T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

Biyofizik Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

AÇIK KAYNAK YAZILIMI KULLANILARAK GERÇEKLEŞTİRİLEN SİMÜLASYONLARA DAYALI RADYOTERAPİ PLANLAMASI

Çağla ÇETİNKAYA

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Barkın İLHAN

Konya 2021

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora Öğrencisi **Çağla ÇETİNKAYA**'nın "**Açık Kaynak Yazılım Kullanılarak Gerçekleştirilen Simülasyonlara Dayalı Radyoterapi Planlaması**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans olarak kabul edilmiştir.

KONYA/ 10.06.2021

Tez Danışmanı	Ünvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Barkın İLHAN Üniversitesi /Fakülte/Anabilim Dalı: NEÜ Meram Tıp Fak. Biyofizik AD. İmzası
Üye	Ünvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Meryem AKTAN Üniversitesi /Fakülte/Anabilim Dalı: NEÜ Meram Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi AD. İmzası
Üye	Ünvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Nizamettin DALKILIÇ Üniversitesi /Fakülte/Anabilim Dalı: Başkent Üni. Tıp Fak. Biyofizik AD. İmzası

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun …/…/20.. tarih ve …../……sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışın olmadığını beyan ederim.

24/05/2021

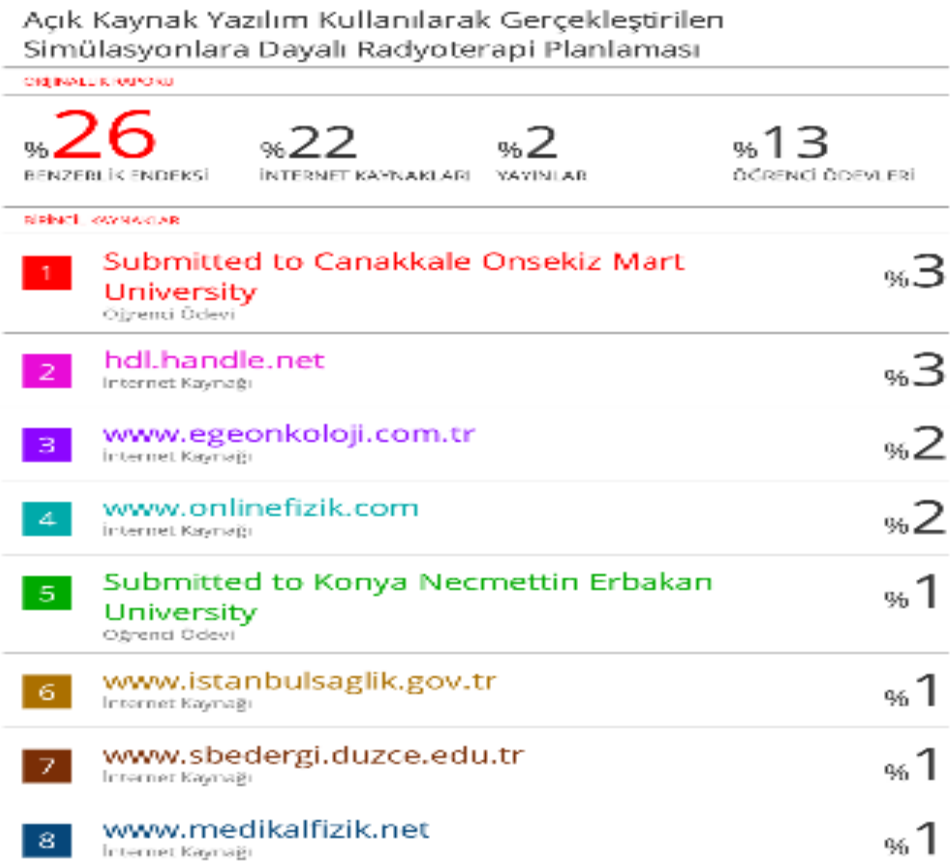
Çağla ÇETİNKAYA

BENZERLİK RAPORU

Tezin Tam Adı: Açık Kaynak Yazılımı Kullanılarak Gerçekleştirilen Simülasyonlara Dayalı Radyoterapi

Öğrencinin Adı Soyadı: Çağla ÇETİNKAYA

Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı:43


Açık Kaynak Yazılım Kullanılarak Gerçekleştirilen Simülasyonlara Dayalı Radyoterapi Planlaması

%26 BENZERLİK ENDEKSİ | %22 İNTERNET KAYNAKLARI | %2 YAYINLAR | %13 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİ KAYNAKLAR

1	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	%3
2	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	%3
3	www.egeonkoloji.com.tr İnternet Kaynağı	%2
4	www.onlinefizik.com İnternet Kaynağı	%2
5	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	%1
6	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
7	www.sbedergi.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
8	www.medikalfizik.net İnternet Kaynağı	%1

Danışman Öğretim Üyesi Adı Soyadı: Doç. Dr. Barkın İLHAN
İmza:

,

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalında tezimi yapmamı ve danışmanlığımı üstlenmeyi kabul eden sayın hocam Doç. Dr. Barkın İLHAN'a sabır, destek, bilgi ve deneyimleriyle bana yaptığı büyük katkılarından dolayı teşekkür ederim. Başkent Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nizamettin DALKILIÇ'a eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerini, destek ve görüşlerini aktardığı için çok teşekkür ederim. N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalı Radyoterapi Bölümü Öğretim üyesi ve Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Meryem AKTAN hocama teşekkür ve minnetlerimi sunarım. N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişim Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sinan İYİSOY'a istatistik analizler konusunda verdiği destek için teşekkür ederim.

Teşekkür etmenin yetersiz kaldığı, hayatımın her anında yanımda duran aileme teşekkür ederim.

Çağla ÇETİNKAYA

İÇİNDEKİLER

Tez Onay Sayfası ii

Beyanat iii

Benzerlik Raporu iv

Önsöz Ve Teşekkürler v

İçindekiler vi

Kısaltmalar viii

Şekil Listesi x

Tablo Listesi xi

ÖZET xii

ABSTRACT xiii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1 Glioblastoma multiforme (GBM) 3

2.2 Radyoterapi ve Gelişim Süreci 4

2.2.1. 3-B Konformal Radyoterapi (3B-KRT) ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) 5

2.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Hounsfield Birimi (Hounsfield Unit; HU) 5

2.4 Radyoterapi de kullanılan Doz Hesaplama Algoritmaları 8

3. GEREÇ VE YÖNTEM 13

3.1. Siemens Lineer Hızlandırıcı 13

3.2. Eclipse Tedavi Planlama Sistemi 14

3.3. Siemens Somotom Bilgisayarlı Tomografi Cihazı 14

3.4. Ticari Lisanslı TPS #1: Prowess Panther Planlama Sistemi 15

3.5. Ticari Lisanslı TPS #2: Tomotherapy HDA Radyoterapi Cihazı 16
3.6. Ticari Lisanslı TPS #3: Accuray Precision Version 2.0.1.1 Planlama Sistemi..... 17
3.7. Açık-kaynak kodlu TPS: "Slicer" (http://www.slicer.org) 17
3.8. Python Programlama Dili ve Ortamı..... 19
3.9. Çalışmada Kullanılan Yöntem 20
3.9.1 Tedavi Planlarının Yapılması..... 22
3.9.2. İstatistik Analizler 23
4. BULGULAR 25
4.1. D_{95} İstatistik Sonuçları 25
4.2. CI İstatistik Sonuçları..... 27
4.3. HI İstatistik Sonuçları 28
4.4. Beyin sapı Maksimum değeri İstatistik Sonuçları 29
4.5. D_{max} İstatistik Sonuçları 30
4.6. Prowess vs. Slicer D_{95} Bland-Altman Analizi 31
4.7. Tomotherapy vs. Slicer D_{95} Bland-Altman Analizi 32
4.8. Varian vs. Slicer D_{95} Bland-Altman Analizi..... 33
4.9. İstatistiksel Bulgulara İlişkin Özet Değerlendirme 34
5. TARTIŞMA 36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 37
7.KAYNAKLAR 38
8.ÖZGEÇMİŞ..... 42
9.EKLER..... 43

KISALTMALAR

2B: İki Boyutlu

3B: Üç Boyutlu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BT-Sim: Bilgisayarlı Tomografi Simülatör Aygıtı

CC: "Collapsed Cone" (Çökmüş koni)

CT: "Computed Tomography" (Bilgisayarlı Tomografi)

CTV: "Clinical Target Volume" (Klinik Hedef Hacim)

DCMRT: "Radiation Therapy Library and Utility Apps"(Radyasyon Terapisi Kütüphanesi ve Yardımcı Uygulamaları)

DRR: "Digitally Reconstructed Radiography"(Sayısal olarak yeniden oluşturulmuş radyografi)

DVH: "Dose Volume Histogram" (Doz-Hacim Histogramı)

EPL: Effectif Path Length Method (Efektif yol uzunluğu yöntemi)

EBRT: "External Beam Radiation Therapy" (Dışarıdan ışın uygulamalı radyasyon terapisi)

Gy: Gray (Soğurulan doz birimi)

GTV: "Gross Tumor Volume" (Görünebilir Tümör Hacimi)

HU: "Hounsfield Unit" (Hounsfield Birimi – BT numarası)

ICRU: "International Committee of Radiation Units and Measurement"(Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komitesi)

IM: "Internal Margin" (İç Pay/İç sınır)

IV: "Irradiated Volume" (Işınlanan Hacim)

KERMA: "Kinetic Energy Released per unit Mass"

kVp: “Kilovolt-peak value” (kilovolt-tepe değeri)

LINAC: “Linear Accelerator” (Doğrusal hızlandırıcı)

MC: Monte Carlo

MRI: “Magnetic Resonance Imaging” (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

MV: MegaVolt

OAR: “Organ at Risk” (Risk altında olan organ)

PB: Pencil Beam

PTV: “Planning Target Volume” (Planlanan Hedef Hacim)

PVE: “Partial Volume Effect” (Kısmi Hacim Etkisi)

RO: Radyasyon Onkolojisi

RTIS: “Radiotherapy Information System” (Radyoterapi Bilgi Sistemi)

SM: “Set-up Margin” (Set-up sınırı)

SSD: “Source-to-Surface Distance” (Kaynak-yüzey arası uzaklık)

TERMA: “Total Energy Released per unit Mass”

TPS: “Treatment Planning System” (Tedavi Planlama Sistemi)

TRS 277: “Treatment Radiation System Report No.277”

TV: “Treatment Volume” (Tedavi Hacmi)

Piksel: Tüm sayısal görüntülerin en küçük parçası olan üçlü nokta grubu

Voksel: 3 boyutlu piksel. Kesit kalınlığı pikseli 3 boyutlu yapmaktadır

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Lateral ventrikülün orta seviyesinde transvers kesit……..….3

Şekil 2. BT cihaz yapısı ve Rakamsal görüntünün gri seviyelere dönüşümü..…….....7

Şekil 3. Hava halkası içeren bir su fantomundaki foton çekirdeği ……...…...…..9

Şekil 4. Siemens Primus Radyoterapi Cihazı……..……...……..13

Şekil 5. Siemens Emotion Somatom……..……...…15

Şekil 6. Tomotherapy HDA cihazı……..…….....16

Şekil 7. Slicer ile modellenen GBM hastası……..……...18

Şekil 8. 3D Slicer GBM radyoterapi planı……..……..…19

Şekil 9. Tomotherapy HDA 3D conformal radyoterapi planı-1……...……21

Şekil 10. Tomotherapy HDA 3D conformal radyoterapi planı-2……...……..21

Şekil 11. Eclipse 3D conformal radyoterapi planı……..…….……22

Şekil 12. Slicer 3D conformal radyoterapi planı……...……...22

Şekil 13. D_{95} post-hoc test sonuçları……..……..……26

Şekil 14. CI post-hoc test sonuçları…….……...……..27

Şekil 15.HI post-hoc test sonuçları……...……...28

Şekil 16. Beyin sapı$_{max}$ post-hoc test sonuçları……...…….……29

Şekil 17. D_{max} post-hoc test sonuçları……...……...……30

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. D_{95} RM Factor 1 analizi……26

Tablo 4.2. CI RM Factor 1 analizi……27

Tablo 4.3. HI RM Factor 1 analizi……28

Tablo 4.4. Beyin sap_{1max} RM Factor 1 analizi……29

Tablo 4.5. D_{max} RM Factor 1 analizi……30

Tablo 4.6. Prowess vs. Slicer D_{95} Bland-Altman analizi sonuçları……31

Tablo 4.7. Tomotherapy vs. Slicer D_{95} Bland-Altman analizi sonuçları……32

Tablo 4.8. Varian vs. Slicer D_{95} Bland-Altman analizi sonuçları……33

ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Açık Kaynak Yazılım Kullanılarak Gerçekleştirilen Simülasyonlara Dayalı Radyoterapi Planlaması

Çağla ÇETİNKAYA

Biyofizik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans / Konya-2021

Radyoterapide tedavi başarısını mümkün olan en üst düzeye çıkarmak için, planlanan ve hastaya uygulanan doz arasındaki farkın minimum olması gerekmektedir. Tedavi uygulamasındaki doğruluğun (%3,-%5) değer aralığında tutulabildiği durumlarda, radyobiyolojik açıdan planlanmış olan dozun başarılı şekilde hedef hacme uygulandığı varsayılabilir.

Radyoterapi alanında modelleme kavramı büyük önem taşımaktadır. Hastaların Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme verilerinin tanı ve tedavi amaçlı kullanılması büyük oranda modelleme esasına dayanmaktadır.

"Dışarıdan ışın uygulaması" ("external beam"/EBRT) kavramına dayalı radyoterapi planlanması, radyasyonun dokuyla etkileşimi ve neden olduğu sonuçlar açısından çok önemlidir. Bu bağlamda, oldukça pahalı sistemler olan Tedavi Planlama Sistemleri (TPS), öncelikli olarak hasta güvenliğini sağlamayı amaçlar. Öte yandan, Radyoterapi Lineer Hızlandırıcı (LINAC) cihazları, radyoterapi modellemesine dayalı görece düşük bütçeli uygulamalar için uygun görünse de tedavi planlamasına yönelik yazılım maliyetlerinin yüksekliği pratikte edinilip kullanılabilirliğini sınırlamaktadır.

Bu tez çalışmasında, açık-kaynak kodlu ("open-source") yazılımlar kullanılarak oluşturulacak radyoterapi modellerine dayanan sade bir TPS'in geliştirilmesi, elde edilecek sonuçların ticari TPS'lerin sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Monte Carlo analizi, Glioblastoma, Radyoterapi, Slicer, açık-kaynak

ABSTRACT

REPUBLIC OF TURKEY

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Radiotherapy Planning based on Simulations Performed using Open Source Software

Çağla ÇETİNKAYA

Department of Biophysics

Master Thesis / Konya-2021

In order to maximize treatment success in radiotherapy, the difference between the planned dose and the dose administered to the patient should be minimal. In cases where the accuracy of the treatment application can be kept within the range of (3%, -5%), it can be assumed from a radiobiological point of view that the planned dose has been successfully delivered to the target volume.

