

**T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI**

**MEDİASTİNAL BÖLGE RADYOTERAPİSİ  
ALAN HODGKİN LENFOMA TANILI  
OLGULARDA İKİ FARKLI DOZ HESAPLAMA  
ALGORİTMASININ KARDİYAK DOZ -VOLÜM  
PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. EMRE TAHBERER**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2011**

**T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI**

**MEDİASTİNAL BÖLGE RADYOTERAPİSİ  
ALAN HODGKİN LENFOMA TANILI  
OLGULARDA İKİ FARKLI DOZ HESAPLAMA  
ALGORİTMASININ KARDİYAK DOZ -VOLÜM  
PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. EMRE TAHERER**

**Danışman Öğretim Üyesi : Prof. Dr. Ayşe Nur DEMİRAL**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince çalışma ve eğitimimde, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, başarılı meslek hayatını kendime örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe Nur Demiral'a,

Engin bilgi ve deneyimleri ile bu zor süreçte yolumuzu aydınlatan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rıza Çetingöz'e

Sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlığını yapma şansını yakalayabildiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Fadime Akman ve Prof. Dr. İlknur Bilkay Görken'e,

Değerli hocalarım Prof. Dr. Münir Kınay ve Prof. Dr. Hilmi Alanyalı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen ve eğitimimde katkıları olan Uzm. Dr. Oğuz Çetinayak ve Uzm. Dr. Zümre Arıcan Alıcıkuş'a,

Ortak kaderimizde acı, tatlı pek çok anı paylaştığım dostlarım, Dr. Zeliha Güzelöz Çapar, Dr. Nesrin Dağdelen, Dr. Murat Akın'a,

Planlamalarda yardımları için fizikçimiz Mehmet Adıgül'e ve radyoloji konusunda yardımları için ise radyoloji araştırma görevlisi Dr. Ahmet E. Çapar'a,

Asistanlığım ve tez hazırlama dönemimde, hayatımın her döneminde olduğu gibi sevgi ve sabırlarıyla destek olan sevgili eşim Uzm. Dr. Tülin Tahberer'e, akıllı kızım Derin'e ve beni okutan aileme,

Ve bu mesleği icra etmemizi sağlayan X ışınını bulan değerli fizikçi Wilhelm Conrad Roentgen'e sonsuz teşekkür ederim.

## **İÇİNDEKİLER:**

<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>5</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>8</b>
<b>4.1</b> Hodgkin Lenfoma Tedavisi .....	<b>8</b>
<b>4.1.1</b> Erken Evre Hodgkin Lenfoma Tedavisi .....	<b>8</b>
<b>4.1.2</b> İleri Evre Hodgkin Lenfoma Tedavisi.....	<b>9</b>
<b>4.1.3</b> Hodgkin Lenfoma Tedavisinde Radyoterapi Tekniği ...	<b>10</b>
<b>4.1.4</b> Radyoterapide Bilgisayarlı Tedavi Planlama Ve Hesaplama Algoritmaları .....	<b>12</b>
<b>5. HASTALAR VE YÖNTEM</b> .....	<b>15</b>
<b>5.1</b> Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Tarih.....	<b>15</b>
<b>5.1.1</b> Araştırmanın Tipi .....	<b>15</b>
<b>5.1.2</b> Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Tarih .....	<b>15</b>
<b>5.2</b> Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları .....	<b>15</b>
<b>5.3</b> Çalışma Materyali .....	<b>16</b>
<b>5.4</b> Araştırmanın Yöntemi .....	<b>16</b>
<b>5.4.1</b> Araştırmanın Değişkenleri .....	<b>16</b>
<b>5.4.2</b> Veri Toplama Araçları .....	<b>17</b>
<b>5.4.2.1</b> Nucletron Oncentra MasterPlan .....	<b>17</b>
<b>5.4.2.2</b> Veri Kayıt Formu .....	<b>27</b>
<b>5.4.3</b> Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi .....	<b>27</b>
<b>5.4.4</b> Araştırmanın Sınırlılıkları .....	<b>27</b>
<b>6. BULGULAR</b> .....	<b>28</b>

<b>7. TARTIŞMA .....</b>	<b>35</b>
<b>8. SONUÇ.....</b>	<b>42</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>43</b>

## **RESİMLER**

<b>Resim 1.</b> Akimbo pozisyonu .....	<b>11</b>
--	-----------

## **SEKİLLER**

**Şekil 1(a-c).** BT kesitlerinde kalp volümü konturlamasının görünümü ..... **17**

**Şekil 1d.** TPS’de normal doku konturlaması yapılmış bir orguda  
organların 3 boyutlu görünümü..... **18**

**Şekil 2. a)** 6MV-X enerjisinde PB algoritması kullanılarak hesaplanmış  
bir planın izodoz dağılımı, **b)** Aynı planın CS algoritması ile hesaplanmış  
izodoz dağılımı..... **20**

**Şekil 3. a)** 18MV-X enerjisinde PB algoritması kullanılarak hesaplanmış  
bir planın izodoz dağılımı, **b)** Aynı planın CS algoritması ile hesaplanmış  
izodoz dağılımı..... **21**

**Şekil 4.** Örnek bir olgunun planına ait DVH’i ve ilgili yapıların aldığı dozların  
sayısal verileri ..... **22**

**Şekil 5.** 18 MV-X foton enerjisinde PB ve CS hesap algoritmasına göre  
DVH’de  $V_5$  değerinin karşılaştırılması ..... **23**

**Şekil 6.** 18 MV-X foton enerjisinde PB ve CS hesap algoritmasına  
göre DVH’de  $V_{25}$  değerinin karşılaştırılması..... **23**

**Şekil 7.** 6 MV-X foton enerjisinde, aynı olguya ait planlamanın PB ve CS algoritmaları kullanılarak hesaplanmış DVH'de  $V_{30}$  değerinin karşılaştırılması ..... **24**

**Şekil 8.** 18 MV-X foton enerjisinde, aynı olguya ait planlamanın PB ve CS algoritmaları kullanılarak hesaplanmış DVH'de  $V_{30}$  değerinin karşılaştırılması ..... **25**

**Şekil 9.** 6 MV-X ve 18 MV –X foton enerjisinde kardiyak doz volüm histogramlarının PB ve CS hesap algoritmalarına göre değişimi ..... **26**



## **TABLolar**

- Tablo 1.** Bir “veri kayıt formu” örneği. .... 27
- Tablo 2.** Olguların 6 MV-X foton enerjisinde PB ve CS algoritmaları kullanılarak oluşturulmuş planlarındaki  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD parametrelerinin minimum, maksimum ve ortalama  $\pm$  standart hata değerleri..... 28
- Tablo 3.** Olguların 18 MV-X foton enerjisinde PB ve CS algoritmaları kullanılarak oluşturulmuş planlarındaki  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD parametrelerinin minimum, maksimum ve ortalama  $\pm$  standart hata değerleri..... 30
- Tablo 4.** Olguların 6 MV-X ve 18 MV-X foton enerjilerinde oluşturulan tedavi planlarında elde edilen kardiyak doz-volüm parametreleri açısından PB ve CS algoritmalarının Wilcoxon signed rank test kullanılarak karşılaştırılması ..... 32

## **KISALTMALAR**

HL: Hodgkin lenfoma

RT: Radyoterapi

KT: Kemoterapi

MI: Miyokard enfarktüsü

TPS: Tedavi Planlama Sistemi

PB: "Pencil beam"

CS : "Convolution/superposition"

DVH: Doz volüm histogramları

PTV: "Planning target volume", planlanan hedef volüm

QUANTEC: Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic

V<sub>5</sub>: En az 5 Gy radyasyon dozu alan organ hacminin yüzde (%) değeri

V<sub>25</sub>: En az 25 Gy radyasyon dozu alan organ hacminin yüzde (%) değeri

V<sub>30</sub>: En az 30 Gy radyasyon dozu alan organ hacminin yüzde (%) değeri

V<sub>40</sub>: En az 40 Gy radyasyon dozu alan organ hacminin yüzde (%) değeri

MKD: Medyan kalp dozu

Gy : Gray

MOPP: Nitrogen Mustard, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

ABVD: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

Stanford V: Mekloreタミン, Doksorubisin, Etoposid, Vinkristin, Vinblastin, Bleomisin, Prednizon

BT: Bilgisayarlı Tomografi

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

GHSg: German Hodgkin Study Group

EFRT: "Extended field radiotherapy", geniş alan radyoterapi

IFRT: "Involved field radiotherapy", tutulu alan radyoterapi

BEACOPP: Bleomisin, Etoposid, Adriamisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

BEV: "Beam eye view", ışın gözüyle görünüş

DRR: "Digitally reconstructed radiograph", dijital olarak rekonstrükte edilmiş radyogramlar

MLC: "Multi Leaf Collimator", çok yapraklı kollimatör

YART: Yoğunluk ayarlı radyoterapi

D<sub>33</sub>: Organ volümünün % 33'ünün aldığı doz (Gy) değeri

- Dmax: Organ volümünün maksimum aldığı doz (Gy) değeri  
LAD: “Left anterior descending”, sol inen ön dal  
LCA: “Left coronary artery”, sol koroner arter  
LCX: “Left circumflex”, sol sirkumfleks  
RCA: “Right coronary artery”, sağ koroner arter

# MEDIASTİNAL BÖLGE RADYOTERAPİSİ ALAN HODGKİN LENFOMA TANILI OLGULARDA İKİ FARKLI DOZ HESAPLAMA ALGORİTMASININ KARDİYAK DOZ -VOLÜM PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, Hodgkin lenfoma (HL) tanılı olguların mediastinal radyoterapi tedavi planlarında, PB (“pencil beam“) ve CS (“convolution superposition“) hesaplama algoritmalarını kardiyak doz-volüm parametrelerinden  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD (medyan kalp dozu) açısından karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi AD’da 01.01.2011 tarihinden önce HL tanısı alan ve mediastinal bölge RT’si tamamlanmış olgulardan seçim kriterlerine uyan 10 olgunun tedavi planları, bilgisayarlı Tedavi Planlama Sisteminden (TPS) retrospektif olarak bulundu. Nucletron Oncentra MasterPlan Version 3.3 SP3 programında PB ve CS algoritmaları kullanılarak, sırasıyla 6 ve 18 MV-X ışın enerjileri için hesaplama yaptırıldı. Kardiyak doz-volüm parametrelerinden  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD açısından iki algoritma karşılaştırıldı. Çalışmadaki verilerin analizi SPSS 15.0 istatistiksel analiz programında Wilcoxon signed rank test kullanılarak gerçekleştirildi.

**Bulgular:** 6 MV-X foton enerjisinde ortalama relatif farkın  $V_{25}$  değeri için % 1.75 ( $p=0.012$ ) ve  $V_{30}$  değeri için de % 6.76 ( $p=0.028$ ) olarak PB algoritması lehine, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlendi. 18 MV-X foton enerjisinde ise ortalama relatif farkın  $V_{25}$  değeri için % 3.25 ( $p=0.021$ ),  $V_{30}$  değeri için de % 13.95 ( $p=0.007$ ) olarak PB algoritması lehine, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ortalama relatif farkın MKD değeri için 6 MV-X enerjisinde % 2.32 ( $p=0.169$ ), 18 MV-X foton enerjisinde ise % 0.01 ( $p=0.241$ ) olarak PB algoritması lehine, istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmayan şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Ortalama relatif farkın  $V_5$  değeri için 6 MV-X foton enerjisinde % 0.01 ( $p=0.173$ ), 18 MV-X foton enerjisinde ise % 0.01 ( $p=0.213$ ) olarak CS algoritması lehine, istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmayan şekilde daha yüksek olduğu saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda HL’lı olgularda doku inhomojenitesinin belirgin olduğu mediastinal bölgeye yönelik radyoterapi planlamalarında kardiyak  $V_{25}$  ve  $V_{30}$  parametrelerinde PB

algoritması kullanıldığında CS algoritmasına göre daha yüksek değerler bulunmuştur. CS algoritmasının radyoterapi planlamada “altın standart” olan ancak foton hesaplamaları için rutinde kullanılmayan “Monte Carlo” algoritmasına yakın duyarlılıkta olduğu bilinmektedir. Sonuçta, mediastinal bölge HL tedavi planlamasında hesaplama doğruluğunu arttırmamasından ötürü PB algoritması yerine CS algoritmasının tercih edilmesi daha uygundur.

**Anahtar Sözcükler:** Convolution / superposition, pencil beam, Hodgkin lenfoma, kardiyak doz-volüm parametreleri.

# THE COMPARISON OF THE EFFECTS OF TWO DIFFERENT DOSE CALCULATION ALGORITHMS ON CARDIAC DOSE-VOLUME PARAMETERS IN HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS RECEIVING MEDIASTINAL RADIOTHERAPY

## ABSTRACT

**Aim:** In this study it was aimed to compare PB (“pencil beam“) and CS (“convolution superposition“) dose calculation algorithms with respect to cardiac dose-volume parameters  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  and MCD (median cardiac dose) in the radiotherapy treatment plans of Hodgkin lymphoma (HL) patients.

**Material and Method:** The treatment plans of all HL patients who have completed mediastinal radiotherapy before 01.01.2011 in Dokuz Eylul University Department of Radiation Oncology were reviewed retrospectively from the archive of computerized treatment planning system (TPS). Ten of them were found eligible according to inclusion criteria. Dose calculation was performed using PB and CS algorithms in Nucletron Oncentra MasterPlan Version 3.3 SP3 program for both 6 and 18 MV-X photon energies. Two algorithms were compared with respect to cardiac dose-volume parameters ( $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  and MCD). The analysis of the data was performed using Wilcoxon signed rank test in SPSS 15.0 statistical analysis program.

**Results:** For 6 MV-X photon energy, mean relative difference was found statistically significantly higher in the PB algorithm being % 1.75 ( $p=0.012$ ) and % 6.76 ( $p=0.028$ ) for  $V_{25}$  and  $V_{30}$ , respectively. For 18 MV-X photon energy, mean relative difference was found statistically significantly higher in the PB algorithm being % 3.25 ( $p=0.021$ ) and % 13.95 ( $p=0.007$ ) for  $V_{25}$  and  $V_{30}$ , respectively. In terms of MCD, mean relative difference was found higher without statistical significance in the PB algorithm being % 2.32 ( $p=0.169$ ) and % 0.01 ( $p=0.241$ ) for 6 MV-X and 18 MV-X photon energies, respectively. As for  $V_5$ , mean relative difference was found higher without statistical significance in the CS algorithm being % 0.01 ( $p=0.173$ ) and % 0.01 ( $p=0.213$ ) for 6 MV-X and 18 MV-X photon energies, respectively.

