TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

İNSANLIK YARARINA TEKNOLOJİYARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

PROJE ADI:Tümör ve Solunum İzlem Fantomu (TSIF)

TAKIM ADI: TSIF

KATEGORİ: Sağlık-İlk Yardım

Başvuru ID: 344756

TAKIM SEVİYESİ: Üniversite-Mezun

DANIŞMAN ADI: TAHA ERDOĞAN

İÇİNDEKİLER

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)……(3)

2. Problem Durumunun Tanımlanması……...……..(3)

3. Çözüm…….……..(4)

4. Yöntem……..……(6)

5. Yenilikçi (İnovatif) Yön……..……(13)

6. Uygulanabilirlik……...……(14)

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması……...……...…(14)

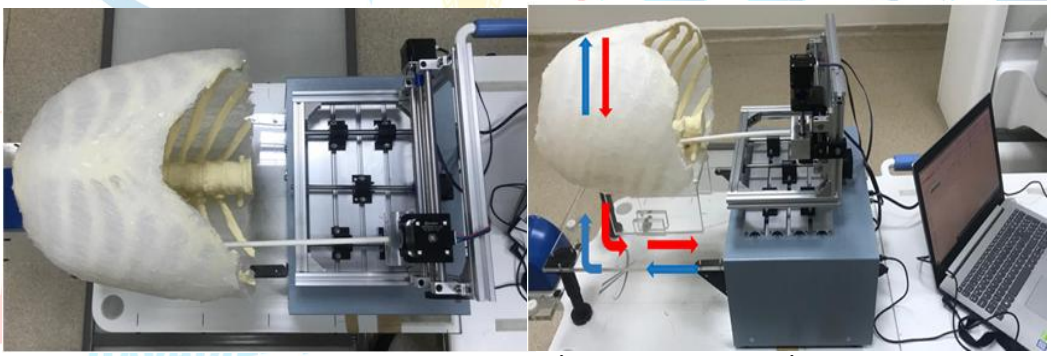
8. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar)……..(15)

9. Riskler…….……(15)

10. Kaynaklar……(17)

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Hareketli tümörlerin radyoterapi tedavisi, çevredeki dokuyu korurken tümörü yeterince tedavi etmek için farklı stratejilerin kullanılabileceği zorlu bir görevdir. Bu stratejilerin karmaşıklığı doğru ve uygun kalite güvenirliği (KG) testlerini gerektirmektedir(1). Tümör ve solunum izlem fantomu (TSİF), akciğer içindeki tümör hareketinin etkisini araştırmak ve dozimetrik KG test etmek için geliştirilmiş hassas bir araçtır **(Şekil 1.).** Zamana bağlı geometrilere verilen dozu tahmin etmek ve doğrulamak için yöntemlerin geliştirilmesine odaklanılarak üretilmiştir. TSİF vücut, şekil, oran ve kompozisyon bakımından gerçek bir insan göğüs kafesini temsil eden doku eşdeğeri bir fantomdur (gerçek hasta benzeşimli yapılar). Görüntü klavuzluğunda radyasyon tedavisinde (GKRT) ve stereotaktik ablative beden radyoterapisi (SABR) tedavileri için kapsamlı görüntü alma, planlama ve doz verme analizi için tasarlanmıştır. Ayrıca hastaya özgü basılan gögüs kafesine ek olarak hastaya ait tümörde aynı şekilde basılmıştır. Tümör içine yerleştirilen çeşitli detektörler fantomun akciğer eşdeğer lobuna yerleştirilerek doz verme analizinde kullanılmaktadır. Tümör hareketinin yanı sıra taban kayması (solunum hareketi) ve faz kaymalarını (solunum fazının farklılaşması) yazılım desteği ile gerçekleştirebilecek potansiyele sahiptir. Tümör dahil tüm tasarımın gerçek hastaya özgü olması, hasta solunum şeklini dikkate alınarak hareket etmesi ve ham madde olarak STH (Strong Herbal -bitkiselpolimer) filament kullanılarak 3B yazıcı ile üretilmesi literatürde ilk ve eşsiz bir çalışma olması bakımından dikkate değerdir. Ayrıca tümör 3B yazıcı ile üretildiğinden dolayı, dozimetrik ekipmanların geometrisine uygun modellenebilmesi avantajına sahip olduğundan, birçok dozimetrik ekipmanların kullanımına da olanak sağlamaktadır.



Şekil 1. Tümör ve Solunum İzlem Fantomu (TSİF)

2. Problem Durumunun Tanımlanması:

Akciğer kanseri, ülkemizde kansere bağlı ölümlerin en önde gelen sebebidir ve tanı almış tüm olguların yaklaşık %75-%80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. Stereotaktik ablatif beden radyoterapisi (SABR), KHDAK olan cerrahi edilemeyen hasta grupları için iyi bir alternatif tedavi yöntemidir. SABR kullanımını değerlendiren prospektif (geçmişe ait) çalışmalar lokal tümör kontrol oranlarının (tedavi başarısının) % 78-% 97 olduğunu göstermiştir (1). Bununla birlikte, tedavi başarısı doğru bir hedef (tümör) hacim tanımına bağlıdır (2). Akciğerdeki hedef tanımlaması, solunumun neden olduğu tümör hareketinden dolayı özellikle zordur (**Tablo 2.1.**). Tümör hareketini doğru

birşekilde tespit etmek için dört boyutlu bilgisayarlı tomografi (4B-BT) kullanımı güvenilir bir araçtır (3). Tümörün konturlanması (çizilmesi) genellikle her bir solunum evresinde, daha sonra tüm hareket döngüsünü hesaba katan dahili bir iç hedef hacmin (ITV) tanımlanmasıyla gerçekleştirilir (Şekil 2.). ITV konsepti hareket yönetimi için yaygın olarak kullanılır. Mükemmel tümör kapsamı sağlar, ancak sağlıklı akciğer dokusunun daha büyük bir kısmını radyasyona maruz bırakır. Bu sebepten SBRT gibi daha hassas ve profesyonel tedavi yöntemleri gerektirir.

Şekil 2. Kırmızı kontur standart BT ile belirlenen tümör hacmi, sarı kontur 4B-BT ile belirlenen tümör hacmi (ITV).

Tablo 2.1. Solunuma bağlı tümör hareketi literatür özeti.

