

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROSTAT KANSERİNDE UYGULANAN
STATİK YART TEKNİKLERİ İÇİN
ECLIPSE TEDAVİ PLANLAMA SİSTEMİNDE
FİZİKSEL VE BİYOLOJİK PLAN
OPTİMİZASYON ALGORİTMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

YASEMİN KUNDAKÇI

**MEDİKAL FİZİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ
İZMİR-2016**

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2014970072

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROSTAT KANSERİNDE UYGULANAN
STATİK YART TEKNİKLERİ İÇİN
ECLIPSE TEDAVİ PLANLAMA SİSTEMİNDE
FİZİKSEL VE BİYOLOJİK PLAN
OPTİMİZASYON ALGORİTMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**MEDİKAL FİZİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

YASEMİN KUNDAKÇI

DANIŞMANLAR

Prof. Dr. Fadime AKMAN

Doç. Dr. Özlem KARADENİZ

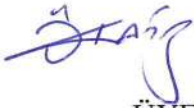
TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2014970072

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı, Medikal Fizik Yüksek Lisans Programı öğrencisi Yasemin KUNDAKÇI ‘PROSTAT KANSERİNDE UYGULANAN STATİK YART TEKNİKLERİ İÇİN ECLIPSE TEDAVİ PLANLAMA SİSTEMİNDE FİZİKSEL VE BİYOLOJİK PLAN OPTİMİZASYON ALGORİTMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI’ konulu Yüksek Lisans tezini 15/11/2016 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

BAŞKAN

Prof. Dr. Fadime AKMAN

(DEÜ TIP FAKÜLTESİ)



ÜYE

Doç. Dr. Özlem KARADENİZ

(DEÜ FEN FAKÜLTESİ)



ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül YURT

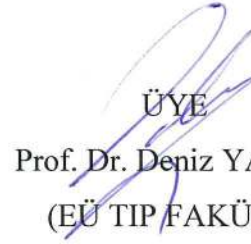
(DEÜ SAĞLIK HİZMETLERİ MYO)



ÜYE

Prof. Dr. Ayşe-Nur DEMİRAL

(DEÜ TIP FAKÜLTESİ)



ÜYE

Prof. Dr. Deniz YALMAN

(EÜ TIP FAKÜLTESİ)

YEDEK ÜYE

Doç. Dr. Türkan ERTAY

(DEÜ TIP FAKÜLTESİ)

YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Serra KAMER

(EÜ TIP FAKÜLTESİ)

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
ABSTARCT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Radyoterapi.....	8
2.1.1. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)	9
2.2.Tedavi Planlama Sisteminde Optimizasyon	13
2.2.1. Fiziksel Optimizasyon.....	14
2.2.2. Biyolojik Optimizasyon	16
2.2.2.1.Tümör Kontrol Olasılığı (TCP).....	17
2.2.2.2.Normal Doku Komplikasyon Olasılığı (NTCP)	18
2.2.2.3.Eşdeğer Uniform Doz (EUD).	19
2.3. Prostat Kanseri Tedavisi ve Radyoterapinin Yeri	20
2.3.1. Prostat Anatomisi	20
2.3.2. Prostat Kanseri	21
2.3.3. Prostat Kanseri Tedavisinde Radyoterapi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Araştırmanın Tipi	23
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	23
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/ Çalışma Grupları	23
3.4. Çalışma Materyali	23
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	24
3.6. Araştırmanın Veri Toplama Araçları.....	24

3.6.1. Lineer Hızlandırıcı	24
3.6.2. Bilgisayarlı Tomografi-Simülatör	25
3.6.3. <i>Eclipse</i> Tedavi Planlama Sistemi (TPS)	25
3.6.4. Planlama	26
3.6.4.1. Fiziksel Optimizasyon	27
3.6.4.2. Biyolojik Optimizasyon.....	28
3.6.5. Veri Kayıt Formu.....	30
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi.....	31
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	31
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	32
3.10. Etik Kurul Onayı	32
4. BULGULAR	33
4.1. PTV78.....	33
4.2. Mesane.....	35
4.3. Rektum	37
4.4. Sağ Femur.....	39
4.5. Sol Femur	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47
EK-1: ÖZGEÇMİŞ.....	52
EK-2: ETİK KURUL ONAYI.....	55

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 PTV78 için veri kayıt formu örneği	30
Tablo 2 Normal dokular için veri kayıt formu.....	30
Tablo 3 PTV78 için DVTP, BORT ve TCP/NTCP plan verilerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4 Tümör kontrol olasılıkları ve Konformite indeksinin korelasyon analizi ile ilişkilendirilmesi	34
Tablo 5 Mesane için DVTP, BORT ve TCP/NTCP plan verilerinin karşılaştırılması	35
Tablo 6 Mesane komplikasyon olasılıklarının V_{30} , V_{50} , V_{65} ve V_{75} verileri ile korelasyon analizi sonucu ilişkilendirilmesi	36
Tablo 7 Rektum için DVTP, BORT ve TCP/NTCP plan verilerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 8 Rektum komplikasyon olasılıklarının V_{30} , V_{50} , V_{65} , V_{75} verileri ile korelasyon analizi sonucu ilişkilendirilmesi.....	38
Tablo 9 Sağ femur başı için DVTP, BORT ve TCP/NTCP plan verilerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 10 Sol femur başı için DVTP, BORT ve TCP/NTCP plan verilerinin karşılaştırılması	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Yoğunluk ayarlı radyoterapide ışın yoğunluğunun gösterimi	9
Şekil 2 Üç boyutlu konformal RT ve Yoğunluk ayarlı RT	10
Şekil 3 MLC'nin radyasyon alanını şekillendirmesi	11
Şekil 4 Tek boyutlu yoğunluk modülasyonunun oluşturulması.....	12
Şekil 5 Yoğunluk ayarlı profili oluşturmak için dinamik MLC'lerin gösterimi	13
Şekil 6 Prostatın koronal ve sagittal düzlemi	21
Şekil 7 Lineer Hızlandırıcı	24
Şekil 8 Bilgisayarlı Tomografi-Simülatör	25
Şekil 9 Aksiyel kesit görüntüsünde YART alanlarının konfigürasyonu	26
Şekil 10 Fiziksel Optimizasyon sonucu elde edilen DVTP Tedavi Planı.....	27
Şekil 11 Biyolojik Optimizasyon sonucu elde edilen TCP/NTCP Tedavi Planı.....	28
Şekil 12 Biyolojik Optimizasyon sonucu elde edilen BORT Tedavi Planı.....	29

KISALTMALAR

RT	:Radyoterapi
3D-CRT	:3-Boyutlu Konformal Radyoterapi
YART/IMRT	:Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi/Intensity Modulated Radiotherapy
VMAT	:Volume Modulated Arc Therapy (Volüm Ayarlı Ark Terapi)
MV	:Mega Volt
TPS	:Tedavi Planlama Sistemi
AAA	:Analytical Anisotropic Algorithm
LINAC	:Lineer Hızlandırıcı (Linear Accelerator)
BT/CT	:Bilgisayarlı Tomografi/Computed Tomography
ICRU	:International Commission on Radition Units & Measurements
GTV	:Görüntülenen Tümör Volümü (Gross Tumor Volume)
CTV	:Klinik Hedef Volüm (Clinical Target Volume)
PTV	:Planlanan Hedef Volüm (Planning Target Volume)
MLC	:Çok Yapraklı Kolimatör (Multi Leaf Collimator)
Gy	:Gray
DVH	:Doz-Volüm Histogramı
HI	:Homojenite İndeksi (Homogeneity Index)
CI	:Konformite İndeksi (Conformity index)
OAR	:Riskli Organ (Organ At Risk)
DV	:Doz Hacim (Dose-Volume)
DVTP	:Doz Hacim Tabanlı Yaklaşım (Dose/Dose Volume based Approach)
BBTP	:Biyolojik Tabanlı Yaklaşım (Biological Related Approach)
BORT	:Biyolojik Temelli Optimizasyon (Biologically-based Optimization)
TCP	:Tümör Kontrol Olasılığı (Tumor Control Probability)
NTCP	:Normal Doku Komplikasyon Olasılığı (Normal Tissue Complication Probability)
EUD	:Eşdeğer Uniform Doz (Equivalent Uniform Dose)
gEUD	:Genelleştirilmiş Eşdeğer Uniform Doz
LQ	:Lineer Kuadratik Model
SF	:Sağ Kalan Fraksiyon (Surviving Fraction)

QUANTEC :Klinikte Normal Dokuların Nicel Analizleri (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic)

D_{maks} :Maksimum Doz

D_{min} :Minimum Doz

D_{%x} :% x Hacmin Aldığı Doz

V_x :x Gy Alan Yüzde Hacim

V_{%x} :Reçete Edilen Dozun %x'ini Alan Hacim

FFF :Flattening Filter Free (Düzleştirici Filtresiz)



TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Medikal Fizik Anabilim Dalı'nın kurulmasında, geliştirilmesinde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca yüksek lisans öğrenimim boyunca katkılarından dolayı DEÜ Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ailesine çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimimde hem mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe bizlerle paylaşan, ilgisiyle her adımda bana destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fadime AKMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim ve tez çalışmam sırasında bana destek ve yardımları için başta ikinci tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Özlem KARADENİZ'e ve çalışmamın klinik kısmında gösterdiği ilgi ve yardımlar için Uzm. Fiz. Doğukan AKÇAY'a çok teşekkür ederim.

Akademik deneyimlerini benimle paylaşıp tezimde elinden gelen yardımları sağlayan Sayın Doç. Dr. Asghar MESHABI' ye çok teşekkür ederim.

Mesleki bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, medikal fizik alanındaki eğitimimde büyük katkıları olan sayın hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ayşegül YURT'a, Prof. Dr. Ayşe Nur DEMİRAL 'a ve Öğr. Gör. Zafer KARAGÜLER'e en içten teşekkürlerimi ederim.

Çalışmam boyunca bana destek ve yardımcı olan, varlığıyla her zaman yanımda olduğunu hissettiğim sevgili arkadaşım İsmail Volkan TEKCAN'a çok teşekkür ederim.

Destekleri ve güvenleri ile her zaman yanımda olan çok sevdiğim aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Yasemin Kundakçı

Ekim,2016

ÖZET

PROSTAT KANSERİNDE UYGULANAN STATİK YART TEKNİKLERİ İÇİN *ECLIPSE* TEDAVİ PLANLAMA SİSTEMİNDE FİZİKSEL VE BİYOLOJİK PLAN OPTİMİZASYON ALGORİTMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Yasemin KUNDAKÇI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Medikal Fizik Anabilim Dalı, Narlıdere-İZMİR

yaseminkundakc@gmail.com

Amaç: Erken evre prostat kanseri hastalarda *Eclipse* Tedavi Planlama Sisteminde bulunan biyolojik optimizasyon algoritmasını kullanarak elde edilen sonuçları geleneksel doz/doz-hacim tabanlı yaklaşımla (DVTP) karşılaştırmak ve geliştirmekte olan bu yöntemin uygulanabilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan *Eclipse* Tedavi Planlama Sistemi arşivinden 20 erken evre prostat kanseri hastasının BT görüntüleri alınmıştır. Tüm hastaların BT görüntüleri üzerinden oluşturulan YART planları fiziksel ve biyolojik optimizasyon algoritmaları kullanılarak optimize edilmiştir. Fiziksel optimizasyon yaklaşımında, belirlenen hedef ve riskli organlar için fiziksel doz ve hacim kriterlerine göre DVTP planları hazırlanmıştır. Biyolojik optimizasyon yaklaşımında, BORT planları ve tümör kontrol olasılığına ve normal doku komplikasyon olasılığına bağlı TCP/NTCP planları hesaplanmıştır. Üç farklı plan için elde edilen sonuçlar PTV78, rektum, mesane ve femur başları açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler SPSS v20 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: CI değeri, DVTP, BORT ve TCP/NTCP planları için sırasıyla $0,95(\pm 0,09)$, $0,90(\pm 0,31)$, $0,58(\pm 0,36)$, HI değeri ise $0,03(\pm 0,01)$, $0,05(\pm 0,02)$, $0,26(\pm 0,07)$ olarak hesaplanmıştır. Maksimum doz değeri, $103,47(\pm 0,92)$, $104,40(\pm 1,30)$, $111,06(\pm 7,81)$ olarak bulunmuştur. BORT planlarında rektum ve mesane için V_{30} , V_{50} , V_{65} ve V_{75} parametrelerinin DVTP planlarına göre ortalama %10 daha düşük değerlerde olduğu görülmüştür. Ayrıca,

TCP/NTCP planlarında elde edilen rektum ve mesane komplikasyon olasılıklarının diğer planlara göre ortalama %90 daha düşük olduğu hesaplanmıştır.

Sonuç: TCP/NTCP planlarında hedef doz homojenitesi ve konformitesi azalırken, bu planların düşük NTCP değerleri ile normal dokuları daha iyi koruduğu bulunmuştur. Maksimum doz değeri DVTP ve BORT planları açısından değerlendirilmiştir ve bu değerlerin ICRU 83 numaralı rapor ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. BORT ve DVTP planları için sonuçların değerlendirilmesiyle, hedef kapsamı, hedef konformitesi arasında anlamlı bir fark olmasa da BORT planlarında sağlıklı dokular daha iyi korunmuştur. Sonuç olarak, erken evre prostat kanseri hastaları için biyolojik tabanlı optimizasyon normal dokular açısından doz/doz-hacim tabanlı yaklaşıma göre bir alternatif olabilir.

Anahtar Sözcükler: Prostat kanseri, YART, Fiziksel Optimizasyon, Biyolojik Optimizasyon

ABSTRACT

THE COMPARISON OF PHYSICAL AND BIOLOGICAL PLAN OPTIMIZATION ALGORITHMS OF *ECLIPSE* TREATMENT PLANNING SYSTEM FOR STATIC IMRT TREATMENTS OF EARLY STAGE PROSTATE CANCERS

Yasemin KUNDAKÇI

Dokuz Eylul University The Institute of Health Sciences

Department of Medical Physics, Narlıdere-İZMİR

yaseminkundakc@gmail.com

Purpose: Compare the results which were obtained using biological optimization algorithm with conventional dose/dose-volume based approach (DVTP) in the *Eclipse* Treatment Planning System and to assess the feasibility of this developing method for the patients who were in early stage prostate cancers.

Material and Methods: CT images of 20 early stage prostate cancer patients were taken from the archive of the *Eclipse* Treatment Planning System in the department of Radiation Oncology of Dokuz Eylul University. IMRT plans which were acquired on the CT images were optimized using physical and biological optimization algorithms. In the physical optimization approach, DVTP plans were prepared in accordance with the physical dose and volume criteria for the determined target and organs at risk. In the biological optimization approach, BORT plans and TCP/NTCP plans which depend on the tumor control probability and normal tissue complication probability were calculated. Thus three different treatment plans were acquired according to those optimization models. And, the results of those plans were compared for the PTV78, rectum, bladder and femoral heads. The data was analyzed on the SPSS v20 statistic program.

Results: The values of CI and HI were calculated and found as $0,95(\pm 0,09)$, $0,90(\pm 0,31)$, $0,58(\pm 0,36)$ and $0,03(\pm 0,01)$, $0,05(\pm 0,02)$, $0,26(\pm 0,07)$ for the DVTP, BORT, TCP/NTCP plans. The values of maximum dose were found as $103,47(\pm 0,92)$, $104,40(\pm 1,30)$, $111,06(\pm 7,81)$ for the DVTP, BORT, TCP/NTCP plans. In the BORT plans, it was seen that V_{30} , V_{50} , V_{65} and V_{75} parameters had 10% lower values compared with DVTP plans for the

bladder and rectum. Also, in the TCP/NTCP plans, calculated rectum and bladder complication probabilities were 90% lower than the other plans, averagely.

Conclusions: The target dose homogeneity and conformity in the TCP/NTCP plans were decreased, the TCP/NTCP plans were improved sparing of normal tissues with lower NTCP values. In the DVTP and BORT plans were evaluated in terms of the maximum dose, and it was seen that these values are within the acceptable limits compared with ICRU83 report. The evaluation of all results shows there are no meaning differences among target coverage, target conformity BORT and DVTP approaches, but in the BORT plans were provided better sparing of normal tissues. Consequently, Biologically-based Optimization could be an alternative to the dose/dose-volume approach in terms of critical structures to early stage prostate cases.

Keywords: Prostate Cancer, IMRT, Physical Optimization, Biological Optimization

1. GİRİŞ VE AMAC

Radyoterapi, küratif veya palyatif amaçla malign hücreleri kontrol etmek için iyonize radyasyonu kullanan kanser tedavisinin bir türüdür. Radyoterapide tedavi planlamanın amacı hedef hacimde maksimum tümör kontrolü sağlarken çevre normal dokulara en az dozu vermek böylece en az normal doku hasarı oluşturmaktır [1].

Radyoterapi, prostat kanseri tedavisinde önemli bir role sahiptir. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART; IMRT) ve volümetrik ayarlı ark terapi (VMAT) bu amaç için başvurulanan modern radyoterapi teknikleridir [1]. Radyoterapide farklı tedavi planlama teknikleri kullanılır. Bunlar; 2 boyutlu ve 3 boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) için ileri planlama tekniği (*forward planning*), YART ve VMAT için ise tersten planlama tekniğidir (*inverse planning*) [2].