Modeling is a concept of great importance in the field of radiotherapy. The diagnosis and treatment-oriented usage of patients' Tomography and Magnetic Resonance Imaging data is largely based on modeling.

Radiotherapy planning based on the "external beam" concept is very important in terms of the interaction of radiation with the tissue, and the results of that interaction. In that aspect, the primary aim of Treatment Planning Systems (TPS), which are quite expensive, is to ensure patient safety. On the other hand, Radiotherapy Linear Accelerator (LINAC) devices, even though seemingly suitable for relatively low budget applications based on radiotherapy modeling, are limited in terms of practical availability, due to their high software costs for treatment planning.

In this study, a plain TPS is aimed to be developed making use of treatment models solely created using open-source software, and to evaluate and compare obtained results against the results of commercial TPSs'.

Keywords: Monte Carlo analysis, glioblastome multiforme, radiotherapy, Slicer, open-source

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Radyoterapide istenilen miktarda dozun tümöre uygulanması sırasında normal dokuların korunması temel amaçtır. ICRU'nun ("International Comission on Radiation Units and Measurements") 50 no.'lu raporunda, hedef hacimdeki doz dağılımının uygulanması planlanan doza göre olan farklılığının, yüzde olarak -5 ve +7 aralığında bulunması önerilmektedir. (Wambersie 2006). Bu amaç doğrultusunda, bir medikal fizik uzmanının görevi, doğru dozimetrik parametreleri belirlemeyle yani fiziksel şartları doğru tayin ederek planlamadaki belirsizlikleri AAPM TG71, TG101 gibi uygun protokoller yardımıyla en aza indirgemesidir (Stern ve ark. 2011). Bu açıdan, dozimetrik etkenlerin belirlenmesi ve uygulamalarda doğruluğun arttırılması için yöntemler ilgili literatürde yoğun çalışma alanı bulmaktadır (Ma ve ark. 2001).

Gelişen teknoloji ile birlikte, tedaviye yönelik görüntüleme sistemleri, tedavi planlama cihazları ve yazılımları, olabilecek en kısa tedavi sürede kritik organları en doğru şekilde korumayı ve mümkün olan en yüksek tedavi doğruluğu sağlamayı amaçlayarak üretilmektedirler. Bu yöndeki gelişmeler, reçetelendirilen dozun dilenildiği kadar arttırılmasıyla ilgili olanaklar sunmanın yanında, karmaşık tedavi yaklaşımlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Radyoterapide kullanılan bu karmaşık yaklaşımlar ciddi düzeyde donanım ve ek maliyetler getirmektedir.

Klinik uygulamada, Glioblastoma Multiforme (GBM) gibi kanser türlerinde hastanın tomografisi çekildikten sonra tedavi planlama sistemine DICOM formatında atılarak bu görüntüler üzerinde kritik organ ve hedef kitle çizimi yapılır. Hem hedef hacmin hem de kritik organların tedavi sırasında alacakları doz düzeylerini doğru biçimde uygulamak Radyoterapinin temel amacı ve görevidir. Bu doğrultuda, hedeflenen kitleye istenilen dozun verilmesi amacıyla çeşitli planlama yazılımları kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında Eclipse 8.9.08 (Varian Inc., USA), Prowess Panther (Prowess Inc., USA), Tomotherapy HDA Precision (Accuray Inc., USA) ticari planlama sistemleri, açık kaynak bir yazılım olan Slicer ile bir arada karşılaştırmalı olarak, aşağıda temel adımları özetlendiği şekilde incelendi:

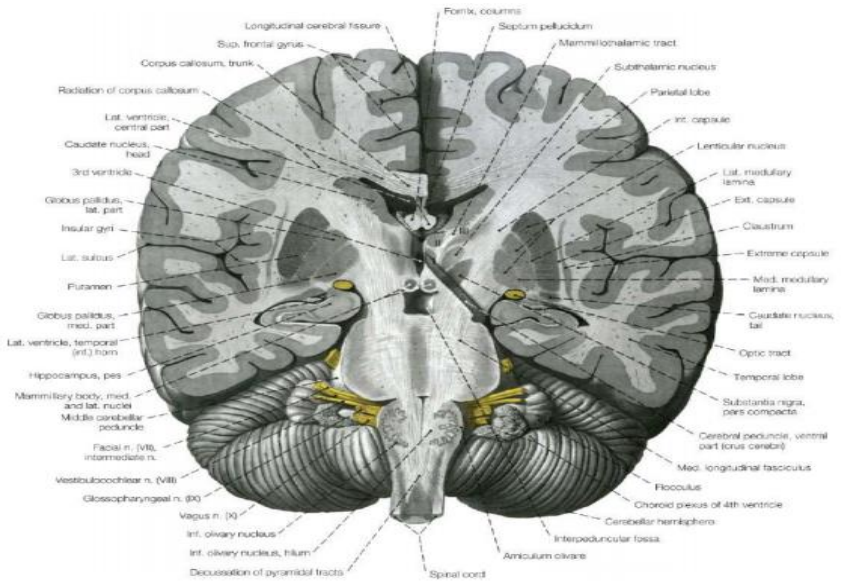
- Seçilen GBM tümörlü hastaların bilgisayarlı tomografi (BT) verilerinin depolanması,
- BT verilerinin çeşitli programlar aracılığıyla bilgisayar ortamında hazırlanması,
- Hedeflenen kitle ve kritik organların işaretlenmesi,
- İşaretlenen bu verilerin her bir TPS'e ayrı ayrı gönderilmesi,
- Her bir TPS üzerinde 3B-konformal tedavi yöntemine göre tedavi planlanması yapılması,
- Her bir hasta verisi için doz hesabı yapılması,
- TPS'lerden elde edilen 3 boyutlu doz dağılımlarının karşılaştırmalı analizi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Glioblastoma multiforme (GBM)

Glioblastoma multiforme (GBM) grade 4 astrositom olup, en malign astrositik tümördür. GBM'nin neden olduğu semptom ve belirtilerinin çoğu, hızlı büyümekte olan tümörün çevresinde neden olduğu ödeme, obstrüksiyona ve artan kafa içi basıncına bağlıdır. Baş ağrısı, bulantı, kusma, motor fonksiyon kaybı, epileptik nöbetler, mental değişiklikler hastalığın belirtileridir.

Modern görüntüleme yöntemlerinde GBM'nin net olarak belirlene bilirliği, tanı, lokalizasyon ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştırmaktadır.Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tanıda en kullanışlı olan yöntemleridir. MRG, yüksek rezolüsyonu, kemik artefaktının bulunmaması, her düzlemde görüntü verebilmesi açısından beyin tümörlerinin tespiti, lokalizasyonu, ödem, hidrosefali veya hemoraji düzeylerinin değerlendirilmesinde, BT'ye göre daha net görüntü kalitesi sunmaktadır. MRG'nin, tümörün etrafındaki invazyon ayrıntılarını göstermesi açısından tedavi edilecek tümör hacmini daha doğru tespit edilmektedir (Bauer ve ark. 2018).



Şekil 1. Lateral ventrikülün orta seviyesinde transvers kesit.

Kaynak: Sobotta, J., Paulsen, F., & Waschke, J. (2011). Sobotta Atlas of Human Anatomy. Vol. 1. Elsevier/Urban & Fischer

GBM için belirlenmiş tedavi şekli, cerrahi rezeksiyon sonrasında uygulanan adjuvan radyoterapi ve belli tipte olgularda kemoterapi eklenmesi şeklindedir (Peeken ve ark. 2019). GBM'nin infiltratif yapısından dolayı, cerrahi rezeksiyonun ardından bile, kalıntı neoplastik kanser hücreleri normal beyin dokusu içinde tekrar çoğalabilmektedir. Bu hücrelerin çoğalmasını engellemek amacıyla tedaviye radyoterapi eklenmesi gerekir. Yapılan bir çalışmada tümör yatağına verilen 60 Gy'lik radyoterapi dozunun daha düşük dozlara kıyasla daha iyi sağ kalım oranlarıyla sonuçlandığı, dozun 60 Gy'in üstüne çıkarılmasının ise bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir (Reni ve ark. 2000).

2.2 Radyoterapi ve Gelişim Süreci

Radyoterapi yüksek enerjili/iyonizan radyasyonun kullanıldığı bir yöntemdir. Kanser hastalarında radyoterapi amacıyla, "Dışarıdan Işınla Radyoterapi" ("External Beam Radiotherapy"; EBRT) cihazı üzerinde yapay olarak üretilen X ışınları veya hızlandırılmış elektronların veya radyoizotopların yaydığı gama ışınları kullanılmaktadır. Radyoterapide temel amaç, tümöre ya da başka deyimle hedef kitleye olabildiğince yüksek tedavi dozu verilirken sağlıklı hücreleri de mümkün olan en iyi şekilde korumaktır. Radyoterapi, kanser tedavisinde cerrahi sonrası kullanılması yanında, cerrahi öncesi, kemoterapiye eşzamanlı veya kemoterapi sonrası uygulamaları da mevcuttur.

Radyoterapi de amaç belirlenen target volüme optimum dozu verirken çevresinde bulunan sağlıklı dokuları korumak radyoterapinin temel amacıdır. Tümör kontrolü, target volüme doz ile verilen doz ile yakın ilişki olduğunda hastaya verilen dozun doğru bir şekilde belirlenmesi gerekir.

Radyoterapide alanı 1960'lardan günümüze hızlı bir gelişim göstermiştir. 1970'li yıllarda kullanıma giren BT, tümörlü bölgenin ve kritik organların doğru belirlenmesine olanak sağlamıştır. Sonrasında MRG, yumuşak dokuların ve özellikle merkezi sinir sisteminin görüntülemesinde kolaylıklar sağlamıştır. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3B KRT), Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART), organ hareketini de takip eden Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (GKRT) ve ışının hastanın ve sabitlenmiş hedef hacmin etrafında döndüğü "ark" (yay) tedavileri, hastalarda yan etkileri azaltmakta, tedavi süresini kısaltmaktadır.

2.2.1. 3-B Konformal Radyoterapi (3B-KRT) ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)

Radyoterapi planlamasında amaç, gerekli miktarda dozun Planlanan Tedavi Hacmine (PTV) homojen bir şekilde (ICRU'50'ye göre tedavi dozunun verileceği referans dozun-%7 ile +%5 aralığında) ulaştırılması, risk altındaki organlarına ulaşan doz miktarlarının da belirlenen tolerans değerlerini aşmamasıdır. Bunu sağlamak için farklı açılarda farklı sayıda ışın alanları kullanılır. EBRT, kilovolt düzeyinde enerjetik ışınları (düşük enerjili/X-ışınları), yüksek enerjili gama fotonları ve elektron ışın demetleri ile yapılır.

Üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT), hastanın tedavi pozisyonunda BT görüntüleri üzerinden, cihaz özellikleri de kullanılarak simüle edildiği tedavi planıdır. Tümör bölgesine verilecek doz, tümör bölgesini çevreleyen normal dokuların tolerans dozlarıyla sınırlanır. 3B-KRT'nin kullanımı, tanımlanan dozun hedef hacme en uygun düzeyde verilmesini ve Tümör Kontrol Olasılığı (TCP) değerlerinin daha doğru şekilde elde edilmesini sağlar. Ek olarak 3B-KRT, hedef hacmin etrafında, sınırlarından itibaren keskin bir doz düşüşü sağlayarak, Normal Doku Komplikasyon olasılığını (NTCP) en aza indirmeyi mümkün kılar.

Bugün birçok klinikte yaygın olarak kullanılan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi de (YART), 3B-KRT'nin gelişmesinin bir sonucu olarak 1980'lerde ortaya çıkmıştır. (Sarkar ve ark. 2011; Brady ve ark. 2013)

2.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Hounsfield Birimi (Hounsfield Unit; HU)

BT, X-ışınları kullanılarak vücudun istenilen bölgesinin kesitsel görüntüsünün taranmasına dayanan radyolojik tanı yöntemidir. Bir kesit görüntüsünün bu yöntemde oluşturulabilmesi için, kesit düzlemindeki her noktanın X-ışınını azaldığı değeri bilmek gerekir. Transvers kesit görüntüsü bu değerlerin bir gri tonu aralığına ölçeklenmesiyle oluşturulur. Yani, radyasyonun belli bir dokudaki soğurulma/zayıflama katsayısı, gri tonlamalı bir görüntü oluşturmak için kullanılır. Hounsfield Birimi (HU), BT görüntülerinin yorumlanmasında radyologlar tarafından kullanılan sinyal yoğunluğunun göreceli nicel bir ölçümüdür. Dokunun fiziksel yoğunluğu, X-ışınının soğurulma miktarı

ile orantılıdır (Cierniak 2011). Daha sonra (BT birimi olarak da adlandırılan) HU, suyun keyfi olarak "0 HU", havanın ise "-1000 HU"ya karşılık geldiği, X-ışını temel doğrusal zayıflama katsayısının (-1000,1000) arasında bir sayıya karşılık geldiği lineer bir dönüşümü ile hesaplanır. Yani, lineer dönüşüm, gri tonlara karşılık gelen bir "Hounsfield ölçeği" üretir (Şekil 2-a); X ışınını daha fazla soğuran daha yoğun doku, pozitif değerlere sahiptir ve parlak; X ışınının az soğurulduğu dokular ise negatif değerlere sahiptir ve karanlık görünür. HU değerinin ölçülmesi için artı ucu beyaz, eksi ucu siyah olan gri ölçekli bir cetvel kullanılır (Razi ve ark. 2019). HU, ismini zamanında devrim niteliğinde bir teşhis aracı olarak tanıtılan BT'nin icadındaki rolü nedeniyle, aynı zamanda 1979 Fizyoloji veya Tıp Nobel Ödülünü alan Sir Godfrey Hounsfield'dan almıştır (Beckmann 2006).