Araştırma Grubu Çalışılan Akciğer lobu	**Hareket Yönü ve Miktarı (mm) Yukarı-Aşağı**	**Ön-Arka**	**Sol-Sağ**
Barnes ve ark. (3)			
Akciğer alt lob	18.5(9-32)	-	-
Akciğerorta/üst lob	7.5(2-11)	-	-
Chen (4)	0-50	-	-
Ekberg(5)	3.9(0-12)	2.4(0-5)	2.4(0-5)
Engelsman (6)			
Akciğerorta/üst lob	2-6	-	-
Akciğeralt lob	2-9	-	-
Erridge(7)	12.5	9.4(5-22)	7.3(3-12)
Grills(8)	2-30	0-10	0-6
Hanley(9)	12(1-20)	5(0-13)	1(0-1)
Murphy(10)	7(2-15)	-	-
Plathow ve ark. (11)			
Akciğer alt lob	9.5(4.5-16.4)	6.1(2.5-9.8)	6.0(2.9-9.8)
Akciğerorta lob	7.2(4.3-10.2)	4.3(1.9-7.5)	4.3(1.5-7.1)
Akciğerüst lob	4.3(2.6-7.1)	2.8(1.2-5.1)	3.4(1.3-5.3)
Redmond ve ark. (12)	6.7	2.9	2.1
Ross (13)			
Akciğer üst lob	-	1(0-5)	1(0-3)
Akciğerorta lob	-	0	9(0-16)
Akciğeralt lob	-	1(0-4)	10.5(0-13)
Seppenwoolde ve ark. (14)	5.8(0-25)	2.5(0-8)	1.5(0-3)
Shimizu ve ark . (15)	-	6.4(2-24)	-
Sixel ve ark .(16)	0-13	0-5	0-4
Stevens ve ark. (17)	4.5(0-22)	-	-

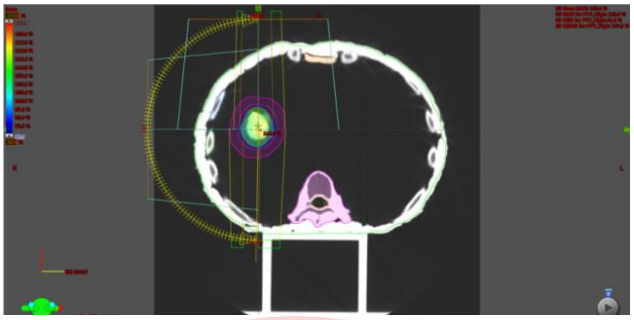
Solunum ayarlı (respiratory gated) ve solunumla senkronize tümör izlemli (tracking) yöntemler bu amaçla geliştirilmiş tedavi modaliteleridir. Böylelikle daha küçük tedavi hacimlerinde dozun yükseltilmesini sağlarken risk altındaki organlarda (OAR) dozun azaltılmasına izin verir. Ancak bu teknikler tümör pozisyonu hakkında gerçek zamanlı bilgi gerektirir ve bu nedenle yukarıda belirtilen farklı tedavi stratejilerinin kullanılması gerekliliği

ortaya çıkar.Bu stratejilerin karmaşıklığı doğru ve uygun KG testlerinide beraberinde gerektirmektedir. KG testleri standart döküm teknikleri ile dökülen fantomlar üzerinde alınan ölçümler ile yapılmaktadır ve bu tedaviye ait büyük eksiklileri barındırmaktadır. Fantomların standart olması hasta tedavisi başarısını etkileyen dozu doğru ve etkin bir şekilde tümöre verme problemini doğurmaktadır. Standart fantomlar gerçek hasta anatomisi ve tümör geometrisine sahip olmadıkları için yazılımlar kullanılarak yetersiz ve hatalı olabilecek tahmini tedavi doz sonuçları kullanılarak yapılmaktadır. Ayrıca tümöre ait hareket bilgisini de içermemektedirler. Ürettiğimiz çözüm önerisi, standart döküm teknikleri ile üretilen KG fantomlarının aksine 3B yazıcı teknolojisi kullanılarak hastaya özgü solunum izlem fantom tasarlanmıştır, üretilmiştir ve KG testlerinde klinik rutinine uyarlanabilirliğinin incelenmiştir. Böylelikle hem gerçek hasta anatomisine ait fantomların üretilerek gerçek hasta tedavi simülasyonun tedavi öncesi yapılmasına olanak sağlamaktadır.

3. Çözüm

Günümüzde üretilen fantomlar standart döküm teknikleri ile standart geometrilerde üretilmektedir. Bu sebepten hastaya özgü geometrilerde değildirler. Ayrıca tümör ve hastaya ait fizyolojik hareketleri barındırmamaktadır. Akciğer tümörlerinin fizyolojik hareketi hem tedavi hacimlerinin genişlemesine sebep olmakta hem de belirsizliği arttırmaktadır. Solunum organlarının fizyolojik hareketliliği de bilgisayarlı tomografi taramasında ciddi geometrik bozulmaya neden olmaktadır. Doğal olarak hastayı tedavi ederken uygulanan doz hacmi artmakta bu da hasta üzerindeki yan etkileri arttırmaktadır. Hareket ekseni boyunca oluşan deformasyonlar hedef (tümör) şeklinde rastgele değişikliklere neden olabilir. Sonuç olarak yapılan tedavi KG ışınlamaları gerçek hasta simülasyonu yapmamaktadır, büyük bir dozimetrik belirsizliğe sebep olmaktadır ve hastaya ait solunum hareketlerini ve tümöre ait hareket bilgisini de içermemektedirler. TSIF'in çözüm önerisi hastaya özgü tümör ve solunum hareketlerini yapabilmektedir, böylece uygulanacak tedavide sağlıklı akciğer hacminin ve tümörün aldığı dozun gözlemlenmesini sağlamaktadır. Sağlıklı dokuların radyasyondan korunması TSIF ile yapılan KG ölçümleri sayesinde tedavi uygulaması öncesinde incelenebilmektedir. Böylelikle tümör hacminin doğru uzaysal konumda ışınlanıp ışınlanmadığının kontrolü yapılabilmektedir ve tedaviden önce her hangi bir dozimetrik hatanın önüne geçilebilmektedir. **Şekil 3**'de gösterildiği gibi doğru çizilen ve kalite kontrolü solunum hareketlerinin içeren tümör doğru tedavi dozu kapsaması sağlayacaktır. Böylelikle akciğer kanseri tedavisinde hastanın yan etkileri azalacak, tedavi süresi hedef (tümör) hacmi ve hareketi bilindiğinden daha yüksek dozların daha az sürede uygulanabileceğinden dolayı kısalacaktır. Sonuç olarak akciğer kanseri olan hastalara ciddi bir toplumsal fayda sağlayacaktır. Ayrıca yüksek doz ilke net bir faysa alınacağı için destek kemoterapi tedavilerine gerek kalmadan tedavi başarısı yakalanabilecektir. Hastanın tedavi süresinin kısalması tedavi cihazının daha az ışınlama yapmasına olanak sağlayacak ve tedavi cihazının ömrü uzamış olacaktır. Ayrıca süre kısaldığı için daha fazla hasta tedavi etme olasığı artacak ve kanser ilerlemeden küçük boyutlarda tedavi edilebilecektir ve toplumsal faydası aşikar bir şekilde artacaktır. Hastaya destek kemoterapi tedavisi verilmediği için hastadaki toksite düşecektir. Cihaz ömrünün uzaması, ekstra ithal fantomların KG için kullanımının azalması ve kemoterapi ilaçlarına gerek kalmayacağı için devlet ekonomisine büyük katkı

sağlayacaktır. Eğer bu prototipte olduğu gibi iş akış algotirmasında verilen şekilde (**Şekil4.**), kliniklerde 3 boyutlu yazıcı ile her hastaya ait toraks ve tümör basılarak klinik rutininde rahatlıkla kullanılabilir.

