



Lineer Hızlandırıcıların Doz Doğrusallığının ve Doz Hızının Tedavi Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of The Effect of The Dose Linearity and Dose Rate of Linear Accelerators on Treatment Quality

Ozgen SOKE¹, Recep KANDEMİR², Gunnur GULER³

1) İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Fiziği Ana Bilim Dalı

2) Ege Özel Onkoloji Radyoterapi Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İZMİR

3) İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü

Corresponding author: Ozgen SOKE, Istanbul Aydın University, Graduate Education Institute, Department of Health Physics

E-mail : ozgensoke@stu.aydin.edu.tr

Ethical approve: Ethical approval was received from İstanbul Aydın University.

Conflict of Interest: There is no conflict of Interest between authors or others.

ABSTRACT

BACKGROUND: The aim of this study is to evaluate the dose linearity of linear accelerators and the effect of dose rate on treatment quality, after dosimetric calibration of the Elekta Synergy Platform linear accelerator device with reference dose of 100MU at reference dose rate of 400MU/min for 6MV and 15MV ionizing radiation energies to 1Gy, to evaluate if the differences statistically significant of the dosimetric changes at different doses at different dose rates used for treatment by taking measurements at determined doses (2MU~500MU) at other dose rates (100MU/min ~ 600MU/min).

METHODS: In this study, PTW brand RW-3 solid water equivalent phantom was used in the clinical inventory is placed on the treatment table in 10 cm thickness to minimize the back scattering, the solid water equivalent phantom source phantom surface distance (ssd) is adjusted to 100 cm and PTW brand TM30013 Model Farmer Type Ion chamber, one of the ion chambers used as standard in absolute dose measurements of high-energy photon and electron beams in radiotherapy is placed at a depth of 10 cm, dosimetric readings were made by PTW T10021 Model Unidos Webline electrometer which has high sensitivity at dose and dose rate was used to measure, the each reading was repeated 5 times, 2MU~500MU irradiations for 100, 200, 300, 400, 500, 600MU/min dose rates of Elekta Synergy Platform device.

RESULT: In Elekta Synergy Platform device, for 6MV and 15 MV energies, at all doses and dose rates set in the measurements there is a difference of $\pm 2\% \leq 5\text{MU}$ at low doses , while this difference is below $\pm 0.5\% \leq (5\text{U} \sim 500\text{MU})$ at high doses at electrometer readings.

DISCUSSION: With the present results, it has been seen that the Synergy Platform linear accelerator produced by Elekta company is compatible with AAPM Task Group 142 in terms of X-ray MU linearity and provides appropriate dosimetric results for all other dose rates and doses with the energy calibrations made at the specified reference dose and dose rate and it performed very well according to the reference range specified in Task Group 142.

KEYWORDS: Radiotherapy, Linear Accelerator, Dose rate, Dose linearity.

ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı lineer hızlandırıcıların doz doğruluğunu ve doz hızının tedavi kalitesine etkisinin değerlendirilmesi için Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazının sahip olduğu 6MV ve 15MV foton enerjileri için referans doz 100MU ve referans doz hızı olan 400MU/dk da 1Gy olacak şekilde dozimetrik kalibrasyonu yapıldıktan sonra cihazın sahip olduğu diğer doz hızlarında (100MU/dk ~ 600MU/dk) belirlenen dozlarda (2MU~500MU) ölçümler alınarak tedavi için kullanılan farklı dozlardaki ve farklı doz hızlarındaki dozimetrik değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmektir.

YÖNTEM

Bu çalışmada klinik envanterinde yer alan, PTW marka RW-3 katı su eşdeğeri fantomu, arka saçılımı minimize etmek için tedavi masası üzerine 10 cm kalınlığında

yerleştirdikten sonra katı su eşdeğeri fantom kaynak fantom yüzeyi mesafesi (ssd) 100cm'e ayarlanıp ve 10cm derinliğe radyoterapide yüksek enerjili foton ve elektron demetlerinin mutlak doz ölçümlerinde standart olarak kullanılan iyon odalarından PTW marka TM30013 Model Farmer Tipi İyon odası yerleştirilip, Elekta Synergy Platform cihazının sahip olduğu 100 ,200 ,300 ,400 ,500 ,600MU/dk doz hızlarında 2MU~500MU ışınlamalar yapılarak doz ve doz hızında yüksek duyarlılığa sahip PTW T10021 Model Unidos Webline elektrometre de her bir değer için 5 defa tekrarlanmak üzere dozimetrik okumalar yapılmıştır.