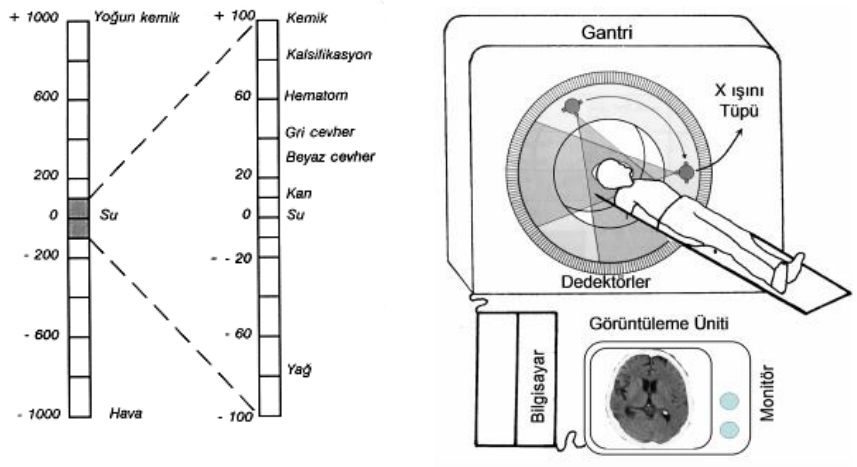
X-ışını tüpü ve detektörlerinin bulunduğu, vücut bölgesini içine alan bir açıklığı bulunan "gantry" ile bu gantry açıklığı içerisine girip çıkabilen ve üzerine hastanın uzandığı bir masadan oluşan BT tarama biriminde, röntgen tüpü-detektör çiftleri her taramada hastanın çevresinde birbirine bağlı olarak dönerler (Şekil 2-b). X-ışını yelpaze gibi dar bir şerit şeklinde sınırlandırılmıştır. Işın demetinin kalınlığı operatör tarafından seçilir ve (rastgele yöndeki ışın demetlerinin bir ızgaradan geçirildiği) kolimasyon işlemi sonucu saçılma azaltılır ve dolayısıyla görüntünün kontrast ve uzaysal çözünürlüğü de artırılmış olur. Kesit görüntüsünün oluşturulacağı vücut seviyesi, gantry'nin içinde bulunan ışıklı gösterge ile işaret edilir. Detektörler, hastanın o kesitteki dokularından geçen toplam X-ışını zayıflamasını ölçer. BT cihazlarında detektör materyali olarak Sodyum İyodit kristalleri ve günümüzde sıkıştırılmış Xenon gazı kullanılmaktadır (Jacobson 2021). Kesitlerin nereden başlayıp nereye kadar devam edeceğini saptamak amacıyla incelenecek aralıklı tüp detektörler hareket etmezken gantry aralığından geçirilerek dijital bir panoramik görüntüsü alınır. Bu dijital "kılavuz görüntü" ye "scanogram" veya "topogram" adı da verilmektedir.

BT'de her bir kesitin görüntüsünü elde edebilmek için yapılan işlemler sırasıyla şöyle özetlenebilir:

- İlk adım, X-ışını tüpünün, kesit düzlemi çevresinde 360° dönerek dar bir X-ışını demeti göndermesi işlemine dayanır. X-ışınları vücuda gönderilirken ölçülür, vücudu

geçtikten sonra ölçülür, aradaki fark hesaplanarak detektörlerin karşısına geçebilen X-ışını miktarı, yani dokunun enerjinin ne kadarını soğurduğu hesaplanır ve görüntü çok sayıda gerçekleştirilen bu ölçümlerden gelen verilerin bilgisayar ortamında detaylı matematiksel işlenmesiyle oluşturulur.

- Bütün dijital görüntülerde olduğu gibi BT'de de kesit görüntüsü küçük resim elemanlarından ("Pıcture Element") yani piksellerden oluşur. Buna görüntü matrisi denir. Matris büyüklüğü (görüntü çözünürlüğü/dijital detay düzeyi) görüntünün iki eksenindeki piksel sayısının çarpımı şeklinde gösterilir ve günümüzdeki aygıtlarda bu sayı genellikle 512×512'dir (Schröder ve ark. 2020).
- BT'de görüntüler aslında iki boyutlu değildir; operatör tarafından belirlenen değerleri vardır ("slice thickness"). Bu açıdan, BT'de ölçüm yapılan birimler aslında piksel değil, taban alanını pikselin, yüksekliğini kesit kalınlığının oluşturduğu dikdörtgen prizmalardır; bu prizmalara hacim elemanı ("Volume Element") anlamına gelen "voksel" adı verilir.



Şekil 2. (a) Rakamsal görüntünün gri seviyelere dönüşümü, (b) BT cihaz yapısı *(kaynak: https://www.medikalfizik.net/2017/02/07/bilgisayarli-tomografi-bt/)*

BT'de bir piksel, dokudaki karşılığı olan vokselin ortalama X-ışını zayıflama değerini gösterir. Bu nedenle en hassas ayırt edilebilir hacimsel birimi vokseldir; vokselin içini kısmen dolduran bir oluşum ayrı bir obje olarak ayırt edilemez. Piksel yoğunluğu da vokselin içindeki yapıların ortalama yoğunluğudur. "Kısmi hacim etkisi" ("partial volume effect"; PVE) denilen bu olay, pratikte lezyonların çevrelerine ne düzeyde invaze olduklarının sağlıklı bir şekilde tespit edilememesine neden olur. PVE, kesit kalınlığı düşürülerek azaltılabilir. BT görüntülerinde matris 256x256, 320x320 veya 512x512'dir. Bu sayıların çarpımı görüntünün matris eleman büyüklüğünü verir. Yeni aygıtlarda bu değerler giderek artmakta, dolayısıyla görüntüler daha detaylı olmaktadır (Ruder ve ark. 2012).

BT tetkiklerinde seçilecek kesit kalınlığı incelenen organ ve bölgeye göre değişir. Adrenal gibi organları ve nispeten küçük lezyonları ayırt etmek için ince kesit değerleri kullanılır. İncelemelerde ihtiyaç duyulduğunda kontrast madde hastaya verilerek yöntemin duyarlılığı artırılır.

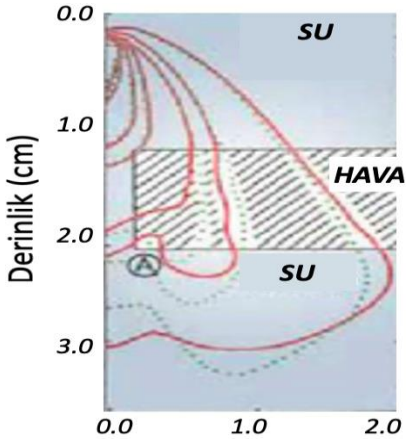
BT'nin ile beynin doğrudan görüntülenmesinin sağlanması tıpta bir devrim olarak kabul edilmiştir. Vücut incelenebilir, yer kaplayan lezyonlar en hassas şekilde belirlenip izlenebilir, iyi huylu tümöral yapıların tanısı konulabilir, tedaviye verilen yanıt düzeyleri izlenebilir, iltihap, , apse ve dejeneratif değişiklikler belirlenebilir.

2.4 Radyoterapi de kullanılan Doz Hesaplama Algoritmaları

Radyoterapide kullanılan "yüzde derin doz" ve "izodoz" eğrileri, su veya su eşdeğeri homojen ortamlarda elde edilmektedir. İnsan anatomisi farklı fiziksel ve radyolojik özelliklere sahip çeşitli doku ve organlardan oluşmaktadır. Bu doku ve organlar, farklı elektron yoğunluğu, atom ve kütle numaralarına sahiptirler. Bu heterojen yapılar, elektronlar ve fotonların taşımımı soğurulmasında değişikliklere yol açmaktadırlar. Doz dağılımında değişikliklere neden olabilen bu etkiler radyasyonun enerjisine, alan büyüklüğüne ve ortamın diğer fiziksel özelliklerine bağlıdır. Doz dağılımındaki değişikleri hesaplamak ve kontrol etmek için çeşitli yöntem ve algoritmalar geliştirilerek TPS'lerde kullanılmaktadır. TPS'ler ve hesaplama algoritmaları üç boyutlu konformal planlamalar için ilk kez 1990'lı yılların başlarında rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tedavide, hastanın vücudunda soğurulan radyasyonun oluşturduğu doz

dağılımı, TPS'lerde hesaplama algoritmaları ile belirlenmektedir. Algoritmaların doğru doz değerlerini hesaplaması radyoterapinin başarısı için çok önemli bir faktördür (Durmuş ve Atalay 2019). TPS'de kullanılan algoritmalar "düzeltme tabanlı", "model tabanlı" olmak üzere iki ana başlıkta incelenebilir:

Düzeltme (ölçüm) tabanlı algoritmalar, su fantomunda ölçülen derin doz eğrileri ve çeşitli derinliklerde alınan doz profillerinin interpolasyon/ekstrapolasyonu üzerinden doz hesabı yapmaktadır; yani doz dağılımı standart ölçümler ve düzeltme faktörlerini kullanarak hesaplanmaktadır. ICRU'91'de düzeltme tabanlı algoritmaların özellikle küçük alanlara ilişkin stereotaktik tedavilerde kullanımının çok uygun olmadığı belirtilmiştir. Dokunun heterojen olduğu bölgelerde hedef hacim ve etrafında doz hesabında doku yoğunluğudan dolayı hatalı sonuçlar bulunabilmektedir (Han ve ark. 2011). Düzeltme tabanlı algoritmalarda, referans koşullar sağlanarak düzenli tedavi alanlarının belirlenmesi için su fantomunda "yüzde derin doz", "doz profilleri" ve "çıktı" ("output") faktör ölçümleri ile kontrol yapılır. Tedavide kullanılacak hasta dozu, belirli tedavi alanları için dokuda homojen olmama durumlarına ve yoğunluğa göre düzeltmeler yapılarak bulunur. Bu algoritmaları içeren yöntemler tamamıyla ölçümle elde edilen datalar kullanılır ve harcanan zaman açısından ekonomik yöntemlerdir. Doz, su fantomunda elde edilen derin doz ölçümleri üzerinden interpolasyon yapılarak hesaplanarak farklı derinliklerde alınan doz profilleri kullanılır. Doku düzensizlikleri ile ikincil elektron hareketi doz hesaplamasında kullanılmaz. (Şahin ve ark. 2011).



Şekil 3. Hava halkası içeren bir su fantomundaki foton çekirdeği (Woo ve Cunningham, 1990'dan uyarlanmıştır).

Model tabanlı algoritmalar, fizik prensiplerini kullanarak radyasyonla parçacıkların etkileşimini, enerji salınımını, ikincil elektronların dağılımını, saçılan ve aktarılan enerjiyi hesaba katarlar. Başlıca iki tipi vardır: Bunlardan ilkinde heterojen dokularda düzeltme için Eşdeğer Yol Uzunluğu ("Equivalent Path Length; EPL") ölçeklendirmesi yapılmaktadır (Muller ve ark. 2019). Genelde bu ilk grupta yer alan algoritmalarda elektronların ikincil taşınımları modellenmezken ikinci tip model tabanlı algoritmalarda ikincil taşınımlar da dikkate alınır ve daha doğru bir modelleme yapılmış olur. Model tabanlı algoritmalarda temel olarak MC simülasyonu üzerinden hesaplanmış ışın karakteristikleri kullanılır. Model tabanlı algoritmalarda, heterojen ortamlarda soğurulan doz gerçeğe daha yakın belirlenebilir. Hasta BT kesitlerinde Hounsfield ölçeği üzerinden homojen olmayan anatomik unsurlar daha doğru örneklenir (Şahin ve ark. 2011).

MC simülasyonu içeren algoritmalar, milyonlarca foton ve parçacığın madde içerisinde iletiminin simüle edildiği algoritmalardır. Bu simülasyonlarda, foton ve parçacıkların bireysel etkileşimlerinin olasılık dağılımı temel fizik kanunları kullanılarak belirlenmektedir. Simüle edilen parçacık sayısı ne kadar artarsa tahmin edilen doz dağılımın doğruluğu da o kadar fazla olur. Ancak doğal olarak, simülasyona dahil olan parçacık sayısı arttıkça, bilgisayarın hesaplama süresi de artmaktadır (Khan 2010). Genel olarak, konvansiyonel algoritmalara göre hesaplama süresi çok fazla sürmesine rağmen, MC algoritmaları hastanın dokularındaki doz dağılımını hesaplamada görece en doğru sonucu veren, "altın standart" algoritma olarak kabul edilmektedir. Özellikle akciğerlerde ve homojen olmayan dokuların yüzeylerinde belli durumlarda parçacık dengesizliği meydana gelmekte, MC algoritması bu durumlarda hesaplama doğruluğunda önemli başarı sağlamaktadır (Khan 2010; Ma 2008).

MC simülasyonuna dayanan yöntemlerde simülasyona bir foton veya elektron ile başlanır. Ortamda hareket edecek olan bu parçacığın hareket mesafesi (etkileşim parametreleri) yazılıma girdi olarak verilir. Meydana gelme olasılığı bulunan etkileşimlerin türleri, sonrasında oluşacak parçacık ve fotonların enerji ve yönleri, bu durumların her birine ilişkin olasılık yoğunluk fonksiyonları belirtilir. Parçacık veya

fotonun enerjileri alt sınıra indirgeninceye veya ilgilenilen aralığın dışına çıkıncaya kadar bu algoritma adımları tekrar edilir (Leimgruber ve ark. 2020).

Her bir iterasyonda meydana gelen parçacık-enerji etkileşimleri birim elemanı olan "kernel"ler, yine bu şekilde hesaplanır. Doz kerneli, birbirinden farklı düzeylerde enerji aktarımı ve (birincil) foton-doku etkileşimleri sonucu suda oluşan ve hesaplanan dozdur. Hesaplanan birincil foton enerji akısı, enerji soğurulma ve giriş verisi olarak kullanılır (Şahin ve ark. 2011). FFT ("Fast Fourier Transform"), konvolüsyon ve süperpozisyon kavramları üzerinden, hacimde depolanan doz iki kısımda hesaplanır: İlk kısımda "birincil kerneller" kullanılarak birincil elektron dozu ve sonrasında ikinci kısımda "saçılma kernelleri" kullanılarak saçılan fotonlara ilişkin doz hesaplanır. Süperpozisyon (bu birincil ve ikincil kerneller kullanılarak gerçekleştiren konvolüsyon sonuçlarının toplanmasıdır) kullanılarak kerneller küresel koordinatlarda gösterilir lokal elektron yoğunluğu varyasyonlarına izin verir. Böylece homojen olmayan yapılarda daha iyi sonuç elde edilir.