**Conclusion:** In our study, higher cardiac  $V_{25}$  and  $V_{30}$  values were obtained using PB algorithm compared to CS algorithm in HL patients' radiotherapy plans of mediastinal region where tissue inhomogeneity is apparent. It has been known that CS algorithm is close to the "gold standard" "Monte Carlo" algorithm in terms of sensitivity in radiotherapy planning. However "Monte Carlo" algorithm is seldom used in daily practice in commercial TPSs for photon dose calculations. As a result, it is appropriate to prefer CS algorithm instead of PB algorithm due to the increased accuracy in dose calculation.

**Key words:** Convolution / superposition, pencil beam, Hodgkin lymphoma, cardiac dose-volume parameters

### **3. GİRİŞ VE AMAC**

Hodgkin Lenfoma (HL) kür potansiyeli olan nadir maligniteler içinde yer almaktadır (1). HL bimodal yaş dağılımı göstermekle birlikte ilk yaş zirvesi 3. dekad, ikinci yaş zirvesi ise 50 yaş sonrasında (2,3). Sıklıkla genç erişkinlerde görülen bu hastalıkta genel kür oranı % 80'lere ulaştığı için uzun yaşayan bu hasta grubunda kanser tedavilerinin geç yan etkilerine tanık olunabilmektedir (1).

HL'nin standart tedavisi radyoterapi (RT) ve kemoterapiden (KT) oluşan kombine modalite tedavidir (4,5). Tedavi sonrası ilk 15 yılda ölümler genelde HL' ye bağlı olmakla birlikte, 15 yıldan sonra kümülatif mortalite nedenlerinin başında ikincil kanserler ve tedavinin geç yan etkileri yer almaktadır (5). Tedavinin önemli bir kolu olan RT'ye bağlı komplikasyonlar; teknik, doz ve ışınlanan volüm ile ilişkilidir (6). Mediastinal bölgeye RT nedeniyle oluşabilecek kardiyak yan etkiler; akut perikardit, perikardial efüzyon, perikardial fibrozis, kardiyomyopati, pankardit (perikardial ve myokardial fibrozis), kalp kapak hastalıkları, iletim kusurları ve özellikle de miyokard enfarktüsüne (MI) zemin hazırlayan koroner arter hastalıklarını içermektedir (7). Torasik RT nedeniyle oluşabilecek önemli subakut ve geç yan etkilere, radyasyon pnömonisi ve ikincil kanserleri de eklemek gereklidir (8). Kardiyak yan etkiler; mediastinal dozun 30 Gy (Gray)'den yüksek, ışınlanan kalp volümünün  $V_{25}$  (en az 25 Gy radyasyon dozu alan organ hacminin yüzde (%) değeri) değerinin % 10'dan fazla, mediastinal ışınlama yaşının 20 yaş altı ve izlem süresinin uzun olması ile ilişkilidir (7,9). MI'ya bağlı kardiyak mortaliteyi öngörücü doz olarak Eriksson ve ark. tarafından, kalbin % 35'inin aldığı dozun 38 Gy üzeri olması şeklinde belirlenmiştir (7,10).

Kardiyak yan etkileri öngörebilmek için kardiyak doz-volüm parametrelerinin bilgisayarlı tedavi planlama sistemlerinde (TPS) doğru hesaplanması çok daha fazla önem kazanmaktadır. Modern RT teknikleri ile bu riskler azaltılabilmektedir (1).

RT'de genel olarak bilgisayarlı TPS'nin amacı hedef volümde en yüksek dozu oluştururken normal dokulara verilen dozun en az düzeyde kalmasını sağlamaktır.



HL'de mediastinal RT volümüne IFRT (“involved field radiotherapy”, tutulu alan radyoterapi) tekniği önerileri doğrultusunda her zaman bilateral hiler bölgeler de girmek durumundadır. Bu nedenle mediastinal RT'de iki taraflı akciğer dokusu, trakea, ana bronşlar ve mediastinal yumuşak doku ile birlikte inhomojenite oluşturmaktadır. Kalp dokusu da değişen oranda RT alanı içinde yer aldığından hedeflenen dozun önemli bir bölümüne maruz kalmaktadır. Bu nedenle HL tanılı hastalarda mediastinal RT volümü “pencil beam” (PB) ve “convolution/superposition” (CS) algoritmalarının karşılaştırılması için uygun bir bölge olarak düşünülmüştür.

Bugüne dek PB ve CS doz hesaplama algoritmalarını karşılaştıran çalışmalar, baş boyun ve akciğer kanserinde doz volüm histogramlarındaki (DVH) PTV (“planning target volume”, planlanan hedef volüm), akciğer ve kardiyak doz-volüm parametrelerindeki farklılıkları incelemiştir (11,12).

Mediastinal RT uygulanan HL hastalarında, PB ve CS algoritmalarını kardiyak doz-volüm parametreleri üzerinden karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Marks LB ve ark.'nın klinikte RT ile normal doku komplikasyon olasılıkları üzerine yapmış oldukları QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) adlı çalışmada, perikardit gelişim olasılığını azaltmak için perikardın ortalama dozu (“mean dose”) için 26 Gy'den düşük, perikard  $V_{30}$  (en az 30 Gy radyasyon dozu alan organ hacminin yüzde (%) değeri) parametresi için ise % 46'dan düşük olması şeklinde tanımlanmıştır. Aynı çalışmada uzun dönem kardiyak mortalite için kardiyak  $V_{25}$  parametresinin %10'nun altında olması gerekliliği öngörülmüştür (9). Dabaja ve ark. ise HL'de mediastinal RT 'ye bağlı kalp ve meme dozlarını azaltmada geliştirdikleri RT tekniğinde kardiyak  $V_5$  (en az 5 Gy radyasyon dozu alan organ hacminin yüzde (%) değeri) ve  $V_{30}$  parametrelerini kullanmışlardır (13). Mediastinal RT uygulanan HL tanılı hastalarda kalp ve koroner arterin korunmasına yönelik yapmış oldukları yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) çalışmasında ise Ghalibafian ve ark.  $V_{30}$  parametresi yanı sıra medyan kalp dozunu (MKD) dikkate almışlardır (14).

Çalışmamız, klinik son noktası olmayan bir çalışma olsa da normal doku yan etkileri açısından belirleyici olabilecek kardiyak parametreler seçilmiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda da mediastinal bölge RT'si alan HL tanılı olgularda kardiyak doz-volüm

parametrelerinden  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD yönünden CS ve PB algoritmalarının retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Böylelikle kardiyak doz-volüm parametrelerini hesaplamada kullanılan doz hesaplama algoritmaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı ortaya konulup, mediastinal bölgeye RT uygulanan HL tanılı hastalarda bilgisayarlı tedavi planlama sisteminde (TPS) doğruluğu daha yüksek hesap algoritmasının seçimine katkı sağlanabilecektir.

## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1 HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ**

#### **4.1.1 ERKEN EVRE HODGİN LENFOMA TEDAVİSİ**

Tarihsel süreçte primer tedavi rejimi olarak EFRT (“extended field radiotherapy”, geniş alan radyoterapi tekniği) tek başına kullanılırken olumsuz prognostik faktörleri olan hastalarda (geniş mediastinal lenfadenopati, çok sayıda tutulu bölge, ve / veya yüksek ESR gibi) ek KT içeren tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Başlangıçta kullanılan MOPP’a (Mekloreタミン, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon) göre daha az toksik ve daha etkin ABVD (Adriamisin (Doxorubisin), Bleomisin, Vinblastin, Dacarbazin) rejiminin geliştirilmesiyle kombine modalite tedaviye (RT ve KT) bir yöneliş olmuştur. Uzun dönem sağkalımlar böylelikle % 80-90 oranlarına ulaşmıştır (15).

Randomize çalışmalarda tek başına RT’ye göre kombine modalite tedavi (RT + KT) ile yinelemesiz sağkalımda anlamlı artış sağlandığı gösterilmiştir (16,17). Öte yandan RT’ye KT eklenmesiyle RT alanlarında küçülme ve RT dozlarında düşme sağlanabilmiştir. Erken evre HL’de kombine modalite tedavinin tek başına KT’ye üstünlüğü de son zamanlarda yayınlanan bir meta-analizde ortaya konmuştur (18). 1980-2010 yılları arasında yayınlanmış, KT ile kombine modalite tedaviyi (RT + KT) randomize eden, toplam 1245 hastayı içeren 5 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde erken evre HL’de kombine modalite tedavinin sadece KT’ye göre tümör kontrolü ve sağkalımda istatistiksel anlamlı üstünlük gösterdiği saptanmıştır (18).

Görece genç hastalarda görülen kür oranı yüksek bu hastalıkta geç yan etkileri azaltmak giderek daha fazla önem kazanmıştır. Bu amaçla gerek KT gerekse RT ile ilgili olarak tedavi şiddetinin azaltılmasının araştırıldığı çalışmalar yapılmaktadır (15).

Erken evre HL’de standart KT rejimi ABVD olmakla birlikte erken evre olumlu altgrupta GHSG (German Hodgkin Study Group) 13 çalışmasında 2 kür ABVD’ye karşılık AVD, ABV ve AV rejimleri karşılaştırılmakta ve tüm kollarda KT sonrası 30 Gy IFRT uygulanmaktadır (15). Bu çalışmanın sonuçları olumlu altgrupta ABVD’den daha az toksik KT rejimleri uygulamanın uygun olup olmadığını ortaya koyacaktır. Ayrıca erken evre

olumlu altgrupta yapılan GHSG HD10 çalışmasında RT ile kombine edilen KT rejimi olarak 2 kür ABVD ile 4 kür ABVD arasında 2 yıllık yinelemesiz ve genel sağkalım farkı izlenmemiştir (19). Bu çalışmanın uzun dönem sonuçları da benzer olursa bu altgrupta 2 kür ABVD'nin yeterli olabileceği sonucuna varılacaktır.

Erken evre olumsuz altgrupta ise GHSH HD14 çalışmasında hastalar 4 kür ABVD ile 2 kür dozu arttırılmış BEACOPP + 2 kür ABVD rejimine randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada da KT sonrası 30 Gy IFRT verilmektedir (15). GHSG HD14 çalışması sonuçlandığında olumsuz altgrupta 4 kür ABVD'nin yeterli olup olmadığı belirlenecektir.

Erken evre HL'de optimal RT alanını belirlemek için yapılan çalışmalardan GHSG HD8 çalışmasında olumsuz altgrupta KT sonrası EFRT ile IFRT karşılaştırıldığında 5 yıllık yinelemesiz sağkalım ve genel sağkalımda fark gözlenmezken lökopeni, trombositopeni, gastrointestinal toksisite, farengal toksisite gibi akut yan etkiler EFRT' de daha fazla görülmüştür. Daha da önemlisi, ikincil kanser gelişimi riski EFRT'de % 4.5 iken IFRT'de % 2.8 olarak saptanmıştır (20).

Erken evre HL olumlu ve olumsuz altgruplarda yapılan sırasıyla GHSG HD10 ve HD11 çalışmaları sonucu 20 Gy ve 30 Gy IFRT kolları arasında fark gözlenmemiştir (19). Ancak 2 yıllık izlem süresi 20 Gy RT dozunun yeterli olduğunu söylemek için erkendir.

Günümüzde erken evre HL olumlu altgrup için standart tedavi 2-4 kür ABVD ardından IFRT (20-36 Gy), olumsuz altgrup için de 4-6 kür ABVD ardından IFRT (20-36 Gy)'dir (21).

#### **4.1.2 İLERİ EVRE HL TEDAVİSİ**

İleri evre HL'de en güvenilir uzun dönem sonuçları olan 6-8 kür ABVD standart rejimdir (15). Tam remisyon, progresyonsuz ve genel sağkalım oranlarının MOPP rejimine göre daha üstün olması nedeniyle ABVD rejimi tercih nedeni olmuştur (22). ABVD ve MOPP/ABV karşılaştırıldığında her iki rejimin de etkin olduğu izlenmiş ancak MOPP/ABV rejiminde yüksek oranda akut toksisite, myelodisplastik sendrom (MDS) ve lösemi gelişmesi nedeniyle böyle bir hibrid rejimden vazgeçilmiştir (23). ABVD rejimine alternatif Stanford V (Mekloreタミン, Doksorubisin, Etoposid, Vinkristin, Vinblastin, Bleomisin, Prednizon) ve

BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone) rejimleri geliştirilmiştir. İleri evre HL’de ABVD ile Stanford V rejiminin karşılaştırıldığı Faz III Intergroup çalışmasında yanıt, yinelemesiz sağkalım, genel sağkalım ve toksisite yönünden hiçbir farklılık saptanmamıştır (24). Yüksek doz BEACOPP rejiminin 8 kür COPP-ABVD ve standart doz BEACOPP ile karşılaştırıldığı GHSG HD9 çalışmasında 5 yıllık yinelemesiz ve genel sağkalım oranlarının yüksek doz BEACOPP’da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (25). Devam etmekte olan EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 20012 çalışmasında ise 4 kür yüksek doz + 4 kür standart doz BEACOPP ile 8 kür ABVD karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları altın standart ABVD’nin değişip değişmeyeceğini ortaya koyacaktır (15).

Kombine modalite tedavi ve yalnız KT’nin karşılaştırıldığı Loeffler metaanalizinde KT’ye RT eklenmesinin tümör kontrol oranını % 11 iyileştirdiği ancak genel sağkalıma katkısı olmadığı gösterilmiştir (26). Ancak bu metaanalizdeki çalışmalarda farklı hasta popülasyonlarının varlığı, randomizasyon ölçütlerindeki farklılık, protokol uyumunun yer yer düşük düzeyde oluşu, KT rejimi, RT alan ve dozlarındaki heterojenlik metaanalizin sonuçlarını temkinli yorumlamayı gerektirmektedir.

İleri evre HL’de RT alanının başlangıçta tutulu tüm bölgeleri içerip içermeyeceği tartışmalıdır. Optimal alan boyutu sistemik KT’nin etkinliğine bağlı olmakla birlikte KT bitiminde kalıntı hastalık ve başlangıçta “bulky” hastalık varlığında bu bölgelere yönelik RT verme eğilimi sözkonusudur (27,25).

GHSG’nin randomize çalışmalarına göre, evre I-III olup “bulky” hastalık olan veya olmayan hastalarda, yinelemesiz ve genel sağkalım yönünden 20, 30 ve 40 Gy RT dozları arasında herhangi bir fark görülmemiştir (26). Orta risk grubu hastaları içeren GHSG HD 11 çalışmasının erken sonuçlarına göre de BEACOPP ve ABVD sonrası 20 ve 30 Gy RT arasında farklılık gözlenmemiştir (19).