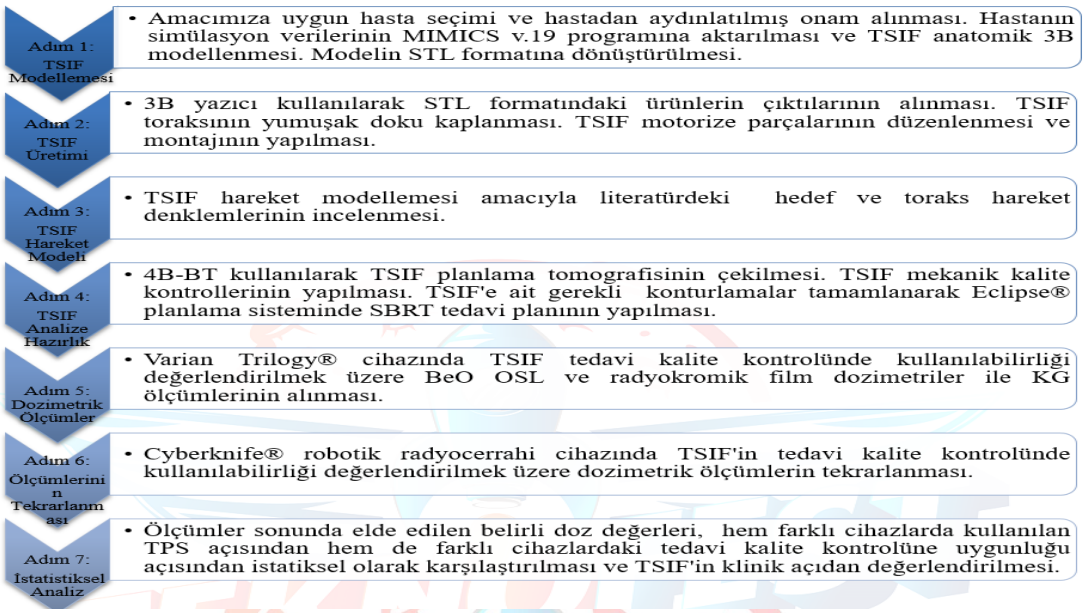


Şekil 3. Fantoma ait planlama sistemi ile yapılan 4B SBRT tedavi planına ait tümör dozu. Yeşil ve kırmızı tonları reçete edilen tedavi dozunu göstermektedir.

Şekil 4. Dijital 3B anatomik modelleme sürecine ait iş akış algoritması.

4. Yöntem

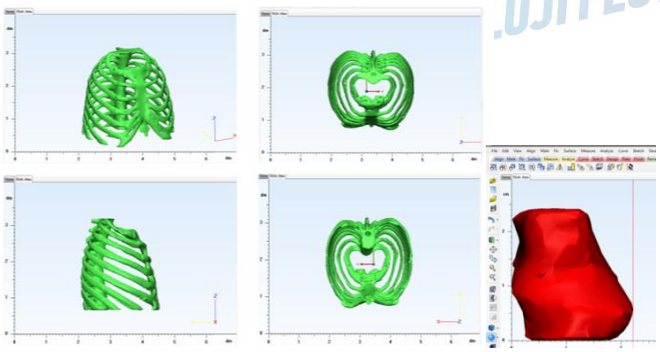
Çalışmamız kapsamında yapılan ölçümler Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi A.D.'nda kullanılmakta olan CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi A.D.'nda kullanılmakta olan Trilogy® Radyoterapi Sisteminde ve Toshiba Aquilion®4B-BT Cihazında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya ait iş-akış şeması **Şekil 5.**'de gösterilmektedir.Bu çalışmada daha önce tedavi amacıyla 4B-BT çekilen hasta verilerinin kullanılabilmesi için **Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**'ndan 16.04.2019 tarihinde **GO 18/1067** karar numarası ile gerekli izin alınmıştır. Fantomun oluşturulabilmesi araç gereç temini için **Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi** destekleme programına başvurulmuş, **TDK-2019-17806**nolu projemiz 06.05.2019 tarih ve 2019/18 sayılı toplantısında desteklenmesi uygun görülmüştür. TSIF modellenmesi, üretilmesi ve aynı zamanda klinikte kullanılabilirliğinin test edilebilmesi amacı ile 5 ana başlık altında incelemeler yapılmıştır. Bunlar; Anatomik Modellenmesi, Malzeme Seçimi, 3B Basımı ve Mekanik Ekipmanların Montajı, Hareket Kontrol Algoritmasının Oluşturulması, Mekanik Doğruluk ve Fizibilite Testleri,Dozimetrik KG Değerlendirilmesidir.



Şekil 5. Çalışmaya ait iş-akış şeması gösterilmektedir.

4.1. Tümör ve Solunum İzlem Fantomu (TSIF)Anatomik Modellenmesi

TSIF anatomik baskısı için seçilen akciğer SABR uygulanacak olan hastanın 4B-BT kullanılarak elde edilen DICOM (Dijital Tıbbi Görüntü Verileri) görüntüleri analiz edilmiştir. DICOM datası MIMICS v.19 programına aktarılarak hastanın kemik dokuları anatomik modellenmenin temelini oluşturmak üzere otomatik olarak çizdirilmiştir. Tümör hacmi (ITV), torakal vertebralar, kotsal vertebralar ve lumber vertebraların ise bir kısmı kullanılarak fantomun dijital anatomik modellenmesi tamamlanmıştır (**Şekil 6.**). Hastanın orijinal kemik dokuları üzerinde her hangi bir oynama işlemi yapılmayarak tamamen hastaya özgü bir model olması hedeflenmiştir. Yine MIMICS v.19 yazılımı kullanılarak model STL formatına dönüştürülmüştür.

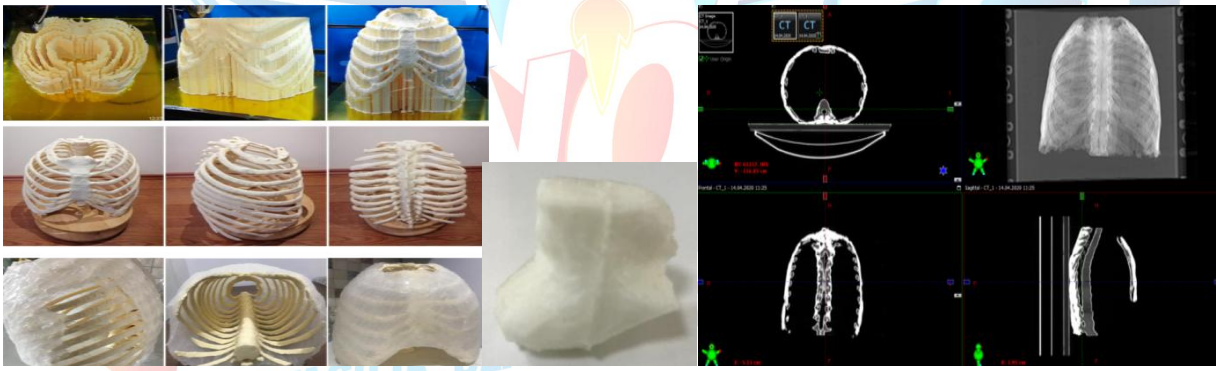


Şekil 6. TSIF'in ve ITV'nin MIMICS v.19 programı kullanılarak STL formatına dönüştürülmesi.