Forward (ileri) planlamada ilk olarak tedavi *setup*'ı tanımlanır [2]. Geleneksel olarak tedavi *setup*'ı için kullanılacak enerji, alan sayısı ve yönü, her alanın şekli, alanların göreceli ağırlıkları, hedefe eklenecek sınırlar, *wedgeler* veya kompensatörler gibi aksesuarlar tanımlanır [1]. Bu tanımlamalar yapıldıktan sonra bilgisayar üç boyutlu doz dağılımını hesaplar. Doz dağılımı incelendikten sonra hedef doz kapsamını geliştirmek ve/veya riskli organ (*Organ At Risk*; OAR) dozunu azaltmak için başlangıçtaki ışın geometrisinde değişiklikler yapılabilir. Gerekli değişikliklerden sonra bilgisayar doz hesaplamaya devam eder. Optimum tedavi planına ulaşıncaya kadar bu ileri planlama prosedürü manuel olarak tekrarlanır [1, 3]. Sonuç olarak, ışın parametreleri önceden belirlenir ve doz dağılımları bu parametrelere göre hesaplanır. İleri planlama tekniği, eksternal tedavilerin çoğunda kullanılır, fakat tümörün şeklinin basit olduğu veya tümörün herhangi bir kritik organa yakın olmadığı durumlarda bu tekniği kullanmak daha uygundur [2].

Yoğunluk ayarlı radyoterapide uygulanan tersten planlama tekniğinde ise istenen doz dağılımı aritmetik olarak belirtilir. *Inverse* (tersten) planlamada, tedavi planında kullanılacak ışının enerjisi, alan sayısı ve yönü tanımlanır [4]. Tedavi planlama sürecinde optimizasyon kısmına geçilir, sırayla hedef hacimdeki ve kritik yapılarıdaki istenen doz sınırları tanımlanır ve bilgisayar bu belirlenen dozları temel alarak en iyi tedavi planını bulmaya çalışır [1, 3, 5]. Bu sınırlamalar doku hacminin belirli yüzdeleri için belirlenmiş doz seviye limitleridir [1]. Belirlenen her organ için hedef dozlar ve sınırlamalar tanımlanır. Daha sonra, bilgisayar

destekli optimizasyon programı girilen tüm kriterler doğrultusunda en iyi tedavi planını bulmaya çalışır [1, 4]. Optimizasyon tamamlandıktan sonra elde edilen doz dağılımı gözden geçirilir, gerekiyorsa en uygun tedavi planı için bazı değişiklikler olabilir. Kısaca, tersten planlama tekniği ideal doz tanımlamalarına göre yoğunluk ayarlı radyoterapi planlaması ile en uygun planı üretmeyi hedefler [3, 6].

Inverse plan optimizasyon algoritmaları, YART tedavi planında optimum ışın yönelimlerini bulmak amacıyla fiziksel doz ve hacim kriterlerini kullanan bir yöntemdir. Bu yöntem tedavi planı optimizasyonu için fiziksel doz parametrelerini (minimum-maksimum doz, *mean* doz, doz-hacim histogramları (DVH), izodoz dağılım grafikleri) kullandığından fiziksel optimizasyon metodu veya doz/doz-hacim (*Dose-volume*, DV) tabanlı yaklaşım (DVTP) olarak bilinir [5]. Optimizasyon sırasında bu fiziksel dozlara çeşitli şekillerde sınırlamalar (tanımlamalar) getirilebilir. Örnek olarak; planlanan tedavi hacmi (*Planning Target Volume*; PTV) için minimum ve maksimum dozun belirtilmesi veya riskli organlar (OAR) için " riskli organın % x'den fazlası, y Gy'den fazla doz alsın/almasın" gibi tanımlamalar yapılabilir. Bu tanımlamalar yapıldıktan sonra optimizasyon süreci başlar ve bilgisayar hedeflerini en iyi şekilde gerçekleştirmek için her ışın açısı başına homojen olmayan doz oluşturur [3, 5].

Yoğunluk ayarlı radyoterapinin gelişimiyle birlikte tedavi planlamada ve plan değerlendirmede radyobiyolojik parametreler giderek önem kazanmaktadır. Mevcut optimizasyonda kullanılan bugünkü parametreler doz veya doz-hacim kriterine dayanır. Tedavi optimizasyonunun sürecinde biyolojik parametrelerin rolü ise göz ardı edilemeyen bir gerçektir. Bu konuda yapılan bir çok çalışmada, optimizasyon sürecinde biyolojik parametrelerin kullanımının, tedavi sonucunda bir iyileşme sağlayabileceğinden bahsedilmiştir [7, 8].

BORT, normal doku komplikasyon olasılığı (*Normal Tissue Complication Probability*-NTCP) ve tümör kontrol olasılığı (*Tumor Control Probability*-TCP) modelini kullanır. Doz-yanıt verileri de bu modelleri uygun hale getirmek ve tedavi planını optimize etmek için kullanılır. Böylece voksel sayısı veya spesifik hacim için tanımlanan doz yerine klinik sonlanım noktasını tahmin etmek mümkün olabilir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi ile biyolojik optimizasyonun yararları Brahme tarafından tanımlanmıştır [7, 8].

Son yıllarda TCP, NTCP ve eşdeğer uniform doz (*equivalent uniform dose*; EUD) gibi biyolojik kriterleri uygulama fikri, *inverse* plan optimizasyonu için önerilmiştir. Biyolojik optimizasyon (*biological optimization*) veya biyolojik tabanlı yaklaşım (*Biologically-based Optimization* -BORT) olarak tanımlanan bu algoritma YART tekniği tarafından kullanılır. Bu yöntemde, tümör hacmi için yüksek TCP ve kritik organlar için düşük NTCP değerleri tanımlanır. Tanımlanan bu değerlere göre algoritma en iyi ışın geometrisini, ağırlığını ve modülasyonunu bulmaya çalışır [5, 9].

Bu çalışmada erken evre prostat kanseri hastalarda *Eclipse* Tedavi Planlama Sisteminde bulunan biyolojik optimizasyon algoritmasını kullanarak geleneksel doz/doz-hacim tabanlı yaklaşıma kıyasla bu metodun uygulanabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Radyoterapi

Radyoterapi, hastayı iyileştirmek amaçlı küratif veya iyileştirmenin yeterli olmadığı durumlarda ise lokal tümörü küçültmek, acıyı hafifletmek için palyatif tedavi şeklinde verilebilir [3].

Radyoterapide, normal yapıları korurken tümör hücresi taşıyan dokuları ışınlamak hedeflenmelidir. Özellikle, hücre ölümünü çoğaltmak amacıyla yeterince yüksek radyasyon dozu tümörlü hücreye verildiğinde, malign hastalıklar yüksek olasılıkla kontrol altına alınır. Aynı zamanda tümör içermeyen çevre normal dokuların aldığı doz kısıtlanır ve bu dokular için indükleyici hasar olasılığının minimumda tutulması sağlanır [10]. DNA zarar gördüğünde hücre proliferasyon yeteneğini kaybeder ve ölür. DNA zararıyla birlikte bu tümör hücrelerini yeniden kurtarmanın mümkün olmadığı bir gerçektir [3].

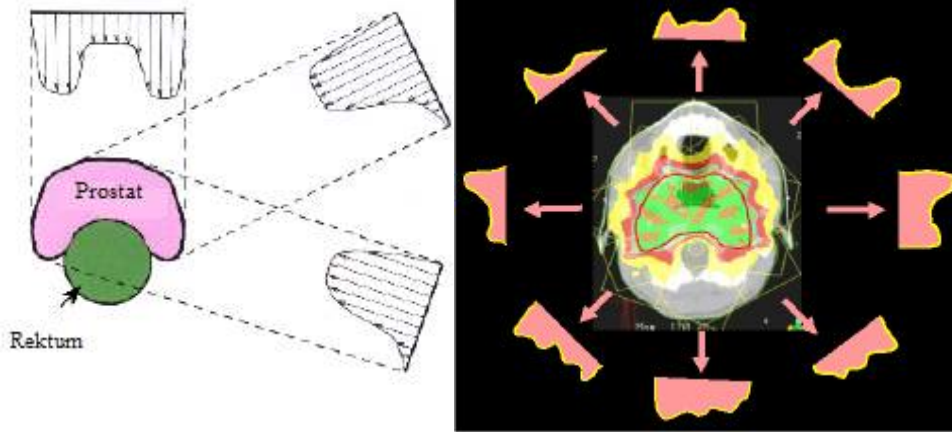
Radyasyon, eksternal veya internal teknikler olmak üzere iki şekilde verilebilir. Eksternal radyoterapide radyasyon, bir kaynaktan (genellikle akselatörler) tümöre yönlendirilmiş ışınlarla vücut dışından verilir. İnternal radyoterapide radyoaktif kaynaklar özel aplikatörler ile tümörün içine veya çevresine yerleştirilir. Özellikle Eksternal radyoterapide, tümör ışınlanırken normal dokular da ışınlanıp hasar aldığından risk mevcuttur. Normal dokular kendi DNA'larını hasardan kurtarmak konusunda büyük yeteneğe sahip olmasına rağmen, çok fazla radyasyon alırlarsa komplikasyonlar ortaya çıkacaktır. İdeal tedavi, tümöre yüksek doz verirken, çevredeki sağlıklı dokuların en az doz almasını sağlamak olacaktır, fakat bu teknik olarak mümkün değildir [3].

Eksternal ışın tedavisinde farklı uygulama teknikleri kullanılır. Bunlardan en yaygın olanı, konvansiyonel teknik olarak bilinen üç boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğidir. Bu tedavilerde tek seferde yüksek radyasyon dozu vermek yerine, genellikle günlük tedavi 4-7 hafta boyunca fraksiyon adı verilen küçük dozlarda uygulanır [3,4]. Bu ileri radyoterapi tekniklerinde, üç boyutlu tedavi planlaması için gerekli olan hedef hacim ve riskli organ tanımlamaları, ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) 83 numaralı raporda Düzey 2 önerilerinde belirtilmiştir. Hedef hacim ve riskli organların tanımlanması sayesinde DVH'larından gerek hedefin gerek normal dokuların aldıkları dozlar görülerek, tedavi planının uygunluğu değerlendirilebilir hale gelmektedir [11]. Bu raporda, tümör hücrelerinin en yoğun olduğu ve tanımlanması en kolay

hacim GTV (Gross Tumor Volume; Görüntülenebilir Tümör Hacmi) olarak ifade edilmiştir. GTV ve etrafındaki mikroskopik uzanımları kapsayan hacim ise CTV (Clinical Target Volume; Klinik Hedef Hacmi) olarak tanımlanmıştır. Tedavi planlanması için gerekli olan bu hacimler radyasyon onkoloğu tarafından belirlenir. Belirlenen CTV üzerine set-up ile organ ve hasta hareketlerinden kaynaklanabilecek hata payları göz önüne alınarak belirli bir emniyet sınırı ile PTV (Planning Target Volume; Planlanan Hedef Hacmi) oluşturulur. Oluşturulan PTV'ye de ek bir pay verilerek MLC (*Multileaf* kolimatör) yaprakları otomatik ayarlanır. Böylece, anatomik yapılar temel alınarak ve uygun doz dağılımı ile mümkün olduğunca hedef hacime uygun doz ve normal dokuya minimum doz sağlanır [4,11].

2.1.1. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)

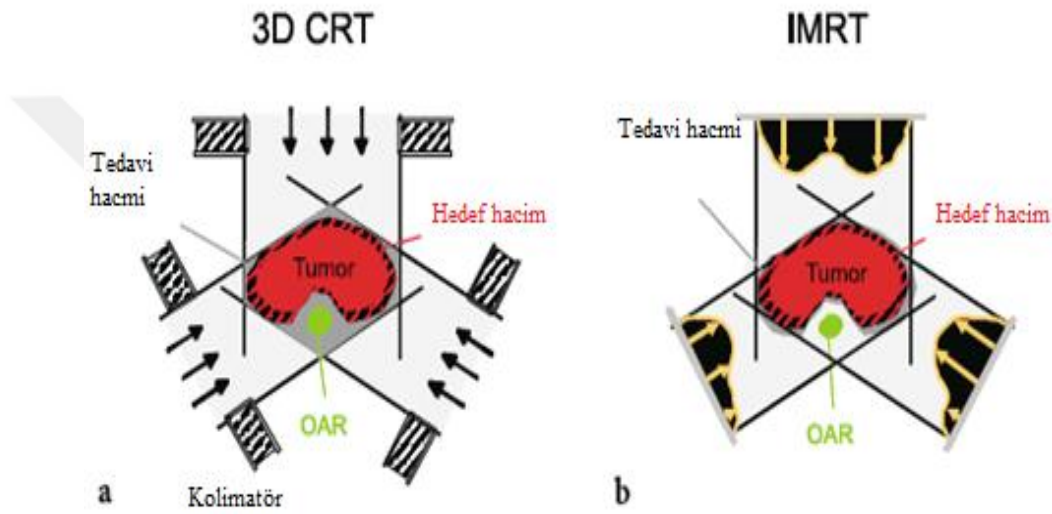
Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniği, yoğunlukları ayarlanabilen ışın demetlerini kullanarak hedef hacimde kabul edilebilir bir doz dağılımı sağlarken tümöre yakın yerleşimli sağlıklı dokularda maksimum koruma meydana getirir. Yoğunluk ayarlı radyoterapide (Şekil 1) yalnızca hedef geometrisinin şekillendirilmesi yoktur, aynı zamanda ışının yoğunluğu kontrol edilebilir ve ayarlanabilir [5].



¹Şekil 1: Yoğunluk ayarlı radyoterapide ışın yoğunluğunun gösterimi

¹Zhao, Bo, "Beyond The Dvh - Spatial And Biological Radiotherapy Treatment Planning" , Wayne State University Dissertations, 2010;5

Şekil 2'deki gibi yoğunluk ayarlı radyoterapi, üç boyutlu konformal RT ile kıyaslandığında çevredeki kritik dokularda aynı oranda koruma sağlarken hedef hacimde istenen doz dağılımını elde etmek için optimize olmuş homojen olmayan ve farklı yönlerden gelen bir ışın dağılımına ihtiyaç duyar. Yoğunluk ayarlı RT, çoklu homojen olmayan radyasyon alanlarının kullanıldığı ve hedef hacme göre şekillenebilen, çevredeki normal dokularda doz-hacim sınırlamalarının dikkate alındığı üç boyutlu konformal RT'nin gelişmiş versiyonu olarak düşünülebilir [12].



²Şekil 2: a) 3 boyutlu konformal RT, b) Yoğunluk ayarlı RT

Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinde çeşitli *gantry* açılarında ışınlamalar devam ederken hareketli MLC yaprakları ile hedef hacim tedavi edilir. Doz yoğunlukları, MLC sistemiyle oluşturulan segmentlerle tümörlü ve sağlıklı dokuların kalınlığına ve boyutuna göre hesap edilir. MLC'ler (Şekil 3); hedefin geometrisini düzenlemek, düzensiz alanları şekillendirmek için kullanılırlar. *Multileaf* kolimatörler ince, sıkı ve bitişik 20 ile 80 çift tungsten yapraktan oluşur. Her bir yaprak 1mm'lik hassasiyetle konumlandırılan bilgisayar kontrollüdür [3].

²Bortfeld T, Image-Guided IMRT, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2006;12



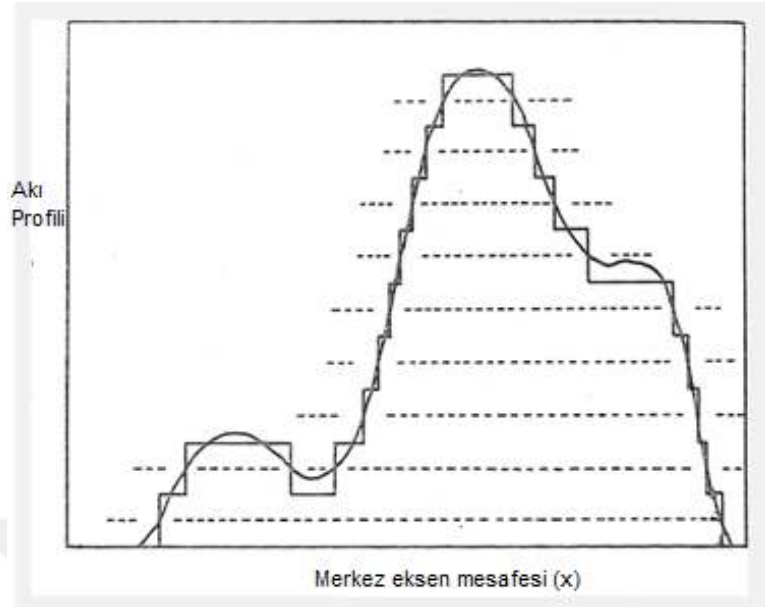
³Şekil 3: MLC'nin radyasyon alanını şekillendirmesi

Yoğunluk ayarlı radyoterapi klinik uygulamalar için en az iki sistemin birbiriyle bağlantılı ve uyumlu çalışmasını gerektirir. Bunlardan ilki; hedef hacim ve kritik yapılar için dozu ayarlayan, farklı açılardan gelen birçok ışını yönlendiren ve homojen olmayan doz haritasını hesaplayan bilgisayarlı tedavi planlama sistemidir. Sistemin ikinci bileşenini ise, planlanan bu dozun uygun bir şekilde hastaya verilmesini sağlayan tedavi cihazı oluşturur. Bu sistemlerin her biri, uygun bir şekilde test edilmiş, nitelik güvenilirlikleri sağlanmış ve gerçek klinik kullanımdan önce hazırlanmış olmalıdır [4].

