TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

REKTUM KANSERLERİNDE KONFORMAL VE YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİKLERİNDE TÜMÖR VE NORMAL DOKU DOZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DR.MANUCHEHR SALEHİ GAREVERAN

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2016

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

REKTUM KANSERLERİNDE KONFORMAL VE YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİKLERİNDE TÜMÖR VE NORMAL DOKU DOZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DR.MANUCHEHR SALEHİ GAREVERAN

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR. CENGİZ KURTMAN

ANKARA

2016

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Manuchehr Salehi GARAVERAN	**Sınav tarihi:** 21 /06 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı	: Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr.Cengiz KURTMAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: : Rektum kanserlerinde konformal ve yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerinde tümör ve normal doku dozlarının karşılaştırılması		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3	

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☐ Oy birliği ☒ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Karşı Oy (Prof. Dr. Şaban Çakır Gökçe): Uzmanlık Tezi Değerlendirme Formunda belirtilen düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesi uygundur.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Şaban Çakır GÖKÇE
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Cengiz KURTMAN
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Eray KARAHACIOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Teşekkürler ve Önsöz

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında göstermiş oldukları destekten dolayı ve bana Radyasyon Onkolojisi temelini öğreten Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı, kendisine son derece saygı ve sevgim olan, Sayın Prof. Dr. Şaban ÇAKIR GÖKÇE'ye ve Anabilim dalında görevli değerli hocalarım, kendisini çok sevdiğim ve her zaman bana bir abla gibi davranan Sayın Prof. Dr. Serap AKYÜREK'e ve çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ'e,

Bu tez çalışmasının her aşamasında her türlü yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, desteğini her daim arkamda hissettiğim, kendisinden çok şey öğrendiğim ve çok sevdiğim değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Cengiz KURTMAN'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli arkadaşlarım Sayın Uz. Dr. İbrahim BABALIOĞLU, Sayın Uz. Dr. Sevim İNEL ve sevgili asistan arkadaşlarım Sayın Dr. Tuğçe KÜTÜK, Sayın Dr. Esra GÜMÜŞTEPE'ye,

Tez ölçümlerinde yapmış oldukları yardımdan dolayı değerli fizikçi arkadaşlarım Sayın Yakup ARSLAN, Sayın Tuğba ATAKUL'a

İstatistiksel değerlendirmedeki katkılarından dolayı, biostatik uzmanı Sayın Sade KILIÇ YILDIRIM'a

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına,

Her türlü yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli arkadaşım Sayın Dr. Anwar RAWANDI'ye

Koşulsuz ve hiç bitmeyen sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan fedakar eşim Mehrnoosh BASHIRI'ye

Hayatım boyunca her zaman yanımda olup desteklerini esirgemeyen çok sevgili aileme, özellikle çok sevgili ablam Fariba SALEHI'ye ve çok sevgili kardeşim Alireza SALEHI'ye

En içten duygularımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY ..... **i**

TEŞEKKÜRLER VE ÖNSÖZ ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Rektum Anatomisi **3**

2.1.1 Rektumun Tanımı **3**

2.1.2. Rektumun Arterial Kanlanması **5**

2.1.3. Rektumun Venöz Drenajı **5**

2.1.4. Rektumun Periton ile İlişkisi **6**

2.1.5. Lenfatik Drenaj **7**

2.1.6. Rektum Komşulukları **8**

2.2. Rektum Kanseri **9**

2.2.1. Rektumda Tümör Yerleşimi **9**

2.2.2. Rektum Kanserinin Histolojik Tipleri **9**

2.2.3. Yayılım Yolları **9**

2.2.4. Rektum Kanserinde Klinik Bulgular ve Belirtiler **10**

2.2.5. Tanı **10**

2.2.5.1. Rektal Digital Muayene ve Endoskopik İncelemeler **10**

2.2.5.2. Endorektal Ultrasonografi (ERUS) **11**

2.2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) **11**

2.2.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) **11**

2.2.6. Prognostik Faktörler **12**

2.2.7. Evreleme **12**

2.2.8. Tedavi **15**

2.2.8.1. Cerrahi **15**

2.2.8.2. Radyoterapi **16**

2.2.8.2.1. Cerrahi Sonrası Postoperatif Adjuvan Radyoterapi (RT) **16**

2.2.8.2.2. Preoperatif Neoadjuvan Radyoterapi **17**

2.2.9. Radyoterapi Teknikleri **20**

2.2.9.1. İki Boyutlu Radyoterapi **20**

2.2.9.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) **21**

2.2.9.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) **23**

2.2.10. Radyoterapide ICRU (International Commission on Radiation Measurements Units) Raporları **24**

2.2.10.1. Volüm Tanımlamaları (ICRU 50, 62, 83) **26**

2.2.11. Rektum Kanserinde 3BKRT (3DCRT) ve YART (IMRT) **30**

3. GEREÇ VE YÖNTEM **32**

3.1. Araç ve Gereçler **32**

3.1.1. GE Marka RT580 Model Bilgisayarlı Tomografi (BT) **32**

3.1.2. Eclips (TPS) Planlama Sistemi **33**

3.1.3. Varian Marka DHX Model Lineer Hızlandırıcı **33**

3.1.4. MOSFET (Metal Oxide Silicon Field Effect Transistors) In-vivo Dozimetri **35**

3.1.5. Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (EPID) **37**

3.2. Yöntem **39**

3.2.1. Hasta Seçimi **40**

3.2.2. Tedavi Planlamaları **40**

3.2.3. Veri Analizi **42**

4. BULGULAR **43**

5. TARTIŞMA **66**

6. SONUÇ **72**

ÖZET **73**

SUMMARY **75**

KAYNAKLAR **77**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3BKRT	3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
APR	Abdomino Perineal Resection
AJCC	American Joint Committe on Cancer
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cGy	Santi Gray
cc	centimeter cube
CI	Conformity Index
CRT	Conformal Radiotherapy
CTV	Clinical Target Volume
ÇYK	Çok Yapraklı Kollimatör
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DRR	Digitally Reconstructed Radiography
DVH	Dose Volume Histogram
EBT	External Beam Therapy
EPID	Electronic Portal Imaging Device
ERUS	Endorectal Ultrasound
GIS	Gastrointestinal System
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HI	Homogeneity Index

IGRT	Image Guided Radiotherapy
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
İMA	İnferior Mezanterik Arter
KRT	Kemoradyoterapi
LAR	Low Anterior Reseksiyon
LİRK	Lokal İleri Rektum Kanseri
MLC	Multileaf Collimator
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MV	Milyon Volt
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NIH	National Institutes of Health
PET	Positron Emission Tomography
PTV	Planing Target Volume
RRS	Rektal Rijid Sigmoidoskopi
RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SKC	Sfikter Koruyucu Cerrahi
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSD	Source to Skin Surface Distance (Kaynak Cilt Yüzeyi Mesafesi)
T.C	Türkiye Cumhuriyeti

TME	Total Mezorektal Eksizyon
TNM	Tumor Node Metastasis
TPS	Tedavi Planlama Sistemi
US	Ultrasonografi
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Rektumun Anatomik Bölgeleri 4

Şekil 2.2. Rektum ve periton Örtüsü.....6

Şekil 2.3. Rektumun Lenf Bezleri 8

Şekil 2.4. Üç Boyutlu Pelvis Box Planlama 22

Şekil 2.5. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Planlama 24

Şekil 2.6. Volüm Tanımlamaları 28

Şekil 3.1. GE Marka RT580 Model Bilgisayarlı Tomografi (BT).....33

Şekil 3.2.a. Varian Clinac DHX 80 Lineer Hızlandırıcı.....34

Şekil 3.2.b. Çok Yapraklı Kolimatör (ÇYK) 34

Şekil 3.3. Fantomda MOSFET (Metal Oxide Silicon Field Effect Trasistors) In-vivo Dozimetri 36

Şekil 3.4.a. Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (EPID) 37

Şekil 3.4.b. DRR Görüntüleri ile Portal Görüntüler 38

Şekil 3.5. YART Kalite Kontrol, Portal Dozimetri 39

Şekil 3.6. DVH ve Planların Karşılaştırması 41

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4. Vakaların yaş, cinsiyet ve TNM evreleri 44

Tablo 4.1 Hastaların evre, cinsiyet ve yaşa göre sayı oran ve ortalamaları ..45

Tablo 4.2. CRT ve IMRT planlamalarında PTV 45 için D95, D5, HI ve CI değerleri 46

Tablo 4.3. PTV45 D95 (Gy) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 47

Tablo 4.4. PTV45 D5 (Gy) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 47

Tablo 4.5. PTV45 de HI için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 58

Tablo 4.6. PTV45 de CI için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 48

Tablo 4.7. CRT ve IMRT planlamalarında PTV 50.4 için D95, D5, HI ve CI değerleri 49

Tablo 4.8. PTV50.4 D95 (Gy) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 50

Tablo 4.9. PTV50.4 D5 (Gy) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 50

Tablo 4.10. PTV50.4 de HI için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 51

Tablo 4.11. PTV50.4 de CI için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 51

Tablo 4.12. Vücut (body) için V5, V10 ve V20 değerleri.....52

Tablo 4.13. Body V5 (%) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma.....53

Tablo 4.14. Body V10 (%) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma.....53

Tablo 4.15. Body V20 (%) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma.....54

Tablo 4.16. Mesane için V40 ve D5 değerleri 55

Tablo 4.17 Mesane V40 (%) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 56

Tablo 4.18. Mesane D5 (Gy) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 56

Tablo 4.19. İnce bağırsak için V45 (cc) ve D5 değerleri.....57

Tablo 4.20. İnce bağırsak V45 (cc) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 58

Tablo 4.21. İnce bağırsak D5 (Gy) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 58

Tablo 4.22. Sol femur başı için V40 değerleri 59

Tablo 4.23. Sol femur başı V40 (%) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 60

Tablo 4.24. Sağ femur başı için V40 (%) değerleri.....61

Tablo 4.25. Sağ femur başı V40 (%) için IMRT ve CRT istatistik karşılaştırma 62

Tablo 4.26. ICRU 83'e göre PTV 45 için HI değerleri 62

Tablo 4.27. ICRU 83'e göre PTV 45 de HI için CRT ve IMRT istatistik karşılaştırma 63

Tablo 4.28. ICRU 83'e göre PTV 50.4 için HI değerleri.....64

Tablo 4.29. ICRU 83'e göre PTV 50.4 de HI için CRT ve IMRT istatistik karşılaştırma 65

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rektum kanseri Amerika Birleşik Devletlerin de en sık görülen 3. kanserdir. Elli yaş üzeri ve erkeklerde daha sık görülür. Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı son yıllarda giderek artmakta ve gastrointestinal sistem hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Öyleki T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın istatistiklerine göre ülkemizde kolorektal kanserler, akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4. sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığının verilerine göre ülkemizde kolorektal kanser sıklığı % 7,7 dir. Hastaların % 59'u erkek iken % 41'i kadındır. Erkek/Kadın oranı 1.44'dür. Erkeklerde kolorektal kanser, akciğer ve mide kanserlerinden sonra 3. sırada yer alırken, kadınlarda meme, deri, mide ve over kanserlerini takiben 5. sırada yer almaktadır (1,85).

Etyolojide genetik faktörler, premalign lezyonlar ve beslenme tipinin etkisi gösterilmiştir.

Kolorektal kanserlerin çoğu sporadiktir, hastaların sadece %5'nde herediter (kalıtsal) non polipozis kolorektal kanser (Lynch 1 ve 2) veya familyal adenomatöz polipozis koli (Gardner, Turkot, Putz-Jeghers sendromu) sendromları eşlik eder.

Ailede kolorektal kanser veya polipozis öyküsü olması, kişide Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olması, kolonda polip veya adenom öyküsü olması görülme sıklığını arttırır.

Sigara, alkol kullanımı, kırmızı et, yağlı yiyecekler ve lifsiz besinlerin ağırlıklı olduğu, antioksidan elementten yoksun diet, fiziksel aktivite azlığı görülme sıklığını arttırır.

Multifaktöryel nedenlerle gelişen kolorektal kanserlerin tanı yaşı yapılan bir çalışmaya göre ortalama 62 olarak bulunmuştur, kolorektal kanserlerin en sık görüldüğü yaş aralığı 50 - 75 dir ve yaş ilerledikçe risk yükselmektedir (2,85).

Klinik olarak rezeke edilebilir rektum kanserlerinde ana tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi tekniklerinde gelişmeye rağmen yapılan randomize çalışmalarda rektum kanserlerinde tek başına cerrahi ile tedavi edildiğinde yerel-bölgesel yineleme oranları oldukça yüksektir. Bu oran % 20-50 arasında değişmektedir. 5 yıllık sağkalım oranları yalnız cerrahi uygulanan T3-T4 rektal kanserlerde %44-60, lenf nodu tutulumu varlığında ise % 25-30 olarak bulunmuştur (3, 4).

Cerrahiye ek tedaviler eklenmesiyle lokal nüks ve sağkalım açısından daha iyi sonuçlar elde edilebilir. Adjuvan radyoterapi(RT)ye kemoterapi (KT)eklenmesiyle lokal nüks oranı % 10-15'e gerilerken sağkalım oranı %50-60'a çıkmıştır. Bu nedenle günümüzde kombine (neoadjuvan veya adjuvan) tedavi seçenekleri standart hale gelmiştir. Pelvik radyoterapi alan hastalarda özellikle mesane ve ince bağırsakta radyoterapi dozuna bağlı yan etkiler görülmektedir. İnce bağırsakların daha radyoduyarlı olması nedeni ile hastaların çoğunda radyasyon entiriti görülmektedir. Doz ve radyoterapi alan bağırsak hacmi artışı ile geç toksisite artar (5).

Radyoterapi tekniklerinin gelişmesi sayesinde geç dönem toksisite azaltmak için çeşitli planlama teknikleri geliştirilmiştir(74). Üç boyutlu konformal radyoterapi uluslar arası "three dimensional conformal radiotherapy (3DCRT)" olarak tanımlanır ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi tekniği uluslar arası "Intesity Modulated Radiotherapy (IMRT)" olarak tanımlanır. IMRT tekniği ile pelvik bölgesi tedavi edilirken ışınlama alanı içine giren normal dokularda daha az radyasyon yan etkileri elde edilebilinir. Bununla beraber planlanan hedef volümler de daha etkin doz sağlanabilir.

Tez kapsamında cerrahi uygulanmış rektum kanserli ve daha önce 7 alanlı IMRT tekniği ile planlamaları ve tedavileri yapılan 20 hastanın verileri retrospektif karşılaştırma için sanal olarak 4 alanlı 3DCRT tekniği ile tedavi planlamaları yapılıp, doz hacim grafikleri (DVH) dikkate alınarak diğer planlama paremetreleri ile birlikte değerlendirilip her iki plan mukayese edilmiştir.

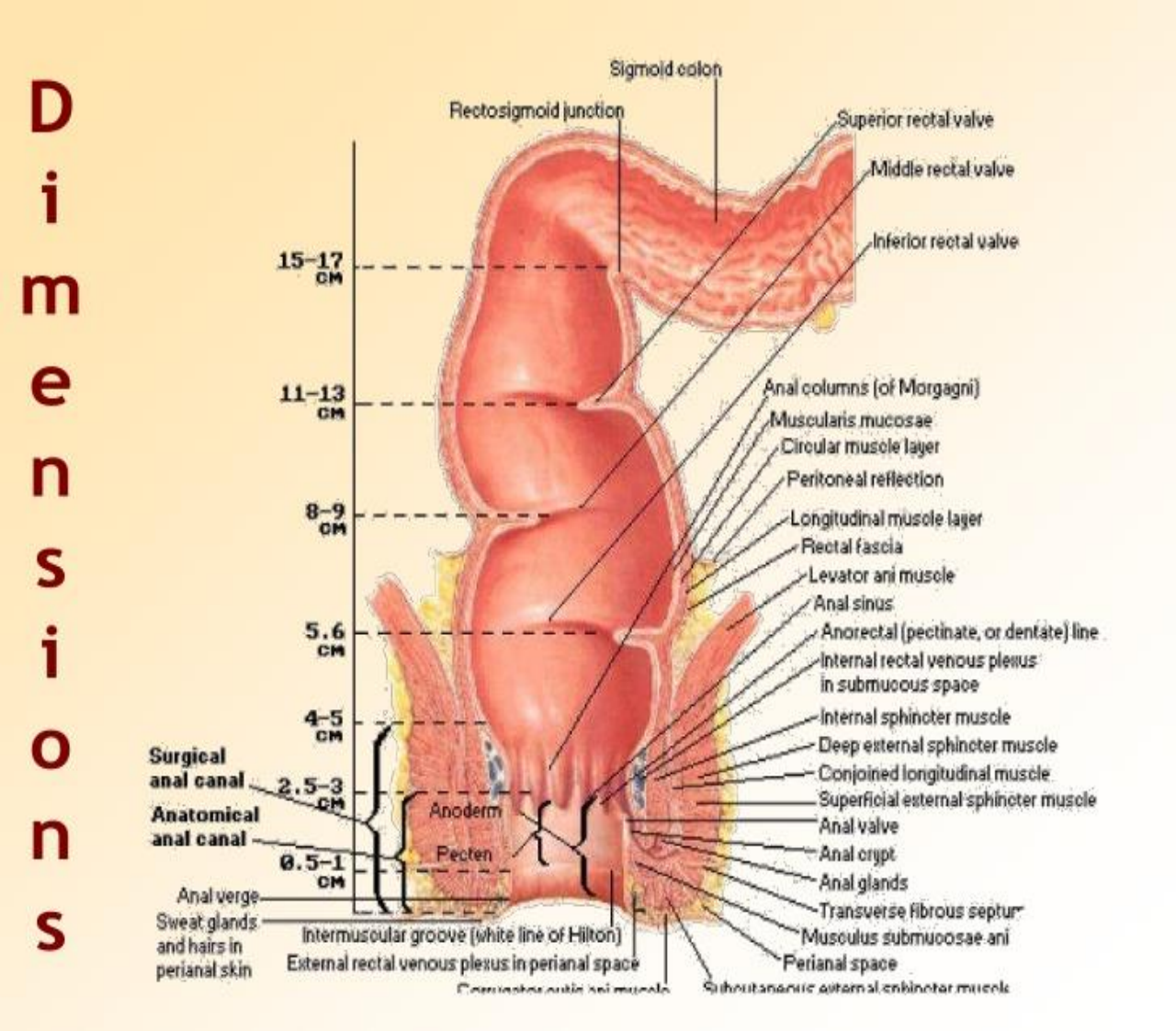
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rektum Anatomisi

2.1.1. Rektumun Tanımı

Kalın bağırsağın pritoneal refleksiyonun üstündeki kalan bölümü kolon, altındakı kısmı ise rektumdur. Rektum dental çizginin hemen proksimalinde, anorektal halkadan itibaren başlamaktadır. Ayrıca başlangıcı 3. sakral vertebra hizasına denk gelecek şekildedir ve anus aracılığı ile dışarı açılır (6,74). Rektum anorektal halka ile rektosigmoid bileşke arasında kalan kolon parçası olarak tanımlanır.

Uzunluğu 12-15 cm olup, sakrum konkavitesine uygun olarak öne ve aşağıya doğru 13-15 cm boyunca iner, koksiksin 2-3 cm altına ulaşır. Bu hizada kanalın doğrultusu arkaya döner, levator kasların içinden geçer, yaklaşık 3-4 cm uzunluğundakı anal kanalı meydana getirerek anüste sonlanır(74). Rektum klasik olarak 1/3 üst, 1/3 orta ve 1/3 alt bölümüne ayrılır (Şekil 2.1). Pratikte her bölümün yaklaşık 5 cm uzunlukta olduğu varsayılır. Proksimal rektum ön ve iki yanda periton ile örtüşmüştür. Orta rektum pelvis içinde daha derin yerleşimlidir ve sadece ön yüzü periton ile örtülüdür. Distal rektum peritonsuzdur ve kemik pelvis de dahil olmak üzere komşu organlarla yakın ilişki içindedir (7). Periton erkeklerde rekto-vezikal çukuru atlayarak veziküla seminalisler ve mesaneyi sarar. Kadınlarda ise periton rekto-uterin çukuru oluşturup vajen ve uterus üzerine geçer.



