



Prostat kanseri radyoterapisinde biyolojik optimizasyon kullanımının hedef hacim ve kritik organ dozları üzerindeki etkisi

Effect of biological optimization on target volume and critical organ doses in prostate cancer radiotherapy

Kubilay Öner¹, İlknur Hoş², Elnur Sahibov³,

1İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Fiziği Ana Bilim Dalı,

2İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Mühendislik Fakültesi, Mühendislik Bilimleri Bölümü

3Emsey Hospital Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul

Corresponding author: Kubilay Öner, Istanbul Aydın University, Graduate Education Institute, Department of Health Physics

E-mail : kubilayoner@stu.aydin.edu.tr

Conflict of Interest: There is no conflict of Interest between authors or others

Ethical approve: Ethical approval received from İstanbul Aydın University.

ABSTRACT

BACKGROUND: It is aimed to increase the homogeneity and conformality of the target volume by using the biological optimization value in prostate cancer patients and decrease critical organs doses.

METHODS: Twenty prostate patient plans were studied retrospectively. Two optimization schemes were used: Dose-volume histogram (DVH) based optimization and mixed optimization (DVH-gEUD) applied by adding the generalized equivalent uniform dose (gEUD) value in biologically based optimization. All plans were generated with 6MV Photon beam commissioned linear accelerator Trilogy (Varian Medical Systems) used the double Arc VMAT technique. The plans were optimized with Eclipse 13.6 (Varian Medical Systems) treatment planning system. The optimized dose distributions were normalized to delivery the

same prescription dose for all patients. Dose-volume histograms were created for both optimization systems. Analyzed histogram plans for conformity index (CI), homogeneity index (HI), organs at risk (rectum, bladder, femoral heads and penis bulbus) and treatment times (MU) are identified and compared with a statistical test.

RESULT: Two clinically acceptable optimization has created plans for the system. According to the results of the statistical analysis, it was shown that the plans applied using biological optimization did not increase the homogeneity and conformity of the target volume, did not provide an increase in the protection of the organs at risk, and caused longer treatment times.

DISCUSSION: In plans made using biological optimization, it was observed that target volume and critical organs doses did not provide significant protection and did not increase homogeneity in the target volume.

KEYWORDS: Prostate Cancer, Optimizaiton, Arc, gEUD, Dose Planning, VMAT

ÖZ

AMAÇ: Prostat Kanseri hastalarında biyolojik optimizasyon değerini kullanarak hedef hacmin

homojenite ve konformalitesini artırmak, kritik organ dozlarının düşürülmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Prostat kanseri tanısı konmuş yirmi hastanın planları retrospektif olarak incelendi. Tüm planlar için iki optimizasyon sistemi kullanıldı: Doz-hacim histogramı (DVH) bazlı optimizasyon ve biyolojik bazlı optimizasyonda genelleştirilmiş eşdeğer üniform doz (gEUD) değerini de ekleyerek uygulanan optimizasyon (DVH-gEUD). Tüm planlar Varian Trilogy marka cihazında modüle edilmiş 6-MV foton enerjisi ile çift ark VMAT tekniği kullanılmıştır. Planlar Eclipse (V.13.6) tedavi planlama sistemi ile optimize edildi. Her hastaya aynı dozu vermek için optimize edilmiş doz dağılımlarını hedef hacmin %95 ne normalize edilerek hesaplatılmıştır. Her iki optimizasyon sistemi için doz-volüme histogramları oluşturulup, bu planlarda hedef hacim (PTV) için HI ve CI indexleri, rektum, mesane, femur, penis bulbus dozlarını ve tedavi zamanlarını (MU) saptayıp, gözlemlenen farklılıkların büyüklüğünü ve önemini ölçmek için de istatistiksel testle karşılaştırılmıştır.

SONUÇ: İki optimizasyon sistemi için klinik olarak kabul edilebilir planlar oluşturdu. İstatistiksel analiz sonucuna göre biyolojik optimizasyonun kullanılarak uygulanan planlarda hedef hacmin homojenite ve konformalitesini arttırmadığı, risk altındaki organların korunmasında bir artış sağlamadığı göstermiş ve daha uzun tedavi süreleri oluşturmasına neden olmuştur.