Yoğunluk modülasyonu veya doz (akı) modülasyonu, MLCnin iki farklı hareket tekniğiyle elde edilebilir. Bunlardan biri *step and shoot* tekniği, diğeri ise *sliding window* tekniğidir. *Step and shoot* (dur ve ışınlama) tekniği, çok alt alanlı (*multisegmented*) statik alanlar uygulaması olarak da bilinir. Alanların küçük segmentler halinde sırayla verilmesi anlamına gelir ve her segment homojen yoğunluktadır. Belirtilen segment pozisyonların her birinde MLC yaprakları sabit iken ışınlama yapılır. Segment şekli oluşunca ışın tekrar verilir [4].

Şekil 4'de, bir boyutlu yoğunluk ayarlaması için bir yaprak çiftinin belirli sayıda sabit noktalarda durması ve böylece her statik alandan gelen radyasyonun kesikli dağılım aralıklarında tanımlanması gösterilmiştir [4].

³Styf E, Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in head and neck cancer, Umeå University, Department of Radiation Sciences, 2008;3

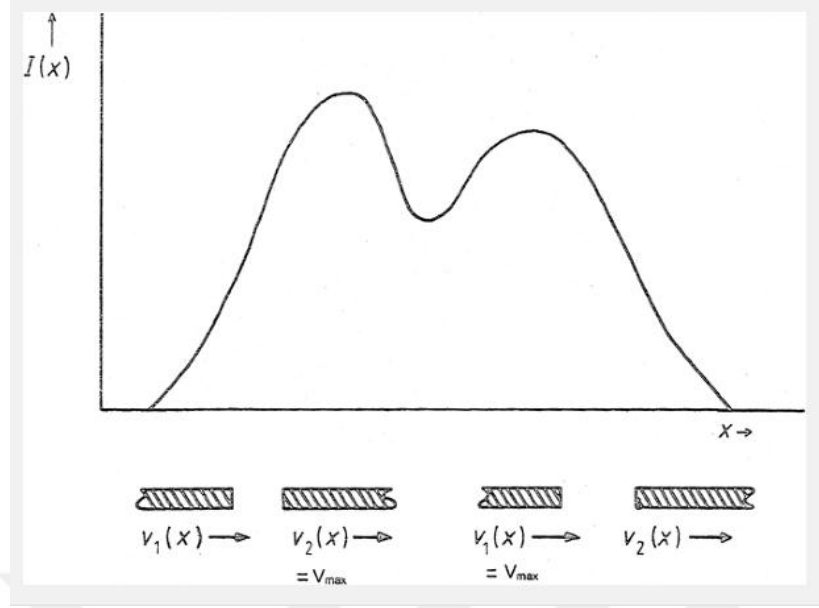


⁴Şekil 4: Tek boyutlu yoğunluk modülasyonunun oluşturulması

Dinamik *step and shoot* tekniği adı verilen dinamik yoğunluk ayarlı radyoterapi modunda ise gantry sabit iken yapraklar hareket eder ve hızları değişir. MLC yaprakları hareket ederken hasta ışınlanır ve yoğunluk modülasyonu gerçekleştirilir [3, 4]. *Step and shoot* tekniğinin avantajı mühendislik ve güvenlik bakış açılarına göre uygulamasının kolaylığıdır. Bu tekniğin olası dezavantajı ise ışınlamanın bir anda durması ve durduğunda bazı akselatörlerdeki istikrarsızlıktır [4].

Sliding window tekniğinde ise karşılıklı yapraklar aynı anda ve tek yönlü olarak hareket ederler. Yaprakların arası açık olduğu periyotta, alan içindeki farklı noktalara değişken yoğunlukta ışınlama yapılarak doz uygulaması sağlanır. Öndeki yapraklar radyasyona maruz kalan alanda ilerlerken, kısa bir süre sonra arkadaki yaprakların harekete başlaması bu olayı takip eder. Her iki ayarın radyasyon alanının sağındaki kapalı pozisyonda yaprakların dinleneceği zamana kadar yapraklar hareket ederler ve zaman zaman hızlarını değiştirirler [4,13].

Şekil 5’de görüldüğü gibi yaprakların bir çifti (yaprak 2) V_2 hızıyla ilerlerken hızı $V_2(x)$, bunu takip eden yaprağın (yaprak 1) hızı ise $V_1(x)$ dir. Doz profilinin arttığı kısımda, yaprak 2 maksimum hızla (V_{max}) hareket eder, doz profilinin düşüşe uğradığı kısımda ise yaprak 1 maksimum hızla (V_{max}) hareket eder [4].



⁵Şekil 5: Yoğunluk ayarlı profili oluşturmak için dinamik MLC'lerin gösterimi.

2.2.Tedavi Planlama Sisteminde Optimizasyon

Yoğunluk ayarlı radyoterapinin, homojen olmayan ışın-yoğunluk profillerini belirleyen bir bilgisayar optimizasyon metoduna ihtiyacı vardır. Otomatikleştirilmiş plan optimizasyon metodlarındaki erken girişimler, sınırlılık kabulüyle Hope ve Orr (1965); Redpath ve ark. (1976), McDonald ve Rubin (1977) olmak üzere birçok grup tarafından araştırılmıştır. Üç boyutlu konformal RT'nin gelişmesiyle ve buna bağlı olarak görüntü ve grafik verilerindeki artış bilgisayar optimizasyonunda ilgi görmüştür ve otomasyon yenilenmiştir [14, 15, 16, 17].

Tersten planlama metodundaki optimizasyon sürecini en iyi şekilde anlamak için bu süreci iki bileşene ayırmak yardımcı olur. Birincisi; en iyi tedavi planı için optimizasyon kriterlerinin tanımlanması, ikincisi ise optimizasyon algoritmasının kullanılmasıdır [3]. Optimizasyon kriteri, objektif veya hedef fonksiyonu şeklinde bir matematiksel varlık olarak ifade edilir. Hedef fonksiyonu, planın kalitesini tanımlar ve sistemde tanımlanan her organı matematiksel olarak sınırlandırmak amacıyla uygun bir şekilde maksimize veya minimize edilebilir. Hedef fonksiyonu, her organ için tanımlanmış maksimum veya minimum limitleri göz önünde bulundurarak bir dizi organın tedavi planlarının hesaplanması için kullanılır.

⁴Khan, Faiz M, Physics of Radiation Therapy, The, 3rd Edition, 2003, 484

⁵Khan, Faiz M, Physics of Radiation Therapy, The, 3rd Edition, 2003;486

Kısaca, tüm organların sınırlamaları dikkate alınarak tedavi planı için tek bir sayısal değer elde edilir. Tarihsel olarak, birçok hedef fonksiyonu doz tabanlı veya doz-hacim tabanlı kriterleri kullanılır, fakat son zamanlardaki araştırmalar biyolojik tabanlı endekslerin kullanımını incelemektedir [14].

Sonuç olarak tedavi planlama sisteminde optimizasyon, belirli sınırlamalar altında hedef yapıların maksimize veya minimize edilerek matematiksel olarak belirlenmesidir. En iyi tedavi planını amaçlayan hedef fonksiyonu ile optimize edilmesi gereken tüm değişkenler bir arada kullanılır. Genel olarak matematiksel optimizasyonun problemi, tüm sınırlamaları karşılarken maksimum veya minimum skoru sağlayan değişkenlerin ayarlamasını bulmaktır [2]. Yoğunluk ayarlı RT'nin en zorlu kısmı tartışmasız hedef fonksiyonunun ve sınırlamaların tanımlanmasıdır [3].

2.2.1.Fiziksel Optimizasyon

Fiziksel optimizasyon kavramı, tedavi planlama sistemlerinde ilk uygulanan strateji olmuştur ve kabul görmüş bir standart haline gelmiştir [3]. Tersten planlama sistemleri, fiziksel doz-hacim tanımlamalarına (sınırlamalarına) dayanarak tedavi planlarını optimize etmek ve hesaplamak için geliştirilmiştir [1].

Fiziksel tabanlı klinik hedefleri optimize etmek için genel yöntem doz-hacim kriterini kullanmaktır. Fiziksel optimizasyon doz veya doz-hacim hedeflerinin belirlenmesiyle optimizasyon algoritmasında tanımlanmış dokulara uygulanır (Thieke ve ark. 2003) [18]. Örneğin, planlanan tedavi hacmi (hedef hacim) için minimum veya maksimum doz tanımlamaları yapılır. Riskli organlar için ise 'dokunun %x kadar hacmi y Gy'den fazla doz almasın' tanımlamaları yapılır ve buna ek olarak o dokunun alacağı maksimum veya minimum doz değeri belirlenebilir. Tedavi planındaki tüm organlar için yüksek ve düşük limitler belirlenir. Optimizasyon algoritmasında bulunan herhangi bir normal doku temel alınarak belirlenen öncelik (*priority*) değeri tanımlanır. Normal dokuya göre belirlenen bu öncelik değerine göre tedavi planındaki tüm dokuların yerleşimleri göz önüne alınır ve öncelik değerleri belirlenir. Sistem bu öncelikleri temel alınmış *priority* değerine göre sıralar. Optimizasyon süreci başlar ve bilgisayar, homojen olmayan dozu her ışın açısı başına tanımlanan hedefleri yerine getirmek için mümkün olan en iyi şekilde hesaplar [3, 18].

Hedef ve riskli organlar için tanımlanan değerleri sağlamak amacıyla çalışan algoritma, optimizasyon sırasında tüm organlar için tanımlanan değerlere göre ve bu organların

optimizasyon süresince belirlenen önceliklerine göre bir sonuca varır. İdeal olarak, mükemmel plan, reçete edilen (hedefe tanımlanan) dozun tamamının planlanan tedavi hacmine verilmesi ve riskli organların doz almamasıyla elde edilir [1]. PTV'ye ve riskli organlara tanımlanan dozlarla birlikte tedavi planlarının kalitesini ölçmek için CI (*Conformity Index*) ve HI (*Homogeneity Index*) değerleri ICRU 83 numaralı raporda tanımlanmıştır. Tedavi uygunluk endeksi olarak ifade edilen CI, tedavi hacminin PTV'ye oranını temsil etmektedir. CI, 1'e eşit olduğu durumda ideal tedavi tümör uyumu (tedavi için tanımlanan dozun tedavi hacmi tarafından tamamen soğurulması) sağlanmış olmaktadır. HI ise, tanımlanan dozun PTV hacmi içerisinde ne kadar homojen dağıldığının göstergesidir ve Denklem 1 ile hesaplanır. HI'nın 0'a yaklaşması PTV'deki doz dağılımının oldukça homojen olduğunu gösterir. HI değeri 0'dan uzaklaştıkça doz homojenitesi azalmaktadır [11].

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (1)$$

Inverse plan değerlendirmesi için yapılan birden fazla çalışma, optimizasyondaki sınırlamaların tedavi sonucuyla (TCP, NTCP) ve özellikle DV parametreleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, akciğer için tanımlanan V_{20} (en az) 20 Gy alan yüzde hacim derece 2-3'ten yüksek radyasyon pnömonilerine neden olan bir planın olasılığını ölçmek için kullanılır [19]. Optimum plan sonucuna DV kriterleri tarafından ulaşılsa da, klinik olarak tedavi sonucu optimum olmayabilir [19, 20]. Ayrıca, Wu ve Mohan, DV noktalarının doğru klinik hedefi yansıtmıyor olabileceklerini kısaca özetlemiştir [20, 21]. Yani, DV kriterleri ile bile tedavi planını optimum değerlendirmek mümkün olmayabilir [20].

Tedavi planında tanımlanan organlar için seçilen göreceli öncelikler ve bu önceliklerin seçiminde önemli beceri gerektiren optimizasyon, DV sınırlamalarıyla dolaylı olarak belirlenir. DVH'deki optimize edilmiş riskli organlar birkaç değerle sınırlanabilmesine rağmen, komplikasyonların belirgin olarak farklı riskleri olabilir. Birden fazla DV sınırlamalarının belirtilmesi hesaplama karmaşıklığını artırır [21]. Daha fazla yapılar içeren karmaşık durumlarda ise, parametre sayısını yönetmek zor olabilir. Bu parametreler için uygun ayarlama hastanın anatomisine, ışın yapılandırmasına ve tedavi hedeflerine bağlıdır ve bir deneme-yanılma süreci yoluyla genellikle oldukça zaman alıcı olabilir [20]. DV noktaları, optimizasyondaki sınırlamaları sağlamakla kalmayıp en iyi tedavi planı sonucuna ulaşmak

için, DVH eğrilerin şeklini daha iyi verimle güden bir fonksiyonla biyolojik tabanlı optimizasyonda yerini almıştır [19].

Günümüzde birçok ticari ve araştırmacı YART sistemleri tedavi planını optimize edebilmek için fiziksel doz tabanlı hedefleri (amaçları) kullansa da biyolojik optimizasyon metodu araştırılması devam eden bir konudur [3].

2.2.2. *Biyolojik Optimizasyon*

Son zamanlarda, tedavi optimizasyonunda dikkate değer bir çaba biyolojik parametrelerin kullanımına yönelik olmuştur. YART optimizasyonu biyolojik yaklaşımı kullanan bir sistemdir, bu yaklaşım TCP, NTCP ve EUD gibi biyolojik parametrelerin kullanımını önerir [5, 22, 23, 24]. Bu parametreler, ICRU 83 numaralı rapordaki Düzey 3 önerilerinde yer alır. Düzey 3 önerileri, üzerinde araştırmalar yapılmakta olan gelişme aşamasındaki kavramları tanımlar ve henüz klinikte rutin kullanımları tavsiye edilmemiştir. Doz ölçütlerinin yerine, radyobiyolojik tedavinin amacı biyolojik parametrelerle fiziksel doz sınırlamalarını birlikte kullanmaktır. Radyasyona bağlı komplikasyonlar için olasılığı tahmin etmek ve her hasta için oluşacak zararın hangi düzeylerinin kabul edilebileceğine karar vermek gereklidir. Bu yüzden, tümör ve normal dokular için doz yanıt ilişkisini açıklayan biyolojik modeller yararlı bir araçtır [3]. Yoğunluk ayarlı radyoterapi planlamasında biyolojik bilgilerin kullanılmasının, lokal kontrolün iyileştirilmesi veya normal doku toksisitesinin azaltılmasında büyük bir umut vaat ettiği belirtilmiştir [22].

Biyolojik modellerin temeli olan hücre sağ kalım eğrileri, lineer kuadratik (LQ) model tarafından tümör ve normal dokular için tanımlanmıştır. Buna göre, doz tek fraksiyonda veriliyorsa, sağ kalan hücre sayısı (*surviving fraction*; SF) aşağıdaki şekilde ifade edilebilir [3].

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2)$$

D ; Gy olarak ifade edilen doz, α ve β sırasıyla lethal ve sub-lethal hücre hasarının miktarını temsil eden parametrelerdir [1].

Tümör kontrolünü sağlamak ve sağlıklı dokuların hasar olasılığını azaltmak amacıyla çalışan biyolojik modeller için fiziksel nicelikler önemli bir yere sahiptir. Bu fiziksel nicelikler ile alakalı olarak, klinikteki normal doku etkilerinin analizi için *Quantitative*

Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) 1991 yılında Emami ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [25]. Normal doku komplikasyon modeli ve model parametrelerini derlemek için ise 2010 yılında yeniden güncellenmiştir [26]. Bu modeller yalnızca soğurulmuş doza ve hacime bağlı değildir, fiziksel olarak tanımlandığı gibi aynı zamanda klinik gözlemlere de dayanır [11].

2.2.2.1. Tümör Kontrol Olasılığı (TCP)

TCP, tümör kontrol olasılığını tahmin etmek için birçok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır [1]. Klinik uygulamada, TCP, düşük dozlarda sıfır kontrol noktasından yüksek dozlardaki belirli lokal kontrol olasılığına kadar sigmoid bir eğri izler [1, 11]. TCP için klinik gözlemlere ve hayvan deneylerine dayanan basit olgusal modeller vardır. Bu modellere göre TCP değeri aşağıdaki şekilde ifade edilir [11].

$$TCP = \frac{1}{1 + (d_{50\%}/D)^{4\gamma_{50\%}}} \quad (3)$$

Burada; $d_{50\%}$: tümör kontrol olasılığı %50 olan soğurulmuş doz değerini; $\gamma_{50\%}$: tümör kontrol olasılığı %50 olan noktanın eğimini, D: total soğurulmuş doz değerini verir. Bu denklem, klinik sonlanım noktası belirlenen hücreler için homojen bir yanıt ve soğurulmuş doz dağılımı kabul eder [11].