(Atlas of Human Anatomy, Third Edition, p 374, Frank H. Netter, Icon Learning Systems, Teterboro, New Jersey, 2003)

Şekil 2.1 Rektumun Anatomik Bölgeleri

Dokuzuncu Dünya Gastrointestinal Kanser Kongresi 2007, rektum kanseri uzman panelinde, anatomik olarak rektum anorektal halkadan rektosigmoid bileşkeye kadar uzanım olan kolon parçası olarak tanımlanmıştır (8). Anal kanal, anal girim ile anorektal halka arasındaki bölgedir. Rektum cerrahi olarak anal girimden 12-15 cm yukarıya kadar devam eder. Anal girimden 12-15 cm'den daha yukarıda yerleşenler ise sigmoid tümör olarak tanımlanır ve kolon tümörü olarak değerlendirilir.

2.1.2. Rektumun Arterial Kanlanması

İnferior mezanterik arterin terminal dalı sol ana iliak arteri çaprazlarken superior rektal arter adını alır, sigmoid mezokolon içinde aşağı iner ve 3. sakral kemik gövdesinde bifurkasyona uğrar, superior rektal arterin sağ ve sol dalları, rektumun üst ve orta kısmını kanlandırır. Orta ve inferior rektal arterler ise, rektumun alt 1/3'ünü kanlandırır. Orta rektal arterler, internal iliak arterlerden çıkarlar, denonvillier's fasyasında ilerlerler ve anorektal halka hizasında rektum duvarının anterolateralinden girerler. Orta ve superior rektal arterler arası çok sayıda anastomozlar vardır. İnferior mezenterik arterin proksimal ligasyonu sonrası, rektumun canlılığının sağlanması ve anastomoz güvenliği için orta rektal arterlerin korunması cerrahi sırasında önemlidir. İnferior rektal arterler, internal pudendal arterlerden çıkar. Alcock kanalını geçerek iskiorektal bölgenin posterolateraline girerler, internal ve eksternal sfinkterler ile anal kanal döşemesini kanlandırırlar, diğer rektal arterlerle kollateral oluşturmazlar. Orta sakral arter, aortik bifurkasyonun hemen üzerinden çıkar ve rektuma az miktarda kanlanma sağlar (9-11,85).

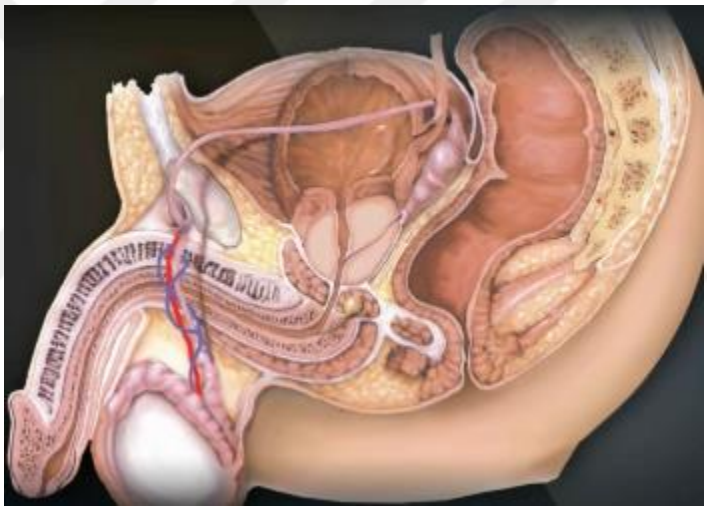
2.1.3. Rektumun Venöz Drenajı

Rektumun venöz drenajı arterleri izler ve hem portal sisteme hem de sistemik/kaval sisteme dökülürler. Üst ve orta rektum, superior rektal ven ile drene edilir, bu ven de inferior mezenterik ven ile portal sisteme dökülür. Alt rektum ve anal kanalın başlangıcı orta rektal venle drene edilirken kaval sisteme internal iliak venler yoluyla dökülürler. İnferior rektal venler, alt anal

kanalı drene ederek pudendal venlere dökülerek bunlar da internal iliak venlerce kaval sisteme iletilir (85).

2.1.4. Rektumun Periton ile İlişkisi

Rektumun periton ile ilişkisi çeşitli bölümlerinde farklıdır. Üst rektumda rektumun anterior ve lateral yüzleri peritonla örtülüdür. Orta rektumda yalnızca anterior yüz peritonla örtülüdür. Alt rektum ise tamamen ekstraperitonealdir (Şekil 2.2).



(Bates' visiual guide to physical exzamination, Wolters Kluwer, Volum 14, http://batesvisualguide.com/multimediaplayer.aspx?multimediaid=6091346)

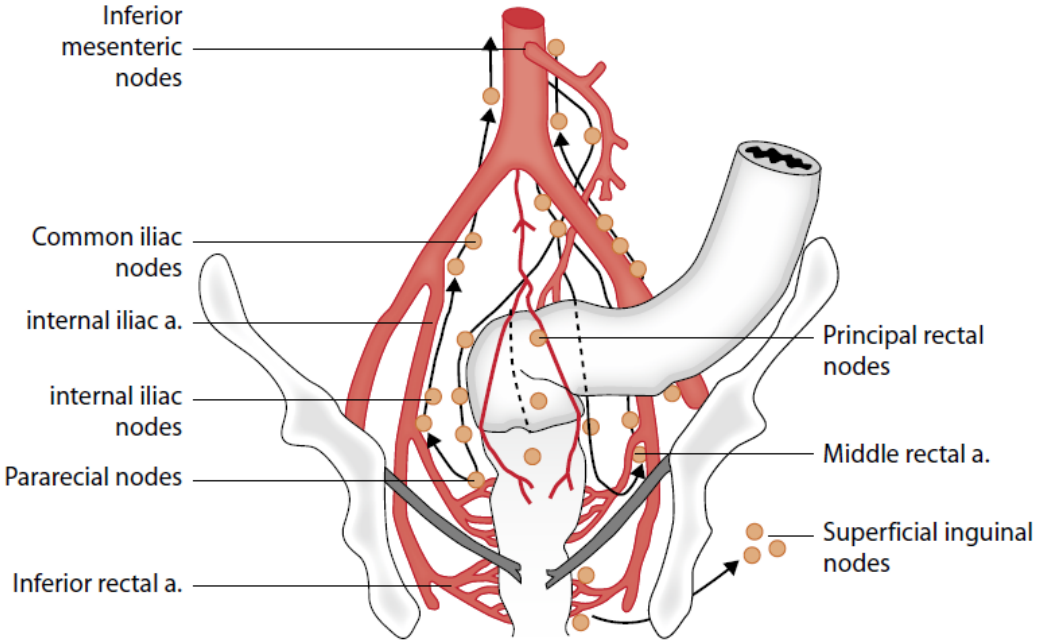
Şekil 2.2 Rektum ve Periton Örtüsü

Peritoneal refleksiyonun üzerinde yerleşmiş rektum tümörlerinde lenfatik yayılım yalnızca yukarı doğrultuda iken peritoneal refleksiyonda ve altında yerleşmiş tümörlerde lenfatik yayılım yukarı ve lateral doğrultudadır. Çok ender olarak aşağı doğru lenfatik drenaj da olabilmektedir. Rektumdaki tümör yerleşimini periton refleksiyona göre tanımlamak da mümkündür; peritoneal

refleksiyonun altındaki ve üstündeki rektum tümörleri. Ancak, peritoneal refleksiyon erkek ve kadın hastalarda farklılık göstermektedir. Anterior peritoneal refleksiyon erkeklerde anal girimden 7-9 cm, kadınlarda ise 5-7.5 cm uzaklıkta sonlanır. Posterior peritoneal refleksiyon ise anal girimden 12-15 cm uzaklıktadır (86).

2.1.5. Lenfatik Drenaj

Orta ve alt rektum yerleşimli tümörler için lenfatik yayılım yukarı ve lateral yerleşimli lenf bezlerine doğru iken üst rektum yerleşimli tümörler için lenfatik yayılım yalnızca yukarı yerleşimli lenf bezlerine doğrudur (Şekil 2. 3). Yukarı doğrultudaki lenfatik yayılımda önce pararektal lenf bezleri sonra superior rektal lenf bezleri ve nihayet inferior mezanterik lenf bezleri tutulur. Lateral doğrultudaki lenfatik yayılım ise orta rektal lenf bezlerini, obturatuvar lenf bezlerini ve son olarak internal iliak lenf bezlerini atake eder. Pektineal çizginin altında (anal kanal içinde) yerleşen tümörler (anal kanal ile ilişkili tümörleri) ise aşağı doğrultudaki lenfatik yayılımla inguinal lenf bezlerine ulaşırlar (86).



(Decision Making in Radiation Oncology, Volume 1, p 491, Jiade J. Lu · Luther W. Brady, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011)

Şekil 2.3 Rektumun Lenf Bezleri

2.1.6. Rektum Komşulukları

Rektum, arkada 3. , 4. ve 5. sakral vertebralar ve koksiks, superior rektal arter ve ven, priform kas, sakral pleksus, sempatik trunk, koksigeal kas ve levator ani ile komşuluk gösterir. Öndeki komşulukları erkek ve kadında farklıdır. Erkekte rektumun ön yüzü mesanenin fundusu ve vesicula seminalis'in üst bölümünden excavatio rectovesicalis ile ayrılır. Bu periton kıvrımının altında ise mesane ve vesicula seminalisin alt bölümleri, ductus deferensler, üreterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur. Kadında periton kıvrımının üstünde uterus, vaginanın üst parçası; excavatio rectouterina ve bu çıkmaz içindeki ileum kıvrımları rektumun önünde yer alırlar. Periton kıvrımının altında ise rektum önde vaginanın alt bölümü ile komşuluk yapar (85).

2.2. Rektum kanseri

2.2.1. Rektumda Tümör Yerleşimi

Rektum tümörü yerleşimi rijit rektosigmoidoskopi (RRS) yaparak saptanır. RRS'de tümörün alt sınırları anal girimden itibaren 16 cm içindeyse bu yerleşim rektum olarak tanımlanır. Alt sınırı 16 cm'den daha yukarı daki tümörler sigmoid kolon tümörleridir. Bir hastaya rijit rektosigmoidoskopi yapılmamışsa rektum tümörü yerleşimi hakkında verilecek her karar yanıltıcı olabilir. Uluslararası tanımlamada rektum tümörleri, alt rektum (anal girimden 5 cm yukarı yerleşimli), orta rektum (anal girimden 5-10 cm yukarı yerleşimli) ve üst rektum (anal girimden 10-15 cm yukarı yerleşimli) olarak sınıflandırılır (86).

2.2.2. Rektum Kanserinin Histolojik Tipleri

Rektum kanserinin %95'inden fazlası adenokarsinomdur ve iyi, orta, az diferansiye olabilir (12). WHO sınıflamasındaki diğer histolojik tipleri, Müsinöz adenokarsinom, Taşlı yüzük hücreli karsinom (Linitis Plastika A. Skiröz tip Linitis Plastika B. Lenfanjiozis tip) Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom, Nöroendokrin tümörler, iyi diferansiye Karsinoid Tm, Küçük hücreli karsinom, Meduller karsinom, Sarkom ve Lenfomalardır (13).

2.2.3. Yayılım Yolları

Rektum kanseri yerel yakın çevre dokulara, bölgesel lenfatiklere, uzak organlara (hematojen) ve transperitoneal yolla batın içinde yayılabilir. Rektumun lenfatikleri internal iliak, perirektal, obturator ve presakral lenf nodlarıdır. T4 hastalarda eksternal iliak lenfatikler de risk altındadır. Hematojen yolla en sık uzak metastaz akciğer ve karaciğer de görülür (14, 15).

2.2.4. Rektum Kanserinde Klinik Belirtiler ve Bulgular

İlk belirti dışkılama alışkanlığında değişikliktir, en sık görülen şikayet, dışkıdan kırmızı parlak renkte kan gelmesidir. Diğer bulgular ise sabah ishali, tenezm, ağrı, anemi, kilo kaybı, rektal mukus akıntısı olabilir. Tümör distale yaklaştıkca mukus akıntısı görülmeye başlar.

Ağrı çok geç dönemde tümörün pleksusları invaze etmesyile sakral veya siatik ağrı olarak ortaya çıkar.

2.2.5. Tanı

2.2.5.1. Rektal Digital Muayene ve Endoskopik İncelemeler

Görüntüleme yöntemleri her ne kadar gelişsede rektal digital muayene klinik değerlendirilmenin ilk basamağı olmalıdır. Rektal digital muayene ile tümörün anal giriminden mesafesi, boyutu, sertliği, yeri ve çevre dokular ile ilişkisi saptanabilir, ancak parmak muayene ile rektumun sadece 8-10 cm'lik bölümü incelenebilir (16, 17). Bu nedenle tüm hastalara endoskopik inceleme önemlidir ve yapılmalıdır.

Tüm rektumun incelemesi için rigid sigmoidoskopi yeterli olmasına rağmen % 2-7 oranında senkron kolon tümörü olasılığı nedenyile total kolonoskopi yapılmalıdır (18).

Endoskop ile tümörün anal girimden uzaklığı, yerleşimi, boyutları ve morfolojik özellikleri saptanabilir ve kitleden biopsi alınabilir. Tümörlerin çoğunun heterojen olması nedeni ile gerçek morfolojik tanımlama için birden fazla biopsi yapılmalıdır (19).

2.2.5.2. Endorektal Ultrasonografi (ERUS)

Rektal duvar tabakalarının değerlendirilmesinde güvenli bir yöntemdir. En önemli avantajı kanserin rektum duvarındakı invazyon derinliğini göstermektir. T evrelemede doğruluk oranı %69-97 olmasıyla doğruluğu en yüksek olan modalitelerden biridir (20,21). N evrelemesinde doğruluk oranı %54-88 arasındasır. Evrelemede yüksek doğruluk oranı, hastanın radyasyona maruz bırakılmaması, maliyetinin düşük olması avantajdır, ancak dezavantajları mezorektal fasyanın ve mezorektal fasyaya yakın yerleşimli lenf nodlarının görülmemesi, rektosigmoid köşe tümörlerinin değerlendirilmesindeki sınırlılığı ve işlemi yapanın tecrübesine bağlı bir yöntem olmasıdır (22).

2.2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Rektum kanserinde BT kanserin duvar içindeki derinliği ve çevre yağ dokuda mikroskopik yayılımını, ayrıca lenfnodlarda bulunan küçük metastazları görüntülemek için yetersiz kalabilir. Uzak metastazların saptanmasında etkin bir yöntemdir.

Son zamanlarda BT teknolojisi gelişmesi ve çoklu kesit alma ve yüksek çözünürlük elde edilebilmesi sayesinde BT ile tümör (T) evreleme doğruluk oranları % 73'lere, nodal (N) evreleme doğruluk oranları %22-73'lere ulaşmıştır (23).

2.2.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Günümüzde rektal duvar tabakalarını görüntülebilmesi ve mezorektal anatomiyi ayrıntılı olarak ortaya koyabilmesi nedeniyle rektum kanserinde ameliyat öncesi evrelemesinde ideal bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. T ve N evrelemesinde döğruluk oranları sırasıyla %67-83 ve %39-

95 arasındadır(23). Hava ve negatif kontrast madde ile lümen T2A sekanslarda hipointens, pozitif kontrast madde ile T1A sekanslarda hiperintens görülür. Böylece farklı sinyal özelliğindeki tümör ayırt edilebilir. Çekim protokolünde iki farklı yaklaşım söz konusudur: birincisi sadece T2A sekanslar, ikincisi hem T1A hem de T2A sekanslarla görüntülemedir. T2A imajlar, nefes tutmadan turbo spin echo sekanslar ile elde edilir. Gelişen yüksek rezolüsyon matriksi, ince kesitler(< 5-6mm) ve küçük görüntüleme alanı (FOV=Field Of View) ile birlikte yüksek rezolüsyon elde edilir. Yağ baskılamalı T2A görüntüleme de perirektal yağlı dokuya tümör uzanımını saptamak amacıyla kullanılabilir (24,86).

2.2.6. Prognostik Faktörler

En önemli prognostik faktör tümörün yayılımıdır. Sağkalımı etkileyen önemli faktörler tümör invazyon derinliği, tutulu bölgesel lenfnodu sayısı ve uzak metastazdır. Distal yerleşimli tümörler sıklıkla akciğer metastazı yapmaktadır ve prognozu kötü seyretmektedir (25).

Prognoz ile histopatolojik diferansiyasyon arasında ilişki vardır, taşlı yüzük hücreli karsinom alt grubunda prognozun kötü olduğu bilinir (26). Sağkalım üzerine lenfovasküler invazyonun negatif etkisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (27,28). Lümeni tamamen veya tama yakın tıkayan kitleler ve tümör fiksasyonu da kötü prognoz işaretidir (29).

2.2.7. Evreleme

Evreleme hastaya uygun tedavi seçiminde, prognozda ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde önemlidir. Kolorektal kanserlerin tedavilerinin düzenlenmesi ve prognozlarının belirlenmesi amacıyla histoloji, makroskopi, uzak ve yakın metastaz kriterleri dikkate alınarak birtakım evrelendirmeler yapılmıştır. Bunların en önemlileri Dukes, Astler-Coller ve

American Joint Committee on cancer'in (AJCC) TNM sınıflamasıdır. Kolorektal karsinomalar ilk kez Cuthbert Dukes tarafından 1929'da bir evreleme sistemiyle değerlendirilmiş olup bu sistemin modifiye şekli 1932 yılında geliştirilmiştir (30).

Bu sistem prognozla ilgili olup sürvi ile lokal tümör derinliği, yayılımı ve nodal metastaz arasında ilişki kurmaktadır (85).

Dukes Evrelemesi (1932) (30,85)

Evre A: Tümör kolon duvarına sınırlı, muskularis propriayı aşmamış

Evre B: Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiştir. Lenf bezi tutulumu yok.

Evre C: Tümör lenf bezi metastazı göstermektedir.

Evre D: Uzak organ metastazı

Astler-Coller sınıflandırması (1954) (31,85)

Dukes sınıflamasının modifikasyonu ile yapılmıştır.

A: Mukozada sınırlı tümör.

B1: Lenf nodu metastazı olmadan muskularis propriaya kadar tümör tutulumu.

B2: Lenf nodu metastazı olmadan bağırsak duvarını aşan tümör tutulumu.

C1: Bağırsak duvarını aşmamış tümör ile beraber lenf nodu metastazı.

C2: Bağırsak duvarını aşmış tümör ile beraber lenf nodu metastazı.

D: Uzak organ metastazı

TNM Sınıflandırması (AJCC 2010) (32)

Primer Tümör (T):

Tx- Primer tümör bilinmeyen.

T0- Primer tümör olmayan.

Tis- in situ karsinoma.

T1- Tümör submukozadadır.

T2- Tümör muskularis propriadadır.

T3- Tümör muskularis propriya boyunca ilerlemiş ve peri kolorektal dokuya kadar tutmuştur.

T4a- Tümör viseral peritonu tutmuştur

T4b- Çevre organ veya çevre dokulara invaze olmuştur

Bölgesel Lenf Nodu (N):

Nx- Lenf nodu bilinmeyen.

N0- Lenf nodu metastazı olmayan.

N1a- Perikolik veya perirektal 1 lenf nodu metastazı.

N1b- Perikolik veya perirektal 2-3 lenf nodu metastazı

N1c- Subserozada, mezanterde veya nodal metastaz olmadan nonperitoneal perikolik veya perirektal bölgesel tümör varlığı

N2a- Perikolik veya perirektal 4-6 lenf nodu metastazı.

N2b- Perikolik veya perirektal 7 veya daha fazla lenf nodu metastazı

Mx- Uzak metastazı bilinmeyen.

M0- Uzak metastazı olmayan.

M1a- Tek bir organ metastazı (Karaciğer, akciğer, over, bölge dışı lenf nodu)

M1b- Birden fazla organ veya periton metastazı

TNM Evresi:

0- Karsinoma in situ Tis N0 M0

I- T1-T2 N0 M0

IIA- T3 N0 M0

IIB- T4a N0 M0

IIC- T4b N0 M0

IIIA- T1 T2 N1 M0, T1 N2a M0

IIIB- T1 N2b, T2 N2a, T3 N1, T3 N2a, T4a N1, T2 N2b, M0

IIIC- T4b N1, T3 N2a, T4b N2a, T3 N2b, T4a N2b, T4b N2b

IVA- Herhangi T, herhangi N, M1a

IVB- Herhangi T, herhangi N, M1b

2.2.8. Tedavi

2.2.8.1. Cerrahi Yöntemler

Kolorektal kanserli hastaların %70 kadarı küratif cerrahi için adaydır. Uygulanan cerrahi yöntem hastalığın evresi ve tümörün yerleşimiyle ilişkilidir. Bölgesel lenf nodları ile birlikte tümörün en az 5 cm proksimal ve distalinden rezeksiyon yapılır. Sigmoid kolon ve rektosigmoid tümörlerde rektum korunduğu için kolostomiyi gerektirmeyen (low anterior) bir rezeksiyon ve uç uca anostomoz şeklinde ameliyat yapılır. Rektosigmoid tümörlerde mezenterik lenf nodları ile birlikte hipogastrik lenf nodlarının diseksiyonu gereklidir.