Yüklü parçacık dengesi ve madde içerisinde "Birim kütle başına kinetik enerji" (KERMA) ile soğurulan doz arasındaki ilişkiyi ifade etmektedir. Maddede ortamda oluşan kinetik enerjinin madde içerisinde soğurulması sonucu, başlangıçta KERMA maksimum, soğurulmuş doz minimum iken, dozun maksimum olduğu bölgede KERMA soğurulmuş doz ile eşitlenir ve elektron denge şartları oluşur. Bu denge şartlarında belirli bir hacme giren parçacıkların sayısı ile enerjisi, o hacimden çıkan parçacık sayısı ile enerjisine eşit olur. Küçük alanlarda ikincil elektronların menzilleri, alan boyutundan daha büyük olduğundan boylamasına elektron dengesi sağlanamaz (Durmuş ve Atalay 2019). Elektron dengesinin sağlandığı durumlarda doz profilinde plato bölgesi gözlenir. Küçük alanların profilinde plato bölgesi oluşmaz; öyle ki, kolime edilmiş bir kaynağın boyutunun belirli bir kısmı detektör görüş alanından algılanamayacak durumda olabilir. Eğer bu şekilde, alan merkezinden kaynağın boyutunun tamamı görülemiyorsa, o zaman sınırların içi ve dışı arasındaki algılanma farkı ("geometrik penumbra") daha da artar. Kaynağın tamamının görülemediği bu tip durumlar, lineer hızlandırıcıda verim ölçümlerinde sonuçlarda farklılığa neden olmaktadır (Das 2008). Belirtilen bu nedenlerden dolayı, küçük alanların dozimetrisinde kullanılan ölçüm sistemlerinin boyutları çok büyük önem arz etmektedir; alana göre büyük ölçüm sistemleri ciddi belirsizliklere yol açabilmektedir. Yukarıda da kısmen belirtildiği üzere akciğer gibi

homojen olmayan ortamlarda küçük alanların dozimetrisi görece çok daha zordur. Çünkü yanal olarak saçılan elektronların menzilleri daha fazla olacağından sorunlar da daha fazla olmaktadır. Küçük alanların dozimetrisi için yüksek çözünürlükte, iyi ayırt etme gücü, doku eşdeğeri olan, lineer ve tekrarlanabilir yanıtı olan sistemler tercih edilmelidir (Wilcox 2008; Das 2008'a, Das 2008b).

MC simülasyonlarının tarihçesi ve matematiksel detayları aşağıda ayrı bir başlık olarak daha detaylı şekilde ele alınmaktadır.

Pencil Beam hesaplama algoritmasında Homojen olmayan ortam için sayılar, etkin derinlik hesaplayarak Fermi-Eyges çoklu saçılma teorisinin uygulanmasıyla hesaplanmıştır. Böylece yöntem heterojenlik düzeltmesinin piksel hesaplanmasına izin verir. Düzensiz şekilli bir alan, şerit kirişlere bölünür ve her şerit, bir Pencil Beam ve farklı derinlikler üç boyutlu olarak hesaplanmıştır. Hesaplama algoritmasının zayıf yönü hava ve küçük dokularda doz hesaplaması yeterli değildir. (Du Plessis, F. C. P 1999).

Collapsed Cone Convolution Superposition (CCCS) Hesaplama Algoritması TERMA hesaplaması uygulanır dikkate alınan heterojenliklerle değiştirilmiştir. Heterojenlik düzeltmemiz için elektron yoğunluğu yerine CT yoğunluğu kullanılır. (Hissoiny ve ark. 2010) . Doz dağılımları elde etmek için birim kütle (TERMA) başına salınan toplam enerji ile enerji biriktirme çekirdeklerini birbirine çevirmek için türetilir ve kullanılır. Bu yaklaşımda, koni eksenindeki hacim elemanlarından eşit katı açılı koaksiyel konilere salınan tüm enerji doğrusal olarak taşınır, zayıflatılır ve eksen üzerindeki elemanlara bırakılır. Işınlanmış hacimde mevcut heterojoniteyi tam olarak hesaba katmak için çekirdeklerin ölçeklendirilmesi kullanılır. Dozu yöntemle hesaplamak için gereken hesaplama işlemlerinin sayısı, hesaplama noktalarının sayısı ile orantılıdır. Yöntem, beş hızlanma potansiyeli için test edilmiştir; 4, 6, 10, 15 ve 24 MV ve iki geometriye uygulanmıştır. Bu geometrilerde EGS4 Monte Carlo sistemi, hesaplanan dozun karşılaştırıldığı referans doz dağılımlarını oluşturmak için kullanılmıştır. Genel olarak yöntemler arasındaki uyum mükemmeldir. (Baradaran 2018). Düşük yoğunluklu ortamda yanal yüklü parçacık dengesizliği durumlarında sapmalar gözlenir, ancak sonuç genelleştirilmiş Batho yöntemine kıyasla daha üstündür. (Dawod 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Siemens Lineer Hızlandırıcı

Çalışmamızda kullandığımız *Siemens Primus* model tedavi sistemi görüntü kılavuzluğunda radyoterapi cihazıdır. Cihazda mevcut bulunan MLC (multi leaf collimator) sistemi ile 3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) tekniklerinin uygulamasına olanak sağlamaktadır. Bu sayede sağlıklı dokular mümkün olabildiğince korurken, tümöre gereken doz verilebilmektedir. Siemens primus model lineer hızlandırıcı cihazı 6MV ve 10MV-X foton ışınları ve 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 15 MeV, 18 MeV, enerjili elektron demetleri ile tedavi yapabilmektedir. Cihaz, Varian Eclipse tedavi planlama yazılımı ile bağlantılı çalışmaktan ve bu sayede hastaya özgü tedavi planlamaları oluşturulabilmektedir. Siemens primus cihazı "Step and shoot" tekniği ve IMRT de belirlenen tedavi alanına, birçok açıda ve her bir açı için değişik "segment" lerden oluşan farklı yoğunluktaki ışınlar ile ışınlama yapılır.

Cihaza bağlı bulunan portal görüntüleme sistemi ile tedavi öncesinde ve esnasında eşzamanlı olarak görüntü alınabilmektedir. Böylece tedavi alanı doğrulanarak tedavi kalitesi artırılmaktadır. Siemens Primus lineer hızlandırıcılarının tedavi kafası içinde sırasıyla tungsten hedef, hareketsiz birincil kolimatörler, tungsten, volfram ve alüminyum alaşımı bir çanı andıran düzleştirici filtre, saçıcı foil, Y üst çeneleri ve X alt çeneleri, 1 cm lif kalınlığından oluşan çok yapraklı kolimatör sistemi ve ışın alanı ile aynı alanı aydınlatmak için kullanılan ışık kaynağı ve ayna sistemi bulunmaktadır.



Şekil 4. Siemens Primus Marka Radyoterapi Cihazı

3.2. Eclipse Tedavi Planlama Sistemi

Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS), kanser hastaların radyoterapi tedavilerini planlamakta kullanılır. Bir radyasyon onkoloğu tarafından radyoterapiye uygun olarak değerlendirilen hastalar için radyasyon dozimetrisi alanında eğitimli tıbbi uzmanlar tarafından kullanılmaktadır (DeMarco ve ark. 1998).

Eclipse TM yazılımı foton, elektron ve proton ışınlarını kullanarak EBRT, internal tedavilerin de planlanması amacı ile kullanılabilmektedir. Birçok işlevi bulunan menüleri ile dozimetrist, medikal fizikçi ve doktorların hastalar için en uygun tedavi planlarını etkin olarak oluşturmalarına, seçmelerine ve kontrol edebilmelerine imkân sağlamaktadır. BT, MRG ve PET gibi DICOM uyumlu görüntüleme teknikleriyle hastanın üç boyutlu modellemesi yapılabilmektedir. Eclipse sisteminde, fotonlar için AAA, PBC ve AXB hesap algoritmaları; elektronlar için ise Elektron Monte Carlo (EMC), Generalized Gaussian PB 31 (GGPB) gibi hesap algoritmaları kullanılabilmektedir. Optimizasyon özelliğine ve algoritmalarına sahip olması nedeniyle de 3D-conformal ve IMRT planları yapılabilmekte ve hesaplanabilmektedir. Siemens Primus Marka tedavi cihazında tedavi alınacak hastaların Radyoterapi Planını yapmak için kullanılmaktadır (Oelkfe ve Scholz 2006). Eclipse™ Varian serisi lineer hızlandırıcı cihazının standart tedavi planlama sistemidir. Windows XP® işletim sistemi ile çalışmaktadır. Network sistemi olarak LANTİS sistemini kullanmakta DICOM RT uyumu sayesinde bilgi aktarımı sağlamaktadır. Yazılım, kullanıcının sisteme görüntü tarayıcılarından hasta verisini girmeyi, bu veriyi aktararak tedavi planı yapmayı ve planın değerlendirilmesini sağlamaktadır. Varian'ın en son sürümü olan Varian Eclipse-8.09.08 TPS'i kullanılmaktadır. BT, PET ve MRG görüntüleme yöntemleri kullanılarak hastanın 3 boyutlu modellemesi oluşturulabilmektedir

3.3. Siemens Somotom Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Çalışmada kullanılan BT görüntülerini elde etmek için Siemens marka Somatom model BT cihazı kullanılmıştır (Şekil 14). Cihazda, aralarında 90˚ bulunan iki x-ışını kaynağı ve tam karşılarında iki adet detektör bulunmaktadır. Tarama sırasında kaynaklar ve detektörler eş zamanlı olarak hareket etmektedirler. Siemens Somatom Bilgisayarlı Tomografi Cihazı Cihaz, 70 cm gantri açıklığı, tarama uzunluğu maksimum 150 cm (59"),

50 cm scanfield ve 2 detektöre sahiptir. Saniyede 83 mm tarama hızına sahip olan bir BT cihazıdır. En fazla 130 kg taşıyabilmekte ve cihazın tedavi masası, radyoterapi immobilizasyon aparatlarının kullanımına imkân vermektedir. Sagital, koronel ve transvers lazer çizgileri ile birlikte kullanılabilmesiyle bu cihaz radyoterapi simülatörü olarak kullanılabilmeye imkân sağlamaktadır. Applicationsda Syngo ın Space 4D analiz tabanlı algoritma ile çalışır. Bu algoritma 3D sanal görüntülemenin kalitesi artırır; beyin bariyerleri, anevrizmalar, kolon polipleri ve en küçük akciğer nodüllerinin bilgisayar destekli görüntüleme ile kantitatif değerlendirilerek diğer dokulardan ayrılmasını sağlar.



Şekil 5. Siemens Emotion Somatom

3.4. Ticari Lisanslı TPS #1: Prowess Panther Planlama Sistemi

Tedavi planlama sistemi Prowess Panther Siemens Primus Lineer Hızlandırıcı Cihazı ile teknolojik uyumluluk içinde çalışan bir Amerikan firması dir. Prowess konformal ve IMRT planlama için iki tür algoritma kullanmaktadır. Doz hesaplama algoritmaları konformal için “fast foton with or without effective path”, IMRT için ise CCCS “collapsed cone convolution superposition with or without heterogeneity”dir. Planlama sisteminde “Direct Aperture Optimization (DAO)” ile IMRT planları yapılabilmektedir. DAO ile alan sayıları ve kullanılacak segment sayıları önceden sisteme girilebilir.

3.5. Ticari Lisanslı TPS #2: Tomotherapy HDA Radyoterapi Cihazı

TomoTerapi cihazı Bilgisayarlı Tomografi cihazına benzer görünümde olup hasta tedavi masasına yatırıldıktan sonra masa cihazın geniş halka yapısı içine doğru hareket eder. Bu esnada halka üzerinde konumlandırılmış binlerce ışın demeti ile istenen bölgeye noktasal ışın tedavisi uygulanabilir. Hasta boylamsal eksende hareket halindeyken gantri hasta etrafında dönerek özel kolimatör dizaynıyla ışınların doz yoğunluğunu ayarlamaktadır.

Farklı açılardan farklı dozların uygulanabilmesi, bu cihaza farklı boyut ve şekillerdeki tümörlere bile çevre sağlıklı dokulara en az hasarı verirken en iyi tedaviyi uygulama özelliği verir. Klasik Radyoterapi cihazları ile yapılması mümkün olmayan birden fazla bölgedeki tümörlerin aynı anda ışınlanmasına imkân sağlar iken aynı zamanda tedavi sonrası alınan BT görüntüleri ile tümörün yeri kesin olarak belirlenir. Bu tümörün etrafındaki dokuları daha fazla koruyarak hedefe yönelik daha yüksek doz vermemizi sağlar.



Şekil 6. Tomotherapy HDA cihazı

3.6. Ticari Lisanslı TPS #3: Accuray Precision Version 2.0.1.1 Planlama Sistemi

TomoTherapy Cihazı ile uyumlu çalışan yine ACCURAY firmasının convolution/superposition algoritma Tabanlı Ticari radyoterapi planlama sistemidir.

3.7. Açık-kaynak kodlu TPS: "Slicer" (http://www.slicer.org)

"3D Slicer" bilimsel görselleştirme ve görüntü analizi için kullanılan ücretsiz ve açık kaynak kodlu bir yazılım paketidir. Bu yazılım, BT görüntülerinin rekonstrüksiyonu için nörocerrahi, ortopedi ve kardiyoloji gibi birçok medikal alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Adaptif radyasyon terapisi araştırmalarında ticari yazılımlardan kurtularak bir araştırma ortamı yakalamak zordur. Bu sınırlamaları ele almak için, hızlı araştırmalar, araştırmacılar için uygun iş akışları ve deneysel tedavi edici yaklaşımların klinik çevirisine yardımcı olmak için genel bir görüntü kılavuzlu altyapısı sağlayan RT araştırması için açık kaynaklı bir araç olmayı amaçlayan Slicer RT dir. RT araştırmacılarının yöntemlerini ve algoritmalarını entegre edebilecekleri bir ortamdır (Verhaegen ve ark. 2018).