TCP için tanımlanan mekanik modeller, tüm klonojenik tümör hücrelerinin etkisiz olduğu durumlarda lokal kontrolün sağlandığını varsayar. LQ modeli göz önüne alındığında tümörler ve normal dokular için doz-yanıt ilişkisi Lineer-Kuadratik-Poisson model tarafından tanımlanabilir. *Poisson* dağılımına göre TCP aşağıdaki gibidir [11].

$$TCP = \exp(-N SF) \quad (4)$$

N : Toplam klonojenik hücre sayısı,

SF : D dozu verildiğinde sağ kalan klonojenik hücre sayısıdır.

In vivo ortamda tümör hücrelerinin lineer kuadratik modele göre davrandıkları varsayıldığında, sağ kalan hücre sayısı;

$$SF = (-\exp[-n(\alpha d - \beta d^2)]) \text{ olarak gösterilir.} \quad (5)$$

d : Tümör hücresi tarafından eşit olarak soğurulmuş doz,

n : Fraksiyon sayısı,

α ve β sırasıyla lethal ve sub-lethal hücre hasarının miktarını temsil eden parametrelerdir. Bu denklem homojen olarak soğurulmuş dozu ve hücre hassasiyetini gösterir [11].

Tümör hücresindeki tüm vokseller eşit bir şekilde radyasyona maruz kalmamış olabilir ve aynı zamanda bu voksellerde farklı klonojenik hücre yoğunluğu veya duyarlılığı mevcut olabilir. Tümör hücresindeki her bir vokselin davranışı birbirinden bağımsız olarak (4) numaralı eşitlik genişletildiğinde hücresel radyasyon duyarlılığı,

$$TCP = \prod_i \exp[-n_i SF(D_i, d_i)] \text{ şeklindedir.} \quad (6)$$

n_i : voksel i 'deki klonojenik hücre sayısı,

d_i : fraksiyon başına soğurulmuş doz,

D_i : total soğurulmuş doz değeridir. TCP; bu eşitliğin kullanılmasıyla, soğurulmuş doz homojenliğine ve hücre duyarlılığına son derece bağımlıdır [11].

2.2.2.2. Normal Doku Komplikasyon Olasılığı (NTCP)

Belli bir planın komplikasyon olasılığını tahmin etmek için NTCP modeli ilk olarak John Lyman tarafından 1985 yılında yayınlanmıştır. Normal doku komplikasyon olasılığından bahseden bu model birçok araştırmacı tarafından detaylı bir şekilde tartışılmıştır [27, 28].

Tarihte birçok NTCP modeli tanımlanmıştır [3]. NTCP, *Poisson-LQ* modeli ile tümör kontrol olasılığında kullanılan benzer parametrelerle hesaplanır [3,29]. Doz dağılımı homojen olmadığında tüm organın normal doku yanıtı *seriality* model tarafından açıklanır (Lind ve ark. 1999 [30], Tsougos ve ark. 2005 [31]).

$$NTCP_j = \left[1 - \prod_{i=1}^M [1 - P_{j,i}(D_i)^{S_j}]^{\Delta v_{j,i}} \right]^{1/S_j} \quad (7)$$

$P_{j,i}(D_i)$: j organının voksel i 'deki yanıt olasılığı

D_j : Işınlanmış homojen doz değeri

$\Delta v_{j,i}$: j organının voksel i ile doldurulmuş hacmi

M : j organındaki toplam voksel sayısı

S_j : Organın iç düzenini karakterize eden *seriality* parametresidir.

Organ paralel yapı ise, bir parçası hasarlı olmasına rağmen hala çalışabilir. Bu organların (akciğer, parotis gibi) $s \approx 0$ göreceli *seriality*'leri vardır. $s \approx 1$ ise, en az bir fonksiyonel alt birimi hasarlı olduğunda işlevsel olmayan seri yapılardır [3,29].

Birden fazla riskli organ için kombine NTCP aşağıdaki formülle hesaplanabilir [3].

$$NTCP = 1 - \prod_{l=1}^{N_{organ}} [1 - NTCP_j^l] \quad (8)$$

$NTCP_j^l$: Organ l 'nin hasar olasılığı

N_{organ} : Toplam riskli organ sayısıdır.

NTCP hesaplaması için bir başka seçenek LKB (Kutcher ve Burman,1991 [32]; Lyman,1985 [28]) modelidir. Bu model, normal doku tarafından soğurulmuş dozun hacim bağımlılığını tanımlar.

$$TD_{(v)} = TD(1) \times v^{-n} \quad (9)$$

$TD(1)$: Tüm organ ışınlığında soğurulmuş doz değeri,

v : Soğurulmuş dozu alan hacim,

$TD_{(v)}$: Organın bir kısmı ışınladığı zaman soğurulmuş doz değeri,

n : Doku yapısına bağlı bir parametredir.

2.2.2.3. Eşdeğer Uniform Doz (EUD)

EUD kavramının arkasındaki fikir 1997 yılında Niemierko tarafından tanıtılmıştır [33]. EUD modeli, lineer kuadratik hücre sağkalım formülüne dayanır ve ilk olarak tümörlere yönelik olmuştur [1]. Tümörlere yönelik EUD modeli gerçekte uniform olmayan doz dağılımının tümör dokusunda aynı oranda hücre ölümüne yol açtığı uniform doz olarak açıklanmıştır [34,35]. Kısacası EUD, aynı biyolojik veya klinik etkiyi yaratan soğurulmuş homojen doz değeridir [11].

$$EUD = 2Gy \frac{\ln[\frac{1}{N} \prod_{i=1}^N (SF_{2Gy})^{D_i/2Gy}]}{\ln(SF_{2Gy})} \quad (10)$$

SF_{2Gy} : 2 Gy doz verildikten sonra hayatta kalan hücre sayısı,

N: hesaplama noktalarının sayısıdır.

Daha sonra Niemierko normal dokuları da göz önünde bulundurarak EUD kavramını genişletmiştir (genelleştirilmiş EUD(gEUD), Niemierko 1999) [36].

$$gEUD = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad (11)$$

d_i : voksel i'deki doz,

N: toplam voksel sayısı,

a: doz dağılımlarının homojen olmayan ilişkisini gösteren dokuya özgü bir hacim parametresidir.

'a' parametresi, riskli organlar için pozitif, tümör dokuları için negatif değeri alır [3, 20, 33]. 'a' parametresi $-\infty$ kabul edildiğinde gEUD, minimum voksel dozuna eşittir, yani hedefteki düşük doz anlamına gelir. Aynı şekilde 'a' parametresi $+\infty$ kabul edildiğinde gEUD, maksimum voksel dozuna eşittir, yani normal organdaki yüksek doz anlamına gelir [1].

ICRU 83 numaralı rapordaki Düzey 3 önerileri araştırılmakta olan yeni teknikleri içerdiğinden tüm biyolojik ölçütlerde olduğu gibi EUD değeri de dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

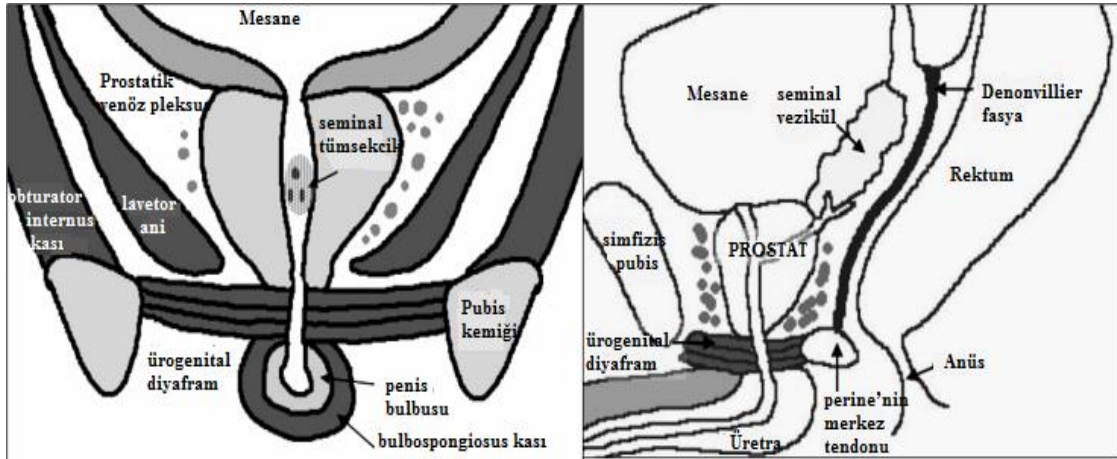
2.3.Prostat Kanseri Tedavisi ve Radyoterapinin Yeri

2.3.1.Prostat Anatomisi

Prostat, erkek genital sisteminin en büyük bezi olup, erkek üretrasının başlangıç kısmını oluşturur (Şekil 6). Kısmen tubuloalveolar bezlerden, kısmen de bu bezlerin arasını dolduran ara dokudan yapılmış olan prostat, yaklaşık 3 cm genişliğinde, kranio-kaudal yaklaşık 4 cm ve antero-posterior yaklaşık 2.5 cm kalınlığında olup, 18-20 gram ağırlığındadır [37].

Prostatın anterior, posterior ve iki tane inferolateral olmak üzere dört yüzü vardır. Anterior yüz, dar ve konveks olup simfizis pubisten 2 cm kadar geride bulunur ve aradaki boşluk gevşek bağ dokusu ile doludur (Şekil 6). Ven pleksusu açısından zengin bir yapıya

sahiptir. Posterior yüz ise rektum ampullansından, prostatik kapsül ve Denonvillier fasyası ile ayrılır ve seminal veziküller ile vaz deferensler aracılığı ile komşuluk yapar. Denonvillier fasyadan ötürü prostat kanseri direkt olarak rektuma erken invazyon yapamaz. Inferolateral yüzler lavetor ani kasının ön kısımları ile komşudur ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları bulunmaktadır [38].



‘Şekil 6: Prostatın koronal ve sagittal düzlemleri

2.3.2. Prostat Kanseri

Prostat kanseri, tüm dünyada her yıl 1,100,000’den fazla yeni olguyla ve 300,000 ölümle erkeklerdeki en yaygın kanserdir ve akciğer kanserinden sonra ikinci ölüm nedenidir. Prostat kanserinin insidansı gelişmiş ülkelerde hızla artmaktadır. Yetmiş yaş ortalaması olmakla birlikte genellikle teşhis konulan yaş aralığı 60 yaş ve üstüdür. Prostat kanseri ağrısız bir hastalık olduğundan doğrudan dikkat isteyen, uzun süreli gecikmelerde mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan büyük bir problemdir [39].

Genellikle erken evrelerde kendini belli etmezken, ileri evrelerde idrarda bir veya birden fazla belirti meydana gelebilir. Tüm kanserlerde olduğu gibi hastalığın prognozu kanserin zamanında keşfedilmesine göre şiddetlenmektedir. Prostat kanserinin yüksek prevalansından dolayı, 1990’ların başında prostat spesifik antijenin (PSA) tümör belirleyici olarak kullanıma girmiştir. Böylece prostat kanseri erken tanı konulabilen bir hastalık haline gelmiştir. Erken evre prostat kanserinde 10 yıllık sağ kalım oranı ise %98’dir. Prostat kanseri tedavisinde ameliyat, hormonal terapi, kemoterapi, brakiterapi, eksternal radyoterapi olmak üzere birçok çeşit tedavi seçeneği bulunmaktadır [40].

2.3.3.Prostat Kanseri Tedavisinde Radyoterapi

Erken evre prostat kanserinin definitif tedavisi; radikal prostatektomiye, 5-8 haftalık günlük eksternal radyoterapiyi, bir defalık prostat radyoaktif tohumların (brakiterapi) implantasyonunu veya eksterneal radyoterapi ile brakiterapi kombinasyonunu içerir. Bu tedavilerin herhangi biriyle sağkalım eşdeğerdir, ancak sekelleri oldukça farklıdır. İdrar kaçırma ve cinsel fonksiyon radikal prostatektomiye göre eksternal radyoterapi sonrası daha iyi korunabilir. Radyasyon tedavisinin her iki türü ise prostatektomiye nazaran bağırsak işlev bozukluğuyla daha fazla ilişkilidir [41].

Hormonal tedavilerin prostat kanserinde etkinliğinin gösterilmesi sonrasında yapılan randomize çalışmalar, lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda radyoterapi ile hormonal tedavinin altın standart olduğunu göstermiştir [42]. Prostat kanseri tedavisinde IMRT kullanımı genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarını iyileştirir. Ayrıca, geleneksel bir üç boyutlu konformal radyoterapi ile karşılaştırıldığında, IMRT hedef dozundan ödün vermeden, prostat kanseri tedavisinde normal dokuların korunmasını artırır. Ancak etkili olabilmesi için, IMRT uygulanması doğru prostat hedefini ve uygun tedavi parametrelerinin seçimini gerektirir [43].

⁶Donkol R.H, Namm A.A, Prostate, In: Thoires K, Sonography, InTech, 2012; 46

3.GEREC VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi

Yapılan çalışma girişimsel olmayan araştırmalar niteliğindedir. Yirmi erken evre prostat kanseri hastasının BT görüntüleri Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan “*Eclipse* Tedavi Planlama Sistemi” arşivinden alınarak YART tekniği ile RT planları oluşturularak sonuçların karşılaştırıldığı tanımlayıcı bir araştırmadır.

3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Şubat 2016 – Ekim 2016 tarihleri arasında yapıldı.

3.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda erken evre prostat kanseri tanısı alıp tedavisi yapılmış 20 erkek olgunun BT görüntüleri kullanılarak YART tekniği ile RT planları yeniden yapıldı. Bu çalışmada herhangi bir gerçek hasta üzerinde değil tedavi planlama sistemi üzerinde mevcut olan hastaların BT görüntüleri üzerinden çalışıldı. Görüntü sayısı önceki benzer çalışmalara göre belirlenmiştir.

3.4.Çalışma Materyali

Çalışmada materyal olarak, Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan “*Eclipse* Tedavi Planlama Sistemi” arşivinden yapılan taramada tedavisi tamamlanmış 20 erken evre prostat kanseri hastasının BT görüntüleri kullanıldı. *Eclipse* v11 tedavi planlama sisteminde hasta görüntüleri üzerinden YART tekniği kullanılarak RT planları yeniden yapıldı. Planlaması yapılan hastalara Tedavi Planlama Sisteminde mevcut olan fiziksel ve biyolojik optimizasyon algoritmaları uygulandı. Hazırlanan sanal planların hepsinde doz hesaplama algoritması olarak “*Analytical Anisotropic Algorithm (AAA)*” kullanıldı.

Bu çalışmada yoğunluk ayarlı foton radyoterapi tekniği için tanımlanmış ICRU 83 numaralı raporda sunulan Düzey 2 ve Düzey 3 önerileri referans alınmıştır. Ayrıca, ICRU 83 numaralı raporda tanımlanan $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, CI ve HI değerleri tüm PTV78 verileri için kayıt edildi. Bu raporda, “*Near-Minimum*” olarak tanımlanmış $D_{98\%}$, PTV hacminin yüzde 98'inin

aldığı *absorbe* doz değerini, “*Near-Maximum*” olarak tanımlanmış $D_{2\%}$ ise PTV hacminin yüzde 2’sinin aldığı *absorbe* doz değerini temsil eder.

3.5.Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı değişkenler: Hedef hacim için PTV, CTV ve GTV’yi kapsayan izodoz; riskli organlar için mesane, rektum, femur başlarını kapsayan doz ve tüm bu değerlerin doz-hacim histogramları.

Bağımsız değişkenler: Planlama tekniği ve optimizasyon algoritması

3.6.Veri Toplama Araçları

3.6.1.Lineer Hızlandırıcı

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda bulunan Varian marka “TrueBeam STX” versiyon 1,6 model lineer hızlandırıcının verilerini kullanan TPS kullanıldı. Cihaz 6-10-15 MV X-ışını ve düzleştirici filtrenin kullanılmadığı 6 FFF ve 10 FFF MV X-ışını ile 6-9-12-15-18 MeV’luk elektron enerjilerine sahiptir. Cihaz ile merkezdeki 32 çifti 2.5mm ve diğer 28 çifti 5mm genişliğinde olmak üzere 120 lifi sayesinde “*sliding window*” YART, VMAT ve Stereotaksik RT gibi tedaviler yapılabilir.



Şekil7: Lineer Hızlandırıcı

3.6.2.Bilgisayarlı Tomografi

Çalışmada kullanılan olgulara ait BT görüntüleri Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Siemens marka “Emotion” model X-ışını üretebilen BT-Simülör cihazından elde edildi. Cihaz 1-10 mm arasında değişebilen kesit kalınlıkları kullanarak görüntüleme yapabilmektedir.



⁸Şekil 8: Bilgisayarlı Tomografi-Simülör

3.6.3.Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS)

Çalışmada *Eclipse* marka (Versiyon 11) TPS kullanıldı. Lineer hızlandırıcının dozimetrik verilerini içeren bu sistem BT-Simülör'den aktarılan görüntüleri kullanarak 3D-CRT, YART, VMAT, brakiterapi, SRS (Stereotaksik Radyocerrahi), SRT (Stereotaksik Radyoterapi), SBRT (Stereotaksik Body (Beden) Radyoterapisi), solunum takipli (rpm) ve adaptif radyoterapi planlamaları gibi her türlü RT planlamasını gerçekleştirebilmektedir.