4.2. TSIF Malzeme Seçimi, 3B Basımı ve Montajı

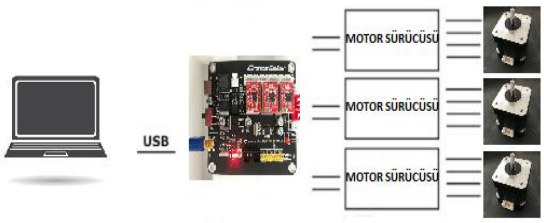
TSIF'in anatomik olarak hastaya özgü olması amacıyla mekanik, fiziksel özellikleri ve HU değerleri en uygun filament belirlenmeye çalışılmıştır. Kemik doku HU değeri konum ve yaşa

göre farklılık göstermekle birlikte 70-79 yaş arası hastalarda vertebranın 81.0±32.0 HU civarında olması gerektiği belirtilmiş (18). TSIF için seçilen hastamız 75 yaşında olduğu için kemik dokusu üretiminde özgül ağırlığı 1,22 gr/cm^3 ve 74,4 HU olan bitkisel tabanlı biyopolimer STH filament kullanılmıştır. TSIF torakal ve kotsal vertebralarını içeren anatomik model ve ITV Diamond DT3Xmarka 3B yazıcıda BYM (Birleşik Yığılma ve Modelleme) tekniği kullanılarak basılmıştır (Şekil 7.(a), (b)).Çalışma hastasının pectoralis major kas dokusu 50,00 ± 9,85 HU değerindedir. Pectoralis major kas dokusu eşdeğeri olarak polisiloksan kartuş silikon kullanılarak 1 cm kalınlığında toraks kaplanmıştır. Polisiloksan kartuş silikon kuruması tamamlandıktan sonra HU ve kalınlık değerlendirilmesinin yapılması amacıyla toraks 4B-BT görüntülemesi yapılmıştır (Şekil 7.(c)). Polisiloksan silikon 51,85 ±12,83 HU değerinde ve 1,00 ± 00,7 cm kalınlığındadır. Lineer kızağın her ekseni için sürücü kartında karşılık gelecek bir eksen ismi belirlenmiştir.Bunun için lineer olarak aşağı yukarı yöne (vertikal) z ekseni bağlantısı, sağ sol yöne (lateral) x ekseni bağlantısı ve ileri geri yön (longutudinal) y ekseni bağlantısı yapılmıştır. Ardından her bir eksene ait Nema 17 step motorlar monte edilmiştir. Sürücü üzerine motor bağlantısı **Şekil 8.**'deki şematik gösterimde olduğu gibidir. Toraks (göğüs kafesi) hareketi sternuma takılan bir naylon misina, periyodik olarak bir NEMA 23 step motoru aracılığıyla çekilir ve serbest bırakılır. Bu çekme, toraksın kasılması ve deformasyonuna neden olur ve bu döngü toraks hareketini sağlamaktadır. 3B Hedef hareketi, karmaşık tümör hareketini simüle edebilmek için mümkün olduğunca seri olmalıdır. Bu nedenle hedef, toraks hareketiyle senkronize etmek üzere üretilen ve programlanan lineer kızak sistemine ait bir robotik kola monte edildi. Böylece hedef, toraks hareketinden bağımsız olarak keyfi hareket desenleri gerçekleştirebilmesi de sağlanmıştır.



(a) (b) (c)

Şekil 7. STH filament ile baskısıyapılmış hastaya özgü anatomik 3B çıktı (a) , hastaya özgü tümör hacmi (ITV) çıktısı (b) ve toraksın silikon ile kaplanması, TSIF 4B-BT görüntüsü(c).



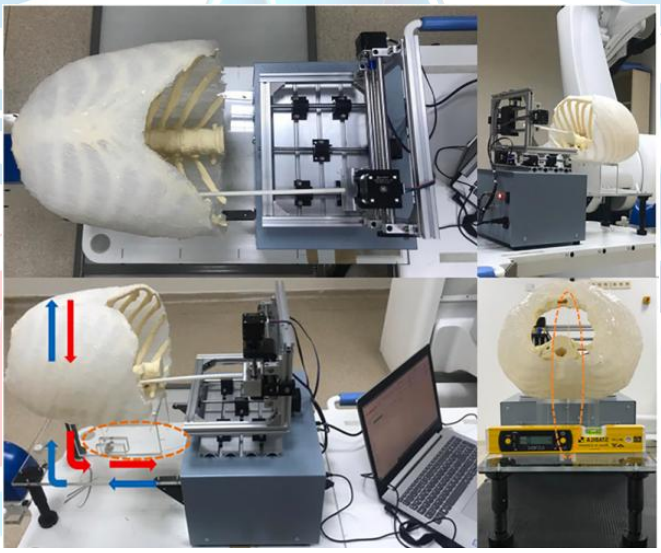
Şekil 8. Step motor ve sürücülerin şematik bağlantısı.

4.3. TSIF Hareket Algoritmasının Oluşturulması

TSIF toraks ağırlığı 6.2 kg ve genişlik, yükseklik ve boy ölçüleri sırasıyla 32x22x33 cm^3 'tür (**Şekil 9**). Çalışma hastasında sağ akciğerde orta yerleşimli olan tümör hacmi TSIF de aynı konumda pozisyonlandırılmıştır ve belirlenen yörüngede 3B hareketini gerçekleştirmiştir. "Steidl ve ark. 2012 yılında Physics in Medicine and Biology" de yayınlanan çalışmalarında hedef hareketinin ve robotik hareketin hassasiyetini belirlemek için yüz kırk altı veri dosyası analiz etmişlerdir. Bütün bu durumlarda tümör hareketi aşağıdaki zamana bağlı denklemler ile tanımlanan yörüngede hareket ettiği sonucuna varmışlar (19):

$$x(t) = \frac{1}{2} A_P \sin\frac{2\pi t}{T} y(t) = \frac{1}{4} A_P \sin\frac{2\pi t}{T} + \frac{\pi}{2} z(t) = \frac{1}{4} A_P \sin\frac{2\pi t}{T} + \frac{\pi}{2}$$

Çalışmamızda MATLAB yazılımı kullanılarak Ap= 10 mm ve T=3s olacak şekilde bu 3B yörünge çizdirildi ve Inkscape programına aktarıldı. Çalışma hastamızın 4B-BT görüntüleri incelenerek hastaya ait tümörün maksimum hareket limitleri x= 6mm ve y=z=10 mm ve T= 3s olarak belirlendi. Inkscape programında hedef hareketine ait eliptik yörünge hastanın hedef hareketi limitleri doğrultusunda düzenlenerek G-kodu formatında kaydedildi.Elde edilen G-kodları Grbl kontrolörüne aracılığıyla motor sürücü kartlarına aktarılmıştır.



Şekil 9. TSIF, Sternum AP yönünde hareket eder. Nefes alma yönü kırmızı oklarla, nefes verme yönü mavi oklarla gösterilmiştir. Turuncu daireler, sternumu hareket ettiren naylon iplik ve makara sistemini göstermektedir.

