

PROSTAT KANSERİNDE PELVİK YOĞUNLUK AYARLI RADYASYON TEDAVİSİ VE EŞ ZAMANLI EK DOZ TEDAVİ PLANLAMALARINDA DOZİMETRİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF DOSIMETRIC PARAMETERS FOR PELVIC INTENSITY RADIOTHERAPY AND SIMULTANE INTEGRATED BOOST TREATMENT PLANS IN PROSTAT CANCER

Aysun İNAL, Evrim DUMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Çalışmada, pelvik radyoterapi ve prostata eşzamanlı ek doz (SIB) uygulanmış prostat kanserli hastalarda, konformal radyoterapi (3BKRT) çalışması temel alınarak, 3 farklı Yoğunluk Ayarlı Radyasyon Tedavisi (IMRT) tedavi tekniğine ait iki farklı Uygunluk indeksi (CI), Kritik Organ Skorlama İndeksi (COSI), Tümör Kontrol Olasılığı (TCP) ve Normal Dolu Komplikasyon Olasılığı (NTCP) hesaplamaları ile Doz Volüm Histogramları (DVH) parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde tedavi görmüş 5 prostat kanserli hasta için tedavi planlama sisteminde 3BKRT ve farklı IMRT tekniklerinde toplam 20 plan yapılmıştır. Planların değerlendirilmesinde; tüm planlanan hedef hacimler (PTV) için Homojenite İndeksi (HI), Ortalama Doz (D_{ort}), TCP ve iki farklı CI değeri hesaplanmıştır. Rektum, mesane, ince barsak ve femur başı için DVH verileri, NTCP ve COSI hesaplamaları yapılmış ve değerlendirmeye alınmıştır. Normal doku için reçete edilen dozun yarısını alan hacim (V_{40Gy}) ile %90'nı alan hacim (V_{72Gy}) değerlendirilmiştir.

BULGULAR: PTV2 ve PTV3 için $RTOGCI$ değerleri 3BKRT için IMRT teknikleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak 1'e daha yakın bulunmuştur (sırasıyla, $P = 0.007$ ve $P=0.008$). $PADDICKCI$, PTV1 ve PTV2 ortalama değerleri, 3BKRT planlarının IMRT planlarından önemli ölçüde daha kötü olduğunu ortaya koydu (sırasıyla, $P = 0.011$ ve $P=0.009$). PTV1 için, CI değerlendirmesine göre 9IMRT planı daha iyi iken, TCP değerlendirmesinde sonuç 7IMRT planı lehine bulunmuştur. Mesane ve rektum için en iyi plan 7IMRT bulunmuştur. İnce barsak için 195 cc hacmin aldığı doz 3BKRT'de en az iyi iken, NTCP ve COSI değerlendirmesinde sonuç 5IMRT lehine bulunmuştur. Normal doku için reçete edilen dozun yarısını alan en düşük hacim hem DVH hem de COSI değerlendirmesinde 7IMRT için bulunmuştur (sırasıyla; %5.7 ve 0.62).

SONUÇ: Çalışmada, $RTOGCI_{PTV1}$ için en iyi tekniğin 3BKRT olarak bulunması değerlendirmede hataya yol açmaktadır. Bu da çoklu PTV tanımlamalarında bu indeksin gerçekte bağdaşmadığını göstermektedir. Diğer bir indeks olan $PADDICKCI$, hem PTV hem de PTV yakınlarındaki organları dikkate alır. Fakat bu indeks, SIB planlarının değerlendirmesinde ayrıca bir denkleme gerektirmektedir. Bu nedenle, TCP ve NTCP radyobiyojik değerlendirme parametrelerini, birden fazla plan arasından uygulanabilir olanını seçmek için önemli araçlar olarak görüyor ve kullanılmasını öneriyoruz.

ANAHTAR KELİMELELER: Prostat kanseri, Radyoterapi, Tedavi Planlama

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to compare two different Conformity Index (CI), Critical organ scoring index (COSI), Tumor control probability (TCP) and Normal Tissue complication probability (NTCP) calculations, and Dose Volume Histogram (DVH) parameters of 3 different IMRT treatment techniques in prostate cancer patients who underwent pelvic radiotherapy and prostate simultane integrated boost (SIB).

MATERIAL AND METHODS: In this study, a total of 20 plans with conformal radiotherapy (3DCRT) and different intensity modulated radiotherapy (IMRT) techniques were made in the treatment planning system for 5 prostate cancer patients who had been treated in our clinic. In the evaluation of plans; homogeneity index (HI), mean dose (D_{mean}), TCP and two different CI values were calculated for all planning target volumes (PTV). Also, DVH data, NTCP and COSI calculations for the rectum, bladder, small intestine and femoral head were found and evaluated. For normal tissue, the volume receiving half of the prescribed dose (V_{40Gy}) and the volume receiving 90% (V_{72Gy}) were evaluated.