⁷Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

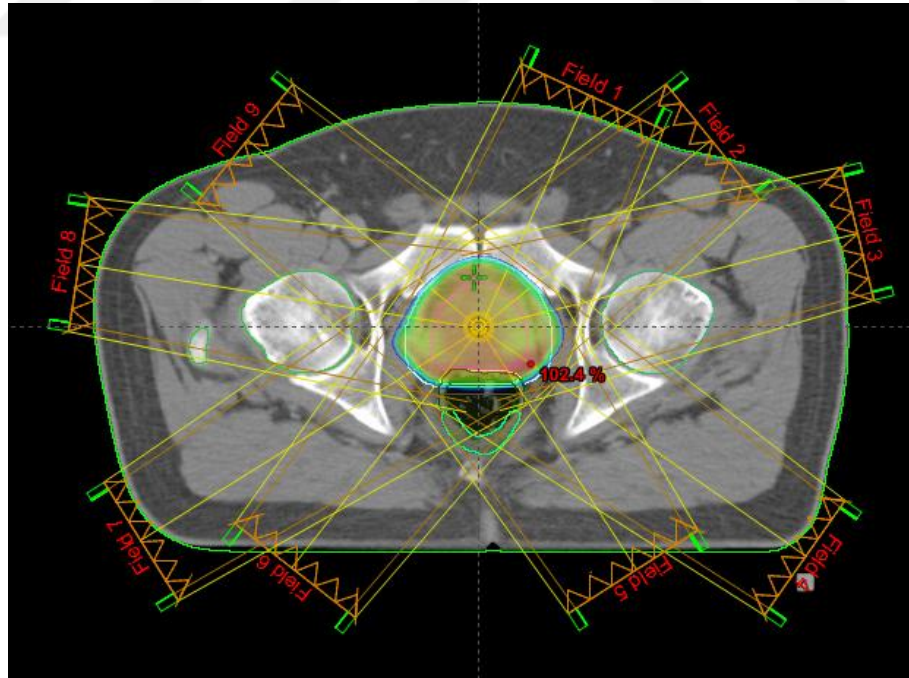
⁸Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Tüm tedavi teknikleri için doz hesaplaması yapar. Hassas ve etkin doz hesabı için AAA Foton Algoritması, Acuros XB Foton Algoritması, Acuros BV Brakiterapi Algoritması, eMC Elektron Algoritması ve Biyolojik Optimizasyon Algoritması gibi algoritmalara sahiptir. Hedef hacim ve normal dokuların almış oldukları dozları doz-hacim histogramında kontrol etme olanağı vererek ideal RT tekniğinin uygulanmasını sağlayabilmektedir.

3.6.4. Planlama

Hastaların çekilmiş BT görüntüleri üzerindeki hedef hacim ve normal organlar radyasyon onkoloğu tarafından tekrar kontrol edilip gerekli düzeltmeler yapıldı. Her hastaya 200 cGy'lik fraksiyon dozuyla 39 fraksiyonda toplamda 7800 cGy doz tanımlanarak yoğunluk ayarlı RT tekniği ile sanal tedavi planları oluşturuldu.

YART planlarında, Şekil 9'da görüldüğü gibi hedef hacmin yerleşimine göre 6 MV X-ışını enerjisi ile TPS'de mevcut olan *Beam Angle Optimization* algoritması yardımıyla hastanın anatomisine uygun olmak üzere 9 alan kullanıldı. YART planlarında oluşturulan alanlarda MLC yaprakları PTV'ye otomatik olarak 5 mm emniyet payı verilerek şekillendirildi.



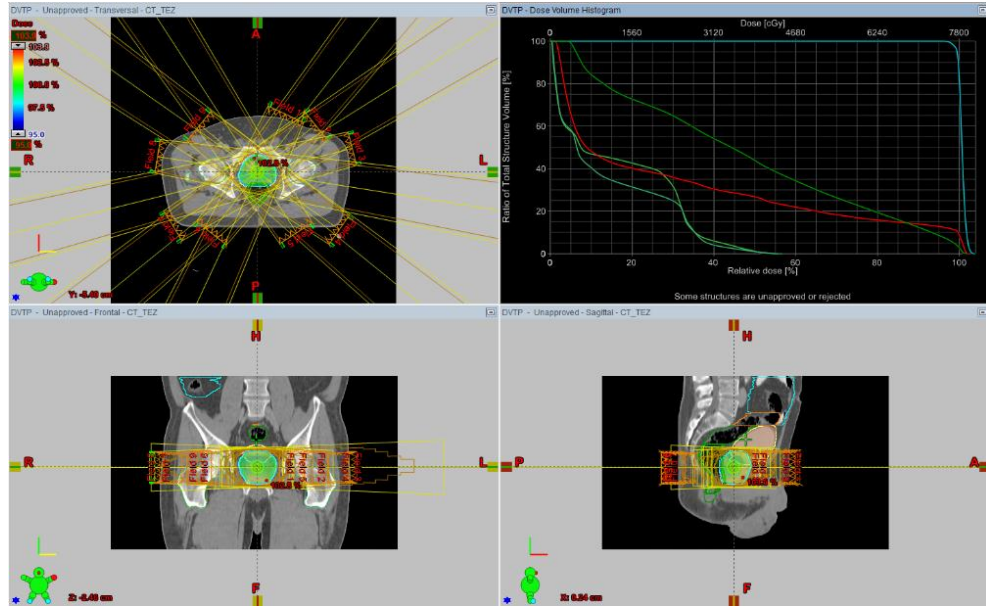
Şekil 9: Aksiyel kesit görüntüsünde YART alanlarının konfigürasyonu

3.6.4.1. Fiziksel Optimizasyon

YART planı uygulanırken 6 MV X ışını enerjisi seçildi ve her hastanın anatomisine uygun olmak üzere 9 alan kullanıldı. Daha sonra etkin doz hesaplaması için TPS’de mevcut olan fiziksel optimizasyon metoduna geçildi. Fiziksel optimizasyonda; belirlenen hedef ve riskli organlar için fiziksel doz ve hacim kriterleri kullanıldı.

PTV78 için $D_{98\%}$ ve $D_{2\%}$ doz değerleri ICRU 83 numaralı rapor referans alınarak belirlendi. Tedavi hacmi dışında kalan dokular hariç tüm normal organlar için doz-hacim parametreleri kullanıldı. Anal kanal, penile bulb için V_{50} (50 Gy doz alan % hacim) <50 , mesane için V_{50} (50 Gy doz alan % hacim) <50 , V_{70} (70 Gy doz alan % hacim) <35 , V_{75} (75 Gy doz alan % hacim) <25 , rektum için $V_{50} < 50$, $V_{65} < 25$, $V_{75} < 15$, femur başları için ise $V_{50} < 5$ olarak tanımlandı. Kullanılan tüm bu parametreler Dokuz Eylül Radyasyon Onkolojisi ABD kliniğinde uygulanmakta olan *QUANTEC* referans doz seviyeleridir.

Tüm parametreler optimizasyon algoritmasında tanımlandıktan sonra, hastanın anatomisine uygun olarak normal dokuların ‘öncelik’ değerleri belirlendi. Fiziksel optimizasyon süresince DVH’deki tüm organların parametreleri takip edilerek, hedefteki dozdan ödün vermeden normal dokuların maksimum derecede korunması sağlandı. Fiziksel doz-hacim verilerinin kullanıldığı bu yaklaşım **DVTP planı** olarak kayıt edildi. Şekil 10’da bir DVTP tedavi planının sagittal, koronal ve aksiyel görüntüleri ile doz-hacim histogramı gösterilmektedir.

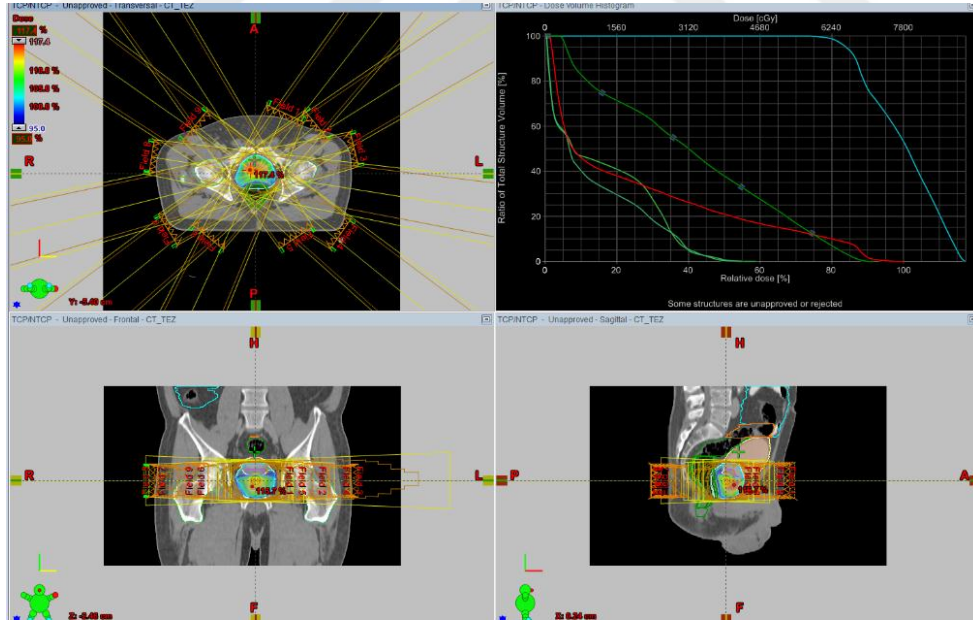


Şekil 10: Fiziksel Optimizasyon sonucu elde edilen DVTP Tedavi Planı

3.6.4.2. Biyolojik Optimizasyon

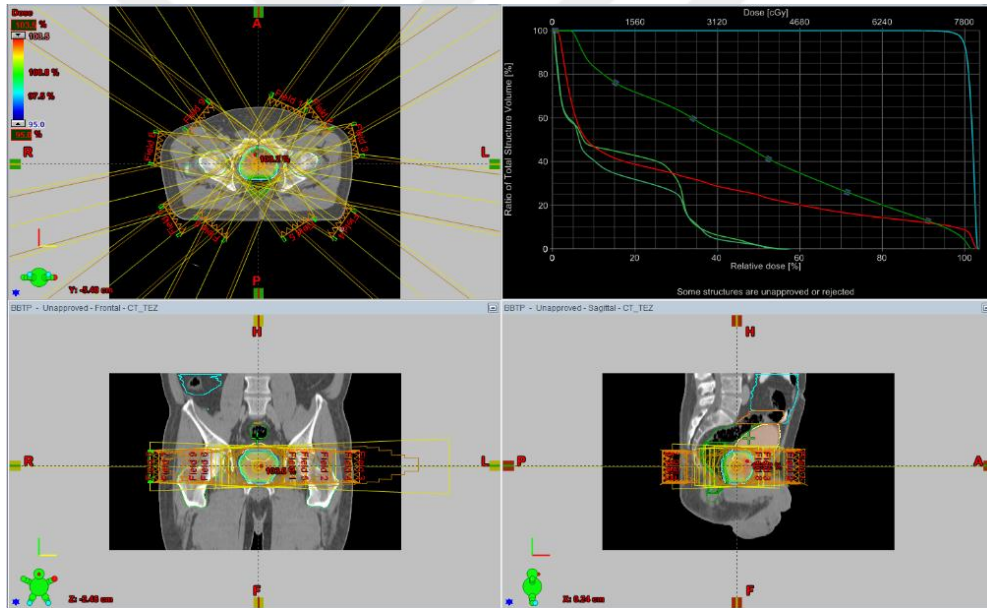
Fiziksel optimizasyon algoritması tamamlandıktan sonra her hasta için bütün parametreleri aynı olan sanal YART planları üzerinden biyolojik optimizasyon algoritması uygulandı.

TPS’de mevcut olan biyolojik optimizasyonda öncelikle hedef için TCP, normal dokular için ise NTCP parametreleri seçildi. PTV78 için tümör kontrol olasılığı, mesane için derece 3 ve üzeri normal doku komplikasyon olasılığı, rektum için derece 2,3 ve üzeri normal doku komplikasyon olasılığı, femur başları için ise nekroz olma olasılığı tüm planlar için hesaplandı. *TCP Poission LQ*, *NTCP Poission LQ* ve *NTCP Lyman* modelini kullanarak oluşturulan bu planlar, yalnızca tümör kontrol olasılığına ve normal doku komplikasyon olasılığına bağlıdır. Yalnızca biyolojik endekslere bağlı TCP ve NTCP parametreleri kullanılarak hesaplanmış bu veriler her hasta için kayıt edildi. Biyolojik optimizasyonda doz-hacim sınırlamalarının kullanılmadığı bu yaklaşım, **TCP/NTCP planı** olarak kayıt edildi. Şekil 11’de bir TCP/NTCP tedavi planının sagittal, koronal ve aksiyel görüntüleri ile doz-hacim histogramı gösterilmektedir.



Şekil 11: Biyolojik Optimizasyon sonucu elde edilen TCP/NTCP Tedavi Planı

Daha sonra TCP ve NTCP parametrelerine ek olarak PTV78 ve normal dokular için fiziksel doz-hacim ve EUD değerleri belirlendi. Hedef PTV 78 için minimum doz, maksimum doz, minimum EUD, maksimum EUD değerleri, femur başları için maksimum doz değeri, planlanan tedavi hacmi içindeki normal dokular için ise maksimum DVH parametreleri sisteme girildi ve biyolojik optimizasyon süreci başlatıldı. ICRU 83 numaralı rapor referans alınarak, $D_{98\%}$ 'in reçete edilmiş dozun en az %95'ini alması ve $D_{2\%}$ 'nin ise reçete edilmiş dozun en fazla %107'sini alması sağlandı. Tüm parametreler için *QUANTEC* tavsiyeleri dikkate alındı. Biyolojik optimizasyonda, biyolojik endekslere ek olarak doz-hacim sınırlamalarının kullanıldığı bu yaklaşım ise **BORT (biyolojik tabanlı optimizasyon) planı** olarak kayıt edildi. Biyolojik optimizasyon sonucu elde edilen iki farklı plan verileri her hasta için hesaplandı. Şekil 12'de bir BORT tedavi planının sagittal, koronal ve aksiyel görüntüleri ile doz-hacim histogramı gösterilmektedir.



Şekil 12: Biyolojik Optimizasyon sonucu elde edilen BORT Tedavi Planı

Fiziksel ve biyolojik optimizasyon algoritmaları sonucu, hedef olan PTV78 için TCP, Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%), $V_{110\%}$, $V_{107\%}$, $V_{95\%}$, CI ve HI değerleri DVH'lerden kaydedildi ve bu değerler tüm planlar için karşılaştırıldı. PTV için tanımlanmış ICRU 83 numaralı rapordaki $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, CI ve HI değerleri her hasta için kayıt edildi.

Mesane, rektum ve femur başları olarak seçilmiş normal dokular için ise NTCP, Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%), V_{30} , V_{50} , V_{65} , V_{75} değerleri DVH'lerden kaydedildi ve bu değerler tüm planlar için karşılaştırıldı.

3.6.5. Veri Kayıt Formu

Tüm planlardan elde edilen PTV78 için TCP, Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%), $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, $V_{110\%}$, $V_{107\%}$, $V_{95\%}$, CI ve HI parametreleri, belirlenmiş normal dokular için ise NTCP, Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%), V_{30} , V_{50} , V_{65} , V_{75} parametreleri veri kayıt formuna kaydedildi.

Tablo 1: PTV78 için veri kayıt formu örneği

Hasta No		TCP 78	Minimum Doz (%)	Maksimum Doz (%)	Ortalama Doz (%)	V_{110}	V_{107}	V_{95}	$D_{98\%}$	$D_{2\%}$	CI	HI
1	DVTP											
	BORT											
	TCP/NTCP											
2	DVTP											
	BORT											
	TCP/NTCP											

Tablo 2: Normal dokular için veri kayıt formu

Hasta No		NTCP	Minimum Doz (%)	Maksimum Doz (%)	Ortalama Doz (%)	V_{30}	V_{50}	V_{65}	V_{75}
1	DVTP								
	BORT								
	TCP/NTCP								
2	DVTP								
	BORT								
	TCP/NTCP								

3.7.Araştırma Planı ve Takvimi

Literatür Taraması

20.11.2015 - 31.12.2015



Kullanılacak Arşiv Materyalinin Taranması ve Hasta Seçimi

25.02.2016 - 05.03.2016



Tedavi Planlarının Yapılması

10.06.2016 - 30.07.2016



Veri Toplama

30.07.2016 - 22.08.2016



Analiz ve Değerlendirme

22.08.2016 - 01.09.2016



Yazım

01.09.2016- 01.10.2016

3.8.Verilerin Değerlendirilmesi

Tez çalışmasına dahil edilen her olgu için YART tekniği üzerinden fiziksel ve biyolojik optimizasyon algoritmaları kullanılarak tedavi planları oluşturuldu. Tedavi planlarına ait DVH'larından hedef PTV78 ve ilgili normal dokular için belirlenen doz-hacim değerleri saptandı. SPSS v20 istatistik programının yardımıyla klinik rutinde kullanılan fiziksel optimizasyon verileri ile araştırılmakta ve gelişmekte olan biyolojik optimizasyon verileri karşılaştırılarak değerlendirildi. Fiziksel ve biyolojik optimizasyon algoritmaları, belirlenen değişkenler doğrultusunda karşılaştırılırken SPSS v20 istatistiksel analiz programında üçlü ve çoklu karşılaştırmalar için sırasıyla Friedman Testi ve Korelasyon Analizi kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgular için *non-parametrik* test olan *Friedman Test* kullanıldı. *Friedman* testi, üç ve daha fazla sayıda bağımlı grubu karşılaştırmak ya da aynı tür verilerde üç ve daha fazla sayıda işlem yapıldığında işlemler arasında farklılık aramak için kullanılan bir testtir. İstatistiksel açıdan testin anlamlılığını gösteren p değeri için $p<0,05$ gerekliliği kabul edildi [44].

