

**T. C.
ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR
ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**VOLÜMETRİK ARK RADYOTERAPİ (VMAT)
TEDAVİLERİNİN HESAPLANMASI SIRASINDA
KULLANILAN FARKLI OPTİMİZASYON YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TUTKU ÇAĞATAY ÇARGA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem SERİN**

İSTANBUL-2018





**REPUBLIC OF TURKEY
ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR
UNIVERSITY
INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES**

**COMPARISON OF DIFFERENT OPTIMIZATION METHODS
USED DURING CALCULATION OF VOLUMETRIC
MODULATED ARC RADIOTHERAPY (VMAT) TREATMENTS**

TUTKU ÇAĞATAY ÇARGA

MASTER'S THESIS

**DEPARTMENT OF RADIATION ONCOLOGY HEALTH
PHYSICS MASTER PROGRAM**

SUPERVISOR

Associate Prof. Dr. Meltem SERİN

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI

Anabilim Dalı: Radyasyon Onkolojisi.

Program: Sağlık Fiziği.

Tez Başlığı: Volümetrik Arc Radyoterapi (Vmat) Tedavilerinin Hesaplanması Sırasında Kullanılan Farklı Optimizasyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Öğrencinin Adı-Soyadı: Tutku Çağatay ÇARGA

Savunma Sınavı Tarihi: 21 / 06 / 2018

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Enis ÖZYAR

Acıbadem Üniversitesi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Meltem SERİN

Acıbadem Üniversitesi

Tez Danışmanı

Üye

Doç. Dr. Hilal ACAR DEMİR

Medipol Üniversitesi

Üye

Üye

Acıbadem Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez yukarıdaki jüri tarafından onaylanmış ve Sağlık Bilimleri Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Uğur Özbek

Enstitü Müdürü



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

18.05.2018

Tutku Çağatay ÇARGA

İTHAF

Bilge ve naif babama, düşünceli, narin anneme ve sevgili eşime ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Tezimde bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, tüm yoğunluğuna rağmen bana her zaman vakit ayıran değerli Hocam Sayın Prof.Dr Meltem SERİN'e

Aldığım eğitimler süresince bilgilerini benden esirgemeyen, paylaşan, öğreten değerli Sayın Hocalarım Prof. Dr. Enis ÖZYAR ve Doç.Dr Banu ATALARA'a

Medikal Fizik eğitimi ve tez hazırlama süresi boyunca tecrübelerini benimle paylaşan, bütün bu süreçte beni sabırla dinleyip, fikir paylaşımında bulunan, yeri geldiğinde öğreten yeri geldiğinde düşüncelerimi doğru yönde yönlendiren değerli Hocam Sayın Med.Fiz.Uz. Görkem GÜNGÖR'e ve bu süreç boyunca desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen hocalarım Sayın Med.Fiz.Uz.Bülent YAPICI'ya ve Med.Fiz.Uz. Gökhan AYDIN'a,

Tez çalışması esnasında sabırla beni dinleyip tezim konusunda bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli Sayın Med.Fiz.Uz. Yücel Akdeniz'e

Medikal Fizik eğitimim boyunca bilgi ve yardımlarını hiçbir konuda esirgemeyen sevgili dostlarım Med.Fiz.Uz. Emre Mustafa KARADEMİR ve Med. Fiz. Uz.Mehmet Orbay ASKEROĞLU'na,

Yüksek lisans eğitimini birlikte geçirdiğimiz, beraber geçirdiğimiz güzel eğitim yıllarımız sayesinde uzun yıllar meslektaşlığımızı, dostluğumuzu sürdüreceğimize inandığım dönem arkadaşlarım Damla POYRAZ'a, Melek DEMİR'e ve Caner ARSLAN'a,

Klinikte bulunduğum süre boyunca bana her konuda her zaman destek olan Uzm.Dr. Bilgehan ŞAHİN'e

Tüm eğitim hayatım boyunca sevgi ve sabırlarını benden esirgemeyip bu noktaya gelmemi sağlayan çok değerli aileme

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	4
BEYAN	6
İTHAF	7
TEŞEKKÜR	8
İÇİNDEKİLER	9
ŞEKİLLER LİSTESİ	11
TABLolar LİSTESİ	13
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	14
ÖZET	15
SUMMARY	16
1. GİRİŞ VE AMAÇ	17
2. GENEL BİLGİLER	19
2.1. Radyoterapi Tanımı	19
2.2. Nazofarenk Anatomisi	19
2.3. Yayılım ve Tanı	20
2.4. Nazofarenks Kanseri Tedavisi	20
2.5. Radyoterapi	20
2.5.1. 3-Boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT).....	20
2.5.2. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)	21
2.5.3. Hacimsel ayarlı ark terapi (VMAT)	22
2.5.3.1. Optimizasyon.....	23
2.5.3.2. Optimizasyon sınırlamaları	24
2.5.3.3. Gantri ve ÇYK pozisyonları için önemli gelişmeler	25
2.5.4. İleri planlama.....	25
2.5.5. Ters planlama	26
2.5.6. Biyolojik optimizasyon	26
2.5.7. Photon Optimizasyonu (PO) algoritması	30
2.5.7.1. PO Algoritması ve VMAT	30
2.5.7.2. Aşamalı Çözüm	31
2.5.7.3. Vmat için Uzak Durulacak Bölge Seçimi	32

2.5.7.4. PO Algoritmasında Vmat için Çene Takibi.....	32
2.5.7.5. Biyolojik gEUD objektifleri	33
2.5.7.6. Ortalama Doz Nesneleri	33
2.5.7.7. Ara Doz Hesabı (ID)	34
2.5.7.8. PO Algoritması için Hesaplama Opsiyonları	34
2.5.8. Progressive Resolution Optimizer (PRO) Algoritması	35
2.5.8.1. Aşamalı Çözüm	35
2.5.8.2. Ortalama Doz Nesneleri	36
2.5.8.3. PRO Algoritmasında Çene takibi	36
2.5.8.4. Ara Doz Hesabı (ID)	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Araç ve Gereçler.....	38
3.1.1. Tedavi planlama sistemi (TPS)	38
3.1.2. Bilgisayarlı tomografi (BT).....	38
3.1.3. IBM SPSS istatistik programı	39
3.2. Yöntem	39
3.2.1. Hastaların belirlenmesi.....	39
3.2.2. Planlama aşaması	40
3.2.2.1. Ark seçimi	40
3.2.2.2. ‘a’ değeri seçimi.....	41
3.2.2.3. Hedef hacim ve kritik organ verilerinin elde edilmesi	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Hedef hacimler için hesaplanan konformite indeks değerleri	43
4.2. Kritik organ dozları.....	47
4.2.1. Parotisler.....	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	62
6. KAYNAKLAR	65
7. EKLER.....	69
7.1 Özgeçmiş	69

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Nazofarenks anatomisi şematik gösterimi (5)	19
Şekil 2-2. Örnek optimizasyon ekranı.....	24
Şekil 2-3. Rölatif tolerans dozun, ‘‘n’’ parametresi ve ışınlanan hacim ile ilişkisi (30).....	28
Şekil 2-4. gEUD ve Lyman varsayımları ile hesaplanmış, değişen "a" parametresinin etkisini gösteren grafik(30).	29
Şekil 3-1. Siemens Somatom Force BT	39
Şekil 3-2. 4 ark kullanımına örnek.....	40
Şekil 3-3. Kullanılan a değerlerine örnek	41
Şekil 4-1. PRO3 ve PO algoritmaları ile elde edilen CI ₇₀ değerlerinin grafiği. CI ₇₀ için 1 değeri ideal doz sarımına karşılık gelmektedir.	44
Şekil 4-2. PRO3 ve PO algoritmaları ile elde edilen CI ₆₀ değerlerinin grafiği. Hacimsel normalizasyon 70 Gy alması gereken hedef için yapıldığından dolayı CI ₆₀ için ideal yakınsama değeri yoktur.	45
Şekil 4-3. PRO3 ve PO algoritmaları ile elde edilen CI ₅₆ değerlerinin grafiği. Hacimsel normalizasyon 70 Gy alması gereken hedef için yapıldığından dolayı CI ₅₆ için ideal yakınsama değeri yoktur.	45
Şekil 4-4. CI ₇₀ için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki.....	46
Şekil 4-5. CI ₆₀ için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki.....	46
Şekil 4-6. CI ₅₆ için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki.....	47
Şekil 4-7. PO algoritması için sağ parotis hacmi ile sağ parotis ortalama dozları arasındaki ilişki.	48
Şekil 4-10. PRO3 algoritması için sol parotis hacmi ile sol parotis ortalama dozları arasındaki ilişki.	50
Şekil 4-11. PO algoritması ile yapılan optimizasyonlar sonucu sağ parotis ortalama doz değerlerinin kesişim oranı ile değişimi	51
Şekil 4-12. PRO3 algoritması ile yapılan optimizasyonlar sonucu sağ parotis ortalama doz değerlerinin kesişim oranı ile değişimi	51
Şekil 4-13. PO algoritması ile yapılan optimizasyonlar sonucu sol parotis ortalama doz değerlerinin kesişim oranı ile değişimi	52

Şekil 4-14. PRO3 algoritması ile yapılan optimizasyonlar sonucu sol parotis ortalama doz değerlerinin kesişim oranı ile değişimi	52
Şekil 4-15. D_{ort} değerleri için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki	53
Şekil 4-16. Sağ ve sol parotislerin ortalama doz değerlerini içeren iki algoritma arasındaki ilişki	53
Şekil 4-17. PO ve PRO3 algoritmaları ile elde edilen beyin sapı değerlerinin grafiği.	54
Şekil 4-18. Beyin sapı için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki	55
Şekil 4-19. PO ve PRO3 algoritmaları ile elde edilen Larenks D_{maks} değerlerinin grafiği.	56
Şekil 4-20. Larenks D_{maks} değeri için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki	56
Şekil 4-21. PO ve PRO3 algoritmaları ile elde edilen Larenks D_{ort} değerlerinin boksör torbası grafiği.	57
Şekil 4-22. Larenks D_{ort} değeri için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki.....	58
Şekil 4-23. PO ve PRO3 algoritmaları ile elde edilen Özefagus değerlerinin grafiği.	59
Şekil 4-24. Özefagus için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki	59
Şekil 4-25. PO ve PRO3 algoritmaları ile elde edilen Spinal kord değerlerinin grafiği.	60
Şekil 4-26. Spinal kord için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki	61

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4-1. Planlamalar sonucu elde edilen CI değerleri.....	43
Tablo 4-2. Kritik organ ve konformite indekslerin, PO ve PRO3 algoritmaları için ortalama değerleri ve istatistik sonuçları.....	47



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

2BKRT: 2Boyutlu Konformal Radyoterapi

3BKRT: 3Boyutlu Konformal Radyoterapi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

YART: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

SIB: Eş Zamanlı Entegre Boost (Simultaneous Integrated Boost)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

USG: Ultrason Görüntüleme

OAR: Risk altındaki Organlar (Organ At Risk)

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı tomografi

PTV: Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume)

TPS: Tedavi Planlama Sistemi

VMAT: Volumetrik Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy)

$V_{%95Rx}$: Hedef hacimin %95' i

DVH: Doz-volüm Histogramı

ÇYK: Çok Yapraklı Kolimatör

DVO: Dose Volume Optimizer

PRO: Progressive Resolution Optimizer

PO: Photon Optimizer

gEUD: Generalized Equivalent Uniform Dose

ID: Ara Doz Hesabı(Intermediate Dose)

D_{maks} : Maksimum doz

D_{ort} : Ortalama doz

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

ÖZET

Bu çalışmada, tedavi planlamalarında kullanılan Photon Optimizer ve Progressive Resolution Optimizer algoritmalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma için 20 baş-boyun kanseri hasta seçilmiştir. Öncelikle optimal planlama için kaç ark içeren planlama yapılması gerektiği araştırılmıştır. Bu nedenle bir hasta üzerinden 2, 3 ve 4 ark'lı planlar yapılarak hangi planın hedef sarımı açısından iyi olduğu gözlemlenmiştir. Optimal ark sayısı olan 4 ark seçildikten sonra optimizasyonlar arası karşılaştırmada asıl farkı yaratacak olan ve Photon Optimizer algoritması tarafından kullanılan organ spesifik "a" değerleri seçimi yapılmıştır. Bu seçim ise 1 hastanın planlaması Progressive Resolution Optimizer ile yapıldıktan sonra planlamaya ait alt, üst ve ortalama nesnelere değiştirilmeksizin kritik organ ve hedeflerin önerilen referans "a" değerleri ve referans değerlerden az ve çok olacak şekilde farklı değerler kullanılarak yapılan planlamaların karşılaştırılması sonucu kararlaştırılmıştır. Referans "a" değerleri kritik organlar ve hedefler açısından daha iyi sonuç vermiştir bu nedenle tüm hastaların planlamaları referans "a" değerleri üstünden yapılmıştır. Sonrasında her hastadan elde edilen 2 algoritma ile yapılmış planlamaların verileri istatistiki açıdan karşılaştırılmıştır. Bu veriler göstermiştir ki Photon Optimizer algoritması, Progressive Resolution Optimizer algoritmasına göre beyin sapının aldığı maksimum doz değerlerinde ve 70Gy alacak hedef kitlenin sarımı açısından anlamlı ($P<0,05$) üstünlük sağlamaktadır. Diğer karşılaştırılan 56Gy ve 60Gy alacak hedef kitle sarımı ($P=0,263$, $P=0,185$), Sağ ve sol parotis ortalama doz değerleri ($P=0,052$, $P=0,455$), larenks ortalama doz ve maksimum alınan doz değerleri ($P=0,794$, $P=0,067$), özefagus ortalama doz değerleri ($P=0,135$) ve spinal kord maksimum alınan doz değerleri ($P=0,179$) bakımından PO algoritması PRO algoritmasına göre anlamlı bir üstünlük sağlamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Photon Optimizer Algoritması, Progressive Resolution Optimizer Algoritması

SUMMARY

In this study, we aimed to compare Photon Optimizer and Progressive Resolution optimizer algorithms which are being used in treatment planning. 20 patients that have head and neck cancer are chosen for this study. Firstly we investigated for how many arcs are needed for the optimal planning. One same patient is used for comparing the plans that have 2, 3 and 4 arcs to see which plan has the best target coverage. We chose organ specific "a" values which is used by Photon Optimizer algorithm to get the real difference between optimizations after the optimal 4 arc plan was chosen. This "a" value was chosen by comparing values that are at reference, lower and higher values for critical organ's and target's, without changing the values of lower, upper and mean objectives of this plan after a patient's planning made with Progressive Resolution Optimizer. Reference "a" values gave us better results for critical organs and targets. Thus we used reference "a" values for all patients' plans. Then we compared the results statistically we had from each optimization. With those results, a significant difference ($P < 0,05$) was seen between Progressive Resolution Optimizer algorithm and Photon Optimizer algorithm for brain stem's d_{max} and conformity index 70Gy on behalf Photon Optimizer algorithm. When comparing PO and PRO over, CI_{56} and CI_{60} ($P=0,263$, $P=0,185$), right-left parotis d_{mean} ($P=0,052$, $P=0,455$), larynx d_{mean} and d_{max} ($P=0,794$, $P=0,067$), esophagus d_{mean} ($P=0,135$), spinal cord d_{max} ($P=0,179$), there hasn't been a significant difference.

Keywords: Photon Optimizer Algorithm, Progressive Resolution Optimizer Algorithm

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Radyoterapi iyonizan radyasyonun kanser tedavisinde kullanılmasıdır. Radyasyonun tedavi amaçlı kullanımını 1985 yılında X-ışınlarının alman fizikçi Wilhelm Roentgen tarafından keşfiyle başlamıştır ve günümüze kadar gelişerek gelmiştir. Tedavide ise X-ışını, gama ışınları, elektron ışınları, proton ışınları gibi yüksek enerjili radyasyon kullanılmaktadır. Radyasyonun keşfinden bu zamana kadar geçen süreç içinde teknoloji sayesinde konvansiyonel radyoterapiden 3-boyutlu konformal radyoterapiye (3BKRT) geçilmiş, ilerleyen yıllarda yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve volumetrik ayarlı ark tedavisine (VMAT) kadar gelişim sağlanmıştır. Bunlar ile birlikte cihazların fiziksel özelliklerindeki gelişmeler ve yazılımsal geliştirmeler sayesinde hasta tedavi planlaması ve tedavisi, temel hedefimiz olan tümör kontrolümüzü arttırmaya ve normal dokularımızı korumak ilkesini en iyi şekilde yerine getirmeye odaklanmıştır. Bu hedef ile tedavi planlarımızda hesaplama algoritmaları gün geçtikçe güncellenmekte ve geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Bu tezde progresif çözümüleme optimizasyonu (Progressive Resolution Optimizer, PRO) algoritması ve foton optimizasyonu (Photon Optimizer, PO) algoritması kullanılmıştır. PRO ve PO algoritmasında bir ark bir dizi kontrol noktasıyla modellenir (1). Bu iki algoritmada optimizasyon 4 aşamada gerçekleşir. İlk aşamada 360 derecelik bir ark 18 derecelik dilimlerle modellenirken son aşamada 2 derecelik dilimlere kadar hassas modelleme yapılır (2). Her aşamada dilimler için radyasyon akısı ve bu akıyı sağlayan çok yapraklı kolimatör (ÇYK) hareketleri hesaplanır. Bu dört aşama kendi içinde basamaklara ayrılır. Her basamakta gantri hızı, doz hızı, ÇYK'nın mekanik hareket limiti gibi cihaza bağlı parametreler hesaba eklenir. PO algoritmasında PRO algoritmasından farklı olarak doz sınırları nokta doz sınırı olarak verilebildiği gibi genelleştirilmiş eşdeğer homojen doza (gEUD) dayalı olan biyolojik optimizasyon sınırları da verilebilir (3).

Bu tez çalışmasında, nazofarenks kanseri hastalarının tedavi planlamasında günümüzde hala kullanılmakta olan PRO algoritması ile yeni geliştirilmiş ve

biyolojik değerlendirme içeren bir optimizasyon algoritması olan PO algoritmasının farklılıkları incelenmiştir.



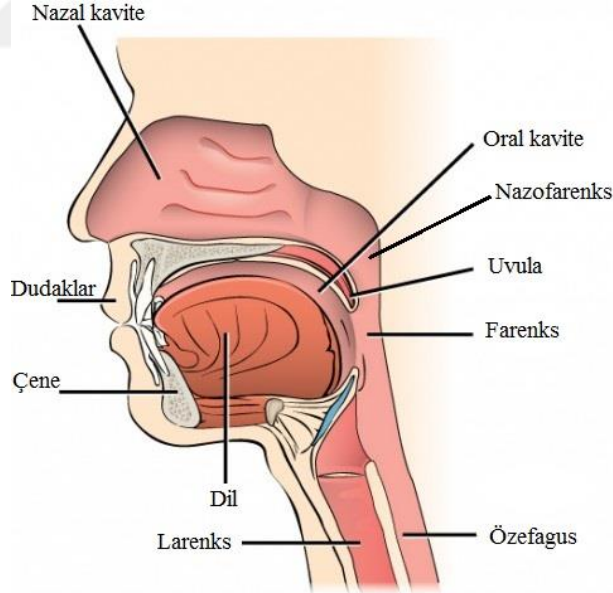
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Radyoterapi Tanımı

Radyoterapi, iyonize radyasyon ile kanser hastalığının tedavi yöntemlerinden biridir. Hastalığı içeren bölgeye X-ışınları, elektronlar, ağır parçacıklar gibi radyasyon çeşitleri verilmektedir. Bu radyasyonun doku tarafından soğrulmasıyla kanserli dokunun tedavisi amaçlanmaktadır.

