

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERİ YOĞUNLUK AYARLI
RADYOTERAPİSİ (IMRT) UYGULAMALARINDA FARKLI
TEDAVİ PLANLARININ DOZİMETRİK VE
RADYOBİYOLOJİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uğur OFLAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2017-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERİ YOĞUNLUK AYARLI
RADYOTERAPİSİ (IMRT) UYGULAMALARINDA FARKLI
TEDAVİ PLANLARININ DOZİMETRİK VE
RADYOBİYOLOJİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uğur OFLAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Melek Gamze AKSU

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2017-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

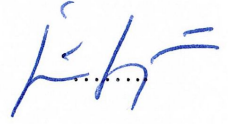
Bu çalışma jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Radyoterapi Fiziği Programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 06/02/2017

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Melek Gamze AKSU
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. İsmail Hakkı SARPUN
Afyon Kocatepe Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Nina TUNÇEL
Akdeniz Üniversitesi



Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Narin DERİN

Enstitü Müdürü

ETİK 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 çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Uğur OFLAZ

İmza

Prof. Dr. Melek Gamze AKSU

İmza

TEŐEKKÜR

Bu tez çalışmasında ilgi ve yardımlarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Melek Gamze AKSU' ya ve Yrd. Doç. Dr. Nina TUNÇEL'e, Medikal Fizik Uzmanı Bora SINDIR'a, Arő. Gör. Hasan ÖZDOĐAN'a, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D. Medikal Fizik Uzmanları'na, yüksek lisans programındaki arkadaşlarıma ve bütün çalıőanlarına ve sevgili aileme sonsuz teőekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada prostat kanseri radyoterapi uygulamalarında 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarının dozimetrik ve radyobiyojik sonuçlarının incelenerek aralarındaki farkların ortaya koyulması amaçlanmaktadır.

Yöntem: Tedavileri tamamlanmış 11 hastanın PTV46, PTV56 ve PTV74 hedef yapıları için üç fazlı olarak 7 ve 9 alanlı IMRT planları 6 MV foton enerjisi ile oluşturulmuştur. Öngörü dozu üç fazın toplamı 74 Gy olarak belirlenmiştir. Hedef yapılar ve kritik organlar RTOG rehberliğinde konturlanmıştır. DVH verilerinden hedef yapıların D_{\max} , D_{\min} vb. dozimetrik bilgileri elde edilmiş, CI ve HI hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Radyobiyojik ölçütler EUD, TCP ve NTCP hesaplamaları gEUD tabanında gerekli parametreler kullanılarak MATLAB bilgisayar yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: 7 ve 9 alanlı planların hedef yapılar üzerinden birbirlerine belirgin üstünlük kuramadığını belirtmek gerekir. 7 alanlı planların PTV74 CI değerlerinin 1' e daha yakın olduğu görülmektedir ($p<0,05$). PTV74 ve PTV56 için 9 alanlı planların HI değerlerinin 7 alanlı planlardan daha düşük olduğu söylenebilir ($p<0,05$). Hedef yapılar için TCP bakımından belirgin bir farka rastlanmamıştır. Rektum V_{50} değerinin her iki plan yapısında da hedeflenen kriterleri sağladığı, 9 alanlı planların rektum NTCP değerlerinin 7 alanlı planlardan yüksek olduğu anlaşılmaktadır ($p<0,05$). Optimum planın rektum EUD değerlerine göre hesaplanan standart sapma miktarının 7 alanlı planlarda daha düşük olduğu görülmüştür. Mesane için 7 alanlı planlarda daha düşük NTCP değerlerine ulaşılmıştır ($p<0,05$). Femur başları için belirgin bir farka rastlanmamıştır.

Sonuç: Hedef yapılar bakımından iki plan yapısında belirgin fark görüldüğü söylenemez. Rektum ve mesane için 7 alanlı planların daha iyi sonuçlar verdiği anlaşılmaktadır. Farklı tedavi planlarının EUD formalizmi ile radyobiyojik olarak karşılaştırılması klinik katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: prostat, IMRT, EUD, TCP, NTCP.

ABSTRACT

Objective: The starting point of this study, investigation of radiobiological and dosimetric results of 7 field and 9 field IMRT plans for prostate cancer in order to show differences between them.

Method: The IMRT treatment plans for 11 prostate cancer patients that previously treated were created with 7 and 9 fields for PTV46, PTV56 and PTV74 target structures along three phases by 6 MV photon energy. The prescribed dose was determined 74 Gy. Targets and OARs contours are created under the guidance of RTOG. The dosimetric values of targets' such as D_{\max} , D_{\min} etc. are obtained and HI and CI parameters calculated from DVH datas. EUD, TCP and NTCP radiobiological metrics are calculated using related parameters in gEUD base with MATLAB software.

Results: It should be noted that the IMRT plans with 7 and 9 fields isn't established supremacy over each other regarding targets. It was appeared that PTV74 CI values of 7 fields are more close to 1 ($p < 0,05$). Also PTV56 and PTV74 HI values of 9 fields are lower than 7 fields' ($p < 0,05$). There were no significant difference appeared between two plan types related to target structures. It was shown that V_{50} of rectum was provided objective criteria for both of two plan types and NTCP values of 9 field plans are more superior than 7 fields' ($p < 0,05$). Standard deviation of rectum EUD values which were calculated according to selected optimum plan with 7 fields are lower than 9 fields'. Lower NTCP values of bladder obtained for 7 field plans ($p < 0,05$). There were no significant difference coincided for femour heads' NTCP values.

Conclusion: Generally there is significant difference between two IMRT plan types related to target structures. In the main, the IMRT plans with 7 fields had much more adequate results related to rectum and bladder. Radiobiological comparison of different treatment plans would be provided more valuable clinical outcome.

Key words: prostate, IMRT, EUD, TCP, NTCP.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser Radyobiolojisi	3
2.1.1. İyonize Radyasyonun Doğrudan ve Dolaylı Etkisi	3
2.1.2. Lineer Enerji Transferi ve Rölatif Biyolojik Etkinlik Kavramları	6
2.1.3. Hücre Döngüsü ve Hücre Ölümü	9
2.1.4. Radyasyon Hasarı Türleri	12
2.1.5. Radyobiolojide Grafikselsel Analiz	13
2.1.6. Dozun, Fraksinasyonun ve Zamanın Etkileri	17
2.2. Prostat Kanseri	18
2.2.1. Prostat Anatomisi	18
2.2.2. Prostat Kanserinde Tanı	19
2.2.3. Prostat Kanseri Tedavi Yöntemleri	22
2.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi	24
2.3.1. Prostat Kanserinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi	27
2.3.2. Prostat Kanseri Hedef ve Kritik Organ Tanımlamaları	28
2.3.3. Öngörülen Radyasyon Dozu Uygulama Modelleri	32
2.3.4. Kritik Organ Dozu Sınırlamaları	34
2.3.5. IMRT Uygulamasında Kalite Kontrol	38
2.4. Tedavi Planlama Sistemleri	41
2.4.1. Tedavi Planlama İşlemi	41
2.4.2. Tedavi Planlarının Değerlendirilmesi	43
2.4.3. NTCP, TCP ve EUD Formalizmi	45

3. GEREÇ ve YÖNTEM	49
3.1. Kullanılan Cihazlar	49
3.1.1. Bilgisayarlı Tomografi Cihazı	49
3.1.2. Tedavi Planlama Sistemi	50
3.1.3. Lineer Hızlandırıcı Cihazı	50
3.2. Tedavi Planlarının Oluşturulması	51
3.3. NTCP, TCP, HI, CI Hesaplama Yöntemleri ve Araçları	52
3.4. İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR	55
4.1. Dozimetrik Bulgular	55
4.2. Radyobiyojik Bulgular	57
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	74
ÖZGEÇMİŞ	83

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1	Radyasyon türlerinin sahip oldukları LET değerleri	7
2.2	Prostat kanseri risk grupları	22
2.3	Öngörülen radyasyon dozu modelleri	33
2.4	Radyoterapide geç morbidite için RTOG derecelendirme sistemi	35
2.5	Geç rektal toksisite için modifiye edilmiş LENT-RTOG komplikasyon derecelendirme sistemi	36
2.6	Prostat IMRT uygulamasında risk altındaki organlar için doz sınırlamaları	37
2.7	LİNAK cihazlarında IMRT ve SRS/SBRT uygulamaları için kalite kontrol testleri	40
3.1	Literatürde yer alan EUD, TCP ve NTCP parametreleri	54
4.1	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için dozimetrik parametrelerin ortalamaları, standart sapma değerleri ve p değerleri	55
4.2	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında OARs yapıları için dozimetrik parametrelerin ortalamaları, standart sapma değerleri ve p değerleri	56
4.3	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında PTV46 hedef yapısı için HI ve CI parametreleri	56
4.4	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında PTV56 hedef yapısı için HI ve CI parametreleri	57
4.5	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında PTV74 hedef yapısı için HI ve CI parametreleri	57
4.6	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında OARs için EUD parametresi bulguları	58
4.7	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında OARs için NTCP parametresi bulguları	58
4.8	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için EUD parametresi bulguları	59

TABLÖLAR DİZİNİ (Devam)

Tablo		Sayfa
4.9	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için TCP parametresi bulguları	59
5.1	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları arasında PTV46, PTV56 ve PTV74 hedef yapıları için HI ve CI parametresi bulgularının ortalama değerleri ve p değerleri	62
5.2	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında OARs yapıları için HI ve CI parametresi bulgularının ortalamaları, standart sapma değerleri ve p değerleri	64
5.3	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için EUD parametresi ortalamaları, standart sapma değerleri ve p değerleri	64
5.4	Hastaların OARs yapıları için hacim değerleri.	64
5.5	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları arasında OARs yapıları için NTCP parametresi ortalamaları, standart sapma değerleri ve p değerleri	68
5.6	7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için TCP parametresi ortalamaları, standart sapma değerleri ve p değerleri	69
5.7	Hastaların CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için hacim değerleri	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1	Radyasyonun DNA üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkisinin gösterimi.	5
2.2	x-ışını fotonu dolaylı etkisinin şematik işlem basamakları	6
2.3	Farklı LET değerlerine sahip radyasyona in vitro olarak maruz kalan insan böbrek hücresinin sağ kalımı	8
2.4	RBE' nin LET' e ve yüksek LET' li radyasyonlarda aşırı ölüm (overkill) olayına bağımlılığı	9
2.5	Memeli hücrelerinde mitoz bölünme döngüsü ve evreleri	10
2.6	Lineer kuadratik model.	13
2.7	Kanser için doz-cevap eğrileri	15
2.8	Hedef hücresi için kuramsal sağ kalım eğrileri	16
2.9	Tedavi oranı prensibi	17
2.10	Prostat anatomisi. A) Ürogenital bölge sagittal kesit. B) Prostat ve mesane koronal kesit	18
2.11	WHO – 2014 raporu verileri. A) Erkeklerde bütün kanser türlerinin bütün yaşlarda görülme oranları. B) Erkeklerde bütün yaşlarda kansere bağlı ölümlerin kanser türlerine göre oranları.	19
2.12	WHO – 2014 Raporu verileri, bütün cinsiyetlerde kanser türlerinin görülme oranları	20
2.13	Prostat kanserinde risk gruplarına göre tedavi yöntemleri.	23
2.14	A) Elekta Synergy® Platform lineer hızlandırıcı cihazı B) Mozaik hasta tedavi programı	25
2.15	Hedef hacim tanımlamaları.	29
2.16	Lenf nodları ile birlikte prostat anatomisi	31
2.17	Precise tedavi planlama sistemi bilgisayar programında 3 boyutlu CT kesitleri üzerinde kritik organların ve hedef yapıların görünümü	42
2.18	Diferansiyel DVH örneği a) Hedef yapı için b) Kritik organ (rektum) için	44

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

Şekil		Sayfa
2.19	Kümülatif DVH örneği a) Gerçekte elde edilen DVH b) Ulaşılmak istenen DVH	44
2.20	“a” parametresine göre EUD değişim grafiği	47
3.1	General Electric Light Speed RT model bilgisayarlı tomografi cihazı	49
3.2	Precise tedavi planlama sistemi bilgisayar programında IMRT tedavi alanları ile birlikte görünümü	50
3.3	Elekta Synergy® Platform lineer hızlandırıcı cihazı	51
3.4	Elekta Synergy® Platform lineer hızlandırıcı cihazı MLC mekanizması	51
3.5	DVH örnek görüntüsü.	53
5.1	Rektum ve Mesane yapılarının ortalama NTCP değerlerinin hata barları ile birlikte 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları için karşılaştırılması. 7a 7 alanlı IMRT planlarını, 9a 9 alanlı IMRT planlarını temsil etmektedir.	66
5.2	Femur yapılarının ortalama NTCP değerlerinin hata barları ile birlikte 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları için karşılaştırılması. 7a 7alanlı IMRT planlarını, 9a 9 alanlı IMRT planlarını temsil etmektedir.	67
5.3	CTV Prostat ve PTV74 hedef yapılarının ortalama TCP değerlerinin hata barları ile birlikte 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları için karşılaştırılması. 7a 7 alanlı IMRT planlarını, 9a 9 alanlı IMRT planlarını temsil etmektedir.	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAPM	: Amerikan Tıp Fizikçileri Derneği (The American Association of Physicists in Medicine)
ABS	: Amerika Brakiterapi Topluluğu (American Brachytherapy Society)
Bq	: Becquerel
BMD	: Işın Demeti Şekillendirici (Beam Modulation Device)
BPH	: Benign Prostat Hipertofisi (Benign Prostatic Hypertrophy)
CI	: Konformite İndeksi (Conformality Index)
Ci	: Curie
CT	: Bilgisayarlı Tomografi (Computed Tomography)
CTV	: Klinik Tümör Hacmi (Clinical Tumor Volume)
CTV Pros.	: CTV Prostat
D_{mak}	: Maksimum Doz
D_{min}	: Minimum Doz
D_{ort}	: Ortalama Doz
DV	: Doz-Hacim (Dose Volume)
DVH	: Doz Hacim Histogramı (Dose Volume Histogram)
EBRT	: Dış Kaynaklı Işın Radyoterapisi (External Beam Radiation Therapy)
ESR	: Elektron Spin Rezonansı (Electron Spin Resonance)
EUD	: Eşdeğer Düzgün Dağılımlı Doz (Equivalent Uniform Dose)
gEUD	: Genelleştirilmiş Eşdeğer Düzgün Dağılımlı Doz (Generalized Equivalent Uniform Dose)
GeV	: Giga Elektron Volt
GTV	: Brüt Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume)
Gy	: Gray
HI	: Homojenite İndeksi (Homogeneity Index)
HT	: Hormon Terapi (Hormone Therapy)
HTT	: Helikal Tomo Terapi (Helical Tomo Therapy)
IAEA	: Uluslararası Atom Enerji Kurumu (International Atomic Energy Agency)

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

ICRU	: Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Uluslararası Komisyonu (International Commission on Radiation Units and Measurements)
IGRT	: Görüntü Klavuzluğunda Radyoterapi (Image Guided Radiation Therapy)
IM	: İç Marj (Internal Margin)
IMB	: Yoğunluk Ayarlı Işın Demeti (Intensity Modulated Beam)
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyasyon Tedavisi (Intensity-Modulated Radiation Therapy)
ITV	: İç Hedef Hacmi (Internal Target Volume)
keV/μm	: Kilo Elektron Volt/Mikro Metre
kVp	: Kilovolt pik
LDR	: Düşük Doz Hızı (Low Dose Rate)
LET	: Lineer Enerji Transfer (Linear Energy Transfer)
LENT	: Normal Doku Geç Etkileri Görev Gücü (Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues)
LHRH	: Luteinleştirici Hormon Serbest Bırakan Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
LİNAK	: Lineer Hızlandırıcı Tedavi Cihazı
LQ	: Lineer Kuadratik (Linear Quadratic)
MeV	: Mega Elektron Volt (elektron enerjilerinde)
MLC	: Çok Yapraklı Kolimatör (Multi Leaf Collimator)
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)
MV	: Mega Elektron Volt (foton enerjilerinde)
NTCP	: Normal Doku Komplikasyon Olasılığı (Normal Tissue Complication Probability)
OARs	: Risk Altındaki Organlar (Kritik Organlar) (Oars at Risk)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi (Positron Emission Tomography)
PRT	: Proton Radyoterapisi (Proton Radiation Therapy)

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

PSA	: Prostat Spesifik Antijen (Prostate Specific Antigen)
PTV	: Planlanan Tümör Hacmi (Planning Tumor Volume)
QA	: Kalite Temini (Quality Assurance)
QUANTEC	: Klinikte Normal Doku Etkilerinin Kantitatif Analizi (The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic)
RBE	: Rölatif Biyolojik Etkinlik (Relative Biological Effectiveness)
RTOG	: Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group)
SM	: Set-up Marjı (Set-up Margin)
SSD	: Kaynak-Hasta Yüzeyi Mesafesi (Source Skin Distance)
TAEK	: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
TCP	: Tümör Kontrol Olasılığı (Tumor Control Probability)
TPS	: Tedavi Planlama Sistemi (Treatment Planning System)
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi (Transrectal Ultrasonography)
VMAT	: Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi (Volumetric Modulated Arc Therapy)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
WPRT	: Tüm Pelvis Radyoterapisi (Whole Pelvic Radiation Therapy)
3DCRT	: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy)

1. GİRİŞ

Kanser, bir grup normal olmayan hücrenin olağan hücre bölünmesi kuralını hiçe sayarak kontrolsüzce çoğaldığı bir hastalık olarak genel çerçevede tanımlanabilir (Hejmadi, 2010). Normal hücreler bölünme, başka bir hücrede değişime uğrama ya da ölme sinyallerine sürekli maruz kalmaktadır. Kanser hücrelerinin bu sinyallerden bağımsız bir çalışma derecesi geliştirmesi kontrolsüzce büyüme ve çoğalmayla sonuçlanmaktadır (WHO, 2003; AACR, 2014). Eğer bu çoğalmaya ve yayılmaya izin verilirse ölümcül sonuçlar meydana gelebilir. Kanser kaynaklı ölümlerin %90'ı metastaz olarak adlandırılan tümör yayılımından kaynaklanmaktadır (Hejmadi, 2010).

Genellikle epitel hücrelerden tümör oluşumuna şekil veren habis (malign) hücreler “karsinom” olarak adlandırılmaktadır (WHO, 2003). Kanser değiştirilmiş bir DNA sekansı (mutasyon) ile tek bir normal olmayan hücreden kaynaklı çoklu-aşama, çoklu-DNA hastalığı olma dogmasını korumaktadır (Hejmadi, 2010). Bu kontrol edilemeyen normal olmayan hücrelerin çoğalmasını hafif dereceli anormal aşamaya yol açan ikinci mutasyon takip eder. Mutasyonun birbirini takip eden bu aşamaları ve hücrelerin belirgin şekilde genişlemesi bir tümör kütesinin şekillenmesiyle sonuçlanmaktadır (Hejmadi, 2010; AACR, 2014) .

Genel bir karakteristiklerinin olmasına karşın farklı kanser türleri farklı sebeplere sahip olmakta ve tedavilere geniş çerçevede farklı cevaplar ortaya koymaktadırlar. Erkeklerde en sık görülen kanser türlerinden olan prostat kanseri habis dönüşümün başlangıcı ve klinik tanımlama arasında uzun süreli gecikmenin görüldüğü androjen ile ilişkili bir tümördür (Gunderson ve Tepper, 2012). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 verilerine göre prostat kanseri görülme oranı erkeklerde bütün kanser türleri arasında, akciğer kanserinden sonra %15' lik oranla ikinci sırada yer almaktadır (WHO, 2014). Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ise prostat kanserinin oranı %6,6' dır (WHO, 2014). Prostat kanseri için tek başına ya da bir arada farklı tedavi yöntemleri sunulmaktadır. Kullanılan başlıca tedavi yöntemleri; radikal prostatektomi, brakiterapi, eksternal radyoterapi (EBRT) ve androjen baskılama tedavisi olarak sıralanabilir.

Radyoterapinin hedefi tedavi edici radyasyon dozunu hedef yapıya verirken normal doku yan etkilerini minimum seviyede tutmaktır. Bunun için hazırlanan radyoterapi

planının istenilen sınırlayıcı doz kriterlerine uygunluğunun ve kalitesinin belirlenmesi için doz-hacim (DV) parametreleri günümüzde kullanılmaktadır. DV tabanlı plan optimizasyonu kullanan sistemlerin en güncel olanları DVH (Doz hacim histogramı) metriklerin yanında biyolojik tabanlı metriklerin değerlendirilmesini sağlayan opsiyona sahiptir (AAPM TG-166 Report, 2012). EUD (Eşdeğer düzgün dağılımlı doz), NTCP (Normal doku komplikasyon olasılığı), TCP (Tümör kontrol olasılığı) gibi biyolojik ölçütler kullanılarak hem plan optimizasyonu hem de plan değerlendirmesi yapılabilmektedir ve farklı planlama tekniklerinin radyobiyojik açıdan karşılaştırılması sağlanabilmektedir (Ioria ve ark., 2008; Khan, 2010; Khan M.I. ve ark, 2016; AAPM TG-166 Report, 2012). Bu bilgilerden yola çıkarak bu tez çalışmasında tedavileri tamamlanmış 11 prostat kanseri hastasının CT görüntülerinden yararlanarak 7 ve 9 alanlı yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT) planları 6 MV X-ışını fotonlarıyla hazırlanarak planların hem dozimetrik metrikler hem de radyobiyojik metrikler açısından aralarındaki farkların ortaya koyulması ve sonuçların tartışılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser Radyobiolojisi

Genel anlamda radyasyon biyolojisi iyonize radyasyonun biyolojik sistemler üzerindeki etkileri alanında yapılan çalışmalardır. Bu etkiler DNA hasarı ya da genetik mutasyonları, kromozom aberasyonlarını, hücre ölümünü, hücre döngüsündeki ve hücre çoğalmasındaki bozulmaları, neoplastik transformasyonları, normal dokuda erken ve geç etkileri, teratogenezi, kataraktogenezi, karsinogenezi ve bunlara benzer birçok etkiyi kapsamaktadır (Gunderson ve Tepper, 2012).

2.1.1. İyonize Radyasyonun Doğrudan ve Dolaylı Etkisi

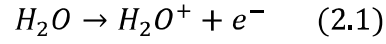
İyonize radyasyonun fiziksel etkileşimleri gelen radyasyonun enerjisindeki kayba, atom ve moleküllerin fiziksel etkileşimine yani iyonizasyonuna ve ekzitasyonuna sebep olmaktadır. Atom ve moleküllerdeki iyonizasyon etkileşimi olayından piko ile femto arasında saniye (10^{-12} - 10^{-15} s) sonra serbest radikaller oluşabilmektedir. Bu radikaller bir komşu moleküle etkileşime girerek DNA radikalleri ya da bir diğer komşu moleküle etkileşime girerek yağ radikalleri oluşturabilir. Zincirleme reaksiyonlar özellikle yağlarda meydana gelebilir ve hücre zarının hasar görmesinde önemli bir rol oynayabilir. Serbest radikaller, hücresel moleküllerle yüksek reaktiviteye sahip olup moleküllerin çiftlenmemiş elektrona sahip bölümüdür ve bu nedenle ömürleri kısadır. Puls radyolizi ya da elektron spin rezonansı (ESR) gibi hızlı ölçüm teknikleri ile dedekte edilebilmektedirler (IAEA TCS-42, 2010).

Radyasyonun herhangi bir türü (α ya da γ - ışını, yüklü ya da yüklü olmayan parçacıklar) biyolojik yapıda enerjisinin bir kısmını ya da tamamını fiziksel olaylar sonucunda (fotoelektrik, Compton, çift oluşumu vb.) hücrelerdeki kritik hedeflerle doğrudan etkileşime geçerek kaybedecektir. Böylece hedefteki atomlar iyonize olarak biyolojik değişime sebep olan bir olaylar zinciri başlayacaktır. DNA ile doğrudan etkileşimin gerçekleştiği bu olay radyasyonun doğrudan etkisi olarak adlandırılır ve nötronlar ya da α -parçacıkları gibi yüksek LET (Lineer enerji transferi) değerine sahip radyasyon türleri için baskındır (Şekil 2.1), (Hall ve Giaccia, 2012).

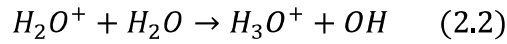
Radyasyon bir diğer yoldan hücredeki diğer atomlarla ya da moleküllerle (özellikle su ile) etkileşerek serbest radikaller oluşumuna neden olabilir. Bu serbest radikaller

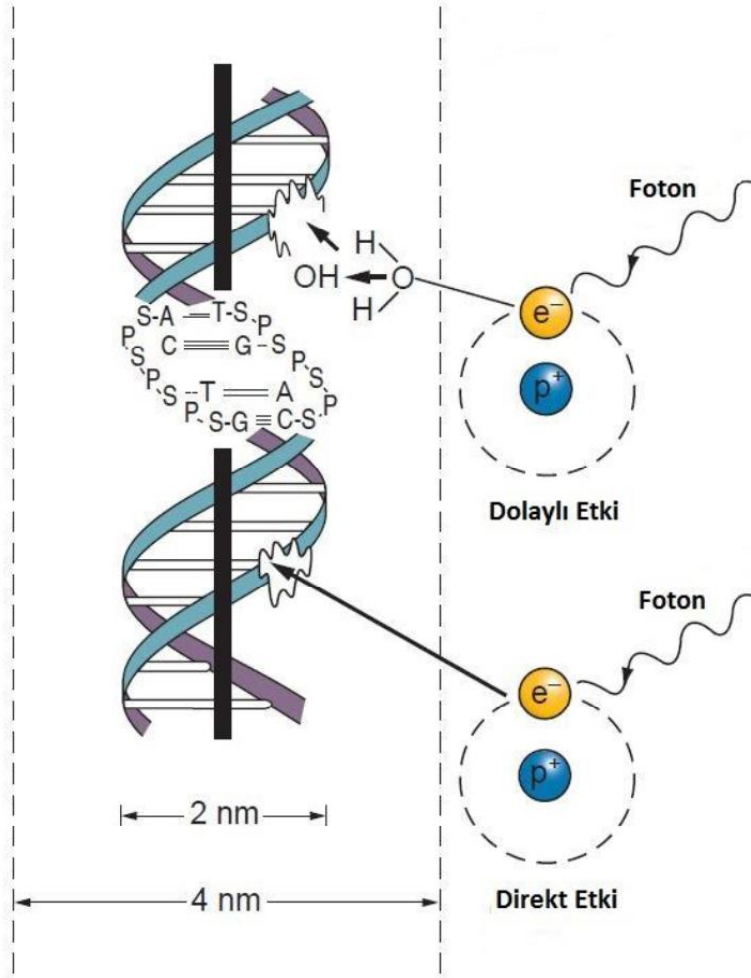
difüzyon yoluyla kritik hedeflere giderek hasar oluşturabilmektedir. Bu olay ise radyasyonun dolaylı etkisi olarak adlandırılır (Şekil 2.1), (Hall ve Giaccia, 2012).

Bilindiği gibi hücrenin %80' i sudan oluştuğu için radyasyon da büyük olasılıkla su ile etkileşime geçecektir. Bir fotonun (x ya da γ -ışını) ya da yüklü bir parçacığın (örneğin elektron ya da proton) su molekülü ile etkileşimi sonucunda su molekülü iyonize olabilir.



Burada H_2O^+ bir iyon radikaldir (Eş. 2.1). H_2O^+ hem yüküdür hem de çiftlenmemiş elektrona sahiptir. Bu nedenle hem bir iyondur hem de bir serbest radikaldir. Yukarıda da bahsedildiği gibi iyon radikaller 10^{-10} saniye gibi oldukça kısa yaşam ömrüne sahiptirler. Bu sürede yüksüz bir serbest radikal formuna bozunurlar fakat hala çiftlenmemiş elektrona sahip olurlar. İyon radikali bu durumda bir başka su molekülü ile reaksiyona girerek daha reaktif olan hidroksil radikali formuna dönüşür (Eş. 2.2).