TARTIŞMA: Biyolojik optimizasyon eklenerek kullanılarak yapılan planlarda hedef hacim ve kritik organ dozlarının da anlamlı koruma sağlamadığı ve hedef hacimde homojeniteyi arttırmadığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Optimizasyon, Ark, gEUD, Doz Planlaması, VMAT

GİRİŞ

Radyoterapinin amacı tümürlü bölgeye maksimum dozu verirken komşu organları mümkün olduğunca iyi korumaktır (1). Radyoterapi de iyonize radyasyonu uygulayarak kanserli hücreleri yok etmek ve durdurmak hedeflenmektedir. Son yıllarda radyoterapi alanındaki gelişmeler sayesinde değişen teknoloji ve tedavi teknikleri ile birlikte başarılı

sonuçlar alınmaktadır. Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Prostat kanserinin ortaya çıkmasına neden olan faktörler kesin olarak belirlenemese de, prostat kanserinin oluşumunda etkili olan bazı risk faktörleri tanımlanmıştır.

Bu faktörler kalıtım, yaş, ırk, diyet ve kimyasallar olarak listelenebilir. Prostat kanserini teşhis etmek için kullanılan üç temel tanı aracı vardır. Bunlar arasında dijital rektal muayene (DRM), PSA seviyesi bulunur belirlenmesi ve transrektal ultrason (TRUS) Lokalize prostat kanserinin tedavisi için radikal tedavi seçenekleri; cerrahi, dış radyoterapi ve brakiterapi (2,3).

Radyoterapide uygulanan tedavi planlamasında VMAT tekniği ile yapılan plan optimizasyonu rutin olarak doz-hacim histogramı (DVH) optimizasyon hedefleri ile gerçekleştirilir. DVH optimizasyonunda, anatomik organların farklı kısmi veya toplam hacimlerine ve ilgilenilen hedeflere doz seviyeleri belirtilir. DVH tabanlı optimizasyonun yaygın kullanımı, klinik bilgilerin zenginliğinin yanı sıra doktorların organ hacimleri ve doz seviyeleri ile ilgili deneyimlerinden kaynaklanmaktadır ve bu da risk altındaki çevre organlara (OAR) komplikasyonlara neden olmaktadır. Bununla birlikte, DVH bazlı objektif fonksiyonlar, tümörlerin veya uygulanan tekniğin doza doğrusal olmayan tepkisini, özellikle de VMAT'da yaygın olan oldukça heterojen doz dağılımları için yeterince temsil etmemektedir. Bu nedenle, VMAT planlarının optimizasyonunda biyolojik bilgilerin kullanılması, lokal kontrolü iyileştirmek veya normal doku toksisitesini azaltmak için büyük umut vaat etmektedir. Biyolojik bilgiler normal doku komplikasyon olasılık modelleri veya genelleştirilmiş eşdeğer üniform dozlar (gEUD) açısından sağlanabilir.

GEREÇ YÖNTEMLER

Bu çalışmada kullanılan veriler, Emsey Hospital Hastanesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde tedavi görmüş 20 prostat hastasına ait olup bilgisayarlı tomografi görüntülerinden yararlanılarak planlar oluşturulmuştur. Çalışmada Varian Eclipse 13.6 Tedavi Planlama Sistemi kullanılmıştır. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi, 3 boyutlu Konformal Tedavi,

VMAT, IMRT, SRS-SBRT ve elektron gibi her tür tedavi yöntemlerini kapsayan bir tedavi planlama sistemidir. Windows işletim sistemi tabanlı olarak çalışmaktadır. Tedavi planlama sistemine kullanılan cihazın dozimetrik ölçümleri, sahip olduğu enerjiler ve özellikleri ve planların yapıldığı algoritmalar yüklenmiştir (4). Hastalar klinik protokollere uygun olarak tomografi görüntüsü alınmadan önce mesaneleri ve rektumları boşaltılıp 400 ml su içirilip 1 saat çekimden önce bekletilmiştir. Görüntü hasta sırt üstü pozisyonda eller göğüste ve tüm pelvis bölgesi içinde olacak şekilde 2.5 mm kesit kalınlığında alınmıştır. Hastanın BT görüntüleri tüm bilgileriyle birlikte Eclipse tedavi planlama sistemine yüklenmiştir. Tüm hastaların planları lineer akseleratördeki 6 MV foton enerjisini ve eş merkezleri aynı olacak şekilde 2 tam ark VMAT tekniği kullanılmıştır. Yüklenen hastanın BT görüntüleri üzerinden tümörlü bölge ve komşu organlar radyasyon onkologu tarafından ICRU 50, 62 ve 83 numaralı raporuna göre konturlanmıştır (5,6,7). Tüm hasta planları günlük 200 cGy den 38 fraksiyon olacak şekilde yapılacaktır. Optimizasyon işlemine geçildiği zaman PO optimizasyonu kullanılarak tümörlü doku ve komşu organlar için sınırlar belirlenip hedef hacime ve her komşu organ için farklı gEUD biyolojik optimizasyon değerleri kullanılacaktır. Niemierko (8), Li (9) ve Deasy (10) homojen olmayan tümör doz dağılımını tanımlamak ve biyolojik etkisini tanımlamak için gEUD i tanımlamışlardır.

$$gEUD = \left(\sum V_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}}$$

Burada D doz, V ise D dozunu alan organ hacmi a değeri ise her organ için farklıdır.