2.2. Nazofarenk Anatomisi

Şeklini küboid kavite olarak tanımlarsak, önde burun boşluğu, maksiller sinüs, üstte sfenoid kemik gövdesi, arkada kafa tabanı ve ilk iki servikal vertebra, altta yumuşak damak ve orofarenks boşluğu ile sınırlanmıştır (4).



Şekil 2-1. Nazofarenks anatomisi şematik gösterimi (5)

2.3. Yayılım ve Tanı

Nazofarenks kanseri yan duvardan çoğunlukla da kafa kemiklerinin tabanındaki, kulaklardan gelen dengeleyici tünellerin açıldığı, Rossen-Müller fossasından veya nazofarenksin tavanından köken alır. Lenfatik damarlanma özelliği nedeni ile çoğu zaman boyundaki lenf bezlerine yayılır. Komşuluk yayılımlarının yanı sıra akciğer, karaciğer gibi uzak yayılımlar ve kan yolu yanında direk olarak da beyine yayılabilir. Hastalık belirtileri arasında, bulanık veya çift görme, konuşmada zorluk, kanlı burun akıntısı, burun ve kulak tıkanıklığı, boyunda şişme veya boğaz ağrısı gibi bulgular olabilir (6).

2.4. Nazofarenks Kanseri Tedavisi

Evreleme sonucunda hastalık baş-boyun bölgesinde sınırlı ise ana tedavi yöntemi olarak radyoterapi seçilir. Erken evre hastalıkta tek başına radyoterapi uygun tedavi yöntemi iken, lokal ve bölgesel olarak ilerlemiş hastalıkta tedavi eş zamanlı kemoradyoterapidir. Cerrahi girişimlerin ise nazofarenks kanserlerinde çok sınırlı bir rolü vardır (7).

Diğer kanser hastalıkları için sadece cerrahi yada sadece radyoterapi erken evre tedavilerinde seçilebilirken, nazofarenks kanserleri için erken evre ve lokal olarak ilerlemiş hastalıkta radyoterapi tek tedavi yöntemidir (6).

2.5. Radyoterapi

2.5.1. 3-Boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT)

3BKRT tümör ve çevre dokuların bilgisayarlı tomografi(BT) gibi görüntüleme sistemleriyle her ekseninde belirlenip, hastalığın tedavi edilme yöntemidir. Radyoterapinin amacı tümöre yüksek doz verirken çevredeki sağlıklı dokuları iyi derecede korumaktır. Önceden uygulanan 2-boyutlu konvansiyonel radyoterapide tümörün büyüklüğüne göre genellikle kemik yapılar referans alınarak tedavi alanları belirlenmekteydi. Son dönemdeki teknolojik gelişmeler ile beraber, radyoterapide kullanılan bilgisayarlı tedavi planlama sistemleri (TPS) ve görüntüleme cihazlarında

büyük ilerlemeler olmuştur. Teknolojideki ilerlemelerle birlikte 3BKRT tekniği geliştirilmiştir. 3BKRT’de tümör hacmi ve risk altındaki organlar (OAR) üç boyutta modellenerek, hedef hacim ve organların aldığı radyasyon dozu hesaplanabilmektedir.

3BKRT’de hastalara tedavi süreci boyunca uygulanacak en uygun vucut pozisyonu verilir. Simülasyon ve tedavi esnasında hastanın hareket etmemesine dikkat edilmesi gerekir. Bu nedenle simülasyon ve tedavi sırasında hastanın hareketini kısıtlamak için hasta sabitleme gereçlerinden faydalanılır. Örneğin nazofarenks tümörlerinde hastanın şeklini alan termoplastik baş-boyun maskeleri kullanılır. Hastaya özgü maske yapıldıktan sonra simülasyon işlemine geçilir. Simülasyon işleminde tümörün bulunduğu bölgenin ve komşuluğundaki normal dokuların detaylı olarak görüntülemesi yapılır. Bu amaçla bilgisayarlı tomografi (BT) yanında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) kullanılabilir. BT cihazında hasta tedavi pozisyonuna getirilir ve bilgisayarlı tomografi kesitleri alınır. Elde edilen bu görüntüler DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) ağı ile TPS’ye aktarılır. Ardından TPS’de radyasyon onkolojisi uzmanları tarafından tümör hacimleri ve risk altındaki organlar çizilir. Oluşturulan 3-boyutlu hasta modeli üzerinde sağlıklı doku ve organları koruyacak şekilde radyasyonun hangi alan boyutunda, açıda ve ağırlıkta tümör hacmine verileceği belirlenir (8).

3BKRT teknolojinin sağladığı yararlar sayesinde önemli bir yere sahip olmuştur. 3-boyutlu tedavi planlama sisteminin geliştirilmesi nazofarenks kanserlerinin tedavisi için de önemli bir dönüm noktası olmuştur. Tedavi planlama sistemi içinde tümörün 3-boyutlu olarak kapsanması tümör kontrol olasılığını artırırken kiritik organ komplikasyon olasılığını da azaltmış olur. Jen Y.M. ve arkadaşları 2-boyutlu planlama ile 3-boyutlu konformal planlamayı nazofarenks hastaları için karşılaştırmış ve T4 evre hastalarda 3 yıllık lokal kontrolün 3BKRT grubunda %86,4 iken konvansiyonel grupta %47 olduğunu belirtmişlerdir (9).

2.5.2. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)

YART 3BKRT’nin teknolojik anlamda dahada gelişmiş bir şeklidir. Işın demetinin yoğunluğu ayarlanılarak radyasyon dozu 3-boyutlu tümör hacmine uygun

hale getirilir. Tümör ve OAR dozları sisteme girildikten sonra optimizasyon başlatılır. Verilen doz değerleri sonrasında tümör dozu yoğunluğu artırılırken normal doku dozları mümkün olan en düşük dozlara indirgenir. Böylece tümör dokusuna hedef doz uygulanır, riskli organ dozları azalır ve yan etkiler azaltılır (10,11).

3BKRT’de genellikle tedaviler demet kesiti boyunca homojen radyasyon yoğunluğuna sahip demetlerle verilir. Radyasyon yoğunluğunu ayarlamak için genellikle kama filtreler ve kompensatörler kullanılır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi, toplam doz dağılımını en uygun hale getirmek için tedavi demetinin radyasyon akısının homojen olmayan şeklinde verildiği bir tekniktir. YART 1980’lerde 3B-KRT’deki gelişmeler sonucunda ortaya çıkmıştır (12).

OAR ve tümör dozu gibi tedavi kriterleri planlamayı yapan kişi tarafından belirlenir. Verilen gantri açıları için en uygun akı profilleri genellikle ters planlama ile belirlenir. YART’nin ticari anlamda ilk klinik uygulaması 1990’ların başında Peacock YART planlama sistemi ve MiMiC fan demet aygıtı ile kullanıma geçmiştir (12).

Erken evre nazofarenks hastalarında 60 kişilik bir gruptan oluşan 2BRT ile YART tedavisi arasında, kserostomi açısından değerlendirilmiş randomize bir çalışma göstermiştir ki tedaviden bir yıl sonrasında YART hastalarından kserostomiden şikayeti olan grup çok daha az sayıdadır. Hatta bu oran %39.3 e %81.2 olarak Kam ve arkadaşları tarafından bu çalışmalarında belirtilmiştir (13).

Eş zamanlı entegre boost tekniği (Simultaneous Integrated Boost, SIB) YART ile kullanılabilen bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemin özelliği farklı hedef hacimlerine farklı doz şeması uygulanabilmesidir. Total fraksiyon sayısı aynı kalmakla birlikte fraksiyon dozu bölgeye göre değişmektedir. Örneğin 2000 yılında Washington Üniversitesinde Mallinckrodt Radyasyon Onkolojisi Departmanında yapılan bir çalışmada baş-boyun kanserlerinde birincil hedef bölgeye fraksiyon başına 212cGy verilerken subklinik hedef bölgelere 169-181cGy doz verilmektedir (14).

2.5.3. Hacimsel ayarlı ark terapi (VMAT)

VMAT gantri hızının, doz hızının, çok yapraklı kolimatör hızının ve pozisyonunun ışınlama sırasında değişebildiği, hacimsel ayarlı doz dağılımı

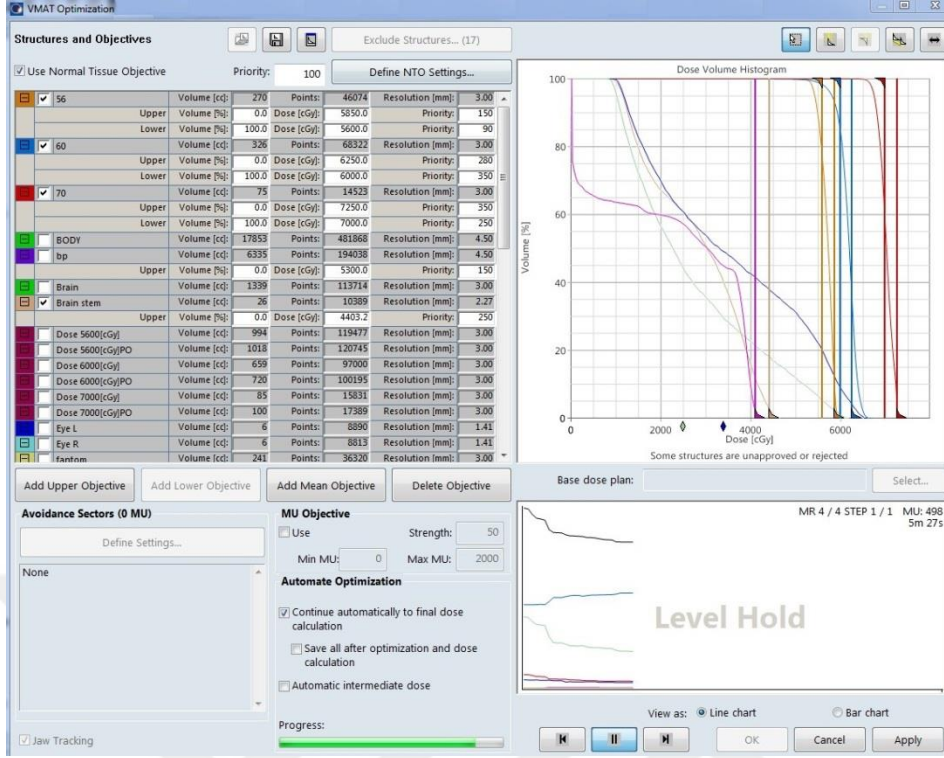
oluşturabilen tedavi yöntemidir. Nazofarenks kanserinin radyoterapi ile tedavisi, kemikler ve riskli organlar ile çevrelenmiş, hava kavitesi içeren heterojen bir yapıya sahip olduğundan gelişmiş bir planlama aşaması gerektirir. White ve arkadaşlarının VMAT ve YART dozları ile ilgili yaptığı bir çalışma göstermektedir ki VMAT hedef sarımında YART'dan daha üstündür (15). Ayrıca VMAT planlarının tedavi süresini büyük ölçüde kısalttığı belirtilmiştir. VMAT ve YART için aynı hedef dozu sarımı dikkate alınsa bile VMAT risk altındaki organların korunması bakımından çok daha etkindir (16).

Zhuang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma nazofarenks kanseri tedavisinde VMAT tekniğinin iyi bir hedef sarımı ve kritik organ koruması ile çok daha etkin bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada doz ölçümleri, hesaplanan doz ile de oldukça iyi uyum göstermiştir (17).

2.5.3.1. Optimizasyon

YART planlamalarında klasik yaklaşım, çok yapraklı kolimatör hareketlerinin sonucu olarak akı haritalarının optimizasyonunun yapılmasıdır. İlerleyen zamanlarda birkaç araştırmacı direkt olarak yaprak pozisyonlarını ve segment ağırlıklarını her statik gantri alanı için optimize etmeyi önermiştir (18,19). YART planlarında optimizasyon algoritması yardımı ile belirlenen ÇYK hareketleri yoğunluk ayarlı demetleri oluşturacak TPS bilgisayarını ile hesaplanır.

VMAT tekli ya da çoklu arklarla uygulanan bir tedavi şeklidir. VMAT'de YART'dan farklı olarak aynı anda gantri dönme hızı, doz hızı ve ÇYK şekli sürekli değiştiğinden VMAT iletimi YART'a göre daha karmaşıktır. VMAT doz optimizasyonu, optimizasyon parametresi olarak ÇYK hızı ve pozisyonunun yanında gantri hızı ve doz hızını kullanan bir yöntem olması nedeniyle VMAT optimizasyonu YART optimizasyonuna göre daha çok zaman alır (20). Minimum ve maksimum doz sınırlamaları, teker teker hedef ve sağlıklı doku yapılarının hacminin fonksiyonu olarak belirlenir. Her bir sınıflandırma için rölatif bir öncelik veya önem değeri belirlenir.



Şekil 2-2. Örnek optimizasyon ekranı

2.5.3.2. Optimizasyon sınırlamaları

Optimizasyon sırasında ÇYK pozisyonları veya MU ağırlıkları pratikte fiziksel uygunluklarına göre sınırlandırılır. Örneğin karşılıklı yaprakların üst üste binmesi veya negatif MU ağırlığı fiziksel olarak imkansız olduğu için optimizasyon tarafından kabul edilmez. Sürekli dağıtımı korumak üzere ÇYK hareketi ve MU varyasyonuna sınırlama getirilmiştir. Bunlara ‘’ verimlilik kısıtlamaları’’ denir ve formülizasyon olarak şu şekilde belirtilmiştir;

$$\frac{\Delta x}{\Delta \theta} \leq \left(\frac{dx}{d\theta} \right)_{max},$$

$$\frac{\Delta Mu}{\Delta \theta} \leq \left(\frac{dMu}{d\theta} \right)_{max},$$

x, Mu ve θ , ÇYK pozisyonu, mu ağırlığı ve gantri açısını temsil eder. Bunlar dağıtım sisteminin etkili ve devamlı bir şekilde sürmesi için seçilir. Önerilen değişiklik mekaniksel veya verimsel sınırlamaları aşmıyorsa doz dağılımı hesaplanır.

2.5.3.3. Gantri ve ÇYK pozisyonları için önemli gelişmeler

VMAT algoritması için asıl öneme sahip olan konu, dinamik kaynak hareketi, sonlu sayıda statik alanla örnekleme mekanizmasıdır. Kaynak hareketi içeren tüm teknikler statik kaynak pozisyonu örneklerinin bir serisi olarak hareketli linak kaynağı şeklinde modellenir. Anlık ÇYK konfigürasyonu her örnekte tanımlanır ve örnekleme süresi için MU ayarı bu statik ÇYK konfigürasyonu için tanımlanır. Örneğin sıfır dereceden doksan dereceye gantri rotasyonu her biri 10 dereceyi kapsayan 9 eşit örneklem serisi olarak modellenmiş bir durumda, kaynak pozisyonu ve anlık ÇYK konfigürasyonu 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85 derece gantri rotasyonlarında tanımlanır. Bu kaynak konumlarında ayarlanmış mu değerleri, 0-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90 derece açıları içindir. Gerçek ışınlama için yapraklar ve gantri her örnek arasında lineer hareket eder (21,22).

VMAT optimizasyonunun başlangıcında gantri pozisyonlarının örneklendirmesi, gantri rotasyon aralığını modellemek için kullanılır. Birkaç iterasyondan sonra optimize edilebilir gantri pozisyonları havuzuna ek örnek eklenir. Yeni örnek iki var olan örnek arasına eklenir. Yeni örnek için ÇYK pozisyonları, bitişik örneklerin ÇYK pozisyonlarının lineer interpolasyonu ile hesaplanır. Yine yeni örneğin MU ağırlığı, bitişik örneklerin MU ağırlığının fonksiyonudur.

$$Mu_{yeni}(S) = \frac{Mu_{eski}(S-1)}{3} + \frac{Mu_{eski}(S+1)}{4},$$

$$Mu_{yeni}(S - 1) = \frac{2Mu_{eski}(S-1)}{3},$$

$$Mu_{yeni}(S + 1) = \frac{3Mu_{eski}(S+1)}{4},$$

Mu_{yeni} , Mu_{eski} ve S, yeni MU ağırlığı, eski MU ağırlığı ve yeni örneğin, örnek indeks'ini temsil eder.

2.5.4. İleri planlama

Bu planlama yönteminde planlamayı yapan kişi kritik organları ayırabilecek ve minimum seviyede normal dokunun alan içinde kalacağı şekilde tümörü saracak ışın alanları oluşturur. Bu karar ne kadar ışın alanı kullanılacağı, hangi açıda

kullanılacakları, kolimasyon şekillendirmesi gibi seçimleride içermektedir. Kişi planlamayı yaptığında tedavi planlama sistemi o bölgeye verilmek istenen doza göre MU hesaplaması yapar ve hasta anatomisi üzerinde doz haritası oluşturur. Bu doz dağılımı ve MU tümörün derinliğine, dozun verilmek istendiği alanın büyüklüğüne, kolimasyon gibi nedenlere göre değişir.

Bu planlama yöntemi kritik organ sayısının az olması, tümör şeklinin daha düzgün olması gibi çok kompleks olmayan tedavilerde seçilmelidir (23).

2.5.5. Ters planlama

Bu planlama yönteminde kontrol edilmiş kritik organ ve hedefler üzerinden planlamayı yapacak kişi tarafından planlama sistemine doz tanımlamaları, kısıtlamaları girilir. Bu değerler hedefe verilmek istenen doza, kritik organların tolerans dozlarına göre değişmektedir. Optimizasyon sistemi de bu değerlere göre doz dağılımı oluşturur (23).

2.5.6. Biyolojik optimizasyon

Radyoterapide normal doku tepkisi fraksiyon boyutlarına bağlıdır. Quantec çalışmalarına bakıldığında bunun doğruluğu kabul edilebilir ve gerektiğinde LQ modeline dayalı fraksiyon boyutuna göre düzenlemeler yapılır. Yinede α/β oranı belirsizdir (24).

Tanımlanan tümör dozu konvansiyonel fraksiyonasyona göre uygulanmışsa bile normal dokunun fraksiyon boyutuyla etkileşimi değişebilir. Emami ve ark. yaptığı çalışma, eksternal radyoterapide alan içi alan tekniği kullanıldığında normal dokunun kabul edilebilir oranda radyasyona maruz kaldığını göstermiştir. Modern tekniklerde sıklıkla çoklu ışın kullanılır, düşük doza maruz kalan normal doku hacmi artar ve verilen doz tanımlanan doza oldukça yakındır. Hekimler tedavi kararlarını vermede rutinde de model kullanırlar. Ortalama akciğer dozu, maksimum spinal dozu gibi bilgiler risk tahmini için modellerden alınır.