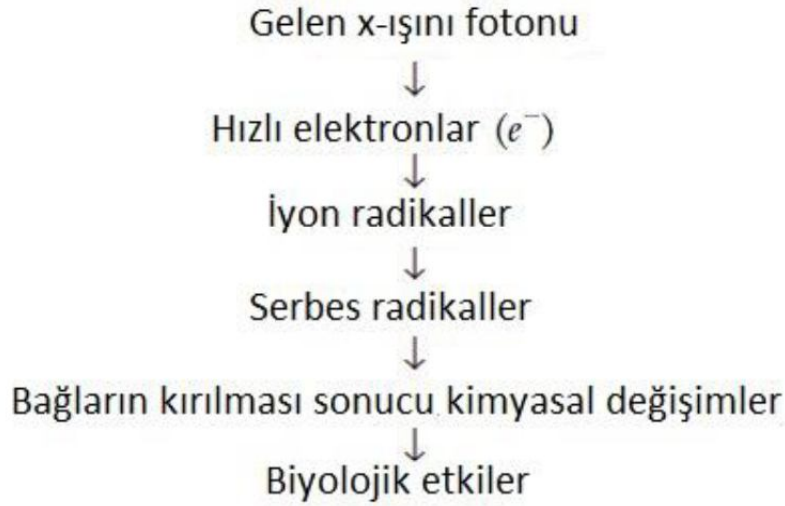


(Hall ve Giaccia, 2012)

Şekil 2.1. Radyasyonun DNA üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkisinin gösterimi.

Hidroksil radikali dokuz elektrona sahiptir. Bu nedenle bir tane elektronu çiftlenmemiştir ve yüksek derecede reaktif bir serbest radikaldir. Kritik bir hedefe kısa mesafede difüze edebilir. Öreğin serbest radikallerin DNA'ya çift sarmalının yarıçapının iki katı kadar olan bir silindir içinden difüze ettiği düşünülmektedir. Bu durumda memeli hücrelerinde DNA'da x-ışını tarafından oluşan hasarının üçte ikisinin hidroksil radikalleri tarafından meydana getirildiği değerlendirilmiştir (Hall ve Giaccia, 2012).

X-ışınının dolaylı etkisini daha özet şekliyle şema halinde aşağıdaki gibi incelenebilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. x-ışını fotonu dolaylı etkisinin şematik işlem basamakları

2.1.2. Lineer Enerji Transferi ve Rölatif Biyolojik Etkinlik Kavramları

İyonize radyasyonun biyolojik etkileri kullanılan radyasyonun türüne ve enerjisine bağlı olarak değişmektedir. Bu etkileri derecelendirebilmek için iki önemli kavram bulunmaktadır. Bunlar Lineer Enerji Transferi (LET) ve Rölatif Biyolojik Etkinlik (RBE) kavramlarıdır. İyonize radyasyon maddede ilerlerken yolları boyunca çeşitli etkileşimler sonucunda enerjisini kademeli olarak kaybeder. Örneğin doku gibi bir materyalde depolanan enerji yoğunluğu LET ile ifade edilir (IAEA TCS-42, 2010). Radyasyonun birim uzunluk başına ortamda depoladığı ortalama enerji olarak tanımlanır ve birimi keV/ μm ' dir. Yüklü parçacıklar, yolları boyunca çok fazla etkileşime girmeleri ve enerjilerini çok kısa sürede ortamda harcamaları sebebiyle x ve γ ışınlarına göre daha yüksek LET değerine sahiptirler (Tablo 2.1). x ve γ ışınları ise yolları boyunca seyrek iyonizasyon gerçekleştirdikleri için düşük LET değerli iyonize radyasyon sınıfına girmektedirler (Tablo 2.1), (IAEA TCS-42, 2010).

Tablo 2.1. Radyasyon türlerinin sahip oldukları LET değerleri

RADYASYON	LİNEER ENERJİ TRANSFERİ (keV/μm)
Co-60 γ ışınları	0,2
250 kVp x ışınları	2,0
10 MeV protonlar	4,7
150 MeV protonlar	0,5
14 MeV nötronlar	12
2,5 MeV α parçacıkları	166
2 GeV Fe iyonları	1000

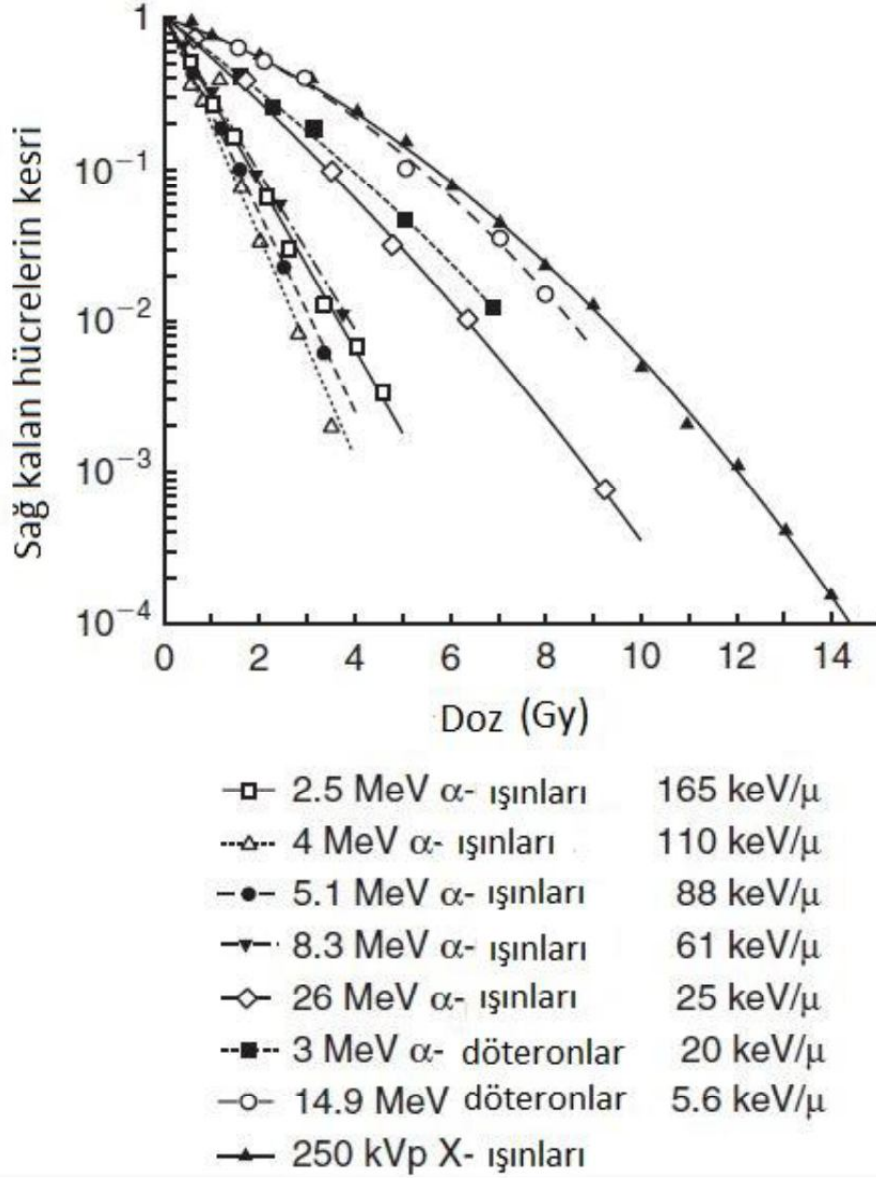
(IAEA TCS-42, 2010)

LET değeri arttıkça radyasyon Gray başına daha fazla hücre ölümü gerçekleştirmektedir. Şekil 2.3’ de LET değerleri 2 keV/μm (250 kVp X-ışınları) ile 165 keV/μm (2.5 MeV α- parçacıkları) arasında değişen sekiz farklı radyasyon enerjisi için T1g insan böbreğinde doza karşılık gelen hücre sağ kalım kesri görülmektedir (Gunderson ve Tepper, 2012). LET değeri arttıkça sağ kalım eğrisi daha da dikleşmektedir ve daha az omuz bölgesiyle daha düz hale gelmektedir (Şekil 2.3). Bu da yüksek LET değerli radyasyonun hücrede tamiri pek mümkün olmayan hasara yol açacağı sonucuna işaret etmektedir.

Test edilen bir radyasyonun aynı biyolojik etkiyi sağlayacak rölatif biyolojik etkinliği (RBE) şu şekilde tanımlanmaktadır (Gunderson ve Tepper, 2012);

$$RBE = \frac{\text{referans radyasyon dozu}}{\text{test radyasyonu dozu}} \quad (2.3)$$

Düşük-LET değerli referans radyasyonu, RBE değerlendirmesinde her zaman uygun olduğu için genellikle 250 kVp X-ışınları ya da ⁶⁰Co γ- ışınlarıdır.

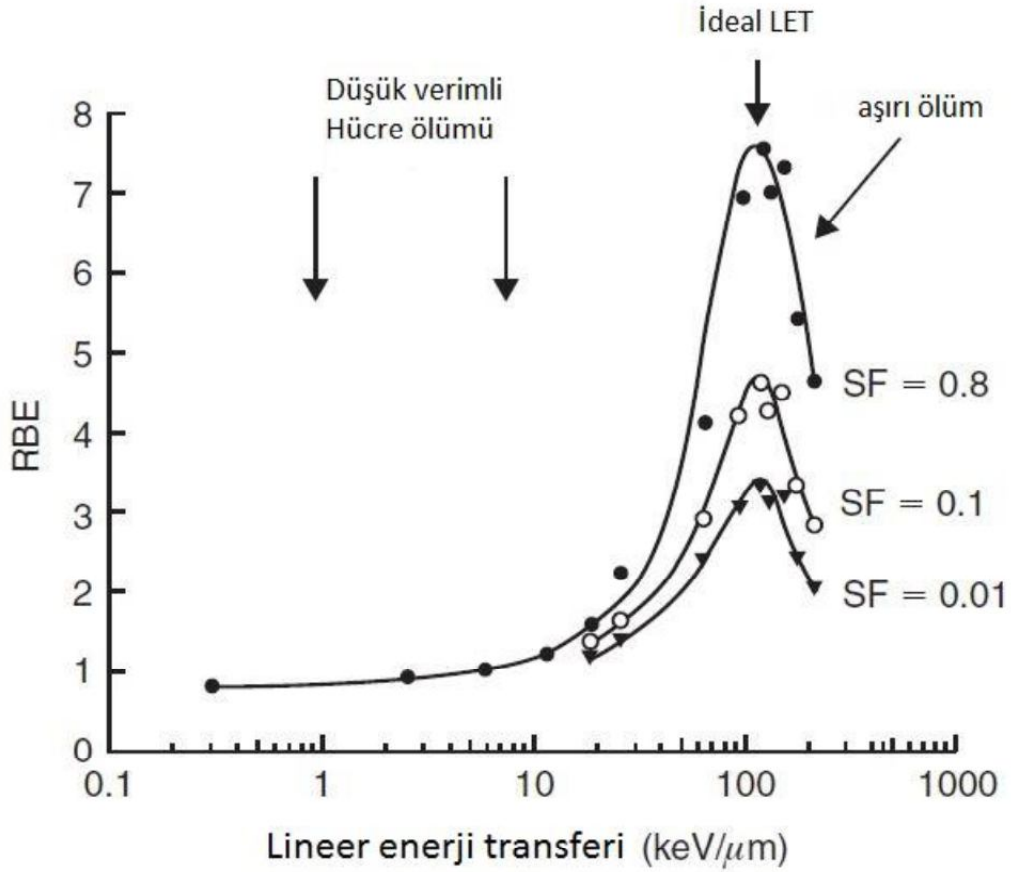


(Joiner ve Kogel, 2009)

Şekil 2.3. Farklı LET değerlerine sahip radyasyona in vitro olarak maruz kalan insan böbrek hücrelerinin sağ kalımı

Şekil 2.4' de RBE' nin LET'e ve biyolojik etki aşırı ölüm (overkill) olgusuna bağlılığı incelenmektedir. RBE belirli bir radyasyonun artan LET değeri ile birlikte artmaktadır ve 100 keV/ μ m civarında maksimum (tepe noktası) değerine ulaşmaktadır (Şekil 2.4). Ancak birçok memeli hücresinde LET değeri arttıkça RBE azalır. Bu olay genellikle biyolojik etki (overkill) olarak adlandırılır ve yüksek iyonizasyon yoğunluklarında harcanan iyonizasyonun etkisi olarak yorumlanmaktadır (IAEA TCS-42, 2010). RBE düşük LET değerli referans radyasyonlarının düşük doz hızlarında yüksek değere sahiptir. Ayrıca RBE tek fraksiyon yüksek dozda düşük değere sahiptir ve çoklu küçük

fraksiyonlarda daha etkindir. Bu etkinlik farklı doku ve tümör türlerine göre farklılık göstermektedir (IAEA TCS-42, 2010).

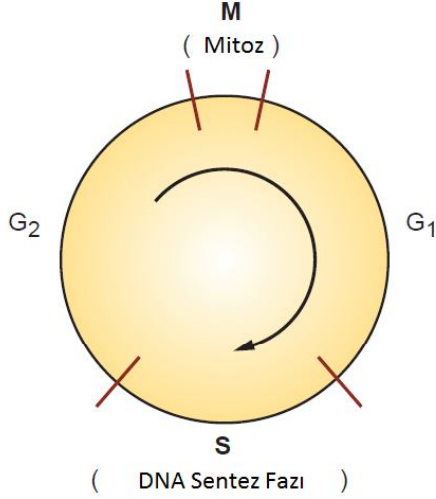


(Joiner ve Kogel, 2009)

Şekil 2.4. RBE' nin LET' e ve yüksek LET'li radyasyonlarda aşırı ölüm (overkill) olayına bağlılığı

2.1.3. Hücre Döngüsü ve Hücre Ölümü

Memeli hücreleri mitoz yoluyla çoğalmaktadır. Bir hücre bölündüğü zaman ana hücreyle aynı kromozom bileşenine sahip olan iki projen hücre meydana gelmiş olur. Mitoz, hücre döngüsü sürecinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Şekilde hücre döngüsü şematik olarak gösterilmektedir (Şekil 2.5), (Hall ve Giaccia, 2012). Hücre döngüsü mitoz (M) ve DNA sentezi (S) olmak üzere iki ana evreden oluşmaktadır.



(Hall ve Giaccia, 2012)

Şekil 2.5. Memeli hücrelerinde mitoz bölünme döngüsü ve evreleri

M ve S ana evreleri, G1 ve G2 olmak üzere iki periyot (boşluk) ile ayrılır. Bunlardan G1 DNA'nın henüz sentezlenmediği, G2 ise DNA'nın sentezlendiği fakat bazı metabolik işlemlerin devam ettiği döneme verilen isimlerdir. Ardışık bölünmeler arasında geçen zaman hücre döngü zamanı olarak adlandırılır. Kültür ortamında büyüyen memeli hücrelerinde S fazı genellikle 6-8 saat, M fazı 1 saatten az, G1 1-8 saat ve G2 2-4 saat aralığında sürmektedir. Bu durumda hücre döngüsü toplamda 10-20 saat aralığında gerçekleşmektedir (Podgorsak, 2005). Hücre döngüsü süresinin habis hücrelerde normal doku hücrelerinininkine göre daha kısa olduğu bilinmektedir (Podgorsak, 2005). Hücrenin hasar görmesinden sonraki yenilenme sürecinde ise normal hücreler olağan durumlarına göre daha hızlı çoğalabilmektedirler.

Radyoterapi için önemli bir husus da hücrelerin bölünme esnasında radyasyona karşı duyarlılıklarının ne olduğudur. Genellikle hücreler M ve G2 fazında radyasyona daha duyarlı olurken S fazı ise en fazla direnç gösterdiği fazdır (Podgorsak, 2005).

Hücre ölümü tanımı çoğalabilen ve çoğalamayan hücreler için farklılık göstermektedir. Hücre ölümü çoğalamayan hücrelerde özel fonksiyonunun kaybı iken çoğalabilen hücrelerde ise bölünme bütünlüğünün kaybı olarak yorumlanmaktadır. Bölünme bütünlüğünü koruyan ve nerdeyse sınırsızca çoğalabilen, hayatta kalan bir hücre klonojenik olarak tanımlanır. Radyasyona maruz kalan hücrelerde ölüm farklı yollarla gerçekleşebilmektedir. Hücrelerin üreme bütünlüğünü kaybetmesi apoptosis, nekroz, mitotik yıkım ve hücre yaşlanma olarak adlandırılan hücre ölümü türleri ile gerçekleşmektedir (IAEA TCS-42, 2010).

Apoptozis: Programlanmış hücre ölümü olarak da bilinmektedir. Apoptosis hücre ölümünün oldukça düzenli şekilde olduğu bir formudur. Hücrenin içinde bulunan iç şartlardan (örn. DNA hasarından sonra) dolayı başlayabildiği gibi immün hücreler ya da etrafını saran dokulardan gelen dış sinyallerle de başlayabilir (Joiner ve Kogel, 2009; Hall ve Giaccia, 2012) Radyasyona bağlı hücre ölümünde apoptosis hücre türüne oldukça bağlıdır. Hemopoitik ve lenfoid hücreler apoptosis yoluyla radyasyon kaynaklı hücre ölümüne özellikle yatkındır.

Mitotik yıkım: Radyasyon kaynaklı hücre ölümleri içinde en yaygınıdır. Hücreler bölünmeye başlarken kromozomlardaki hasardan dolayı yıkıma uğrarlar (Hall ve Giaccia, 2012). Hücre ölümü, radyasyonu takiben ilk bölünmede ya da bir sonraki bölünmede meydana gelebilmektedir.

Nekroz: Apoptosis, intihar yoluyla ölümü ifade edecek olursa nekrozun da yaralanma sonucu ölümü ifade edeceği benzetme yoluyla açıklanmaktadır (Joiner ve Kogel, 2009). Nekroz, kritik normal bir fizyolojik süreçle bağdaşmayan, oldukça elverişsiz şartlarda meydana gelmektedir. Örneğin pH 'daki aşırı değişim, aşırı derecede enerji kaybı ve iyon dengesizliği nekrozu aktive edebilen şartlardır. Nekroz kontrol edilemeyen, geri döndürülemeyen ve düzensiz bir hücre ölümü yöntemidir (Joiner ve Kogel, 2009).

Hücre sel yaşlanma: Programlanmış hücre sel stres yanıtı olarak tanımlanmaktadır (Hall ve Giaccia, 2012). Hücrede hasar birikmesine karşı oluşan ve sıradan olmayan bir hücre sel tepkiyi temsil etmektedir. Hücre sel yaşlanmada hücre bölünme yeteneğini kaybederken metabolik açıdan bozulmaz ve işlevsel değişiklikler sergileyebilir ya da sergilemeyebilir. Radyasyon uygulamasından sonra kanser hücrelerinde kanserin türüne göre genetik değişimlerden dolayı (DNA hasarı) hücre sel yaşlanmaya yatkınlıklarında geniş çaplı değişimler olmaktadır (Joiner ve Kogel, 2009).

Otofajik hücre ölümü: Otofaji literatürde "kendi kendini yemek" teriminde kullanılmaktadır. Küçük makromoleküller ve enerji üretmek için hücrenin kendi sitoplazma parçalarını sindirmesi olarak tanımlanmaktadır (Joiner ve Kogel, 2009). Metabolik stres gözlemlenen insan tümörlerinde kanser hücrelerinin apoptosise karşı direnç gösterme isteği kazanarak nekrozu önlemek ve enerji elde etmek için otofajiye yöneldiği gözlemlenmiştir (Hall ve Giaccia, 2012). Ayrıca kemoterapi ajanlarının ve

radyoterapinin otofajiyi ve otofajik hücre ölümünü tetiklediği belirtilmektedir (Hall ve Giaccia, 2012).

2.1.4. Radyasyon Hasarı Türleri

Memeli hücrelerinde radyasyon hasarı üç bölüme ayrılmaktadır. Bunlardan **letal hasar** geri döndürülemez ve onarılamaz olup hücre ölümüyle sonuçlanır. **Subletal hasar** ise hücre ek bir subletal hasar almazsa birkaç saat içinde onarılabilir. Aksi halde ölümcül hasara dönüşecektir. Son olarak **potansiyel letal hasar**, eğer hücre bölünmeme durumunda sabit bırakılırsa tamir ile telafi edilebilir (Podgorsak, 2005).

Radyasyonun insana olan etkileri ayrıca somatik ve genetik olarak sınıflandırılabilir. **Somatik etkiler**, radyasyon kaynaklı kanserler (karsinogenesis), kısırlık, göz lensinin opaklaşması ve yaşamın kısılması gibi bireyin hayat standardını olumsuz etkileyen zararlı etkileri kapsamaktadır. **Genetik ya da kalımsal etkiler**, radyasyon etkisiyle mutasyonlar ve hasarlı DNA' dan aktarılan hatalı soy genleridir (Podgorsak, 2005).

Radyasyonun zararlı etkileri iki ana başlık altında toplanmaktadır. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu' nun (TAEK) tanımına göre; **stokastik etki**, gerçekleşme olasılığı radyasyon dozuyla birlikte artan, şiddetinin ise radyasyon dozuna bağlı olmadığı bir etkidir. **Deterministik etki** ise etkilenen bireylerde genellikle bir eşik değer üzerinde, doz artışıyla şiddetin arttığı bir etkidir. Stokastik etkide ise bir eşik değerden söz edilemez. Çünkü bu etki tek bir hücrede gerçekleşebilir ve her zaman küçük bir dozda bile düşük de olsa bir gerçekleşme olasılığı vardır. Stokastik etkiye örnek olarak kanserin başlaması, radyasyon karsinogenesizi ve genetik etkiler verilebilir. Organ disfonksiyonu, fibrosis, lens opaklaşması, kan değerlerinde değişim ve sperm sayısında azalma ise bir eşik değer aşılması durumunda gerçekleşen etkiler olup deterministik etkilere örnek olarak verilebilir.

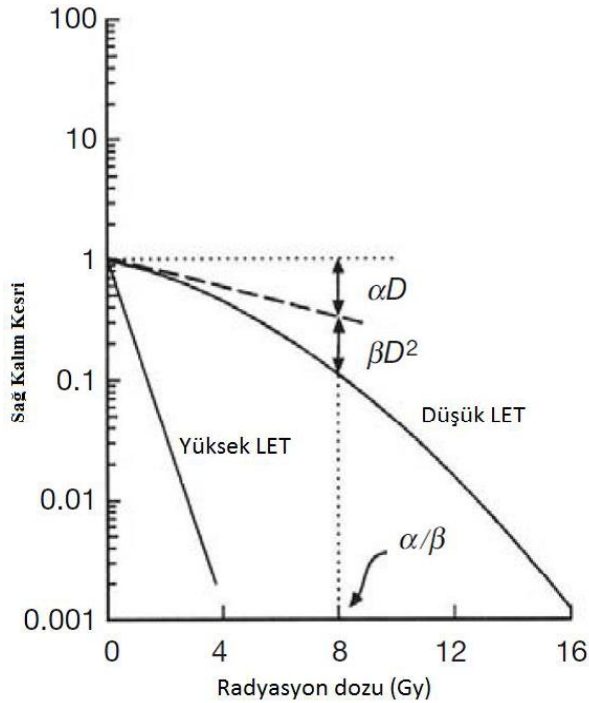
Radyasyon hasarına karşı bir organın ya da cildin cevap verme zamanı, sınıflandırma açısından ayrı bir kategoriye sahiptir. Bunun için **akut etki** ve **geç (kronik) etki** olmak üzere iki sınıf oluşturulmuştur. Akut etkiler radyasyon maruziyetinden az bir süre sonra kendisini gösterebilmektedir. İltihaplanma, ödem, epitel, mukoza ve hematopoetik dokuda hasar akut etkiye örnektir. Geç etkiler genetik olabildiği gibi radyasyonun hedef dokuda doğrudan soğurulmasından dolayı da olabilir. Fibrozis,

atrofi, ülserasyon, barsak daralması ya da barsak tıkanıklığı geç etkilere örnek olarak verilebilir.

2.1.5. Radyobiyojide Grafiksiz Analiz

- Hücre sağ kalım eğrileri

Sağ kalım eğrisi, radyasyon sonrası sağ kalan hücrelerin (radyasyon hasarı sonucu bölünme bütünlüğünü koruyan) (klonogenik) kesri ile doz arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Podgorsak, 2005). Hücre sağ kalımı radyasyon dozunun bir fonksiyonu olarak logaritmik skalada dikey ekseninde yer alınırken doz ise lineer skalada yatay ekseninde yer almaktadır (Şekil 2.6).



(Podgorsak, 2005)

Şekil 2.6. Lineer kuadratik model.

Radyasyonun türü hücre sağkalım eğrisinin şeklini etkilemektedir. Yüksek LET değerli radyasyonlarda hücre sağkalımının dozun neredeyse eksponansiyel bir fonksiyonu olmasına rağmen hücre sağkalım eğrisi (yarı logaritmik çizimde) neredeyse düz bir doğru şeklindedir (Şekil 2.6). Düşük LET değerli radyasyonlarda ise eğri eğimli şekilde başlayarak onu bir omuz bölgesi takip etmekte ve yüksek dozlarda neredeyse düz bir hal almaktadır (Şekil 2.6), (Podgorsak, 2005).

Hücre sağkalım eğrilerinin şeklini tanımlamak için birkaç matematiksel model geliştirilmiştir. Bunlardan “Lineer kuadratik model” en çok kullanılan modeldir.

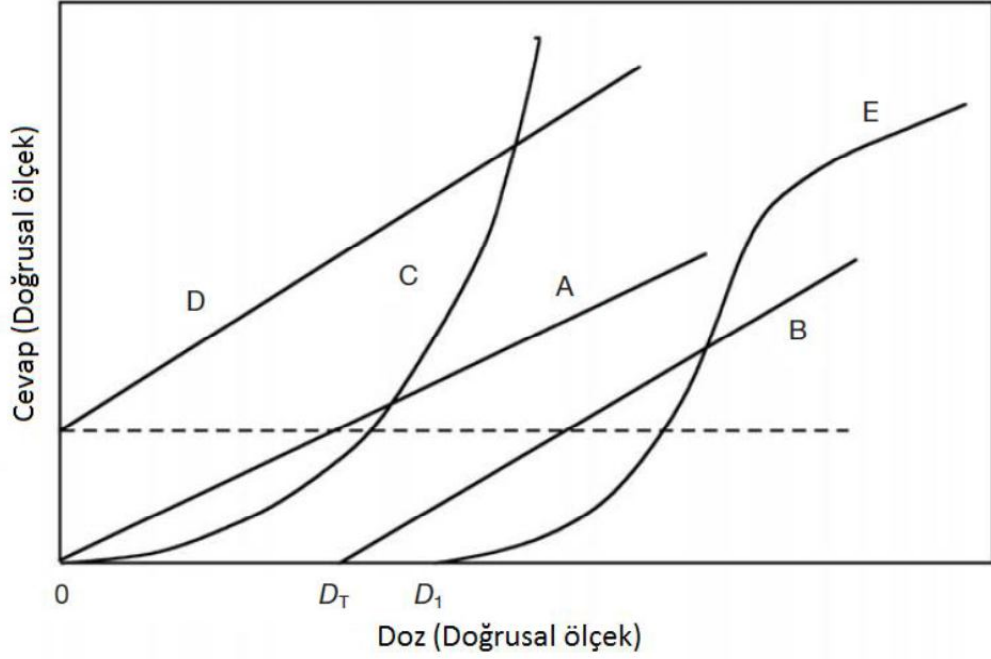
$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2.4)$$

Burada $S(D)$, D dozunda sağ kalan hücrelerin kesri; α , hücre sağkalım eğrisinin başlangıç eğimini tanımlayan bir sabit; β , hücre ölümünün kuadratik kısmını tanımlayan daha küçük bir sabittir (Eş. 2.4), (Podgorsak, 2005). α/β oranı hücre ölümünün lineer ve kuadratik bileşenlerinin eşit olduğu yerdeki dozu vermektedir.