### 4.1.3. HL TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ TEKNİĞİ

HL tedavisinde standart RT tekniği olarak IFRT uygulanır. Bu teknikte yalnızca tutulu lenfatikler değil, bundan sonra tutulabilecek bir sonraki lenfatik bölgeler de RT alanına alınır (28). HL'de mediastinal RT volümüne IFRT tekniği önerileri doğrultusunda her zaman bilateral hiler bölgeler de girmek durumundadır (28). Mediastinal RT'de iki taraflı akciğer dokusu, trakea, ana bronşlar ve mediastinal yumuşak doku ile birlikte inhomojenite oluşturmaktadır

Aşağıda tutulu lenf nodlarının bulunduğu bölgelere göre tanımlanmış IFRT alanları sıralanmıştır:

**Boyun:** Servikal ve supraklavikuler lenfatikleri kapsar.

**Pozisyon:** Baş hiperekstansiyonda ve kollar yanlarda veya akimbo pozisyonunda (Resim 1)

**Alan sınırları:** Üst sınır mastoid çıkıntının alt ucunun ve alt çenenin orta hatta en uç noktasının 1-2 cm üstünden; alt sınır klavikula alt sınırının 2 cm altından; lateral sınır klavikulanın medial 2/3'ünü içerecek şekilde; medial sınır vertebraların ipsilateral / kontrilateral transvers çıkıntılarını içerecek şekilde



**Resim 1.** Akimbo pozisyonu

**Mediasten:** Mediasten ve bilateral hiler bölgeleri içerir.

**Pozisyon:** Aksilla tutulu değilse kollar akimbo ya da yanlarda; aksilla tutulu ise kollar yukarıda veya akimbo

**Alan sınırları:** Üst sınır supraklavikuler lenf nodları tutulu ise larenksin üstünden, supraklavikuler lenf nodları tutulu değilse C5-6 aralığından; alt sınır KT öncesi volümün 2 cm altından / karinanın 5 cm altından (hangisi daha distaldeyse o alt sınıra uyulur); lateral sınır KT sonrası volümü 1.5 cm emniyetle (tutulu olmayan hilusun 1 cm lateralinden, tutulu hilusun 1.5 cm lateralinden)

**Aksilla:** Aksiller, supraklavikuler ve infraklavikuler lenfatikleri kapsar.

**Pozisyon:** Kollar yukarıda veya akimbo pozisyonunda

**Alan sınırları:** Üst sınır C5-6 aralığından; alt sınır skapulanın ucundan veya en distaldeki lenf nodunun 2 cm aşağısından; medial sınır ipsilateral transvers çıkıntıdan; lateral sınır aksilla cildinden emniyetle fall-off yapacak şekilde

**Paraaortik alan:** Paraaortik lenfatikleri içerir.

**Pozisyon:** Kollar yanlarda veya akimbo pozisyonunda

**Alan sınırları:** Üst sınır KT öncesi volümün 2 cm üstünden veya T11'in üstünden; alt sınır KT öncesi volümün 2 cm altından veya L4 altından; lateral sınır KT sonrası volümün 2 cm lateralinden veya vertebra transvers çıkıntılarının kenarından geçecek şekilde

**Inguinal alan:** Eksternal iliak, inguinal ve femoral lenfatikleri kapsar.

**Pozisyon:** Kollar akimbo veya yukarıda olacak şekilde

**Alan sınırları:** Üst sınır common iliak lenf nodları tutulu ise L4 vertebra altından veya tutulu lenf nodunun 2 cm üstünden, common iliak lenf nodları tutulu değil ise sakroiliak eklemin ortasından; alt sınır trochanter minor'un 5 cm altından; lateral sınır trochanter major hizasından veya tutulu lenf nodunun 2 cm lateralinden; medial sınır obturator foramenin medial kenarından veya tutulu lenf nodunun 2 cm medialinden geçecek şekilde

#### 4.1.4. RADYOTERAPİDE BİLGİSAYARLI TEDAVİ PLANLAMA VE HESAPLAMA ALGORİTMALARI

Eksternal RT’de, bilgisayarlı tedavi planlama sistemleri normal doku hasarını olabildiğince az düzeyde tutarak tümör kontrolünü arttırmak amacıyla ışın geometrisi ve doz dağılımını oluşturmak için kullanılır. Hasta anatomisi ve tümör hedefleri 3-boyutlu (3B) modellerle temsil edilebilir. Tedavi planlama aşamaları, ilk aşamada tedavi boyunca aynı pozisyonu sağlamak için hastayı sabit tutacak gereçlerden yararlanılarak hastanın BT-simülasyon cihazında kesitsel görüntüleri alınır. Görüntü kesitlerinin elde edilmesinden sonra bu görüntüler planlama bilgisayarına gelir, ışın geometrileri ve farklı tedavi planları oluşturulup, tedavi verileri tedavi aygıtlarına aktarılır.

BT’nin gelişimiyle beraber bilgisayarın bellek gücünün aşama kaydetmesi, BT tabanlı bilgisayarlı TPS’nin gelişmesine yol açmış ve hastanın koronal, sagittal ve aksiyel kesitsel görüntülerinde doz dağılımları görülebilir hale gelmiştir.

Tedavi planlama donanım ve yazılımlarının ardarda gelişimleri en çok grafikler, hesaplamalar ve optimizasyon alanlarında görülmüştür. Sistemler “sanal hasta” üzerinde radyasyon ışınlarının BEV (“beam eye view”, ışın gözüyle görünüşü) ve DRR’sinin (“digitally reconstructed radiograph”, dijital olarak rekonstrükte edilmiş radyogramlar) oluşturulabilmesini mümkün kılmıştır. Doz hesaplamaları 2-boyutlu basit modellerden, 3-B modeller yoluyla 3-B “Monte Carlo” tekniklerine doğru zamanla gelişmiştir ve artan bilgisayar hesaplama kapasitesi doz hesaplama hızını da arttırmıştır.

Doz optimizasyonu, BT, MRG ya da diğer dijital görüntüleme tekniklerine dayanan DVH’lerinin kullanımıyla mümkün olabilir.

Güncel ışın hesaplama algoritmaları, gelen ışının birincil ve ikincil bileşenlerini ayrıca tanımlamaya ve her bileşeni bağımsız olarak ele almaya yöneliktirler. Bu yöntemde, ışın geometrisine, ışın yoğunluğuna, hasta anatomisine ve doku inhomojenitesine bağlı olarak meydana gelen saçılmadaki değişiklikler, doz dağılımına yansıtılabilirler. Bu gibi modeller, ortam içindeki herhangi bir noktadaki dozun birincil ve ikincil bileşenlerinin toplamı olarak ifade edilebildiği “convolution” yöntemlerini kullanırlar. Bu modeller, hasta ve ışın geometrisinden kaynaklı lokal saçılmaya bağlı birincil etkileşimdeki ve enerji yayılımındaki



değişiklikleri hesaba katabilmek için “superposition” yöntemlerini kullanır. Diverjan olmayan kaynaklar ve homojen fantomlar gibi özel durumlar altında “convolution” tipi integraller hesapları basitleştirmek ve hızlandırmak için kullanılabilir (29).

PB algoritmaları genellikle elektron ışını hesaplamaları için kullanılmakla birlikte, kısa hesaplama süresi nedeniyle foton ışını hesaplamalarında da kullanılmaktadır. Bu tekniklerde bir noktadaki enerji yayılımı veya doz kerneli, ince kalem tipi ışın ya da doz dağılımı elde etmek amacıyla fantomda o noktaya ulaşan bir hat üzerindeki noktaların enerjilerinin toplamı olarak hesaplanır (29).

“Monte Carlo” ya da rastgele örnekleme teknikleri ise, radyasyon kaynağından çıkan ve hem doku içinde hem de dışında çoklu saçılma etkileşimleri yapan çok sayıda parçacığın meydana getirdiği olayların doz dağılımlarını tanımlar. “Monte Carlo” teknikleri, bireysel lineer hızlandırıcı geometrileri, blok ve çok yapraklı kollimatör (MLC) gibi ışın şekillendirme donanımları, hasta yüzey ve yoğunluk düzensizlikleri durumlarında oluşabilecek parçacık etkileşimlerinin fiziğini doğru şekilde açıklayabilmektedir. Bu yöntemler karmaşık hasta tedavi koşullarında geniş bir çözüm aralığı sağlar. İstatistiksel anlamlı sonuçlar elde edebilmek için, “Monte Carlo” teknikleri çok sayıda parçacığın etkileşimini izlemek zorundadır ve bilgisayar işlem kapasitesinin sınırlaması nedeniyle uzun hesaplama süresi alan bu yöntem son zamanlarda kısıtlı şekilde de olsa günlük kullanıma girmiştir (29).

Genel olarak “Monte Carlo” algoritması 3 boyutlu konformal RT planlamasında en doğru sonucu vermektedir (11). Ancak “Monte Carlo” algoritmasının hesaplama süresinin diğer algoritmalara göre uzun oluşu bu algoritmanın klinikte rutin kullanımını güçleştirmektedir (11,29). Öte yandan “Monte Carlo” algoritmasıyla mevcut diğer algoritmaları karşılaştıran çalışmalarda, bu algoritmanın verdiği sonuçlara en çok yaklaşan algoritma CS olarak belirtilmektedir (11,29).

## **5. HASTALAR VE YÖNTEM**

### **5.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER VE TARİH**

#### **5.1.1 Araştırmanın Tipi**

Hastalara ait planlama verilerinin deoplandığı arşiv materyali retrospektif olarak tarandı; Nucletron Oncentra MasterPlan Version 3.3 SP3 programı kullanılarak seçilmiş olgu grubunda yeni planlar oluşturuldu. Oluşturulan planlardan elde edilen yeni veriler analiz edildi. Sonuçlar değerlendirildi.

#### **5.1.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Tarih**

Çalışma, 15.02.2011-30.03.2011 tarihleri arasında DEÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda yapıldı.

### **5.2 ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ/ÇALIŞMA GRUPLARI**

DEÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 01.01.2011 tarihinden önce HL tanısı alan ve RT uygulanan tüm olgular arşivden tarandı. Mediastinal bölge RT'si tamamlanmış olgulardan seçim kriterlerine uyan 10 olgunun tedavi planları, bilgisayarlı TPS'den retrospektif olarak bulundu.

#### **Araştırmaya dahil olma / dışlanma kriterleri:**

##### **Dahil edilme kriterleri:**

- HL tanısı almış olmak
- Kalbin en az 1/3 'ünün mediastinal RT alanına girmiş olması
  - o "mantle"(yelek )
  - o modifiye mantle
  - o yalnızca mediasten + bilateral hilus alanı
- Nucletron Oncentra bilgisayarlı TPS'de RT planı yapılmış olmak
- 30 Gy ve üzeri mediastinal RT dozu uygulanmış olmak

**Dışlanma kriterleri:**

- HL dışında tanısı olmak
- Mediasteninin hiçbir şekilde RT almamış olması
- Mediastinal RT alanına kalbin 1/3 'ünden azının girmiş olması
- Nucletron Oncentra bilgisayarlı TPS dışında bir sistemle RT planı yapılmış olmak
- 30 Gy altı mediastinal RT dozu uygulanmış olmak

**5.3 ÇALIŞMA MATERYALİ**

Çalışmada materyal olarak, DEÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 01.01.2011 tarihinden önce RT uygulanmış ve seçim kriterlerine uyan 10 olgunun TPS arşivinden (Nucletron Oncentra MasterPlan Version 3.3 SP3) 20.02.2011–25.02.2011 tarihleri arasında retrospektif olarak bulunan tedavi planları ve bu planlar üzerinde 26.02.2011–05.03.2011 tarihleri arasında yapılan yeni hesaplamalara ait parametreleri kullanıldı.

**5.4 ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ****5.4.1 Araştırmanın Değişkenleri**

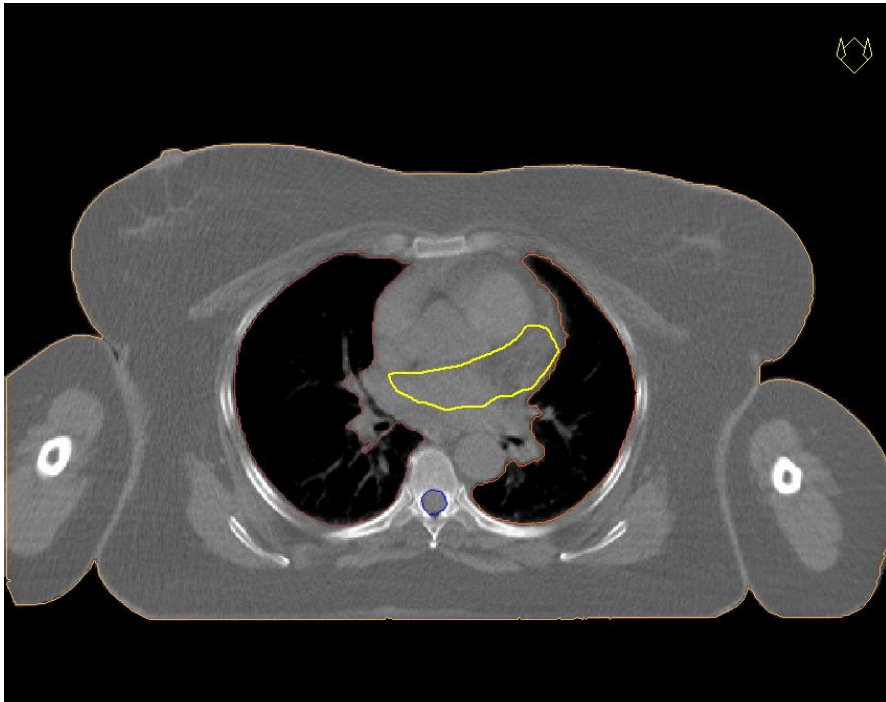
Bu çalışmada mediastinal bölge RT'si alan HL tanılı olgularda kardiyak doz-volüm parametrelerinden  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD yönünden CS ve PB algoritmalarının retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlandı. Olgulara ait planlar üzerinde farklı algoritmalarla yapılan yeni hesaplamalar sonucunda  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD parametreleri dokümente edildi. Bunlar arasından  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD parametreleri bağımlı değişkenler; hesaplama algoritması (PB'ye karşılık CS) ise bağımsız değişkendir.