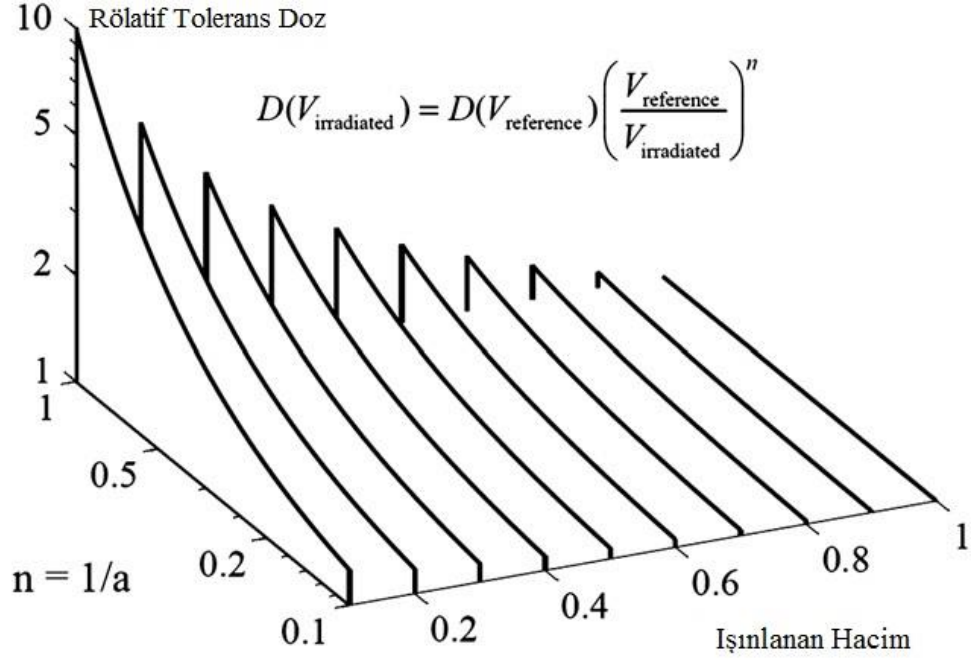
Optimizasyon kriterlerini biyolojik açılarından temel alan modeller doz-hacim temelli olanlara göre potansiyel olarak daha çok yönlüdür ve direk olarak tedavi

sonuçlarıyla ilişkilendirilebilir. Biyolojik temelli modeller doz tepkisini ölçebilecek şekilde düzenlenebilseydi, klinik bulguların ötesinde bazı çıkarımlara olanak sağlayabilirdi. Ne yazık ki biyolojik temelli modellerin doz dağılımı sonuçlarını gerçekçi bir şekilde modelleyebileceğinin garantisi yoktur. Bununla birlikte doz optimizasyonu için uygun doz dağılımı oluşturması konusunda yeterlidir ve bu sebeple kullanılabilir (25,26).

Genellikle normal doku komplikasyon olasılığı(NTCP) modelleri karmaşık dozimetrik ve anatomik bilgileri tek bir risk ölçüsüne indirgemeye çalışır. Çoğu model; DVH azaltma modelini kullanır. DVH azaltma modelleri homojen olmayan doz dağılımına sahip olmasına rağmen, uniform ışınlama altında tahmini komplikasyon olasılığına dayanır. Uniform ışınlama için doz etkisi şu parametre ile tanımlanabilir; TD50: %50 komplikasyon olasılığını temsil eden doz parametresidir. Çeşitli radyoduyarlılığa sahip hasta topluluğu için etki eğrisi aynı tedaviyi alan biyolojik olarak benzer populasyon için olan etki eğrisinden daha yüzeyseldir (27). Tipik bir karşıt alan ışınlamanın doz heterojenitesini hesaplamak için Jolles ışınlanan kısmi hacmin kuvveti cinsinden doku toleransı tanımlamıştır (28):

$$D(V_{\text{ışınlanan}}) = D(V_{\text{referans}}) \left(\frac{(V_{\text{referans}})}{(V_{\text{ışınlanan}})} \right)^n$$

V_{ref} referans hacim ve $V_{\text{ışınlanan}}$ homojen ışınlanmış hacimdir. D ise TD50 gibi doz-tepki eğrisinden seçilen bir seviyeye karşılık gelen tolerans dozdur. “ n ” parametresi hacim etkisini temsil eder. Lyman kısmi organ hacmini homojen ışınlamayla ilgili riski tanımlamak için bu kuvvet yasasını kullanır (29). Farklı n değerlerinin tolerans doz üzerindeki etkisi Şekil 2-3' de gösterilmiştir.



Şekil 2-3. Rölatif tolerans dozun, ‘n’ parametresi ve ışınlanan hacim ile ilişkisi (30).

Örneğin n değeri 1’e eşit olursa hacmin yarısı için TD50 nin değerinin 2’nin faktörü cinsinden artması beklenir, n’ in 0.5 olduğu zaman içinde ışınlanmanın TD50’sinin 2’nin karesinin faktörü olarak artması beklenir.

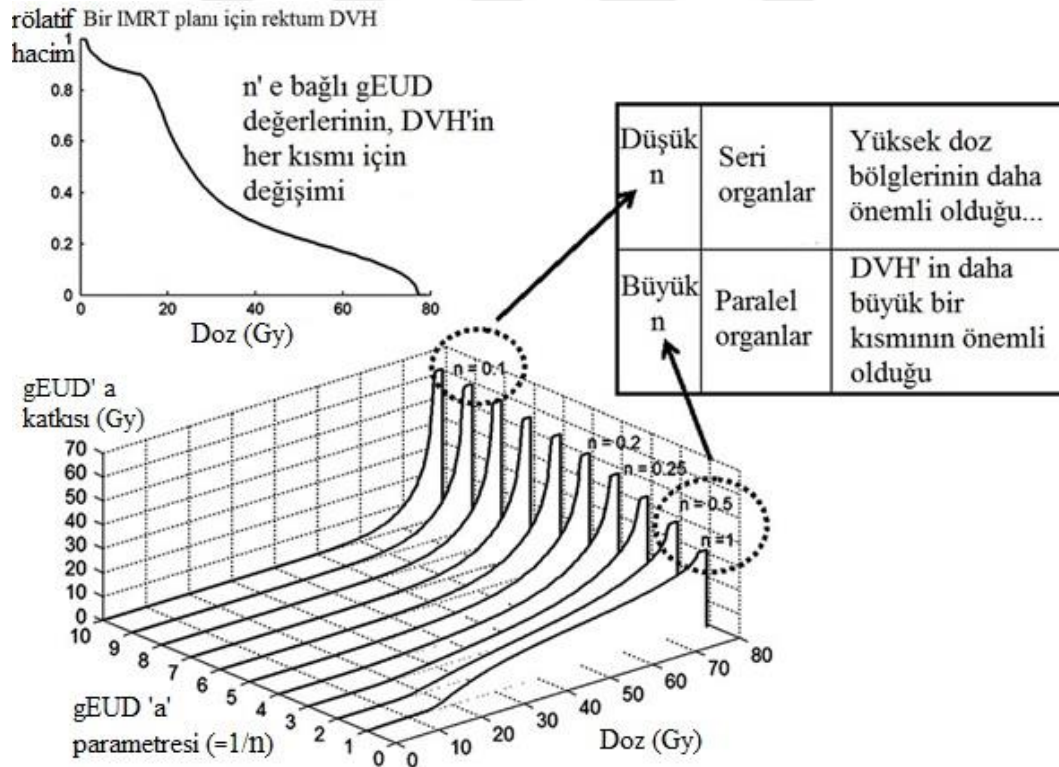
Bunu klinik gerçeklik için genellersek, heterojen doz dağılımları, gEUD olarak tanımlanır (31,32). Tüm organa homojen bir dağılım sağlanmışsa, gEUD dozunun gerçek doz dağılımıyla aynı komplikasyon oranını verdiği düşünülmektedir. gEUD hedefleri kullanılırken, gEUD'nin hacim etkisini tanımlayan dokuya özel bir parametre olan "a" değerleri tanımlanmalıdır. Kısaca "a" değeri yapılan optimizasyonun, doz-hacim histogramının (DVH) hangi bölgesine odaklanacağını belirler (3). gEUD organın tüm vokselleri üzerinden toplamla hesaplanır:

$$gEUD = \left[\frac{1}{N_{voxels}} (d_1^{1/n} + d_2^{1/n} + \dots + d_{N_{voxels}}^{1/n}) \right]^n.$$

Burada N_{voxels} ilgili vokseli ve d_i de i numaralı vokselde ki dozu temsil eder. gEUD kuvvet yasası ile tutarlıdır. gEUD ve Lyman varsayımları, birlikte Lyman-Kutcher-Burman (LKB) modeli olarak tanımlanır (29,32,33). Bilinmelidir ki bazı

analizler ‘n’ parametresini bazılarıda ‘a’ ($a=1/n$) parametresini kullanır. n’ in küçük yani a’nın büyük olduğu durumlarda ışınlanan hacimdeki değişiklikler rölatif tolerans dozunda küçük farklılıklara neden olurken, a’nın küçük olduğu durumlarda tolerans dozu güçlü bir şekilde ışınlanan hacime bağlıdır.

Paralel organ komplikasyonları sözde organ fonksiyonundan göreceli olarak bağımsızdır. Organın, klinik etki görülmeden, bir kısmının zarar görmesi mümkündür. Komplikasyon birden fazla kritik hacim zarar gördüğünde görülür. Paralel organ komplikasyonları büyük hacim etkisine sahiptir ve bu yüzden LKB modelinde $n \approx 1$ olan durumları temsil eder (karaciğer, böbrek komplikasyonları gibi). Buna karşın seri komplikasyonlar organın küçük bir kısmı bile hasar gördüğünde ortaya çıkar. Bu etki LKB modelinde n’nin küçük ($n \approx 0,1$) olduğu durumları temsil eder (rektal kanama gibi) (34). Şekil 2-4’ de örnek DVH üzerinden, DVH’in farklı konumlarının ‘a’ değerinin varyasyonlarının gEUD’a etkisini göstermektedir.



Şekil 2-4. gEUD ve Lyman varsayımları ile hesaplanmış, değişen "a" parametresinin etkisini gösteren grafik(30).

2.5.7. Photon Optimizasyonu (PO) algoritması

PO algoritması statik alan YARTplanlarını, VMAT planlarını ve Siemens mArc planlarını optimize eder. PO statik alan YART ve ark olan YART'larda daha önce kullanılan DVO, PRO optimizasyonlarını birleştirir. PO'nun önceki optimizasyon algoritmalarından temel farkı öncekilerin tanımlanan yapılar için nokta bulutu modelini kullanıyor olmasıdır. PO algoritması yapıların, DVH hesaplamalarının ve doz örneklemelerinin imajda tek bir matris üzerinden uzaysal olarak tanımlanmasıyla oluşan yeni bir yapısal model kullanır.

Matrisin voksel çözünürlüğü , 1.25 mm, 2.5 mm veya 5 mm sabit değerlerine sahiptir. Bu çözünürlük bir kesitteki x-y düzleminin çözünürlüğünü tanımlar. Z çözünürlüğü seçilen çözünürlüğün bir fonksiyonu olarak kesitte dikey konumdadır. Örneğin, orjinal imaj 1 mm x 1 mm kesite ve 8 mm kesit aralığına sahipse ve kullanıcı optimizasyon çözünürlüğü 2.5 mm olarak tanımlarsa, PO 2.5 mm x 2.5 mm x 4 mm matrisini kullanır.

Bu matris yapı örneklem dozlarının konumunu tanımlar ve önceden kullanılan nokta bulutu yerine geçer.

Yapı için DVH her bir voksel için tanımlanmış alan ağırlıkları kullanılarak hesaplanmıştır. Vokselin alan ağırlığı, voksel içinde ki orjinal yapı bölümünün oranını tanımlar.

2.5.7.1. PO Algoritması ve VMAT

PO VMAT planlarını doz-hacim nesnelere dayanarak yaratır. VMAT alanları dinamik ÇYK, değişken doz hızı ve değişken gantry hızını kullanır. PO algoritması ÇYK pozisyonlarını ve gantry açısının fonksiyonu olarak MU/deg değerlerini içeren art arda sıralanmış kontrol noktalarından oluşur. MU/deg değeri DICOM içinde şifrelenmiştir. Bu bilgi tedavi cihazına transfer edilmiştir ve böylece makine kontrol sistemi planı aktarabilmek için, doz hızını ve gantry hızını nasıl modüle edeceğini hesaplar. Doz hesaplandıktan sonra Eclipse tahmini doz hızı ve gantry hızını gösterir. Tedavi cihazına gönderilen bilgiler içinde bu varsayım yoktur.

2.5.7.2. Aşamalı Çözüm

Her VMAT alanını belirten kontrol noktası kullanımı PO algoritmasının ön koşulu olarak tanımlanabilir. Algoritma plan optimizasyonu için çoklu-çözüm yaklaşımını kullanır. Bunun anlamı her alanda aynı oranda bulunan doz hesaplama bölümünün kullanımıyla dozun modellendiğidir. Her bir çoklu-çözüm seviyesinden diğerine hareket ettikçe, doz hesaplama bölümlerinin numarası artar.

Doz hesaplama bölümleri içinde doz, ark'ın belirli bölgelerinde konumlandırılmış kontrol noktalarında ÇYK aralıklarından geçen akıların kombine edilmesiyle hesaplanmıştır. Yaprak hareketi kontrol noktaları arasında yaprak pozisyonlarının interpolasyonu ile modellenir.

Optimizasyon başlangıcında ÇYK'ler ilk olarak hedefin şekline uydurulmuştur ve doz hızları tüm hesaplama bölgeleri için eşittir. VMAT alanı içinde farklı kontrol noktalarının ÇYK şekilleri ve doz hızları optimize edilir. Bu düzenlemelerin boyutu optimizasyon sırasında seviyeler içinde artar.

Optimizasyon sırasında çoklu-çözüm seviyeleri boyunca algoritma doz hesabı kesinliğini sürekli arttırır. İlk çoklu-çözüm seviyesinde dozu modellemek için sadece birkaç doz hesaplama bölgesi kullanılmıştır ve herbir çoklu-çözüm seviyesi ileriye yönelik olarak daha çok doz hesaplama bölgesine sahiptir. Son çoklu-çözüm leveli üzerindeki sonuçlanmış doz hesaplama bölgeleri arasında ki açı yaklaşık olarak 2-4 derece arasında olacaktır. Kullanılmış doz hesaplama bölgelerinin toplam sayısı arc sürelerine bağlıdır.

Her bir çoklu-çözüm seviyesi içinde birkaç adım bulunur. Her adım kendi hesaplama parametrelerine sahiptir. Optimizasyonun erken fazları sırasında ışınlama içinde bazı kesintilere izin verir ve bu kesintilerin boyutunu optimizasyon işlemi sırasında adım adım düşürür. Adım aralarında ışınlama belirli kesiklik seviyeleri arasında olmaya zorlanır. Bu hedef değerlerinin yükselmesine sebep olabilir. Farklı çoklu-çözüm seviyeleri içindeki adımların sayısı değişkenlik gösterebilir. Optimizasyon işlemi doğası gereğiyle PO algoritması tamamı ile deterministik

değildir. Bu nedenle aynı kısıtlamalara sahip ardışık optimizasyonlar farklı sonuçlar verebilir.

2.5.7.3. Vmat için Uzak Durulacak Bölge Seçimi

Hiç doz dağılımının olmadığı gantry rotasyonunda ki aralıklar uzak durulması gereken bölgeler olarak adlandırılır. Optimizasyon için her ark alanında iki uzak durulacak bölgeye kadar tanımlama yapılabilir. Bu bölgenin minimum mesafesi 15 derecedir. Benzer şekilde aynı ışınlama alanı içinde iki uzak durulacak bölge arasında ki minimum mesafe yine 15 derecedir.

2.5.7.4. PO Algoritmasında Vmat için Çene Takibi

Çene takibi, kolimatör çenelerinin ışınlama sırasında ÇYK açıklığına mümkün oldukça yakın tutacak şekilde dinamik olarak hareketini sağlar. Bu ÇYK'ler arasında ki sızıntının azalmasını sağlar. Planlar için kullanıcı tanımlı kolimatör çene pozisyonları çene'lerin maksimum limiti olarak kullanılır. Çene takibi bu maksimum limiti aşmayacak şekilde Çene'leri hareket ettirir. Çene'ler eğer gerekliyse ÇYK açıklığını hedefin izdüşümüne görede takip edebilir.

PO'da çene takibi, her bir kolimatör için (x_1 , x_2 , y_1 , y_2) eclipse içinde tanımlanmış hız limitleri ve hareket modları yoluyla sağlanır. Hareket modu aynı eksen üstündeki çene'ler için aynı olmalıdır.

Kolimatör hareket modları aşağıdaki değerlere sahip olabilir;

- ❖ Boş: Çene takibi istenilirse izin verilmez.
- ❖ Statik: kolimatör rotasyon sırasında hareket etmez.
- ❖ Dinamik: kolimatör rotasyon sırasında, ayarlanmış maksimum hız limitleri içerisinde hareket eder.
- ❖ Psevde (non-existent veya virtual çene olarakta bilinir): hedef organ veya organların yansımasına dayanarak açılmış o anki alanın içinde bulunan kolimatör için durgun bir pozisyon belirlenir. Psevde modu

için maksimum yaprak geçirgenliği %1'dir ve hız limitleri ihmal edilmiştir.

- ❖ Çoklu statik pozisyonlar: sadece ışınlama yapılmayan kontrol noktaları arasında kolimatör hız limitlerine uyarak hareket edebilir. İlk alan boyutu maksimum açılma limiti olarak kullanılır.

2.5.7.5. Biyolojik gEUD objektifleri

PO geliştirilmiş eşdeğer uniform doz (gEUD) formalizmi kullanarak biyolojik optimizasyon yapmak için üç yeni objektif tipi oluşturmuştur (alt gEUD, üst gEUD, hedef gEUD). Her bir objektif için kullanıcı hedef gEUD değeri, biyolojik parametre 'a', objektif önceliği ve değerini tanımlar. Sonra optimizasyon o yapı için gEUD(a) değerini hesaplar.

$$cost(gEUD(a)) = w \times (gEUD(a) - EUD)^2$$

Yukarıda ki denklem hedef gEUD'u tanımlamaktadır. Alt gEUD ve üst gEUD için sırasıyla

$$gEUD(a) > EUD \text{ ve } gEUD(a) < EUD$$

değerleri

$$cost(gEUD(a))$$

değerini sıfır verecektir. O zaman gEUD(a) şöyle tanımlanır;

$$gEUD(a) = \left(\frac{1}{V} \times \sum_V D(x^a) \right)^{\frac{1}{a}}$$

V: yapı hacmi

D: V hacmi içinde x noktasındaki doz.

2.5.7.6. Ortalama Doz Nesneleri

Ortalama doz nesneleri, o yapı için aşılmaması gereken ortalama dozu tanımlamak için kullanılır. Bu objektif ortalama dozu Gy olarak tanımlar fakat yapı

hacminin herhangi bir yüzdesinin bu dozdan daha fazlasını almaması gerektiğini tanımlamaz. Ortalama doz objektifi optimizasyon sırasında DVH’de gösterilir ve optimizasyon sırasında interaktif olarak ayarlanabilir. Ortalama doz objektifi yapıya verilen dozu arttırmak için kullanılamaz.