- **Doz cevap eğrileri**

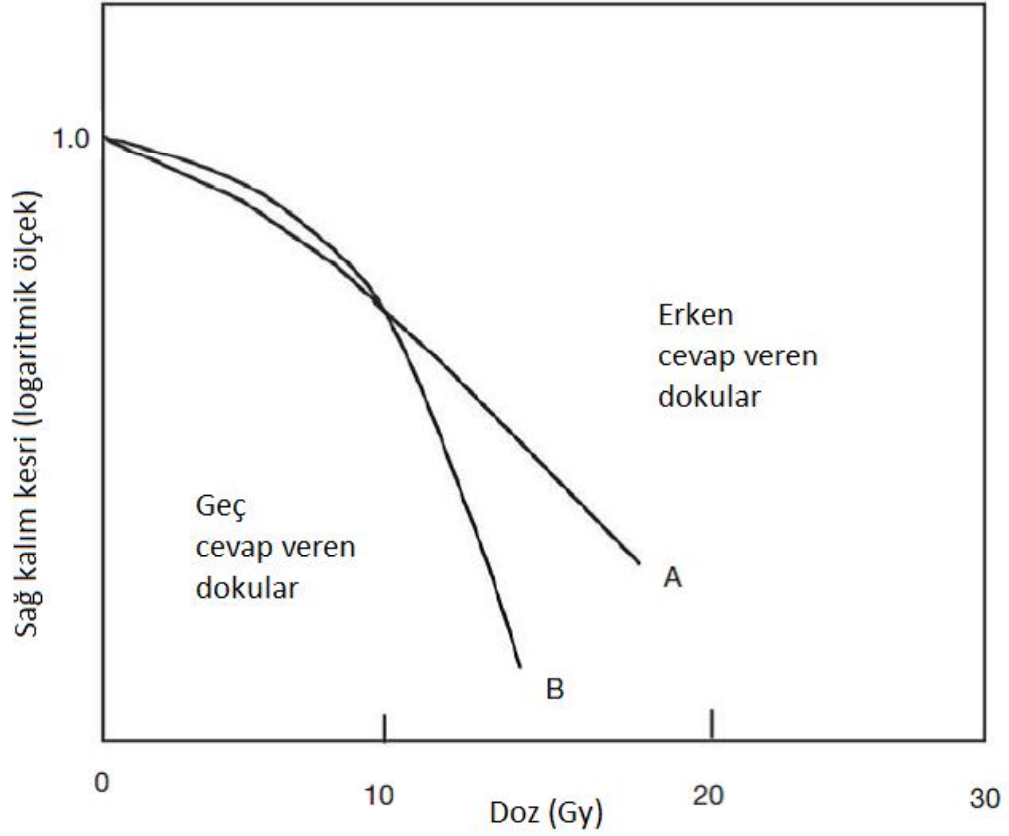
Gözlenen bir biyolojik etkiye karşılık verilen dozun oluşturduğu çizim doz cevap eğrisi olarak adlandırılmaktadır. Genel olarak doz arttıkça etki artmaktadır. Doz cevap ilişkisi türleri, lineer, lineer kuadratik ve sigmoid olarak bilinmektedir (Podgorsak, 2005). Doz cevap eğrilerinde eşik değer olabilir ya da olmayabilir (Şekil 2.7) .

Farklı doku ve organların radyasyona karşı verdikleri yanıt oldukça belirgin farklılık göstermektedir. Bunun iki önemli sebebi ise her bir hücrenin radyasyona karşı doğal duyarlılığı ve hücre nüfusunun kinetiği faktörleridir (Podgorsak, 2005). Ayrıca radyasyona karşı erken (cilt, mukoza, endotel veya iç epitel) ve geç cevap veren (spinal kord) dokular arasında net bir farklılık söz konusudur (Şekil 2.7). Geç cevap veren dokuların doz cevap eğrileri erken cevap verenlerinkine göre daha kavislidir (Şekil 2.8). Erken etkiler için α/β oranı büyüktür ve α düşük dozlarda daha baskındır. Geç etkilerde α/β küçüktür ve β , erken cevap veren dokulardaki dozlardan daha düşük dozlarda etkindir. Memeli hücre ölümlerinde α/β oranı erken etkilerde yaklaşık 10 iken geç etkilerde yaklaşık 3’ tür (Podgorsak, 2005).



(Podgorsak, 2005)

Şekil 2.7. Kanser için doz cevap eğrileri (eğriler A, B, C, ve D) ve doku cevabı eğrisi (eğri E). Eğri A eşik değeri içermeyen bir doğrusal ilişki sergiler, B eğrisi D_T eşik değeri ile birlikte doğrusal bir ilişki sergiler, C eğrisi eşik değeri olmadan kuadratik bir ilişki sergiler (karsinogenez gibi stokastik etkiler için kabul edilir), D eğrisi eşik değeri olmadan doğrusal bir ilişki sergiler (tireli çizginin altındaki alan karsinogenez gibi etkinin doğal seyrini teşkil eder), E eğrisi ise D_1 eşik değeri ile birlikte tümör kontrolü ya da tedavi morbiditesindeki gibi dokuda deterministik etkiler için yaygın olan sigmoid bir ilişki sergiler. Eğriler şematiktir ve anlaşılması için ayrılmıştır (pratikte tireli çizgi daha aşağıda olabilir).



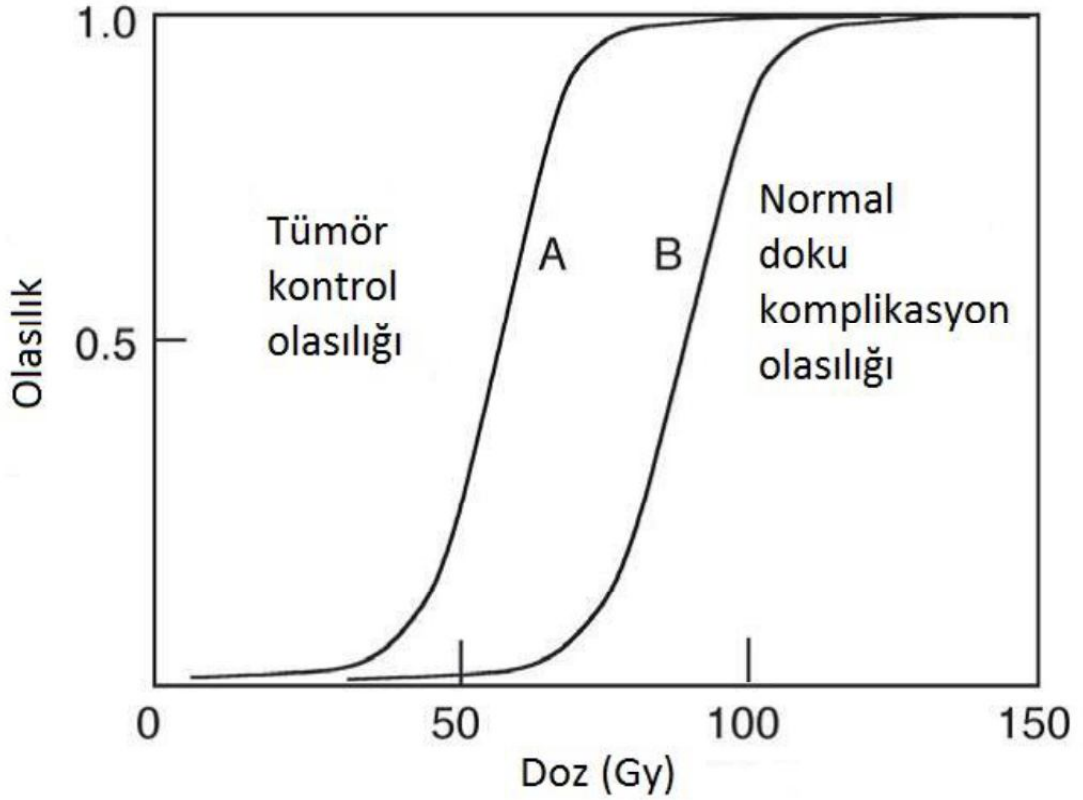
(Podgorsak, 2005)

Şekil 2.8. Hedef hücresi için kuramsal sağ kalım eğrileri; A eğrisi erken cevap veren dokular, B eğrisi geç cevap veren dokular.

- **Hücrelerde tedavi oranı**

Radyoterapide amaç tümörü ortadan kaldırmak için gerekli radyasyonu verirken, normal dokularda ciddi komplikasyonlar oluşmasını önlemektir. Bu sebeple normal dokular için normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) ve tümör için tümör kontrol olasılığı (TCP) kavramları tanımlanmıştır (Podgorsak, 2005).

Optimum radyasyon dozu belirlenirken TCP olabildiğince maksimuma çekilirken NTCP ise mümkün oldukça minimumda tutulmalıdır. Sıradan iyi bir tedavide $TCP \geq 0,5$ ve $NTCP \leq 0,05$ değerleri uygulanmalıdır (Podgorsak, 2005). Tedavi oranı, normal dokunun belirli bir NTCP değerinde (genellikle 0,05) TCP' nin NTCP' ye oranı olarak tanımlanmaktadır. İdeal bir durumda TCP eğrisi NTCP eğrisine göre daha yüzeyseldir (Şekil 2.9). Çünkü tümörler normal dokuya göre daha heterojendir. Ayrıca TCP eğrisinde belirli bir bölgede tümörün kontrolü, hastalığın birincil tümör etrafına mikroskobik ya da metastatik yayılımının sonucu olarak hiçbir zaman 1'e ulaşamayacaktır (Podgorsak, 2005).



(Podgorsak, 2005)

Şekil 2.9. Tedavi oranı prensibi. A eğrisi TCP' yi, B eğrisi komplikasyon olasılığını temsil etmektedir.

2.1.6. Dozun, Fraksinasyonun ve Zamanın Etkileri

Tümörlerin ve normal dokuların fraksiyone tedaviye cevabını etkileyen en önemli biyolojik faktörler “5R’ ler” olarak adlandırılmaktadır. Bunlar: tamir (repair), yeniden çoğalma (repopulation), yeniden dağılım (redistribution), yeniden oksijenlenme (reoxygenation) ve radyoduyarlılık (radiosensitivity) kavramlarıdır (Podgorsak, 2005).

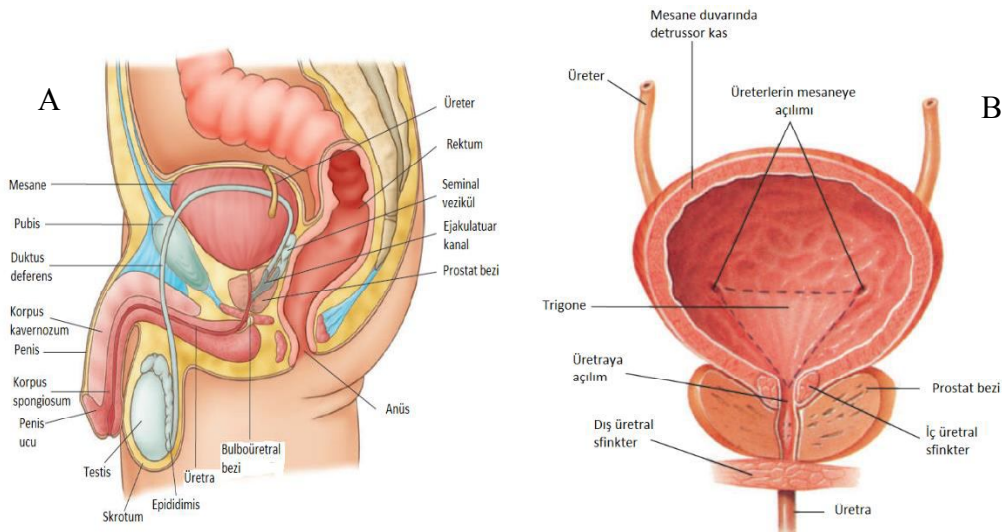
Radyoterapide çoklu fraksiyonlu uygulamalar genel olarak tercih edilmektedir. Dozu birkaç fraksiyona bölmek normal dokuya verilecek hasarı da bölmektedir. Çünkü toplam tedavi süresi yeteri kadar uzunsa, normal dokuda doz fraksiyonları arasında subletal hasarın onarılması ve hücrelerin yeniden çoğalması mümkün olmaktadır. Diğer yandan dozu bölmek doz fraksiyonları arasında oksijenlenmenin ve hücre döngüsünde radyoduyarlı fazlarda genetik çeşitlenmenin gerçekleşmesinden dolayı tümörde meydana gelen hasar da artmaktadır (Hall ve Giaccia, 2012).

Tedavi zamanının uzaması erken reaksiyonların düşük etkilerde olmasını sağlamakta ve tümörde yeterli derecede yeniden oksijenlenmenin gerçekleşmesine imkân vermektedir. Tedavinin aşırı derecede uzaması ise sağ kalan tümör hücrelerinin tedavi boyunca çoğalmalarına neden olmaktadır. Bu nedenle verilecek dozu ve fraksiyon sayısını belirlerken tümör hücrelerinin çoğalma yeteneklerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Hall ve Giaccia, 2012).

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. Prostat Anatomisi

Prostat bezi bir ceviz ya da kestane büyüklüğünde ve şeklinde olup tekil yapıda bir organdır (Moore ve ark., 2015). Mesanenin hemen altında yer alarak üretranın üst kısmını (prostatik üretra) çevrelemektedir ve rektumun da üstünde yer almaktadır. (Şekil 2.10 - A). Ayrıca spermanın yaklaşık %13'ü ile %33'ünü oluşturan alkalın bir sıvı salgılar. Bu sıvı spermlerin kayarak ilerleme aktivitelerini kolaylaştırıcı bir görev sahtir ve prostatik üretraya küçük kanallarla giriş yapmaktadır (Şekil 2.10 – B), (Rizzo, 2016).

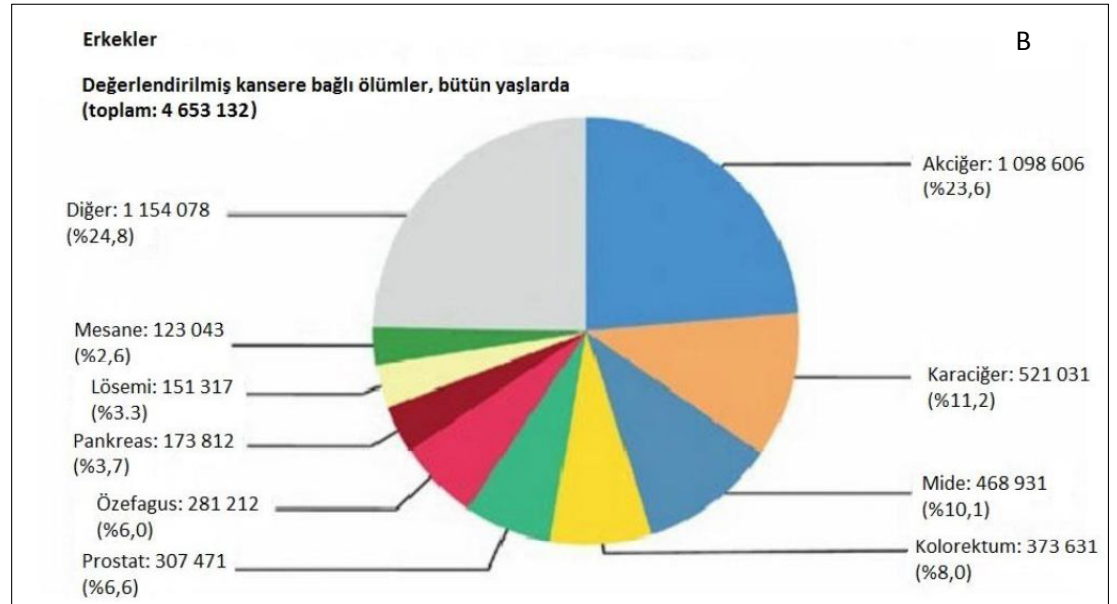
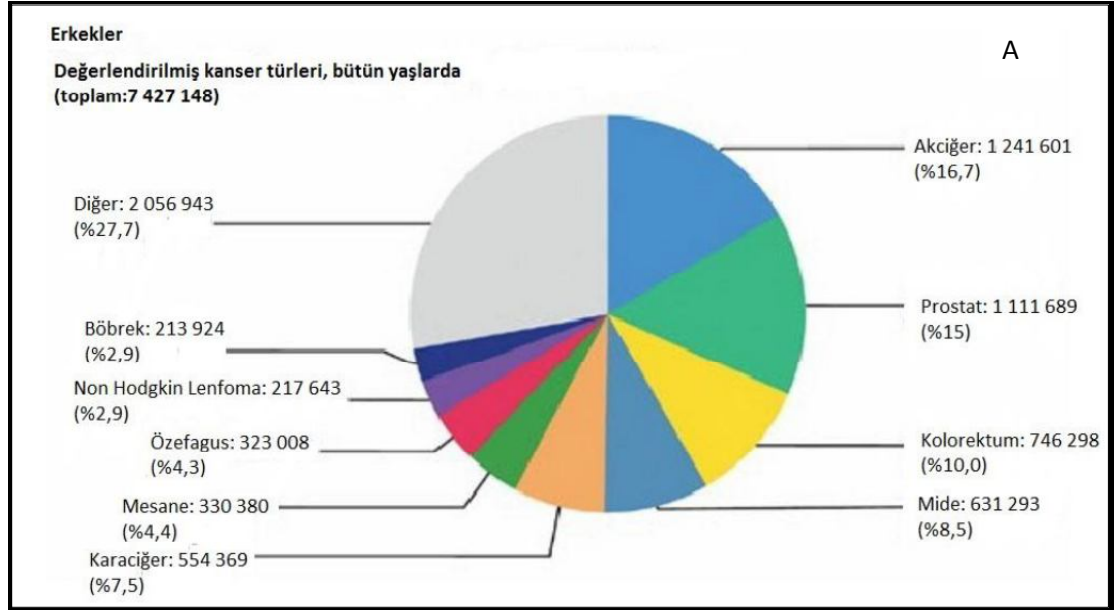


(Moore ve ark., 2015), (Rizzo, 2016)

Şekil 2.10. Prostat anatomisi. A) Ürogenital bölge sagittal kesit. B) Prostat ve mesane koronal kesit

2.2.2 Prostat Kanserinde Tanı

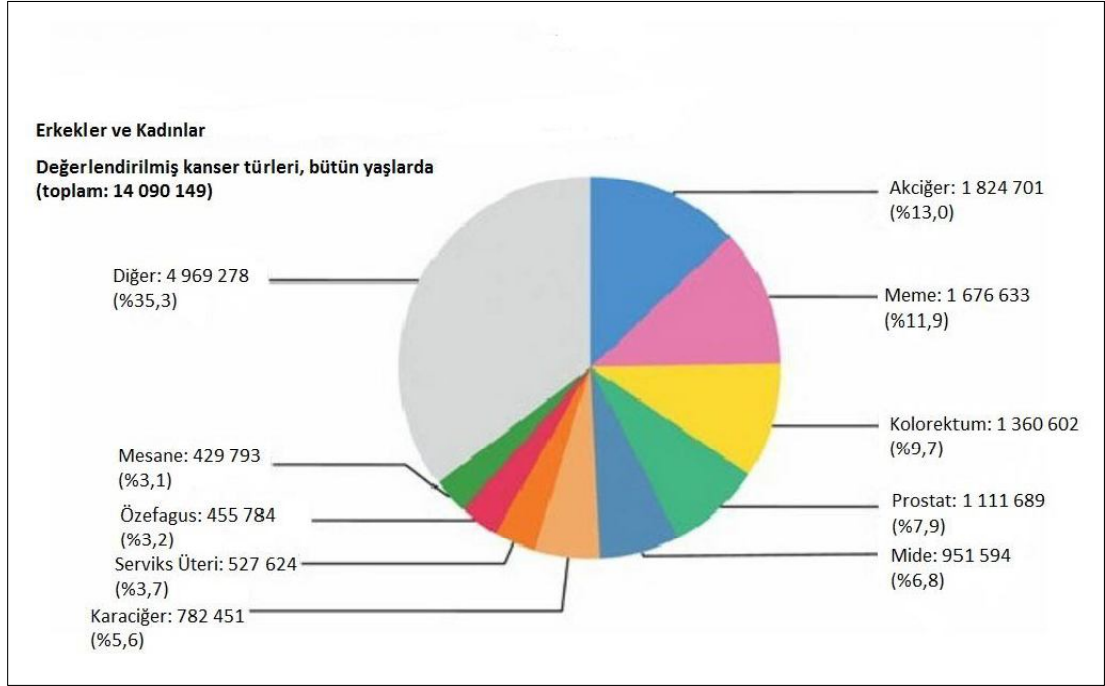
Dünya Sağlık Örgütü' nün 2014 yılında yayınlanan kanser raporundaki 2012 yılına ait verilere göre prostat kanseri her iki cinsiyet türü ve bütün yaş grupları dahil edildiğinde bütün kanser türleri arasında %7,9 oranında görülmektedir (Şekil 2.12), (WHO, 2014). Ayrıca erkeklerde bütün kanser türleri arasında prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra %15' lik oranıyla ikinci sırada yer almaktadır (Şekil 2.11 - A), (WHO, 2014). Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ise prostat kanserinin oranı %6,6' dır (Şekil 2.11 – B).



(WHO, 2014)

Şekil. 2.11. WHO – 2014 raporu verileri. A) Erkeklerde bütün kanser türlerinin bütün yaşlarda görülme oranları. B) Erkeklerde bütün yaşlarda kansere bağlı ölümlerin kanser türlerine göre oranları.

Yaş artışına bağlı olarak prostat kanserine yakalanma ihtimali artmakla beraber prostat kanserine yakalanan hastalardan 54 yaşının altında tanı konanlar %10' un altındadır. (Albala ve ark., 2011). Ayrıca genetik faktörler de prostat kanseri insidansında etkili olmaktadır. Prostat kanserine yakalanmış birinci dereceden yakını olan kişilerin prostat kanserine yakalanma ihtimali iki kat artmaktadır (Albala ve ark., 2011).



(WHO, 2014)

Şekil 2.12. WHO – 2014 Raporu verileri, bütün cinsiyetlerde kanser türlerinin görülme oranları

Prostat kanserinde günümüzde yaygınlaşan erken tanı yöntemleri sayesinde kür şansı oldukça artmaktadır (Barrett ve ark., 2009). Prostat kanserinde tarama, tanı ve evreleme amacıyla en yaygın kullanılan yöntemler şöyledir;

Prostat Spesifik Antijen (PSA) Testi: kanser erken teşhisinde FDA tarafından onaylanan ilk tümör belirteçidir (Stephan ve ark., 2014). Serum PSA seviyesini değiştirebilen tek etmen prostat kanseri olmadığı için PSA testinin başarısı çok yüksek değildir. Benign Prostat Hipertrofisi (BPH), prostatit, üroloji pratiğinde sıklıkla kullanılan prostat manüplasyonları da PSA seviyesinde artışa neden olabilir (Önder ve ark., 1999). Bu nedenle prostat kanseri tanısında PSA'nın pozitif prediktif değeri %42' dir (Marangoz, 2012).

Parmakla Rektal Muayene: Bu muayenede nodül olup olmadığı, prostat bezinin hacminin ve yapısının normal olup olmadığı araştırılır. Bir nodül fark edilirse veya

prostat bezinde sertleşme olduğu hissedilirse prostat kanserinden şüphelenilmektedir. Bunun sonucunda ise hastada PSA değerine bakılmadan prostat biyopsisi önerilmektedir. Çünkü prostat kanseri teşhisi konmuş hastaların %25'i 4 ng/ml'den daha düşük PSA değerine sahiptir (Marangoz, 2012).

İğne Biyopsisi: Biyopsi prostat transrektal ultrasonografisi (TRUS) eşliğinde transrektal yoldan tru-cut biyopsi iğneleri ile yapılmaktadır (Marangoz, 2012). Prostatta ilk sistematik biyopsi altı kadrant sekstant biyopsi olarak tanımlanmıştır (Marangoz, 2012). Bu yöntem günümüzde kullanılan pek çok protokolün alt yapısını belirlemekte olup parasagittal düzlemde her iki prostat lobunun taban, orta ve apeksinden olmak üzere toplam 6 kadrandan alınmaktadır. Kanser teşhisi yüzdesini artırmak için 10-12 kadrant biyopsi yöntemleri geliştirilmiştir.

Gleason Skorlama: Bu yöntemde tümörel salgı bezlerinin yapısal özellikleri (model) histolojik olarak derecelendirilir. Bu modeller 1 en iyi, 5 en kötü farklılaşma derecesi karşılığında numaralandırılır. Tümör dokusunda en fazla yer kaplayan model ile ikinci olarak en geniş yer kaplayan model numaraları toplanarak "Gleason Skor" elde edilir. Tümörün yapı bütünlüğü korunuyorsa ve tek bir modelden oluşuyorsa birincil ve ikincil modellere aynı numara verilir (Marangoz, 2012). Toplam skor değeri 2-4 ise iyi diferansiyel, 5-6 ise orta diferansiyel, 7 ise orta-kötü diferansiyel, 8-10 ise kötü diferansiyel olarak tanımlanır (Marangoz, 2012). Gleason skorun 4 veya üstü olması ya da 7 veya üstü olması hastalığın prognozunu kötü olduğu anlamına gelmektedir (Marangoz, 2012).

Transrektal ultrasonografi (TRUS): Prostat radyoterapisinde hedef hacim tanımının daha doğru yapılmasına yardımcı olmak ve iğne biyopsisi için rehber olmak gibi önemli işlevlere sahiptir (Marangoz, 2012).

Kemik sintigrafisi: Prostat kanseri kemik metastazının en çok gerçekleştiği kanser türlerindedir. Kemik metastazlarının erken dönemde teşhis edilmesi, metastaz sonuçlarındaki ciddi mortalite ve morbidite oranlarından dolayı önem teşkil etmektedir. Konvansiyonel radyografi, kemik sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/CT), kemik metastazını tespit etmekte kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Kemik sintigrafisinde hastaya görüntüleme öncesinde intravenöz olarak ^{99m}Tc ile

işaretlenmiş fosfat ajanları 300-740 MBq (8-20 mCi) doz aralığında uygulanır. Yaygın olarak metilen difosfat kullanılır (Marangoz, 2012). Görüntüleme işlemi ise enjeksiyondan 2-5 saat sonra gama kamera ile gerçekleştirilmektedir.

2.2.3 Prostat Kanseri Tedavi Yöntemleri

Prostat kanserinde tümörün evresine ve bulunduğu risk grubuna göre çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (Tablo 2.2), (Şekil 2.13). Uygulanan yöntemler tek başına olduğu gibi birkaç yöntemin bir arada uygulandığı tedaviler geliştirilmiştir. Bunlar; brakiterapi, EBRT, androjen baskılama terapisi, radikal prostatektomi olarak sıralanabilir.

Tablo 2.2. Prostat kanseri risk grupları

		Hastalık karakteristikleri		
		Evre	Gleason score	PSA
Risk grupları	Düşük risk	T1-T2a, ve	2-6, ve	<10ng/mL
	Orta risk	T2b-T2c, veya	7, veya	10-20 ng/mL
	Yüksek risk	T3a, veya	8-10, veya	>20ng/mL
	Lokal ileri	T3b-T4	yok	yok
	Metastatik	N1 ve/veya M1	yok	yok

(Lu ve Brandy, 2008)

Düşük-doz-hızında (LDR) brakiterapi: Tedavi öncesi planlama ve intraoperatif (ameliyat öncesi) planlama olmak üzere iki ayrı yol izlenebilmektedir. Brakiterapi tek başına T1-2a evresi, 2-6 Gleason skoru ve PSA<10ng/ml olan hastalarda uygundur (Lu ve Brandy, 2008). EBRT sonrası boost tedavisi olarak ise brakiterapi T2b-c evresi, 8-10 gleason skoru ve PSA>20 endikasyonlarında önerilmektedir (Lu ve Brandy, 2008). Amerika Brakiterapi Topluluğu (ABS) öngörülen tedavi dozlarını I-125 ve Pd-103 için sırasıyla 145 Gy ve 125 Gy olarak önermekte, EBRT ile birlikte yapılan boost uygulamasında ise I-125 ve Pd-103 için sırasıyla 100-110 Gy ve 90-100 Gy olarak önermektedir (Lu ve Brandy, 2008).