4.4. TSIF Mekanik Doğruluk ve Fizibilite Testleri– (4B-BT Kullanılarak Zamana Bağlı Toraks Hareketinin İncelenmesi)

TSIF sternumu ve T1-7 kostal vertebralarına radyo opak işaretleyiciler yapıştırılmıştır ve 50 dakika boyunca tümör ve sonlum izlem fantomu durdurulmaksızın çalıştırılmıştır.10 dakika aralıklar ile 4B-BT görüntüleri toplanarak başlangıç referans görüntüleri arasında radyo opak

işaretleyicilerin CC (ileri-geri), AP (ön-arka) ve LAT (sağ-sol) yöndeki sapmaları Tek Örneklem t Testi uygulanarak her bir ilgili bölge için değerlendirilmiştir. Ayrıca toplam hareketin CC, AP ve LAT yöndeki sapmaları Kruskal- Wallis Testi uygulanarak değerlendirilmiştir. **Tablo 1**.'de radyo opak işaretleyicilerin başlangıç referans görüntüleri arasında pozisyon farklılıklarındaki ortalamalar ve standart sapmalar verilmiştir. T1-7 kostal vertebraların CC, AP ve LAT yöndeki sapmaları istatiksel olarak değerlendirildiğinde T3 (p<0,04),T4 (p<0,001), T5 (p<0,003) ve T6 (p<0,003) kotsal vertabraların ve sternum (p<0,005)'un CC yöndeki ve T3 (p<0,03),T4 (p<0,003), T5 (p<0,000), T6 (p<0,001) ve sternum (p<0,005)'un AP yöndeki sapmaları istatiksel olarak anlamlı bulunurken LAT yöndeki sapmalar istatiksel olarak anlamsız bulunmuştur. CC yöndeki T1 (p<0,070),T2 (p<0,070) ve T7 (p<0,070) kotsal vertebların ve AP yöndeki T1 (p<0,070),T2 (p<0,016) ve T7 (p<0,070) sapmaları ve LAT yöndeki tüm sapmalar istatiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Tümörün hareket bölgesi olan T5-6 kostal vertebraların CC ve AP yöndeki sapmalarının anlamlı olması ilgili bölgedeki hareketin düzenli olduğu sonucunu vermektedir.

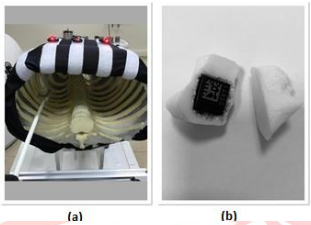
Tablo 1. Radyo opak işaretleyicilerin başlangıç referans görüntüleri pozisyon farklılıkları.

İlgili Bölge	T (s)	CC (mm)	AP (mm)	LAT (mm)
T1	10	1	0	0
	20	0	1	1
	30	0	1	2
	40	1	0	1
	50	1	1	2
	ORT	0,6	0,6	1,2
	STD	0,5477	0,5477	0,8367
	p	0,070	0,070	0,033
T2	10	1	0	1
	20	1	1	1
	30	0	1	1
	40	0	1	0
	50	1	1	1
	ORT	0,6	0,8	0,8
	STD	0,5477	0,4472	0,4472
	p	0,070	0,016	0,016
T3	10	1	2	0
	20	1	1	1
	30	1	2	1
	40	2	2	1
	50	1	1	1
	ORT	1,2	1,6	0,8
	STD	0,4472	0,5477	0,4472
	p	0,004	0,003	0,016
T4	10	1	1	1
	20	2	2	1
	30	2	2	0
	40	2	1	1
	50	1	1	1
	ORT	1,8	1,6	0,8
	STD	0,4472	0,5477	0,4472
	p	0,001	0,003	0,016
T5	10	2	3	1
	20	1	2	1
	30	1	3	1
	40	2	3	1
	50	2	2	0
	ORT	1,6	2,6	0,8
	STD	0,5477	0,5477	0,4472
	P	0,003	0,000	0,016
T6	10	2	3	0
	20	1	2	1
	30	2	3	1
	40	2	2	1
	50	1	2	1
	ORT	1,6	2,4	0,8
	STD	0,5477	0,5477	0,4472
	P	0,003	0,001	0,016
T7	10	1	1	0
	20	1	1	0
	30	0	0	1
	40	1	0	0
	50	0	1	0
	ORT	0,6	0,6	0,2
	STD	0,5477	0,5477	0,4472
	P	0,070	0,070	0,374
Sternum	10	1	2	1
	20	1	0	1
	30	2	2	0
	40	1	2	1
	50	2	1	2
	ORT	1,4	1,4	1
	STD	0,5477	0,8944	0,7071
	P	0,005	0,005	0,034

4.5.TSIF Farklı Ölçüm Senaryoları için Dozimetri Bulguları

TSIF'in hem tedavi KG kontrolünde kullanılmak üzere değerlendirilmesi hem de gerçek hasta senaryosunun oluşturulması amacıyla dört farklı senaryoda ışınlama yapılmıştır: hareketsiz toraks ve hareketsiz tümör, hareketli toraks ve hareketli tümör, hareketli toraks ve hareketsiz tümör, hareketsiz toraks ve hareketli tümör.Çalışmanın ilk kısmında TSIF tedavi kalite

kontrolünde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla BeO dozimetri ile nokta doz ölçümleri Trilogy® radyoterapi cihazında alınmıştır (**Şekil 10.**). Lüminesans ölçümleri kinlikte hali hazırda var olan Pdose ölçüm sistemi; OSL okuyucu silgi, BeO dozimetreler ve doz kaydı için özel geliştirilmiş yazılım kullanılarak yapılmıştır. Dozimetre sisteminde maruz kalan dozu ölçmek için ışıktan koruyucu kutu içinde, etkin atom numarası (Zeff = 7,2) suya (Zeff ≈ 7,51) yakın BeO kristalleri kullanılmıştır.



Şekil 10. Tümör hacminin göğüs kafesi (toraks) içine yerleştirilmesi (a), BeO dozimetrinin tümör (hedef) hacmin içine yerleştirilmesi.

Planlama sisteminde yapılan 4B tedavi planı için doz verileri **Tablo 2.** de verilmiştir. Her bir ölçüm öncesi BeO dozimetriler tümör içinde belirlenen referans noktaya, sternuma, tümör kesitinde yer alan T6-7 ve L1 vertebralara yerleştirilerek dört farklı senaryo için fantomda üçer defa ışınlama yapılmıştır. **Tablo 3.**'de Trilogy® radyoterapi cihazında ışınlanan ve pDose yazılımı kullanılarak analiz edilen BeO dozimetrelerinin sonuçları yer almaktadır. Dozimetrik verilerin istatistiksel anlamlılığını saptayabilmek adına SPSS v20.0 yazılımına aktarılan ölçüm sonuçları üzerine iki etkenli deney düzenlerinde Varyans Analizi uygulanmıştır. BeO ölçüm sonuçları ile TPS verileri karşılaştırıldığında yüksek doz bölgesi olan ITV ($p<0,000$) ve T6 ($p<0,002$) ile düşük doz bölgesi olan sternum ($p<0,001$)ölçümleri anlamlıdır. Düşük doz bölgesi olan T7 ($p<0,244$) ve L1 ($p<0,701$) ölçümleri ise anlamsızdır. Çalışmanın ikinci kısmında nokta doz ölçümleri CyberKnife® robotik radyocerrahi cihazında ilk kısımda olduğu gibi tekrarlanmıştır. Planlama sisteminde yapılan 4B tedavi planı doz verileri**Tablo 4.** de ve **Tablo 5.**'de CyberKnife® robotik radyocerrahi cihazında ışınlanan ve pDose yazılımı kullanılarak analiz edilen BeOdozimetrelerinin sonuçları yer almaktadır. BeO ölçüm sonuçları ile TPS verileri karşılaştırıldığında yüksek doz bölgesi olan ITV ($p<0,013$) ve T6 ($p<0,001$) ölçümleri anlamlıdır. Düşük doz bölgesi olan; Sternum ($p<0,149$), T7 ($p<0,704$) ve L1 ($p<0,243$) ölçümleri ise anlamsızdır.

Tablo 2. Eclipse® planlama sisteminde yapılan tedavi planına ait doz verileri.