Çalışmamızda kullanılan a değeri PTV76 için a=20, Rektum a=3, Mesane a=1 Sag Femur a=2 Sol Femur a =2 Penis Bulbus a = -1 değerleri kullanılmıştır.

Kritik organ dozların belirlenen sınırlarda kalması ve tümörlü bölgenin verilen dozun %95'ni sarması hedeflenmektedir. Günümüzde, homojenite indeksi ve konformite indeksi (CI), radyoterapide tedavi planı analizi için kullanılan iki önemli araç haline gelmiştir (11). Doz homojenliği, hedef hacimde soğurulan doz dağılımının tek düze olmasını sağlar. Doz konformitesi ise, yüksek doz bölgesinin genellikle PTV'ye olmak üzere hedef hacme

uygunluk derecesini gösterir. Heterojenite indeksi (HI), homojenite indeksi gibi hedef hacim içerisindeki doz değişimlerini değerlendirmek için bir araç olarak gösterilir (12). 2000 yılında Paddick tarafından önerilen yöntem, birçok CI hesaplama yöntemlerinden biridir (13).

$$CI = \frac{TV}{TV_{RI}} \times \frac{V_{RI}}{TV_{RI}}$$

TVRI: Tanımlanan dozu alan hedef hacim

TV: Tedavi edilmesi gereken hedef hacim

VRI: Reçete edilen dozu alan toplam hacim

ICRU 83 raporuna göre ise homojenite indeksi aşağıdaki formülle bulunur (5)

$$HI = \frac{D\%2 - D\%98}{D\%50}$$

D%2 (Neredeyse maksimum): Hedef hacmin %2'lik kısmının aldığı maksimum dozu,

D%98 (Neredeyse minimum): Hedef hacmin %98'lik kısmının aldığı minimum dozu,

D%50: Hedef hacmin %50'lik kısmının aldığı dozu

ICRU-83 raporuna göre düşük doz yüzdesi olarak % 98'i, yüksek doz yüzdesi olarak % 2'nin kullanılmasını önermektedir (7).

Tüm planlar yapıldıktan sonra elde edilen veriler SPSS (26V) veri testi ile değerlendirilecek ve analiz edilecektir.

Doz Sınırlamaları

Kritik organ karşılaştırmalarında QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) doz-hacim limitleri referans alınmıştır (14). Tablo 1'de kritik organ için kullanılan doz tanımlamaları belirtilmiştir.

Tablo 1: Kritik organlar için belirlenen doz limitleri

KRİTİK ORGAN	DOZ SINIRLAMASI
Rektum	65 Gy < 17%
	40 Gy < 35%
Mesane	65 Gy < 25%
	40 Gy < 50%
Femur Başları	50 Gy < 10%

Penis Bulbus 15 Gy < 90%

Etik Onay

Bu araştırma İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 19.05.2021 tarihli 2021/481 karar no'lu onayını almıştır

SONUÇLAR

Eclipse 13.6 Tedavi Planlama Sisteminde yapılan planlarda prostat hedef volümünde PTV'nin %95'i istenilen dozu alması sağlanırken kritik organ dozlarının kabul edilen dozların altında olması amaçlandı.

Her iki optimizasyon sistemi prostat kanserli hastalar için klinikte uygulanabilir tedavi teknikleridir. Bu çalışmada 20 prostat kanserli hastanın iki farklı teknikte yapılan tedavi planlarının hedef hacim ve kritik organ dozları karşılaştırıldı. Ayrıca bu planlar dozimetrik olarak da değerlendirildi. Her iki tekniği uygulayarak yapılan planlar SPSS istatistik programı olan Wilcoxon yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık derecesi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Çalışmamızda, iki optimizasyon tekniği için plan karşılaştırmaları analiz edildiğinde PTV76 için yapılan doz değerlendirmesinin de D%2 ve D%98 değerleri arasındaki fark $p < 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0.009$, $p=0.003$). D%2 ve D%98 değerlerinin istatistiksel karşılaştırılmasında biyolojik optimizasyon kullanılmayan planların daha iyi olduğu gözlemlenmiştir.