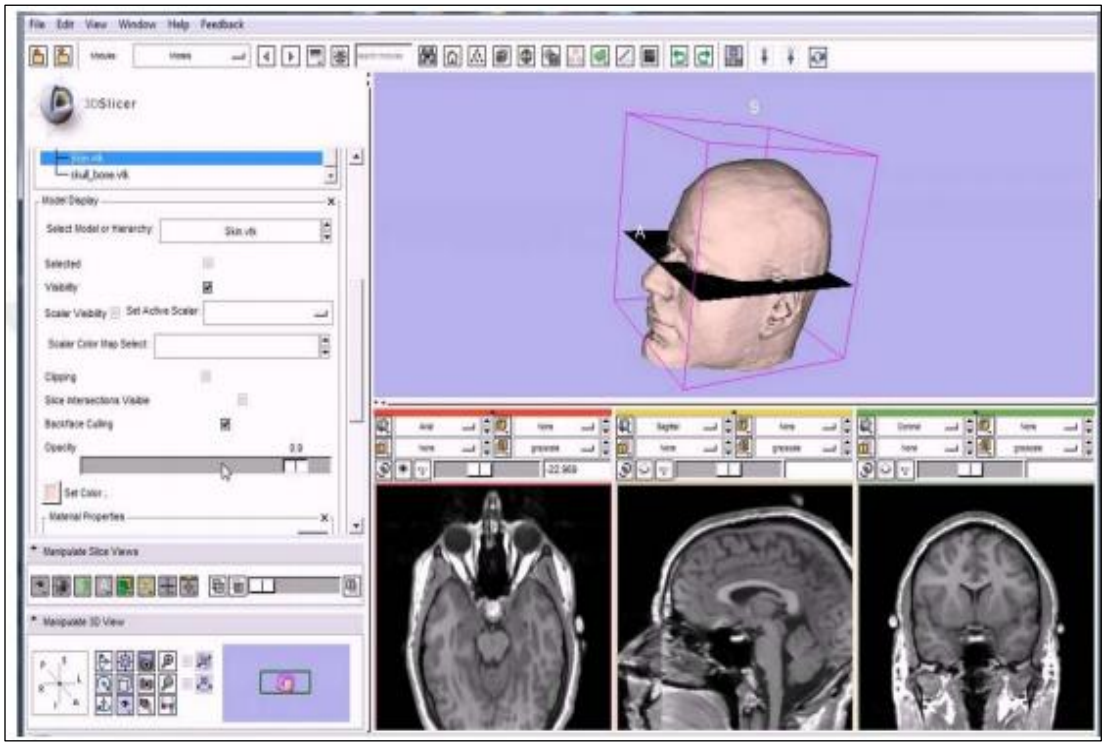
3D slicer eklenti mekanizması farklı programa dillerinde istenilen alanda çalışmayı yürütmeyi sağlar. BT görüntüleri DICOM-RT ile programa çekilir. Slicer geliştirilebilir çeşitli kaynaklardan alınan kodlar ile Dose hacimleri oluşturulur. Ticari radyoterapi hesaplama programları geliştirile bilirlikleri çok azdır araştırmalarda kısıtlamalar karşımıza çıkar (Ermiş ve ark. 2020).

Açık kaynaklı RT araç kitleri; CERR, 1 PLUNC, dicompyler, McGill Monte Carlo Treatment Planning Users Manual (3MMCTP) kullanılarak oluşturulmuş RT araştırma platformudur. (Alexander,2011). Bu geliştirme platformuna birçok kanser araştırma merkezi üyedir (Pinter ve ark. 2012). (ÖRN; Robarts AE, Sunnybrook AE, Toronto Üniversitesi, Londra Sağlık Bilimleri M.)

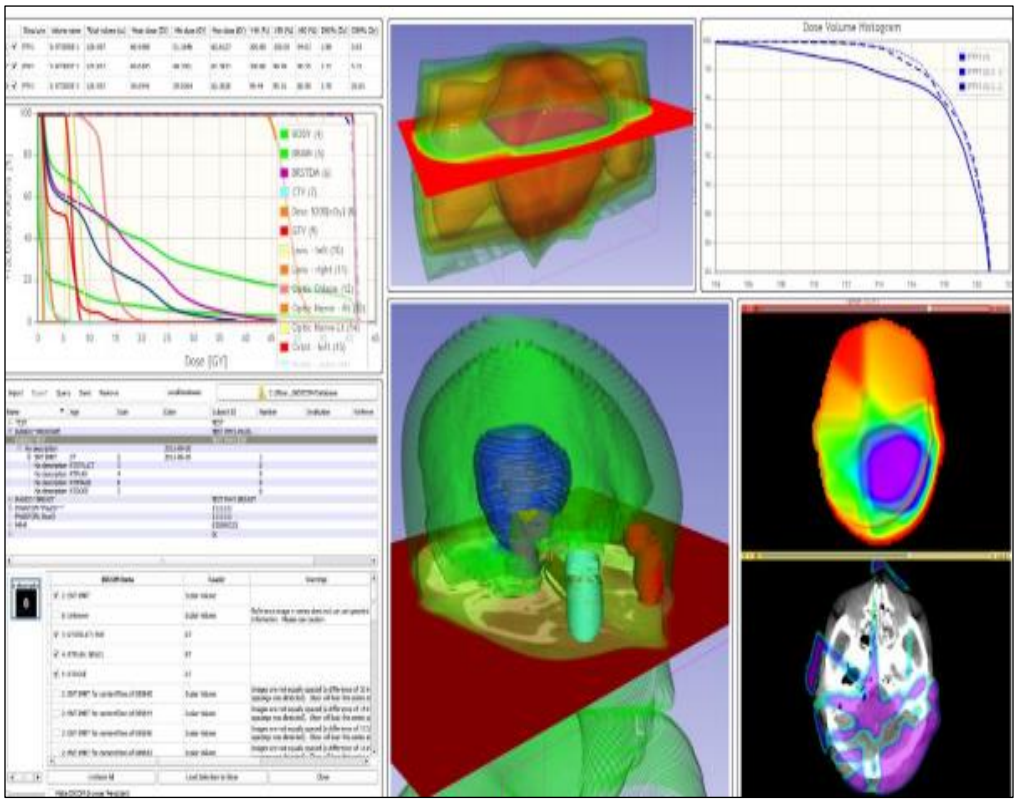
Slicer birçok proglama dilinde çalışma imkânı sunar; Python (daha fazla esneklik, daha basit modifakasyon), C++ (daha iyi performans, daha verimli bellek yönetimi), BSD-style 7 lisansı ile sınırsız kullanım sağlar. DICOM desteği için yakın zamanda piyasaya

sürülen bir radiation therapy library and utility apps (DCMRT) modülüne sahip DCMTK yazılım kitaplığı kullanılır (Satav ve ark. 2011).

Slicer RT'nin özellik seti, radyasyon onkologları ve tıbbi fizikçiler de dahil olmak üzere geniş bir RT araştırmacı havuzuyla yapılan konsensüs tartışmalarıyla kendini geliştirir. (https://www.assembla.com/spaces/slicerrt 10 Eylül 2019).



Şekil 7. Slicer ile modellenen GBM hastası



Şekil 8. 3D Slicer GBM radyoterapi planı

3.8. Python Programlama Dili ve Ortamı

Python, kökeni ABC programlama diline alternatif olarak tasarlandığı 1980'lere kadar uzanan çok yönlü, çok paradigmalı bir programlama dilidir. Python Basit sözdizimi ve akılda kalması kolay kavramları, ayrıntıları ile vakit kaybetmeksizin hızla öğrenilmesi ve programlama yapılmasına olanak sağlamaktadır. (Anderson ve ark. 2021). Python'un modüler yapısı, çok sayıda programlama paradigmasını ve hemen hemen her türlü veri alanı girişini destekler. Pek çok donanım platformunda çalışabilir (Unix, Linux, Mac, Windows, Amiga, Symbian). Python ile sistem düzeyi programlama, kullanıcı arabirimi programlama, ağ programlama, web programlama, veri tabanı programlaması gibi birçok alanda yazılım geliştirilebilmekte olması da bu programlama dilinin popülaritesini artırmıştır. Büyük yazılımların hızlı bir şekilde prototiplerinin üretilmesi ve denenmesi gerektiği durumlarda da C ya da C++ gibi veri tiplerinin kesin bir şekilde girilmesini ve katı hafıza yönetimi gerektiren dillere tercih edilmektedir (Prechelt 2000; Morató ve ark. 2016).

3.9. Çalışmada Kullanılan Yöntem

i. Çalışmada tedavisi tamamlanan 30 GBM tanılı hasta tedavi planları için daha önce çekilmiş BT simülasyon verileri kullanılarak 3D-confolmal 4 alan tekniği kullanılarak her hasta için birebir aynı plan tasarlanmıştır. Yöntem üç ana kısımda incelenebilir. Hasta DICOM-RT verilerinin alınması ve yüklenmesi

ii. Hasta kritik organlarının ECLİPS planlama sistemine IMPORT edilerek çizilmesi.

iii. ECLİPS planlama sistemindeki hasta verilerinin DICOM-RT formatında verilerinin Prowess Panther, Accuray Precision,Slicer sistemlerine ayrı ayrı kritik organlar ve Hedef hacimler ile birlikte gönderilmesi (Stojkovski ve ark. 2017).

iv. Her bir Planlama sisteminde 3D-conformal 0-180-270-90 Gantry açılarında eşit ağırlıklı total 6000 Gy 30 fraksiyon radyoterapi planının yapılması.

v. Kontur temsillerinin işlenmesi, doz hacmi histogramlarının hesaplanması

vi. ‘’3D Slicer’’ Yazılımı için her bir hasta BT görüntülerinin Slicer Programına, biriken doz hacimlerinin oluşturulması, doz hacimlerinin ve konturlarının karşılaştırılması, izodoz çizgilerinin ve yüzeylerin görselleştirilmesi, konturlarda iki görüntünün kaydedilmesi için modüller oluşturulmuştur (Pinter ve ark. 2012).

vii. Birkaç modül Plastimatch kütüphanesinden algoritmalar kullanır. Çeşitli modüllerin kullanıcı ara yüzünü veya çıkışını gösterir. SlicerRT, 3D Slicer 4.2 veya sonraki sürümünün Extension Manager bileşeni aracılığıyla indirilebilir (http://www.slicer.org)

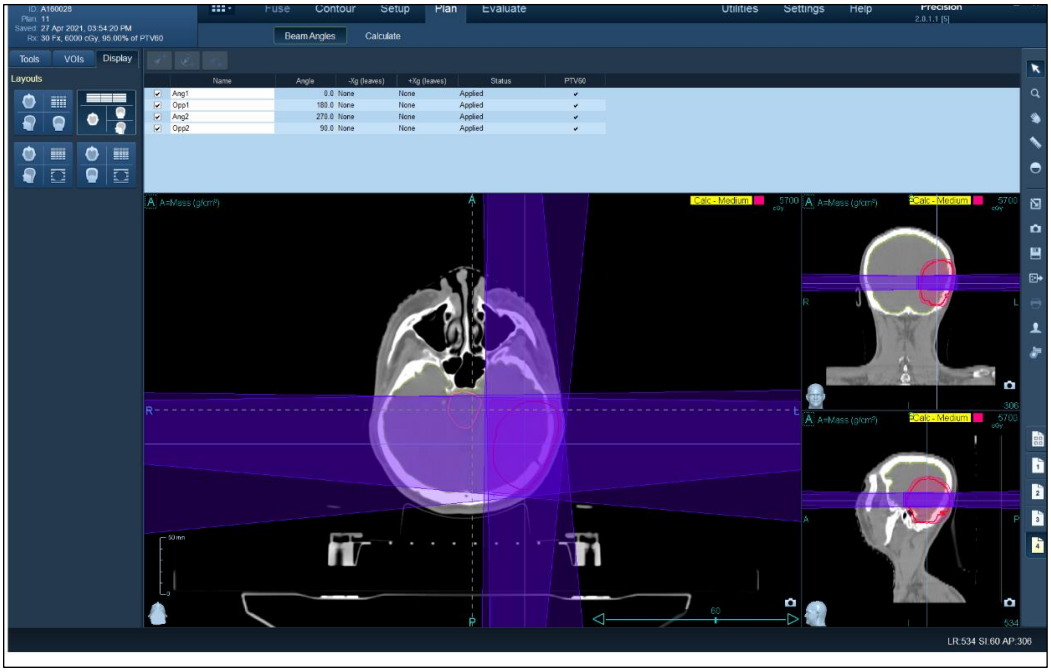
3.9.1 Tedavi Planlarının Yapılması

• Hastaların BT tarama verileri planlama sistemlerine DICOM formatında ayrı ayrı yüklendi.

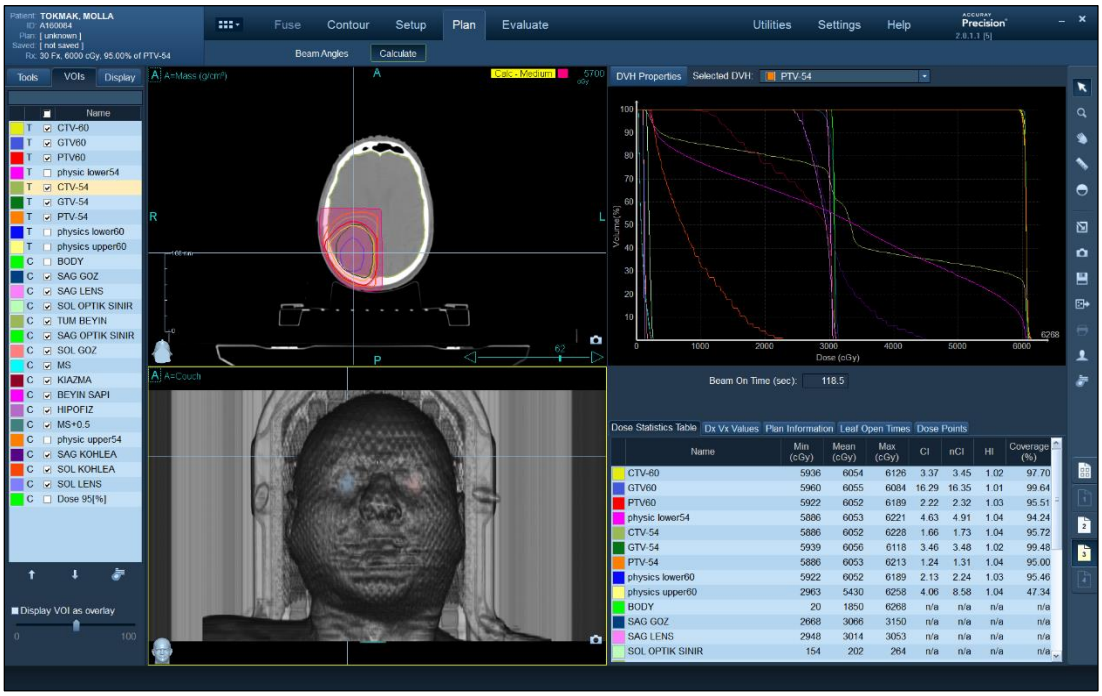
• Her hasta için standart BT verilerine dayalı bir hasta modeli oluşturuldu. Dış yüzey, iç anatomi vs konturlandı. 3D objeler oluşturulur ve görüntülendi.

• Modellenen BT görüntüleri üzerinden her bir planlama sistemi ve 3D-Slicer programı üzerinden 4 alan box eşit ağırlıklı,6000 cGy 30 fraksiyon, eşit normalizasyon değerlerinde her hasta için ayrı ayrı radyoterapi planı yapıldı.