Hedef için TCP, Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%), $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, V_{110} , V_{107} , V_{95} , CI ve HI parametreleri ve belirlenmiş normal dokular için NTCP, Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%), V_{30} , V_{50} , V_{65} , V_{75} parametreleri kullanıldı. Bu çoklu parametreler, fiziksel optimizasyon sonucu elde edilen DVTP, biyolojik optimizasyon sonucu elde edilen BORT ve TCP/NTCP planları açısından korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon analizi, değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü, derecesini ve önemini ortaya koyan istatistiksel yöntemidir. İlişkinin yönünü ve derecesini belirten katsayıya korelasyon katsayısı denir. Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değer alır. Korelasyon katsayısının anlamlılığı için ise $p < 0,05$ gerekliliği kabul edilir [45].

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu araştırma ICRU 83 numaralı rapordaki araştırılmakta ve gelişmekte olan Düzey 3 önerilerini referans almaktadır. Düzey 3 önerileri, üzerinde araştırmalar yapılmakta olan gelişme aşamasındaki kavramları tanımlar ve henüz rutin klinikte kullanımları tavsiye edilmemiştir. Araştırma, tedavisi yapılmış 20 erken evre prostat kanseri hastasının BT görüntülerini kullandığından, retrospektif bir çalışma olduğundan ve Düzey 3 önerilerini içerdiğinden dolayı sınırlanmıştır.

3.10. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 01.02.2016 tarih ve 2503-GOA protokol numaralı 2016/04-20 karar no.'lu toplantısında "Prostat kanserinde uygulanan statik YART teknikleri için *Eclipse* tedavi planlama sisteminde fiziksel ve biyolojik plan optimizasyon algoritmalarının karşılaştırılması" isimli araştırmanın onayı alındı.

4.BULGULAR

Çalışmadaki 20 olguda YART tekniği kullanılarak iki farklı plan optimizasyon algoritması uygulandı. Fraksiyon dozu 200 cGy olmak üzere 39 fraksiyonda, hasta planlarına tanımlanan toplam doz 7800 cGy olarak tanımlandı. Kullanılan alan sayısı tüm planlarda aynı olmak üzere her hastanın anatomisine göre belirlendi.

YART planları sırasıyla, DVTP, BORT ve TCP/NTCP yaklaşımlarını kullanarak optimize edildi. Fiziksel optimizasyonu kullanan DVTP yaklaşımında; $D_{98\%}$ ve $D_{2\%}$ doz-hacim parametreleri için ICRU 83 numaralı rapor, normal dokular için ise *QUANTEC* doz seviyeleri referans alındı. Biyolojik optimizasyonu kullanan BORT yaklaşımında; doz-hacim parametreleriyle biyolojik endeksler birlikte kullanıldı. Ayrıca, biyolojik optimizasyonda doz-hacim sınırlamalarının kullanılmadığı, TCP/NTCP yaklaşımı da kullanıldı.

Bu çalışmada her hasta için, fiziksel ve biyolojik optimizasyon algoritmaları kullanılarak yukarıda tanımlanan üç farklı model doğrultusunda (fiziksel optimizasyon için DVTP modeli, biyolojik optimizasyon için BORT ve TCP/NTCP modeli) PTV78, mesane, rektum, sağ ve sol femur başları için elde edilen üç farklı tedavi planı çalışma amacı doğrultusunda karşılaştırılarak yorumlandı.

4.1. PTV78

Biyolojik ve fiziksel optimizasyon sonucu elde edilen veriler kullanılarak Tablo 3 oluşturuldu. Bu tabloda üç farklı planın Ortalama doz, Maksimum doz, Minimum doz, $V_{\%110}$, $V_{\%107}$, $V_{\%95}$, $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, CI, HI ve TCP78 değerleri gösterilmektedir. Bu değerler korelasyon analizi sonucunda elde edilen ortalama ve standart sapma değerleridir. Ayrıca, *Friedman* testi sonucu elde edilen p değerleri tüm parametreler için belirlenmiştir. Üç farklı plan modeline bakıldığında ‘Ortalama Doz’ değeri dışında tüm değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü ($p<0,05$).

Tanımlanan dozun en az $\%95$ 'ini alan hacim V_{95} , BORT ve DVTP planlarında PTV'nin $\%98$ 'inden fazlayken, TCP/NTCP planlarında ise PTV'nin en az $\%70$ 'i kadardır. Tanımlanan dozun $\%107$ 'sini alan hacim BORT ve DVTP planlarında $\%0$ iken, TCP/NTCP planlarında yaklaşık $\%13$ olarak bulunmuştur. *TCP-Poisson* modeline göre, PTV78 için tümör kontrol olasılığı tüm planlar için en az $\%98$ olarak bulunmuştur.

PTV hacminin $\%98$ 'inin aldığı doz değeri $D_{98\%}$, BORT ve DVTP planlarında ICRU 83'de belirtildiği gibi hacmin en az $\%95$ 'i tarafından alınmaktadır. Aynı şekilde $D_{2\%}$ değeri,

ICRU 83’de belirtildiği gibi BORT ve DVTP planlarında reçete edilmiş dozun en fazla %107’sini alırken, TCP/NTCP planlarında yaklaşık %109’unu almaktadır.

Tablo 3: PTV78 için DVTP, BORT ve TCP/NTCP plan verilerinin karşılaştırılması

Parametre	DVTP	BORT	TCP/NTCP	p
TCP Poisson (%)	99,79±0,01	99,78±0,09	98,77±0,72	0,000
Minimum Doz (%)	89,90±9,41	86,57±9,80	73,56±3,72	0,000
Maksimum Doz (%)	103,47±0,92	104,40±1,30	111,06±7,81	0,000
Ortalama Doz (%)	100,79±0,21	100,90±1,25	99,40±5,38	0,284
V_{%110}	00±00	00±00	13,21±20,20	0,000
V_{%107}	00±00	00±0,02	20,21±26,05	0,000
V_{%95}	99,83±0,26	98,54±4,77	70,19±13,73	0,000
D_{98%}	98,86±0,66	97,91±1,74	82,36±4,85	0,000
D_{2%}	102,10±0,43	102,62±0,97	109,18±7,47	0,000
CI	0,95±0,09	0,90±0,31	0,58±0,36	0,002
HI	0,03±0,01	0,05±0,02	0,26±0,07	0,000

CI değeri, DVTP planlarında yaklaşık 0.95 iken, sırasıyla BORT ve TCP/NTCP planlarında 0.90 ve 0.58 olarak hesaplanmıştır. HI değeri ise, DVTP ve BORT planlarında sırasıyla 0.03 ve 0.05 iken, TCP/NTCP planlarında yaklaşık 0.26 olarak hesaplanmıştır.

Ayrıca ilgili parametrelerin birbiriyle ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizi sonucu tüm planlar göz önüne alındığında tümör kontrol olasılıklarının konformite indeksiyle ilişkili olduğu görülmektedir.

Tablo 4: Tümör kontrol olasılıkları ve Konformite indeksinin(CI) korelasyon analizi ile ilişkilendirilmesi

	CI
DVTP TCP78 Pearson Correlation Sig.(2-tailed)	0,768 0,000
BORT TCP78 Pearson Correlation Sig.(2-tailed)	0,939 0,000
TCP/NTCP TCP78 Pearson Correlation Sig.(2-tailed)	0,632 0,003

Tablo 4’de görüldüğü üzere, tüm planlar için *Sig.(2-tailed)* faktörünün 0,05’ten küçük olması TCP ve CI arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($p<0,05$). Korelasyon katsayılarının ise -1 ve +1 aralığında yer alarak +1 değerine yakın olmaları bu ilişkinin kuvvetli olma derecesini gösterir. Tablo 4’de BORT planları için korelasyon katsayısı 0,939 olarak gösterilmektedir. +1’e yakınlığından dolayı bu ilişki diğer planlara göre daha kuvvetlidir.

4.2 Mesane

Biyolojik ve fiziksel optimizasyon sonucu Tablo 5’de üç farklı planın Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%), V_{30} , V_{50} , V_{65} , V_{75} ve NTCP değerleri gösterilmektedir. Bu değerler korelasyon analizi sonucunda elde edilen ortalama ve standart sapma değerleridir. Ayrıca, *Friedman* testi sonucu elde edilen p değerleri tüm parametreler için belirlenmiştir. Üç farklı plan modeline bakıldığında tüm değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 5: Mesane için DVTP, BORT ve TCP/NTCP plan verilerinin karşılaştırılması

Parametre	DVTP	BORT	TCP/NTCP	p
NTCP derece $\geq$ 3 (%)	48,67 $\pm$ 21,14	44,19 $\pm$ 24,49	4,62 $\pm$ 2,96	0,000
Minimum Doz (%)	7,77 $\pm$ 9,04	5,36 $\pm$ 5,94	4,99 $\pm$ 5,76	0,000
Maksimum Doz (%)	102,73 $\pm$ 1,07	102,05 $\pm$ 1,32	96,52 $\pm$ 4,9	0,02
Ortalama Doz (%)	46,18 $\pm$ 16,40	42,37 $\pm$ 17,26	36,09 $\pm$ 14,18	0,000
V_{30}	55,73 $\pm$ 25,74	49,05 $\pm$ 25,36	42,35 $\pm$ 24,48	0,000
V_{50}	30,04 $\pm$ 11,78	27,66 $\pm$ 13,43	20,85 $\pm$ 11,10	0,000
V_{65}	20,71 $\pm$ 8,47	19,04 $\pm$ 9,72	7,01 $\pm$ 3,25	0,000
V_{75}	14,71 $\pm$ 6,74	13,16 $\pm$ 7,68	0,08 $\pm$ 0,15	0,000

TCP/NTCP planlarında mesane komplikasyon olasılığının yaklaşık %5'e kadar düştüğü görülürken DVTP ve BORT planlarında %45'e kadar çıktığı hesaplanmıştır.

30 Gy alan mesane hacmi, TCP/NTCP planlarında ortalama %42 iken, BORT ve DVTP planlarında sırasıyla yaklaşık olarak %49 ve %55'dir (Tablo 5). 75 Gy alan mesane hacmi, TCP/NTCP planlarında yaklaşık %0.1 iken, bu değer BORT ve DVTP planlarında %15'lere kadar çıkmıştır. TCP/NTCP planlarındaki V_{50} ve V_{65} parametrelerinin diğer planlara göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 6: Mesane komplikasyon olasılıklarının V_{30} , V_{50} , V_{65} ve V_{75} verileri ile korelasyon analizi sonucu ilişkilendirilmesi

	V_{30}	V_{50}	V_{65}	V_{75}
DVTP NTCP Mesane				
Pearson Correlation	0,855	0,973	0,991	0,978
Sig.(2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,000
BORT NTCP Mesane				
Pearson Correlation	0,872	0,964	0,971	0,938
Sig.(2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,000
TCP/NTCP NTCP Mesane				
Pearson Correlation	0,442	0,484	0,415	-0,556
Sig.(2-tailed)	0,051	0,031	0,069	0,011

İlgili parametrelerin birbiriyle ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizi sonucu tüm planlar göz önüne alındığında mesane komplikasyon olasılıklarının sırasıyla 30 Gy, 50 Gy, 65 Gy ve 75 Gy alan mesane hacmi ile ilişkili olduğu Tablo 6'da gösterilmektedir.

Ayrıca, Tablo 6'daki tüm parametreler açısından BORT ve DVTP planları için *sig.(2-tailed)* faktörünün 0,05'ten küçük olması, mesane komplikasyon olasılığının 30 Gy, 50 Gy, 65 Gy ve 75 Gy doz alan mesane hacmi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla beraber bu planlar için korelasyon katsayılarının 1'e yakın olması bu ilişkiyi pozitif anlamda kuvvetlendirmektedir.

TCP/NTCP planlarında V_{50} ve V_{75} parametreleri ile mesane komplikasyon olasılığı ilişkisine bakıldığında *sig.(2-tailed)* faktörünün 0,05'ten küçük olması bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. V_{50} parametresinde korelasyon katsayısı pozitif (+), V_{70} parametresinde ise negatif (-) bir değerdedir.

4.3. Rektum

Biyolojik ve fiziksel optimizasyon sonucu Tablo 7’de üç farklı planın Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%), V_{30} , V_{50} , V_{65} , V_{75} ve NTCP değerleri gösterilmektedir. Bu değerler korelasyon analizi sonucunda elde edilen ortalama ve standart sapma değerleridir. Ayrıca, *Friedman* testi sonucu elde edilen p değerleri tüm parametreler için belirlenmiştir. Üç farklı plan modeline bakıldığında tüm değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,05$).

Tablo 7: Rektum için DVTP, BORT ve TCP/NTCP plan verilerinin karşılaştırılması

Parametre	DVTP	BORT	TCP/NTCP	p
NTCP derece ≥ 2 (%)	4,28 $\pm$ 1,34	3,89 $\pm$ 1,75	1,37 $\pm$ 1,07	0,000
NTCP derece ≥ 3 (%)	17,33 $\pm$ 3,29	17,54 $\pm$ 4,91	2,62 $\pm$ 2,06	0,000
Minimum Doz (%)	10,31 $\pm$ 12,29	7,22 $\pm$ 8,73	7,41 $\pm$ 9,57	0,000
Maksimum Doz (%)	102,22 $\pm$ 0,86	102,25 $\pm$ 1,58	92,47 $\pm$ 2,59	0,000
Ortalama Doz (%)	56,14 $\pm$ 8,26	51,10 $\pm$ 9,75	47,23 $\pm$ 9,60	0,000
V_{30}	75,03 $\pm$ 20,54	66,00 $\pm$ 19,78	66,35 $\pm$ 20,13	0,000
V_{50}	35,17 $\pm$ 7,84	32,86 $\pm$ 8,99	26,61 $\pm$ 11,32	0,001
V_{65}	18,22 $\pm$ 3,83	18,06 $\pm$ 4,60	6,15 $\pm$ 4,83	0,000
V_{75}	10,04 $\pm$ 4,09	10,49 $\pm$ 4,65	2,61 $\pm$ 11,52	0,000

Tablo 7’ye göre rektumun derece 2 ve üzeri komplikasyon olasılığı TCP/NTCP planı için yaklaşık %1 iken BORT ve DVTP planlarında bu olasılık yaklaşık %4’tür. Derece 3 ve üzeri komplikasyon olasılığı TCP/NTCP planı için çok değişmezken BORT ve DVTP planları göz önüne alındığında komplikasyon olasılığının %17’ye kadar çıktığı görülmektedir.

Tablo 7’de belirtildiği gibi V_{30} ve V_{50} parametreleri tüm planlar için yaklaşık bir değere sahiptir. V_{65} ve V_{75} parametrelerine bakıldığında TCP/NTCP planındaki değerlerin BORT ve DVTP planlarına göre önemli derecede azaldığı görülmektedir.

Tablo 8: Rektum komplikasyon olasılıklarının $V_{30}, V_{50}, V_{65}, V_{75}$ verileri ile korelasyon analizi sonucu ilişkilendirilmesi

		V_{30}	V_{50}	V_{65}	V_{75}
DVTP NTCP Rektum≥ 2	Pearson Correlation	0,395	0,441	0,437	0,466
	Sig.(2-tailed)	0,085	0,052	0,054	0,038
BORT NTCP Rektum≥ 2	Pearson Correlation	0,605	0,906	0,872	0,848
	Sig.(2-tailed)	0,005	0,000	0,000	0,000
TCP/NTCP NTCP Rektum≥ 2	Pearson Correlation	0,571	0,950	0,869	-0,118
	Sig.(2-tailed)	0,008	0,000	0,000	0,620
DVTP NTCP Rektum≥ 3	Pearson Correlation	0,489	0,657	0,477	0,663
	Sig.(2-tailed)	0,029	0,002	0,034	0,001
BORT NTCP Rektum≥ 3	Pearson Correlation	0,299	0,704	0,806	0,961
	Sig.(2-tailed)	0,200	0,001	0,000	0,000
TCP/NTCP NTCP Rektum≥ 3	Pearson Correlation	0,443	0,718	0,855	-0,123
	Sig.(2-tailed)	0,050	0,000	0,000	0,604

Tablo 8’de korelasyon analizi sonucu tüm planlar göz önüne alındığında rektum komplikasyon olasılıklarının sırasıyla 30 Gy, 50 Gy, 65 Gy ve 75 Gy alan rektum hacmi ile ilişkileri gösterilmektedir.