BULGULAR

Elekta Synergy Platform cihazında 6MV ve 15 MV enerjileri için ölçümlerde set edilen tüm dozlar ve doz hızlarındaki elektrometre okumaları için düşük dozlarda ($\leq 5\text{MU}$) $\pm 2\%$ farklılık gösterirken, yüksek dozlarda (5U~500MU) bu farklılık $\pm 0.5\%$ altındadır.

TARTIŞMA

Mevcut sonuçlarla Elekta firmasının üretmiş olduğu Synergy Platform lineer hızlandırıcısının X-ışını MU doğruluğu yönünden AAPM Task Grup 142 ile uyumlu olduğu ve belirlenen referans doz hızında ve dozda yapılan enerji kalibrasyonlarına diğer tüm doz hızlarında ve dozlar için uygun dozimetrik kalibrasyonu sağladığı görüldü ve AAPM Task Grup 142 de belirtilen referans aralığına göre çok iyi performans sergiledi.

ANAHTAR KELİMELER

Radyoterapi, Lineer Hızlandırıcılar, Doz hızı, Doz doğruluğu.

GİRİŞ

Radyasyon onkolojisi bölümlerinde yer alan lineer hızlandırıcılar, sahip oldukları yüksek

enerjili iyonlaştırıcı X-ışınları kanser hücrelerinin gelişimlerini durdurmak amaçlı kanser tedavilerinde kullanmak için geliştirilen medikal cihazlardır. [1].

Uzman doktor tarafından tedavi planlama bilgisayarında hastanın bilgisayarlı tomografisi üzerinde üç boyutlu olarak çizilmiş hedefe, sağlık fiziği uzmanı tarafından farklı tedavi teknikleri kullanılarak planlama simülasyonları yapılır. Uzman doktor ve sağlık fiziği uzmanı ile planlama simülasyonları değerlendirilip, simülasyonlar arasından, toplam doz düşünülerek en uygun tedavi tekniğine ve bu tedavi tekniğine ait en uygun plana karar verilir. Karar verilen tedavi planı, belirlenen fraksiyon sayısında ve o fraksiyona ait doz da teknikerler eşliğinde lineer hızlandırıcıda hedef hacime uygulanır. Burada bahsedilen farklı tedavi tekniklerinin uygulanışında, lineer hızlandırıcı hastanın etrafında dönerek ve lineer hızlandırıcının sahip olduğu ışınlama alanını şekillendiren kolimatör yapısının sayesinde hedef hacime uygulanır. Aynı tedavi içerisinde lineer hızlandırıcılar bir çok farklı alan (segmentler) yaratarak, ve bu alanlara ait simülasyon bilgisayarının hesapladığı değişken dozlarla (MU) ve cihazın sahip olduğu farklı doz hızlarıyla (MU/dk) ışınlamayı tekniker eşliğinde tamamlar.

Sağlık fiziği uzmanı tarafından, periyodik olarak lineer hızlandırıcıların sahip olduğu 6MV, 15MV gibi foton enerjilerinin doğruluğu kontrol edilir ve gerekirse kalibre edilir. Kalibrasyon işlemi ölçüm için belirlenen referans dozda (100 MU) ve referans doz hızında (400MU/dk), TRS 398 protokollerinde belirtilen belirsizlikler, sıcaklık, basınç, iyon odası, polarite etkisi ve yük okuması yapan elektrometrelere ait kalibrasyon faktörü gibi düzeltmeler için hesaplanan bir çarpan dikkate alınarak tamamlanır. Radyasyon tedavisi alan başına daha küçük dozlar (MU) kullanılarak