RESULTS: The $RTOGCI$ mean values for PTV2 and PTV3 were significantly closer to 1 with IMRT plans when compared to 3DCRT plan ($P=0.007$ and $P=0.008$, respectively). The $PADDICKCI$ mean values for PTV1 and PTV2 revealed that 3DCRT plans were significantly worse than IMRT plans ($P=0.011$ and $P=0.009$, respectively). For the PTV1, according to the CI assessment, the 9IMRT plan was found to be the best, whereas the TCP assessment found the result in favor of the 7IMRT plan. The best plan for bladder and rectum was found 7IMRT. Although the small bowel volume of 195 cc was the best in 3DCRT, the results in the NTCP and COSI evaluation were in favor of 5IMRT. In addition, the lowest volume receiving half of the dose prescribed for normal tissue was found for 7IMRT in both DVH and COSI evaluation. (5.7% and 0.62, respectively).

CONCLUSIONS: In the study, the best technique for $RTOGCI_{PTV1}$ was found to be 3DCRT, which leads to error in the evaluation. This shows that this index is incompatible with reality in multiple PTV definitions. Another index, $PADDICKCI$, takes into account the PTV and the organs at risk vicinity of the target. However, this index requires an additional equation in the evaluation of SIB plans. Therefore, we consider the use of TCP and NTCP radiobiological evaluation parameters as important tools for selecting the most applicable from multiple plans.

KEYWORDS: Prostate Cancer, Radiotherapy, Treatment Planning

Geliş Tarihi / Received: 11.12.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Aysun İNAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

E-mail: aysuntoy@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-1647-9787, 0000-0002-6162-9772

GİRİŞ

Erkeklerin yaklaşık %11,6'sına prostat kanseri tanısı konmaktadır (1). Prostat kanserli hastalarda, bireysel risk faktörüne bağlı birkaç tedavi seçimi uygulanabilmektedir (2 - 5). Hastaların yaklaşık %90'unda prostata sınırlı hastalık vardır (6) ve bu hastalarda uygulanabilecek modern tedavi yöntemleri aktif takip, radikal prostatektomi veya küratif radyoterapidir (7 - 9). Radyoterapide, konvansiyonel fraksiyone, hipofraksiyone veya hipofraksiyone eşzamanlı ek doz (SIB) ile konvansiyonel fraksiyone radyoterapi gibi çok çeşitli doz rejimleri uygulanır (10 - 11). Prostat kanseri radyoterapisinde, üç boyutlu radyasyon tedavisi (3BKRT) yerini neredeyse tamamen yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisine (IMRT) bırakmıştır (12 - 16). IMRT' de SIB tekniği, ışınlama alanı içinde farklı bölgelere farklı toplam doz uygulamalarına izin verebilmektedir (17).

SIB-IMRT çoklu hedef hacimler için verilecek günlük fraksinyasyon dozlarında değişime yol açar. Düşük günlük dozlarda yapılan planlarda tümör kontrol olasılığı (TCP) azalması ihtimali var iken yüksek günlük dozlarda hedef hacme yakın normal dokular için normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) artması ihtimali doğmaktadır (18).

The International Commission on Radiation Units and Measures (ICRU) 83 nolu raporunda tedavi planlarının karşılaştırmasını üç seviyede tanımlamıştır (19). Seviye 1, iki boyutlu doz dağılımını değerlendirdiği için günümüzde kullanımını yitirmekle beraber, seviye 2, hedef hacim ve kritik organlar için volümetrik doz değerlendirmesini önermektedir. Bu seviye genişletildiğinde, doz hacim histogramlarının yanı sıra, homojenite indeksi (HI) ve konformite indeksi de (CI) değerlendirmeye dahil edilebilir. (20, 21).

Seviye 3, TCP ve NTCP gibi radyobiyojik değerlendirmeleri içermekle beraber günümüzde kullanımı çok yaygın değildir. Doz volüm histogramları (DVH) üzerinden değerlendirme yapmak hala klinik gereksinimleri karşılayan en temel yöntemdir. En iyi planı seçmek için, DVH ve izodoz dağılımının ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır (22).

CI hesaplamalarında, farklı hesaplama yöntemleri ve yaklaşımlar söz konusudur. Fakat hala bazı belirsizliklere sahip olduğu için plan değerlendirmede yaygın bir kullanım alanına sahip değildir (23). CI' nin yetersiz kaldığı alanlardaki boşlukları tamamlamak için kritik organ skora indeksi (COSI) önerilmiştir (24). COSI bu amaç için türetilmiş bir hesaplama modelidir.

Bu indeks hem hedef hacim kapsamını hem de kritik organ dozlarını dikkate alır. COSI' nin temel avantajı, farklı kritik organlarda ayırt edici özellikte olmasıdır (24).

Bu çalışmada, pelvik radyoterapi ve prostata SIB uygulanmış prostat kanserli hastalarda, 3BKRT çalışması temel alınarak, 3 farklı IMRT tedavi tekniğine ait iki farklı CI, COSI, TCP ve NTCP hesaplamaları ve DVH parametreleri bulunmuştur.

Çalışmada, elde edilen tüm dozimetrik değerlendirme parametrelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Prostat radyoterapi uygulanan 5 prostat kanser olgusuna ait toplam 20 bilgisayarlı planlama verisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Simülasyon ve Konturlama

Her hastanın uygun sabitleme malzemesi eşliğinde, supin pozisyonda, eller göğüs üzerinde, mesane dolu olarak, 2,5 mm kesit aralığı ile üst abdomenden perine altına kadar, bilgisayarlı tomografi (GE-Lightspeed 64, GE, ABD) cihazında radyoterapi planlama amaçlı intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınmıştır.

