

Nazofarinks Kanserli Hastaların Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Planlamasında Farklı Doz Hesaplama Algoritmalarının Dozimetrik Karşılaştırılması: Kesitsel Araştırma

Dosimetric Comparison of Dose Calculation Algorithms in Intensity-Modulated Radiation Therapy Planning of Nasopharyngeal Cancer Patients: Cross-Sectional Research

^{1b} Alper ÖZSEVEN^a, ^{1b} Zümrüt Arda KAYMAK^a, ^{1b} Emine Elif ÖZKAN^a, ^{1b} Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR^b

^aSüleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, Isparta, TÜRKİYE

^bAkdeniz Üniversitesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, Antalya, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Baş-boyun bölgesindeki kritik organ ve dokuların fazla sayıda olması nedeniyle reçete edilen tedavi dozlarının hastaya planlamada öngörülen yerlerinde ve hesaplanan dozda uygulanması hayati bir öneme sahiptir. Bu çalışmada, nazofarinks kanseri tanısı ile küratif radyoterapi uygulanmış 15 hastanın tedavi planları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Pencil Beam Konvolüsyon (PBC) ve Anizotropik Analitik Algoritması (AAA) kullanılarak yapılan 2 farklı planlamanın, normal doku dozları ve hedef hacmin almış olduğu dozlar açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Tedavi planlama sisteminde (TPS) aynı hasta için aynı dozimetrik parametreler girilerek, bu 2 ayrı doz hesaplama algoritması ile ikişer adet yoğunluk ayarlı radyoterapi [intensity-modulated radiation therapy (IMRT)] planı oluşturuldu ve elde edilen veriler, uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı. **Bulgular:** Doz-hacim histogramlarına bakıldığında, hedef hacmin hesaplanan dozimetrik değerleri açısından, AAA ile PBC arasında belirgin bir fark yoktu. Buna karşın monitör ünite sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Normal doku dozlarına bakıldığında ise spinal kord, optik sinirler, beyin sapı, parotisler ve larinks için dozimetrik veriler arasındaki farkların, istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0,023$, $p=0,001$, $p=0,027$, $p=0,001$ ve $p=0,001$). **Sonuç:** Nazofarinks kanserinde olduğu gibi homojen olmayan dokuların ve hava boşluklarının bulunduğu tedavi bölgelerindeki IMRT planlamalarında, TPS’de hesaplanan normal doku doz değerleri AAA ve PBC algoritmaları arasında anlamlı farklılık göstermektedir.

ABSTRACT Objective: Due to the large number of critical organs and tissues in head and neck region, it is crucial to deliver the prescribed treatment doses accurately and precisely. In this study, 15 patients treated with curative radiotherapy for nasopharyngeal cancer were retrospectively assessed and compared in terms of normal tissue doses and planning target volume dose parameters, using Pencil Beam Convolution (PBC) and Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) dose calculation algorithms. **Material and Methods:** For fifteen patient, two separate intensity-modulated radiation therapy (IMRT) plans were created by using these dose calculation algorithms, entering the same dosimetric parameters for the same patient at treatment planning system (TPS). The obtained data were analyzed using appropriate statistical methods. **Results:** When dose-volume histograms were evaluated, no significant differences were found between the AAA and PBC algorithms, in terms of calculated dosimetric values of the planning target volume. However, the difference between the calculated monitor unit values was found to be statistically significant ($p=0.001$). With regard to normal tissue doses, the differences between the data for spinal cord, optic nerves, brain stem, parotid and larynx were also statistically significant ($p=0.023$, $p=0.001$, $p=0.027$, $p=0.001$ and $p=0.001$, respectively). **Conclusion:** As a result, IMRT dose values calculated at TPS using AAA and PBC algorithms, differ in terms of normal tissue doses in the treatment regions that have inhomogeneous structures and air cavities, such as nasopharyngeal cancers.

Anahtar Kelimeler: Yoğunluk ayarlı radyoterapi; nazofarinks kanserleri; doz hesaplama algoritmaları; normal doku dozları

Keywords: Intensity modulated radiation therapy; nasopharyngeal cancers; dose calculation algorithm; normal tissue doses

Correspondence: Alper ÖZSEVEN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, Isparta, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: alperozseven@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 13 Apr 2021

Received in revised form: 27 Jul 2021

Accepted: 17 Aug 2021

Available online: 20 Aug 2021

2146-9040 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nazofarinks (NF) kanseri, tüm dünyadaki kanserlerin %0,7'sini oluşturmaktadır.¹ NF'in önemli arter, ven ve sinir komşulukları nedeniyle cerrahiye uygun olmaması, radyoterapiyi (RT) öncelikli tedavi seçenekleri arasına sokmaktadır. NF, submukozal zengin lenfatik ağa sahiptir ve ilk tanı anında hastaların büyük bir kısmında (%60-85) servikal lenf nodu metastazı mevcuttur.²