## 5.4.2 Veri toplama araçları

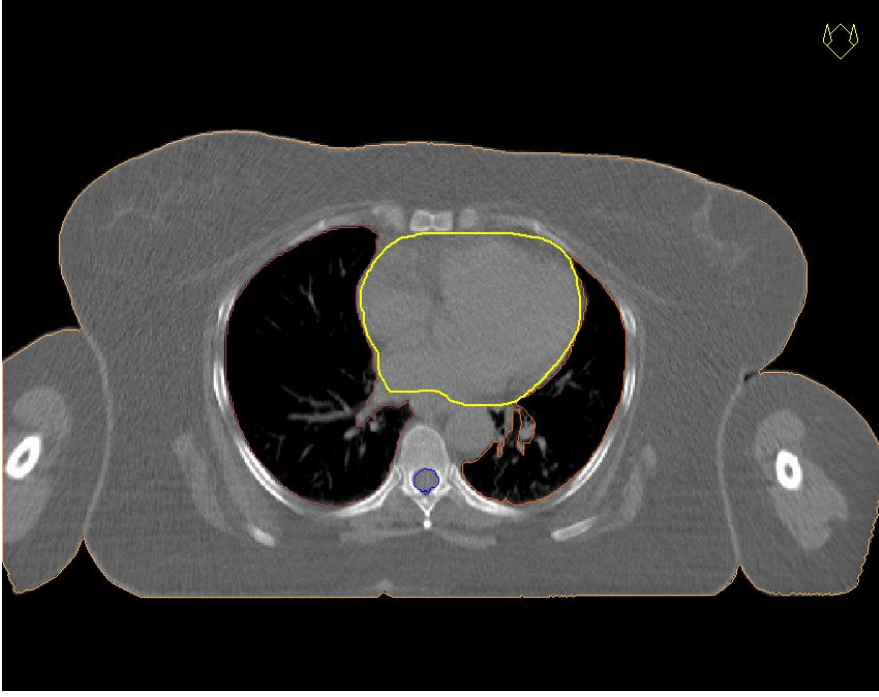
### 5.4.2.1 Nucletron Oncentra MasterPlan

Nucletron Oncentra MasterPlan TPS, dört modülden oluşur. 1- Oncentra Anatomy; ileri düzeyde volüm konturlama, segmentasyon ve farklı türdeki imajların birleştirilmesi işlemleri için farklı araçlara sahiptir. 2- Oncentra Virtual Simulation; yüksek kalitede imajları kullanabilme olanağı verirken, ileri düzeyde konturlama seçenekleri, kolay ve çabuk ışın modellemesi ile eşzamanlı olarak DRR oluşturulmasını sağlar. 3- Oncentra Optimizer; son derece gelişmiş bir algoritmayla hızlı optimizasyon yapma olanağı sunar. 4- Oncentra Evaluation; planda yapılabilecek değişikliklerle eş zamanlı olarak 3-B plan için dozun şekillendirilmesine ve DVH'nin oluşturulmasına olanak sağlar (30).

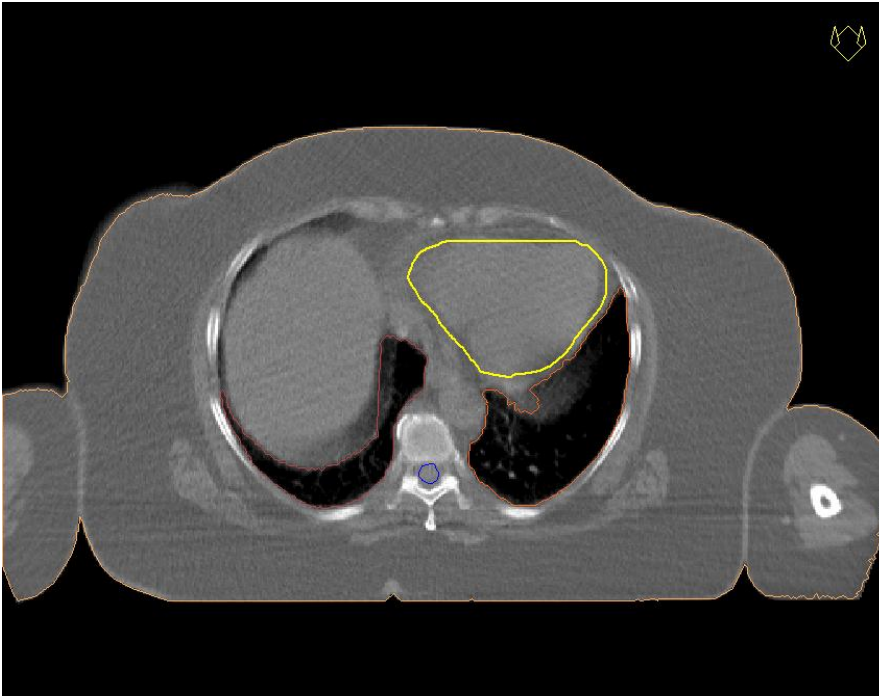
Bu çalışmada kalp konturlaması 4 yıllık kıdemli radyasyon onkolojisi araştırma görevlisi tarafından yapıldı. Yapılan konturlama, yine 4 yıllık kıdemli radyoloji araştırma görevlisi tarafından kontrol edilerek gerekli düzeltmeler gerçekleştirildi (Şekil 1a-c).



Şekil 1a.

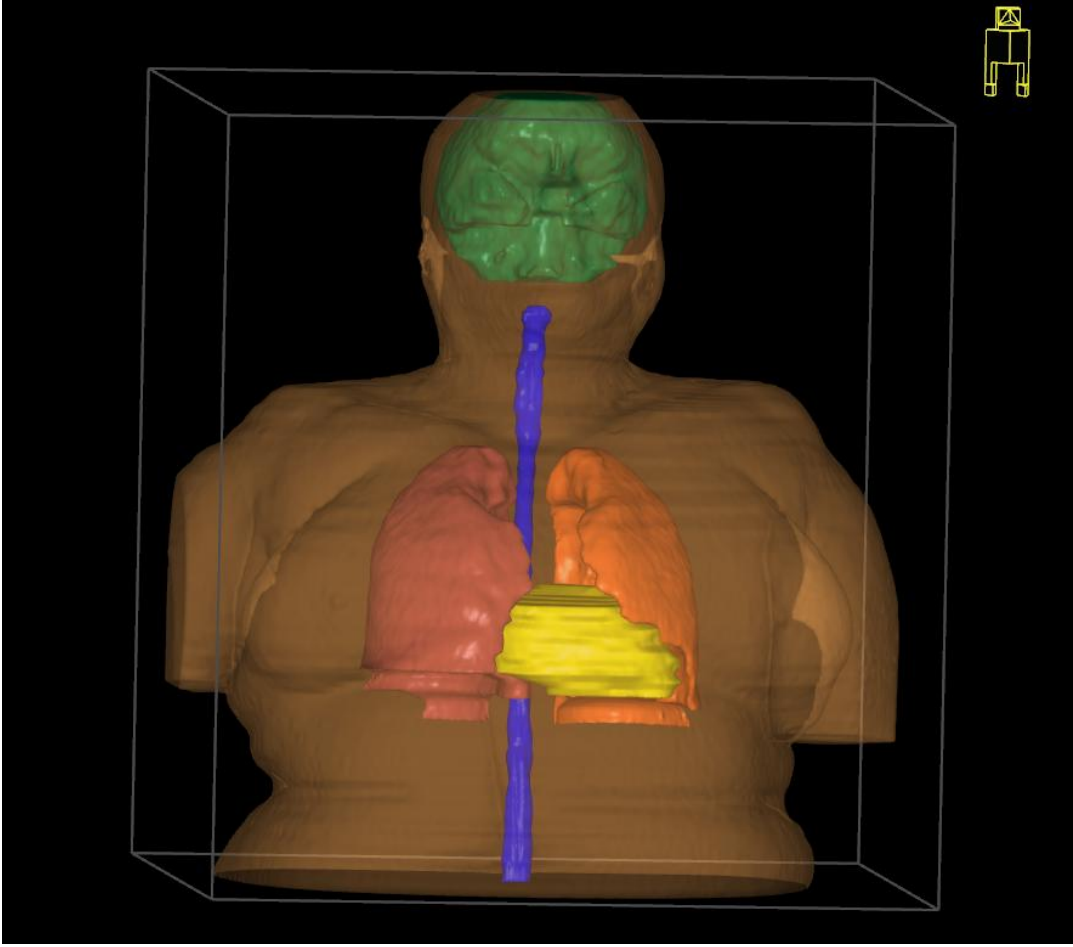


**Şekil 1b.**



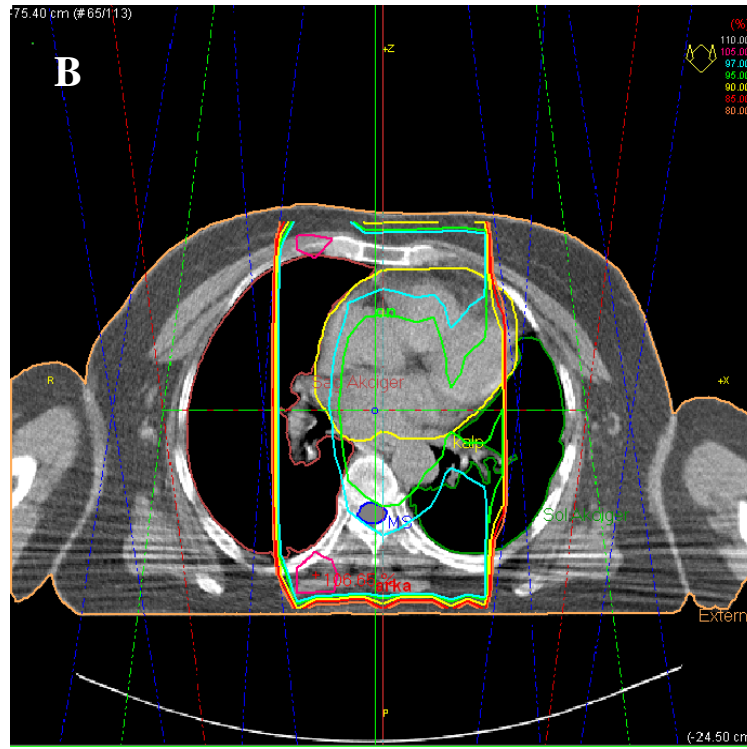
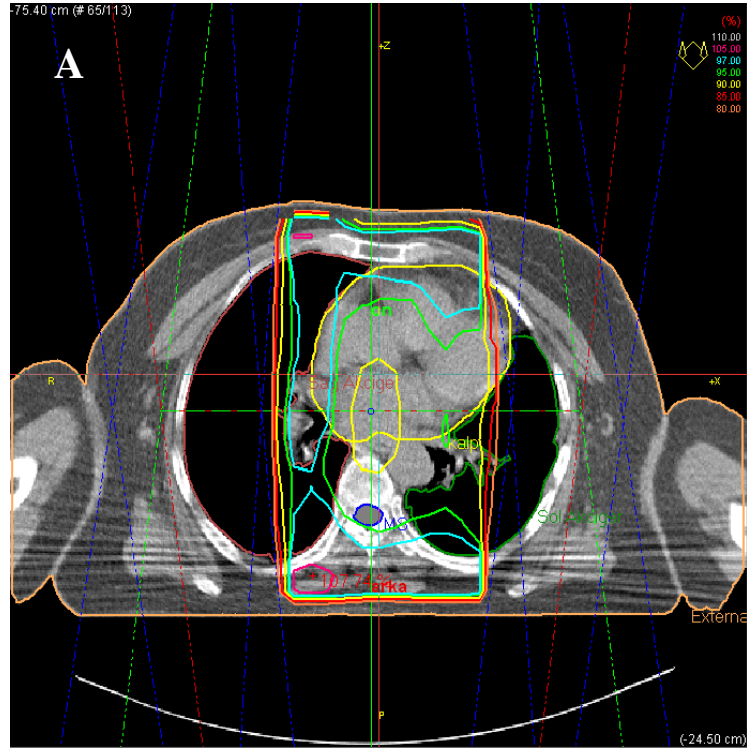
**Şekil 1c.**

**Şekil 1(a-c).** BT kesitlerinde kalp volümü kontrolmasının görünümü (kalp sarı renkte konturlanmıştır)



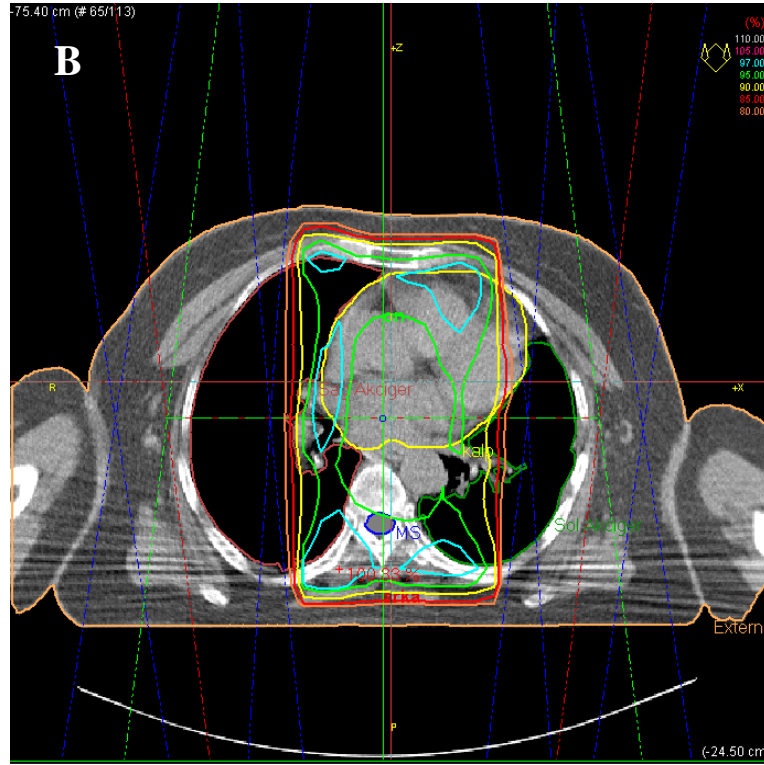
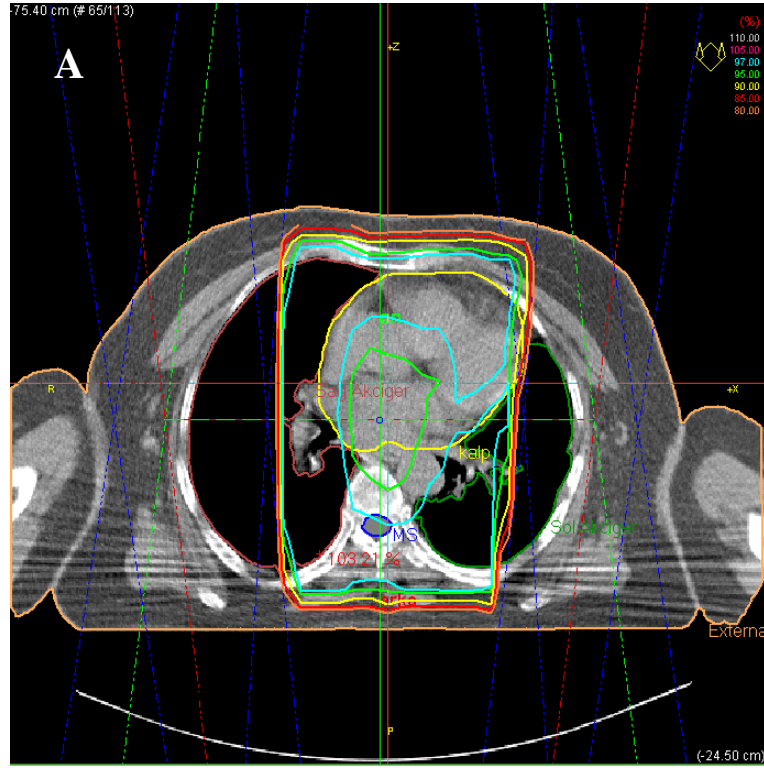
**Şekil 1d.** TPS'de normal doku konturlaması yapılmış bir olguda organların 3 boyutlu görünümü (kalp sarı renkte konturlanmıştır)

Oncentra MasterPlan'da, PB algoritması kullanılarak oluşturulmuş söz konusu olgulara ait planlar, tüm unsurlar (ışın açıları, ışın enerjileri, ağırlıklar, vb) aynı kalacak şekilde, her plan için CS tipi algoritmalarından biri olan CC uygulanarak, sırasıyla 6 ve 18 MV-X ışın enerjileri için tekrar oluşturuldu (Şekil 2 ve 3).