Üç farklı tedavi hacmi tanımlanmıştır. Gross tümör hacmi (GTV) tanımlaması yapılmadan prostatın kendisi klinik hedef hacim (CTV) olarak kabul edilmiştir. TCP hesaplanabilmesi için prostata hiç marj verilmeden planlanan hedef hacim (PTV) 1 oluşturulmuştur. İnternal hareket ve set-up belirsizliklerini içerecek şekilde prostata 10 mm marj verilerek PTV2 tanımlanmıştır.

L5/S1 aralığına kadar internal ve external iliak lenf nodları, S1-S2 aralığında presakral lenf nod-

ları, obturator lenf nodları ve seminal veziküller pelvik tedavi alanı CTV' sine eklenmiş ve 7 mm marj verilerek PTV3 oluşturulmuştur.

Mesanenin tamamı, anal kanaldan sigmoid kıvrımına kadar rektum, bilateral femurlar ve PTV3'ü çevreleyen ince barsaklar konturlanarak riskli organ (RO) olarak tanımlanmıştır. Tedavi alanı içerisinde kalan, PTV3 dışında ki tüm dokular normal doku (ND) olarak tanımlanmıştır.

Planlama

XiO (CMS, Elekta, Stockholm, İsveç) tedavi planlama sisteminde farklı alan sayıları ve açılar kullanılarak, biri 3BKRT, diğer üçü IMRT tekniği olmak üzere 4 farklı tedavi planı oluşturuldu. Tedavi şeması 3BKRT'de 18 Mega Volt (MV) foton için 1.8 Gy x 25 fr (PTV3), 1.8 Gy x 16 fr (PTV2) ve 1.8 Gy x 3 fr (PTV1) ile toplam 79.2 Gy iken, her üç IMRT'da 6 MV foton için 1.8 Gy x 25 fr (PTV3) ve PTV1/PTV2 hacimlerine 2.06 Gy x 17 fr/1.71 Gy x 17 fr olacak şekilde SIB tekniği ile toplam 80 Gy olarak hesaplanmıştır. Her bir plan hedef hacmin %95'inin toplam dozun % 98'ini alacak şekilde ayarlanmıştır.

Hesaplamalarda, süperpozisyon – konvolüsyon algoritması kullanılmış ve IMRT planları dur – ışınla (step and shoot) tekniği ile optimize edilmiştir. Planlama teknikleri (PT) ve kullanılan gantri açıları aşağıda gösterilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Planlama Teknikleri ve Gantri açıları

Planlama Adı	Planlama tekniği	Gantri Açılı (Derece)
3BKRT	4 alan 3BKRT	0, 270, 90 ve 180
5IMRT	5 alanlı IMRT	0, 75, 135, 225 ve 285
7IMRT	7 alanlı IMRT	0, 51,102, 153, 204,255 ve 306
9IMRT	9 alanlı IMRT	0, 40, 80, 120, 160, 200, 240, 280, 320

COSI hesaplarında seçilen tolerans dozların kapsadığı hacim (V) ince barsak ve femur başları için 30 Gy (V_{30Gy}) rektum ve mesane için 40 Gy (V_{40Gy}) olarak belirlenmiştir. Normal doku için ise reçete edilen dozun %50'si olan 40 Gy (V_{40Gy}) tolerans doz olarak kabul edilmiştir.

Seçilen tolerans dozların sardığı hacimler tedavi planlama sistemi (TPS) yardımı ile geometrik alanlara dönüştürülmüştür. Oluşturulan bu alanlar RO değerlendirmesi için COSI hesaplamalarında kullanılmıştır.

Plan Değerlendirmesi

Planların değerlendirilmesinde PTV1 için TCP, Dort ve HI bakılırken, tüm PTV' ler (PTV1, PTV2 ve PTV3) için RTOGCI ve PADDICKCI değerleri hesaplanmıştır. Rektum, mesane ve femur başı için 30, 40, 45 ve 50 Gy doz alan hacim (V_{30Gy}, V_{40Gy}, V_{45Gy} ve V_{50Gy}) değerleri DVH verilerinden bulunmuş ve değerlendirmeye alınmıştır. Her iki femur başının ortalaması alınmış ve tek organ olarak değerlendirilmiştir. İnce barsak için, 15, 30, 40 ve 45 Gy aşan doz hacmi (V_{15Gy}, V_{30Gy}, V_{40Gy}, V_{45Gy}) ve 195 cc hacmin aldığı doz (D_{195cc}) değerlendirilmiştir. Normal doku için ise reçete edilen dozun yarısını alan hacim (V_{40Gy}) ile %90'nı alan hacim (V_{72Gy}) değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm riskli organlar için NTCP ve COSI hesaplaması yapılmış ve değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Tüm PTV' ler için yapılan RTOGCI hesaplaması (23) denklem 1 'de görülmektedir. Burada PIV referans izodoz hacmini gösterirken TV hedef hacmini (PTV) göstermektedir.