RT'nin amacı, planlanan hedef hacimde [planning target volume (PTV)] yeterli tedavi dozunun sağlanması ve aynı zamanda ışınlanan hacimde yer alan risk altındaki organların [organs at risk (OAR)], tolerans dozlarını aşmadan mümkün olduğunca korumaktır. Günümüzde, yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi [intensity modulated radiation therapy (IMRT)] gibi gelişmiş eksternal RT teknikleri buna olanak sağlamaktadır. IMRT planlamasında, hedef hacimlere yüksek tedavi dozu verilirken, hedef hacim yakınındaki normal doku ve kritik organlara verilen dozlar, en aza indirilebilmektedir.^{3,4} NF bölgesi; göz, optik sinirler, spinal kord, optik kiazma ve parotis gibi kritik organ ve yapılara yakın komşuluktur. NF kanseri RT'sinde primer tümör için 70 Gy, tutulu boyun lenf nodları için 66 Gy reçete edilmektedir. Tedavi planlama sisteminde (TPS) hesaplanan ve daha sonra lineer akseleratörde (linak) hastaya uygulanacak bu yüksek dozların, milimetrik olarak doğru yerde ve doğru dozda oluşacağından emin olmak gerekir. Ayrıca kritik doku ve organlarda oluşacak dozların da TPS'de görülen doz dağılımıyla aynı olduğunun dozimetrik olarak kontrol edilmesi gerekir. Üç boyutlu konformal RT (3BKRT) planlaması, daha önce konturlanmış ve 3D olarak rekonstrükte edilmiş simülasyon bilgisayarlı tomografi (simBT) görüntüleri kullanılarak, medikal fizikçi tarafından tasarlanır. Işın gözü ile PTV'ye konformal olarak oluşturulan (genelde ko-planar ve çoğu karşılıklı, 5 veya daha az sayıdaki) alanların, ciltten giriş yaptıktan sonra hedef doğrultusunda hastadan çıkışa izlediği yol boyunca, hedef hacim ve kritik organlarda oluşturduğu doz dağılımlarının hesaplanması TPS'de yapılır. Takiben planın iyileştirilmesi için (gantri açıları, yüklem, kama filtre ve kompensatuar filtre kullanımı gibi yöntemlerle) düzeltmeler yapılarak, hedef hacmin tanımlanan dozun verileceği referans izodoz tarafından daha iyi sarılmasına çalışılır (forward plan-

ning). TPS, ışınlama cihazlarının kurulum aşamasında su fantomunda ölçümü yapılarak bilgisayara yüklenmiş olan "commissioning" dozimetrik verilerini kullanır ve seçilen doz hesaplama algoritmasına (DHA) göre hastada oluşacak doz dağılımlarını, medikal fizikçinin öngördüğü alanlar ve doz değiştirici faktörler üzerinden kümülatif olarak hesaplar. IMRT planlamasında ise önce medikal fizikçi, TPS'de bulunan IMRT yazılımına [(örneğin Monaco/Elektro) (Elektro AB, Stockholm, Sweden), Eclipse/Varian (Eclipse TPS, Versiyon 10.0; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, ABD)] uygun olarak, doz parametrelerini (hedef hacimlerde reçete edilen tedavi dozlarını, her OAR için öncelik sırasını belirterek tolerans dozlarını) ve uygun gördüğü sayıda karşılıklı olmayan (genelde 5, 7, 9) ko-planar alanı, gantri açılarını belirterek bilgisayara girer (fraksiyon dozunun yüksek olduğu ve daha küçük alanların kullanıldığı stereotaktik planlamalarda, nonko-planar planlama tercih edilir).

Daha sonra IMRT yazılımı, TPS'de yüklü bulunan DHA'yı ve tedavi cihazında kullanılacak foton enerjisine ait dozimetrik dataları kullanarak planlamayı (hangi yazılım kullanılıyorsa onun üzerinden) kendisi yapar. Önem sırasına (rank) göre atanan OAR'lerin tolerans doz kısıtlarını aşmayacak şekilde, seçilen her gantri açısındaki alanı geriye doğru planlar (inverse planning). Bunun için PTV'nin mm³lük alt hacimlere bölünüp, bunlarda absorbe doz hesabının ayrı ayrı yapılabilmesi gerekir. Böylece tasarlanacak ışın alanı içinde farklı doz hızlarında ışınlama yapacak alt alanlar (segmentler) oluşturulabilir. Bunun amacı, belirlenen bir gantri açısındaki ışın hızının, 3BKRT planlamasındaki gibi "uniform" doz hızındaki tek alan şeklinde tasarlanmayıp aynı gantri açısında, fakat aynı ışın alanı içinde farklı doz hızlarındaki (non-uniform) ışınlamaların elde edilebileceği segmentleri kullanabilmektir. Ancak bu tarz ışınlama, PTV içindeki doz akısının homojenliğini bozacaktır. Eksik kalan dozlar diğer alanlardan yapılacak ışınlamalar ile telafi edilebileceğinden, sonuçta PTV tedavi dozunun (-%5, +%7) aralığında kalma kriterine uygun ışınlama, tersten planlanabilir. Böylece OAR'lerde 3BKRT ile elde edilemeyen kısıtlayıcı doz dağılımlarına, bu yöntemle ulaşılmış olur. Bir başka deyişle belli bir OAR hacmi (V) için mü-

saade edilen maksimum nokta dozu ve hangi dozun ne kadar alt hacim için (örneğin V_{20Gy}) kabul edilebilir olduğu şartlarına uyabilecek bir planlama, ancak bilgisayar destekli “tersten planlama” yapan gelişmiş yazılım programları tarafından yapılabilir. Ayrıca bu planlamaya uygun ışınlama yapabilecek otomasyonda, ileri teknoloji ürünü linak cihazlarının sisteme entegre edilmesi gerekir. TPS, IMRT yazılımı ve doz dağılım algoritmalarını kullanarak istenilen şartlara en yakın olabilecek planı, yüzlerce geriye dönüşle (iterasyon) milyonlarca yeniden hesaplamayla tekrar tekrar planlar ve daha iyisini oluşturmaya çalışır. OAR’ler için dozlar istenildiği kadar düşürülemez ya da tersine hedef hacim içinde istenilen doz kriterleri sağlanamıyorsa, bunu sağlayacak müdahalelerin medikal fizik uzmanı tarafından yapılması gerekir. Bunun için her IMRT programının kendine özgü çalışma komutları üzerinden değişiklik yapılması, olmazsa başlangıçta programa girilen OAR kısıtlama dozlarında (en düşük önemdekilerden başlayarak) azaltmaya gidilmesi gerekebilir. Ancak her durumda PTV içindeki maksimum nokta dozunun %107’yi aşmaması ve tanımlanan tedavi dozunun %95’ini alan izodozun, PTV ile daha iyi örtüşmesi (en az %95’ini kapsamayı) sağlanmalıdır. Kabul edilebilir kaliteye yükseltilecek son IMRT planına en yakın ışınlamanın gerçekleştirilebilmesi için çok yapraklı kolimatörler üzerinden segmentlerin oluşturulması gerekir (optimizasyon). Tedavinin yapılacağı cihazın özelliklerine (çok yapraklı kolimatörlerin yapısı ve hızları, linakta ulaşılabilen doz hızı, “step-and-shoot” ya da “sliding window” tekniği seçimi vb.) göre fizik uzmanının tarafından yönetilen bu uyarlama, seçilen plan kalitesinde kayıplarına neden olabilir. Optimizasyon ile cihazın ışınlama şartları için TPS’te oluşturulan IMRT planının son hâli, klinisyen tarafından onaylanır.