uygulandığında, cihazın anlık olarak verebildiği değişken doz hızları (100MU/dk ile 600MU/dk) arasında gerçekleşir. Bu sebeple tedavi simülasyon bilgisayarlarında planlanan doz ile lineer hızlandırıcıların performansına bağlı olarak verdiği radyasyon dozu arasında farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu farklılık kümülatifte, cihazın hastaya planlandığından daha az ya da daha çok doz verilmesine sebep olacağından, istenmeyen bir durumdur. Örneğin hastaya planlanandan az doz verilmesi tedavinin etkinliğini azaltacaktır. Cihazın verdiği doz, planlanandan daha yüksek olduğunda, tedavinin istenmeyen yan etkilerini (ödem ve cilt yan etkileri gibi) arttıracak ve hastanın konforunu düşürecektir. Bu nedenle cihazın hastaya verdiği dozun planlanan doza yüksek hassasiyetle uyması hayati önem taşımaktadır.

Bu çalışmada lineer hızlandırıcıların sahip olduğu farklı doz hızlarındaki ışınlamaların referans doz hızına olan korelasyonu incelenerek tedavi kalitesine etkisi ve küçük dozlarda (MU'larda) verilen birçok alanda (segmentte), kümülatifte cihazın doz doğruluğuna bakılarak tedavi kalitesine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ YÖNTEMLER

Bu çalışmada klinikte yer alan Elekta marka Synergy Platform cihazını doz doğruluğu ve referans doz hızının diğer doz hızlarındaki ölçüm parametreleri kıyaslanmak için kullanıldı. Dozimetrik ölçümler yapılmadan önce PTW MP3 marka su fantomu, PTW firmasına ait su fantomu için tasarlanmış iyon odaları (referans ve alan detektörleri) uygunluk kontrolleri tamamlanmak üzere tedavi odasında protokollere uygun olarak konumlandırıldı. Üretici firmanın cihaz kabul testlerinde deklare ettiği ve fizik mühendisleri odası tarafından uluslararası standartlarda

olduğunu kabul ettiği flatness (düzgünlük) ve Symmetry (simetri) değerlerinin bu verilere göre uygunluğu kontrol edildi.

Flatness (düzgünlük), alan genişliğinin %80'ni üzerinde merkez ekseninde, dozdaki maksimum ve minimum değerler üzerinde;

$$F = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{max} + D_{min}}$$

Formülü ile bulunur. Standart lineer hızlandırıcılar için flatness, 10cm derinlikte SSD 100cm'de (düzleştirici varsa) açılacak maksimum alan boyutunda (genellikle 40x40cm²) ölçüldüğünde %3'ten az olmalıdır[11].

Symmetry (simetri) değeri ise, merkezden eşit uzaklıkta iki ayrı doz profil alanının büyüklüklerinin karşılaştırılmasıdır. Değerlendirme açısından en hassas derinlik olan dmax derinliğinde ölçüm alınmalıdır. Ölçüm alındıktan sonra aşağıdaki formül kullanılarak simetri değeri bulunur[11].

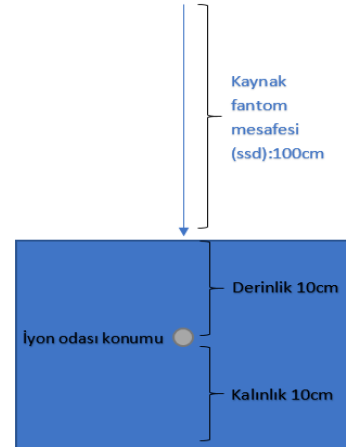
$$S = \frac{Alan_{sol} - Alan_{sağ}}{Alan_{sol} + Alan_{sağ}}$$

Standart lineer hızlandırıcılarda simetri değeri 2%'nin altında olmalıdır. Sahip olunan tüm X-enerjilerinde (6MV ve 15MV) kontrol edildi ve fizik mühendisleri tarafından uygun bulunan flatness (düzgünlük) ~1,5% ve Symetry (simetri) ~1% değerlerinin belirlenen parametreler altında olduğu gözlemlendi.