$$CI_{RTOG} = \frac{PIV}{TV} \quad (1)$$

PADDICKCI hesaplaması (25) denklem 2'de tanımlanmaktadır. Burada; TVPIV referans izodoz ile kapsanan TV hacmidir.

$$CI_{PADDICK} = \frac{TV_{PIV}}{PIV} \times \frac{TV_{PIV}}{TV} \quad (2)$$

Ek olarak, HI (19) denklem 3'e göre hesaplanmıştır. TV'nin %2, %50 ve %98'lik hacimler D_{%2}, D_{%50} and D_{%98}, olarak tanımlanmıştır.

$$HI = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}} \quad (3)$$

COSI değerleri (25) denklem 4'e göre hesaplanmıştır. Denkleme göre, V(OAR)_{>tol} ilgili organın tolerans dozdan daha fazla alan hacmidir. TCV referans izodoz (PIV) ile kapsanan hedef hacmidir.

$$COSI = 1 - \frac{V(OAR)_{>tol}}{TCV} \quad (4)$$

Çalışmada, tüm planlar için TCP (%) hesaplanmıştır. Hesaplama, Lineer kuadratik hücre sağ

kalım modeli (LQ) kullanılarak XiO TPS'de hesaplanmıştır (26 - 28). TCP modeline ait denklem (denklem 5) ve modeli oluşturan parametrelere ait denklemler (denklem 6 - 10) aşağıda tanımlanmıştır.

$$N_s = N_0 \cdot e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (5)$$

Ns: Işınlama sonrası hayatta kalan hücrelerin sayısı

N0: Tümör hücrelerinin ilk sayısı

$$N_s = \sum_{i=1}^n [N_{0,i} \cdot e^{-(\alpha D_i)}] \quad (6)$$

$$= \frac{N_0}{n} = \frac{\rho \cdot V}{n} = \frac{\text{Tümör hücre yoğunluğu} \times \text{tümör hacmi}}{\text{tümör voksellerinin sayısı}}$$

(7)

ρ (hücre/cc) = tümörün kolojenik hücre yoğunluğu ($\rho = 8 \times 10^5$ hücre/cc)

α_{ort} (1/Gy) = lineer radyoduyarlılık terimi ($\alpha_{ort} = 0.35$ 1/Gy)

α = standart sapma ($\alpha = 0.05$)

D_i = 'i' voxel doz

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{eff}} \text{ ve } T' = T - T_k \quad (8)$$

T_{eff} (days) = Tümör kolojenlerinin etkin ikilenme zamanı ($T_{eff} = 7$ gün)

T_k (days) = İlk tedavi ve tümör proliferasyonunun başlangıcı arasındaki gecikme süresi ($T_k = 5$ gün).

T (gün) = Radyoterapi tedavisinde tedavi günü ($T = 58$ gün)

$$N_s = N_0 \cdot e^{[-n(\alpha D + \beta D^2) + \lambda T']}$$

(9)

Denklem 10:

$$TCP = e^{-N_s}$$

(10)

Lyman modeline göre (29), NTCP hesaplaması denklem 11-14 arasında görülmektedir.

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-t^2/2} dt \quad (11)$$

$$t = \frac{[D - TD_{50}(v)]}{m * TD_{50}(v)} \quad (12)$$

$$v = V/V_{ref} \quad (13)$$

$m = NTCP$ ve doza bağlı eğriden tanımlanan parametre

V_{ref} = Işınlanan referans dozu alan volüm

TD_{50} (1) = Referans hacimde % 50 komplikasyon olasılığına neden olan doz

$TD_{50}(u)$ = Kısmi hacimde % 50 komplikasyon olasılığına neden olan doz

$$TD(u) = TD(1) * u^{-n} \quad (14)$$

n = Hacme bağlı tanımlanan parametre

Riskli organlar için hesaplanan n , m ve TD_{50} değerleri ve tolerans dozu geçmesi durumunda toksisite son noktaları belirlenmiştir (30) (**Tablo 2**).

Tablo 2: Normal doku tolerans verilerinin analitik fonksiyonlarla değerlendirilmesi (30). TD_{50} (5 yıllık %50 komplikasyon olasılığı), n (Volüm bağımlı tanımlanan parametre) ve m (NTCP ile doza bağlı tanımlanan parametre) değerleri yer almaktadır.

Organ	Referans Volüm	n	m	TD_{50}	Son Nokta
Rektum	Tüm Organ	0,12	0,15	80	Şiddetli proktit/nekroz/stenoz/fistül
Mesane	Tüm Organ	0,50	0,11	80	Semptomatik kontraktür/hacim kaybı
Femur Başı	Tüm Organ	0,25	0,12	65	Nekroz
İnce Barsak	Tüm Organ	0,15	0,16	55	Obstrüksiyon/Perforasyon