**Şekil 2. a)** 6MV-X enerjisinde PB algoritması kullanılarak hesaplanmış bir planın izodoz dağılımı, **b)** Aynı planın CS algoritması ile hesaplanmış izodoz dağılımı



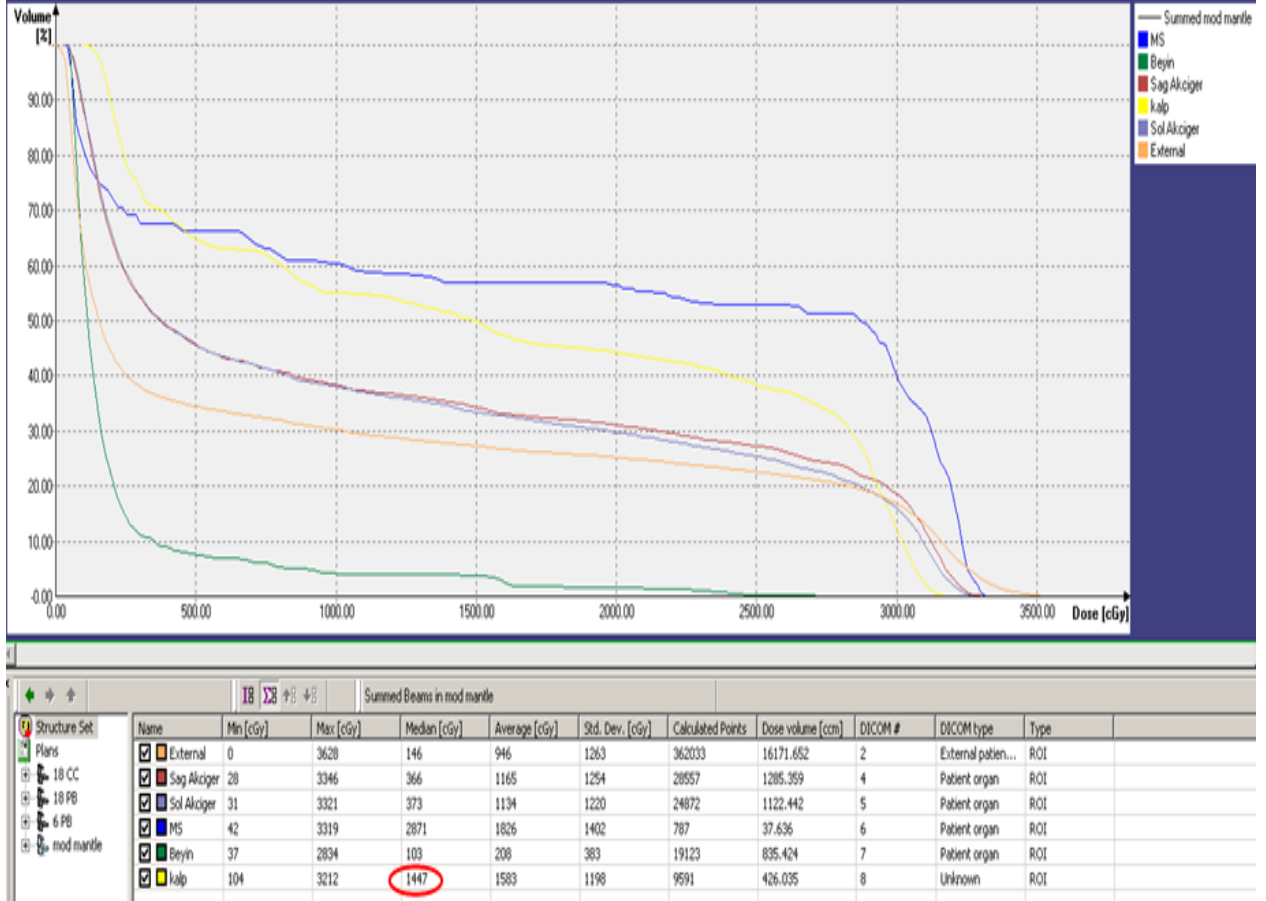


**Şekil 3. a)** 18MV-X enerjisinde PB algoritması kullanılarak hesaplanmış bir planın izodoz dağılımı, **b)** Aynı planın CS algoritması ile hesaplanmış izodoz dağılımı



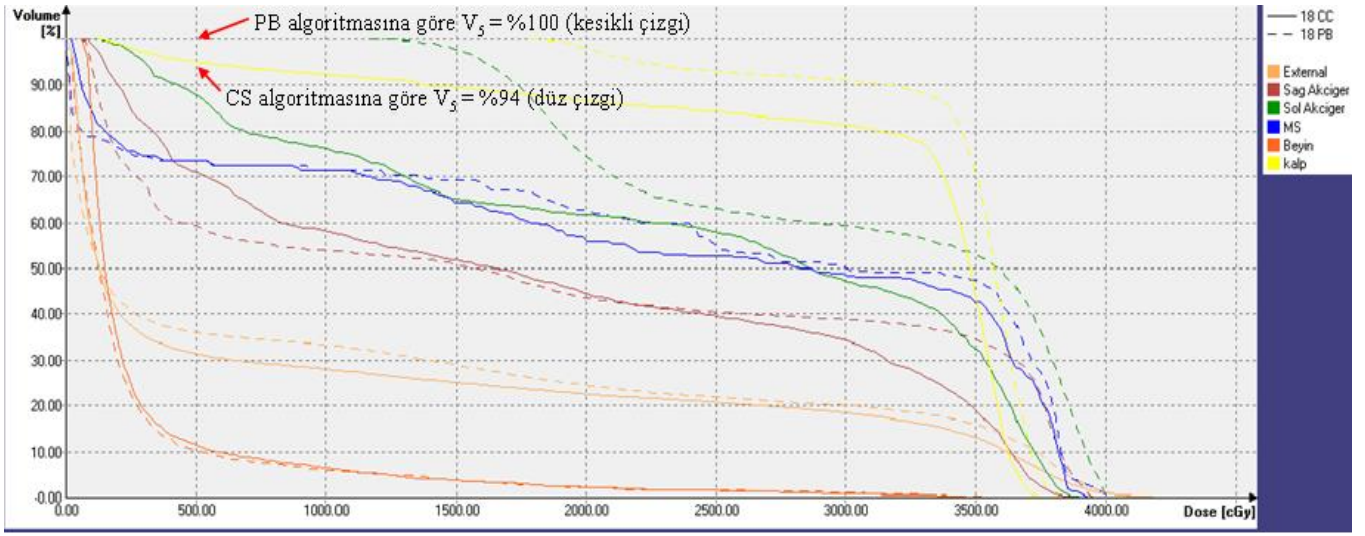
Şekil 2 ve Şekil 3'teki planlar aynı örnek olguya aittir. Şekil 2'deki planlamalarda 6 MV-X foton enerjisi kullanılarak PB ve CS algoritmaları karşılaştırılırken, Şekil 3'teki planlamalarda ise aynı karşılaştırma 18 MV-X foton enerjisi kullanılarak yapıldı.

Örnek bir olgunun tedavi planına ait DVH'i ve ilgili yapıların aldığı dozların sayısal verileri gösterilmiştir (Şekil 4).

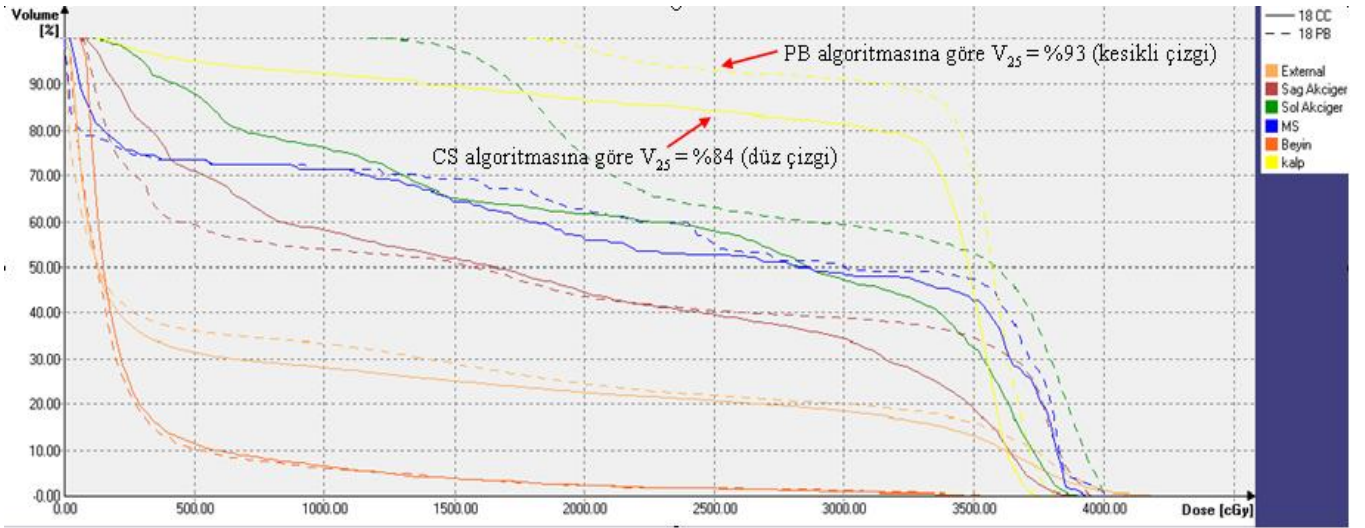


Şekil 4. Örnek bir olgunun planına ait DVH'i ve ilgili yapıların aldığı dozların sayısal verileri (MKD kırmızı halka ile gösterilmiştir)

18MV-X foton enerjisinde örnek bir olguda  $V_5$  değeri PB algoritmasında % 100 olurken, CS algoritmasında % 94 olarak bulunmuştur (Şekil 5). Aynı olguda PB algoritmasında bakılan  $V_{25}$  değeri % 93 olurken, CS algoritmasında % 84'dür (Şekil 6).

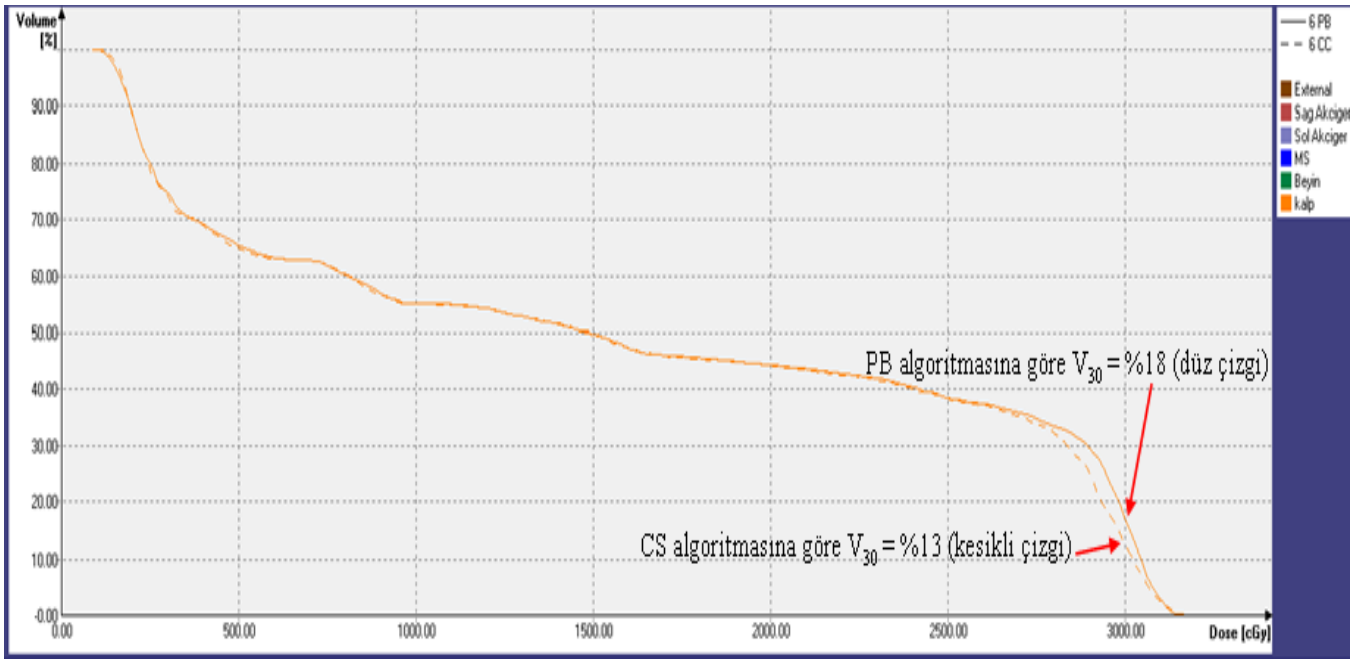


Şekil 5. 18 MV-X foton enerjisinde PB ve CS hesap algoritmasına göre DVH’de  $V_5$  değerinin karşılaştırılması