2.5.7.7. Ara Doz Hesabı (ID)

Var olan bir doz optimizasyonuna devam etmek için ara doz kullanılır. Bu optimizasyon için baştan başlatılıp sonrasında var olan dozun ID olarak kullanımı manuel olarak yapılabilir veya otomatik olarak optimizasyona ilk başlarken seçilerek kullanılabilir. Bu eğer ark optimizasyonu sırasında hesaplanan DVH, doz hesaplaması yapılırken üretilen DVH’ten farklıysa kullanışlı olmaktadır. Örneğin, tedavi edilecek hacimde heterojen bir ortam mevcut ise optimizasyon algoritması vmat alanları için yaprak sekansları veya statik YART alanı için akıları ID a göre ayarlayabilir.

2.5.7.8. PO Algoritması için Hesaplama Opsiyonları

Heterojenite düzeltmesi: optimizasyon sırasında doku heterojenite düzeltmesi uygulanmasını tanımlar.

Hava kavitesi düzeltmesi: Eğer ‘heterojenite düzeltmesi’ kapalıysa bu parametrenin hiçbir etkisi yoktur. Hava kavitesi düzeltmesi kullanıldığında, hava kavitesi içinde ki doz kullanılmadığı zamana göre daha küçük olacaktır. Bununla birlikte hedef yada hedefin bir kısmı hava olarak konturlanmamış olmalıdır, yoksa hedef yeterli dozu alamaz. Ek olarak aşağıdaki opsiyonlar statik YART alanları için kullanılabilir.

- ❖ Smooth x: x ekseninde ki alan akısını yumuşatma
- ❖ Smooth y: y eksenindeki alan akısını yumuşatma

2.5.8. Progressive Resolution Optimizer (PRO) Algoritması

PRO algoritması doz-hacim nesnelere dayanarak VMAT planları oluşturur. Değişken doz hızı ve gantri hızı ile dinamik ÇYK kullanılır VMAT alanlarında. PRO algoritması gantri açısının bir fonksiyonu olarak μ/deg ve ÇYK pozisyonları şeklinde tanımlayabileceğimiz kontrol noktaları dizisi üretir. Bu bilgi tedavi cihazına transfer edilir ve makine kontrol sistemi doz hızı ve gantri hızının plana göre nasıl modüle edileceğini tanımlar. Doz hesaplandıktan sonra eclipse hesaplanan doz hızı ve gantri hızı değerlerini gösterir. Bu değerler tahminidir ve tedavi cihazına gönderilen bilginin bir parçası değildir. PRO algoritması plan optimizasyonu ve onun kalitesini değerlendirmek için objektif fonksiyonunu kullanır. Objektif fonksiyonu doz-hacim ve diğer kullanıcı tanımlı objektiflerin toplamıdır.

2.5.8.1. Aşamalı Çözüm

PRO algoritması için ilk şart, her VMAT alanını temsil etmek üzere kontrol noktalarının kullanımı olarak tanımlanmıştır. Algoritma plan optimizasyonu için çoklu-çözüm yaklaşımını kullanır. Bunun anlamı dozun ilk olarak her alan için eşit miktarda dağılmış olan düşük sayıda doz hesaplama segmentlerinin kullanılarak modellenmesidir. Bir çoklu-çözüm seviyesinden diğerine hareket ettikçe doz hesaplama segmentleri sayısı artar.

Doz hesaplama segmentleri içinde doz, ark'ın belirli bölgeleri içinde konumlandırılmış kontrol noktalarında ÇYK açıklıkları boyunca akı birleşiminden hesaplanmıştır. Yaprak hareketi kontrol noktaları arasındaki yaprak pozisyonlarının interpolasyonu ile modellenir.

Doz hesaplama segmentlerinin açılı çözümleri optimizasyon ilerledikçe daha doğru olur. Kontrol noktaları sayısı tüm optimizasyon boyunca aynı kalır.

Optimizasyon başlangıcında, ilk ÇYK şekilleri hedefi saracak konumdadır, doz hızı ise tüm doz hesaplama segmentleri için eşittir. VMAT alanı içinde ki farklı kontrol noktalarının ÇYK şekilleri ve doz hızı optimize edilir. Optimizasyonun ilk fazları sırasında en büyük ayarlamalar yaprak diziliminde yapılır. Bu ayarlamaların boyutu optimizasyon serileri arasında ilerledikçe azalır.

Optimizasyon süresince, algoritma çoklu-çözüm seviyeleri boyunca doz hesabının kesinliğini gittikçe arttıran verimlilik gösterir. İlk çoklu-çözüm seviyesinde sadece birkaç doz hesaplama bölümü dozu modellemek için kullanılır ve her bir çoklu-çözüm seviyesi gittikçe daha fazla doz hesaplama bölümüne sahip olur. Doz hesaplama bölümlerinin toplam sayısı ark'ın süresine bağlıdır.

Her bir çoklu-çözüm seviyesi içinde çeşitli adımlar vardır. Her bir adım kendi içinde hesaplama parametrelerine sahiptir. Optimizasyon, optimizasyonun erken fazları sırasında dağıtım konusunda bazı kesikliklere izin verebilir ve bu kesiklik optimizasyon sırasında adım adım azalır. Adım sınırlarında dağıtım belirli kesiklik seviyeleri arasında olmaya zorlanır. Bu bir adımdan diğerine hareket ederken nesne fonksiyonu değerlerini arttırabilir ve nesne fonksiyonu eğiminde bir pik görülebilir. Çoklu-çözüm seviyelerinde adım sayısı çeşitlilik gösterir. Optimizasyon işleminin doğasından kaynaklı, PRO algoritması tam olarak deterministik değildir. Bu sebeple aynı kısıtlamalara sahip optimizasyonlar farklı sonuçlar verebilir.

2.5.8.2. Ortalama Doz Nesneleri

Ortalama doz nesneleri o yapı için aşılmaması gereken ortalama dozu tanımlar. Ortalama dozu Gy cinsinden tanımlar ama o yapının hacminin ne kadarlık bir yüzdesinin bu dozdan daha fazlasını almaması gerektiğini tanımlamaz. Ortalama doz nesneleri optimizasyon sırasında DVH de görüntülenebilir ve optimizasyon sırasında interaktif olarak ayarlama yapılabilir. Her bir yapı için bir tane ortalama doz nesnesi eklenebilir. Ortalama doz nesnesi yapıya verilen dozu arttırmak için kullanılamaz.

2.5.8.3. PRO Algoritmasında Çene takibi

Çene takibi, kolimatör çenelerinin ışınlama sırasında ÇYK açıklığına mümkün oldukça yakın tutacak şekilde dinamik olarak hareketini sağlar. Bu ÇYK'ler arasında ki sızıntının azalmasını sağlar. Planlar için kullanıcı tanımlı kolimatör çene pozisyonları çene'lerin maksimum limiti olarak kullanılır. Çene takibi bu maksimum

limiti aşmayacak şekilde çene'leri hareket ettirir. Çene'ler eğer gerekliyse ÇYK açıklığını hedefin izdüşümüne görede takip edebilir.

2.5.8.4. Ara Doz Hesabı (ID)

PRO algoritması ile planı optimize edebilir, dozu hesaplayabilir ve sonra hesaplanan dozu devam eden optimizasyonda ara doz olarak kullanabiliriz. Bu işlem manuel olarak optimizasyon başlangıcında yada otomatik olarak yaptırılabilir. Ara doz hesabı eğer ark optimizasyonu sırasında hesaplanan DVH, doz hesaplaması yapılırken üretilen DVH' ten farklıysa kullanışlı olmaktadır. Örneğin tedavi edilecek hacimde heterojen bir ortam mevcutsa.

Optimizasyon algoritması ID' a dayanarak yaprak sekanslarını ayarlayabilir. Algoritma ilk seferde optimizasyon ve doz hesabı arasında ki hatayı hesaplar ve ikinci optimizasyon sırasında, optimizasyon bittiğinde, farklılıkları kompanse eder ve iyi bir sonuca varmaya çalışır. İkinci optimizasyon turu son çoklu-çözüm seviyesinde başlar (35).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

Bu çalışma, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde yapılmış olup, Eclipse tedavi planlama sistemi, Bilgisayarlı tomografi (BT),IBM SPSS v.23 istatistik programları kullanılarak yapılmıştır.

3.1.1. Tedavi planlama sistemi (TPS)

Eclipse foton, kobalt, elektron, proton, düzleştirici filtresiz(Flattening Filter Free, FFF) enerjiler, brakiterapi gibi radyasyon ve kullanım ünitelerini destekleyen ve kişilerin kullanımına sunan tedavi planlama sistemidir. BT üzerinden görüntünün elektron yoğunluğuna göre, kullanıcı tarafından seçilebilen algoritmalar aracılığı ile doz dağılımı hesaplama, tedavi planı optimizasyonu gibi amaçlar için kullanılmaktadır. Bu çalışmada ise Eclipse versiyon 13.0 kullanılmıştır. Optimizasyon amacı ile PO ve PRO algoritmaları var olmakla birlikte bu sistemdeAAA, Acuros® XB, Acuros® BV, eMC algoritmaları da kullanılabilir (36).

3.1.2. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Bu çalışmada hasta görüntülerini elde etmek için Siemens marka SOMATOM FORCE model BT cihazı kullanılmıştır.

BT basitçe dönen bir gantri üzerinde bulunun x-ışını tüpü ve karşısında ki dedektöründen oluşmaktadır. Tüpten çıkan X-ışını, dedektör tarafından algılanır elektronik olarak kodlanır ve bilgisayara gönderilir. Bu sırada hastanın bulunduğu masa hareketi ile görüntüsü alınmak istenen bölge boyunca kesitsel görüntüler alınır ve bilgisayara gönderilmeye devam edilir.

Somatom FORCE BT de ise dual source teknolojisi kullanılmıştır. İki vektron tp ve dedektörlerinden oluşmaktadır (37).



şekil 3-1. Siemens Somatom Force BT

3.1.3. IBM SPSS istatistik programı

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) istatistiksel analize yönelik bir bilgisayar yazılımdır. Çalışmada, verilerin istatistiksel analizi için SPSS versiyon 23 kullanılmış olup, korelasyon bulunup bulunmadığı Pearson Korelasyon testi ile araştırılmıştır. Veriler arası karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmıştır. AyrıcaBoksr torbası grafikleri ile görsel destekleme yapılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hastaların belirlenmesi

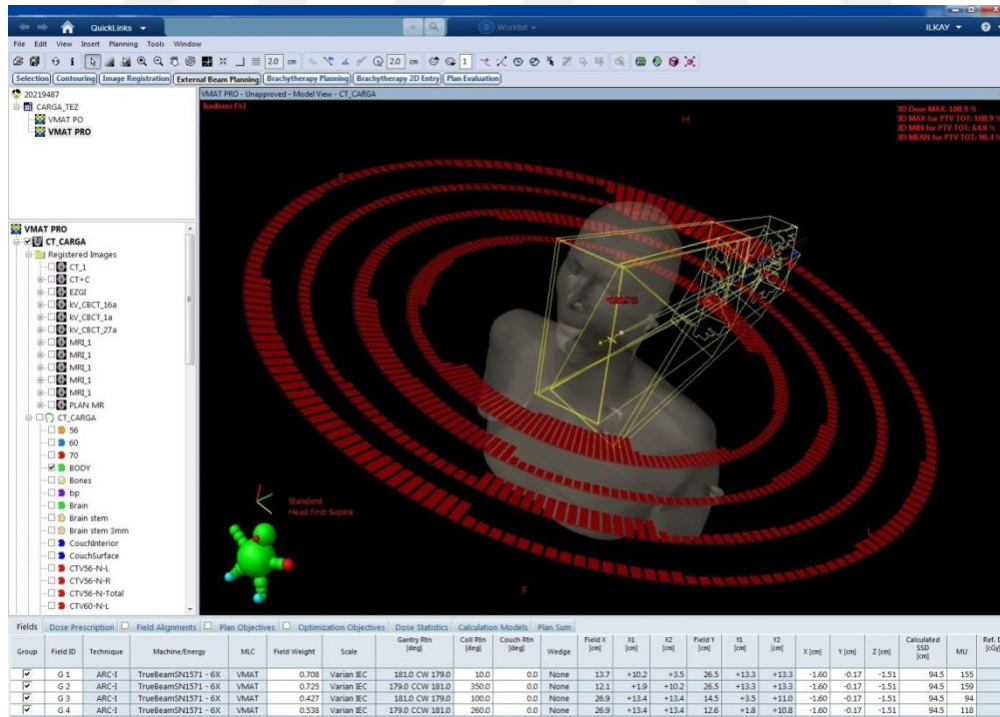
Bu alışmada Nazofarenks karsinomu tanısı konmuş ve lenf nodu tutulumu bulunan 20 hasta seçilmiştir. Her bir hasta günlük dozu 212 cGy olacak şekilde 33

fraksiyon üzerinden planlanmıştır. Kontrolama ise öncelikle hedef bölge, selektif ve elektif nodal bölgeler çizimi ile komşuluğunda bulunan son derece fazla ve tehlikeli kritik organlar çizilerek yapılmıştır.Örneğin, beyin sapı, medula spinalis, optik sinirler, sağ ve sol parotisler, larenks, özefagus.

3.2.2. Planlama aşaması

3.2.2.1. Ark seçimi

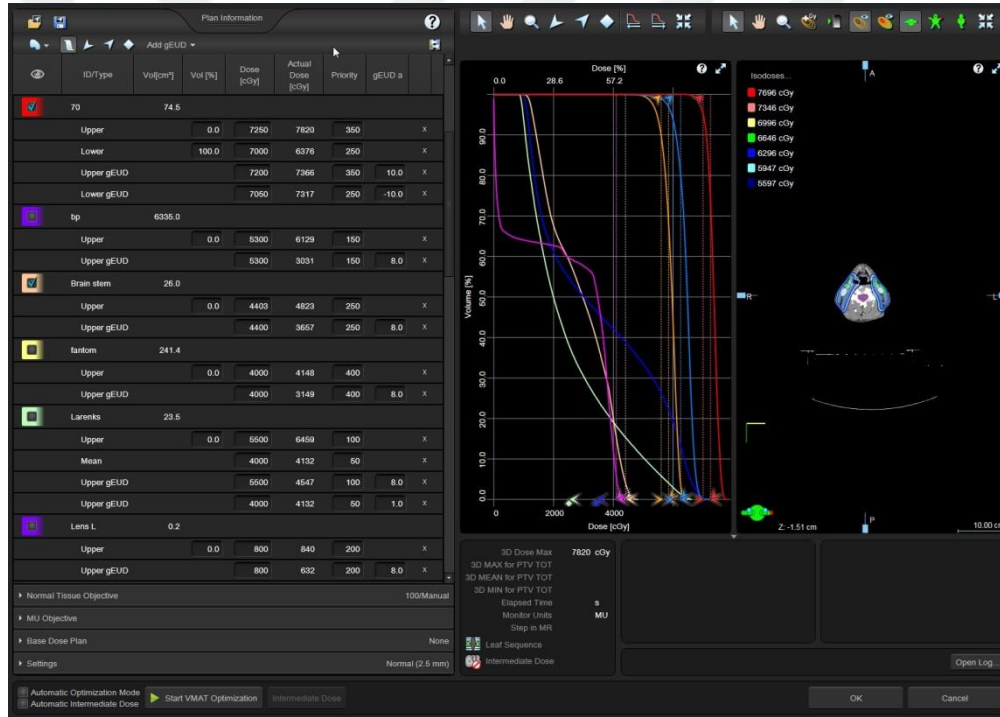
Klinikte gerek zaman gerek konformalite amaçlı nazofarenks hastalarının tedavi planlaması 3 ark olacak şekilde planlanmaktadır. Bu çalışmada ise bir hasta üzerinden 2, 3, ve 4 ark'lı planlar yapılmış ve karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda zaman endişesi içerilmediği için ve planlardan elde edilen verilere göre 4 ark'lı yöntem hedef sarımı açısından daha başarılı olduğundan, kullanılması daha uygun görülmüştür.



Şekil 3-2. 4 ark kullanımına örnek

3.2.2.2. ‘a’ değeri seçimi

PO algoritması kullanılarak yapılacak optimizasyonlarda kritik ve hedef organlar için referans ve çeşitli a değerleri denenmiştir. Referans değerlerin dışında kullanılan a değerleri için ise 4 farklı seçim yapılmıştır. Referans değerlerden birkaç değer fazla, birkaç değer az ve seçilebilecek maksimum ve minimum a değerleri kullanılmıştır. Örneğin referans a değeri 8 olan bir organ için -40, 5, 10, 40 değerleri ile optimizasyon yapılmıştır. Böylece kritik organlar ve hedef hacimlerin hangi a değerlerine nasıl tepki vereceği gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar DVH üzerinden karşılaştırılarak değerlendirildikten sonra görülmüştür ki ‘a’ değerlerinde referans değerler kritik organ dozları ve hedef hacim sarımı bakımından en uygun sonucu vermiştir.



Şekil 3-3. Kullanılan a değerlerine örnek

Seçilen planlama yöntemi ve a değerleri tespit edildikten sonra 20 hasta için sırasıyla PRO ve PO algoritmaları, aynı üst, alt ve ortalama doz nesnelere kullanılarak SİB (Eş Zamanlı Entegre Boost) yöntemiyle planlamalar yapılmıştır. Burada amaç her planda nesnelere aynı ağırlığın verilerek gEUD değerlerinin optimizasyonda PRO algoritmasından ne gibi farklılıklar yaratacağını görmektir.

Her plan hesaplamalar sonucu $V_{70, \%95R_x} = \%100$ olacak şekilde normalizasyon değerine ayarlanmıştır.

3.2.2.3. Hedef hacim ve kritik organ verilerinin elde edilmesi

Eclipse sisteminde hasta planı üstünden 70 Gy alan hacmin, 70 Gy alması istenen hedef kitle hacmine bölünmesi ile CI_{70} hesaplanmıştır. Konformite indeks için ideal değer 1'dir. Eğer 1'den büyük ise hedef hacim dışındaki sağlıklı dokuların ışımlandığı söylenebilir. CI değeri 1'den küçük ise hedef hacmin tamamının istenilen dozu almadığı söylenebilir.