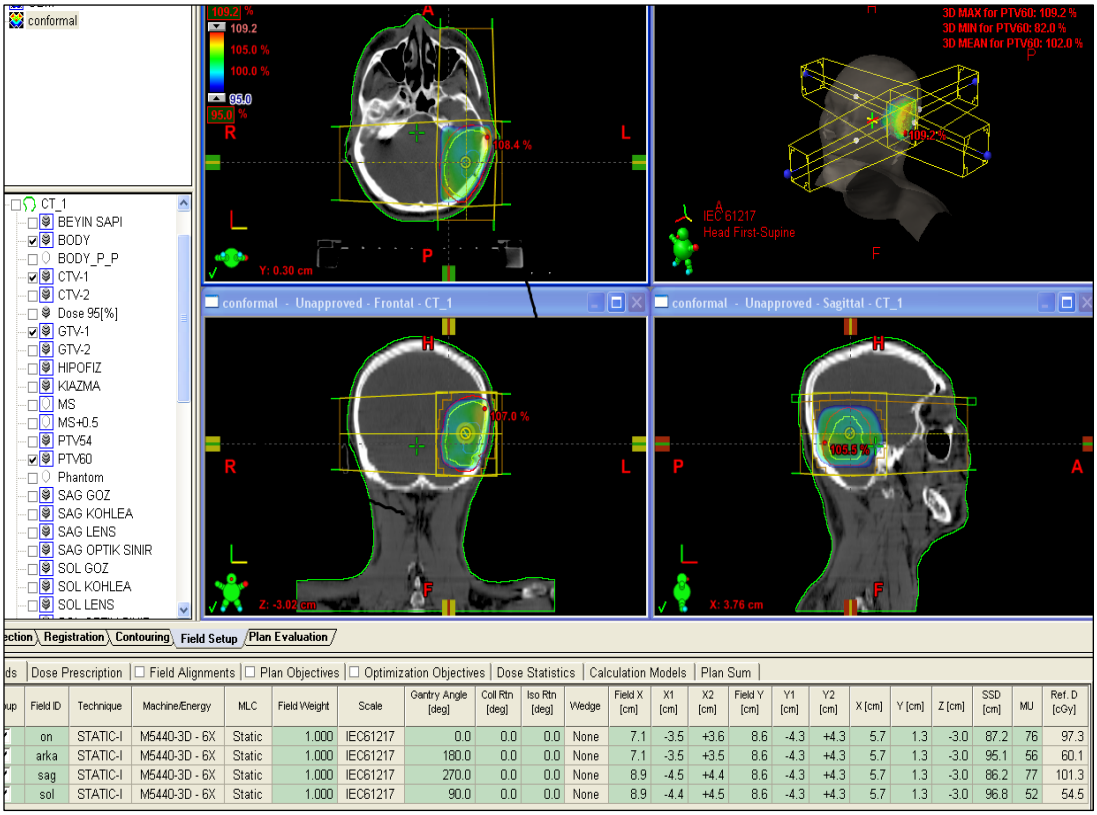
• Her bir hasta planı verileri Dmax (cGy), D95 (cGy), CI, HI parametleri dokümante edildi.



Şekil 9: Tomotherapy HDA 3D conformal radyoterapi planı -1

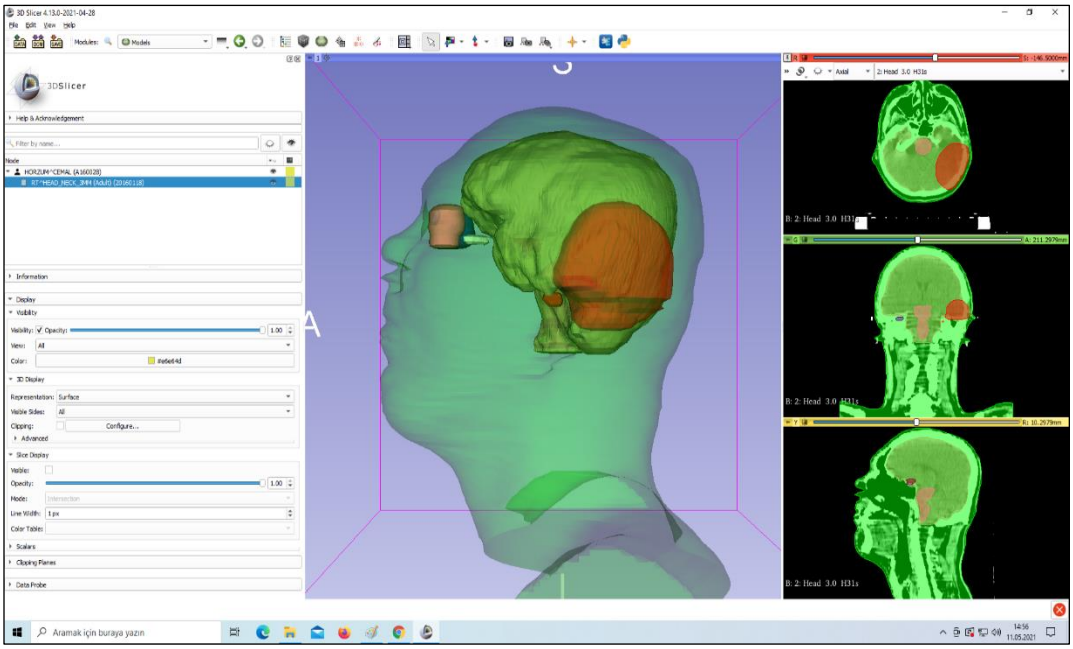


Şekil 10: Tomotherapy HDA 3D conformal radyoterapi planı-2



Field ID	Technique	Machine/Energy	MLC	Field Weight	Scale	Gantry Angle [deg]	Coll Rtn [deg]	Iso Rtn [deg]	Wedge	Field X [cm]	X1 [cm]	X2 [cm]	Field Y [cm]	Y1 [cm]	Y2 [cm]	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]	SSD [cm]	MU	Ref. D [cGy]
on	STATIC-I	M5440-3D - 6X	Static	1.000	IEC61217	0.0	0.0	0.0	None	7.1	-3.5	+3.6	8.6	-4.3	+4.3	5.7	1.3	-3.0	87.2	76	97.3
arka	STATIC-I	M5440-3D - 6X	Static	1.000	IEC61217	180.0	0.0	0.0	None	7.1	-3.5	+3.5	8.6	-4.3	+4.3	5.7	1.3	-3.0	95.1	56	60.1
sag	STATIC-I	M5440-3D - 6X	Static	1.000	IEC61217	270.0	0.0	0.0	None	8.9	-4.5	+4.4	8.6	-4.3	+4.3	5.7	1.3	-3.0	86.2	77	101.3
sol	STATIC-I	M5440-3D - 6X	Static	1.000	IEC61217	90.0	0.0	0.0	None	8.9	-4.4	+4.5	8.6	-4.3	+4.3	5.7	1.3	-3.0	96.8	52	54.5

Şekil 11: Eclips 3D conformal radyoterapi planı



Şekil 12: Slicer 3D conformal radyoterapi planı

Radyoterapi tedavi planları klinikte bulunan Eclipse tedavi planlama sistemi, Tomotherapy HDA Accuray Precision planlaması, Prowess Panther tedavi planlaması ve 3D Slicer programlama kullanılarak yapılmıştır. GBM kanseri tanılı 30 hastanın 3D tedavi planları; 200 cGray' den 30 fraksiyon dozu kullanılarak 4 alandan box eşit ağırlıklı aynı özellikte radyoterapi planları yapılmıştır.

Çalışmada olgulara ait planlar üzerinde her bir algoritma için elde edilen sonuçlarda Dmax (cGy), D95 (cGy), CI, HI, beyin sapı max (cGy) parametreleri dokümante edildi (Shaw ve ark. 1993),

Alınan veriler;

Konformite İndeksi (CI):Konformite indeksi, kesitsel analiz ve doz volüm histogramına ek olarak tedavi dozuna ait izodozun hedef hacmi ne kadar iyi sardığının belirlenmesi amacıyla tanımlanmıştır (Çelik 2015). Çalışmada kullanılan CI formülü şu şekildedir:

$$\mathbf{CI} = \frac{\mathbf{VRI(cm3)}}{\mathbf{TV(cm3)}} \qquad \textbf{(D.1)}$$

Homojenite İndeksi (HI): Homojenite indeksi, hedef hacim içerisindeki doz homojenliğinin bir ölçütüdür (Çelik 2015).

Çalışmada kullanılan HI formülü şu şekildedir:

$$\mathbf{HI} = \frac{\mathbf{Dmax}(\%)}{\mathbf{RI}(\%)} \qquad \textbf{(D.2)}$$

D 95: Hedeflenen hacmin verilen dozun %95 inin aldığı hacim değeridir.

Beyin sapı maksimum değeri: Kritik organ olan beyin sapının üstünde oluşan maksimum doz değeridir.

3.9.2. İstatistik Analizler

Çalışmaya dahil edilen GBM tanılı 30 hasta için Prowess, Varian, Eclipse, Tomotherapy ve Slicer üzerinde gerçekleştirilen 3B konformal radyoterapi planlama sonuçlarına ilişkin CI, HI, D_{max}, Beyin sapı$_{max}$ değerlerinin Jamovi açık-kaynak kodlu

istatistik yazılımı kullanılarak yapılan Repeated Measures ANOVA ve Bland-Altman analizleri yapılmıştır.

Bland Altman analizinde grafikler iki ölçümün ortalamalarına arasındaki farklılıkların bir dağılımını göstermektedir. Ortalama fark ve verilere ilişkin çizilen yatay sınır çizgileri açısından maksimum fark 200 ile -200 değerini aşmazsa, iki yöntemin uyum içinde olduğu ve birbirlerinin yerine kullanılabileceği kabul edilir. Bu bağlamda, 30 hasta verisinden elde edilen verilere ilişkin betimleyici istatistikler ile ikili karşılaştırma yapılmış ve yöntemlerin birbirleri ile uyumluluğu incelenmiştir.

4. BULGULAR

GBM tanılı 30 hastanın Eclipse TPS, Accuray Tomotherapy HDA Precision TPS, Prowess Panther TPS yazılımları ve açık-kaynak kodlu 3D Slicer yazılımı kullanılarak gerçekleştirilen radyoterapi tedavi planlamalarına ilişkin karşılaştırmalı istatistik sonuçları; D_{95} (cGy), CI, HI, Beyin $Sapı_{max}$ (cGy), D_{max} (cGy), aşağıda sunulmaktadır.

4.1. D_{95} İstatistik Sonuçları

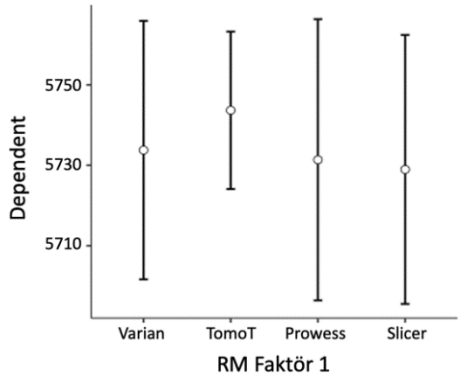
GBM tanılı 30 hasta için Prowess, Varian, Eclipse, Tomotherapy ve Slicer üzerinde gerçekleştirilen 3B konformal radyoterapi planlama sonuçlarına ilişkin D_{95} istatistik verileri Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1. D_{95} RM Factor 1 analizi

Denek içi etkiler					
	Kareler toplamı	**Serbestlik derecesi (df)**	**Kareler ortalaması**	**F**	**p**
RM Faktör 1	3750	3	1250	0.211	**0.888**
Rezidü	514414	87	5913		

Not: Tip 3 kare toplamları

Şekil 13. D_{95} post-hoc test sonuçları



Denek içi etkiler					
RM Faktör 1	**Ort. fark**	**Std. hata**	**Serbestlik derecesi (df)**	**T**	**p_{Tukey}**
Varian - TomoT	-9.90	17.8	29.0	-0.557	0.944
Varian - Prowess	2.40	21.6	29.0	0.111	0.999
Varian - Slicer	4.80	21.7	29.0	0.221	0.996
TomoT - Prowess	12.30	20.0	29.0	0.614	0.927
TomoT - Slicer	14.70	19.6	29.0	0.752	0.875
Prowess - Slicer	2.40	18.1	29.0	0.132	0.999

Not: Tip 3 kare toplamları

4.2. CI İstatistik Sonuçları

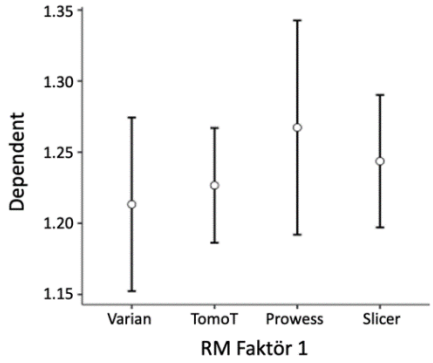
GBM tanılı 30 hasta için Prowess, Varian, Eclipse, Tomotherapy ve Slicer üzerinde gerçekleştirilen 3B konformal radyoterapi planlama sonuçlarına ilişkin CI istatistik verileri Tablo 3.3 ve Tablo 3.4'te verilmiştir.

Tablo 4.2. CI RM Factor 1 analizi

RM ANOVA Denek içi etkiler					
	Kareler toplamı	**Serbestlik derecesi (df)**	**Kareler ortalaması**	**F**	**p**
RM Faktör 1	0.0489	3	0.0163	0.962	**0.415**
Rezidü	1.4735	87	0.0169		

Not: Tip 3 kare toplamları

Şekil 14. CI post-hoc test sonuçları



Denek içi etkiler					
RM Faktör 1	**Ort. fark**	**Std. hata**	**Serbestlik derecesi (df)**	**T**	**p_{Tukey}**
Varian - TomoT	-0.0133	0.0331	29.0	-0.403	0.978
Varian - Prowess	-0.0540	0.0356	29.0	-1.515	0.442
Varian - Slicer	-0.0303	0.0188	29.0	-1.616	0.386
TomoT - Prowess	-0.0407	0.0409	29.0	-0.993	0.754
TomoT - Slicer	-0.0170	0.0292	29.0	-0.583	0.936
Prowess - Slicer	0.0237	0.0391	29.0	0.605	0.930

Not: Tip 3 kare toplamları

4.3. HI İstatistik Sonuçları

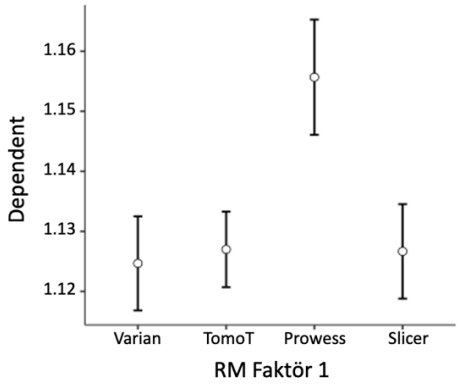
GBM tanılı 30 hasta için Prowess, Varian, Eclipse, Tomotherapy ve Slicer üzerinde gerçekleştirilen 3B konformal radyoterapi planlama sonuçlarına ilişkin HI istatistik verileri Tablo 3.5 ve Tablo 3.6'da verilmiştir.