Rektum kanseri genellikle ileri evrede teşhis edildiği için sınırlı cerrahi yerine low anterior rezeksiyon (LAR) veya abdominoperineal rezeksiyon (APR) uygulanmaktadır.

APR distal yerleşimli tümörlerde uygulanır ve yapılan proktektomi nedeniyle hastalar kalıcı kolestomi ile hayatlarını sürdürmek zorundadırlar. APR oluşturduğu morbidite ve yaşam kalite açısından LAR'a göre daha

kötüdür. Sfinkter koruyucu cerrahi yöntemlerinden biri olarak, LAR operasyonu orta ve proksimal yerleşimli tümörlerde uygulanır. Uygun bir sfinkter fonksiyonu için anorektal anastomozun seviyesi önemli bir belirleyicidir. Distal sınırla korunmuş 2 cm'lik bir normal rektum dokusu fonksiyonel bir sfinkter için yeterlidir. Neoadjuvan tedaviler ile distal yerleşimli tümörlerde tedavi ile sınırları küçülterek LAR ile uygun bir anorektal anastomoz elde edilebilir.

2.2.8.2 Radyoterapi

2.2.8.2.1. Cerrahi Sonrası Adjuvan Radyoterapi

Rektum kanserlerinde postoperatif RT; tam olarak rezeke edilmemiş, cerrahi sınırı pozitif veya yakın olanlarda, lenf nodu pozitifliğinde, T3 ve T4 tümörlerde lokal nüksü azaltmak amaçla uygulanır.

Tümör evresinin doğru olarak daha önceden bilinmesi, T3N0'dan daha erken evre hastalarda gerekenden fazla tedavi uygulanmaması ve tanıdan hemen sonra cerrahi uygulanması bu yaklaşımın avantajları olarak sayılabilir.

Postoperatif RT'de, boş pelvisi ince barsakların doldurması nedeniyle komplikasyon görülme olasılığı preoperatif RT'ye göre daha yüksektir ve toplam dozu kısıtlayan bir faktör olarak görülmektedir. Bu hastaların similasyonu sırasında ince barsaklar görüntülenerek RT alanı içine giren volümün dışarı çıkartılmaya çalışılması gereklidir.

Rektal kanserlerde postoperatif radyoterapinin lokal kontrolde katkısı vardır. Postoperatif dönemde radyoterapi sonuçları için bazı olumsuz parametreler; çevreye infiltre vakalarda pozitif cerrahi sınır, radyoterapi sahası içinde anastomoz bölgesinin olması, radyasyon fibrozisi nedeniyle sfinkter koruyucu tedaviler sonrası yeterli rektal rezervuar kalmaması, ince bağırsakların alan dışına çıkarılmasındaki zorluklar, amaliyat sonrası klipslerin olmaması sayılabilir. Postoperatif radyoterapinin lokal ve bölgesel

hastalığı kontrol ettiği yararının yalnız cerrahi uygulanan gruba göre belirgin olmasına karşın, sağkalıma katkısı azdır.

Yüksek riskli hastalarda (T3-4 veya N+) cerrahi sonrası lokal nüks oranları yüksek olduğundan dolayı adjuvan tedavi gerekmektedir. Ameliyat sonrası ortayan çıkan nüksler sağkalım oranı ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Evre II-III rektal kanserlerin nüks riskinin fazla olduğu ve bu hastalarda adjuvan tedavinin gerekli olduğu 1990 yılında National Institutes of Health (NIH) tarafından bildirilmiştir (33).

Lokal nüks oranları yalnız cerrahi ile T1-2,N0 hastalarda %10'dan az iken T3-T4,N1-2 hastalarda %45-65 arasında bildirilmektedir (34,35). Klinik olarak rezektable değerlendirilen rektum kanserli hastalarda preoperatif ve postoperatif olmak üzere iki farklı tedavi seçeneği bulunmaktadır (36).

Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 7175 ve Mayo/North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 79-47-51 çalışmalarına göre adjuvan kombine tedavi ile lokal kontrol ve sağkalım artışı bildirilmiştir. Postoperatif RT'nin avantajları olarak ameliyat sonrası kesin patolojik evrenin ortaya çıkması ve cerrahi sırasında klipslerin konması ve böylece boost alanının sınırlarının belirlenmesi sayılabilir. Postoperatif RT'nin dezavantajları olarak APR yapılan hastalarda perianal skarın RT tedavi alanın içine alınması nedeniyle RT tedavi alanın büyümesi, ayrıca ameliyatla boşalan pelvik alt bölgeye ince bağırsakların inmesi sonucu RT alanına daha fazla bağırsak dokusunun girmesi nedeni ile komplikasyonlada artış olasılığı sayılabilir (37,38).

2.2.8.2.2 Preoperatif Radyoterapi ± Kemoterapi

Preoperatif kemoradyoterapi(KRT) sonrası patolojik tam yanıt oranları %10-25'lere çıkabilmektedir (39).

Preoperatif radyoterapinin avantajları olarak sfinkter koruyucu cerrahi yapabilme oranının artması, tümör hacminin küçülmesi ile kitlenin total

rezeke edilebilme şansının artması, cerrahi sırasında tümör hücre ekiliminin önlenmesi, damar bütünlüğünün bozulmaması nedeni ile hedef dokunun yeterli oksijenlenmesi ve buna bağlı radyoduyarlılığın artması sayılabilir (40).

Preoperatif radyoterapinin dezavantajları olarak RT yan etkilerine bağlı cerrahide gecikme, cerrahi sonrası perineal komplikasyonların artması ve erken evre tümörlere gereksiz yere RT uygulaması sayılabilir. Bu soruna preoperatif evrelemedeki yetersizlikler neden olmaktadır. Görüntüleme teknikleri geliştikçe evreleme yanlışlıkları azalmaktadır. Preoperatif KRT ameliyat sonrası komplikasyon oranlarının artmasına ve uzun dönemde üriner sorunlara, dışkılama değişikliklerine ve cinsel işlev bozukluklarına yol açabilmektedir, bu etkiler total mezorektal eksizyon (TME) yapılan vakalarda daha belirginleşebilir (41,42). Rektum kanseri tedavisi sonrası oluşan cinsel işlev bozuklukları aslında sık görülen ve çok önemli bir komplikasyondur (43). Cinsel işlev bozuklukları radyoterapi den kaynaklanabileceği gibi nedeni cerrahi de olabilir. Cinsel işlev bozukluğunda her bir tedavinin rolünü belirlemek zordur (44). Özellikle kadın hastalarda, rektum kanseri tedavisi sonrası oluşan cinsel disfonksiyon ile ilgili uzun dönem izlemi olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (45).

Neoadjuvan tedavi protokollarında RT için iki farklı yaklaşım mevcuttur. Birincisi kısa sürelidir, 1 hafta içinde büyük fraksiyonlarla (5x5 Gy) yoğun ve kısa süreli radyoterapi sonrası hemen ameliyat yapılır. İkincisi uzun sürelidir, 5-6 haftalık, konvansiyonel fraksiyonlarla (1.8-2.0 Gy) toplam 45-50.4 Gy RT ile eş zamanlı KT verilir ve yaklaşık 4-6 hafta sonra ameliyat yapılır.

Her iki uygulamada verilen doz biyolojik olarak eşit değerdedir. Avrupa'da çoğu merkezde rezektabl rektum kanserli hastalarda kısa süreli RT tercih edilmektedir çünkü kısa süreli RT ve erken ameliyat protokolünde daha iyi hasta uyumu ve düşük maliyet vardır. Ancak kısa süreli neoadjuvan RT rejiminin etkinliği kanıtlanmasına rağmen geç toksisite oranında artış ve tümör boyutlarında küçülme olmaması gibi bazı dezavantajlarıda vardır (47). Ayrıca neoadjuvan kısa süre RT rejiminde RT sonrası hemen ameliyat

yapılmayan ve ameliyat için daha uzun süre bekletilen hastalarda tümör boyutlarında küçülme görülmemiştir (48). Hollanda çalışmasında R1 rezeksiyon yapılan hastalarda neoadjuvan RT ile lokal nüks azalmamıştır ve bu çalışmada kısa süreli RT rejiminin pozitif çevresel rezeksiyon sınırlarını sağlayıp sağlamadığı tam olarak belirlenememiştir (49). Ek olarak kısa süre rejimde günlük fraksiyon başına büyük miktarda radyasyon verilmesi nedei ile toksisite artışı olmaktadır, bu nedenle kısa süreli RT rejiminde eş zamanlı KT verilmemektedir.

Uzun süreli RT rejiminde, RT tamamlanmasından 4-8 hafta sonra ameliyat yapılır. Günümüzde uzun süreli KRT iyi yanıt ve daha az geç morbidite sağladığından standart hale gelmiştir. Bazı farklı görüşler olsada birçok çalışma uzun süreli neoadjuvan KRT sonrası patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda, başlangıçtaki T ve N evrelerinden bağımsız olarak lokal kontrol ve metastazsız sağkalım içeren uzun dönem sonuçlarında iyileşme rapor etmiştir. (50,51).

Rektum Kanseri Tedavisinde Preoperatif Kemoradyoterapi ile Postoperatif Kemoradyoterapi uygulamalarını karşılaştıran Uppsala çalışmasında kısa süreli RT (5 fraksiyonda ve fraksiyon başına 5.1 Gy) ile postoperatif konvansiyonel fraksiyonlarla adjuvan 60 Gy alan hastalar karşılaştırıldığında, kısa süreli neoadjuvan RT kolunda sağkalımda anlamlı bir fark olmazken (%42'ye karşın %38) post operatif RT alanlarda lokal nükste anlamlı azalma (%13'e karşın %22) rapor edilmiştir (52).

Alman CAO/ARO/AIO-94 [Working Group of Surgical Oncology/Working Group of Radiation Oncology/Working Group of Medical Oncology of the Germany Cancer Society] çalışmasında üst, orta ve alt rektum yerleşimli evre II/III rezektabl rektum kanseri icin preoperatif 5-FU bazlı KRT ile (50.4 Gy, 28 fraksiyonda, 5 haftada eş zamanlı 5-FU RT'nin ilk ve son haftasında) postoperatif kombine modalite mukayese edilmiştir. Standart postoperatif KRT ile karşılaştırıldığında preoperatif KRT ile lokal nükste, akut toksisitede ve kronik toksisitede anlamlı azalma vardır ve preoperatif KRT kolunda cerrahi morbidite artış yoktur. Ayrıca bu çalışmada

preoperatif KRT sonrası sfinkter koruyucu cerrahi yapılma oranının arttığı gösterilmiştir. Ortalama 46 ay izlem sonrası 5 yıllık sağkalım açısından 2 gurup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (53,54). Bu çalılşmanın alt gurup analizlerinde üst rektum kanserinin lokal nüks oranı ile orta rektum kanserinin nüks oranı benzer bulunmuştur (55). Alman çalışması sonrası lokal ileri rektum kanserli hastalarda preoperatif KRT, daha iyi lokal kontrol, daha az toksisite ve alt yerleşimli tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi artması nedeni ile standart uygulama haline gelmiştir.

Sauer ve arkadaşları preoperatif KRT ile postoperatif KRT uygulamalarını karşılaştırmış ve sonucunda preoperatif KRT'nin toksisiteyi azaltmakla birlikte lokal kontrolü sağladığını fakat genel sağkalımda katkıda bulunmadığını rapor etmişlerdir (46).

2.2.9. Radyoterapi Teknikleri

2.2.9.1. İki Boyutlu Radyoterapi

İki boyutlu radyoterapi standart bir tedavi yöntemi olup radyoterapinin başlangıçından ititbaren uygulanan klasik ve standart bir tedavi şeklidir. Bu yöntemde iki boyutlu olarak planlama yapmak için klasik x ışını simülatörü, x ışını filmleri, standart port grafileri, iki boyutlu tedavi planlama sistemleri kullanılır ve iki boyutlu planlama hesaplamaları yapılır. Haftalık tedavi alan kontrolleri tedavi sırasında çekilen port grafileri ile değerlendirilir. Klasik simülatör cihazları kullanılarak genellikle ön ve arka, sağ ve sol karşılıklı iki veya 4 alanlar kullanılır. Gerektiği vakalarda diğer açılardanda radyoterapi plan ve uygulamaları yapılır. Simülatördeki x ışını tübü tedavi makinasındaki foton gibi değerlendirilerek tedavi taklit edilmeye çalışılır. İki boyutlu değerlendirme üzerinden normal dokuları koruyacak şekilde bloklama yapılır. Bu planlamada volüm değerlendirmesi yerine alan değerlendirmesi esastır.

2.2.9.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

Anatomik verilerin üç boyutlu ve volümetrik değerlerine dayanarak, tümör dokusuna maksimum dozu verirken çevre normal dokuya mümkün olan en düşük dozu verecek şekilde doz dağılımlarını sağlayan tedavi yöntemidir. Konformal (Conformal) çepeçevre sarmak anlamındadır.

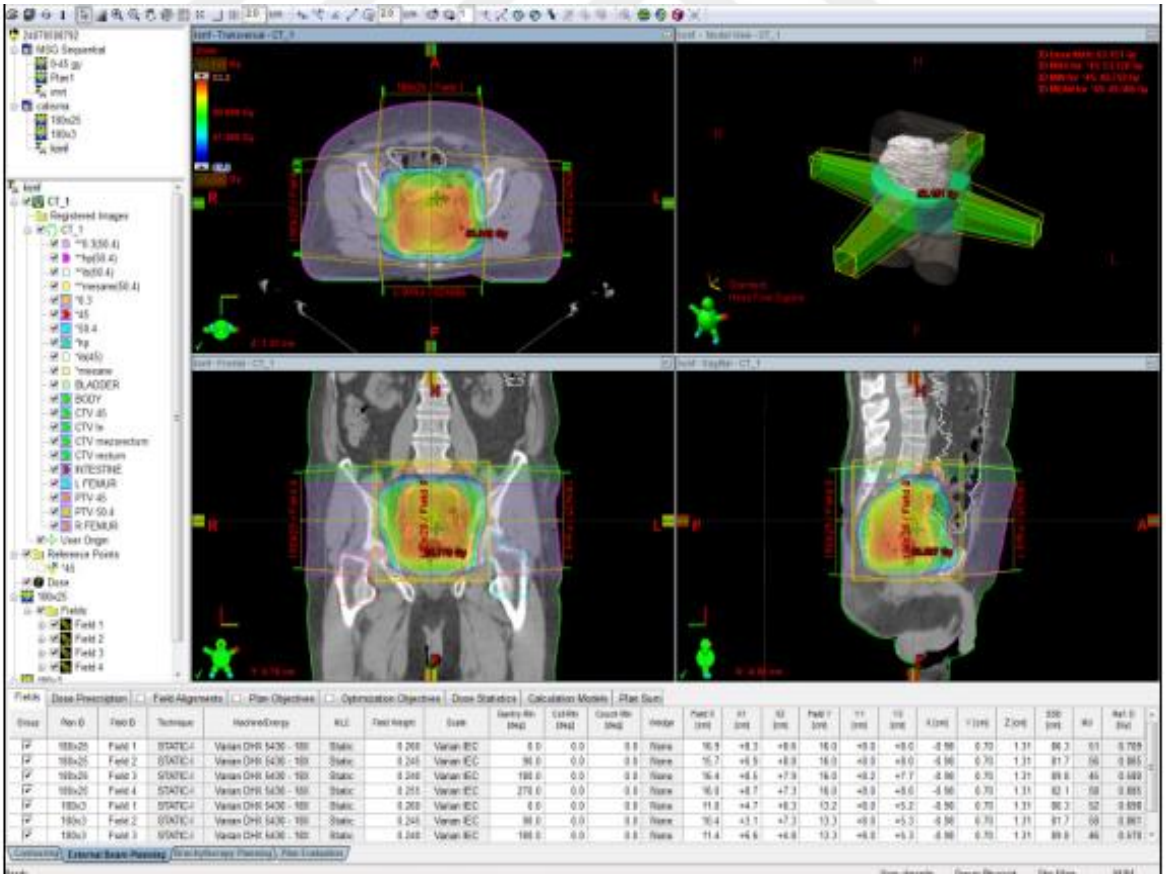
İki boyutlu klasik radyoterapide tümörün genişlik ve yüksekliğine göre tedavi sahaları alan şeklinde belirlenirken, 3 Boyutlu Konformal Radyoterapide genişlik, yükseklik ve tümörün derinliği, volüm parametreleri göz önünde bulundurulur. 3 Boyutlu Konformal Radyoterapide, tümör volümü ve sağlıklı doku ile organların volümleri gerçek boyutlarında değerlendirilebilir. Tümör volümüne istenen oranda tedavi uygulanırken sağlıklı organların daha iyi korunması sağlanır. Tedavi başarısı artar. Yan etkiler azalır. Başarılı bir konformal tedaviyi gerçekleştirmenin en önemli ve en zor adımı hedef hacim ve risk altındakı organların konturlarının çizilmesidir. Bunun için geliştirilmiş bilgisayarlı planlama sistemlerine hastaların lazerlerle belirlenmiş tedavi pozisyonunda çekilmiş Bilgisayarlı Tomografi görüntüleri eklenir. Belirlenen tümör alanları, Radyasyon Onkolojisi hekimleri ve Radyasyon fizikçisi tarafından oluşturulan sanal simülasyon sayesinde sağlıklı doku ve organlar korunacak şekilde en başarılı tedavi seçeneği belirlenir. (90) Belirlenen tedavi planı ve alanları, tedavi odasında lazerler eşliğinde tedavi pozisyonuna oturtulur ve daha sonra kimi cihazlarda direk grafiler ile kimi cihazlarda BT görüntüleri alınarak tedavi alanları doğrulanıp tedavi başlatılır (56).

Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi simülasyon, plan ve uygulama aşamalarında dikkate alınması gereken hususular şunlardır;

- Üç boyutlu görüntüleme
- Simülasyon ve konturlama
- Hedef hacim için doz tanımlaması
- Fraksiyon dozu
- Toplam fraksiyon sayısı
- 3DCRT planlaması için alanların belirlenmesi
- Üç boyutlu hesaplama ve manuel optimizasyon

- Wedge, tedavi alan ağırlıkları, açılar, çok yapraklı kollimatör (ÇYK) veya blokla alan şekillendirme
- Planların doz istatistik ve DVH yardımı ile değerlendirilmesi

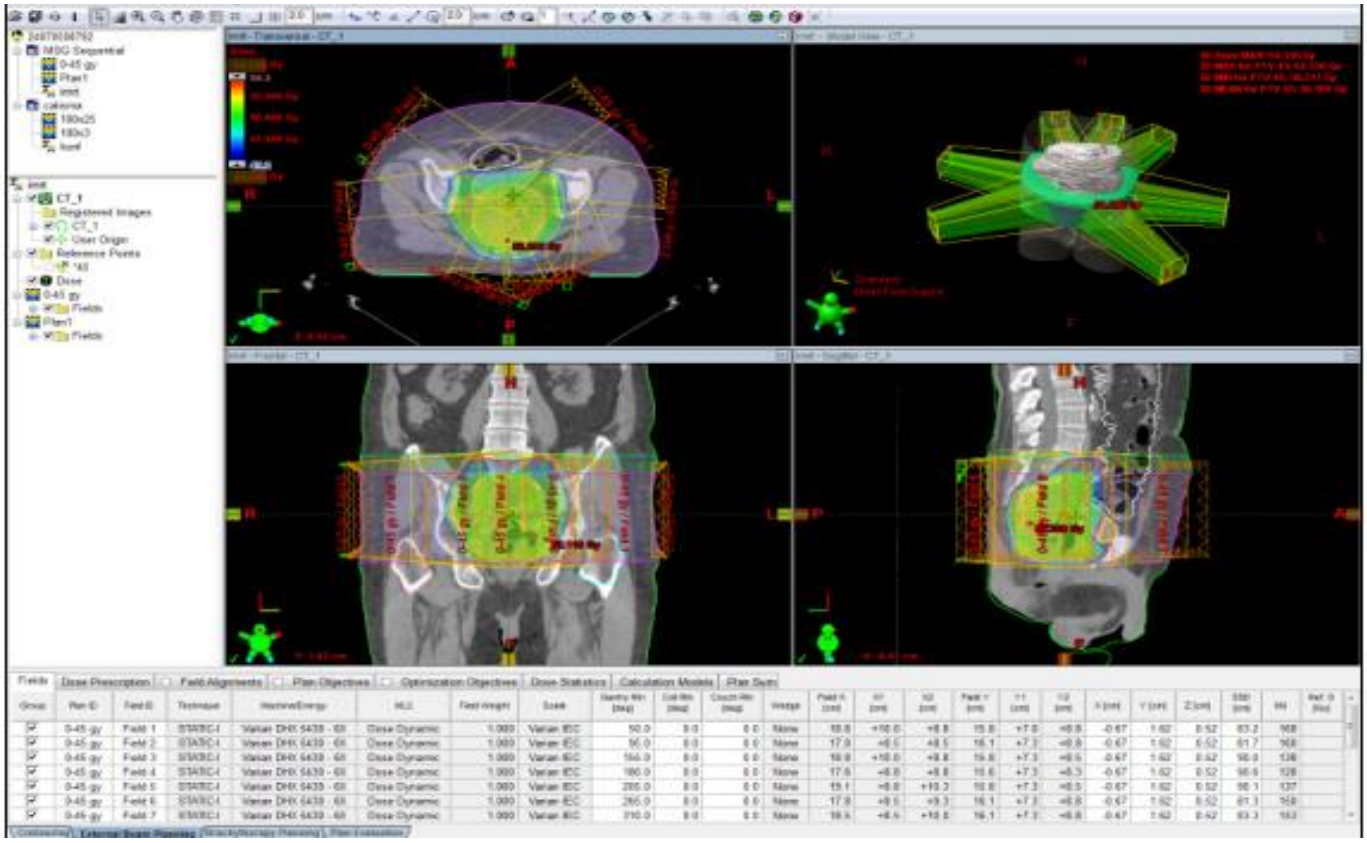
3DCRT ve IMRT uygulamalarında International Commision on Radiation Units (ICRU) 50, 62 ve 83 no'lu raporlarında gerekli volüm kavramları tanımlanmıştır (57-59). Rektum kanserinde tümör yerleşimine göre 3 alanlı veya 4 alanlı izosentrik olarak konformal tedavi uygulanabilir. Üç alanlı tedavide ışın alanları bir arka ve iki yan olarak belirlenir. Dört alanlı tedavide ise kutu (box) tekniği uygulanır. Çok yapraklı kolimatör sistemi veya konvansiyonel bloklar, alan şekillendirici olarak kullanılır. Hedef ve kritik organlar için doz volüm histogramı (DVH) oluşturulur. Işın yoğunluklarını değiştirerek veya kama filtre (wedge) kullanılarak tümör yerleşimine göre homojen bir doz dağılımına ve toplam dozun % 95'i Planlanan Hedef Volümü (PTV) saracak şekilde en uygun tedavi planı elde edilir. (Şekil 2.4)



Şekil 2.4 Üç Boyutlu Pelvis Box Planlama

2.2.9.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

IMRT, 3DCRT'nin özel bir formudur. Amaç; hedef bölgede daha yüksek ve daha konformal doz ve normal dokuda daha düşük doz elde etmektir. Uniform olmayan ışın yoğunlukları ile uygulanır. Çeşitli bilgisayar temelli optimizasyon tekniklerinin kullanılmasıyla ve homojen olmayan radyasyon ışın yoğunluklarının hasta üzerinde kullanılması ile uygulanır (60). PTV nin daha doğru ve homojen ışınlanması, normal dokuların korunması 3DCRT ile yapılabilinir, ancak birçok tümörün lokalizasyonu hassas dokulara çok yakın ve iç içe olduğundan yan etkilerde artış olması istenen sonuçları elde etmemize engel olur. Tümörlerin yapıları düz değil, girintili çıkıntılı konkav şekillerdedir ve yeterli radyoterapi dozunu hedef dokuda sağlamak zordur. Tedavi alanları içinde radyasyon yoğunluk oranlarını üniteler halinde değiştirerek izodoz eğrilerinin non uniform hale getirilmesi sonrası hedef dokularda daha uygun dozlar sağlanabilir. Bu imkanı çok yapraklı kollimatör sistemi (ÇYK) bizlere sağlar. Her alanda daha küçük alt alanlar ve birimler içinde doz yoğunluk ayarı değiştirilerek arzu edilen planlamalar elde edilir. IMRT için BT simülasyon, ÇYK sistemi, Portal görüntüleme sistemi, tersten planlama (inverse planning) hesabı yapabilen bilgisayar algoritmaları ve yazılımlarını içeren donanımları ve network sistemi, tedavi doz doğruluğunu kontrol eden gerekli kalite kontrol ve dozimetrik sistemlerin olması, deneyimli yetişmiş bir ekibin koordineli çalışması gereklidir. ÇYK sistemi statik veya dinamik ayarlanabilir. Gantri sabit veya ark tedavi yapacak şekilde ayarlanabilir. Ark ve "True Beam" yöntemleri ile tedavi daha kısa sürede yapılabilir. (Şekil 2.5)



Şekil 2.5 Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Planlama

2.2.10. Radyoterapide ICRU (International Commission on Radiation Measurements Units) Raporları (87)

Radyoterapide planlama ve kayıtlarda merkezler arası ortak dil oluşturabilmek amacıyla ICRU (International Commission on Radiation and Measurements Units) tanımları kullanılır. Eksternal ve intrakaviter tedavilerde kullanılmak üzere geliştirilmiş ve gelişen teknoloji ile değişiklikler yapılmıştır. 3DCRT ve IMRT için en önemli referans kaynak ve tanımlamalarda ICRU 50, 62 ve 83 raporları dikkate alınır. Günümüzde eksternal radyoterapide ICRU 50, 62 ve 83, jinekolojik intrakaviter uygulamalarda ICRU 38 kullanımı önerilmektedir. Radyoterapide ICRU raporlarının gelişimi aşağıda verilmiştir;

1973 ICRU 23: Tek yönlü fotonla fantom ışınlaması

1976 ICRU 24: Fotonla hasta ışınlamasında doz tanımlamaları

1978 ICRU 29: Foton ve elektron ışınlamaları doz tanımlaması

1984 ICRU 35: 1-50 MeV elektron dozimetrisi

1985 ICRU 38: Jinekolojik brakiterapi

1987 ICRU 42: Yüksek enerji foton elektron ışınlamada bilgisayar kullanımı

1993 ICRU 50

•GTV: (Gross Tumor Volume)

•CTV: (Clinical Target Volume)

•PTV: (Planning Target Volume)

•TV : (Treated Volume)

•IV : (Irradiated Volume)

•OR : (Organ at Risk)

1999 ICRU 62

•IM: (Internal Margin)

•ITV: (Internal Target Volume)

•SM: (Set-up Margin)

•PRV: (Planning Organ at Risk Volume) leri tanımlar

2010 ICRU 83

- RVR (Remaining Volume at Risk): Beklenmedik yüksek doz bölgelerini önlemek için tanımlanmıştır, örneğin ense. Özellikle genç yaştaki vakalarda ilerde karsinogenez gibi geç yan etkilerin öngörülebilmesi için önemlidir.
- Max doz D%2 olarak tanımlanır
- Median doz D%50 referans doza yakındır
- Median ve mean doz birbirine çok yakındır
- D %98 PTV içinde minimum olması düşünülen dozdur

- PET görüntüleme ile CTV/PTV değerlendirilmelidir
- Çakışmalarda subvolümler düşünülmelidir

2.2.10.1. Volüm Tanımlamaları (ICRU 50, 62, 83) (57-59)

GTV (Gross Tumor Volume): Görülebilir, palpe edilebilir ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir hastalığı tanımlar. GTV primer, GTV nodal, GTV metastatik bölgeler ayrı ayrı tanımlanmalıdır. Evreleme, doz tayini ve yanıt değerlendirilmesi için bu tanımlamaların her tedavi endikasyonu ve türünde yapılması gerekir. GTV, tümör hücrelerinin en yoğun olduğu bölgedir, tanımlanması en kolay volümdür, ancak her zaman kesin değildir. BT, MRG, PET ve diğer sintigrafik yöntemler planlamalarda kullanılır.

CTV (Clinical Target Volume): Klinik hedef volüm, GTV+ subklinik hastalık volümüdür ve hücre demetleri, mikroskopik hastalık+ lenfatik alanları içerir. Tümör tipi ve yerine bağlı değişir. Klinik deneyimler önemlidir. Küratif amaçlı tedavilerde mutlaka tedavi edilmelidir. Birden fazla CTV olabilir. CTV sınırları görüntüleme tekniğine göre de değişebilir (CT/MRG/PET). Patolojik özellikler hakkındaki birikim ve deneyim önemlidir. Bazı planlamalarda gözardı edilebilir.

PTV (Planning Target Volume): Planlanan tedavi volüm, geometrik kavramdır. CTV'yi içermelidir. Doku yapısı, boyutu, şekili, simülasyon ve tedavilerde dikkate alınarak hasta pozisyonu, ışın pozisyonu, enerji türüne göre saptanır. PTV=CTV+IM+SM veya PTV= ITV+SM dir.

IM (Internal Margin): Fizyolojik nedenlerle oluşan CTV içindeki anatomik yapıların şekil, boyut ve pozisyon değişikliklerini dikkate alan kavramdır.

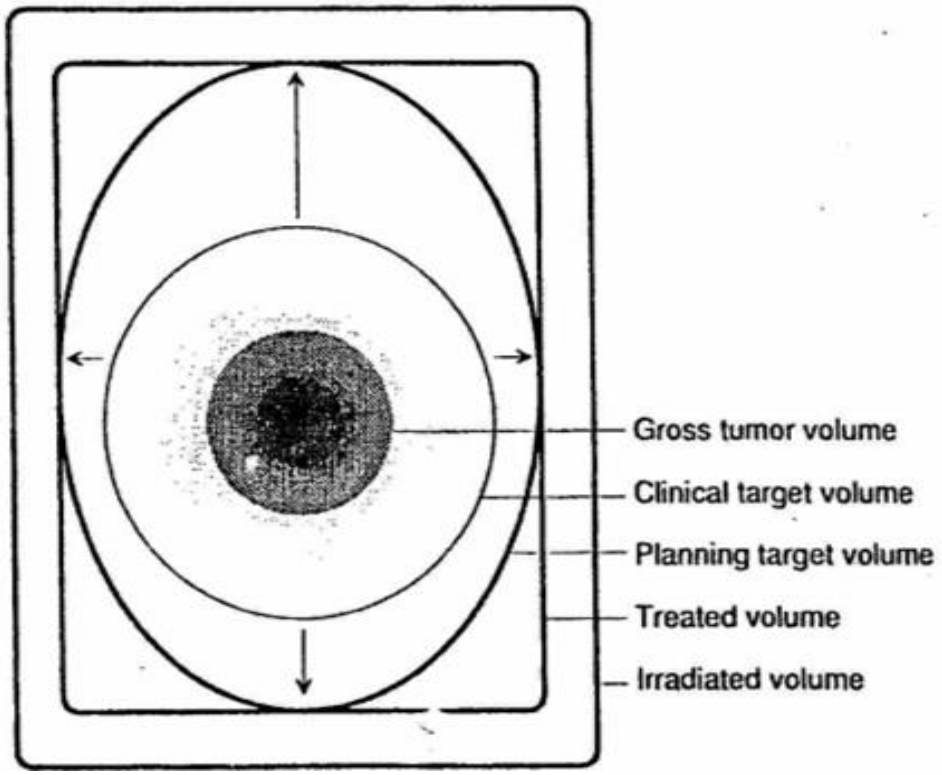
ITV (Internal Target Volume): Saptanan hedef volüm planlama aşamasında, fizyolojik nedenlerle daha geniş sınırlarla alınır. Solunum, yutkunma, mesane veya rektumun boş veya dolu olması, kalp atımı, bağırsak hareketleri gibi nedenlerde hedefte yer değşiklikleri olabilir, bu nedenle tedavi volümü bu hareketlenmeler gözönünde bulundurularak hedef volümden daha geniş seçilir. ITV= CTV+IM.

SM (Setup Margin): Hasta ve ışın pozisyonuna bağlı günlük değişiklikleri tanımlayan kavramdır. SM için, hasta pozisyon değişikliği, aygıtların mekanik farklılığı, dozimetrik farklılıklar, set-up hataları (BT/simülatör/tedavi aygıtı ve koordinat hataları), insan faktörüne bağlı değişiklikler dikkate alınır.

TV (Treated Volume): Planlanan tedavi volümünde doz dağılımına göre referans izodoz seçilir ve bu seçilen izodozun kapsadığı volüm tedavi edilen volüm olarak tanımlanır. ICRU 83'e göre, planlama sonrası referans izodozun +%7, -%5 aralığında tedavi edilen volümdür.

IR (Irradiated Volume): Normal doku toleranslarına göre anlamlı olabilecek dozları alan volüm olarak tanımlanır.

Bunlara göre radyoterapi planlamada önce GTV ve CTV tanımlanır, bunlara bağlı olarak IM ve SM eklenerek PTV oluşturulur. Riskli organlar tanımlanır, tedavi sonrasında da TV ve IR tam olarak tanımlanıp kayıt edilmesi gerekir. (Şekil 2.6)



(International Commision on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU,1993)

Şekil 2. 6 Volüm Tanımlamaları

Riskli Organlar (OAR, Organ at Risk): Planlanan tedavi alanı içinde kalacak, radyasyon duyarlılığı nedeniyle tedavi planı, doz değişikliğine neden olacak volümetrik yapılardır (Medulla spinalis, akciğer, kalp, böbrek, göz.vb...)

PRV (Planning Organ at Risk Volume): Hasta hareketiyle riskli organ da hareket eder. OAR'de beklenmedik yüksek dozları önlemek için PTV içindeki volümünü belirlemek gerekir. PTV/PRV ilişkisine göre doz düzenlemesi (escalation) gerekir.

RVR (Remaining Volume at Risk): Beklenmedik yüksek doz bölgelerini önlemek için tanımlanmış (örnek ense). Özellikle karsinogenez gibi geç yan etkilerin öngörülebilmesi için de önemlidir.

Homojenite İndeks (HI) (88) Homojenite indeks hedef hacimdeki doz dağılımının homojenliğini gösteren bir kavramdır. Literatürde değişik formülasyonlar homojenite indeksi tanımlamak için kullanılmış (61). Eğer homojenite indeks ≤2 ise tedavi, protokol ile uyumludur, eğer indeks 2 ile 2.5 arasında ise protokolden minör olarak sapma vardır, eğer homojenite indeks 2.5 değerini aşıyor ise protokolden önemli derecede sapma gerçekleşmiştir, ama yine de kabul edilebilir (62). Homojenite indeks için değişik formülasyonlar mevcuttur. Farklı tedavi planlarını veya ışınlama tekniklerini karşlaştırırken hedef hacme bağlı olduğundan dolayı aynı formülasyonu kullanmak gereklidir (63). $HI=D_5/D_{95}$ dir, D_5 PTV'nin %5'inin aldığı doz, D_{95} PTV'nin %95'inin aldığı doz olarak tanımlanır (64). Homojenite indeks 1'e ne kadar yakın olursa doz homojenite o kadar iyidir. ICRU 83 raporuna göre $HI= D_2-D_{98}/D_{50}$ olarak tanımlamıştır ve HI nın sıfır değerine yakın olması istenir. (D_2 PTV'nin %2'sinin aldığı doz, D_{98} PTV'nin %98'inin aldığı doz D_{50} ise PTV'nin %50'sinin aldığı doz olarak tanımlanır).

Konformite İndeks (Conformity Index, CI) (88) Konformite indeks plan ve uygulamanın birbirine ne kadar uyumlu olduğunu belirlemede kullanılır. RTOG kriterine göre konformite indeks 1'e eşit olduğu durumlarda ideal doz dağılımından bahsedebiliriz. Konformite indeks 1'den büyük ise ışınlanan hacim hedef hacimden büyük olduğu anlamına gelir. CI 1'den küçük ise hedef hacim kısmi olarak ışınlanıyordur. RTOG yayınları konformite indeksi planın uygunluk derecesini tahmin etmede kullanır. Konformite indeks 1 değeri nadir olarak elde edilir. İndeks değeri 1-2 arasında ise tedavi plan ile uyumludur. 2-2.5 arası ise veya 0.9-1 arası ise küçük sapma mevcuttur. İndeks 0.9 dan küçük veya 2.5 değerinden büyük ise büyük sapma olduğundan bahsedebiliriz. Bu indeksin büyük sakıncası ise iki hacmin uzaysal ayrımını veya şekillerini hesaba katmamasıdır ve konformite indeks tek başına bir bilgi vermez. Bu indeks ile tomografi

kesitlerine bakarak ve doz hacim histogramı gözlemlenerek tedavi planının uygunluğuna bakılabilir (65,66). RTOG kriterlerine göre, CI= V_{RI}/PTV olarak hesaplanır. V_{RI}: Referans izodozun hacmi tanımlanan dozun % 95'nin kapsadığı toplam hacim olarak tanımlanır. Konfomite indeks, ilk olarak Knöös ve arkadaşları tarafından 3 boyutlu olarak tedavi edilen 57 hasta için uygulanmıştır (67). Konformite indeks optimizasyon işleminin bir parçası olarak kullanılabilir. Konfomite indeksi tanımlamak gerekirse, tedavi edilen hacmin tamamının tanımlanan doz ile sarılmış olduğununu tanımlarız (68).

2.2.11. Rektum Kanserinde 3DCRT ve IMRT

3DCRT ve IMRT ile tedavilerde hedef kanser dokunun arzu edilen dozu alması amaç iken normal dokuların korunması çok önemlidir. IMRT tedavisinin 3DCRT'den üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5, 69). Her iki planlama da PTV'nin homojen olarak ışınlanması mümkündür, bununla beraber 2 teknik arasında PTV ışınlamasında bir fark bulunmamıştır (69). Guerrero ve ark 5 lokal ileri rektum hastada ince bağırsak dozları açısından IMRT'nin daha üstün olduğunu göstermiştir (70). Tho ve ark rektum kanserlerinde IMRT ile 3DCRT karşılaştırdığında ince bağırsakların median 5.1 Gy daha az aldığını belirtmiştir (71). Arbea ve ark IMRT için CI değerinin daha iyi olduğunu, ancak ışınlanan vücut V5 değerinin arttığını ve V20'nin belirgin düşdüğünü rapor etmiştir. Ayrıca ince bağırsak dokularının D5 değerleri IMRT'de daha iyi bulunmuştur (49.2 Gy karşısına 46.2 Gy, $p < 0.05$). Mesane dozlarının da belirgin olarak IMRT lehine olduğunu göstermiştir, şöyleki mesane için V40 3DCRT için 94.7 cc (centimeter cube) iken IMRT için 34.4 cc saptanmıştır ($p<0.05$). Sonuç olarak 7 alanlı IMRT tekniğinin ince bağırsak ve mesane yan etkilerini belirgin azaltacağını vurgulamıştır (72). Nuyttens ve ark rektum kanserinde IMRT sırasında ince bağırsak hareketlerinin etkisini incelemişler, preoperatif dönemde ince bağırsakların yukarı pelviste olması nedeni ile CTV nin bağırsak hareketlerinde etkilenmediğini göstermiştir (73).

3DCRT ve IMRT tekniklerini karşılaştıran diğer bir çalışmada, PTV hacminin %95'nin aldığı doz açısından dolu mesane ile supin ve pron pozisyonda IMRT tekniğinin 3DCRT den daha üstün olduğu rapor edilmiştir (74).

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Araç ve Gereçler

Bu çalışmada kullanılan araç ve gereçler aşağıda belirtilmiştir:

1. GE marka RT580 model bilgisayarlı tomografi
2. Eclips (TPS) planlama sistemi
3. Varian marka DHX model lineer hızlandırıcı
4. MOSFET (Metal Oxide Silicon Field Effect Transistors) In-vivo Dozimetri
5. Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (EPID)

3.1.1. GE Marka RT580 Model Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bigisayarlı tomografi, kollime edilmiş X-ışını demetleri kullanılarak incelenen objenin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik görüntüleme yöntemidir. X-ışını demetinin objeyi geçen kısmı X-ışını tüpünün karşısına yerleştirilmiş detektörler tarafından saptanarak görüntüye dönüştürülmektedir. Bu çalışmada GE marka bigisararli tomografi kullanılmıştır. Hastaların simulasyonu sırt üstü yapılmıştır. İnce bağısağın görüntülebilmesi için oral kontrast kullanılmıştır. BT kesitleri 2.5 mm kalınlıkta en az L4 vertebra seviyesi üzerinden trokanter minörlerin 1 cm altınıda kapsayacak şekilde alınmıştır. (Şekil 3.1)

Şekil 3.1. GE Marka RT580 Model Bilgisayarlı Tomografi (BT)

3.1.2. Eclips (TPS) Planlama Sistemi

Eclips Tedavi Planlama Sistemi BT Simülatörden gelen görüntüleri 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi uygulamalarına ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapiye uyumlu hale getirerek tedavi planlarını, doz dağılımlarının hesaplanmasını kolaylaştırmakta ve doğru yapılmasını sağlamaktadır.