ETİK KURUL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2018 karar tarihli 2-12 sayılı etik kurul izni alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences version 15.0 (SPSS Inc., LEAD Technologies, 1991/Charlotte, North Carolina/USA) kullanıldı. Verilerin karşılaştırılması Friedman test and Wilcoxon signed-rank test ile yapıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada her bir hasta için 4 farklı plan değerlendirildi (toplam 20 plan). Tüm planlarda, PTV için tanımlanan dozun %98'nin PTV hacimlerinin %95'inin alması sağlanmıştır. Tüm planlarda seminal vezikül ortalama dozu 70 ± 4 Gy olarak bulunmuştur. Optimizasyon sırasında her bir organın önceliği (sayısının fazlalığı ile doğru orantılı olan "+" sembolleri ile işaretlenerek), planlama teknikleri, DVH değerlendirme para-

metrelerine göre tablo oluşturulmuştur. Hedef için CI, HI ve TCP değerleri, riskli organlar için COSI ve NTCP değerleri 4 farklı tedavi planı için p değerleri ile birlikte aynı tabloda yer almaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Optimizasyon sırasında her bir organın önceliği, sayısının fazlalılığı ile doğru orantılı olan "+" sembolleri, DVH değerlendirme parametreleri, PTV için CI, HI ve TCP ve riskli organlar için COSI ve NTCP değerlerinin planlama tekniklerine göre değişimi ve p değerleri.

Targit/Organ (öncelik)	Değerlendirme Parametreleri	Tedavi Planlama Sonuçları					p
		Planlama direktifleri	3BKRT	5IMRT	7IMRT	9IMRT	
PTV (****)	D _{95%}	≈8000	7922,6	8311,2	8292,2	8151,2	0,007
	RTOG CI _{PTV1}	0.8sCI± 1.2	1,82	2,05	2,26	1,86	0,118
	RTOG CI _{PTV2}	0.8sCI± 1.2	1,51	1,02	1,06	0,99	0,007
	RTOG CI _{PTV3}	0.8sCI± 1.2	2,53	2,06	1,94	1,95	0,009
	PAD-DICK CI _{PTV1}	0.8sCI± 1.2	0,40	0,51	0,53	0,56	0,103
	PAD-DICK CI _{PTV2}	0.8sCI± 1.2	0,68	0,91	0,88	0,93	0,011
	PAD-DICK CI _{PTV3}	0.8sCI± 1.2	0,54	0,53	0,47	0,55	0,009
	HI	≤ 0.2	0,02	0,06	0,07	0,06	0,022
	TCP (%)	≈100%	94,93	96,86	97,07	96,35	0,014
	V _{30Gy} (%)	-	92,8	91,6	91,1	92,6	0,668
Rektum (****)	V _{40Gy} (%)	≤ 80%	84,3	88,2	66,9	77,2	0,356
	V _{45Gy} (%)	-	71,9	60,6	50,9	52,98	0,106
	V _{50Gy} (%)	≤ 50%	40,9	38,8	38,2	41,0	0,564
	NTCP (%)	≈0%	6,60	3,90	3,44	4,15	0,012
	COSI	0.8sCI± 1.2	0,96	0,96	0,96	0,95	0,855
	V _{30Gy} (%)	-	99,9	96,7	91,1	99,30	0,392
Mesane (**)	V _{40Gy} (%)	≤ 80%	93,7	76,36	74,9	77,34	0,178
	V _{45Gy} (%)	≤ 50%	88,3	36,6	42,30	39,81	0,050
	V _{50Gy} (%)	≤ 35%	41,9	26,7	30,2	28,1	0,069
	NTCP (%)	≈0%	1,05	0,53	0,48	0,88	0,053
	COSI	0.8sCI± 1.2	0,87	0,92	0,91	0,92	0,008
	V _{30Gy} (%)	-	72,4	31,8	36,5	19,0	0,008
Femur başı (+)	V _{40Gy} (%)	-	5,62	5,8	8,01	3,3	0,675
	V _{45Gy} (%)	-	0,57	1,11	3,15	0,9	0,759
	V _{50Gy} (%)	≤ 5%	0,49	0,3	1,10	0,2	0,514
	NTCP (%)	≈0%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	COSI	0.8sCI± 1.2	0,84	0,95	0,95	0,96	0,014
	D _{195cc} (cGy)	< 4000	3541	3690	3916	3819	0,145
İnce Barsak (+)	V _{15Gy} (%)	-	77,1	87,1	87,1	91,3	0,260
	V _{30Gy} (%)	-	30,9	42,7	53,6	52,6	0,003
	V _{40Gy} (%)	-	18,5	14,8	17,4	14,7	0,106
	V _{45Gy} (%)	-	11,9	0,98	0,81	0,80	0,026
	NTCP (%)	≈0%	2,18	1,09	1,65	1,62	0,051
	COSI	0.8sCI± 1.2	0,76	0,81	0,78	0,80	0,472

PTV 1 ortalama doz değerleri 3BKRT, 5IMRT, 7IMRT ve 9IMRT tedavi planlarında reçete edilen dozun sırasıyla %100, %104, %103 ve %102'sidir. RTOGCI her üç PTV için hesaplanmıştır ve PTV1 için en düşük, PTV2 ve PTV3 için en yüksek 3BKRT planlama tekniğinde bulunurken; IMRT planları kendi içinde incelendiğinde sonuçlar benzerdir.