Tablo 4.3. HI RM Factor 1 analizi

RM ANOVA Denek içi etkiler					
	Kareler toplamı	**Serbestlik derecesi (df)**	**Kareler ortalaması**	**F**	**p**
RM Faktör 1	0.0197	3	0.00658	19.6	**<.001 (*)**
Rezidü	0.0291	87	3.35e-4		

Not: Tip 3 kare toplamları

Şekil 15. HI post-hoc test sonuçları



Denek içi etkiler					
RM Faktör 1	**Ort. fark**	**Std. hata**	**Serbestlik derecesi (df)**	**T**	**p_{Tukey}**
Varian - TomoT	-0.00233	0.00483	29.0	-0.4826	0.962
Varian - Prowess	-0.03100	0.00427	29.0	-7.2583	**<.001(*)**
Varian - Slicer	-0.00200	0.00260	29.0	-0.7693	0.868
TomoT - Prowess	-0.02867	0.00598	29.0	-4.7911	**<.001 (*)**
TomoT - Slicer	3.33e-4	0.00478	29.0	0.0697	1.000
Prowess - Slicer	0.02900	0.00519	29.0	5.5843	**<.001 (*)**

Not: Tip 3 kare toplamları

4.4. Beyin sapı Maksimum değeri İstatistik Sonuçları

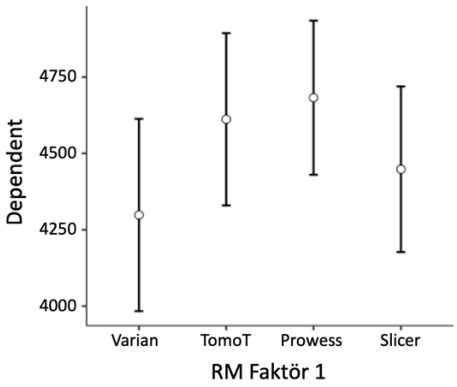
GBM tanılı 30 hasta için Prowess, Varian, Eclipse, Tomotherapy ve Slicer üzerinde gerçekleştirilen 3B konformal radyoterapi planlama sonuçlarına ilişkin Beyinsapı maksimum değerlerine ilişkin istatistik verileri Tablo 3.7 ve Tablo 3.8'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Beyin sapı$_{max}$ RM Factor 1 analizi

RM ANOVA Denek içi etkiler					
	Kareler toplamı	**Serbestlik derecesi (df)**	**Kareler ortalaması**	**F**	**p**
RM Faktör 1	2.66e+6	3	885874	7.20	**<.001 (*)**
Rezidü	1.07e+7	87	123101		

Not: Tip 3 kare toplamları

Şekil 16. Beyin sapı$_{max}$ post-hoc test sonuçları



Denek içi etkiler					
RM Faktör 1	**Ort. fark**	**Std. hata**	**Serbestlik derecesi (df)**	**T**	**p$_{Tukey}$**
Varian - TomoT	-313.1	86.9	29.0	-3.604	0.006
Varian - Prowess	-383.9	84.4	29.0	-4.547	**<.001(*)**
Varian - Slicer	-149.8	79.8	29.0	-1.878	0.259
TomoT - Prowess	-70.8	96.4	29.0	-0.734	0.883
TomoT - Slicer	163.3	96.8	29.0	1.688	0.348
Prowess - Slicer	234.1	97.7	29.0	2.397	0.100

Not: Tip 3 kare toplamları

4.5. D_{max} İstatistik Sonuçları

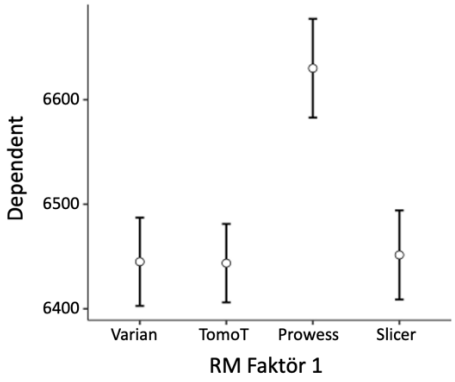
GBM tanılı 30 hasta için Prowess, Varian, Eclipse, Tomotherapy ve Slicer üzerinde gerçekleştirilen 3B konformal radyoterapi planlama sonuçlarına ilişkin D_{max} istatistik verileri Tablo 3.9 ve Tablo 3.10'da verilmiştir.

Tablo 4.5. D_{max} RM Factor 1 analizi

RM ANOVA Denek içi etkiler					
	Kareler toplamı	**Serbestlik derecesi (df)**	**Kareler ortalaması**	**F**	**p**
RM Faktör 1	757121	3	252374	24.8	**<.001 (*)**
Rezidü	884782	87	10170		

Not: Tip 3 kare toplamları

Şekil 17. Dmax post-hoc test sonuçları

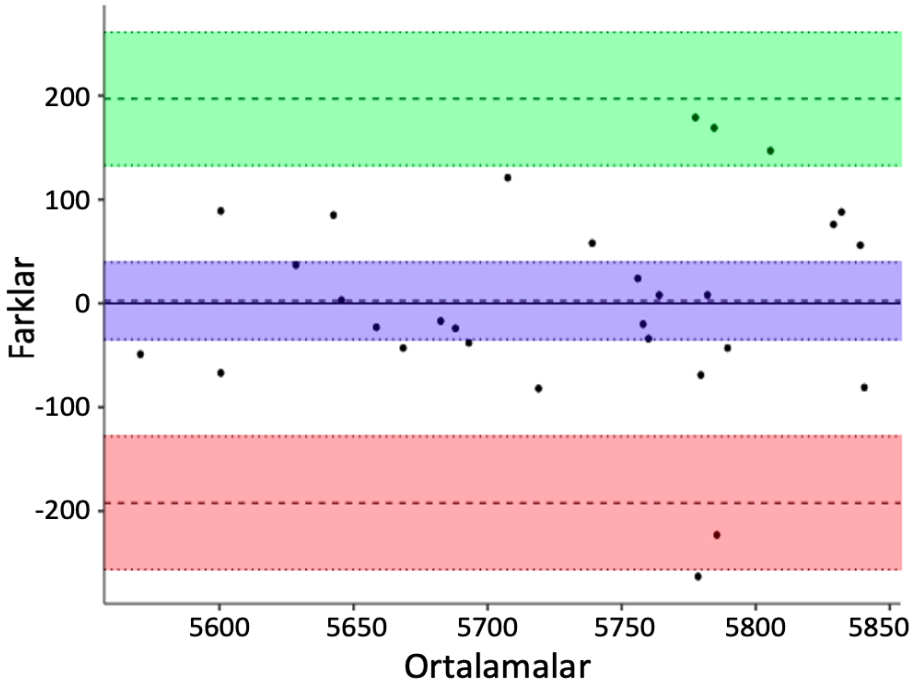


Denek içi etkiler					
RM Faktör 1	**Ort. fark**	**Std. hata**	**Serbestlik derecesi (df)**	**T**	**p_{Tukey}**
Varian - TomoT	1.33	27.0	29.0	0.0495	1.000
Varian - Prowess	-185.03	26.5	29.0	-6.9873	**<.001(*)**
Varian - Slicer	-6.50	12.8	29.0	-0.5072	0.957
TomoT - Prowess	-186.37	31.3	29.0	-5.9551	**<.001 (*)**
TomoT - Slicer	-7.83	26.4	29.0	-0.2964	0.991
Prowess - Slicer	178.53	28.2	29.0	6.3207	**<.001 (*)**

Not: Tip 3 kare toplamları

4.6. Prowess vs. Slicer D_{95} Bland-Altman Analizi

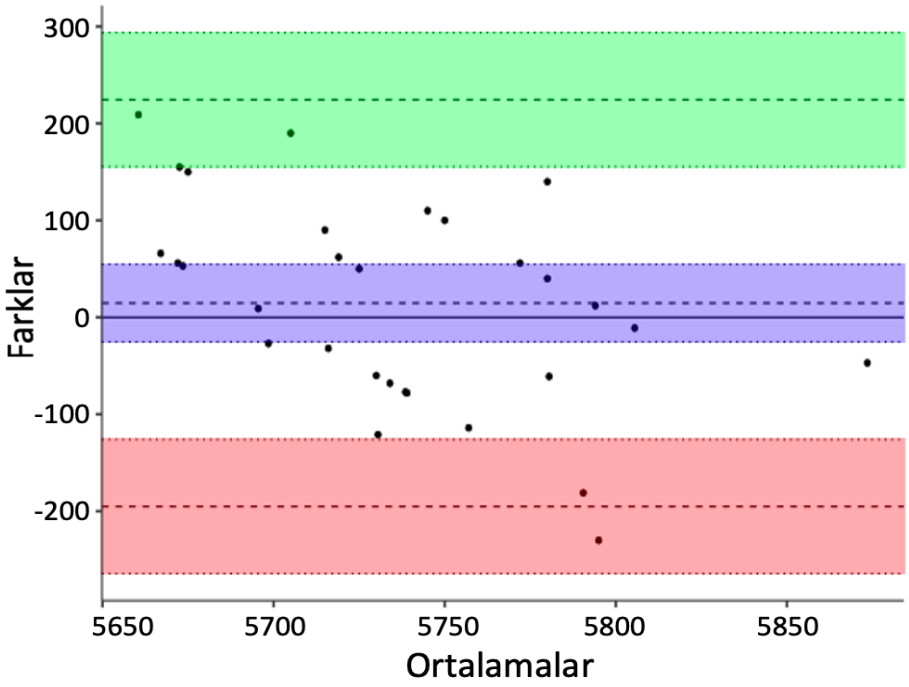
Tablo 4.6. Prowess vs. Slicer D_{95} Bland-Altman analizi sonuçları



		%95 Güven Aralığı	
	Tahmin	**Alt sınır**	**Üst sınır**
Bias (N=30)	2.40	-34.7	39.5
Agreement alt limiti	-192.19	-256.3	-128.1
Agreement üst limiti	196.99	132.9	261.1

4.7. Tomotherapy vs. Slicer D_{95} Bland-Altman Analizi

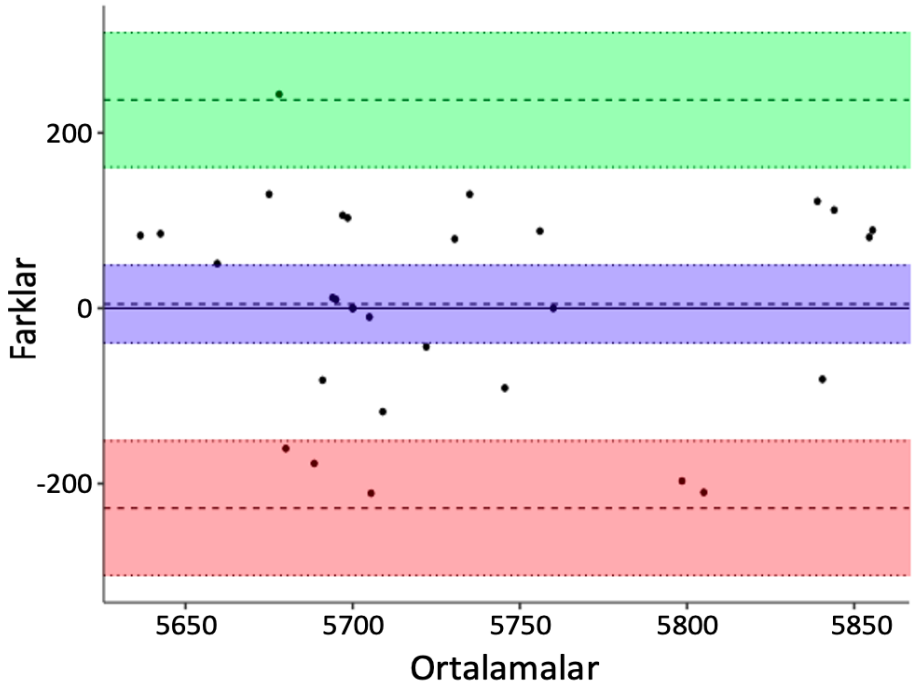
Tablo 4.7. Tomotherapy vs. Slicer D_{95} Bland-Altman analizi sonuçları



		%95 Güven Aralığı	
	Tahmin	**Alt sınır**	**Üst sınır**
Bias (N=30)	14.7	-25.3	54.7
Agreement alt limiti	-195.2	-264.3	-126.1
Agreement üst limiti	224.6	155.5	293.7

4.8. Varian vs. Slicer D_{95} Bland-Altman Analizi

Tablo 4.8. Varian vs. Slicer D_{95} Bland-Altman analizi sonuçları



		%95 Güven Aralığı	
	Tahmin	**Alt sınır**	**Üst sınır**
Bias (N=30)	4.80	-39.6	49.2
Agreement alt limiti	-228.03	-304.7	-151.4
Agreement üst limiti	237.63	161.0	314.3

4.9. İstatistiksel Bulgulara İlişkin Özet Değerlendirme

GBM tanılı 30 hasta için Prowess, Varian, Eclipse, Tomotherapy ve Slicer üzerinde gerçekleştirilen 3B konformal radyoterapi planlama verilerinin Repeated Measures ANOVA sonuçlarına ilişkin olarak:

- D_{95} değeri için, dört farklı yöntem arasında p=0.888 değeri elde edilmiştir; anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 4.1, Şekil 13).
- CI değeri için dört farklı yöntem arasında p=0415 değeri elde edilmiştir; bu bulgu yöntemler değeri elde edilmiştir, anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 4.2, Şekil 14).
- HI değeri için, dört farklı yöntem arasında p<0.001 değeri elde edilmiştir; bu bulgu yöntemler arasında anlamlı farka işaret etmektedir. Ortalama veriler dört yöntem arasında post-hoc analizler üzerinden karşılaştırıldığında, Prowess Panther TPS'in HI değerinin diğer TPS'lere göre yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 4.3, Şekil 15).
- Beyin sapı$_{max}$ değeri için, dört farklı yöntem arasında p<0.001 değeri elde edilmiştir; bu bulgu yöntemler arasında anlamlı farka işaret etmektedir. Ortalama veriler dört yöntem arasında post-hoc analizler üzerinden karşılaştırıldığında, Prowess Panther TPS'in Beyin sapı$_{max}$ değerinin Varian TPS'e göre yüksek olduğu, diğer TPS'lerle arasında bir fark olmadığı görülmektedir (Tablo 4.4, Şekil 16).
- D_{max} değeri için, dört farklı yöntem arasında p<0.001 değeri elde edilmiştir; bu bulgu yöntemler arasında anlamlı farka işaret etmektedir. Ortalama veriler dört yöntem arasında post-hoc analizler üzerinden karşılaştırıldığında, (Tablo 4.5, Şekil 17).