Lokalize prostat kanseri için tedavi seçenekleri

Düşük risk: (T1-T2a), PSA<10ng/mL GS≤6

- Prostat iyot-125 brakiterapi
- Radikal prostatektomi (açık/laparoskopik/robotik)
- Radikal EBRT ± 6 ay HT (Hormon Terapi)
- Aktif izlem

Orta risk: (T2b veya PSA 10-20 veya GS 7)

- Prostat iyot-125 brakiterapi (T2b GS 3+4 ve PSA<15)
- Radikal prostatektomi (açık/laparoskopik/robotik)
- Radikal EBRT ± 6 ay HT
- Aktif izlem

Yüksek risk: (≥T2c-T4 veya PSA>20 veya GS≥8)

- Radikal EBRT ± 2-3 yıl HT
- Radikal prostatektomi
- Tek başına hormon terapisi

(Barrett ve ark., 2009)

Şekil 2.13. Prostat kanserinde risk gruplarına göre tedavi yöntemleri.

Eksternal radyoterapi (EBRT): Hastalardan dolu mesanede ve boş rektumda CT görüntüleri alınır. CT görüntüleri üzerinde hedef yapıların ve kritik organların çizimi (belirlenmesi) simülasyon bilgisayarında konturlama ile gerçekleştirilir. Tedavi planı simülasyon bilgisayarlarında, konturlu yapıların yer aldığı CT görüntüleri kullanılarak hastaların tedavi planları oluşturulur. EBRT tek başına uygulanabildiği gibi brakiterapiyle birlikte de uygulanabilmektedir. EBRT tek başına T1' den T4' e kadar klinik evredeki lezyonlara uygulanabilir fakat genellikle androjen baskılama terapisi ile birlikte daha etkin bir tedavinin ortaya koyulduğu söylenmektedir (Khan, 2007). EBRT ayrıca prostatektomi sonrasında hem adjuvan (yardımcı tedavi) hem de

kurtarma tedavisi (salvage) olarak uygulanmaktadır. EBRT, üç boyutlu konformal radyoterapi (3DCRT) ve (IMRT) olmak üzere iki farklı teknikte uygulanabilmektedir (Khan, 2007). Hem 3DCRT hem de IMRT tekniğinde 5' den 9' a kadar sayıda eş-merkezli ışın alanı tercih edilerek hedef dokuda yüksek doz sağlanırken çevre kritik yapılarda minimum doku hasarı ve kaybı sağlanmaktadır (Lu ve Brandy, 2008). Özellikle IMRT tekniği ile ilgili tedavi planlamasına dayalı daha geniş bilgi bir sonraki konu başlığında ele alınmıştır.

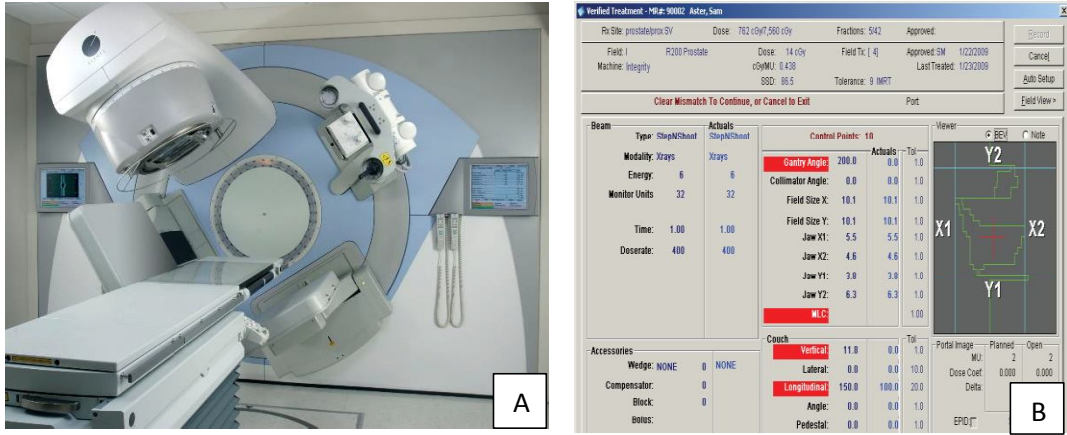
Androjen baskılama terapisi: Prostat kanseri olgularının birçoğunun hormonal ilişkisinin olduğu ve metastatik prostat karsinomu görülenlerin %70-80' inin androjen baskılama tedavisine yanıt verdiği bilinmektedir (Uysal, 2011). Androjen baskılama tedavisi LHRH (Luteinizing hormone-releasing hormone) agonistleri (goserelin, leuprolide) ve antiandrojen (flutamide , bicalutamide) tedavisinden ibarettir. Bu tedaviyle birlikte uygulanan EBRT' de öngörülen doz >70Gy önerilmektedir. Düşük riskli vakalarda definitif tedaviye ek olarak hormon baskılama tedavisinin uygulanması önerilmemektedir (Lu ve Brandy, 2008).

Radikal Prostatektomi: Prostat dokusunun cerrahi işlemlerle çıkarıldığı bir tedavi yöntemidir. Operasyon açık ameliyatla gerçekleştirilebildiği gibi laparoskopik veya robotik cerrahi de uygulanabilmektedir.

2.3 Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) terimi, herhangi bir pozisyondaki tedavi ışın demetinin düzgün olmayan akışı ile hastaya verilen toplam doz dağılımını optimize etmek (düzgün doz dağılımı sağlamak) manasında kullanılmaktadır (Khan, 2010). Klinikte IMRT'nin uygulanabilmesi için iki önemli sisteme gereksinim duyulmaktadır. Bunlardan birincisi farklı yönlerde birçok ışın demeti (ya da sürekli bir ark) için düzgün dağılımlı olmayan akı haritasını hesaplayabilecek bir tedavi planlama bilgisayar sistemidir (TPS). İkincisi ise düzgün olmayan akıya sahip ışın demetlerinin planlandığı gibi uygulanmasını sağlayan, lineer hızlandırıcı tedavi cihazı (LINAK), ve onu kumanda eden bilgisayar bileşenlerinden oluşan sistemdir (Şekil 2.14-A, 2.14-B). Birinci sistem tedavi planının simülasyonunu oluştururken ikinci sistem ise gerçekte uygulama sahasını yönetmektedir. İki sistem arasındaki uyum ve doğruluk yüzdesi, tedavinin sağlıklı ve planlandığı gibi uygulanması açısından çok önemlidir. Bu

nedenle her iki sistem de uygun kalite kontrol testlerinden ve kabul aşamasından geçtikten sonra aktif klinik uygulaması başlatılabilmektedir (Khan, 2010).



(Elekta Synergy® Platform dijital hızlandırıcı broşürü)

Şekil 2.14. A) Elekta Synergy® Platform dijital hızlandırıcı cihazı B) Mozaik hasta tedavi programı

IMRT' in temel prensibi, hastanın farklı doğrultulardan gelen, düzgün olmayan akıya sahip birçok ışın demeti ile tedavi edilerek hedef hacme yüksek doz verilirken etrafındaki normal yapılara mümkün olduğunca az doz vermeyi sağlayan optimizasyonu oluşturmaktır (Khan, 2010). Optimizasyon işleminde, toplam planda önceden tanımlanmış doz dağılım kriterini karşılamak için ışın demetlerindeki küçük ışınların (beamlet) ağırlıkları ya da yoğunlukları ayarlanmaktadır. IMRT'de oluşturulan bu küçük ışınların tedavide uygulanması LİNAK cihazının kafasında iki sıra halinde bulunan ve kalınlıkları genellikle 0,5-1cm olan çok yapraklı kolimatör (MLC) sistemiyle sağlanmaktadır. Optimizasyon programı bu küçük yoğunluklar için her bir tedavi alanında MLC'ler ile küçük alancıklar oluşturmaktadır. Böylece farklı açılardaki tedavi alanlarından oluşturulan farklı doz yoğunluğuna sahip birçok küçük alancık ile tedavi alanında düzgün bir doz dağılımı sağlanabilmektedir. LİNAK cihazında kolimatör ve gantri hareketlerine bağlı olarak kliniklerde uygulanmakta olan farklı IMRT yöntemleri mevcuttur:

Çok segmentli statik alanlı IMRT: Hastanın tedavi bölgesi, her biri farklı açığa sahip birçok alandan (Alan sayısı genellikle 5-9 arasında olabilir) tedavi edilir ve her bir alan kendi içinde daha küçük alan setinden oluşmaktadır. Bu alt alanlar MLC'ler tarafından şekillendirilmektedir ve hepsi bir düzen içinde, sırayla, operatör müdahalesi gerektirmeden hastaya uygulanmaktadır. Hızlandırıcı, bir alt alan bitip diğer alt alanı oluşturmak için MLC'lerin hareket ettiği esnada ışınlamayı durdurmaktadır. Her bir

alt alandan uygulanan doz bir bileşke meydana getirerek tedavi planlama sisteminde planlanmış olan yoğunluk ayarlı ışın demetini oluşturmaktadır. Diğer bir açıdaki alana hızlandırıcının yaptığı gantri dönüşü esnasında da cihaz ışınlama işlemi yapmamaktadır. Bu IMRT yöntemi literatürde “step-and-shoot” ya da “stop-and-shoot” olarak yer almaktadır (Khan, 2010). Türkçe olarak ise “adım-la-ve-vur” ya da “dur-ve-vur” olarak yorumlanabilir.

Dinamik IMRT: Bu yöntemde birbirine karşılıklı duran kolimatör yaprakları ışınlama süresince aynı anda, farklı hızlarda ve birbirlerine zıt yönde hareket ederler. MLC’lerin hareketi esnasında hızlandırıcı ışınlamayı sürdürmektedir. Farklı açıdaki alanlar arasındaki gantri dönüşünde ise hızlandırıcı ışınlamayı durdurmaktadır. MLC’ler saniye başına 2cm’ den daha iyi hızla hareket etmekte ve değişken yoğunluktaki doz alanın farklı noktalarına uygulanmış olmaktadır. Bu yöntem literatürde “sliding-window” (kayan-pencere) ya da “leaf-chasing” (yaprak-takibi) gibi isimleri almaktadır.

Yoğunluk ayarlı ark tedavisi: Hacimsel yoğunluk ayarlı ark tedavisi (VMAT) olarak da adlandırılmaktadır. Bu teknik, gantri dönüşü esnasında MLC’ler alanı şekillendirirken aynı zamanda ışınlamanın devam etmesi işlemlerine dayanarak geliştirilmiştir (Khan, 2010). “Step-and-shoot” yöntemine benzer olarak her alan (ark boyunca oluşan) arzu edilen yoğunluk-modülasyonunu sağlamak için üst üste gelen ve homojen yoğunluk meydana getiren alt-alanlara bölünür. Üst üste gelen çok sayıda ark düzenli açısal aralıklarda (örneğin 5 derece) yaprakların yeni pozisyonuna doğru hareketiyle birlikte uygulanmaktadır (Khan, 2010). Her bir ark her bir gantri açısında bir alt alanı uygulamak için programlanmıştır. Ark başına yoğunluk basamağının büyüklüğü ve arkların sayısı tedavinin ne kadar karmaşık yapıda olmasına (zorluğuna) bağlı olarak değişmektedir.

Tomoterapi: Tomoterapi cihazında uygulanan bir IMRT tekniği olup CT görüntüleme yöntemine benzer şekilde ışın demetlerinin yoğunluk ayarının dilim dilim oluşturulması mantığına dayanmaktadır. Hastanın dikey eksenini etrafında gantri dönüş yaparken yoğunluk ayarlı ışın demetlerinin oluşturulması amacıyla özel bir kolimatör dizaynı yapılmıştır. Tek bir cihazda tedavi masası bir defada birden ikiye kadar dilime endekslidir ve aynı anda helikal CT’de olduğu gibi tedavi masası hareketine devam etmektedir (Khan, 2010). Tomoterapinin farklı jenerasyondaki cihazlarında uygulanan

tedaviler arasında küçük farklılıklar bulunmaktadır ve ayrıntılı bilgi literatürde mevcuttur.

2.3.1. Prostat Kanserinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

Radyoterapi lokalize prostat kanserinde küratif tedavi olarak yaklaşık bir asırdır kullanılmaktadır (Gunderson ve Tepper, 2012). 1960' lardan sonra megavoltaj tedavi sistemlerinin gelişimiyle birlikte EBRT, metastatik olmayan prostat kanseri için standart bir tedavi yaklaşımı haline gelmeye başlamıştır (Gunderson ve Tepper, 2012). 1990'lı yıllardan sonra gelişen 3DCRT, IMRT, IGRT (Görüntü klavuzluğunda radyoterapi) ve proton ışını ile radyoterapi gibi EBRT uygulama teknikleri prostat kanserli hastalarda iyileşme oranında daha iyi sonuçların ortaya çıkmasına katkıda bulunmuştur (Gunderson ve Tepper, 2012).

IMRT tekniğinde hastanın üç boyutlu CT görüntüsü üzerinde hedef yapılar ve kritik organlar belirlendikten sonra tedavi planlama bilgisayarında tedavi simülasyonu hazırlanmaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi IMRT tekniği farklı açılarda ve farklı yoğunlukta çok sayıda eş-merkezli tedavi alanının hastaya uygulanmasını içermektedir. Simülasyon programında hazırlanan bu tedavi alanlarının sayısı 5, 7, 9, 10 olabilmektedir ve literatürde örnekleri mevcuttur (Zelevsky ve ark.,2000; Liu ve ark., 2007; Cahlon ve ark., 2008; Portance ve ark., 2001). 6MV ile 15MV arasındaki enerjilerde X-ışını foton demetleri uygulanabilmektedir (Cahlon ve ark., 2008; Robert ve ark., 2011).

Hastaya uygulanacak olan öngörülen tedavi dozu hastalığın evresine, risk grubuna, hastanın yaşına ve genel durumuna göre değişmektedir. Örneğin yüksek riskli grupta lenf nodlarının da tedavi alanına dahil edilmesiyle tüm pelvis radyoterapisi (WPRT) uygulanmaktadır (Barrett ve ark., 2009). Genel olarak prostat EBRT' de planlanan tümör hacmine (PTV) verilmesi gereken minimum doz 72 Gy olarak önerilmektedir (Lu ve Brandy, 2008). Uygulanacak toplam doz tercihi, uygulanan klinik, hedef oluşturma sistemi, uygulanan teknik (örn. VMAT) gibi faktörlere dayalı olarak değişebilmektedir. Bazı çalışmalarda yüksek riskli prostat kanseri vakalarında tüm pelvis VMAT uygulamalarının 3DCRT uygulamalarına göre tümör kontrol olasılığını artırırken normal doku komplikasyonlarını azalttığı görülmüştür (Liu ve ark., 2007). IMRT tekniği sayesinde oluşan keskin doz düşüşleriyle birlikte ışınlanan normal doku hacmi azalmış ve toksite artışı olmaksızın uygulanan dozu artırma imkanı

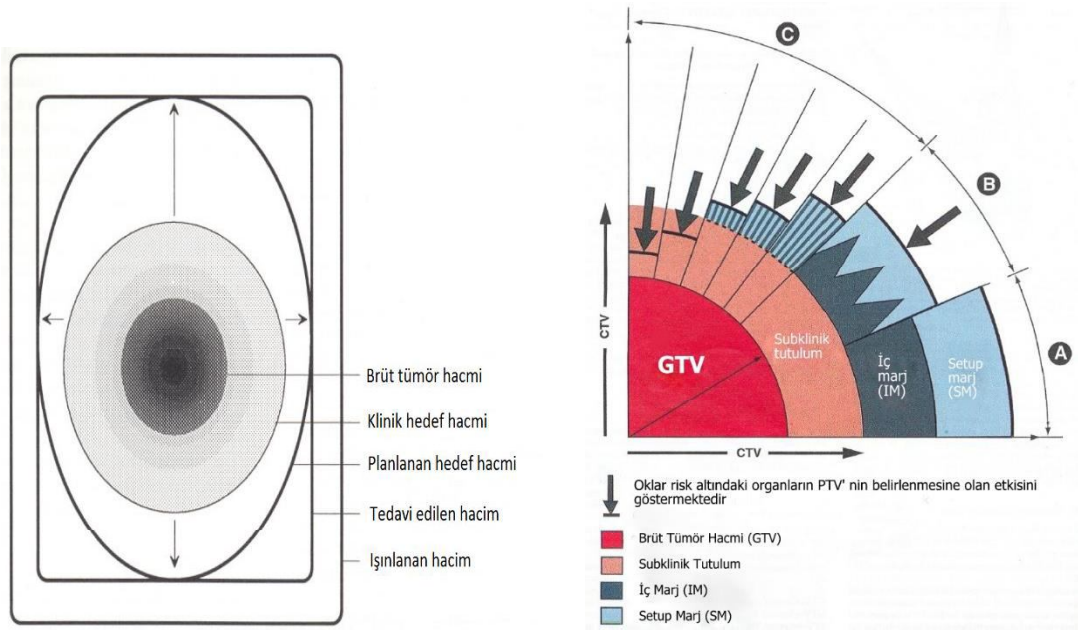
yaratılmıştır (Cahlon ve ark., 2008). Bunun sonucu olarak bir çalışmada 81 Gy doz ile IMRT uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda minimal derecede rektal toksiteye rastlanmıştır (Zeleftsky ve ark, 2006). Ayrıca IMRT tedavisinde günlük doz uygulanmadan önce hastanın pozisyonlamasının anlık çekilen tomografik görüntüleri ile sağlanması ek avantaj oluşturmaktadır. IGRT, prostat IMRT uygulamasında önceki protokollerde yer alan kemik anatomisine göre hastayı konumlandırmak ve hizalamak yerine prostata ve diğer organlara göre günlük konumlandırma imkanı sunmaktadır. Prostat konumundaki günlük belirsizliklerin azaltılmasıyla tümörde yaklaşık olarak aynı doz kapsamının sağlanması devam ettirilirken hacim tanımlarındaki marjların küçültülmesi ve normal dokulara verilen dozun azaltılması sağlanabilmektedir (Wortel ve ark., 2016).

Tedavinin uygulamasında hastaya CT görüntüleme verilen pozisyon aynen uygulanmalıdır. Prostat kanseri radyoterapisinde supin pozisyonu daha az prostat hareketi sağladığı, normal organ dozunu düşürdüğü ve hastaların daha konforlu olduğu için pron pozisyonuna göre tercih edilmektedir (Barrett ve ark., 2009). Sabit bir mesane doluluğu sağlamak için bir mesane doluluğu protokolü uygulanmalıdır. Tamamen dolu bir mesane ince barsakları tedavi alanından uzaklaştırdığı fakat prostat konumunda daha fazla değişime neden olduğu için önerilmemektedir (Barrett ve ark., 2009). Hastaların sabit bir pozisyonda durabilmesi için boynu destekleyen bir baş yastığı ve pelvik bölgenin sabitliğini sağlayan diz altı yastığıyla birlikte ayak sabitleme aparatı kullanılmaktadır.

2.3.2. Prostat Kanseri Hedef ve Kritik Organ Tanımlamaları

Radyaterapide, tedavinin simülasyonunun hazırlanıp yüksek doğrulukla uygulanabilmesi için hedef yapının ve kritik organların tanımının yapılması ve bu tanıma göre CT görüntülerinde çizimlerinin oluşturulması çok önemli ve olmazsa olmaz bir basamaktır. Bu nedenle Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Uluslararası Komisyonu (ICRU) radyoterapinin her yerde doğru uygulanabilmesi için tedavi yöntemleri, hacim tanımlamaları ve doz tanımlamaları gibi kavramlara bazı standartlar getirmiştir. Bu standartlar daha önce yayınlanmış olan ICRU-50, ICRU-62, ICRU-71, ICRU-78 (sırasıyla 1993, 1999, 2004, 2007 yıllarında) numaralı raporlarında belirtilmiştir. En son ise IMRT tekniği uygulaması hakkında geniş yelpazede bilgi ve

tanımlamalar sunan ICRU-83 Raporu 2010 yılında yayınlanmıştır (ICRU-83, 2010). Bu rapor özellikle IMRT tedavisi için eşsiz bir kılavuz niteliğindedir.



(ICRU-50, 1993; ICRU-62, 1999)
Şekil 2.15. Hedef hacim tanımlamaları.

• Hedef Hacim Tanımlamaları

Radyoterapide hacim tanımlamaları ilk olarak ICRU-50 Raporu' nda yayınlanmıştır. Daha sonra yayınlanan ICRU-62 Raporu' nda iç marj (IM) ve set-up marjı (SM) gibi ek tanımlamalar getirilmiş ve son olarak yayınlanan ICRU-83 Raporu' nda ise IMRT tedavisi kapsamlı olarak ele alınmıştır. Bu raporlarda yer alan hedef hacim tanımlamaları özet olarak şu şekildedir:

Bürüt Tümör Hacmi (GTV): Brüt Tümör Hacmi (GTV) habis bir büyüklüğün ele alınabilir ya da görülebilir/gösterilebilir ölçüsü ve konumu olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.15). GTV birincil tümörden (GTV-T), metastatik bölgesel nodlardan (GTV-N) ya da uzak metastazlardan (GTV-M) oluşabilmektedir. Tam cerrahi rezeksiyon olarak kabul edilen operasyonlar sonrası ışınlamalarda tanımlanabilecek bir GTV olmadığı için klinik hedef hacim (CTV) tanımı yapmak gerekmektedir. Prostat kanseri radyoterapisinde mevcut görüntüleme teknikleri yardımıyla bir GTV tanımı yapmak mümkün olmamaktadır (Barrett ve ark., 2009; ICRU-83, 2010).

Klinik Tümör Hacmi (CTV): CTV, gösterilebilir bir GTV ve/veya radyoterapiyle ilişkili olarak oluşması muhtemel kabul edilen bir subklinik hastalığı içeren bir doku

hacmidir (Şekil 2.15), (ICRU-83, 2010). Prostat radyoterapisinde CTV, prostatı, seminal vezikülleri, distal ana iliyak, internal iliyak , eksternal iliyak, presakral, hipogastrik ve obturator lenf nodlarını içerebilmektedir (Lu ve Brady, 2008; Barrett ve ark., 2009). Lenf nodu bölgeleri, yayınlanmış olan kılavuzlara bağlı olarak, kontrastlı damarlar ve pelvik lenf nodu atlası kullanılarak konturlanmaktadır (Barrett ve ark., 2009). Prostat ve seminal veziküller CTV-T, lenf nodu bölgeleri ise CTV-N olarak tanımlanmaktadır. Prostatektomi sonrası CTV prostat yatağı olarak tanımlanmaktadır. Prostatektomi örneğinden alınan histopatoloji raporu ve operasyon öncesine ait manyetik rezonans görüntüsü (MRI) CTV tespiti için yardımcı olmaktadır. Prostat yatağındaki cerrahi klipler CTV' ye dahil edilmektedir.

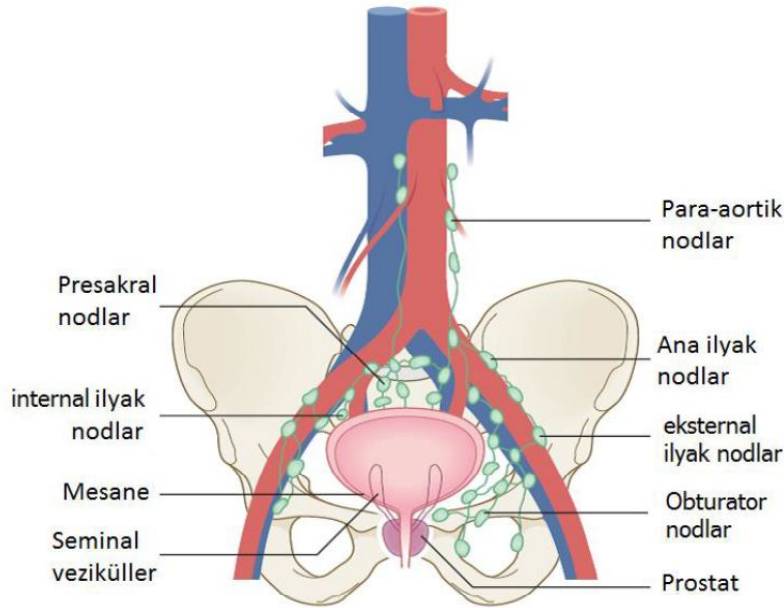
İç Hedef Hacmi (ITV): ITV ICRU-62 Raporu'nda CTV' ye ek olarak, CTV' nin hasta içinde pozisyon, şekil ve boyut belirsizlerini içeren marjın eklenmesi olarak tanımlanmaktadır (ICRU-62, 1999). PTV' nin oluşturulmasında ITV' nin yardımcı bir araç olarak ve özellikle yukarıda bahsedilen belirsizliklerin olabileceği durumlarda kullanılmasının yararlı olacağı önerilmektedir (ICRU-83, 2010).

Planlanan Hedef Hacmi (PTV): PTV, tedavi planlaması ve değerlendirmesi için ortaya konmuş geometrik bir kavramdır. Soğurulan doz dağılımını şekillendirmek için ve öngörülen soğurulan dozun CTV' nin bütün bölümlerine gerçekten iletilmesini sağlamak için önerilen bir araçtır (Şekil 2.15). Bunun için PTV, CTV' ye organ hareketleri, set-up varyasyonları gibi belirsizlikleri içerecek şekilde marj verilerek oluşturulur. CTV-PTV arasındaki marj doğrulama çalışmalarıyla ve kalite temini programlarıyla belirlenebilmektedir. Prostat radyoterapisinde uygulanan standart marj genişliği CTV' nin etrafından izotropik olarak 10 mm'dir. Fakat rektum için istenilen sınırlayıcı dozu elde edebilmek ve prostatta yüksek dozlara ulaşabilmek için (>72Gy) görüntü klavuzluğunda RT (IGRT) uygulamaları ile özellikle posterior marj 3-5 mm'ye düşürülmektedir (Barrett ve ark., 2009).

Seminal Vezikül: Bir çift olarak rektumun önünde ve mesane yatağının arka tarafında konumlanmış olan seminal veziküller yaklaşık 5 cm uzunluğunda, kıvrımlı kese şeklinde yapılardır (Şekil, 2.9-B) (Rizzo, 2016). Sperm hücreleri için şeker fruktoz ve diğer besinler açısından zengin olan semenin alkalın, viskoz bileşenini üretip ejakulatuvar kanala bırakmaktadırlar. Hastalığın evresi ve risk grubuna göre seminal veziküllerin tamamı ya da proksimal kısmı CTV' ye dahil edilmektedir.

Lenf Nodları: İnsan vücudunun belirli bölgelerinde lenfatik sisteme bağlı olarak çalışan lenf nodları bulunmaktadır. Kanser hücreleri lenf nodlarında büyüyerek ve lenfatik dolaşım sistemiyle vücutta taşınarak yayılabilmektedir (Rizzo, 2016). Kanser hücrelerinden bazıları lenf nodlarından kurtularak lenfatikler yardımıyla kan dolaşım sistemine geçmekte ve böylece vücudun diğer bölgelerinde başka tümörlerin oluşumuna neden olmaktadır (Rizzo, 2016). Prostat kanseri radyoterapisinde de bu nedenle hastada risk durumuna göre prostat bölgesindeki ilgili lenf nodları (distal ana iliak, internal iliak, eksternal iliak, presakral, hipogastrik ve obturator lenf nodları) CTV' ye dahil edilmektedir (Şekil 2.16). Aşağıdaki formül ile hesaplanan lenf nodu metastaz olasılığı %15-35 aralığında ise lenf nodu ışınlamasının bu hastalar için yararlı olacağı düşünülmektedir (Barrett ve ark., 2009).

$$\text{Lenf nodu metastaz riski} = \frac{2}{3} \text{PSA} + [(GS - 6) \times 10] \quad (2.5)$$



(Barrett ve ark., 2009)

Şekil 2.16. Lenf nodları ile birlikte prostat anatomisi

- **Kritik Organ Tanımlamaları**

Prostat radyoterapisinde rektum, mesane, penil ampule bitişik uzanan prostatik pleksus sinirleri, ince barsaklar ve femur başları kritik organlar grubuna dahil edilmektedir (Barrett ve ark., 2009). Özellikle rektumun ve mesanenin prostata çok yakın hatta bitişik organlar olması nedeniyle aldıkları dozları kabul edilebilir seviyelerde tutmak zor olmaktadır. Bu da prostat radyoterapisinde bir komplekslik

derecesi oluşturmaktadır. Kritik organların doz sınırlamaları ayrıntılı olarak sonraki bölümlerde anlatılmaktadır.