Hem PTV1 hem de PTV3 için tüm değerler direktiflerin dışında yer almaktadır (Tablo 3). PAD-DICKCI için ise tüm PTV'ler de en iyi plan 9IMRT olarak görülmekle beraber, en yakın değerlere sahip olan 5IMRT ile arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (PTV1, PTV2 ve PTV3 için p değerleri sırasıyla 0.066, 0.465 ve 0.5). HI değerleri 3BKRT planlarında IMRT planlarına göre daha düşüktür. TCP değerlendirmesinde ise en iyi plan 7IMRT olarak görülmekle birlikte ikinci sırada olan 5IMRT ile arasında istatistiksel anlamlı fark elde edilmemiştir (p=0.345).

Rektum için V_{30Gy}, V_{40Gy}, V_{45Gy}, V_{50Gy} değerlendirmesi yapıldığında en iyi plan 7IMRT olarak bulunmuştur. DVH sonuçlarına paralel olarak NTCP değerlendirmesinde de en iyi plan 7IMRT planıdır. En yakın plan olan 5IMRT ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.043).

COSI değerlendirmesine göre ise 9IMRT planı dışındaki sonuçlar aynıdır ve istatistiksel anlamlı fark oluşturmamıştır (p=0.855).

Mesane için V_{30Gy}, V_{40Gy} için en iyi plan 7IMRT iken V_{45Gy}, V_{50Gy} için 5IMRT tekniği daha iyi bulunmuştur. İki plan arasındaki farklar V_{30Gy}, V_{40Gy} için istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p=1 ve p=0.5). V_{45Gy}, V_{50Gy} için en iyi iki plan 5IMRT ve 9IMRT iken arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.893 ve p=0.893). NTCP değerlendirmesinde planlar arasında istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte 7IMRT daha az komplikasyon olasılığına sahip bulunmuştur (p=0.053). COSI değerlendirmesinde 5IMRT ve 7IMRT arasında istatistiksel anlamlı fark oluşurken 5IMRT ve 9IMRT arasında istatistiksel anlamlı fark elde edilmemiştir (sırasıyla p=0.043 ve p=0.068).

İnce barsak için; D_{195cc}(cGy) değerleri içinde en iyi teknik 3BKRT iken sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.145). V_{15Gy} ve V_{30Gy} parametreleri için en iyi plan 3BKRT olarak bulunurken, en yakın değere sahip 5IMRT ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.043 ve p=0.043). V_{40Gy} ve V_{45Gy} için ise en iyi plan 9IMRT olarak bulunurken en yakın değerlere sahip 5IMRT planı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p=0.5 ve p=0.686). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, NTCP değerlendirmesinde en düşük komplikasyon olasılığına sahip plan 5IMRT olarak bulunurken; COSI değerlendirmesinde de en iyi plan yine 5IMRT planı olarak bulunmuştur (sırasıyla p=0.051 ve p=0.472).

Femur başı değerlendirmesinde istatistiksel anlamlılığa ulaşan V_{30Gy} için en iyi plan 9IMRT olarak bulunurken, en yakın plan 5IMRT ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.043). COSI değerlendirmesine 9IMRT ile 5IMRT arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (p=0.104).

Ayrıca normal doku değerlendirmesi yapılmıştır. V_{72Gy}; 3BKRT, 5IMRT, 7IMRT ve 9IMRT için sırasıyla %10,0, %8,0, %5,7 ve %5,8 bulunurken V_{40Gy} değerleri sırasıyla %49, %44, %36 ve %38 olarak bulunmuştur. COSI değerlendirmesinde ise 3BKRT, 5IMRT, 7IMRT ve 9IMRT için sırasıyla 0.49, 0.55, 0.62 ve 0.60 olarak bulunmuştur. Her üç değerlendirme parametresine göre en iyi plan 7IMRT tekniğidir.

TARTIŞMA

Bilgisayarlı Tomografi kesitleri üzerinden DVH aracılığıyla yapılan değerlendirme için $RTOGCI$ (23) faydalı bir yardımcıdır. PTV ve PIV ile benzer bir matematiksel hacmi kapsar, CI uzaysal kesişme oranını dikkate almaz ve PTV' deki doz homojenliğini yansıtamaz, bu nedenle izodoz dağılımını incelemek zorunludur (23). Çalışmada, $RTOGCI(PTV1)$ için en iyi tekniğin 3BKRT olarak bulunması değerlendirmede hataya yol açmıştır. Bu da çoklu PTV tanımlamalarında bu indeksin gerçekle bağdaşmadığını göstermektedir. Diğer bir indeks olan $PADDICKCI$, hem PTV hem de PTV yakınlarındaki organları dikkate almaktadır.

Günümüzde karşılaştırma indeksi olarak en geniş kullanım aralığına sahip olmasına rağmen, organlar arasında radyo-duyarlılık farklılaşması olmamasından dolayı yetersizdir (25). Yukarıda bahsedildiği gibi, PTV açısından farklı tedavi planları için yeni bir karşılaştırma indeksine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Ayrıca, çoklu plan karşılaştırmalarında DVH ve CI değerlendirmeleri açısından fark PTV için önemli değilse, seçim zorlayıcı olabilmektedir. Çok küçük soğuk noktaların bile TCP'de büyük bir azalmaya neden olabileceği bilinmektedir, aynı şekilde sıcak noktalar (eğer sıcak nokta ölçülebilir bir hacme sahipse) de TCP'yi önemli ölçüde değiştirir (31).