TCP/NTCP planlarında *sig.(2-tailed)* faktörü 0,05’ten küçük olduğundan V_{30} , V_{50} ve V_{65} parametreleri ile derece 2 ve üzeri rektum komplikasyon olasılığının ilişkili olduğu görülmektedir. BORT planları için ise derece 2 ve üzeri rektum komplikasyon olasılığı V_{30} , V_{50} , V_{65} ve V_{75} parametreleri ile ilişkilidir. Korelasyon katsayılarına bakıldığında bu ilişkinin anlamlı olduğu görülmektedir.

Tablo 8’de derece 3 ve üzeri rektum komplikasyon olasılığının DVTP ve BORT planlarında V_{30}, V_{50}, V_{65} ve V_{75} parametreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Korelasyon katsayıları -1 ve +1 aralığında olduğundan bu ilişkinin anlamlı ve kuvvetli olduğu gözükmemektedir. TCP/NTCP planları dikkate alındığında derece 3 ve üzeri rektum komplikasyon olasılığının V_{30} , V_{50} ve V_{65} parametreleri ile ilişkili olduğu Tablo 8’de belirtilmiştir.

4.4. Sağ Femur

Tablo 9’da üç farklı planın Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%), V_{30} , V_{50} , V_{65} , V_{75} ve NTCP değerleri sağ femur başı için gösterilmektedir. Korelasyon analizi sonucunda elde edilen ortalama ve standart sapma değerleri tabloda belirtilmiştir. *Friedman* testi sonucu elde edilen p değerleri tüm parametreler için belirlenmiştir. Üç farklı plan modeline bakıldığında V_{50} parametresi dışında tüm değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,05$).

Tablo 9: Sağ femur başı için DVTP, BORT ve TCP/NTCP plan verilerinin karşılaştırılması

Parametre	DVTP	BORT	TCP/NTCP	p
NTCP nekroz (%)	00,00±00	00,00±00	00,00±00	-
Minimum Doz (%)	1,08±0,35	1,03±0,36	0,98±0,34	0,000
Maksimum Doz (%)	55,80±9,18	55,61±6,38	54,20±8,67	0,041
Ortalama Doz (%)	23,82±5,03	23,18±5,52	22,20±5,14	0,000
V_{30}	15,49±11,21	16,21±13,25	12,57±11,00	0,004
V_{50}	0,07±0,23	0,05±0,21	0,01±0,05	0,431

Tablo 9’da belirtildiği üzere sağ femur başlarında nekroz olma olasılığı %0’dır. Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%) değerleri tüm planlar için yaklaşık bir değere sahiptir. 30 Gy doz alan femur başı hacmi TCP/NTCP planında ortalama %13 iken, bu değer DVTP ve BORT planlarında yaklaşık %16’dır. 65 Gy ve 75 Gy doz alan femur başı hacmi bütün planlarda %0’dır.

4.5. Sol Femur

Tablo 10’da üç farklı planın Ortalama doz (%), Maksimum doz (%), Minimum doz (%), V_{30} , V_{50} , V_{65} , V_{75} ve NTCP değerleri sol femur başı için gösterilmektedir. Korelasyon analizi sonucunda elde edilen ortalama ve standart sapma değerleri tabloda belirtilmiştir. *Friedman* testi sonucu elde edilen p değerleri tüm parametreler için belirlenmiştir. Üç farklı plan modeline bakıldığında V_{50} parametresi dışında tüm değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,05$).

Tablo 10: Sol femur başı için DVTP, BORT ve TCP/NTCP plan verilerinin karşılaştırılması

Parametre	DVTP	BORT	TCP/NTCP	p
NTCP nekroz (%)	00,00±00	00,00±00	00,00±00	-
Minimum Doz (%)	1,09±0,47	1,05±0,48	1,01±0,46	0,000
Maksimum Doz (%)	62,14± 8,63	58,18± 7,67	56,26± 9,7	0,000
Ortalama Doz (%)	27,14±11,19	26,02±11,37	23,73±7,17	0,000
V ₃₀	19,64±15,80	19,43±15,14	17,36±13,07	0,021
V ₅₀	0,23±0,67	0,06±0,21	0,02±0,06	0,687

Tablo 10’da belirtildiği üzere sol femur başlarında tüm planlar için nekroz olma olasılığı %0’dır. Minimum doz değerleri tüm planlar için yaklaşık %1’dir. TCP/NTCP planlarındaki Maksimum Doz, Ortalama Doz değerleri BORT ve DVTP planlarına göre daha düşüktür. 30 Gy doz alan femur başı hacmi TCP/NTCP planında ortalama %17 iken, bu değer DVTP ve BORT planlarında yaklaşık %19’dur. 65 Gy ve 75 Gy doz alan femur başı hacmi bütün planlarda %0’dır.

5. TARTIŞMA

Radyoterapi uygulamalarında hedefe maksimum doz verilmek istenirken, hedef ve çevresindeki normal dokular sınırlayıcı rol oynar. Radyoterapideki teknolojinin gelişmesiyle birlikte hedef hacim dozunun artması ve sağlıklı dokularda toksisitenin düşürülmesi amaçlanmalıdır. Böylece tümör kontrol olasılığı artarken, normal dokuların yan etki olasılığı da azalmaktadır. Prostat kanseri tedavisinde kullanılan yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniği normal dokulara minimum dozu vermeyi ve hedef hacimde yüksek dozlara ulaşmayı hedeflerken, radyasyona maruz kalan normal doku hacmini arttırabilir. Hedef ve çevresinde sağlıklı dokuların doz alması sebebiyle ortaya çıkabilecek yan etkileri azaltmak için optimum doz dağılımının elde edilmesi esastır. Bu sebeple tedavi planlaması radyoterapinin en önemli kısmıdır.

Tedavi planlamasının en önemli basamağı olan optimizasyon ise, bir hastaya mümkün olan en uygun tedaviyi vermeyi hedefler. Plan optimizasyonu için yapılmış bu çalışmada, *Eclipse* Tedavi Planlama Sisteminde bulunan ve yeni bir optimizasyon metodu olan biyolojik optimizasyon metodu kullanılmıştır. *Eclipse* Tedavi Planlama Sistemi; doz optimizasyonu için biyolojik tabanlı performansa izin veren ve biyolojik niceliklerle birlikte bazı fiziksel parametreleri kullanan bir tedavi planlama sistemidir. *RaySearch Laboratories* tarafından geliştirilen, *Eclipse* sisteminde bulunan biyolojik optimizasyon, biyolojik ve fiziksel kriterleri bir arada kullanarak radyobiyojik modellere dayalı YART planı için ideal doz haritaları vermeyi amaçlar.

Hedef doz homojenliğini ve konformitesini geliştirmek amaçlı yapılan birçok araştırma, fiziksel optimizasyonun eksikliklerini gidermek için fiziksel doz parametreleriyle birlikte biyolojik tabanlı modelin birleştirilmesini önermişlerdir. Bu tez çalışması ile son zamanlarda geliştirilen biyolojik optimizasyon algoritması ile klinik rutinde kullanılan fiziksel optimizasyon algoritmasının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada tedavisi yapılmış 20 erken evre prostat kanseri hastasının BT görüntüleri kullanılarak YART tekniği ile RT planlamaları yeniden yapılmıştır. Radyoterapi planlamada tedavi planlama sisteminde mevcut olan fiziksel ve biyolojik optimizasyon algoritmaları uygulanmıştır. İki farklı optimizasyon sonucu DVTP, BORT ve TCP/NTCP olmak üzere üç farklı plan verileri kayıt edilmiş, bu veriler her hasta için karşılaştırılmıştır.

Hedef olan PTV78 için elde edilen tüm veriler Tablo 3’de verilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi TCP/NTCP planlarında hedefteki maksimum dozun önemli derecede arttığı ve homojen olmayan doz dağılımlarına neden olduğu açıkça görülmektedir [5,7,46]. BORT ve DVTP planlarında hedefteki maksimum doz yaklaşık %104 iken, TCP/NTCP planlarında %111’dir. TCP/NTCP planlarındaki bu değer ICRU 83 numaralı rapordaki Düzey 2 tanımlamalarına göre kabul edilebilir sınırlar içerisinde değildir.

TCP/NTCP modelinin, normal doku hasarını en aza indirirken, tümör hücre yıkımını en üst düzeye çıkarmak amacıyla çalıştığı görülmektedir. Bu nedenle $V_{\%110}$ ve $V_{\%107}$ parametreleri diğer planlarda %0 iken TCP/NTCP planlarında sırasıyla ortalama %13 ve %20’dir. Ayrıca, hedefteki maksimum dozun diğer planlara göre daha fazla, minimum dozun ise daha düşük olması da bunun başka bir göstergesidir.

$D_{98\%}$ verileri, TCP/NTCP planlarında yaklaşık olarak ortalama %82 iken, BORT planlarında %97, DVTP planlarında ise %98’dir. $D_{2\%}$ verileri, TCP/NTCP planlarında ortalama %109 iken, BORT ve DVTP planlarında %102’dir. ICRU 83 numaralı rapora göre $D_{98\%}$ değeri reçete edilen dozun en az %95’ini ve $D_{2\%}$ değeri ise maksimum %107’sini alması gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca, $D_{98\%}$ ile aynı şekilde olmak üzere, V_{95} parametresi de PTV hacminin en az %98’ini alması gerektiği rapor edilmektedir. Tablo 3’de V_{95} parametresine bakıldığında TCP/NTCP planı için ortalama %70, BORT ve DVTP planlarında ise ortalama %98’dir. ICRU 83 numaralı rapora göre, TCP/NTCP planlarındaki $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, ve $V_{\%95}$ değerleri kabul edilebilir sınırlar içerisinde değildir.

TCP/NTCP planlarındaki CI değeri ortalama 0,58 iken, bu değer DVTP ve BORT planlarında sırasıyla 0,95 ve 0,90’dır. TCP/NTCP planlarındaki CI değerinin 1’den çok küçük olması hedef hacmin kısmen ışınlanmış olup, ideal bir ışınlama planının yapılmamış olduğunu belirtmektedir. BORT ve DVTP planlarındaki CI değerlerinin 1’e yakın olması TCP/NTCP planına göre daha iyi tedavi tümör uyumunun sağlandığını göstermektedir.

ICRU 83 numaralı protokole göre HI’nın 0’a yaklaşması PTV’deki doz dağılımının oldukça homojen olduğunu ve 0’dan uzaklaştıkça homojenitenin azaldığını göstermektedir [11]. Bu çalışmada üç ayrı plan için HI değeri, TCP/NTCP, BORT ve DVTP planlarında sırasıyla 0,26, 0,05 ve 0,03’dür. Daha önceki çalışmalarda da belirtildiği üzere kısıtlama parametresi kullanılmadan yapılan TCP/NTCP planlarında, hedef hacim içindeki doz homojenliğinin ideal olmadığı açıklanmıştır.

Tümör kontrol olasılığı tüm planlar için en az %98'dir. Tümör kontrol olasılıkları, korelasyon analizi sonucu CI değerleri ile ilişkili bulunmuştur. Tablo 4'de görüldüğü üzere, tüm planlar için TCP ve CI arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir ($p < 0,05$). Korelasyon katsayılarının +1 değerine yakın olmaları bu ilişkinin kuvvetli ve doğrusal olduğunu gösterir. Tüm planlar için CI değeri arttıkça, tümör kontrol olasılığı da artacaktır. Fakat bu parametrenin ideal tedavi tümör uyumu için 1'den uzaklaşmaması gerekmektedir.

Hedef PTV78 için tüm parametreler göz önüne alındığında, biyolojik optimizasyondaki TCP/NTCP planları fiziksel niceliklerle kullanıldığı zaman oluşan sıcak noktaların ve hedefteki maksimum dozun azaldığı ve hedef doz homojenliğinin iyileştiği görülmüştür. Ayrıca biyolojik optimizasyonda fiziksel niceliklerin kullanımı ile $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, ve V_{95} parametreleri kabul edilir sınırlar içinde yer almıştır. Konformite indeks parametresi 0,58 değerinden 0,90 değerine yükselerek ideal olan 1 değerine oldukça yaklaşmıştır. Hedef için BORT ve DVTP planları kıyaslandığında tüm parametreler doğrultusunda anlamlı bir fark görülmemiştir.

Değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü, derecesini ve önemini ortaya koymak için yapılmış korelasyon analizi sonucu BORT ve DVTP planları için mesane komplikasyon olasılıklarının sırasıyla 30 Gy, 50 Gy, 65 Gy ve 75 Gy alan mesane hacmi ile ilişkili olduğu Tablo 6'da belirtilmiştir. Korelasyon katsayılarının pozitif ve 1'e yakın olması bu ilişkinin kuvvetli ve doğrusal olduğunu göstermektedir. Kısaca, 30 Gy, 50 Gy, 65 Gy ve 75 Gy doz alan mesane hacmi arttığında komplikasyon olasılığı da artmaktadır.

Rektum için yapılmış korelasyon analizi sonucu Tablo 8'de verilmiştir. Bu sonuca göre tüm planlar için rektum komplikasyon olasılıklarının sırasıyla 30 Gy, 50 Gy, 65 Gy ve 75 Gy alan rektum hacmi ile ilişki olduğu hesaplanmıştır. TCP/NTCP planlarında V_{30} , V_{50} ve V_{65} parametrelerinin derece 2 ve üzeri rektum komplikasyon olasılığı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Korelasyon katsayısının pozitif olması bu ilişkinin doğrusal olduğundan bahseder. Başka bir deyişle, V_{30} , V_{50} ve V_{65} parametrelerindeki değerler arttıkça komplikasyon olasılığı da artacaktır. BORT planları için ise derece 2 ve üzeri rektum komplikasyon olasılığı V_{30} , V_{50} , V_{65} ve V_{75} parametreleri ile doğrusal olarak ilişkilidir.

Tablo 8'de derece 3 ve üzeri rektum komplikasyon olasılığının DVTP ve BORT planlarında V_{30} , V_{50} , V_{65} ve V_{75} parametreleri ile ilişkili olduğu görülmektedir. Korelasyon katsayılarının pozitif ve 1'e yakın olması bu ilişkinin doğrusal olduğunu gösterir. TCP/NTCP

planlarında ise derecesi 3 ve üzeri rektum komplikasyon olasılığının yalnızca V_{30} , V_{50} ve V_{65} parametreleri ile ilişkili olduğuna ulaşılmıştır.

Eclipse tedavi planlama sistemini kullanarak erken evre prostat kanseri üzerine yapılmış bu çalışmada, biyolojik optimizasyonun tüm riskli organlar için aynı derecede faydalı olamadığı görülmektedir. BORT planları DVTP planlarına göre rektum ve mesaneyi daha iyi korumakta, femur başlarında ise aynı oranda koruma sağlamaktadır. TCP/NTCP planlarında ise rektum ve mesanenin diğer planlara göre önemli derece korunduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Erken evre prostat kanseri üzerine yapılmış bu araştırmada BORT planları için biyolojik optimizasyon açısından en belirgin yarar 30 Gy doz alan mesane ve rektum hacmindeki azalmalardır. Rektum ve mesane açısından TCP/NTCP planlarındaki tüm parametrelerin diğer planlara göre daha düşük dozlar aldığı hesaplanmıştır. Özellikle bu planlarda 65 Gy ve 75 Gy doz alan rektum ve mesane hacmi yaklaşık %5'e kadar azalmıştır.

Çalışmamızda, BORT planlarında normal doku komplikasyon olasılıkları DVTP planlarına göre düşük olsa da belirgin bir farkın olmadığı görülmektedir. Derece 2 ve üzeri rektum komplikasyon olasılığı tüm planlar için oldukça yakın değerlere sahiptir. Derece 3 ve üzeri rektum komplikasyon olasılığı DVTP ve BORT planlarında ortalama %17 iken bu değer TCP/NTCP planlarında %2'dir. Derece 3 ve üzeri mesane komplikasyon olasılığı, DVTP ve BORT planlarında ortalama %44 iken bu değer TCP/NTCP planlarında yalnızca %5'dir. Fiziksel ve biyolojik optimizasyon sürecinde femur başları için belirlenmiş sınırlamalardan dolayı, femur başlarının nekroz olma olasılığı tüm planlarda %0'dır. TCP/NTCP planları, tümörü kontrol altına almak ve normal dokuları korumak amacıyla yalnızca *TCP Poisson LQ*, *NTCP Poisson LQ* ve *NTCP Lyman* modelini kullandığından dolayı komplikasyonlar açısından büyük avantaj sağlamaktadır.