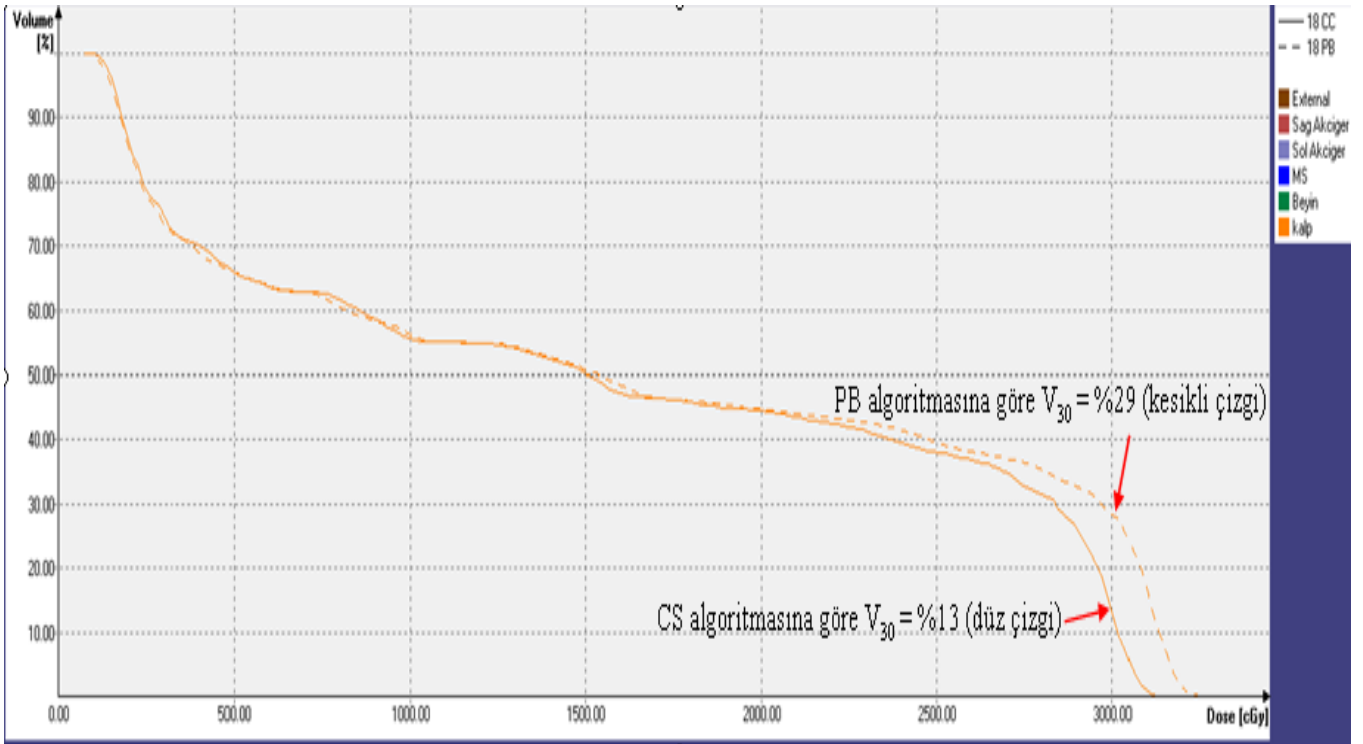
Şekil 6. 18 MV-X foton enerjisinde PB ve CS hesap algoritmasına göre DVH’de  $V_{25}$  değerinin karşılaştırılması

Oncentra MasterPlan’da, örnek bir olguya ait planlamada 6 MV-X foton enerjisinde PB algoritması kullanılarak elde edilen  $V_{30}$  parametresine ait değerler ile CS algoritmasına göre elde edilen değerler DVH’de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. PB hesap algoritmasına göre  $V_{30}$  değeri % 18 olurken, CS algoritmasında bu değer % 13 olarak bulunmuştur (Şekil 7).



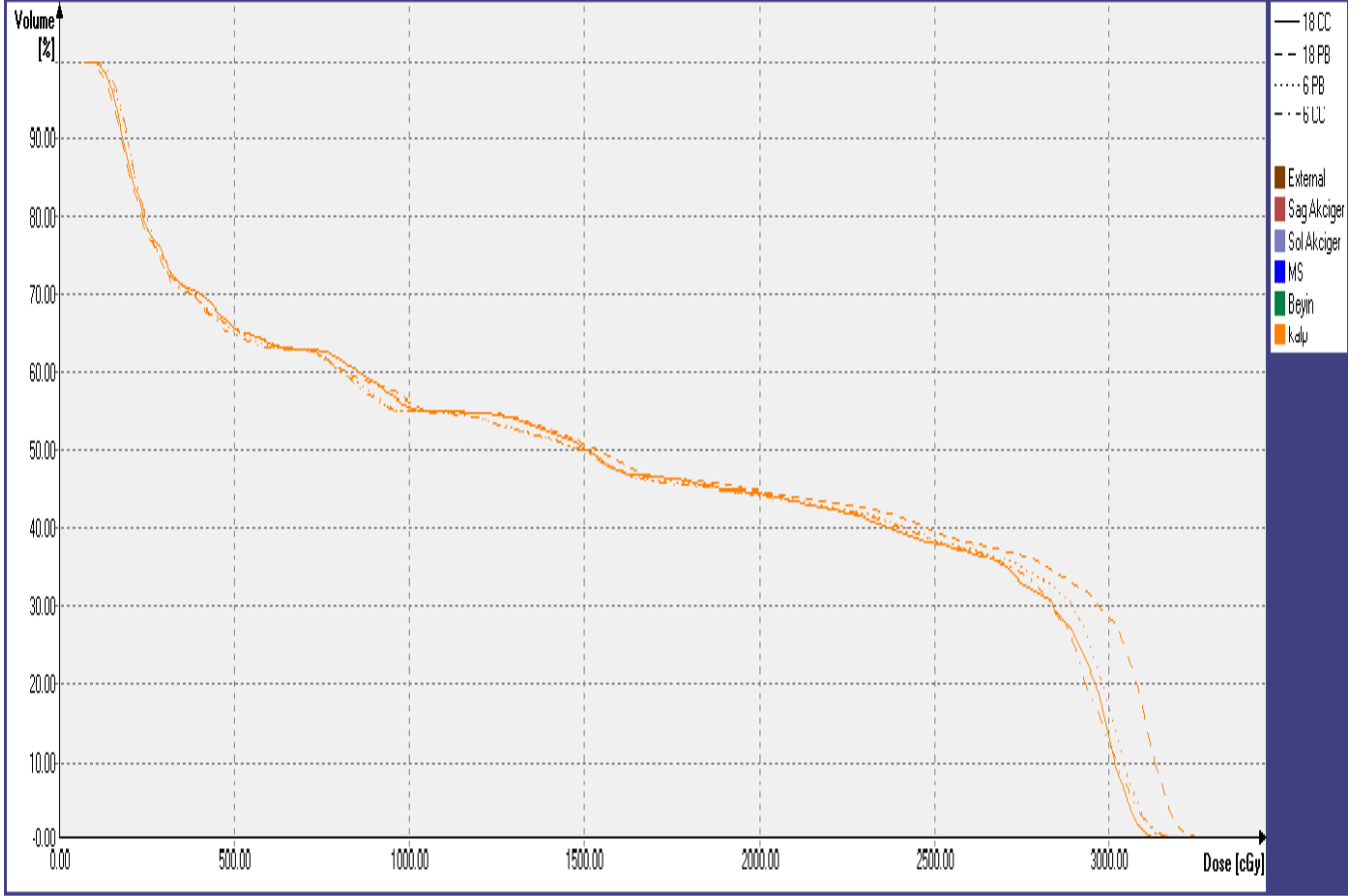
**Şekil 7.** 6MV-X foton enerjisinde, aynı olguya ait planlamanın PB ve CS algoritmaları kullanılarak hesaplanmış DVH’de  $V_{30}$  değerlerinin karşılaştırılması

Oncentra MasterPlan’da, örnek bir olguya ait planlamada 18 MV-X foton enerjisinde de PB algoritması kullanılarak elde edilen  $V_{30}$  parametresine ait değerler ile CS algoritmasına göre elde edilen değerler DVH’de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. PB algoritmasında  $V_{30}$  değeri % 29 olarak bulunurken bu değer CS algoritmasında % 13 olmuştur (Şekil 8).



**Şekil 8.** 18 MV-X foton enerjisinde, aynı olguya ait planlamanın PB ve CS algoritmaları kullanılarak hesaplanmış DVH’de  $V_{30}$  değerlerinin karşılaştırılması

Başka bir örnek olguda kardiyak doz volüm parametresinin 6 ve 18 MV-X foton enerjisinde CS ve PB algoritmalarına göre farklı değerler gösterdiği Şekil 9’ da gösterilmiştir.



Şekil 9. 6 MV-X ve 18 MV –X foton enerjisinde kardiyak doz volüm histogramlarının PB ve CS hesap algoritmalarına göre değişimi

### 5.4.2.2 Veri kayıt formu

HASTA NO:	PENCIL BEAM (PB )		CONVOLUTION SUPERPOSITION (CS)	
	6 MV-X	18 MV-X	6 MV-X	18 MV-X
V5				
V25				
V30				
MKD				

**Tablo 1.** Bir “veri kayıt formu” örneği.

### 5.4.3 Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi

PB algoritması kullanılarak oluşturulmuş olgulara ait planlar, tüm unsurlar (ışın açıları, ışın enerjileri, ağırlıklar, vb) aynı kalacak şekilde, her plan için CS algoritması da uygulanarak, sırasıyla 6 ve 18 MVX ışın enerjileri için tekrar oluşturulduktan sonra iki farklı algoritma kullanılarak oluşturulan planlarda, aynı referans izodoz değeri seçilerek elde edilmiş olan DVH’ler incelenerek ilgili kardiyak doz-volüm parametrelerindeki ( $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD) farklar SPSS 15.0 istatistiksel analiz programında Wilcoxon signed rank test kullanılarak analiz edildi.

Olgu sayısı 30’un altında olduğu için non-parametrik bir test kullanılması gerekliliği saptandı. Ayrıca karşılaştırmada 2 ilişkili veri karşılaştırılacağı için Wilcoxon signed rank test tercih edildi. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05’ten küçük olması gerekliliği kabul edildi.

### 5.4.4 Araştırmanın sınırlılıkları

Çalışmanın retrospektif olması ve olgu sayısının sınırlı olması çalışmanın güçsüz yanlarıdır.

## **6. BULGULAR**

Olgulara ait planlar üzerinde farklı algoritmalarla yapılan hesaplamalar sonucunda  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD parametreleri dokümanete edildi.

Olguların doz-volüm parametrelerinin PB ve CS hesaplama algoritmalarıyla hesaplanmış değerleri 6 MV-X ve 18 MV-X için sırasıyla Tablo 10 ve Tablo 11’de verilmektedir.

**Tablo 2.** Olguların 6 MV-X foton enerjisinde PB ve CS algoritmaları kullanılarak oluşturulmuş planlarındaki  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD parametrelerinin minimum, maksimum ve ortalama  $\pm$  standart hata değerleri

	6 MV-X							
	$V_5$ (%)		$V_{25}$ (%)		$V_{30}$ (%)		MKD (cGy)	
	PB	CS	PB	CS	PB	CS	PB	CS
<b>Ort.</b>	83.90	84.48	57.10	56.10	36.37	33.91	2443.70	2387.70
<b>Std. H.</b>	3.78	3.89	6.55	6.61	9.67	9.94	215.75	194.14
<b>Min.</b>	65.58	64.94	38.38	37.21	12.43	12.29	1327.00	1379.00
<b>Maks.</b>	100	100	100.00	100.00	98.93	98.93	3500.00	3181.00

**Ort:**ortalama, **Std H:**standart hata, **Min:** minimum, **Maks:** maksimum,  **$V_5$ :** Kalbin, en az 5 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri,  **$V_{25}$ :** Kalbin, en az 25 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri,  **$V_{30}$ :** Kalbin, en az 30 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri, **MKD:** Medyan kalp dozu, **PB:** pencil beam, **CS:** convolution/superposition

Tablo 2’de görüldüğü üzere, 6 MV-X enerjisinde PB algoritmasıyla hesaplanan tedavi planlarındaki ortalama  $V_5$  %  $83.90 \pm 3.78$  (65.58-100,00), ortalama  $V_{25}$  %  $57.10 \pm 6.55$  (38.38-100,00), ortalama  $V_{30}$  %  $36.37 \pm 9.67$  (12.43-98.93) ve ortalama MKD  $2443.70 \pm 215.75$  (1327.00-3500.00) iken CS algoritmasıyla hesaplanan tedavi planlarındaki ortalama  $V_5$  %  $84.48 \pm 3.89$  (64.94-100.00), ortalama  $V_{25}$  %  $56.10 \pm 6.61$  (37.21-100.00), ortalama  $V_{30}$  %  $33.91 \pm 9.94$  (12.29-98.93) ve ortalama MKD  $2387.70 \pm 194.14$  (1379.00-3181.00) olarak bulundu.

Tablo 2’deki verilere göre, 6 MV-X enerjisinde ortalama  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD değerleri PB algoritmasında daha yüksek çıkarken ortalama  $V_5$  parametresi CS algoritmasında daha yüksek bulunmuştur.



**Tablo 3.** Olguların 18 MV-X foton enerjisinde PB ve CS algoritmaları kullanılarak oluşturulmuş planlarındaki  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD parametrelerinin minimum, maksimum ve ortalama  $\pm$  standart hata değerleri

	18 MV-X							
	$V_5$ (%)		$V_{25}$ (%)		$V_{30}$ (%)		MKD (cGy)	
	PB	CS	PB	CS	PB	CS	PB	CS
<b>Ort.</b>	84.22	84.67	58.04	56.15	38.70	33.30	2463.70	2444.60
<b>Std. H</b>	4.03	3.79	6.98	6.61	9.41	9.73	213.63	203.81
<b>Min.</b>	65.58	65.58	38.43	35.86	11.83	7.10	1380.00	1443.00
<b>Maks.</b>	100	100	100.00	100.00	93.40	94.83	3578.00	3490.00

**Ort:**ortalama, **Std H:**standart hata, **Min:** minimum, **Maks:** maksimum,  **$V_5$ :** Kalbin, en az 5 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri,  **$V_{25}$ :** Kalbin, en az 25 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri,  **$V_{30}$ :** Kalbin, en az 30 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri, **MKD:** Medyan kalp dozu, **PB:** pencil beam, **CS:** convolution/superposition

Tablo 3’de görüldüğü üzere, 18 MV-X enerjisinde PB algoritmasıyla hesaplanan tedavi planlarındaki ortalama  $V_5$  %  $84.22 \pm 4.03$  (65.58-100,00), ortalama  $V_{25}$  %  $58.04 \pm 6.98$  (38.43-100,00), ortalama  $V_{30}$  %  $38.70 \pm 9.41$  (11.83-93.40) ve ortalama MKD  $2463.70 \pm 213.63$  (1380.00-3578.00) iken CS algoritmasıyla hesaplanan tedavi planlarındaki ortalama  $V_5$  %  $84.67 \pm 3.79$  (65.58-100,00), ortalama  $V_{25}$  %  $56.15 \pm 6.61$  (35.86-100,00), ortalama  $V_{30}$  %  $33.30 \pm 9.73$  (7.10-94.83) ve ortalama MKD  $2444.60 \pm 203.81$  (1443.00-3490.00) olarak bulundu.