Bland-Altman analizlerinde:

- Prowess-Slicer karşılaştırmasında iki tekniğe göre elde edilen ölçüm sonuçlarının fark ortalamalarının sistematik bir şekilde dağılmadığı, rastgele bir dağılım gösterdiği görülmektedir (Tablo 4.6).
- Tomotherapy-Slicer karşılaştırmasında iki tekniğe göre elde edilen ölçüm sonuçlarının farklarının ortalamalarının sistematik bir şekilde dağılmadığı, rastgele bir dağılım gösterdiği görülmektedir (Tablo 4.7).
- Varian-Slicer karşılaştırmasında iki tekniğe göre elde edilen ölçüm sonuçlarının farklarının ortalamalarının sistematik bir şekilde dağılmadığı, rastgele bir dağılım gösterdiği görülmektedir (Tablo 4.8).

5. TARTIŞMA

Hastaların BT ve MRG verilerinin tanı ve tedavi amaçlı kullanımı temel olarak modelleme esasına dayanmaktadır. BT ve MRG verileri üzerinden EBRT planlanmasının doğru şekilde yapılması, radyasyonun etkileşimi ve doğurduğu sonuçlar açısından büyük önem taşımaktadır. Bunu sağlamak için kullanılan TPS özellikle hastaya doğru dozu güvenli bir şekilde vermek bu sistemlerin genel amacıdır. TPS 'leri bize bu hizmeti sunmaktadır ancak maliyetli sistemler olmaları nedeniyle kurumlar açısından finanslar güçlüklere neden olmaktadırlar. Bu doğrultuda, yazılım maliyetlerinin yüksekliği TPS'lerin kullanılabilirliğini kısıtlayan ana nedenler arasındadır. Bu tez çalışmasında, hâlihazırda var olan açık-kaynaklı (open-source) yazılım yardımıyla oluşturulan modeller kullanılarak 3D-conformal 4 alan tekniği ile yapılan radyoterapi planları kullanılarak açık kaynaklı yazılımların kullanılabilirliğinin, ticari yazılımlar ile karşılaştırma yapılarak değerlendirilmiştir.

BT görüntülerinin TPS' e gönderilmesi ile elde edilen radyasyon dozunun bilgisayar ortamında hesaplanması Radyasyon taşınımına ilişkin açık-kaynak yazılımlar üzerinde gerçekleştirilecek simülasyonların güvenilirliğini doğrulamak için Pencil beam (PB), Collapsed Cone Convolution Superposition (CCCS) gibi çeşitli algoritmalara göre hesaplama yapan ticari yazılımların kullanıldı.

Açık kaynak yazılımlar ile simüle edilen hastalar heterojen dokularda daha iyi sonuçlar veren MC tabanlı algoritma ile yapılan radyoterapi planlarında diğer ticari programlar ile beraber Dmax, D95, CI, HI ve beyin sapı maksimum değerleri incelendi. Yapılan bu çalışmada incelenen dört farklı yöntem arasındaki uyumun araştırılmasında ticari programlar kendi içince kıyasladığımız zaman prowess panther TPS diğerlerine göre yüksek sonuçlar vermiştir. Bu da bizi ideal planda uzaklaştırmaktadır. Açık kaynak yazılımı olan geliştirilebilir Slicer programı ile yapılan planlarda sonuçlar ideale en yakın çıkmış diğer ticari programlarla yapılan istatiksel sonuçlarda ise anlamlı fark çıkmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İncelenen dört yönteme ait gözlem değerleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu gözlemlenmesi ile halihazırda var olan açık-kaynaklı (“open-source”) yazılım yardımıyla oluşturulan 3D-Conformal radyoterapi ile ticari yazılımlardan elde edilen radyoterapi planları arasında pozitif yönlü ve güçlü bir doğrusal ilişki olduğunu ve açık kaynak yazılımı ile yapılan radyoterapi planının alternatifi olduğunu söylemek mümkündür. Bland-Altman analizi sonuçları da bunu doğrulamaktadır. Çalışmanın en önemli sonuçlarından birisi de Slicer programı ile mevcut üç ticari yazılımın arasındaki uyumun belirlenebilir olduğunun bir kez daha vurgulanarak gelecekteki çalışmalarda alternatif bir yaklaşım olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. Slicer RT programı, görüntü güdümlü radyasyon tedavisi araştırmaları için geliştirilmekte olan ücretsiz, açık kaynaklı bir yazılım araç setidir ve RT araştırma iş akışlarını kapsayan ve yeni araştırma araçlarının prototiplerinin oluşturulmasını kolaylaştıran bir program olup “plastimatch” algoritmaları tarafından desteklenmektedir.

KAYNAKLAR

Alexander, A. McGill Monte Carlo Treatment Planning User's Manual. 2011; 133(2):35.

Anderson, B. M., Wahid, K. A., & Brock, K. K. Simple Python Module for Conversions Between DICOM Images and Radiation Therapy Structures, Masks, and Prediction Arrays. Practical Radiation Oncology. 2021; 5-6.

Bakıcıerler A.G., Akgüngör K. Medikal fizikte kullanılan monte carlo simülasyonunun matematiksel temeli. Medikal Fiz.online. 2020; 27-6.

Baradaran, T. C. Out-of-Field Dose to the Eye Lens and Cardiac Implantable Electronic Devices (CIEDs) during VMAT of the prostate. 2018;2-6.

Bauer, J., Chen, W., Nischwitz, S., Liebl, J., Rieken, S., Welzel, T., ... & Parodi, K. Improving the modelling of irradiation-induced brain activation for in vivo PET verification of proton therapy. Radiotherapy and Oncology.2018; 128(1), 101-08.

Beckmann, E. C. CT scanning the early days. The British journal of radiology. 2006; 79(937), 5-8.

Brady, LW, Wazer, DE ve Perez, CA.Perez & Brady'nin radyasyon onkolojisi ilkeleri ve uygulaması. Lippincott Williams ve Wilkins.2013;8.

Cierniak, R. X-ray computed tomography in biomedical engineering. Springer Science & Business Media. 2011;21-62.

Çelik, Z. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapide Conformıty Index (CI), Homogeneıty Index (HI) ve Qualıty of Coverage (QC) Parametrelerinin Hesaplanması ve Hesaplanan Değerlerin Karşılaştırılması (Doctoral dissertation, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü). 2015;15-30.

Dawod, T. Evaluation of collapsed cone convolution superposition (CCCS) algorithms in prowess treatment planning system for calculating symmetric and asymmetric field size. Int J Cancer Ther Oncol. 2015; 3(2)- 8.

DeMarco J.J, Solberg T. D., Smathers J. B. A CT-based Monte Carlo simulation tool for dosimetry planning and analysis. American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 1998; 25(1), 1-11, 10.1118/1.598167.

Du Plessis, F. C. P. Development of a Monte Carlo simulation method for the evaluation of dose distribution calculations of radiotherapy treatment planning systems (Doctoral dissertation, University of the Free State). 1999;40-52.

Durmuş, İ. F., & Atalay, E. D. Monte Carlo, Collapse Cone ve Pencil Beam Algoritmalarının Homojen ve İnhomojen Fantomda Açık Alan Ölçümleri. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2019;5(2), 251-60.

Ekşi, A. Gezi Park Crisis. Journal of Risk Analysis and Crisis Response. 2013; 3(4):158-65.

Ermiş, E., Jungo, A., Poel, R., Blatti-Moreno, M., Meier, R., Knecht, U., ... & Herrmann, E. Fully automated brain resection cavity delineation for radiation target volume definition in glioblastoma patients using deep learning. Radiation oncology. 2020; 15, 1-10.

Jacobson, N. Vascular Bifurcation Detection in Cerebral CT Angiography Using Convolutional Neural Networks and Frangi Filters. 2021;20.

Leimgruber, A., Hickson, K., Lee, S. T., Gan, H. K., Cher, L. M., Sachinidis, J. I., ... & Scott, A. M. Spatial and quantitative mapping of glycolysis and hypoxia in glioblastoma as a predictor of radiotherapy response and sites of relapse. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2020; 47(6), 1476-85.

Liu, R., Zhao, T., & Baradaran-Ghahfarokhi, M. Monte Carlo Techniques in Medical Physics. Radiation Therapy Dosimetry: A Practical Handbook.2021; 211-28.

Ma, C. M., Coffey, C. W., DeWerd, L. A., Liu, C., Nath, R., Seltzer, S. M., & Seuntjens, J. P. AAPM protocol for 40–300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology. Medical physics. 2001; 28(6), 868-93.

Morató, S., Miró, R., Juste, B., Verdú, G., & Santos, A. Monte Carlo dose estimation in patient-specific volume mesh from CT images. In 2016 9th International Congress on Image and Signal Processing, BioMedical Engineering and Informatics (CISP-BMEI).2016; 1590-94. IEEE.

Muller L. , Prusator M., Ahmad S. , Chen Y. A complete workflow for utilizing Monte Carlo toolkits in clinical cases for a double-scattering proton therapy system. J Appl Clin Med Phys. Jan. 2019.;20(1):23-30, 10.1002/acm2.12473

Peeken, J. C., Molina-Romero, M., Diehl, C., Menze, B. H., Straube, C., Meyer, B., ... & Combs, S. E. Deep learning derived tumor infiltration maps for personalized target definition in Glioblastoma radiotherapy. Radiotherapy and Oncology, 138, 166-72.

Pinter, C., Lasso, A., Wang, A., Jaffray, D., & Fichtinger, G. (2012). SlicerRT: radiation therapy research toolkit for 3D Slicer. Medical physics. 2019;39(10), 6332-38.

Prechelt, L. An empirical comparison of c, c++, java, perl, python, rexx and tcl. IEEE Computer. 2000; 33(10), 23-29.

Razi, T., Emamverdizadeh, P., Nilavar, N., & Razi, S. Comparison of the Hounsfield unit in CT scan with the gray level in cone-beam CT. Journal of dental research, dental clinics, dental prospects. 2019;13(3), 177.

Reni, M., Cozzarini, C., Ferreri, A. J., Ceresoli, G. L., Galli, L., Bianchi, A., & Villa, E. A retrospective analysis of postradiation chemotherapy in 133 patients with glioblastoma multiforme. Cancer investigation. 2000; 18(6), 510-15.

Ruder, TD, Thali, Y., Schindera, ST, Dalla Torre, SA, Zech, WD, Thali, MJ, ... & Hatch, GM Hounsfield birimi ölçümleri adli radyolojide ne kadar güvenilirdir? Adli bilimler uluslararası. 2012;220 (1-3), 219-23.

Sarkar, B., Goswami, J., Basu, A., & Sriramprasath, S. Dosimetric comparison of three dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy in high grade gliomas. Polish Journal of Medical Physics And Engineering. 2011;17(2), 75.

Satav, S. K., Satpathy, S. K., & Satao, K. J. A Comparative Study and Critical Analysis of Various Integrated Development Environments of C, C++, and Java Languages for Optimum Development. Universal Journal of Applied Computer Science and Technology. 2011;1, 9-15.

Schröder, L., Stankovic, U., & Sonke, J. J. Long-term stability of Hounsfield unit calibration for cone beam computed tomography. Medical physics. 2020;47(4), 1640-44.

Shaw, E., Kline, R., Gillin, M., Souhami, L., Hirschfeld, A., Dinapoli, R., & Martin, L. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1993; 27(5), 1231-39.

Stern, R. L., Heaton, R., Fraser, M. W., Goddu, S. M., Kirby, T. H., Lam, K. L., ... & Zhu, T. C. Verification of monitor unit calculations for non-IMRT clinical radiotherapy: report of AAPM Task Group 114. Medical physics. 2011; 38(1), 504-30.

Szczepura, K., Thompson, J., & Manning, D. Hounsfield Unit inaccuracy in computed tomography lesion size and density, diagnostic quality vs attenuation correction. In Medical Imaging 2017: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment (Vol. 10136, p. 101361B). International Society for Optics and Photonics. 2017; p. 101361B.

Ulmer, W., & Harder, D. A triple Gaussian pencil beam model for photon beam treatment planning. Zeitschrift für medizinische Physik. 1995;5(1), 25-30.

Vanderstraeten, B., Reynaert, N., Paelinck, L., Madani, I., De Wagter, C., De Gersem, W., ... & Thierens, H. Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT: A comparison of Monte Carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations. Medical physics. 2006;33(9), 3149-58.

Verhaegen, F., Dubois, L., Gianolini, S., Hill, M. A., Karger, C. P., Lauber, K., ... & Georg, D. ESTRO ACROP: Technology for precision small animal radiotherapy research: Optimal use and challenges. Radiotherapy and Oncology. 2018;126(3), 471-78.

Wambersie, A. The international commission on radiation units and measurements. Journal of the ICRU. 2006; 6(1), ii-iii.

Zhang, P., Simon, A., De Crevoisier, R., Haigron, P., Nassef, M. H., Li, B., & Shu, H. A new pencil beam model for photon dose calculations in heterogeneous media. Physica Medica. 2014;30(7), 765-73.

Web kaynağı: http://www.python.org 10 Eylül 2019

Web kaynağı: http://www.slicer.org 10 Eylül 2019

8.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı -Soyadı	Çağla ÇETİNKAYA
Uyruğu	T.C
Medeni Durum	Bekar
Yazışma Adresi	Necmettin Erbakan Üniversitesi Onkoloji Binası Radyoterapi B.

Eğitim Düzeyi	**Mezun Olduğu Kurumun Adı**	**Mezuniyet Mezuniyet Yılı**
Doktora	-	
Yüksek Lisans	Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü	2006
Lisans	Selçuk Üniversitesi Fen - Edebiyat Fak.Fizik Bölümü	2003
Lise	Konya Atatürk Kız Lisesi	1997

İş Deneyimi

Görevi	**Kurum/Görev**	**Süre**
1.Necmettin Erbakan Üniversite Radyasyon Onkolojisi AD. Radyoterapi Bölümü	Sağlık Fizikçisi	2009-…

Yabancı Dil	İngilizce

9.EKLER

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:102	Toplantı Tarihi: 07 Şubat 2020

Karar Sayısı:2020/2301:Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Barkın İLHAN' ın **"Açık kaynak yazılım kullanılarak gerçekleştirilen simülasyonlara dayalı radyoterapi planlaması"** başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 22.01.2020 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Çağla ÇETİNKAYA' nın yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Barkın İLHAN' ın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.
Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.
Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Barkın İLHAN
Yardımcı Araştırmacı: Çağla ÇETİNKAYA