Rektumun %17'sinin aldığı doz DVH bazlı optimizasyon planlarında 48.41Gy iken biyolojik optimizasyon planlarında 51.29 Gy, %35'inin aldığı doz DVH planlarında 29.28 Gy iken Biyolojik optimizasyon planlarında 34.28 Gy olarak bulundu. İki teknik için rektumun %17'sinin ve %35'inin aldığı dozlara bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.002$, $p=0$) bulunmuştur. Rektumun %17'sinin ve %35'inin aldığı dozların istatistiksel karşılaştırılmasında DVH bazlı optimizasyonda daha düşük sonuçlar elde edilmiştir.

Mesaneinin %25'inin aldığı doz DVH bazlı optimizasyon planlarında 16.59 Gy iken biyolojik optimizasyon planlarında 16.03 Gy, %50'sinin aldığı doz VMAT planlarında 6.08 Gy iken biyolojik optimizasyon planlarında 6.20 Gy olarak bulundu. İki teknik için mesaneinin aldığı doz istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark ($p=0.93$, $p=0.165$) bulunmamıştır.

Sağ femurun %10'unun aldığı doz DVH bazlı optimizasyon planlarında 21.55 Gy iken biyolojik optimizasyon planlarında 17.90 Gy olarak bulundu. Sol femurun %10'unun aldığı doz DVH bazlı optimizasyon planlarında 20.34 Gy iken biyolojik optimizasyon planlarında 18.66 Gy olarak bulundu. Femur baslarının aldığı dozlar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında iki optimizasyon yapılan ile planlarda anlamlı bir farklılık ($p=0$, $p=0.14$) görülmüştür. Femur baslarının aldığı dozlar karşılaştırıldığında biyolojik optimizasyon ile yapılan planlarda daha iyi sonuçlar gözlemlenmiştir.

Penis bulbusun %90'unun aldığı doz DVH planlarında 9.4 Gy iken biyolojik optimizasyon planlarında 8.53 Gy olarak bulundu. İki teknik için penis bulbusun aldığı dozlar karşılaştırıldığında yapılan planlarda anlamlı bir farklılık ($p=0$) görülmüştür. Penis bulbusun %90'unun aldığı dozlar karşılaştırıldığında biyolojik optimizasyon kullanılan planlarda daha düşük doz aldığı gözlemlenmiştir.

Konformite Index (CI) değeri DVH bazlı optimizasyon planlarında 1.084 iken biyolojik optimizasyon planlarında 1.088 olarak bulundu. Homojenite Index (HI) değeri ise DVH bazlı optimizasyon planlarında 0.060 iken biyolojik optimizasyon planlarında 0.078 olarak bulundu. Homojenite indeksler karşılaştırıldığında VMAT planlarında istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bir homojenite sağlanmıştır ($p=0.009$). Konformite indeks (CI) değerlendirildiğinde iki teknik için benzer sonuçlar bulundu ve fark $p > 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.064$).

Monitör Unit (MU) mean değeri DVH bazlı optimizasyon planlarında 677 iken biyolojik optimizasyon planlarında 713 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre MU değeri için anlamlı bir farklılık ($p=0.001$) olarak bulunmuştur. DVH

bazlı optimizasyonlu planlarda MU değeri daha düşük çıkmıştır.

Mihaylov ve arkadaşları 2012 yılında yaptığı çalışmada 15 prostat hastası için Pinnacle tedavi planlama sisteminde hedef volüm ve kritik organ dozlarını konturleyip biyolojik optimizasyon kullanarak ve kullanmayarak planlama yapmışlardır. Planlama sonunda hedef volüm ve her bir kritik organ için kalite ve doz limitlerini içeren dozimetrik inceleme yapmışlardır. Biyolojik optimizasyon kullanılan planların kritik organ dozlarını düşürdüğünü fakat uzun tedavi süresi oluşturduğunu analiz etmişlerdi (15).