3.1.3. Varian Marka DHX Model Lineer Hızlandırıcı

Varian marka Lineer Hızlandırıcı 6 MV ile 18 MV X ışını enerjilere sahiptir. Konformal tedavi ve IMRT tedavi yapabilme özelliklerine sahip olan cihaz 120 adet çok yapraklı kolimatöre (ÇYK) sahiptir. Dinamik wedge özelliği olmasının yanında 15°, 30°, 45°, 60° sabit wedgelere de sahiptir. ÇYK sistemi sayesinde koruma bloklarına ihtiyaç duyulmamaktadır. Elektron tedavisi de yapabilen Lineer Hızlandırıcının 6 farklı enerji seviyesi bulunmaktadır. EPID sistemi ve amorf silikon dedektörleri sayesinde portal görüntüleme elektronik ortamda yapılabilip izodoz değerlerine

bakılabilinmektedir (89). DICOM protokolüne uygun olan bu sistem Aria Network sistemiyle tüm cihazlara bağlanabir. (Şekil 3.2.a ve b)

Şekil 3.2.a. Varian Clinac DHX 80 Lineer Hızlandırıcı

Şekil 3.2.b. Çok Yapraklı Kolimatör (ÇYK)

3.1.4. MOSFET (Metal Oxide Silicon Field Effect Transistors) In-vivo Dozimetri

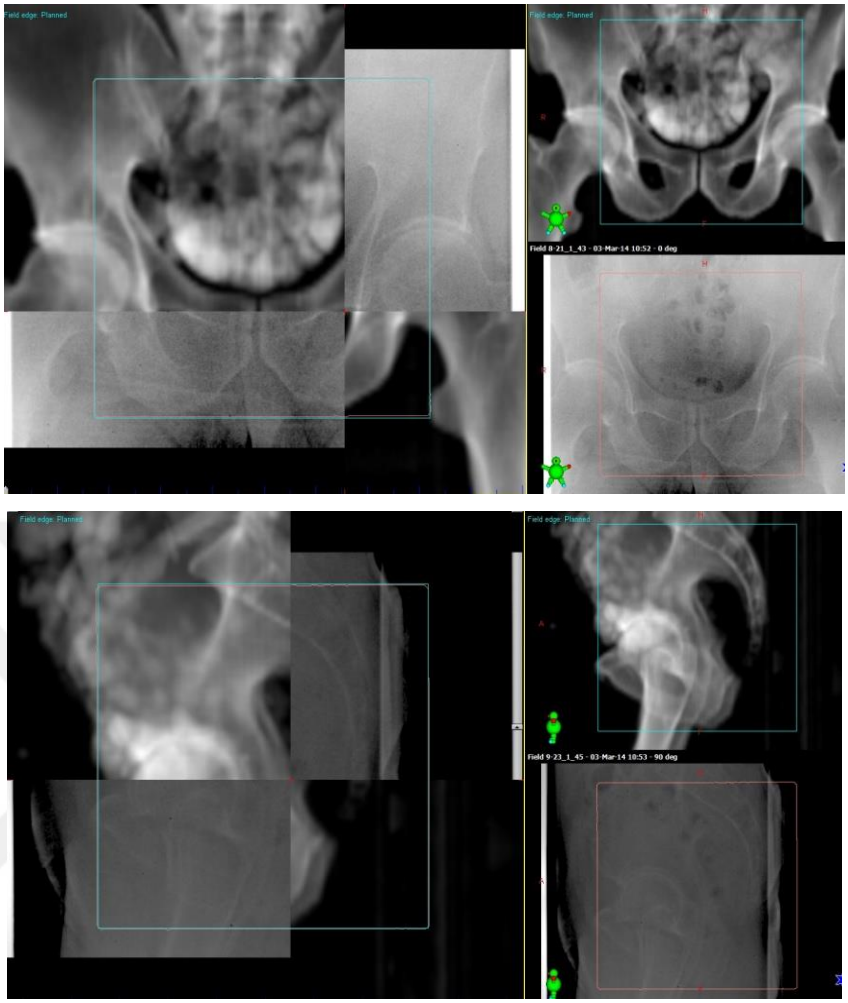
MOSFET detektör yalıtkan oksit tabakasıyla metal geçitten ayrılmış p-tipi silikondan oluşan bir cihazdır. Dozimetresinde kullanıcıya bağlı PC program, okuyucu modülü ve dedektörler vardır. MOSFET dedektörlerin genişliği 2.5 mm, uzunluğu 2 mm, kalınlığı 0.3 mm ve aktif alanı 0.2x0.2 mm² olup esnek bir kablonun ucunda 1 mm epoksi tabakasına bağlanmıştır. MOSFET'in etkin su eşdeğeri derinliği hangi yüzünün huzmeye baktığına bağlı olarak 0.8 mm veya 1.8 mm'dir. Dedektörün bombeli yüzü fantom yüzeyine doğru konumlandırılır. Bu pozisyonda 0.8 mm eşdeğer derinlikte standart bias (1mV/cGy) voltajında ölçümler yapılır. Geçite uygulanan negatif bias, silikon yüzeyde pozitif bir yük oluşmasına ve bu yük sayesinde silikondan akım geçmesine olanak sağlanır. Mosfet boyunca iletimi sağlayan voltaja eşik voltajı (VT) denir. MOSFET iyonize radyasyona maruz kaldığında oksit tabakasında elektron-boşluk çifti oluşur. Boşlukların çoğu oksitte yakalanır. Bu yakalanan pozitif boşluklar VT'yi arttıran bir alan yaratırlar ve eşik voltajında bir kaymaya neden olur. Eşik voltajındaki kayma oksit tabakasında depolanan radyasyon dozu ile orantılıdır. MOSFET dedektörleri 6 MV'de kalibre edilir. Kalibrasyon işlemi 6 MV için 100 cm SSD'de, 10x10 cm² alanda ve dmax derinliğinde 100 cGy için yapılır. Dedektörler fantomun üzerine yerleştirilir (Şekil 3.3). Herbir dedektöre özgü cGy/mV cinsinden kalibrasyon faktörleri elde edilir. Bizim In-vivo dozimetrik ölçümlerinde 180 cGy/fraksiyon doz uygulanarak değerler elde edilmiştir.

Şekil 3.3 Fantomda MOSFET (Metal Oxide Silicon Field Effect Transistors) In-vivo Dozimetri

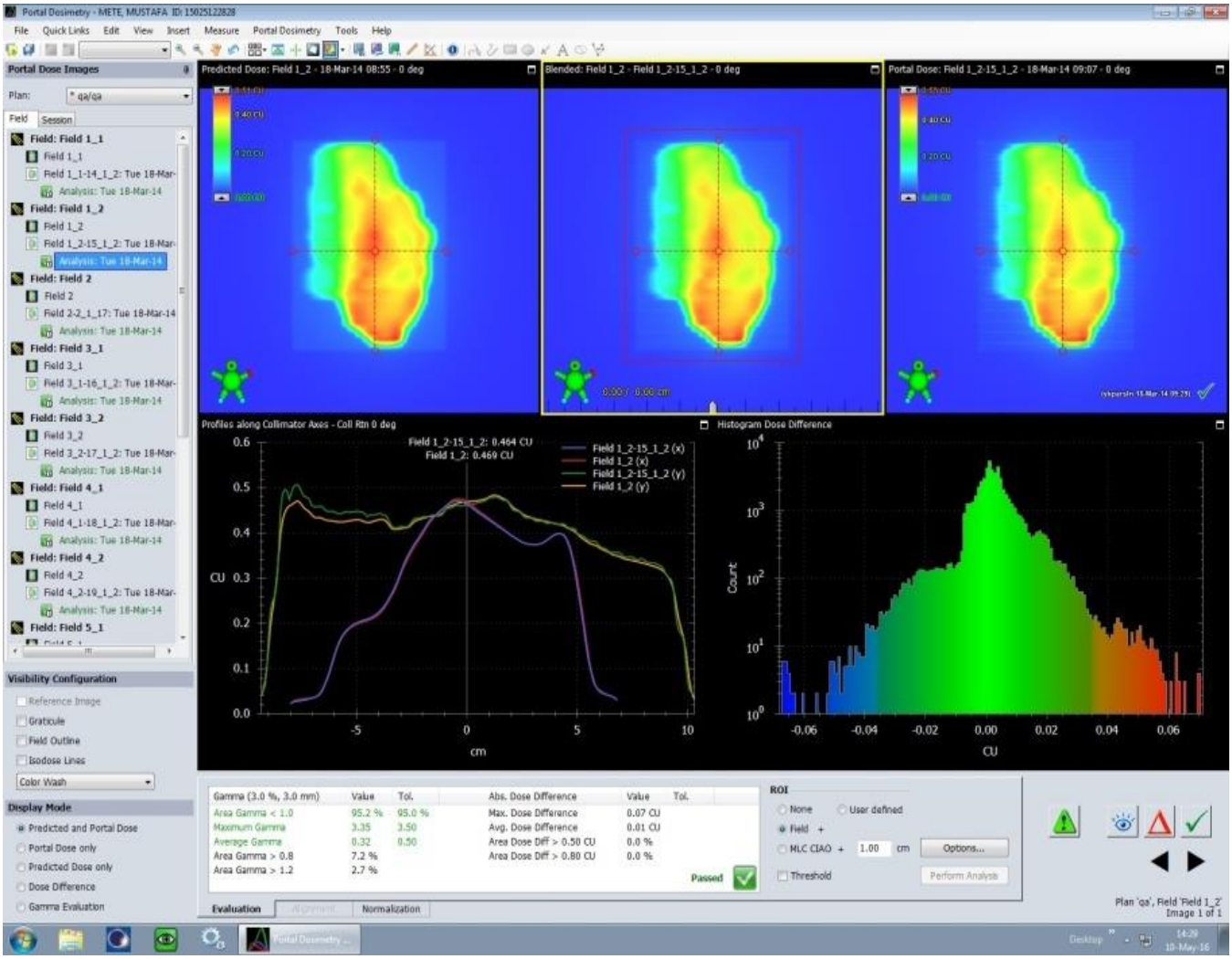
3.1.5. Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (EPID)

Görüntü paneli yarı iletken amorf silisyum dedektörlerden oluşmaktadır. Megavoltaj düzeyinde görüntü almaktadır. Motorize bir kol ile cihaza bağlı olup iki ayrı düzlemde (ileri-geri, sağa-sola) hareket ettirilebilmektedir. Maksimum 26 x 38 cm alanda görüntü alabilmektedir. Lineer hızlandırıcı cihazı kontrol odasında bulunan bilgisayar sistemindeki arayüz programı kullanılarak hastadan alınan görüntüler planlama sisteminden gönderilen dijital yolla yaratılmış görüntüler (DRR) ile karşılaştırılarak hasta pozisyonu, tedavi alanı ve ÇYK pozisyonu kontrolleri yapılmaktadır. Alınan görüntüler digital ortamda arşivlenmektedir. (Şekil 3.4. a ve b). Bu cihaz aynı zamanda IMRT kalite kontrol için kullanılır. (Şekil 3.5)

Şekil 3.4.a Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (EPID)



Şekil 3.4.b DRR Görüntüleri ile Portal Görüntüler



Şekil 3.5 IMRT Kalite Kontrol, Portal Dozimetri

3.2.Yöntem

Çalışmamızda 2012-2016 yılları arasında kliniğimize (AÜ Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji AD) baş vuran postoperatif rektum kanserli vakaların tedavi planlama verileri dikkate alınarak sanal planlama bilgisayar verileri üzerinden 4 alanlı 3DCRT tekniği ve 7 alanlı IMRT tekniği kullanılarak 20 hastanın tedavi planlamaları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Daha önce IMRT tekniği ile planlanan ve tedavi edilen vakaların verileri sanal konformal planlama yapılarak karşılaştırması yapılmıştır. Hedef hacim olarak PTV 45 Gy ve PTV 50.4 Gy, kritik organlar olarak mesane, ince bağırsak, sağ ve sol

femur başları ve vücut (body) tanımlanmıştır. DVH'ları değerlendirilmiştir. Tedavi planlamalarının kalite kontrolü için ise MOSFET In-vivo Dozimetri, IMRT fantomu, EPID ile elde edilen grafi ve film dozimetrisi kullanılarak elde edilen bulgularla tedavi planlama sistemi verileri karşılaştırılmıştır. Dozimetrik kontrol için MOSFET In-vivo dozimetri kullanılmıştır. Fantomda ölçümler yapılmıştır ve tomografi çekilip planlama bilgisayarında ölçümler karşılaştırılmıştır.

3.2.1. Hasta Seçimi

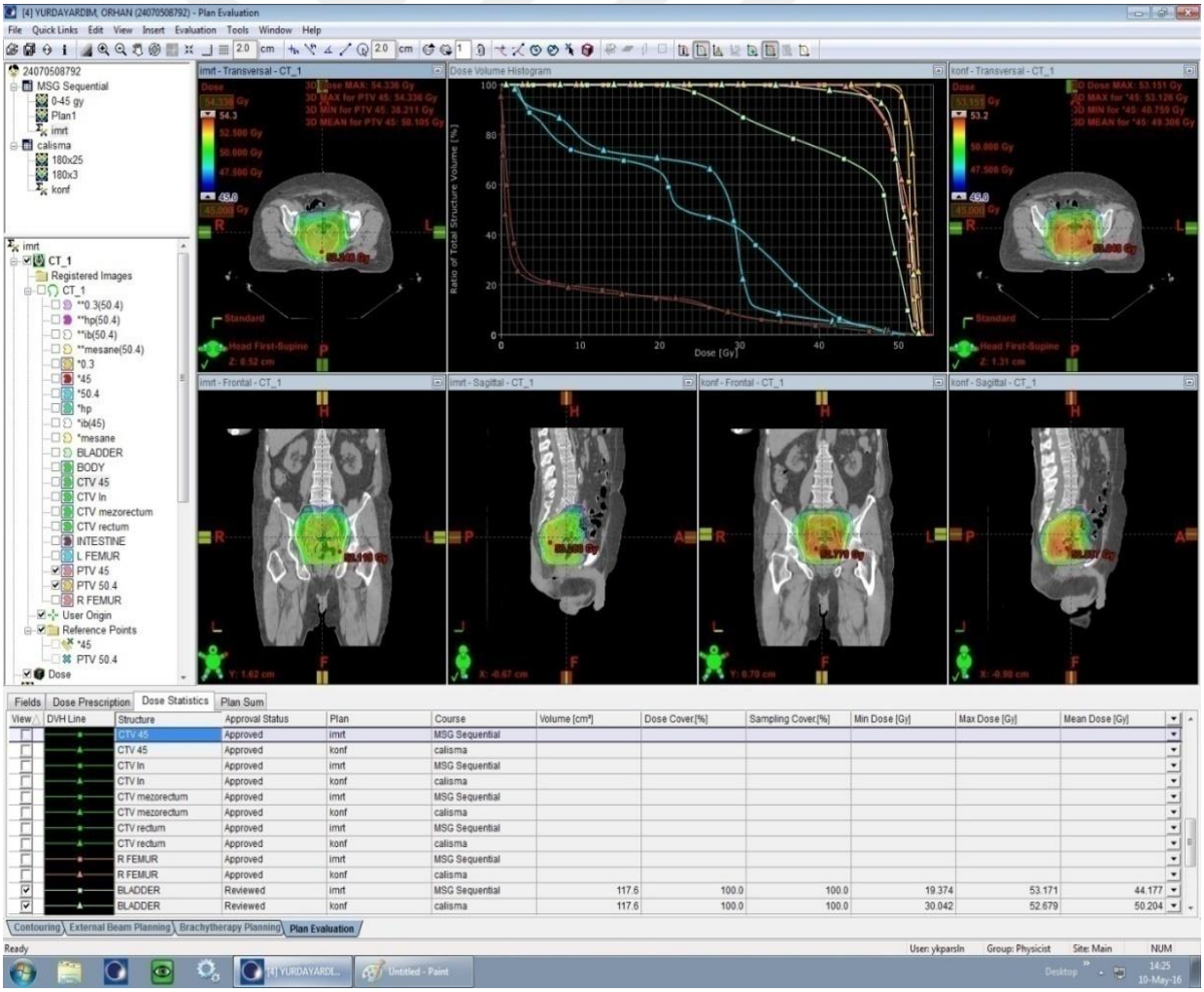
Bu çalışma için, daha önce kliniğimizde IMRT ile tedavi edilmiş opere rektum kanseri tanılı 20 hasta seçilmiştir.

3.2.2.Tedavi Planlamaları

Her hastanın sırt üstü pozisyonda çekilmiş olan BT görüntüleri vardır. Her hastaya önce mesanesini boşaltması istenmiş ve sonrasında hastaya 750 ml su içirerek dolu mesane ile simulasyon yapılmıştır. İnce bağırsağın görüntülebilmesi için 50 ml iyoheksol veya ioversol içeren kontrast madde oral yoldan içirilmiştir. BT kesitleri 2.5 mm kalınlıkta L4 vertebra seviyesi üzerinden trokanter minörlerin 1 cm altınıda kapsayacak şekilde alınmıştır. Hastaların BT kesitleri DICOM aracılığı ile Tedavi Planlama Sistemine (TPS) aktarılmıştır. Bütün hastaların kontürleri RTOG atlasına uygun olarak çizilmiştir. Hastaların 3DCRT planları, ÇYK ile şekillendirilen 6 ve/veya 18 MV li foton enerjili ön, arka ve 2 yan saha olmak üzere 4 alan (0°, 90°, 180°, 270°) kutu tekniği kullanılmıştır. Tümör yerleşimine göre ışın yoğunluklarını değiştirerek planlama dozu %95'lik izodoza fraksiyon başına 1.8 Gy ile geniş pelvik alana 45 Gy (PTV 45) ve boost olarak 5.4 Gy verilerek toplam 50.4 Gy (PTV 50.4) verilmiştir.

IMRT planları aynı hedef hacimler için kritik yapılar ve kritik normal doku doz sınırlamaları ile oluşturulmuştur. Tedavi planları 6 MV foton enerjili

7 alan tekniği kullanılmıştır. Gantri açıları posterior demetten başlayarak 7 alan (50°, 95°, 155°, 180°, 205°, 265°, 310°) “coplanar” ve karışıklı açıları olmayan ışınlar belirlenmiştir. IMRT için fraksiyon başına 1.8 Gy ile geniş pelvik alana 45 Gy (PTV 45) ve boost olarak 5.4 Gy verilerek toplam 50.4 Gy (PTV 50.4) verilmiştir. Tedavi planlamaları ile hedef hacmin almış olduğu D95, D5’lik hacmin aldığı doz ve D2, D98 ve D50’lik hacmin aldığı dozlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Ayrıca her iki PTV için her iki teknikte HI ve CI hesaplanıp karşılaştırılmıştır. Kritik organlardan ince bağırsak için V45 (45 Gy alan volüm) mililitre olarak ve D5’lik hacmin aldığı doz, mesane için V40 (40 Gy alan volüm %) ve D5’lik hacmin aldığı doz ve femur başları için V40 (40 Gy alan volüm %), vücut (body) için ise V5, V10 ve V20 değerleri elde edilip istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Sonuçlar karşılaştırılmıştır. (Şekil 3.6)



Şekil 3.6 DVH ve Planların Karşılaştırması

3.2.3. Veri Analizi

Bulguların istatistik analizi için SPSS version 20 (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken hastaların farklı tekniklerde hedefin ve kritik organların aldığı dozları ve volümleri karşılaştırmak için istatistiksel olarak anlamlılığı eşleştirilmiş örnekleme t testi (paired samples t test) ile incelenmiştir. P değeri <0.05 olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Fantom kullanılarak MOSFET In-vivo dozimetri ile ölçümler her iki planlama için ikişer defa yapılmıştır ve 3DCRT-1 ve 2 ve IMRT-1 ve 2 olarak gösterilmiştir ve elde edilen değerler planlama bilgisayarından elde edilen değerler ile karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur.

3DCRT-1, 3DCRT-2 ve Planlama bilgisayarından elde edilen sonuçlar sırasıyla;

Mesane: 203, 202 ve 190 cGy

İnce bağırsak: 138, 134 ve 140 cGy

Sağ femur: 116, 114 ve 105 cGy

Sol femur: 118, 118 ve 105 cGy dir.