Klinikte ışınlanan bölgede bulunan inhomojen ortamlar (örneğin hava kavitesi, kemik gibi yoğunlukları yumuşak dokudan farklı yapılar) DHA’ların hesaplama hataları yapmasına ve hastada oluşacak gerçek dozlarda farklılıklara neden olmaktadır. 2x2 cm’den küçük alanların dozimetrisinde lateral elektronik dengenin kaybı nedeniyle fantomda ölçülen doz ile TPS’de hesaplanan dozlar arasında tutarsızlıklar olduğu bilinmektedir. Bu nedenle IMRT gibi

küçük alanların (segmentlerin) kullanıldığı ışınlamalarda, özellikle de inhomojen ortam içinde ve/veya yakınında, doğru dozimetrik planlama yapılabilmesi için lateral elektron denge kaybını hesaba katmayan daha eski DHA’lardan kaçınılması gerekir.⁵ Hastaya uygulanacak olan ışınlamanın, TPS’deki planlama ile benzer doz dağılımında olduğunun fantom üzerinde doğrulama testi olan “quality assurance (QA)” ışınlaması ile tedaviye başlamadan önce kontrol edilmesi gerekir. QA, IMRT tedavisinin vazgeçilmez bir parçasıdır.^{6,7} İyon odası düzeneği (örneğin 2D array) üzerinde yapılacak QA ışınlaması için önce IMRT planı hangi linak cihazı ve hangi enerjideki foton için yapıldı ise (genelde 6MV-X), ona uygun QA uyarlamasının TPS’de oluşturulması gerekir. Daha sonra linakta fantom üzerine yapılan QA ışınlamasının dozimetrik verileri (noktasal dozlar) bilgisayara kaydedilir. Gamma indeks olarak adlandırılan IMRT QA testinde, ışınlanan alan içindeki her noktada ölçülen dozun, o nokta için TPS’de hesaplanan dozun $\pm\%3$ ’ü olması ve ayrıca IMRT planında öngörülen dozun olduğu noktanın ise o doz için TPS’de öngörülen noktanın 3 mm yarıçapındaki bir küre içinde oluşması istenir.⁷

Tedavi planlama sistemlerine yüklenmiş farklı DHA’lar ile yapılan IMRT planlarında, aynı simBT görüntüleri ve aynı IMRT parametreleri kullanılmasına rağmen az da olsa farklı doz dağılımları elde edilmektedir. Bu da PTV ve OAR’lerin tedavide alacağı dozların, DHA’ya göre değişmesi demektir ve hangisinin gerçek olarak ölçülen değerlere en yakın hesaplama yaptığının (ya da TPS’de hesaplanan dozların tedavide ne kadar doğru olarak oluştuğunun) ölçülmesi gerekir. Doz dağılımlarındaki bu değişimler, tümör kontrol olasılığına etki edebileceği gibi olası kısa veya uzun dönem yan etkilerin oranını ve şiddetini de değiştirebilecektir. Bilgisayar yazılımları olan DHA’lar; tedavide kullanılacak radyasyonun türüne, enerjisine ve belirlenen ışın alanlarının boyut, şekil ve yönlerine göre hastada oluşacak doz dağılımlarını hesaplar. Bunun için doku, organ ve kemik/hava/su gibi ortamların simBT çekimi yapılırken kilovoltaj X ışınının ortamdaki doz azalımı ile elde edilen ve bilgisayar üzerinden aksiyel kesit görüntülerinin oluşturulmasını sağlayan, dokuların sayısal elektron yoğunluk değerlerini kullanır. Linakta seçilen foton

enerjisine ait su fantomu dozimetrik verilerini kullanarak ve her ışın hüzmesinin hasta içinde katettiği mesafe boyunca bir dizi foton ve elektron (öne, yana, geriye) saçılma olasılık hesapları yaparak, ortama transfer edilen absorbe dozu hesap eder. Sonuçta, tüm alanlarının birbirlerine olan katkıları ile ışınlanan hacim içindeki kümülatif doz dağılımını sanal ortamda oluşturur ve 3D olarak görüntüler. Bir tedavi planının kalitesi “konformite indeksi [conformity index (CI)]” ve “homojenite indeksi (HI)” formülleri ile hesaplanabilir ve diğer algoritmaların aynı şartlarda yaptığı planlar ile karşılaştırılabilir. CI, referans izodozun PTV ile ne kadar örtüştüğünün ölçüsüdür (ideali 1, bire bir örtüyor). HI ise PTV içinde oluşan doların tedavi dozuna göre ne kadar değiştiğinin göstergesidir (ideali 0, hiç değişim göstermiyor).^{8,9} RT planlamasında uzun süredir kullanılan Pencil Beam Konvolüsyon (PBC) ve lateral elektronik denge kaybını hesaba katmak için daha sonra geliştirilen Anizotropik Analitik Algoritması (AAA) en çok kullanılan bilgisayarlı DHA’lardan 2 tanesidir.¹⁰