Beyin sapı, spinal kord, larenks, özefagus, parotis kritik organlarının ortalama ve maksimum doz (D_{ort} , D_{maks}) değerleri planlama sisteminden elde edilmiştir. Ek olarak pTV ile kesişen parotis hacmi TPS kullanılarak hesaplanmış ve kesişimin ortalama doz ile arasında bir ilişki varlığı aranmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hedef hacimler için hesaplanan konformite indeks değerleri

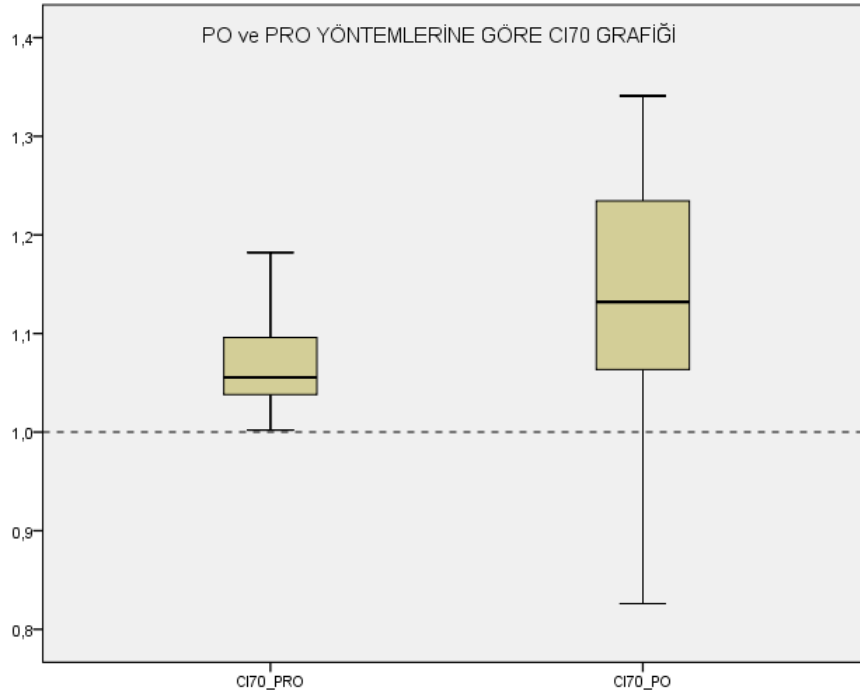
Çalışmamızda iki farklı optimizasyon algoritması ile elde edilen VMAT planlarının, hedef hacimlerin 70 Gy, 60 Gy ve 56 Gy doz sarımı açısından konformite indeks (CI) ve ortalama değerleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Medyan, %25 ve %75’lik verilerinin dağılım grafikleri CI₇₀, CI₆₀ ve CI₅₆ için sırasıyla Şekil 4.1 Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4-1. Planlamalar sonucu elde edilen CI değerleri

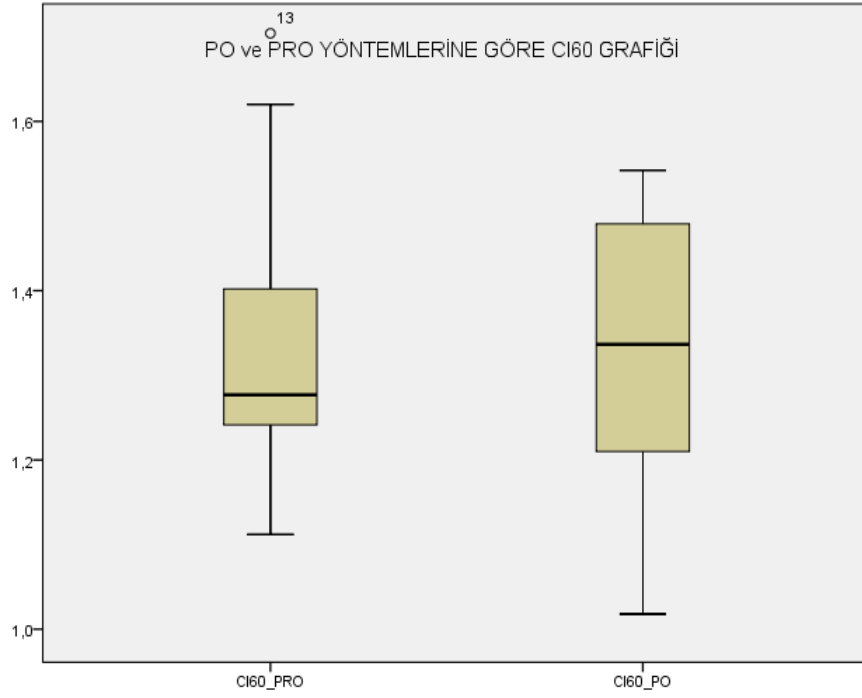
Hasta No	PO			PRO3		
	CI ₇₀	CI ₆₀	CI ₅₆	CI ₇₀	CI ₆₀	CI ₅₆
Hasta 1	1,08	1,353	3,68	1,04	1,26	3,43
Hasta 2	1,03	1,219	4,34	1,00	1,19	4,15
Hasta 3	1,17	1,313	3,47	1,11	1,26	3,38
Hasta 4	1,12	1,234	4,03	1,03	1,11	3,82
Hasta 5	1,06	1,137	4,50	1,02	1,12	4,46
Hasta 6	1,08	1,201	3,16	1,07	1,30	3,56
Hasta 7	1,29	1,455	3,97	1,04	1,19	3,78
Hasta 8	1,21	2,034	3,51	1,05	1,93	3,57
Hasta 9	1,34	1,503	3,62	1,14	1,37	3,54
Hasta 10	1,22	1,406	3,81	1,15	1,31	3,65
Hasta 11	1,12	1,191	3,46	1,08	1,25	3,45
Hasta 12	1,01	1,129	2,54	1,03	1,62	2,73
Hasta 13	1,30	1,507	2,50	1,18	1,70	2,65
Hasta 14	1,13	1,542	3,39	1,08	1,42	3,28
Hasta 15	1,24	1,362	7,04	1,05	1,24	6,83

Hasta 16	1,30	1,349	14,2	1,18	1,30	14,1
Hasta 17	1,06	1,254	3,33	1,05	1,24	3,52
Hasta 18	0,82	1,018	10,7	1,05	1,23	11,7
Hasta 19	1,03	1,324	5,77	1,00	1,29	5,66
Hasta 20	1,17	2,372	3,08	1,05	1,82	2,77
Ortalama	1,1±0,278	1,3±0,313	4,7±2,907	1,07±0,055	1,3±0,229	4,7±3,03

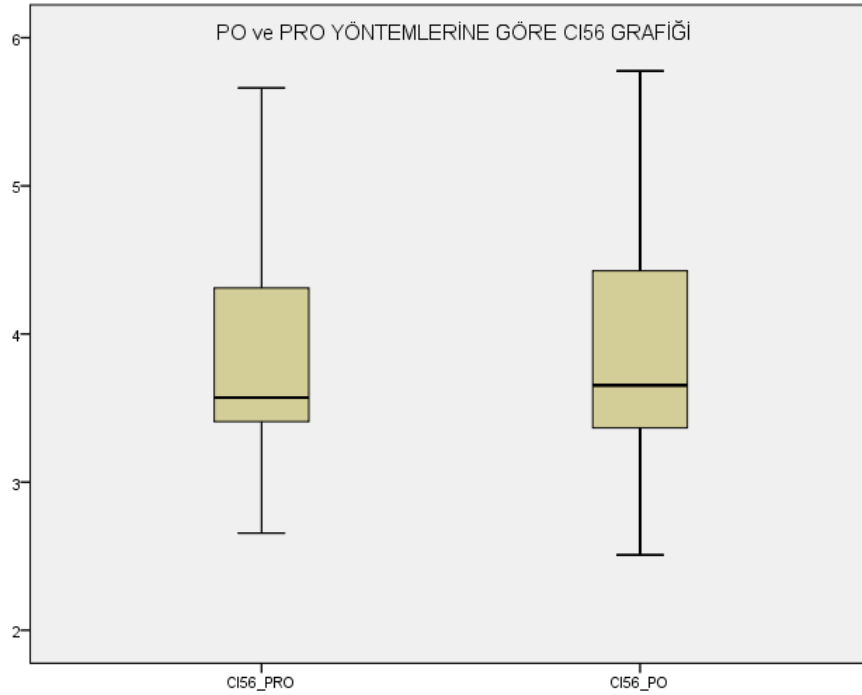
	PO	PRO3	P değeri
CI ₇₀	1,144	1,073	P<0,05
CI ₆₀	1,395	1,362	P=0,185
CI ₅₆	4,713	4,713	P=0,263



Şekil 4-1. PRO3 ve PO algoritmaları ile elde edilen CI₇₀ değerlerinin grafiği. CI₇₀ için 1 değeri ideal doz sarımına karşılık gelmektedir.

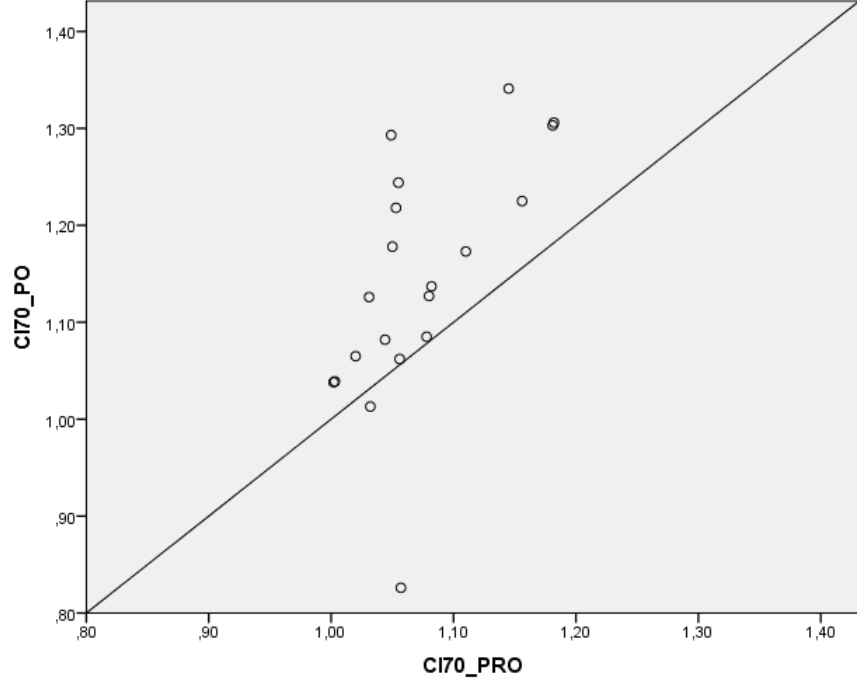


Şekil 4-2. PRO3 ve PO algoritmaları ile elde edilen CI_{60} değerlerinin grafiği. Hacimsel normalizasyon 70 Gy alması gereken hedef için yapıldığından dolayı CI_{60} için ideal yakınsama değeri yoktur.

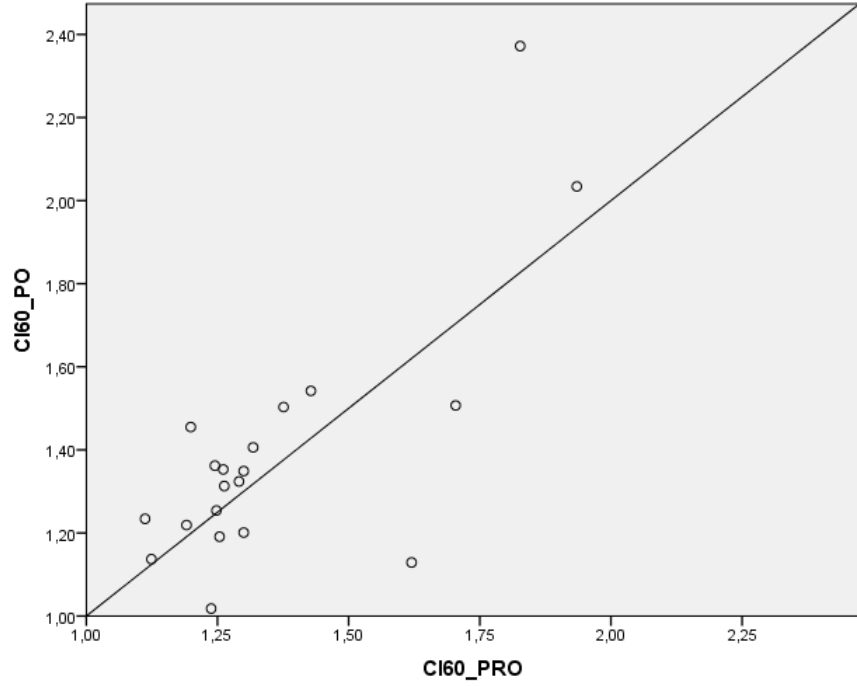


Şekil 4-3. PRO3 ve PO algoritmaları ile elde edilen CI_{56} değerlerinin grafiği. Hacimsel normalizasyon 70 Gy alması gereken hedef için yapıldığından dolayı CI_{56} için ideal yakınsama değeri yoktur.

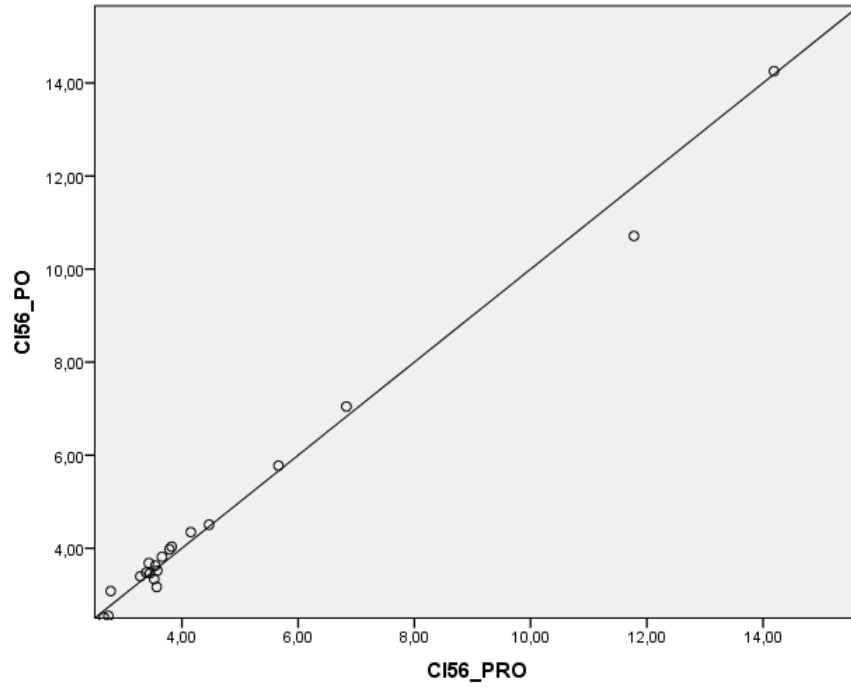
İki algoritma ile elde edilen CI_{70} değerleri arasındaki ilişki ise Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4-4. CI_{70} için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki



Şekil 4-5. CI_{60} için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki



Şekil 4-6. CI₅₆ için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki

PO ve PRO3 ile yapılan optimizasyonlar sonucu, aralarında konformite indeks bakımından CI₇₀ için anlamlı fark görünürken ($p < 0,05$), CI₆₀ ve CI₅₆ için anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,185$, $p = 0,263$).

4.2. Kritik organ dozları

Konformite indeks ve kritik organların istatistik sonuçları Tablo 4.2’de verilmiştir.

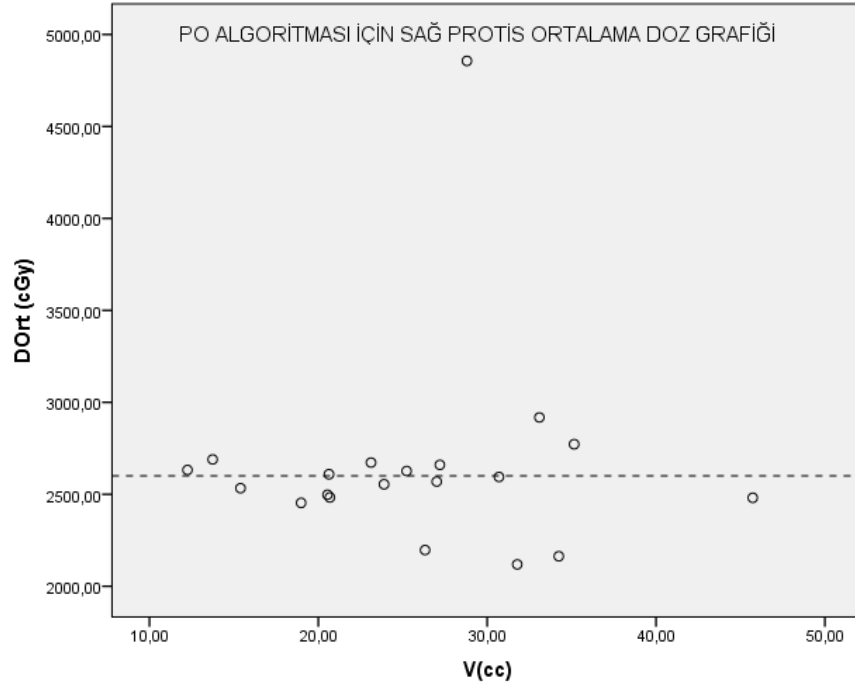
Tablo 4-2. Kritik organ ve konformite indekslerin, PO ve PRO3 algoritmaları için ortalama değerleri ve istatistik sonuçları

	PO (cGy)	PRO3 (cGy)	P değeri
Sağ Parotis D _{ort}	2654,14±0,554	2697,65±0,526	P=0,052
Sol Parotis D _{ort}	2851,25±0,753	2867,20±0,739	P=0,455
Beyin Sapı D _{maks}	5164,12±0,294	5220,07±0,247	P<0,05

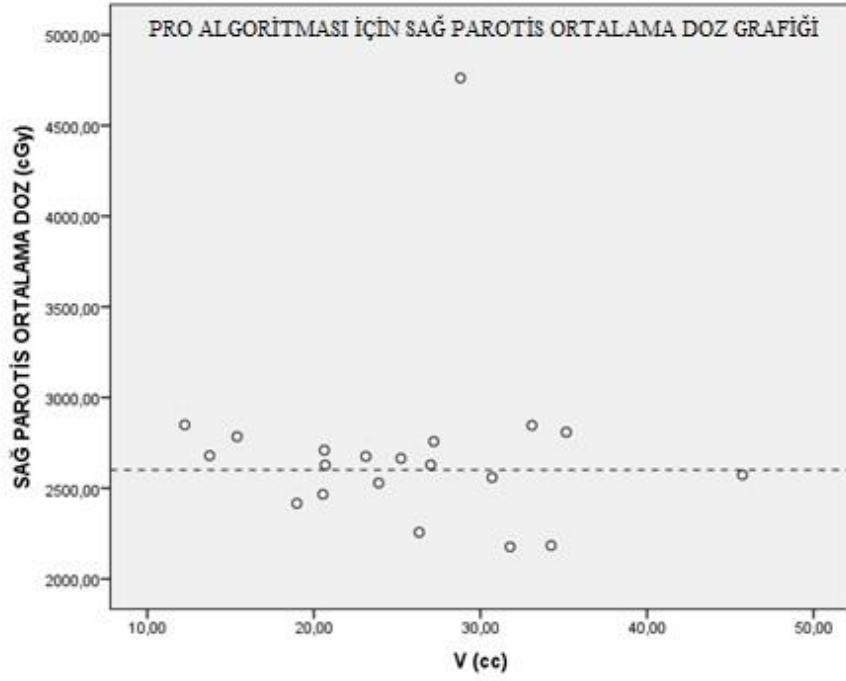
Larenks D _{maks}	6552,99±0,361	6466,66±0,395	P=0,067
Larenks D _{ort}	4616,99±0,432	4644,900,354	P=0,794
Özefagus D _{ort}	2555,93±0,760	2651,72±1,021	P=0,135
Spinal kord D _{maks}	4262,49±0,211	4296,83±0,166	P=0,179

4.2.1. Parotisler

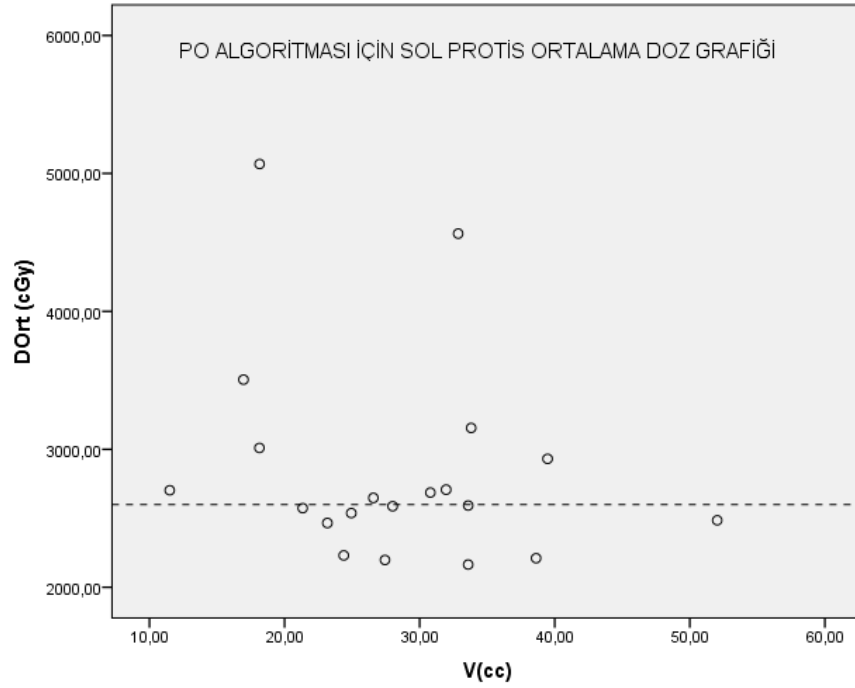
Planlamalarda yapılan optimizasyonlar sonucu hesaplanan ortalama parotis dozlarının, parotis hacimleri ile olan ilişkisi PO ve PRO3 algoritmaları için Şekil 4-7, Şekil 4-8, Şekil 4-9 ve Şekil 4-10'da gösterilmiştir.