IMRT-1, IMRT-2 ve Planlama bilgisayarından elde edilen sonuçlar sırasıyla;

Mesane: 171, 171 ve 172.5 cGy

İnce bağırsak: 107, 104 ve 105 cGy

Sağ femur: 72.6, 69.6 ve 71.3 cGy

Sol femur: 82.3, 83.5 ve 82 cGy dir.

Sonuçlar uyumlu bulunmuştur.

Çalışmadaki 20 kişilik hasta grubunda yaş ortalaması 62,7 (standart sapma=11,13), minimum yaş 42, maksimum yaş 79 dur. Ortalama yaş 62.7 bulunmuştur. Çalışmaya patolojik evresi T2 N+,T3 N+,T3 N0, T4 N0 ve T4 N+, M0 olan hastalar dahil edilmiştir (Tablo 4) Hastaların yaş, cinsiyet ve evresi tablo 4.1 de verilmiştir.

Tablo 4. Vakaların yaş, cinsiyet ve TNM evreleri

VAKA	yaş	cinsiyet	TNM
1	79	E	T3N1
2	42	K	T3N2
3	57	E	T3N0
4	58	E	T4N1
5	66	K	T3N1
6	42	E	T3N0
7	64	E	T3N1
8	59	E	T4N2
9	58	E	T3N0
10	56	E	T3N2
11	75	E	T3N1
12	68	E	T3N0
13	67	K	T3N0
14	49	E	T3N0
15	72	K	T3N0
16	69	E	T3N2
17	74	E	T3N1
18	73	E	T3N0
19	76	E	T3N0
20	50	K	T3N1

Tablo 4.1. Hastaların evre, cinsiyet ve yaşa göre sayı, oran ve ortalamaları

TNM * cinsiyet Crosstabulation

			cinsiyet		Total
			E	K	
TNM	T3N0	Count	7	2	9
		% within TNM	77,8%	22,2%	100,0%
		% within cinsiyet	46,7%	40,0%	45,0%
	T3N1	Count	4	2	6
		% within TNM	66,7%	33,3%	100,0%
		% within cinsiyet	26,7%	40,0%	30,0%
	T3N2	Count	2	1	3
		% within TNM	66,7%	33,3%	100,0%
		% within cinsiyet	13,3%	20,0%	15,0%
	T4N1	Count	1	0	1
		% within TNM	100,0%	0,0%	100,0%
		% within cinsiyet	6,7%	0,0%	5,0%
	T4N2	Count	1	0	1
		% within TNM	100,0%	0,0%	100,0%
		% within cinsiyet	6,7%	0,0%	5,0%
Total		Count	15	5	20
		% within TNM	75,0%	25,0%	100,0%
		% within cinsiyet	100,0%	100,0%	100,0%

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
yaş	20	42,00	79,00	62,7000	11,13127
Valid N (listwise)	20				

Tedavi planlama sistemi ile 4 alanlı 3DCRT tekniği ile 7 alanlı IMRT tekniği kullanılarak rektum kanserli 20 hastanın tedavi planlamaları rekrokspektif olarak incelenerek elde edilen DVH lar sayesinde PTV ve kritik organların ne kadar doz aldığı belirlenmiştir. PTV 45 için D95, D5, HI ve CI değerleri Tablo 4.2 de verilmiştir.

Tablolarda 3DCRT, CRT şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 4.2. 3DCRT ve IMRT planlamalarında PTV 45 için D95, D5, HI ve CI değerleri

	PTV45 D95(Gy)		PTV45 D5(Gy)		PTV45			
	CRT	IMRT	CRT	IMRT	HI		CI	
					CRT	IMRT	CRT	IMRT
1	45.8	46.4	52.8	51.9	1.15	1.11	1.03	1.01
2	45.4	46.4	52.8	52.4	1.16	1.12	1.03	1.01
3	45.8	46.5	55.2	53.00	1.20	1.13	1.02	1.01
4	45.00	45.8	53.6	52.3	1.19	1.14	1.03	1.01
5	46.9	46.2	54.2	52.5	1.15	1.13	1	1
6	45.4	45.9	52.8	51.9	1.16	1.13	1.03	1.01
7	47.00	46.5	53.00	52.6	1.12	1.13	1	1.01
8	45.00	45.00	52.5	52.2	1.16	1.15	1.04	1.04
9	46.6	47.00	53.5	52.4	1.14	1.11	1.02	1
10	45.8	45.4	53.4	51.7	1.16	1.13	1.01	1.02
11	45.00	45.5	53.1	51.7	1.18	1.13	1.05	1.02
12	48.00	48.4	53.4	52.3	1.11	1.08	1.01	1
13	45.00	46.00	52.7	52.00	1.17	1.13	1.04	1
14	45.00	46.00	52.9	52.2	1.17	1.13	1.04	1
15	47.7	47.00	53.2	52.5	1.11	1.11	1.01	1
16	47.00	46.00	53.98	52.8	1.14	1.14	1	1
17	45.00	45.7	54.00	52.4	1.20	1.14	1.04	1.01
18	46.7	46,00	53.7	51.99	1.14	1.13	1.01	1
19	45.7	46.00	53.8	53.2	1.17	1.15	0.99	1.01
20	48.6	47.4	54.00	53.6	1.11	1.13	1	1

PTV45 D95 için veriler tablo 4.3 de gösterilmiştir. Analize alınan 3DCRT ve IMRT planlamalarında D95 için gruplar arası farklar incelendiğinde; PTV45 D95 (Gy) de 3DCRT yöntemi için doz ortalaması 46,12 (standart sapması (sd)=1,12), IMRT yöntemi için doz ortalaması 46,25 (sd=0,76) olarak bulunmuştur. PTV45 D95 (Gy) de IMRT ve 3DCRT

yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,412).

Tablo 4.3. PTV45 D95(Gy) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	46,1200	20	1,12278	,25106
	IMRT	46,2550	20	,76191	,17037

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1 CRT - IMRT	-,13500	,71985	,16096	-,47190	,20190	-,839	19	,412

PTV45 D5 için veriler tablo 4.4 de gösterilmiştir. Analize alınan 3DCRT ve IMRT planlamalarında D5 için gruplar arası farklar incelendiğinde; PTV45 D5 (Gy) de 3DCRT yöntemi için doz ortalaması 53,42 (standart sapması (sd)=0,65), IMRT yöntemi için doz ortalaması 52,37 (sd=0,48) olarak bulunmuştur. PTV45 D5 (Gy) de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,00).

Tablo 4.4 PTV45 D5 (Gy) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	53,4290	20	,65452	,14636
	IMRT	52,3795	20	,48988	,10954

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1 CRT - IMRT	1,04950	,54083	,12093	,79638	1,30262	8,678	19	,000

PTV45 de HI için veriler tablo 4.5 de gösterilmiştir. PTV45 de 3DCRT yöntemi için HI ortalaması 1,15 (standart sapması (sd)=0,027), IMRT yöntemi için HI ortalaması 1,12 (sd=0,015) olarak bulunmuştur. PTV45 de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde HI farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,00).

Tablo 4.5 PTV45 de HI için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	1,1545	20	,02781	,00622
	IMRT	1,1275	20	,01585	,00354

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	CRT - IMRT	,02700	,02342	,00524	,01604	,03796	5,156	19	,000

PTV45 de CI için veriler tablo 4.6 de gösterilmiştir. PTV45 de 3DCRT yöntemi için CI ortalaması 1,02 (standart sapması (sd)=0,017), IMRT yöntemi için CI ortalaması 1,008 (sd=0,010) olarak bulunmuştur. PTV45 de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde CI farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004).

Tablo 4.6. PTV45 de CI için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	1,0200	20	,01747	,00391
	IMRT	1,0080	20	,01005	,00225

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	CRT - IMRT	,01200	,01642	,00367	,00432	,01968	3,269	19	,004

PTV 50.4 için D95, D5, HI ve CI değerleri Tablo 4.7 de verilmiştir.

Tablo 4.7 3DCRT ve IMRT planlamalarında PTV 50.4 için D95, D5, HI ve CI değerleri

	PTV50.4 D95(Gy)		PTV50.4 D5(Gy)		PTV50.4			
	CRT	IMRT	CRT	IMRT	HI		CI	
					CRT	IMRT	CRT	IMRT
1	50.4	50.4	52.9	52.2	1.04	1.03	1.05	1.05
2	50.6	50.6	52.9	52.5	1.04	1.03	1.04	1.03
3	51.9	50.6	55.5	53.5	1.06	1.05	1.01	1.03
4	51.5	51	53.8	52.6	1.04	1.03	1.01	1.02
5	51.7	51	54.2	52.6	1.04	1.03	1.01	1.01
6	51.9	51	53.1	52.4	1.02	1.02	1.00	1.00
7	50.8	50.2	53.1	52.7	1.04	1.04	1.03	1.05
8	50.8	50.4	52.7	52.7	1.03	1.04	1.02	1.04
9	50.7	50.4	53.6	52.5	1.05	1.04	1.02	1.04
10	51.3	50.3	53.6	52	1.04	1.03	1.00	1.06
11	51	50.7	53.4	52	1.04	1.02	1.01	1.01
12	50.4	50.9	53.5	52.4	1.06	1.02	1.01	1,00
13	50.8	50.8	52.9	52.1	1.04	1.02	1.01	1.01
14	50.4	50.8	52.9	52.3	1.04	1.02	1.05	1.02
15	51	51	53.3	52.5	1.04	1.02	1.02	1.02
16	50.6	50.6	54	52.9	1.06	1.04	1.03	1.03
17	51.6	50.4	54.3	52.6	1.05	1.04	1,00	1.05
18	51	50.4	53.8	52	1.05	1.03	1.02	1.04
19	50.5	50.5	54.1	53.7	1.07	1.06	1.04	1.03
20	51	51	54.2	53.7	1.06	1.05	1.02	1.02

PTV50.4 D95 (Gy) 3DCRT yöntemi için doz ortalaması 50,99 (standart sapması (sd)=0,49), IMRT yöntemi için doz ortalaması 50,65 (sd=0,27) olarak bulunmuştur. PTV50.4 D95 (Gy) de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006). (Tablo 4.8)

Tablo 4.8 PTV50.4 D95 (Gy) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	50,9950	20	,49575	,11085
	IMRT	50,6500	20	,27048	,06048

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	CRT - IMRT	,34500	,50103	,11203	,11051	,57949	3,079	19	,006

PTV50.4 D5 (Gy) de 3DCRT yöntemi için doz ortalaması 53,59 (standart sapması (sd)=0,67), IMRT yöntemi için doz ortalaması 52,59 (sd=0,51) olarak bulunmuştur. PTV50,4 D5(Gy) de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,00). (Tablo 4.9)

Tablo 4.9 PTV50.4 D5 (Gy) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	53,5900	20	,67738	,15147
	IMRT	52,5950	20	,51450	,11505

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	CRT - IMRT	,99500	,55391	,12386	,73576	1,25424	8,033	19	,000

PTV50.4 de HI: PTV50.4 de 3DCRT yöntemi için HI ortalaması 1,046 (standart sapması (sd)=0,012), IMRT yöntemi için HI ortalaması 1,033 (sd=0,012) olarak bulunmuştur. PTV50,4 de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde HI farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,00). (Tablo 4.10)

Tablo 4.10 PTV50.4 de HI için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	1,0455	20	,01191	,00266
	IMRT	1,0330	20	,01174	,00263

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Pair 1 CRT - IMRT	,01250	,01020	,00228	,00773	,01727	5,483	19	,000

PTV50.4 de CI: PTV50.4 de 3DCRT yöntemi için CI ortalaması 1,02 (sd)=0,016), IMRT yöntemi için CI ortalaması 1,03 (sd=0,017) olarak bulunmuştur. PTV50.4 de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde CI farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,1). (Tablo 4.11)

Tablo 4.11 PTV50.4 de CI için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	1,0200	20	,01556	,00348
	IMRT	1,0280	20	,01735	,00388

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Pair 1 CRT - IMRT	-,00800	,02067	,00462	-,01768	,00168	-1,731	19	,100

Vücut (BODY) için V5, V10 ve V20 değerleri Tablo 4.12 de verilmiştir.

Tablo 4.12 Vücut (BODY) için V5, V10 ve V20 değerleri

	BODY V5 %		BODY V10 %		BODY V20 %	
	CRT	IMRT	CRT	IMRT	CRT	IMRT
1	32.8	34.8	26.7	28.9	21.9	21.3
2	36	39.4	29.2	32.4	23.9	22.1
3	23.8	25	19.8	20.7	15.9	15.9
4	45.6	46.6	39.8	39.4	32.7	30.7
5	28.8	30	23.6	24.8	19.2	18
6	40.5	43.7	33.5	36.8	27.2	25
7	29	30.9	24.7	26.3	20.2	17.5
8	41.3	43.6	34.9	36.06	28.1	23.98
9	27	29	22	24	18	17
10	31	35	26	28.9	21	16.8
11	37.7	39.1	31.2	33	25	22
12	21	23	17	18.7	13.9	12.8
13	24	24	20	20.5	16.3	13.8
14	30.5	34	24.6	27	20.2	19
15	28	30	22.8	25.5	18.7	15.3
16	29	31.4	23.9	26	19.6	19
17	26.7	27.7	22.4	23.4	18.4	17.4
18	35	36	29	30	23.9	21
19	37.5	38	32	32	26.7	25
20	27.8	27.2	24.6	23.6	20.4	18.8

BODY V5 (%) de 3DCRT yöntemi için volüm ortalaması 31,65 (standart sapması (sd)=6,48), IMRT yöntemi için volüm ortalaması 33,42 (sd=6,79) olarak bulunmuştur. **BODY V5 (%)** de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000). (Tablo 4.13)

Tablo 4.13 Body V5 (%) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	31,6500	20	6,48922	1,45103
	IMRT	33,4200	20	6,79160	1,51865

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1 CRT - IMRT	-1,77000	1,18103	,26409	-2,32274	-1,21726	-6,702	19	,000

BODY V10 (%) de 3DCRT yöntemi için volüm ortalaması 26,39 (standart sapması (sd)=5,69), IMRT yöntemi için volüm ortalaması 27,90 (sd=5,69) olarak bulunmuştur. **BODY V10** % de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000). (Tablo 4.14)

Tablo 4.14 Body V10 (%) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	26,3850	20	5,69453	1,27334
	IMRT	27,8980	20	5,68963	1,27224

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1 CRT - IMRT	-1,51300	1,16421	,26032	-2,05787	-,96813	-5,812	19	,000

BODY V20 (%) de 3DCRT yöntemi için volüm ortalaması 21,56 (standart sapması (sd)=4,66), IMRT yöntemi için volüm ortalaması 19,62 (sd=4,34) olarak bulunmuştur. **BODY V20 (%)** de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000). (Tablo 4.15)

Tablo 4.15 Body V20 (%) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	21,5600	20	4,65656	1,04124
	IMRT	19,6190	20	4,33709	,96980

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1 CRT - IMRT	1,94100	1,17237	,26215	1,39231	2,48969	7,404	19	,000

Mesane için V40 ve D5 değerleri Tablo 4.16 de verilmiştir.

Tablo 4.16. Mesane için V40 ve D5 değerleri

	MESANE V40 %		MESANE D5(Gy)	
	CRT	IMRT	CRT	IMRT
1	98	74.6	52	51
2	97	83.8	52.1	52.16
3	100	14	52.7	46.7
4	100	49	49.3	48
5	94	75	53.9	52.3
6	95.4	71.8	52.3	52
7	97.8	77	52.7	52.2
8	98	61	51.6	50.6
9	100	80.6	52.6	51.7
10	92.5	76	52.6	51.2
11	100	82	52.3	51
12	66	60	52.7	51.7
13	84	47.9	51.7	51.5
14	59.7	52	51.9	51.7
15	95.7	71.5	52	51.9
16	100	100	52.8	51.9
17	100	47.9	52	51.4
18	93	66	52.7	51.3
19	100	71.3	52.5	52.2
20	100	69.6	52.9	53

MESANE V40 (%) de 3DCRT yöntemi için volüm yüzde ortalaması 93,56 (standart sapması (sd)=11,26), IMRT yöntemi için volüm yüzde ortalaması 66,55 (sd=18,24) olarak bulunmuştur. **MESANE V40 %** de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000). (Tablo 4.17)

Tablo 4.17 Mesane V40 (%) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	93,5550	20	11,25791	2,51734
	IMRT	66,5500	20	18,24118	4,07885

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	CRT - IMRT	27,00500	19,19568	4,29228	18,02114	35,98886	6,292	19	,000

MESANE D5 (Gy) de 3DCRT yöntemi için doz ortalaması 52,27 (standart sapması (sd)=0,87), IMRT yöntemi için doz ortalaması 51,27 (sd=1,46) olarak bulunmuştur. **MESANE D5 (Gy)** de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003). (Tablo 4.18)

Tablo 4.18 Mesane D5 (Gy) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	52,2650	20	,86832	,19416
	IMRT	51,2730	20	1,46368	,32729

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	CRT - IMRT	,99200	1,29152	,28879	,38755	1,59645	3,435	19	,003

İNCE BAĞIRSAKLAR için V45 (cc, centimeter cube) ve D5 değerleri Tablo 4.19 da verilmiştir.

Tablo 4.19 İnce bağırsak için V45 (cc) ve D5 değerleri

	İNCE BAĞIRSAK V45 cc		İNCE BAĞIRSAK D5(Gy)	
	CRT	IMRT	CRT	IMRT
1	97.4	59.1	37.4	35.5
2	22	10.6	28.16	17.8
3	187	99.9	49.7	44
4	118.8	70.5	50.6	48.6
5	78.6	37.6	45.7	41.1
6	67	47	42.7	38
7	247	163.5	49.9	47.4
8	24	16.5	28.6	28.6
9	165	131	42.6	39.7
10	131	65.6	46.8	43.5
11	190	131	51.3	50.2
12	184	172	48	47
13	33	17.8	32	31
14	19.5	19.5	29.5	26
15	271	154	52	51.7
16	160.9	148	47.9	44.7
17	151.9	65	45.7	38
18	25	9	31.7	30.9
19	269	170	51.2	47.3
20	288.5	89.8	52.4	52

İNCE BAĞIRSAK V45 (cc) de 3DCRT yöntemi için volüm ortalaması 136,53cc (standart sapması (sd)=89,72), IMRT yöntemi için volüm ortalaması 83,87cc (sd=58,17) olarak bulunmuştur. **İNCE BAĞIRSAK V45 cc** de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,00). (Tablo 4.20)

Tablo 4.20 İnce bağırsak V45 (cc) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	136,5300	20	89,71571	20,06104
	IMRT	83,8700	20	58,17200	13,00765

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	CRT - IMRT	52,66000	48,88173	10,93029	29,78265	75,53735	4,818	19	,000

İNCE BAĞIRSAK D5 (Gy) de 3DCRT yöntemi için doz ortalaması 43,19 (standart sapması (sd)=8,65), IMRT yöntemi için doz ortalaması 40,15 (sd=9,40) olarak bulunmuştur. İNCE BAĞIRSAK D5(Gy) de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,00). (Tablo 4.21)

Tablo 4.21 İnce bağırsak D5 (Gy) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	43,1930	20	8,65469	1,93525
	IMRT	40,1500	20	9,39762	2,10137

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	CRT - IMRT	3,04300	2,63701	,58965	1,80884	4,27716	5,161	19	,000

SOL FEMUR BAŞI için V40 (%) değerleri Tablo 4.22 verilmiştir.

Tablo 4.22 Sol femur başı için V40 değerleri

	SOL FEMUR BAŞI V40 %	
	CRT	IMRT
1	6	11.6
2	0	2.4
3	22.3	18.3
4	24	7.1
5	2.3	6.3
6	0.6	3
7	6	6
8	21.6	6.5
9	0.4	0.4
10	0	0
11	0	0
12	0.4	1.8
13	7	4
14	2.2	5.3
15	8.4	6
16	14	16.6
17	31.2	27.2
18	2.8	2.8
19	19	22
20	41.5	20.9

SOL FEMUR BAŞI V40 (%) de 3DCRT yöntemi için volüm ortalaması 10,49 (standart sapması (sd)=12,15), IMRT yöntemi için volüm ortalaması 8,41 (sd=8,16) olarak bulunmuştur. SOL FEMUR BAŞI V40 % de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,213). (Tablo 4.23)

Tablo 4.23 Sol femur başı V40 (%) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	10,4850	20	12,14831	2,71644
	IMRT	8,4100	20	8,16133	1,82493

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1 CRT - IMRT	2,07500	7,19955	1,60987	-1,29449	5,44449	1,289	19	,213

SAĞ FEMUR BAŞI için V40 (%) değerleri Tablo 4.24 de verilmiştir.