Fogliata ve arkadaşları 2017 yılında yaptığı çalışmada Varian Eclipse tedavi planlama sisteminde PO algoritmasında VMAT tekniğini kullanarak biyolojik optimizasyon değerlerinin etkinliğini incelemişlerdir. Biyolojik optimizasyon değerinin bir α değerine bağlı olduğunu ve bu değer organın seri veya paralel olmasına göre değiştiğini söylemişlerdir. Biyolojik optimizasyon değerli için 0.1 ile 40 sayıları arasında bir değer vermişlerdir. Bunun için ilk başta fantom kullanılmış, hedef volüm ve komşu organlara bu fantom üzerinden konturları çizilip planlanmıştır. Daha sonra klinik bazda baş-boyun ve prostat hastalarında da planlanarak analiz edilmiştir. Sonuç olarak kullanılan biyolojik optimizasyon değerlerinin hedef volümü daha iyi sardığı ve kritik organ dozlarını azalttığı görülmüştür (16).

T-F Lee ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada 10 bilateral meme hastası için Pinnacle tedavi planlama sisteminde biyolojik optimizasyon değerini kullanarak hedef volüme ve kritik organları konturleyip planlarını yapmışlardır. Yapılan planların sadece fiziksel optimizasyonla yapılmış planlarla dozimetrik karşılaştırmasını yapmışlardır. Biyolojik optimizasyonu kullanarak yapılan planlarda doz homojenitesi ve kritik organ dozlarının fiziksel optimizasyona göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (17).

Çalışmanın sonunda, her iki optimizasyon sistemi ile yapılan planların tarif edilen doz sınırlamaları sağlanmaktadır. Öte yandan biyolojik optimizasyon değeri eklenerek yapılan planlarda tedavi planının daha iyi olması için farklı α değerleri kullanılması hedef hacmin doz

homojenliğini artırır, çevresindeki kritik organları daha iyi korur ve tedavi süreleri düşürülebilir. Biyolojik optimizasyon algoritması, ICRU 83 numaralı raporda Düzey 3 önerilerinde tanımlanmış araştırılmakta ve gelişmekte olan yeni bir yöntem olduğundan doğrulanması gereken birçok yönü bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1.Chao KS, Perez CA, Brady LW. Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2004.
- 2.Çakır A, Ağaoğlu F, Şahin B, Okutan M, Dizdar Y, Darendeliler E. Prostat kanserinin radyoterapisinde konformal radyoterapi tekniklerinin değerlendirilmesi. Türk Onkoloji Dergisi. 2009; 24(4): 166-171.
- 3.Beyzadeoğlu MM, Ebruli C. Temel Radyasyon Onkolojisi. GATA Yayın, 2008.
- 4.Podgorsak E.B. Radiation Oncology Physics: A Handbook For Teachers And Students.
- 5.ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements 1993. p. 72.
- 6.ICRU 62, Supplement to ICRU Report no.50.Bethesda, MD:International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999.
- 7.International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report No.83. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). 2010
- 8.Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions :a concept of equivalent uniform dose. Med phys 1997;24; 103
- 9.Li XA, Wang JZ, Stewart RD, Di Biase SJ. Dose escalation in permanent brachytherapy for prostate cancer : dosimetric and biological considerations phys Med Biol 2003;48;2753.
- 10.Desay JO. Comments on the use of the Lyman-Kutcher -Burman model to describe tissue response to non-uniform irradiation. Int J.Radiat oncol Biol phys 2007; 47: 1458.

11. Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick KP, Bisht SS. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *Journal of Medical Physics*. 2012; 37(4): 207–213.
12. Dominello MM, Kaufman I, McSpadden E, Snyder M, Zaki M, Maier J, et al. Target Volume Heterogeneity Index, a Potentially Valuable Metric in IMRT Prostate Cancer Treatment Planning. *Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy*. 2014
13. Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. *Journal of Neurosurgery*. 2000; 93: 219–22
14. Marks LB. Use Of Normal Tissue Complication Probability Models In The Clinic., Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC). *J Radiat*. 2010;76(3):S10-9.
15. Ivaylo BM, Mirek F, Bzdusek K, Gardner K, Moros EG. Biological optimization in volumetric modulated arc radiotherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1292-8.
16. Fogliata A, Thompson S, Stravato A, Tomatis S, Scorsetti M, Cozzi L. On the gEUD biological optimization objective for organs at risk in Photon Optimizer of Eclipse treatment planning system *J Appl Clin Med Phys*. 2018;19(1):106-114.
17. Lee TF, Ting HM, Chao PJ, Wang HY, Shieh CS, Horng MF, et al. Dosimetric advantages of generalised equivalent uniform dose-based optimisation on dose–volume objectives in intensity-modulated radiotherapy planning for bilateral breast cancer. *Br J Radiol*. 2012;85(1019):1499-506.