PBC algoritması temelinde radyasyon akısı alanındaki dozu, doz birikim kerneli ile konvolüsyon yöntemini kullanarak hesap eden bir algoritmadır. Foton huzmesi doğrultusunda katedilen ortamdaki heterojeniteleri düzeltmek için modifiye edilmiş Batho metodunu kullanır. Yüksek enerjili ($\geq 6\text{MV}$) X ışınları için doku yoğunluğu homojen olmayan ve özellikle akciğer gibi içinde hava bulunan ortamlarda; hedef hacimde reçete edilen dozlar için yaptığı hesabın, gerçekte ölçülenden yüksek olduğu bir algoritma olarak bilinmektedir.¹¹ Ancak günümüze gelinceye kadar yapılan RT planlamalarının çoğu, bu algoritmanın bulunduğu TPS programlarında yapılmış bulunmaktadır. Geliştirilen yeni DHA’lar kullanılarak yapılan hesapların gerçeğe daha yakın olduğu bilirse de hem hedef hacimdeki hem de kritik organ dozlarındaki farkın ortaya konulduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

AAA algoritması, temelinde konvolüsyon-süperpozisyon algoritmasını kullanan ve PBC’den farklı olarak her foton-madde etkileşimi için yanal enerji taşınımını hesaba katan bir algoritmadır.^{10,12-15} AAA, foton etkileşim bölgesinin 3 (x, y, z) yönünde farklı yoğunlukta dokular bulunması (heterojenite)

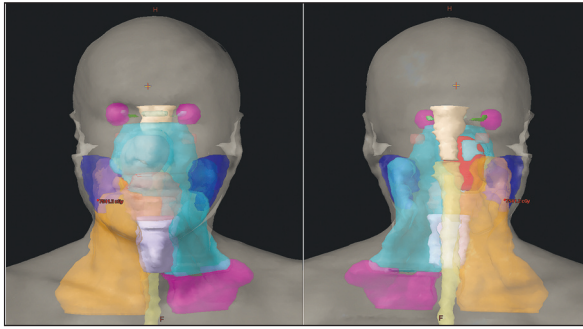
durumunda, doz dağılımlarını doku yoğunluklarına göre farklı yanal foton saçılım kernelini kullanarak, anizotropik (her yönde ayrı) analitik hesaplama yapar. Özellikle ışınlanan hacim içindeki kavitelelerin hava-doku geçiş yüzeylerinde yaptığı hesaplar, fantom ölçümlerine daha yakın sonuçlar verir. Özellikle doku homojenite farklılıklarının fazla olduğu vücut bölümlerinde AAA ile yapılan hesaplamaların, PBC’ye göre daha doğru sonuçlar verdiği bilinmektedir.^{13,16-18}

Bu çalışmada, NF kanseri tanılı 15 hastada, aynı TPS programında PBC ve AAA kullanılarak yapılan IMRT tedavi planları, retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Her hasta için PBC ve AAA algoritmaları ile yapılan 2 ayrı IMRT planından elde edilen doz-hacim histogramları (DVH) aracılığıyla; parotis, spinal kord, beyin sapı, optik kiazma, oral kavite, optik sinirler, iç kulak ve larinks organlarının almış oldukları dozlar değerlendirilmiştir. Buna ek olarak, PTV’nin almış olduğu maksimum (D_{maks}), minimum (D_{min}) ve ortalama doz (D_{mean}) değerleri, HI ve tedavi toplam monitör ünitesi [monitor unit (MU)] sayıları karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALARIN RADYOTERAPİ PLANLAMASI

Histopatolojik olarak NF kanseri tanısı almış ve sonrasında küratif definitif RT±kemoterapi endikasyonu ile kliniğimizde simBT çekilmiş, PTV ve OAR konturlaması yapılmış hastalardan randomize olarak 15 hasta seçildi. RT planlaması için hastalar simBT cihazında (Bright Speed Excel Select, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, ABD) supin pozisyonda ve baş ekstansiyonda yatırılmıştır. Baş-boyun ve omuz bölgesi immobilizasyonu için kişiye özel termoplastik baş-boyun ve omuz maskesi yapılmıştır. Hastaların verteksten sternoklavikular eklem 2 cm altına kadar 2,5 mm kesit kalınlığında aksiyel BT görüntüleri elde edilerek, simBT işlemi tamamlanmıştır. Bunu takiben, Eclipse Tedavi Planlama Sistemindeki yazılımı kullanılarak, radyasyon onkolojisi uzmanları tarafından PTV ve baş-boyun bölgesinde bulunan OAR (parotis, spinal kord, beyin sapı, optik kiazma, oral kavite, optik sinirler, iç kulak ve larinks) konturları

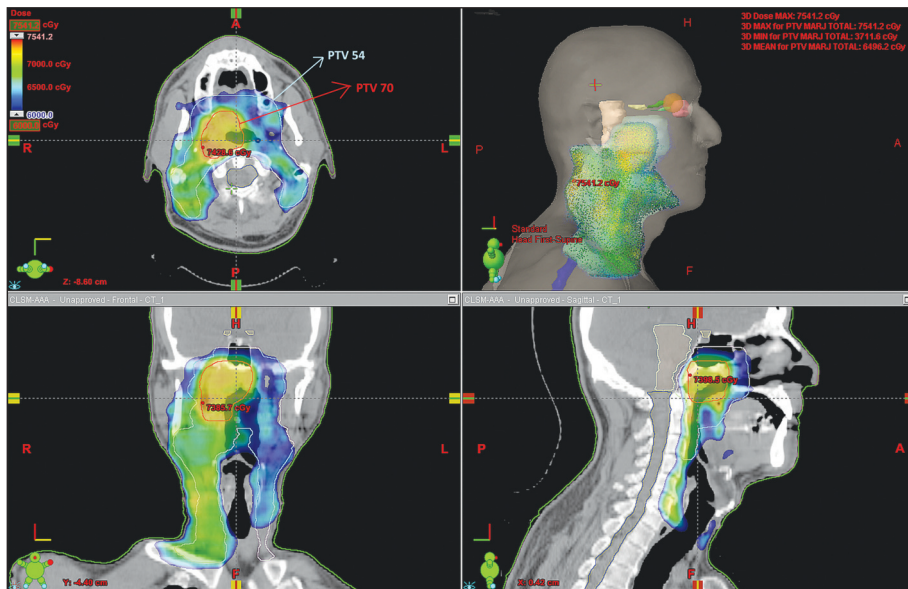


ŞEKİL 1: Baş-boyun bölgesinde konturlanan kritik normal dokular ve planlanan hedef hacimlerin (a) anterior ve (b) posterior görüntüsü. Gözler (mor), parotisler (mavi), spinal kord (sarı), beyin sapı (açık pembe), optik kiazma (sarı), oral kavite (koyu pembe), optik sinirler (yeşil), iç kulak (kahverengi) ve larinks (eflatun). PTV 54 (mor), PTV 60 (turkuaz), PTV 66 (turuncu) ve PTV 70 (kırmızı).