Tablo 4.24. Sağ femur başı için V40 (%) değerleri

	SAĞ FEMUR BAŞI V40 %	
	CRT	IMRT
1	6.6	9.4
2	0	4
3	16.8	12.9
4	18.6	6.7
5	4.5	7.6
6	0.7	3.6
7	5.3	4.8
8	18	7.6
9	0.8	0.3
10	0	0
11	0	0
12	0.4	1.8
13	6	4
14	2.7	6.2
15	6.3	5.2
16	9	10.9
17	28.8	20.8
18	3	3
19	17	21
20	35	19.8

SAĞ FEMUR BAŞI V40 (%) de 3DCRT yöntemi için volüm ortalaması 8,98 (standart sapması (sd)=10,13), IMRT yöntemi için volüm ortalaması 7,48 (sd=6,60) olarak bulunmuştur. SAĞ FEMUR BAŞI V40 (%) de IMRT ve 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,248) . (Tablo 4.25)

Tablo 4.25 Sağ femur başı V40 (%) için IMRT ve 3DCRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CRT	8,9750	20	10,13280	2,26576
	IMRT	7,4800	20	6,59534	1,47476

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1 CRT - IMRT	1,49500	5,60408	1,25311	-1,12779	4,11779	1,193	19	,248

ICRU 83'e göre PTV 45 için HI değerleri Tablo 4.26 de verilmiştir.

Tablo 4.26 ICRU 83'e göre PTV 45 için HI değerleri

PTV 45								
	D2 IMRT	D98 IMRT	D50 IMRT	HI IMRT	D2 CRT	D98 CRT	D50CRT	HI CRT
1	47,26	43,72	46	0,076957	47,44	43,28	46,47	0,08952
2	47,87	43,05	46,34	0,104014	47,35	43,56	46,27	0,081911
3	48,44	43,97	46,62	0,095882	49,88	43,99	47,93	0,122888
4	47,73	44,33	46,53	0,073071	48,15	44,24	46,89	0,083387
5	47,18	44,7	46,24	0,053633	48,54	45,12	47,78	0,071578
6	47,68	44,18	46,39	0,075447	47,89	44,04	47,07	0,081793
7	47,49	43,14	46,15	0,094258	47,64	44,64	46,78	0,06413
8	47,66	43,18	46,13	0,097117	48,12	43,93	46,86	0,089415
9	47,15	43,78	45,83	0,073533	48,09	43,76	46,86	0,092403
10	46,81	43,89	45,87	0,063658	47,41	44,35	46,63	0,065623
11	46,69	43,99	45,74	0,059029	47,79	45,18	46,83	0,055734
12	47,19	45,12	46,32	0,044689	47,91	43,67	46,9	0,090405
13	46,93	44,53	45,96	0,052219	47,87	43,54	46,65	0,092819
14	46,88	44,55	46,1	0,050542	47,5	43,22	46,4	0,092241
15	47,3	44,62	46,21	0,057996	47,68	44,29	46,75	0,072513
16	47,61	44,78	46,4	0,060991	49,21	44,7	47,5	0,094947
17	47,52	43,66	45,88	0,084133	48,9	43,58	47,22	0,112664
18	46,86	44,09	45,83	0,060441	48,33	44,69	47,24	0,077053
19	48,45	43,67	46,68	0,102399	48,18	43,81	46,76	0,093456
20	48,45	43,7	46,77	0,101561	48,79	44,65	47,31	0,087508

ICRU 83 formülüne göre PTV45 de HI 3DCRT yöntemi için ortalaması 0,086 (standart sapması (sd)=0,016), HI IMRT yöntemi için ortalaması 0,074 (sd=0,020) olarak bulunmuştur. PTV45 de HI IMRT ve HI 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(p=0,027). (Tablo 4.27)

Tablo 4.27 ICRU 83'e göre PTV 45 de HI için 3DCRT ve IMRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	HI_IMRT	,07407850	20	,019525768	,004366095
	HI_CRT	,08559940	20	,015723003	,003515770

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1 HI_IMRT - HI_CRT	-,011520903	,021442645	,004794721	-,021556370	-,001485436	-2,403	19	,027

ICRU 83'e göre PTV 50.4 için HI değerleri Tablo 4.28 de verilmiştir.

Tablo 4.28 ICRU 83'e göre PTV 50.4 için HI değerleri

PTV 50,4								
	D2 IMRT	D98 IMRT	D50 IMRT	HI IMRT	D2 CRT	D98 CRT	D50CRT	HI CRT
1	52,53	50,2	51,41	0,045322	53,02	49,98	52,1	0,058349
2	52,85	49,65	51,75	0,061836	53,06	49,95	52,04	0,059762
3	53,98	49,88	52,05	0,07877	55,74	51,3	54,01	0,082207
4	52,9	50,2	52,01	0,051913	53,85	50,54	52,95	0,062512
5	52,77	50,61	51,98	0,041554	54,45	51,01	53,58	0,064203
6	52,69	50,91	51,57	0,034516	53,25	51,69	52,62	0,029647
7	53,13	49,09	51,93	0,077797	53,27	50,04	52,32	0,061735
8	53,08	49,84	51,69	0,062681	52,94	50,35	51,83	0,049971
9	52,8	49,72	51,57	0,059725	53,73	49,99	52,53	0,071197
10	52,18	49,56	51,36	0,051012	53,71	50,89	52,94	0,053268
11	52,27	50,57	51,49	0,033016	53,57	50,56	52,44	0,057399
12	52,57	50,75	51,73	0,035183	53,61	49,66	52,59	0,075109
13	52,33	50,62	51,52	0,033191	53,13	50,56	51,92	0,049499
14	52,43	50,23	51,75	0,042512	53,13	49,59	51,92	0,068182
15	52,8	50,45	51,81	0,045358	53,45	50,28	52,4	0,060496
16	53,16	50,05	51,84	0,059992	54,28	49,91	52,83	0,082718
17	52,97	49,69	51,44	0,063764	54,63	51,35	52,85	0,062062
18	46,86	44,09	45,83	0,060441	48,33	44,69	47,24	0,077053
19	54,14	49,7	52,37	0,084781	54,35	49,79	52,68	0,08656
20	54,15	50,22	52,65	0,074644	54,5	50,17	52,74	0,082101

ICRU 83 formülüne göre PTV50.4 de HI 3DCRT yöntemi için ortalaması 0,065 (standart sapması (sd)=0,014), HI IMRT yöntemi için ortalaması 0,055 (sd=0,016) olarak bulunmuştur. PTV50.4 de HI IMRT ve HI 3DCRT yöntemlerinde doz farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005). (Tablo 4.29)

Tablo 4.29 ICRU 83’e göre PTV 50.4 de HI için 3DCRT ve IMRT istatistik karşılaştırma

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	HI_IMRT	,0549005	20	,01611922	,00360437
	HI_CRT	,0647016	20	,01393790	,00311661

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	HI_IMRT - HI_CRT	-,00980114	,01389178	,00310630	-,01630269	-,00329959	-3,155	19	,005

5. TARTIŞMA

Rektum kanserinde ameliyat sonrası pelvis'te tabanda yer alan rektal doku ve yakın anatomik yapıların birlikte çıkarılması sonucu batında yer alan diğer dokuların meydana gelen boşluğu doldurması kaçınılmazdır. Bu anatomik değişikliklerin RT planlamalarında dikkate alınması gerekir çünkü PTV ışınlanırken pelvis alt boşluğuna sarkan normal dokuların daha fazla ışın alması kaçınılmazdır (75).

Bu problemi dikkate alarak 3DCRT ve IMRT teknikleri ile daha dikkatli planlamalar yaparak çözüm üretilmek istenir. Thor ve arkadaşları bir çok pelvis içi kanserde RT yapılırken batın içi organ hereketlerinin önemine ve rektal bölge üzerine etkilerini incelemişlerdir, özellikle 40 Gy üzerindeki pelvik RT dozlarında doku hareketlerinin dikkate alınmasının yan etkiler açısından çok önemli olduğunu vurgulamışlardır (76).

Biz bu çalışmada post operatif rektal kanserli olgularında IMRT tekniğinin 3DCRT'ye eşit veya daha üstün olup olmadığını araştırdık. Bizim çalışmada post operatif rektum kanserli 20 olguda 3DCRT ve IMRT teknikleri kullanılarak tedavi planlamaları karşılaştırmak için veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dozimetri ölçümleri MOSFET In-vivo dozimetri ile fantom üzerinde yapılmıştır. MOSFET dozimetriden elde edilen veriler planlama bilgisayarından elde edilen veriler ile uyumlu bulunmuştur.

Bizim çalışmada IMRT'nin 3DCRT'ye eşit, daha iyi veya daha kötü olup olmadığı planlama simülasyon parametreleri üzerinden elde edilen verilerle değerlendirilmiştir. ICRU 50, 62 ve 83 raporlarında belirlenen referans tanımlamalar dikkate alınmıştır. PTV'nin daha iyi ışınlandığı ve normal dokuların daha iyi korunma yaptığını değerlendirmek için her iki planlanma da PTV 45 ve PTV 50.4 için D2, D5, D50, D95, D98, HI ve CI'e bakılmıştır. Kritik organlar için ise doz sınırları RTOG 0822 protokolü referans alınarak değerlendirilmiştir. RTOG 0822 protokolü göre tolerans dozlar ince bağırsak için V35<180cc, V40<100cc, V45<64cc, Dmax<50 Gy, mesane için V40<%40, V45<%15, Dmax<50 Gy, femur başı için V40<%40,

V45<%25, Dmax<50 Gy olarak verilmiştir.Biz çalışmamızda mesanede V40 (%) ve D5(Dmax) ince bağırsak'ta V45 (cc) ve D5(Dmax) sağ ve sol femur başlarında V40 (%) ve vucüt (body) için V5 (%) V10 (%) ve V20 (%) inceledik.

Literatürde IMRT'nin bağırsak toksisitesini azatlığını gösteren çalışmalar vardır (5,69,77). Mesane'nin boş ya da doluluğu ince bağırsağın tedavi alanına girmesini etkilediğinden rektum kanseri RT'sinde mesanenin dolu olması avantaj sağlayabilir, ayrıca mesane dolunca ön ve üst duvarı pelvis içinde yükselerek tedavi alanından uzaklaşır, aksi takdirde mesane hacminin tamamına yakını tedavi volümün içinde kalarak mesane yan etkilerinde artış gözlenebilir (78). Tho ve ark. rektum kanserlerinde 8 hastada IMRT ile 3DCRT karşılaştırdığında ince bağırsakların IMRT planlama ile median 5.1 Gy daha az aldığını belirtmiştir (71).

Gallagher ve ark. Çalışmasında ışınlanan bağırsak hacmi V45>78cc olduğunu geç toksisite artması ile ilişkisi olduğunu göstermişler. Çalışmamızda IMRT planımızda V45 hem Gallagher ve hem RTOG 0822 protokolündeki doz sınırlarının üstünde bulunurken, Dmax için doz önerileri ile uyumlu bulunmuştur.

Arbea ve ark (72) ince bağırsak dokularının D5 değerlerini (sırasıyla; 46.2 Gy, 49.2 Gy ve $p < 0.05$) ve V40 (cc olarak) değerlerini (sırasıyla 68.9 cc, 178.3 cc ve $p < 0.05$) IMRT'de 3DCRT'ye göre daha iyi bulunmuştur.

Mok çalışmasında rektum kanserli hastalarda ince bağırsak mean doz değerleri IMRT için 18.6 Gy ve 3DCRT için 25.2 Gy ($p=0.005$) IMRT tekniğinin üstünlüğünü göstermiştir. (84)

Urbano ve arkadaşlarinin (5) çalışmasında 5 hastada dolu mesane ile yüzüstü pozisyonda kritik organların aldığı doz açısından 3DCRT ile IMRT planları karşılaştırılmış ve bağırsak dozları IMRT ile önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur.

Duthoy ve arkadaşlarının çalışmasında (69) rektum kanserli hastalarda yüzüstü pozisyonda yoğunluk ayarlı ark terapi ile bağırsakların daha iyi korunabilecekleri gösterilmiştir.

İnce bağırsak için V45 ve D5 değerleri çalışmamızda IMRT lehine bulunmuştur ve literatür ile uyumludur.

Arbea ve ark. Çalışmasında mesane V40 IMRT ve 3DCRT planında sırasıyla 34.4cc ve 94.7cc ve mesane D5 değerleri sırasıyla 46.2 Gy ve 48.8 Gy bulunmuştur ($p<0.05$). IMRT tekniği 3DCRT tekniğine göre üstün bulunmuştur.

Mok çalışmasında rektum kanserli hastalarda mesane V40 değerleri IMRT için %56.8 ve 3DCRT için %75.4 ($p=0.005$) IMRT tekniğinin üstünlüğünü göstermiştir.

Çalışmamızda mesane V40 ve D5 değerleri RTOG 0822 protokolündeki doz sınırlarının üstünde bulunmuştur. V40 ve D5 değerleri IMRT lehine bulunmuştur ve literatür ile uyumludur.

Mok ve arkadaşlarının çalışmasında femur başları için V40 değerleri IMRT için %3.4 ve 3DCRT için %9.1 bulunup ($p=0.005$) IMRT tekniği ile femur başlarının iyi korunması gösterilmiştir.

Çalışmamızda femur başları V40 değerleri RTOG 0822 protokolündeki doz sınırları ile uyumlu bulunmuştur.Sağ ve sol femur başları için V40 verileri planlar arası istatistiksel anlam farkı yaratmamış olup literatür ile uyumlu bulunmamıştır. IMRT planlarımızda daha çok mesane ve ince bağırsaklara odaklandığımız için femur başlarıı geri planda kalmıştır.

Rektum kanserinde IMRT uygularken organ hareketleri, volümlerin değişkenliği, doz inhomojenitesi ve vücudun aldığı integral doz önemlidir. IMRT ile hedef volümün dışında keskin doz azalışı sağlanabilir. Bu nedenle normal doku dozlarında düşüş mümkün olabilir. Ancak vücut (body) dozlarının V5 için IMRT ile daha fazla olması beklenir, çünkü 3DCRT'de 3

veya 4 alan RT uygulanırken IMRT daha fazla alan sayısı kullanıldığından vücut dozunun V5 değerinde artış kaçınılmazdır (72).

Arbea ve arkadaşlarının çalışmasında vücut V10 değerleri IMRT ile 3DCRT arasında istatistiksel fark yaratmamıştır .Vücut V5 değerleri 3DCRT lehine bulurken, vücut V20 değerleri IMRT lehine bulunmuştur.

Çalışmamızda vücut (body) için veriler analiz edildiğinde, Body V5 ve V10 IMRT aleyhine bulunmuşken, Body V20 IMRT lehine istatistik anlam farkı yaratmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Mok ve arkadaşlarının çalışmasında PTV homogenity ve conformity açısından IMRT, 3DCRT'den üstün bulunmuştur.

Arbea ve ark çalışmasında IMRT conformity açısından üstün bulunmuşken, homogenity açısından 3DCRT daha üstün bulunmuştur.PTV D95 değerleri IMRT planında anlamlı olarak daha az bulunmuştur.

Şule Baz Çifçi (74) çalışmasında %95 PTV hacmi IMRT planlamalarında 3DCRT planlamalarına göre daha iyi kapsadığını bildirmiştir.

Çalışmamızda Dataların analizinde PTV 45 D95 için planlamalar arasında istatistik anlam farkı bulunmamışken, D5, HI ve CI için IMRT lehine anlam farkı bulunmuştur.

PTV 50.4 için D95, D5, HI, IMRT lehine istatistik anlam farkı bulunmuşken CI için planlar arasında istatistik anlam farkı bulunmamıştır.

Nuyttens ve ark rektum kanserinde IMRT sırasında ince bağırsak hareketlerinin etkisini incelemişler, preoperatif dönemde ince bağırsakların yukarı pelviste olması nedeni ile CTV nin bağırsak hareketlerinde etkilenmediğini göstermiştir (73).

Rektal kanser hastalarında 3DCRT ile kritik organların fazla ışın almasını engellemek için pron pozisyonda "bellyboard" kullanılması düşünülmüştür, ancak yine aynı pozisyonda IMRT ile tedavi edildiğinde

sonuçlar 3DCRT'den üstün bulunmuştur (79). Çalışmamızda bellyboard kullanmadımız için yorum yapamadık.

Engels ve arkadaşları lokal ileri evre rektum kanserlerinde preoperatif IMRT'de "image guided radiotherapy (IGRT)" ile birlikte simultene integre boost tedavi sonuçlarını geç toksisite için değerlendirmişlerdir. RT dozu olarak pelvise günlük 2 Gy'den 46 Gy, boost olarak total 55.2 Gy olacak şekilde tedavi planlanmıştır. 5 yıllık lokal kontrol oranı %97, genel sağkalımı %68 oranında bulunmuştur. Normal dokuları koruyucu teknik uygulamalarına rağmen geç yan etkiler daha düşük çıkmamıştır. Grade 3 ve üzeri gastrointestinal ve üriner yan etkiler sırasıyla %9 ve %4 oranda bildirilmiştir (80). Bölümümüzde IGRT bulunmadığı için bız bu tekniği kullanmadık.

Ovidio ve arkadaşları lokal ileri rektal kanserlerde preoperatif konkomitant boost IMRT ile birlikte kapesitabin tedavisi ile yüksek oranda patolojik tam cevap elde etmişler. RT uygulaması PTV pelvis için 46 Gy konkomitant boost için 57.5 Gy olacak şekilde planlanmıştır. Major tümör cevabı olanlarda anlamlı hastalıksız sağkalım oranı ile bu tedavinin tolere edililebilir olduğunu rapor etmişlerdir (81).

Lu ve arkadaşları lokal ileri evre rektum kanserinde postoperatif dönemde 25 fraksiyonda 50 Gy pelvik IMRT veya 3DCRT ile birlikte kapasitabin uyguladıklarında 5 yıllık lokal kontrol, hastalıksız sağkalım ve genel sağ kalım oranlarını sırasıyla %95.4, %80 ve %85.1 şeklinde rapor etmişlerdir. Tedavi sırasında akut dönemde Grade 3 ve 4 toksisite % 28.3 oranda, geç dönem Grade 3 veya 4 gastrointestinal veya nöral toksisiteyi sadece %4.9 oranda ve kabul edilebilir olarak saptamışlardır (82).

Günümüzde rektal kanser tedavisinde post operatif tedavi yerine preoperatif IMRT tedavi daha yaygındır ve standart hale gelmiştir (83). Postoperatif olgularda ameliyat ile çıkartılan boşluğa, yakın organların inmesi kaçınılmazdır, bu nedenle preoperatif ve postoperatif tedavide batın içi ve pelvis içi organların yeni konumlarına dikkat edilmelidir. Postoperatif dönemde 3DCRT yapılarak PTV'nin homojen ve konformal şekilde

ışınlanması, normal dokularda daha az yan etki sağlanması mümkündür, ancak IMRT ile 3DCRT tekniklerini karşılaştırıldığın da IMRT normal dokuları korumak açısından belirgin olarak daha üstündür.

Çalışmamızda IMRT ile 3DCRT tekniklerini karşılaştırmak için 20 olguda planlama üniteleri üzerinden elde edilen verilerin retrospektif hesaplanması ve değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlara göre IMRT ile 3DCRT karşılaştırıldığında, IMRT uygulamasının hedef tümör volümleri daha homojen ve iyi sardığı ve normal doku volümlerini daha iyi koruduğu anlaşıldığından tercih edilmesi gereken modern RT tekniği olduğu ve literatürle uyumlu olduğu bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

Biz bu çalışmada post operatif rektal kanserli 20 olguda IMRT tekniğinin 3DCRT'ye eşit veya daha üstün olup olmadığını retrospektif verilerle araştırdık. PTV'nin daha iyi ışınlandığı ve normal dokuların daha iyi korunduğunu değerlendirmek için her iki planlanma da PTV 45 ve PTV 50.4 için D95, D5, HI ve CI'e baktık. Normal dokular için ise mesanede V40 (%) ve D5, ince bağırsak'ta V45(cc) ve D5, sağ ve sol femur başlarında V40 (%) ve vucüt (body) için V5 (%) V10 (%) ve V20 (%) parametrelerini inceledik.

1)Çalışmamız sonucunda 3DCRT ile IMRT tekniklerini karşılaştırdığımızda PTV 45 D95 için planlamalar arasında istatistik anlam farkı bulunmamıştır.

2)PTV 45 D5 (p=0.000), HI (p=0,027) ve CI (p=0.004) için IMRT lehine anlam farkı saptadık.

3) PTV 50.4 için D95 (p=0.006), D5 (p=0.00), HI (p=0,005) IMRT lehine istatistik anlam farkı yaratmıştır.

4) PTV 50.4 CI için istatistik anlam farkı saptamadık (p=0.1).