Tablo 3'deki verilere göre, 18 MV-X enerjisinde ortalama  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD değerleri PB algoritmasında 6 MV-X enerjisinde olduğu gibi daha yüksek çıkarken ortalama  $V_5$  parametresi CS algoritmasında daha yüksek saptanmıştır.

Kardiyak doz volüm parametreleri ile ilgili PB ve CS algoritmalarının karşılaştırması amacıyla Wilcoxon signed rank test ile yapılan istatistiksel analizin sonuçları ise Tablo 4'de izlenmektedir.

**Tablo 4.** Olguların 6 MV-X ve 18 MV-X foton enerjilerinde oluşturulan tedavi planlarında elde edilen kardiyak doz-volüm parametrelerinin PB ve CS algoritmalarına göre Wilcoxon signed rank test kullanılarak karşılaştırmalı değerlendirilmesi ( $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı farkları göstermektedir)

	6 MV-X				18 MV-X			
	Ortalama Değerler		Ort. Relatif Fark	P	Ortalama Değerler		Ort. Relatif Fark	P
	PB	CS			PB	CS		
<b>V<sub>5</sub> (%)</b>	83.90	84.48	% 0.01	0.173	84.22	84.67	% 0.01	0.213
<b>V<sub>25</sub> (%)</b>	57.10	56.10	% - 1.75	<b>0.012</b>	58.04	56.15	% - 3.25	<b>0.021</b>
<b>V<sub>30</sub> (%)</b>	36.37	33.91	% - 6.76	<b>0.028</b>	38.70	33.30	% - 13.95	<b>0.007</b>
<b>MKD (cGy)</b>	2443.70	2387.00	% - 2.32	0.169	2463.70	2444.60	% - 0.01	0.241

**V<sub>5</sub>:** Kalbin, en az 5 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri, **V<sub>25</sub>:** Kalbin, en az 25 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri, **V<sub>30</sub>:** Kalbin, en az 30 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri, **MKD:** Medyan kalp dozu, **PB:** pencil beam, **CS:** convolution/superposition, **Ort. Relatif Fark:** CS değeri – PB değeri / PB değeri x 100

Tablo 4' de görüldüğü gibi 6 MV-X foton enerjisinde PB algoritmasına göre ortalama  $V_{25}$  değeri % 57.10 iken CS algoritmasında bu değer % 56.10 olarak bulundu. Ortalama relatif farkın ise % 1.75 ( $p=0.012$ ) olarak PB algoritması lehine, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda hesaplandığı saptandı. 6 MV-X foton enerjisinde PB algoritmasına göre ortalama  $V_{30}$  değeri % 36.37 iken, CS algoritmasında bu değer % 33.91 olarak bulundu. Ortalama relatif farkın ise % 6.76 ( $p=0.028$ ) olarak PB algoritması lehine, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda hesaplandığı izlendi.

18 MV-X foton enerjisinde ise PB algoritmasında, ortalama  $V_{25}$  değeri % 58.04 iken CS algoritmasında bu değer % 56.15 olarak bulundu. Ortalama relatif farkın ise % 3.25 ( $p=0.021$ ) olarak PB algoritması lehine, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda hesaplandığı saptandı. 18 MV-X foton enerjisinde PB algoritmasında, ortalama  $V_{30}$  değeri % 38.70 iken CS algoritmasında bu değer % 33.30 olarak bulundu. Ortalama relatif farkın ise % 13.95 ( $p=0.007$ ) olarak PB algoritması lehine, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda hesaplandığı izlendi.

6 MV-X enerjisinde PB algoritmasında ortalama MKD değeri 2443.70 iken CS algoritmasında bu değer 2387.00 olarak bulundu. Ortalama relatif farkın ise % 2.32 ( $p=0.169$ ) olarak PB algoritması lehine, istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmayan şekilde daha yüksek oranda hesaplandığı bulundu.

18 MV-X foton enerjisinde PB algoritmasına göre ortalama MKD değeri 2463.70 iken, CS algoritmasında bu değer 2444.60 olarak bulundu. Ortalama relatif farkın ise % 0.01 ( $p=0.241$ ) olarak PB algoritması lehine, istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmayan şekilde daha yüksek oranda hesaplandığı saptandı.

6 MV-X foton enerjisinde PB algoritmasına göre ortalama  $V_5$  değeri % 83.90 iken CS algoritmasında bu değer % 84.48 olarak bulundu. Ortalama relatif farkın ise % 0.01 ( $p=0.173$ ) olarak CS algoritması lehine, istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmayan şekilde daha yüksek oranda hesaplandığı saptandı.

18 MV-X foton enerjisinde PB algoritmasına göre ortalama  $V_5$  değeri % 84.22 iken CS algoritmasında bu değer % 84.67 olarak bulundu. Ortalama relatif fark ise % 0.01 ( $p= 0.213$ )

olarak CS algoritması lehine, istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmayan şekilde daha yüksek oranda hesaplandığı saptandı.

## **7. TARTIŞMA**

HL RT'sinde 3-boyutlu (3B) tedavi planlama sistemlerinin amacı hedef volümde en yüksek dozu oluştururken normal dokulara verilen dozun en az düzeyde kalmasını sağlamaktır. Tedavi planlama sistemlerinde en sık kullanılan doz hesaplama algoritmaları PB ve CS algoritmalarıdır. Genellikle CS algoritmasının ikincil parçacık taşınmasını (ikincil etkileşimler) PB algoritmasına göre daha büyük kesinlikte tanımladığı ve PB algoritmasında doku içerisindeki saçılmalar ihmal edilirken, CS algoritmasında bunların hesaba katıldığı bilinmektedir (29).

Akciğer parankimi, trakea ve ana bronşlar gibi hava boşluklarının RT volümünde yer aldığı durumlarda CS algoritmasının yumuşak doku - akciğer dokusu/hava boşluğu ara yüzünde oluşabilecek doz değişimlerini daha doğru gösterebileceği öngörülmektedir (11). HL'de mediastinal RT volümüne IFRT tekniği önerileri doğrultusunda her zaman bilateral hiler bölgeler de girmek durumundadır. Mediastinal RT'de iki taraflı akciğer dokusu, trakea, ana bronşlar ve mediastinal yumuşak doku ile birlikte inhomojenite oluşturmaktadır. Bu nedenle HL tanılı hastalarda mediastinal RT volümü PB ve CS algoritmalarının karşılaştırılması için uygun bir bölge olarak düşünülmüştür.

Sıklıkla genç erişkinlerde görülen bu hastalıkta genel kür oranı % 80'lere ulaştığı için uzun yaşayan bu hasta grubunda kanser tedavilerinin geç yan etkilerine tanık olunabilmektedir (1). Tedavi sonrası ilk 15 yılda ölümler genelde HL' ye bağlı olmakla birlikte, 15 yıldan sonra kümülatif mortalitede ikincil kanserler ve tedavinin geç yan etkileri yer almaktadır (5). RT'nin komplikasyonları teknik, doz ve ışınlanan volüme bağlıdır (6).

Mediastinal bölgeye RT nedeniyle oluşabilecek kardiyak yan etkiler; akut perikardit, perikardial efüzyon, perikardial fibrozis, kardiyomyopati, pankardit (perikardial ve myokardial fibrozis), kalp kapak hastalıkları, iletim kusurları ve özellikle de MI için zemin hazırlayan koroner arter hastalıklarını içermektedir (7).

Hancock ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada HL tedavisi sonrasında 2232 hastanın 9.5 yıllık izlemi sonucunda hastaların % 3.9 'unun kalp hastalığına bağlı geç yan etkiler nedeniyle öldüğü saptanmış olup, RT sonrası kardiyak nedenli ölümlerin % 62.5'unun nedeni MI olarak bulunmuştur (7). Bu çalışmada kardiyak ölüm için relatif risk oranı 3.1 olarak saptanmıştır

(7). Swerdlow ve ark. nın 7033 HL hastasında yaptığı çalışmada ise ölümcül MI relatif riski 2.5 olarak gözlenmiştir (31). MI oluşumu için ortalama sürenin RT sonrası 10.3 yıl olduğu gösterilmiştir (31). Glanzmann ve ark.ları, % 93'ü 30-42 Gy toplam mediastinal RT dozu alan 352 hastada fatal MI için relatif riskin 4.2 olduğunu saptamıştır (32).

Uzun süreli sağkalımı etkilediği için kardiyak geç yan etkileri azaltmanın önemi açıktır. Kardiyak yan etkileri öngörebilmek için kardiyak doz-volüm parametrelerinin doğru hesaplanması çok daha fazla önem kazanmaktadır. Kardiyak olay riskini belirleyen RT parametreleri doz ve ışınlanan volümdür (7,6). Hancock ve ark.nın çalışmasına göre kardiyak nedenli ölümlerde hastaların tamamı 42 ile 45 Gy arası doz almışlardır. Aort ve mitral kapak stenozu ve regürjitasyon için eşik doz değeri yaklaşık 30 Gy dir (6). İskemik kalp hastalığı / MI'ya bağlı kardiyak mortaliteyi öngörücü doz-volüm parametreleri Hancock ve ark. tarafından mediastinal RT dozunun 30 Gy üzeri olması, Eriksson ve ark. tarafından ise kalbin % 35'inin aldığı dozun 38 Gy üzeri olması şeklinde belirlenmiştir (7,10).

Kardiyak mortaliteyi en aza indirmek için Dabaja ve ark. HL'de mediastinal RT'ye bağlı kalp ve meme dozlarını azaltmada geliştirdikleri RT tekniğinde  $V_5$  ve  $V_{30}$  parametrelerini kullanmışlardır (13).

HL tanısıyla mediasten bölgesine RT uygulanan hastalarda kalp ve koroner arterin korunmasına yönelik yapmış oldukları yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) çalışmasında ise Ghalibafian ve ark.  $V_{30}$  parametresi yanı sıra MKD'yi dikkate almışlardır (14). Mediastinal bölge tutulumu olan HL tanılı hastalarda YART, 3-B konformal RT ve konvansiyonel RT'nin karşılaştırıldığı çalışmada ise Girinsky ve ark. benzer şekilde  $V_{30}$  ve MKD parametrelerini kullanmıştır (33).

Mastektomi uygulanmış meme kanseri tanılı hastalarda göğüs duvarı ışınlamasında Ung ve ark. da RT alanı içinde kalan kalp volümü için  $V_{25}$  parametresini kullanmışlardır (34).

Marks LB ve ark.'nın klinikte RT ile normal doku komplikasyon olasılıkları üzerine yapmış oldukları QUANTEC adlı çalışmada, kardiyak  $V_{25}$  parametresinin %10'nun altında olması durumunda uzun dönem kardiyak mortalitenin %1'den az olacağı öngörülmüştür (9).

Mediastinal RT uygulanan HL hastalarında, PB ve CS algoritmalarını kardiyak doz-volüm parametreleri üzerinden karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda mediastinal RT uygulanmış HL tanılı hastalarda kardiyak  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  değerleri ve MKD parametreleri kullanılarak PB ve CS algoritmaları karşılaştırıldı. Arşiv materyali üzerinden retrospektif olarak yapılan bir çalışma olduğu ve kardiyak geç yan etkilerin gözlenebilmesi için uzun izlem süresi gerektiğinden kardiyak yönden klinik son noktaları da olan bir çalışma yapılması hedeflenmedi.

Bugüne dek PB ve CS doz hesaplama algoritmalarını karşılaştıran çalışmalar, baş boyun ve akciğer kanserinde DVH'deki PTV, akciğer ve kardiyak doz-volüm parametrelerindeki farklılıkları incelemiştir (11,12).

Scholz ve ark. da inhomojenitenin belirgin olduğu akciğer ve baş boyun dokusunda PB hesap algoritmasının PTV için ortalama dozu sırasıyla % 8 ve % 1.5 daha fazla hesapladığını göstermiştir (12).

Vanderstraeten ve ark. tarafından yapılan çalışmada 6 MV-X foton enerjisi ile ışınlamada PB ve CS hesap algoritması arasındaki ortalama relatif fark akciğer  $V_{30}$  parametresi için % - 2.4 ( $p=0.030$ ), kalp  $D_{33}$  (organ volümünün % 33'ünün aldığı doz (Gy) değeri) parametresi için % -1.0 ( $p=0.008$ ) ve kalp  $D_{max}$  (organ volümünün maksimum aldığı doz (Gy) değeri) parametresi için ise % -2.04 ( $p=0.105$ ) olarak saptanmış olup PB algoritmasındaki değerler daha yüksek bulunmuştur (11).

Bizim çalışmamızda da kardiyak doz-volüm parametreleri açısından PB ve CS algoritmaları arasında farklar gözlemlendi. Bu farklar, 6 MV-X enerjisinde  $V_{25}$  (% 57.10'a karşılık % 56.10; ortalama relatif fark % 1.75;  $p=0.012$ ) ve  $V_{30}$  (% 36.37'ye karşılık % 33.91; ortalama relatif fark % 6.76;  $p=0.028$ ) için PB lehine istatistiksel anlamlı yükseklik olarak gözlemlendi. PB algoritmasındaki değerlerin daha yüksek çıktığı bu sonuçlar kardiyak doz-volüm parametreleri farklı olsa da Vanderstraeten ve ark'nın çalışmasındaki sonuçlarla uyumludur.

Vanderstraeten ve ark. tarafından yapılan çalışmada 18 MV-X foton enerjisinde ise PB ve CS hesap algoritması arasındaki ortalama relatif fark akciğer  $V_{30}$  parametresi için % - 0.06 ( $p=0.999$ ), kalp  $D_{33}$  parametresi için % -0.77 ( $p=0.006$ ) ve kalp  $D_{max}$  parametresi için ise % -



1.17 ( $p=0.348$ ) olarak saptanmış olup PB algoritmasındaki değerler daha yüksek bulunmuştur (11).