çizildi (Şekil 1). PTV konturlaması için hastadan daha önce alınmış NF kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ve/veya pozitron emisyon tomografi görüntüleri kullanılarak simBT görüntüleri ile füzyon yapıldı. Toplam 33 fraksiyonda primer tümör ve tutulu lenf nodlarına 70 Gy (2,12 Gy/fr), yüksek riskli NF ve boyun lenf nodu alanlarına 60 Gy (1,84 Gy/fr) ve düşük riskli boyun lenf nodu alanlarına 54 Gy (1,64 Gy/fr) “simultane integre boost” tekniği ile IMRT planlaması tasarlandı. Gross tümör hacim [Gross tumor volume (GTV)], klinik hedef hacim [clinical target volume (CTV)] ve PTV belirlenmesi

literatürde belirtildiği şekilde yapılmıştır.¹⁹ PTV 70 Gy=GTV (primer tümör)+GTV tutulu lenf nodu)+0,5 cm; CTV 60 Gy=tüm NF+kafa tabanı+ön 1/3 klivus+ptirigoid fossa+parafaringeal boşluk+ inferior sfenoid sinüs+nazal kavite/maksiller sinüs arka 1/4’ü+inferior yumuşak damak+retrofaringeal lenf nodları+bilateral boyun IB-V lenf nodu alanları; PTV 60 Gy=CTV 60+0,5-1cm; CTV 54 Gy=N0 olan hastalarda boyun lenf nodu IV ve VB seviyeleri; PTV 54 Gy=CTV 54+0,5-1cm olarak konturlandı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası RT planlanan bazı hastalarda regrese pozitif lenf nodlarına 70 Gy yerine 66 Gy planlandı. Kritik organ olarak tüm hastalarda bilateral göz, lens, iç kulak, parotis, optik sinir, oral kavite, beyin sapı, optik kiazma, larinks ve spinal kord konturlandı.

Sonrasında medikal fizik uzmanları tarafından Eclipse TPS’de, her hasta için Varian DBX linak (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, ABD) cihazında 6MV X ışını enerjisi seçildi ve PBC ve AAA kullanılarak ayrı ayrı ikişer adet IMRT tedavi planı oluşturuldu (Şekil 2). her iki algoritma ile yapılan planlamalarda, PTV 70’in %98’inin tanımlanan dozu alması sağlandı. Tedavi planlaması sonrasında, plan değerlendirmesi için DVH kullanılarak PTV 70 Gy’e ait PTV D_{mean}, PTV D_{maks} ve PTV D_{min} kaydedildi. Ayrıca “International Commission on Radiological



ŞEKİL 2: Örnek bir hasta için tedavi planındaki doz dağılımlarının, farklı düzlemlerdeki kesitsel görüntüleri.

Units and Measurements” raporunda tavsiye edildiği üzere “Denklem 1” kullanılarak HI değeri hesaplandı.²⁰

$$HI = ((D2 - D98)) / D50 \text{ (Denklem 1)}$$

Bu denklemde D2, D98 ve D50 sırasıyla; PTV 70’in %2’sinin, %98’inin ve %50’sinin aldığı dozların Gy cinsinden değerleridir.

Bunlara ek olarak, her iki plan için toplam MU sayıları hesaplandı. Kritik organ değerlendirilmesi için her iki algoritma planları sonucunda spinal kord D_{maks} , sağ-sol optik sinir D_{maks} , sağ-sol iç kulak D_{mean} , sağ-sol parotis D_{mean} , optik kiazma D_{maks} , beyin sapı D_{maks} , larinks D_{mean} ve oral kavite D_{mean} değerleri DVH’ler kullanılarak hesaplandı ve kaydedildi.

Bu çalışmadaki tüm işlemler, etik kurallara ve Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 335/22.10.2020 protokol kodu ile onaylanmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma verileri, IBM SPSS yazılımı 21.0 versiyonu ile analiz edildi (IBM Corp., Armonk, NY, ABD). Sürekli verilerin normal dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli verilerin hiçbirinde normal dağılım görülmemesi nedeniyle hastaların farklı algoritmalar ile yapılan ölçüm sonuçları Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak, normal dağılmayan veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. İstatistiksel testlerin tümünde 0,05’ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 15 hastanın 9’u (%60) erkek, 6’sı (%40) kadın idi. Hastaların tümör evreleri 1 hasta (%6,67) T1, 10 hasta (%66,66) T2 ve 4 hasta (%26,67) T3 olarak dağılırken; nodal evreleri 4 hasta (%26,67) N0, 6 hasta (%40) N1, 4 hasta (%26,67) N2 ve 1 hasta (%6,66) N3 şeklinde idi. Tüm hastaların PTV 70 Gy hedef hacimleri tanımlanmıştı, ayrıca 14 hastada (%93,33) PTV 60 Gy, 5 hastada (%33,33) PTV 66 Gy ve 11 hastada (%73,33) PTV 54 Gy hedef hacimler mevcuttu.

Hastaların PBC ve AAA tedavi planlama algoritmaları ile yapılan planlamaları sonucu PTV 70 Gy, D_{mean} , D_{maks} , D_{min} ve HI değerleri ile toplam MU sayılarının medyanlarının karşılaştırması **Tablo 1**’de gösterilmektedir. her iki algoritma arasında D_{mean} , D_{maks} , D_{min} ve HI değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,334$, $p=0,244$, $p=0,156$, $p=0,609$). Toplam MU değerleri arasındaki fark ise anlamlı idi ($p=0,001$).