5) Yan etki için Body V5 ve V10 IMRT aleyhine istatistiksel fark yaratmıştır (p=0.000).

6) Body V20 IMRT lehine istatistik anlam farkı yaratmıştır (p=0.000).

7) Mesane için V40 (p=0.00) ve D5 (p=0.003) IMRT lehine istatistik anlam farkı yaratmıştır.

8) İnce bağırsak için V45 (p=0.000) ve D5 (p=0.00) IMRT lehine istatistik anlam farkı yaratmıştır.

9) Sağ ve sol femur başları için V40 verileri gruplar arası istatistiksel anlam farkı yaratmamıştır (p>0.01).

Sonuçlara göre IMRT hedef tümör volümleri daha etkin ışınlarken yan etkileri azaltabilmektedir ve tercih edilmesi gereken bir uygulamadır.

ÖZET

Rektum Kanserlerinde Konformal ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniklerinde Tümör ve Normal Doku Dozlarının Karşılaştırılması

Rektum kanserlerinde postoperatif RT endikasyonu konduğunda hedef tümör hacmi ışınlarken normal dokuların korunması önemlidir, bunu başarmak için 3DCRT ve yeni olarak IMRT uygulanır. Ameliyat sonrası boşalan pelvik bölgeye abdomen içindeki diğer organlar iner, bu durum RT'nin akut ve geç yan etkileri artırır, bu yan etkileri azaltmak için dolu mesane, pron pozisyon, ameliyatta bağırsak dokuların yukarı pozisyonda askıya alınması, IGRT, 3DCRT ve IMRT yardımcıdır.

Bizim çalışmada cerrahi uygulanmış rektum kanserli 20 olguda sanal simulasyon ve planlama ile 3DCRT ve IMRT planlamaları karşılaştırılmıştır. Hastalar supin pozisyonda dolu mesane ile simule edilmiştir. Planlamalarda 3DCRT'de 4 alanlı kutu tekniği kullanılmıştır, IMRT'de ise cooplanar 7 alan RT kullanılmıştır. IMRT'de doz kısıtlayıcı organlar planlama bilgisayarına tanımlanmıştır, DVH'lar elde edilmiştir. Planlanan hedef volüme %95 izodoz hattı dikkate alınarak pelvik bölgeye günlük 1.8 Gy ile 25 fraksiyonda 45 Gy (PTV 45), boost alanı için (tümör yatağına) toplamda 28 fraksiyonda 50.4 Gy (PTV 50.4) tasarlanmıştır.

Biz bu çalışmada IMRT tekniğinin 3DCRT'ye eşit veya daha üstün olup olmadığını araştırdık. PTV'nin daha iyi ışınlandığı ve normal dokuların daha iyi korunduğunu değerlendirmek için her iki planlanma da PTV 45 ve PTV 50.4 için D95, D5, HI ve CI'e baktık. Normal dokular için ise mesanede V40 (%) ve D5, ince bağırsak'ta V45(cc) ve D5, sağ ve sol femur başlarında V40 (%) ve vucüt (body) için V5 (%) V10 (%) ve V20 (%) parametrelerini inceledik. Sonuçta PTV 45 D95 için planlamalar arasında istatistik anlam farkı bulunmamışken, D5 (p=0.000), HI (p=0,027) ve CI (p=0.004) için IMRT lehine anlam farkı saptadık. PTV 50.4 için D95 (p=0.006), D5 (p=0.00), HI (p=0,005) IMRT lehine istatistik anlam farkı yaratmış iken CI için istatistik anlam farkı saptamadık (p=0.1). Yan etki parametrelerinden Body V5 ve V10

IMRT aleyhine iken (p=0.000), Body V20 IMRT lehine istatistik anlam farkı yaratmıştır (p=0.000). Mesane için V40 (p=0.00) ve D5 (p=0.003) IMRT lehine istatistik anlam farkı yaratmıştır. İnce bağırsak için V45 (p=0.000) ve D5 (p=0.00) IMRT lehine istatistik anlam farkı yaratmıştır. Sağ ve sol femur başları için V40 gruplar arası istatistiksel anlam farkı yaratmamıştır (p>0.05).

IMRT planlama hedef tümör volüm de konformite ve homojenite sağlamıştır ve OAR'te radyasyon miktarını azaltmıştır, ancak vücut V5 ve V10 değeri IMRT planlamada artmış, V20 değeri ise düşmüştür. IMRT 3DCRT ile karşılaştırıldığında; PTV 45 için ve her iki femur başı için benzer, PTV 50.4 için, mesane ve ince bağırsak için, vücut V20 için avantajlı, vücut V5 ve vücut V10 için dezavantajlıdır. Sonuç olarak kullanılan IMRT tekniğinin klinik açıdan uygun olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlara göre ameliyat sonrası IMRT hedef tümör volümleri daha etkin ışınlarken yan etkileri azaltabilmektedir ve tercih edilmesi gereken bir uygulamadır.

Anahtar Kelimeler: Rektum Kanseri, Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi,

SUMMARY

Comparison of Tumor and Normal Tissue Doses in Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy Techniques in Rectum Cancer

When post operative RT is indicated in rectal cancers, it is important to protect normal tissues while irradiating target tumor volume. To achieve this goal 3DCRT and the new procedure IMRT are applied. After operation, the other intraabdominal organs descend into the evaccuated pelvis, this increases the acute and late side effects of RT. To reduce this side effects, full bladder, prone position, fixing up position of the bowel tissues in operation, IGRT, 3DCRT and IMRT are helpful.

In our study, virtual simulation and planning with 20 operated rectal cancer cases were compared with 3DCRT and IMRT plans. Patients were simulated with a full bladder in the supine position. In the planning, a 4-field box technique was used in 3DCRT, whereas in IMRT, coplanar 7 field RT was used. In IMRT, dose limiting organs were defined on the planning computer, DVHs were obtained. Considering the 95% isodose line for the target volume, we designed 25 fraction of 1.8 Gy daily radiation up to 45 Gy (PTV 45) for the pelvic region and total dose of 50.4 Gy in 28 fractions (PTV 50.4) for the tumor bed.

In this study, we investigated whether the IMRT technique was equal to or superior to 3DCRT. To assess the better irradiation of PTV and better protection of normal tissues, we looked at D95, D5, HI and CI for both PTV 45 and PTV 50.4 for both designes. In normal tissues we checked V40(%) and D5 for bladder, V45(cc) and D5 for small bowel, V40(%) for right and left femur heads and V5(%) , V10(%) and V20(%) parameters for body. As a result, there was no statistical significance between the plans for PTV 45 D95, but the difference in statistical significance for favor of IMRT was found

for D5 (p = 0.000), HI (p = 0.027) and CI (p = 0.004). There was no statistical significance (p = 0.1) for CI, while D95 (p = 0.006), D5 (p = 0.00) and HI (p = 0.005) for PTV 50.4 produced statistical significance in favor of IMRT. While Body V5 and V10 were negative for IMRT (p = 0.000), Body V20 produced statistical significance in favor of IMRT (p = 0.000). V40 (p = 0.00) and D5 (p = 0.003) for the bladder produced statistical significance in favor of IMRT. V45 (p = 0.000) and D5 (p = 0.00) for the small bowel produced statistical significance in favor of IMRT. For right and left femur heads, V40 did not make any statistical difference between the groups (p> 0.05).

IMRT planning provided the target tumor volume with conformity and homogeneity and reduced the amount of radiation in OAR, but body V5 and V10 values increased in the IMRT plan and V20 value decreased. With comparing IMRT and 3DCRT, in PTV 45 and both femur heads there were no difference between the groups, in PTV 50.4, bladder, small bowel and Body V20 was advantageous and for Body V5 and V10 were disadvantageous for the IMRT. As a result, the IMRT technique used was found to be clinically appropriate. According to the results, after surgery IMRT technique radiates the tumor volume more effectively and decreases the side effects and it should be prefered.

Key Words: Rectal Cancer, Three Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT), Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2003 verileri. www.saglik.gov.tr

2. Phalman L. Colorectal Cancer. Cremer M, Krejs G, Ramadori G. Madsen RJ. Eds. Gastroenterology and Hepatology, 351-364. M Graw-Hill, London, 1999.

3. Minsky BD, Mies C, Recht A,et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rektum patterns of failure and survival. Cancer 1988; 61: 1408-1416.

4. Bosset JF, Arbez- Glindre F,Pellissier E, et al. Facteurs anatomopathologiques de pronostic des cancers du rektum. Etude mono et multifactorielle. Gastroentrol Clin Biol 1986;10:728-735.

5. Urbano MTG, Henrys AJ, Adams EJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volum of bowel treated to high dose levels. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 907-916.

6. Frank H.Netter. Atlas of Human anatomy. 6th Edition, Elsevier, 2014

7. Enker WE. Sphincter preserving operations for rectal cancer. Oncology 1996; (11): 1673-84.

8. Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K, et al. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. Ann Oncol 2008;19 Suppl 6: 1-8.

9. Buğra D. Genel Konular. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. 2. Baskı: 17-20, İstanbul, 2004

10. Keith L. Moore Arthur F. Dalley Pelvis ve Pernineum, Klinige Yönelik Anatomi, Nobel Kitabevi 4.Baskı, 385-8, İstanbul, 2007.

11. Romolo J.L. Embryology and anatomy of the colon. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 4: 3-16, Philedelphia, 1996.

12. Stiven K.Libutti, Joel E.Tepper, Leonard B.Saltz Anil K.Rustgi. Cancer of the Rectum. In: Devita, Vincent T; Hellman, Samuel; Rosenberg,Steven A. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 7th Edition,Lippincott Williams & Wilkins,2005,1110.

13. The WHO Classification of Tumours of the Digestive System presented in Working Group and Consensus Conference in Lyon, France, November 6-9, 1999.)

14. Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. Int J Radiat Onkol Biol Phys 1997; 38: 785-90

15. Third Report of the MRC Trial: Clinico-pathological features of prognosticsignificance in operable rectal cancer in 17 centers in the U.K. Br J Surg 1984; 50: 435-42

16. Baykan A,Yıldırım S,Öner M.Rektum tümörlerinde klinik değerlendirme ve endorektal ultrasonografi. Türkiye klinikleri cerrahi 2004; 9: 46-53.

17. Nicholls RJ, Galloway DJ, Mason AY, et al. Clinical local staging of rectal cancer. Br j Surg 1985;72 suppl: 51-2.

18. Adolff M, Arnaod JP, Bergamashi R, et al. Synchronous carcinom of the colon and rektum: Prognostic and therapeutic implications. Am J Surg 1989;157: 299-302.

19. Thomas GDH, Dixon MF, Smeeton NC, et al. Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma . J Clin pathol 1983;36: 385-90.

20. Akasu T, Kondo H, Moriya Y, et al. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. World J Surg 2000;24:1061-1068.

21. Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. Radiology 1989;5170: 319-22.

22. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging Radiology. 2004; 232: 335-46.

23. Karantanas AH, Yarmenitis S, Papanikolau N, Gourtsoyiannis N. Preoperative imaging staging of rectal cancer. Dig Dis 2007;1:20-32.

24. Hadfield MB, Nicholson AA, MacDonald AW, Farouk R, Lee PW, Duthie GS, Monson JR. Preoperative staging of rectal carcinoma by magnetic resonance imaging with a pelvic phased-array coil. Br J Surg. 1997; 84: 529-31.

25. Spratt JS, Spjut HJ. Prevalence and prognosis of individual clinical and pathologic variables associated with colorectal carcinoma. Cancer 1967;20: 1976-85

26. Sasaki O, Atkin WS, Sass JR. Mucinous carcinoma of the rectum. Histopatology 1987;11: 259-72.

27. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statment 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124: 979-94.

28. Crucitti F, Sofo L Doglietto GB, et al. Prognostic Factors in colorectal cancer: Current status and new trends.J Surg Oncol Suppl 1991;2:76-82

29. Kapiteijin E, Marjinen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001;345: 638-46.

30. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. Journal of Pathological Bacteriology 1932;35:323)

31. Astler VB, Coller FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 139:846, 1954)

32. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p 143.)

33. NIH Concensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer. JAMA 1990;246:1444-1450.

34. Balch GC, De Meo A,Guillem JG. Modern managment of rectal cancer.World J Gastrenterol 2006; 28; 12: 3186-95.

35. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. ffective surgical adjuvan therapy for high risk rectal carcinoma.N Engl J Med 1991;324:709-15.

36. Postoperatif radyoterapi ile eş zamanli kapasitabin uygulanan lokal ileri evre rektum kanserli olgularda etkinlik ve tolerabilite değerlendirilmesi. Aygun S ve diğ. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;35: (1) 21-25,

37. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of the rektum.In:Devita VT,Hellman S, Rosenberg SA, et al. Cancer principles and Practice of oncology, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven,1997: 1197.

38. Stevens KR. The colon and rektum. In: Cox JD, ed.Moss Radiation Oncology Rationale,Technique,Results. 7th ed. St. Louis. Mosby 1994:462.

39. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46: 323-327

40. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Enhancement of radiation - induced downstaging of rectal cancer by fluoruracil and high-dose leucovorin chemortherapy. J Clin Oncol 1992;10: 79-84.

41. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. J Clin Oncol 2005;23: 1847-1858.

42. Pollack J, Holm T, Cedermark B, et al. Long term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. Dis colon rectum 2006;49: 345-352.

43. Hendren SK, Swallow CJ, Smith A, et al. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. Ann Surg 2005;242: 212-223.

44. Heriot AG, Tekkis PP, Fazio VW et al. Adjuvant radiotherapy is associated with increased sexual dysfuntion in male patients undergoing resection for rectal cancer: a predictive model. Ann Surg 2005;242: 502-510.

45. Kim NK, Aahn TW, Park JK, et al. Assessment of sexual and voiding function after total mesorectal excision with pelvic autonomic nerve preservation in males with rectal cancer. Dis Colon Rectum 2002;45. 1178-1185.

46. Sauer R,Becker H,Hohenberger W,et al. Preoperative Chemoradiotherapy versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. The New England Journal of Medicine 2004; 351(17): 1731-1740.

47. Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgey alone in resectable rectal carcinoma. Eur J Surg 1996;162: 397-402.

48. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on dawnstaging and on the rate of sphincter -sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomised trial. J Clin oncol 1999; 17: 2396-402.

49. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med. 2001;345: 638-646.

50. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR, et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 2003;46: 448-453.

51. Valentini V, Coco C, Celini N, et al. Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-Fluorourasil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45: 1175-84.

52. Pahlman L, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosimoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. Ann Surg 1990;211:187-95.

53. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. German Rectal Cancer Group. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. Colorectal Dis. 2003; 5: 406-15.

54. Sauer R. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-94). Int J radiat Oncol Biol Phys 2003;57: 124-25.

55. Unnikrishnan G, Dhar P, Sudhindran S. Chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2005 Feb 3; 352(5):509-11

56. UROK temel radyoterapi, radyasyon fiziği ve radyobioloji kurs kitapçiği (2002); 83-87.

57. International Commision on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU,1993.

58. International Commision on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU, 1999.

59. Journal of the ICRU Vol 10 No 1 (2010) Report 83.

60. Report of The IMRT Collaborative Working Grup: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51: 880-914.

61. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Padhani AR, Webb S, et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(3): 649-56.

62. Oliver M, Ansbacher W, Beckham WA. Comparing planning time, delivery time and plan quality for IMRT, Rapid Arc and Tomotherapy. J Appl Clin Med Phys 2009; 10 (4): 3068

63. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, et al. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. Med Phys 1993; 20 (6): 1709-19.

64. Wang X, Zhang X, Dong L, et al. Effetiviness of noncoplanar IMRT planning using a parallelized multiresolution beam angle optimization method for paranasal sinus carcinoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005; 63, (2): 594-601.

65. ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements 1993. p. 72.

66. Gong Y, Wang J, Bai S, Jiang X, Xu F. Conventionallyfractionated image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT): a safe and effective treatment for cancer spinal metastasis. Radiat Oncol 2008; 3 (11): 1-10.

67. Knöös T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42(5): 1169-76.

68. van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37(3): 731-6.

69. Duthoy W, De Gersem W, Vergote K, Boterberg T, Derie C, Smeets P, et al: Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy (IMAT) for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60(3): 794-806.

70. Guerrero Urbano MT, Henrys AJ, Adams EJ, Norman AR, Bedford JL, Harrington KJ, et al: Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65(3): 907-16.

71. Tho LM, Glegg M, Paterson J, Yap C, MacLeod A, McCabe M, et al: Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66(2): 505-13.

72. Arbea LIR, Martínez-Monge R, Moreno M, Aristu J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications Leire. Radiat Oncol. 2010; 5 (17): 1-9.

73. Nuyttens JJ, Robertson JM, Yan D, Martinez A. The influence of small bowel motion on both a conventional three-field and intensity modulated radiation therapy (IMRT) for rectal cancer. Cancer Radiother 2004; 8 (5): 297-304.

74. Şule Baz Çifçi, Rektum kanseri tedavisinde yoğunluk ayarlı radyoterapi planlamaları ile 3 boyutlu konformal radyoterapi planlamalarının doz dağılımlarının karşılaştırılması, 2011.

75. Bondar L, Intven M, Burbach JP, Budiarto E, Kleijnen JP, Philippens M, van Asselen B, Seravalli E, Reerink O, Raaymakers B. Statistical modeling of CTV motion and deformation for IMRT of early-stage rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 90 (3): 664-72.

76. Thor M, Apte A, Deasy JO, Muren LP. Statistical simulations to estimate motion-inclusive dose-volume histograms for prediction of rectal morbidity following radiotherapy. Acta Oncol. 2013; 52(3): 666-75.

77. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, Zero JM, Zekoski DA, Poyss LF, Richter MP, Kligerman MM. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys. 1986; 12 (9): 1565-1573.

78. Cengiz M, Gürdalli S, Selek U, Yildiz F, Saglam Y, Ozyar E, Atahan IL. Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervical cancer: three-dimensional computed tomography plan evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 70(2): 464-8.

79. Cranmer-Sargison G, Kundapur V, Park-Somers E, Andreas J, Vachhrajani H, Sidhu NP. Planning target volume margin evaluation and critical structure sparing for rectal cancer patients treated prone on a bellyboard. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013; 25(3): 17-22.

80. Engels B, Platteaux N, Van den Begin R, Gevaert T, Sermeus A, Storme G, Verellen D, De Ridder M. Preoperative intensity-modulated and image-guided radiotherapy with a simultaneous integrated boost in locally advanced rectal cancer: report on late toxicity and outcome. Radiother Oncol. 2014;110(1):155-9.

81. Hernando-Requejo O, López M, Cubillo A, Rodriguez A, Ciervide R, Valero J, Sánchez E, Garcia-Aranda M, Rodriguez J, Potdevin G, Rubio C. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation. Strahlenther Onkol. 2014;190(6): 515-20.

82. Lu NN, Jin J, Wang SL, Wang WH, Song YW, et al. Postoperative Capecitabine with Concurrent Intensity-Modulated Radiotherapy or Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Patients with Stage II and III Rectal Cancer. PLoS One. 2015;10(4): 1-10.

83. Yang Y, Feng L, Wang Y, Ge R, et al. A Dosimetric Analysis of Preoperative Intensity-modulated and Image-guided Radiation Therapy with and without Simultaneous Integrated Boost for Locally Advanced Rectal Cancer. Technol Cancer Res Treat. 2015: 14(5): 557-63.

84. Mok H, Crane CH, Palmer MB, Briere TM, Beddar S, Delclos ME, Krishnan S, Das P. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): differences in target volumes and improvement in clinically relevant doses to small bowel in rectal carcinoma. Radiat Onkol .2011; 63(6): 1-10

85. Tolgay AKIN, Rektum ve rektusigmoeid kanserlerin tedavisinde laparoskopik cerrahinin perioperative ve erken dönem onkolojik sonuçları ile yaşam kalitesine etkisi, 2009

86. Cem TERZİ, Lokal ileri rectum kanserlerde tedavi, www.tkrcd.org.tr

87. Fadime AKMAN, Radyoterapi planlama ilkleri, www.kişi.deu.edu.tr

88. ONAY Ö, KARABEY AÜ, MORGÜL Y, KARABEY MS. Kraniyospinal tümör tedavisinde step and shoot IMRT ve helikal tomoterapi plan karşılaştırması.Turk Onk. 2014; 29(2):46-52

89. Merve ERGÜN, Baş boyun radyoterapisinde, lineer hızlandırıcıda kritik organ dozlarının tedavi planlama sistemiyle karşılaştırılması, 2012.

90. Üç boyutlu konformal radyoterapi, ege onkoloji radyoterapi, www.ege onkoloji.com.tr