2.3.3. Öngörülen Radyasyon Dozu Uygulama Modelleri

CTV' ye seminal veziküllerin ve lenf nodlarının dahil edilebildiğini yukarıda belirtmiştik. Yapmış olduğumuz hacim tanımlarına öngörülen dozları tedaviden maksimum derecede olumlu sonuç alacak şekilde uygulamak da belirli bir plan dahilinde olmaktadır. Prostat radyoterapisinde radyasyon dozu IMRT uygulanan çeşitli kliniklerde 72-78 Gy arasında değişmekte hatta 86,4 Gy'e kadar çıkılan çalışmalar mevcuttur (Cahlon ve ark., 2008). Lenf nodlarının dahil edilmediği tedavilerde toplam radyasyon dozu tek fazda ya da iki fazda uygulanabilmektedir. Lenf nodlarının dahil edildiği uygulamalarda ise toplam doz üç aşamada hastaya uygulanmaktadır. Aşağıdaki tabloda hacim ve doz tanımlamalarını da içeren, toplam öngörülen radyasyon dozunun 74 Gy olarak planlandığı modeller görülmektedir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Öngörülen radyasyon dozu modelleri

	Lenf nodları dahil değil - Tek Faz	Lenf nodları dahil değil - İki Faz	Lenf nodları dahil - Üç Faz
FAZ-I	CTV 74= Prostat ± seminal vezikül PTV 74= CTV74+10mm üst/alt/sağ/sol/ön marj ve 5-10mm arka marj	CTV 56= Prostat + seminal vezikül PTV 56= CTV56+10mm üst/alt/sağ/sol/ön marj ve 5-10mm arka marj	CTV T 46= Prostat + seminal vezikül CTV N 46= Lenf nodları bölgesi PTV TN 46= CTV T 46 +10mm üst/alt/sağ/sol/ön marj ve 5-10mm arka marj+ (CTV N 46+5-10mm marj)
FAZ-II	—————	CTV 74= Sadece prostat PTV 74= CTV74+10mm üst/alt/sağ/sol/ön marj ve 0-5mm arka marj	CTV 56= Prostat + seminal vezikül PTV 56= CTV T 56 +10mm üst/alt/sağ/sol/ön marj ve 5-10mm arka marj
FAZ-III	—————	—————	CTV T 74= Sadece prostat PTV 74= CTV T 74+10mm üst/alt/sağ/sol/ön marj ve 2-5mm arka marj

(Barrett ve ark., 2009)

2.3.4. Kritik Organ Dozu Sınırlamaları

EBRT sırasında ya da sonrasında meydana gelen yan etkiler barsak, üriner, cinsel ve diğer olmak üzere dört ana grupta toplanmaktadır. Radyasyon tedavisi esnasında ince ve kalın barsakta meydana gelen barsak toksitesi ışınlama etkisiyle akut enterit olarak kendini göstermektedir. Bu yan etkinin şiddeti barsak hacminin ne kadarının ışınlanan bölgenin içinde kalmasıyla orantılı olarak değişmektedir. Bu tarz belirtiler tedavi bittikten sonraki 2-4 hafta içinde normale dönmektedir (Gunderson ve Tepper, 2012). Ayrıca uzun süreli ishal, idrar zorluğu, rektal/anal darlıklar veya hematokezya, barsak ülseri, barsak tıkanıklığı, barsak perferasyonu gibi geç-dönem etkileri (radyoterapi tamamlandıktan 90 gün sonrasında kapsamaktadır) küçük bir hasta grubunda görülebilmektedir.

Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG)' nin oluşturduğu morbidite sistemi Tablo 2.4' te, daha ayrıntılı olarak düzenlenmiş Normal Doku Geç Etkileri Görev Gücü (LENT)-(RTOG)' nün ortaklaşa hazırladığı sistem Tablo 2.5'de yer almaktadır. Klinikte Normal Doku Etkilerinin Kantitatif Analizi (QUANTEC) grubunun yayınında zaman, doz ve hacim arasında var olan, radyasyon nedenli toksiteler ile bağlantılı ilişkilerini belirtmektedir (Marks ve ark., 2010). QUANTEC tarafından önerilen prostat radyoterapisinde normal doku doz sınırlamaları ve RTOG tarafından önerilen femur başları için doz sınırlamaları Tablo 2.6 'da özet olarak yer almaktadır (Gunderson ve Tepper, 2012; Marks ve ark., 2010).

Tablo 2.4. Radyoterapide geç morbidite için RTOG derecelendirme sistemi

Derece	Kriter ya da Semptomlar
1	Tedavi gerektirmeyen küçük semptomlar
2	Basit ayakta tedavi gerektiren semptomlar, günlük hayatı etkilemez
3	Hastanın günlük hayatını değiştiren, hastaya acı veren semptomlar Tanı ya da küçük cerrahi müdahaleler (üretral dilatasyon gibi) için hastanede kalmayı gerektirebilir
4	Büyük cerrahi müdahaleler (laparotomi, kolostomi, Sistektomi gibi) ya da uzun süre hastanede kalma
5	Ölümcül komplikasyon

(Gunderson ve Tepper, 2012)

Tablo 2.5. Geç rektal toksisite için modifiye edilmiş LENT-RTOG komplikasyon derecelendirme sistemi

Derece	Kriter ya da Semptomlar
1	Aşırı barsak hareketleri... Hafif rektal akıntı ya da kanama
2	>2 Antidiaretik/hafta; ≤ pıhtılaşma; bölgesel kortikosteroid ya da dilatasyon; aralıklı ped kullanımı; narkotik olmayanların ya da bölgesel narkotiklerin düzenli kullanımı
3	2 Antidiaretik/hafta; ≤ pıhtılaşma; ≤1 transfüzyon, uzun süreli günlük steroid lavman; hiperbarik oksijen; düzenli dilatasyon; günlük pedler; düzenli narkotikler
4	Cerrahi gerektiren fonksiyon bozukluęu; delinme; hayati tehlike yaratan kanama
5	ölümcül toksisite

(Gunderson ve Tepper, 2012)

Tablo 2.6. Prostat IMRT uygulamasında risk altındaki organlar için doz sınırlamaları

Organ	Yan Etki	Doz (Gy) ya da Doz/hacim Parametreleri	Yan etki Oranı (%)
Rektum*	Evre ≥ 2 geç rektal toksisite	V50 < %50	<15
	Evre ≥ 3 geç rektal toksisite		<10
	Evre ≥ 2 geç rektal toksisite	V60 < %35	<15
	Evre ≥ 3 geç rektal toksisite		<10
	Evre ≥ 2 geç rektal toksisite	V65 < %25	<15
	Evre ≥ 3 geç rektal toksisite		<10
	Evre ≥ 2 geç rektal toksisite	V70 < %20	<15
	Evre ≥ 3 geç rektal toksisite		<10
	Evre ≥ 2 geç rektal toksisite	V75 < %15	<15
	Evre ≥ 3 geç rektal toksisite		<10
Mesane*	Evre ≥ 3 geç mesane toksisite	$D_{\text{mak}} < \%65$	
		V65 \leq %50	
		V70 \leq %35	
		V75 \leq %25	
		V80 \leq %15	
Femur	Nekroz	V50 \leq %10	
Başı[‡]			

*The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC), (Marks ve ark., 2010).
[‡] The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), (RTOG 0534, 2015)

(Gunderson ve Tepper, 2012)

2.3.5. IMRT Uygulamasında Kalite Kontrol

IMRT tekniğinin klinikte uygulanabilmesi için IMRT, TPS' nin ve yoğunluk ayarlı ışın demetini (IMB) veren sistemin dikkatli şekilde test edilmesi gerekmektedir. Bu testler genel olarak TPS algoritmasının gerektirdiği şekilde uygun ışın demeti bilgisinin toplanmasını ve bilgisayara yüklenmesini, IMB veren sistemin mekaniksel kontrollerini, tercih edilen IMB' lerin ve IMRT planlarının dozimetrik kontrollerini içermektedir (Khan, 2010). Bu testler her klinikte uygun bir kalite temini (QA) programı oluşturularak uygulanmakta ve denetlenmektedir. Kalite temini programında uluslararası bir kuruluşun (örn. AAPM, WHO, ESTRO) belirlemiş olduğu standartlar dikkate alınarak oluşturulmaktadır. Gerçek kalite performansının ölçülüp mevcut standartlarla karşılaştırılan, standartlarla uygunluğun korunması ya da yeniden kazandırılması için gerekli eylemleri barındıran mekanizma ise kalite kontrol mekanizmasıdır (Podgorsak, 2005). IMRT tekniği için gerekli testleri aşağıda şematik olarak yer almaktadır (Khan, 2010).

➤ Çok yapraklı kolimatör (MLC) mekanik testleri

- Yaprak hızı testi
- Bitişik yapraklar arasında doz profili testi
- Yaprakların hızlanması ve yavaşlaması testi
- Yaprakların pozisyon doğrulaması testi
- Rutin mekanik testler

➤ Dozimetrik testler

- MLC geçirgenliği testi
- Kafa saçılması testi
- Tedavi verifikasyonu testi

AAPM Task Group-142 nolu raporda yer alan, IMRT uygulanan LINAK cihazlarında yapılması gereken testler ve ölçüm standartları Tablo 2.7'de yer almaktadır (AAPM TG-142, 2009).

Hastanın TPS' de oluşturulan IMRT planının tedavi cihazında tek boyutlu, iki boyutlu ya da üç boyutlu doğruluğunun tedavi öncesinde yapılması da kalite temini (QA) programının bir parçasıdır. Örneğin TPS' de elde edilen ve her hastanın planına özgü olan doz akı haritası (fluence map) referans alınarak cihazdaki ölçümle elde edilen gerçek doz haritasının iki boyutlu olarak karşılaştırıldığı Gama histogram analizi yöntemi birçok kliniğin QA programında bulunmaktadır (Çakır ve Bilge, 2013).

Tablo 2.7. LİNAK cihazlarında IMRT ve SRS/SBRT uygulamaları için kalite kontrol testleri

TESTLER	IMRT	SRS/SBRT
DOZİMETRİK		
x-ışını output sabitliği	%2	
Doz hızı değişimi	%2	%2
Foton ışını profili düzgünlüğü	%1	
MEKANİK		
Işık/Işın alanı uyumluluğu	2mm veya her bir alan kenarı İçin %1	
Işık/Işın alanı uyumluluğu (asimetrik)	1mm veya her bir alan kenarı İçin %1	
SSD mesafe göstergesi	1mm	
Jaw pozisyon göstergesi	1mm	
Cross hair (çapraz kıl)	1mm	
Tedavi masası pozisyon doğruluğu	2mm /1°	1mm/0,5°
Gantri-kolimatör açısı göstergeleri (90°,270°,0°,180°)	1°	
Lazer göstergeleri	± 1mm	< ±1mm
MLC pozisyon doğruluğu	± 1mm	
MLC geçirgenliği	± % 0,5 kabul değerinden Sapma	
Dinamik IMRT tekniği için MLC hızındaki değişim	< 0,5 cm/s	

(AAPM TG-142, 2009)

2.4. Tedavi Planlama Sistemleri

Bilgisayarlı tedavi planlama sistemleri (TPS), dış uygulamalı radyoterapide tümör kontrolünü maksimuma ulaştırmayı ve normal doku yan etkilerini minimum düzeye çekmeyi amaçlayarak ışın demeti şekillerini ve doz dağılımını oluşturmak için kullanılmaktadır (Podgorsak, 2005). Bilgisayar tabanlı bu programlarda genellikle CT görüntü verileri işlenerek doz dağılımı hesabı ve tedavi simülasyonu gerçekleştirilmektedir.

Tedavi planlama sistemlerinin klinikte uygulanabilmesi için birçok adımdan oluşan işlemler zinciri uygulanmaktadır. Öncelikle bir defaya mahsus olarak hesaplama algoritmaları oluşturmada kullanılacak, lineer hızlandırıcı tedavi cihazına has ışın demeti verileri elde edilmektedir. Oluşturulan hesaplama modelleri (Monte Carlo, Collapse Cone... vb.) TPS' lere yüklenip gerekli kalite temini testleri yapıldıktan sonra hastaların tedavi planlarında kullanımına başlanmaktadır.

2.4.1. Tedavi Planlama İşlemi

Radyoterapi günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte daha konformal doz dağılımlarının elde edilebildiği modern sistemlerle uygulanmaktadır. TPS' ler EBRT' de ışın alanlarını şekillendirmekte, normal dokulardaki yan etkileri minimum düzeyde tutarken maksimum tümör kontrolünü sağlayacak doz dağılımını oluşturmada kullanılmaktadır (Podgorsak, 2005). CT görüntülerinin 1970' li yıllarda radyoterapi tedavi planlarına adapte edilmesiyle birlikte 3DCRT TPS' ler ortaya çıkmış ve radyoterapide bir dönüm noktası oluşturmuşlardır (Podgorsak, 2005).

3DCRT ve IMRT planları 3-D anatomik bilgilere dayanmaktadır (Khan, 2010). Anatomik bilgiler genellikle enine görüntülerden ve onların yeniden birleştirilmesiyle oluşturulan farklı kesitlerdeki üç boyutlu görüntülerden elde edilmektedir. Görüntüleme yöntemine bağlı olarak görünür tümör, kritik organlar, tümörün yayılabileceği şüphelenilen bölgeler, hasta hareketi ve organ hareketi belirsizliklerini içerecek şekilde uygun marjlarla radyasyon onkoloğu tarafından bir bilgisayar programında çizilmektedir (Khan, 2010). Konturları oluşturulmuş olan bu anatomik görüntüler planlama bilgisayarına aktarılmaktadır (Şekil 2.17). Medikal fizik uzmanı, radyasyon onkoloğunun öngördüğü dozu hedefte en uygun şekilde oluşturmak için planlama programında optimizasyon çalışması yapmaktadır. Tedavi planının optimizasyonu sadece en uygun alan açıklıklarının dizaynını değil, aynı zamanda

uygun ışın demeti yönlerini, alan sayısını, ışın demeti ağırlıklarını ve yoğunluk ayarını gerektirmektedir (Khan, 2010).



Şekil 2.17. Precise tedavi planlama sistemi bilgisayar programında 3 boyutlu CT kesitleri üzerinde kritik organların ve hedef yapıların görünümü

TPS'lerde doz hesabı matematiksel modellere dayanan doz hesaplama algoritmaları ile gerçekleştirilmektedir. TPS'lerde kullanılan birçok hesaplama algoritması bulunmaktadır ve bilgisayar güç yapılarındaki hızlı değişimlerle birlikte sürekli gelişen bir yapıya bürünmüşlerdir. Günümüzdeki doz hesaplama algoritmaları radyasyon ışın demetini birincil ve ikincil ya da saçılan bileşenleri şeklinde ayrıştırma ve her birini bağımsız olarak ele alma mantığına göre çalışmaktadır (Podgorsak, 2005). Işın demeti şeklindeki, hasta geometrisindeki ve doku homojensizliğindeki değişimlerden kaynaklı olan saçılmadaki değişimler doz dağılımına dâhil edilebilmektedir (Podgorsak, 2005). Örneğin convolution metodunu kullanan bir modelde ortamdaki herhangi bir yerdeki doz birincil ve saçılan bileşenlerin toplamı olarak ifade edilebilmektedir (Podgorsak, 2005). Monte Carlo ya da rastgele örnekleme teknikleri ise hastanın içindeki ve dışındaki çoklu saçılma etkileşimlerinden gelen ve radyasyon kaynağından yayımlanan çok sayıdaki parçacığın hikâyelerini takip ederek doz dağılımı oluşturmada kullanılmaktadır (Podgorsak, 2005). Monte Carlo teknikleri linakların geometrisini, MLC'ler ve bloklar gibi ışın demeti şekillendiricilerinin geometrisini, hasta yüzeyindeki ve yoğunluktaki düzensizlikleri hesaba katarak parçacık etkileşimlerinin fiziğini doğru şekilde modelleyebilmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edebilmek için Monte Carlo teknikleri çok sayıda parçacık hikâyesine ihtiyaç duymaktadır. Bu da tedavi planlama süresini arttırmaktadır. Bilgisayarların güçlerinin artmasıyla bu süreler günlük tedavi planlarının yapılabilmesine olanak sağlamaktadır (Podgorsak, 2005). Benzer doz

hesaplama algoritmaları günümüzde hastanelerde tedavi planlama bilgisayarlarında kullanılmaktadır. Tedavi planlama ve hesaplama algoritmaları ile ilgili daha kapsamlı bilgiye literatürde çeşitli kaynaklardan ulaşılabilmektedir.

2.4.2. Tedavi Planlarının Değerlendirilmesi

Medikal fizik uzmanı tarafından uygun tedavi planının hazırlanması ve doz hesabının yapılmasının ardından tedavi planı radyasyon onkoloğu tarafından değerlendirilmektedir.

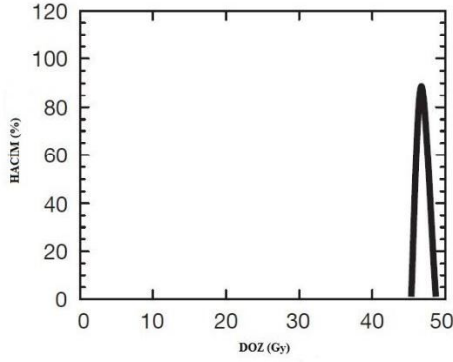
Tedavi alanları PTV' nin istenen şekilde yüksek doğrulukla hedeflenmesini sağlamak için kontrol edilmektedir (Podgorsak, 2005). İzodoz dağılımı, hem hedefi uygun şekilde kapsaması hem de PTV çevresindeki kritik yapılardan gerekli ölçüde ayrılması konusunda denetlenmektedir (Podgorsak, 2005). Planlanan doz dağılımı izodoz eğrileri, doz dağılım istatistikleri, diferansiyel DVH' ler ve kümülatif DVH' ler kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

- **Doz-volüm histogramları**

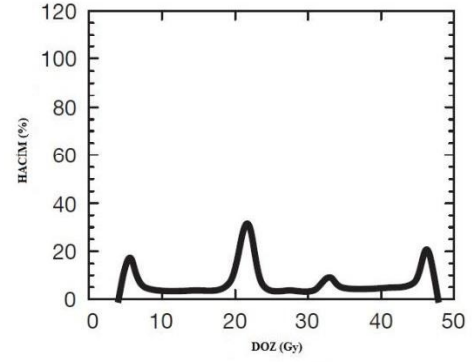
Doz volüm histogramları (DVH) 3-D doz dağılımının barındırdığı bilgiyi özetlemektedir ve tedavi planlarının nicel olarak değerlendirilmesi açısından oldukça güçlü araçlardır (Podgorsak, 2005). DVH ler PTV ya da civarındaki kritik organlar gibi tanımlanmış hacimlerdeki doz dağılımını göstermektedir. Kullanılmakta olan iki tür DVH bulunmaktadır; 1) diferansiyel DVH' ler, 2) kümülatif DVH' ler (Podgorsak, 2005).

Diferansiyel doz-volüm histogramları: Diferansiyel DVH oluşturmak için bilgisayar, verilen aralık içindeki ortalama dozla birlikte bütün voksellerin toplamını alır ve sonuçlanan hacmi (yüzdesel hacim de alınır) dozun fonksiyonu olarak grafik çizimini alır (Podgorsak, 2005). Şekil 2.18- a' da bir hedef için ve Şekil 2.18- b de ise bir kritik organ olan rektum için diferansiyel DVH' e örnek görülmektedir. Hedefin istenilen doz bölgesinde daha dik bir pik oluşturması ve kritik organın ise düşük hacim yüzdelinde daha doğrusal bir grafik oluşturması beklenmektedir.

(a)



(b)

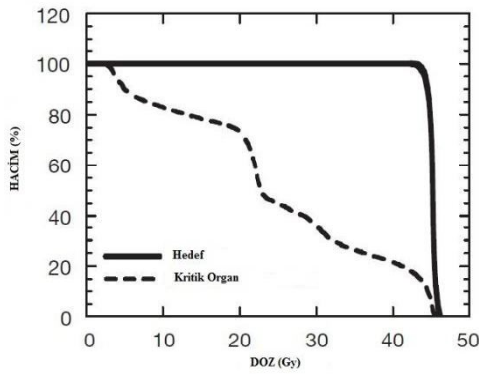


(Podgorsak, 2005)

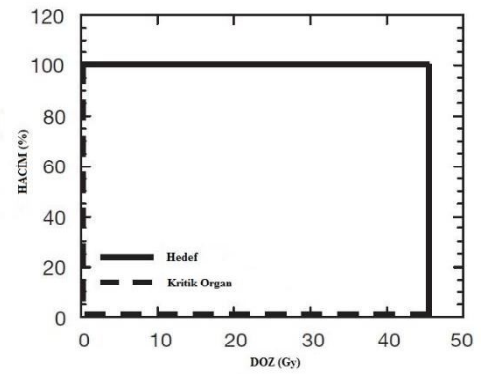
Şekil 2.18. Diferansiyel DVH örneği a) Hedef yapı için b) Kritik organ (rektum) için.

Kümülatif doz-volüm histogramları: Kümülatif DVH' ler oluşturulurken bilgisayar, verilen dozun bulunduğu hacmi hesaplar ve hacme karşılık dozu grafik olarak çizer. Bütün kümülatif DVH' lerde grafik, 0 Gy doz için 100%' den başlamakta ve hesaplanan hacimdeki doz sıfır olana kadar devam etmektedir (Podgorsak, 2005). Şekil 2.19-a' da 4 alanlı prostat planı için oluşturulmuş kümülatif DVH' de sürekli grafik hedefin, kesikli grafik rektumun dozunu göstermektedir. Yaklaşılmak istenen ya da hedeflenen ideal grafik ise Şekil 2.19-b' de gösterilmiştir.

(a)



(b)



(Podgorsak, 2005)

Şekil 2.19. Kümülatif DVH örneği a) Gerçekte elde edilen DVH b) Ulaşılmak istenen DVH.

2.4.3. NTCP, TCP ve EUD Formalizmi

Radyasyona bağlı memelilerde hücre ölümünün ve mutasyonunun basit mekanizmasını anlamak, birtakım normal doku hücrelerinin radyasyona duyarlılıklarını incelemek üzerine radyobiyojik araştırmalar 1950'lerin başlarına denk gelmektedir. İkinci Dünya Savaşı'nın sonlarında Hiroshima ve Nagasaki'ye atılan atom bombalarının insanlar üzerinde oluşturduğu etkilerin IAEA tarafından toplanmasıyla ilk radyobiyojik veri tabanı elde edilmiştir. Nicel radyobiyojik 30 yılı aşkın süredir tümör hücresi ölümünü tanımlamak için lineer-kuadratik (LQ) modele adapte edilmektedir (Chapman ve Nahum, 2015). LQ modelin başarısının yanı sıra modeli güçlendirmek adına bazı parametrelerin eklenmesi ve modern tedavi uygulamalarına adapte edilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir (Chapman ve Nahum, 2015).

NTCP modelleri üzerine ilk çalışma 1985 yılında Lyman tarafından gerçekleştirilmiştir (Chapman ve Nahum, 2015). Sonrasında 1989 yılında Kutcher ve Burman model üzerinde çalışarak geliştirmişler ve Lyman-Kutcher-Burman NTCP modelini oluşturmuşlardır (Chapman ve Nahum, 2015). 1991 yılında ise Emami'nin kritik organlar sınır noktalarına ait parametreleri ortaya koyduğu çalışması yayınlanmış ve oluşturulan modellerde ve radyoterapide biyolojik değerlendirme çalışmalarında bu parametreler kullanılmaya başlanmıştır ve günümüzde hala bu verilerden yararlanılmaktadır (Emami, 2013). Daha sonraki yıllarda (2000) Sanchez, Nieto ve Nahum' un radyobiyojik model tabanlı tedavi planı optimizasyonu üzerinde ortak çalışmaları sonucu TCP ve NTCP hesabı yapan BIOPLAN isimli bilgisayar yazılımını oluşturmuşlardır (Chapman ve Nahum, 2015). 2012 yılında Uzan ve Nahum' un ortak çalışmasıyla hem dozun hem de fraksiyon sayısının toksisitedeki etkisini barındıran BioSuite yazılımını oluşturmuşlardır (Uzan ve Nahum, 2012).

Birçok IMRT planlama sisteminde doz optimizasyonu için doz-volüm tabanlı objektif fonksiyonlar uygulanmaktadır (Wu ve ark., 2002; Lee ve ark., 2012). Bu fonksiyonların özellikle rastgele homojen olmayan doz dağılımları için, tümörün ve normal yapının doza lineer olmayan cevabını yeterli ölçüde sunamadığı savunulmaktadır (Wu ve ark., 2002). Eğer tolerans dozun üzerindeki hacim kritik hacimden küçük ise yan etki oluşmayacaktır mantığı da doz-cevap modelinde kritik hacmin özel bir durumudur. Doz-cevap tabanlı optimizasyonun homojen olmayan

hedef doz dağılımına sebep olabileceği ve klinisyenler açısından optimizasyon kriterlerini belirli doz cevap indisleri cinsinden (TCP, NTCP) özelleştirmelerinin zor olacağı belirtilmektedir (Wu ve ark., 2002). Niemierko tarafından oluşturulmuş olan EUD tabanlı matematiksel model ise bu konularda daha basit çözümler sunmaktadır. EUD tabanlı matematiksel modelin temelde iki eşitliğe dayanmasından dolayı daha basit olması ve hem TCP hem de NTCP hesabında kullanılabilmesi onu çok yönlü ve avantajlı bir model yapmaktadır (Gay ve Niemierko, 2007).

EUD model ilk olarak tümörler için Niemierko tarafından oluşturulmuştur (Niemierko, 1997). Daha sonra tekrar Niemierko tarafından geliştirilerek genelleştirilmiş EUD (gEUD), hem NTCP hem de TCP hesabının yapılabildiği formu kazanmıştır (Niemierko, 1999). EUD' nin orijinal tanımı LQ hücre sağ-kalım modeli kullanılarak mekanistik bir formülasyon tabanında yapılmıştır (Wu ve ark., 2002, Gay ve Niemierko, 2007). Niemierko tarafından ilk olarak ortaya atılan EUD formülizasyonu Li ve ark. (Li ve ark., 2003) ve Deasy ve ark. tarafından yapılan iki ayrı çalışmada şu formu kazanmıştır (Lee ve ark., 2012);

$$EUD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d_i^{\alpha} \quad (2.6)$$

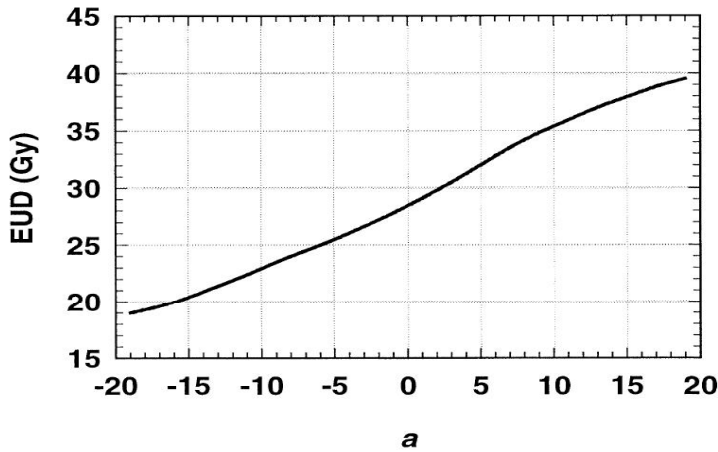
Burada α normal doku ya da tümöre özel birimsiz bir model parametresidir. “ d_i ” i vokselindeki dozu, N ilgilenilen alandaki voksel sayısını göstermektedir. Bütün yapının rölatif hacmi 1'e karşılık gelecektir yani tüm V_i hacimlerinin toplamı 1'e eşittir.

