak yapılan çekimlerde; **LCA** 8, 9, 5; **LAD1** 10, 6, 4; **LAD2** 2, 2, 5; **LAD3** 4, 8, 6; **Cx1** 8, 3, 9; **Cx2** 5, 7, 10; **RCA1** 7, 9, 8; **RCA2** 14, 11, 6, serbest nefes veya ITV'li çekimlerde; **LAD1** 9, 5, 4; **LAD2** 2, 1, 4; **LAD3** 3, 7, 5 şeklindedir.
- ❖ Bu güvenlik marjları, pratikte koşulların elvermediği durumlarda, klinik tecrübelerden yararlanılarak sadeleştirilebilir. Örneğin 1 cm'lik bir marj hastaların %95'ini ve hemen hemen her arterin tüm yönlerdeki hareketini kapsayıcı niteliktedir.
- ❖ Kardiyak altyapıları optimizasyona dahil etmek bu kritik yapıların dozlarını azaltmaktadır. Bu da toksisiteyi azaltacağından klinik uygulamalarda rutin olarak yapılmalıdır.
- ❖ Bu çalışmanın, kısıtlılığının aşılmasıyla gelecekte yapılacak olan prospektif araştırmalara ışık tutması beklenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal radiation. *Blood*. 2011;117:412-8.
2. Paszat LF, Vallis KA, Benk VMA, Groome PA, Mackillop WJ, Wielgosz A. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol*. 2007;82:294-300.
3. McWilliam A, Kennedy J, Hodgson C, Osorio EMV, Faivre-Finn C, van Herk M. Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients. *Eur J Cancer*. 2017;85:106-13.
4. Xue J, Han C, Jackson A, et al. Doses of radiation to the pericardium, instead of heart, are significant for survival in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2019;133:213-9
5. Jagsi R, Moran JM, Kessler ML, et al. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:253-8.
6. Taylor CW, Poval JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):501-7.
7. Zhang J, Markova S, Garcia A, et al. Evaluation of automatic contour propagation in T2-weighted 4DMRI for normal-tissue motion assessment using internal organ-at-risk volume (IRV). *J Appl Clin Med Phys*. 2018;19:598-608.
8. Osorio EMV, McCallum H, Bedair A, et al. Protecting the heart: A practical approach to account for the full extent of heart motion in radiation therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108(4):1082-90.
9. Nardone V, Giugliano, Reginelli A, et al. 4D CT analysis of organs at risk (OARs) in stereotactic radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2020;151:10-4.
10. Nicolas E, Khalifa N, Laporte C, Bouhroum S, Kirova Y. Safety margins for the delineation of the left anterior descending artery in patients treated for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(1):267-72.
11. Levis M, De Luca V, Fiandra C, et al. Plan optimization for mediastinal radiotherapy: estimation of coronary arteries motion with ECG-gated cardiac imaging and creation of compensatory expansion margins. *Radiother Oncol*. 2018;127:481-6.
12. Kataria T, Bisht SS, Gupta D, et al. Quantification of coronary artery motion and internal risk volume from ECG gated radiotherapy planning scans. *Radiother Oncol*. 2016;121:59-63.