Su fantomu ölçüm düzeneği varken PTW firmasına ait su fantomu için tasarlanmış iyon odaları (referans ve alan detektörleri) yerine su dayanıklılığı olan PTW TM30013 Model Farmer Tipi İyon odası merkezlendi ve referans değerlerde ölçüm almak üzere 10cm derinliğe konumlandırıldı ve ardından TRS398 protokollerinde yer alan belirsizlikler, sıcaklık, basınç, iyon odası, polarite etkisi ve yük okuması yapan elektrometrelere ait kalibrasyon faktörü gibi

düzeltilmeler dahil edilerek cihazın PTW T10021 Model Unidos Webline elektrometresi ile sahip olduğu 6MV ve 15MV için 100MU = 1Gy kalibrasyonu yapıldı.

Bu kalibrasyon işleminden sonra su fantomu düzeneği yerine PTW marka RW-3 katı su fantomu tedavi masası üzerine yerleştirilerek, okuma için farklı doz hızlarında ve dozlarda yüksek hassasiyetle çalışan PTW TM30013 Model Farmer Tipi İyon odası, kaynak fantom yüzeyine olan mesafesi 100cm ve iyon odası yüzölçümü 10cm derinlikte ve arka saçılım etkisini sıfıra yakın tutabilmek adına 10cm kalınlığında katı su fantomu yerleştirildi(Şekil1).



Şekil 1 :RW3 katı su fantomu ve iyon odası ölçüm düzeneği.

Su fantomu ölçüm düzeneğinde 6MV ve 15MV enerjilerinin 400MU/dk da 100MU ışınlamalarında 100MU = 1Gy kalibrasyonu için alınan okuma değerleri , katı su fantomu ölçüm düzeneğinde tekrarlanarak su fantomundan katı su fantomunu değerleyen dönüşüm faktörü hesaplandı. Dönüşüm faktörü 6MV x-ışını için 1.010, 15MV x-ışını için 1.0153 olarak hesaplandı ve faktör düzeltme katsayısı olarak dozimetrik ölçümlerin tamamına uygulandı.

Ölçümler TRS398 no'lu suda absorblanan dozun hesaplanması için protokolün vermiş olduğu belirsizlikler hesaba dahil edilerek

değerlendirildi ve aşağıdaki formül kullanılarak dozimetrik ölçüm yapıldı.

$$D_{\omega,Q}(P_{ref}) = M_Q N_{D,W} k_{Q,Q_0}$$

Burada sırasıyla M_Q düzeltilmiş Q kalitesinde elektrometreden alınan dozimetre okuması, $N_{D,W}$ referans ışın kalitesi Q_0 'da dozimetre için suda soğurulan doz cinsinden kalibrasyon faktörü, k_{Q,Q_0}

Buradaki ilk değişken olan dozlar sırasıyla 2MU, 3 MU,4MU, 5MU, 6MU, 7MU, 9MU, 11MU, 13MU, 15MU, 25MU, 40MU, 60MU, 75MU, 100MU, 300MU ve 500MU'dur.

Buradaki ikinci değişken olan doz hızları sırasıyla 100MU/dk, 200MU/dk, 300MU/dk, 400MU/dk, 500MU/dk ve 600MU/dk' dır.

Buradaki üçüncü değişken alan boyutlarıdır ve belirlenen alan boyutları 4x4cm², 5x5cm²,7x7cm², 10x10cm², 15x15cm², 20x20cm², 30x30cm² dir.

6MV ve 15 MV için 10cmx10cm alan boyutlarında ssd:100 cm ve 10 cm derinlikte yerleştirilen iyon odası tüm doz hızlarında ve belirlenen tüm dozlarda alınan dozimetrik veriler 400MU/dk doz hızı ve 100 MU ya göre normalize edilip yüzdelik farklılıklar (%Bias sapma değerleri) hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

6MV ve 15 MV X-ışınları için belirlenen tüm değişkenlerde alınan dozimetrik okumalardan sonra yapılan normalizasyon ile yüzde değişim oranları elde edilen ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluklarının incelenmesinde istatistiksel analizler SPSS V20. kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli verilerde ortalama ve standart

iyonizasyon odasının kalibre etmek için kullanılan ışın Q_0 'daki gerçek kullanıcı ışın kalitesi Q'daki tepkisi arasında olan farkı düzeltmek için faktör.

sapma(SS) kullanıldı. Gruplar arasında varyans analizleri için p<0.05 anlamlılık düzeyinde Kruskal-Wallis testi uygulandı. Yüzdelik bias sapma düzeylerinin 2MU'dan 600MU'ya kadar olan farklı MU düzeyleri ile olan ilişkisi lineer regresyon analizi ile değerlendirildi.