EUD formülünün daha genel formu 1999 yılında Niemierko tarafından oluşturulmuştur. Bu güç-yasası tabanlı gEUD (Genelleştirilmiş Eşdeğer Düzgün Dağılımlı Doz) eşitliği, voksellerin ilgilenilen bölgeye sadece kısmen dahil edilmelerine olanak sağlayan yumuşak bir modifikasyona uğramıştır (Wortel ve ark., 2016; Niemierko, 1999). Hesaplanan gEUD, bütün doz hacmi boyunca voksel bazlı iterasyon olmaksızın DVH verisine dayanmaktadır. Bu yöntemle birlikte ihtiyaç duyulan hesaplama zamanı da azalmaktadır (Lee ve ark., 2012). Eş. 2.6'da V_i , i vokselleri tarafından işgal edilmiş olan ilgilenilen bölgenin kesrini göstermektedir.

$$gEUD = \left(\sum_{i=1}^N V_i d_i^a \right)^{1/a} \quad (2.6)$$

Eş. 2.6’da $\alpha = \infty$ için EUD azami doza, $\alpha = -\infty$ için ise asgari doza eşittir. $\alpha = 1$ için EUD aritmetik ortalamaya ve $\alpha = 0$ için ise geometrik ortalamaya eşittir (Wu ve ark., 2002). Hesaplamalarda kullanılacak α parametresi yayınlanmış olan doz-hacim verileriyle ayarlama yapılarak ampirik olarak (örneğin Emami ve ark. tarafından yayınlanan) ya da enstitülerde bireysel çalışmalarla belirlenen benzer veriler kullanılarak belirlenebilmektedir (Emami ve ark., 1991; Wu ve ark., 2002).

Şekil 2.20’ da homojen olmayan doz dağılımında herhangi bir DVH için α parametresinin bir fonksiyonu olarak EUD grafiği görülmektedir. α ’nın büyük negatif değerleri için EUD asgari dozlara yaklaşmakta, ışınlanan tümörlerin oldukça yüksek derecede homojen olmayan doz cevabıyla uyumlu bir karakter sunmaktadır (Lee ve ark., 2012). α ’nın büyük pozitif değerleri için EUD bu sefer azami doza doğru yönelmektedir ve düzgün olamayarak ışınlanan, spinal kord gibi seri yapıya sahip normal dokular için bir karakteristik özellik sergilemektedir (Wu ve ark., 2002). Özet olarak EUD modeli α parametresi vasıtası ile ilgilenilen hacmin doz-cevap davranışını taklit edebilmektedir (Gay ve Niemierko, 2007).



(Wu ve ark., 2002)

Şekil 2.20. “a” parametresine göre EUD değişim grafiği

EUD-tabanlı NTCP hesabı için Niemierko' nun önerdiği, lojistik fonksiyon kullanılarak doz-cevap karakterizasyonunun parametreleştirilmesini esas alan eşitlik şöyledir (Gay ve Niemierko, 2007; Lee ve ark., 2012);

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (2.7)$$

Bu eşitlikte TD_{50} ilgilenilen organın tamamı homojen şekilde ışımlandığında belirli zaman aralığında %50 komplikasyon olasılığı için tolerans dozu göstermektedir. γ_{50} ilgilenilen normal dokuya ya da tümöre özgü olan birimsiz bir model parametresidir ve doz-cevap eğrisinin eğimini tanımlamaktadır (Gay ve Niemierko, 2007).

Benzer şekilde TCP hesabı için de EUD modeli aşağıdaki eşitlikteki gibi önerilmektedir (Gay ve Niemierko, 2007) ;

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (2.8)$$

Eş. 2.8' de TCD_{50} , tümör homojen olarak ışımlandığında tümörün %50'sini kontrol altına almak için tümörün alması gereken dozdur. Her iki denklemde de kullanılan γ_{50} parametreleri geç etkiler için 4 ve tümör için 2 kullanılabilir (Gay ve Niemierko, 2007). Parametre değerleri, uygun klinik verileriyle daha iyi hale getirilmek adına ayarlanabilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar

3.1.1. Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

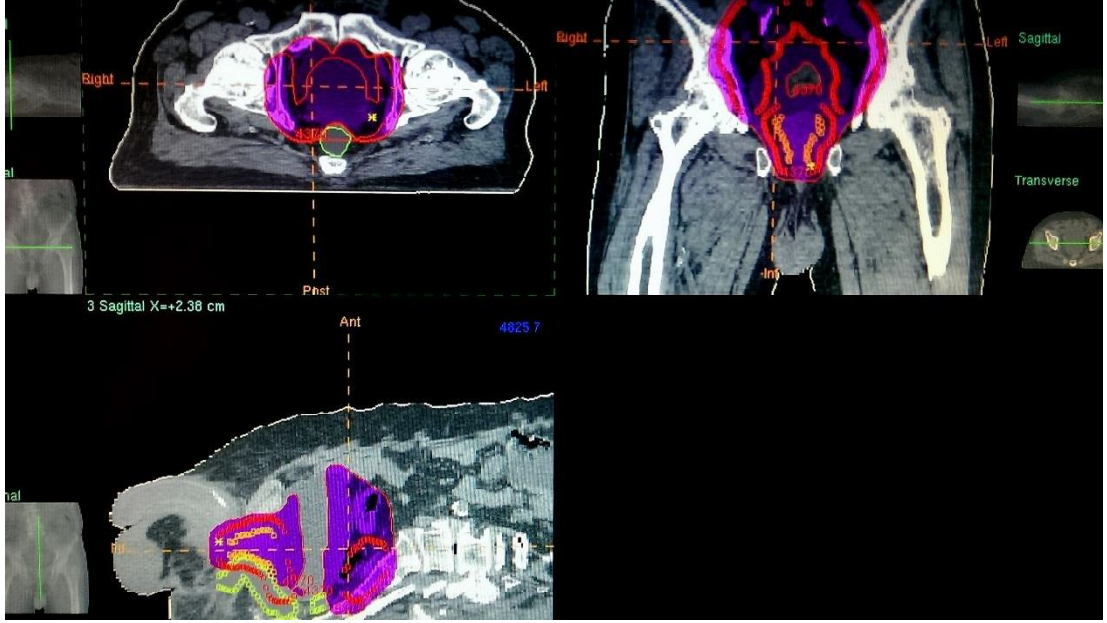
General Electric Light Speed RT model bilgisayarlı tomografi cihazı bu çalışma öncesinde tedavisi tamamlanmış olan hastaların kesitsel radyolojik görüntülerinin elde edilmesi için kullanılmıştır. Kesitsel tomografik görüntüler almaya imkan sağlayan bu cihaz radyoterapi hastaları için özel tasarlanmış 80 cm'lik gantri açıklığına sahiptir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. General Electric Light Speed RT model bilgisayarlı tomografi cihazı

3.1.2. Tedavi Planlama Sistemi

Linux işletim sistemi ile çalışmakta olan Precise® 2.15 tedavi planlama sistemi bu çalışmada hastaların tedavi planlarının hazırlanmasında kullanılmıştır. DICOM veri alış-veriş sistemine entegre çalışarak CT cihazından alınan tomografik görüntülerin açılıp üzerinde tedavi planı hazırlanması ve tamamlanan planları tedavi ünitesi ara yüz programına aktarılması işlemleri yapılabilmektedir. Hastalarda uygulanacak foton ışın demetleri için “Full Area İntegration” algoritması, elektron ışın demetleri için ise “Hogstrom’s Pencil Beam” algoritması ve IMRT planlarında “aperture based inverse planning” algoritması program tarafından doz dağılımı hesabında kullanılmaktadır.



Şekil 3.2. . Precise tedavi planlama sistemi bilgisayar programında IMRT tedavi alanları ile birlikte görünümü

3.1.3. Lineer Hızlandırıcı Cihazı

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi AD.'da IMRT tekniği ile uygulanan prostat kanserli hastaların tedavileri Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazında gerçekleştirilmektedir (Şekil 3.3). Cihaz 6 MV ve 18 MV foton enerjilerine, 6, 9, 12, 15, 18 MeV elektron enerjilerine sahiptir. Cihaz kafasında yer alan ışın demeti şekillendirici (BMD) bölümünde yer alan çok yapraklı kolimatör (MLC) sistemi 40 çift tungsten plakadan oluşmaktadır (Şekil 3.4). Kaynak hasta yüzeyi mesafesi (SSD) 100 cm de minimum alan açıklığı $0,5 \times 0,5 \text{ cm}^2$ ve maksimum alan açıklığı $40 \times 40 \text{ cm}^2$ olabilmektedir. IMRT ve alan içinde alan tedavilerinde MLC'ler asimetrik şekiller oluşturarak dokunun farklı bölgelerinde farklı radyasyon yoğunluğunun oluşturulmasına olanak sağlamaktadırlar. MLC'lerin 100 cm SSD'deki izdüşümlerinde kalınlıkları bu cihaz için 1 cm olarak ölçülmektedir (Şekil 3.4).



(Elekta Synergy® Platform lineer hızlandırıcı broşürü)
Şekil 3.3. Elekta Synergy® Platform lineer hızlandırıcı cihazı



(Elekta Synergy® Platform lineer hızlandırıcı broşürü)
Şekil 3.4. Elekta Synergy® Platform lineer hızlandırıcı cihazı MLC mekanizması

3.2. Tedavi Planlarının Oluşturulması

İlk olarak hastaların CT görüntüleri üzerinde radyasyon onkoloğu tarafından hedef hacimler (PTV, CTV, GTV...) ve gerekli kritik organ konturları, konturlama bilgisayarında oluşturulmuştur. Konturlanmış CT görüntüleri TPS'e aktarılarak medikal fizik uzmanı tarafından hastaların IMRT planları oluşturulmuştur.

Bu tez projesinde yüksek risk prostat kanseri tanısıyla Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2010-2015 yılları arasında tedavi görmüş 11 hastanın mevcut bilgisayarlı tomografi (CT) görüntüleri kullanılarak 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları Precise® tedavi planlama sisteminde oluşturulmuştur. Dokuz alanlı planlarda her biri 6 MV foton enerjisine sahip 9 eş açılı ışın huzmesi (0, 40, 80, 120, 160, 200, 240, 280, 320 derece gantri açılarında) ve yedi alanlı planlarda 7 eş açılı (0, 50, 100, 150, 200, 250, 300 derece gantri açılarında) koplanar tedavi alanları oluşturulmuştur. Her bir tedavi planı, lenf nodüllerinin dahil olduğu PTV46, seminal veziküllerin dahil edildiği PTV56 ve sadece prostatın dahil olduğu PTV74 hedefleri tanımlanmış şekilde üç aşamalı olarak hazırlanmaktadır. Birinci aşamada 46 Gy, ikinci aşamada 56 Gy ve üçüncü aşamada 74 Gy toplam tedavi dozu günlük 2 Gy fraksiyone doz öngörülerek tedavi planında doz dağılımı sağlanmaktadır.

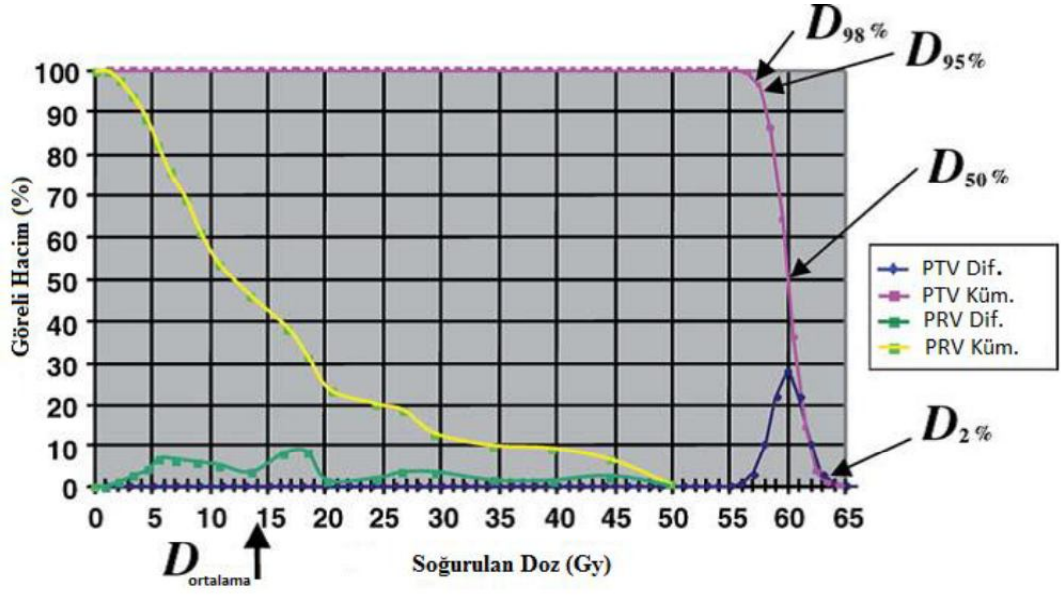
3.3. NTCP, TCP, HI, CI Hesaplama Yöntemleri ve Araçları

NTCP ve TCP hesapları Niemierko'nun geliştirmiş olduğu EUD tabanlı hesaplama modeline göre yapılmıştır (Niemierko, 1997; Niemierko, 1999). Bu modelle ilgili ayrıntılı bilgi bölüm 1.4.2.'de yer almaktadır. Hesaplamalar, Mat Lab bilgisayar programında Niemierko'nun yayınlamış olduğu kodlar yazılarak elde edilmiştir (Hiram ve Niemierko, 2007). Normal doku biyolojik parametreleri, Emami'nin çalışmasında yer alan verilerden yararlanılarak kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalarda kullanılan TCP ve NTCP hesaplama parametreleri ilgili makale referanslarıyla birlikte Tablo 3.1' de yer almaktadır. “*” ibaresi ile belirtilmiş olanlar bu çalışmada kullanılan parametrelerdir.

Homojenite İndeks (HI) ve Konformite İndeks (CI) soğurulan dozun dağılımının kalitesini belirlemede birbirinden bağımsız parametrelerdir. Bu çalışmada sonuçlarda yer alan HI değerleri ICRU 83 raporu kriterlerindeki formül esas alınarak elde edilmiştir (Şekil 3.5), (ICRU-83, 2010; Chung ve ark., 2013).

$$HI = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}} \quad (3.1)$$

Burada % D₂ hacmin %2'sinin aldığı dozu (maksimum doz bölgesinde) , % D₉₈ hacmin %98'inin aldığı dozu (minimum doz bölgesi) ve % D₅₀ ise hacmin %50'sinin aldığı dozu işaret etmektedir (Şekil 3.5). Homojenite indeksinin sıfır olması soğurulan doz dağılımının neredeyse homojen olduğunu göstermektedir



(ICRU-83, 2010)

Şekil 3.5. DVH örnek görüntüsü.

Konformite indeks hesaplamaları ise bu çalışmada RTOG 90-05 raporundaki formülizasyon kullanılarak yapılmıştır (Shaw ve ark., 1996).

$$CI = \frac{V_{RI}}{TV} \quad (3.2)$$

Burada V_{RI} referans izodozun hacmini, TV ise hedefin hacmini göstermektedir

Tablo 3.1. Literatürde yer alan EUD, TCP ve NTCP parametreleri

İlgili Doku	a	γ_{50}	TD_{50}	TCD_{50}	Referanslar
Prostat	–	*0.74	–	*38.39	Okunieff ve ark., 1995
Prostat	–	0.60	–	41.78	Okunieff ve ark., 1995
Prostat	–	1.16	–	45.18	Okunieff ve ark., 1995
Prostat	*-10	0.95	–	46.29	Okunieff ve ark., 1995; Gutiérrez ve ark., 2016
Prostat	(-25.6)-(-22.4)	–	–	–	Sovik ve ark., 2007
Prostat		2.9	–	70.5	Levegrün ve ark., 2002
Prostat	-24	2.9	–	70.5	Chang ve ark., 2016,
Rektum	*8	*4	*80	–	Gutiérrez ve ark., 2016
Mesane	*2	*4	*80	–	Gutiérrez ve ark., 2016
Femur başı	*4	*4	*65	–	Gutiérrez ve ark., 2016
Prostat	*-10	1	–	28.34	Lee S. ve ark., 2015

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Wilcoxon Signed Ranks Testi uygulanmıştır. Testin uygulanmasında SPSS 16.0 programı kullanılmıştır. Testler için hipotez geçerlilik şartı $p < 0,05$ uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Dozimetrik Bulgular

Tedavi planlama sisteminde hastaların 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarının hazırlanması sonrasında radyasyon onkoloğu ve medikal fizik uzmanının birlikte değerlendirerek en uygun planlara karar vermesi sonucunda nihayi tedavi planları elde edilmiştir. Tedavi planlama sisteminin sunmuş olduğu doza karşılık gelen hacim bilgileri ile hastanın tedavi planı hakkında dozimetrik değerlendirme yapılmasına olanak sağlanmaktadır. Bu çalışma için hedef yapılardan CTV prostat (CTV pros.) ve PTV74' ün elde edilen D_{ort} (ortalama doz), D_{min} (minimum doz) D_{mak} (maksimum doz) V_{95} (Öngörü dozunun %95'ini kapsayan hacmin ilgili organın toplam hacmi üzerinden yüzdesi) Tablo 4.1'de yer almaktadır. Bu veriler 11 hastanın ortalama verileri olup standart sapma değerleri ve istatistiksel sonuç "p" değerleri de belirtilmektedir. Ayrıca kritik organlar (OARs) için ilgili parametrelere ait veriler Tablo 4.2' de sunulmaktadır. Parametrelere açıklık getirmek açısından rektum için V_{50} değeri rektumun toplam hacminin 50 Gy'lik dozu kapsayan kısmının yüzdesel ifadesidir. V_{Dmak} değeri ise mesanenin barındırdığı maksimum değerdeki dozun kendi sınırları içindeki yüzdesel hacmini göstermektedir. Diğer parametreler de farklı doz değerleri için aynı anlamları taşımaktadır. OARs için standart sapmaları ile birlikte sunulan değerler de 11 hastanın ortalama verileri olup istatistiksel "p" değerleri mevcuttur.

Tablo 4.1. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için dozimetrik parametrelerin ortalamaları, standart sapma değerleri ve p değerleri

Parametreler	7 Alan IMRT		9 Alan IMRT		p değerleri	
	CTV Pros.	PTV74	CTV Pros.	PTV74	CTV Pros.	PTV74
D_{ort}	7532±40	7499±31	7518±68	7508±63	0,79	1
D_{min}	7148±158	6287±423	7227±159	6514±441	0,008	0,041
D_{mak}	7745±38	7784±47	7748±84	7804±93	0,657	0,477
V_{95}	99,96±0,08	97,4±1,18	99,96±0,08	98,59±1,4	1	0,007

Tablo 4.2. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında OARs yapıları için dozimetrik parametrelerin ortalamaları, standart sapma değerleri ve p değerleri

OAR	Parametreler	7 Alan IMRT	9 Alan IMRT	p değerleri
Rektum	V ₅₀	48,1±3,5	45,3±6,5	0,12
	V ₆₅	11,3±1,7	13,5±2,9	0,021
	V ₇₀	3,7±1,5	6,5±2,4	0,003
Mesane	V _{Dmak}	0,06±0,05	0,44±1,3	0,4
	V ₆₅	21,4±10,3	23,4±11,5	0,056
	V ₇₀	15,7±7,5	17±8,5	0,075
Sağ Femur	V ₅₀	5,1±5,3	4,7±3,9	0,755
Sol Femur	V ₅₀	5,9±4,4	5,2±3,2	0,333

Nihayi tedavi planlarından elde edilen radyasyon dozuna karşılık gelen hacim verileri HI ve CI hesaplamasında kullanılmıştır. HI ve CI hesaplamalar Excel programı kullanılarak yapılmıştır. CI hesaplamasında V_{RI} verileri, öngörü dozunun %95' ine sahip olan body konturu (vücut konturu) içindeki hacimden elde edilmiştir. HI hesabında hedef hacmin %98' ine ve %2'sine karşılık gelen doz değerleri DVH verilerinden elde edilmiştir. Ayrıca 7 alan ve 9 alan HI ve CI değerleri arasındaki % farklar da tablolarda ifade edilmiştir. PTV46, PTV56 ve PTV74 için hesaplanan HI ve CI verileri tablolar halinde aşağıda yer almaktadır (Tablo 4.3, Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Tablo 4.3. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında PTV46 hedef yapısı için HI ve CI parametreleri

Hasta No	PTV46 7 Alan		PTV46 9 Alan	
	HI	CI	HI	CI
1	0,11	1,94	0,10	2,05
2	0,10	1,80	0,11	1,76
3	0,11	2,06	0,11	2,03
4	0,08	1,91	0,08	1,94
5	0,07	1,82	0,09	2,12
6	0,08	1,86	0,08	1,74
7	0,09	1,69	0,06	2,64
8	0,10	2,01	0,09	1,97
9	0,10	2,00	0,13	1,79
10	0,09	1,95	0,07	1,81
11	0,13	1,88	0,08	1,91

Tablo 4.4. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında PTV56 hedef yapısı için HI ve CI parametreleri

Hasta No	PTV56 7 Alan		PTV56 9 Alan	
	HI	CI	HI	CI
1	0,15	2,02	0,14	2,31
2	0,13	1,77	0,13	1,74
3	0,11	2,21	0,07	2,42
4	0,10	2,24	0,06	2,33
5	0,11	2,45	0,07	2,81
6	0,08	2,29	0,08	2,50
7	0,10	2,47	0,10	3,07
8	0,09	2,63	0,09	2,36
9	0,12	2,44	0,14	2,49
10	0,11	2,98	0,05	2,74
11	0,14	1,76	0,07	1,92

Tablo 4.5. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında PTV 74 hedef yapısı için HI ve CI parametreleri

Hasta No	PTV74 7 Alan		PTV74 9 Alan	
	HI	CI	HI	CI
1	0,12	1,99	0,10	2,14
2	0,23	1,51	0,14	1,48
3	0,08	1,88	0,05	2,10
4	0,09	1,90	0,05	2,00
5	0,09	1,88	0,06	1,99
6	0,08	1,71	0,07	1,88
7	0,11	1,96	0,10	2,19
8	0,07	2,05	0,07	1,94
9	0,09	1,99	0,08	2,10
10	0,08	2,06	0,05	2,10
11	0,09	1,79	0,04	1,78

4.2. Radyobiolojik Bulgular

Bölüm 3 Gereç ve Yöntemlerde belirtilmiş olduğu gibi NTCP ve TCP hesaplamaları Niemierko' nun geliştirmiş olduğu EUD tabanlı formalizm ile gerçekleştirilmiştir (Hiram ve Niemierko, 2007). Planlama sisteminden elde edilen doza karşılık hacim verileri iki sütun şeklinde her bir hedef yapı ve kritik organ farklı kaydedilerek excel programına aktarılmıştır. Niemierko' nun çalışmasında sunmuş olduğu MatLab yazılımı kullanılarak hazırlanan excel dosyaları oluşturulan MatLab programında okutulmuştur. Her bir hastaya ait olan 7 alan ve 9 alan tedavi planlarındaki kritik

organlar ve hedef yapılar ilgili parametreler kullanılarak tek tek hesaplanmıştır. 7 alan ve 9 alan planların EUD, NTCP ve TCP verileri aşağıdaki tablolarda sunulmaktadır (Tablo 4.6, Tablo 4.7, Tablo 4.8, Tablo 4.9).

Tablo 4.6. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında OARs için EUD parametresi bulguları

Hastalar	7 Alan EUD (cGy)				9 Alan EUD (cGy)			
	rektum	mesane	sağ femur	sol femur	rektum	mesane	sağ femur	sol femur
1	54,10	49,49	28,31	28,71	55,29	50,67	28,97	29,90
2	52,67	50,09	35,88	37,09	53,03	49,29	32,49	34,70
3	53,41	46,49	23,53	25,38	53,09	49,45	23,95	25,26
4	54,92	52,95	29,78	28,37	59,30	53,95	28,19	26,64
5	53,66	62,66	29,38	30,28	55,27	64,51	24,46	24,01
6	55,46	52,07	27,41	30,75	55,50	50,19	27,66	28,45
7	52,94	49,85	28,22	29,77	55,83	52,90	27,84	29,06
8	54,13	47,90	25,33	29,29	55,67	47,42	25,49	28,78
9	54,06	45,71	22,62	24,65	54,89	46,57	22,14	23,10
10	53,59	54,84	26,38	27,62	57,39	55,22	28,31	25,80
11	54,55	53,90	37,07	35,12	55,20	54,90	34,74	30,88

Tablo 4.7. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında OARs için NTCP parametresi bulguları

Hastalar	7 Alan NTCP (%)				9 Alan NTCP (%)			
	rektum	mesane	sağ femur	sol femur	rektum	mesane	sağ femur	sol femur
1	0,19	0,05	0,00016	0,00021	0,27	0,07	0,00024	0,00040
2	0,12	0,06	0,00740	0,01260	0,14	0,04	0,00150	0,00430
3	0,16	0,02	0,00001	0,00003	0,14	0,05	0,00001	0,00003
4	0,24	0,14	0,00038	0,00017	0,82	0,18	0,00015	0,00006
5	0,17	1,97	0,00030	0,00049	0,27	3,10	0,00002	0,00001
6	0,28	0,10	0,00010	0,00063	0,29	0,06	0,00011	0,00018
7	0,13	0,05	0,00016	0,00037	0,32	0,13	0,00013	0,00025
8	0,19	0,03	0,00003	0,00030	0,30	0,02	0,00003	0,00022
9	0,19	0,01	0,00001	0,00002	0,24	0,02	0,00000	0,00001
10	0,16	0,24	0,00005	0,00011	0,49	0,27	0,00016	0,00004
11	0,22	0,18	0,01250	0,00528	0,26	0,24	0,00440	0,00070

Tablo 4.8. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için EUD parametresi bulguları

Hastalar	7 Alan EUD (Gy)		9 Alan EUD (Gy)	
	CTV Pros.	PTV74	CTV Pros.	PTV74
1	75,67	74,39	76,37	75,58
2	75,54	72,89	75,47	73,21
3	76,32	75,86	74,95	74,98
4	76,41	75,19	76,58	76,62
5	75,88	74,57	74,32	74,17
6	75,92	75,33	76,18	75,21
7	74,18	73,04	74,74	74,46
8	75,94	74,62	77,47	76,60
9	75,56	74,64	74,47	74,69
10	76,27	75,51	74,94	75,31
11	75,62	74,90	75,86	75,40

Tablo 4.9. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için TCP parametresi bulguları

Hastalar	7 Alan TCP (%)		9 Alan TCP (%)	
	CTV Pros.	PTV74	CTV Pros.	PTV74
1	88,17	87,63	88,45	88,13
2	88,12	86,96	88,09	87,11
3	88,43	88,25	87,87	87,88
4	88,47	87,97	88,54	88,55
5	88,26	87,71	87,60	87,54
6	88,27	88,03	88,37	87,98
7	87,54	87,04	87,78	87,66
8	88,28	87,73	88,88	88,54
9	88,12	87,74	87,67	87,76
10	88,41	88,11	87,87	88,02
11	88,15	87,85	88,25	88,06

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında aynı öngörü dozuna sahip olarak ve aynı tedavi kriterleri uygulanarak prostat radyoterapisi almış 11 hastanın 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarının hem dozimetrik hem de radyobiyojik olarak karşılaştırılması ve sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İlk olarak dozimetrik değerlendirmeden başlayarak hem OARs hem de hedef yapılar için elde edilen dozimetrik sonuçlara bakılabilir. CTV pros. için hem 7 alanlı hem de 9 alanlı IMRT planlarının sonuçlarına bakıldığında D_{ort} ve D_{mak} değerlerinin hemen hemen aynı olduğu görülmektedir (Tablo 4.1). CTV pros. için V_{95} değerinin 7 ve 9 alanlı planlar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, D_{min} değeri için ise istatistiksel farkın 9 alanlı planlar yönünde anlamlı olduğu söylenebilir. PTV74 verileri karşılaştırıldığında planların D_{min} değerleri arasındaki farkın ve V_{95} değerleri arasındaki farkın istatistiksel anlamının olup 9 alanlı planların üstün olduğu sonucuna varılmaktadır (Tablo 4.1). Genel olarak bakıldığında hedef hacimlerde D_{mak} değerinin öngörü dozunun %5 fazlasını aşmaması ve V_{95} değerinin hedef hacimlerin %95'inin üstünde yer alması hedeflenen dozimetrik kriterlerin hem 7 alanlı hem de 9 alanlı planlarda sağlandığı yorumunu getirmektedir. 7 alanlı ve 9 alanlı planların hedef yapılar üzerinden birbirlerine belirgin üstünlük kuramadığını belirtmek gerekir.