Kritik organ dozları açısından 2 algoritma karşılaştırıldığında optik kiazma, oral kavite, sol ve sağ iç kulak dozları benzerdi (sırasıyla $p=0,088$, $p=0,426$, $p=0,670$ ve $p=0,594$). Spinal kord D_{maks} medyanları PBC ile AAA’ya göre daha yüksek bulundu ve bu fark anlamlı idi ($p=0,023$). Sol ve sağ optik sinir D_{maks} medyanları PBC ile AAA’ya göre daha düşük bulundu (sırasıyla 36,06 Gy vs 37,70, 35,33 Gy vs 37,01 Gy; her iki’si için $p=0,001$). Beyin sapı D_{maks} medyanı PBC ile 52,92 Gy iken AAA ile 52,72 Gy idi ($p=0,027$). Ayrıca sol-sağ parotis D_{mean} ve larinks D_{mean} medyanları PBC ile AAA’ya göre anlamlı oranda düşük hesaplandı (hepsi için $p=0,001$). Kritik

TABLO 1: PBC ve AAA hesaplama algoritmalarında PTVn70 dozlarının ve toplam MU sayılarının karşılaştırılması.

	PBC	AAA	p değeri
PTV 70 D_{mean} (Gy)	72,35 (71,80-73,29)	72,10 (71,32-73,58)	0,334
PTV 70 D_{maks} (Gy)	74,53 (73,60-76,86)	75,22 (73,54-77,44)	0,244
PTV 70 D_{min} (Gy)	66,43 (62,83-68,24)	66,80 (65,89-68,17)	0,156
HI-PTV 70	0,053 (0,043-0,073)	0,054 (0,038-0,083)	0,609
Toplam MU sayısı	1.354 (960-1.619)	1.392 (990-1.659)	0,001

Değerler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. PBC: Pencil beam konvölüsyon; AAA: Anizotropik analitik algoritma; PTV: Planlanan hedef hacim; D_{mean} : PTV’nin aldığı ortalama doz; D_{maks} : PTV’nin aldığı maksimum doz; D_{min} : PTV’nin aldığı minimum doz; HI: Homojenite indeksi; MU: Monitör ünite sayısı.

TABLO 2: PBC ve AAA hesaplama algoritmalarında kritik organ dozlarının karşılaştırılması.

	PBC	AAA	p değeri
Spinal kord D_{maks}	43,97 (37,02-46,88)	43,39 (38,51-44,90)	0,023
Sol optik sinir D_{maks}	36,06 (2,40-46,61)	37,70 (3,59-46,91)	0,001
Sağ optik sinir D_{maks}	35,33 (2,72-49,61)	37,01 (4,36-52,99)	0,001
Optik kiazma D_{maks}	37,10 (3,27-50,05)	38,07 (4,75-54,30)	0,088
Beyin sapı D_{maks}	52,92 (46,88-54,78)	52,72 (45,70-53,55)	0,027
Sol iç kulak D_{mean}	44,27 (30,24-51,23)	43,89 (29,37-51,76)	0,670
Sağ iç kulak D_{mean}	44,24 (27,49-53,52)	44,45 (25,94-53,66)	0,594
Oral kavite D_{mean}	44,99 (41,64-52,73)	45,86 (39,00-53,50)	0,426
Sol parotis D_{mean}	28,78 (22,81-49,85)	29,85 (23,24-51,04)	0,001
Sağ parotis D_{mean}	28,03 (21,79-56,50)	29,43 (22,43-57,61)	0,001
Larinks D_{mean}	48,71 (41,01-54,59)	50,15 (42,36-56,23)	0,001

Değerler Gy biriminde ve medyan (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir. PBC: Pencil beam konvolüsyon; AAA: Anizotropik analitik algoritma; D_{maks} : Maksimum doz; D_{min} : Minimum doz; D_{mean} : Ortalama doz.

organ dozlarının karşılaştırmaları Tablo 2’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

TARTIŞMA

Literatürde, TPS’lerde kullanılacak olan DHA seçiminin önemi birçok çalışmada vurgulanmaktadır.^{6,9,11,13,16} Bu çalışmada, radyasyon onkolojisi kliniklerinde TPS’lerde sıklıkla kullanılan PBC ve AAA tedavi planlama algoritmalarının IMRT planlamasında kullanılması sonucunda, hedef hacmin (PTV 70) almış olduğu doz, HI değeri ve toplam MU sayıları dozimetrik olarak değerlendirilirken, hedef hacmin çevresindeki normal dokular da aldıkları maksimum ve ortalama dozları karşılaştırıldı. PTV 70’e ait D_{maks} , D_{min} ve HI değerleri AAA algoritması ile daha yüksek elde edilmiş olsa da bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

MU sayıları bakımından, AAA algoritması ile elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmasına karşın 400 MU/dk doz hızı ile tedavi edilen hastalar için bu sayısal fark yaklaşık olarak 6 sn’ye karşılık gelmektedir. Bir başka deyişle AAA ile yapılan planlamalarda ışınlama süresi olarak hastaların ortalama 6 sn daha fazla tedavi masasında yatmaları gerekmektedir. “Set-up” dâhil hastanın odaya girmesinden çıkışına kadar geçen tüm tedavi süresi göz önüne alındığında, ışınlama süresindeki bu artış ihmal edilebilecek derecede azdır. Ancak tüm vücudun maruz kaldığı sekonder radyasyon dozunda minimal bir artış söz konusu olacaktır.