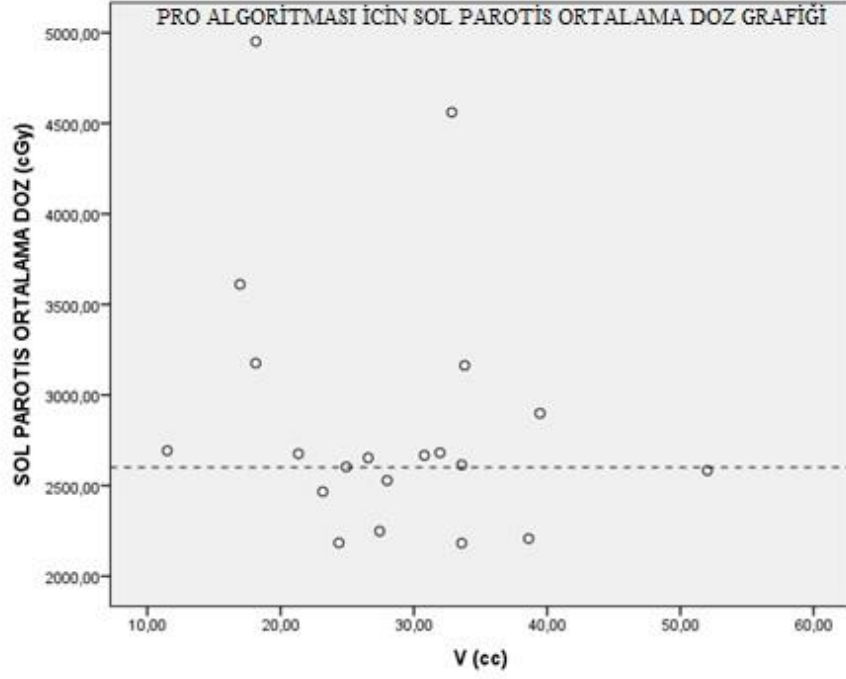
Şekil 4-7. PO algoritması için sağ parotis hacmi ile sağ parotis ortalama dozları arasındaki ilişki.



Şekil 4-8. PRO3 algoritması için sağ parotis hacmi ile sağ parotis ortalama dozları arasındaki ilişki.

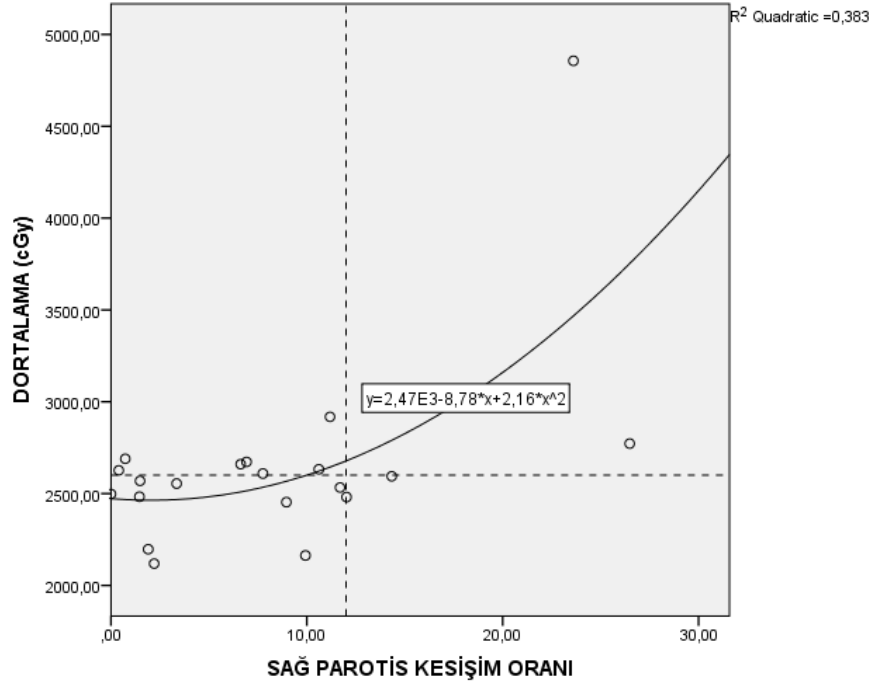


Şekil 4-9. PO algoritması için sol parotis hacmi ile sol parotis ortalama dozları arasındaki ilişki.

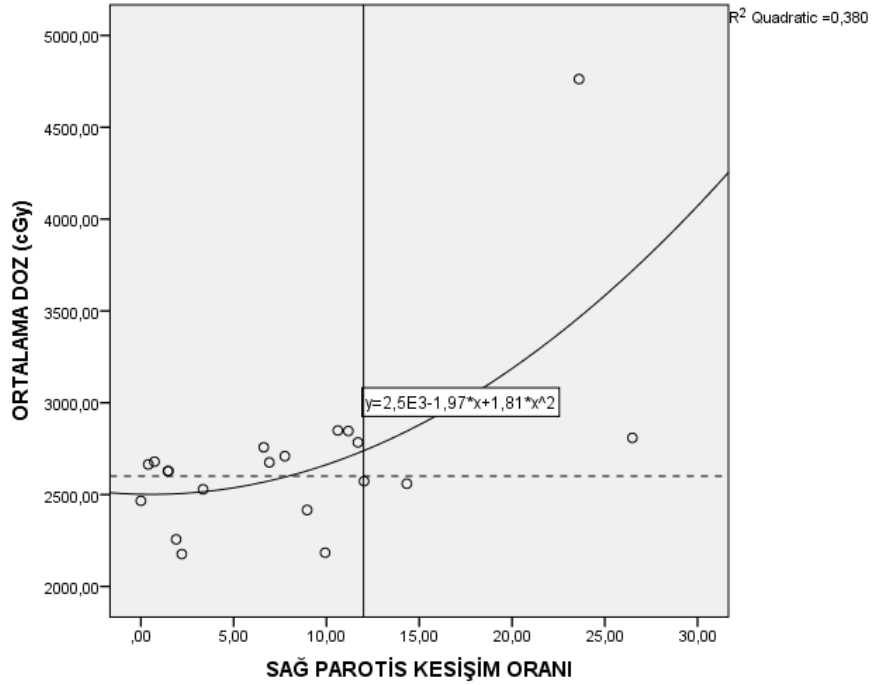


Şekil 4-8. PRO3 algoritması için sol parotis hacmi ile sol parotis ortalama dozları arasındaki ilişki.

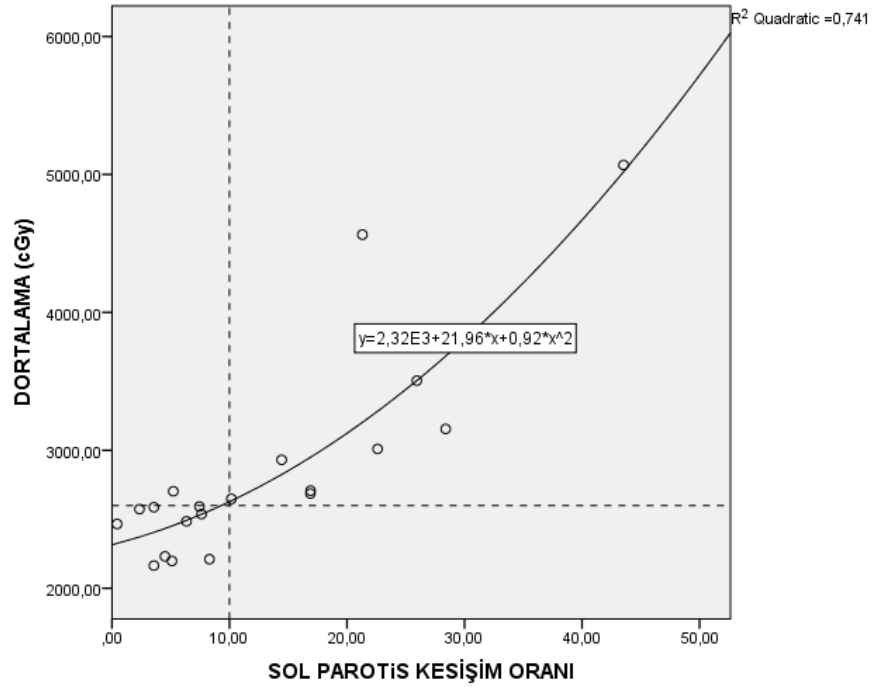
Sağ ve sol parotislerin hedef hacim ile keşimlerinin, parotislerin D_{ort} değeri ile olan ilişkisini gösteren grafikler Şekil 4-11, Şekil 4-12, Şekil 4-13 ve Şekil 4-14’de belirtilmiştir.



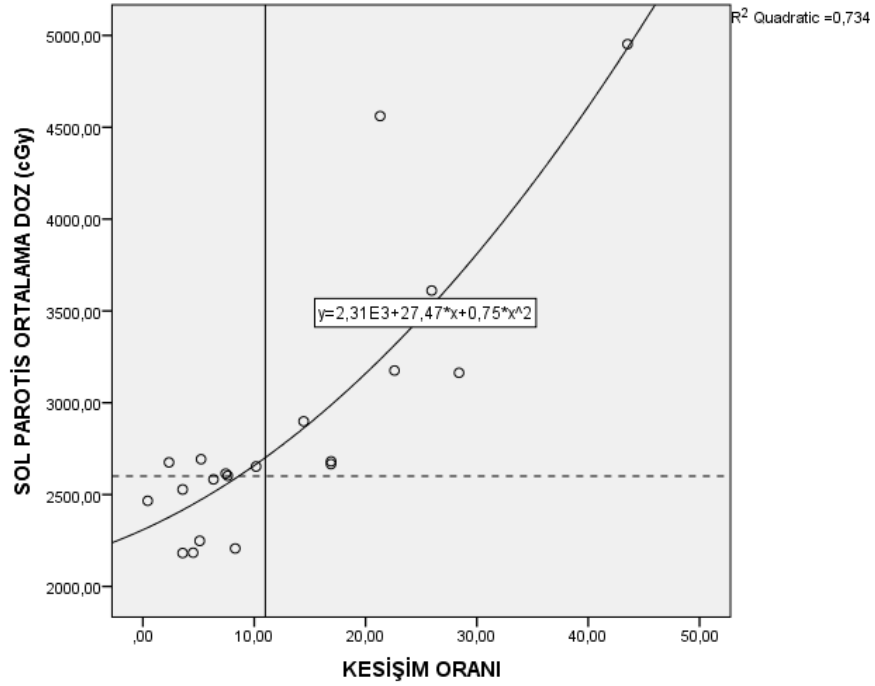
Şekil 4-9. PO algoritması ile yapılan optimizasyonlar sonucu sağ parotis ortalama doz değerlerinin kesişim oranı ile değişimi



Şekil 4-10. PRO3 algoritması ile yapılan optimizasyonlar sonucu sağ parotis ortalama doz değerlerinin kesişim oranı ile değişimi

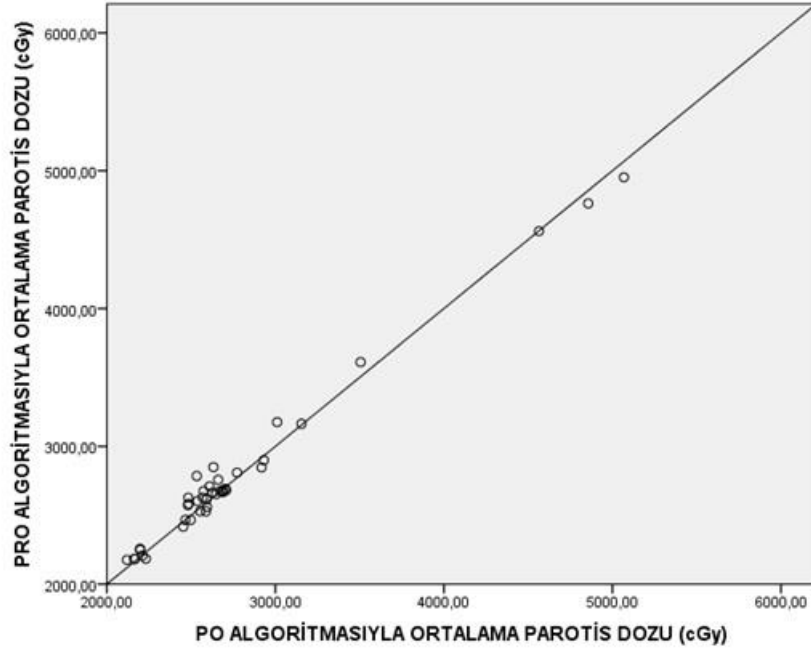


Şekil 4-11. PO algoritması ile yapılan optimizasyonlar sonucu sol parotis ortalama doz değerlerinin kesişim oranı ile değişimi

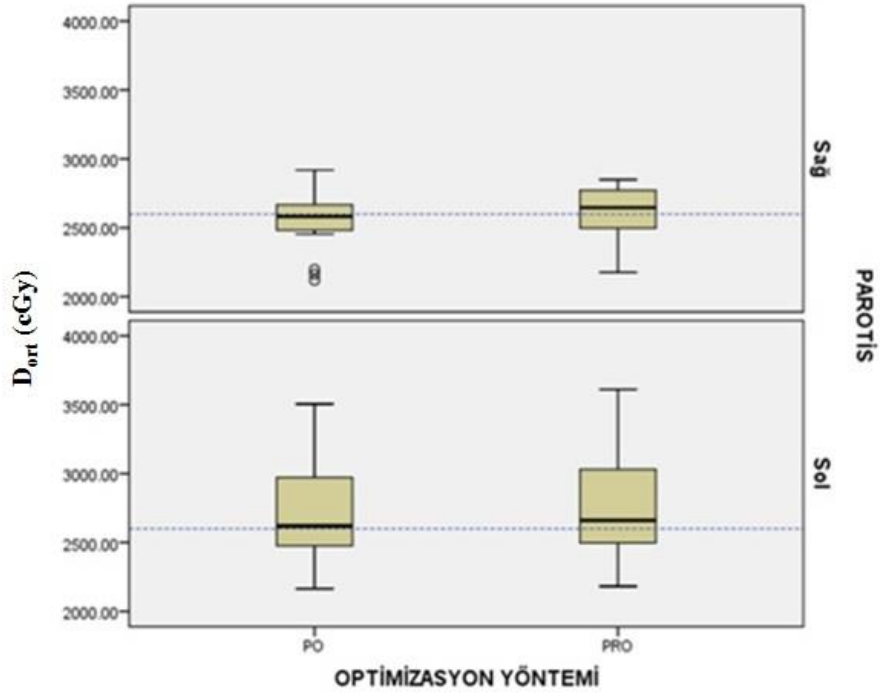


Şekil 4-12. PRO3 algoritması ile yapılan optimizasyonlar sonucu sol parotis ortalama doz değerlerinin kesişim oranı ile değişimi

Parotislerin ortalama doz değerlerinin iki algoritma için ilişkilendirilmiş grafiği Şekil 4-15’de gösterilmiştir.