OARs dozimetrik verileri incelendiğinde rektum V_{50} değerinin her iki plan yapısında da hedeflenen kriterleri sağladığı, 9 alanlı planlar ve 7 alanlı planlar arasındaki farkın istatistiksel anlamının olmadığı görülmektedir (Tablo 4.2). Rektum V_{65} ve V_{70} değerlerindeki farkın ise istatistiksel anlamı olup 7 alanlı planların üstünlüğü göze çarpmaktadır. Mesane V_{65} ve V_{70} değerlerinde her iki plan yapısında da istenilen doz sınırlamalarının sağlandığı görülmektedir. Mesane V_{65} ve V_{70} değerlerinin planlar arasındaki farkının istatistiksel anlamlılığı bulunmamaktadır. Femur başları için gerekli doz sınırlamasının V_{50} değerlerinde sağlanmış olduğu ve her iki plan yapısı arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığının bulunmadığı görülmektedir (Tablo 4.2).

Bu çalışmada HI hesaplamaları ICRU-83, CI hesaplamaları ise RTOG 90-05 raporundaki formülizasyon kullanılarak yapılmıştır (Shaw ve ark., 1996; ICRU-83, 2010). Bu formülizasyona göre CI değeri 1'e eşit ise ideal konformallik sağlanmıştır, 1'den büyük ise ışınlanan hacim hedef hacimden büyüktür ve sağlıklı dokuları da

içermektedir, 1 den küçük ise hedef istediğimiz dozu alamamıştır. 1 değeri hemen hemen sağlanabildiği için RTOG rehberleri bazı değer aralıkları için konformallik dereceleri tanımlamıştır. Buna göre CI değeri 1 ve 2 arasında ise tedavi planı uygundur, 2 ve 2.5 arasında ya da 0,9 ve 1 arasında ise tedavi planında küçük ihlal söz konusudur, 0,9'dan daha küçük ya da 2,5'dan daha büyük ise tedavi planında büyük bir ihlal söz konusudur (Feuvret ve ark., 2005; Shaw ve ark., 1996). Bu çalışmadaki tedavi planlarının CI değerlerine baktığımızda çoğunluğunun 1-2 aralığında olduğu, bazılarının 2-2,5 aralığına sahip olduğu sadece PTV56 planlarında hem 7 alan hem de 9 alan planları için nadiren 2.5 üstü değerler olduğu göze çarpmaktadır (Tablo 4.4).

Bu çalışmanın temel amacı olan 7 alan ve 9 alan planlarının karşılaştırılmasında ise CI değerleri bakımından önemli bir farkın olmadığı görülmektedir. Toplam tedavi dozuna sahip olan PTV74 planlarına baktığımızda 7 alanlı planların 2 ve altında CI değerlerine sahip olduğunu, 9 alanlı planlarda ise 5 hastanın planının 2 değerini aştığını görüyoruz (Tablo 4.5). İstatistiksel anlamlılık bakımından sadece PTV74 CI değerlerinin planlar arasındaki farkının anlamlı olduğu ve 7 alanlı planların daha üstün olduğu sonucuna varılmaktadır.

Prostat kanserinde IMRT planlarını uygulanan tedavi alanı sayısı bazında karşılaştıran çalışmalara literatürde yaygın olarak rastlanmamıştır. Pirzkall ve ark.'nın yaptığı çalışmada lokalize 75,6 Gy tedavi dozunun uygulandığı 10 hasta için hazırlanan IMRT planlarının hem enerjiye hem de açığa bağımlılıkları incelenmiştir (Pirzkall ve ark., 2002). Çalışmada 6, 10 ve 18 MV foton enerjileri ve 4, 6, 9 ve 11 alan sayıları kullanılmıştır. Çalışmada 6 MV enerji için CI baz alınarak sadece 9 ve 11 alanlı planların kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir (Pirzkall ve ark., 2002). 6 MV enerjili, 6 ve daha az alan sayılı planlarda ise konformalliğin uygun gözükmesine rağmen cilde yakın bölgelerde doz artışının olabileceği vurgulanmıştır. Bu tez çalışmasında ise 7 alanlı planların 9 alanlı planlara göre konformalliğinin nispeten daha iyi olduğunu ve cilde yakın noktalarda doz fazlalığının olmadığı söylenebilir. Palma ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 74 Gy toplam tedavi dozu uygulanan 10 hasta için 3DCRT, 5 alanlı IMRT ve VMAT planları karşılaştırılmıştır. IMRT planları için CI ortalama 1.12 değeri elde edilmiştir (Palma ve ark., 2008). Wolff ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada 9 hasta için 76 Gy tedavi dozunun uygulandığı 9 alanlı IMRT planları için elde edilen CI değeri 1.23'tür (Wolff ve ark., 2009). Ayrıca Duman ve ark.'nın 10

endometrium ve serviks kanseri hastasına yer verdikleri çalışmalarında toplam 50.4 Gy tedavi dozu üzerinden yapılan 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda ortalama CI değerleri açısından 7 alanlı ve 9 alanlı planlar arasında farka rastlanmamıştır (Duman ve ark., 2017). Bu tez çalışmasında PTV46 ve PTV74 planları için CI değerleri 2 nin altında yer aldığı, PTV56 planları için ise ortalama CI değerinin 2.5'in altında yer aldığı görülmekte ve kabul edilebilir konformallikte olduğu sonucuna varılmaktadır (Tablo 5.1). 7 alanlı IMRT planlarının 9 alanlı planlara nazaran daha konformal değerlerde olduğu söylenebilir (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında PTV46, PTV56 ve PTV74 hedef yapıları için HI ve CI parametresi bulgularının ortalama değerleri ve p değerleri.

Hedef Yapılar	Ortalama CI		Ortalama HI		p Değerleri	
	7 Alan	9 Alan	7Alan	9 Alan	CI	HI
PTV46	1,90±0,10	1,98±0,24	0,10±0,01	0,09±0,02	0,790	0,594
PTV56	2,29±0,34	2,43±0,36	0,11±0,02	0,09±0,03	0,131	0,016
PTV74	1,88±0,15	1,97±0,19	0,10±0,04	0,07±0,03	0,033	0,004

HI değerlendirmesinde, HI sifira ne kadar yakınsa hedef hacimdeki doz dağılımı o kadar homojendir kriteri geçerlidir. Bu çalışmada yapılan tedavi planlarının tamamına bakıldığında HI değerlerinin 0,04 – 0,15 aralığında değiştiği görülmektedir. Sadece 0,23 değeri (2 nolu hasta 7 alanlı plan PTV74) göze çarpsa bile bu bize o planın homojen olmadığını göstermemektedir (Tablo 4.5). Hem 7 alanlı hem de 9 alanlı IMRT planlarının PTV46, PTV56 ve PTV74 hedef yapılarında uygun homojen doz dağılımının gerçekleştirildiği söylenebilir. 7 alanlı planlara göre 9 alanlı planların homojenitesi incelendiğinde üç tedavi fazyıyla birlikte toplamda 33 planın %85'inde 9 alanlı planların homojenitesinin daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 4.4, Tablo 4.5). Sadece PTV74 ve PTV56 için HI değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ve 9 alanlı planların 7 alanlı planlardan daha düşük değerlere sahip olduğu söylenebilir (Tablo 5.1).

Elith ve ark.'nın çalışmasında 74 Gy tedavi dozu öngörülen 10 hasta için dinamik IMRT tekniği ile hazırlanan planlarda HI değeri ortalama 0,0385 (0,036-0,042) olduğu belirtilmiştir (Elith ve ark., 2013). Pasler ve ark.'nın çalışmasında toplam 74 Gy tedavi

dozu uygulanan 10 hastanın 5 alan ve 6 MV enerji kullanılarak oluşturulan IMRT planlarında ortalama 0,10 HI değerine ulaşılmıştır (Pasler ve ark., 2011). Bu tez çalışmasında PTV46 ve PTV74 planları için elde ettiğimiz ortalama HI değerleri yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (Tablo 5.1). 7 alanlı planlara göre 9 alanlı planların ortalama homojenitesini incelediğimizde ise aralarındaki fark çok fazla kayda değer olamamakla birlikte 9 alanlı planların nispeten daha iyi HI değerlerine sahip olduğu söylenebilir (Tablo 5.1).

Tez çalışmasının ikinci aşaması olan radyobiyojik açıdan 7 alan ve 9 alan IMRT planlarının karşılaştırılması için hesaplanan NTCP ve TCP verileri Tablo 4.7’ de ve Tablo 4.9’ da görülmektedir. Bölüm 1.4.2.’de EUD, NTCP ve TCP hesabı hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. EUD’ nin altında yatan basit düşünce; verilen bir homojen olmayan doz dağılımı için aynı biyolojik etkiyi sağlayacak düzgün doz dağılımını belirlemektir (Lee ve ark., 2012). Normal dokular için EUD, incelenen homojen olmayan doz dağılımı ile aynı hasar olasılığına neden olan düzgün doz dağılımını sunmaktadır (Gay ve Niemierko, 2007). Hedef yapılar için ise radyoterapi planında yer alan homojen olmayan doz dağılımları ile aynı lokal kontrol olasılığı oluşturacak düzgün doz dağılımını temsil etmektedir (Gay ve Niemierko, 2007). EUD tabanlı amaç fonksiyonları oluşturularak tedavi planı optimizasyonu yapılabilmektedir ve bununla ilgili çalışmalar literatürde yer almaktadır (Wu ve ark., 2002; Lee ve ark., 2012). EUD kavramının önemli bir faydası da farklı tedavi yöntemleri arasında basit bir metot kullanılarak kıyaslama imkanı sunmasıdır (Fleming ve ark., 2011). Bu bağlamda bu tez çalışmasında da 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarının EUD değerleri karşılaştırılmıştır. 7 alanlı ve 9 alanlı planların NTCP ve TCP verilerini kendi içinde değerlendirip en iyi NTCP ve TCP verisine sahip plan optimum plan olarak belirlenebilir. Bu optimum planın sahip olduğu EUD değerine 7 alanlı ve 9 alanlı planların ne kadar yaklaşabildiği değerlendirilebilir (Fleming ve ark., 2011). Bu çalışmada hem 7 alanlı hem de 9 alanlı planlarda kritik organlar için NTCP verileri, hedef yapılar için TCP verileri incelenerek en uygun planın 3 numaralı hasta planı olduğu sonucuna varılmıştır. Buna göre 3 numaralı hastanın EUD değerlerine göre hesaplanan standart sapma değerleri OARs için Tablo 5.2’ de ve hedef yapılar için Tablo 5.3’ te yer almaktadır. Buna göre özellikle rektum EUD değerinin 3 numaralı hastanın EUD değerine göre 7 alanlı planlarda $\pm 0,8$ sapma gösterirken 9 alanlı planlarda $\pm 1,81$ gibi 7 alanlı planlara göre yüksek bir sapma göstermektedir (Tablo

5.2). Bu da rektum için 7 alanlı planlarda belirlenen ideale yakın planlar elde edildiğini göstermektedir. Ayrıca EUD için istatistiksel sonuçlara bakılarak rektum, mesane ve sol femur başı için 7 alanlı ve 9 alanlı planlar arasındaki farklılığın anlamlı olduğu söylenebilir (Tablo 5.2). Aynı şekilde 3 nolu hastanın CTV pros. ve PTV74 EUD değerleri üzerinden hesaplanan standart sapma değerlerinden sadece CTV pros. için 7 alanlı planların daha düşük orana sahip olduğu söylenebilir. PTV74 için her iki plan yapısında da yaklaşık ± 1 değerinde standart sapma elde edilmesi hedef yapılarda bir standardın yakalandığını göstermektedir (Tablo 5.3). Ayrıca CTV pros. ve PTV74 için 7 alanlı ve 9 alanlı planların EUD verileri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 5.3). Fleming ve ark. yapmış olduğu çalışmada prostat radyoterapisi sonrası oluşan toksisite için rektum ve mesane EUD değerlerinde bir eşik değeri ortaya koymuşlardır ve bu eşik değerinin klinik protokolde fiziksel doz sınırlamalarının yanında kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Fleming ve ark., 2011).

Tablo 5.2. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında OARs yapıları için EUD parametresi bulgularının ortalamaları, standart sapma değerleri ve p değerleri

Organlar	EUD Ortalama \pm STD Sapma		p Değerleri
	7 Alan IMRT	9 Alan IMRT	
rektum	53,95 \pm 0,80	55,50 \pm 1,81	0,006
mesane	51,45 \pm 4,74	52,28 \pm 4,82	0,091
sağ femur	28,54 \pm 4,56	27,66 \pm 3,66	0,286
sol femur	29,73 \pm 3,74	27,87 \pm 3,29	0,01

Tablo 5.3. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için EUD parametresi ortalamaları, standart sapma değerleri ve p değerleri.

Hedef Yapılar	EUD Ortalama \pm STD Sapma		p Değerleri
	7 Alan IMRT	9 Alan IMRT	
CTV Pros.	75,75 \pm 0,60	75,58 \pm 0,97	0,79
PTV74	74,63 \pm 0,96	75,11 \pm 0,95	0,155

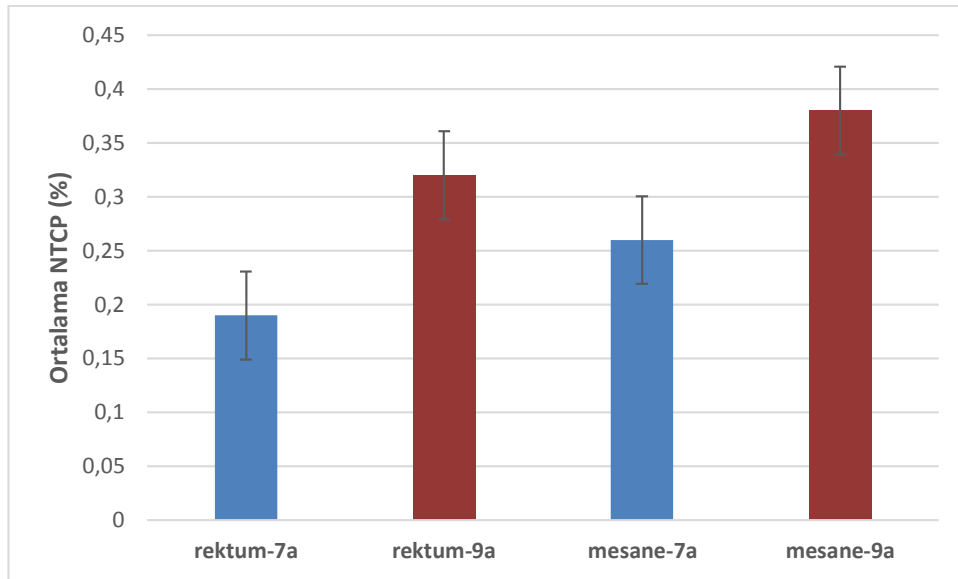
Bu tez çalışmasında da olduğu gibi her tedavi planı için hesaplanan EUD ile NTCP ve TCP hesabı yapılabilmektedir (Wu ve ark., 2002). Eş. 2.6 kullanılarak 11 hastanın 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları için hesaplanan EUD değerleri Tablo 4.6' da ve Tablo 4.8'de yer almaktadır. EUD değerleri ve gerekli hesaplama parametreleri kullanılarak Eş. 2.7 ve Eş. 2.8 sırasıyla ilgili organların NTCP ve hedef yapıların TCP hesapları gerçekleştirilmiştir. Bulunan NTCP ve TCP değerleri sırasıyla Tablo 4.7' de ve Tablo 4.9' da yer almaktadır.

İlk olarak NTCP değerleri incelenecek olursa 7 alan ve 9 alan arasındaki farklılığın rektum ve mesane NTCP değerlerinde olduğu göze çarpmaktadır. Rektum kritik organı için belirtilen komplikasyonun gerçekleşme olasılığı 7 alanlı planlarda 11 hastanın 10'unda daha düşük olup 10^{-2} mertebesinde yer almaktadır (Tablo 4.7). Şekil 5.1' den de anlaşıldığı gibi 7 alanlı planlarda ortalama rektum NTCP değerleri daha iyi sonuçlara sahip olup 9 alanlı planlarla olan farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$), (Tablo 5.5). Mesane için de 11 hastanın 8' inde 7 alanlı planların NTCP değerlerinin daha düşük olup yine 10^{-2} mertebesinde olduğunu söyleyebiliriz. 7 alanlı planlarda mesanede yan etki gelişme olasılığı (NTCP) için 11 hastanın ortalamasına bakıldığında 9 alanlı planların sonucuna göre daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$), (Tablo 5.5). Sağ ve sol femur başları NTCP değerleri incelendiğinde komplikasyon olasılığının hem 7 alanlı hem de 9 alanlı IMRT planları için komplikasyon gelişme olasılığının 10^{-3} - 10^{-5} mertebelerinde olduğu görülmektedir (Tablo 4.7). Femur başları için hem 7 alanlı hem de 9 alanlı IMRT planlarının NTCP değerlerini kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece sol femur başı istatistiksel olarak anlamlı farka sahip olup 9 alanlı planların NTCP değerlerinin çok az farkla 7 alanlı planlardan düşük olduğu söylenebilir (Tablo 5.5). Ayrıca grafik analizinde de her iki femur başının 9 alanlı planlarda daha düşük NTCP değerine sahip olduğu görülmektedir (Şekil 5.2).

Tablo 5.4. Hastaların OARs yapıları için hacim değerleri.

Hastalar	Hacim Değerleri (cc)			
	REKTUM	MESANE	R FEMUR	L FEMUR
1	44,596	386,547	184,542	175,522
2	106,907	522,897	185,943	173,685
3	170,84	561,538	157,787	158,01
4	70,869	299,043	226,675	213,953
5	48,957	110,503	133,247	113,871
6	40,331	400,783	188,831	197,055
7	68,958	317,335	174,733	183,204
8	122,434	467,59	160,597	169,828
9	98,853	440,673	183,338	183,356
10	72,59	185,556	201,572	198,279
11	192,862	475,189	197,464	190,781

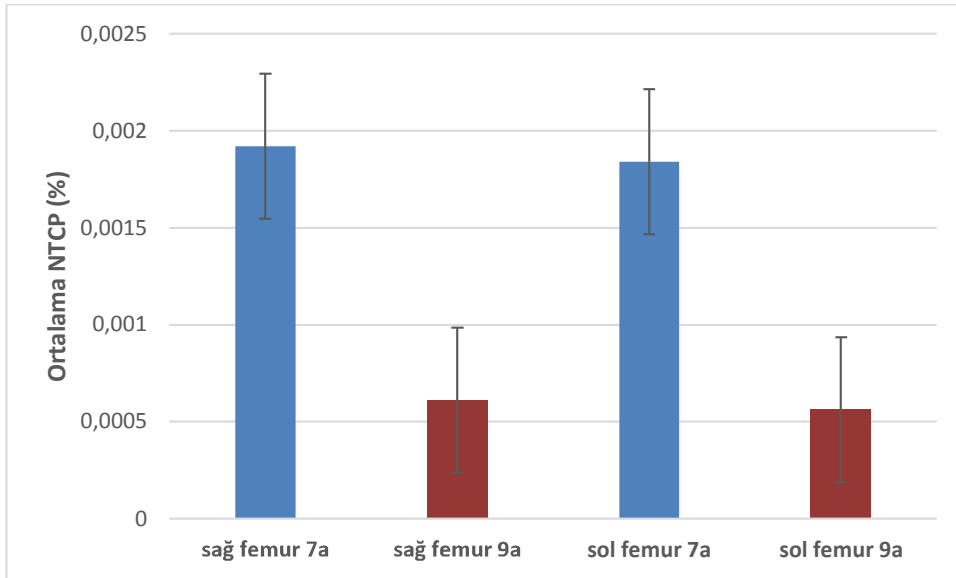
Kritik organ hacimlerinin NTCP hesabına etkisi incelenecek olursa gEUD için Eş. 2.7' ye ve NTCP için Eş. 2.8' e dikkat çekmek gerekir. EUD' nin NTCP formülündeki yeri doz ve hacim değerlerinin ters orantılı bir sonuç ortaya koymasını sağlamaktadır. Dolayısıyla Tablo 5.4' daki kritik organ hacim değerlerine baktıldığında, 7 alanlı IMRT planında rektum için en yüksek komplikasyon olasılığına sahip olan (6) numaralı hastanın rektum hacminin diğer hastalar arasında en düşük değere sahip olduğu görülmektedir. Diğer yandan ise 7 alanlı IMRT planında en düşük rektum NTCP değerine sahip (2) numaralı hastanın diğer hastalar arasında en yüksek rektum hacmine sahip olmadığı görülmektedir. Bu nedenle doz ya da hacim değerinin tek başına NTCP' de etkin olmadığı hem formülizasyondan hem de elde edilen NTCP değerlerinden anlaşılmaktadır. Beş numaralı hastanın hem 7 alanlı hem de 9 alanlı planlarındaki mesane için NTCP değerlerinin diğerlerine göre oldukça yüksek olduğu göze çarpmaktadır (Tablo 5.4). Bu hastanın mesane hacmini incelediğimizde 110,503 cc ile diğer hastalar arasında en düşük hacme sahip olduğu görülüyor. Bunun sonucu olarak da mesane hacminin düşmesinin mesanenin birim hacimde daha çok radyasyon dozu almasını sağlayarak yan etki gelişme olasılığını arttırdığı yorumu yapılabilir.



Şekil 5.1. Rektum ve Mesane yapılarının ortalama NTCP değerlerinin hata barları ile birlikte 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları için karşılaştırılması. 7a 7 alanlı IMRT planlarını, 9a 9 alanlı IMRT planlarını temsil etmektedir.

Lee ve ark. yapmış olduğu çalışmada tümör derecesi II ya da III olan 8 hasta için lenf nodu dahil olmayan ve 77 Gy öngörü dozuna sahip IMRT planları gerçekleştirilmiştir (Lee S. ve ark., 2015). IMRT planlarının alan sayısı belirtilmemiştir. Çalışmanın sonucunda gEUD tabanlı formülizasyonla kritik organlar rektum ve mesane için

NTCP değerlerini sırasıyla $0,191 \pm 0,167$ ve $0,002 \pm 0,005$ olarak hesaplamışlardır. Bu tez çalışmasında ise rektum için benzer değerlere, mesane için ise daha yüksek NTCP değerlerine sahip olduğu söylenebilir. Duman ve ark. 10 endometriyum ve serviks kanseri hastasına yer verdikleri çalışmalarında Lyman-Kutcher ve Burman modelini kullanarak rektum ve mesane için 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarının NTCP değerlerini karşılaştırmışlardır. 7 alanlı IMRT planlarında rektum için ortalama %0,07 daha az komplikasyon olasılığı hesaplamışlardır. Mesane için ise 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları arasında bir farka rastamamışlardır (Duman ve ark., 2017). Mesanenin ortalamasının ve standart sapmasının bu kadar yüksek çıkmasının nedeni 5 nolu hastanın NTCP değerlerinin yüksek olmasıdır. Ortalamaya 5 nolu hasta dahil edilmediğinde 7 alanlı planda ortalama NTCP 0,09 ve STD sapma 0,07 olarak bulunmaktadır. Başka bir çalışma ile bire bir karşılaştırma yapmak kullanılan hesaplama parametrelerinin ($\alpha, \gamma_{50}, TD_{50}, TCD_{50}$), tedavi dozunun ve doz sınırlamalarının farklılık göstermesi nedeniyle çok sağlıklı olmamaktadır. Lee ve ark. yaptığı çalışmada da farklı parametreler kullanılmıştır ve tedavi dozu bu tez çalışmasındaki tedavi dozundan yüksektir (Lee S. ve ark., 2015). Bu tez çalışmasında kritik organlar için elde edilen NTCP değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları aşağıda Tablo 5.5’ de yer almaktadır.

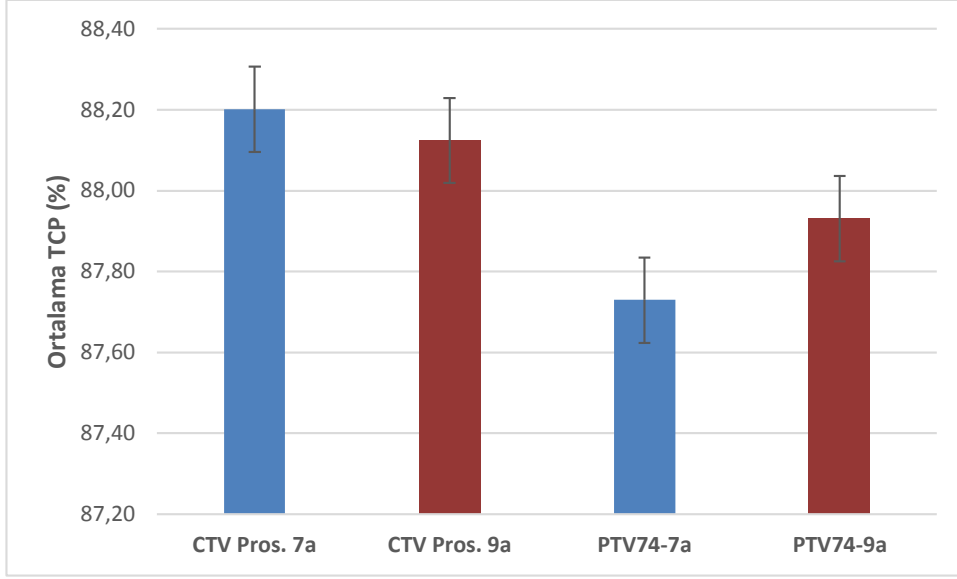


Şekil 5.2. Femur yapılarının ortalama NTCP değerlerinin hata barları ile birlikte 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları için karşılaştırılması. 7a 7 alanlı IMRT planlarını, 9a 9 alanlı IMRT planlarını temsil etmektedir.

Tablo 5.5. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında OARs yapıları için NTCP parametresi ortalamaları, standart sapmaları değerleri ve p değerleri.

Organlar	7 Alan IMRT		9 Alan IMRT		p Değerleri
	Ortalama NTCP (%)	STD Sapma	Ortalama NTCP (%)	STD Sapma	
rektum	0,19	0,04	0,32	0,18	0,008
mesane	0,26	0,55	0,38	0,86	0,05
sağ femur	0,00192	0,00394	0,00061	0,00126	0,173
sol femur	0,00184	0,00370	0,00056	0,00120	0,028

Bu tez çalışmasında toplam öngörü dozu 74 Gy'in uygulandığı CTV Pros. ve PTV74 hedef hacimleri için TCP hesaplamaları gEUD tabanındaki Eş. 2.6 ve Eş. 2.8 kullanılarak radyobiyolojik değerlendirme kapsamında gerçekleştirilmiştir. TCP verileri incelendiğinde CTV Prostat için %87-88 aralığında değişim gösterdiği görülmektedir (Tablo 4.9). 7 alanlı planlarda TCP, CTV Prostat değerlerinin 9 alanlı planlardaki verilere göre oldukça stabil olup $88,20 \pm 0,24$ değer aralığında yer aldığı görülmektedir (Tablo 5.6). 9 alanlı ve 7 alanlı planların CTV Prostat için TCP değerleri karşılaştırıldığında 11 hastanın 6'sında 9 alanlı planların daha üstün olduğu görülmektedir (Tablo 4.9). Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda 7 alanlı ve 9 alanlı planların CTV Pros. TCP değerleri açısından birbirleri arasında bariz bir üstünlük kuramadıkları yorumu yapılabilir ($p < 0,05$), (Tablo 5.6). PTV74 için TCP sonuçlarına bakıldığında %86-88 aralığında değiştiği görülmektedir (Tablo 5.6). 9 alanlı planların PTV74 TCP değerlerinin 11 hastanın 7'sinde 7 alanlı planlarınkine göre yüksek olup sayısal üstünlük kurduğu söylenebilir (Tablo 4.9). Yapılan değerlendirmede 7 alanlı ve 9 alanlı planların PTV74 TCP verileri açısından farkın istatistiksel anlamlılığının olmadığı sonucuna varılmıştır ($p < 0,05$), (Tablo 5.6). Şekil 5.3' de 7 alanlı ve 9 alanlı planlar arasında görsel bir fark gözükse de değer aralığının düşük olması dikkat çekicidir.



Şekil 5.3. CTV Prostat ve PTV74 hedef yapılarının ortalama TCP değerlerinin hata barları ile birlikte 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planları için karşılaştırılması. 7a 7 alanlı IMRT planlarını, 9a 9 alanlı IMRT planlarını temsil etmektedir.

Tablo 5.6. 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarında CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için TCP parametresi ortalamaları, standart sapmaları değerleri ve p değerleri.