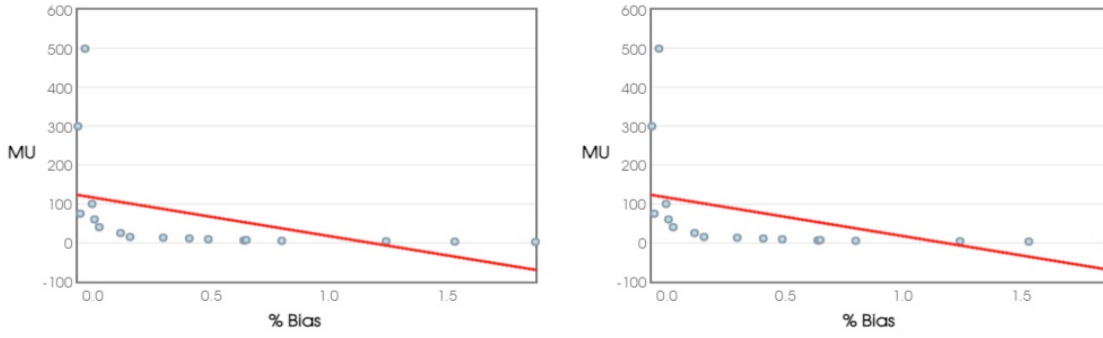
ETİK ONAY

Bu araştırma İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.06.2022 tarihli 2022/84 karar no'lu onayını almıştır.

BULGULAR

6 MV enerji ile yapılan ölçümlerde 5 MU'dan düşük dozlarda %Bias sapma değerleri ortalaması 0,25 (Standart sapma=0,58; en yüksek % sapma değeri:2,14), 5 MU ve 5 MU'dan yüksek dozlarda %Bias sapma değerleri ortalaması -0,07 (Standart sapma=0,37; en yüksek % sapma değeri:0,83) olarak bulundu.

Referans kalibrasyon dozu olan 10x10 cm² alan, 400 MU/dk hızda 100 MU doz uygulaması için aynı hız ve alanda elde edilen %Bias değerlerinin dozimetrik lineer regresyonu ile tüm alanlar ve tüm doz hızlarını kapsayan lineer regresyon analizi sonuçları uyumlu ve benzer bulundu.



Şekil 2 : 6MV Enerji, 10x10 cm² Alan, 400MU/dk Doz Hızında MU ve %Bias Lineer Regresyon Analizi

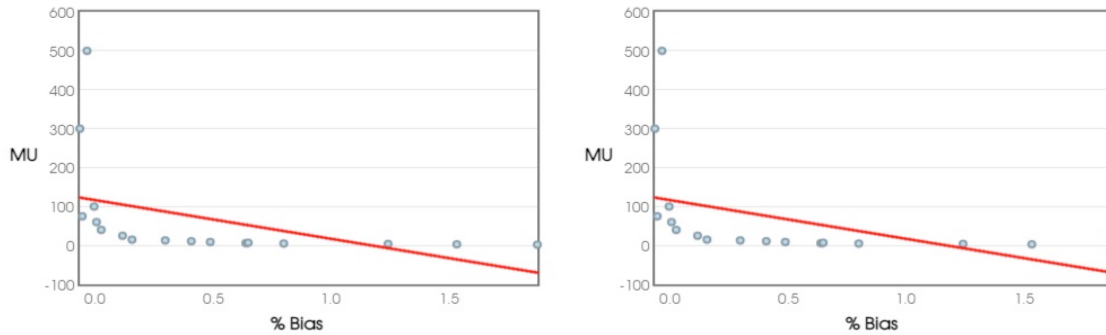
Şekil 3 : 6MV Enerji, 10x10cm² Alan, Tüm Doz Hızlarında MU ve %Bias Lineer Regresyon Analizi

Kalibrasyon yapılan doz alanı ve doz hızı için farklı dozlarda görülen %Bias değerleri doz ile zayıf negatif korelasyon gösterdi ($r=-0.4427$, $r^2=0.196$). Doz arttıkça %Bias değeri azalma eğilimindedir.