Diğer taraftan, elde edilen sonuçlara göre noktasal doz değerinin önemli olduğu ve seri organ olarak sınıflandırılan sol ve sağ optik sinir için hesap edilen ortalama D_{maks} değerlerinin PBC algoritmasında AAA’ya göre daha düşük hesap edildiği görülmüştür. Her ne kadar bu çalışmada her iki algoritma için D_{maks} değerleri tolerans doz sınırları içerisinde olsa da genel anlamda olası geç yan etkiler açısından PBC ile hesap edilen değerlerin daha düşük olarak hesaplanması, bahsi geçen organ ve dokular için kritik olabilecektir. Hipofraksiyone şemaların uygulandığı stereotaktik tedavilerde ise fraksiyon dozunun daha yüksek olması nedeniyle bu doz farklılıkları olası geç yan etkiler ve tedavi kalitesi açısından çok daha önemli olacaktır.

Basran ve ark.nın çalışmasında tüm meme ve parsiyel meme 3BKRT’si için PBC, AAA ve Monte Carlo algoritmaları karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde, hedef hacmin almış olduğu ortalama doz değerleri algoritmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.⁶ Bragg ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise farklı anatomik bölgelerin PBC kullanılarak yapılan IMRT planlamaları, AAA algoritması ile tekrar hesaplanarak oluşan farklılıklara bakılmış, ayrıca QA ölçümleri yapılmıştır. NF bölgesinin PBC ile hesaplanan IMRT planları aynı MU sayıları kullanılarak AAA ile tekrar hesaplandığında; tanımlanan dozun %95’ini alan izodoz hacminin (V %95) azaldığı, dolayısıyla PTV’yi daha az kapsadığı rapor edilmiştir (diğer bir deyişle PTV’nin V %95 ile örtüşen hacmi, AAA hesaplama-

sında PBC'den daha az bulunmuştur). QA ışınlamalarında mükemmel bir gamma indeks uyumu gösteren AAA'nın, ölçülen gerçek dozlarla daha yakın hesaplamalar yaptığını; PBC'nin düşük yoğunluklu ortamlar için hesapladığı dozların, ölçüldüğü zaman daha düşük bulunduğunu (PBC'nin dozları olduğundan yüksek hesapladığını) belirlemişlerdir. Sonuç olarak, içinde hava olan düşük yoğunluklu bölgelelerin IMRT planlarında PBC yerine AAA algoritmasının kullanılması önerilmiştir.¹⁰ Buna ek olarak Herman ve ark.nın yaptıkları çalışmada, akciğer tümörlerinin stereotaktik RT'sinde AAA ile PBC algoritmalarını karşılaştırmışlardır. Önce karşılıklı olmayan 5-7 ko-planar alandan 6MV X ışını ile OAR doz kısıtlamalarına uyarak, PTV'nin %95'inde 3 fraksiyonda 60 Gy elde etmek için PBC ile planlama yapılmış, sonra PBC'de hesap edilen aynı doz hızı ve MU kullanılarak AAA ile aynı alanlardan yapılan planlamada, dozun 51,6 Gy olarak hesaplandığı (bir başka deyişle PBC'nin 60 Gy doz hesabının, AAA'nın 51,6 Gy'lik doz hesabına eşit olduğu) görülmüştür. AAA ile yapılan planlamalar için daha önce PBC ile yapılan planlardaki reçete edilen dozda %10 azaltmaya gidilmesi tavsiye edilmiştir.¹¹ Kan ve ark. tarafından yapılan NF kanserinde stereotaktik RT çalışmasında; PBC ve AAA doz algoritmasının kullanıldığı planlar ve gerçeğe uygun inhomojen yapıdaki (antropomorfik) fantomdaki doz ölçümleri karşılaştırılmıştır. NF'ye benzer şekilde içinde hava kavitesi bulunan fantom ölçümlerinde, 2x2 cm'lik tek alan için hava-sıvı geçişlerinde ve bu yüzeyin birkaç mm ötesinde merkezî eksendeki dozların her iki algoritma tarafından da daha yüksek dozlarda hesaplandığını bildirmişlerdir (PBC için %20, AAA için %8,3).¹⁴ Gerçek hasta üzerinde uygulanan çoklu alan ışınlamalarının rando fantom üzerindeki simülasyon ölçümlerinde ise bu hesaplama hatası özellikle AAA için oldukça azalmakta, ancak yine de hava-su geçiş yüzeylerinde %3'ü aşan dozlar hesaplayabilmektedir. Flejmer ve ark., sol meme kanserli hastaların, PTV ortalama dozu 50 Gy/25 fr olacak şekilde PBC algoritması ile yapılan 3DKRT planlamalarını; aynı alan ve MU kullanarak AAA ile tekrar hesaplamışlardır. PBC planlamasında tanımlanan dozu alan PTV'nin, AAA ile tekrar yapılan planlamaya göre daha geniş olduğu (bir başka deyişle AAA hesaplamasında PTV

kapsamasının daha düşük hâle geldiği) ve hassas normal doku yakınındaki sıcak noktalarda oluşan maksimum doz değerlerinin, AAA hesaplaması ile daha yüksek hâle geldiğini bildirmişlerdir.^{9,10,11} Buna ek olarak, AAA algoritması ile yapılan hesaplamalarda 25 Gy altında doz alan aynı taraf akciğer hacminin arttığını, 25 Gy üstünde doz alan hacmin ise azaldığını, bu nedenle OAR doz kısıtlamalarında, AAA hesaplamaları için tolerans dozlarında artışa gidilebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca kalp dozlarının AAA ile PBC'de olduğundan daha düşük dozlarda hesaplanmış olması nedeniyle geçmişte PBC ile hesaplanan dozlar üzerinden belirlenmiş olan kalp tolerans dozlarının, aslında belirlenen bu dozlardan daha düşük olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Sonuç olarak gerçeğe daha yakın doz dağılımı hesapladığından, AAA'nın PBC algoritmasına tercih edilmesini önermişlerdir.