Hedef Yapılar	7 Alan IMRT		9 Alan IMRT		p Değerleri
	Ortalama TCP (%)	STD Sapma	Ortalama TCP (%)	STD Sapma	
CTV	88,20	0,24	88,12	0,39	0,79
PTV74	87,73	0,39	87,93	0,40	0,155

Hastalara ait CTV Pros. ve PTV74 hedef yapılarının hacim değerleri Tablo 5.7’ da yer almaktadır. CTV Pros. ve PTV74 hacimlerindeki artış ya da azalışa bağlı olarak hem 7 alanlı planlarda hem de 9 alanlı planlarda iki hedef yapının TCP değerlerinde artış ya da azalış seyri gözlenmemektedir. Ayrıca 7 alanlı planların 9 alanlı planlarla olan TCP farklılıklarını da hacim değerleri ile ilişkilendirmek mümkün olmamaktadır. Bu durum doz ve hacmin Eş. 2.8’ den anlaşıldığı gibi birlikte hareket ettiğini göstermektedir.

Tablo 5.7. Hastaların CTV Prostat ve PTV74 hedef yapıları için hacim değerleri.

Hastlar	Hacim Değerleri (cc)	
	CTV Pros.	PTV74
1	24,51	109,86
2	112,43	293,45
3	29,98	119,27
4	34,03	127,73
5	30,63	114,23
6	59,54	190,76
7	24,64	103,37
8	35,18	137,00
9	47,37	176,43
10	26,58	105,35
11	32,37	125,00

Chang ve ark. yaptığı çalışmada 5 prostat hastasına 39 seansta toplamda 78 Gy doz öngörülerek IMRT planları hazırlanmıştır. Bu tez çalışmasında kullanılan EUD modelini kullanarak TCP değerlerini 5 hasta için sırasıyla 78.2, 76.34, 77.14, 77.33, 76.66 olarak elde etmişlerdir (Chang ve ark., 2016). Bu çalışmada tümör yapı için uygun görülen α değeri -24 seçilmiş olup TCP hesabını fazlasıyla etkilemektedir. Birebir karşılaştırma yapmak çok sağlıklı olmasa da bu tez çalışmasındaki TCP değerlerinin daha yüksek yüzdelerle sahip olmasının büyük olasılıkla kullanılan hesaplama parametrelerin farklılığından kaynaklandığı düşünülebilir. Bunun yanında hastaların farklı olması, hedef hacimlerinin ve dozun da farklı olması diğer etkenlerdir. Yukarıda NTCP tartışmasında bahsedilen Lee ve ark. aynı çalışmada gEUD tabanında hesaplanmış olan 8 hastanın TCP değerlerinin ortalaması $98,903 \pm 0,381$ olarak hesaplanmıştır (Lee S. ve ark., 2015). Bu çalışmada da yüksek yüzdeli TCP değerlerinin elde edilmesini uygun görülmüş olan hesaplama parametrelerine bağlamak mümkündür. Kullanılan parametreler bu tez çalışmasından farklı olarak γ_{50} : 1, TCD₅₀: 28.34, α/β : 1.2 değerleridir. Özellikle TCD₅₀ sabiti tümörün derecesine göre belirlendiği için bu tez çalışmasında bütün tümör dereceleri için Okunieff ve ark. çalışmasında belirttiği γ_{50} ve TCD₅₀ değerleri kullanılmıştır (Okunieff ve ark., 1995) (Tablo 3.1).

NTCP ve TCP alanında yapılan çalışmalar 2000' li yıllarda artış göstererek günümüzde de devam etmektedir. Örneğin farklı hesaplama modellerinin formülizasyonlarının irdelendiği ve sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalar

bulunmaktadır (Stavreva ve ark, 2002; Warkentin ve ark., 2004). Prostat kanserinin ve diğer kanser türlerinin 3DCRT, IMRT, VMAT, HTT (Helikal Tomo Terapi) ve PRT (Proton Radyoterapisi) gibi farklı radyoterapi planlama tekniklerinin radyobiyojik sonuçlar açısından karşılaştırıldıkları çalışmalar literatürde bulunmaktadır (Ioria ve ark., 2008; Luxton ve ark., 2004; Lee S. ve ark., 2015; Khan, 2010; M.I. ve ark, 2016). Yaygın olarak kullanılan DV bazlı tedavi planı optimizasyonu dışında radyobiyojik olarak tedavi planı optimizasyonu oluşturma çalışmaları ve tartışmaları günümüzde devam etmektedir (Wu ve ark., 2003; Wu ve ark., 2002; Coates ve Naqa, 2016; Gutiérrez ve ark., 2016). Farklı radyobiyojik modellerin içinde barındırdığı hesaplama parametreleri hedef yapının (tümör derecesi) ya da kritik organın radyo hassasiyetine göre değişmekte ve hesaplamayı önemli derecede etkilemektedir. Bu konu üzerine yapılan çalışmalar da literatürde yer bulmaktadır (Warkentin ve ark., 2004; Ghobadi ve ark., 2016). Günümüzde bilgisayar sistemlerinin gelişmesi ile birlikte tedavi planlama sistemlerinin doz hesaplama ve optimize etme algoritmaları da gelişmektedir. Tedavi planlama programları DV temelli doz optimizasyon programlarının yanı sıra radyobiyojik optimizasyon olanağını da kullanıcılara sunmaya başlamaktadır. Ayrıca DVH verilerini kullanarak radyobiyojik hesaplamalar ve optimizasyon yapabilen yazılımlar üzerine çalışmalar devam etmektedir (Gay ve Niemierko, 2007; Uzan ve Nahum, 2012; Chang ve ark., 2016; Holloway ve ark., 2012). Hatta bu konuda kapsamlı bir çalışma AAPM TG-166 çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Li ve ark., 2012). ICRU-83 raporunda radyobiyojik değerlendirmeler konusunda yapılan yorum şöyledir;

“Bütün biyolojik modeller, seçilen parametrelerinde belirsizlikler barındırmaktadır. Biyolojik modellerden, öngörü ve değerlendirme nicelikleri olarak araştırma çalışmalarında daha çok istifade edildikçe onların muhtemel rolleri daha iyi ifade edilecektir. Sonuçta, modeller amaç fonksiyonu olarak doğrudan IMRT tedavi planlamasında kullanılabilir fakat bu modeller radyasyon onkoloğunun kliniksel kararının bütünüyle önüne geçmeyecektir. Biyolojik tabanlı niceliklerin radyasyon onkolojisinde ek bir niceliksel araç sağlamak için değerlendirme metrikleri olarak incelemeye alınmasını öneriyoruz. Eğer biyolojik tabanlı metrikler rapor edilecek ise modellerde kullanılan kabuller, onların parametreleri ve modelin kendisi net bir şekilde belirtilmelidir.” (ICRU-83, 2010).

Bu tez çalışmasında ICRU-83’ Raporu’nda verilen yukarıdaki tavsiyeler doğrultusunda dozimetrik metriklerin yanında biyolojik metrikleri de kullanarak iki farklı IMRT planının kıyaslaması gerçekleştirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada daha önce radyoterapi görmüş 11 hastanın 7 alanlı ve 9 alanlı IMRT planlarının hem dozimetrik hem de radyobiyojik sonuçlarının incelenerek aralarındaki farkların ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda dozimetrik olarak; kritik organlarda V_{50} , V_{65} gibi doz sınırlayıcı değerleri, hedef yapılarda D_{min} , D_{mak} gibi doz bilgileri ve CI, HI doz dağılımı hesaplamaları, radyobiyojik olarak; EUD, NTCP, TCP verileri elde edilerek değerlendirmeye alınmıştır.

Hedef yapılarda dozimetrik kriterler incelendiğinde her iki plan yapısında da hedeflenen değerlere ulaşıldığı ve 7 alanlı planlar ile 9 alanlı planlar arasında belirgin farklılıkların olmadığı görülmüştür. CI ve HI değerleri açısından bakıldığında da 9 alanlı planların çoğunda uygun konformalliğin ve homojenliğin sağlandığını, alan sayısının 7 alana düşmesinin olumsuz etki oluşturmadığı sonucu elde edilen verilerden çıkarılabilir. OARs dozimetrik kriterlerinin her iki plan yapısında da sağlandığı, rektum ve mesanede 7 alanlı planların, femur başlarında ise 9 alanlı planların küçük oranda üstünlük kurduğu anlaşılmaktadır.

Radyobiyojik değerlendirmede, belirlenen en uygun EUD değerine yakınlık derecesi incelendiğinde hedef yapılardan sadece CTV Pros.' un 7 alanlı IMRT planlarında bir miktar üstün olduğu, kritik organlardan ise rektumun dikkat çekecek ölçüde 7 alanlı planlarda daha düşük standart sapma ile EUD değerlerine sahip olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. NTCP değerlendirmesinde rektum ve mesanenin 7 alanlı planlarda daha iyi sonuçlara sahip olduğu femur başları için ise iki plan yapısı için belirgin farklılığın ortaya çıkmadığı görülmektedir. Hacimsel bazda yapılan incelemede de özellikle mesane hacminin düşmesi ile komplikasyon gelişme olasılığının büyük oranda arttığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle klinik uygulamalarda mesane ve rektum doluluk oranlarının dikkate alınmasının ve IGRT uygulamasının önemi ortaya çıkmaktadır. TCP verileri değerlendirmesinde 7 alanlı ve 9 alanlı planların birbirine yakın sonuçlara sahip oldukları ve aralarında kıyaslama imkânı yaratmadığı görülmektedir.

Tüm bu değerlendirmelerin genel sonucu olarak hem 7 alanlı hem 9 alanlı planların klinik uygulamalarda kullanımının hem dozimetrik hem de radyobiyojik sonuçlar açısından mümkün olduğu söylenebilir. 7 alanlı planların rektum ve mesane NTCP

değerinin düşürülmesi açısından daha uygun olduğu söylenebilir. Ayrıca 7 alanlı planların tedavi süresini kısaltacağı da düşünülerek hasta ve organ hareketlerinin azalması bakımından da avantaj oluşturacaktır. Bir diğer önemli nokta da kritik organlarda ve hedef yapılarda EUD eşik değeri belirlenerek dozimetrik sınırlamaların yanında kullanımının klinik uygulamalarda fayda sağlayabileceğidir. Hatta klinik protokole dahil edilmesi ve plan değerlendirmelerinde ikinci bir kontrol noktası olarak kullanılması mümkündür. Günümüzde bilgisayar alt yapılarının ve yazılımlarının gelişmesi ve radyasyonun biyolojik etkilerinin daha net belirlenmesi ile birlikte biyolojik optimizasyonların daha güvenilir ve hızlı bir şekilde tedavi planı oluşumuna dahil olması yüksek ihtimaldir.

KAYNAKLAR

AACR (American Association for Cancer Research), Cancer Progress Report, Clin Cancer Res 2014; 20(Supplement 1):SI-S112

AAPM, Task Group 142 (TG-142) Report, Quality Assurance of Medical Accelerators, Medical Physics, 2009. Vol. 36, No. 9.

AAPM, Task Group 166 (TG-166) Report, 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, Medical Physics, 2012. Vol. 39, No. 3

Andrea Pirzkall, Mark P. Carol, Barby Pickett, Ping Xia, Mack Roach Iii, Lynn J. Verhey, The Effect Of Beam Energy and Number of Fields On Photon-Based IMRT for Deep-Seated Targets, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2002. Vol. 53, No. 2, pp. 434–442.

Ann Barrett, Jane Dobbs, Stephen Morris, Tom Roques, Practical Radiotherapy Planning (Fourth Edition), 2009; ISBN: 978 034 0927731

Aste Søvik, Jostein Ovrum, Dag Rune Olsen, Eirik Malinen, On the parameter describing the generalised equivalent uniform dose (gEUD) for tumours, Physica Medica 23, 2007. 100e106

Aydın Çakır, Hatice Bilge, 2013, Yoğunluk ayarlı radyoterapide kalite kontrol yöntemleri, Türk Onkoloji Dergisi 2013. 28(2):81-90.

Bora Uysal, Prostat Kanseri Tedavisinde Görüntü Rehberliğinde Yoğunluk Ayarlı Konformal Tedavi (Igrt-Imrt) Tekniği ve Konvansiyonel 4-Alan Tedavi Tekniklerinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2011, Ankara, (Danışman: Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Murat BEYZADEOĞLU)

Brad Warkentin, Pavel Stavrev, Nadia Stavreva, Colin Field, B. Gino Fallone, A TCP-NTCP estimation module using DVHs and known radiobiological models and parameter sets, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, Vol. 5, No. 1 *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, Vol. 5, No. 1 *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, Vol. 5, No. 1 *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2004, Vol. 5, No.1

Carsten Stephan, Bernhard Ralla, Klaus Jung, Prostate-specific antigen and other serum and urine markers in prostate cancer, *Biochimica et Biophysica Acta* 1846 2014. 99–112

Cathy Fleming, Colin Kelly, Pierre Thirion, Kathryn Fitzpatrick, John Armstrong, A Method for The Prediction of Late Organ-At-Risk Toxicity After Radiotherapy of The Prostate Using Equivalent Uniform Dose, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2011. Vol. 80, No. 2, pp. 608–613.

Craig A. Elith, Shane E. Dempsey, Helen M. Warren-Forward, A retrospective planning analysis comparing intensity modulated radiation therapy (IMRT) to volumetric modulated arc therapy (VMAT) using two optimization algorithms for the treatment of early-stage prostate cancer, *Journal of Medical Radiation Sciences* 60 2013. 84–92.

David M. Albala, Leonard G. Gomella, Allen F. Morey, John P. Stein, Oxford American Handbook of Urology, 2011. ISBN 978-0-19-537139-0

David Palma, Emily Vollans, Kerry James, Sandy Nakano, Vitali Moiseenko, Richard Shaffer, Michael McKenzie, James Morris, Karl Otto, Volumetric Modulated Arc Therapy For Delivery Of Prostate Radiotherapy: Comparison with Intensity-Modulated Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2008. Vol. 72, No. 4, pp. 996–1001.

Dirk Wolff, Florian Stieler, Grit Welzel, Friedlieb Lorenz, Yasser Abo-Madyan, Sabine Mai, Carsten Herskind, Martin Polednik, Volker Steil, Frederik Wenz, Frank Lohr, Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer, *Radiotherapy and Oncology* 93, 2009. 226–233.

Donald C. Rizzo, Fundamentals of Anatomy and Physiology (Fourth Edition), 2016; ISBN: 978-1-285-17415-0

E. B. Podgorsak, IAEA Radiation Oncology Physics: A Handbook For Teachers And Students, 2005; ISBN: 92-0-107304-6

Edward Shaw, Charles Scott, Luis Souhami, Robert Dinapoli, Jean-Paul Bahary, Robert Kline, Moody Wharam, Christopher Schultz, Phillip Davey, Jay Loeffler, John Del Rowe, Lawrence Marks, Barbara Fisher, Kyu Shin, Radiosurgery for The Treatment Of Previously Irradiated Recurrent Primary Brain Tumors And Brain Metastases: Initial Report Of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 90-05, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.. 1996. Vol. 34, No. 3. pp. 647-654.

Elif Marangoz, Prostat Kanseri Tanısı Konmuş Hastalarda Kemik Sintigrafisinin Sağ Kalım Süresini Öngörmedeki Değeri, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2012, Denizli, (Danışman: Prof. Dr. Doğançün Yüksel)

Emami B, Lyman J, Brown A, et al., Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991.21:109-122.

Emami B, Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation, Reports of Radiotherapy and Oncology, 2013. Vol.1 No.1.

Eric J. Hall, Amato J. Giaccia, Radiobiology for the radiologist (seventh edition); 2012.

Eunah Chung, Emilie Soisson, Jan Seuntjens, Dose homogeneity specification for reference dosimetry of nonstandard fields, Medical Physics, 2013. Vol. 39, No. 1.

Evrin Duman, Aysun Inal, Aycan Sengul, Timur Koca, Yigit Cecen, Melek Nur Yavuz, Dosimetric comparison of different treatment planning techniques with International Commission on Radiation Units and Measurements Report-83 recommendations in adjuvant pelvic radiotherapy of gynecological malignancies, Journal of Cancer Research and Therapeutics Volume 12, Issue 2, 2016.

Faiz M. Khan, Treatment Planning in Radiation Oncology (Second Edition); 2007

Faiz M. Khan, The Physics of Radiation Therapy (4th Edition), 2010.

Francisco Clemente-Gutiérrez, Consuelo Pérez-Vara, María H. Clavo-Herranz, Concepción López-Carrizosa, José Pérez-Regadera, Carmen Ibáñez-Villoslada, Assessment of radiobiological metrics applied to patient-specific QA process of VMAT prostate treatments, *Journal Of Applied Clinical Medical Physics*, 2016. Volume 17, Number 2.

Gunderson Leonard L., Tepper Joel E., *Clinical Radiation Oncology (Third Edition)*, an imprint of Elsevier Inc. 2012; ISBN: 978-1-4377-1637-5

Gary Luxton, Steven L. Hancock, Arthur L. Boyer, Dosimetry and Radiobiologic Model Comparison of IMRT and 3d Conformal Radiotherapy In Treatment of Carcinoma of The Prostate, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2004. Vol. 59, No. 1, pp. 267–284.

Ghazaleh Ghobadi, Jeroen de Jong, Birgit G. Hollmann, Baukelien van Triest, Henk G. van der Poel, Conchita Vens, Uulke A. van der Heide, Histopathology-derived modeling of prostate cancer tumor control probability: Implications for the dose to the tumor and the gland, *Radiotherapy and Oncology* 119, 2016. 97–103

Hejmadi M., *Introduction to Cancer Biology*, Momna Hejmadi & Ventus Pupliching ApS, 2010; ISBN: 978-87-7681-478-6

Hiram A. Gay, Andrzej Niemierko, 2007, A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy, *Physica Medica*, 2007. 23, 115e125.

IAEA Training Course Series (TCS) No. 42, *Radiation Biology: A Handbook For Teachers And Students*, 2010; ISSN: 1018-5518

ICRU Report No. 50, *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy*; 1993

ICRU Report No. 62, *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)*; 1999

ICRU Report No. 83, *Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*, *Journal of the ICRU Volume*, 2010; 10 No 1.

James Coates, Issam El Naqa, 2016, Outcome modeling techniques for prostate cancer radiotherapy: Data, models, and validation, *Physica Medica* 32, 2016. 512–520.

J. Donald Chapman, Alan E. Nahum, *Radiotherapy Treatment Planning Linear-Quadratic Radiobiology*, 2015; ISBN: 13: 978-1-4398-6260-5.

J. J. Lu, L. W. Brady, *Radiation Oncology An Evidence-Based Approach*, 2008; ISBN: 978-3-540-77384-9

Joe H. Chang, Christopher Gehrke, Ramachandran Prabhakar, Suki Gill, Morikatsu Wada, Daryl Lim Joon, Vincent Khoo, Radbiomod: A simple program for utilising biological modelling in radiotherapy plan evaluation, *Physica Medica* 32, 2016. 248–254.

J. Uzan, A. E. Nahum, Radiobiologically guided optimisation of the prescription dose and fractionation scheme in radiotherapy using BioSuite, *The British Journal of Radiology* 85, 2012. 1279–1286.

Keith L. Moore, Anne M.R. Agur, Arthur F. Dalley, *Essential Clinical Anatomy (Fifth Edition)*, 2015; ISBN: 978-1-4511-8749-6

Lawrence B. Marks, Ellen D. Yorke, Andrew Jackson Randall K. Ten Haken, Louis S. Constine, Avraham Eisbruch, Søren M. Bentzen, Jiho Nam, and Joseph O. Deasy, Use Of Normal Tissue Complication Probability Models in The Clinic, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010. Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S10–S19.

Li XA, Wang JZ, Stewart RD, DiBiase SJ., Dose escalation in permanent brachytherapy for prostate cancer: dosimetric and biological considerations. *Phys Med Biol* 2003. 48:2753.

Loïc Feuvret, Georges Noël Jean-Jacques Mazon, Pierre Bey, Conformity Index: A Review, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2005. Vol. 64, No. 2, pp. 333–342.

Lois Charlotte Holloway, Julie-Anne Miller, Shivani Kumar, Brendan M. Whelan, Shalini K. Vinod, Comp Plan: A computer program to generate dose and radiobiological metrics from dose-volume histogram files, *Medical Dosimetry* 37, 2012. 305-309.

Lorraine Portelance, K. S. Clifford Chao, Perry W. Grigsby, Harold Bennet And Daniel Low, Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Reduces Small Bowel, Rectum and Bladder Doses in Patients with Cervical Cancer Receiving Pelvic and Para-Aortic Irradiation, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2001.Vol. 51, No. 1, pp. 261–266.

Marlies Pasler, Dietmar Georg, Holger Wirtz, Johannes Lutterbach, Effect of Photon-Beam Energy on VMAT and IMRT Treatment Plan Quality and Dosimetric Accuracy for Advanced Prostate Cancer, *Strahlenther Onkol* 2011. No. 12.

Mauro Ioria, Giovanni Mauro Cattaneob, Elisabetta Cagnia, Claudio Fiorinob, Gianni Borasia, Calandrino Riccardob, Cinzia Iottic, Ferruccio Faziob, Alan E. Nahume, Dose–volume and biological-model based comparison between helical tomotherapy and (inverse-planned) IMAT for prostate tumours, *Radiotherapy and Oncology* 88, 2008. 34–45

Michael Joiner, Albert van der Kogel, *Basic Clinical Radiobiology (Fourth Edition)*, 2009; ISBN: 978 0 340 929 667

Michael J. Zelefsky, Heather Chan, Margie Hunt, Yoshiya Yamada, Alison M. Shippy and Howard Amols, Long-Term Outcome of High Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer, *The Journal Of Urology*, 2006.Vol. 176, 1415-1419.

Michael J. Zelefsky, Zvi Fuks, Laura Happersett, Henry J. Leea, C. Clifton Ling, Chandra M. Burman, Margie Hunt, Theresa Wolfe, E.S. Venkatraman, Andrew Jackson, Mark Skwarchuk, Steven A. Leibel, Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer, *Radiotherapy and Oncology* 55,2000. 241±249.

Muhammad Isa Khan, Runqing Jiang, Alexander Kiciak, Jalil ur Rehman, Muhammad Afzal, James C. L. Chow, Dosimetric and radiobiological characterizations of prostate intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy: A single-institution review of ninety cases, *Journal of Medical Physics*, 2016. Vol. 41, No. 3.

Niemierko A., Reporting, and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose, *Med. Phys.*, 1997. 24:103–110.

Niemierko A., A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD), *Med. Phys.* 1999, 26:1100.

N. Stavreva, P. Stavrev, B. Warkentin, B. G. Fallone, Derivation of the expressions for γ_{50} and D_{50} for different individual TCP and NTCP models, *Phys. Med. Biol.* 47, 2002. 3591–3604.

Oren Cahlon, Michael J. Zelefsky, Alison Shippy, Heather Chan, Zvi Fuks, Yoshiya Yamada, Margie Hunt, Steven Greenstein and Howard Amols, Ultra-High Dose (86.4 Gy) IMRT for Localized Prostate Cancer: Toxicity and Biochemical Outcomes *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2008, Vol. 71, No. 2, pp. 330–337

Önder A.U., Çiftçi A., Çelik Y., Öner A., Yalçın V., Ürolojik Manipülasyonların Serum PSA Düzeyleri Üzerine Etkisi, *Türk Üroloji Dergisi*, 1999. 25 (3): 290-297

Paul Okunieff, David Morgan, Andrzej Niemierko, Herman D. Suit, Radiation Dose-Response Of Human Tumors, *Inr. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1995.Vol. 32, No. 4, pp. 1227- 1237.

QiuwenWu, DavidDjajaputra, YanWu, Jining Zhou, Helen H Liu, Radhe Mohan, Intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-guided dose–volume objectives, *Phys. Med. Biol.* 48, 2003. 279–291.

Qiuwen Wu, Radhe Mohan, Andrzej Niemierko, Rupert Schmidt-Ullrich, Optimization of Intensity-Modulated Radiotherapy Plans Based on The Equivalent Uniform Dose, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2002.Vol. 52, No. 1, pp. 224–235.

R.C Wortel, L. Incrocci, F.J. Pos, U.A. van der Heide, J.V. Lebesque, S. Aluwini, M.G. Witte, and W.D. Heemsbergen, 2016, Late Side Effects After Image-Guided Intensity Modulated Radiotherapy Compared To 3D-Conformal Radiotherapy For Prostate Cancer: Results From Two Prospective Cohorts, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* accepted manuscript, 2016.01.031, DOI: 10.1016/j.ijrobp

Robert W. Kopp, Michael Duff, Frank Catalfamo, Dhiren Shah, Michael Rajcecki, Kehkashan Ahmad, VMAT vs. 7-Field-IMRT: Assessing the Dosimetric Parameters of Prostate Cancer Treatment with a 292-Patient Sample, *Medical Dosimetry*, 2011. Vol. 36, No. 4, pp. 365-372

RTOG 0534, A Phase III Trial Of Short Term Androgen Deprivation with Pelvic Lymph Node Or Prostate Bed Only Radiotherapy (Spport) in Prostate Cancer Patients with a Rising PSA After Radical Prostatectomy, *NRG Oncology*, 2015, 1-800-227-5463, ext. 4189.

Sabine Levegrün, Andrew Jackson, Michael J. Zelefsky, Ennapadam S. Venkatraman, Mark W. Skwarchuk, Wolfgang Schlegel, Zvi Fuks, Steven A. Leibel, C. Clifton Ling, Risk group dependence of dose–response for biopsy outcome after threedimensional conformal radiation therapy of prostate cancer, *Radiotherapy and Oncology* 63, 2002. 11–26

Suk Lee, Yuan Jie Cao, Kyung Hwan Chang, Jang Bo Shim, Kwang Hyeon Kim, Nam Kwon Lee, Young Je Park and Chul Yong Kim, Treatment Plan Comparison of Linac Step and Shoot, Tomotherapy, RapidArc, and Proton Therapy for Prostate Cancer by Using the dosimetrical and the biological indices, *Journal of the Korean Physical Society*, 2015. Vol. 67, No. 1.

T-F Lee, H-M Ting, P-J Chao, H-Y Wang, C-S Shieh, M-F Horng, J-M Wu, S-A Yeh, M-Y Cho, E-Y Huang, Y-J Huang, H-C Chen, F-M Fang, 2012, *The British Journal of Radiology*, 85, 2012. 1499–1506.

WHO (World Health Organization), *World Cancer Report*, 2003; ISBN: 92-832-0411-5

WHO (World Health Organization), *World Cancer Report*, 2014; ISBN: 978-92-832-0443-5

X. Allen Li, Markus Alber, Joseph O. Deasy, Andrew Jackson, Kyung-Wook Ken Jee, Lawrence B. Marks, Mary K. Martel, Charles Mayo, Vitali Moiseenko, Alan E. Nahum, Andrzej Niemierko, Vladimir A. Semenenko, Ellen D. Yorke, 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, *Medical Physics*, 2012. Vol. 39, No.3.

Yu-Ming Liu, Cheng-Ying Shiau, Mei-Ling Lee, Pin-I Huang, Chuen-Mei Hsieh, Pai-Hsuen Chen, Yi-Hsien Lin, Ling-Wei Wang, And Sang-Hue Yen, The Role And Strategy Of IMRT In Radiotherapy of Pelvic Tumors: Dose Escalation and Critical Organ Sparing in Prostate Cancer, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2007. Vol. 67, No. 4, pp. 1113–1123.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Uğur	Uyruğu	T.C.
Soyadı	OFLAZ	Tel no	+905056570430
Doğum tarihi	22.03.1986	e-posta	uguroflaz@gmail.com

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	M.N. Çakallıklı Anadolu Lisesi	2004
Lisans	Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü	2010
Yüksek Lisans	Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı	2012
Doktora	-	-

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Medikal Fizik Uzmanı	Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi A.D.	2012 – 2014
Medikal Fizik Uzmanı	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi	2014 – 2015
Medikal Fizik Uzmanı	Gammaray Özel Sağlık Hizm.TİC.ve SAN.LTD.ŞTİ	2015 –

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	2010-ÜDS İlkbahar Dönemi	68,750

Yayınlar ve Bildiriler:

Effect of adenine on bacterial translocation using technetium-99m labeled E. coli in an intestinal obstruction model in rat, J Radioanal Nucl Chem (2013) 295:959–964