	TPS			
İlgili Hacim	**Nokta Doz 1 (cGy)**	**Nokta Doz 2 (cGy)**	**Nokta Doz 3 (cGy)**	**Nokta Doz Ortalama ± SS (cGy)**
ITV	1148,34	1151,72	1157,50	1152,52 ± 4,63
Sternum	15,52	15,80	16,22	15,85 ± 0,35
T6	383,34	376,54	366,18	375,35 ± 8,64
T7	6,27	6,48	5,76	6,17± 0,37
L1	154,31	152,01	148,97	151,76± 2,68

Tablo 3. Trilogy® radyoterapi cihazında ışınlanan ve pDose yazılımı kullanılarak analiz edilen BeO dozimetre sonuçları.

Ölçüm Senaryosu 1: Hareketsiz Toraks ve Hareketsiz Tümör				
İlgili Hacim	**BeO 1 (cGy)**	**BeO 2 (cGy)**	**BeO 3 (cGy)**	**BeO Ortalama ± SS (cGy)**
ITV	1016,70	1058,32	1033,57	1036,20 ± 20,93
Sternum	14,85	13,60	14,11	14,19 ± 0,63
T6	347,18	338,75	326,61	337,51 ± 10,34
T7	5,33	5,18	5,24	5,25 ± 0,08
L7	154,30	150,88	149,65	151,61 ± 2,41
Ölçüm Senaryosu 2: Hareketli Toraks ve Hareketli Tümör				
İlgili Hacim	**BeO 1 (cGy)**	**BeO 2 (cGy)**	**BeO 3 (cGy)**	**BeO Ortalama ± SS (cGy)**
ITV	1196,71	1207,37	1186,44	1196,84 ± 10,47
Sternum	15,50	16,10	16,71	16,10 ± 0,61
T6	351,70	356,41	347,63	351,91 ± 4,39
T7	5,90	5,32	6,62	5,95 ± 0,65
L7	155,48	156,42	152,30	154,73 ± 2,16
Ölçüm Senaryosu 3: Hareketli Toraks ve Hareketsiz Tümör				
İlgili Hacim	**BeO 1 (cGy)**	**BeO 2 (cGy)**	**BeO 3 (cGy)**	**BeO Ortalama ± SS (cGy)**
ITV	1028,90	1018,72	1032,10	1026,57 ± 6,99
Sternum	16,32	16,18	16,57	16,36 ± 0,20
T6	343,60	352,40	350,11	348,70 ± 4,57
T7	5,82	6,05	5,88	5,92 ± 0,12
L7	150,13	152,48	154,16	152,26 ± 2,02
Ölçüm Senaryosu 4: Hareketsiz Toraks ve Hareketli Tümör				
İlgili Hacim	**BeO 1 (cGy)**	**BeO 2 (cGy)**	**BeO 3 (cGy)**	**BeO Ortalama ± SS (cGy)**
ITV	948,30	921,18	930,50	933,30 ± 13,78
Sternum	14,08	13,87	14,27	14,07 ± 0,20
T6	338,30	321,12	331,18	330,20 ± 8,63
T7	5,68	5,21	5,33	5,41 ± 0,24
L7	151,60	154,85	153,10	153,18 ± 1,63

Tablo 4.Multiplan® planlama sisteminde yapılan 4B tedavi planına ait doz verileri.

TPS				
İlgili Hacim	**Nokta Doz 1 (cGy)**	**Nokta Doz 2 (cGy)**	**Nokta Doz 3 (cGy)**	**Nokta Doz Ortalama ± SS (cGy)**
ITV	1047,06	1067,86	1039,25	1051,39 ± 14,79
Sternum	1,60	1,67	1,73	1,67 ± 0,07
T6	25,65	21,94	23,72	23,77 ± 1,76
T7	114,75	111,14	113,82	113,24 ±1,87
L1	6,44	6,54	6,15	6,38 ± 0,20

Tablo 5. CyberKnife® robotik radyocerrahi cihazında ışınlanan ve pDose yazılımı kullanılarak analiz edilen BeOdozimetre sonuçları.

Ölçüm Senaryosu 1: Hareketsiz Toraks ve Hareketsiz Tümör				
İlgili Hacim	**BeO 1 (cGy)**	**BeO 2 (cGy)**	**BeO 3 (cGy)**	**BeO Ortalama ± SS (cGy)**
ITV	983,12	995,02	953,78	977,30 ± 21,22
Sternum	1,94	2,12	1,83	1,96 ± 0,15
T6	38,17	44,2	37,1	39,82 ± 3,83
T7	122,2	119,8	115,03	119,01 ± 3,65
L1	11,07	10,51	10,88	10,82 ± 0,28
Ölçüm Senaryosu 2: Hareketli Toraks ve Hareketli Tümör				
İlgili Hacim	**BeO 1 (cGy)**	**BeO 2 (cGy)**	**BeO 3 (cGy)**	**BeO Ortalama ± SS (cGy)**
ITV	1040,13	1172,18	1108,95	1107,09 ± 66,04
Sternum	2,52	1,92	1,73	2,06 ± 0,41
T6	27,36	27,13	29,78	28,09 ± 1,47
T7	119,98	121,15	123,48	121,54 ± 1,78
L1	9,25	10,12	10,85	10,07 ± 0,80
Ölçüm Senaryosu 3: Hareketli Toraks ve Hareketsiz Tümör				
İlgili Hacim	**BeO 1 (cGy)**	**BeO 2 (cGy)**	**BeO 3 (cGy)**	**BeO Ortalama ± SS (cGy)**
ITV	1027,80	1112,47	1090,33	1076,87 ± 43,91
Sternum	2,57	2,85	2,07	2,05 ± 0,40
T6	30,26	35,18	29,72	31,72 ± 3,01
T7	110,25	123,23	118,66	117,38± 6,58
L1	10,23	11,86	10,48	10,86 ± 0,88
Ölçüm Senaryosu 4: Hareketsiz Toraks ve Hareketli Tümör				
İlgili Hacim	**BeO 1 (cGy)**	**BeO 2 (cGy)**	**BeO 3 (cGy)**	**BeO Ortalama ± SS (cGy)**
ITV	1010,26	946,97	1030,11	996,78± 41,74
Sternum	1,98	1,61	2,10	1,90 ± 0,26
T6	42,18	36,80	44,03	41,00 ± 3,76
T7	120,50	116,31	118,57	118,46± 2,10
L1	9,76	10,22	9,98	9,99 ± 0,23

5. Yenilikçi(İnovatif) Yönü

Aşağıda sayılan özellikleri bakımından tamamen yenilikçi özelliğe sahip TSIF:

- Akciğer içindeki karmaşık 3B hastaya özgü tümör hareketi yapabilmektedir.
- Milimetrenin altında stabil doğruluk ve tekrarlanabilirliğe sahiptir.
- Hareket yazılımı ile farklı solunum döngüleri, genlikleri ve dalga formları sağlamaktadır.
- Biyouyumlu ve canlı doku eşdeğeridir.
- TLD, OSL, MOSFET, nanoDot TM, Jel Dozimetre, iyon odası, PET / CT hedefleri ve film dozimetre ile uyumludur.