Bu nedenle, PTV'deki "soğuk noktalara" duyarlı olan bu TCP denkleminin göz ardı edilebileceği çoklu plan değerlendirmelerinde kritik öneme sahiptir. Çalışmada yer alan 3 farklı PTV hacmi için en fazla dozun verilmesi planlanan (PTV1) dışındaki CI hesaplamalarının denkleminde değişiklik yapılması gerektiği de açıktır. Çünkü söz konusu değerlendirme kriteri, daha az doz verilmesi planlanan PTV hacimleri için karmaşaya yol açmaktadır. Tanımlanan CI denklemleri sadece son reçete edilen doza göre geçerlidir.

Ayrıca SIB uygulaması sırasında, uygulanacak PTV'ler arasındaki düşük miktardaki geometrik ve doz farklılıkları CI hesaplamalarında ayrıca yanığa sebep olabilecektir. Bu sebeple, çoklu planların seçiminde TCP değerlendirmesi oldukça yardımcı olmaktadır. Çalışmada TCP karşılaştırmasına göre en iyi plan 7IMRT tekniği olarak bulunmuştur.

Prostat IMRT planlarında, lenf nodları, seminal vezikül ve prostat için tek fazda SIB ile bizim çalışmamızdaki gibi 2 fazda (Fraksiyone+SIB) tedavisine ait planlar Stavrev ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Sonuçlara göre tek faz SIB tedavisinin TCP olasılığını arttırırken aynı zamanda NTCP oranında da kayda değer olmayan bir artışa sebep olduğu bulunmuştur (32).

Bizim çalışmamızda, rektum DVH parametreleri ile NTCP değerleri uyumlu olarak en iyi rektum koruyan planın 7IMRT olduğu bulunmuştur.

Mesane düşük doz DVH parametreleri NTCP ile uyumlu bulunurken, yüksek dozlarda 5IMRT planı daha iyi bulunmuştur.

Schlenter ve ark. lokal prostat ışınlamalarında 2Gy fraksiyon dozları ile 76 Gy'e çıkılan tedavilerin SIB ile 80Gy'e çıkıldığında daha iyi TCP değerlerine ulaştıklarını bildirmişlerdir. Fakat rapor edilen hastaların büyük çoğunluğunda orta/büyük barsak problemlerine rastlanmıştır (33).

İnce barsak için düşük dozlarda en iyi plan 3BKRT iken yüksek dozlarda DVH parametreleri ile NTCP ve COSI değerlendirme sonuçları farklı bulunmuştur. 5IMRT tekniğinin daha iyi barsak koruması sağladığı görülmüştür.

Femur başı için hem DVH hem de COSI değerleri en iyi planın 9IMRT olduğunu göstermekle beraber 5IMRT içinde sonuçlar yakın bulunmuştur.

Normal Doku için elde edilen sonuçlara göre de ikincil kanser riski düşünüldüğünde en iyi planın 7IMRT olduğu tüm karşılaştırma parametreleri için aynıdır. Tüm dozimetrik değerlendirmeler kesinlikle hekimler tarafından yapılan doğru organ tanımları ile ilgilidir. Ayrıca doku yapısı, fraksiyonasyonu, organın seri veya paralel olarak adlandırılması gibi değişkenlerin geometrik tanımlardan bağımsız olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (23). Bu nedenle radyobiolojik değerlendirme gelişen teknoloji ile daha da kritik hale gelmiştir (34). NTCP ve TCP hesaplama modelleri, tahminlerin sağlamlığı ve parametre değerlerinin doğruluğundaki şüpheler nedeniyle kullanımı yaygın olarak kabul edilmemiştir (34). NTCP için yetersizlik, sadece ciddi komplikasyonların toksisitenin son noktaları için kabul edilmesindedir.

Bununla birlikte, tedavinin klinik hedeflerinin daha iyi yansması için DVH değerlendirmelerinin biyolojik indekslerle değiştirilmesi gerektiği yaygın olarak bilinmektedir (35). CI hesaplaması, SIB planlarının değerlendirmesinde ayrıca bir denkleme gerek duymaktadır. Bu nedenle, TCP ve NTCP radyobiyojik değerlendirme parametrelerini, birden fazla plan arasından uygulanabilir olanını seçmek için önemli araçlar olarak görmekte ve kullanılmasını önermekteyiz.

Gelecekte, hasta yaşı, sigara öyküsü, tedavi öncesi organ işlevi, kemoterapi şeması, cerrahi, ışın enerjisi, doz şeması, doz oranı gibi faktörlerin alınmasının NTCP'yi daha doğru, yaygın kullanılan ve önemli bir araç haline getireceği düşünülmektedir. Bu şekilde Prostat için daha kısa sürelerde daha yüksek dozlara çıkılabilecektir.