Peñagaricano J.A. ve arkadaşlarının paranazal sinüs tümörleri, nöroblastom ve hepatosellüler karsinom olmak üzere üç farklı vakada yaptıkları çalışmada 3D-CRT planları ile doz-hacim tabanlı ve biyolojik tabanlı YART planları karşılaştırılarak doz dağılımı değerlendirilmiştir. Üç vaka için doz dağılımı değerlendirmelerinde, BORT planlarının daha iyi konformite sağladığı ve sağlıklı dokuları diğer planlara göre önemli derecede koruduğu belirtilmiştir. Üç vaka için tümör kontrol olasılığı değerlerinin tüm planlarda yaklaşık aynı olduğu belirtilmiştir [7].

Kan Monica W. K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada biyolojik optimizasyon ve fiziksel optimizasyon yaklaşımları kullanılmıştır. *Eclipse* tedavi planlama sisteminde nazofarenks kanseri tedavisi için yapılan araştırmada, TCP/NTCP planlarının daha fazla sıcak noktalarla birlikte homojen olmayan yüksek hedef doz dağılımlarına neden olduğu bildirilmiştir. BORT planlarının DVTP planlara göre hedef kapsamlarını aynı derecede koruduğu ve birçok riskli organ için daha düşük dozlar hesapladığı bildirilmektedir. BORT planlarının, DVTP planlara kıyasla seri organlar aynı oranda koruma yaparken parotis bezlerini daha iyi koruduğu, retina ve lensleri daha az koruduğu belirtilmiştir. Buna rağmen, biyolojik optimizasyon fiziksel niceliklerle kullanıldığında oluşan sıcak noktaların ve hedefteki maksimum dozun azalıp, hedef doz homojenliğinin iyileştiği görülmüştür [5].

Beyin, baş boyun, akciğer, pankreas ve prostat olmak üzere birçok farklı vaka için *Eclipse*, *Pinnacle* ve *Monaco* tedavi planlama sistemlerini kullanarak biyolojik ve fiziksel optimizasyon üzerine yapılan çalışmalar, BORT planlarının DVTP planlarına göre hedefin doz homojenliğini ve konformitesini aynı oranda sağladığı ve birçok riskli organı daha düşük dozlarla koruduğu belirtilmiştir [7, 9, 29, 34].

Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğiyle beyin tümörlerindeki nöral kök hücreleri korumak amaçlı yapılan bir çalışmada, tüm planlar için fiziksel ve biyolojik doz ölçümleri %3 standart sapmayla modüle edilmiştir. Maksimum nöral kök hücre korumasının birtakım sınırlamalarla TCP/NTCP planlarında sağlandığı rapor edilmiştir. EUD parametresinin kullanıldığı BORT planları göz önüne alındığında nöral kök hücrelerin akut komplikasyonlarında ve beyin dokusunun geç komplikasyonlarında anlamlı derecede azalma meydana geleceği hesaplanmıştır [46].

Sharon Qi X ve arkadaşlarının kritik yapıları daha fazla korumak amacıyla yaptıkları biyolojik tabanlı YART çalışmasında, biyolojik indekslerle fiziksel parametrelerin kullanıldığı biyolojik optimizasyon metodu ile konvansiyonel optimizasyon metodu karşılaştırılmıştır. Beyin, baş boyun, akciğer, pankreas ve prostat olmak üzere beş farklı klinik vakayı içeren bu çalışmada sağlıklı dokuların biyolojik optimizasyon metodunda daha iyi korunduğu ve hedef doz homojenliğinin fiziksel optimizasyon metoduyla benzer olduğu belirtilmiştir [9].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, fiziksel doz-hacim parametrelerinin TCP/NTCP planlarına uygulanmasıyla elde edilen BORT yaklaşımında hedef doz homojenitesi ve konformitesi sağlanmış, maksimum doz değeri ICRU 83 numaralı raporda kabul edilebilen sınırlar içerisinde kalmıştır. Aynı zamanda, BORT ile sağlıklı dokuların fiziksel optimizasyon yaklaşımına göre daha iyi korunduğu görülmüştür. Tüm bu veriler doğrultusunda biyolojik tabanlı optimizasyonun fiziksel doz-hacim indeksleriyle kullanımı hedef hacim ve normal dokular açısından büyük avantaj sağlamaktadır.

Biyolojik optimizasyon algoritması, araştırılmakta ve gelişmekte olan yeni bir metod olduğundan doğrulanması gereken birçok yönü bulunmaktadır. Yoğunluk ayarlı radyoterapide kullanılan bu metod sağlıklı dokular açısından umut vaat etmektedir ve gelecekteki araştırmalara teşvik etmektedir. Bu çalışma sonucuna göre gelecekte bu metodun rutin klinikte kullanılmasıyla, erken evre prostat kanseri hastaları için biyolojik tabanlı yaklaşımın doz-hacim tabanlı yaklaşıma göre bir alternatif olabileceği görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] Zhao B, Beyond The Dvh - Spatial And Biological Radiotherapy Treatment Planning, Wayne State University Dissertations, Doktora Tezi, 2010; 1-37.
- [2] Suk L, Yuan J.C, Chul Y. K, Physical and Radiobiological Evaluation of Radiotherapy Treatment Plan, Evolution of Ionizing Radiation Research, Dr. Mitsuru Neno (Ed.), InTech, Korea University, InTech, 2015; 110-9.
- [3] Elin S, Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in head and neck cancer, Umeå University Department Of Radiation Sciences, Sweden, Radiation Physics, 2008; 2-8.
- [4] Faiz M. Khan, Physics of Radiation Therapy, Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 467-487.
- [5] Kan Monica W. K, Leung Lucullus H. T ve Yu Peter K. N, The Use of Biologically Related Model (Eclipse) for the Intensity-Modulated Radiation Therapy Planning of Nasopharyngeal Carcinomas, Plos One, 2014; 9(11): 1-11.
- [6] Webb S, Intensity-Modulated Radition Therapy, Institute of Physics Publishing, Bristol, Philadelphia, London, 2001; 319.
- [7] Peñagaricano J.A, Papanikolaou N, Wu C ve ark., Assessment of Biologically-based Optimization (BORT) in the IMRT era, Med Dosim. 2005; 30(1): 12-19.
- [8] Brahme A, Individualizing cancer treatment: biological optimization models in treatment planning and delivery, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001; 49(2); 327–337.
- [9] Qi, X. Sharon Semenenko, Vladimir A. Li, X. Allen, Improved critical structure sparing with biologically based IMRT optimization, Med Phys. 2009; 36(5): 1790-9.

- [10] Faiz M. Khan, Treatment Planning in Radiation Oncology, Second Edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 116.
- [11] International Commission On Radiation And Measurements, Report 83. Journal of the ICRU, 2010; 10(1): 7-59.
- [12] Bortfeld T, Image-Guided IMRT, In: Bortfeld T, Schmidt R, Neve WD, Wazer DE, Springer-Verlag, 1st edition, Berlin Heidelberg, 2006; 11-12.
- [13] Nahum A, Interactions of Charged Particles with Matter, In: Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC, ed. Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice, 1st edition, USA, CRC Press, 2007; 964-966.
- [14] Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Vijayakumar S, Technical Basis of Radiation Therapy Practical Clinical Applications, Springer-Verlag, 4th Edition, Berlin Heidelberg, 2006; 209.
- [15] Hope C, Orr J, Computer optimization of 4 MeV treatment planning. Phys Med Biol, 1965; 10: 365–370.
- [16] Redpath AT, Vickery BL, Wright DH A new technique for radiotherapy planning using quadratic programming, Phys Med Biol, 1976; 21: 781–791.
- [17] McDonald SC, Rubin P, Optimization of external beam radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1977; 2: 307–317.
- [18] Thieke C, Bortfield T, Niemierko A ve Nill S, From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning, Med Phys 2003; 30(9): 2332-2339.
- [19] Allen Li X, Alber M, Deasy J.O, Jackson A ve ark, The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM, Med. Phys, 2012; 39: 1386-1403.

- [20] Wu Q, Djajaputra D, Wu Y ve ark, Intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-guided dose-volume objectives, *Phys. Med. Biol.*, 2003; 48: 279–291.
- [21] Wu Q, Mohan R, Algorithms and functionality of an intensity modulated radiotherapy optimization system, *Med. Phys.*, 2000; 27: 701–11.
- [22] Das S, A role for biological optimization within the current treatment planning paradigm, *Med. Phys.*, 2009; 36: 4672–77.
- [23] Stavrev P, Hristov D, Warkentin B ve ark, Inverse treatment planning by physically constrained minimization of a biological objective function, *Med. Phys.*, 2003; 30(11): 2948–58.
- [24] Moiseenko V, Battista J, Van Dyk J, Normal tissue complication probabilities: dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46(4): 983–93.
- [25] Emami B, Lyman J, Brown A ve ark, Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 109–122.
- [26] Bentzen S M, Constine L S, Deasy J O ve ark, Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 3–9
- [27] Alfred R. Smith, *Radiation Therapy Physics*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995; 66–68.
- [28] Lyman J. T, Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl.*, 1985; 8: 13–19.

- [29] Azzeroni R, Maggio A, Fiorino C, Biological optimization of simultaneous boost on intra-prostatic lesions (DILs): Sensitivity to TCP parameters, *Physica Medica*, 2013(29); 592-598.
- [30] Lind BK, Mavroidis P, Hyödynmaa S and Kappas C, Optimization of the dose level for a given treatment plan to maximize the complication-free tumor cure. *Acta Oncologica* 1999; 38(6): 787-798.
- [31] Tsougos I, Mavroidis P, Rajala J ve ark, Evaluation of dose-response models and parameters predicting radiation induced pneumonitis using clinical data from breast cancer radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2005; 50(15): 3535-54.
- [32] Kutcher, G. J, C. Burman, L. Brewster ve ark. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21(1):137–146.
- [33] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys*. 1997; 24:103–110.
- [34] Wu Q, Mohan R, Niemierko A ve Schmidt-Ullrich R, Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose, *Int. J. Radiat. Oncol, Biol, Phys*. 2002; 52: 224–235.
- [35] Ebert M. A, Viability of the EUD and TCP concepts as reliable dose indicators, *Phys Med Biol*. 2000; 45(2): 441-57.
- [36] Niemierko A, A generalizaed concept of equivalent uniform dose (EUD), *Med Phys*. 1999; 26(6): 1100.
- [37] Horuz R, Prostat Kanseri Tanısında Prostat Masajı Sonrası PSA Dinamiğinin Diagnostik Değeri, Uzmanlık tezi, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2006

- [38] Hinman F, Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1993; 189-194.
- [39] Lee S, Cao Y.J, Chang K.H ve ark, Treatment plan comparison of Linac step and shoot, Tomotherapy, RapidArc, and Proton therapy for prostate cancer using dosimetrical and biological index, Journal of the Korean Physical Society, 2015; 67: 7.
- [40] Tao Z.Q, Shi A. M, Wang K. X ve ark, Epidemiology of prostate cancer: current status, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2015; 19: 805-812.
- [41] Baldwin L. M, Andrilla C. H, Porter M. P ve ark, Treatment of early-stage prostate cancer among rural and urban patients, 2013; 119(16): 3067-75.
- [42] Lee A. K, Radiation therapy combined with hormone therapy for prostate cancer, Semin Radiat Oncol, 2006; 16(1): 20-28.
- [43] Li X, Deng Q, Ma S ve ark, Use of a correlation analysis model in the optimization of intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer, Exp Ther Med, 2015; 10(6): 2187-2193.
- [44] http://www.istatistikanaliz.com/friedman_testi.asp (15.08.2016)
- [45] http://www.istatistikanaliz.com/korelasyon_analizi.asp (15.08.2016)
- [46] Jaganathan A, Tiwari M, Phansekar R ve ark. Intensity-modulated radiation to spare neural stem cells in brain tumors: A computational platform for evaluation of physical and biological dose metrics. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2011; 7(1): 58-63.



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI



BİRİM / BÖLÜM: Radyasyon Onkolojisi AD.
SAYI : 29512294/
KONU :

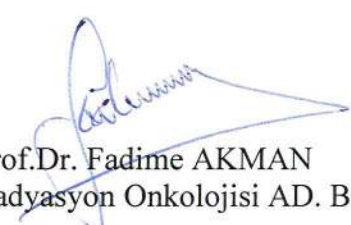
26/01/2016
İZMİR

ETİK KURUL BAŞKANLIĞINA

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı öğrencilerimizden Yasemin KUNDAKÇI'nın **“Prostat kanserinde uygulanan statik YART teknikleri için Eclipse tedavi planlama sisteminde fiziksel ve biyolojik plan optimizasyon algoritmalarının karşılaştırılması”** başlıklı tez çalışması için Anabilim dalımızda bulunan Eclipse v11 tedavi planlama sistemi, lineer hızlandırıcı, belirlenen kriterlere uygun kişilerin dosya ve görüntü kayıtları arşivden taranıp kullanmak üzere gerekli izin verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Saygılarımla.


Prof.Dr. Fadime AKMAN
Radyasyon Onkolojisi AD. Bşk.



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI

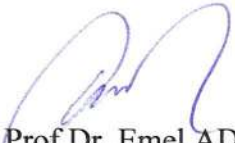


SAYI : 86700236/80356575/08
KONU : Etik kurul izin.

İnciraltı / İZMİR
27/01/2016

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ETİK KURUL BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalı öğretim üyemiz Prof.Dr. Fadime AKMAN ın danışmanlığını yaptığı “Prostat kanserinde uygulanan statik YART teknikleri için Eclipse tedavi planlama sisteminde fiziksel ve biyolojik plan optimizasyon algoritmalarının karşılaştırılması” konulu tez çalışmasının bilgimiz dahilinde gerçekleştirilebilmesi için gerekli iznin verilmesi hususunda gereğini bilgilerinize sunarım.


Prof.Dr. Emel ADA
Anabilim Dalı Başkanı

☎ :+90 232 4122600-01 Faks:+90 232 2776584
Elektronik Posta: saglikbil@deu.edu.tr



Web: <http://www.deu.edu.tr/saglikbil>

8.EKLER**EK 1: ÖZGEÇMİŞ****YASEMİN KUNDAKÇI**

TC Kimlik No / Pasaport No:	13501678326
Doğum Yılı:	1990
Yazışma Adresi :	Mimar Sinan Caddesi 27/3 Alsancak/İZMİR
Telefon :	+90507 514 87 47
Faks :	-
e-posta :	yaseminkundakc@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Medikal Fizik Anabilim Dalı	Yüksek Lisans	2016
Türkiye	Ankara Üniversitesi	Mühendislik Fakültesi	Fizik Mühendisliği Bölümü	Lisans	2014

AKADEMİK MESLEKTE DENEYİM

Kurum/ Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi	Türkiye	İzmir	Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	Radyoterapi Uygulamaları	2015-2016

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi	Türkiye	İzmir	Radyoloji Anabilim Dalı	Radyoloji Uygulamaları	2015-2016
Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi	Türkiye	İzmir	Nükleer Tıp Anabilim Dalı	Nükleer Tıp Uygulamaları	2015-2016
Ege Üniversitesi Hastanesi	Türkiye	İzmir	Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	Stajyer	2012-2013 (Haziran-Ağustos)

UZMANLIK ALANLARI

Medikal Fizik, Radyoterapi Fiziği, Radyoloji Fiziği, Radyasyon Fiziği, Nükleer Tıp Fiziği, Dozimetri, Radyasyondan Korunma ve Radyasyon Güvenliği, Radyobiyojoloji, İş Sağlığı Güvenliği

DiĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)	- Radyoterapi Teknikerleri Derneği'nin Dokuz Eylül Üniversitesi AD'da gerçekleştirdiği “Eğitim Semineri-IV”de katılımcı (22.11.2014)		

	- Medikal Fizik Derneği'nin düzenlediği “Proton Terapi Teknikleri, Radyobiyojisi ve Dozimetrisi” eğitim toplantısında katılımcı (13.12.2014) - Radyasyondan Korunma Uzmanları Derneği’nin düzenlediği “1.Ulusal Radyasyondan Korunma Kongresi” de katılımcı (19.11.2015-21.11.2015) - Radyasyondan Korunma Uzmanları Derneği ve İş Sağlığı ve Güvenliği Profesyonelleri Derneği'nin Dokuz Eylül Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi’nde gerçekleştirdiği “İş Sağlığı ve Güvenliğinde Radyasyondan Korunmanın Yeri ve Önemi” konulu çalıştayda katılımcı (03.06.2016-04.06.2016)
--	--

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2503-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prostat Kanseri Uygulanan Statik YART Teknikleri İçin Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde Fiziksel ve Biyolojik Plan Optimizasyon Algoritmalarının Karşılaştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Fadime AKMAN Radyasyon Onkolojisi A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/04-20	Tarih:11.02.2016
	Prof.Dr.Fadime AKMAN'ın sorumlusu olduğu "Prostat Kanserinde Uygulanan Statik YART Teknikleri İçin Eclipse Tedavi Planlama Sisteminde Fiziksel ve Biyolojik Plan Optimizasyon Algoritmalarının Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
	ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Banu</i>
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılacak</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Nhp</i>
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Ece</i>
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Ull</i>
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılacak</i>
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılacak</i>
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Ayşe</i>
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Nihal</i>
Prof.Dr. Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Müge</i>
Doç.Dr.Şeyda SEREN INTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Şeyda</i>
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	<i>S.Kızıldağ</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>S.Özkardeşler</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılacak</i>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Mehmet</i>