Çalışmamızda NF kanserli hastaların tedavi planlamasında AAA ile yapılan hesaplamalar, PBC'ye göre belirgin bir farklılık göstermese de AAA'nın foton-madde etkileşimi için yanıl enerji taşınımını hesaba katan bir DHA olması nedeniyle daha doğru doz hesaplamaları yaptığı dikkate alınmalıdır.^{10,13,14}

SONUÇ

Elde edilen verilere göre hedef hacmin dozimetrik değerleri açısından AAA PBC arasında belirgin bir fark olmadığı görülmektedir. Diğer taraftan normal doku dozları bakımından birçok organ için 2 algoritma ile elde edilen veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Özellikle NF kanserleri gibi homojen olmayan dokuların bulunduğu tedavi bölgelerinde, AAA ve PBC algoritmaları ile hesaplanan normal doku dozlarında farklılıklar olduğu göz önüne alınmalı, gamma test sonuçları ile uyumluluk oranları, hastaya özgü olarak değerlendirilmelidir. Radyasyon onkolojisi klinikleri arasında tedavi planlarının kabul edilebilirlik kriterlerinde farklılıklar olabilese de genel olarak plan değerlendirmesi için kabul edilmiş olan belirli kriterler sağlanmaya çalışılmaktadır. NF tedavi planlarının, çalışmamızda elde edilen veriler ışığında değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Alper Özseven, Zümrüt Arda Kaymak, Emine Elif Özkan, Beyza Şirin Özdemir; **Tasarım:** Alper Özseven, Zümrüt Arda Kaymak, Emine Elif Özkan, Beyza Şirin Özdemir; **Denetleme/Danışmanlık:** Alper Özseven, Zümrüt Arda Kaymak; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Alper Özseven, Zümrüt Arda Kaymak; **Analiz ve/veya Yorum:** Alper Özseven, Zümrüt Arda Kaymak, Emine Elif Özkan, Beyza Şirin Özdemir; **Kaynak Taraması:** Alper Özseven, Zümrüt Arda Kaymak, Beyza Şirin Özdemir; **Makalenin Yazımı:** Alper Özseven, Zümrüt Arda Kaymak, Emine Elif Özkan, Beyza Şirin Özdemir; **Eleştirel İnceleme:** Alper Özseven, Zümrüt Arda Kaymak, Emine Elif Özkan, Beyza Şirin Özdemir; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Alper Özseven, Zümrüt Arda Kaymak, Emine Elif Özkan.

KAYNAKLAR

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):313. [Crossref] [PubMed]
- Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer.* 1972;29(6):1446-9. [Crossref] [PubMed]
- Palta JR, Mackie TR. Intensity-Modulated Radiation Therapy: The State of the Art. Madison (WI): Medical Physics Publishing; 2003. Medical physics monograph, no. 29. [Link]
- Webb S. Intensity-Modulated Radiation Therapy. 1st ed. Bristol (UK): CRC Press; 2001. [Crossref]
- Jones AO, Das IJ. Comparison of inhomogeneity correction algorithms in small photon fields. *Med Phys.* 2005;32(3):766-76. [Crossref] [PubMed]
- Basran PS, Zavgorodni S, Berrang T, Olivotto IA, Beckham W. The impact of dose calculation algorithms on partial and whole breast radiation treatment plans. *Radiat Oncol.* 2010;5:120. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gagné IM, Zavgorodni S. Evaluation of the analytical anisotropic algorithm in an extreme water-lung interface phantom using Monte Carlo dose calculations. *J Appl Clin Med Phys.* 2006;8(1):33-46. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Özseven A, Özkan EE. Dosimetric evaluation of field-in-field and sliding-window IMRT in endometrium cancer patients with a new approach for the conformity index. *Int J Radiat Res.* 2020;18(4):853-9. [Crossref]
- Flejmer AM, Dohmar F, Nilsson M, Stenmarker M, Dasu A. Analytical anisotropic algorithm versus pencil beam convolution for treatment planning of breast cancer: implications for target coverage and radiation burden of normal tissue. *Anticancer Res.* 2015;35(5):2841-8. [PubMed]
- Bragg CM, Wingate K, Conway J. Clinical implications of the anisotropic analytical algorithm for IMRT treatment planning and verification. *Radiother Oncol.* 2008;86(2):276-84. [Crossref] [PubMed]
- Herman TD, Hibbits K, Herman T, Ahmad S. Evaluation of pencil beam convolution and anisotropic analytical algorithms in stereotactic lung irradiation. *Journal of Medical Physics.* 2011;36(4):234-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ulmer W, Harder D. A triple gaussian pencil beam model for photon beam treatment planning. *Z Med Phys.* 1995;5(1):25-30. [Crossref]
- Chaikh A, Balosso J. Statistic and dosimetric criteria to assess the shift of the prescribed dose for lung radiotherapy plans when integrating point kernel models in medical physics: are we ready? *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(6):681-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kan MW, Cheung JY, Leung LH, Lau BM, Yu PK. The accuracy of dose calculations by anisotropic analytical algorithms for stereotactic radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Phys Med Biol.* 2011;56(2):397-413. [Crossref] [PubMed]
- Oinam AS, Singh L. Verification of IMRT dose calculations using AAA and PBC algorithms in dose buildup regions. *J Appl Clin Med Phys.* 2010;11(4):3351. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bufacchi A, Nardiello B, Capparella R, Begenozzi L. Clinical implications in the use of the PBC algorithm versus the AAA by comparison of different NTCP models/parameters. *Radiat Oncol.* 2013;8(1):164. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Fogliata A, Nicolini G, Vanetti E, Clivio A, Cozzi L. Dosimetric validation of the anisotropic analytical algorithm for photon dose calculation: fundamental characterization in water. *Phys Med Biol.* 2006;51(6):1421-38. [Crossref] [PubMed]
- Thomas SJ. A modified power-law formula for inhomogeneity corrections in beams of high-energy x rays. *Med Phys.* 1991;18(4):719-23. [Crossref] [PubMed]
- Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3684-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- The International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam IMRT. ICRU Report 83. *J ICRU.* 2010;10(10):1-106. [Crossref]