Şekil 4-13. D_{ort} değerleri için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki

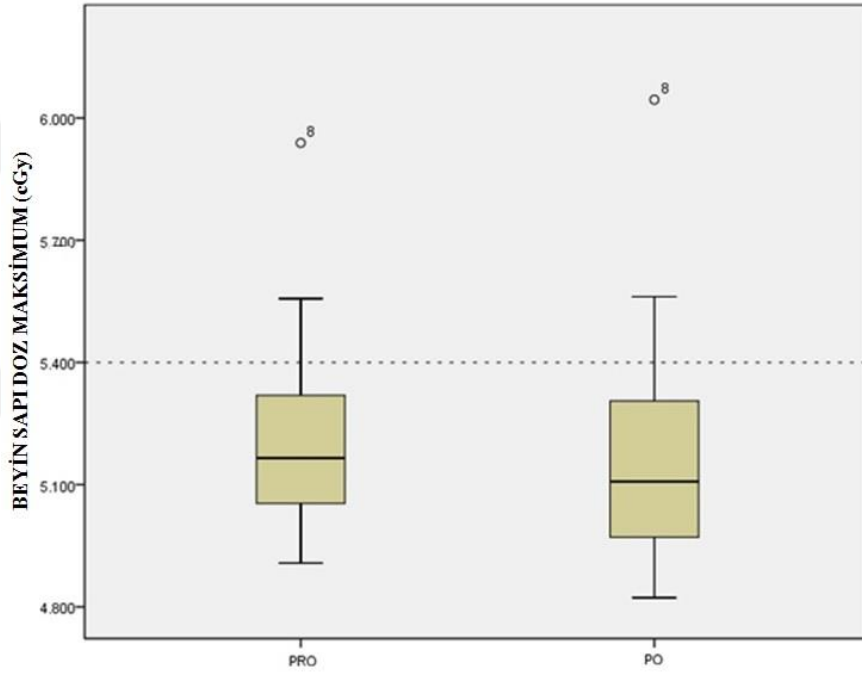


Şekil 4-14. Sağ ve sol parotislerin ortalama doz değerlerini içeren iki algoritma arasındaki ilişki

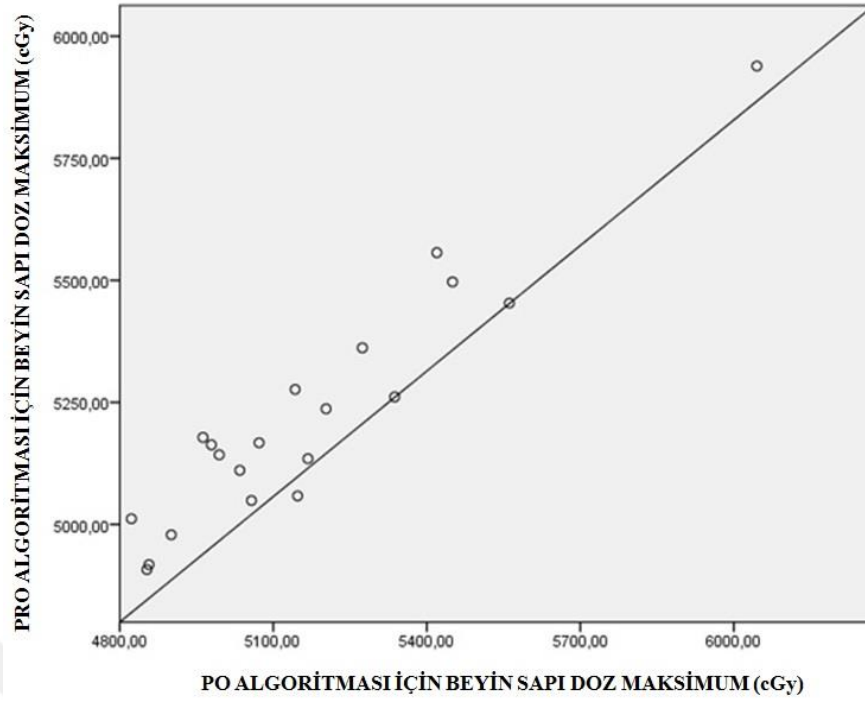
PO ve PRO3 ile yapılan optimizasyonlar sonucu, her iki optimizasyon için sağ ve sol ortalama parotis dozları bakıldığında anlamlı bir üstünlük görülmemiştir ($p=0,052$, $p=0,455$).

Beyin Sapı

Beyin sapının algoritmalarından elde edilen değerleri ve karşılaştırılmalarına dayanan sonuçları Şekil 4-17 ve şekil 4-18 da verilmiştir.



Şekil 4-15. PO ve PRO3 algoritmaları ile elde edilen beyin sapı değerlerinin grafiği.



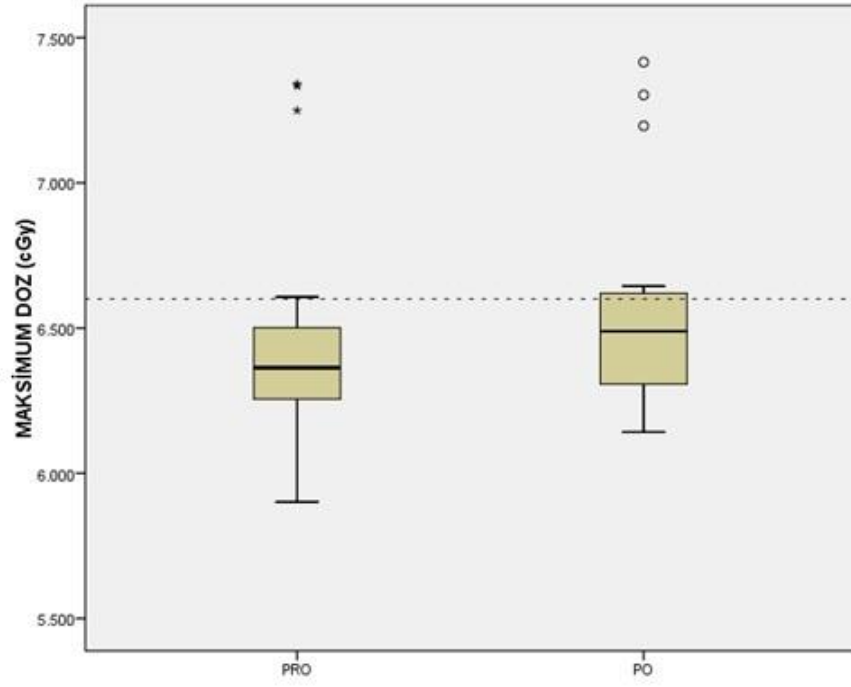
Şekil 4-16. Beyin sapı için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki

Yapılan planlamalar beyin sapı'nın D_{maks} değeri açısından değerlendirildiğinde, PO ve PRO3 algoritmaları arasında anlamlı bir farklılık görülmektedir ($p < 0,05$).

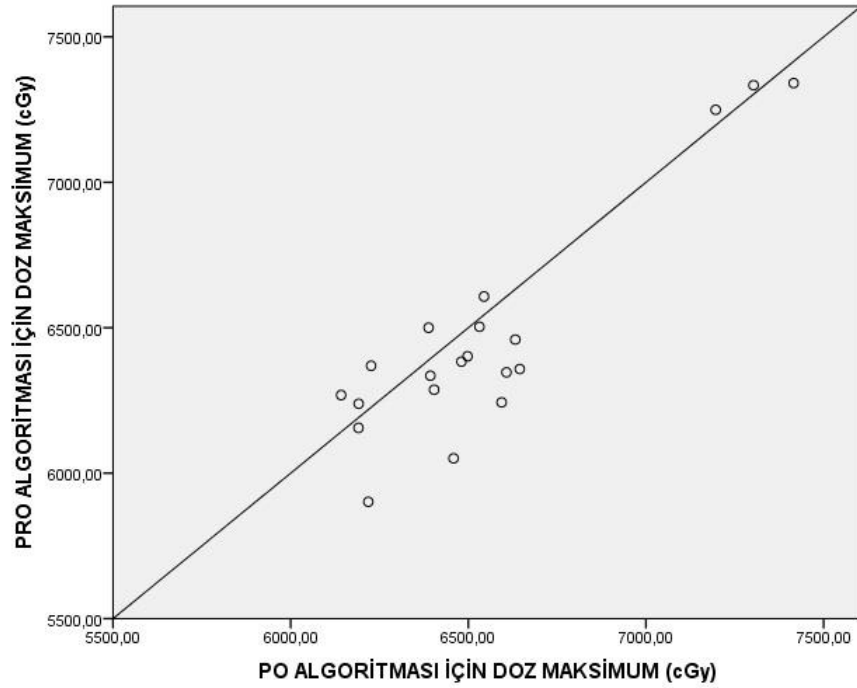
Larenks

Larenks D_{maks}

Larenks'in aldığı maksimum dozun iki algoritmadan elde edilen sonuçlarının karşılaştırılması ve değerlendirilmesi Şekil 4-19 ve Şekil 4-20 de gösterilmiştir.



Şekil 4-17. PO ve PRO3 algoritmaları ile elde edilen Larenks D_{maks} değerlerinin grafiği.

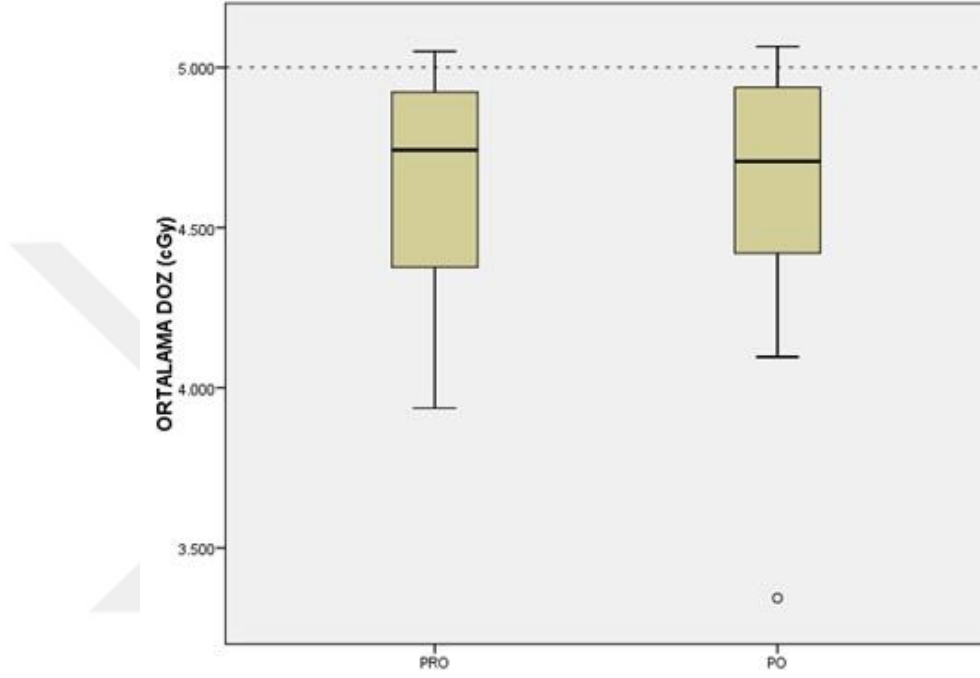


Şekil 4-18. Larenks D_{maks} değeri için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki

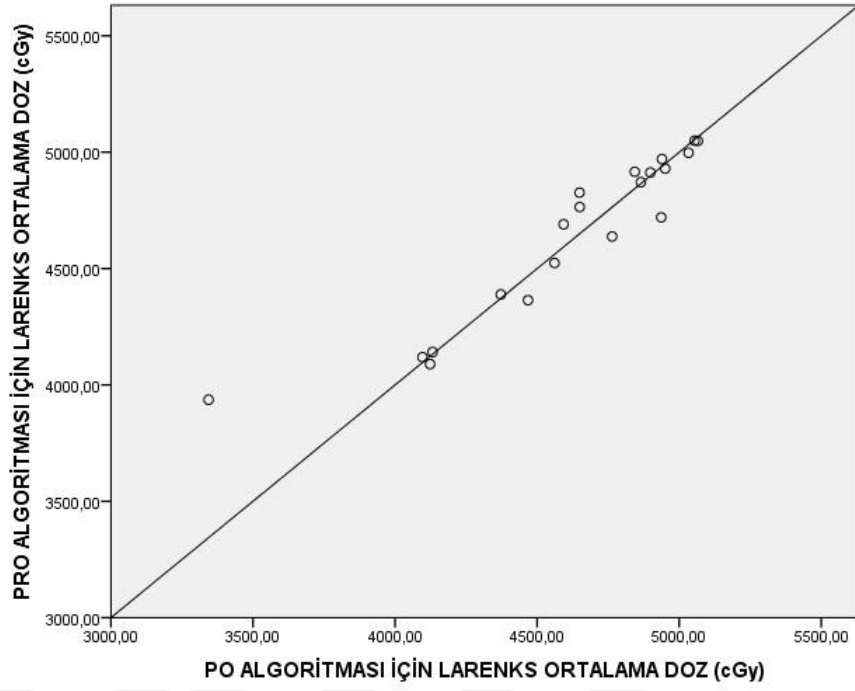
PO ve PRO3 algoritmaları ile yapılan planlamalarda Larenks D_{maks} değerleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,067$).

Larenks D_{ort}

Larenks'in aldığı ortalama dozların iki algoritmadan elde edilen sonuçlarının karşılaştırılması ve değerlendirilmesi Şekil 4-21 ve Şekil 4-22 de gösterilmiştir.



Şekil 4-19. PO ve PRO3 algoritmaları ile elde edilen Larenks D_{ort} değerlerinin boksör torbası grafiği.

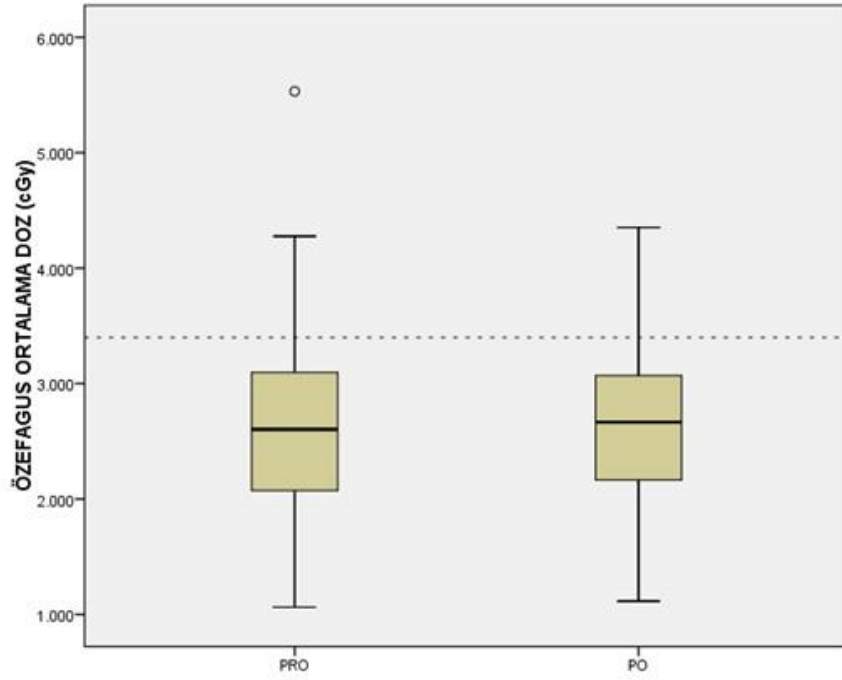


Şekil 4-20. Larenks D_{ort} değeri için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki

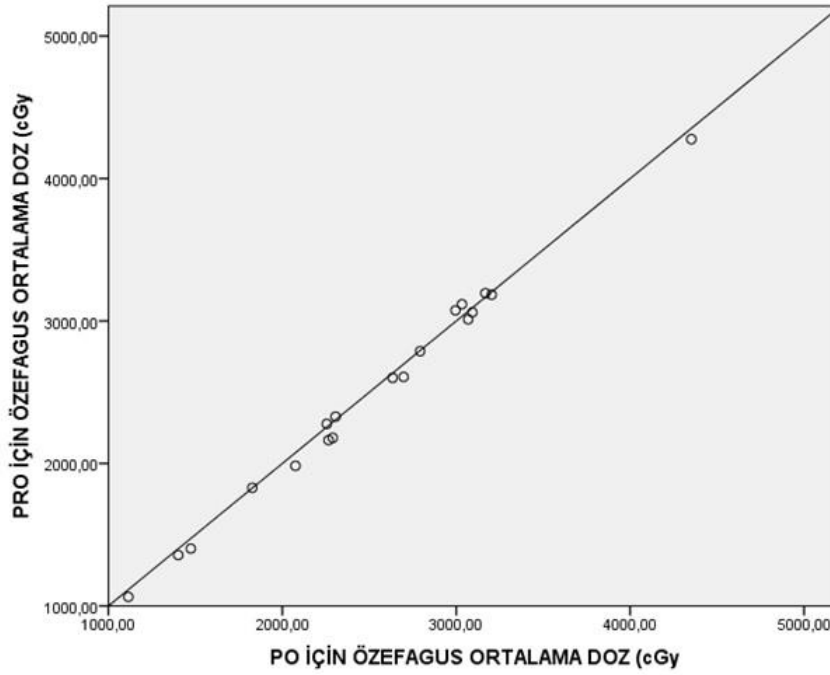
PO ve PRO3 algoritmaları ile yapılan planlamalarda Larenks D_{ort} değerleri açısından güçlü bir şekilde anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,794$).

Özefagus

PRO3 ve PO algoritmaları kullanılarak yapılan optimizasyonlar sonucu elde edilmiş Özefagus D_{ort} değerleri ve karşılaştırmaları Şekil 4-23 ve Şekil 4-24 de verilmiştir.



Şekil 4-21. PO ve PRO3 algoritmaları ile elde edilen Özefagus değerlerinin grafiği.

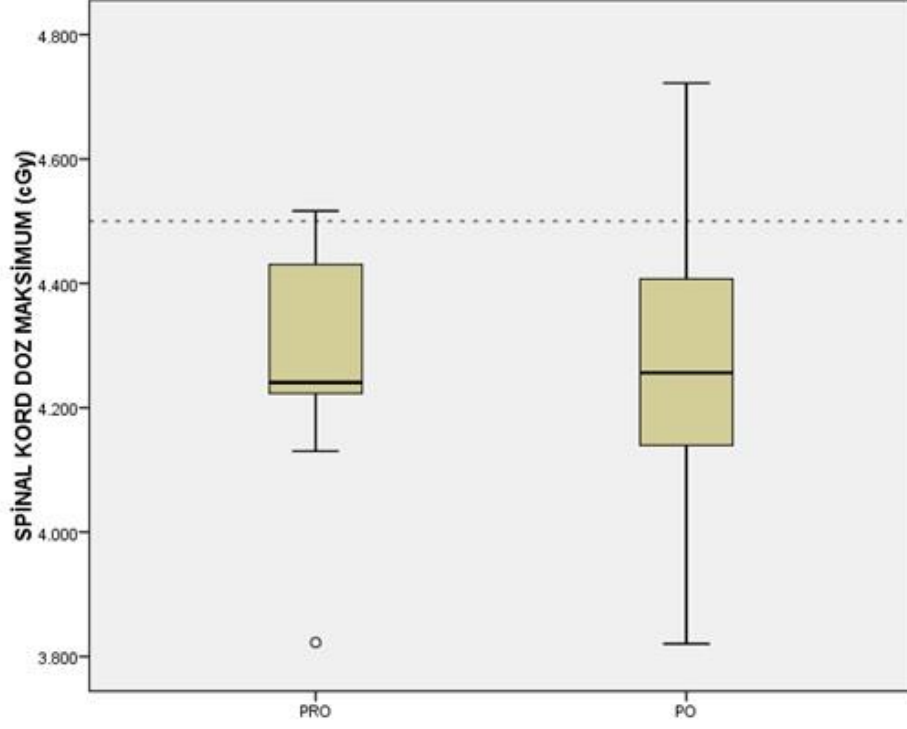


Şekil 4-22. Özefagus için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki

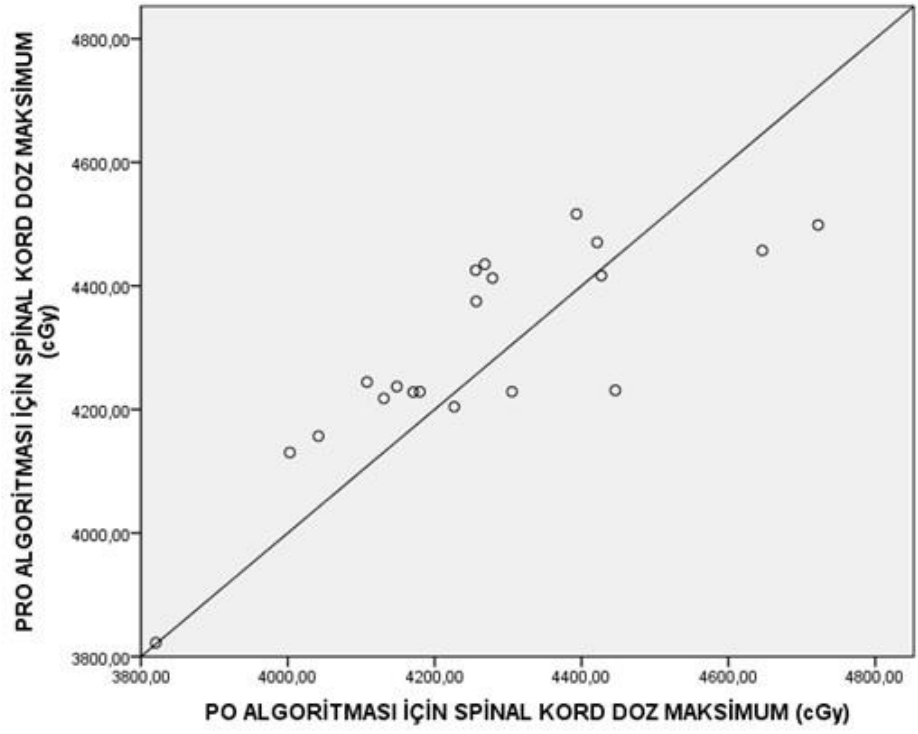
PO ve PRO3 algoritmaları ile yapılan planlamalarda Özefagus değerleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,135$).