TEŞEKKÜR

ATL Sağlık Hizmetleri ve Görüntüleme LTD.ŞTİ firmasına, bünyelerinde barındırdıkları Tedavi Planlama Sisteminin kullanılmasındaki desteklerinden ötürü teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute.
2. Grossmann M, Wittert G. Androgens, diabetes and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19:47-62.
3. Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:977-983.
4. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *Engl J Med* 2000; 343:78-84.
5. Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol* 2005; 161:147-152.
6. Gunderson LL (Editör) and Tepper JE. Prostate cancer. In: *Clinical radiation oncology*. 4th edition USA. Elsevier; 2016:1038-1095.
7. Lips IM, van der Heide UA, Haustermans K, et al. Single blind randomized phase III trial to investigate the benefit of a focal lesion ablative microboost in prostate cancer (FLAME-trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2011; 12:255.

8. Semerjian A, Pavlovich CP. Extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: indications, technique and outcomes. *Curr Urol Rep* 2017;18:42.

9. Panje CM, Dal PA, Zilli T, et al. Consensus and differences in primary radiotherapy for localized and locally advanced prostate cancer in Switzerland: a survey on patterns of practice. *Strahlenther Onkol* 2015; 191:778-786.

10. Hocht S, Aebbersold DM, Albrecht C, et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2017; 193:1-12.

11. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:799-807.

12. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimised intensity modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:649-656.

13. Cavey ML, Bayouth JE, Colman M, Endres EJ and Sanguineti G. IMRT to escalate the dose to the prostate while treating the pelvic nodes. *Strahlenther Onkol* 2005; 181:431-441.

14. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, Broggi S, Perna P, Cattaneo GM et al. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2009; 93:207-212.

15. Guerrero UT, Khoo V, Staffurth J, Norman A, Buffa F, Jackson A et al. Intensity-modulated radiotherapy allows escalation of the radiation dose to the pelvic lymph nodes in patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results of a phase I dose escalation study. *Clin Oncol (R. Coll. Radiol.)* 2010; 22:236-244.

16. Deville C, Vapiwala N, Hwang WT, Lin H, Ad VB, Tochner Z, et al. Comparative toxicity and dosimetric profile of whole-pelvis versus prostate bed-only intensity-modulated radiation therapy after prostatectomy. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:1389-1396.

17. Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, Gomellini S, Marzi S, Landoni V et al. Analysis of toxicity in patients with high risk prostate cancer treated with intensity-modulated pelvic radiation therapy and simultaneous integrated dose escalation to prostate area. 2007; *Radiother Oncol* 84:148-155.

18. Anshuma B, Rakesh K, Narendra K, Arun S, Suresh S. Feasibility of Simultaneous Integrated Boost Intensity Modulated Radiotherapy treatment plans in patients with localized carcinoma prostate. *Clinical Cancer investigation Journal* 2012; (1):4;2016-211.

- 19.** International Commission of Radiation Units and Measurements. ICRU report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *J ICRU* 2010;10(1):1–106.
- 20.** Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, et al. Radiation therapy oncology group: radio-surgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(5):1231–9.
- 21.** Alfonso JC, Herrero MA, Núñez L. A dose-volume histogram based decision-support system for dosimetric comparison of radiotherapy treatment plans. *Radiat Oncol* 2015;10:263.
- 22.** Moore KL, Brame RS, Low DA, Mutic S. Quantitative metrics for assessing plan quality. In: *Seminars in radiation oncology* 2012;22(1): 62-9.
- 23.** Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):333–42.
- 24.** Menhel J, Levin D, Alezra D, Symon Z, Pfeffer R. Assessing the quality of conformal treatment planning: a new tool for quantitative comparison. *Phys Med Biol*; 2006; 51(20):5363.
- 25.** Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. *J Neurosurg* 2000; 3(93):219–222.
- 26.** Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiologica Oncology* 1984; 23:379-91.
- 27.** Webb S, Nahum AE. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys Med Biol* 1993; 38:652-66.
- 28.** Nahum AE and Tait DM. Maximising control by customized dose prescription for pelvic tumors. *Advanced Radiation Therapy: Tumour response monitoring and treatment planning*, ed Breit A. (Heidelberg:Springer) 1992; 425-31.
- 29.** Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res* 1985;104(2s):13–19.
- 30.** Burman C, Kutcher G, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):123–35.
- 31.** Tomé WA. and Fowler JF. On cold spots in tumor sub-volumes. *Med Phys* 2002; 29(7):1590–1598.
- 32.** Stavrev P, Hristov D. Prostate IMRT fractionation strategies: two-phase treatment versus simultaneous integrated boost. *Radiol Oncol* 2003; 37(2): 115-26.
- 33.** Schlenter M, Berneking V, Krenkel B, et al. Intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer with simultaneous integrated boost after molecular imaging with 18F-choline-PET/CT *Strahlenther Onkol* 2018; 194:638–645.
- 34.** Li X, Alber M, Deasy J, et al. 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; 39(3): 1386–1410.
- 35.** Ling CC, Li XA. Over the next decade the success of radiation treatment planning will be judged by the immediate biological response of tumor cells rather than by surrogate measures such as dose maximization and uniformity. *Med Phys* 2005; 32(7):2189–2192.