Tüm doz hızlarında, 10x10 cm² alan için elde edilen %Bias değerleri doz ile zayıf negatif korelasyon gösterdi ($r=-0.4288$,

Doz hızı ve alan faktörünün bu korelasyon ilişkisine etkisini belirlemek için tüm doz hızlarında aynı alanda ve ayrıca tüm alanlarda aynı doz hızında lineer regresyon analizi sonuçları değerlendirildi.

$r^2=0.1839$). Doz hızı değişimi mevcut korelasyon ilişkisini anlamlı düzeyde etkiledi ($p=0,96$).



Şekil 4 : 6MV Enerji Tüm Alan ve Tüm Doz Hızlarında MU ve %Bias Lineer Regresyon Analizi

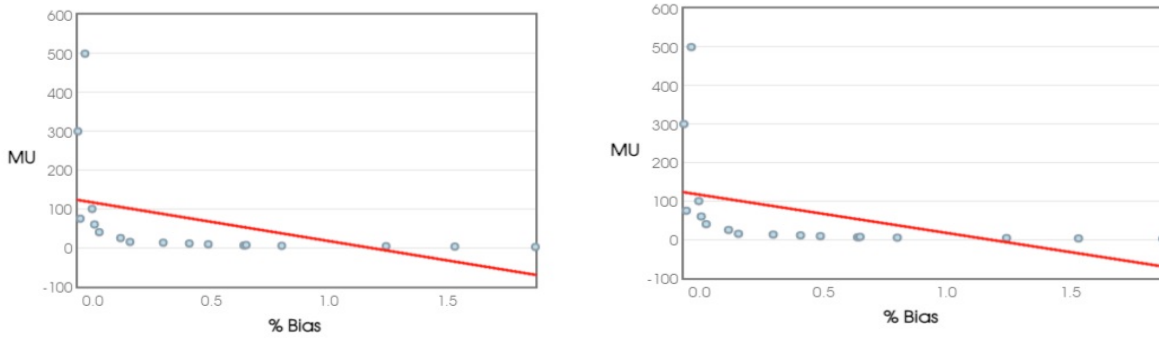
Şekil 5 : 15MV Enerji, 10x10cm² Alan, 400MU/dk Doz Hızında MU ve %Bias Lineer Regresyon Analizi

6 MV enerji ile tüm doz hızları ve tüm alanlarda elde edilen %bias değerlerinin de doz ile zayıf korelasyon ilişkisi ($r=-0.4243$, $r^2=0.1716$) mevcut korelasyonu anlamlı düzeyde etkilemedi ($p=0,92$). 15 MV enerji ile yapılan ölçümlerde 5 MU'dan düşük dozlarda %Bias sapma değerleri ortalaması 1,59 (Standart sapma=0,32), 5 MU ve 5

MU'dan yüksek dozlarda %Bias sapma değerleri ortalaması 0,21 (Standart sapma=0,33) olarak bulunmuştur.

15 MV ile yapılan ölçümlerde de 6 MV için yapılan ölçümlerde olduğu gibi doz (MU) ve %bias değerleri arasında zayıf negatif yönlü korelasyon ($r=-0,443$, $r^2=0,1962$) bulundu.

(d)



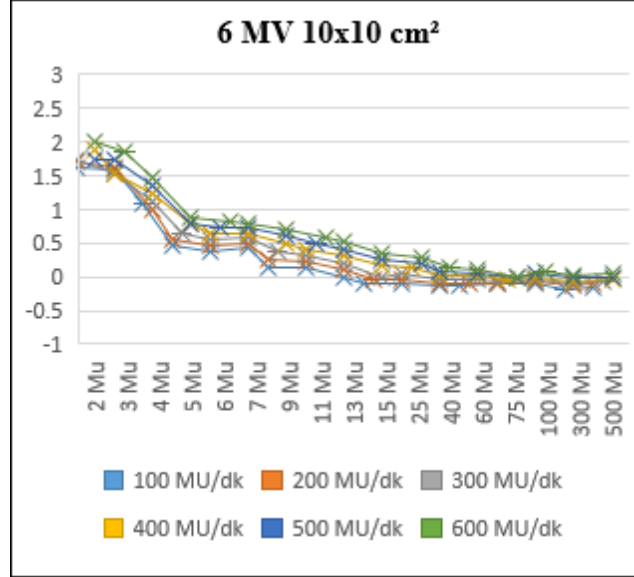
Şekil 6 :15MV Enerji, 10x10cm² Alan, Tüm Doz Hızlarında MU ve %Bias Lineer Regresyon Analizi 15MV, tüm doz hızlarında zayıf negatif korelasyon ($r=-0.429$, $r^2=0.184$) korundu ($p=0,96$).