Daha önceki literatürde ticari fantom örneklerinde, nefes almaya göre toraks deformasyonu yapabilen bir ticari fantom vardır: RSD'nin (Radyolojik Destek Cihazları A.Ş.,Long Beach, CA, ABD) Dinamik Anatomik Solunum İnsan Fantomu tümör ve solunum hareketi için basınçlı hava kullanır, ancak sadece 1B hareket gerçekleştirmektedir.Harici hareket sağlayan ve ticari olarak temin edilebilen de iki sistem vardır: Qasar Solunum Hareketi Fantomu (Modus Medical DevicesInc., Londra, CA) ve Dinamik Toraks Fantomu (CIRS Inc., Norfolk, VA, ABD). Fakat iki sistem de hem standart döküm teknikleri ile üretilmiştir hem de toraks hareketini kapsamamaktadır. Aksine, TSIF hedef ve toraks hareketini korele yapabilmesinin

yanı sıra standart döküm tekniklerinin aksine tamamen hastaya özgü olacak şekilde üretilmiştir. Ayrıca yazılım desteği ile hem tümör hem de toraks hareketinde düzensizlikler oluşturulabilmektedir. Bu nedenle, çalışmada sunulan fantom, ticari olarak temin edilebilen tüm fantomlardan ve literatürdeki benzerlerinden esas olarak farklı özelliklere sahiptir. Deforme olabilen 3B yazıcı ile basılmış torakal vertebralara ek olarak, 3B hareket edebilen hastaya özgü tümör ve herhangi bir rotasyon yörüngesine hareket edebilmekte ve hastanın tümör hareketini de kapsamaktadır. Ayrıca tümör 3B yazıcı ile üretildiğinden dolayı, dozimetrik ekipmanların geometrisine uygun modellenebilmesi avantajına sahip olduğundan, birçok dozimetrik ekipmanların kullanımına da olanak sağlamaktadır. Özellikle, bu fantom derin inhalasyon nefes tutma çalışmaları, geçitleme, kardiyak hareketin etkilerinin incelenmesi ve tümör için modifiye genlik ve hareket gibi çalışmalarada olanak sağlayabilmektedir. Basit düzenli hareketlerin yanı sıra daha gelişmiş hastaya özgü solunum döngülerini gerçekleştirmek mümkündür. Fantom, farklı dozimetrik cihazların kullanımına uygun, sağlam, taşınabilir ve kullanımı ve kurulumu kolay olacak şekilde tasarlanmıştır.

6. Uygulanabilirlik

TSIF akciğer kanseri radyoterapi tedavilerinde KG ölçümlerinde farklı dozimetrik cihazların kullanımına uygun, sağlam, taşınabilir ve kullanımı ve kurulumu kolay olacak şekilde tasarlanmıştır.. KG ölçümlerini almadan hasta tedaviye alınamayacağı için bu zorunlu ölçümde mevcut ticari fantomlara ekonomik ve hayata geçirilebilecek bir alternatiftir. Ayrıca ticari fantomlarda olmayan birçok yenilikçi çözümü de içermektedir. Klinik rutininde her hasta özgü basımı yapılarak kolaylıkla kullanılabilir. Bu sebeplerden ticari ürüne dönüştürülme potansiyeli oldukça yüksektir. Projeyi olumsuz etkileyecek faktörlerin başında filamentin türüne uygun basım tekniklerinin doğru kullanılması gelmektedir. Doğru erime sıcaklığında basılmayan filamentler yanabilmekte baskıyı yarıda bırakabilecek tıkanmalara yol açabilmektedir. Bu sebepten proje hayata geçirildiğinde baskının takip edilmesi gerekmektedir. Eğer doğru sıcaklık ve teknikte kullanılırsa bu tür riskler ile karşılaşılmamaktadır. Tümör hacmi basımında dikkat edilmesi gereken en önemli unsur kullanılacak dozimetrik ekipmanın geometrisine uygun konumlama yapmak gerekmektedir. Projenin dozimetrik sonuçlarının olumsuz etkilenmesine sebep olabilir. Hasta solunumu doğru denklemler ile tanımlanmalı ve GRBL programı hareket yönetim sistemi olduğu için bu denklem doğru aktarılmalı. Bu anlamda otomatik solunum denklemi oluşturabilen bir program ve yazılım ara yüzü ile desteklenebilir. Mevcut riskler 9. bölümde tablo halinde detaylandırılmıştır.

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması:

Proje bütçemizi aştığı için 3 boyutlu yazıcı baskısını hizmet alımı olarak tamamladık. 3 boyutlu yazıcı ücreti yaklaşık 50.000 TL olup tüm proje 80.000 TL ile tamamlanabilmektedir. Bu projenin maliyeti yaklaşık 30.000 TL ‘dir. Fakat burada maliyeti arttıran ana unsur 3 boyutlu yazıcıdır. İkinci maliyeti arttıran ürünler ile mekanik tasarımda kullanılan motorlardır. Fakat bu iki ürün ilk olarak temin edilmelidir ve her hasta için defalarca kullanılacak bir demirbaştır. Her fantom basımında gerekli olan malzeme filamenttir. Filamentler bir sefer alınıp hasta ihtiyaçları doğrultusunda kullanılacaktır. Hatta geri dönüştürülerek tekrar tekrar kullanılabilirler. Böylelikle filament maliyetininde düşeceği ön

görülmektedir. Klinik rutininde kullanılmaya başlandığında sadece filament ve yumuşak dokuyu oluşturan silikon sarf malzeme ihtiyacı gereklidir. Kliniklerde kullanılan her hangi bir dozimetrik ekipmana uyumlu üretildiği için ekstra bir dozimetrik ekipman alma ihtiyacı gerektirmez. Bu tür ekipmanlar zaten hali hazırda kliniklerde bulunmaktadır. Eğer bir ticari fantom alınarak ve dozimetrik belirsizlikler göz önünde bulundurularak tedavi planlaması kalite kontrolü yapılacaksa fantomların maliyeti yaklaşık 100.000 € civarındadır. Hastaya özgü fantom üretimi yaklaşık 40 saat sürmektedir. Akciğer SBRT tedavisi görecek hastanın tedaviye alınması ortalama 3 gün içinde olmaktadır. Bunun sebebi hastanın tedavi planına uygun hazırlanması, tedavi planının yapılması, tedavi planına ait kalite kontrol ölçümlerinin alınması ve onaylanmasıdır. Doğal olarak bu süre zarfında hastanın tomografi görüntülerinden hastaya özgü fantomun basılması ve solunum verilerininde aktarılıp kullanılarak kalite kontrolünün yapılması, tedaviye alınma süresini değiştirmemekte aksine güvenli hale getirmektedir.

8. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar):

TSIF hedef kitlesi AR-GE kapmasındaki firmalar başka olmak üzere, tüm devlet, özel ve üniversite hastanelerindeki radyoloji, nükleer tıp ve radyasyon onkolojisi bölümlerinin temel ihtiyacı olan KG ekipmanı ihtiyacı bulunmaktadır bu sebepten büyük katkısı olacağı aşikardır. Tedavi cihazları ve fantomlar ithal olduğu için firmaların verdiği sınırlamalar doğrultusunda kliniklerde KG ölçümleri alınabilmektedir. TSİF ile klinikteki doktorlar, medikal fizik uzmanları ve teknisyenlerin iş yükünü azalacak ve yeni tedavi şemalarını geliştirmeleri mümkün olacaktır.

9. Riskler:

Zaman planlamasında iş paketleri, iş tanımları ve süreçleri **Şekil 11**.'de verilmiştir.

İŞ- ZAMAN – YÖNETİM ÇİZELGESİ (İŞ PAKETLERİ (İP), GÖREV DAĞILIMI ve SÜRELERİ														
İP NO	İŞ PAKETİ ADI	SORUMLULUKLAR	AYLAR											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Uygun hasta seçilmesi, DICOM görüntüleri üzerinden fantomun MIMICS yazılımı kullanılarak modellenmesi.	Gökhan ÖZYİĞİT	×	×	×	×								
2	STL. Formatına dönüştürülen fantomun 3B yazıcı ile basılması.	Taha ERDOĞAN			×	×	×	×						
3	Fantomun mekanik modellenmesi, montajı, mekanik ve sinyalizasyon testlerinin yapılması.	Taha ERDOĞAN				×	×	×	×	×				
4	Fantomun 4B-BT görüntülenmesi, kontörlenmesi (organların ve tümör hacminin ITV çizilmesi) ve tedavi planının yapılması.	Gökhan ÖZYİĞİT			×	×	×	×	×	×	×			
5	Dozimetrik ölçümlerin yapılması.	Taha ERDOĞAN						×	×	×	×			
6	İstatistiksel olarak veriler üzerinden TSIF (Tümör ve Solunum İzlemi Fantomunun) değerlendirilmesi	Taha ERDOĞAN Gökhan ÖZYİĞİT					×	×	×	×	×	×	×	×

Şekil 11. Zaman planlamasında iş paketleri, iş tanımları ve süreçleri

Proje hayata geçirilirken ortaya çıkabilecek problemlere yönelik tedbirlerin, çözüm önerilerinin (B Planı) tanımlaması**Şekil 12**.‘de verilmiştir. Risk planlamasında olasılık ve etki matrisi**Şekil 13.‘**de verilmiştir. Bütçe planlaması **Şekil 14.**‘de verilmiştir.

OLASILIK				
YÜKSEK	Solunum denkleminin hastaya ait oluşturulması	Lineer Kızak Sisteminin Yavaşlaması	Hasta Solunumunun Düzensiz Olması	
ORTA	Solunum denkleminin hastaya benzer oluşturulması	Hastada İmplant Madde Varlığı	Hastanın Birden Fazla Tümörünün Olması	
DÜŞÜK	Toraksı Çeken Misinanın Kopması	Dozimetrenin Boyutunun Tümörden Büyük Olması	Hastanın Tomografide Heyecanlanması	
	DÜŞÜK	ORTA	YÜKSEK	ETKİ

Şekil 13. Proje hayata geçirilirken ortaya çıkabilecek problemlere yönelik tedbirlerin, çözüm önerilerinin (B Planı) tanımlaması.

OLASILIK				
YÜKSEK	Solunum denkleminin destek yazılım ile belirlenmesi	Lineer Kızak Sisteminin Bakımının Düzenli Olarak Yapılması	Hastaya Solunum Eğitimi ve Nefes Egzersizleri Verilmesi	
ORTA	Solunum denkleminin hastaya ait oluşturulması	Hastadaki İmplant Maddenin Fantomda Kullanılması	Hastanın Birden Fazla Tümörünün Sıra ile Tedavi Edilmesi	
DÜŞÜK	Toraksı Çeken Misinanın Yeniden Onarılması	Farklı Boyutlarda Alternatif Dozimetre Kullanımı	Hastanın Tomografi Öncesi Bilgilendirilmesi	
	DÜŞÜK	ORTA	YÜKSEK	ETKİ

Şekil 14. Risk planlamasında olasılık ve etki matrisi.

Ürün Tutarı	Adet/Miktar	Tutar (TL)
Filament	2 Adet/ 400 m	4200
Baskı Hizmeti	40 saat	13500
Nema Motor	4 Adet	3500
3B Lineer Kızak Sistemi ve Plexi Glass Tabla	1 Adet	8500
Silikon Kartuş	10 Adet	250
Misina (Gitar Teli)	1 Adet /4 m	50
Toplam	-	30000

Şekil 15. Bütçe planlaması.

10. Kaynaklar

1. Nyman J, Hallqvist A, Lund JA. SPACE—a randomized study of SBRT versus conventional fractionated radiotherapy in medically in operable stage I NSCLC. RadiotherOncol. 2016;121(1):1–8.
2. Ong CL, et al. Treatment of large stage I-II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): planning considerations and early toxicity. Radiother Oncol. 2010;97(3):431–6.
3. Barnes, E.A.,Murray, B.R., Robinson, D.M., Underwood, L.J.,Hanson, J., Roa, W.H., Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breathhold at deep inspiration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50:1091-1098.
4. Chen, Q.S.,Weinhous, M.S., Deibel, F.C., Ciezki, J.P., Macklis, R.M., fluoroscopic study of tumor motion due to breathing: facilitating precise radiation therapy for lung cancer patients. MedPhys 2001; 28:1850-1856.
5. Ekberg, L.,Holmberg, O., Wittgren, L., Bjelkengren, G., Landberg, T.,What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer Radiother Oncol 1998; 48:71-77.
6. Engelsman, M.,Damen, E.M., De Jaeger, K., vanIngen, K.M., Mijnheer, B.J., The effect of breathing and set-up errors on the cumulative dose to a lung tumor. Radiother Oncol 2001; 60:95-105.
7. Erridge, S.C.,Seppenwoolde, Y., Muller, S.H., Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2003; 66:75-85.
8. Grills, I.S., Yan, D., Martinez, A.A., Vicini, F.A., Wong, J.W., Kestin,L.L., Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of in operable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys2003; 57:875-890.
9. Hanley, J.,Debois, M.M., Mah, D., Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. IntJ Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45:603-611.
10. Murphy, M.J., Martin, D., Whyte, R., Hai, J., Ozhasoglu, C., Le,Q.T., The effectiveness of breath-holding to stabilize lung and pancreas tumors during radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys2002; 53:475-482.
11. Plathow, C., Ley, S., Fink, C., Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. Int J Radiat OncolBiolPhys 2004; 59:952-959.
12. Redmond, K.J.,Song, D.Y., Fox, J.L., Zhou, J.,Rosenzweig, C.N., Ford, E.: Respiratory motion changes of lung tumors over the course of radiation therapy based on respiration-correlated four-dimensional computed tomography scans. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 75(5), 1605–1612 (2009)
13. Ross, C.S.,Hussey, D.H., Pennington, E.C., Stanford, W.,Doornbos, J.F., Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultra fast computerized tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18:671-677.
14. Seppenwoolde, Y.,Shirato, H., Kitamura, K., Precise and real-time measurement of 3D tumormotion in lung due to breathing and heart beat, measured during radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:822-834.
15. Shimizu, S.,Shirato, H., Ogura, S., Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51:304-310.

16. Sixel, K.E.,Ruschin, M., Tirona, R., Cheung, P.C., Digital fluoroscopy to quantify lung tumor motion: potential for patient specific planning target volumes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:717-723.

17. Stevens, C.W.,Munden, R.F., Forster, K.M., Respiratory driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51:62-68.

18. Brada M.,VarianTrilogy® (Varian, Palo Alto, CA, ABD) IGRT & Motion Management Clinical School Course Documents, England, 2018.

19. Steidl P, Richter D, Schuy C, Schubert E, HabererTh, Durante M and Bert C. A breathing thorax phantom with independently programmable 6D tumour motion for dosimetric measurements in radiation therapy, Phys. Med. Biol.572235–2250, 2012.

TEKNOFEST
HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