Bizim çalışmamızda da algoritmalar arasındaki farklar 18 MV-X enerjisinde  $V_{25}$  (% 58.04'e karşılık % 56.15; ortalama relatif fark % 3.25;  $p=0.021$ ) ve  $V_{30}$  (% 38.70'e karşılık % 33.30; ortalama relatif fark % 13.95;  $p=0.007$ ) için 6 MV-X enerjisinde olduğu gibi PB lehine istatistiksel anlamlı yükseklik olarak gözlemlendi. PB algoritmasındaki değerlerin daha yüksek çıktığı bu sonuçlar kardiyak doz-volüm parametreleri farklı olmakla birlikte Vanderstraeten ve ark'nın çalışmasındaki sonuçlarla benzerdir.

Çalışmamızda kardiyak  $V_{25}$  ve  $V_{30}$  açısından PB ve CS algoritmaları arasındaki ortalama relatif fark 18 MV-X enerjisinde 6 MV-X enerjisindeki değerlerden daha yüksektir.  $V_{25}$  parametresi için 6 MV-X foton enerjisinde % 1.75 iken 18 MV-X foton enerjisinde ise % 3,25'e çıktığı saptandı.  $V_{30}$  parametresi için de ortalama relatif farkta PB algoritması lehine yüksekliğin 6 MV-X foton enerjisinde % 6.76 iken 18 MV-X foton enerjisinde % 13.95'e çıktığı izlendi. Bunun nedeni CS algoritmasının doku yoğunluğuna göre değişen ikincil elektron saçılmasının etkisini dikkate aldığından mediasten-akciğer doku arayüzündeki doz dağılımını da daha doğru hesaplayabilmesi ve elektron saçılmasının etkisinin enerji yükseldikçe daha belirgin hale gelmesidir.

Çalışmamızda 6 MV-X enerjisinde kardiyak  $V_5$  parametresi için ise (% 83.90'a karşılık % 84.48; ortalama relatif fark % 0.01;  $p=0.173$ ) CS lehine yükseklik gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Yine 18 MV-X enerjisinde  $V_5$  parametresi için (% 84.22'ye karşılık % 84.67; ortalama relatif fark % 0.01;  $p=0.213$ ) CS lehine yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kardiyak  $V_5$  parametresi için PB ve CS algoritmalarını karşılaştıran herhangi bir çalışma yoktur. Kardiyak  $V_5$  parametresinin düşük doz alan ve hedef volümden uzakta blok kenarlarında yer alan kalp volümlerini de temsil eden bir parametre olduğu söylenebilir. Çalışmamızda blok kenarında, veya alan alt sınırına yakın kardiyak volümlerde ikincil elektron saçılmaların dikkate alınmasına bağlı olarak penumbra genişlemesinin daha doğru hesaplandığı CS algoritmasında PB algoritmasına göre daha yüksek değerler bulunması beklenen bir sonuçtur. Ancak bu farklılığın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı izlendi. Kardiyak dokunun yoğunluğunun akciğer dokusuna göre daha fazla olmasından

dolayı ikincil elektron saçılmalarının daha az düzeyde gerçekleşmesinin bu duruma yol açtığı düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda MKD parametresinde gerek 6 MV-X, gerekse 18 MV-X enerjilerinde, her iki algoritma arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Bunun nedeni olarak olgu sayısının az olması gösterilebilir.

Genel olarak “Monte Carlo” algoritması 3 boyutlu konformal RT planlamasında en doğru sonucu vermektedir (11). Ancak “Monte Carlo” algoritmasıyla hesaplama süresi diğer algoritmalarından daha uzundur. Bu durum bu algoritmanın klinikte rutin kullanımını güçleştirmektedir (11,29).

Bizim çalışmamızda fotonlar için Nucletron Oncentra MasterPlan TPS’de “Monte Carlo” algoritması bulunmaması nedeniyle bu algoritma diğer algoritmalarla karşılaştırılamamıştır. Ancak “Monte Carlo” algoritmasıyla mevcut diğer algoritmaları karşılaştıran çalışmalarda, bu algoritmanın verdiği sonuçlara en çok yaklaşan algoritma CS olarak belirtilmektedir (11,29).

“Monte Carlo” algoritmasının sağladığı duyarlılığa yakın olması ve hesaplama süresinin daha kısa olması nedenlerinden ötürü CS algoritmasının hız ve doğruluk açısından denge sağlayan bir algoritma olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda da PB ve CS algoritmaları kullanılarak hesaplanan ve karşılaştırılan 3 boyutlu konformal RT planlamalarında kardiyak parametrelerde ( $V_{25}$ ,  $V_{30}$ ) iki algoritma arasındaki farklı sonuçlar söz konusudur. PB algoritması kardiyak  $V_{25}$  ve  $V_{30}$  parametrelerini olduğundan daha yüksek göstermektedir.

RT planlama tekniği ile HL’de kardiyak komplikasyonların azaltılmasında tek belirleyici, doğruluğu daha yüksek hesaplama algoritmaları kullanımını değildir.

Hancock ve ark. nın yaptığı çalışmada da HL tanılı hastalarda mediastinal RT’de kardiyak blok kullanmakla akut MI’ dan ölüm için relatif risk 5.3 den 1.4’e düşmüştür (7). Carmel ve Kaplan’ın çalışmalarında ise mediastinal RT’de tüm perikardın ışınlanmasıyla

oluşan % 20'lik akut perikardit ve perikardiyal efüzyon sıklığı parsiyel kardiyak bloklama ile % 7.5'e, subkarinal blok kullanımıyla da % 2.5'e düşürülmüştür (35).

Öte yandan bu çalışmada kullanılan  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD kardiyak parametrelerinin MI riskini esas belirleyen koroner arterlerin aldığı radyasyon dozuyla ilgili doğrudan bilgi vermediğini belirtmek gereklidir. RT'nin koroner arterler üzerindeki etkilerini de ortaya koyacak doz-volüm parametrelerine gereksinim vardır.

Michigan Üniversitesinin oluşturduğu kardiyak konturlama atlası ile de koroner arterlerin konturlama doğruluğu belirgin olarak artmıştır (36). Literatürde yer alan çeşitli çalışmalarda koroner arterlerden sıklıkla LAD ("left anterior descending", sol inen ön dal), LCA ("left coronary artery", sol koroner arter), LCX ("left circumflex", sol sirkumfleks), RCA ("right coronary artery", sağ koroner arter) konturlamaları yapılmış olup "mean" (ortalama) doz,  $D_{max}$  (maksimum doz),  $V_{20}$  (ilgili koroner yapının en az 20 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri),  $V_{30}$  (ilgili koroner yapının, en az 30 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri),  $V_{40}$  (ilgili koroner yapının, en az 40 Gy radyasyon dozu alan hacminin yüzde (%) değeri) parametrelerine bakılmıştır (37,38,39).

Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, çalışmaya dahil edilen hastalarda planlama BT'si öncesinde intravenöz kontrast madde uygulanmadığı ve kesit aralıkları standart 5 mm olarak alındığı için koroner arter konturlaması yapılamamıştır. Prospektif bir çalışmada tüm kalp volümü ile ilgili kullandığımız parametrelerin yanı sıra koroner arterlerle ilgili doz-volüm parametreleri açısından da hesaplama algoritmaları arasında karşılaştırılma yapılması uygun olacaktır.

Kardiyak yan etkileri öngörebilmek için kardiyak doz-volüm parametrelerinin doğru hesaplanması son derece önemlidir. Retrospektif ve az sayıda hasta içeren bir çalışma olmakla birlikte çalışmamızda kardiyak bazı parametreler yönünden HL tedavi planlamasında PB ve CS algoritmaları arasındaki istatistiksel anlamlı farklılıklar, CS algoritmasının "altın standart" olan "Monte Carlo" algoritmasına yakın sonuçlar verdiği bilgisinin de ışığında, PB algoritması yerine CS algoritmasının kullanılmasının daha uygun olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca kardiyak parametrelerin hangilerinin klinik olarak daha önemli olduğuna ve bunların tolerans değerlerinin ne olması gerektiğine karar verilmesi için uygun hesaplama

algoritmalarının kullanıldığı çok merkezli, fazla sayıda hasta içeren, uzun izlem süresi olan prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

## **8. SONUC**

Bu çalışmada, mediastinal bölge RT'si alan HL tanılı olguların bilgisayarlı tedavi planlarında, PB ve CS doz hesaplama algoritmalarının kardiyak doz-volüm parametrelerinden  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD açısından karşılaştırılması hedeflendi.

Bugüne dek PB ve CS doz hesaplama algoritmalarını karşılaştıran çalışmalar, baş boyun ve akciğer kanserinde PTV, akciğer ve kardiyak doz-volüm parametrelerindeki farklılıkları incelemiştir. Ancak HL'de RT planlamasında  $V_5$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve MKD açısından iki algoritmanın karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kardiyak doz-volüm parametrelerinden  $V_{25}$  ve  $V_{30}$  için PB lehine istatistiksel anlamlı yükseklik gözlemlendi. Bu farklılıkların, 18 MV-X enerjisinde 6 MV-X'e göre daha da belirgin hale geldiği izlendi. PB algoritmasındaki değerlerin daha yüksek çıktığı bu sonuçlar, akciğer kanserli hastalarda yapılan ve çalışmamızdan farklı kardiyak doz-volüm parametrelerinin kullanıldığı Vanderstraeten ve ark.'larının elde ettiği sonuçlarla benzerdir.

CS algoritmasının duyarlılığı "Monte Carlo" algoritmasına yakın olup hesaplama süresi daha kısadır. Ayrıca bu çalışmada PB ve CS algoritmaları arasında saptanan farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu nedenlerden ötürü rutin kullanımda, özellikle doku inhomojenitesinin belirgin olduğu baş-boyun ve akciğer kanserine benzer şekilde mediastinal bölgeye RT uygulanan HL'de de hesaplanan doz dağılımının doğruluğunu arttırabilmek için PB algoritması yerine CS algoritmasının tercih edilmesi daha uygundur.

## **KAYNAKLAR**

1. Stein RS, Morgan DS. Hodgkin Lymphoma, In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT, editors. Wintrobe's Clinical Hematology 11<sup>th</sup> edi. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2009.p.2311-41
2. Mederios LJ, Greiner TC. Hodgkin's disease. Cancer 1995; 75:357-69
3. Grufferman S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin disease. Epidemiol Rev 1984; 6:76-106
4. Longo DL. Late effects from radiation therapy: the hits just keep on coming. J Natl Cancer Inst 2009; 101:904-5
5. Hoppe RT. Hodgkin's lymphoma: the role of radiation in the modern combined strategies of treatment. Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21:915-27
5. Aleman BM, de Bruin ML, Dorresteijn LD, et al. Re: Late effects from radiation therapy: the hits just keep on coming. J Natl Cancer Inst 2010; 102:576-77
6. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:77-85
7. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA 1993; 270:1949-55
8. Lin SH, Chang JY. Tumours of the Thorax, In: Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Nieder C, editors. Decision Making in Radiation Oncology 1<sup>th</sup> ed. Berlin. Springer-Verlag 2011. p.259-357
9. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al: Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 1;76:10-9

- 10.** Eriksson F, Gagliardi G, Liedberg A, et al. Long-term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis with the relative seriality model. *Radiother Oncol* 2000; 55:153-62
- 11.** Vanderstraeten B, Reynaert N, Paelinck L, et al. Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT: A comparison of Monte Carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations. *Med Phys* 2006; 33:3149-58
- 12.** Scholz C, Nill S, Oelfke U. Comparison of IMRT optimization based on a pencil beam and a superposition algorithm. *Med Phys* 2003; 30:1909-13
- 13.** Dabaja BS, Rebuena NC, Mazloom A, et al. Radiation for Hodgkin's lymphoma in young female patients: a new technique to avoid the breasts and decrease the dose to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:503-07
- 14.** Ghalibafian M, Beaudre A, Girinsky T. Heart and coronary artery protection in patients with mediastinal Hodgkin lymphoma treated with intensity-modulated radiotherapy: dose constraints to virtual volumes or to organs at risk? *Radiother Oncol* 2008; 87:82-8
- 15.** Andre KN, Weiss L, Freedman A. Hodgkin's Disease, In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical Radiation Oncology* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone press; 2007. p. 1689-711
- 16.** Sieber M, Franklin J, Tesch H, et al. Two cycles ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early stage Hodgkin's disease: Results of the German Hodgkin' Lymphoma Study Group (GHSG), Trial HD7. *Blood* 2002; 100:A341
- 17.** Press OW, LeBlanc M, Lichter AS, et al. Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2001; 19:4238 - 44
- 18.** Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2011 2:CD007110

- 19.** Diehl V, Brilliant C, Engert A, et al. Reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma, interim analysis of HD10 trial of GHSG. *Eur Haematol* 2004; 73:E03a
- 20.** Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3601-08
- 21.** Bernard M, Tsang RW. Hodgkin's Lymphoma, In: Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Nieder C, editors. *Decision Making in Radiation Oncology* 1<sup>th</sup> ed. Berlin. Springer-Verlag 2011. p.259-357
- 22.** Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:27-37
- 23.** Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:607-14
- 24.** Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009; 27:5390-6
- 25.** Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2386-95
- 26.** Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:818-29



- 27.** Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:630-37
- 28.** Yahalom J, The lymphomas. In: FM Khan editor. *Treatment Planning in Radiation Oncology* 2<sup>nd</sup> edi. Minneapolis: Lippincott Williams& Wilkins press; 2007.p.343–356
- 29.** M.D.C. Evans. Chapter 11 , Computerized Treatment Planning Systems For External Photon Beam Radiotherapy. - IAEA (International Atomic Energy Agency Resmi İnternet Sitesi, ([http://www-naweb.iaea.org/nahu/dmrp/pdf\\_files/Chapter11.pdf](http://www-naweb.iaea.org/nahu/dmrp/pdf_files/Chapter11.pdf) ) 01.04.2011
- 30.**<http://www.thefreelibrary.com/Nucletron+B.V.+and+Siemens+Medical+Solutions+Oncology+Care+Systems...-a0139081871>, 18.02.2011
- 31.** Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:206-14
- 32.** Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1998; 46:51-62
- 33.** Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, et al. Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:218-26
- 34.** Ung YC, Sixel KE, Bell C. The influence of patient geometry on the selection of chest wall irradiation techniques in post-mastectomy breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2000; 57:69-77
- 35.** Carmel RJ, Kaplan HS. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer* 1976; 37:2813-25

- 36.** Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:10-8
- 37.** Huang XB, Jiang GL, Chen JY, et al. Dosimetric evaluation of intensity-modulated tangential beam versus conventional tangential irradiation for breast cancer. *Ai Zheng* 2006; 25:855-60
- 38.** Vordermark D, Seufert I, Schwab F, et al. 3-D reconstruction of anterior mantle-field techniques in Hodgkin's disease survivors: doses to cardiac structures. *Radiat Oncol* 2006; 1:10-8
- 39.** Storey MR, Munden R, Strom EA, et al. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J* 2001; 7:492-7