Şekil 7 :15MV Enerji Tüm Alan ve Tüm Doz Hızlarında MU ve %Bias Lineer Regresyon Analizi

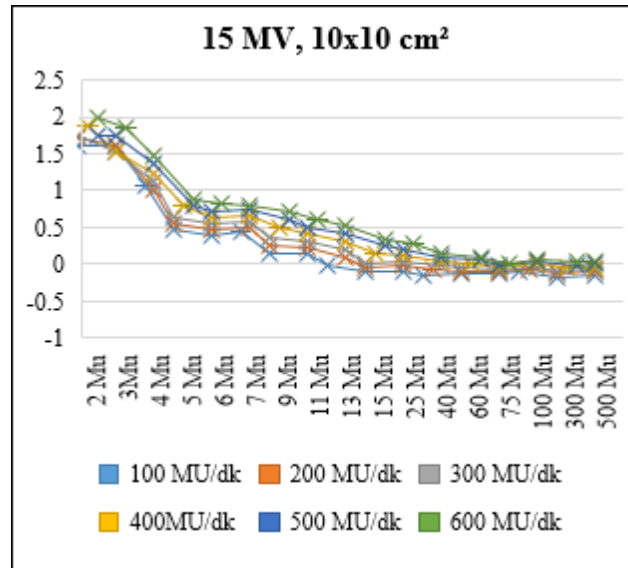
Tüm alan ve tüm doz hızlarında 15 MV ölçüm ile elde edilen %bias sapma değerleri de benzer zayıf negatif korelasyon ilişkisi göstermedi ($r=-0,4105$, $r^2=0,1685$). 15 MV referans doz için elde edilen sonuçlarla anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,90$).

6 MV ve 15 MV ile gerçekleştirilen ölçümlerden elde edilen verilerin kalibrasyon

sonrası hesaplanan %bias değerlerinin 2 MU'dan 500 MU'ya kadar artan dozlarla ilişkileri Şekil 8. ve Şekil 9.'da gösterildi. 5 MU'dan düşük dozlarda, tüm doz hızlarında ve alan boyutlarında en yüksek sapmanın ~%2 olduğu, 5 MU'dan yüksek dozlarda sapmanın ~%0.5 altında (ortalama: %0,21, SD: 0,33) olduğu görüldü.



Şekil 8: 6MV, 10x10 cm² Alan Ölçümden Elde Edilen % Bias Sapma Değerleri



Şekil 9: 15MV 10x10 cm² Alan Ölçümden Elde Edilen % Bias Sapma Değerleri

Dozlara (MU) göre gruplandırılan % Bias sapma değerlerinin gruplar arası varyans analizleri her alan ve her doz hızında ayrı

ayrı olmak üzere Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile test edildi. 6 MV (H =85,06 DF =16 p =0) ve 15 MV (H =82,13 DF =16 p =0)

ile yapılan ölçümlerin her ikisi için de geçerli olmak üzere 5 MU'dan düşük dozlarda sapma değerlerinin 5 MU'dan yüksek dozlara kıyasla yüksek olmasından kaynaklı gruplar arası varyans farklılığı tespit edildi.

SONUÇ

Radyoterapide yüksek foton enerjileri özellikle derin yerleşkeli tümörlerin tedavisinde etkili bir tedavi seçeneğidir. Belirli bir tedavi protokolü için belirlenen hedef dozdan daha fazla veya daha az dozun hastaya uygulanması tedavi etkinliğinde azalma veya yan etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle lineer hızlandırıcıların düzenli kalibrasyonu radyasyon onkolojisi alanında kritik öneme sahiptir.