Spinal Kord

Spinal kord'un iki algoritma ile yapılan planlar sonucunda elde edilen değerleri ve karşılaştırılmalarına dayanan sonuçları Şekil 4-25 ve Şekil 4-26 de verilmiştir.



Şekil 4-23. PO ve PRO3 algoritmaları ile elde edilen Spinal kord değerlerinin grafiği.



Şekil 4-24. Spinal kord için PO ve PRO3 algoritmaları arasındaki ilişki

PO ve PRO3 algoritmaları ile yapılan planlamalarda Spinal kord değerleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,179$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tedavi planlaması radyoterapinin tasarım ayağıdır. Tedavi sürecinin başlangıç ve temel aşamasıdır. Temeli düzgün tasarlanmayan planların istenilen sonuçlar vermesi beklenemez. Bu nedenle iyi bir tedavi iyi bir planlama gerektirmektedir. Optimizasyon algoritmalarının kullanılması ile insanların elle hesaplayamayacağı kadar fazla olasılık hesaplanabilir ve en iyi plana ulaşılmaya çalışılır. Optimizasyon algoritmaları tedavi planlarının hesaplanmasında ilk adımdır. Optimizasyon kriterlerini biyolojik açılardan değerlendiren modeller sadece doz-hacim kriterlerini değerlendiren modellere göre doğrudan tedavi sonuçlarıyla ilgili olasılık hesabı yaparlar. Bu çalışmada kullanılan PO, Varian EclipseTM tedavi planlama sisteminde bulunan ve biyolojik optimizasyon içeren bir algoritmadır. Bu tezde halayaygın olarak kullanılmakta olan PRO algoritması ile PO algoritması karşılaştırılmıştır.

PO algoritmasında PRO algoritmasından farklı olarak alt gEUD, üst gEUD, hedef gEUD, ‘a’ değeri gibi fonksiyonlar bulunmaktadır. Üst gEUD hedeften farklı mesafelerdeki kritik yapılar ve alt gEUD ile birlikte de hedef yapı için optimizasyonda kullanılmak üzere yapılmıştır. ‘a’ değeri yapının seriliği, paralelliği ve geometrisine uygun seçildiğinde hedef sarımından ve homojenitesinden taviz vermeksizin kritik organ ayırımını düzgün ve güçlü yapan bir araçtır.

Bazı yayınlar ‘a’ değerini biyolojik bir parametre olarak ele alırken, diğerleri gEUD optimizasyonunun gerçek çözümü olarak Lyman-Kutcher-Burman modelindeki ‘n’ parametresi değerini ele almışlardır. Şuan ‘a’ değerinin spesifik kullanımı için $a=1/n$ formülüzasyonundan faydalanılabilir ve bununla ilgili Luxton G. ve ark. ayrıntılı bir çalışması bulunmaktadır(38). Organlar için spesifik gEUD ‘a’ tolerans değerleriyle ilgili bilgi eksikliği bulunduğundan gEUD fonksiyonlarının doğru kullanımı güçleşmektedir. Yinede ‘Varian Medical Systems’ bu ‘a’ fonksiyonu için referans olabilecek değerler belirlemiştir. Üst gEUD için $a=10$, alt gEUD için $a=10$, ortalama dozlarına dikkat edilecek ve çoğu paralel kritik organ için $a=1$, seri organlar için $a \geq 8$ önerilmiştir. Çalışmamızda da PO algoritması kullanılırken bu değerler üzerinden planlamalar yapılmıştır. Fogliata ve ark. ise bu ‘a’ değerleri ile ilgili bir çalışma yürütmüş ve şunu belirtmişlerdir; gEUD objektifleri kullanımında 1 den 5’ e kadar olan ‘a’ değerlerinde kritik organ dozunun düşürüldüğünü ve güvenle kullanılabileceğini söylerken daha büyük ‘a’ değerleri içinse yapının geometrisi ve bulunduğu konuma göre dikkat edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (38).Kendi çalışmamızda

ise Varian tarafından refere edilmiş ‘‘a’’ değerleri kullanılmakta olup bu değerler bazı organlar için 5 değerini geçmektedir. Örneęin spinal kord için $a=8$ değeri alınmıştır. 5 den yüksek değerlerin kullanımında da kendi çalışmamız içinde kritik organ dozlarında dūřuř görülmüştür. Sonuç olarak ise Fogliata ve ark. gEUD tabanlı optimizasyonun biyolojik olarak daha bilinçli kullanılabilmesi için ve her bir spesifik organ için spesifik bir ‘‘a’’ değeri arasında ilişki kurabilmek için hasta toksisitesi ilede ilişkilendirilebilecek klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunuda belirtmişlerdir (39,41,42).

gEUD ile ilgili Wu ve ark. hedef homojenitesi ve kritik yapı ayrımı arasındaki denge gözetilerek yaptıkları çalışma gEUD tabanlı optimizasyonun kritik yapıları korumabakımından gücünü göstermiştir (40). Widesott ve ark. ‘‘a’’ değerini bir olarak alıp ‘‘a’’ değeri çeşitliliğini hesaba katmadan prostat ve bař-boyun hastaları ile yaptıkları çalışma, gEUD tabanlı optimizasyonun doz-hacim tabanlı optimizasyonla karşılaştırıldığında, rektal duvar için orta-dūřuk dozlarda, parotisler içinse yüksek-orta dozlarda daha iyi kritik organ korunumu sağladığını kanıtlamıştır (41). Refere edilmiş ‘‘a’’ değerleri birden farklılık gösterebilmektedir, örneğin hedef alt gEUD’u için $a=-10$, paralel organlar için $a=1$ önerilmiştir.

Çalışmamızda PO algoritmasında parotisler için $a=1$ değeri, PRO algoritmasında ortalama hedef değeri kullanılmıştır. Sağ ve sol parotis dozları için PO ve PRO algoritmaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($P=0,052$, $P=0,455$). PO algoritmasındaki $a=1$ değeri matematiksel olarak PRO algoritmasındaki ortalama hedef değerine eşit olduğundan karşılaştırma sonuçları beklenildiği gibidir. Parotisin hedef hacim ile kesişim oranı hesaplanmış ve bu oranın parotisin aldığı ortalama doz ile ilişkisi araştırılmıştır. Pearson korelasyon testine göre aralarında güçlü pozitif korelasyon var olduğu bulunmuştur. Kesişim oranı arttıkça ortalama parotis dozu hem PO hemde PRO algoritmasında artmaktadır.

Pinnacle sisteminde N. Dogan ve ark. 2012’de yaptıkları çalışmada doz-hacim kısıtlamaları ve gEUD tabanlı baş-boyun VMAT planlamaları karşılaştırılmıştır. Maksimum spinal kord dozunda %55, ortalama parotis dozunda %35 azalım olduğu gözlenmiştir (42). Çalışmamızda ise PO algoritmasından elde edilen sonuçlarda PRO algoritmasına göre spinal kord maksimum ve ortalama parotis dozlarında yaklaşık %1 oranında bir azalım gözlenmiştir.

Çalışmamızda 20 nazofarenks hastası için hem PRO hemde PO algoritmalarıyla planlama yapılmıştır. PRO algoritması ile yapılmış planları PO algoritması ile yapılmış planlar ile karşılaştırıldı ve istatistiksel analizleri yapıldı (Tablo 4-2). Yedi kritik organ ve 3 sarım

kalitesi üzerinden yapmış bulunduğumuz karşılaştırma sonucu PO algoritmasının PRO algoritmasına karşı beyin sapı D_{maks} ve CI_{70} için anlamlı üstünlük ($P < 0,05$, $P < 0,05$) sağladığı görülmüştür. Fakat farklar anlamlı olsa da ortalama değerleri arasındaki farklar küçüktür. PO algoritması ile CI_{70} kriterinin ortalama değeri $1,1 \pm 0,278$ iken PRO algoritmasında $1,07 \pm 0,055$ olarak hesaplanmıştır. Beyin sapı için ise maksimum doz değerlerinin ortalaması PO algoritmasında $5164,12 \pm 0,294$ hesaplanırken PRO algoritmasında yaklaşık %1 artışla $5220,07 \pm 0,247$ olarak hesaplanmıştır.

CI_{60} ve CI_{56} sarım kaliteleri için ise iki algoritma arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P = 0,185$, $P = 0,263$). Kritik organlarda PO algoritması için larenks D_{maks} değerinde %1 artış görünürken larenks D_{mean} değerinde %0,6 azalım gözlenmiştir ve PRO algoritması ile arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Özefagus D_{mean} değeri için PO algoritması PRO algoritmasına göre %4 azalım sağlasada aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($P = 0,135$). Spinal kord'un D_{maks} değerine baktığımız zamansa PO algoritması PRO algoritmasına göre yaklaşık %1 doz azalımı sağlamış fakat aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tüm veriler doğrultusunda PO algoritması daha iyi bir hedef sarımı ile en az bir kritik organ ayırımının daha iyi yapılabildiğini göstermektedir. ‘‘a’’ değerlerinin kullanımıyla ilgili kesin bilgilere sahip olunmaması ve daha fazla kliniksel araştırmaya ihtiyaç duyulması bir gerçektir. Bununla birlikte hem risk altındaki organların hemde hedef organın konumu, geometrisi gibi parametrelere bağlı farklılık gösterebilmesi sonucu kesin bir kullanım yöntemi olmadığı için ‘‘a’’ değeri ve objektifler arasında doğru kullanım kombinasyonu sağlanamamış olabilir.

Sonuç olarak PO algoritması mevcut bilgiler ışığında PRO ile paralellik göstermekle kalmayıp, beyin sapı maksimum dozunda daha iyi sonuç vermiştir ve algoritma ile birlikte kolay kullanım, eş zamanlı doz dağılımı görüntüleme gibi kullanıcı dostu arayüzü sayesinde kullanılması önerilir.

6. KAYNAKLAR

1. Eclipse Algorithms Reference Guide, Palo Alto (CA): Varian Medical Systems, 2010.
2. E. Vanetti, G. Nicolini, J. Nord, J. Peltola, A. Clivio, A. Fogliata ve L. Cozzi, "On the role of the optimization algorithm of RapidArc volumetric modulated arc therapy on plan quality and efficiency" Medical Physics, cilt 38, no.11, pp. 5844-5856, 2011.
3. Eclipse Photon and Electron Reference Guide, Palo Alto (CA): Varian Medical Systems, 2015.
4. M. Akın. "Nazofarenks Kanserlerinde Farklı Radyoterapi Tekniklerinde Normal Doku Dozlarının Yaşam Kalitesine Etkisi". Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. 2013
5. Nazofarenks anatomisi gösterimi (elektronik kaynak).
http://www.amicusvisualsolutions.com/obrasky/05008_01C.jpg
6. TROD, "Temel ve Klinik Radyoterapi", Bölüm 21: Nazofarenks Kanseri.
7. J. J. Lu · L. W. Brady "Radiation Oncology An Evidence-Based Approach" . 2008; 2: 21
8. Brown AP, Three Dimensional Photon Treatment Planning For Carcinoma of Nasopharynx . Int J Rad Oncol Biol Phys. 1991; 21 (1):169-182
9. Jen YM, Lin YC, Wang YB et al. Parotid Gland-Sparing Three Dimensional Conformal Radiotherapy Result in Less Severe Dry Mouth in Nasopharyngeal Cancer Patient: A Dosimetric And Clinical Comparison With Conventional Radiotherapy. Rad. Oncol. 2005; 75: 204-209
10. ICRU Report 83, Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy Intensity Modulated Radiation Therapy (YART).
11. Cotrutz C, Kappas C, Webb S, et al. "Intensity modulated arc therapy (IMAT) with centrally blocked rotational fields." Phys Med Biol 2000;45: 2185–206.
12. Mundt, A.J., Roeske J.C. Intensity Modulated Radiation Therapy A Clinical Perspective. Hamilton, USA: BC Decker Inc. 2005
13. Kam MK, Leung SF, Zee B et al. "Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients." Journal of Clinical Oncology 25. 2007; 31: 4873-4879.
14. Chao KS, Low DA, Perez CA, Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience. Int J Cancer 2000;90(2):92-103

- 15.** White P, Chan K, Cheng K, Chan K, Chau M: Volumetric intensity-modulated arc therapy vs conventional intensity-modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric study, *J Radiat Res.* 2013; 54(3): 532–545.
- 16.** Lu S, Cheng J, Kuo S, Lee J, Chen L, Wu J, Chen Y, Chen W, Wen S, Chong F, Wu C, Wang C: Volumetric modulated arc therapy for nasopharyngeal carcinoma: A dosimetric comparison with TomoTherapy and step-and-shoot YART, *Radiother Oncol.* 2012; 104(3):324-30.
- 17.** M. Zhuang, T. Zhang, Z. Chen, Z. Lin, D. Li, X. Peng, Q. Qiu, R. Wu : Advanced nasopharyngeal carcinoma radiotherapy with volumetric modulated arcs and the potential role of flattening filter-free beams, *Radiat Oncol.* 2013; 8: 120.
- 18.** M. A. Earl et al., “Inverse planning for intensity-modulated arc therapy using direct aperture optimization,” *Phys. Med. Biol.* 2003; 48: 1075–1089.
- 19.** E. Wong, J. Z. Chen, and J. Greenland, “Intensity-modulated arc therapy simplified,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 53: 222–235.
- 20.** T. Bortfeld, J. Stein, and K. Preiser, “Clinically relevant intensity modulation optimization using physical criteria,” in *XII International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy*, Salt Lake City, UT, 1997, pp. 1–4
- 21.** M. W. Kissick, T. R. Mackie, and R. Jeraj, “A delivery transfer function DTF analysis for helical tomotherapy,” *Phys. Med. Biol.* 2007; 52: 2355–2365.
- 22.** D. M. Shepard et al., “An arc-sequencing algorithm for intensity modulated arc therapy,” *Med. Phys.* 2007; 34: 464–470.
- 23.** F. M. Khan, *Treatment Planning in Radiation Oncology*, 2. dü., Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.
- 24.** Kirkpatrick J, Meyer J, Marks L. The linear-quadratic model is inappropriate to model high-dose per fraction effects. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:240–243.
- 25.** B. Choi and J. O. Deasy, “The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning,” *Phys. Med. Biol.* 2002; 47: 3579–3589.
- 26.** D. N. Mihailidis, B. Plants, L. Farinash, M. Harmon, L. Whaley, P. Paja, and P. Tomara, “Superiority of equivalent uniform dose (EUD)-based optimization for breast and chest wall,” *Med. Dosim.* 2010; 35: 67–76.
- 27.** Zagars GK, Schultheiss TE, Peters LJ. Inter-tumor heterogeneity and radiation dose-control curves. *Radiother Oncol* 1987;8: 353–361.
- 28.** Jolles B. Area factor in skin reaction. *Br Emp Cancer Campaign Rep* 1939;16.

- 29.** Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 1985;8: 13–19.
- 30.** Lawrence B. Marks, M.D., Ellen D. Yorke, PH.D., Andrew Jackson, PH.D., Randall K. Ten Haken, PH.D., Louis S. Constine, M.D., Avraham Eisbruch, M.D., Søren M. Bentzen, PH.D., Jiho Nam, M.D., and Joseph O. Deasy, PH.D. : Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. 2010; 3: 10–19.
- 31.** Mohan R, Mageras GS, Baldwin B, et al. Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. *AAPM* 1992;19:933– 944.
- 32.** Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med Phys* 1999;26:1100.
- 33.** Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:123–135.
- 34.** Niemierko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother Oncol* 1991;20:166–176.
- 35.** Eclipse Photon and Electron Algorithms Reference Guide, Palo Alto (CA): Varian Medical Systems, 2015.
- 36.** Eclipse Tedavi Planlama Sistemi Tanıtımı (elektronik kaynak).
<https://www.varian.com/oncology/products/software/treatment-planning/eclipse-treatment-planning-system?cat=features>
- 37.** Somatom Force klinik Tanıtımı (elektronik kaynak).
https://health.siemens.com/CT_applications/somatom_force/
- 38.** Luxton G, Keall PJ, King CR. A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD). *Phys Med Biol*. 2008;53:23–36.
- 39.** A. Fogliata, S. Thompson, A. Stravato, S. Tomatis, M. Scorsetti, L. Cozzi. “On the gEUD biological optimization objective for organs at risk in Photon Optimizer of Eclipse treatment planning system” *J Appl Clin Med Phys* 2017; 19: 1–9.
- 40.** Wu Q, Mohan R, Niemierko A, 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.

- 41.**Widesott L, Strigari L, Pressello MC, Benassi M, Landoni V. Role of the parameters involved in the plan optimization based on the generalized equivalent uniform dose and radiobiological implications. *Phys Med Biol.* 2008;53:1665–1675.
- 42.** Dogan N, Wu Y. SU-E-T-582: assessment of improved critical structuresparing using biologically- based optimization for volumetric modulated arc therapy of head and neck cancer. *Med Phys* 2012;39:3839–3840.



7. EKLER

7.1 Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Ad	Tutku Çağatay	Soyad	ÇARGA
Doğum yeri	SARIYER	Doğum tarihi	23/09/1988
Uyruğu	T.C	Telefon	0555 869 56 66
E-mail	cagataycarga@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun olduğu kurumun adı	Mezuniyet yılı
Yüksek lisans	Acıbadem Üniversitesi	2018
Lisans	Ege Üniversitesi	2014
Lise	Halide Edip Adıvar lisesi	2005

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre
1	Medikal Fizik Stajyeri	MNT Sag.Hiz. A.Ş.	2016-Günümüz
2			
3			

Yabancı dil

Yabancı dil	Okuduğunu anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Bilgisayar bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Eclipse Tedavi Planlama Sistemi	Çok İyi
Microsoft Office	Çok İyi