13. El-Sherif O, Yu E, Xhaferllari I, Gaede S. Assessment of intrafraction breathing motion on left anterior descending artery dose during leftsided breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95:1075-82.
14. Atkins KM, Bitterman DS, Chaunzwa TL, et al. Mean heart dose is an inadequate surrogate for left anterior descending coronary artery dose and risk of major adverse cardiac events in lung cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(5):1473-9.
15. Drost L, Yee C, Lam H, et al. A systematic review of heart dose in breast radiotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e819-24.
16. Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP, et al. The meaningless meaning of mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiation therapy era. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10:e147-54.
17. Edvardsson A, Kügele M, Alkner S, et al. Comparative treatment planning study for mediastinal Hodgkin's lymphoma: impact on normal tissue dose using deep inspiration breath hold proton and photon therapy. *Acta Oncol*. 2019;58(1):95-104.
18. Patel SA, Mahmood S, Nguyen T, et al. Comparing whole heart versus coronary artery dosimetry in predicting the risk of cardiac toxicity following breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102(3):s46.
19. Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, et al. Association of left anterior descending coronary artery radiation dose with major adverse cardiac events and mortality in patients with non-small cell lung cancer. *Jama Oncol*. 2021;7(2):206-19.
20. Nilsson G, Nyström PW, Isacson U, et al. Radiation dose distribution in coronary arteries in breast cancer radiotherapy. *Acta Oncol*. 2016;55(8):959-63.
21. Gong L, Zhang Y, Liu C, Zhang M, Han S. Application of radiosensitizers in cancer radiotherapy. *Int J Nanomed*. 2021;16:1083-102.
22. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
23. Skowronek J. Current status brachytherapy in cancer treatment – short overview. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9(6):581-9.
24. Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN. Klinik onkolojisi, *Türk Onkoloji Dergisi*. 1998;2(13),24-9.
25. What is the radiation therapy? [Internet]. 2022 [Erişim Tarihi 3 Aralık 2022]. Erişim adresi:
<https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/radiation-therapy/what-radiation-therapy>

26. Gibbons JP, Khan FM. Khan's the physics of radiation therapy. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
27. Taylor A, Powell M. Intensity-modulated radiotherapy-what is it? *Cancer Imaging*. 2004;4(2):68-73.
28. Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G. Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;308-25.
29. Benedict S, Cardinale R, Wu Q. Conformity linac based SRS using dynamic conformal arc and micro multileaf collimator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;50(3),751-8.
30. Bortfeld T, Schmidt-Ullrich R, De Neve W, Wazer DE. Image-guided IMRT. Berlin: Springer; 2006.
31. Podgorsak EB. Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students. Vienna: IAEA; 2005.
32. Moorrees j, Bezak E. Four dimensional radiotherapy: A review of current technologies and modalities. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2012;35:399-406.
33. Keal P. 4-Dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14:81-90.
34. Castillo SJ, Castillo R, Castillo E, et al. Evaluation of 4D CT acquisition methods designed to reduce artifacts. *J Appl Clin Med Phys*. 2015;16:4949.
35. Kim J, Wu Q, Zhao B, et al. To gate or not to gate -dosimetric evaluation comparing gated vs. ITV-based methodologies in stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) treatment of lung cancer. *Radiat Oncol*. 2016;11:125.
36. Ge H, Cai J, Kelsey CR, Yin F. Quantification and minimization of uncertainties of internal target volume for stereotactic body radiation therapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:438-43.
37. Scoccianti S, Detti B, Gadda D, et al. Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: A radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiat Oncol*. 2015;114(2):230-8.
38. Isambert A, Dhermain F, Bidault F, et al. Evaluation of an atlas-based automatic segmentation software for the delineation of brain organs at risk in a radiation therapy clinical context. *Radiat Oncol*. 2008;87(1):93-9.
39. Sun X, Su S, Chen C, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiat Oncol*. 2014;110(3):398-403.
40. Timmerman RD, Park C, Kavanagh BD. The North American experience with stereotactic body radiation therapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:S101-12.


41. Martin S, Johnson C, Brophy M, et al. Impact of target volume segmentation accuracy and variability on treatment planning for 4D-CT-based non-small cell lung cancer radiotherapy. *Acta Oncol.* 2015;54:322-32.
42. Crane CH. Hypofractionated ablative radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Radiat Res.* 2016;57:i53-7.
43. Siglin JJ, Champ CE, Peng C, et al. Assessing normal tissue motion on 4-dimensional computed tomography scan: Modeling the internal risk volume of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:S585-6.
44. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature.* 2018;553:446-54.
45. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: Lung cancer. *Cancer Epidem Biomar.* 2019;28(10):1563-79.
46. Bade BC, dela Cruz CS. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41:1-24.
47. Chaitanya Thandra K, Barsouk A, Saginala K, Sukumar Aluru J, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Wspoznesna Onkol.* 2021;25(1):45-52.
48. World Health Organization. World Cancer Report: Cancer research for cancer development. Regional Office for Europe: IARC; 2020.
49. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstaw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(1):4-9.
50. Uzel EK, Figen M, Uzel Ö. Akciğer kanserinde radyoterapi: Güncel ve gelecekteki rolü. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2019;53(4):353-60.
51. Nestle U, Ruyscher DD, Ricardi U, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiot Oncol.* 2018;127:1-5.
52. The American Cancer Society medical and editorial content team. About breast cancer: Types of breast cancer, USA: American Cancer Society; 2021. 11-19.
53. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Ther.* 2019;11:151-64.
54. The American Cancer Society medical and editorial content team. Understanding a breast cancer: Breast cancer stages, USA: American Cancer Society; 2021. 23-29.
55. Hausmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, Bölke E, Njanang FJD, Tamaskovics B. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiother Oncol.* 2020;15(71):1-10.
56. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S10-9.

57. Radiation Therapy Oncology Group. A phase III trial accelerated whole breast irradiation with hypofractionation plus concurrent boost versus standart whole breast irradiation plus sequential boost for early-stage breast cancer, Philadelphia: RTOG; 2011. 70-72. RTOG 1005.
58. Lynch PJ. Coronary arteries [Internet]. 2019 [Erişim Tarihi 08 Mart 2023]. Erişim adresi:
https://en.wikipedia.org/wiki/Coronary_arteries#/media/File:Coronary_arteries.svg
59. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368:987-998.
60. Evans SB, Panigrahi B, Northrup V, et al. Analysis of coronary artery dosimetry in the 3-dimensional era: Implications for organ-at-risk segmentation and dose tolerances in left-sided tangential breast radiation. *Pract Radiat Oncol*. 2013;3:E55-60.
61. Loap P, Fourquet A, Kirova Y. Should we move beyond mean heart dose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107:386-7.
62. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2017;122:416-22.
63. Dickerson JA, Nagaraja HN, Raman SV. Gender-related differences in coronary artery dimensions: Avolumetric analysis. *Clin Cardiol*. 2010;33:E44-9.
64. White BM, Vennarini S, Lin L, et al. of routine treatment planning 4-dimensional and deep-inspiration breath-hold computed tomography delineation of the left anterior descending artery in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:825-31.
65. Wang X, Pan T, Pinnix C, et al.. Cardiac motion during deep inspiration breath-hold: Implications for breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:708-14.
66. Tan W, Xu L, Wang X, Qui D, Han G, Hu D. Estimation of the displacement of cardiac substructures and the motion of the coronary arteries using electrocardiographic gating. *Onco Targets Ther*. 2013;6:1325-32.
67. Jarvis LA, Loo BW, Thorndyke BR, Horst KC. Left anterior descending coronary artery motion in deep inspiration breath-hold and free breathing using 4D-CT scanning: Potential impact on left-sided breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:S491.
68. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:380-6.
69. Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, et al. Coronary stenosis risk analysis following Hodgkin lymphoma radiotherapy: A study based on patient specific artery segments dose calculation. *Radiother Oncol*. 2015;117:467-72.

70. Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatments for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(1):10-8.
71. Taunk NT, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanism. *Front Oncol*. 2015;5;39.
72. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology_An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res*. 2016;118:1008-20
73. Mulrooney DA, Nunnery SE, Armstrong GT, et al. Coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2014;120:3536-44.
74. Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37:2768-801.
75. McKenzie E, Zhang S, Zakariaee R, et al. Left anterior descending coronary artery radiation dose association with all-cause mortality in NRG Oncology Trial RTOG 0617. (article in press) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;000(00):1-6.
76. Tagami T, Almahariq MF, Balanescu DV, et al. Usefulness of coronary computed tomographic angiography to evaluate coronary artery disease in radiotherapy-treated breast cancer survivors. *Am J Cardiol*. 2021;143:14-20.
77. van den Bogaard VAB, Spoor DS, van der Schaaf A, et al. The importance of radiation dose to the atherosclerotic plaque in the left anterior descending coronary artery for radiation-induced cardiac toxicity of breast cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110:1350-59.
78. Zureick AH, Grzywacz VP, Almahariq MF, et al. Dose to the left anterior descending artery correlates with cardiac events after irradiation for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;114(1):130-9.
79. Maraldo MV, Dabaja BS, Filippi AR, et al. Radiation therapy planning for early stage Hodgkin lymphoma: experience of the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:144-52.
80. Filippi AR, Ragona R, Piva C, et al. Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:161-8.
81. Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, et al. Different IMRT solutions vs. 3D-Conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's lymphoma: dosimetric comparison and clinical consideration. *Radiat Oncol*. 2012;7:186.

8. EKLER

Ek-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri


**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1211
Konu : **ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

Toplantı Tarihi : 21 HAZİRAN 2022 SALI
Toplantı No : 2022/11
Proje No : GO 22/453 (Değerlendirme Tarihi: 10.05.2022)
Karar No : 2022/11-21

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa CENGİZ'in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Öğr. Üyesi Mete YEGİNER, Prof. Dr. Tuncay HAZIROLAN, Öğr. Gör. Dr. Selin Ardalı DÜZGÜN ile birlikte çalışacakları ve Eylem DALGIÇ'ın yüksek lisans tezi olan, GO 22/453 kayıt numaralı "**Akciğer Kanseri ve Sol Meme Radyoterapisinde Kardiyak Alt Yapı Marjlarının Olusturulması ve Tedavi Planı Optimizasyonu**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 23 Şubat 2021 - 23 Şubat 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 22 Haziran 2022 - 22 Eylül 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

İZİNLİ

1. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Başkan)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK	(Üye)
2. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Başkan V.)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
3. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	10. Doç. Dr. Merve BATUK	(Üye)
4. Prof. Dr. Sibel PEHLIVAN	(Üye)	11. Doç. Dr. Gülten KOÇ	(Üye)
5. Prof. Dr. Nüket Paksoy ERUAYDAR	(Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
6. Prof. Dr. Tolga YILDIRIM	(Üye)	13. Av. Buket ÇINAR	(Üye)

İZİNLİ

7. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	(Üye)
------------------------------	-------

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

Ek-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu**Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Eylem Dalgıç
Ödev başlığı: Fizik Tezleri 2023
Gönderi Başlığı: Akciğer Kanseri ve Sol Meme Radyoterapisinde Kardiyak Alty...
Dosya adı: Eylem_Dalgic_Tez_kp.docx
Dosya boyutu: 6.94M
Sayfa sayısı: 79
Kelime sayısı: 11,960
Karakter sayısı: 75,736
Gönderim Tarihi: 14-Nis-2023 06:08ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2036909069



TEZİN TAM BAŞLIĞI: AKCİĞER KANSERİ VE SOL MEME RADYOTERAPİSİNDE KARDİYAK ALTYAPI MARJLARININ OLUŞTURULMASI VE TEDAVİ PLANI OPTİMİZASYONU

ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI: EYLEM DALGIÇ

DOSYANIN TOPLAM SAYFA SAYISI: 79

ORJİNALLİK RAPORU

%2	%2	%0	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
5	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
6	www.buyukanadoluhastanesi.com İnternet Kaynağı	<%1
7	Moignier, Alexandra, David Broggio, Sylvie Derreumaux, Anne Beaudré, Théodore Girinsky, Jean-François Paul, Damien Drubay, Dimitrios Lefkopoulos, Didier Franck, Bernard Aubert, Eric Deutsch, and Jean Bourhis. "Coronary stenosis risk analysis following Hodgkin lymphoma radiotherapy: A study based on patient specific artery segments dose calculation", Radiotherapy and Oncology, 2015. Yayın	<%1
8	bmcurol.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<%1

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Eylem Dalgıç