Bu çalışmada onkolojik radyoterapide en çok kullanılan ışın enerjileri için lineer hızlandırıcının 400 MU/dk doz hızında 10x10 cm² alanda 100 MU doz 1Gy ölçüm dozu sağlayacak şekilde referans dozda dozimetrik kalibrasyon uygulandı.

AAPM TASK GRUP 142 raporu, 5 MU'dan düşük dozlarda %±5, 5 MU'dan yüksek dozlarda %±2 sapmanın tolerans edilebileceğini bildirmektedir.

Bu çalışmada hem 6MV hem de 15MV'lik ölçümlerden tolere edilen sapma değerleri 5MU'dan düşük dozlarda %2'nin, 5MU'dan yüksek dozlarda %1'in altında olup referans raporda bildirilen tolerans sınırlarından daha düşük sınırlardadır.

400 MU/dk hızda, 10x10 cm² alan ve 100 MU'da gerçekleştirilen dozimetrik kalibrasyon sonuçları tüm ölçüm alanı ve doz hızlarında düşük sapma değerleri ile kalite verimliliği açısından uygundur. Bu kalibrasyon yöntemi Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcısında başarılı sonuçlandı.

Aynı kalibrasyon yönteminin diğer lineer hızlandırıcı modellerinde de uygulandığı çalışmalar ile yöntem doğrulama sağlanabilir ve tüm lineer hızlandırıcılar için kalite

verimliliğini sağlayan bir rehber uygulama geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. *Breast Cancer Innovations in Research and Management* Umberto Veronesi Aron Goldhirsch Paolo Veronesi Oreste Davide Gentilin iMaria Cristina Leonardi DOI : 10.1007/978-3-319-48848-6 ISBN : 978-3-319-48846-2

2. Chui CS, Hong L ve McCormick B. [2005]. *Intensity-Modulated Radiotherapy Technique For Three-Field Breast Treatment Departments Of Medical Physics And Radiation Oncology. International Journal of Radiation Oncology. Biology Physics, 62 [4]: 1217 – 1223.*

3. Dale, Roger, "Dose-rate effects in targeted radiotherapy", Dale RG Dose-rate effects in targeted radiotherapy. (Review) (46 refs). *Phys Med Biol* 41: 1871-1884, November 1996. *Physics in Medicine and Biology* 41(10):1871-84 DOI:10.1088/0031-9155/41/10/001

4. Cheng B Saw at all., " Dose linearity and uniformity of a lineer accelator designed for implementation of multileaf collimation system-based intesity modulated radiaton therapy", *Med Phys, 2003 Aug;30(8): 2253-6, doi: 10.1118/1.1592640.*

5. Christopher F Njeh, Howard W Salmon, Claire Schiller, *The Impact of Dose Rate on the Accuracy of Step-and-Shoot Intensitymodulated Radiation Therapy Quality Assurance Using Varian 2300CD, J Med Phys Oct-Dec 2017;42(4):206-212. doi: 10.4103/jmp.JMP_18_17.*

6. Jangda AQ, Hussein S. *Validating dose rate calibration of radiotherapy photon beams through IAEA/WHO postal audit dosimetry service. J Pak Med Assoc. 2012 May;62(5):490-3. PMID: 22755316.*

7. Das IJ, Kase KR, Tello VM. *Dosimetric accuracy at low monitor unit settings. Br J Radiol. 1991 Sep;64(765):808-11. doi:*

0.1259/0007-1285-64-765-808.
1913044.

8.Sousa, R. V.. "Dose Rate Influence on Deep Dose Deposition Using a 6 MV X-Ray Beam From a Linear Accelerator Accelerator." *Brazilian Journal of Physics* (2009): n. pag.

9. World Health Organization, 2018, *Cancer*, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cancer>, [7 Haziran 2019]

PMID: **10.**TECHNICAL REPORTS SERIES No. 277 *Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams: An adaptation of the IAEA International Codes of Practice*

11.Technical Reports Series No. 398 *Absorbed Dose Determination In External Beam Radiotherapy An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water*

12.Khan, F.M. 2003. *The Physics of Radiation Therapy*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins